

Nahahaigused

ESIMENE LASTE JA NOORUKITE STEVENSI-JOHNSONI SÜNDROOMI JA TOKSILISE EPIDERMAALSE NEKROLÜÜSI RAVIJUHEND

Briti Dermatoloogide Ühing (*British Association of Dermatologists*) avaldas kuni 12aastaste laste ja 13–17aastaste noorukite Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) ravijuhendi. Täiskasvanud patsientide SJSi-TENi ravijuhend valmis neil mõni aasta varem.

SJS-TEN on äge raske immuunreaktsioon, mis avaldub lisaks üldsümptomitele valuliku epidermise irdumise ja haavanditega suus, silmades, hingamisteedes, soolestikus ning genitaalide piirkonnas. Irdunud nahapinna ulatuse põhjal jaguneb haigus kolme erineva prognoosiga raskusastmesse: < 10% irdumise puhul on tegu Stevensi-Johnsoni sündroomiga, > 30% puhul toksilise epidermaalse nekrolüüsiga ning 10–30% nahahaaratuse puhul on tegu Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi vahevormiga. Lisaks on juhendis välja toodud erivariant hingamisteede nakkusest põhjustatud lööbe ja mukosiidiga.

Suurbritannias tehtud uurin-gute järgi tabab SJS-TEN 5–6 last ja noorukit 1 miljoni inimese kohta aastas. Suremus on 5–10% ning ellujäänutest 18% kogevad retsiidiive. Haiguse vallandajad võivad lastel olla kas infektsioonid (nt lihtohatise viirusnakkuse retsiidiiv, hingamisteede klamüüdia- ja mükoplasmaintfektsioonid), tarvitatavad ravimid (nt antikonvulsandid, antibiootikumid, vähivahendid) või saadud vaktsiinid. Sarnaselt kulgeb ka äge transplantaadi reaktsioon peremehe vastu.

Peamisteks diferentsiaaldiagnostilisteks seisunditeks on naha stafülokokkeksfoliaatsiooni sünd-

room (*staphylococcal scalded skin syndrome*, SSSS), multiformne erüteem (raske vorm) ja autoimmuunsed villilised haigused. Diagnostiliste raskuste korral on abiks nahabioplaadi histoloogiline uuring.

Kahtlusalus(t)e ravimi(te) tarvitamise kohene katkestamine vähendab suremust. Lastel on tähtis ära tunda reaktsiooni käivitajana ka infektsioon, sest adekvaatne infektsioonivastane ravi parandab ühelt poolt prognoosi, teisalt aga kaasneb nakkusliku vallandajaga suurem tõenäosus reaktsiooni kordumiseks.

Prognoosi seisukohalt ja pikaajaliste tüsistuste ennetamisel on võtmetähtsusega parim toetav ravi osakonnas, kus on korraldatav erinevate spetsialistide koostöö kõigi ähvardavate tüsistuste äratundmiseks ja adekvaatseks raviks; peamiselt peetakse silmas hapra naha ja nahapuudulikkuse ravi kogemusega laste intensiivraviosakonda. Eraldi on rõhutatud võimalikult varase silmakahjustuse käsitlemise otsustavust.

Praegu ei ole piisavalt tõendeid, mis toetaksid mõne immuunsupressandi kasutamist laste ja ka täiskasvanute SJSi-TENi puhul. Juhendis on toodud välja teadaolevad andmed ravi kohta süsteemsete glükokortikoidide, veenisise immuunglobuliini ja tuumori nekroosifaktori (TNF) blokaatoritega. Haiguse pikaajaline käsitlus hõlmab patsientide ja nende pereliikmete toetamist toimetulekuks tüsistustega, mh silma-, naha- ja psüühikaprobleemidega.

REFEREERITUD

McPherson T, Exton LS, Biswas S, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol* 2019;181:37–54.

Kommentaari

Nagu paljude haruldaste seisundite puhul, pole ka Stevensi-Johnsoni

sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi korral häid uuringuid, milles oleks võrreldud üht ravimeetodit teisega. Seega koguneb enamik tõendusest avaldatud haigusjuhtude kirjeldustest. Soovitustes on kohandatud täiskasvanud patsientide ravijuhendit ning tuginetud ekspertide arvamusele ja konsensusotsustele. Segadust suurendab tõik, et varasemates töödes võivad multiformse erüteemi limaskestade haaratusega vormid olla klassifitseeritud kui Stevensi-Johnsoni sündroom.

