



Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza pri otrocih: prikaz primerov in pregled literature

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: A case series and review of the literature

Sonja Ota,¹ Tina Vesel Tajnšek,¹ Anja Koren Jeverica,¹ Gašper Markelj,¹ Štefan Blazina,¹ Vlasta Dragoš,² Manca Tekavčič Pompe,^{3,4} Tanja Tomaževič,⁵ Tadej Avčin,^{1,6} Nataša Toplak^{1,6}

Izvleček

Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) sta redki življenje ogrožajoči bolezni, ki se kaže z nastajanjem mehurjev ter odstopanjem povrhnjice kože in sluznic. Najpogosteje sta posledica imunske sprožene reakcije na zdravilo, redkeje zaradi drugih vzrokov. Poleg prekinitve zdravljenja z zdravilom, ki je lahko sprožilo SJS/TEN, ali uvedbe zdravljenja bakterijske okužbe, če je ta kot vzročni dejavnik dokazana, uvedemo lokalno zdravljenje sprememb na očeh, koži in sluznicah, v težjih primerih pa še sistemsko zdravljenje z glukokortikosteroidi (GKS) in/ali intravenskimi imunoglobulini (IVIG). Za optimalni izid bolezni je bistveno sodelovanje med specialisti različnih strok.

Prispevek predstavi skupino bolnikov, obravnavanih na Kliničnem oddelku za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo Pediatrične klinike UKC v Ljubljani in pregled literature. V letih 2011–2019 smo zdravili šest otrok s SJS/TEN. Pri štirih otrocih je bil sprožilni dejavnik zdravilo, pri enem okužba z *Mycoplasma pneumoniae*, pri enem bolniku pa etiologije nismo mogli opredeliti. Z GKS in IVIG so bili zdravljeni štirje otroci, en otrok z okužbo z *M. pneumoniae* je bil zdravljen z azitromicinom in IVIG, en otrok pa je prejel le zdravila lokalno. Izid bolezni je bil pri vseh otrocih dober, in sicer tudi brez poznih posledic bolezni.

¹ Klinični oddelek za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁴ Katedra za oftalmologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

⁵ Center za otroško in preventivno zobozdravstvo, Stomatološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁶ Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Nataša Toplak, e: natasa.toplak@kclj.si

Ključne besede: Stevens-Johnsonov sindrom; toksična epidermalna nekroliza; etiologija; zdravljenje; otroci

Key words: Stevens - Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; etiology; treatment; children

Prispelo / Received: 4. 4. 2020 | **Sprejeto / Accepted:** 25. 7. 2021

Citirajte kot/Cite as: Ota S, Vesel Tajnšek T, Koren Jeverica A, Markelj G, Blazina Š, Toplak N, et al. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza pri otrocih: prikaz primerov in pregled literature. Zdrav Vestn. 2022;91(5–6):196–204. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3058>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Abstract

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are rare life-threatening diseases that manifest with bullae formation and denudation of the skin and mucosa. They are most often a consequence of an immune-mediated drug reaction, rarely due to other causes. After discontinuation of the culprit drug and treatment of bacterial infection, if proven as a cause of the disease, local eye, skin, and mucosal therapy are prescribed. The drugs most often used in the systemic treatment are glucocorticosteroids (GCS) and intravenous immunoglobulins (IVIG). The cooperation between various specialists is of crucial importance.

We present a case series of patients treated at the Department of Alergology, Rheumatology and Clinical Immunology, University Children's Hospital Ljubljana, Slovenia, and a review of the literature. From 2011 – 2019 we treated six children with SJS/TEN. In four children the disease was associated with a drug, in one child with infection with *Mycoplasma pneumoniae* and in one child the cause of the disease was not identified. Four children were treated with GCS and IVIG, the child with *Mycoplasma pneumoniae* infection was treated with azithromycin and IVIG, one child was treated only with local therapy. The outcome of the disease was good in all patients, without late sequelae.

1 Uvod

Za Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN) je značilen makulozni izpuščaj z mehurji in področja z odstopanjem povrhnjice ter prizadetost sluznic na dveh ali več mestih. Poimenovanje SJS in TEN označuje spekter iste bolezni, pri SJS odstopi povrhnjica na manj kot 10 % telesne površine, pri TEN pa na več kot 30 %. Oblika bolezni, pri kateri odstopi povrhnjica na 10–30 % telesne površine, se imenuje prekrivanje SJS/TEN (*angl.* SJS TEN overlap sindrom) (1). V preteklosti sta bili bolezni SJS in TEN uvrščeni v isti spekter bolezni kot multififormni eritem (EM). Šele v zadnjih letih je na podlagi leta 1993 objavljene nove opisne klasifikacije v strokovni javnosti obveljalo stališče, da gre za ločene bolezni. Delitev je pomembna, saj so sprožilni vzroki, potek bolezni in zdravljenje različni, postavitev napačne diagnoze pa lahko vodi ali v nezadostno ali v preveč odločno zdravljenje (Tabela 1) (2). Najpogostejši

sprožilci so zdravila in okužbe (3-7).

