

**Stevens Johnson Sendromu Tanısı Alan Bir Çocuk Olgu***A Pediatric Case with the Diagnosis of Stevens Johnson Syndrome*

Burcu Tahire Köksal<sup>1</sup>, Özlem Yılmaz Özbek<sup>1</sup>, Esra Özmen<sup>2</sup>, Merih Tepeoğlu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Pediatrik Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Başkent Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**ÖZ**

Stevens-Johnson sendromu (SJS) nadir görülen fakat hayatı tehdit edebilen mukokutanöz tutulumun olduğu T hücre aracılı bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Olguların çoğu ilaçlarla tetiklenmektedir. Enfeksiyonlar, aşılar, kimyasallar, sistemik ve malign hastalıklar da etiyolojide rol alabilir. Hastalık genellikle ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, artralji ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi prodromal semptomlarla başlar. Stevens-Johnson sendromu için özel bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hastalık tanısının hızla konması, sebep olan ilacın erken dönemde kesilmesi ve destek tedavisi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Sistemik steroid, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve siklosporin gibi ilaçlar da tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

Stevens-Johnson sendromu farkındalığını arttırmak, erken tanı ve destek tedavinin önemini vurgulamak amacıyla SJS tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, IVIG, parasetamol, Stevens Johnson Sendromu

**Türkçe Kısa Başlık:** Çocukta Stevens Johnson Sendromu

*Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Burcu Tahire KÖKSAL . Başkent Üniversitesi, Pediatrik Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*

*E-posta: burcukoksal23@yahoo.com*

## A Pediatric Case with the Diagnosis of Stevens Johnson Syndrome

Burcu Tahire Köksal<sup>1</sup>, Özlem Yılmaz Özbek<sup>1</sup>, Esra Özmen<sup>2</sup>, Merih Tepeoğlu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Allergy Unit, Baskent University, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Department Of Pediatrics, Baskent University, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Department Of Pathology, Baskent University, Ankara, Turkey

### ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is a rare but life-threatening, mucocutaneous, T cell mediated hypersensitivity reaction. Most of the cases are triggered by a drug. Infections, vaccines, chemicals, systemic or malign diseases may have also roles in etiology. Disease generally starts with prodromal symptoms including fever, malaise, headache, myalgia or upper respiratory tract infection. There is no specific treatment modality for SJS.

Diagnosing the disease rapidly, discontinuation of the suspected drug immediately, and supportive therapy are the main steps in treatment. Medications like systemic steroids, intravenous immunoglobulin (IVIG) and cyclosporin are also used in treatment.

Our aim in presenting a case of SJS is to increase awareness of this disease, to emphasize importance of immediate diagnosis and supportive therapy.

**Keywords:** IVIG, pediatric, paracetamol, Stevens Johnson Syndrome

**İngilizce Kısa Başlık:** Child with Stevens Johnson Syndrome

## Giriş

Stevens-Johnson Sendromu (SJS) deri ve mukozaları tutan, hedef lezyonlar, yaygın bül oluşumu ve erozyonlarla karakterize, hayatı tehdit edebilen, ciddi seyirli nadir görülen bir hipersensitivite reaksiyonudur (1). İlk kez 1922 yılında Stevens ve Johnson isimli doktorlar tarafından iki çocuk olguda tanımlanarak isimlendirilmiştir (2). SJS'nin insidansının 1-7/1 000 000 olduğu tahmin edilmektedir (3). SJS her yaşta görülebilir. Olguların %74-94'ü ilaç tedavisi veya üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla tetiklenmektedir (4). Özellikle çocuklarda ilaç tedavilerinden sulfonamid grubu antibiyotikler, fenobarbital, karbamazepin ve lamotrijin, enfeksiyonlardan *Mycoplasma pneumoniae* ve Cytomegalovirus enfeksiyonları sorumlu tutulmaktadır (5). Aşılar, kimyasallar, sistemik ve malign hastalıklar da etiyolojide rol alabilir. Olguların 1/3'ünde altta yatan bir neden saptanamamıştır (1). HIV ile enfekte kişilerde insidans genel popülasyona göre daha sıktır. İmmün yetmezliği olan, otoimmün hastalığı olanlarda veya HLA-B\*1502 ve HLA-B\*1501 alellerine sahip kişilerde risk artmaktadır (6-7). SJS'de vücut yüzeyinin %10'undan azı tutulmaktadır. Vücut yüzeyinin %30'dan fazla tutulduğu duruma toksik epidermal nekroliz (TEN), %10-30 tutulduğu duruma ise SJS/TEN overlap sendromu adı verilmektedir. Mortalite riski SJS için %10'dan az iken TEN'de daha sıktır (>%30) (4).

