

Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermalis necrolysis provokáló faktorai és klinikai megjelenése

Clinical characteristics and causes of erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

PAP ESZTER BARBARA DR.; LUKÁCS ANDREA DR., NÉMETH ILONA,
MARSCHALKÓ MÁRTA DR., PÓNYAI GYÖRGYI DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.,
TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

Az *erythema exsudativum multiforme* (EEM) multietiológiaiával rendelkező, polymorph klinikai kórkép. Akut, spontán gyógyuló, gyakran recidiváló betegség, melyre szimmetrikus, erythemas céltáblarajzolat szerű plakkok jellemzőek. A betegség hátterében elsősorban IV/c típusú hyperszenzitivitási reakciót feltételeznek. Korábban a Stevens-Johnson szindrómát (SJS) és a toxikus epidermalis necrolyst (TEN) az EEM súlyosabb formáinak tartották, ma a legtöbb szakirodalmi forrás már elkülöníti ezt a két kórképet.

A szerzők célkitűzése az EEM-t, SJS-t és TEN-t kiváltó provokáló faktorok feltérképezése, továbbá a kórképek klinikai tüneteinek jellemzése.

A szerzők 2005 január és 2010 október közötti időszakban, a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán EEM-val, SJS-val és TEN-sel diagnosztizált betegek retrospektív feldolgozását végezték el.

206 EEM-s beteg adatait feldolgozva, provokáló faktort 112 betegnél (54,4%) azonosítottak. Herpes simplex vírus (HSV) provokációt 55 betegnél (26,7%), 39 esetben (18,9%) gyógyszer provokációt, 17-nél (8,3%) egyéb fertőzést igazoltak. 21 beteg (10,2%) szenvedett recidiváló EEM-ban. A 13 SJS-s és 6 TEN-es beteg esetében a gyógyszerprovokáció vezető szerepe volt bizonyítható (61,5% a SJS-s; 50% a TEN-es betegeknel).

Az eredmények megerősítették, hogy az EEM leggyakoribb kiváltó oka a HSV-sal való fertőzöttség, a recidiváló eseteknél súlyozottan is: 61,9%. Az infektív provokáló faktorok közül jelentős szereppel bírt továbbá a *Mycoplasma pneumoniae* és *Chlamydia pneumoniae* is. A SJS és TEN eseteiben leggyakoribb kiváltó tényezőnek a gyógyszerek bizonyultak.

Kulcsszavak:

**erythema exsudativum multiforme -
Stevens-Johnson szindróma - toxikus
epidermalis necrolysis - herpes simplex vírus
- erythema exsudativum multiforme
etiológiája**

SUMMARY

Erythema exsudativum multiforme (EEM) is a multi-etiological disease with a polymorphic clinical picture. It is an acute self-limited, often recurring skin disorder with symmetrically distributed, erythematous target lesions. EEM is considered to be a type IV/c hypersensitivity reaction. Previously, Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) were considered to be the severe form of EEM, nowadays most of the publications separate these two diseases from EEM.

The aim of the study was to chart the etiologic factors of EEM, SJS and TEN, furthermore we characterized the clinical characteristics of the diseases.

The authors conducted a retrospective review of patients with EEM, SJS, TEN, seen between January of 2005 and October of 2010 at Semmelweis University Department of Dermatology, Dermatocology and Venerology.

A total of 206 patients with EEM were studied. A provoking factor was identified of 112 (54,4%) patients. Herpes simplex virus (HSV) triggered the symptoms in 55 (26,7%) cases. Drugs caused EEM in 39 (18,9%) patients, and different (not HSV) infections in 17 (8,3%). 21 patients (10,2%) suffered from recurrent EEM. Among the 13 patients with SJS and 6 with TEN the drugs were the main provoking factors (SJS: 61,5%; TEN: 50%).

The authors verified, that the main cause of EEM was HSV, especially in recurrent cases (61,9%). Further significant infective factors were *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*. Drugs are the most common causes of SJS and TEN.

Key words:

**erythema multiforme -
Stevens-Johnson-syndrome - toxic epidermal
necrolysis - herpes simplex virus - etiology of
erythema multiforme**

Az erythema exsudativum multiforme (EEM) és a Stevens-Johnson szindróma (SJS), valamint a toxikus epidermalis necrolysis (TEN) az orvosi köztudatban elsősorban, mint gyógyszer szenzibilizáció kiváltotta kórképek szerepelnek.

Az EEM akut, spontán gyógyuló, gyakran recidiváló kórkép, melyre szimmetrikusan jelentkező, céltáblarajzolat szerű, erythemás, széli rész felé terjedő plakkok jellemzőek (1a-b., 2. ábra). Gyakori betegség, melynek háttérében IV/c típusú hyperszenzitivitási reakciót feltételeznek, melyet vírusok (leggyakrabban herpes simplex vírus), baktériumok, egyéb infektív ágensek okozhatnak, emellett gyógyszerek és egyéb kemikáliák is kiválthat-



1a-b. ábra

30 éves EEM-s nőbeteg erythemás céltábla rajzolatú plakkjai, lábujjak között és centrálisan bullák



2. ábra

40 éves nőbeteg típusos EEM-re jellemző céltábla rajzolatú plakkjai

ják. A kórkép első leírása *Ferdinand von Hebra* nevéhez fűződik (1, 2, 3). 1950 óta, *Bernard Thomas* indítványozására, az EEM-nak két alcsoportját különítjük el, a minor formát és a súlyosabb major formát, az utóbbinál van nyálkahártya érintettség, az előbbinél nincs (4).

