

TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZİSE DÖNÜŞEN BİR STEVENS-JOHNSON SENDROMU VAKASI

Dr. Gülten Gürel (x)

Dr. Ahmet Çalık (xx)

Dr. Melahat Aksoy (xxx)

ÖZET

Akut başlaması ateşli, döküntülü hastalıklarla karışması ve nadir rastlanan bir hastalık olması, toksik epidermal nekrolizis ile beraber görülmesi sebebi ile Stevens-Johnson sendromlu bir vaka takdim edildi. Sendromun etyolojisinde ilaca karşı hipersensitivite, viral enfeksiyon, bilhassa herpes virusunun rol oynadığı düşünüldü. Steroid tedavisi ile hastanın deri lezyonları tamamen iyileşti Cilt soyulmaları yönünde toksik epidermal nekrolizise benzerlik gösteren vakanın, aşırı hipersensitivite dolayısıyla Stevens-Johnson sendromunda da cilt soyulmaları olması muhtemel olacağı ve bu yönden vakamızın enteresan olduğu üzerinde duruldu veliteratür gözden geçirildi.

GİRİŞ

Stevens-Johnson sendromu göz, deri ve mukoz membranlardaki polimorf karakterde döküntüler, ateş ve sistemik toksik bulgularla karakterize bir sendromdur (12,15,19). Bu sendrom ilk defa 1860 yılında Hebra ve Bazin tarafından tarif edilmiştir (19). Hastalık antijen-antikor reaksiyonu neticesi bir hipersensitivite reaksiyonu olarak da düşünülmektedir (12). Bu hastalığa, major ecto dermosis erosiva pluriorificialis ismi de verilmiştir. 1922'de Stevens-Johnson'un yüksek ateş, stomatit, ciltte döküntüler ve göz lezyonları ile beraber olan vakalarının ayrı bir klinik tablo olduğunu neşretmeleri üzerine hastalık

(x) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Çocuk Kliniği Doçenti,

(xx) Aynı Klinik Asistanı

(xxx) Aynı Klinik Uzman Asistanı

bu isimle tanınmaktadır (12,13) Bugün sendromu eritme multiforme eksudativumun major bulgulara sahip klinik formu olarak niteleyenler mevcuttur (12).

Genellikle çocuklarda ve gençlerde görülen etyolojisinde birçok faktörlerin suçlandığı bu sendrom daha çok ilk ve Sonbahar aylarında görülür.

Erkeklerde kızlardan daha sık rastlanır. Akut başlaması, hastanın ağır görünüşü döküntülü ve ateşli hastalıklarla karışması ve nedir görülen bir sendrom olması sebebi ile kliniğimizde teşhis ettiğimiz bir vakayı yayınlamayı uygun gördük.

Vaka: G.B., 2 yaşında kız çocuğu, (protokol No. 13725), yüksek ateş, yüz ve vücudundaki yaygın döküntüler, ciltte yer yer soyulmalar, dalgınlık, şikayetleri ile yatırıldı.

Hikâyesi: Bir hafta önce birden ateşinin yükseldiği iki defa kustuğu annesi tarafından bir adet aspirin verildiği ateşinin düşmemesi üzerine doktora götürüldüğü iki adet ismini bilmedikleri şurup verildiği bir müddet kullandıkları fayda görmedikleri bogazının ağrıdığı, 5 ün önce sol yanağında bir sivilce olduğu bilâhère bütün yüzünde vücudunda kırmızı döküntüler meydana geldiği döküntülerin bullöz vasıf aldığı ve daha sonra cildinde yer yer soyulmalar, ağız etrafında kabuklanmalar ağız içinde yaralar olduğu, göz kapakların şiştiği, ışığa bakamadığı, gözlerinden cerahatlı akıntı gelmeye başladığı, çok huzursuzlaştığı birgün evvel iyice dalgınlığı hiç bir şey yemediği öğretildi.

Öz ve soy geçmişinde kayda değer bir özellik yoktu. Aile allerji tarif etmiyordu.

Fizik Muayene: Ateş 38.7 C, Nabız 88/dak., solunum 21/dak., T.A.: 80/40 mmHg., Ağırlık 14 kg (%3), Boy 95 cm (%10) idi.

