

# TEŠKE KOŽNE REAKCIJE NA LIJEKOVE: STEVENS-JOHNSONOV SINDROM I TOKSIČNA EPIDERMALNA NEKROLIZA

---

Šimić, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:126266>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Anja Šimić

TEŠKE KOŽNE REAKCIJE NA LIJEKOVE: STEVENS- JOHNSONOV SINDROM I

TOKSIČNA EPIDERMALNA NEKROLIZA

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Anja Šimić

TEŠKE KOŽNE REAKCIJE NA LIJEKOVE: STEVENS- JOHNSONOV SINDROM I

TOKSIČNA EPIDERMALNA NEKROLIZA

Rijeka, 2021.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Larisa Prpić Massari, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred  
povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)
2. Prof. dr. sc. Ines Brajac, dr. med.
3. Prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.

Rad sadrži 48 stranica, 6 slika, 3 tablice, 42 literaturna navoda.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem svojoj mentorici Prof. dr. sc. Larisi Prpić Massari na nesebičnoj pomoći te vremenu uloženom u izradu ovog rada.*

*Zahvaljujem svojim kolegama i prijateljima koji su ovih šest godina učinili ljepšima.*

*Posebnu zahvalu želim iskazati svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci koju mi pružaju tijekom cijelog života.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b>	<b>1</b>
<b>2. SVRHA RADA</b>	<b>3</b>
<b>3. EPIDEMIOLOGIJA</b>	<b>4</b>
<b>4. ETIOLOGIJA</b>	<b>5</b>
4.1. Genski čimbenici	5
4.2. Lijekovi	7
4.2.1. <i>Antibiotici</i>	8
4.2.2. <i>Antiepileptici</i>	8
4.2.3. <i>Analgetici</i>	8
<b>5. PATOGENEZA</b>	<b>10</b>
<b>6. KLINIČKA SLIKA</b>	<b>15</b>
6.1. Prodromalni simptomi	15
6.2. Promjene na koži	15
6.3. Promjene na sluznicama	17
6.4. Promjene na drugim organima i organskim sustavima	18
6.4.1. <i>Promjene u probavnom sustavu</i>	18
6.4.2. <i>Promjene u mokraćnom sustavu</i>	19
6.4.3. <i>Promjene u dišnom sustavu</i>	19
<b>7. DIJAGNOSTIKA</b>	<b>20</b>
7.1. Anamneza i fizikalni pregled	20
7.2. Laboratorijski nalazi i slikovne metode	21
7.3. Identifikacija uzročnog lijeka	22
7.4. Procjena težine stanja	23
7.5. Biopsija kože	25
7.6. Dijagnostički biomarkeri	26
<b>8. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA</b>	<b>28</b>
<b>9. LIJEČENJE</b>	<b>30</b>
9.1. Inicijalni pristup	30
9.2. Potporne mjere	30
9.3. Specifično liječenje	33
9.3.1. <i>Sustavni kortikosteroidi</i>	33
9.3.2. <i>Intravenski imunoglobulini</i>	34

9.3.3.	<i>Ciklosporin</i>	34
9.3.4.	<i>Inhibitori čimbenika tumorske nekroze</i>	35
9.3.5.	<i>Plazmafereza</i>	35
10.	<b>RASPRAVA</b>	36
11.	<b>ZAKLJUČCI</b>	38
12.	<b>SAŽETAK</b>	39
13.	<b>SUMMARY</b>	40
14.	<b>LITERATURA</b>	41
15.	<b>ŽIVOTOPIS</b>	48

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

APC - antigen prezentirajuće stanice (eng. *Antigen-presenting cells*)

CD – biljeg stanične diferencijacije (engl. *Cluster of differentiation*)

CRP- C-reaktivni protein

CYP- citokrom P

EM- multiformni eritem

EMM- erythema multiforme major

FasL- fas ligand

FPR 1- formil peptidni receptor 1

HIV- virus humane imunodeficijencije

HLA- humani leukocitni antigen

IgA- imunoglobulin A

IL-2- interleukin 2

IL-4-interleukin 4

IL-15-interleukin 15

IVIg- intravenski imunoglobulini

NK stanica- prirodno ubilačke stanice (engl. *natural killer cells*)

NSAID- nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*)



PCR- lančana reakcija polimeraze (engl. *Polymerase chain reaction* )

SJS- Stevens- Johnsonov sindrom

SSSS- sindrom stafilokoknog ljuštenja kože (engl. *Staphylococcal scalded skin syndrome*)

TCR- T stanični receptor (engl. *T-cell receptor*)

TEN- Toksična epidermalna nekroliza

TNF  $\alpha$ - čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (engl. *Tumor necrosis factor*)

VAS- vizualno analogna skala

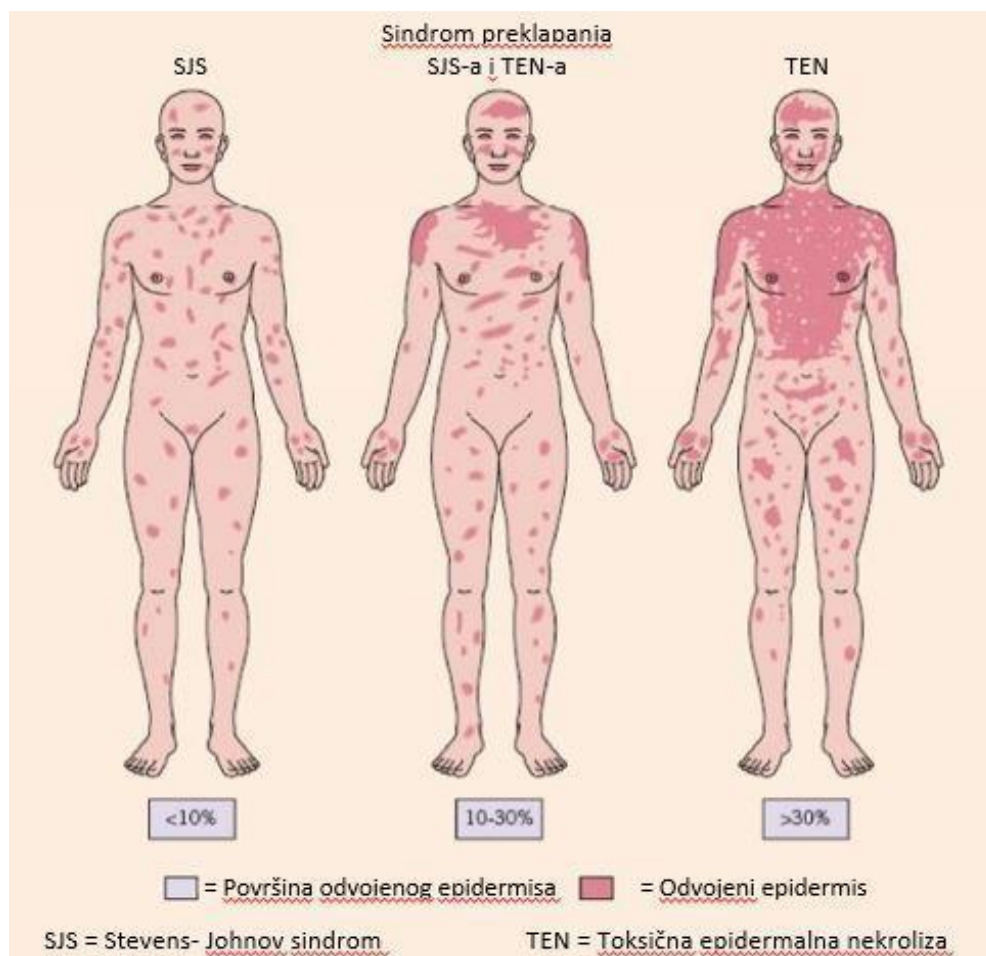
## 1. UVOD

Stevens- Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) teške su neželjene kožne reakcije najčešće uzrokovane lijekovima. Radi se o akutnim, imunoso posredovanim stanjima čiji ishod može biti fatalan. U većini slučajeva prethode im prodromalni simptomi od strane gornjeg dijela respiratornog sustava, povišena tjelesna temperatura te osjećaj opće slabosti nakon čega slijedi pojava bolnih eritematoznih ili purpuričnih makula koje mogu progredirati u vezikule i hemoragične erozije (1). Lezije se najčešće javljaju na mukokutanima površinama, dakle osim kože i na sluznicama kao što su oči i usna šupljina, a mogu uzrokovati i komplikacije u jetri, bubrezima te respiratornom sustavu (2, 3).

Riječ je o kliničkim varijantama imunopatogenetski istih bolesti koje se međusobno razlikuju po stupnju zahvaćenosti kože (4). Stevens- Johnsonov sindrom zahvaća 10%, a toksična epidermalna nekroliza 30% kože (Slika 1) (2). Kada je zahvaćeno između 10% i 30% kože radi se o sindromu preklapanja SJS i TEN (5). Ova hitna stanja mogu se javiti kao posljedica uzimanja nekih lijekova, ali i prilikom infekcije *Mycoplasma pneumoniae*, infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV), u sklopu određenih malignih bolesti te djelovanjem genetskih čimbenika (2).

Povijesno gledano prve slučajeve ove bolesti opisali su još 1922. godine američki pedijatri Albert Mason Stevens i Frank Chambliss Johnson kod dva dječaka koji su se prezentirali generaliziranim osipom kože, povišenom tjelesnom temperaturom, stomatitisom te teškim purulentnim konjunktivitisom. 1950. ova klinička slika podijeljena je u dvije podskupine: erythema multiforme minor (Von Hebra) i erythema multiforme major (EMM). Naziv Stevens- Johnsonov sindrom počeo se koristiti 1983. godine i to u početku kao drugi naziv za major oblik

EMM-a. Tijekom 1993. godine Bastuji- Garin i suradnici predložili su da se SJS i EMM vode kao dva odvojena stanja. EMM je obilježen karakterističnim, simetrično raspoređenim lezijama kože tzv. 'target' lezije, koje najčešće zahvaćaju dorzalne strane dlanova i tabana dok se erozije sluznica javljaju rjeđe. Obično se javlja nakon infekcije virusom herpesa simpleksa, sklon je recidivima te obilježen niskim morbiditetom i mortalitetom. S druge strane, u sklopu SJS sluznice su uvijek zahvaćene, a javljaju se i eritematozne makule na trupu. Ovaj sindrom obuhvaća ozbiljnije neželjene reakcije na lijekove koje su češće povezane sa lošim ishodom (6). Izraz TEN prvi puta je koristio A. Lyell 1956. godine. Opisao je slučajeve četiri pacijenata kao „toksičnu erupciju koja izgledom i simptomima nalikuje na opekotine“ (7). Danas se izraz TEN koristi za neželjenu imunološku kožnu reakciju koja se u većini slučajeva javlja kao posljedica uzimanja određenih lijekova (8).



**Slika 1. Slikovni prikaz koji pokazuje postotak zahvaćene kože u SJS-u, sindromu preklapanja SJS i TEN-a i TEN-u.**

Prilagođeno prema: Harr T, French LE. Orphanet J Rare Dis. 2010.