SJS-ban dominálnak a súlyos haemorrhagiás nyálkahártya tünetek, a bőrön atípusos targetoid laesiók, purpuriform maculák, bullák alakulhatnak ki, de a testfelszín kevesebb mint 10%-a érintett (3., 4. ábra). TEN-ben az erosiók és hólyagok a testfelszín több mint 30%-t érintik,



3. ábra

77 éves SJS-s férfibeteg ajkán vaskos pörkkel fedett erosiók

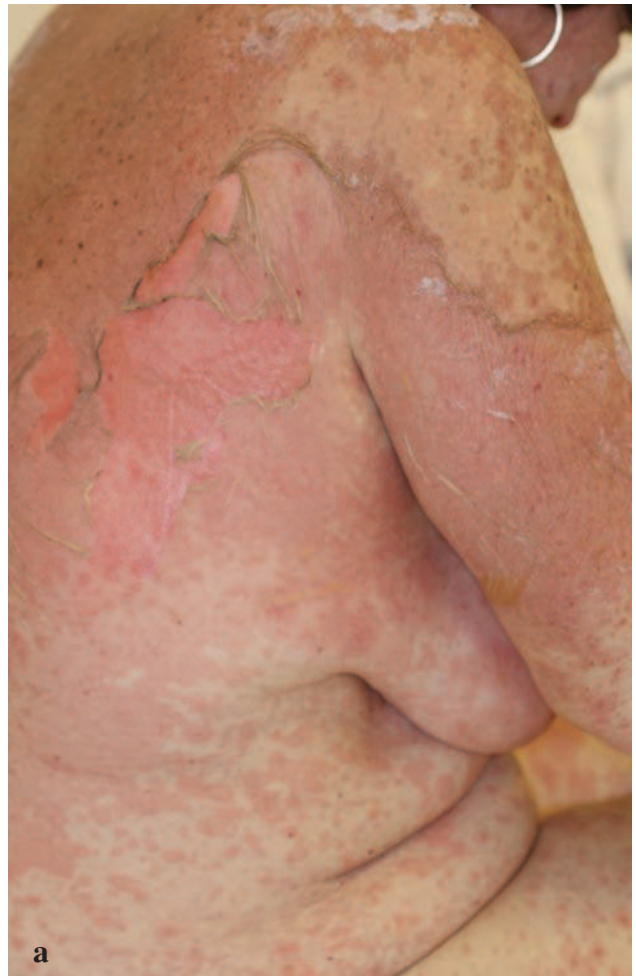


4a., b. ábra

64 éves SJS-s férfibeteg tenyéri talpi erythemas
alapú bullák nyomán kialakuló
hámhiány

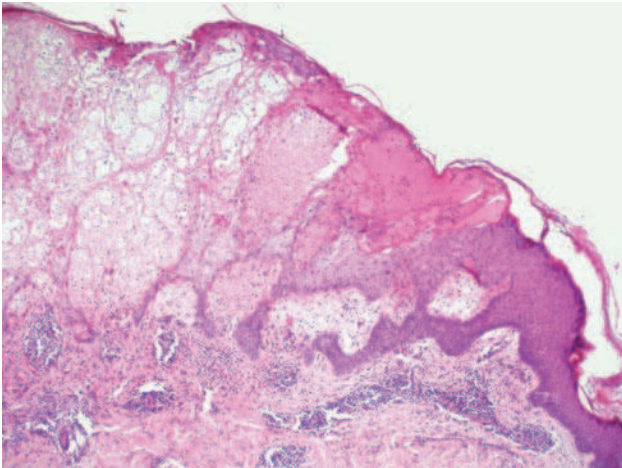
erozív nyálkahártya tünetek és súlyos szisztémás tünetek kísérik. Nikolszkij tünet pozitív (5a-b. ábra).

Az EEM különböző súlyossági fokozatokban jelentkezhet, a betegség spektruma az egészen enyhe tünetektől, az akár életet veszélyeztető kórképig változhat. Sokáig az volt a feltevés, hogy az erythema exsudativum multiforme minor (EEMm), erythema exsudativum multiforme major (EEMM), SJS és a TEN egy betegség különböző klinikai megjelenési formái, az EEMm, mint annak a legenyhébb, TEN pedig annak a legsúlyosabb típusa. Ma is vannak olyan források, ahol még a SJS az EEM súlyos variánsaként szerepel, de a legtöbb szakirodalmi publikáció már a SJS-t és TEN-t elkülöníti az EEM-től. A SJS és a TEN ugyanazon folyamat különböző súlyosságú formái (a SJS a TEN minor formájának mondható), míg az EEM egy külön kórkép. Ez a csoportosítás *Bastuji-Garin és társainak* 1993-as tanulmányán alapul (1, 2, 5, 6, 7). Az irodalmi adatok alátámasztják, hogy gyógyszer provokáció elsősorban a SJS/TEN hátterében feltételezhető, míg az EEM etiológiájáért nagyjából a kórokozók egyre szélesedő köre tehető felelőssé.



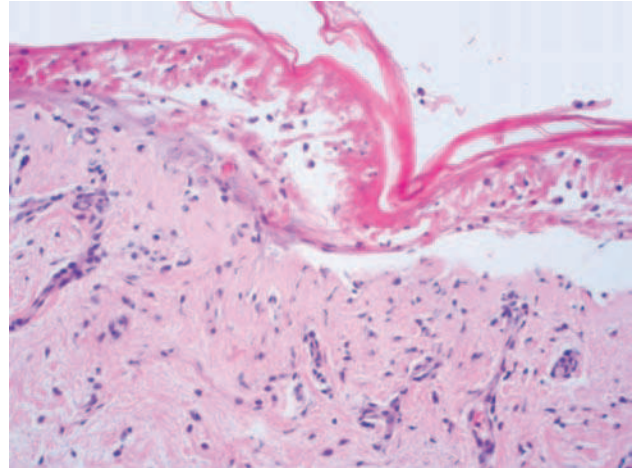
5a., b. ábra

56 éves TEN-es nőbeteg törzsén,
végtagjain kiterjedt lysis összefolyó erythemás alapú
petyhüdt bullák



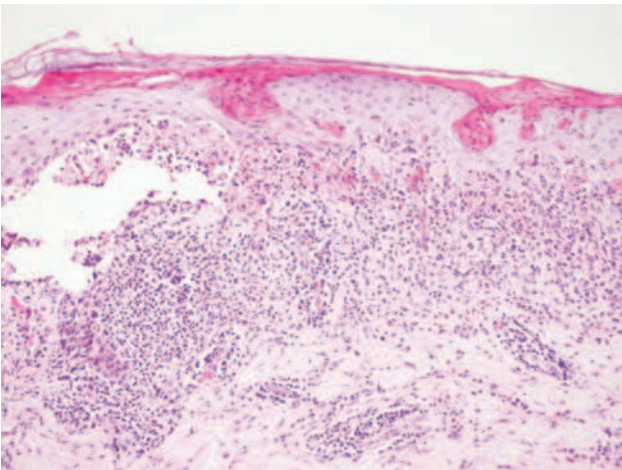
6. ábra
Bullosus EEM.

