

Stevensi-Johnsoni sündroom

Tiina Prükk¹, Suranga Wickramanayake¹,
Maris Oll² – ¹TÜ Kliinikumi sisekliiniku
nakkusosakond, ²TÜ Kliinikumi silmakliinik

Võtmesõnad: makulo-papuloosne lööve,
vesikulo-bulloosne lööve, silmade kahjustus,
sulfasalasiin

Kirjeldatud on Stevensi-Jonsoni sündroomiga 28aastase noormehe haiguslugu, kes sattus nakkusosakonda leetrite kahtluse tõttu. Noormehel oli reumatoloogi diagnoositud spondülartriidi tõttu määratud sulfasalasiinravi. Kaks nädalat pärast ravi alustamist patsiendi enesetunde halvenes ja nahale ilmus makulo-papuloosne lööve, hiljem vesikulo-bulloossed lööbeelemendid ning lisandus keratokonjunktiviit. Haiguse diagnoos on pandud, arvestades haiguse kliinilist kulgu, naha ja limaskestade muutusi ning arvatavat vallandavat tegurit – sulfasalasiini. Artiklis on ka väike ülevaade sündroomi olemusest, diagnoosimisest ning ravist.

28aastane noormees haigestus 14.05.2004 peavalu ja halva enesetundega. 15.05 ilmus näole ja kätele täpiline lööve, mis laatus, ning seejärel ilmusid vesivillid, palavik tõusis kuni 39 °C. 16.05 käis erakorralise meditsiini osakonnas, kus tehti palavikku alandav süst ning suunati kodusele ravile leetrite kahtluse tõttu. 17.05 patsiendi enesetunde halvenes, palavik püsis 39 °C

piires ning kiirabi hospitaliseeris patsiendi leetrite kahtluse tõttu nakkusosakonda.

Kaebused nakkusosakonda saabudes: peavalu, naha sügelus, kuumatunne, neelamise valulikkus, isutus, maitsetundlikkuse kadumine, keel on "imelik".

Objektiivne leid: näol, kehatüvel, kätel ja jalgadel laatonud makulo-papuloosne lööve, kehatüvel üksikud villilised lööbeelemendid, suulael lööve, kaelal lümfisõlmed ~ 3 cm läbimõõduga, tahhükardia, RR 130/80 mm Hg.

Anamnees. Töötab vaibapuhastusfirmas. On astmaatik, kasutab aeg-ajalt inhalaatorit. Lapsena diagnoositi allergia koera- ja kassikarvade suhtes, kevadel esineb õietolmuallergia. 2004. a aprilli lõpus diagnoosis reumatoloog spondülartriiti (SPA) (HLA B27 positiivne) ja määras raviks sulfasalasiini, mida patsient sai võtta 2 nädalat kuni kirjeldatud haigestumiseni.

Haiguse kliiniline kulgu. Haiglas febrilne palavik püsib kuni 40 °C, juurde on tulnud uusi lööbeelemente, sealhulgas vilje, osa neist on bullad, mädakoldeid ei esine. Kurdab naha sügelemist, esineb rohke süljeeritus, suu avamine on raskendatud. Kaks päeva pärast hospitaliseerimist on patsiendi üldseisund endiselt raske: kurdab unetust, kõrvetisi, urineerimise valulikkust, palavik püsib 39 °C piires. Samas näol lööve tuhmim, villidele on tekkinud koorikud. Peopesad ja jalatallad punetavad ja on turses. 3. haiglapäeval enesetunde parem, kuid kõhul suured bullad (vt foto 1 ja 2). 5. haiglapäeva hommikul patsient

ei saa silmi avada. Laugudel näha väikseid villikesi, epidermolüüsi. Silmad on rähmased. Pärast silmade puhastamist nägemine paraneb. Silmaarsti konsultatsiooni alusel lisatud glükokortikoidhormooni sisaldavad silmatilgad. 8. haiguspäevaks on enesetunne parem, naha sügelust ei ole, isu paranenud, düsuurilised vaevused taandunud, palavik kuni 38 °C. Nägemine on häiritud. Edasi positiivne dünaamika paranemise poole jätkub: kehatemperatuur 37,2 °C, kaelal ja näol nahk paranenud, muudes kehapiirkondades näha veel erinevas staadiumis nahakahjustust. Probleem silmadega püsib. 04.06.2005 palavikuvaba, nahal koorikud, ketendus labakätel ja jalgadel. Nägemine rahuldav, kuid aeg ajalt esineb silmade ees “udu”. Läheb koju

rahuldavas üldseisundis. Edaspidi vajalik silmaarsti konsultatsioon.

