

Szymkiewicz, Karolina, Marczak, Aleksandra, Hordejuk, Michalina, Hyjek, Michał. Stevens-Johnson Syndrome – clinical symptoms, etiology, pathophysiology and medical treatment - a review of the literature. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(11):247-256. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.11.032>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40046>
<https://zenodo.org/record/7294258>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2022;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 15.09.2022. Revised: 20.10.2022. Accepted: 04.11.2022.

Stevens-Johnson Syndrome – clinical symptoms, etiology, pathophysiology and medical treatment - a review of the literature

Zespół Stevensa–Johnsona – objawy kliniczne, etiologia, patofizjologia i leczenie - przegląd dostępnej literatury

Karolina Szymkiewicz, Aleksandra Marczak, Michalina Hordejuk, Michał Hyjek

Karolina Szymkiewicz

karolina.gorska.1996@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4304-3591>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Aleksandra Marczak

aleksandramarczak26@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3025-5907>
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

Michalina Hordejuk

michalina.hordejuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2473-1062>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Michał Hyjek

m.hyjek17@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6020-0165>
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

Abstract

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is a rare disease of the skin and mucous membrane. It develops as a result of a sudden skin reaction, which is most often triggered by the use of certain drugs. It is characterized by acute epidermal necrosis.

The syndrome can lead to many complications and death. Currently, there are no guidelines and management schematics for this disease. Treatment has changed over the years due to the discovery of the possible pathomechanism of SJS. Nevertheless, because of the rarity of the disease, there is a lack of adequate prospective randomized studies that could provide valuable information on treatment.

Objective:

The purpose of this study was to present Stevens-Johnson syndrome, including clinical features, etiology, pathomechanism, complications and treatment.

Methods:

A literature search was performed in the PubMed medical publication database using the following keywords: Stevens-Johnson syndrome, acute drug-induced skin reaction, cutaneous adverse drug reactions.

Results:

Stevens-Johnson syndrome is an example of an acute cutaneous reaction to certain medicinal substances. The pathomechanism is not fully understood. There is an association of genetics with the risk of developing symptoms of the syndrome in selected populations. Treatment formerly was based on glucocorticosteroids, but now IVIG (intravenous immune globulin) is used. Dehydration, pneumonia or sepsis may develop as a complication of the syndrome.

Conclusions:

The discovery of a genetic predisposition to develop Stevens-Johnson syndrome offers the possibility of future effective disease prevention.

It is necessary to create medical procedure schemes for the diagnosis and treatment of this disorder. The discovery of the possible pathomechanism has allowed the use of IVIG in the treatment of the syndrome. Effective and prompt diagnosis and treatment can prevent life-threatening complications and death from SJS.

Keywords: Stevens – Johnson syndrome, cutaneous adverse drug reactions, acute skin drug reactions, epidermal necrolysis, life-threatening disease of skin

1. Wstęp

W dermatologii opisywanych jest zaledwie kilka stanów ostrych, bezpośrednio zagrażających zdrowiu i życiu pacjentów. Wśród nich jest zespół Stevensa – Johnsona (ZSJ), którego dosyć łatwo pomylić z innymi jednostkami, takimi jak polekowy rumień wielopostaciowy, zespół Kawasaki, gronkowcowe złuszczone zapalenie skóry czy pęcherzyca [1]. Zespół po raz pierwszy został opisany w 1922 roku jako zespół śluzówkowo – skórny u 2 młodych chłopców. Prezentowali oni ciężkie zapalenie jamy ustnej, ciężkie ropne zapalenie spojówek i towarzyszące rozległe zmiany martwicze zlokalizowane na skórze [2]. W późniejszych latach opisywano kolejne przypadki chorych z podobnymi zmianami na błonach śluzowych i skórze, wyodrębniając dodatkowo zespół toksycznej nekrolyzy naskórka w przypadku martwicy naskórka obejmującej ponad 30% powierzchni ciała. Zauważono związek wystąpienia zespołu i ekspozycji na niektóre leki. Obecnie wiadomo, że zespół Stevensa – Johnsona i zespół toksycznej nekrolyzy naskórka to szerokie spektrum objawów klinicznych, będących następstwem ostrej reakcji na farmaceutyki, a różnica między nimi polega jedynie na wielkości obszaru, jaki zmiany zajmują na ciele pacjenta [2]. Mimo że jednostka została opisana kilkadziesiąt lat temu, do dziś patogeneza i patomechanizm choroby nie są do końca poznane, a schematy postępowania i leczenia nie zostały jednoznacznie opracowane.

