

عوارض جانبی پوستی ● سندروم استیونس جانسون

ترجمه: دکتر امید غلامی

خطرناک‌تر بوده مرگ و میر معناداری دارند. این‌ها شامل اریتم مولتی‌فرم ماژور (سندروم استیونس جانسون [SJS])، نکروز سمی اپیدرم (TEN) درماتیت اکسفولیاتیو و آنافیلاکسی.

■ علت‌شناسی

علی‌رغم این‌که SJS در اثر مصرف مجموعه‌ای از داروها (جدول ۱) ایجاد می‌شود، اما عفونت‌ها (ویروسی، باکتریایی، قارچی، تک‌یاخته‌ای) و بدخیمی‌ها (مانند انواع کارسینوما، لیمفوما)، و حدود ۵۰ درصد موارد بدون علت شناخته‌شده می‌توانند منجر به آن شوند. بیش از ۵۰ درصد بیماران SJS ابتدا به عفونت مجاری تنفسی فوقانی در گذشته‌ای نه چندان دور را گزارش کرده‌اند. در افراد بالغ و

در بین عوارض جانبی ناشی از دارو درمانی ۶ تا ۱۰ درصد ذاتاً آلرژیک هستند. از بین انواع گسترده عوارض دارویی آلرژیک، شایع‌ترین موارد شناخته شده و گزارش شده عوارض پوستی را می‌توان نام برد. عوارض جانبی پوستی در ۲/۷ درصد بیماران بستری گزارش شده است و در حالی‌که عوارض جانبی پوستی جدی ناشی از دارو فقط در ۱/۹ مورد از هر میلیون نفر در سال رخ می‌دهد، اما این عوارض نادر می‌توانند مرگ و میری به میزان تا ۴۰ درصد داشته باشند. اغلب عوارض پوستی خفیف بوده و به راحتی بعد از قطع مصرف دارو برطرف می‌شوند. بقیه عوارض می‌توانند به سمت عوارض جدی و تهدیدکننده زندگی کشیده شوند. بعضی از این عوارض جانبی ناشی از دارو

مسن، داروها و بدخیمی‌ها بیشترین علت عارضه را شامل می‌شوند. عفونت‌ها اغلب در کودکان سبب SJS می‌شوند. بیشترین موارد SJS ایجاد شده توسط داروهای ضد تشنج در ۶۰ روز اول درمان رخ می‌دهد. مصرف کورتیکواستروئیدها همراه با افزایش شیوع SJS است. SJS غالباً در قفقازی‌ها رخ می‌دهد. نسبت ابتلا آقایان به خانم‌ها دو به یک است و شیوع این واکنش بیشتر در اوایل بهار و زمستان است. SJS می‌تواند در هر سنی رخ دهد. اگرچه بیشتر مبتلایان در دهه دوم تا چهارم زندگی خود هستند. مواردی از عارضه در کودکان ۳ ماهه نیز گزارش شده است.

■ پاتوفیزیولوژی

در حالی که بخشی از عوارض دارویی مستلزم مداخله مکانیسم‌های ایمنولوژیک هستند، اما برخی دیگر با مکانیسم‌های غیرایمنولوژیک رخ می‌دهند (مانند ارتباط با دوز). اغلب عوارض پوستی داروها Exanthem-Like هستند (ضایعات ماکولار و پاپولار). داروهایی که بیشتر مسئول ضایعات اگزانتوماتوز هستند شامل پنی‌سیلین‌ها سفالوسپورین‌ها، سولفونامیدها، کاربامازپین فنی‌توئین، آلوپورینول و طلا هستند.

■ علایم، نشانه‌ها و تشخیص

اریتم مولتی‌فرم یک سندروم التهابی حاد است که به‌صورت ابتدایی با ضایعات ماکروپاپولار شناخته می‌شود و سپس به سمت ضایعات نامنظم با مرکز شفاف که ضایعات پوستی target یا iris نامیده می‌شود میل می‌کند. راش‌ها اغلب در انتهاها بروز می‌کنند (کف دست‌ها، مچ دست‌ها، ساعدها، پاها آرنج‌ها و زانو‌ها). و ممکن است با ضایعات bollous همراه شده و تبدیل به زخم شوند. سندروم شدیدتر که به اریتم مولتی‌فرم ماژور یا SJS معروف است عبارت است از درگیری اغلب نواحی بدن و خصوصاً غشاهای مخاطی. SJS معمولاً با تب و پورپورای شدید همراه است. در طول دوره بیماری، درگیری مشخص غشاهای مخاطی شامل بینی، گوش دهان، لوله گوارشی، مجاری تنفسی تحتانی، ادراری و واژینال وجود دارد. تشخیص SJS بالینی است و یک متخصص پوست، SJS را با یا بدون بیوپسی تشخیص می‌دهد.