Analüüsid: Leu 13,12 x 10⁹/l → 8,67 x 10⁹/l; Er 4,89 x 10¹²/l; Hgb 146 g/l; Tr 159 x 10⁹/l; eosinofiilid 1,2%; basofiilid 0,2%; monotsüüdid 5,1%; lümfotsüüdid 10,0%; neutrofiilid 83,5%; CRV 84 g/l → 230 → 146 → 4; LDH 717 ü/l; Na+ 142 mmol/l; K+ 4,6 mmol/l; kreatiniin 94 mol/l; üldvalk 71 g/l; üld IgE 1187 kU/l (norm < 100 kU/l).

Ravi: tilkinfusioonid 0,9% NaCl ja 5% glükoosi lahusega, parasetamool (lõpp 18.05), diklofenak (lõpp 18.05), prednisoloon 30 mg i/v 18.05 ja 19.05, silmatilgad, silmade ja suu puhastamine, naha hügieen. Patsient lahkus haiglast 18. haiglapäeval paranenult.

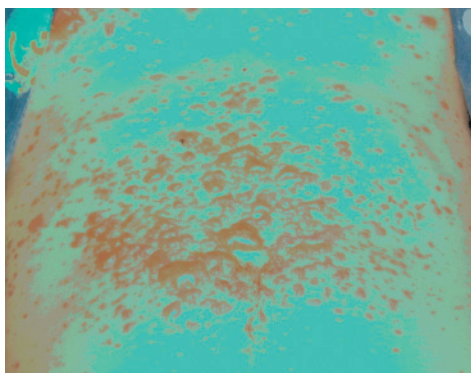


Foto 1. Vesikulo-bulloosne lööve Stevensi-Johnsoni sündroomiga 28 a noormehel.



Foto 2. Naha ketendus Stevensi-Johnsoni sündroomiga 28 a noormehel paranemisaastal.

Esimest korda kirjeldasid ägedat põletikulist vesikulo-bullooset löövet koos limaskestade kahjustusega kahel lapsel 1922. a Stevens ja Johnson (1). Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi (TEN) käsitleti varem kui *erythema multiforme* (EM) eri variante. Nahakahjustuse tüübi ja leviku retrospektiivsel analüüsil ning epidermise irdumise ulatuse alusel eristatakse *erythema multiforme major*'i ja SJSi/TENi kui kahte kliiniliselt erinevat vormi, mis erinevad histopatoloogiliste muutuste ning etioloogia poolest (2). Hiljutised uuringud on näidanud, et SJSil ja TENil on sarnane kahjustuse spekter, erinedes vaid kahjustuse raskuse ning piirkondade poolest (3). SJSi korral on kahjustuse ulatus väiksem, haarates < 10% kehapinnast, TENi korral aga > 30% (4). Esinemissagedus SJSi ja TENi korral on 0,4–1 ning 1–6 juhtu ühe miljoni inimese kohta aastas, suurem vastavalt 1–5% ja 27–40% (4–6).

Etioloogiliselt eristatakse nelja peamist põhjuste rühma: infektsioonid (*herpes simplex*, influentsa, mumps, kassiküünistõbi, *lymphogranuloma venereum*, histoplasmoos, koolera, Epstein-Barri viirus, enteroviirus); ravimid (penitsilliin,

sulfoonamiidid, fenütoin, karbamasepiin, barbituraadid jm); erinevad kasvaja- ja lümfoomid; idiopaatiline põhjus (25–50%) (7, 8). Haiguse patogeneesi ei ole siiani selge. Üheks oluliseks põhjuseks peetakse immuunvastuse düsregulatsiooni (4). Keratinotsüütide hukkamise peamiseks põhjuseks tuuakse apoptoosi, mis viib TENi kujunemiseni (9). Viard kaastöötajatega näitas, et keratinotsüütide apoptoosi vallandab seondumine raku pinnal oleva surmaretseptoriga Fas (CD95) ja tema ligandiga (FasL) (10). Seda ligandit leiti hulgaliselt TENiga haigete seerumist (10). Samas töös näidati, et immuunglobuliini veenisisesena manustamine pidurdas nendel haigetel keratinotsüütide apoptoosi Fas-retseptori blokeerimise kaudu. See tulemus toetab postulaati immuunmehhanismide osast TENi patogeneesis ja seosest MHCga (*major histocompatibility complex*, suurem koesobivuskompleks). See hüpotees pärineb Roujeau'lt 1987. a (11). 2004. a kirjeldas Chun kasautoritega, et inimese leukotsüütide antigeenil HLA-B*1502 on tugev seos karbamasepiinist tingitud SJSi või TENiga (12). Samas puudub universaalne diagnostiline kriteerium (4).