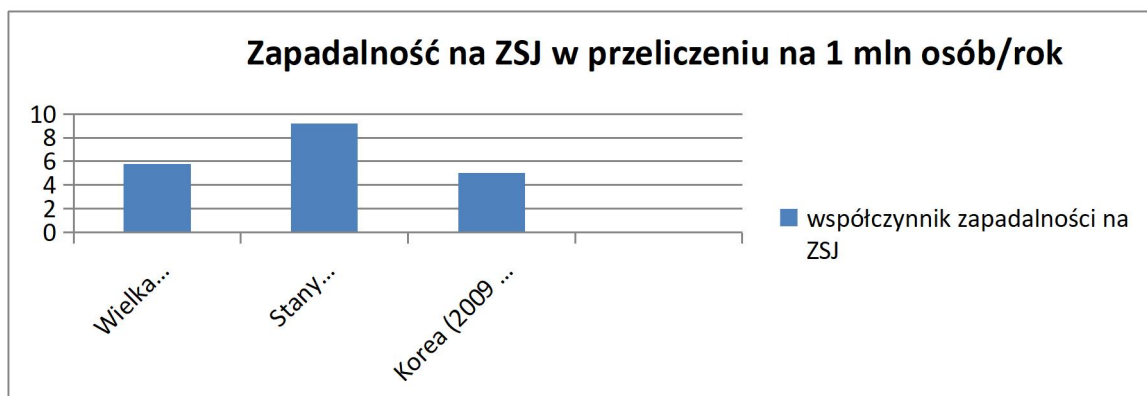
2. Etiologia i patogeneza

Zespół Stevensa – Johnsona jest rzadką chorobą, której szacunkowa zapadalność w populacji wynosi około 0,4 – 1,2/mln [1]. Częstość nowych przypadków zachorowań różni się w populacjach. W znacznej większości ZSJ rozwija się w wyniku zastosowania niektórych leków. Jako najczęstsze substancje, które mogą doprowadzić do wystąpienia zespołu, wymienia się antybiotyki (sulfonamidy, fluorochinolony, penicyliny i cefalosporyny), leki przeciwdrgawkowe (lamotrygina, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina), niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne czy leki przeciwdepresyjne, jak sertralina [1]. Zespół rozwija się zwykle w ciągu 8 tygodni od włączenia, jednak najczęściej między 4 dniem

a 4 tygodniem [3]. Inne przyczyny choroby nie są poznane, natomiast podejrzewa się możliwość powstania zespołu także po przebyciu zakażenia niektórymi patogenami chorobotwórczymi. W pracy Ludlam et al. (1964) poświęcono dużo uwagi związkowi występowania przeciwciał przeciwko *Mycoplasma pneumoniae* i rozwinięciu zespołu Stevensa – Johnsona. W znacznej mierze dotkniętymi chorobą byli nastolatki i młodzi dorośli, co wynikało z dużej częstości zakażeń tym drobnoustrojem w powyższych populacjach wiekowych. Autorzy opisali kliniczne aspekty zespołu - mógł przyjmować obraz typowej martwicy na znacznej powierzchni skóry, jak również mieć wygląd nietypowych zmian zlokalizowanych na błonach śluzowych z towarzyszącymi niewielkimi objawami skórnymi lub bez nich [4].