Patogeneza bolezni ni popolnoma razjasnjena. Cito-toksični limfociti T (CLT) in celice ubijalke (NK) preko izločanja citotoksičnih molekul, predvsem granulizina in citokina IL-15, sprožijo apoptozo keratinocitov v bazalni plasti kože in sluznic ter nastajanje mehurjev in odstop povrhnjice (8-11). Pri zdravljenju z zdravili iz skupine sulfonamidov, karbamazepinom, oksikamom in alopurinolom se tveganje za bolezen poveča, če je bolnik nosilec določenega alela HLA, predvsem iz skupine A in B (12).

Diagnozo postavimo klinično. Bolezen se prične z nespecifičnimi prodromalnimi simptomi, čemur po nekaj dneh sledi prizadetost sluznic na dveh ali več mestih ter značilen kožni izpuščaj z nastajanjem mehurjev in odstopom povrhnjice (2,6,13,14). Zaradi odstopa večje površine kože in prizadetosti sluznic lahko pride do sekundarnih bakterijskih okužb in drugih zapletov ter s

Tabela 1: Klasifikacija multififormnega eritema (EM) in prekrivanje Stevens-Johnsovega sindroma s toksično epidermalno nekrolizo (SJS/TEN). Delno povzeto po Bastuji-Garin S, 1993 (2).

Klasifikacija	EM	EMM	SJS	SJS/TEN	TEN
Odstop povrhnjice	ne	< 10 %	< 10 %	10 – 30 %	> 30 %
Tipične tarčne spremembe	da	da	ne	ne	ne
Atipične tarčne spremembe	dvignjene	dvignjene	ploske	ploske	ploske
Makule	ne	ne	da	da	da / ne
Prizadetost sluznic	ne	da	da	da	da

Legenda: EM – multififormni eritem; EMM – multififormni eritem major; SJS – Stevens-Johnsonov sindrom; SJS/TEN – prekrivanje SJS in TEN; TEN – toksična epidermalna nekroliza.

tem do potrebe po dodatnih medicinskih posegih (13). Oči so navadno prizadete hkrati s kožo, lahko pa je prizadetost oči celo prvi znak bolezni (15). Pogosti dolgoročni zapleti so prizadetost kože in oči (8,13). Diferencialnodignostično moramo ločiti SJS in TEN od EM ter drugih buloznih bolezni kože. SJS in EM lahko razlikujemo na podlagi prisotnosti značilnih tipičnih tarčnih sprememb in atipičnih dvignjenih tarčnih sprememb, ki se pri SJS ne pojavljajo (1,12).

Pri zdravljenju je ključno čim prej ukiniti zdravilo, ki je lahko povzročilo bolezen. Bolezen se najbolj izrazi v povprečju po 8 dneh od pričetka simptomov. Nato se, kolikor se je prekinila izpostavljenost zdravilu, začne klinična slika boljšati (1). Če je bolezen povzročila bakterijska okužba, je potrebno antibiotično zdravljenje. Poleg lokalnega zdravljenja lahko v težjih primerih zdravimo bolezen tudi sistemsko z glukokortikosteroidi (GKS), redkeje z intravenskimi imunoglobulini (IVIG) ali drugimi imunomodulacijskimi zdravili (5,7).

2 Metode

V informacijskem sistemu Pediatrične klinike v Ljubljani (PeK) smo poiskali bolnike z odpustno diagnozo SJS ali TEN, ki so bili zdravljeni na Kliničnem oddelku za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično

imunologijo (KOARKI) v letih 2011–2019. Ponovno smo preučili njihovo dokumentacijo za potrditev diagnoze. Zbrali smo podatke o starosti ob postavitvi diagnoze, klinični sliki, sprožilcu bolezni, zdravljenju, poteku in izidu bolezni.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka 0120-446/2019/10, z dne 15. 10. 2019).

3 Rezultati

V letih 2011–2019 je bilo na oddelku KOARKI obravnavanih 6 otrok zaradi SJS in TEN. Ena bolnica je bil zdravljen zaradi SJS/TEN, 5 bolnikov pa zaradi SJS. Povprečna starost otrok je bila 10 let (2–17 let). Trije otroci so pred pojavom bolezni prejeli po eno zdravilo, dva otroka sta prejela več zdravil, pri enem pa ni bilo podatka, da bi pred pojavom bolezni sploh jemal zdravila.

V Tabeli 2 predstavljamo naše bolnike ter možne sprožilne dejavnike pojava SJS/TEN ter sistemsko terapijo, ki so jo prejeli. Pri enem bolniku etiologije nismo mogli opredeliti, saj bi lahko do imunske reakcije prišlo ali zaradi okužbe ali jemanja paracetamola. Mehurjaste spremembe na koži so se pojavile v povprečju 10,2 dneva po izpostavljenosti sprožilnemu dejavniku (1–27 dni), pri dveh dečkih, ki sta prejela oksakarbazepin, pa v

Tabela 2: Opis bolnikov.