Subepidermalisan masszív oedema látható, amely a hámot felemeli, de a dermoepidermalis junctio mentén a rétegek nem válnak szét (HE 200x)



8. ábra
TEN

A hám teljes egészében necrotizál, a dermisben lobos beszűrődés alig található (HE 200x)



7. ábra
Stevens-Johnson szindróma.

A dermis felső részében kifejezett a lobos beszűrődés, a hámban necroticus sejtek is előfordulnak, ez utóbbi következtében a hám a kötőszövettől el is válik (HE 200x)

A kórképek (EEM, SJS, TEN) egyes klinikai tünetei igen hasonlóak, és ezek elkülönítését a szövettan sem minden esetben segíti elő (2) (6., 7., 8. ábra). A tünetek eloszlása azonban fontos differenciáldiagnosztikai kiinduló pont lehet. Az etiológia tisztázása is további segítséget jelent a kórképek kezelésében (1. táblázat).

Anyag és módszer

Vizsgálataink során azon betegek kórlapjait, és egyéb orvosi feljegyzéseit tanulmányoztuk át, akiket 2005 január és 2010 október közötti időszakban, a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán EEM-val, SJS-val, vagy TEN-sel diagnosztizáltak. A cél az EEM-t kiváltó különböző provokáló faktorok gyakoriságának feltérképezése volt, és a kórkép összehasonlítása SJS-val és TEN-sel klinikai tünetek és etiológia szempontjai szerint.

A betegség diagnosztikájához számos esetben elegendőnek bizonyultak a típusos klinikai tünetek, illetve bizonyos betegknél szövettani vizsgálatokat és immunfluoreszcens vizsgálatok is végeztek.

Amennyiben valamely fertőzés provokálta a kórképeket, az fertőzés meglétét a jellemző tünetek mellett szerológiai vizsgálattal támasztották alá, IgM és IgG emelkedése jelezte a primer fertőzést, míg az IgA és IgG emelkedése a reinfekciót (8). A herpesz diagnózisát klinikai tünetekre támaszkodva állították fel, szerológiai vizsgálatokat és PCR technikát annak bizonyítására nem végeztek.

Gyógyszer provokáció feltételezése esetén a szenzibilizáló szer azonosítására lymphocita transzformációs tesztet (LTT) alkalmaztak. A LTT a T sejtek aktivitását mutatja ki. Az adott gyógyszerrel való találkozáskor arra specifikus T sejtek alakulnak ki, és ezek az antigénspecifikus T sejtek osztódni kezdenek a gyógyszerantigénnel való in vitro megismételt találkozáskor. A T sejtek aktivizálódását, osztódását, proliferációját a DNS-ükbe épült ³H-timidin mennyisége alapján mérik. A módszer során alvadégtárolt vérből nyervek mononukleáris sejteket, melyeket megfelelő táptalajban gyógyszerhatóanyaggal inkubálják. Eredményét stimulációs indexszel fejezik ki. Szenzitivitása 60-70% körüli, specifitása 80-85%-os (1, 9, 10).

Eredmények

225 beteg adatainak feldolgozása során 206 EEM-s, 13 SJS-s, 6 TEN-es beteget értékeltünk. Az EEM-s betegek 68,9% nő (142 fő), és 31,1% (64 fő) férfi, átlagéletkoruk 41,1 év (1-87 év). A SJS-s betegek 61,5%-a férfi (8 fő), 38,5%-uk nő (5 fő), átlagéletkoruk 37,3 év (17-78 év). A TEN-ben szenvedő betegek közül 2 volt férfi, és 4 nő, átlagéletkoruk 57,7 év (39-75 év).

Klinikai tünetek jellemzői

Az EEM-s betegek közül a legtöbbször a végtagjain alakultak ki típusos targetoid tünetei: 169 betegnél (82%) a felső-, 132-nél (64,1%) az alsó végtagon. Nyálkahártya illetve ocularis érintettséget 36 betegnél (17,5%) lehetett megfigyelni. A laesiók általában erosivak voltak, leggyakrabban a szájüreg érintettsége volt megfigyelhető, 25 betegnél (25/36) alakult ki ebben a lokalizációban tünet. A betegek nagy részénél csak egy nyálkahártya felszín volt érintett (31/36), de kettőnél több mucosalis felszínen egy EEM-s betegnél sem alakultak ki tünetek. A betegek egy részénél a bőr illetve nyálkahártya tüneteket szisztémás

	Bőr tünetek	Nyálkahártya tünet	Érintett testfelszín	Szisztémás tünetek, egyéb	Leggyakoribb provokáló faktorok
EEM minor	típusos targetoid laesiók	nincs	kevesebb, mint 10%, leggyakrabban akrálisan	nem jellemzőek, ill. enyhék	infekciók, elsősorban <i>Herpes simplex</i> vírus
EEM major	típusos targetoid laesiók	van, általában csak egy nyálkahártya felszín érintett	kevesebb mint 10% érintett, leggyakrabban akrálisan	szisztémás tünetek kísérhetik	infekciók, elsősorban <i>Herpes simplex</i> vírus
SJS	atípusos targetoid laesiók, purpuriform maculák	dominálnak súlyos haemorrhagiás - erozív általában több nyálkahártyafelszín is érintett	kevesebb, mint 10% érintett, leggyakrabban törzsön és az arcon	szisztémás tünetek kísérhetik	gyógyszerek
Stevens-Johnson-TEN overlap	atípusos targetoid laesiók, purpuriform maculák, bullák	legalább egy nyálkahártya haemorrhagiás-erozív	10-30% érintett	szisztémás tünetek kísérhetik	gyógyszerek
TEN	atípusos targetoid laesiók, vesiculák, erosiók, pozitív Nikolski-tünet	haemorrhagiás-erozív	több mint 30% érintett	szisztémás tünetek vese-, májfunkciók romlása, illetve vérképzőszervi tünetek is kialakulhatnak	gyógyszerek

1. táblázat

EEM, SJS, TEN differenciáldiagnosztikája

Klinikai tünetek és gyakoriságuk (n=206):