Laste Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs erineb täiskasvanute omast selle poolest, et on sageli tingitud infektsioonist, on parema prognoosi ja suurema retsiidiveerumisriskiga. Laste puhul pole haiguse raskusastme ja ravi tõhususe valideeritud mõõdikuid. Ravijuhendis on välja toodud ka muud lüngad teadmistes ja tõenduses ning nendest lähtuvad soovitused edasiseks uurimistööks.

ARVUTIALGORITMID VÕIVAD DERMATOSKOOPILISTE PILTIDE JÄRGI KLAS-SIFITSEERIDA PIGMENT-MOODUSTISI TÄPSEMINI KUI INIMESED

2018. aastal korraldatud avatud veebipõhises uuringus paluti rahvusvahelise dermoskoopiaühingu (*International Dermoscopy Society*) liikmetel anda hinnangud pigmentlesioonide dermoskoopilistele piltidele, mis olid koondatud 30 pildiga komplektidesse, mis omakorda olid juhuslikustatult valitud 1511 pildiga andmebaasist. Osales 511 arsti 63 riigist, neist 283 olid dermatoloogid, 118 dermatoloogia residendid ja 83 perearstid. Vastused jaotati 7 eeldefineeritud rühma: intraepiteliaalne vähk, basalioom, healoomulised keratinotsüütlesioonid, dermatofib-

room, melanoom, pigmentneevus, vaskulaarne lesioon. Arstide vastuseid võrreldi kolme kõige paremini töötanud masinalgoritmi tulemustega (algul oli uuringusse haaratud 137 algoritmi, mis n-ö treeniti välja 10 015 pildi põhjal).

Vähemalt 10aastase dermatoskoopiakogemusega 27 ekspertarsti andsid 30 pildiga komplektis keskmiselt 18,8 õiget vastust ja 3 parimat algoritmi keskmiselt 25,4 korrektset vastust (keskmine erinevus 6,65; 95% usaldusvahemik (uv) 6,06–7,25). See erinevus oli küll oluliselt väiksem piltide seas, mida ei olnud eelnevalt algoritmide väljatreenimiseks kasutatud.

REFEREERITUD

Tschandl P, Codella N, Akay BN, et al. Comparison of the accuracy of human readers versus machine-learning algorithms for pigmented skin lesion classification: an open, web-based, international, diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20:938–47.

Kommentaari

Dermatoskoopia parandab oluliselt nahamoodustiste diagnoosimise spetsiifilisust ja tundlikkust võrreldes palja silmaga hindamisega. See on kriitilise tähtsusega eeskätt melanoomi varaseks avastamiseks, aga ka asjatute ekstsisioonide vähendamiseks. Dermatoskoopilise leiu tõlgendamine on suuresti subjektiivne ning nõuab spetsiifilist väljaõpet ja igapäevast kasutamist.

Ehkki kirjeldatud uuringus oli tehisintellekt pea igas aspektis inimesest parem, peab esiteks arvestama, et tegu on siiski simulatsiooniga. Kliinilises töös suurendab diagnostilist täpsust see, kui arst saab hinnata lesiooni juures ka teisi aspekte nagu patsiendi vanust, ülejäänud nahamoodustisi, lesiooni asukohta ja arengut ning palpeerida lesiooni.

Teiseks on patsiendi käsitlemisel erineva kaaluga, kas pahaloomulist protsessi peetakse healoomuliseks või vastupidi. Lisaks võib päris elus olla üsna sama tulemus, kui lesiooni peetakse melanoomi asemel basaliomiks või vastupidi, sest mõlema puhul järgneb üldjuhul

ekstsisioon või vähemalt biopsia. Kui ka kõnealusel uuringus jagati vastused kaheks – pahaloomulised ja healoomulised protsessid –, siis inimeste ja tehisintellekti erinevus täpsuses taandus.

Tehisintellekti kasutamine diagnoosimisel on kindlasti suure potentsiaaliga, aga enne kliinilise praktikasse juurutamist vajab see mitmekülgset valideerimist suurtes prospektiivsetes uuringutes.

