

Toksik Epidermal Nekrozisli Bir Olgu: Olgu Sunumu

Hurşit Apa, Murat Hızarcıoğlu, Ertan Kayserili, Hasan Ağın, Suna Asilsoy,
Pamir Gülez, Senem Çalışkan, Ayşe Gülden Diniz¹

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Kliniği, Patoloji Kliniği¹, İzmir

ÖZET

Toksik epidermal nekrozisli bir olgu: Olgu sunumu

Toksik epidermal nekroz (TEN) epiderminin dermisten yaygın şekilde ayrılması ile karakterize, büllöz eritema multiformeden Stevens-Johnson sendromuna kadar geniş spektrumda bulgular veren bir hastalıktır. Antibiyotikler özellikle de penisilinler, antikonvülzan ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuarlar ilaçlar ve viral, bakteriyel ve Mikoplazma pnömoni enfeksiyonları gibi kimi hastalar etyolojide yer alır. Yıllık görülme insidansı 0.4-1.2: 1 000 000'dir. Erkeklerde kızlara göre 1.5 kat daha sık görülür. Bu yazıda emmede azalması olan, yüksek ateş, öksürük, halsizlik, 3-4 gündür artan cilt döküntüsü ve ishal şikayetleri ile hastanemize başvuran, hikayesinde co-trimaksazol tedavisi mevcut olan ve TEN tanısını koyduğumuz 7.5 aylık erkek çocuk olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Toksik epidermal nekroz, co-trimaksazol

ABSTRACT

A case with toxic epidermal necrolysis: Case report

Toxic epidermal necrolysis is characterized by a blistering and peeling of the top layer of skin. Toxic epidermal necrolysis represents the most severe variant of a disease spectrum that consists of bullous erythema multiforme (EM) and Stevens-Johnson syndrome (SJS). This disorder can be caused by a drug reaction most often penicillin, anticonvulsants, nonsteroid antiinflammatory drugs or another disease such as viral, bacterial and mycoplasma pneumonia infections. The annual incidence of the disease is 0.4-1.2: 1 000 000. Boys are affected one a half times than girls. In this report 7.5 months old boy admitted to the hospital with the complaints of high fever, cough, malaise, poor sucking, three-four days exist cutaneous eruptions, and diarrhea with a history of co-trimoxazole treatment diagnosed as toxic epidermal necrolysis is presented.

Key words: Toxic epidermal necrolysis, co-trimoxazole

Bakırköy Tıp Dergisi 2007;3:33-36

GİRİŞ

Toksik epidermal nekrolizis (TEN), Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme ilaçlar veya infeksiyonlara bağlı immunolojik olarak gelişen bir hastalık spektrumu olarak adlandırılır. Bu hastalıkların kabul edilmiş uniform bir klasifikasyonu yoktur ve immunolojik temeli tam olarak bilinmemektedir. Toksik epidermal nekrolizis (TEN) epiderminin dermisten yaygın şekilde ayrılması ile karakterize, eritema multiforme spektrumu içinde kalan en ağır form olarak kabul edilir. TEN ilk kez

1956 yılında Lyell tarafından ağır epidermal nekrozu olan hastalarda isimlendirilmiş. Her yıl dünyada 0.4-1.2/milyon sıklıkla görülmektedir. Daha çok erişkin yaş grubunda görülür fakat nadiren çocuklarda görülebilir. Erkeklerde 1,5 kat daha siktir. Bu hastalık sıklıkla %70-80 bir ilacın istenmeyen etkisine bağlıdır. Antibiyotikler, antikonvülzonlar, nonsteroid antiinflamatuarlar başlıca suçlanan ilaçlardır (1,2,3). TEN'in yüksek mortalitesinin, erken tanı, uygun yoğun bakım şartları ve iyi bir izlem ile azaltılabileceğini vurgulamak amacıyla olgu sunulmuştur.

OLGU

7,5 aylık erkek hasta ateş yüksekliği, öksürük, halsizlik, emmede azalma, vücutta son 3-4 gündür gittikçe artan döküntü ve ishal şikayeti ile başvurdu. Öyküde on gün önce idrar yolu infeksiyonu için kotrimoksazol içeren bir ilaç aldığı öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde başka

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Hurşit Apa
Mustafa Kemal Cad., No: 141 A1 Blok Kat:1 D:5 Bornova / İzmir

Telefon / Phone: +90-232-373-6261

Faks / Fax: +90-232-489-2315

Elektronik posta adresi / E-mail address: Hur.apa@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 16 Ekim 2006 / October 16, 2006

Kabul tarihi / Date of acceptance: 21 Mart 2007 / March 21, 2007

bir özellik yoktu.