- típusos targetoid tünetek
 - felső végtagon: 169 (82%)
 - alsó végtagon: 132 (64,1%)
 - arcon: 39 (18,9%)
 - törzsön: 97 (47,1%)
- nyálkahártya tünetek
 - száj, szájüreg (bucca, nyelv, íny, szájpada): 25 (12,1%)
 - garatra továbbterjedt: 1
 - genitális: 7 (3,4%)
 - anális: 1 (0,5%)
- ocularis tünetek: 8 (3,9%)
- szisztémás tünetek, szubjektív panaszok
 - viszketés: 41 (19,9%)
 - fájdalom: 4 (1,9%)
 - láz: 25 (12,1%)
 - hidegrázás: 8 (3,9%)
 - hőemelkedés: 9 (4,4%)
 - arthralgia: 5 (2,4%)
 - rossz közérzet: 3 (1,5%)
 - influenza-szerű tünetek: 4 (1,9%)
 - torok fájdalom: 3 (1,5%)
 - fejfájás: 2 (1%)
 - izomfájdalom: 2 (1%)
 - hányás, hasmenés: 3 (1,5%)

2. táblázat

EEM klinikai tünetei (társuló tünetekkel)

tünetek, szubjektív panaszok is kísérték, melyek közül a leggyakoribb a viszketés volt (19,9%), de láz is kiemelhető (12,1%) (2. táblázat).

A SJS betegek 69,2%-nak a törzsön alakultak ki bőrtünetei, kilenc betegnél (9/13) lehetett e lokalizációban megfigyelni laesiókat. A nyálkahártya felszínének közül az

Klinikai tünetek és gyakoriságuk (n=13):

- bőrtünetek
 - törzsön: 9 (69,2%)
 - felső végtagon: 3 (23,1%)
 - alsó végtagon: 4 (30,8%)
 - arcon: 4 (30,8%)
- nyálkahártya tünetek
 - száj, szájüreg (bucca, nyelv, íny, szájpada): 13 (100%)
 - garatra továbbterjedt: 2
 - genitális: 7 (53,8%)
 - anális: 2 (15,4%)
 - urethralis: 2 (15,4%)
- ocularis tünetek: 6 (46,2%)
- szisztémás tünetek, szubjektív panaszok
 - láz: 4 (30,8%)
 - hőemelkedés: 1 (7,7%)
 - hasmenés: 1 (7,7%)
 - ízületi fájdalom: 1 (7,7%)
 - köhögés: 1 (7,7%)

3. táblázat

SJS-s betegek klinikai tünetei

Klinikai tünetek és gyakoriságuk (n=6):

- bőrtünetek
 - mind a hat betegnél testszerte kialakultak az erózív, bullosus, lyticus tünetek, melyek a törzsről indultak
- nyálkahártya tünetek
 - száj, szájüreg: 3 (50%)
 - genitális: 2 (33,34%)
 - anális: 1 (16,67%)
- ocularis tünetek: 3 (50%)
- szisztémás tünetek, szubjectív panaszok
 - láz: 4 (66,67%)
 - torokfájdalom: 1 (16,67%)

4. táblázat

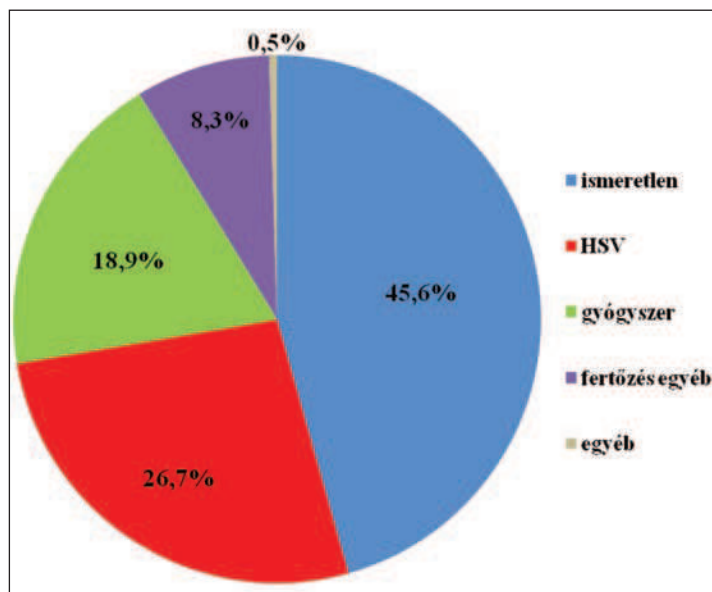
TEN-es betegek klinikai tünetei

EEM-hoz hasonlóan e kórképnél is a szájüreg érintettsége volt a leggyakoribb: mind a 13 betegnél fellépett orális tünet. A SJS betegek nyálkahártya tünetei súlyosabbak voltak, mint az EEM-s betegeké, és általában több mucosális felszín érintettek. (A betegek közül ötnél két nyálkahártyafelszín, háromnál három, két betegnél pedig négy felszín is érintett volt). Szisztémás tünetek is kialakultak a SJS-os betegknél is, a láz volt a leggyakoribb (30,8%), (3. táblázat).

A hat TEN-ben szenvedő betegek mindegyikénél testszerte erósv, bullosus illetve lyticus tünetek léptek fel, amelyek a törzsről indultak ki. Négy betegnél észleltek nyálkahártya érintettséget, melyek általában súlyosak voltak, és egy beteg kivételével több mucosális felszín is érintettek. 4 betegnél kísérte láz a tüneteket (4. táblázat).

Provokáló faktorok

Az EEM provokáló faktorát 206 beteg közül 112-nél (54,4%) lehetett azonosítani (9. ábra), 35%-ban *infekció*



9. ábra
EEM provokáló faktorai

váltotta ki a kórképet. A leggyakoribb provokáló a *HSV* fertőzés volt, 55 betegnél (26,7%) ez okozta a tüneteket. Ezen betegek nagyobbik részénél labialis lokalizációban alakultak ki (51/55) a herpeses eruptiók, kisebbik részénél glutealisan (4/55). 17 további betegnél (8,3%) valamely egyéb kórokozó volt a provokáló. Baktériumok közül kiemelhető a *Mycoplasma pneumoniae* és a *Chlamydia pneumoniae*, 6-6 esetben (2,9-2,9%) váltották ki a tüneteket. Egy betegnél *Yersinia enterocolitica*, két betegnél VZV (az egyik betegnél bárányhimlő, a másikon pedig herpes zooster formájában), egy paciensenél EBV okozta az EEM-t. Egy betegnél testszerte kiterjedő tineához csatlakozott az EEM.