Naha biopsias on TENile iseloomulik ulatuslik keratinotsüütide nekroos, perivaskulaarne lümfotsütaarne infiltratsioon ja epidermise nekroos.

Haigus algab sageli ülemiste hingamisteede põletikunähtudega, mis kestavad kuni 14 päeva. Naha ja limaskestahajustused tekivad äkki ja võivad kesta 2–4 nädalat (6). Tüsistustena esineb kornea haavandumist, eesmist uveiti, panoftalmiiti, söögitoru limaskestahajustust ja striktuure, neerutuubulite nekroosi, neerukahjustust, peenise ja

tupe limaskestast armistumist, hingamisraskust.

Silmaarstid kirjeldavad raskeid tüsistusi silmas, mis põhjustavad eluaegset nägemise puudulikkust (8, 13). Ueta jt andmetel esines silmakahjustust 50–69% juhtudest ning üksikutel esines samal ajal ka küunte eraldumine (8, 14). Autorid leidsid tugeva seose HLA-A*0206 esinemise ja SJSi/TENi ning silma komplikatsioonide vahel, samas HLA-B, HLA-C ja teiste HLA-A alleelide vahel sellist seost ei leitud (8, 14), kuigi on töid, kus viidatakse ka HLA-B osale SJSi/TENi tekkes (12).

Spetsiifiline ravi tänaseni puudub. Haigeid soovitatakse ravida põletusosakonnas (4, 7, 13). Ravis on oluline varajane diagnoos, kahtlaste ravimite kasutamise lõpetamine ja peamiselt toetav, sümptomaatiline ravi (4, 7, 13). Glükokortikosteroidide kasutamisel on vasturääkivaid arvamusi. Üksikutel juhtudel on glükokortikoidraviga saadud positiivseid tulemusi (3, 15). Ülekaalus on aga arvamus, et glükokortikoidide tuleks vältida (3, 7, 13, 16). Viimastel aastatel on hakatud SJSi/TENi ravis kasutama immuunglobuliini 0,4–2,8 g/kg 2–5 päeva (keskmine annus 0,8 g/kg) (4, 7, 10, 13, 15), kuid ka selle ravi tulemuslikkuse kohta on eri arvamusi (13, 17, 18).

KOKKUVÕTE

Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs on harva esinevad sündroomid (1–6 juhtu 1 miljoni inimese kohta aastas). Haiguse diagnoosimisel on olulisel kohal anamnees ning kiire dünaamikaga naha- ning limaskestade muutused. Ravi on peamiselt sümptomaatiline ja soovitatavalt põletusosakonnas.

tiina.prykk@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two children. *Am J Dis Child* 1922;24:526–33.
2. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1019–24.
3. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, et al. Stevens-Johnson syndromes and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:419–36.

4. Huang L-Y, Liao W-C, Chiou C-C, et al. Fatal toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine treatment in a patient who previously had carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Formos Med Assoc* 2007;106:1032-3.
5. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol* 1990;126:43-7.
6. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. USA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.732-3.
7. Anwar MU, Foo IF. An unusual sequelae of Stevens Johnson Syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:975-6.
8. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, et al. Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese. *Am J Ophthalmol* 2007;143:367-8.
9. Paul C, Wolkenstein A, Adle H, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;134:719-4.
10. Viard I, Wehrli Ph, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
11. Roujeau JC, Huynh T, Bracq Ch, et al. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987;123:1171-3.
12. Chun WH, Huang SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
13. Carr DR, Houshmand E, Heffernan MP. Approach to the acute, generalized, blistering patient. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:139-46.
14. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, et al. HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese. *Mol Vision* 2008;14:550-5.
15. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethazone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-8.
16. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:181-200.
17. Brown KM, Silver GM, Halerz M, et al. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil* 2004;25:81-8.
18. Shortt R, Gomez M, Mittman N, et al. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2004;25:246-55.

SUMMARY

Stevens-Johnson syndrome

Stevens-Johnson syndrome, an acute inflammatory vesiculobullous reaction of the skin and mucous membranes is rare, one to two cases per 1 million inhabitants. On May 17, 2004, a 28-year-old man was admitted to the department of infectious diseases, University of Tartu, with the diagnosis of measles. He had high fever, maculo-papular rash, and there were observed a few vesicles as well. The patient has allergy for pollen. Two weeks before he fell ill he had taken sulfazalazine for

spondylarthritis (HLA B27 positive). When rash appeared he stopped the treatment. Skin lesions and mucous eruption progressed approximately during 5 days. Ophthalmologic consultation was needed which allowed to diagnose keratoconjunctivitis. Treatment was supportive. Corticosteroids were only used on the first two days. On the 18th day of admission the patient was discharged in good condition, but ophthalmologic consultation was still recommended.