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je, na temelju dostupne literature, izučiti i prikazati etiopatogenezu, kliničku sliku te dijagnostičke i terapijske mogućnosti kod Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Iako se ne radi o čestim bolestima, njihovo prepoznavanje je od izrazite važnosti zbog činjenice da se radi o hitnim stanjima s potencijalno fatalnim ishodom. U velikom broju slučajeva uzrok ovog stanja je uzimanje određenog lijeka, a budući da primjena lijekova u suvremenoj medicini raste iz godine u godinu, izuzetno je važno poznavati lijekove koji mogu izazvati ovo po život opasno stanje. Imperativ se stavlja na pravovremenu dijagnozu koja uvelike umanjuje mogućnost fatalnog ishoda te pozitivno djeluje na oporavak pacijenata.

### 3. EPIDEMIOLOGIJA

SJS i TEN su relativno rijetka stanja, međutim njihova važnost leži u činjenici da se radi o izrazito hitnim dermatološkim entitetima. Procijenjena incidencija ovih bolesti je između dva i šest slučajeva na milijun osoba u godini dana te su neželjene reakcije na lijekove odgovorne za čak 3% do 8% hospitalizacija (4, 9). Iako se SJS/TEN može javiti neovisno o dobnoj skupini, incidencija ovih stanja nešto je veća u osoba starije životne dobi kao i u osoba ženskog spola. Tako se primjerice u oko 72% slučajeva TEN-a radi o osobama starijim od 40 godina (4). Prema istraživanjima provedenim u Velikoj Britaniji, među pacijentima starije životne dobi, u 17% hospitalizacija radi se o neželjenim reakcijama na lijekove (9). Porast incidencije zabilježen je i u određenim infektivnim bolestima. Iako je istraživanje provedeno u Parizu na HIV pozitivnim osobama pokazalo kako je incidencija među ovom populacijom veća, prema drugoj provedenoj studiji samo je u 20% HIV pozitivnih osoba utvrđena jasna veza između uzimanja lijekova i pojave ovih bolesti.

Na pojavu SJS/TEN-a utječu i razlike u propisivanju lijekova u pojedinim geografskim područjima. Važan aspekt su i genetički čimbenici pojedinca, poput predispozicije vezane uz HLA i djelovanja metabolizirajućih enzima. Na učestalost može utjecati i prisutnost određenih malignih stanja te provođenje konkomitantne radioterapije.

Prosječni mortalitet je 4.8% za SJS, 19.4% za sindrom preklapanja SJS/TEN i 14.8% za TEN. Ove bolesti predstavljaju značajan teret zdravstvene zaštite. Predskazatelji mortaliteta uključuju stariju životnu dob, pridružene kronične bolesti, infekcije (sepsa, pneumonija, tuberkuloza), zloćudne novotvorine hematološkog sustava (Ne-hodkingovi limfomi, leukemije) te zatajivanje bubrega (10).

## **4. ETIOLOGIJA**

U nastanku SJS-a i TEN-a uz genetske čimbenike najvažniju ulogu imaju lijekovi, napose antibiotici, antiepileptici i analgetici, dok su ove bolesti rjeđe potaknute infekcijama kao što su infekcije *Mycoplasma pneumoniae*, herpes simpleks virusom i virusom HIV-a (11).

### **4.1. Genski čimbenici**

SJS i TEN dugo su smatrani potpuno nepredvidivim stanjima, no u današnje vrijeme postoji sve više dokaza koji govore u prilog povezanosti između genskih čimbenika i pojave ovih bolesti. Smatra se da se u većini slučajeva, a prema nekim izvorima čak više od 80%, radi o genski posredovanom odgovoru na specifični lijek. Osnovna prednost boljeg razumijevanja nasljeđivanja SJS/TEN-a je mogućnost provođenja učinkovitih testova probira (12).

Dosadašnjim istraživanjima dokazana je snažna veza između HLA-B\*15:02 i karbamazepinom inducirano SJS/TEN-a u dijelu kineske populacije. Kasnije se pokazala velika učestalost upravo ove varijante u još nekim azijskim populacijama, npr. među stanovništvom Tajlanda, Malezije i Indije. Suprotno tome, povezanost između HLA-B\*15:02 i karbamazepinom inducirano SJS/TEN-a nije dokazana u japanskoj, korejskoj i europskoj populaciji. Iako je većina karbamazepin induciranih SJS/TEN-a vezana uz HLA-B\*15:02, dokazana je i povezanost s HLA-A\*31:01 koja je prisutna i među japanskim, korejskim i europskim populacijama (3). Zbog velike učestalosti ovih HLA alela Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država 2008. godine izdala je preporuku o provedbi HLA-B\*15:02 genotipizacije u pacijenata azijske populacije prije primjene karbamazepina (13).

Nadalje dokazana je i veza između HLA-B\*15:02 i SJS/TEN-a induciranog antiepilepticima kao što su fenitoin, lamotrigin i oxcarbazepin (14). Osim ovih lijekova, dokazana je i povezanost između HLA te reakcije na alopurinol i abakavir. Veza između HLA-B\*58:01 te alopurinolom izazvanog SJS/TEN-a uočena je među stanovništvom Japana, Kine, Tajlanda i Tajvana te u manjeg broja Europljana (3). U Tajvanu i Sjedinjenim Američkim Državama provedena su istraživanja čiji je cilj bio utvrditi isplativost provođenja genotipizacije prije uvođenja alopurinola u terapiju, a rezultati su pokazali korist genskih ispitivanja samo u pacijenata azijske i afroameričke populacije (13).

Među lijekove čija primjena zahtijeva prethodnu genotipizaciju spada i abakavir. Radi se o lijeku koji se koristi u liječenju infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV). Naime, istraživanja su pokazala povećanu incidenciju SJS/TEN-a u pacijenata koji su nositelji HLA-B\*57:01 alela. Stoga se prema smjernicama iz 2008. godine provodi HLA-B\*57:01 prije uvođenja abakavira u terapiju. Kao jedan od važnih genskih čimbenika pokazao se citokrom P (CYP). Citokromi su enzimi uključeni u metabolizam lijeka. Geni koji kodiraju CYP450 imaju 57 varijanti, od kojih svaka uzrokuje funkcionalne razlike. Primjerice, zbog varijante CYP450 pacijent može imati spor metabolizam lijeka zbog čega je mogućnost razvitka neželjene reakcije na lijek značajno veća. Istraživanjima je otkrivena i sklonost fenitoinom izazvanog SJS/TEN-a u pacijenata s CYP2C9\*3 (3).

Otkrivanje alela visokog rizika za razvoj SJS/TEN-a te provedba učinkovitih testova probira, osobito u zemljama jugoistočne Azije dobar je primjer personalizirane medicinske skrbi u svrhu poboljšanja sigurnosti lijekova. Relativna lokalizacijska ograničenost ovih dostignuća sugerira potrebu za daljnjim istraživanjima u svrhu pronalaska učinkovitih pristupa u ostalim populacijskim skupinama (12).



## 4.2. Lijekovi

Istraživanja ukazuju na značajnu povezanost između korištenja antibiotika, antiepileptičnih lijekova, nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) te alopurinola i pojave SJS-a i TEN-a (15). Procijenjeno je da ovi lijekovi uzrokuju oko pet slučajeva na milijun korisnika lijeka tjedno. Među antibioticima, kao lijekovi visokog rizika izdvojeni su kotrimoksazol te antibiotici iz skupine sulfonamida, od antiepileptika karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, lamotrigin te od ostalih lijekova alopurinol, nevirapin i pantoprazol (Tablica 1). S druge strane, lijekovima nižeg rizika za razvitak ovih stanja smatraju se NSAID, makrolidi, cefalosporini, kinoloni, tetraciklini i aminopenicilini. Srednje vrijeme između unosa lijeka i pojave simptoma iznosi 4 tjedna, a period najveće osjetljivosti je 8 tjedana nakon početka uzimanja lijeka. No, u lijekova s nižim rizikom za razvitak SJS/TEN-a vrijeme između uzimanja lijeka i pojave simptoma može biti i do 30 tjedana (13).

**Tablica 1. Skupine lijekova koje najčešće uzrokuju SJS/TEN**

Prilagođeno prema: Kuijper EC, French LE, Tensen CP, Vermeer MH, Bouwes Bavinck JN. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Sep;34(9):1957-1971.

Skupina	Lijekovi
Antibiotici	Sulfonamidi (sulfametoksazol, sulfasalazin) Penicilini (amoksicilin) Kinoloni (ciprofloksacin)
Antiepileptici	Fenitoin, karbamazepin, lamotrigin, fenobarbiton
NSAID	Diklofenak, fenilbutazon, piroksikam
Antiretrovirusni lijekovi	Nevirapin, abakavir
Antituberkulotici	Izoniazid, etambutol
Lijekovi za giht	Alopurinol

#### ***4.2.1. Antibiotici***

Među skupinama antibiotika koji uzrokuju SJS/TEN najviše se ističu sulfonamidi, osobito trimetoprim-sulfametoksazol za koji se pokazalo da je odgovoran za gotovo 69% slučajeva SJS/TEN-a uzrokovanih sulfonamidima. Ipak, kao najčešći uzročnici među antibioticima pokazali su se aminopenicilini, a razlog tome mogao bi biti izrazito korištenje ovih antibiotika u svakodnevnoj praksi (11). Ukoliko postoji sumnja da su uzročnici ovih stanja ampicilin ili amoksicilin potrebno je provesti daljnje ispitivanje zbog mogućnosti da su ovi antibiotici primijenjeni u prodromalnoj fazi SJS/TEN-a uzrokovanih nekim drugim lijekom (16). U antibiotike za koje je poznato da su mogući uzročnici SJS/TEN-a ubraja se i metronidazol. Karakteristično je da SJS/TEN uzrokovani metronidazolom započinju pojavom neuroloških simptoma nakon čega se javljaju promjene na koži i sluznici (11).

#### ***4.2.2. Antiepileptici***

Od antiepileptika, kao mogući uzročnici SJS/TEN-a najviše se ističu fenitoin, lamotrigin, karbamazepin te fenobarbiton. Istraživanja su pokazala povezanost između pojave SJS/TEN-a uzrokovanih fenitoinom i prisustva HLA-B\* 15:02 alela. Što se lamotrigina tiče, rizik pojave SJS/TEN-a je povećan ukoliko se paralelno primjenjuje valproična kiselina. Karbamazepin je lijek koji se, između ostalog koristi u terapiji bolova, a vjerojatnost da će dovesti do pojave SJS/TEN-a se povećava proporcionalno s učestalošću korištenja. Prilikom primjene fenobarbitona rizik od pojave SJS/TEN-a je najveći tijekom prva 2 mjeseca korištenja (11).