جدا شدن اپیدرم از درم می‌تواند سبب

جدول ۱ - علل بالقوه SJS و اریتم مولتی‌فرم ناشی از دارو

- آلوپورینول
- آنتی‌بیوتیک‌ها:
- سفالوسپورین‌ها، پنی‌سیلین‌ها، سولفونامیدها
- ضد تشنج‌ها:
- باربیتورات‌ها، کاربامازپین، لاموتریژین
- اکس‌کاربازپین، فنی‌توئین، والپروئیک اسید
- کوکابین
- کورتیکواستروئیدها
- داپسون
- طلا
- ایندیناویر (Indinavir)
- مودافنیل (Modafinil)
- نویراپین (Nevirapine)
- NSAID_s

SJS: Stevens-Johnson Syndrome
NSAID_s: non Steroidal anti-inflammatory drugs

موارد سودمند است.

می‌توان از کمپرس سالین بر روی پلک‌ها لب‌ها و بینی استفاده کرد. از آنتی‌بیوتیک در موارد عفونت‌های جلدی یا مجاری ادراری استفاده می‌شود، چرا که می‌تواند منجر به باکتری می‌شود. درمان پیشگیرانه با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک مفید نیست، به خصوص به دلیل خطر مقاومت چند دارویی. در عین این که کورتیکواستروئیدهای سیستمیک می‌تواند در مراحل اولیه عارضه جهت پیشگیری از درگیری احشایی و کاهش شدت و طول بیماری مفید باشد، البته مصرف کلی آن‌ها در بیماران SJS همراه با افزایش میزان مرگ و میر بوده است و لذا مصرف آن‌ها تا به امروز مورد بحث و اختلاف نظر بوده است. ایمونوگلوبولین وریدی و سیکلوسپورین وریدی همچنین جهت درمان SJS استفاده شده است.

به جز در موارد عفونت ثانویه، ضایعات معمولاً در عرض یک تا دو هفته برطرف می‌شوند و اغلب بیماران بدون ایجاد عارضه‌ای بهبود می‌یابند. بروز عوارض و پیچیدگی‌ها (جدول ۲) نهایتاً تعیین‌کننده پیش‌آگهی بیماری است؛ تا ۱۵ درصد موارد SJS منجر به مرگ می‌شود. مرگ و میر ناشی از TEN می‌تواند تا ۳۰ درصد هم برسد. به دلیل احتمال برگشت بیماری، بیماران باید از تماس‌های بعدی با ترکیباتی که سبب بروز SJS می‌شوند پرهیز کنند. درمان پیشگیرانه با ایمونوگلوبولین وریدی انسانی برای موارد SJS راجعه در مقالات توضیح داده شده است. بیماران با شرایط پوستی که بالقوه توسط دارو ایجاد شده است باید توسط داروساز با

پوسته‌ریزی مناطق مشخصی از پوست شده که مربوط به مرگ سلولی است. برخی نیز سایتوکین‌های التهابی را در پاتوژنز بیماری دخیل می‌دانند. پوست‌اندازی شبیه سوختگی درجه سه است و در این مرحله این حالت را به TEN ارجاع می‌دهند. پیشرفت این حالت به سمت نکروز به‌علاوه همراه با درگیری غشای مخاط گوارشی و تنفسی است. یک دسته‌بندی ساده جهت توصیف ارتباط SJS با TEN وجود دارد: SJS می‌تواند شکل خفیف TEN باشد با درگیری کمتر از ۱۰ درصد سطح بدن^۳ (BSA)؛ همپوشانی TEN-SJS عبارت است از درگیری ۱۰ تا ۳۰ درصد BSA و تشخیص قطعی TEN زمانی است که بیش از ۳۰ درصد BSA درگیری شود.