Hastalık genellikle ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, artralji ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi prodromal semptomlarla başlar (4). Deri lezyonları önce yüz, gövde üst kısmında ve ekstremitelerin proksimalinde başlar, daha sonra hızlıca tüm vücuda yayılır. Başlangıçta pembemsi daha sonra ortası koyu renkli veya purpurik hedef tarzı maküller görülür, vezikülobüllöz lezyonlar vardır. Lokalize alanlarda epidermal tabaka ayrılması ile karakterizedir. Hastaların %90'ından fazlasında muköz membranlar tutulur (8).

Sorumlu immünolojik reaksiyonun masif keratinosit apoptozu olduğu, CD8+ sitotoksik T hücreler ve NK hücrelerin apoptoza neden olduğu düşünülmektedir (9). Son zamanlarda bu hücrelerde bulunan sitolitik bir protein olan granülozinin SJS ve TEN patogenezinde önemli rolü olduğu kabul edilmektedir (10).

Bu makalede SJS tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Amacımız SJS farkındalığını arttırmak, erken tanı ve destek tedavinin önemini vurgulamaktır.

### ***Olgu Sunumu***

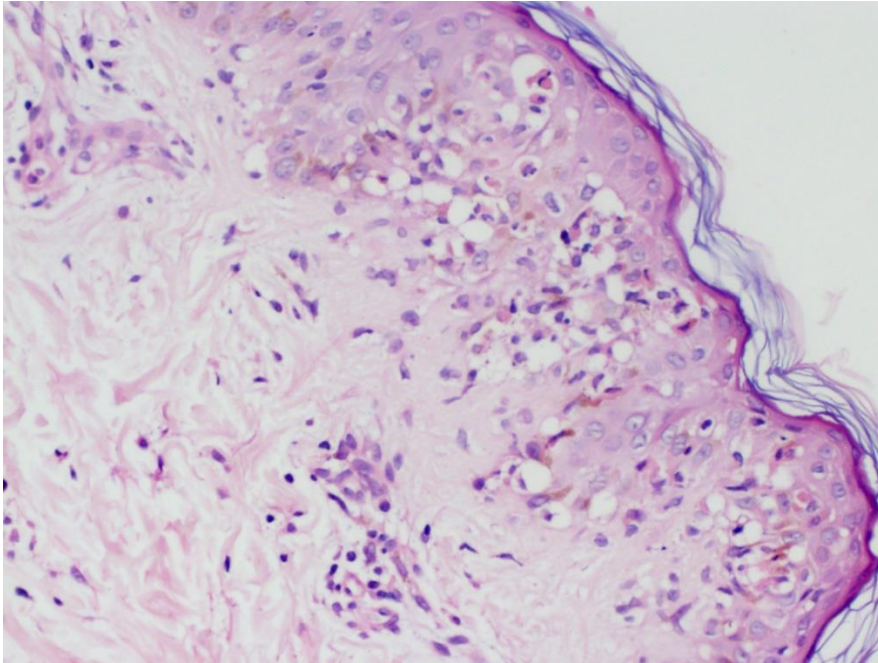
3 yaşında, erkek olgu, 3 gündür olan 39 C°'ye yükselen ateş, döküntü ve kaşıntı nedeniyle çocuk acil polikliniğine başvurdu. Önce dudaklarda başlayan, sonrasında ellere ve vücuda yayılan içi su dolu kabarıklıklar olduğu öğrenildi. Döküntülerden önce 2 doz parasetamol kullanma hikayesi vardı. Fizik muayenesinde konjunktivaları hiperemikti, ağız içinde aftöz lezyonlar, vücutta yaygın vezikülobüllöz lezyonlar mevcuttu (Resim 1).



**Resim 1.** SJS tanısı alan olgunun cilt bulguları, koldaki büllöz lezyonlar ve erode alanların görünümü

Oral alımının kötü olması ve yaygın cilt lezyonları nedeniyle yoğun bakım ünitesinde izleme alındı. Temas izolasyonu uygulandı. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon test sonuçları normal sınırlardaydı. Eritrosit sedimentasyon hızı: 20 (0-20) mm/saat, CRP: 97 (0-5) mg/L idi. Tzank yaymasında *varisella zoster* veya *herpes simplex virüs* enfeksiyonu ile uyumlu bulgu saptanmadı.

Olguda enfeksiyon bulguları olduğundan ve çocuklarda bu tablonun oluşumunda sıklıkla *Mycoplasma pneumoniae* ve herpes simplex virüsleri sorumlu tutulduğundan Klaritromisin ve Asiklovir başlandı, 10 gün süreyle verildi. İntravenöz mayi, 2 mg/kg/gün metilprednizolon ve hidrokisizin dihidroklorür, novakain ve gliserinli ağız bakımı, yanaklar ve testisteki erozyona yönelik gentian violet, gözleri için oftalmik pomad (Zovirax®), damlalar (Tobrased®, Netira®) ve viscotears jel® başlandı. Yatışı sırasında gelişen erode alanlar için yara bakımı yapıldı, yanık gibi tedavi edildi. Boğaz, idrar ve kan kültüründe üreme olmadı. Viral belirteçler (*Herpes simplex* ve *varisella zoster* IgM/IgG) negatifti. Cilt biyopsisinde epidermis bazal tabakada belirgin vakuoler dejenerasyon, tüm epidermis tabakaları boyunca çok sayıda nekrotik keratinositler görüldü (Resim 2).



