

## Adolesan kız hastada antibiyotik ilişkili toksik epidermal nekrolizis ve intravenöz immünglobülin tedavisi

Hasan Tezer<sup>1</sup>, İlker Devrim<sup>1</sup>, Ateş Kara<sup>2</sup>, A. Bülent Cengiz<sup>2</sup>, Gülten Seçmeer<sup>3</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>3</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Tezer H, Devrim İ, Kara A, Cengiz AB, Seçmeer G. Antibiotic associated toxic epidermal necrolysis in an adolescent girl and intravenous immunoglobulin treatment. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 254-258.

Toxic epidermal necrolysis is a rare clinical picture generally caused by drugs and rarely by infectious agents and is characterized by peeling of the epidermis of the skin. It is associated with high mortality and morbidity and the treatment is still controversial. In this case report, we present a 13-year-old girl who developed toxic epidermal necrolysis due to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) treatment for urinary tract infection. She had developed fever and skin lesions on the seventh day of (TMP-SMX) treatment. Her skin lesions progressed and were diagnosed as toxic epidermal necrolysis and she did not show any improvement with supportive therapy. Her lesions responded to intravenous immunoglobulin (IVIG) 400 mg/kg/day for five consecutive days given on the fourth day. In conclusion, we want to highlight by means of this case, this rare adverse effect of TMP-SMX and the importance of IVIG as an alternative choice of treatment for toxic epidermal necrolysis patients.

*Key words:* toxic epidermal necrolysis, trimethoprim-sulfamethoxazole, adverse event, intravenous immunoglobulin.

**ÖZET:** Toksik epidermal nekrolizis seyrek olarak görülen, genellikle ilaçlar ve bazen enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen, derinin soyulması ile karakterize, morbidite ve mortalitesi çok yüksek ve bugün halen tedavisi konusunda kesin bir fikir birliğinin olmadığı bir klinik tablodur. Bu yazıda, 13 yaşında bir kız hastada idrar yolu enfeksiyonuna yönelik olarak trimetoprim-sulfametaksazol kullanımı sırasında, tedavinin yedinci gününde başlayan ateş, deri döküntüleri ve sonrasında toksik epidermal nekrolizis tablosu geliştirerek ilerleme gösterdiği için izleminin dördüncü gününde başlanılan ve beş gün verilen (400 mg/kg/gün) intravenöz immünglobülin (IVIG) tedavisi ile dramatik düzelme sağlanan bir vaka sunulmuştur. Bu vaka nedeniyle ilaçların hayatı tehdit edebilen bir yan etkisine dikkat çekilerek IVIG tedavisinin etkili ve güvenilir bir alternatif olarak tedavi seçenekleri arasında olduğu belirtilmek istedik.

*Anahtar kelimeler:* toksik epidermal nekrolizis, trimetoprim-sulfametaksazol, istenmeyen etki, intravenöz immünglobülin.

Toksik epidermal nekrolizis (TEN) genellikle ilaçlara daha seyrek olarak enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen, derinin soyulması ile karakterize, morbidite ve mortalitesi çok yüksek bir klinik tablodur<sup>1</sup>. Sistemik ilaç kullanan hastalarda, ilaçlara bağlı gelişen istenmeyen etkiler yaklaşık olarak ilaç kullananların %0.1 ile %1'inde görülmektedir. Steroid dışı anti-enflamatuvar ilaçlar, antikonvülzanlar ve antibiyotikler gibi,

göreceli olarak sık kullanılan ilaçlara bağlı deri döküntülerinin görülme sıklığı %1 ile %5'lere kadar ulaşabilir<sup>2</sup>.

