

# İnfeksiyon Yönüyle Erythema Multiforme ve Stevens-Johnson Sendromu: On Olgunun İrdelenmesi

Öznur Ak, Serdar Özer

**Özet:** İki erythema multiforme, sekizi Stevens-Johnson sendromlu on olgu, etyolojik faktörler ve klinik özellikleri açısından incelendi. Etiyolojide bir olguda *Mycoplasma pneumoniae* infeksiyonu tespit edilirken, yedisinde ilaç kullanım öyküsü saptandı. İki olguda ise etyolojik bir faktör belirlenemedi. Tüm olgulara kortikosteroid, iki olguya antibiyotik tedavisi verildi. Sepsis ve organ yetmezliği bulguları olan bir olgu mortaliteyle sonlanırken diğerlerinde şifa sağlandı.

**Anahtar Sözcükler:** Erythema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, infeksiyon.

**Summary:** Erythema multiforme and Stevens -Johnson Syndrome with regard to infectious diseases. Evaluation of ten cases. Ten cases, two with erythema multiforme, eight with Stevens-Johnson syndrome are evaluated according to etiologic factors and clinical presentations. *Mycoplasma pneumoniae* infection was the underlying disease in one case, seven cases had a history of drug usage. An etiologic factor couldn't be determined in two of the cases. All cases were treated with corticosteroids. Antibiotics were added to therapy of two cases. While nine cases were cured, one of the cases died because of sepsis and multiple organ dysfunction.

**Key Words:** Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, infection.

## Giriş

Erythema multiforme, özellikle ekstremitelerde yerleşen düzgün kenarlı, simetrik hedef lezyonlarla karakterize bir cilt lezyonu iken, Stevens-Johnson sendromu daha ağır, yaşamı tehdit eden atipik yerleşimli hedef lezyonlar, purpurik maküllerle birlikte bir veya daha fazla mukoza tutulumunun olduğu klinik bir tablo olarak tanımlanmaktadır. Geçmişte bu iki klinik form aynı hastalığın farklı şekli olarak kabul edilmekteyken, günümüzde bazı klinisyenlerce ayrı iki klinik tablo olarak kabul edilmektedir (1-3). Etiyolojileri tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli faktörler suçlanmakta, %25-50 olguda ise herhangi bir etyolojik faktör bulunamamaktadır. Tablo 1'de etyolojide yer alan faktörler görülmektedir. Erythema multiforme olgularıyla infeksiyonlar arasında, özellikle de herpes simpleks virusu (HSV) ve *Mycoplasma pneumoniae* infeksiyonuyla, Stevens-Johnson sendromlu olgularda ise ilaç kullanımıyla birliktelik etyolojideki diğer faktörlere göre daha fazla bildirilmektedir (4,5).

Bu yazıda kliniğimizde izlediğimiz, erythema multiforme ve Stevens-Johnson sendromlu on olgu etyolojik faktörler ve klinik özellikleriyle retrospektif olarak irdelendi.

## Olgular

Olgularda ilaç kullanımı ve herpesvirus infeksiyonunu düşündürecek tekrarlayan veya son üç hafta içerisindeki herpesvirus infeksiyonuyla ilgili bir şikayetinin veya klinik bulgusunun olup olmadığı ayrıntılı olarak sorgulandı. Fizik muayene bulguları kaydedildi. Klinik olarak cilt ve mukoza bulgularına göre aşağıdaki kriterlere göre sınıflandırıldı (6,7).

[1] Erythema multiforme minor (papüler veya simpleks form): Bu formda periferi kırmızı, merkezi syanotik veya purpurik olan hedef lezyonlar karakteristik cilt lezyonudur.

En sık el sırtı, bilek, diz ve dirseklerde görülür. Mukoza tutulumu yoktur (Resim 1).

[2] Erythema multiforme major: Erythema multiforme minor'daki bulgulara ilaveten bir ya da daha fazla mukoza tutulumu vardır.