	Spol	Starost L	H	Č	Možni sprožilec	Terapija	Zapleti
1.	Ž	15	17	1	Penicilin V, Paracetamol, Naproksen, ajurvedski gel.	IVIG GKS	Sekundarna okužba kože s <i>S. aureus</i> . Izpad trepalnic.
2.	M	2,5	18	26	Oksakarbazepin.	IVIG GKS	
3.	M	6,5	10	10	Oksakarbazepin, Voltaren, Ibuprofen, okužba EBV.	IVIG GKS	Plevralni izliv. Dispneja.
4.	M	12	8	8	<i>M. pneumoniae</i> .	azitromicin IVIG	Brez zapletov.
5.	M	5,5	15	N	Paracetamol, okužba?	IVIG GKS	Brez zapletov.
6.	Ž	17,5	3	6	Trimetoprim, sulfametoksazol.	brez specifičnega zdravljenja	Brez zapletov.

Legenda: Ž – ženski spol; M – moški spol; L – leto; H – trajanje hospitalizacije v dnevih; Č – čas od pričetka jemanja zdravila/okužbe in do pojava mehurjev v dnevih; N – neznano; *S. aureus* – *Staphylococcus aureus*; EBV – *virus Epstein Barr*; *M. pneumoniae* – *Mycoplasma pneumoniae*.



Slika 1: Mehurji in odstop povrhnjice ustnic in manjši mehurji okoli oči.



Slika 2: Odstop povrhnjice ustnic, mehurji na bradi, difuzen makulozni izpuščaj.

povprečju po 18,5 dneva (10 in 27 dni). Pri enem dečku je bila hkrati prisotna sveža okužba z virusom *Epstein Barr* (EBV). Hospitalizacija je v povprečju trajala 11,8 dneva (3–18 dni).

3.1 Klinična slika

Pri vseh bolnikih so bile prisotne mehurjaste spremembe na koži v različnem obsegu, prav tako je bila pri vseh bolnikih prizadeta ustna sluznica (Slika 1–3). Pri 5 bolnikih smo ugotavljali mukopurulentni konjunktivitis, pri eni bolnici je bila prisotna hiperemija veznic, sprememb na roženici pa ni imel nihče od bolnikov. Pri treh otrocih smo ugotavljali vnetje sluznice spolovila. Pri otroku, ki je hkrati preboleval okužbo z EBV, je bila na ultrazvočni preiskavi trebuha (UZ) prisotna hepatosplenomegalija, prisotno oteženo dihanje in na rentgenogramu prsnih organov viden plevralni izliv. Pri dekletu s SJS/TEN je prišlo do sekundarne okužbe kože s povzročiteljem *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).

3.2 Laboratorijski izvidi

Vrednosti levkocitov in hemoglobina so bile pri vseh bolnikih v mejah, značilnih za starost. Vrednosti



Slika 3: Značilen kožni izpuščaj – makule s centri purpure.

C-reaktivnega proteina (CRP) in sedimentacije (SR) sta bili pri 5 bolnikih blago povišani, SR v povprečju 29,8 mm/h (14 – 52 mm/h), CRP v povprečju 51,9 mg/l (3,8–82 mg/l). Pri 2 bolnikih smo ugotavljali povišane vrednosti jetrnih encimov, eden od teh je preboleval svežo okužbo z EBV.

3.3 Zdravljenje

Pri vseh otrocih smo takoj po sprejemu ukini-li zdravljenje z morebitnim sprožilnim zdravilom. Pri enem dekletu je bilo sprožilno zdravilo zaradi neučinkovitosti ukinjeno že dan pred pojavom simptomov SJS. Z enkratnim odmerkom IVIG je bilo zdravljenih 5 otrok, 4 v odmerku 1 g/kg telesne teže (TT), 1 v odmerku 0,5 g/kg TT. IVIG so prejeli 3 otroci 1 dan po pojavu mehurjastih sprememb, 2 otroka sta IVIG prejela ob pojavu sluzničnih sprememb, 1 dan pred pojavom kožnih sprememb, 4 otroci so bili zdravljeni tudi s sistemskimi GKS, ki so jih v povprečju prejeli 1 dan po pojavu mehurjastih sprememb (trije intravensko v odmerku 10 mg na kg TT, eden v odmerku 1 mg na kg TT peroralno). Otrok z okužbo s povzročiteljem *M. pneumoniae* je prejemal azitromicinom intravensko.