**Resim 2.** Histolojik kesitlerde, epidermis bazal tabakada belirgin vakuoler dejenerasyon, lenfosit ekzositozu ve tüm epidermis tabakaları boyunca çok sayıda nekrotik keratinositler izleniyor. (Hematoksilen-eozin, x200)

Yatışının 3. gününde lezyonlarında artış olması nedeniyle intravenöz immünglobulin (IVIg) (1g/kg) 3 gün verildi. Yatışının 17. gününde ateş ve crp yüksekliği nedeniyle alınan kan kültüründe *Candida albicans* üremesi oldu ve Kaspofungin başlandı. Yaklaşık bir ay sürecinde bulguları düzelen hasta taburcu edildi. Parasetamol ve parasetamol içeren ilaçlar kullanmaması gerektiği anlatıldı.

## Tartışma

Stevens-Johnson sendromu nadir görülen fakat hayatı tehdit edebilen mukokutanöz bir hastalıktır. SJS ve TEN'in aynı hastalığın farklı ciddiyetteki durumu olduğu kabul edilmektedir. SJS'de vücut yüzeyinin %10'undan azı tutulurken TEN'de %30'dan fazlası tutulmaktadır. SJS ve TEN için tanısal kriterler olmadığı gibi, histolojik bulgular da spesifik ve tanısal değildir. 38 derecenin üzerinde ateş, mukozit, ciltte hassasiyet ve büllerin olması gibi belirti ve bulgular SJS/TEN açısından klinisyeni uyarmalıdır (4,11).

Göz, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem ve respiratuar sistem de sık olarak etkilenir. Olgumuzda gastrointestinal veya respiratuar sistem etkilenmedi. Testisteki lezyona yönelik yara bakımı yapıldı. Oküler tutulum hastaların %80'inde görülmektedir. Kornea ulserasyonu sık olup, anterior uveit veya panofalmit de gelişebilmektedir (8). Ağrı ve fotofobi eşlik eden semptomlardır. Oküler tutulum hastamızda da vardı. Akut konjonktivit bulguları nedeniyle oftalmik pomad ve damlalar ile tedavi edildi.

Stevens-Johnson sendromunun en sık sebebi ilaç kullanımındır (12,13). SJS ile parasetamol ilişkisinin olduğu bildirilmiştir (14,15,16). Olgumuzda da döküntüler çıkmadan önce 2 doz parasetamol kullanma öyküsü vardı. Levi ve arkadaşları, SJS için sulfonamid, fenobarbital, lamotrijin ve karbamazepin gibi ilaçlar yüksek riskli olsa da parasetamolün de sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir (14). Döküntüler klasik olarak ilaç alımından 7-21 gün sonra ortaya çıkar. Ancak daha önceden duyarlı hale gelmiş bir bireyin tekrar bu ilaçla karşılaşması durumunda döküntüler 1-2 gün içinde de çıkabilir. Parasetamol çocukluk çağında sık kullanılan antipiretik ve analjezik bir ilaç olduğundan bulguların erken dönemde çıkması beklenebilir. Biswal ve arkadaşları sekiz saat aralıklarla verilen üç doz parasetamol sonrası SJS-TEN overlap sendromu tanısı alan bir olgu bildirmişlerdir (16).

Akut dönemde en sık erode cilt alanlarından masif sıvı kaybı, elektrolit bozukluğu, renal yetmezlikle birlikte hipovolemik şok, bakteriyemi, insülin rezistansı, çoklu organ yetmezlik sendromu gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. SJS'li hastalar sekonder bakteriyel enfeksiyon ve sepsis riski altındadırlar (17). Bu hastalarda *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* en sık ölüm

nedenidir. Hastamızda da temas izolasyonu uygulanarak, uygun yara bakımı yapıldı. Sekonder enfeksiyonlar açısından yakın izlenerek erken dönemde müdahale edildi.

Olgumuzun cilt biyopsisinde de görüldüğü gibi SJS erken döneminde histopatolojik olarak epidermis bazal tabakada apoptotik keratinositler dikkati çekmektedir. İlerleyen dönemde epidermal tabakanın tümünde nekroz ve subepidermal büller görülebilir (18). Stevens-Johnson sendromu için özel bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hastalık tanısının hızla konması, sebep olan ilacın erken dönemde kesilmesi ve destek tedavisi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Şüphelenilen ilacın erken dönemde kesilmesi mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır (19). Destek tedavisini sıvı replasmanı, yeterli beslenme desteği, yara bakımı ve enfeksiyonlardan korunma oluşturmaktadır (20). Sistemik steroid, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve siklosporin tedavi amacıyla kullanılmaktadır (21,22,23).

