

Toksik epidermal nekroliz-Stevens Johnson overlap sendromu: Bir olgu sunumu

Toxic epidermal necrolysis-Stevens Johnson overlap syndrome: A case report

Hülya KANGAL, Pamir GÜLEZ, Ümran HEKİMOĞLU, Murat HIZARCIOĞLU

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Toksik epidermal nekrolizis seyrek olarak görülür. Genellikle ilaçlar ve bazen de infeksiyonlara bağlı olarak gelişir. Derinin soyulması ile karakterizedir. Morbidite ve mortalitesi çok yüksektir. Bugün halen tedavisi konusunda kesin bir fikir birliğinin olmadığı bir klinik tablodur. Bu makalede, 18 aylık erkek hastada üst solunum yolu infeksiyonuna yönelik olarak amoksislin klavulonik asit, terbutalin, ibuprofen kullanımı sırasında tedavinin on beşinci gününde başlayan ateş, deri döküntüleri ve sonrasında toksik epidermal nekrolizis-stevens Johnson overlap tablosu gelişen olgu sunulmuştur. Olgunun izleminin birinci gününde başlanılan ve üç gün verilen (400 mg/kg/ gün) intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi ile dramatik düzelme sağlanmıştır. Bu olgu nedeniyle ilaçların yaşamı tehdit edebilen bir yan etkisine dikkat çekilerek IVIG tedavisinin etkili ve güvenilir bir alternatif olarak tedavi seçenekleri arasında olduğunu belirtmek istedik.

Anahtar kelimeler: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, intravenöz immünglobülin

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis is seen rarely. It generally develops secondary to drugs and sometimes infection. It is characterized by peeling of the skin. Morbidity and mortality is very high. There is no definitive consensus about the treatment of toxic epidermal necrolysis. In this article, upper respiratory tract infection developed in male patients of 18 months beginning from 15. days of amoxycilline -clavulanic acid, terbutaline, and ibuprofen treatment with manifestations of skin rashes, and subsequent toxic epidermal necrolysis-Stevens Johnson overlap syndrome. the first day follow-up and the three-day (400 mg/kg/day), Intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy starting from the first day of follow-up, and maintained for 3 days at a dose of 400 mg/kg/day resulted in a dramatic improvement. With this case report we pointed to a life-threatening side effect of these drugs, and wanted to indicate that IVIG therapy is among effective, and safe therapeutic alternatives.

Key words: Toxic epidermal necrolysis, adverse event, intravenous immunoglobulin

Alındığı tarih: 05.03.2012

Kabul tarihi: 31.03.2012

Yazışma adresi: Ass. Dr. Hülya Kangal, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
e-mail: hullakangal@yahoo.com

GİRİŞ

Toksik epidermal nekroliz (TEN) ilk kez 1956 yılında Lylell sendromu olarak tanınlanmıştır ⁽¹⁾. Hastalık yaygın eritem ve epidermis nekrozu ile karakterize mortalitesi yüksek deri reaksiyonudur. Genellikle ilaçlar, ender olarak da infeksiyonlara bağ-

lı olarak gelişir ve halen tedavisinde kesin bir fikir birliği yoktur ⁽²⁾. Sistemik ilaç kullanan hastalarda, ilaçlara bağlı istenmeyen yan etkiler %0.1 ile %1 oranında görülmektedir. Steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar, antikonvülzanlar ve antibiyotikler gibi, görece- li olarak sık kullanılan ilaçlara bağlı deri döküntülerinin görülme sıklığı %1 ile %5'lere kadar ulaşabilir ⁽³⁾.

Bu makalede, 18 aylık erkek hastada, üst solunum yolu infeksiyonu tedavisi için amoksislin klavulanik asit, terbütalin, ibuprofen kullanımı sırasında gelişen TEN-Steven Johnson overlap tablosuna ve İVİG tedavisi ile alınan başarılı sonuca dikkat çekilmek istenmiştir.