Zdravljenje otrok je potekalo v sodelovanju s specialisti drugih strok. Pri obravnavi so sodelovali dermatologi, oftalmologi, specialistka stomatologije in v enem primeru tudi specialist plastične in rekonstruktivne kirurgije. Vsi otroci so prejeli ustrezno podporno zdravljenje za vzdrževanje homeostaze telesnih tekočin in elektrolitov ter protibolečinsko zdravljenje in zdravstveno nego za preprečevanje sekundarnih bakterijskih okužb in zapletov na sluznicah. Pet otrok je potrebovalo totalno parenteralno prehrano (TPP), eno dekle je potrebovalo intravensko nadomeščanje tekočin. Dekle s SJS/TEN je za lajšanje bolečin potrebovalo morfij. Pri vseh bolnikih smo bili pozorni na pojav morebitne sekundarne bakterijske okužbe. Dekle s SJS/TEN je bilo zdravljeno s flukloksacilinom intravensko zaradi sekundarne okužbe kože s povzročiteljem *S. aureus*. Profilaktično sistemsko antibiotično zdravljenje ni indicirano in ga naši bolniki niso prejemali.

Bistveni del zdravljenja je bila lokalna terapija sprememb na koži in sluznicah. Izvajali smo nego kože z antibiotičnimi in kortikosteroidnimi mazili, nego oči smo izvajali s fiziološko raztopino in umetnimi solzami ter antibiotičnimi in kortikosteroidnimi kapljicami in mazili. Pri vseh otrocih je bila opravljena fotobiomodulacija z nizkoenergijskim laserjem za hitrejše obnavljanje ustnih sluznic in lajšanje bolečine v ustni votlini. Dodatno se je izvajala nega ustne sluznice s triamcinolonom in lidokainom.

3.4 Zapleti in dolgoročni izid

Nihče od naših bolnikov ni potreboval zdravljenja v intenzivni enoti. Od zapletov smo beležili sekundarno bakterijsko okužbo kože pri eni bolnici in plevralni izliv pri enem bolniku. Dolgoročnih zapletov na koži ali očeh nismo opažali.

4 Razprava

SJS in TEN sta redki bolezni. V zadnjih štirih letih je bilo objavljenih 5 raziskav, ki so vključevale v glavnem manjše skupine otrok (5,16–20). Največja multicentrična raziskava, objavljena leta 2018, je vključila podatke o 898 bolnikih iz 47 ameriških centrov, v 7-letnem obdobju. Ta raziskava opisuje predvsem zdravljenje in izid bolezni, ne vsebuje pa podatkov o sprožilcih bolezni (16). Podatke iz novejših raziskav prikazujemo v Tabeli 3.

Na PeK, na oddelku KOARKI, v UKC Ljubljana smo v zadnjih 9 letih obravnavali 6 otrok s tema boleznima. Možno je, da so bili bolniki z blažjo klinično sliko bolezni zdravljeni tudi drugje. Pri nas smo beležili večje število obolelih dečkov (2:1). Letna incidenca SJS in TEN se ocenjuje na 1,4 – 5,7 / milijon, višja je pri otrocih, mlajših od 10 let, ter odraslih, starejših od 80 let (21,22). Epidemioloških podatkov za Slovenijo ni. Pri bolnikih na PeK je bolezen vsaj v štirih primerih (66 %) sprožilo zdravilo. Tudi pri enem bolniku, pri katerem sprožilca nismo mogli povsem opredeliti, je bil možni sprožilec zdravilo. Pri 3 bolnikih je bilo sprožilec bolezni zdravilo z visokim tveganjem.

Najpogostejši sprožilec SJS/TEN so zdravila, pri odraslih v 65–67 % (3). Pri otrocih je delež bolnikov, pri katerih reakcijo sproži zdravilo, lahko nekoliko nižji, približno 53 % (4). V nekaterih novejših raziskavah pa so bili vključeni samo otroci, pri katerih je bolezen sprožila zdravilo (5,18,20). Pri bolnikih, pri katerih je vzrok bolezni zdravilo, gre v 43–48 % za zdravilo iz skupine z visokim tveganjem (3). Po izsledkih Evropske raziskave hudih neželenih stranskih učinkov na koži (EuroSCAR) je tveganje za pojav SJS/TEN največje ob jemanju trimetoprim sulfametoksazola, drugih sulfonamidnih antibiotikov, karbamazepina, fenitoina, nevirapina, fenobarbitala, lamotrigina ter alopurinola. Tveganje je pomembno višje ob jemanju nesteroidnih antirevmatikov z očetno kislino (diklofenak, indometacin), makrolidih, kinolonih, cefalosporinih, tetraciklinih, aminopenicilinih in sertralinu. Tudi pantoprazol lahko sproži SJS in TEN (3). Pri otrocih so ugotavljali povečano tveganje za pojav SJS/TEN ob prejetanju antiepileptikov in antibiotikov (Tabela 3). Pri 85–100 % bolnikov, ki so jemali zdravila

Tabela 3: Zbrani podatki iz novejših raziskav po letu 2016 (primerjava sprožilcev, zdravljenja in izida prekrivanja Stevens-Johnsovega sindroma s toksično epidermalno nekrolizo (SJS/TEN) pri otrocih).