Genel-Durum: Ağır bir hasta görünümünde idi. Huzursuz vücuduna el dokundurtmuyor, kıpırdamadan yatıyordu. Şuur açık, zaman zaman dalgınlığıyordu. Göz kapakları ödemli, fotofobi mevcut, konjonktivalar hiperemik, yeşilimsi, sarı bol miktarda akıntı mevcuttu. Sol yanakta, hepes burunda akıntı, burun delikleri ve ağız etrafında kabuklanmış lezyonlar mevcuttu (Resim:1). Ağız mukozası hiperemik ufak ülseratif lezyonlar vardı. Tonsiller hiperemik hipertrofik ve üzerlerinde psödomembranlar mevcuttu,

Saçlı deri hariç yüzde, ekstremitelerde ve bütün vücutta değişik büyüklükte makulopopüler döküntüler, vezikül ve büller mevcuttu. Ciltte yer yer soyulmalar vardı (Resim 2). Soyulan cildin altındaki deri yanık manzarasında idi.

Laboratuvar Bulguları:

İdrar: normaldi. Kültürde üreme olmadı.

Kan: Hb % 10.8 gr., BK: 18000 mm³, periferik yaymada: 75 parçalı, 2 monosit, 23 lenfosit tesbit edilirdi. Eritrositler normokrom normositerdi, Trombositler kümeler halindeydi.

Serebrospinal sıvı normaldi. Kan şekeri % 65 mg. idi. Boğaz kültüründe beta hemolitik-streptokok ve neisseria üredi. Direk tetkikte difteri basili görülemedi. Löflere ekimde üreme olmadı. Bül sıvısı, burun akıntısı, kan kültüründe üreme olmadı. Gözden alınan akıntıda stafilokok koagulaz (-) üredi. Gaita

kültüründe patojen mikroorganizma üremedi. Parazit tesbit edilemedi. PPD negatifti. Tele kardiografi normaldi.

Cilt Biopsisinin mikroskopik bulgular

Parçanın sathında çok katlı yassı epitel Bu epitelin bazal tabakasında pigmentli görünümü. Epitel altında hücreden fakir ve hyalinize bağ dokusu arasında kıl folikül kesitleri ile kapiller damar kesitleri. Bazı damar çevrelerinde mononükleer iltihabi hücrelerin dikkati çekmesi şeklinde rapor edildi (Resim 3).

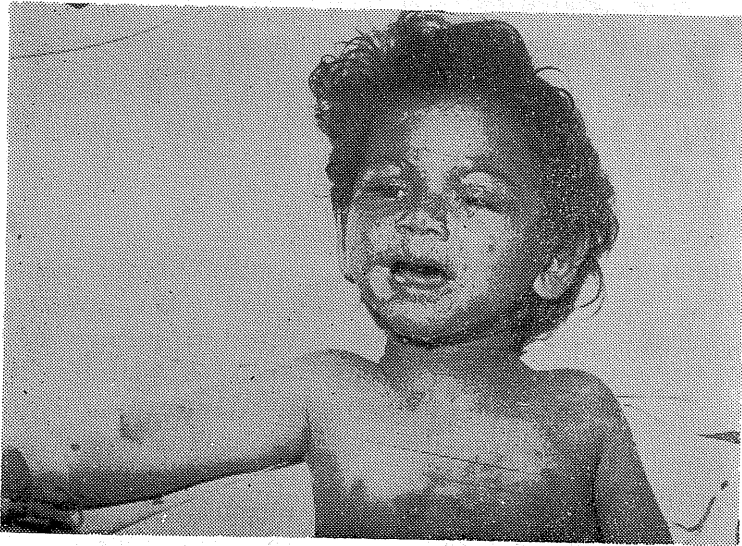
Klinik Seyir ve Tedavi:

Kızıl, pürülan meningit ön tanıları ile yatırılan hasta çok huzursuzdu, yemek yemiyor, yutamıyordu. Hiçbir tarafını elletmiyor, kıpırdamadan yatıyordu. Kati teşhis için gerekli tetkikler yapılan hasta da Stevens-Johnson sendromu veya tok-

sik epidermonekrolizis olabileceği düşünülerek, cilt biopsisi istendi. Patoloji raporu her iki hastalık içinde aydınlatıcı değildi.