OLGU SUNUMU

Daha önce herhangi bir yakınması olmayan 18 aylık erkek olguya 15 gün önce başlayan üst solunum yolu infeksiyonu nedeni ile amoksislin klavulonik asit, terbütalin, ibuprofen reçete edilmiş. Olgu bu tedavileri kullanmaya devam ederken perianal bölgede kızarıklık gelişmesi üzerine topikal epitelizan ve antifungal pomadlar eklenmiş. On gün sonra dudak çevresinde, boynunda, koltukaltları, kasıkları ve makat çevresinde kızarıklık, çene, alın, kulak kepçesinde kırmızı renkte ve deriden kabarık döküntüler olduğu öğrenildi. Öz ve soygeçmişinde önemli bir hastalık veya ilaç allerjisi belirlenmedi.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 12 kg (50-75 p) boy 85 cm (75 p), vücut ısısı 38,7°C, kalp tepe atım 120/dk, solunum sayısı 28/dk., kan basıncı 85/55 mmHg idi. Tüm vücutta eritamatoz makülopapüler karakterde olan lezyonlarına izleminin altıncı saatinde oral mukozada, çenede, sol kulak kepçesinde, pubik, anal ve inguinal bölgelerde vezikülobüllöz lezyonlar ve periorbital hiperemi ve ödem eklendi. Nikolsky fenomeni pozitif bulunan olgunun diğer sistemik muayene bulguları olağan saptandı.



Resim 1.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 13,2 g/dl, beyaz küre 17270/mm³ %54 PMNL, %46 lenfosit, trombosit 399000/mm³, CRP 0.33 mg/dl, ESH 9 mm/saat saptandı. Kan, yara sürüntü ve idrar kültürlerinde üreme olmadı, boğaz kültüründe boğaz flora bakterileri üredi. ANA (anti nükleer antikor) ve ENA antikor profili (nRPN/Sm,Sm,SS-A,Ro52,SS-B,Scl-70,Jo-1), mikoplazma serolojisi negatif saptandı. Göz konsültasyonunda olguda keratokonjunktivit veya korneal ülserasyon saptanmadı. Cilt biyopsisinde dermoepidermal bölgede ayrışma, keratinosit hücre nekrozu saptandı, TEN-Stevens-Johnson sendromu (SJS) ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastaya bu klinik ve laboratuvar bulguları ile SJS-TEN overlap sendromu tanısı konuldu. Hidrasyon, beslenme desteği, yara bakımı, geniş spektrumlu antibiyotik uygulandı. Sistemik steroid tedavisi 3 hafta süre ile ve İVİG 0,4 mg/kg/g üç gün süre ile uygulandı. Tedavinin 2. gününde mevcut lezyonlarda belirgin gerileme saptandı yeni lezyon oluşumu izlenmedi. Tamamen iyileşen olgu yatışının 15. gününde şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Toksik epidermal nekrolizis genellikle ilaçlarla daha seyrek olarak infeksiyonlara bağlı olarak gelişen, derinin soyulması ile karakterize, morbidite ve mortalitesi çok yüksek bir klinik tablodur. Epidermal ekfoliasyon, konjunktivit, mukozal membran tutulumu ve ateş yüksekliği ile seyredir. Epiderminin dermisten yaygın şekilde ayrışması ile karakterizedir. Steven Johnson sendromu (SJS) mukoz membran erozyonları ve veziküler lezyonlar ile ilişkili vücut yüzeyinin %10'undan azını tutan hafif bir hastalık iken, TEN erozyonların ve veziküllerin birleşmesi ile yüzeyel yanıkları andıran vücut yüzeyinin %30'undan fazlasının etkilendiği klinik tablodur. Vücut yüzeyinde %10-30 oranında tutulum olan olgular SJS-TEN overlap olarak değerlendirilmektedir. SJS ve TEN idiyosenkrazik ilaç reaksiyonlarıdır^(2,3). Bize has bu tanı kriterlerine göre olgumuzun ilaç kullanım öykü-

sü, epidermal ekfoliasyon, mukozal tutulumu olması, tutulumun vücut yüzeyinin %10-30 oranında olması nedeni ile SJS-TEN overlap tanısı koyduk.

Etiyoloji çoğunlukla ilaçlarla ilişkilidir. Bu ilaçlar arasında antibiyotiklerden sulfonamidler ve penisilin grubu ilaçlar, antikonvülsanlardan fenitoin, karbamazepin ve barbitüratlar, nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar, allopurinol ve antifungaller bulunmaktadır. Diğer nedenler arasında mycoplasma, *E.coli*, HSV, varisella ve kızamık infeksiyonları, neoplaziler, SLE gibi otoimmün hastalıklar, radyoterapi yer alır ^(3,4). Hastamızda amoksisilin klavulinat, anti inflamatuvar kullanımı mevcuttu.