Avtor	Sibbald et al. (18)	Antoon et al. (16)	Sato et al. (17)	Chatproedprai et al. (19)	Techasatian et al. (5)	Cekic et al. (20)
Država / leto objave	ZDA / 2020	ZDA / 2018	Japonska / 2018	Tajska / 2018	Tajska / 2018	Turčija 2016
Čas zbiranja podatkov	2008–2018	2008–2015	2000–2015	1997–2016	1992–2012	2010–2015
Vrsta raziskave	R, E	R, M	R, E	R, E	R, E	R, E
Št. vključenih bolnikov	16	898	15	36	30	11
Starost (let)	2–19	0–18	1–15	0–18	0–18	2–15
Delež SJS SJS/TEN TEN	ni podatka	86,2 % ni podatka 13,8 %	80 % ni podatka 20 %	55 % 11 % 33 %	80 % ni podatka 20 %	18 % 36 % 46 %
Sprožilec okužba Število (%)	ni podatka	ni podatka	6 (40 %)	4 (11 %)	-	2 (18 %)
Sprožilec zdravila Število (%) Antiepileptiki Antibiotiki	16 (100 %) 5 (31 %) 9 (56 %)	ni podatka	8 (60 %) 1 (6 %) 3 (20 %)	26 (72 %) 13 (36 %) 9 (25 %)	30 (100 %) 18 (60 %) 8 (27 %)	11 (100 %) 5 (45 %) 4 (36 %)
Zdravljenje: lokalno zdravljenje, GKS, IVIg, KS + IVIG, antibiotik, Protivirusna zdravila. Ostalo.	2 (12 %) 1 (6 %) 8 (50 %) 4 (25 %) - - etanercept (1 primer)	18 % 25 % 17 % 60 % 23 % -	2 (13 %) 8 (53 %) / 4 (26 %) 11 (73 %) - plazmafereza + ciklosporin (1 primer)	8 (22 %) 24 (66 %) 1 3 - - -	29 (96 %) 1 (3 %) - - - -	11 (100 %) / 7 (63 %) 5 (45 %) 2 (18 %) ciklosporin (1 primer)
Trajanje hospitalizacije	ni podatka	Mediana 8 dni	Mediana 29 dni	povprečno 9,9 dni	povprečno 14 dni	ni podatka
Sprejem v IE MV	ni podatka	23 % 9 %	ni podatka	ni podatka	2 (6 %)	ni podatka
Smrtnost SJS TEN	ni podatka	0,6 % 0,1 % 3,2 %	ni podatka	ni podatka	6 % 6 %	ni podatka
Pozni zapleti	4 (25 %) – oči 3 (19 %) - kožna depigmentacija	ni podatka	1 (6 %) – obliterantni bronhiohilitis	4 (11 %) – oči	4 (13 %) – oči	ni podatka

Legenda: Št. – število; R – retrospektivna raziskava; E – en center vključen – monocentrična raziskava; M – multicentrična raziskava; GKS – sistemski glukokortikosteroidi; IVIG – intravenski imunoglobulini; IE – intenzivna enota; MV – mehansko predihavanje; SJS – Stevens-Johnsonov sindrom; SJS/TEN – prekrivanje SJS in TEN; TEN – toksična epidermalna nekroliza.

z visokim tveganjem, se je reakcija razvila v manj kot 8 tednih po pričetku jemanja zdravila, mediana časovna latenca je znašala 15–24 dni, pri otrocih pa 10 dni za vse skupine zdravil, dlje za protiepileptična zdravila in manj, najpogosteje 1–4 dni, ob jemanju paracetamola (3,5). Verjetnost, da se je reakcija razvila zaradi jemanja določenega zdravila, je večja, če se pojavi v opisanem časovnem okviru ter bolnik hkrati ne jemlje drugih zdravil z visokim tveganjem.

Drugi najpogostejši razlog za SJS in TEN so okužbe (6). V skupini naših bolnikov je bila okužba dokazana le v enem primeru, in sicer okužba z *M. pneumoniae*. Pri enem bolniku etiologije nismo mogli z gotovostjo opredeliti, kar je primerljivo tudi z večjimi epidemiološkimi raziskavami (4,7).

