

مقایسه طول مدت بستری و عوارض درمان سندرم استیونز جانسون با استروئید

سیستمیک یا درمان حمایتی

دکتر شهیار صدر اشکوری* - دکتر مجتبی امیری** - دکتر جواد گلچای*** - دکتر جمیله شمس گیلانی*** -
دکتر عباس درجانی*** - دکتر نرگس علیزاده***

* استادیار گروه پوست دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی گیلان

** استادیار گروه بیماریهای عفونی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

*** استادیار گروه پوست دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی گیلان

چکیده

سندرم استیونز جانسون یک بیماری پوستی - مخاطی حاد، خطرناک، و خودبخود محدود شونده با مورتابلیتی و موربیدیته قابل توجه می باشد که درمان اختصاصی آن با استروئید سیستمیک در چهار دهه گذشته مورد بحث بوده است. هدف از این مطالعه مقایسه طول مدت بستری و عوارض مشاهده شده در بین بیماران درمان شده با استروئید سیستمیک و بیماران تحت درمان حمایتی بوده است.

این مطالعه بصورت توصیفی - مقایسه‌ای بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به سندرم استیونز جانسون (SJS) بستری شده در بخش پوست بیمارستان رازی رشت (تنها مرکز ارجاع بیماران درماتولوژی در استان گیلان) در یک دوره ۶ ساله (۱۳۷۹ - ۱۳۷۳) انجام شده است. بیماران با معیارهای زیر در این مطالعه قرار گرفته اند:

- ۱ - ابتلاء متوسط تا شدید حداقل یک ناحیه مخاطی
 - ۲ - ابتلاء گسترده پوست (میانگین ۵۰٪ سطح پوست) توسط ضایعات منطبق با ریتم مولتی فرم بیماران یک گروه تحت درمان با درمانهای حمایتی - علامتی و استروئید سیستمیک (پردنیزولون ۱ mg/kg/day - ۵/۰، متوسط ۳۳ میلی گرم در روز) و گروه دیگر فقط تحت درمانهای حمایتی و علامتی قرار گرفته اند.
- متوسط طول مدت بستری در گروه تحت درمان حمایتی ۱۳/۲۵ روز و در گروه تحت درمان با استروئید سیستمیک ۹/۰۵ روز بوده است. ($P < 0.045$) در گروه استروئید، ۵ بیمار دچار عارضه شدند در حالی که در گروه حمایتی ۸ بیمار دچار عارضه شدند. که تفاوت معنی داری از نظر آماری مشاهده نشد. اگر استروئید سیستمیک زود هنگام (متوسط ۳ روز از شروع راش پوستی) و با دوز متوسط (۱ mg/kg/day - ۵/۰) شروع شود، نه تنها باعث افزایش عارضه در بیماران SJS نمی شود بلکه باعث کاهش طول مدت بستری بیماران نیز می گردد.

کلید واژه‌ها: سرخی پوست به اشکال متعدد / سندرم استیونز - جانسون

مقدمه

جانسون (۱) با عوامل اتیولوژیکی مختلفی مثل عفونتهای باکتریایی (۳ و ۲)، ویروسی (۴)، قارچی (۵)، انگلی (۶)، داروها (۷) و بعضی از بیماریهای دیگر است. شکل شدید بیماری یا سندرم استیونز جانسون (SJS)

اریتم مولتی فرم یک واکنش جلدی مخاطی حاد، خوبخود محدود شونده با یافته‌های هیستوپاتولوژیکی مشخص کننده و تظاهرات بالینی خفیف (اریتم مولتی فرم مینور) تا شدید (اریتم مولتی فرم ماژور یا سندرم استیونز

یکی از اورژانسهای خطرناک درماتولوژی با مرگ و میر و موربیدیتی قابل توجه است. (۹ و ۸)

هر چه شدت و وسعت تاولهای پوستی بیشتر باشد بیماری با مرگ و میر بیشتری همراه بوده و هرچه ضایعات مخاطی شدیدتر باشند، موربیدیتی بیماری افزایش می یابد. (۱۰)

سایر عوامل دخیل در افزایش مرگ و میر بیماران SJS شامل سن بالا- ابتلاء قابل توجه ارگانهای داخلی و نوتروپنی می باشند. (۱۱ و ۱۲).

