

Stiven-Džonsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza

Prof. dr Slobodan M. Janković



**Sekcija za kliničku farmakologiju
„dr Srdjan Djani Marković“
Srpsko lekarsko društvo**

XV Nedelja bolničke kliničke farmakologije
23-24.decembar 2023.

Definicija

- Stiven-Džonsonov sindrom (engl. Stevens-Johnson syndrome - SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) su teške mukokutane reakcije, najčešće izazvane lekovima, koje karakteriše velika nekroza i odvajanje epidermisa.
- Slučajevi sa manje od 10 procenata zahvaćenosti kože klasifikuju se kao Stiven-Džonsonov sindrom; oni sa 30 ili više procenata uključenosti se klasifikuju kao TEN, a slučajevi sa 10 do 30 procenata uključenosti smatraju se preklapanjem Stiven-Džonsonovog sindroma i TEN.

Epidemiologija

- Incidencija je oko 2 slučaja na 1,000,000 stanovnika
- Visok mortalitet: SJS oko 4.8%, a TEN oko 14.8%
- Najčešći lekovi – uzročnici: aromatični antiepileptici (karbamazepin, lamotrigin, fenitoin, fenobarbital), valproat, alopurinol, NSAID, antibiotici (kotrimoksazol, aminopenicilini, tetraciklini, cefalosporini), pembrolizumab, nivolumab

Klinička slika

- Pre promena na koži pacijenti par dana osećaju slabost, imaju znake respiratorne infekcije i povišenu temperaturu
- Na koži najpre nastaje crvenilo u obliku nepotpune mete, sa bledilom u sredini, da bi se zatim pojavile bule koje prskaju i zaostaju erozije prvo na grudnom košu, pa onda na ekstremitetima
- Na sluzokožama se javljaju erozije
- Pozitivan je znak Nikolskog, tj. nastanak bule na koži posle blagog pritiska

SCORTEN upitnik za predviđanje ishoda SJS/TEN

Faktori rizika za smrtni ishod:

Starost preko 40 godina

Malignitet

Bule zahvataju preko 10%

Urea preko 10 mM/L

Glikemija preko 14 mM/L

Bikarbonati niži od 20 mM/L

Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. F1000Res. 2020 Jun 16;9:F1000 Faculty Rev-612.

Faktori rizika

- HLA-B*15:02 alel kod pacijenata iz Azije koji primaju karbamazepin – FDA preporučuje testiranje svakog pacijenta azijskog porekla pre uvođenja karbamazepina u terapiju
- HLA-A*31:01 alel kod pacijenata u Evropi i Aziji koji primaju karbamazepin je takođe povezan sa većim rizikom od SJS/TEN
- HLA-B*58:01 alel kod pacijenata u Evropi i Aziji koji primaju alopurinol je povezan sa većim rizikom od SJS/TEN
- HLA-B*57:014 alel kod pacijenata različitih nacija koji primaju abacavir je povezan sa većim rizikom od SJS/TEN

Identifikacija leka uzročnika

- Klasičnom tehnikom farmakovigilance (vremenski sled, challenge, dechallenge, rechallenge)
- In vitro testom transformacije T limfocita – senzitivnost 21–56%
- Povišen interferon gama – senzitivnost 78%
- Merenje interleukina 2, 4 ili 5 – senzitivnost do 50%
- Merenje granzima B – senzitivnost 33%
- Merenje galektina 7 u serumu
- Merenje receptor-interagujuće kinaze 3 (RIP-3) u serumu, koja je značajna za proces nekroze keratinocita

Patofiziologija

- SJS/TEN spada u kasnu preosetljivost, glavnu ulogu imaju T-limfociti
- Pored lekova, infekcija sa *Mycoplasma pneumoniae* ili herpesvirusima može izazvati SJS/TEN
- Lek se veže za antigen-prezentujuću ćeliju, a zatim aktivira T limfocite i počinje imunološku reakciju
- Smatra se da do nekroze keratinocita dovodi proteini granulizin, granzim B ili rastvorljivi ligand FAS receptora na keratinocitima

Obavezna terapija

- Hirurška obrada erozija, previjanje, rad sa sterilnom tehnikom
- Suzbijanje infekcije ukoliko se pojavi adekvatnim izborom i doziranjem antibiotika
- Korekcija elektrolitnih poremećaja, nadoknada tečnosti, izbegavanje primene koloidnih rastvora i albumina u ranoj fazi bolesti

Farmakološka terapija SJS/TEN

- Efikasnost nije dokazana, jer nema dovoljno podataka iz literature, a oni koji su dostupni govore u različitom smeru
- Kortikosteroidi
- Kombinacija kortikosteroida sa imunoglobulinima
- Ciklosporin
- Plazmafereza
- Etarnecept i infliksimab (inhibitori faktora nekroze tumora alfa)