Fizik muayenede; ağırlık: 7,5 kg (10-25p), boy: 66,5 cm (10-25p), baş çevresi: 43,5 cm (25-50p) idi. KTA: 130/dk, SS: 44/dk idi. Genel durumu kötü, ajite, uykuya meyilli olup, saçlı deride, gövdede, sırtta, hemen hemen tüm vücutta makulo-papüler ve bazılarının üzerinde purpurik lezyonları olan döküntüler mevcuttu. Ellerde ve ayaklarda büllöz döküntüler, ağız çevresinde, skrotumda ve perianal bölgede soyulmalar, ağız içinde yaygın büllöz kanama odakları ve bilateral pürülan konjunktivit vardı (Resim 1,2).



Resim 1: Ağız içinde ve ağız çevresinde yaygın büllöz kanama odakları, yüzde belirgin soyulma, saçlı deride, gövdede makulo-papüler ve bazılarının üzerinde purpurik lezyonları olan döküntüler ve bilateral pürülan konjunktivit

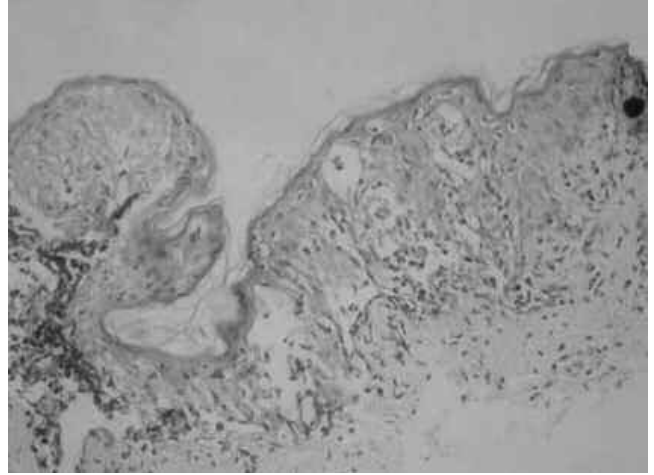


Resim 2: Skrotumda-perianal bölgede soyulma ve makülo-papüler döküntüler

Laboratuvar bulgularından Hb: 10.9gr/dl, Htc: 34, plt: 546000/mm³, WBC: 5060/mm³ (%47 PNL, %46 lenfosit),

BUN: 27mg/dl, kreatinin: 0.8mg/dl, AST: 215U/L, ALT: 182U/L, KŞ: 121mg/dl, ESR: 23mm/h, CRP: 1.56mg/dl olup, PZ-APTZ :normaldi.

Tanı amaçlı yapılan deri biopsisi eritema multiforme ile uyumluydu (Resim 3).



Resim 3: Epidermisde ılımlıdan globale doğru uzanan nekroz alanları, dermoepidermal bileşkede ayrılma ve dermoid alandaki yangısal hücre infiltrasyonunun epidermise tırmanma eğilimi izlenmekte.

TARTIŞMA

TEN derinin üst tabakasında geniş alanları tutabilen belirgin soyulma ve büllerle karakterize hayati tehdit eden deri bozukluğudur. İlk kez 1993 yılında deri soyulmasının derecesi ve deri lezyonlarının morfolojisine dayalı büllöz eritema multiforme (EM), Stevens-Johnson sendromu (SJS), ve TEN sınıflaması yapılmıştır. Eritema multiforme de "target lezyon" adı ile anılan deri lezyonları ve genelde oral mukoza ile sınırlı mukoza tutulumu vardır. Total vücut yüzeyinin %10'dan daha az deri soyulması vardır. Deri lezyonları simetrik olup makülo-papüler olabilir. Klinik şiddetli değildir ve kendi kendine sınırlanabilen bir hastalıktır. Stevens-Johnson sendromu iç organ tutulumu olsun yada olmasın iki yada daha fazla mukozal yüzeyi tutan diffüz, şiddetli mukokütanöz tutulum ile karakterizedir. TEN'in orta formu olarak kabul edilir. TEN de ise Stevens-Johnson sendromundan farklı olarak total vücut yüzeyinin %30'dan fazlasında deri soyulması vardır. Hayati tehdit eden ağır deri fonksiyon bozukluğu ve mukozal tutulum ile sonuçlanır (1,4,5).