این بیماری ارتباط شناخته شده‌ای با مقدار (دوزاژ) داروی مظنون ندارد. در صورت شروع راش پوستی، قطع عامل مسبب، تغییر واضحی در سیر بیماری ایجاد نمی‌کند هر چند برخی از محققین این مطلب را قبول ندارند (۱۳ و ۱۴). اخیراً یک گروه بین‌المللی با استفاده از تعاریف مشخص اصطلاح واحدی را جهت دسته بندی این بیماری ارائه نموده و با استفاده از یک اطلس آمارهایی از نقاط مختلف جهان را با هم مقایسه می‌کنند (۱۵). براین اساس، ابتلاء سطح پوست بوسیله ماکولهای اریتماتو یا پورپوریک، ضایعات هدف (Target) آنتیبیک یا تیپیک، بهمراه ابتلاء بیش از ۱۰٪ سطح پوست توسط تاول (کنده شدن بیش از ۱۰٪ پوست) را بعنوان SJS می‌شناسند.

TEN, SJS، واکنشهای ایمنولوژیکی نسبت به یک آنتی ژن خارجی هستند که پاتوژن آنها دقیقاً شناخته نشده است. (۱۶) اغلب مطالعات اخیر، برخی از اشکال CMI را در پاتوژن آنها دخیل می‌دانند.

معهدا اثبات دخالت آنها بعنوان عامل پاتوژنیک SJS و یا صرفاً یک اپی فنومن (epiphenomenon)، نیازمند بررسی های بیشتر است. (۱۷)

متأسفانه تا حصول اطلاعات کامل و مکفی در زمینه مکانیسم های ایمنولوژیک اساسی دخیل در پاتوژن بیماری SJS، دسترسی به روشهای درمانی اختصاصی نیز میسر نخواهد شد. مشکلی که از ۴ دهه قبل، چالش درماتولوژیست‌ها درمورد این اورژانس درماتولوژی بوده است. اکثر قریب به اتفاق منابع معتبر درماتولوژی، در طی ۳۰ سال گذشته اذعان می‌کنند که درمان اختصاصی برای SJS وجود ندارد.

مطالعاتی که روی تأثیر استروئید در درمان SJS انجام شده‌اند، گرچه قلیل‌اند، لیکن تاکنون قادر به اثبات فواید قابل توجه این درمان نبوده‌اند، و حتی این درمان را توأم با

افزایش وفور عوارض در بیماران در مقایسه با درمان حمایتی دانسته‌اند (۱۸) با این حال تعداد اندکی از مطالعات، سودمندی استروئید را با دوز بالا و شروع زود هنگام در SJS تصدیق کرده و حتی آنرا درمان استاندارد و معمولی برای SJS به حساب آورده‌اند (۲۰).

این مطالعه طول مدت بستری و عوارض ایجاد شده توسط روشهای درمانی حمایتی و استروئید سیستمیک را با هم مقایسه می‌کند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع توصیفی مقایسه‌ای است که برای انجام آن پرونده کلیه بیماران مبتلا به اریتم مولتی فرم بستری شده در بخش پوست بیمارستان رازی رشت (تنها مرکز ارجاع بیماران پوستی در استان گیلان) در فاصله زمانی پائیز ۷۳ تا ۷۹ بررسی و از میان آنها ۴۰ مورد SJS نزدیک به معیارهای گروه بین‌المللی، در مطالعه منظور و اطلاعات لازم از پرونده آنها استخراج گردید.

بیمارانی وارد این مطالعه شدند که دارای ابتلاء وسیع پوستی میانگین ۵۰٪ سطح پوست و ابتلاء متوسط تا شدید حداقل یک ناحیه مخاطی، نزدیک به دیدگاه Rasmussen، بودند.

اطلاعات لازم از نظر تاریخچه، یافته های بالینی و آزمایشگاهی مانند تستهای فانکشن کلیه و کبد - شمارش سلولهای خون، سرعت سدیمانتاسیون، رادیوگرافی قفسه سینه و آزمایش کامل ادرار و سایر اطلاعات ضروری از جمله تعیین گستردگی سطح ابتلاء پوست براساس قانون نه گانه (Rule of nine) مانند سوختگی ها و وضعیت بیمار بطور روزانه، ثبت شدند.

از ۴۰ بیماری که در این مطالعه وارد شده‌اند، ۲۰ بیمار تحت درمان با استروئید سیستمیک با دوز ۱ mg/kg/day - ۵/۰ (متوسط ۳۳ میلی‌گرم در روز پرونیزولون) و درمانهای حمایتی و علامتی و ۲۰ بیمار دیگر تحت درمانهای حمایتی - علامتی مانند استفاده از محلولهای آنتی سبتیک موضعی - آنتی بیوتیک سیستمیک در صورت نیاز - ضد خارشهای سیستمیک و درمان عوارض حاصله قرار گرفته‌اند.