Toksik epidermal nekrolizisdeki artmış keratinosit hücre ölümünün nedeni keratinositlerdeki artmış FasL ve Fas ekspresyonudur. TEN'li hastaların serumlardaki FasL düzeyi ilacın tetiklediği makulopapüler döküntülü hastaların ve sağlıklı kontrollerin serumları ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur ^(5,6). Ayrıca deri biyopsilerinin immünokimyasal incelemesi tüm TEN'li hastalarda kontrollere göre daha yüksek oranda FasL ekspresyonu olduğunu göstermiştir ⁽⁷⁾. İlaç gibi herhangi bir tetikleyici ajan, keratinositlerin FasL gibi apoptotik ligand yapımını artırabilir ve Fas-FasL bağlanması ile apoptoza neden olabilir ⁽⁸⁾.

Artan sitokinler sonucu sistemik bulgular oluşur. Klinik bulgular ilaca maruziyetten 7-21 gün sonra meydana gelir. Ateş ve gribal semptomların bulunduğu 2-3 gün süren prodromal dönem sonrasında ağrılı ve hiperemik zemin üzerinde veziküler lezyonlar gibi mukokütanöz lezyonlar meydana gelir. Nikolsky fenomeni pozitifdir. En sık oral kavite, genital mukozaya tutulumu görülür. Göz tutulumuna bağlı olarak keratit, keratokonjunktivit görülür. Ender olarak özofagus, üriner mukozaya tutulumu bildirilmiştir. Hastamızda oral ve genital mukozaya tutulumuna ait lezyonları mevcuttu. Göz tutulumu açısından göz hastalıkları ile değerlendirilen olguda göz tutulumu saptanmadı.

Bakteriyel invazyon ve immun yanıtta azalma sonucu sepsis gelişebilir ve mortaliteyi yükseltir. Erken dönemde *S. Aureus*, geç dönemde *Pseudomonas*

kolonizasyonu bildirilmiştir. Biz de olgumuza sepsis ve bakteriyel invazyona yönelik ve ayırıcı tanıda stafilokokal haşlanmış deri sendromunu da düşünerek anti pseudomonal ve anti stafilokokal antibiyoterapiye başladık. En önemli komplikasyon sepsis ve solunum yetmezliğidir. Ciltte depigmentasyon, gözde entropion, konjonktival ülserasyon / konjonktival skar / perforasyon görülebilmektedir ⁽⁹⁾. Olgumuzun uzun süreli takibinde herhangi bir komplikasyon saptamadık.

TEN ve SJS olguları için spesifik tedavi halen yoktur. Potansiyel neden uzaklaştırılmalıdır. Destek tedavisi olarak sıvı elektrolit tedavisi, ağrı tedavisi, debritleme ve cilt bakımı uygulanmalıdır. Sistemik steroid ve immunsupresif tedavilerinin istenilen düzeyde yararı bildirilmemiştir. Son dönemlerde uygulanan intravenöz immünglobülin (İVİG) tedavisi bu olgularda güvenilir ve alternatif bir tedavi seçeneğidir ⁽¹⁰⁾. Amato ve ark. ⁽¹¹⁾ 1992'de ilk kez beş yaşında SJS'lu bir hastada İVİG kullandıklarını bildirmiştir. 1998 yılında İVİG'de bulunan antikorların Fas'a bağlanarak FasL'in Fas'a bağlanmasını önlediği gösterilmiştir. Ayrıca in vitro olarak İVİG'in Fas-FasL bağlanmasını engelleyerek apoptozisi güçlü şekilde inhibe ettiği bulunmuştur ^(12,13). Bir çalışmada on TEN hastasına İVİG 0.2-0.75 g/kg/gün dozlarında dört gün uygulanmış ve deri ayrılmasının durduğu, hızlı iyileşme sağladığı gözlenmiş ve yan etki saptanmamıştır ⁽¹²⁾. Çocukluk çağında SJS ve TEN tedavisinde İVİG kullanım sonuçları erişkin deneyimlerinden daha olumludur. Metry ve ark. 2-17 yaşlarında TEN tanısı konulmuş çocuklara toplam 2-3 g/kg olarak verilen İVİG tedavisi ile yanıtın 1-7 gün arasında görüldüğü, yeni vezikül oluşumlarının azaldığı veya olmadığını bildirmiştir ⁽⁸⁾. Mangla ve ark. 6 ay-5 yaş grubunda 10 TEN'li hastaya lezyonların ortaya çıkmasından 2-4 gün sonra 0.05-0.1 g/kg/gün, beş gün süreyle İVİG uygulamış, lezyonların duraklamasının ortalama 2.1 günde, reepitelizasyonun 8.3 günde tamamlandığını, hastanede kalış süresinin ortalama 13.6 gün olduğunu belirtmiş, mortalite veya İVİG tedavisine bağlı bir yan etki saptamamışlardır ⁽¹⁴⁾.