TEN çok şiddetli bir ilaç reaksiyonudur. Hastaların hemen hemen %90'nın üzerinde bir ilaç öyküsü saptanabil-

mektedir. Başlıca sülfonamidler, aminopenisilinler, sefalosporinler, kinolonlar gibi antibiyotikler olmak üzere, antikonvülzonlar (Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, valproik asit), non steroid antiinflamatuvarlar (piroksikam, tenoksikam) riski arttıran ilaçlardır. Viral ve bakteriyel infeksiyonlar, özellikle mikoplazma pneumonia etyolojide suçlanmaktadır. Ayrıca transparant hastalarda graft versus host hastalığı olarak bilinen şiddetli bir reaksiyon TEN'i başlatabilmektedir. Bazen tanı konmuş vakaların 1/3'ünde etyoloji saptanamamaktadır. Döküntüler klasik olarak ilaç alımından 7 ila 21 gün sonra başlar. Sensitize bir bireyin tekrar bu ilaçla karşılaşması durumunda döküntüler 1 ila 2 gün içinde çıkabilir. Olgumuzun 10 gün önce idrar yolu infeksiyonu için kotrimaksazol kullandığı öğrenildi ve muhtemel etken olarak düşünüldü (1,4,5,6).

Patofizyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte immun kompleks fenomeni sorumlu tutulmaktadır. Genetik olarak yatkın bireylerin epidermisinde ilaç metabolitlerinin toplanması immunolojik süreci başlattığı kabul edilmektedir. Böylece CD8+ T lenfositleri ve makrofajlar inflamatuvar kaskadı aktive ederek epidermal hücrelerin yaygın apoptozuna yol açtığı kabul gören hipotezdir (1,5,7).

TEN 1-3 gün süren ateş, öksürük, boğaz ağrısı, gözlerde yanma, artralji gibi nonspesifik semptomlarla, genellikle yüz ile gövdenin üst bölümlerinden başlayarak hızla yayılan ağrılı bir döküntü ile akut olarak başlar. Döküntüler makül, geniş eritem, atipik target lezyonlar ve purpurik maküller şeklinde başlayıp yaygın büller haline alabilir. Bunun sonucunda geniş çaplı deri soyulmalarına neden olabilmektedir. Nikolsky bulgusu pozitifdir. Bazen döküntü olmaksızın yaygın, şiddetli deri soyulması şeklinde görülebilir (1,5,6,8). Olgumuzun 3-4 gün önce başlayan ateş yüksekliği, öksürük, halsizlik, emmede azalma, ishal gibi nonspesifik semptomları vardı. Saçlı deride, gövdede, sırtta, hemen hemen tüm vücutta makulo-papüler ve bazılarının üzerinde purpurik lezyonları olan döküntüler mevcuttu. Ayrıca ellerde ve ayaklarda büllöz lezyonlar vardı.

En sık orafaringeal mukoza tutulumu görülmeyle birlikte oküler, genitoüriner, respiratuvar ve gastrointestinal mukoza tutulumu olabilir. Hastaların yaklaşık %69'unda orta derecede konjoktivitiden korneal ülserlere kadar değişen göz tutulumu görülmektedir. Gastrointestinal tutulumla bağlı hemoraji, üriner sistem tutulumuna bağlı dizüri, respiratuvar sistem tutulumuna bağlı bronşlarda sekresyon artışı, hipoksemi, intersitisyel infiltrasyon, pulmoner ödem ve bakteriyel pnömoni geliş-

bilir. Geniş oranda epitelyal kayıp pseudomonas aeruginosa, staf aureus, gram negatif bakteriler ve kandida albicans gibi bakteriyel ve fungal infeksiyonların oluşmasına yatkınlık oluşturur ve sepsis ile sonuçlanabilir. Bu da önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Yine aşırı deri kaybindan oluşan sıvı kaybı oral olarak tolere edilemez ise hipovolemi, akut tubuler nekroz ve şokla sonuçlanabilir (1,2,5,6). Olgumuzun ağız çevresinde, skrotumda ve perianal bölgede soyulmalar, ağız içinde yaygın büllöz kanama odakları ve bilateral pürülan konjoktivit vardı. Genel durumu kötü, ajite, uykuya meyilli idi. Diğer sistemlerin tutulumunu düşündüren klinik bulgu yoktu.

Hastalığa özgü belirgin bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak sıvı ve elektrolit kaybına bağlı dehidratasyon, elektrolit imbalansı saptanabilir. Hipovolemi, şoka bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilir ve bunun sonucunda böbrek fonksiyon testleri yüksek saptanabilir (1,3,5). Kan, deri ve idrar kültürleri alınmalıdır. Hastamızın rutinlerinde transaminaz yüksekliği dışında anormal bir bulgu gözlenmedi. Kan, deri ve idrar kültürlerinde üreme saptanmadı.