Na rozwinięcie się zespołu Stevensa – Johnsona wpływ może mieć predyspozycja genetyczna pacjentów [5][6]. Udowodniono, że istnieje silny związek HLA chorych w określonych populacjach geograficznych z występowaniem nadwrażliwości na niektóre leki, mogące wywołać tę chorobę. Chung et al. (2004) zwrócili uwagę na korelację pomiędzy występowaniem HLA B*1502 w populacji Chińczyków Han i rozwinięcia przez nich zespołu Stevensa – Johnsona po zastosowaniu karbamazepiny. Występowanie HLA B*1502 wiązało się też z większą predyspozycją do rozwinięcia objawów zespołu po zastosowaniu karbamazepiny w populacji tajskiej [7]. Jednocześnie nie wykazano związku obecności HLA B*1502 jako niezależnego markera rozwinięcia ZSJ po przyjmowaniu karbamazepiny, sulfametoksazolu, lamotryginy lub allopurynolu, u chorych w populacji Europejskiej [8].

Opisano także predyspozycję do zachorowania na zespół Stevensa – Johnsona i rozwinięcia późniejszych powikłań ocznych przez Japończyków, którzy posiadali podtyp HLA B*590 i HLA A*0206 [9].



Wykres 1. Zapadalność na ZSJ w przeliczeniu na 1 mln osób/ rok w określonych populacjach; na podstawie zgłoszonych przypadków w latach: 1995 – 2013 w Wielkiej Brytanii, 2009-2012 w Stanach Zjednoczonych, 2009-2013 w Korei. Na podstawie danych zbiorczych z pracy Frantz et al. (2021): Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management [3].

Najczęstsze przyczyny zespołu Stevensa - Johnsona				
Leki				Inne
Antybiotyki	Przeciw- padaczkowe	Immuno- modulujące	Inne grupy leków	Zakażenie Mycoplasma pneumoniae
Trimetoprim - sulfametoksazole	Lamotrygina	Nivolumab	Allopurynol	Nieokreślone
Tetracykliny	Karbamazepina	Pembrolizumab	Niesteroidowe leki przeciw- zapalne	
Cefalosporyny	Fenytoina		Nevirapina	
Aminopenicyliny	Kwas walproinowy			
	Fenobarbital			

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny ZSJ.

3. Patomechanizm

Nie jest dokładnie poznany patomechanizm rozwoju zespołu Stevensa – Johnsona, jednakże podejrzewa się, że podłożem może być reakcja mediowana immunologicznie, ponieważ u osoby predysponowanej, ponowne podanie leku, który wywołał chorobę, powoduje nawrót objawów skórnych [1]. Uważa się, że są to reakcje nadwrażliwości typu IV, w których pośredniczą limfocyty typu T [3]. Jedną z teorii tłumaczy, że w wyniku metabolizmu zastosowanego leku, dochodzi do powstania toksycznych związków, które ulegają kumulowaniu w tkance lub indukują apoptozę komórek [1].

Viard et al. (1998) znacznie przyczynili się do poznania i zrozumienia patofizjologii choroby, opisując oddziaływanie pomiędzy ligandem Fas (FasL) a receptorem Fas (CD95). Oddziaływanie to odpowiada za apoptozę keratynocytów, która klinicznie objawia się martwicą naskórka. U chorych na zespół Stevensa – Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka stwierdzono bardzo duże stężenia FasL [10]. W dalszych obserwacjach zauważono, że IVIG (intravenous immune globulin) jest w stanie zablokować przyłączenie FasL do Fas, a tym samym hamować apoptozę keratynocytów i dalsze powstawanie zmian martwiczych naskórka [10].

Kolejne badania pomogły odkryć rolę granulizyny jako ważniejszego mediatora apoptozy w ZSJ. W badaniu Chung. et al. (2008) po przeanalizowaniu płynu z pęcherzy skórnych chorych stwierdzili, że poziom znajdującej się w nim granulizyny jest 2-4 razy wyższy niż poziom FasL, perforyny czy granzymu B [11]. Dodatkowo udowodniono, że obniżenie poziomu granulizyny zmniejszało cytotoksyczność, a w eksperymencie na myszach wstrzyknięcie w skórę tego mediatora wywoływało u gryzoni reakcję podobną do ZSJ [11]. Kolejne badania potwierdziły rolę granulizyny jako głównego mediatora apoptozy oraz korelację jej wysokich wartości z większym nasileniem choroby [12].