[3] Stevens-Johnson sendromu (ciddi büllöz form): Prodromal belirtilerle başlayan, ağız, göz, genital bölge, solunum yolları gibi mukoza ve organ tutulumunun olduğu makülopapülden büllöz döküntülere kadar değişen cilt lezyonlarının bulunduğu formdur (Resim 2).

Erythema multiforme ve Stevens-Johnson sendromu olgularının spesifik bir laboratuvar bulgusu olmamasına rağmen bazı laboratuvar testlerinde değişiklikler saptanabilir ve bu testler etyolojide suçlanan infeksiyon hastalığının tanımlanmasında yararlı olabilir. Bu sebeple yapılan laboratuvar incelemeleri, tüm olgular için kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), rutin biyokimyasal testler; solunum sistemi bulgusu olan olgular için akciğer grafisi, soğuk aglütinasyon ve anti-*M. pneumoniae* IgM testi (ELISA); etyolojik olarak bir faktörle ilgisi bulunamayan olgulardan biri için anti-HSV tip 1 ve 2 IgM (ELISA) idi. Ayrıca göz ve genital mukoza tutulumu olan olgulara ilgili uzmanlık dallarından ve tüm olgulara dermatoloji konsültasyonu istendi.

Olgularımızın sekizi kadın, ikisi erkek olup, yaş dağılımı 22-65 yaş arasında bulundu. Tüm olgularda ateş, boğaz ağrısı, öksürük, ağız içinde yara, özellikle kol ve bacaklarda daha fazla olmak üzere vücutta döküntü gibi benzer şikayet ve bulgular mevcuttu. Klinik kriterlere göre olgularımız ikisi erythema multiforme minor, sekizi Stevens-Johnson sendromu olarak sınıflandırıldı.

Etyolojik olarak değerlendirdiğimizde, yedi olguda şikayetlerin başlamasından 1-2 hafta öncesinde ilaç, en sık olarak da üst solunum yolu infeksiyonu düşünülerek antibiyotik kullanıldığı tespit edildi. Olgularımızın etyolojisinin



Resim 1. Erythema multiforme minor.



Resim 2. Stevens-Johnson sendromu.

Tablo 1. Erythema Multiforme ve Stevens-Johnson Sendromu Etiyolojisinde Rol Alan Faktörler

<b>İnfeksiyonlar</b>	Herpes simpleks virüsü tip 1,2 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Hepatit B ve C virüsleri Epstein-Barr virüsü Streptokoklar <i>Yersinia enterocolitica</i> HIV Adenovirus ve koksakivirüs Riketsiya <i>Histoplasma capsulatum</i>
<b>İlaçlar</b>	Antibiyotikler Sülfonamidler Penisilinler Sefalosporinler Makrolidler (eritromisin) Tetrasiklinler (doksisisiklin, minosiklin) Fluorokinolonlar (siprofloksasin) Glikopeptidler (vankomisin)
<b>Antitüberküloz ilaçlar</b>	Rifampisin Etambutol Streptomisin
<b>Antiretroviraller</b>	Nevirapin Didanozin
<b>Antikonvülzanlar</b>	Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin Valproik asid
<b>Analjezikler</b>	Oksikam ve türevleri Sulindak Naproksen
<b>Allopurinol</b>	
<b>Oral kontraseptifler</b>	
<b>Diğer sebepler</b>	Kollajen-vasküler hastalıklar Radyoterapi Neoplazmalar İmmünizasyon: hepatit B aşısı, difteri-tetanoz toksoid aşısı, tüberkülin (PPD) testi, kızamık aşısı

de yer alan ilaçlar sırasıyla dört olguda penisilin ve penisilin türevi, birer olguda allopürinol, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX), TMP-SMX ile birlikte nonsteroid antiinflamatuar olarak bulundu. Olgularımızın semptom, bulgu ve etyolojik özellikleri Tablo 2'de özetlendi.