Toksik epidermal nekroliz, epidermin dermisten yaygın şekilde ayrılması ile karakterizedir ve eritema multiforme spektrumu içinde kalan en ağır şekil olarak kabul edilir<sup>1</sup>. Eritema multiforme, Steven-Johnson sendromu (SJS) ve TEN, deri ve mukozayı tutan, derinin

eksfoliyatif bir hastalıdır. Bazı uzmanlar TEN ve SJS'yi aynı kavram olarak kabul ederek, ikisinin arasındaki ayırımı tutulan cild yüzeyine göre yapmaktadırlar<sup>1,3-5</sup>. Deride görülen lezyonlarda, sağlam alanlar da dahil olmak üzere, dermo-epidermis bileşkesinde ayrılma olmaktadır<sup>1,3</sup>. Mortalite sıklıkla deri lezyonlarına sekonder gelişen enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır<sup>1</sup>.

Toksik epidermal nekroliz, yabancı antijenlere karşı immünolojik reaksiyonlar sonucu meydana gelmektedir ve ilaçlar vakaların %77-94'ünde suçlanmaktadır<sup>6</sup>. Antibakteriyel ve antifungal ilaçlar (%36), antikonvülzanlar (%24), analjezikler, non-steroidal antiinflamatuvar ajanlar (%38) ve kortikosteroidler (%14) hastalık gelişimine sıklıkla neden olan ilaç gruplarıdır<sup>7,8</sup>. Destek tedavisi ve antiseptikler tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bunun yanında siklofosamid, pentoksifilin, talidomid, siklosporin ve plazmoferez gibi ilaç ve uygulamaların faydalı olduğu vaka raporları şeklinde gösterilmiştir<sup>1</sup>. Son yıllarda, intravenöz immünglobulinin (IVIG) tedavide etkili olduğu da vaka takdimlerinde bildirilmektedir<sup>9</sup>.

Bu yazıda, adolesan bir kız hastamızda, idrar yolu enfeksiyonu tedavisi için trimetoprim-sulfametaksazol kullanımı sırasında gelişen TEN tablosunda IVIG tedavisi ile alınan başarılı sonuç dikkate getirilmiştir.



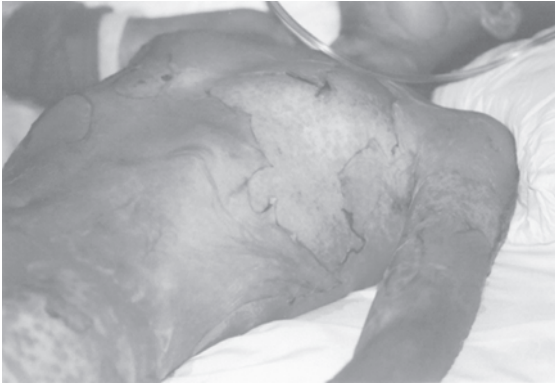
Şekil 1. Gözlerde ödem ve konjunktivit.

## Vaka Takdimi

Onüç yaşında kız hasta üç gündür olan ateş ve döküntü şikayetleriyle ile hastanemize getirildi. İlk kez on gün önce, ateş ve idrar yaparken yanma şikayetleri başlayan hastaya, götürüldüğü başka bir merkezde idrar yolu enfeksiyonu düşünülerek ağızdan trimetoprim-sulfametaksazol başlandığı, tedaviden iki gün sonra ateş ve diğer şikayetlerinin düzeldiği, ancak üç gün önce ateş, kırgınlık ve boğaz ağrısı şikayetlerinin tekrar başladığı, bir gün sonra gövdede makülo-papüler döküntüleri geliştiği ve tüm vücuda yayıldığı öğrenildi. Bazı bölgelerde büllöz lezyonlar ortaya çıkınca hastanemize getirilen hastanın hikayesinde ilaç alımının olması ve büllöz lezyonların yaygınlığı nedeniyle TEN düşünüldü ve hastaneye yatışı gerçekleştirildi. Hastanın fizik muayenesinde; vücut ısısı 39.1°C (aksiller), nabız sayısı 135/dk, solunum sayısı 132/dk, kan basıncı 90/45 mmHg idi. Genel durumu kötü, ajite, gözlerde ödem ve konjunktivit, dudak ve ağız içerisinde erode lezyonları ve yüzde (Şekil 1), ekstremitelerde (Şekil 2) ve hemen hemen tüm vücutta (Şekil 3) yaygın birleşme eğilimi gösteren makülopapüler döküntüleri ve üzerinde büllöz lezyonları vardı ve yer yer deride soyulmalar görülmekteydi; Nikolsky fenomeni pozitif idi. Eritematöz lezyonlar ve epidermoliz vücut yüzeyinin %40'ından daha geniş bir alanı etkilemişti. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar bulgularında; hemoglobin 12.4 gr/dl, trombosit sayısı 245.000/mm<sup>3</sup>, beyaz küre sayısı 8900/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı 22 mm/sa idi. 16 mg/dl, serum kreatinin 0.7 mg/dl, glukoz 85 mg/dl, sodyum 136 mEq/L, potasyum 4.4 mEq/L, kalsiyum 8.0 mg/dl, AST 89 IU/L, ALT 65 IU/L bulundu.