#### ***4.2.3. Analgetici***

Nesteroidni protuupalni analgetici spadaju u lijekove visokog rizika za razvitak SJS/TEN-a. Među njima se ističu diklofenak, čija se primjena pokazala osobito rizičnom u pacijenata starije životne dobi te je u njih potreban poseban oprez prilikom primjene ovog lijeka. Također, iako se

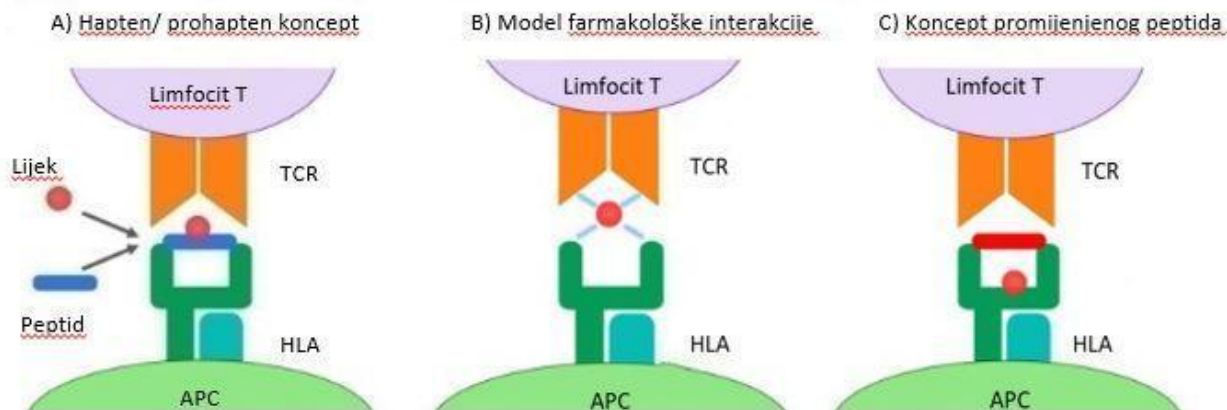
paracetamol smatra jednim od sigurnijih analgetika pokazalo se kako njegova primjena može dovesti do pojave teških neželjenih reakcija te da se rizik povećava povišenjem primijenjene doze (11). Rizik od primjene paracetamola se još razmatra zbog mogućnosti da se u dosadašnjih slučajeva radilo o primjeni u prodromalnoj fazi SJS/TEN-a uzrokovanih nekim drugim lijekom (16).

## 5. PATOGENEZA

Patogeneza SJS-a i TEN-a nije sasvim razjašnjena, ali vjeruje se da se radi o imunološki posredovanim bolestima. Dosadašnja istraživanja uspjela su samo djelomično objasniti molekularne i stanične mehanizme koji se javljaju u sklopu ovih stanja (17). Ipak, razumijevanje podliježeće patofiziologije navedenih bolesti značajno napreduje iz godine u godinu. U tom kontekstu pojašnjena je povezanost s HLA i non-HLA genima te mehanizmi citotoksičnosti posredovani limfocitima T specifičnim za određeni lijek te restrikcija T staničnog receptora. Ipak, brojni faktori koji dovode do razvoja epidermalne nekrolize i dalje nisu utvrđeni, osobito u slučajevima uzrokovanim virusima ili autoimunim stanjima (13).

Združenost genskih čimbenika i lijeka rezultira aktivacijom upalne kaskade što dovodi do apoptoze keratinocita, formiranja vezikula te pojave sistemske upale. Smatra se da je stanje započeto imunološki posredovanom reakcijom na antigenski kompleks lijeka i tkiva domaćina (17). Lijek vezan na antigen prezentirajuće stanice (APC) veže se na T stanični receptor (TCR) te dolazi do aktivacije limfocita T. Postoje tri različite hipoteze o aktivaciji limfocita T (Slika 2): hapten /prohapten koncept, model farmakološke interakcije i koncept promijenjenog peptida (3). Prema prvoj hipotezi lijek djeluje kao prohaptent te se, u svrhu stjecanja imunogenosti, kovalentno veže na proteine nosače, odnosno haptenske antigene. Haptenski antigeni tvore kompleks s HLA na antigen prezentirajućim stanicama, na taj način budu prepoznati od strane TCR. Ovo dovodi do aktivacije T stanica specifičnih za lijek i poticanja imunološkog upalnog odgovora. Na ovaj način djeluje većina lijekova i njihovih metabolita (17). Prema drugoj hipotezi, dio lijekova se nekovalentnom vezom direktno veže na HLA antigene ili TCR (3). Što dovodi do aktivacije limfocita T te posljedično do sekrecije citokina (17). Lijekovi za koje je poznato da na ovaj način dovode do aktivacije limfocita T su karbamazepin, lamotrigin,

sulfametoksazol te celekoksib (3). Prema trećoj hipotezi do aktivacije imunološkog sustava i sistemske upalne reakcije dovodi koncept promijenjenog peptida (17). Lijek se veže za peptid vezujuće mjesto na HLA što dovodi do promjene u repertoaru peptida (3).



**Slika 2. Modeli aktivacije limfocita T u Stevens- Johnsonovom sindromu/ toksičnoj epidermalnoj nekrolizi**

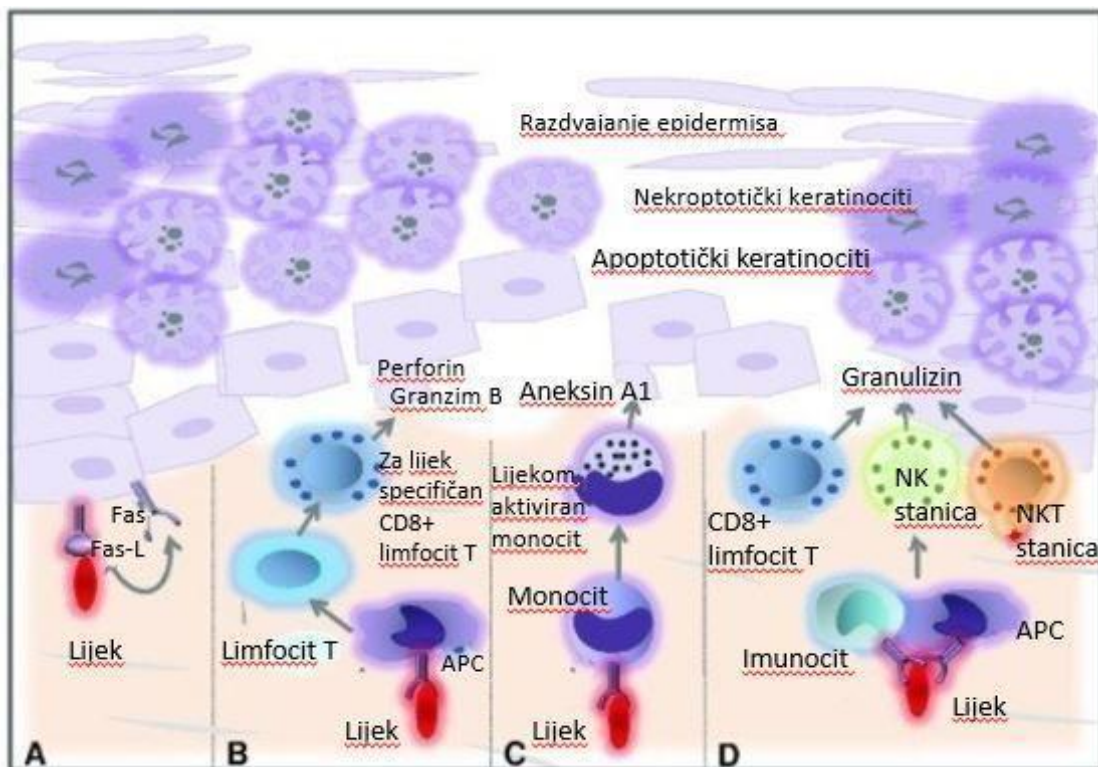
Prilagođeno prema: Hasegawa A, Abe R. F1000Res. 2020 Jun 16;9:F1000 Faculty Rev-612.

U ranim fazama bolesti većina stanica epidermisa, napose spongijotičkih vezikula, su CD8+ citotoksični limfociti T i NKT stanice, dok se u dermisu nalaze CD4+ pomoćnički limfociti. Napredovanjem bolesti dolazi do smanjenja broja limfocita, a broj monocita se povećava (3). Smatra se da njihova prisutnost i ekspresija CD80, CD86 i CD137 u prevezikularnoj fazi pridonosi pojačanoj citotoksičnosti i proliferaciji CD8+ limfocita T te na taj način monociti igraju važnu ulogu u oštećenju epidermisa. Također, istraživanjima je u vezikulama dokazano prisutstvo sulfametoksazol- trimetoprim i karbamazepin specifičnih CD8+

T limfocita koji su granzim B pozitivni. Iz tog razloga drži se da je citotoksičnost posredovana citotoksičnim molekulama poput granzima B. PCR metodom dokazano je i prisustvo Fas liganda (FasL), čimbenika tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), perforina i granzima B u vezikularnoj tekućini i perifernoj krvi oboljelih od SJS-a i TEN-a. Perforin pozitivni limfociti mogu se naći u vezikulama, ali također i u dermalnim dijelovima kože sa epidermalnim oštećenjem u osoba oboljelih od SJS-a (13). Osim toga, u serumu i vezikularnoj tekućini pacijenata oboljelih od SJS-a i TEN-a utvrđene su povećane količine topljivih interleukin 2 (IL-2) receptora. Radi se o markerima aktiviranih T limfocita koji upućuju na važnost aktiviranih CD8+ citotoksičnih limfocita T u patogenezi ovih bolesti (3).

Smatra se kako je oštećenje epidermisa u pacijenata oboljelih od SJS/TEN-a posljedica apoptoze (3). Do sada je utvrđeno kako do apoptoze keratinocita može dovesti nekoliko mehanizama među kojima se ističu aktivacija Fas-FasL puta, perforin/ granzim puta te otpuštanje granulizina (Slika 3). Fas-FasL i perforin/granzim mehanizmi aktiviraju intrinzičan put apoptoze te zahtijevaju direktan kontakt između ubilačke i ciljane stanice (18). Citotoksične CD8+ stanice i prirodno ubilačke stanice stvaraju FasL koji veže Fas izložen na ciljanim stanicama. Na ovaj način dolazi do aktivacije kaskade kaspaza i ciljana stanica podliježe apoptozi (3). U fiziološkim uvjetima Fas se nalazi na površini keratinocita, a FasL se nalazi intracelularno što onemogućava njegovo citotoksično djelovanje (18). Kada se javi potreba za samouništenjem stanice FasL se premješta na površinu keratinocita. Istraživanja su pokazala da prilikom unošenja uzročnog lijeka u organizam, mononuklearne stanice periferne krvi proizvode topljivi FasL ( od engl. *Soluble FasL* sFasL). Vežanjem tako nastalog sFasL na Fas koji se nalazi na površini keratinocita dolazi do apoptoze. Iz tog razloga sFasL može biti koristan kao dijagnostički marker SJS/TEN-a, no količina sFasL nije u korelaciji sa težinom stanja (3).