معیارهای بهبودی در این مطالعه شامل:

۱ - التیام کامل ضایعات پوستی و مخاطی

۲ - عدم تشکیل ضایعات جدید

در این مطالعه ۴ بیمار Toxic Epidermal (TEN) Necrolysis وجود داشت که یکی از آنها بعلت شوک سپتیک بعد از ۱۶ روز بستری شدن فوت کرد. این بیمار، مورد شناخته شده‌ای از CRF بود که از ۳ سال قبل تحت همودایلیز قرار داشت و دارای ابتلاء وسیع (بیش از ۹۵٪ سطح بدن) و شدید جلدی (دارای بیش از ۴۰٪ پوست کنده شده (Denuded) بود.

با توجه به اینکه حذف این بیمار مطالعه تأیید قابل توجهی روی نتایج مقایسه طول مدت بستری دو گروه نداشت، و از طرفی بیمار فوق دچار عوارض قابل توجهی نیز بودند، لذا، از مطالعه حذف نشد.

بطور کلی ۱۳ بیمار دچار عارضه شدند که ۵ بیمار (۲۵٪) در گروه استروئید و ۸ بیمار (۴۰٪) در گروه درمان حمایتی قرار داشتند و تفاوت آماری معنی داری از نظر وفور عوارض در دو گروه مشاهده نشد (جدول ۲) ($P < 0/3118$). متوسط طول مدت بستری در گروه استروئید ۹/۰۵ روز و در گروه حمایتی ۱۳/۲۵ روز بوده است که از نظر آماری تفاوت معنی داری مشاهده می‌شود ($P < 0/045$) (جدول ۲).

جدول ۲: مشخصات بیماران مبتلا به استیونز - جانسون در هر یک از گروه‌های درمانی

متغیرها	گروه استروئید	گروه درمان
متغیرها	سیستمیک	حمایتی - علامتی
طول مدت بستری (روز)	۹/۰۵	۱۳/۲۵
تعداد بیماران دچار عارضه	۵ نفر (۲۵٪)	۸ نفر (۴۰٪)
دوز استروئید (Prednisolon)	۳۳mg/day	---

$$P.V = 0/045 \#$$

$$P.V = 0/3118 \#\#\#$$

بحث و نتیجه گیری

هدف از این مطالعه مقایسه طول مدت بستری و عوارض درمان سندرم استیونز جانسون با استروئید سیستمیک و درمان حمایتی بوده است.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که طول مدت بستری در گروه تحت درمان با استروئید سیستمیک و درمان حمایتی به میزان قابل توجهی کمتر از گروه تحت درمان با روشهای حمایتی تنها، و از نظر عوارض مشاهده شده تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نمی‌شود.

۳ - فقدان هرگونه عارضه سیستمیک کنترل نشده، بوده است. منظور از عوارض در این مطالعه هرگونه شکل ناخواسته ناشی از بیماری یا بدنال درمان می‌باشد که از جمله موارد شایع آنها می‌توان عفونت پوستی، پنومونی، خونریزی گوارشی، هپاتیت، پروتینوری و اختلال عملکرد کلیه را نام برد. اطلاعات توسط سیستم رایانه ای و SPSSWIN.9 پردازش شده و با استفاده از آزمونهای آماری Chi-Square و T-TEST تجزیه و تحلیل شدند و $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار تلقی شده است.

نتایج

از ۴۰ بیمار مورد مطالعه، ۲۵ (۶۲/۵٪) مؤنث و ۱۵ بیمار (۳۷/۵٪) مذکر بوده‌اند.

میانگین سنی بیماران ۳۱/۲ سال (۷ ماه تا ۸۸ سال) بود و هیچ گونه تفاوت معنی داری از نظر سن، جنس، گستردگی ابتلاء پوستی - مخاطی - متوسط شروع بثورات پوستی تا بستری شدن - تب - علامت نیکولسکی - علائم نرله‌ای (Prodromal) - توزیع ضایعات پوستی و مخاطی و محل شروع ضایعات بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱).