Laboratuvar bulgusu olarak üçer olguda lökositoz ve anemi; beş olguda CRP pozitifliği (76.8-140 mg/dl), bir olguda üre, kreatinin, serum transaminaz değerlerinde yükselme, protrombin zamanında uzama, fibrinojende azalma ve fibrin yıkım ürünlerinde artış tespit edildi.

Bir olgunun akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon tespit edildi ve soğuk aglütinasyon ve *M. pneumoniae* IgM (ELISA) testi pozitif olarak bulundu. İki olguda ise herhangi bir etyolojik faktör gösterilemedi. Olgularımızın hiçbirinde HSV infeksiyonunu düşündürecek klinik bulgu saptanmadı. Etiyolojik olarak bir faktörle bağlantı kurulamayan iki olgumuzun bir tanesinde HSV tip 1 ve tip 2 IgM (ELISA) testi negatif bulundu.

Sepsis ve organ yetmezliği tablosundaki olgumuza tüm kültürleri alındıktan sonra hasta septik şok ve organ yetmezlik bulgularına sahip olduğu için, yatışı öncesi antibiyotik kullanmış olması sebebiyle imipenem, mikoplazma pnömonisi düşünülen vakaya levofloksasin, tüm olgulara 1 mg/kg/gün dozunda prednizolon başlandı. Sepsis tablosundaki olgu yatışının 36. saatinde kaybedildi. Bu olgunun yatışında alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. Diğer olgularımız tamamen iyileşti ve hiçbirini tekrarlamadı.

### İrdeleme

Erythema multiforme akut başlangıçlı simetrik deri lezyonları ile karakterize, etyolojide birçok faktörün rol aldığı patogenezi tam olarak bilinmeyen bir tablodur. Prodromal belirtilerle başlayan sıklıkla ağız, göz, genital sistem ve solunum sistemi mukoza tutulumuyla birlikte yaygın cilt lezyonlarının olduğu forma ise Stevens-Johnson sendromu denmektedir (6-8). İnfeksiyon hastalıklarının bir çoğunun seyri esnasında erythema multiforme ve Stevens-Johnson sendromu gibi hastalığın primer belirtisi olmayan cilt tutulumu görülebilmektedir. Bu iki klinik formun etyolojilerinde infeksiyonlar ilk sıralarda suçlanırken, olgularımızın bir tanesinde mikoplazma infeksiyonu etyolojik faktör olarak gösterilmiştir. Özellikle çocuklardaki erythema multiforme olgularıyla infeksiyon özellikle de, mikoplazma ve HSV infeksiyonu birlikteliği sıklıkla, bizim olgularımızın hiçbirinde klinik olarak herpes infeksiyonunu düşündürecek bir özellik saptanmamıştır (9).

**Tablo 2. Olgularımızın Semptom, Klinik, Laboratuvar ve Etyolojik Bulguları (n=10)**

<b>Semptomlar</b>	
Ateş	7
Boğaz ağrısı	4
Öksürük	1
<b>Klinik Bulgular</b>	
Ağız mukozasında lezyon	8
Göz mukozasında lezyon	5
Genital lezyon	4
Kol ve bacaklarda döküntü	10
Gövdede döküntü	7
<b>Laboratuvar Bulguları</b>	
Lökositoz	3
Anemi	3
CRP pozitifliği	5
Üre, kreatinin, AST, ALT, FYÜ artma	1
İnfiltrasyon	1
<b>Etyoloji</b>	
İnfeksiyon	1
İlaç	7
• Penisilin ve türevleri	4
• Allopürinol	1
• TMP-SMX	1
• TMP-SMX ve NSAİ	1

FYÜ: fibrin yıkım ürünleri, TMP-STX: trimetoprim-sülfametoksazol, NSAİ: nonsteroid antiinflatuar