■ درمان، پیش‌آگهی و پیشگیری

در حالی که استروئیدهای موضعی درمان سرپایی مناسب افراد مبتلا به اریتم مولتی‌فرم خفیف است، بیماران با اریتم مولتی‌فرم شدید با ماژور باید بستری شوند. به‌علاوه، به دلیل وخامت شرایط، تسهیلات و امکانات مراقبت‌های ویژه باید در بخش موجود باشد. درمان اساساً شامل قطع داروی مصرفی و درمان‌های علامتی است تا زمانی که ضایعات برطرف شوند. هیچ درمان اختصاصی برای SJS وجود ندارد. موارد شدید نیاز به درمان در بخش سوختگی دارند. در حالی که مشورت با متخصص چشم برای درمان بیماران با درگیری چشمی ضروری است، مشورت با متخصصین سایر اعضا (مانند متخصص ریه متخصص گوارش، متخصص کلیه) در برخی

جدول ۲ - عوارض و پیچیدگی‌های همراه با SJS**■ پوستی**

Cosmetic deformity

ایجاد زخم

بهبود آهسته زخم‌ها که سبب بازگشت عفونت می‌شود.

■ سیستم گوارشی

تنگی مری ثانویه به زخم شدن مخاط وقتی که بخش زیادی از مری درگیر شود.

■ ادراری - تناسلی

زخم شدن آلت

نارسایی کلیه (به‌ندرت)

نکروز توبولی کلیه (به‌ندرت)

تنگی واژن

■ چشم

اووئیت قدامی

زخم شدن قرنیه

پان‌افتالمیت (Panophtalmitis)

نابینایی ثانویه به کراتیت شدید یا پان‌افتالمیت

■ ریوی

پوسته‌اندازی برونش و لوله تراشه که سبب نارسایی تنفسی می‌شود.

تشخیص سریع همراه با قطع تمام داروهایی که بالقوه می‌توانند عامل آن باشند جهت حصول به نتیجه دلخواه ضروری است. میزان مرگ و میر در صورتی که قطع داروی عامل به تأخیر افتد افزایش می‌یابد. مشاهده شده که میزان مرگ و میر زمانی که داروی عامل با نیمه عمر کوتاه در کمتر از ۱ روز بعد از ظهور ضایعات پوستی قطع شود خیلی کمتر است. تفاوتی در مورد داروهای با نیمه‌عمر طولانی دیده نشد.

ثانیاً، جایگزینی مایعات داخل وریدی با استفاده از محلول‌های سالین باید انجام شود.

ثالثاً، بیمار باید به واحد مراقبت‌های ویژه یا یک مرکز سوختگی منتقل شود. این امر سبب کاهش خطر عفونت، میزان مرگ و طول دوره بستری شدن می‌شود.

■ درمان علامتی**□ اصول کلی**

درمان‌های علامتی اصلی مشابه سوختگی است و تجربه بخش‌های سوختگی جهت درمان TEN مفید است، کنترل دمای محیط، انتقال و جابجایی دقیق و آسپتیک، استریل نمودن محیط، پرهیز از استفاده از مواد چسبنده، دسترسی از طریق ورید محیطی در ناحیه مجاور ناحیه آسیب‌دیده (در صورت امکان از ورید مرکزی استفاده نشود) تغذیه خوراکی با استفاده از لوله داخل معده، ضد انعقاد، پیشگیری از ایجاد زخم گوارشی ناشی از استرس و درمان درد و اضطراب بیمار ضروری است. اگرچه TEN و سوختگی خیلی قابل افتراق نیستند اما: سوختگی در مدت زمان خیلی کوتاهی

استفاده از ابزار دقیق ارزیابی شوند. بر پایه فهم مکانیسم‌های دخیل در عوارض جانبی داروها، این عمل باید با بررسی دقیق تاریخچه دارویی بیمار و دوره‌های حساسیت و آلرژی به داروها انجام شود.

■ درمان دارویی SJS**□ کنترل اولیه عارضه**

درمان و مدیریت بیماران باید کامل باشد.