Pri otrocih so po nekaterih raziskavah okužbe pogosteje sprožilci bolezni kot pri odraslih. V raziskavi Finkelsteina s sodelavci je bil vzrok bolezni okužba z *M. pneumoniae* v 22 % primerov, pri 9 % pa okužba z virusom herpes simpleks (HSV) (7). Redkejši vzroki za SJS ali TEN so okužba z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV), maligna bolezen, cepljenje, sistemske bolezni in živila (6). V približno 18 % primerov se jasnega sprožilca ne da odkriti (7). Pri 18 % bolnikov se bolezen lahko ponovi, zato je pomembno, da se sprožilni dejavnik opredeli. Potrebno je doživljenjsko izogibanje sprožilca bolezni, toda morebitnega sprožilca bolezni se ne sme ugotavljati s provokacijo (7). Dekle, ki je imelo SJS ob jemanju trimetoprim sulfametoksazola, je že imelo prej ob jemanju istega zdravila blago izraženo klinično sliko z razjedami ustne sluznice. Pri presoji o možnem sprožilcu se zanašamo predvsem na anamnestične podatke in epidemiološke raziskave o sprožilcih bolezni. V nekaterih primerih lahko dodatno opravimo preiskave. Pri dekletu, pri katerem se je SJS/TEN razvil po jemanju paracetamola, naproksena in penicilina, bi bilo glede na epidemiološke raziskave in časovni okvir bolj verjetno, da bi bil vzrok paracetamol, vendar je test aktiviranja limfocitov (LAT) pri njej pokazal pozitiven rezultat ob testiranju s penicilinom V. Dekle je imelo tudi pozitivne izvide kožnih testov na cefalosporine in meropenem.

Pri naših bolnikih smo diagnozo postavili glede na klinično sliko, ki je bila pri vseh bolnikih v skladu z opisi v literaturi. Povišano telesno temperaturo nad 38 °C stopinj je imelo 5 bolnikov. Vsi bolniki so imeli prizadeto ustno sluznico in očne veznice, 3 sluznico spolovil (pri 1 bolnici je bil prisoten vulvitis, pri 2 bolnikih balanitis).

Trajanje hospitalizacije bolnikov, vključenih v našo raziskavo, je primerljivo s trajanjem hospitalizacije bolnikov, vključenih v druge raziskave. Pri otrocih, vključenih v tajsko raziskavo, je hospitalizacija trajala 12,3 dneva pri

bolnikih s SJS in 20 dni pri bolnikih s TEN, pri otrocih, vključenih v EuroSCAR raziskavo, pa 17 dni za SJS in TEN (4,5) (Tabela 3).

Raziskave o sistemskem zdravljenju otrok s SJS/TEN so redke, izsledki pa se v različnih raziskavah razlikujejo. Podatki iz zadnjih raziskav so zbrani v Tabeli 3.

V naši skupini bolnikov se je 5 otrok zdravilo z IVIG in 4 še dodatno z GKS, pri čemer smo beležili dobre rezultate brez dolgoročnih zapletov. Klinični potek je bil najbolj blag in hospitalizacija najkrajša pri dekletu, pri katerem je bilo sprožilno zdravilo ukinjeno še pred pojavom simptomov SJS. To potrjuje pomembnost takojšnje prekinitve zdravljenja s sprožilnim zdravilom. K dobremu izidu bolezni pri naših bolnikih je verjetno prispevalo dejstvo, da smo zdravljenje pričeli zgodaj v poteku bolezni, večinoma že na dan pojava buloznih sprememb.

V večji metaanalizi Zimmermana in sodelavcev poročajo o boljšem preživetju bolnikov, zdravljenih z GKS, v treh zajetih raziskavah, vendar je bila razlika statistično pomembna le v eni od teh raziskav. V omenjeni metaanalizi so bili izidi zdravljenja s ciklosporinom obetavni, zdravljenje z drugimi imunomodulacijskimi zdravili (vključno z IVIG) pa ni imelo ugodnega učinka (23). V raziskavi Techasatiana in sodelavcev, v katero je bilo zajetih 30 otrok, so dokazali, da zgodnje zdravljenje z GKS pri otrocih skrajša trajanje hospitalizacije (5). V novejši raziskavi, ki je vključevala 16 otrok, je bilo 75 % otrok zdravljenih z IVIG; 50 % jih je prejelo le IVIG, 25 % pa poleg tega še GKS. Dodatno je 1 otrok potreboval še zaviralec TNF alfa etanercept (18). V razpravljanju avtorji zaključujejo, da je verjetno, da je zdravljenje z IVIG in steroidi dobra kombinacija pri bolnikih s SJS in TEN, vendar pa je zaenkrat premalo podatkov, da bi takšno zdravljenje priporočali v vseh primerih. Objavljenih je bilo več kliničnih primerov, ki opisujejo ugoden učinek drugih imunomodulacijskih zdravil, kot so ciklosporin, rituximab in etanercept (24–26). V letu 2019 so bila izdana britanska priporočila za zdravljenje SJS/TEN, ki priporočajo, naj bo odločitev glede imunomodulacijskega zdravljenja individualna (14).

Pri naših bolnikih kasnih zapletov na očeh nismo zaznali. Od zapletov smo beležili sekundarno bakterijsko okužbo kože s povzročiteljem *S. aureus*, pri dveh bolnikih smo beležili povišane vrednosti jetrnih encimov (eden od teh je hkrati preboleval okužbo z EBV), pri enem bolniku je bilo prisotno oteženo dihanje in plevralni izliv. Od poznih zapletov bolezni se v literaturi najpogosteje pojavljajo pozni zapleti na očeh, kot so suho oko, roženične brazgotine, keratopatija in subkonjunktivalna fibroza (5,18,19). Vsi naši bolniki so ozdraveli. Umrljivost zaradi SJS ali TEN znaša 22 %, višja je

Tabela 4: Lokalno zdravljenje.

