

BÖLÜM 28

VEZİKÜLOBÜLLÖZ REAKSİYONLAR

Özge KANGALLI BOYACIOĞLU¹

STEVENS JHONSON SENDROMU (SJS), TOKSİK EPİDERMAL NEKROLZİS (TEN), AGEP

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN), yaygın olarak ilaçlarla tetiklenen, yoğun nekroz ve epidermisin ayrılması ile karakterize edilen şiddetli mukokutanöz reaksiyonlardır (1). SJS ve TEN yüksek morbidite ve mortaliteye sahip hastalıklardır. Çoğunlukla ilaçlar, nadiren enfeksiyonlar tarafından tetiklenir. İmmün sistem aracılı mukokutanöz exfoliyatif lezyonlar ve multiorgan tutulum ile seyreder(2). Mukoza zarları, hastaların yüzde 90'ından fazlasında, genellikle iki veya daha fazla farklı bölgede (oküler, oral ve genital) etkilenir.

Epidemiyoloji

Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve SJS/TEN için insidans

tahminleri yılda milyon kişi başına iki ila yedi vaka arasında değişmektedir (3). SJS/TEN her yaşta ki hastada ortaya çıkabilir. Kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır ve erkek/kadın oranı yaklaşık 1:2'dir(4). SJS/TEN'li hastalar arasındaki genel ölüm oranı yaklaşık yüzde 30'dur ve SJS için yaklaşık yüzde 10'dan TEN için yüzde 50'ye kadar değişmektedir. Ölüm, hastalık başlangıcından bir yıl sonrasına kadar artmaya devam eder.

Etiyoloji

İlaçlar, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda Stevens-Johnson sendromu /toksik epidermal nekrolizin (SJS/TEN) önde gelen tetikleyicisidir. SJS/TEN riski tedavinin ilk sekiz haftasıyla sınırlı gibi görünmektedir. Daha uzun süre kullanılan ilaçların SJS/TEN nedeni olması olası değildir. Reaksiyon başlangıcından önceki tipik maruz kalma süresi, ilacın ilk sürekli kullanımından sonraki dört gün ila dört haftadır(5,6). Çocuklarda, SJS/

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, ozgekangalli@gmail.com



bir ila iki hafta sonra kendiliğinden düzelir.

Histopatoloji

AGEP'nin histolojik özelliği süngerimsi bir subkorneal ve/veya intraepidermal püstüllerdir. Diğer özellikler arasında papiller dermiste belirgin bir ödem, tek keratinositlerin nekrozu ve perivasküler vurgulu nötrofillerin yüzeysel, interstisyel ve orta dermal inflamatuvar infiltratı yer alır. Eozinofiller genellikle püstüllerde veya dermiste görülür. (35,36)

AGEP tipik olarak, düzinelerce ila yüzlerce foliküler olmayan, steril, toplu iğne başı büyüklüğünde püstüllerin, fleksural vurgulu ödematöz eritem zemininde hızlı gelişimi ile kendini gösterir. Erüpsiyon genellikle rahatsız edici ilacın uygulanmasından birkaç saat ila birkaç gün sonra ortaya çıkar. Erüpsiyon genellikle yüzde veya intertriginöz alanlarda başlar ve hızla gövdeye ve uzuvlara yayılır ve yaygın veya yamalı bir dağılım gösterir. Püstüler döküntüye bazen yüzde ödem ve purpura (özellikle bacaklarda), atipik hedef lezyonlar, kabarcıklar veya veziküller gibi spesifik olmayan lezyonlar eşlik eder. Şiddetli AGEP vakaları, yüzeysel erozyonlar ve Stevens-Johnson sendromu / toksik epidermal nekrolize (SJS/TEN) benzer bir klinik tablo ile sonuçlanan atipik hedef lezyonlar ve birleşen püstüllerle ortaya çıkabilir. Mukoza zarlarının tutulumu olağandışıdır ve mevcut olduğunda, dudakların erozyonları ile sınırlıdır. Akut faz sırasında, 38°C'nin üzerinde ateş, nötrofil sayısı >7000/microL olan lökositoz ve hafif eozinofili sıklıkla mevcuttur. AGEP'de organ tutulumu yaygın değildir

AGEP tanısı için klinik ve laboratuvar kriterleri aşağıdaki gibidir:

- İlaç tedavisine başladıktan birkaç saat veya gün sonra ateşli ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) püstüler erüpsiyonun hızlı gelişimi
- Arka planda ödematöz eritem üzerinde düzinelerce ila yüzlerce toplu iğne başı büyüklüğünde, foliküler olmayan püstüllerin klinik bulgusu

Belirgin nötrofili ($>7000/\text{microL}$) ile lökositoz

- Bakteriler için püstüler yayma ve kültür negatif

- İlacın kesilmesinden sonra döküntülerin hızlı çözülmesi

AGEP tanısını destekleyen histolojik özellikler şunları içerir

Kornea içi veya subkorneal süngerimsi püstüller

- Püstüllerde veya dermiste eozinofiller
- nekrotik keratinositler
- Nötrofiller açısından zengin yüzeysel, interstisyel ve orta dermal infiltrat
- Kıvrımlı, genişlemiş kan damarlarının olmaması

Yama testi – Bir veya birden fazla şüpheli ilaçla yama testi, AGEP'nin nedenini belirlemede faydalı olabilir. (37,38) Yama testi genellikle hastalığın çözülmesinden dört ila altı hafta sonra yapılır. Pozitif bir test, şüpheli bir ilacın AGEP'nin nedeni olduğunu doğrulayabilir. Bununla birlikte, olumsuz bir sonuç, belirli bir ilacın nedensel ajan olduğunu dışlamaz. Pozitif yama testi reaksiyonları, test edilen ilaçlara ve spesifik şiddetli ilaç reaksiyonu tipine bağlı olarak vakaların yüzde 18 ila 58'inde meydana gelebilir (39,40)