39 betegnél (18,9%) *gyógyszerek* provokálták ki az EEM-t. A leggyakoribb provokáló szerekek az amoxicillin (6/39; 15,4%), a metamizol-nátrium, más néven naminophenazon (5/39; 12,8%) és az acetilszalicilsav (4/39; 10,3%) bizonyultak. A gyógyszer által kiváltott esetek kétharmadánál (26 fő) NSAID vagy antibiotikum állt a háttérben. A NSAID-ok közül a már említett metamizol-nátriumon és acetilszalicilsavon kívül két betegnél phenylbutazon, egy-egynél pedig ibuprofen, diclofenac illetve paracetamol kiváltó hatása igazolódott. Az antibiotikumok közül az amoxicillinen kívül egy-egy esetben a sulfamethoxazol-trimetoprim, ciprofloxacín, nalidixsav, clarithromycin, cefaclor, illetve a nitrofurantoin szenzibilizáló hatása igazolódott. 7 betegnél (18%) támasztotta alá LTT is a gyógyszer szenzibilizáció meglétét. A 39 betegből 15-nél végezték el ezt a vizsgálatot, amiből 7 lett pozitív, 7 negatív, egy pedig nem volt értékelhető. Ismert a LTT alacsony (60% körüli) szenzitivitása (10), így a negatív eredmény nem zárta ki, hogy a gyógyszer okozza a kórképet. A többi betegnél is bizonyítottan látszik a gyógyszeres eredet, melyet megalapozott más etiológiai tényezők kizárása, illetve csak az adott gyógyszer szedéséhez volt időben kapcsolható az EEM kialakulása. Négy betegnél a gyógyszeres eredet meghatározásában az segített, hogy korábban az adott szertől már voltak hasonló bőrtünetek (5. táblázat).

Egy beteget, akinek recidiváló EEM-s tünetei hasmenés mellett jelentkeztek, nem lehetett a korábbi csoportokba besorolni.

142 EEM-s nőbeteg közül 10-nél (7%) a *terhesség* ideje alatt, vagy röviddel azt követően alakultak ki az EEM-s tünetek.

Az EEM-s betegek közül 21-nél (10,2%) találtuk a tünetek *recidív* megjelenését. E betegek 81%-a nő volt. Recidiváló EEM diagnózisát akkor állíthatjuk fel, ha a típusos targetoid laesiók legalább három alkalommal kialakulnak (11). 13 esetben (61,9%) HSV volt az ismétlődő tünetek provokátora, 1 betegnél recidiváló hasmenés mellé asszociálódtak a laesiók, a maradék 7 esetben (33,3%) az etiológia nem tisztázódott.

A *SJS*-ban szenvedő betegknél az elsődleges provokáló faktorok *gyógyszerek* voltak, 8 paciensenél (61,5%) váltották ki a tüneteket, és csak két betegnél (15,4%) okozta *infekció*: *Mycoplasma*

provokáló gyógyszer	n	pozitív LTT	negatív LTT	LTT nem készült	megjegyzés
amoxicillin	6	2	0	4	egyik betegnek korábban hasonló tünet e gyógyszertől
metamizol-nátrium	5	2	2	1	két betegnek korábban bőrtünet e gyógyszertől
acetilszalicilsav	4	0	0	4	
phenylbutazon+prednisolon	2	0	2	0	Rheosolon néven van forgalomban a gyógyszerkombináció
ibuprofen	1	0	0	1	
diclofenac	1	0	0	1	
paracetamol	1	0	0	1	
sulfamethoxazol, trimethoprim	1	0	1	0	korábban hasonló tünet ugyanezen gyógyszertől
cefaclor	1	0	0	1	
clarithromycin	1	0	0	1	
ciprofloxacin	1	0	0	1	
nalidixsav	1	0	0	1	
nitrofurantoin	1	0	1	0	
pravastatin	1	1	0	0	
amobarbitál, glutethimid, prometazin	1	0	0	1	Tardyl tabletta, a beteg nagy mennyiséget vett be szuicid szándékkal
allopurinol	1	1	0	0	
monoxerutin	1	0	0	1	
adalimumab	1	0	0	1	
digoxin	1	0	0	1	
lamotrigin	1	0	1	0	
ranitidin, fluconazol	1	1-1	0	0	a beteg egy időben kezdte el szedni a gyógyszereket, mindkettőre pozitív LTT
influenza elleni vakcina	1	0	0	1	
pneumococcus elleni vakcina (Prevenar)	1	0	0	1	
Bio-Króm	1	0	0	1	krómélesztő tabletta, pontos összetétele nem ismert, elhagyása után regressio
Sedacur Forte	1	0	0	1	gyógynövény kivonatokból készült, pontos összetétele nemismert
MR kontrasztanyag	1	0	0	1	
Összesen	39	8	7	25	

5. táblázat
EEM tüneteit kiváltó gyógyszerek
n = betegszám

pneumoniae a betegséget. A provokáló gyógyszerek közül a paracetamol emelhető ki mely 3 betegnél (ezek közül egynél, a clarithromycinnel együtt- mindkét szer pozitív LTT-tel igazolva) váltotta ki a SJS-t. A maradék 5 betegnél más-más gyógyszer indukálta a kórképet. A nyolc beteg közül ötnél végeztek LTT-et, és közülük háromnál ennek pozitív eredménye is alátámasztotta a gyógyszeres eredetet (6. táblázat). 3 betegnél (23,1%) a betegség etiológiája nem volt azonosítható.