Prawdopodobne jest jednak, że granulizyna nie jest jedynym czynnikiem odpowiedzialnym za apoptozę keratynocytów w ZSJ. Konieczne są dalsze badania, które określą role innych cytokin i chemokin w patomechanizmie zespołu Stevensa – Johnsona [3].

4. Obraz kliniczny, diagnostyka i rozpoznanie

Pojawienie się charakterystycznych objawów klinicznych zespołu Stevensa – Johnsona w korelacji z zakażeniem *Mycoplasma pneumoniae* lub ekspozycją na dany lek, jest bardzo ważnym krokiem do prawidłowego rozpoznania [1]. W początkowym etapie bardzo często pojawiają się objawy ogólne, takie jak gorączka, kaszel, katar czy osłabienie [3]. We wczesnej fazie choroby obserwowane są też zmiany skórne o typie „tarczy strzelniczej” - ciemno zabarwione pośrodku, którym towarzyszą wykwyty pęcherzowe [1]. Zmiany te bardzo

szybko przekształcają się w pęcherze, które po złuszczeniu ulegają progresji do rozległych nadżerek. Są one bolesne i nie bledną pod wpływem ucisku. Pojawienie się zmian na błonach śluzowych jamy ustnej i warg o typie nadżerek i owrzodzeń jest charakterystyczne, a jednocześnie konieczne do rozpoznania zespołu [1]. Same zmiany na błonach śluzowych mogą też zająć inne lokalizacje, takie jak przetyk, spojówki, pochwę czy cewkę moczową. Objawy kliniczne wskazujące na ZSJ należy różnicować z innymi możliwymi rozpoznaniem.

Jednoznaczne potwierdzenie rozpoznania klinicznego jest możliwe dzięki wykonaniu badań histopatologicznych. Rozległa martwica obejmująca całą grubość naskórka i odwarstwienie naskórka od połączenia skórno - naskórkowego w badanym preparacie są charakterystyczne i świadczą o zespole Stevensa – Johnsona [1][3].

Diagnostyka różnicowa
Rumień wielopostaciowy polekowy
Gronkowcowy zespół oparzonej skóry
Pęcherzyca paraneoplastyczna
Linijna IgA dermataza pęcherzowa
Pemfigoid pęcherzowy
Ostra uogólniona osutka krostkowa
Pęcherzyca
Zespół Kawasaki
Ostry lub podostry toczeń skórny z martwicą naskórka (Zespół Rowella)

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa ZSJ

5. Leczenie

Identyfikacja czynnika sprawczego

Podstawą postępowania jest ustalenie przyczyny zespołu Stevensa – Johnsona. Konieczne jest zebranie dokładnego wywiadu. W przypadku związku objawów choroby z uprzednią ekspozycją na lek, należy w pierwszej kolejności odstawić tę substancję farmakologiczną, ponieważ to ona najprawdopodobniej jest odpowiedzialna za pojawienie się zmian skórno – śluzowych [2][3]. Wykazano, że im szybciej zostanie odstawiony czynnik sprawczy, tym lepsze jest rokowanie chorego. Ponadto zauważono, że pacjenci, u których substancją indukującą chorobę był lek o długim czasie półtrwania, mieli wyższe ryzyko zgonu w przebiegu zespołu Stevensa – Johnsona [13].

Wstępna ocena rokowania

Prognozowanie co do dalszego przebiegu jest bardzo ważne już na wstępnym etapie postępowania z chorym, ponieważ może pomóc w podjęciu decyzji co do konieczności przeniesienia pacjenta na oddziały intensywnej opieki medycznej. Najczęściej używanym narzędziem do oceny rokowania jest skala SCORTEN, którą również wykorzystuje w zespole toksycznej nekrolizy naskórka [3]. Na podstawie otrzymanej punktacji, określa się ciężkość przebiegu choroby i ryzyko śmierci chorego.

SCORTEN	
Oceniany parametr	Liczba punktów
Wiek chorego > 40 lat	1
Nowotwór złośliwy	1
Złuszczenie naskórka >10% powierzchni ciała	1
Tachykardia >120/min.	1
Stężenie mocznika w surowicy >10 mmol/l	1
Stężenie glukozy w surowicy >14 mmol/l	1
Stężenie wodorowęglanów <20 mmol/l	1
Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania	7

Tabela 3. Skala SCORTEN używana w przebiegu zespołu Stevensa – Johnsona i zespołu toksycznej nekrolizy naskórka.