Pojedini autori naglašavaju važnost drugog mehanizma apoptoze keratinocita, u sklopu kojeg do otpuštanja perforina i granzima iz CD8<sup>+</sup> citotoksičnih stanica dolazi nakon prepoznavanja ciljane stanice. Naglašeno je kako mononuklearne stanice u vezikularnoj tekućini pacijenta, citotoksični učinak pokazuju samo u prisustvu uzročnog lijeka (3). Perforin djeluje tako da u membrani ciljanih stanica stvara kanal koji omogućava ulazak granzima B u stanicu te na taj način dolazi do aktivacije intrinzičnog puta apoptoze stanice. Kao što je već prethodno spomenuto, razina perforina i granzima B je u pacijenata oboljelih od SJS/TEN-a povećana te korelira sa težinom stanja. Važnu ulogu u apoptozi stanica u ovih pacijenata ima i otpuštanje granulizina, proupalne molekule koja dovodi do oštećenja stanične membrane ciljane stanice i na taj način uzrokuje staničnu smrt. Povišene vrijednosti ovog proteina u pacijenata oboljelih od SJS/TEN-a u međuovisnosti su sa težinom stanja (18). Granulizin se smatra ranim dijagnostičkim markerom ovih stanja, ali njegova specifičnost je niska jer se povišene vrijednosti granulizina nalaze i u drugim tipovima teških neželjenih kožnih reakcija na lijekove (3).



**Slika 3. Patogenetski mehanizmi apoptoze keratinocita**

Prilagođeno prema: Hoetzenecker W, Mehra T, Saulite I i suradnici. F1000Res. 2016;5:F1000

Faculty Rev-951. Published 2016 May 20.

Smrt keratinocita u pacijenata oboljelih od SJS/TEN-a može biti i posljedica nekroptoze, vrste programirane stanične smrti koja pokazuje elemente nekroze (3). Uzročni lijek dovodi do aktivacije monocita te lučenja aneksina A1 čijim vezanjem na formil peptidni receptor 1(FPR 1) na keratinocitu dolazi do indukcije nekroptoze (19). Neovisno o mehanizmu kojim nastaje smrt keratinocita narušava funkciju kože kao barijere prema vanjskom svijetu, onemogućava regulaciju tjelesne topline, dovodi do disbalansa elektrolita i perfuzije, odnosno narušava homeostazu organizma (18).



## **6. KLINIČKA SLIKA**

Kliničke značajke SJS-a i TEN-a uključuju promjene na koži i sluznicama, kojima u većini slučajeva prethode opći simptomi (7).

### **6.1. Prodromalni simptomi**

SJS i TEN započinju prodromalnim razdobljem, što uključuje povišenu tjelesnu temperaturu koja može prelaziti 39 °C te simptome slične gripu. Ovi nespecifični simptomi se uglavnom javljaju 1 do 3 dana prije pojave lezija na koži i sluznicama. Kao prvi znakovi zahvaćenosti sluznica mogu se javiti fotofobija, osjećaj svrbeža ili peckanja konjunktive te bolovi prilikom gutanja (16).

### **6.2. Promjene na koži**

Prve kožne lezije javljaju se simetrično na licu, presternalnoj regiji te proksimalnim dijelovima ekstremiteta (Slika 4). Distalni dijelovi ruku i nogu su uglavnom pošteđeni, no lezije mogu u roku od nekoliko dana, a u težim slučajevima i nekoliko sati zahvatiti ostatak tijela. Početne promjene na koži karakterizirane su pojavom eritematoznih te tamno crvenih i purpurnih makula nepravilnog oblika, koje međusobno konfluiraju (Slika 4). U nekih su pacijenata prisutne i atipične targetoidne lezije s tamnim središtem (20). Koža je osjetljiva na dodir, a mogu se javiti i izrazito jaki bolovi koji su katkada nesrazmjerni s nalazima na koži (16). Progresijom bolesti dolazi do odvajanja epidermisa od dermisa te nastaju mlohavi mjehuri ispunjeni tekućinom (Slika 5) (4).



**Slika 4. Eritematozne konfluirajuće makule i targetoidne lezije kao obilježje početnog stadija SJS/TEN-a.**

Izvor: Prpić Massari L, Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka



**Slika 5. Bule i opsežne erozije kao obilježje progresije SJS/TEN-a.**

Izvor: Prpić Massari L, Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka

U ovih pacijenata pozitivan je Asboe-Hansenov ili indirektni Nikolskyjev znak, odnosno prilikom laganog pritiska prstom u području bule dolazi do njenog lateralnog širenja, ova se pojava katkada naziva i znakom širenja bule. Osim toga, prilikom pritiska na eritematozno područje dolazi do razdvajanja epidermisa i dermisa te se smatra da je pozitivan direktni Nikolskyjev znak (16). Mlohove bule imaju veliku sklonost pucanju, na taj način dolazi do odljuštenja epidermalnog sloja uslijed čega dermis ostaje nepokriven (4). Time je integritet kožne barijere narušen te pacijent postaje podložniji sekundarnim bakterijskim infekcijama, disbalansu elektrolita i otežanom održavanju tjelesne topline (6).

### **6.3. Promjene na sluznicama**

U čak 90% pacijenata zahvaćene su i sluznice, uglavnom na barem dvije različite lokalizacije. Najčešće se radi o sluznici usne šupljine, nosa, urogenitalnoj te analnoj sluznici, a povremeno i trahealnoj i bronhalnoj sluznici. Lezije se u početku javljaju u obliku eritema praćenih nastankom bolnih erozija. Gotovo uvijek zahvaćena područja su usne i vermilion na kojima se javljaju hemoragične erozije obložene sivo bijelim pseudomembranama i hemoragične kruste (Slika 6) (20). Također, na početku ovih bolesti često se javljaju i promjene na očima, kao što su akutni konjunktivitis, eritem i edem kapka, pojačana sekrecija iz oka, erozije rožnice te stvaranje konjunktivalne ili pseudomembrane. U težim slučajevima moguća je i pojava ulceracija rožnice, ožiljkastih lezija, skraćivanja forniksa te simblefaron (11). U svrhu procjene težine akutnih očnih simptoma predložen je jednostavan sustav ocjenjivanja radi lakšeg odabira odgovarajuće terapijske opcije. Prema ovom sustavu ocjenjivanja 1 bod se dodjeljuje u slučaju konjunktivalne hiperemije kao jednom od umjerenih simptoma, 2 boda u slučaju jednostranog defekta očne površine ili formiranja pseudomembrane, a 3 boda ukoliko su zahvaćena oba oka.

Promjene na očima mogu se po izlječenju povući u potpunosti, ipak polovina pacijenata po ozdravljenju trpi posljedice u vidu perzistirajućih bolova, suhoće očiju te formiranja sinehija, tj. sraštanja u području kapka i konjunktive. Što se tiče urogenitalne sluznice, u dvije trećine pacijenata razvija se uretritis koji za posljedicu može imati urinarnu retenciju. Česta pojava u oboljelih su genitalne erozije pa se tako u žena mogu javiti erozivni i ulcerozni vaginitis, bule u području vulve te vaginalne sinehije koje mogu biti uzrok trajnih anatomskih oštećenja (16).



**Slika 6. Erozije pokrivena krastama na gornjoj i donjoj usnici**

Izvor: Prpić Massari L, Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka

#### **6.4. Promjene na drugim organima i organskim sustavima**

##### **6.4.1. Promjene u probavnom sustavu**

Simptomi od strane probavnog sustava nisu rijetkost u oboljelih od SJS/TEN-a te su prisutni u oko 10% pacijenata. Obično su zahvaćene sluznica usne šupljine i analna sluznica, ali i

sluznice ostalih dijelova probavnog sustava te jetra. U većini slučajeva radi se o umjereno teškim simptomima, no moguća je i pojava vrlo teških, po život opasnih simptoma. Uglavnom se javljaju dijareja koja je najčešće profuzna i izrazito vodenasta, a mogu se javiti i crijevna krvarenja te značajan gubitak apetita. Najčešće se javljaju unutar dva tjedna od pojave lezija na koži, no moguća je pojava i tjednima nakon javljanja kožnih promjena. Ovi simptomi mogu perzistirati i mjesecima nakon povlačenja kožnih promjena.

Oboljeli se također mogu prezentirati enteropatijom s gubitkom proteina, malapsorpcijskim sindromom i hipoalbuminemijom. Endoskopskim tehnikama utvrđeni su uzroci ovih u vidu hiperemije, kongestije, erozija, površnih i dubokih ulkusa te nekrotičnih plakova u različitim dijelovima probavnog sustava. Ulkusi su uglavnom nepravilni i prekriveni eksudatom koji nalikuje na fibrin. Također, jedan od nalaza prilikom endoskopskih pretraga su i pseudomembrane koje prekrivaju oštećene dijelove sluznice probavnog sustava.

SJS i TEN mogu utjecati i na funkcioniranje jetre pa je tako primijećeno da u dijela oboljelih dolazi do asimptomatskog porasta vrijednosti jetrenih enzima, hepatitisa, kolestatske bolesti jetre i zatajenja jetre (21). Zabilježen je i slučaj sindroma nestajućeg žučnog mjehura, ( od engl. *Vanishing bile duct syndrome* VBDS), radi se o izrazito rijetkoj akutnoj komplikaciji u sklopu koje dolazi do uništenja intrahepatalnih žučnih puteva. Ukoliko se ne prepozna i ne liječi na vrijeme VBDS dovodi do kolestaze, bilijarne ciroze i potrebe za transplantacijom (22).

Utjecaj SJS/TEN-a na funkciju gušterače zabilježen je u vrlo malo pacijenata. Uglavnom se radi o asimptomatskom povišenju vrijednosti enzima gušterače i akutnom pankreatitisu (21).

#### ***6.4.2. Promjene u mokraćnom sustavu***

Simptomi od strane mokraćnog sustava češće se javljaju u pacijenata starije životne dobi koji uz SJS/TEN imaju dodatne značajne komorbiditete. Najčešće se radi o proteinuriji, mikrohematuriji, uremiji i azotemiji. Loš prognostički znak je vrijednost ureje iznad 10 mmol/l što povećava rizik od mortaliteta u akutnoj fazi SJS/TEN-a. Tijekom akutne faze, zabilježeni su i slučajevi akutnog zatajenja bubrega koje zahtijeva dijalizu (22)

#### ***6.4.3. Promjene u dišnom sustavu***

Rani simptomi od strane dišnog sustava prisutni su u oko 25% pacijenata oboljelih od SJS/TEN. Uglavnom se manifestiraju u obliku ubrzane respiratorne frekvencije i kašlja te zahtijevaju strogi nadzor pacijenata (20). U akutnoj fazi ovih bolesti moguća je pojava ljuštenja bronhalnog epitela, što je često fatalna komplikacija čija se dijagnoza postavlja pomoću fiberoptičke bronhoskopije. Približno 38% pacijenata oboljelih od SJS/TEN tijekom akutne faze bolesti iziskuje mehaničku ventilaciju što je povezano sa većom stopom mortalitetima. Pacijente kod kojih se uoči pojava respiratornih simptoma i hipoksije potrebno je liječiti u jedinicama intenzivne njege. U oko 25% oboljelih, koji tijekom rane faze bolesti ne pokazuju znakove zahvaćenosti pluća, dolazi do razvitka komplikacija kao što su plućni edem, atelektaza te bakterijska upala pluća (22).