Şekil 2. Ekstremitelerde yaygın soyulma.



Şekil 3. Gövdede yaygın tutulum.

Erode alanlara topikal antiseptik uygulanarak açık alanlar özel hazırlanmış antibiyotik-epitelizan pomat içeren pedlerle kapatıldı. Göz lezyonları için antibiyotikli göz damlası ve yapay göz yaşı kullanıldı. Parenteral sıvı, geniş spektrumlu antibiyotik ve 2 mg/kg paranteral prednizolon tedavisi başlandı. Ancak tedavinin üçüncü gününde düzelme olmaması nedeniyle 400 mg/kg/gün IVIG beş gün verildi. Lezyonlarda artışı duran hastada hızla düzelme başladı. Hastanede bir ay yatarak izlenen hasta sekelsiz olarak taburcu edildi.

### Tartışma

Toksik epidermal nekrolizis terimi ilk olarak 1956 yılında Lyell<sup>10</sup> tarafından tanımlanmıştır. TEN döküntü, bül ve derinin geniş bir yüzeyini tutan yaygın soyulmayla karakterize sıklıkla antimikrobiyal, antikonvülzanlar ve nonsterooidal antiinflamatuvar ilaçların alımı sonrası gözlenen bir klinik tablodur<sup>11</sup>. Sülfonamidler, özellikle trimetoprim-sulfametaksazol; beta-laktam antibiyotiklerden aminopenisilinler, sefalosporinler, kinolonlar; antikonvülzantlardan fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, valproik asit; steroid dışı antiinflamatuurlardan piroksikam, tenoksikam ile klormezanon; allopurinol ve sistemik steroidler riski arttıran ilaçlardır<sup>1,7,8</sup>. Döküntüler klasik olarak ilaç alımından 7-21 gün sonra ortaya çıkar. Ancak daha önceden duyarlı hale gelmiş bir bireyin tekrar bu ilaçla karşılaşması durumunda döküntüler 1-2 içinde de çıkabilir. Etiyolojide viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle Mycoplasma pneumoniae suçlanan diğer ajanlar arasındadır<sup>8,12</sup>.

Deri ile beraber mukozaya etkilenen alanlardır. Derideki maküler lezyonların üzerinde veziküller ve büller hızla gelişir ve bunlar

kolayca yırtılarak yerlerinde erode alanlar bırakır. Mukozaya tutulumu şiddetlidir. Dudaklar, ağız mukozası, konjunktivalar, genital ve anal mukozada diffüz eritem, vezikülasyon ve yaygın erozyonlar görülebilir<sup>1,12</sup>. Histopatolojik inceleme ile stafilokokkal soyulmuş deri sendromu, paraneoplastik pemfigus gibi diğer büllöz deri hastalıkları ayırt edilmelidir. Deri biyopsisi ve bazı vakalarda direkt immünofloresan çalışmalar benzer hastalıkları dışlamada ve tanıyı doğrulamada önemlidir<sup>13</sup>.