AKTIINILISE KERATOOSI PUHUL NN VÄHIVÄLJALE SUUNATUD RAVIMEETODITE TÕHUSUSE VÕRDLU

Aastatel 2014–2017 haarati Hollandis uuringusse 624 patsienti, kelle esines peapiirkonnas 25–100 cm² alal vähemalt 5 aktiinilist keratoosi. Patsiendid jagati juhuslikustatult 4 rühma, saamaks vähiväljale suunatud ravi vastavalt

- 5% fluorouratsiilkreemiga;
- 5% imikvimoodkreemiga;
- metüülaminolevulinaadi fotodünaamilise raviga;
- 0,015% ingenoolmebutaatgeeliga.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide hulk, kellel 12 kuud pärast ravi lõppu oli aktiiniliste keratooside arv vähemalt 75% väiksem kui enne ravi. See tulemus oli suurim 5% fluorouratsiilkreemiga ravitute rühmas (75%; 95% uv 67–81) ning oluliselt väiksem teistes rühmades: imikvimoodravi saanutel 54% (95% uv 45–62), fotodünaamilist ravi saanutel 38% (95% uv 30–45) ja ingenoolmebutaatravil 29% (95% uv 22–36).

REFEREERITUD

Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2019;380:935–46.

Kommentaari

Aktiiniline keratoos on väga levinud seisund: seda esineb elu jooksul enam kui 50%-l valgenahalisest rahvastikust. Seni pole üheselt arusaamisele jõutud, kas tegu on

prekantseroosi või *in situ* kartsinoomiga. Hinnanguliselt progresseerub aastas 0,1% aktiinilistest keratoosidest lamerakkvähiks, aga osa koldeid regresseerub spontaanselt. Samas tekib umbes 40% lamerakkvähkidest eelnevate muutusteta nahale.

Silmaga nähtav keratoos on üksnes jäämäe tipp, sest ka ümbritsevas nahas leidub düsplastilisi rakke, mistõttu kogu aktiinilise kahjustuse piirkonda nimetatakse vähiväljaks. Kui üksikute aktiiniliste keratooside raviks saab edukalt rakendada krüokirurgilist sekkumist, siis vähivälja ravimeetodid on suunatud mitmete lähestikku asuvate aktiiniliste keratooside üheaegseks raviks ning ümbritsevas nahas uute kollete kujunemise ennetamiseks.

Dermatoloogias pole just palju juhuslikustatud uuringuid, milles oleks omavahel võrreldud n-ö õlg öla kõrval kasutusel olevaid ravimeid või ravimeetodeid. Nüüd on lisandunud üks tänuväärne uurimus, mis peaks aitama koos patsientidega ravivalikuid teha. Kahjuks on Eestis kõigi kirjeldatud nn vähivälja ravimite ja meetodite kättesaadavus väga halb.

USTEKINUMABIL VÕIB OLLA KOHT AUTOSOOM-RETSESSIIVSE KONGENITAALSE IHTÜOOSI RAVIS

Austraalia arstiteadlased on kirjeldanud poissi, kellel oli homosügootselt *NIPAL4* geenidefektist tingitud ihtüoos ja kaasuv artropaatia. 16 kuu vanuses kujunes patsiendil lisaks nahakuivusele erütrodermia, mis ei allunud ravile paiksel manustatud glükokortikoididega ega süsteemse retinoidiga ning tema põhiraviks jäi baaskreemide kasutamine. 4 aasta vanuses tekkis tal suurte liigeste artriit, mis ei paranenud ei mittesterooidsete põletikuvastaste ainete ega metotreksaadiga ravimisel, mistõttu alustati ravi adalimumabiga (TNF-alfa vastane antikeha). Seepeale

liigesepõletik taandus kiiresti ja osaliselt paranes ka naha seisund. Mittetäieliku ravivastuse tõttu vahetati ravim välja ustekinumabi vastu (IL-12/23 vastane antikeha), millega ravi jätkamisel annuses 1,5 mg/kg iga 8 nädala järel taandus punetus täielikult (psoriaasi puhul on manustamine üldjuhul 0,75 mg/kg 12 nädala tagant). Nüüdseks on patsient 9aastane, tema liigesehaigus ei ole ägenenud ja püsima on jäänud nahakuivus, mis on ohjatatav baaskreemidega.