جدول ۱: مشخصات بیماران مبتلا به استیونز - جانسون در هر یک از گروه‌های درمانی

مشخصات بیماران	استروئید سیستمیک	حمایتی - علامتی
تعداد	۲۰	۲۰
محدوده سنی (سال)	۵-۸۳	۷ ماه تا ۸۸ سال
میانگین سنی (سال)	۲۹/۶	۳۲/۸
جنس مذکر مؤنث	۷ (۳۵٪) ۱۳ (۶۵٪)	۸ (۴۰٪) ۱۲ (۶۰٪)
متوسط شروع بیماری تا بستری شدن (روز)	۲/۸۵	۲/۳۵
تب وجود تب طول مدت تب (روز)	۱۲ نفر ۳/۵	۱۴ نفر ۳/۷۱
علامت نیکولسکی سطح پوست مبتلا (درصد)	۱۷ نفر ۵۲/۵	۱۶ نفر ۵۵/۲۵
توزیع ضایعات:		
۱- دهان	۱۹ (۹۵٪)	۱۷ (۸۵٪)
۲- چشم	۱۱ (۵۵٪)	۱۷ (۸۵٪)
۳- زنیالی	۴ (۲۰٪)	۹ (۴۵٪)
۴- اندامها	۲۰ (۱۰۰٪)	۴ (۲۰٪)
۵- تنه	۱۷ (۸۵٪)	۱۹ (۹۵٪)
۶- بینی	۲ (۱۰٪)	۱۸ (۹۰٪)

جلدی - مخاطی با شدتهای مختلف را در مطالعه خود گنجانده بود. ما معتقدیم که استفاده از استروئید سیستمیک با دوز متوسط بر استفاده از درمان حمایتی تنها ارجح است و ارجحیت اصلی را در کاهش طول مدت بستری و بالتبع هزینه‌های اقتصادی - اجتماعی و تنش‌های روانی بستری شدن می‌دانیم. با توجه به محدودیت‌های اخلاقی انجام مطالعه کارآزمایی بالینی در یک بیماری خطرناک مثل SJS، به نظر می‌رسد تأیید نتایج حاصل از این تحقیق نیازمند مطالعات آینده‌نگر کنترل شده باشد. این مطالعه می‌تواند پایه و اساسی برای مطالعات مداخله‌ای آینده‌نگر در جهت حصول نتایج مطمئن‌تری از کاربرد استروئید سیستمیک در سندرم استیونس جانسون باشد.

ذکر این نکته لازم است که عواملی از جمله عدم امکان تطابق دقیق (بالینی و پاراکلینیکی) موارد دو گروه با توجه به نادر بودن SJS و تغییرات ایجاد شده در سیستم مراقبتی و پرسنل پرستاری در طی زمان تأییداتی هر چند جزئی در نتایج همه مطالعات از جمله این مطالعه ایجاد می‌کنند که تقریباً اجتناب‌ناپذیر است.

Rasmussen، در یک مطالعه گذشته‌نگر، بر روی ۳۲ کودک مبتلا به SJS نتیجه‌گیری کرد که استفاده از استروئید سیستمیک با دوز (۱-۲ mg/kg/day) سبب افزایش وفور عوارض و طولانی‌تر شدن طول مدت بستری بیماران می‌شود (۱۸)

Patterson، در مطالعه روی ۴۱ بیمار SJS، که ابتدا بصورت گذشته‌نگر شروع کرد و بعداً آنرا به یک بررسی آینده‌نگر تعمیم داد، اعلام کرد که استفاده از استروئید با دوز بالا باعث کاهش طول مدت بستری بیماران و کاهش عوارض مشاهده شده در آنها می‌شود و استفاده از استروئید را بعنوان درمان استاندارد SJS ذکر کرد. (۲۰)

با توجه به پیش‌آگهی بهتر SJS در کودکان و نوجوانان به نظر می‌رسد که عامل افزایش وفور عوارض و طولانی شدن مدت بستری در بیماران مورد مطالعه Rasmussen، دوز بالای استروئید تجویز شده باشد.

هر چند نتایج مطالعه حاضر با نتایج Patterson همخوانی دارد، لیکن در مطالعه Patterson، معیارهای تشخیصی بکار برده یکنواخت نبوده و بیماران با ابتلاء

منابع

1. Washington JL, Fowler REL, Guarino GL. Erythema Multiforme in a Premature Infant Associated with Sepsis Due to Pseudomonas. *Pediatrics* 1967; 39: 120.
2. Myers W. Erythema Multiforme. *Archives of Dermatology* 1970; 101: 707.
3. Gordon AM, Lyell A. Mycoplasmas and their Association with Skin Disease. *Bri J of Dermato* 1970; 82: 414.
4. Shelley WB. Herpes Simplex Virus as a Cause of Erythema Multiforme. *J of Am Med Ass* 1967; 2.1: 153.
5. Mediros AA, Marty SD, Tosk EE, Choin TDY. Erythema Nodosum and Erythema Multiforme as Clinical Manifestations of Histoplasmosis in a Community Outbreak. *New Eng J of Med* 1966;27:415.
6. Marchi CH. Erythema Multiforme Bullosum Associated with Trichomonas
7. Biancine JR, Macaraeg PVJ, Lasagna L, et al. Drugs as Etiological Factors in Stevens- Johnson Syndrome. *Am J of Med* 1968; 44:390.
8. Kuppienen K, Stubb S. Drug Eruptions: Causative Agent and Clinical Types: a Series of Inpatients during a ten year Period. *Acta Dermatol Venereol* 1984; 64:320-4.
9. Scopf E, Stuhmer A, Rzany B, Victor N, etal. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens- Johnson Syndrome: an Epidemiological Study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991; 127: 839-42.
10. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, etal. The Incidence of Erythema Multiforme,