Hastaya intravenöz mayi, 2 mg/kg prednisolon, penicillin kristalize İ.V., benadryl 4 mg/kg oral yolla verildi.

Synalar losyon cilde tatbik edildi. Terramycin oftalmik pomad kullanıldı. Hastaneye yatışının üçüncü günü ateşi düştü. Dalgınlığı azaldı. Cilt lezyonları iyileşmeye başladı. 5 nci günü gözleri iyileşti. Cilt lezyonları daha da düzeldi (Resim 4) 10 ncu gün hasta gezmeye başladı. Kortizon dozu azaltıldı. Hastanın yemesi, miksiyon ve defekasyonu düzeldi. Deri tamamen iyileşti. Lezyon yerlerinde nedbe kalmadı. 14 ncü günü şifa ile taburcu edildi.



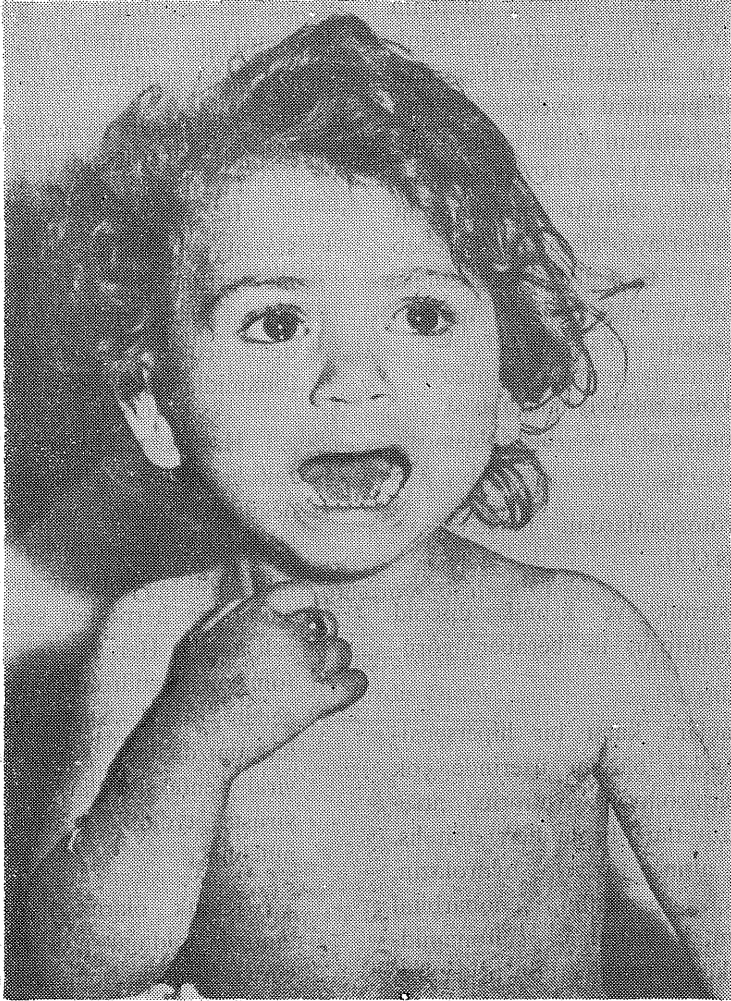
Resim: 1- Ağız Etrafı, burun ve gözteki lezyonlar görülüyor.



Resim: 2- Deri lezyonları görülüyor



Resim: 3- Cilt biopsisine ait görüntüler



Resim: 4- Yüzdeki lezyonların tamamen iyileştiği vücuttakilerinde iyileşmek üzere olduğu görülüyor

T A R T I Ş M A

Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme exidativumun bir tipidir (12), sıklıkla fatal seyreden bir hastalıktır. (12,13). Ölüm oranı %10-18 civarındadır. (12,19). Bu sendromda etyoloji ve patogeneze tam bir açıklığa kavuşmamıştır. Hastalığın meydana gelişinde çeşitli faktörler ileri sürülmüş ise de neşredilen vakaların çoğunda etyolojik faktör tesbit edilememiştir.

Etyolojik faktörler şu şekilde sınıflandırılabilir (1,12,13).

1- Bakterial enfeksiyonlar. Brusella, difteri, tbc, tifo.