REFEREERITUD

1. Poulton C, Gratton D, Murray K, Baynam G, Halbert A. Autosomal recessive congenital ichthyosis due to homozygous variants in NIPAL4 with a dramatic response to ustekinumab. *Pediatr Dermatol* 2019; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pde.13995>.

2. Paller AS, Czarnowicki T, Renert-Yuval Y, et al. The spectrum of manifestations in desmoplakin gene (DSP) spectrin repeat 6 domain mutations: immunophenotyping and response to ustekinumab. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:498–505.

Kommentaar

Autosoom-retsessiivne kaasasündinud ihtüoos on rühm geno- ja fenotüübilt erinevaid haigusi. Raskete ihtüooside ravivõimalused pole kaugeltki rahuldavad: kui nahakuivust ja ketendust saab leevendada pehmendavate baaskreemide, keratolüütikumide ja retinoidide suukaudse manustamisega, siis haiguse erüthrodermiline pool nende ravimeetoditele hästi ei allu.

Varem on kirjeldatud ustekinumabi edukat kasutamist kahel ihtüoosiga lapsel, kellel esinesid

mutatsioonid desmoplakiini geeni *spectrin repeat 6* domeenis. Need juhud tõestavad, et Th17/IL-23 rada on haiguste patogeneesis päriselt oluline. Haruldaste nahahaiguste immuunfenotüüpide selgitamine võimaldab täpsemalt sihitud ravimite väljatöötamist praegu kasutusel olevate laiatoimeliste immuunsuppressantide asemel.



Annika Volke – TÜ Kliinikumi nahahaiguste kliinik, Tü nahahaiguste kliinik

Varakult alustatud ravi traneksaamhappega parandab ajutraumaga haigete prognoosi

Hinnanguliselt saab igal aastal ajutrauma umbes 60 miljonit inimest maailmas ja see arv suureneb pidevalt. Lisaks vahetult traumast tingitud ajukoe kahjustuse raskusele mõjutab nende haigete prognoosi intrakraniaalsete verevalumite tekke võimalus esimestel traumajärgsetel päevadel. Üldtuntud arusaamade kohaselt on ajutraumaga haigete ravis oluline kontrollida, ega ei ole tekkinud koljusisest verevalumit. Eesmärk on hoida ära ka arteriaalset hüpotooniat ja hüpokseemiat.

Rahvusvahelises 29 riigi 175 haigla osavõtul tehtud juhuslikustatud platseeboga kontrollitud uuringus analüüsiti, kuidas ajutrauma ägedas perioodis alus-

tatud ravi antifibrinolüütilise toimega ravimi traneksaamhappega mõjutab nende haigete prognoosi. Vaatluse all oli 12 737 ajutraumaga haiget, kel esimese 3 tunni möödudes traumast oli Glasgow' koomaskaala (GKS) skoor 12 punkti või vähem või kel kompuutertomograafilisel uuringul tuvastati intrakraniaalne verdumine. Neist 50,3% said pärast juhuslikustamist raviks 1 g traneksaamhapet veenisisesi ja seda korraldi 8 tunni möödudes, ülejäänud haiged moodustasid platseeborühma.

Andmete analüüsil ilmnes, et esimese 3 tunni jooksul traneksaamravi saanud patsientidest suri 1 kuu jooksul pärast traumat 18,5% ja platseeborühma patsientidest 19,8%. Kui ravitud haigete rühmast arvati välja üliraske ajutraumaga patsiendid (GKS 3 või vähem), oli esimese 3 tunni jooksul raviga alustatud haigete rühmas

suremus 12,5%, platseeborühmas aga 14%. Võrreldes platseeboravimit saanutega ei mõjutanud hiljem kui 3 tunni jooksul alustatud ravi traneksaamhappega haigete prognoosi. Veresoonte oklusioonist tingitud isheemilisi tüsistusi esines mõlemas vaatlusaluste rühmas harva ja ühesuguse sagedusega (riskisuhe 0,98).

Autorid järeldavad, et võimalikult varakult alustatud ravi traneksaamhappega vähendab kerge ja mõõduka raskusega ajutraumaga haigetel intrakraniaalsete verdumiste riski ja parandab haiguse prognoosi.

REFEREERITUD

1. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1713–1723.
2. Cap AP. CRASH-3: a win for patients with traumatic head injury. *Lancet* 2019;394:167–168.

LÜHIDALT