A 6 *TEN*-es betegnél is a gyógyszer szenibilizáció volt a fő provokáló faktor, 3 betegnél (50%) ez, míg egy paciensenél *Mycoplasma pneumoniae* váltotta ki a kórképet. Egy betegnél pozitív LTT támasztotta alá a gyógyszeres eredetet, míg egy másik esetben egy korábban már tüneteket okozó, tévedésből ismételt alkalmazott gyógyszer (carbamazepin) immár súlyosabb formában provokálta a megbetegedést. A provokáló gyógyszerek: a drotaverin, carbamazepin és a piracetam voltak. További két betegnél

provokáló gyógyszer	n	pozitív LTT	negatív LTT	LTT nem készült	megjegyzés
paracetamol	2	1	0	1	az egyik betegnél LTT nem készült, de a gyógyszer korábban már kiváltotta a tüneteket
paracetamol, clarithromycin	1	1-1	0	0	mindkét szert egy beteg szedte, az LTT mindkettőre pozitív
moxifloxacin	1	0	1	0	
aminophenazon	1	0	0	1	Demalgon tableta (aminophenazonon + carbromal)
lamotrigin	1	0	1	0	
carboplatin	1	0	0	1	megelőző irradiatio
allopurinol	1	1	0	0	
Összesen	8	4	2	3	

6. táblázat
SJS tüneteit kiváltó gyógyszerek
n = betegszám

is valószínűsíthető volt a gyógyszeres háttér, de ennek igazolása nem történt meg.

Megbeszélés

Korábbi tanulmányok szerint az EEM, a SJS, és a TEN bármely életkorban kialakulhat, az EEM elsősorban a fiatal felnőtteket érinti, a SJS és a TEN az idősebbeket veszélyezteti, a megjelenés kockázata a negyedik évtizedtől megnő (2, 5, 7). Saját vizsgálataink során az EEM-s betegek átlagéletkorát (41,1 év) ezen irodalmi adatoknak megfelelőnek találtuk, a SJS betegek átlagéletkora az EEM-s betegekénél valamivel alacsonyabb volt (37,3 év), így ez eltért az irodalmi adatoktól. A TEN-es betegek életkora a várt adatoknak megfelelő, a legfiatalabb TEN-es beteg 39 éves volt, az átlagéletkor 57,7 év.

A legtöbb publikáció szerint az EEM eseteiben enyhe férfi túlsúly figyelhető meg (kivéve a recidiváló megjelenést, ott enyhe női dominanciáról számoltak be) (2, 7, 11). Eredményeink szerint a betegek kétharmada (68,9%) nő volt. Bár a SJS-ra és a TEN-re enyhe női dominancia a jellemző (2), vizsgálataink során ezt csak a TEN esetében tudtuk megfigyelni.

Vizsgált betegeink klinikai tünetei megegyeztek a korábban közltekkel (2, 6, 7), azaz EEM-ban a laesiók leggyakrabban akrálisan jelentkeztek, míg a SJS tünetei leggyakrabban a törzsön és az arcon alakultak ki, illetve innen terjedtek tovább. SJS betegek mindegyike bírt nyálkahártya tünetekkel, melyek az EEM-s a betegeknél jóval alacsonyabb arányban (17,5%) jelentkeztek. A nyálkahártya tünetekkel bíró EEM-s betegek 86,1%-nál csak egy nyálkahártyafelszín volt érintett, kettőnél több mucosalis felszínen egyiküknél sem alakultak ki tünetek, míg a SJS-s betegek 77%-nak több nyálkahártya felszíne is érintett volt. E betegek felénél három vagy négy felületen alakultak ki laesiók. Mindkét kórképnél a szájüreg volt a leggyakrabban érintett.

SJS-s betegek 46,2%-nál volt a szem érintett, leggyakrabban purulens conjunctivitis formájában, illetve cornea és conjunctiva erosio alakjában jelentkeztek a tünetek. Az EEM-s betegek mindössze 3,9%-nál alakult ki és csak kevésbé súlyos formában (conjunctiva belövelltség, vagy szemhéj oedema) ocularis tünet. A TEN-es betegek közül háromnál (az esetek felében) figyeltek meg ocularis eltérést: gennyos conjunctivitis, illetve cornea erosio alakjában.

Általános tünetként leggyakrabban láz vagy hőemelkedés kísérte a bőrön illetve nyálkahártyán megjelenő laesiókat. Az EEM-es betegek 12,1%-nál, a SJS-os betegek 30,8%-nál, a TEN-es betegek kétharmadánál alakult ki láz.

Számos publikáció szerint az EEM-t leggyakrabban *infektív ágensek* váltják ki, elsősorban a HSV (5). Az általunk vizsgált EEM-s betegek 35%-nál volt bizonyítható az infektív háttér, 26,7%-ban a HSV. Ha csak azokat a betegeket vesszük figyelembe, akiknél sikerült azonosítani a betegség kiváltó tényezőjét, akkor ez az arány 49,1%-ra emelkedik, ami megfelel a korábbi megfigyeléseknek (mely szerint az EEM-es betegek 50%-nál a HSV a provokáló faktor) (2). A HSV által provokált esetekben a herpeszes eruptiók elsősorban labialis lokalizációban jelentkeztek. Feltételezhető tehát, hogy az általunk felmért EEM-s beteg populációnál is gyakoribb volt a HSV1 provokáció, mint a HSV2, ahogy azt már korábbi felmérések során is megfigyelték (12). Korábbi közlemények kimutatták, hogy HSV-ok reaktiválódhatnak klinikai tünetek nélkül is, és így is kiválthatnak EEM-t (5, 13), ezen esetek azonban szerológia és PCR vizsgálatok hiányában nem kerültek azonosításra, így HSV provokáció feltételezhető, további esetleg nem bizonyított esetekben is.

6-6 esetben *Mycoplasma pneumoniae*, illetve *Chlamydia pneumoniae* volt valószínűsíthető az EEM-s laesiók kiváltásában. A korábbi felmérések szerint az EEM második leggyakoribb oka a *Mycoplasma pneumoniae* (2), azonban *Chlamydia pneumoniae* által provokált esetet eddig kevesen publikáltak (14). Vizsgálataink szerint azon-

ban a *C. pneumoniae* is viszonylag gyakori kiváltója lehet az EEM-nak (2,9%). A betegeknek legtöbbször csak enyhe tünetei alakultak ki, mint nátha, köhögés, felső légúti tünetek, gyengeség, láz vagy megnagyobbodott nyirokcsomók (nyaki, hónalj), sőt néhány betegnél tünetmentes maradt a fertőzés. Egy betegnél, bár a saját tünetei enyhék voltak (láz, megnagyobbodott nyirokcsomó a hónaljban, enyhe felső légúti tünetek), a pár napos újszülöttjénél pneumóniát figyeltek meg.