Histopatolojik inceleme stafilokokkal scalded skin sendrom (SSSS), paraneoplastik pemfigus gibi diğer büllöz deri hastalıklarından ayırt etmek için gereklidir. Deri biopsisi ve bazı vakalarda direkt immunflorasan çalışmaları benzer hastalıkları dışlamada ve tanıyı doğrulamada önemlidir (1,5,7). Tanıyı doğrulamak amacıyla yapılan deri biopsisinde epidermiste ılımlıdan globale doğru uzanan nekroz alanları, dermoepidermal bileşkede ayrılma ve dermoid alandan epidermise uzanan yangısal hücre infiltrasyonu ile eritema multiforme ile uyumluydu.

Spesifik bir tedavisi yoktur. Hastalar yoğun bakım ünitesi yada yanık ünitesinde tedavi edilmelidir. Deri kaybına bağlı şiddetli sıvı kaybı major riskdir ve intravenöz sıvı-elektrolit replasmanı yapılmalıdır. Varsa iyon imbalansı düzeltilmelidir. Nazal mukoza tutulumu olmayan olgularda nazogastrik tüple yada parenteral olarak beslenme sağlanmalıdır. Infeksiyon bir diğer önemli major riskdir. Açık olan deri lezyonları düzenli olarak bakımı yapılmalı, sıcak tutulmalı ve antibiyotik pomat-antiseptik solüsyon-epitelizan pomatlardan oluşan özel hazırlanmış pedlerle kapatılmalıdır. Bazı otörler bu lezyonların kadavradan alınmış greftlerle yada suni deri greftleri ile iyileşme oluncaya kadar kapatılmasını önermektedirler (1,5,6). Oküler lezyonlar oftalmolog tarafından her gün izlenip antibiyotikli göz damlaları ile sineşi gelişimi önlenmelidir. Oral ve nazal debiler temizlenip, antiseptik

spreylerin uygulanması da gerekmektedir (9).

Kortikosteroidlerin TEN tedavisinde kullanımı tartışmalıdır ve günümüzde rutin olarak önerilmemektedir. Bazı otörler hastalığı kontrol altına almada steroidlerin yararlı olduğunu belirtmesine karşın hastalığı tetikleyebileceğide unutulmamalıdır. Tedavide dikkatli olunması belirtilmektedir. İntravenöz immün globulin kullanımının yararlı olduğu belirtilmektedir. Antibiyotik kullanımı SSSS ve sepsis olmadıkça profilaktik olarak önerilmemektedir (1,5,6). Olgumuz genel durumunun kötü olması ve lezyon bakımının daha izole bir yerde yapılması için yoğun bakım bölümüne alındı. Acilen parenteral sıvı ve geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Dermatoloji konsültasyonu istendi, lezyonların morfolojisi ve yaygın olması nedeni ile TEN olarak değerlendirildi. 30mg/kg/gün pulse

metil prednisolon tedavisi başlandı, 3 günde bir 5 mg azaltıldı ve 2mg/kg/gün prednisolon tedavisine 21 gün devam edildi. Lezyonlara lokal antibiyoterapi ve rivanollü bakım yapıldı. Olgunun genel durumunun daha da kötüleşmesi lezyonlarının ilerlemesi üzerine hastaya 2 gün 1 gr/kg/gün İntravenöz immün globulin (IVIg) verildi. Yatışının 18.gününde ağızdan beslenmeye başlandı. Genel durumu ve yaraları iyileşen olgu tedavinin 47. gününde şifa ile taburcu edildi.

Sonuç olarak; TEN önemli morbidite nedenidir ve hastaların %30'undan fazlası ölümlü sonuçlanmaktadır. Yaşlı hastalar ve AIDS'li hastaların prognozu kötüdür. Sepsis başlıca ölüm nedenidir (1,3,5,6). Hastaların tam olarak iyileşmesi 3 ila 4 haftayı bulmaktadır. Erken tanı, uygun yoğun bakım şartları ve iyi bir izlem tedavide önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Tripathi A, Peters NT, Patterson R. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Grammer LC, Greenberger PA(eds) Patterson's Allergic Diseases. 6th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002: s 289-293.
2. Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimaraes J. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2003; 207: 33-36.
3. Chan H, Stern RS, Arndt KA, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol* 1990; 126: 43-47.
4. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson or Toxic Epidermal Necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-1607.
5. Darmstadt GL, Sidbury R. The skin. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edition, Philadelphia, Saunders; 2004: s2181-2184.
6. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years experience. *Drug Saf* 2002; 25: 965-972.
7. Prendiville J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Adv Dermatol* 2002; 18: 151-173.
8. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 351: 1417-1420.
9. Ünal G. Dermatolojik Aciller. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2002; 33: 132-137.