Prognoz

AGEP, iyi prognoza sahip, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. İlacın geri bırakılması, destekleyici bakımı ve kaşıntı ve cilt iltihabının semptomatik tedavisini içerir. Neden olan ajana yeniden maruz kalma, başka bir AGEP epizodunu indükleyebileceğinden, hastalara sorun yaratan ilaçtan kaçınmaları konusunda tavsiyelerde bulunulmalı ve kendilerine soruna neden olan ilacın jenerik ve marka adlarının yazılı bir listesi verilmelidir

KAYNAKLAR

1. Stern RS, Divito SJ. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology-Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done. *J Invest Dermatol* 2017; 137:1004.
2. Bilgir F. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz. Çildağ S, editör. İmmünolojik ve Alerjik Deri Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. P.57-62.
3. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, et al. Almanya'da eritema eksudativum multiforme majus, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizin epidemiyolojisi



- (1990-1992): popülasyona dayalı bir kayıt sisteminin yapısı ve sonuçları. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:769
4. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, et al. Stevens-Johnson sendromlu ve toksik epidermal nekrolizli bir hasta kohortunun kapsamlı sağkalım analizi. *J Invest Dermatol* 2013; 133:1197.
 5. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88:60.
 6. Mockenhaupt M, Dunant A, Paulmann M, et al. Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis in Europe: Analysis of 10 Years regiscar-Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25(Suppl 3):3.
 7. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009; 123:e297.
 8. www.fda.gov/Safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm363519.htm (Accessed on August 05, 2013).
 9. Correia O, Delgado L, Ramos JP, et al. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol* 1993; 129:466.
 10. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1209.
 11. Wei CY, Chung WH, Huang HW, et al. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1562.
 12. Rzyany B, Hering O, Mockenhaupt M, et al. Eritema eksudativum multiforme majör, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizli hastaların histopatolojik ve epidemiyolojik özellikleri. *Br J Dermatol* 1996; 135:6.
 13. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272.
 14. Bircher AJ. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209:201.
 15. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:173.e1.
 16. Valeyrie-Allanore L, Roujeau JC. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS (Eds), McGraw-Hill Medical, 2012 Vol 1, p.439.
 17. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:1039.
 18. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(4):419-456. doi:10.1016/S1081-1206(10)61112-X
 19. Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, Roujeau JC, Revuz J, Paniel BJ. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol.* 1998;91(2):283-287. doi:10.1016/s0029-7844(97)00596-6
 20. Hart R, Minto C, Creighton S. Vaginal adhesions caused by Stevens-Johnson syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2002;15(3):151-152. doi:10.1016/s1083-3188(02)00146-8
 21. Wilson EE, Malinak LR. Vulvovaginal sequelae of Stevens-Johnson syndrome and their management. *Obstet Gynecol.* 1988;71(3 Pt 2):478-480.
 22. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(6 Pt 1):1039-1058. doi:10.1016/0190-9622(90)70333-d
 23. Westly ED, Wechsler HL. Toxic epidermal necrolysis. Granulocytic leukopenia as a prognostic indicator. *Arch Dermatol.* 1984;120(6):721-726. doi:10.1001/archderm.120.6.721
 24. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149-153. doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x
 25. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol.* 1987;123(9):1160-1165. doi:10.1001/archderm.123.9.1160
 26. Jordan MH, Lewis MS, Jeng JG, Rees JM. Treatment of toxic epidermal necrolysis by burn units: another market or another threat?. *J Burn Care Rehabil.* 1991;12(6):579-581. doi:10.1097/00004630-199111000-00015
 27. Struck MF, Illert T, Schmidt T, Reichelt B, Steen M. Secondary abdominal compartment syndrome in patients with toxic epidermal necrolysis. *Burns.* 2012;38(4):562-567. doi:10.1016/j.burns.2011.10.004
 28. de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, et al. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2014;42(1):118-128. doi:10.1097/CCM.0b013e31829eb94f
 29. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):187.e1-204. doi:10.1016/j.jaad.2013.05.002
 30. Roujeau JC. Immune mechanisms in drug allergy. *Allergol Int.* 2006;55(1):27-33. doi:10.2332/allergolint.55.27
 31. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death?. *Arch Dermatol.* 2000;136(3):323-



327. doi:10.1001/archderm.136.3.323
32. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol*. 2010;20(4):425-433. doi:10.1684/ejd.2010.0932
33. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28(3):113-119. doi:10.1034/j.1600-0560.2001.028003113.x
34. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991;127(9):1333-1338
35. Burrows NP, Russell Jones RR. Pustular drug eruptions: a histopathological spectrum. *Histopathology*. 1993;22(6):569-573. doi:10.1111/j.1365-2559.1993.tb00178.x,
36. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J; EuroSCAR and RegiSCAR study group. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: a study of 102 cases. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1245-1252. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09967.x
37. Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol*. 2003;139(9):1181-1183. doi:10.1001/archderm.139.9.1181, 38.Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):291-296. doi:10.1097/ACI.0b013e32833aa54d
39. Pinho A, Coutinho I, Gameiro A, Gouveia M, Gonçalves M. Patch testing - a valuable tool for investigating non-immediate cutaneous adverse drug reactions to antibiotics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):280-287. doi:10.1111/jdv.13796,
40. Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):555-562. doi:10.1111/bjd.12125