- Stevens Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis: a Population Based Study with Particular Reference to Reactions Caused by Drugs Among Out Patients. Arch Dermatol 1990: 126: 43-7.
11. Storm BL, Carson JL, Halpern AC, etal. A Population Based Study of Stevens-Johnson Syndrome: Incidence and Antecedent Drug Exposures. Arch Dermatol 1991: 127: 831-8.
 12. Leedutaphong V, Sivadyathorn A, Sathipinitharn P, etal. Stevens- Johnson and Toxic Epidermal Neocrolysis in Thailand. Int J Dermatol 1993: 32: 428-31.
 13. Rasmussen JE. Erythema Multiforme: Should Anyone Care about the Standars of Care?. Arch Dermatol 1995: 131: 726-8.
 14. Garcia- Doval L, Lecleach L, Bocynet H, etal. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens- Johnson Syndrome: Does Early Withdrawal of Causative Drugs Decrease the Risk of Death?. Arch Dermatol 2000: 136:323-7.
 15. Bastuji- Garin S, Rzany B, Stern RS, etal. Clinical Classification of Cases of Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens- Johnson Syndrome and Erythema Multiforme. Arch Dermatol 1993: 129: 92-6.
 16. Nickoloff BJ. Role of Interferon- Y in Cutaneous Trafficking of Lymphocytes, with Emphasis on Molecular and Cellular Adhesion Events. Arch Dermatol 1988: 124: 1835-43.
 17. foedinger D, Anhalt GJ, Boeckscoer B, Elbe A, etal. Auto Ahtibodies to Desmplakin I, II in Patients with Erythema Multiforme. J EXP Med 1995: 181: 1698-79.
 18. Rasmussen JE. Erythema Multiform in Children: Response to Treatment with Systemic Steroids. British J Dermatol 1976: 95: 181-6.
 19. Ting HC. Erythema Multiforme: Response to Corticosteroids. Dermatologica 1984: 169: 175-8.
 20. Patterson R, Miller M, Kaplan M, etal. Effectiveness of Early Therapy with Corticosteroids in Stevens- Johnson Syndrome: Experience with 41 Cases and a Hypothesis Regarding Pathogenesis. Ann Allergy 1994: 73: 27-34.

Comparison of Complications and length of Hospitalization in management of Stevens-Johnson Syndrome with Systemic Steroid or Supportive Care

Sadre Eshkevari Sh, Amiri M, Golchai J, Shamse Gillani J, Darjani A, Alizadeh N.

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is a serious acute self limited emergency in dermatology with considerable morbidity and mortality, Its specific therapy with systemic steroids has been the matter of challenge and controversy in the past 4 decades.

The purpose of this study was comparing of complications and the length of hospitalization between those treated with steroids and supportive care versus only supportive care measures.

This is a cross-sectional study of 40 cases of SJS admitted to dermatology department of Razi Medical Center in Rasht in a 6 year period (1995-2001), evaluated with diagnostic criteria of:

1- Moderate to severe involvement of at least one issues.

2- Widespread involvement of the skin (mean 50% of skin surface) by lesions compatible with Erythema Multi form (EM), in two group of 20 patients, either on supportive care or supportive care with moderate doses of systemic steroids (0.5-1 mg/kg/day) (mean: 33mg prednisolone)

The mean duration of hospitalization in supportive care group was 13.25 days while this period for systemic steroids group was 9.05 days ($P < 0.05$)

In steroid group, 5 patients and but in other group 8 patients were developed complication. It was not statistically significant.

If systemic steroids begin soon (mean: 3 day after appearance of rashes) with a moderate dose and short period, not only does not cause further complication but also reduce the length of hospitalization; in comparison to those on supportive care only.

It is apparent that these data needs further prospective study for confirmation with regard to ethical limitation of prospective study in a rare emergency problem such as SJS.

Key words: Erythema multi form/ Stevens-Johnson syndrome