Toksik epidermal nekrolize neden olabilecek bilinen belli bir patofizyolojik mekanizma yoktur. İlaçlar ya da onların metabolitlerinin haptan olarak davranarak keratonisitlerin yüzeyine yapışıp onları antijenik hale getirdiği bugün için üzerinde durulan patofizyolojik mekanizmadır<sup>3</sup>. Ayrıca hastalarda, kullanılan ilaçların toksik metabolitlerinin birikmesine neden olan, metabolik yollardaki genetik sorunların hastalığa yatkınlığa neden olduğu da düşünülmektedir<sup>1,3</sup>. Örneğin sülfonamidlerin neden olduğu TEN hastalarında yavaş asetilatör fenotip sıklıkla tespit edilmekte, bu da P-450 yoluyla, sülfonamid hidroksilamin artışına neden olmaktadır.

Histopatolojik olarak epidermin tüm katlarında nekroz oluşur. Bazal hücrelerin hidropik dejenerasyonu subepidermal ayrılmaya neden olur. Dermiste yüzeysel kan damarları çevresinde hafif mononükleer infiltrat tespit edilir, direkt immünofloresan incelemesinde mikroskopik bulgu saptanamaz<sup>1</sup>.

Akut dönemde TEN'e bağlı mortalite %20-66 olarak değişmektedir<sup>14</sup>. Mortalite bütünlüğü bozulmuş olan deri ve akciğerlerde, sıklıkla pseudomonaslar veya stafilokokların enfeksiyonları sonucunda gelişen sepsis nedeniyle olmaktadır<sup>15</sup>. Gastrointestinal kanama, pulmoner ödem ve sıvı elektrolit dengesizlikleri mortaliteyi artıran diğer nedenlerdir.

Toksik epidermal nekrolizisin tedavisinin temelini sıvı replasmanı, beslenme desteği, steril teknik ve yara bakımı oluşturmaktadır. Sülfonamidler TEN'e neden olabileceğinden topikal tedavide "silver sulfodiazinden" kaçınılmalıdır. Nekrotik dokunun debride edilmesi ve biyolojik kapama önerilmektedir. Göz konsültasyonu ve bakımı da geç dönem komplikasyonları ve görme için önemlidir.

Steroid tedavisi halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda steroid kullanımı ile mortalite %66 iken steroidsiz mortalitenin %33 olduğu

bildirilmiştir<sup>16</sup>. Bazı tek vakalık bildirilerde plazmaferez, pentoksifilin, siklosporin, siklofosamid, talidomid uygulamalarının yararlı olduğu bulunmuştur<sup>1</sup>. Kabul görmüş bir tedavi yaklaşımının bulunmadığı TEN vakalarında son zamanlarda bizim vakamızda olduğu gibi IVIG kullanımının yararı üzerinde durulmaktadır<sup>9,17</sup>. Yapılan araştırmalar, TEN'deki keratinosit nekrozunun, keratinositlerin üzerinde yer alan hücre yüzeyi ölüm reseptörü FAS (CD95) ve ona özgün FAS ligandının (FAS L veya CD95L) birleşmesindeki kontrol mekanizmasının değişimi sonucu oluştuğuna işaret etmektedir<sup>18</sup>. TEN tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan IVIG'nin, FAS'ın in vitro olarak bloke eden antikolar içerdiği ve FAS-FASL bileşiğinin oluşumunu engelleyerek apoptozu önlediği gösterilmiştir<sup>18</sup>. Bir diğer olumlu özelliği de, immünglobülinlerin antienfektif özellikleri sayesinde kolonizasyon ve sekonder enfeksiyon riskinin azaltılması olabilir. Ayrıca bu hastalara IVIG verilerek, gerekli olan intravasküler sıvı ve protein replasmanı yapılarak, spesifik olmayan özelliklerinden de faydalanılmış olunacaktır. Literatürde, Amato ve arkadaşları<sup>19</sup> IVIG kullanımını ilk kez 22 aylık fenobarbital kullanımı sonrası gelişen SJS olan bir kız çocukta, İtalyanca olarak bildirmişlerdir. Prins ve arkadaşlarının<sup>20</sup> çok merkezli yaptıkları bir çalışmada, TEN vakalarında, yüksek doz IVIG'nin erken dönemde infüzyonunun güvenli, iyi tolere edilebilir ve iyileşmede etkili olduğunu belirtmişlerdir. TEN'li sekiz hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada da, IVIG, dört gün, 0.6-0.7 gr/kg/gün şeklinde uygulanmış ve tedaviye başlandıktan ortalama 4.8 gün sonra epidermal ayrışmanın durduğu bildirilmiştir<sup>21</sup>. Mittmann ve arkadaşlarının<sup>22</sup> 2006 yılında yayınlanan ve TEN ile Steven Johnson sendromu vakalarında IVIG kullanımının etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları literatür taramasında toplam 17 çalışmayı (14'ü TEN ve üçü SJS'ya yönelik) incelemişler ve IVIG tedavisinin genel olarak faydalı olduğunu belirtmişlerdir; ancak bu konuda kesin bir fikir birliğine varılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir<sup>22</sup>. Bizim vakamızda da IVIG ile tedaviye başladıktan 48 saat sonra klinik olarak düzelleme başladığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak, antimikrobiyal tedavi alırken gelişen, ateş ve deri döküntülerinin dikkatle değerlendirilmesi ve gelişebilecek TEN