EEM-t kiváltó további kórokozók a *Yersinia enterocolitica*, VZV, EBV voltak, illetve egy betegnél gombás fertőzéshez kapcsolódtak az EEM-s laesiók. E kórokozók EEM-t provokáló (ritka) hatása már ismert a szakirodalomból (5, 15, 16, 17).

Az EEM gyógyszer provokációja a szakirodalom szerint jelentősen ritkább, mint az infektív ágensek általi, és általában a kemikáliák EEM majort váltanak ki. Nagyobb betegpopulációt vizsgáló felmérések eredménye szerint, az EEM 18-28%-kát váltják ki gyógyszerek (7, 18), míg a SJS és TEN esetekben ezek a fő provokáló faktorok (2). Vizsgálataink során is hasonló arányokat találtunk: az EEM-s betegek 18,9%-nál, SJS betegek 61,5%-nál volt bizonyítható a gyógyszer a provokáció, a TEN-es betegek 50%-nál lehet gyógyszert azonosítani (3/6). A SJS-s és a TEN-es betegek közül további kettő-kettőnél a gyógyszer provokáló hatása valószínűsíthető, célzott vizsgálatot a polypragmasia miatt nem végeztek.

Az EEM-s betegeinknél az amoxicillin, metamizol-nátrium, és az acetilszalicilsav bizonyultak a legfőbb provokáló gyógyszereknek. Ez az eredmény összhangban áll az irodalmi adatokkal, melyek szerint a NSAID-ok illetve a penicillin és származékai, a leggyakoribb EEM-t provokáló szerek közé tartoznak (5). A gyógyszer által provokált esetek kétharmadánál NSAID vagy antibiotikum váltotta ki a betegséget. 12 betegnél felső légúti infekció szerepelt az anamnézisben, és az arra kapott gyógyszerek provokálták az EEM-t. A 39 betegből egy HIV pozitív volt. Irodalmi adatok szerint, a gyógyszerérzékenység kialakulásához, a gyógyszer vagy metabolitjának antigenitása mellett, társuló tényezők is hozzájárulhatnak, ilyen lehet valamilyen bakteriális vagy virális infekció, HIV az immun-suppresszió, autoimmun betegségek, és a diabetes mellitus is (19).

Az EEM-s nőbetegek jelentős hányadánál (7%) a terhesség ideje alatt, vagy röviddel azt követően alakultak ki az EEM-s tünetek, felvetve hogy a graviditás immunmoduláló hatása hajlamosító tényező lehet.

A recidiváló EEM-s eseteknél jelentős női dominanciát figyeltünk meg hasonlóan több korábbi felméréshez (11), de jelen betegpopulációban ez szignifikánsabb volt. A recidiváló EEM hátterében legtöbbször HSV áll, még nagyobb arányban, mint a nem ismétlődő eseteknél, 61-100%-ban ez a vírus felelős az ismétlődő esetekért (11). Ennek megfelelő eredményt lehetett az általunk vizsgált betegcsoportnál is megfigyelni, a betegek 61,9%-nál HSV fertőzés provokálta a tüneteket. A leghosszabb ideje recidiváló EEM, egy 74 éves nőbetegnél volt megfigyelhető, akinek már 13 éve ismétlődtek a tünetei. A recidivák nagy

gyakorisággal is jelentkezhetnek, az egyik betegnél a tünetek átlagosan háromhetente ismétlődtek.

Korábbi felmérések irodalmi adatai alapján, a SJS és a TEN leggyakoribb kiváltó okának a gyógyszerek bizonyultak, melyek az esetek mintegy 85%-ért felelősek (20, 21). A SJS-t kiválthatja *M. pneumoniae* is, illetve ritkábban más bakteriális vagy virális fertőzés is, míg a TEN-t csaknem kizárólag gyógyszerek provokálhatják (2). E kórkép kapcsán publikáltak egy-egy *M. pneumoniae* által kiváltott esetet is (22). Ezen irodalmi adatokhoz hasonló eredményt találtunk vizsgálatunk során is. A SJS-ás betegeink tüneteit 61,5%-ban gyógyszer provokálta. A leggyakoribb SJS-t provokáló gyógyszernek a paracetamol bizonyult, melynek SJS-t kiváltó hatása már ismert. Az EuroSCAR tanulmány felmérései szerint az allopurinol és a lamotrigin, SJS (és TEN) kiváltása szempontjából, igen magas kockázatú szereknek minősülnek. Ettől valamivel alacsonyabb kockázattal kell számolni az aminophenazon, a clarithromycin, és a moxifloxacin esetében, a paracetamol a kétséges kockázatú gyógyszerek közé sorolták (23).

A hat TEN-es betegből háromnál bizonyítani lehetett a betegség gyógyszeres eredetét. A provokáló gyógyszerek közül a carbamazepin TEN-t (és SJS-t) kiváltó hatását számos korábbi vizsgálat megerősítette, a kórkép egyik leggyakoribb kiváltó oka, az EuroSCAR tanulmány során is a magas kockázatú csoportba került (23, 24). A hatból egy beteg ismert SLE-je, illetve egy betegnek metasztatikus carcinómája volt. Ezen állapotok ismert hajlamosító tényezők a TEN kialakulására (2, 24).

Összefoglalás

Jelen munka célja az EEM, SJS és TEN klinikai megjelenés és a kiváltó tényezők összefüggéseinek feltérképezése, hazai, közelmúltban lezajló megbetegedések kapcsán. A saját friss esetek feldolgozása tükrözi az aktuális gyógyszerhasználat során jelentkező adverz reakciókat és összecseng más kórképek (akut generalizált exanthematosus pustulosis, eosinophil fasciitis, Behçet-kór, erythema nodosum) etiológiájából ismert kórokozókkal (25, 26, 27, 28, 29).