2-Viral enfeksiyonlar

Vakaların 1/3 ü herpes virusuna bağlıdır (2,7,12,13,14,19).

Shelley herpes anti jenini intradermal enjekte ederek eritema multiforme exu-

dativum belirtilerinin ortaya çıktığını göstermiştir (12,23). Sendrom Soğuk ağlutininlerin artması ile beraber olan viral orjinli pnomoni, mycoplasma pnomonisi, üst solunum yolu enfeksiyonu ile başlayabilir (2,15,19). Coxsackie virusları (27) echo viruslar ve poliomyelit hastalığının ortaya çıkmasına sebep olurlar (1,3). Kızamık, kabakulak, BCG, polio ve çiçek aşısını takiben meydana gelebilir (12,13).

3- Mikotik enfeksiyonlardan coccididomycosis ve histoplasmosis (12,18).

4- Protozoanlardan malarya ve trikomonas (12).

5- Sistemik ve kronik discoid lupus eritematosus ile beraber görülebilir (12).

6- İlaçlara karşı bir hipersensitivite (5,10,12) olduğu üzerinde çok durulan bir konudur. Antiprin, arsenik, barbituratlar, bromidler, dijitalis, dilantin, altın tuzları, hydrolazin, iyoditler, civa, penicillin, fenobarbital fenoltaleyn, salisilatlar, sulfonamidler özellikle sulfamethoxypridazine, tetrasiklin, kloramfenikol, codein, Quinine, Thiouracil, Fowler solusyonu, Tolbutamide ve trimethadione gibi ilaçlardan sonra neşredilmiş vakalar vardır.

7- Karsinoma, Hodgkin hastalığı, lenfoma, myeloma, polisitemi gibi malign hastalıkların seyri esnasında bu sendrom görülebilir (2,12).

8- Radyoterapide sendroma sebep olabilir (6,12).

9- Eozinofilik pnomopati olan Loeffler sendromu ile beraber görülebilir (12).

10- Et balık vs. gibi gıdalardan, sonra hipersensitivite reaksiyonu olarak meydana gelebilir (12).

11- Gebelik ve menstruasyon zamanlarında da görülebilir (12).

12- Ülseratif kolitis ile beraber Stevens Johnson sendromu vakası mevcuttur. Bu vakalarda sendromun ortaya çıkışı bir komplikasyon olarak değil, tedavi sırasında kullanılan sulfonamidlere bağlanmıştır (4).

Hastamızda etyolojik faktör olarak kesin bir şey söylemek mümkün değildir. Aspirin ve ismini bilmedikler iki ilaç kullanmışlar; bir üst solunum yolu enfeksiyonu mevcut ve sol yanakta bir herpesten sonra döküntüler gelişmiştir. Her üç faktörde Stevens-Johnson sendromu için etyolojik neden olarak neşredilmiştir. Yani hastamızda ilaca karşı hipersensitivite, viral enfeksiyonlar bilhassa herpes virusu etyolojik faktör olarak düşünülebilir.

Klinik olarak (12,15,19) hastamızda olduğu gibi 39-40 ateş, baş ağrısı, kırıklık, boğaz ağrısı ile ani başlar. Eklem ağrıları görülür. Döküntülü ekseriya ağız kenarında herpes simplex gibi bir lezyon ile başlar sonra vücuda yayılır.

Dudaklarda dil ve ağız mukozasında vezikül şeklinde döküntüler olur. Stomatit erken belirtidir. Daha sonra stomatit, psödomambranlı, kanamalı, ülserasyonlar ile ağır hale gelir (24). Böylece yeme ve yutma güçlüğü olur. Bilateral konjonktivit, korneal ülserler, rinit, epistaksis, burun deliklerinde kabuklaşma gelişir. Uretra, vagina, anus etrafında iltihabi lezyonlar olur.

Vakamızda hastalığın başlaması, döküntülerin teşekkülü stomatit, psödomembran, yeme yutma güçlüğü, bilateral konjonktivit, rinit, üretrit literatürde tarif edilenlere uymaktadır.