İlaç reaksiyonları açısından özellikle son üç haftalık süre içerisinde kullanılan ilaçlar etyolojide önemlidir. Özellikle de Stevens-Johnson sendromlu olguların ilaçlarla birlikteliği vakaların yaklaşık yarısında gösterilmiştir (4,6). Bizim olgularımızda Stevens-Johnson sendromu klinik tablosu daha fazla olup etyolojide başta antibiyotikler olmak üzere ilaç kullanımı ilk sırada yer almaktadır. Özellikle üst solunum yolu infeksiyonu düşünülerek antibiyotik kullanıldığı tespit edilmiş ve ilaçla klinik tablonun başlangıcı arasındaki geçen süre de ortalama iki hafta olarak bulunmuştur. İki olguda ise etyolojide bir faktör tespit edilememiştir.

Erythema multiforme ve Stevens-Johnson sendromu her yaşta ve her iki cinste görülmekle birlikte, 30 yaş altı ve 60 yaş üzerinde daha siktir. Olgularımızın sekizi kadın olup, altısı bu yaş grubu içerisinde.

Laboratuvar bulgusu olarak spesifik olmayan çeşitli bulgular görülebilir. En sık anemi ve lenfopeni vardır. %30 olguda da nötropeni görülür ve kötü prognoz işaretidir. Ayrıca lökositoz, azotemi ve eritrosit sedimentasyon hızı artışı da bulunabilir. Olgularımızda en sık anemi, lökositoz ve

CRP pozitifliği tespit edilirken hiçbirinde nötropeni tespit edilmemiştir (4).

Tedavide, etyolojide ilaç kullanımı düşünülüyorsa hemen kesilip semptomatik tedavinin yanı sıra tartışmalı olmakla birlikte sistemik kortikosteroid kullanımı da önerilmektedir. İnfeksiyon gösterilen olgularda uygun antibiyotik tedavisi, HSV'ye bağlı olgularda ise antiviral tedavi yapılmalıdır (1,2,7,10).

Mortalite, Stevens-Johnson sendromlu olgularda %5-15'tir. Sepsis esas ölüm sebebidir. Organ tutulum bulguları kötü prognoz işaretidir. Bizim bir olgumuzda sepsis, septik şok ve organ yetmezlik tablosu mevcut olup yatışının 36. saatinde mortaliteyle sonlanırken diğer vakalarımızda şifa sağlanmıştır (4).

İnfeksiyon hastalıklarının bazılarının seyri esnasında hastalığın spesifik bulgusu olmayan cilt lezyonları görülebilmektedir. Bu sebeple erythema multiforme ve Stevens-Johnson sendromu gibi cilt lezyonlarının etyolojisinde bir infeksiyon hastalığının ve/veya infeksiyon hastalıklarının tedavisinde sık kullanılan antibiyotik grubu ilaçların rolü olabileceği unutulmamalıdır.

#### Kaynaklar

1. Fritsch P, Ruiz -Maldonado R. Erythema Multiforme. In: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, et al. eds. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999:636-44
2. Katta R. Taking aim at erythema multiforme. How to spot target lesions and less typical presentations. *Postgrad Med* 2000; 107(1):87-90
3. Bastuji GS, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129(1):92-6
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331(19):1272-85
5. Roujeau JC, Kelly JP, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333:1600-7
6. Labreze CL, Lamireau T, Chawki D, Malaville J, Taieb A. Diagnosis, classification and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 83:347-52
7. Roujeau JC. What is going on in erythema multiforme? *Dermatology* 1994; 188:249-50
8. Aissier H, Bastuji GS, Revuz J, et al. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995; 131(5):539-43
9. Hurwitz S. Erythema multiforme review of its characteristics, diagnosis criteria and management. *Pediatr Rev* 1990; 11:217-22
10. Esterly NB. Corticosteroids for erythema multiforme? *Pediatr Dermatol* 1989; 6:229-50