Śmiertelność na podstawie punktacji w skali SCORTEN								
Suma punktów	0	1	2	3	4	5	6	7
Śmiertelność (%)	1	4	12	32	62	85	95	99

Tabela 4. Szacowana śmiertelność na podstawie liczby punktów uzyskanych przez pacjenta w skali SCORTEN.

Intensywna opieka specjalistyczna

Zwraca się dużą uwagę na korzyść szybkiego przeniesienia pacjentów z ciężkim przebiegiem do specjalistycznego oddziału leczenia oparzeń. Udowodniono, że pacjenci, którzy byli przeniesieni w ciągu 7 dni od pierwszych objawów skórno – śluzowych do oddziału leczenia oparzeń, mieli większą przeżywalność w stosunku do chorych, których przeniesiono po ponad 7 dniach od początku choroby [14].

Podczas prowadzenia leczenia, niezwykle ważną rolę odgrywa odpowiednia płynoterapia dożylna. Należy utrzymywać diurezę na poziomie 50 – 80 ml/h. Wskazane jest uzupełnianie objętości łożyska naczyniowego poprzez podaż 0,9% NaCl z dodatkiem 20 mEq KCl [2]. W przebiegu zespołu dosyć często obserwuje się zaburzenia elektrolitowe: hiponatremię, hipokaliemię i hipofosfatemię. Należy monitorować równowagę wodno – elektrolitową i uzupełniać niedobory elektrolitów u pacjentów [2].

Postuluje się o zachowawcze leczenie ran i nadżerek skóry. Pęcherze, które pokrywają owrzodzenie, odgrywają rolę naturalnej ochrony oraz sprzyjają ponownej epitelializacji. Opatrunki należy stosować w taki sposób, aby nie przylegały ciasno do ran [2]. Zastosowanie gazy z emolientami pomaga zapewnić prawidłowe nawilżenie rany. Oczyszczanie chirurgiczne ran jest kontrowersyjnym postępowaniem [3]. Należy unikać substancji działających miejscowo, które zawierają sulfonamidy. Dodatkowo, konieczne jest uważne i racjonalne stosowanie leków miejscowych, ponieważ w przypadku dużych i rozległych owrzodzeń, istnieje ryzyko nadmiernego wchłaniania składników leków. W każdym przypadku wskazane są systematyczne konsultacje dermatologiczne z oceną przebiegu gojenia ran [1].

Z uwagi na utratę funkcji termoregulacyjnych uszkodzonej skóry, należy zadbać o odpowiednią temperaturę w sali, w której chory przebywa. Optymalna temperatura w pomieszczeniu, zapewniająca dobre środowisko do gojenia i jednocześnie niestwarzająca rozwinięcia hipotermii u pacjenta to około 30-32 °C [15].

Żywnienie dojelitowe powinno zostać włączone tak szybko jak to możliwe, a w razie trudności należy stosować sondę nosowo – żołądkową [3].

Farmakoterapia

W chwili obecnej nie została opisana specyficzna terapia ani schematy leczenia zespołu Stevensa – Johnsona. Do lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku stosowano glikokortykosteroidy ogólnoustrojowo w monoterapii, jednak w późniejszych latach nie udowodniono znacznego wpływu i poprawy rokowania u chorych po wdrożeniu tego leczenia [2][3]. Obecnie stosowanie ich jest kontrowersyjne, ponieważ zwiększają one ryzyko rozwoju sepsy u chorych z zespołem Stevensa – Johnsona [1].