باکتریایی از ضایعات پوستی در اولین روز و سپس هر ۴۸ ساعت انجام می‌شود. درمان آنتی‌بیوتیکی شامل افزایش تعداد باکتری‌های کشت شده از پوست با انتخاب یک گونه خاص، افت ناگهانی دمای بدن و تغییرات در شرایط بیمار است. S.aureus باکتری اصلی در روزهای اول است و گونه‌های گرم منفی بعداً ظاهر می‌شوند.

افزایش دمای محیط به ۳۰ الی ۳۲ درجه سانتی‌گراد سبب کاهش از دست دادن حرارت از پوست و در نتیجه، کاهش لرز و استرس می‌شود. از دست رفتن حرارت می‌تواند با افزایش دمای حمام آنتی‌سپتیک به ۳۵ تا ۳۸ درجه سانتی‌گراد و با استفاده از حفاظ‌های حرارتی، لامپ مادون قرمز و تشک حاوی جریان هوا جبران شود. برخی داروها ضروری هستند. ترومبوآمبولی یک علت مهم مرگ و میر است. درمان ضدانعقادی مؤثر با هپارین طی مدت بستری بودن بیمار توصیه می‌شود. علی‌رغم این‌که این امر سبب افزایش خونریزی پوست می‌شود، معمولاً این مقدار محدود است و نیاز به ترانسفوزیون خون نیست. استفاده از آنتی‌اسید میزان خونریزی معده را کاهش می‌دهد. حمایت روحی و روانی نباید فراموش شود. آرام‌بخش‌ها مانند دیازپام و مرفین می‌تواند در صورتی که سطح تنفسی بیمار اجازه دهد تجویز شود. انسولین نیز در صورت بروز هیپرگلیسمی که منجر به گلوکوزوری یا افزایش اسمولاریته شود باید تجویز گردد.

مقالات زیادی درباره تغذیه خوراکی و وریدی در مراقبت‌های سوختگی چاپ شده است. اکساندرولون و فاکتور رشد انسانی جهت کاهش هیپرکاتابولیسم و از دست رفتن نیتروژنی خالص

رخ می‌دهد (چند ثانیه) و بیمار بعد از آن دیگر در معرض نیست؛ در حالی که TEN/SJS در طول چند روز رخ می‌دهد، حتی بعد از پذیرش بیمار در بیمارستان. نکرور جلدی متغیرتر است و از نظر سوختگی عمیق‌تر از TEN است.

این تفاوت‌ها سبب اختلافات درمانی مهمی می‌شود. ادم زیرجلدی یک عارضه ناشایع TEN است. در مقایسه با سوختگی، که احتمالاً به دلیل آسیب کمتر عروق خونی است. از این رو، نیاز به مایعات در بیماران TEN، دو سوم تا سه‌چهارم بیماران است که دچار سوختگی در همان مناطق شده‌اند. از آنجایی که ضایعات محدود به اپیدرم و معمولاً فولیکول مو می‌شود رشد مجدد اپیدرم در بیماران TEN-SJS راحت‌تر است. این عامل سبب تفاوت درمانی درمان‌های موضعی می‌شود.

■ درمان‌های سیستمیک

مراقبت ریوی شامل آئروسول‌ها، اسپیراسیون برونش و درمان‌های فیزیکی است. اگر تراشه و برونش درگیر شوند انتوباسیون (لوله‌گذاری) و تهویه مکانیکی تقریباً همیشه ضروری است. تغذیه enteral مداوم و سریع، خطر زخم معده، انتقال باکتریایی و عفونت گوارشی را کاهش داده و سبب قطع سریع‌تر تزیقات می‌شود. در صورت لزوم سطح فسفر خون باید اندازه‌گیری و اصلاح شود. هیپوفسفاتی مکرراً رخ می‌دهد و می‌تواند سبب اختلال تنظیم قند خون و اختلال عملکرد ماهیچه‌ای شود. اغلب پزشکان از آنتی‌بیوتیک جهت پیشگیری استفاده نمی‌کنند. کاتترها تعویض شده و مرتباً کشت می‌شوند. نمونه‌برداری

سرم فیزیولوژیک یا آنتی‌بیوتیک در صورت نیاز هر ۲ ساعت باید استعمال شوند. پیشنهاد شده که لنز تماسی قابل نفوذ میزان فتوفوبی و ناراحتی را کاهش می‌دهد. این لنزها قدرت بینایی را بهبود بخشیده و نواقص اپی‌تلیال قرنیه را در نیمی از بیماران بهبود می‌بخشند.