## **7. DIJAGNOSTIKA**

Unatoč značajnom napretku u razumijevanju SJS/TEN-a zbog nepostojanja univerzalnih dijagnostičkih kriterija, postavljanje dijagnoze i dalje predstavlja velik izazov (16).

### **7.1. Anamneza i fizikalni pregled**

Dijagnoza se postavlja na temelju anamnestičkih podataka i kliničke slike (4). Detaljnom anamnezom utvrđuje se jesu li se u pacijenta javili prodromalni simptomi te bolne promjene na koži i sluznicama. Cilj je dobiti informaciju kada i gdje su se prve lezije javile. Također, jesu li prisutni simptomi koji bi ukazivali na zahvaćenost drugih organskih sustava. Simptomi koji sugeriraju zahvaćenost dišnog sustava su kašalj, dispneja, bronhalna hipersekrecija te hemoptiza. Na zahvaćenost probavnog sustava upućuju dijareja i distenzija abdomena. Posebnu pozornost treba obratiti i na anamnestičke podatke o povratnoj HSV infekciji, nedavnoj pneumoniji te alergiji na lijek koja je od prije poznata. Nužno je ispitati pacijente koje su lijekove uzimali u posljednja dva mjeseca, uključujući i one izdane bez liječničkog recepta (23). Anamnezom je potrebno utvrditi vrijeme uvođenja lijeka u terapiju, u kojoj dozi je lijek primjenjivan, period između uzimanja lijeka i pojave simptoma te kada je primjena lijeka obustavljena (4, 23).

Kožu je potrebno detaljno pregledati kako bi se utvrdilo postojanje atipičnih targetoidnih lezija, purpurnih makula, vezikula i razdvajanja epidermisa te utvrditi točnu lokalizaciju ovih lezija. Prilikom pregleda potrebno je procijeniti postotak zahvaćene kože (23). Procjenjuje se po istom modelu kao i kod opekline kože, a ubrajaju se već odljuštene nekrotične površine i one koje se mogu odljuštiti, odnosno pokazuju pozitivan Nikolskyjev znak (4). Fizikalni pregled uključuje i inspekciju svih sluznica te procjenu vitalnih parametara i saturaciju krvi kisikom. (23).

## **7.2. Laboratorijski nalazi i slikovne metode**

Prilikom evaluacije pacijenta potrebno je analizirati kompletnu krvnu sliku te biokemijske parametre kao što su elektroliti, glukoza, urea, kreatinin, albumini, alanin i aspartat aminotransferaze, brzina sedimentacije eritrocita te vrijednosti C- reaktivnog proteina (CRP). Potrebno je učiniti bris kožnih promjena i promjena na sluznicama radi utvrđivanja bakterijske i gljivične infekcije te ovisno o simptomima i hemokulturu. Kulture se trebaju ponavljati tijekom trajanja akutne faze bolesti zbog velikog rizika od razvitka bakterijske superinfekcije i sepse. Zbog velikog rizika od razvitka pneumonije, u svih je pacijenata potrebno napraviti radiogram grudnih organa (16).

## **7.3. Identifikacija uzročnog lijeka**

Kod sumnje na SJS/TEN jedna od najvažnijih mjera je prestanak uzimanja uzročnog lijeka. Povlačenje uzročnog lijeka iz upotrebe u osobe u koje u se već razvile kožne promjene kao što su pojava vezikula i erozija može smanjiti smrtnost. Iako se u gotovo 85% slučajeva otkrije koji je lijek uzrokovao ova teška stanja, katkada pronalazak predstavlja veliki izazov, osobito u osoba koje u terapiji uzimaju veći broj lijekova (22).

Kako bi se odredio uzročni lijek SJS/TEN-a neophodno je uzeti detaljnu anamnezu te učiniti procjenu pomoću algoritma za određivanje potencijalne uključenosti lijeka u nastanak epidermalne nekrolize (od engl. *an algorithm of drug causality for epidermal necrolysis* ALDEN), osobito koristan u pacijenata koji istovremeno uzimaju više lijekova. Svakom lijeku koji je potencijalni uzročnik ovih stanja dodjeljuje se između -11 i 10 bodova, na temelju 6



parametara. U obzir se uzima vrijeme od prvog uzimanja lijeka do početka reakcije, vjerojatnost prisustva lijeka u organizmu pacijenta tog dana, je li osoba prethodno uzimala isti lijek te je li imala reakciju, prisutnost lijeka izvan faze progresije bolesti, je li lijek, prema prethodnim studijama, u skupini rizičnih lijekova za razvitak SJS/TEN-a te prisutnost ili odsutnost drugih mogućih uzroka.

Ovisno o broju dobivenih bodova lijekovi se razvrstavaju u skupinu vrlo vjerojatnih uzročnika, ukoliko imaju 6 ili više bodova, vjerojatnih uzročnika u slučaju da broj bodova iznosi između 4 i 5, mogućih uzročnika kada imaju 2 ili 3 boda, malo vjerojatnih uzročnika ukoliko imaju između 0 i 1 boda, te vrlo malo vjerojatnih uzročnika ukoliko je njihov ukupan broj bodova manji od 0 (16). Iako se radi o vrlo korisnom algoritmu, ALDEN se najčešće koristi u retrospektivnom određivanju uzročnog lijeka, a ne u samoj akutnoj fazi.

Brojne su se dijagnostičke metode koristile kako bi se dokazao uzročni lijek. Pokazalo se kako je provokacija primjenom lijeka oralnim putem vrlo nesigurna metoda zbog toga što može dodatno pojačati reakciju. Također, radilo se i epikutano ili patch testiranje, no pokazalo se da ono nema dovoljnu dijagnostičku vrijednost, a test je pozitivan u 9-63% pacijenata oboljelih od SJS/TEN-a. Smatra se kako bi za otkrivanje lijeka mogli biti korisni in vitro testovi, kao što je test transformacije limfocita te testovi koji mjere razine citokina i drugih medijatora koje stvaraju limfociti kao odgovor na lijek, primjerice IFN- $\gamma$  i IL-4 (22).

#### **7.4. Procjena težine stanja**

Procjena težine bolesti i stupanj smrtnosti u prvom redu ovisi o površini zahvaćene kože. Faktori koji povećavaju rizik od lošeg ishoda su dob pacijenta, pridruženi komorbiditeti kao što su

infektivna stanja, maligne hematološke bolesti, zatajivanje bubrega, gubitak velikih količina tekućine transdermalnim putem, hiperkataboličko stanje, hipoalbuminemija, anemija te poremećaji razine elektrolita. Za procjenu težine stanja u akutnoj fazi se koristi bodovni sustav SCROTEN (od engl. *Severity of Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*) (Tablica 2) (24). Prisustvo svakog od parametara u Tablici 2 nosi jedan bod, a njihov zbroj odgovara SCROTEN indeksu. Broj bodova se računa prilikom primanja pacijenata u bolnicu i ponavlja se nakon 3 dana. Prema dobivenom rezultatu na temelju SCROTEN bodovnog sustava određuje se stupanj smrtnosti (Tablica 3). Ovaj bodovni sustav koristi se za procjenu akutne faze SJS/TEN-a, no nema veći značaj u predviđanju mogućih kasnijih komplikacija (4).

**Tablica 2. SCROTEN. Bodovni sustav za procjenu težine akutne bolesti**

Prilagođeno prema: High, Whitney A., and Jean-Claude Roujeau. UpToDate. 2020.

Faktori rizika		Bodovi
Dob	≥ 40 godina	1
Maligne bolesti	Da	1
Stupanj zahvaćenosti kože	≥ 10%	1
Tahikardija	≥120/ min	1
Urea u serumu	>10 mmol /l	1
Glukoza u serumu	>14 mmol /l	1
Bikarbonati u serumu	<20 mmol /l	1
SCROTEN		7

### Tablica 3. Procjena stupnja smrtnosti od SJS/TEN-a prema SCROTEN bodovnom sustavu

Prilagođeno prema: Gupta LK, Martin AM, Agarwal N i suradnici. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2016.

SCROTEN bodovi	Stupanj smrtnosti
0-1	3,2%
2	12,1%
3	35,3%
4	58,3%
5 ili više	90%

#### 7.5. Biopsija kože

Metoda koja značajno pomaže u postavljanju dijagnoze je biopsija kože. Poželjno je da se uzorak za patohistološku analizu uzima iz rubnog dijela eritematozne, nedavno nastale lezije ili iz područja uz samu vezikulu te se šalje na rutinsku histopatološku pretragu (20, 23).

U ranim kožnim lezijama mogu se pronaći rijetki do umjereni perivezikularni i intersticijski infiltrati limfocita u površnom dijelu dermisa. Katkada se pronalazi i pokoji eozinofilni granulocit. U području dermo-epidermalnog spoja dolazi do formiranja vakuola uz koje se često javljaju limfociti (25). Za ranu fazu bolesti karakterističan je nalaz pokojeg apoptotičnog keratinocita u suprabazalnom sloju. Kada se bolest u potpunosti razvije dolazi do pojave konfluirajuće nekroze keratinocita te razdvajanja epidermisa i dermisa. U području papilarnog dermisa nalazi se relativno gust infiltrat stanica kojeg većim dijelom čine CD8+ limfociti i makrofagi, može se naći i pokoji eozinofilni granulocit (20).

## 7.6. Dijagnostički biomarkeri

SJS i TEN su vrlo teška, a u nekim slučajevima i fatalna stanja koja se katkada u svojim početnim fazama teško razlikuju od makulopapuloznog egzantema ili multiformnog eritema. Stoga se traga za dovoljno preciznim biomarkerima koji bi bili od koristi prilikom postavljanja dijagnoze ili procjene težine stanja. Prema nekim nedavno provedenim istraživanjima postoje određeni biomarkeri koji bi se u budućnosti mogli koristiti u te svrhe, ali su trenutno još u fazi istraživanja te se njihovo korištenje u kliničkoj praksi tek očekuje.

Jedan od tih faktora je C-C motiv kemokin ligand 27 (od engl. *C-C motif chemokine ligand 27* CCL-27). Dokazano je da su vrijednosti CCL-27 u serumu kao i u kožnim lezijama osoba oboljelih od SJS/TEN povišene te da vrijednosti ovog proteina u serumu koreliraju s aktivnošću bolesti. Smatra se da se radi o proteinu kojeg proizvode keratinociti u kožnim lezijama nakon čega se otpušta u cirkulaciju (3).