Kože	Ustne sluznice	Oči	Sluznice spolovila
<ul style="list-style-type: none"> • obkladki s FR, • silikonske mrežice za rane za erozije, • 0,05-odstotnim betametazon z 0,1-odstotnim gentamicinom v kremi za žarišča z rano 2-krat na dan, • 0,05-odstotni alklometazon mazilo za pordela žarišča na obrazu 2-krat na dan, • 0,05-odstotni betametazon mazilo za pordela žarišča po trupu brez rane 2-krat na dan, • ribje mazilo, • 30 odstotkov vode v eucerolu, • hladilno mazilo. 	<ul style="list-style-type: none"> • fotobiomodulacija z nizkoenergetskim laserjem, • 0,1-odstotni triamicinolon v orobazi 3-krat dnevno, • 3-odstotni oksitetraciklini v orobazi 3-krat dnevno, • 1-odstotni lidocain v orobazi 3-krat dnevno, • 2-odstotni mikonazol oralni gel 4-krat dnevno. <p>Ustnice</p> <ul style="list-style-type: none"> • gentamicinsko mazilo, • antiseptična krema 3- do 5-krat dnevno, • ribje mazilo. 	<ul style="list-style-type: none"> • spiranje s FR ali umetnimi solzami brez konzervansov 6-krat dnevno, • 0,1-odstotni deksametazon (ali 0,1 % deksametazon z neomicinom in polimiksinom B) kapljice za oči* 3- do 4-krat dnevno, • kloramfenikol mazilo za oči 3-krat dnevno, • vitaminsko mazilo za oči, • gel za oči s karbomerjem pred spanjem. 	<ul style="list-style-type: none"> • 2-odstotni klotrimazol kot vaginalna krema 2-krat dnevno, • antiseptična krema 3- do 5-krat dnevno.

Legenda: FR – fiziološka raztopina; gtt – kapljice.

* Kapljice za oči s kortikosteroidom lahko predpiše oftalmolog.

pri TEN (3). Umrljivost je pri otrocih nižja in so jo ocenili na 7,5 % za SJS in TEN, 0,35 % za SJS in 2–33 % za TEN (1,5,7,16). Najpogostejši vzrok smrti so septični zapleti. Za dober uspeh zdravljenja je potrebna multidisciplinarna obravnava in vključitev specialistov različnih subspecialnosti s področja dermatologije, oftalmologije, otroškega in preventivnega zobozdravstva ter, kolikor je potrebno, tudi urologije in ginekologije (13). Timski pristop k zdravljenju, ki je vključeval zdravnike več specialnosti, je omogočil hitro uvedbo vseh sistemskih in lokalnih zdravil ter nemedikamentnih ukrepov, vključno z lokalnim zdravljenjem kože in sluznic, kar je po našem mnenju pomembno prispevalo k odličnemu izidu bolezni pri vseh bolnikih, in sicer brez poznih posledic. V Tabeli 4 prikazujemo lokalno zdravljenje, ki se je uporabilo pri naših bolnikih in je rezultat timskega dela subspecialistov na več področjih ter predstavlja trenutna priporočila za lokalno zdravljenje pri otrocih s SJS/TEN v Sloveniji.

5 Zaključek

Bolezen SJS/TEN je zelo redka, zato je še posebno v težjih primerih pomembno, da se zdravljenje otrok s to boleznijo izvaja v ustanovi, ki ima na voljo specialiste različnih strok. Pravočasno klinično prepoznavanje bolezni, izločitev ali zdravljenje sprožilnega dejavnika so ključni za uspešen izid zdravljenja, pri katerem je ob lokalnem nujen še pravočasen pričetek ustreznega sistemskega zdravljenja pri bolnikih s težjo prizadetostjo. V prispevku smo prvič v Sloveniji predstavili pristop k obravnavi in zdravljenju otrok s SJS / TEN.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Soglasje staršev za objavo

Starši otrok se strinjajo z objavo članka, ki opisuje prikaz primerov.