■ درمان‌های اختصاصی

□ کورتیکواستروئیدها

استفاده از کورتیکواستروئید مورد بحث است. این داروها اساس درمان در بعضی از بخش‌ها هستند اما سایر محققان مصرف سیستمیک کورتیکواستروئیدها را سبب طولانی شدن زمان بهبود زخم، افزایش خطر عفونت، پوشاندن علائم اولیه سپسیس، خونریزی شدید دستگاه گوارش و افزایش مرگ و میر می‌دانند اما در این زمینه هیچ مطالعه بالینی تصادفی وجود ندارد. به‌علاوه موارد زیادی از TEN در طی درمان با دوزهای بالای کورتیکواستروئیدها به‌دلیل بیماری قبلی رخ داده است. در نتیجه امروزه اغلب محققان معتقدند که کورتیکواستروئیدهای سیستمیک مزایای اثبات‌نشده‌ای در درمان اشکال اولیه و نیز به وضوح زیان‌آور برای اشکال پیشرفته TEN/SJS دارند.

■ ایمونوگلوبولین وریدی (IVIg)

یک مطالعه بالینی کنترل نشده، مزیت احتمالی IVIG را نشان داده است. این مطالعه بر این مبنای است که به‌صورت *in vitro* دیده شده ایمونوگلوبولین وریدی می‌تواند آپوپتوز با واسطه

مؤثر است. مکمل اورنی‌تین آلفا - کتوگلوکوتارات به‌صورت تغذیه وریدی جهت کم کردن دوره بهبودی زخم مؤثر است. اسید آسکوربیک با دوز بالا (66mg/kg/hr) در ۲۴ ساعت اول، میزان نیاز به حجم مایعات را کاهش می‌دهد. مفید بودن این درمان‌ها در TEN/SJS اثبات نشده است و احتمالاً کمتر از سوختگی است (به‌خاطر کوتاه شدن زمان جدا شدن پوست).

■ درمان‌های موضعی

هیچ اتفاق نظری درباره درمان‌های موضعی وجود ندارد. درمان‌های موجود می‌تواند حمایتی یا تهاجمی باشد. به‌نظر ما، درمان‌های حمایتی بهتر از شیوه‌های جراحی است. علی‌رغم این‌که مطالعاتی در این زمینه انجام نشده است، تجربه می‌گوید مناطق با Nikolski مثبت که با هر ضربه و ترومایی جدا می‌شود، زمانی که اپیدرم در محل باقی بماند سریع‌تر بهبود می‌یابد تا زمانی که اپیدرم جدا شود. اپیدرم قابل جدا شدن در محل خود نگه‌داری می‌شود و فقط از پانسمان جهت محافظت از آن استفاده گردد. ضدعفونی‌کننده‌های موضعی (نیترات نقره ۰/۵ درصد یا کلرهگزیدین ۰/۰۵ درصد) جهت پانسمان بیماران استفاده می‌شود. پانسمان می‌تواند گاز وازلینه، نیترات نقره، پویدون آیداین یا هیدروژن باشد. برخی محققان از پوشش‌های بیولوژیک پوستی بعد از پاک‌سازی اپیدرم استفاده می‌کنند. پانسمان‌های جدید در دست بررسی و مطالعه است.

پیشگیری از عوارض چشمی نیازمند بررسی روزانه توسط چشم‌پزشک است. قطره‌های چشمی،

و OC را مهار می‌کند. ما هیچ شاهدهی در تأثیر بالینی آن در TEN نداریم. در یک مطالعه تصادفی عدم مؤثر بودن NAC در پیشگیری از واکنش‌های ازدیاد حساسیت به تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول در بیماران مبتلا به HIV نشان داده شده است. به‌علاوه، دوزهای بالای NAC نه تنها داروی عامل بلکه داروهای دیگر را نیز غیرفعال کرده و می‌تواند بالقوه برای بیمار مفید باشد.

■ درمان‌های دیگر

گزارش‌های محدود و نه شواهد خوب و مستدلی در مورد مصرف فاکتور محرک کولونی گرانولوسیتی (G-CSF)، هیپارین، منوکلونال آنتی‌بادی علیه سایتوکین‌ها و پنتوکسی‌فیلین وجود دارد.