W związku z odkryciem potencjału anty-Fas ludzkich immunoglobulin dożylnych w badaniach in vitro, udało się z sukcesem zaproponować terapię IVIG w leczeniu zespołu Stevensa – Johnsona [1]. W późniejszych badaniach stosowano u chorych dawkę 2 g/kg m.c., ale w przypadku braku przeciwwskazań do stosowania wyższych dawek (niewydolność nerek, niedobór IgA, wysokie ryzyko zakrzepowo – zatorowe), zastosowanie 3 g/kg m.c. w dawce podzielonej przynosiło lepszy skutek i zmniejszało śmiertelność [2]. Obecnie najczęściej stosowanym schematem jest IVIG w dawce 2-3 g/kg m.c. w dawkach podzielonych przez 2-4 dni [1]. Jednak w przeprowadzonym przez Creamer et al. (2016) badaniu nie udowodniono spadku śmiertelności przy stosowaniu IVIG jako jedyne leku w terapii ZSJ [16].

Obiecujące są także badania nad zastosowaniem cyklosporyny. W 2 metaanalizach udowodniono spadek śmiertelności chorych po leczeniu cyklosporyną. Prowadzono także badania nad stosowaniem antagonistów TNF, cyklofosfamidu czy plazmaferezy razem z IVIG i kortykosterydami. Wyniki wskazują na korzystne dla obniżenia śmiertelności działanie powyższych farmaceutyków i metod [17][18]. Jednakże potrzeba więcej obserwacji, aby określić rzeczywiste efekty ich działania [2][3].

Bardzo ważne jest leczenie bólu. Zmiany zlokalizowane na błonach śluzowych cechują się znaczną bolesnością. Należy jednak rozważnie stosować opioidy, aby nie spowodować supresji ośrodka oddechowego u chorego [1]. Odpowiednia higiena jamy ustnej zapobiega nie tylko nadkażeniom, ale umożliwia także usuwanie martwego nabłonka. Poleca się płukanie jamy ustnej preparatami zawierającymi difenhydraminę, glin czy magnez [1]. Konieczne jest stałe monitorowanie ogólnego stanu pacjenta i poszukiwanie ewentualnych cech zapalenia płuc czy układu moczowego. Profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana z uwagi na możliwość nadkażenia ran szczepami opornymi, np. Candida [1][3]. Włączenie antybiotykoterapii na podstawie antybiogramu lub ogólnej częstości występowania patogenów na oddziale jest celowe dopiero wtedy, jeśli rozpoznano towarzyszące zakażenie układu oddechowego, moczowego lub nadkażenie bakteryjne zmian skórno-śluzowych [1].

6. Powikłania

Jako najczęstsze powikłania zespołu Stevensa – Johnsona podaje się odwodnienie, zakażenia bakteryjne układu oddechowego i układu moczowego [1]. Sepsa nie jest częstym powikłaniem i rozwija się w wyniku nieprawidłowo rozpoznanej i źle leczonej choroby. Niezwykle groźne w skutkach mogą być patologiczne zwężenia światła narządów wyścielonych błon śluzowych, które powstają w procesie gojenia się ran i owrzodzeń. Dotyczyć mogą przetyku, cewki moczowej czy pochwy. Zajęcie cewki moczowej skutkować może objawami dyzurycznymi, a zrosty w obrębie pochwy – bolesnym współżyciem [1]. W przebiegu zespołu Stevensa – Johnsona możliwa jest także utrata wzroku, jeśli zmiany zapalne obejmą błony śluzowe gałki ocznej i doprowadzą do patologicznych zrostów między elementami narządu wzroku [1]. Śmiertelność wynosi około 5% [19].

7. Podsumowanie

Zespół Stevensa – Johnsona jest ciężkim, zagrażającym życiu ostrym stanem, spowodowanym reakcją organizmu na niektóre substancje lecznicze. Do tej pory nie odkryto w pełni patogenezy rozwoju choroby. Z uwagi na fakt, że jest rzadko spotykany w lecznictwie, nie opracowano także oficjalnych zaleceń, dotyczących postępowania i leczenia pacjentów dotkniętych tą jednostką chorobową. Opisanie oddziaływania pomiędzy ligandem Fas (FasL) a receptorem Fas (CD95), prowadzącego do apoptozy keratynocytów, umożliwiło częściowe zrozumienie patofizjologii zespołu i włączenie IVIG jako skutecznej terapii. Konieczne jest jednak opracowanie ogólnych schematów postępowania i leczenia w zespole Stevensa – Johnsona, które umożliwią szybkie rozpoznawanie i prawidłowe leczenie tej choroby.