Kao jedan od važnih faktora u procjenjivanju SJS/TEN-a mogao bi biti i interleukin 15 (IL-15). Naime, utvrđeno je kako njegova vrijednost raste i korelira s težinom i smrtnosti od SJS/TEN-a. IL-15 direktno potiče proizvodnju ostalih proupalnih citokina kao što su TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija, upalni protein makrofaga-1 $\alpha$  (od engl. *macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$*  MIP-1 $\alpha$ ) te upalni protein makrofaga-1 $\beta$  (od engl. *macrophage inflammatory protein-1 $\beta$*  MIP-1 $\beta$ ) (26). Nedavna istraživanja pokazala su da je protein 3 koji djeluje na receptor (od engl. *Receptor interacting protein 3* RIP-3) jedan od glavnih medijatora nekroptoze tj. da stanice podvrgnute nekroptozi, kao što su u sklopu SJS/TEN-a keratinociti, pokazuju povećanu ekspresiju RIP-3. Utvrđene su povišene vrijednosti ovog proteina u serumu pacijenata oboljelih od SJS/TEN-a te se stoga možda u budućnosti može koristiti kao dijagnostički biomarker (3).

## 8. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza SJS-a i TEN-a uključuje multiformni eritem (EM), eritrodermiju, akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), generaliziranu fiksnu erupciju na lijekove, paraneoplastični pemfigus, fototoksične reakcije, bolest linearnog odlaganja imunoglobulina A (IgA), sindrom stafilokoknog ljuštenja kože (od engl. *Staphylococcal scalded skin syndrome* SSSS ) te Chikungunya groznicu (16).

Izrazito je bitno razlikovati SJS i eksudativni multiformni eritem (EEM) jer je njihova prognoza značajno različita. Radi se o bolestima koje su karakterizirane sličnim histološkim značajkama te se stoga u prvom redu razlikuju klinički (4). U sklopu EEM javljaju se tzv. Lezije poput mete, koje su pravilne i uglavnom lokalizirane na distalnim dijelovima ekstremiteta. Uglavnom su uzrokovane infekcijom herpes simpleks virusima, a tek u vrlo malom broju slučajeva uzrok mogu biti i lijekovi (16). Za razliku od toga, lezije koje se javljaju u SJS-u uglavnom se nalaze na trupu, nepravilnog su oblika, tj. atipične, targetoidne lezije te imaju manje koncentričnih zona u odnosu na lezije u sklopu EEM (4).

AGEP se također nekad teško razlikuje od SJS/TEN-a, radi se o bolesti koja se najčešće javlja nekoliko dana nakon uvođenja beta- laktamskih antibiotika u terapiju i patohistološki je karakterizirana spongiformnim, subkornealnim i intraepidermalnim pustulama (16). Za ovu bolest karakteristično je i prisustvo eozinofilije te neutrofilije (4).

Generalizirana fiksna erupcija na lijekove iznimno je rijetka reakcija na lijekove koju od SJS-a razlikuje odsustvo zahvaćenosti sluznica. Javljaju se smeđe makule prekrivene velikim mlohavim bulama, a stanje se uglavnom smiruje jedan do dva tjedna od prestanka uzimanja uzročnog lijeka.

Sindrom stafilokoknog ljuštenja kože stanje je uzrokovano epidermolitičkim toksinom kojeg proizvode stafilokoki. Ovo stanje uglavnom se javlja u novorođenčadi i male djece, karakterizirano je pojavom generaliziranog eritema te pojavom mlohavih vezikula i eksfolijacijom koja je površnija od one koja se javlja u sklopu SJS/TEN-a. Još jedna razlika u odnosu na SJS/TEN je i odsustvo zahvaćenosti sluznica.

Što se paraneoplastičnog pemfigusa tiče radi se o rijetkom poremećaju koji može biti prvi znak maligne bolesti ili se može javiti u osoba sa ranije dijagnosticiranim malignim stanjem kao što je Ne-Hodkingov limfom. U dojenčadi i male djece diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir i Chikungunya groznicu, u sklopu koje se javljaju vrućica, generalizirana vezikulobulozna erupcija te površinske erozije, a sluznice su uglavnom pošteđene (16).

## **9. LIJEČENJE**

Temeljne mjere u liječenju SJS/TEN-a uključuju rano prepoznavanje ovih stanja, ukidanje primjene lijeka za koji se sumnja da je uzročni, ranu primjenu potpornih mjera, specifične medikamentozne mjere, zbrinjavanje eventualnih komplikacija te sprječavanje pojave ponovnih epizoda (27).

### **9.1. Inicijalni pristup**

Obzirom da se radi o vrlo opasnim stanjima u sklopu kojih se razvija nemogućnost regulacije tjelesne temperature, značajan gubitak tjelesnih tekućina te hemodinamska nestabilnost nužna je pravovremena reakcija (23). Kod sumnje na SJS/TEN kao prvi korak potrebno je obustaviti primjenu lijekova koji su mogući uzroci ovih stanja. Istraživanja su pokazala da se ranijim prestankom korištenja lijeka poboljšava prognoza pacijenata te da pacijenti u kojih je uzrok ovih stanja lijek sa dugim poluvremenom eliminacije imaju lošiju prognozu (10). Pacijente u kojih je epidermalnim gubitkom zahvaćeno više od 10% površine kože potrebno je liječiti u jedinicama intenzivnog liječenja, a uputno ih je tretirati i u jedinicama koje se bave liječenjem opekline. U liječenju ovih pacijenata sudjeluje multidisciplinarni tim koji uključuje dermatologa, kirurga, anesteziologa, mikrobiologa i oftalmologa. Ovisno o stanju pacijenta, mogu se uključiti i ostali specijalisti kao što su pulmolog, gastroenterolog, ginekolog te urolog (23).

### **9.2. Potporne mjere**

Pacijente u akutnoj fazi SJS/TEN-a uputno je liječiti u posebnim prostorijama koje zadovoljavaju određene uvjete. Potrebno je regulirati količinu vlage u zraku, a temperaturu

prostorije treba održavati između 25°C i 28 °C te koristiti ležajeve koji smanjuju pritisak. Koža pacijenata vrlo je osjetljiva i sklona odvajanju epidermisa od podliježećeg dermisa. Iz tog razloga od velike je važnosti vrlo nježno rukovanje uz što manje trenja kože prilikom pomicanja i namještanja pacijenata (23). Zahvaćenost kože potrebno je određivati svakog dana ili svakih nekoliko dana. Optimalan pristup zbrinjavanju rana nije određen te se razlikuje među pojedinim centrima. U nekim centrima odvojeni dijelovi epidermisa se uklanjaju kirurškim putem, dok se u drugim centrima pribjegava nekirurškim mjerama koje uključuju korištenje odvojenog epidermisa kao biološkog obloga. Studije su pokazala da oba pristupa imaju podjednak stupanj preživljenja i reepitelizacije. Korisnom se pokazala primjena neprijanjajućih gaza s nanokristalnim srebrom, koje na mjestima zahvaćene kože mogu ostati i do 7 dana te se na taj način smanjuje broj bolnih previjanja. Jedna od suvremenih mogućnosti u liječenju kožnih defekata su i biosintetičke kožne zamjene kao što su Biobrane, Aquacel AG te Suprathel (28).

Pacijenti oboljeli od SJS/TEN-a podložni su razvitku različitih infekcija. Zbog toga je prilikom obrade ovih pacijenata potrebno uzimati uzorke za mikrobiološku obradu. Neke studije sugeriraju ponavljanje obrade svakih 48 h. Antibiotiku terapiju potrebno je prilagoditi dobivenim rezultatima mikrobioloških ispitivanja, a profilaktička primjena antibiotika nije opravdana (29). Znakovi koji mogu ukazivati na razvitak infekcije su vidljive promjene na kožnoj leziji, porast broja bakterija u mikrobiološki obrađenom uzorku sa određenog mjesta, nagli pad tjelesne temperature te pogoršanje općeg stanja pacijenta (30). Neutrofilija, povišene vrijednosti CRP-a i kulture pozitivne na isti organizam uzete sa različitih mjesta ukazuju na vjerojatnu sepsu te je potrebna promptna primjena sistemskih antibiotika (31).

Prilikom zbrinjavanja pacijenata od velike je važnosti nadoknaditi izgubljenju tekućinu te uspostaviti ravnotežu elektrolita. Intravenskom primjenom 0,5% NaCl obogaćene 20 mEq KCl



nastoji se postići diureza od 50-80 mL/h. U velikog broja oboljelih javljaju se hiponatrijemija, hipokalijemija i hipofosfatemija koje zahtijevaju pravovremenu i agresivnu nadoknadu (10). Što se nutritivne potpore pacijenata tiče, preporučeno je nadoknaditi 20–25 kcal/kg/dan tijekom prvih tjedan dana, nakon čega se doza povećava na 25-30 kcal/kg/ dan. Vrijednost glukoze u krvi potrebno je provjeravati 1-2 h sve dok vrijednosti i potreba za inzulinom ne budu stabilni, nakon čega se provjeravaju svaka 4 h. Primjena inzulina opravdana je u slučaju da su, na temelju dva uzastopna mjerenja, dobivene vrijednosti glukoze u krvi više od 10 mmol/ l (32).

U pacijenata oboljelih od SJS/TEN-a uglavnom je prisutna bol, koja može biti izrazito jaka u pacijenata u kojih je zahvaćena velika tjelesna površina. Zbrinjavanje boli jedan je od prioriteta prilikom liječenja pacijenta, osobito kod njege kožnih lezija koja može biti izrazito bolna. Jačina boli procjenjuje se na temelju vizualno analogne skale (VAS) koja omogućava pacijentu da, na ljestvici od 0 do 10 odredi intenzitet boli koju osjeća. Ispitivanje je potrebno provoditi svaka 4 h i na temelju rezultata ordinirati odgovarajuću terapijsku opciju. U pacijenata čiji intenzitet boli ne prelazi 4 primjerena je upotreba neopioidnih analgetika, kao što su paracetamol i ibuprofen. Bolovi intenziteta 4 ili više zahtijevaju terapiju opioidnim analgeticima, koji se u slučaju jakih bolova primjenjuju intravenskim putem kako bi njihovo djelovanje nastupilo što brže ta kako bi se doza mogla titrirati prema potrebama bolesnika (28).

Dio oboljelih razvija komplikacije od strane dišnog sustava, kao što su plućni edem, pneumonija i atelektaza. Te pacijente potrebno je posebno nadzirati zbog mogućnosti pogoršanja što je indikacija za daljnji nastavak terapije u jedinici intenzivnog liječenja. Prilikom primanja pacijenata u bolnicu potrebno je provjeriti acidobazni status i učiniti rendgen grudnih organa kako bi se procijenilo stanje dišnog sustava. Znakovi koji upućuju na oštećenje traheobronhalnog stabla su kašalj, dispneja, hipoksemija i promjene na radiogramu. U slučaju pojave ovih

simptoma primjena bronhoskopije u dijagnostičke ili terapijske svrhe može biti opravdana (33). Potreba za endotrahealnom intubacijom i mehaničkom ventilacijom javlja se u oko 25% oboljelih. Upotreba neinvazivne mehaničke ventilacije kontraindicirana je u ovih pacijenata zbog kožnih lezija, ali i rizika od opstrukcije gornjeg dijela dišnog sustava u slučaju da je sluznica larinksa zahvaćena promjenama u sklopu SJS/TEN-a (32).