■ تالیدوماید

تالیدوماید می‌تواند بالقوه در درمان TEN مؤثر باشد، به‌خاطر مهار بالقوه $TEN-\alpha$. این دارو فقط در یک مطالعه بالینی تصادفی در مورد TEN بررسی شده است. این مطالعه، دوسوکور تصادفی، همراه با دارونما بود. طول دوره رژیم درمانی ۵ روز 400mg تالیدوماید روزانه بود. مطالعه بعد از ورود ۲۲ بیمار متوقف شد، دلیل آن افزایش معنادار غیرقابل توضیح مرگ و میر در گروه تالیدوماید بود (۱۰ تا از ۱۲ بیمار فوت کردند، در مقایسه با ۳ تا از ۱۰ بیمار در گروه دارونما). بر اساس این مطالعه، تالیدوماید به‌نظر می‌رسد در TEN مفید نیست.

در نتیجه، به نظر می‌رسد که هیچ درمان اختصاصی جهت TEN/SJS که یک بیماری خود

لیگاند Fas-Fas را مهار کند. ده بیمار مبتلا به TEN با شدت متوسط با دوزهای مختلف IVIG درمان شدند (0.75 تا 2gr/kg) از وزن بدن در روز به مدت ۴ روز متوالی). به‌دلیل آن که هیچ مطالعه بالینی تصادفی در این زمینه منتشر نشده است بنابراین، ارزیابی سود این درمان نمی‌تواند با قطعیت بیان شود.

■ عوامل تعدیل‌کننده سیستم ایمنی

برخی بررسی‌ها مزایای استفاده از پلاسما فرز را برای درمان TEN/SJS نشان داده‌اند. البته، به واسطه یک مطالعه باز (۸ بیمار با کنترل سوابق آن‌ها) تعویض پلاسما هیچ تفاوت معناداری در مرگ و میر و طول مدت بستری شدن ایجاد نکرد. سیکلوفسفامید نیز بررسی شد. ۸ بیمار مبتلا به TEN فقط با سیکلوفسفامید درمان شدند (دوز اولیه: 300mg در روز)؛ و همه زنده ماندند. مطالعات دیگر درباره رژیم درمانی هم‌زمان سیکلوفسفامید و کورتیکواستروئیدها نتایج قابل‌ذکری را ارائه نکرد.

در یک مطالعه گذشته‌نگر مقایسه‌ای سیکلوسپورین ایمن بود و همراه با سرعت بیشتر اپی‌تلیال‌سازی مجدد و میزان مرگ کمتر نسبت به سیکلوفسفامید و کورتیکواستروئید بود. سیکلوسپورین به‌عنوان یک داروی مفید در درمان TEN می‌باشد. اگرچه به مطالعات بیشتر در مورد ارزش واقعی سیکلوسپورین نیاز است.

■ N - استیل سیستئین (NAC)

NAC کلیرانس برخی داروها و متابولیت آن‌ها را افزایش داده و به‌صورت *in vitro* تولید TNF

آن، SJS باید به خوبی توسط داروساز شناخته شود تا بتواند به شناسایی و پیشگیری از آن کمک کند.

محدودشونده است وجود ندارد. بنابراین، تا به امروز بهترین درمان، فقط درمان حمایتی است.

■ نتیجه گیری

خطر بالقوه بروز عوارض جانبی در پاسخ به تجویز هر دارویی وجود دارد و عوارض پوستی شامل طیف وسیعی از عوارض خفیف، خود محدودشونده تا عوارض شدید و تهدیدکننده زندگی را شامل می شوند. سندروم استیونس - جانسون یک عارضه دارویی پیچیده ناشی از ازدیاد حساسیت و یکی از خطرناک ترین شرایطی است که می تواند توسط یک دارو ایجاد شود. به دلیل مرگ و میر معنادار ناشی از

زیرنویسها

1. Stevens - Johnson Syndrom (SJS)
2. Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)
3. Body Surface Area (BSA)

منبع

Zagaria MA. Cutaneous Adverse Reaction: Stevens - Johnson Syndrom. Us Pharmacist 2008; 33(4): 20-26.