Obiecujące są doniesienia o istnieniu predyspozycji genetycznych do rozwinięcia objawów choroby po ekspozycji na znane substancje farmakologiczne. Przeprowadzenie szerszych badań i obserwacji w tym kierunku może stać się punktem wyjścia do określenia populacji osób szczególnie narażonych na rozwinięcie zespołu Stevensa – Johnsona i przyczynić się do zmniejszenia liczby zachorowań na tę jednostkę chorobową.

Contribution of authors:

Karolina Szymkiewicz - study concept and design; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision;

Aleksandra Marczak - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

Michalina Hordejuk - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

Michał Hyjek - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

Disclosures:

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Referencje:

1. Treat J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pediatr Ann.* 2010 Oct;39(10):667-9, 672-4. PMID: 20954613.

2. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Dec 16;5:39. PMID: 21162721; PMCID: PMC3018455.

3. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparathi K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas).* 2021 Aug 28;57(9):895.

4. Ludlam G.B., Bridges J.B.: Association of Stevens-Johnson syndrome with antibody for *Mycoplasma pneumoniae*. *Lancet*, 1964; 1 (7340): 958–959. PMID: 34577817; PMCID: PMC8472007.

5. Yang C.W., Hung S.I., Juo C.G., et al.: HLAB* 1502-bound peptides: implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 120 (4): 870–877. PMID: 17697703.

6. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsih MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, Chen YT: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004, 428:486. PMID: 15057820.

7. Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Chen P, Lin SY, Chen WH, Konyoung P, Khunarkornsiri U, Auvichayapat N, Pavakul K, et al: Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010, 51:926-930. PMID: 20345939.
8. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H, Graf E, Schumacher M, Hovnanian A, Mockenhaupt M, Roujeau JC: A marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006, 6:265-268. PMID: 16415921.
9. Ueta M., Tokunaga K., Sotozono C., et al.: HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese. *Mol. Vis.*, 2008; 14: 550–555. PMID: 18385790; PMCID: PMC2274925.
10. Viard I, Wehrli P., Bullani R., et al.: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*, 1998; 282 (5388): 490–493. PMID: 9774279.
11. Chung W.-H., Hung S.-I., Yang J.-Y., Su S.-C., Huang S.-P., Wei C.-Y., Chin S.-W., Chiou C.-C., Chu S.-C., Ho H.-C., et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Nat. Med.* 2008;14:1343–1350. PMID: 19029983.
12. Su S.-C., Mockenhaupt M., Wolkenstein P., Dunant A., le Gouvello S., Chen C.-B., Chosidow O., Valeyrie-Allanore L., Bellon T., Sekula P., et al. Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J. Invest. Dermatol.* 2017;137:1065–1073. PMID: 28011147.
13. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000, 136:323-327. PMID: 10724193.
14. Oplatek A, Brown K, Sen S, Halerz M, Supple K, Gamelli RL: Long-term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res* 2006, 27:26-33. PMID: 16566534.
15. Coias J.L., Abbas L.F., Cardones A.R. Management of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Review and Update. *Curr. Dermatol. Rep.* 2019;8:219–233.
16. Creamer D., Walsh S.A., Dziewulski P., Exton L.S., Lee H.Y., Dart J.K.G., Setterfield J., Bunker C.B., Ardern-Jones M.R., Watson K.M.T., et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis in adults 2016. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* 2016;69:e119–e153. PMID: 27287213.
17. Ng Q.X., De Deyn M.L.Z.Q., Venkatanarayanan N., Ho C.Y.X., Yeo W.-S. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J. Inflamm. Res.* 2018;11:135–142. PMID: 29636627; PMCID: PMC5880515.

18. Chen Y.-T., Hsu C.-Y., Chien Y.-N., Lee W.-R., Huang Y.-C. Efficacy of cyclosporine for the treatment of Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Systemic review and meta-analysis. *Dermatol. Sin.* 2017;35:131–137.
19. Chan H.L., Stern R.S., Arndt K.A., et al.: The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch. Dermatol.*, 1990; 126 (1): 43–47. PMID: 2404462.