Artritis, konvulsiyonlar, koma, gelişen vakalar bildirilmiştir. Komplikasyon olarak myositis, hepatopati, septisemi görülebilir (12). Kardiyovasküler, renal hematopoetik ve lenfatik sistemde genellikle bir bulgu görülmeyeceği neşredilmiş (19), ise de, Stevens-Johnson sendromu ile beraber nefritis (8) ve renal tubuler nek-

rosis (3) vakaları nadirde olsa literatürde mevcuttur.

Comaish ve Kerr albuminüri, hematüri yüksek kan üresi ve yüksek sedimentasyon hızı gösteren eritema multiforme 5 vaka neşretmişlerdir (8). Bluefarb ve Szanto'nun ise aspirin alınmasından 6 gün sonra akut tubuler nekroz gelilen Stevens-Johnson sendromlu vakaları vardır (3). Bianchine ve arkadaşlarının 426 Stevens-Johnson sendromlu hastalarında semptomların görülme oranı Tablo 1'deki gibi özetlenmektedir (2,11).

Tablo: 1- Semptomların Görülme Oranı

Semptomlar	Literatürdeki Yüzde Oranı	Vakamızdaki Bulgular
Eritema multiforme	% 100	Var
Bül veya vezikül	% 100	Var
Stomatit	% 95	Var
Ateş	% 83	Var
Balanit, vajinit, üretrit	% 71	Üretrit
Konjonktivit	% 68	Var
Pnomoni	% 16	Üst Solunum yolu enf. mev.

Hastamızda tabloda görülen bulguların çoğu mevcuttur. Pnomoni yoktur. Fakat bir üst solunum yolu enfeksiyonu mevcuttur. Stevens-Johnson sendromunda döküntüler de geniş plaklar halinde soyulma görülmez (12). Bizim hastanemizde ciltte soyulmalar mevcuttu. Nikolski fenomeni müsbetti. Bu toksik epidermal nekroliziste görülür (13). Vakamız bu yönü ile toksik epidermal nekrolizise çok benzemekte idi. Cilt biopsisi ayırıcı yönden fazla yardımcı olmadı.

Hastalığın başlaması, seyri, hastalık için karakterize olan konjonktivit, rinit, stomatit, üretrit gibi dışarı açılan mukozalarda lezyonlar tedaviden faydalanması Steven-johnson sendromunu teyit etmekte yer yer cildin soyulması-Nikolski fenomeninin müsbet olması ise bu teşhisi şüpheye düşürmektedir. Literatürde toksik epidermal nekrolizisi Stevens-johnson sendromunun bir şekli olarak kabul edilenlerde mevcuttur (13,21). Her iki hastalıkta etyolojik faktör ne olursa olsun bir hipersensitivite reaksiyonudur.

Cilt soyulmaları şeklinde aşırı bir reaksiyonda meydana gelebilir. O halde Stevens-Johnson sendromunun seyri esnasında cilt lezyonlarının toksik epidermal nekrolizisteki gibi olmasında muhtemeldir. Vakamız bu yönü ile de enterasandır. Yani Stevens-johnson gibi başlayan hastalık toksik epidermal nekrolizise dönüşmüştür. Memleketimizde 1957'den beri neşredil-

miş 6 Stevens-johnson vakası mevcut tur (1,11,16,20,25,26). Toksik epidermal Nekrolizis olarakta iki vaka neşre dilmıştır (17,22). Her iki sendromun bir arada görüldüğü veya birbirine dönüş yabancı literatürde (13,21). kayıtlı olmakla beraber, memleketimizde böyle bir neşriyata raslayamadık. Bu yönden vakamız ilktir.

SUMMARY

STEVENS-JOHNSON SYNDROME

A case of Stevens-johnson syndrome with together toxic Epidermal Necrolysis, observed in our clinics, was presented. The etiology, clinical

manifestations, prognosis and treatment were discussed and literatures were mentioned.

KAYNAKLAR

1. Alp, H.,T., Ulagay, İ.: Eritema multiforme major, Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası, 6: 3, 1961.

2. Bianchine, J.R., Placido, V. J., Macarage, Jr., Lasagne, L., Azarnott, D. L., Brünk, S. F. Hiridberg E.F., Over, D.A.: Drugs as etiologic factors in Stevents-Johnson syndrome. Amer. J. Med. 44: 390-405, 1968.