Tezer ve ark. bir olguda İYE tedavisi için verilen TMP-SMX kullanımı sonucu oluşan TEN olgusunda 400 mg/kg/g İVİG kullanarak dramatik bir iyileşme sağlamıştır ⁽¹⁵⁾. Hızarcıoğlu 7,5 aylık TEN olgusunda 1 g/kg/g 2 gün İVİG tedavisi uygulamıştır ⁽¹⁶⁾. Olgumuz da literatürde İVİG ile tedavi edilen, küçük yaştaki seyrek “SJS-TEN overlap” hastalarındandır. İVİG tedavisinin ikinci gününde hastamızın lezyonları azalmaya başlamış ve beşinci gününde tamamen iyileşmiştir. Hızlı iyileşmeye bağlı olarak da hastanede kalış süresi kısa olmuştur.

Sonuç olarak, bebeklerde ve çocuklarda rutin olmamakla birlikte, SJS ve TEN tedavisinde İVİG verilmesi yararlı ve hızlı etkisi nedeniyle akılda tutulmalıdır. Son dönemlerde uygulanan İVİG tedavisi bu olgularda güvenilir ve alternatif bir tedavi seçeneğidir. Ancak, bu konu ile ilgili daha çok sayıda hasta deneyimine gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355-361. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1956.tb12766.x> PMID:13374196
2. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;351:1417-1420. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11369-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11369-1)
3. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:765-770. PMID:11405768
4. Chan HL, 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. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1990.01670250049006> PMID:2404462
5. Rutter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:1010-1024. <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2001.112325> PMID:11369915
6. Tanaka M, Suda T, Haze K, et al. Fas ligand in human serum. *Nat Med* 1996;2:317-322. <http://dx.doi.org/10.1038/nm0396-317> PMID:8612231
7. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-493. <http://dx.doi.org/10.1126/science.282.5388.490> PMID:9774279
8. Metry DW, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):1430-1436. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.112.6.1430> PMID:14654625
9. Revuz J, Penso D. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognostic factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1981;123:1160-1165. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1987.01660330071012> PMID:3632000
10. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-755. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra993360> PMID:11547745
11. Amato GM, Travia A, Ziino O. The use of intravenous high-dose immunoglobulins (IVIG) in a case of Stevens-Johnson syndrome. *Pediatr Med Chir* 1992;14:555-556. PMID:1488317
12. Tanaka M, Suda T, Haze K, et al. Fas ligand in human serum. *Nat Med* 1996;2:317-322. <http://dx.doi.org/10.1038/nm0396-317> PMID:8612231
13. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-493. <http://dx.doi.org/10.1126/science.282.5388.490> PMID:9774279
14. Mangla K, Rastogi S, Goyal P, Solanki RB, Rawal RC. Efficacy of low dose intravenous immunoglobulins in children with toxic epidermal necrolysis: an open uncontrolled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:398-400. PMID:16394480
15. Tezer H, Devrim İ, Kara A, Cengiz B, Seçmeer G. Adolesan kız hastada antibiyotik ilişkili toksik epidermal nekrolizis ve intravenöz immünglobulin tedavisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:254-258.
16. Hızarcıoğlu M, Apa H, Kayserili E, Ağın H, Asilsoy S, Gülez P, Çalışkan S. Toksik epidermal nekrozisli bir olgu, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir-Milli Pediatri PP-199 (özet).