### **9.3. Specifično liječenje**

U kliničkoj praksi prilikom liječenja SJS/TEN-a primjenjivane su brojne terapijske opcije kao što su sustavni kortikosteroidi, intravenski imunoglobulini, ciklosporin, inhibitori čimbenika tumorske nekroze te plazmafereza (28). Unatoč brojnim istraživanjima do danas nisu poznate metode liječenja koje bi uz potporne mjere pridonijele boljem ishodu (10).

#### ***9.3.1. Sustavni kortikosteroidi***

U prošlosti su se sustavni kortikosteroidi koristili u liječenju pacijenata oboljelih od SJS/TEN-a, budući da je pokazano da manja doza sustavnih kortikosteroida primijenjenih unutar prvih 24-48 sati od početka simptoma kroz kraći vremenski period može imati pozitivan terapijski učinak (34, 28). Međutim, analiza stupnja smrtnosti od strane Registra teških neželjenih kožnih reakcija nije potvrdila korist sistemskih kortikosteroida u smanjenju stope smrtnosti (35). Zbog oprečnih rezultata dobivenih kasnije i činjenice da primjena sistemskih kortikosteroida povećava rizik od razvoja sepse te katabolizma proteina, a istovremeno i usporava proces reepitelizacije, primjena kortikosteroida u liječenju pacijenata oboljelih od SJS/TEN-a više se ne preporučuje (28).

### ***9.3.2. Intravenski imunoglobulini***

Početak primjene intravenskih imunoglobulina (IVIg) temelji se na studiji koja je dokazala da djelovanje imunoglobulina ima inhibirajući učinak na Fas-FasL, a time i apoptozu keratinocita (36). Prvotno su imunoglobulini primjenjivani u dozi od 1-1,5g/kg, a kasnije su se doze povisile na 2-4 g/kg (37). Tijekom vremena provedena su brojna istraživanja čiji su rezultati oprečni, određene studije ukazuju na korisnost IVIg-a u smanjenju mortaliteta od SJS/TEN-a, dok ostatak ipak smatra da to nije slučaj. U današnje vrijeme sve više studija osporava opravdanost korištenja imunoglobulina u terapiji (34). Unatoč tome, prema Europskim smjernicama za korištenje IVIg-a u dermatologiji preporučena je primjena u ranim fazama ovih bolesti (38).

### ***9.3.3. Ciklosporin***

Postoji sve veći broj studija čiji rezultati govore u prilog korisnosti 3-5 mg/kg/dan ciklosporina radi usporavanja napredovanja SJS/TEN-a (39). Mehanizam djelovanja ciklosporina temelji se na onemogućavanju aktivacije limfocita T što dovodi do inhibicije proizvodnje i otpuštanja citokina od strane CD8+ citotoksičnih limfocita T i NK stanica (28). Pojedina istraživanja dokazala su uspješnost ciklosporina u skraćivanju vremena potrebnog za re-epitelizaciju, smanjenju incidencije multiorganskog zatajenja te smanjenju stope smrtnosti u pacijenata oboljelih od SJS/TEN-a (40). Također, uočena je mogućnost da se dodatni uspjeh u liječenju može postići u kombinaciji s kratkotrajnom primjenom visokih doza kortikosteroida, no potonju tvrdnju je potrebno detaljnije istražiti (28).

#### **9.3.4. Inhibitori čimbenika tumorske nekroze**

Primjena inhibitora čimbenika tumorske nekroze za cilj ima djelovanje na proupalni TNF- $\alpha$  (10). U nekoliko zabilježenih prikaza slučajeva samo jedna doza inhibitora 5 mg/kg TNF- $\alpha$ , poznatog kao infliximab, zaustavila je napredovanje bolesti i ubrzala proces reepitelizacije (41). Provedeno je i istraživanje u sklopu kojeg je dio oboljelih od SJS/TEN-a liječen s 25 do 50 mg subkutano primijenjenog entanercepta dva puta tjedno, a ostatak pacijenata primao je 1-1,5 mg/kg/dan intravenski primijenjenog prednizolona. Rezultati su pokazali da je cijeljenje kože nastupilo brže u pacijenata koji su se liječili entanerceptom. Također u ovoj skupini je i stopa smrtnosti bila manja u odnosu na predviđenu, što nije bio slučaj u pacijenata liječenih prednizolonom. Ovo istraživanje ukazalo je na potencijalnu korist entanercepta u SJS/TEN-u, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila optimalna doza te trajanje liječenja (28).

#### **9.3.5. Plazmafereza**

Kao jedna od mogućih metoda liječenja primijenjena je i plazmafereza. Djelovanje ovog postupka temelji se na uklanjanju patogenetskog čimbenika, u ovom slučaju lijeka, metabolita lijeka ili citokina/kemokina, koji se proizvode kao odgovor na ova stanja, iz krvotoka oboljele osobe. Plazmafereza je siguran postupak koji se u pacijenata oboljelih od SJS/TEN-a provodi jednom dnevno ili svaki drugi dan (3). Neka od istraživanja pokazala su da je plazmafereza učinkovita terapijska metoda u pacijenata koji nisu reagirali na primjenu potporne terapije te sistemskih kortikosteroida, također u ovih pacijenata uočene su i smanjene vrijednosti citokina u serumu (42). Potrebne su daljnje studije kako bi se dodatno ispitala učinkovitost ove metode u liječenju pacijenata oboljelih od SJS/TEN-a (3).

## 10. RASPRAVA

SJS i TEN rijetke su neželjene kožne reakcije koje uglavnom nastaju djelovanjem lijekova. Radi se o hitnim dermatološkim stanjima koja mogu rezultirati smrtnim ishodom (10). U nastanku ovih stanja, osim genskih čimbenika, važnu ulogu imaju lijekovi, među kojima se ističu antibiotici, antiepileptici te analgetici (11).

U današnje vrijeme sve se više istražuje povezanost između postojanja pojedinih HLA alela te neželjenih kožnih reakcija na određene lijekove. Tako su 2004. godine Chung i suradnici dokazali povezanost između HLA-B\* 15:02 te karbamazepinom potaknutog SJS/TEN-a u dijelu kineske populacije. Ovo saznanje potaknulo je brojne daljnje studije koje su dokazale sličnu povezanost između pojedinih HLA alela i lijekova kao što su karbamazepin, alopurinol te neki antiepileptici. Povezanost se razlikuje među populacijama, a njeno daljnje izučavanje pokazalo se korisnim zbog mogućnost provođenja testova probira prije primjene određenih lijekova kako bi se smanjila incidencija SJS/TEN-a u rizičnim populacijama (3).

Dosadašnja istraživanja nisu uspjela u potpunosti razjasniti patogenezu SJS-a i TEN-a, ali poznato je da se radi o imunološki posredovanim stanjima (17). Kontinuirano proučavanje ovih bolesti dovelo je do pojašnjenja povezanosti s HLA i non-HLA genima, mehanizama citotoksičnosti posredovanih limfocitima T specifičnih za određeni lijek te restrikcije T staničnog receptora (13).

Unatoč brojnim istraživanjima, odgovarajući biomarkeri za postavljanje dijagnoze i određivanje težine ovih stanja i dalje nisu pronađeni što katkada odgađa pravovremeno postavljanje dijagnoze. Iz tog razloga dijagnoza SJS/TEN-a i dalje se temelji na anamnestičkim podacima i kliničkoj slici (3).

Liječenje SJS/TEN-a predstavlja velik izazov zbog nepostojanja specifične terapije koja pokazuje zadovoljavajuće rezultate. Pokazalo se da se bolji terapijski rezultati dobivaju kod pacijenata liječenih u centrima za liječenje opekline. Glavnu ulogu u terapiji imaju što raniji prestanak uzimanja uzročnog lijeka te potporne mjere koje uključuju zbrinjavanje kožnih promjena, nadoknadu tekućine, nutritivnu nadoknadu, suzbijanje boli te prevenciju i liječenje infekcija. Prilikom provođenja terapije, posebnu pažnju treba posvetiti sprječavanju nastanka dugoročnih posljedica kao što je formiranje sinehija. Osobito važnom pokazala se njega očiju kako bi se spriječile ozbiljne posljedice koje mogu dovesti do razvitka sljepoće (8).

## 11. ZAKLJUČCI

1. SJS i TEN su rijetka, ali izrazito hitna dermatološka stanja s mogućnošću smrtnog ishoda.
2. Osim zbog genetskih predispozicija, pojavnost SJS/TEN-a razlikuje se među pojedinim geografskim područjima zbog nejednake učestalosti propisivanja lijekova.
3. Povezanost između pojedinih HLA alela i pojave SJS/TEN-a te sveukupno bolje razumijevanje genomike ovih stanja osnovni je preduvjet za provođenje učinkovitih testova probira, odnosno programa za prevenciju SJS/TEN-a.
4. Među lijekovima koji dovode do razvitka ovih bolesti ističu se sulfonamidi, antiepileptici, NSAID i alopurinol.
5. Kod sumnje da su SJS/TEN uzrokovani lijekovima kao što su aminopenicilini ili paracetamol, potrebno je isključiti mogućnost da su ovi lijekovi primijenjeni za suzbijanje simptoma prodromalne faze SJS/TEN-a uzrokovanih nekim drugim lijekovima.
6. Iako patogeneza ovih bolesti nije u potpunosti razjašnjena, smatraju se limfocitima T posredovanim stanjima o čijoj aktivaciji postoji nekoliko teorija; hapten /prohapten koncept, model farmakološke interakcije i koncept promijenjenog peptida.
7. Klinički tijek ovih stanja najčešće započinje prodromalnom fazom u sklopu koje se javljaju nespecifični simptomi slični gripi nakon čega se javljaju promjene na koži, a u većini slučajeva i na sluznicama.
8. Osnovu liječenja čini žuran prekid primjene uzročnog lijeka i potporne mjere.
9. Nije poznat specifičan način liječenja koji bi pokazao zadovoljavajuću učinkovitost u terapiji ovih stanja.