Stevens-Johnson sendromu tedavisinde sistemik steroid kullanımı, yara iyileşmesinde gecikme, sekonder enfeksiyon riskinde artış, gastrointestinal kanama gibi nedenler dolayısıyla tartışmalıdır. Sistemik steroid kullanımıyla ilgili kontrollü çalışmalar yoktur. Özellikle ilaca bağlı Stevens-Johnson sendromunda erken dönemde kullanılmasının etkili olabileceği gösterilmiştir (24). Erken dönemde prednizolon (1-2 mg/kg/gün, 3-5 gün) kullanımının mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkisi olmamaktadır (25). Olgumuzda da 2 mg/kg/gün metil prednizolon başlanmıştı ve azaltılarak kesildi. Tedaviye bağlı komplikasyon görülmedi.

Son yıllarda sık kullanılan diğer bir tedavi şekli de IVIG'dir (23,26). Bizim olgumuza da IVIG tedavisi 1 gr/kg 3 gün verildi ve IVIG tedavisiyle lezyonlarda belirgin gerileme gözlemlendi. Hastamızın bu tedaviden fayda gördüğünü düşünmekteyiz. Çeşitli dozlarda kullanılmakla birlikte 1-3 gr/kg/gün 3-5 gün en sık kullanılan dozdur (27). Erken dönemde başlanan kombine IVIG ve steroid tedavilerinin daha etkili olduğunu gösteren yayınlar vardır (28-29). Ancak sistemik steroid ve intravenöz immünglobulin kullanımıyla ilgili kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, Stevens-Johnson sendromunda hastanın yakın izlemi ve destek tedavisi önemlidir. Özel bir tedavi yöntemi yoktur, ancak hastalar IVIG tedavisinden fayda görmektedir. Sıvı, elektrolit ve protein kaybı, sekonder enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Gelişen komplikasyonlara karşı uygun ve hızlı tedavi ile mortalite riski azaltılmaktadır.

### ***Kaynaklar***

1. 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;129:92-6.
2. Stevens AM, Johnson F: A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. Report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922; 24:526.
3. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, 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; 126:43–7.
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272–85.
5. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child* 2013; 98:998-1003.
6. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2002;118:728–33.
7. Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006;7:813–8.



8. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:419-36.
9. Wei CY, Chung WH, Huang HW, Chen YT, Hung SI. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1562-9.
10. Lee HY, Chung WH. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:330-6.
11. Bircher AJ. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:201-7.
12. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:349-60.
13. Turan H, Vatanserver S, Özdemir Ö, Canitez Y, Sarıcaoğlu H. Çocuklarda Stevens Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz. *J Curr Pediatr* 2008;6:104-10.
14. 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:e297-304.
15. Bygum A, Gregersen JW, Buus SK. Acetaminophen-induced toxic epidermal necrolysis in a child. *Pediatr Dermatol* 2004;21:236–8.
16. Biswal S, Swayam SS. Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap syndrome: case report. *Int J Dermatol* 2014;53(8):1042-44.
17. de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong Ta, Valeyrie-Allanore L, Legrand P, Wolkenstein P et al. Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:28-36.
18. Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, Schröder W, Goertler E, Ring J, et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; 135:6-11.

19. 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;136:323-7.
20. Rappersberger K, Foedinger D. Treatment of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Dermatologic Therapy* 2002;15:397-408.
21. Metry DW, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature. *Pediatrics* 2003;112:1430-6.
22. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):941-7.
23. Akan A, Erkoçoğlu M, Kaya A, Toyran M, Civelek E, Savaş Z et al. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizisli çocuk hastalarda intravenöz immünglobulin tedavisi ve literatürün gözden geçirilmesi. *J Asthma Allergy Immunol* 2013;11:197-203
24. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;282:490-3.
25. Lam NS, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:366-70.
26. Uysal Soyer O, Durmaz E, Akçören Z, Demirgüneş E, Şekerel BE. Toksik epidermal nekrolizis ve Steven-Johnson sendromunda intravenöz immünglobulin kullanımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010;53:136-40.
27. Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:458-61.
28. Chen J, Wang B, Zeng Y, Xu H. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. *Eur J Dermatol.* 2010 Nov-Dec;20(6):743-7.
29. Lalosevic J, Nikolic M, Gajic-Veljic M, Skiljevic D, Medenica L. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a 20-year single-center experience. *Int J Dermatol* 2015; 54(8):978-84.