3. Bluefarb, S.M., and Szanto, P.: Erythema multiforme and renal, tubular necrosis, Arch. Derm. 92: 368-372 (Oct.) 1965.

4. Cameron, A.J., Baron, J.H. and Priestly, B. L.: Erythema multiforme, Drugs and ülseratifve Colitis. Brit. M. J., 2: 1174, 1966.

5. Carrol, D.M., Bryan, P. A., and Rabinson, R. 1J.: Stevens- Johnson syndrome associateal with long acting. Sulfonamids. J.A.M.A. 195:691- 693, (Feb. 21) 1966.

6. Chalmers, D.: Erythema multiforme following deep x-ray therapy. Birit. J. Derm. 71: 257 (July) 1959.

7. Church, R.: Virus infections of the skin. Prastitioner 192: 629-638 (may) 1964.

8. Comaish, J.S., and Kerr. D.N.S.: Erythema multiforme and nephritis. Birit. Med. J. 2: 84-88 (july 8) 1961

9. Coursin, D.B.: Stevens-Johnson: syndrome: Nonspesitic Parasensitivity reaction? J.A.M.A. 198-113-116 (Oct. 10) 1966

10. De Feo, C.P.: Erythema multiforme bullosum Cautser by 9-bromo-fluorene Arch. Derm. 94: 551 (Nov-1966).

11. Demirag, B., Gözdaşoğlu, S.: Stevens-Johnson sendromu, Ank. Üniv. Tıp Fak. Mecmuası. 12: 194, 1970.

12. Domnkas. A.N.M.D.: Clinical dermatology sixth ed. W.B. Saunders company philadelphia. London, Toronto, 1971, p. 146.

13. Domonkas, A.N.M.D.: Adrew's disease of the skin ciinical dermatology, sixth ed., W.B. saunders compay Philadelphia, London, Tronto 1971, p. 121.

14. Foerster. D.W., Scott, L.V.: Isolation of herpessimplekx virius form a patient with erythema multiforme exudativum (Stevens-Johnson Syndrome) New Eng. J. Med. 259: 473, 1958.

15. Holtz, Jr., L. Eb., Mc, Ic, Intosh, R., Barnett, H.L.: Pediatrics, 30 th Ed. Appllton Centunj Crofts İmc., New York. 1962 p.

16. İncedayı, C.AK., Nemlioglu, F.: "Puluorificielle tipte bir"eritema eksudativum multiforme" vakası ve bazı sendromlarla alakalar hakkında, Tıp Fak. Mec., 19: 287, 1957.

17. Kürkçüoğlu, M., Saraçlı, T., Akın, G.: Toksik epidermal Nekrolizis, Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni Cilt I, Sayı 6, 1970 s. 118-121.

18. Lyell, A., et al.: Mycoplasmas and erythema multiforme. Lancet 2: 116-118, (Nov. 25) 1967.

19. Nelson, W. E. Vaughen, V. C.: McKay, R.J., Texbook of Pediatrics 8 th ed. Pehilahelpia London. 1969.p. 529.

20. Okcuoğlu, A., Demirag, B.: Stevens-Johnson sendromu, Pediatri 5: 35, 1962.

21. Rook, A. Wilkinson, D.S., Ebling. F.J.G.: Textbook of Dermatology volum II Black well Scientifie publications Oxfod amd Edinburgh. p. 1191, 1969.

22. Say, B., Usubütün, Toksik Epidermal Necrosis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, Sayı 1 Cilt 5 Ocak 1962 s. 44.

23. Shelley, W.B.: Herpes simplex virus as cause of erythema multiforme. J.A.K.A. 201: 153-156 (July17) 1967

24. Shkelar. G.: Oral lesions of erythema multiforme. Arch. Derm. 92: 495-500 (nov) 1956.

25. Tanyeri, K.: Stevens-Johnson Sendromu, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi Hacettepe Üniversitesi Basımevi Ankara, cilt 15, sayı 4. Ekim 1972.

26. Tümay, S.B., Maltepe, S.: Stevens Johnson sendromu, erythema exudativum pluriorificialis, Yeni Tıp Alemi, 9: 98, 1958.

27. Yaffee, H. S.: Erythema multiforme caused by Coxackie B.S. Erchl Derm. 82: 737-739 Nov.) 1960.