## 12. SAŽETAK

Stevens Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza teške su neželjene kožne reakcije, koje se uglavnom javljaju kao posljedica djelovanja lijekova. Među lijekovima koji se navode kao najčešći uzročnici su antibiotici, antiepileptici, NSAID i alopurinol. Rjeđe, uzroci mogu biti infekcije, najčešće *Mycoplasma pneumoniae*, HIV-om te HSV-om, a mogu se javiti i u sklopu malignih bolesti, ali i kao idiopatska stanja. SJS i TEN varijacija su iste bolesti, a razlikuju se po stupnju zahvaćenosti kože. SJS zahvaća manje od 10%, a toksična nekroliza više od 30% površine kože. Ukoliko je promjenama zahvaćeno između 10% i 30% kožne površine radi se o sindromu preklapanja SJS/TEN-a. Smatra se da se radi o stanjima posredovanim limfocitima T. Postoje 3 teorije kako dolazi do aktivacije limfocita T: hapten /prohapten koncept, model farmakološke interakcije te koncept promijenjenog peptida. SJS/TEN uglavnom započinju prodromalnom fazom tijekom koje se javljaju nespecifični simptomi kao što su povišena tjelesna temperatura i osjećaj slabosti. Kožne promjene u vidu eritema, nepravilno oblikovanih makula i atipičnih targetoidnih lezija javljaju se nakon nekoliko dana u području trupa i proksimalnih dijelova ekstremiteta. U većine oboljelih promjenama su zahvaćene i sluznice na kojima se javljaju eritem i bolne erozije. Katkada se javljaju i sistemski simptomi od strane probavnog, dišnog ili mokraćnog sustava. Postavljanje dijagnoze bazira se na anamnestičkim podacima, kliničkoj slici i patohistološkim nalazima bioptata kože. Osnovu liječenja predstavlja prekid korištenja uzročnog lijeka te potporne mjere.

Ključne riječi: neželjene kožne reakcije, eritem, makula, atipična targetoidna lezija



### **13. SUMMARY**

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are rare and possibly fatal adverse skin reactions that are most commonly caused by certain medications. SJS/TEN are most often induced by antibiotics, anticonvulsants, NSAIDs and allopurinol. Some cases of these conditions can be caused by infections such as *Mycoplasma pneumoniae*, HIV and HSV, as well as malignant diseases and idiopathic states. SJS and TEN are considered to be the same disease varying only in the extent of skin detachment. SJS is defined as skin involvement of <10%, TEN is defined as skin involvement of >30%, and SJS/TEN overlap as 10–30% skin involvement. SJS/TEN is thought to be a T-cell-mediated disorder. Nowadays there are three hypotheses on T cell activation: the hapten/pro-hapten model, the pharmacological interaction concept, and the altered peptide model. Usually SJS / TEN begin with prodromal symptoms such as fever and malaise. Cutaneous lesions typically occur a few days after development of prodromal symptoms and present as erythema, ill-defined macules and atypical targetoid lesions. Cutaneous changes are usually found on the presternal region and proximal end of extremities. In most cases mucous membranes are affected as well, usually characterized by erythema followed by painful erosions. Some patients suffer from systemic manifestations, especially with gastrointestinal, respiratory and renal symptoms. The diagnosis is grounded on information gained during history taking, the clinical assessment as well as histopathological findings. The initial management of SJS/TEN is based on prompt withdrawal of suspected causative drug in conjunction with supportive care.

Key words: adverse drug reactions, erythema, macule, atypical targetoid lesions

## 14. LITERATURA

1. Carrasquillo OY, Santiago-Vazquez M, Cardona R, Cruz-Manzano M, Figueroa LD. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective descriptive study. *Int J Dermatol.* 2019 Nov;58(11):1293-1299
2. Dutt J, Sapra A, Sheth-Dutt P, Bhandari P, Gupta S. Stevens-Johnson Syndrome: A Perplexing Diagnosis. *Cureus.* 2020;12(3):e7374.
3. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res.* 2020 Jun 16;9:F1000 Faculty Rev-612.
4. Spinčić, A., Kaštelan, M. i Peternel, S. Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. *Medicina Fluminensis.* 2016; 52 (2), 176-184.
5. Oakley AM, Krishnamurthy K. Stevens Johnson Syndrome. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 19, 2021.*
6. Wong A, Malvestiti AA, Hafner Mde F. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016;62(5):468-473.
7. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. *Adv Ther.* 2017 Jun;34(6):1235-1244.
8. Estrella-Alonso A, Aramburu JA, González-Ruiz MY, Cachafeiro L, Sánchez MS, Lorente JA. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. *Necrolisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica. Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(4):499-508.

9. Arantes LB, Reis CS, Novaes AG, Carvalho MR, Göttems LBD, Novaes MRCG. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiological and clinical outcomes analysis in public hospitals. *An Bras Dermatol*. 2017 Sep-Oct;92(5):661-667.
10. Harr T, French, LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
11. Fakoya AOJ, Omenyi P, Anthony P, Anthony F, Etti P, Otohinoyi DA, Olunu E. Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Mar 28;6(4):730-738.
12. Manolio TA, Hutter CM, Avigan M, Cibotti R, Davis RL, Denny JC, Grenade L, Wheatley LM, Carrington MN, Chantratita W, Chung WH, Dalton AD, Hung SI, Lee MTM, Leeder JS, Lertora JLL, Mahasirimongkol S, McLeod HL, Mockenhaupt M, Pacanowski M, Phillips EJ, Pinheiro S, Pirmohamed M, Sung C, Suwankesawong W, Trepanier L, Tumminia SJ, Veenstra D, Yuliwulandari R, Shear NH. Research Directions in Genetic Predispositions to Stevens-Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Mar;103(3):390-394
13. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb;54(1):147-176.
14. Lochareernkul C, Loplumlert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, Kangwanshiratada O, Hirankarn N, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B\*1502 allele in Thai population. *Epilepsia*. 2008 Dec;49(12):2087-91.

15. Teo YX, Walsh SA. Severe adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(1):79-83.
16. High, Whitney A., and Jean-Claude Roujeau. "Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis." *UpToDate*. 2020.
17. Eginli A, Shah K, Watkins C, Krishnaswamy G. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Feb;118(2):143-147.
18. Kuijper EC, French LE, Tensen CP, Vermeer MH, Bouwes Bavinck JN. Clinical and pathogenic aspects of the severe cutaneous adverse reaction epidermal necrolysis (EN). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):1957-1971.
19. Hoetzenecker W, Mehra T, Saulite I, Glatz M, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, Cozzio A, French LE. Toxic epidermal necrolysis. *F1000Res*. 2016 May 20;5:F1000 Faculty Rev-951.
20. Mockenhaupt M, Roujeau J. Epidermal Necrolysis (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis). In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. eds. *Fitzpatrick's Dermatology*, 9e. McGraw-Hill.
21. Jha AK, Suchismita A, Jha RK, Raj VK. Spectrum of gastrointestinal involvement in Stevens - Johnson syndrome. *World J Gastrointest Endosc*. 2019 Feb 16;11(2):115-123.
22. Shanbhag SS, Chodosh J, Fathy C, Goverman J, Mitchell C, Saeed HN. Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020 Apr 28;11:2040622319894469.
23. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JK, Setterfield J, Bunker CB, Ardern-Jones MR, Watson KM, Wong GA, Philippidou M, Vercueil A, Martin RV, Williams G, Shah M, Brown D, Williams P, Mohd Mustapa MF, Smith CH. U.K.

- guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol.* 2016 Jun;174(6):1194-227.
24. Carrasquillo OY, Santiago-Vazquez M, Cardona R, Cruz-Manzano M, Figueroa LD. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective descriptive study. *Int J Dermatol.* 2019 Nov;58(11):1293-1299.
25. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(2):142-162.
26. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, Le Gouvello S, Chen CB, Chosidow O, Valeyrie-Allanore L, Bellon T, Sekula P, Wang CW, Schumacher M, Kardaun SH, Hung SI, Roujeau JC, Chung WH. Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2017 May;137(5):1065-1073.
27. Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, Pande S, Das NK, Kumaresan M, Kumar P, Garg A, Singh S. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016 Nov-Dec;82(6):603-625.
28. High, Whitney A., and Roujeau JC. "Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: management, prognosis, and long-term sequelae." *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate (2017).
29. Zhang Q, Shaikh AR, Yoon T, Shah S, Mahoney JW. The Reflection on the Management of Toxic Epidermal Necrolysis in the Community Setting: An Internist's Perspective. *Cureus.* 2021 Jan 31;13(1):e13042.

30. Letko E, Papaliiodis DN, Papaliiodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Apr;94(4):419-36; quiz 436-8, 456.
31. de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Legrand P, Wolkenstein P, Brochard L, Brun-Buisson C, Roujeau JC. Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Jan;89(1):28-36.
32. Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, Bensaid B, Bellon N, de Prost N, Lu D, Lebrun-Vignes B, Gueudry J, Bequignon E, Zaghib K, Royer G, Colin A, Do-Pham G, Bodemer C, Ortonne N, Barbaud A, Fardet L, Chosidow O, Wolkenstein P; French National Reference Center for Toxic Bullous Dermatoses. Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Apr 10;13(1):56.
33. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. F. Lebargy, P. Wolkenstein, M. Gisselbrecht, F. Lange, J. Fleury-Feith, C. Delclaux, E. Roupie, J. Revuz, J. C. Roujeau. *Intensive Care Med*. 1997; 23(12): 1237.
34. Harris V, Jackson C, Cooper A. Review of Toxic Epidermal Necrolysis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2135. Published 2016 Dec 18.
35. Roujeau JC, Bastuji-Garin S. Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. *Ther Adv Drug Saf*. 2011 Jun;2(3):87-94.
36. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC,

- Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377.
37. Campione E, Marulli GC, Carrozzo AM, Chimenti MS, Costanzo A, Bianchi L. High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(6):430-2.
38. Enk AH, Hadaschik EN, Eming R, Fierlbeck G, French LE, Girolomoni G, Hertl M, Jolles S, Karpati S, Steinbrink K, Stingl G, Volc-Platzer B, Zillikens D. European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Oct; 30(10):1657-1669.
39. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, Mockenhaupt M. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017 Jun 1;153(6):514-522.
40. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma.* 2000 Mar;48(3):473-8.

41. Zárata-Correa LC, Carrillo-Gómez DC, Ramírez-Escobar AF, Serrano-Reyes C. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with infliximab. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(1):61-3.
42. Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol.* 2011 Mar;38(3):236-45.



## 15. ŽIVOTOPIS

Anja Šimić rođena je 18. Prosinca 1996. godine u Zagrebu. Pohađala je Osnovnu školu Antuna Augustinčića u Zaprešiću. Svoje obrazovanje nastavlja u 2. gimnaziji u Zagrebu. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje u srpnju 2015. godine. Tijekom studiranja obavljala je dužnosti demonstratora na engleskom jeziku na Katedri za internu medicinu. U ljeto 2019. godine volontirala je na Zavodu za gastroenterologiju u Klinici St. Elisabeth u Straubingu. Nakon sudjelovanja u Ljetnoj školi hitne medicine u Zadru 2019. godine dobila je ERC-ov certifikat za ILS. Bila je polaznik Ljetne škole otočne medicine 2020. godine, a 2021. godine sudjeluje u 5. Kongresu hitne medicine u Rijeci. Tijekom 6. godine studiranja sudjeluje u pisanju istraživačkog rada na Katedri za ginekologiju i opstetriciju. 2021. godine volontira u respiracijskom centru u KBC Rijeka. Aktivno govori engleski i njemački jezik koje je usavršavala u školama stranih jezika u Velikoj Britaniji, Irskoj te Njemačkoj.