Vizsgálataink alapján a provokáló faktorokat tekintve az EEM leggyakoribb kiváltó okai az infekciók, elsősorban a HSV, valamint kiemelhető a *M. pneumoniae*, illetve a *C. pneumoniae* is. Az utóbbi baktérium EEM-t provokáló hatása eddig szakirodalomban ritkán szerepelt. Vizsgálati adataink szerint az EEM-nál a gyógyszer szenibilizáció sem elhanyagolható, legjelentősebb provokálószernek az amoxicillin, metamizol-nátrium illetve az acetilszalicilsav bizonyultak. Vizsgálatunk felvetette a terhesség EEM-t elősegítő hatását is. A recidiváló EEM-s eseteket csaknem kizárólag a HSV okozta. A SJS és TEN esetében a gyógyszerek bizonyultak a fő provokáló faktornak, ezt gyakoriságban a *M. pneumoniae* követte.

Vizsgálatunk jelentőségét hangsúlyozza a hazai szakirodalmi adatok hiánya, valamint a külföldi felmérések ritkasága.

Támogatta: OTKA K73296

IRODALOM

1. Kárpáti S.: A gyógyszerallergiák bőrtünetei. Temesvári E., Kárpáti S.: Gyakorlati allergológia. Budapest: Semmelweis kiadó; (2009) 141-142.
2. Wolff K., G. Lowell A., Katz S. és mtsai.: Fitzpatrick's dermatology in general medicine, hetedik kiadás. New York: McGraw-Hill Professional; (2007) 343-354.
3. Hebra, F.: On Diseases of the Skin including the Exanthemata. vol. 1. Fagge CH, fordításában. London: New Sydenham society; (1866) 285-289.
4. Patterson R., Grammer L. C., Greenberger P. A.: Patterson's allergic diseases, 7th edition, Lippincott, Williams & Wilkins (2009) 232-235.
5. Lamoreux M. R., Sternbach M. R., Hsu W. T.: Erythema multiforme. Am Fam Physican. (2006) 74, 1883-1888.
6. Bastuji-Garin S., Rzyan B., Stern R. S. és mtsai.: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol. (1993) 129, 92-96.
7. Auquier-Dunant A. Mockenhaupt M., Naldi L. és mtsai.: 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, 1019-1024.
8. Matas A. L., Molinos A. S. Fernández Rivas G. és mtsai.: Serologic diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections. Enferm Infecc Microbiol Clin. (2006) 24, 19-23.
9. Nyfeler B., Pichler W. J.: The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. Clin Exp Allergy. (1997) 27, 175-8.
10. Makó S., Lepesi-Benkő R., Marschalkó M. és mtsai.: Gyógyszerallergiás reakciók diagnosztikus lehetőségei- a lymphocytatranszformációs teszt a bőrgyógyászatban. Orv Hetil. (2008) 149, 1107-1114.
11. Wetter D. A., Davis M. D.: Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. J Am Acad Dermatol. (2010) 62, 45-53.
12. Sun Y., Chan R. K., Tan S. H., és mtsai.: Detection and genotyping of human herpes simplex viruses in cutaneous lesions of erythema multiforme by nested PCR. J Med Virol (2003) 71, 423-428.
13. Huff J. C.: Erythema multiforme and latent herpes simplex infection. Semin Dermatol. (1992) 11, 207-210.
14. Hosokawa R., Kobayashi T., Higashino T. és mtsai.: Two cases of erythema exsudativum multiforme associated with Chlamydia pneumoniae infection. J Dermatol. (2012) 39, 306-308.
15. Seebacher C.: Yersinia enterocolitica as an aetiological factor of erythema nodosum and erythema exsudativum multiforme. Dermatol Monatsschr. (1978) 164, 779-85.
16. Prais D., Grisuru-Soen G., Barzilai A. és mtsai.: Varicella zoster virus infection associated with erythema multiforme in children. Infection (2001) 29, 37-39.
17. Özdemir P. G. és mtsai.: EBV-induced erythema multiforme: a case report. Allergol Immunopathol (Madr). (2011) 39, 116-8.
18. Chang Y. S., Huang F. C. Tseng S. H. és mtsai.: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes and management. Cornea (2007) 26, 123-129.
19. Kópcsányi H. és mtsai.: Adverz gyógyszerreakciók kivizsgálásának nehézségeiről egy bonyolult eset kapcsán. Orv Hetil (2008) 149, 883-887.
20. Pichler W. J.: Drug Hypersensitivity. Karger (2007) 267-277; 325-326.
21. French L. E.: Adverse Cutaneous Drug Eruptions. Karger (2012), 64, 149-161.
22. Fournier S., Bastuji-Garin S., Mentec H. és mtsai.: Toxic epidermal necrolysis associated with Mycoplasma pneumoniae infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. (1995) 14, 558-559.
23. Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A., és mtsai.: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol. (2008) 128, 35-44.
24. Gau S. S., Chao P. F. Lin Y. J. és mtsai.: The Association Between Carbamazepine and Valproate and Adverse Cutaneous Drug Reactions in Patients With Bipolar Disorder A Nested Matched Case-Control Study. J Clin Psychopharmacol (2008) 28, 509-601.
25. Silló P., Pintér D., Ostorházi E. és mtsai.: Eosinophil Fasciitis associated with Mycoplasma arginii infection J Clin Microbiol. (2012), 50 (3), 1113-7
26. Lim C. S., Lim S. L.: Acute generalized exanthematous pustulosis associated with asymptomatic Mycoplasma pneumoniae infection. (2009), 145(7), 848-9.
27. Manzano S., Guggisberg D., Hammann C., Laubscher B.: Acute generalized exanthematous pustulosis: first case associated with a Chlamydia pneumoniae infection. Arch Pediatr. (2006) 13 (9), 1230-2.
28. Galeone M., Colucci R., D'Erme A. M. és mtsai.: Potential Infectious Etiology of Behçet's Disease. Patholog Res Int. 2012; 2012:595380.
29. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E: Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. Int J Dermatol. (1998), 37(9), 667-72.

Érkezett: 2012. 09. 25.

Közlésre elfogadva: 2012. 10. 15

HAZAI HÍREK

Prof. Dr. Horváth Attila professor emeritus, volt tanszékvezető, a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika 1992 és 2004, valamint az OBNI 1992 és 2005 közötti igazgatója 2012. december 11-én orvostudományi kutatásban végzett jelentős tevékenységének elismeréseként **Dr. Hógyes Endre-díjban** részesült.

Professzor úrnak a rangos elismeréshez szeretettel gratulál a Magyar Dermatológiai Társulat vezetősége és a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle szerkesztősége