olasılığının akılda tutulması ile erken tanı, tedavi yaklaşımları ve gelişebilecek komplikasyonların yakın izlemi hayat kurtarıcı olmaktadır. Bugün için kesin bir tedavi tercihinin olmadığı TEN vakalarında, bizim de başarılı sonuç aldığımız IVIG uygulaması uygun ve güvenilir bir seçenek olarak düşünülmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 351: 1417-1420.
2. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137: 765-770.
3. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1039-1058.
4. Revuz J, Roujeau JC, Guillaume JC, Penso D, Touraine R. Treatment of toxic epidermal necrolysis. Creteil's experience. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1156-1158.
5. Rasmussen JE. Erythema multiforme. Should anyone care about the standards of care? *Arch Dermatol* 1995; 131: 726-729.
6. 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.
7. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Penso D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol* 1987; 123: 1166-1170.
8. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-1607.
9. Magina S, Lisboa C, Gonsalves E, Leal V, Mesquita-Guimaraes J. A case of toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2000; 142: 191-192.
10. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68: 355-361.
11. Karthikeyan K, Kumar RH, Thappa DM, D'Sousa M, Singh S. Drug induced toxic epidermal necrolysis: a retrospective study in South India. *Indian J Dermatol* 1999; 44: 8-10.
12. 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.
13. Prendiville J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Adv Dermatol*. 2002; 18: 151-173.
14. Heimbach D, Engrav L, Janet A, et al. Toxic epidermal necrolysis: a step forward in treatment. *JAMA* 1987; 257: 2171-2175.
15. Revuz J, Penso D. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognostic factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1981; 123: 1160-1165.

16. Halebian PH, Madden MR. Improved burn centre survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986; 204: 503-511.
17. Mayorga C, Torres MJ, Corzo JL, et al. Improvement of toxic epidermal necrolysis after early administration of a single high dose of intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 86-91.
18. 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.
19. Amato GM, Travia A, Ziino O. The use of intravenous high-dose immunoglobulins (IGIV) in a case of Stevens-Johnson syndrome. *Pediatr Med Chir (Ital)* 1992; 14: 555-556.
20. Prins C, Kerdel AF, Padilla RS, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26-32.
21. Stella M, Cassano P, Ballero D, Clemente A, Giorigo G. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology* 2001; 203: 45-49.
22. Mittmann N, Chan B, Knowles S, Cosentino L, Shear N. Intravenous immunoglobulin use in patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 359-368.