Literatura

- Heng YK, Lee HY, Roujeau JC. Epidermal necrolysis: 60 years of errors and advances. Br J Dermatol. 2015;173(5):1250-4. DOI: 10.1111/bjd.13989 PMID: 26769645
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol. 1993;129(1):92-6. DOI: 10.1001/archderm.1993.01680220104023 PMID: 8420497
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. 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(1):35-44. DOI: 10.1038/sj.jid.5701033 PMID: 17805350

4. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics*. 2009;123(2):e297-304. DOI: [10.1542/peds.2008-1923](https://doi.org/10.1542/peds.2008-1923) PMID: [19153164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19153164/)
5. Techasatian L, Panombualert S, Uppala R, Jetsrisuparb C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: 20 years study in a tertiary care hospital. *World J Pediatr*. 2017;13(3):255-60. DOI: [10.1007/s12519-016-0057-3](https://doi.org/10.1007/s12519-016-0057-3) PMID: [27650525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27650525/)
6. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC; SCAR Study Group. Severe Cutaneous Adverse Reactions. 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(8):1019-24. DOI: [10.1001/archderm.138.8.1019](https://doi.org/10.1001/archderm.138.8.1019) PMID: [12164739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12164739/)
7. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2011;128(4):723-8. DOI: [10.1542/peds.2010-3322](https://doi.org/10.1542/peds.2010-3322) PMID: [21890829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21890829/)
8. 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(2):173.e1-13. DOI: [10.1016/j.jaad.2013.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.05.003) PMID: [23866878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23866878/)
9. 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(5):1004-8. DOI: [10.1016/j.jid.2017.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.003) PMID: [28411832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28411832/)
10. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008;14(12):1343-50. DOI: [10.1038/nm.1884](https://doi.org/10.1038/nm.1884) PMID: [19029983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19029983/)
11. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, Le Gouvello S, Chen CB, et al. Interleukin-15 is associated with severity and mortality in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(5):1065-73. DOI: [10.1016/j.jid.2016.11.034](https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.034) PMID: [28011147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28011147/)
12. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(6):475-93. DOI: [10.1007/s40257-015-0158-0](https://doi.org/10.1007/s40257-015-0158-0) PMID: [26481651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481651/)
13. Alerhand S, Cassella C, Koymfman A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the pediatric population: a review. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(7):472-6. DOI: [10.1097/PEC.0000000000000840](https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000840) PMID: [27380605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27380605/)
14. McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L, 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(1):37-54. DOI: [10.1111/bjd.17841](https://doi.org/10.1111/bjd.17841) PMID: [30829411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30829411/)
15. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, et al. Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology*. 2009;116(4):685-90. DOI: [10.1016/j.ophtha.2008.12.048](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.048) PMID: [19243825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243825/)
16. Antoon JW, Goldman JL, Shah SS, Lee B. A retrospective cohort study of the management and outcomes of children hospitalized with Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):244-250.e1. DOI: [10.1016/j.jaip.2018.05.024](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.024) PMID: [29859332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859332/)
17. Sato S, Kanbe T, Tamaki Z, Furuichi M, Uejima Y, Suganuma E, et al. Clinical features of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pediatr Int*. 2018;60(8):697-702. DOI: [10.1111/ped.13613](https://doi.org/10.1111/ped.13613) PMID: [29888432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29888432/)
18. Sibbald C, Putterman E, Micheletti R, Treat J, Castelo-Soccio L. Retrospective review of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis cases at a pediatric tertiary care institution. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(3):461-6. DOI: [10.1111/pde.14118](https://doi.org/10.1111/pde.14118) PMID: [32058621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32058621/)
19. Chatproedprai S, Wutticharoenwong V, Tempark T, Wanankul S. Clinical features and treatment outcomes among children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a 20-year study in a tertiary referral hospital. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:3061084. DOI: [10.1155/2018/3061084](https://doi.org/10.1155/2018/3061084) PMID: [29853855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29853855/)
20. Çekiç Ş, Canitez Y, Sapan N. Evaluation of the patients diagnosed with Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a single center experience. *Turk Pediatri Ars*. 2016;51(3):152-8. DOI: [10.5152/TurkPediatriArs.2016.3836](https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2016.3836) PMID: [27738400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27738400/)
21. Diphoorn J, Cazzaniga S, Gamba C, Schroeder J, Citterio A, Rivolta AL, et al; REACT-Lombardia study group. Incidence, causative factors and mortality rates of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in northern Italy: data from the REACT registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(2):196-203. DOI: [10.1002/pds.3937](https://doi.org/10.1002/pds.3937) PMID: [26687641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687641/)
22. Frey N, Jossi J, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier CR, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol*. 2017;137(6):1240-7. DOI: [10.1016/j.jid.2017.01.031](https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.031) PMID: [28202399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28202399/)
23. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):514-22. DOI: [10.1001/jamadermatol.2016.5668](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5668) PMID: [28329382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329382/)
24. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maître B, Revuz J, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):847-53. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2010.09863.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09863.x) PMID: [20500799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20500799/)
25. Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U, Braathen LR, Yawalkar N. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):923-4. DOI: [10.1016/j.jaci.2005.06.029](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.06.029) PMID: [16210071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16210071/)
26. Wang R, Zhong S, Tu P, Li R, Wang M. Rapid remission of Stevens-Johnson syndrome by combination therapy using etanercept and intravenous immunoglobulin and a review of the literature. *Dermatol Ther*. 2019;32(4):e12832. DOI: [10.1111/dth.12832](https://doi.org/10.1111/dth.12832) PMID: [30659711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659711/)