

Toksik Epidermal Nekroliz (TEN)

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Şükran TUNAL^{1*}, Hayriye SARICAOĞLU², Rıdvan ÖZYILDIRIM^{3**}, Birsen ERGUS

* Prof.Dr.Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,
** Uz.Dr.Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,
*** Dr.Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, BURSA

ÖZET

Bu yazıda; Nikolsky fenomeni pozitifliği, yaygın eritemli zemin üzerinde geniş nekroliz plakları ve genel durum bozukluğu ile Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) tanısı alan 3 (üç) kadın olgu sunulmaktadır, çok sık görülmeyen bu reaksiyon ile ilgili literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Toksik epidermal nekroliz, Kortikosteroidler

° T Klin Dermatoloji 1995, 5:89-91

TEN; başta ilaçlar olmak üzere çeşitli ajanların sebep olduğu, patogenezi tam olarak bilinmeyen, deriye haşlanma yanığı görünümü veren oldukça ağır seyirli, mortalitesi yüksek bir deri reaksiyonudur (1-3).

TEN nadir görülen bir hastalıktır, ilaç kullanımının fazla olması sebebi ile erişkin yaşlarda ve kadınlarda daha sık görülmektedir (1,2,4).

Hastalığın etyolojisi çok çeşitli olmakla birlikte, günümüzde genellikle ilaçlara karşı allerjik bir reaksiyon olarak kabul edilmektedir. Ancak bu allerjinin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Sistemik lupus eritematozus ve diğer otoimmün hastalıklarla veya greft reaksiyonu ile birlikte görülebilmesi immünolojik reaksiyon olduğunu desteklemektedir (2-4). Diğer taraftan direkt immunofloresan çalışmalar negatif sonuçlar vermiştir. TEN'in ilaca karşı toksik bir reaksiyon olduğuna ilişkin olarak da pek fazla kanıt yoktur (4,5).

Geliş Tarihi: 4.10.1994

Yazışma Adresi: Dr.ŞükranTUNALI
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, Öğretim Üyesi,
• 16059 Görükle, BURSA

Not: VI. Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir. 13-16 Eylül 1994-ANKARA

SUMMARY

In this report, three female cases diagnosed as Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) with general failure, large plaques of necrolysis on extensive erythematous based skin areas and Nikolsky sign, are presented under related data about this uncommon reaction.

Key Words: Toxic epidermal necrolysis, Corticosteroids

T Klin J Dermatol 1995, 5:89-91

TEN'e sebep olan ilaçlar şöyle sıralanabilir (1,2,4,6-8):

1. Sulfonamidler (trimetoprim-sulfametoksazol, sulfasalazin)
2. Antikonvulsanlar (barbituratlar, carbamazepine, hydantoin)
3. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI) (Phenyl butazone ve oxycam derivelere)
4. Allopurinol
5. Erythromycin, Penicillin, Ampicillin, Chloramphenicol
6. Vancomycin
7. Quinolonlar
8. Rifampicin, Ethambutol, İsoniasid
9. Disulfiram
10. Penicillamin
11. Griseofulvin
12. Acetaminophen
13. Acetylsalicylic acid

ilaçlardan başka; viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, kızamık ve difteri aşılıları, lenfoma, lösemi, radyoterapiye bağlı olarak veya toksik maddelerle temas sonucunda da gelişebilir, idiyopatik olgular da vardır (1,2,4-6).

TEN'in başlangıcı anidir. Ateş, halsizlik, iştahsızlık, deride hassasiyet ile birlikte morbiliform döküntüler veya hızla biraraya gelen dağınık maküller gelişir. Eri-temli alanlarda Nikolsky fenomeni pozitiftir. Özellikle basınç yerlerinde el içi büyüklüğüne varan büller görülür. Vakaların hemen tamamında mukoza tutulumu vardır ve bazen deri belirtilerinden önce başlar (1,2,4,9).

Histopatolojik olarak; epidermiste nekroz ve subepidermal bül yapısı saptanır. Esas hadise bazal tabakadadır: Elektron mikroskopide lamına densa düzeyinde ayrılma görülür. Papiller dermiste vasküler değişiklik olmaksızın mononükleer hücre infiltrasyonu vardır (2,4).

Hastalığın mortalitesi yüksektir. İlaça bağlı olanların %25'i ölümlerle sonlanır. İdiyopatik olgularda bu oran %50'ye çıkmaktadır.

TEN için tanı koydurucu, özel bir laboratuvar bulgusu yoktur, ilaçlarla yapılacak deri testleri anlam ifade etmez. Ancak hastanın yaşı, ilaç anamnezi, akut-alevli başlangıç ile klinik olarak geniş erode plakların olması ve ağır seyirli tablo tanıyı kolaylaştıracaktır (1-3,9).

Biz de kliniğimizde TEN tanısıyla yatırılarak tedavi edilen üç olguyu nadir görülmesi bakımından sunmayı uygun bulduk.

OLGU 1

F.E. 72 yaşında, bayan, evli, ev hanımı.

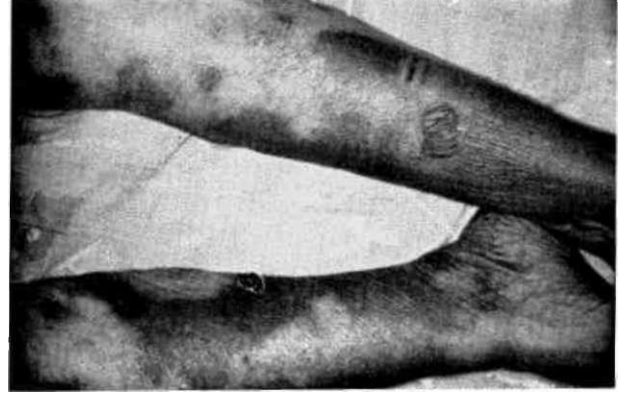
Beş günden beri el ve ayaklardan başlayıp, ekstremitelerin proksimaline ve gövdeye yayılan, kızarıklık ve su dolu kabarcıklar yakınmasıyla başvuran hastanın şikayetlerinin başlamasından 3 gün önce Trimetoprim-Sulfametoksazol (Tpm-Smx) kullandığı öğrenildi.

Hastanın genel durumu orta, nabız 82/dak TA: 140/80 mmHg, ateş: 37°C idi. Dermatolojik muayenesinde; sırt, göğüs ve karında sağlam deri kısımlarının bulunduğu, tüm gövde ve ekstremitelerde yaygın eritemli plaklar ve üzerinde geniş büller mevcuttu (Şekil 1). Eri-temli alanlarda Nikolsky fenomeni pozitifti. Büllü alanlar vücut yüzeyinin %10'undan fazlasını kapsıyordu. Alt dudak mukozasında üzeri kurutlu erode alanlar mevcuttu.

Laboratuvar bulgularında: Hb: 10.7, Hct: 30.9, eritrosit: 3.420.000, trombosit: 214.000, lökosit: 2.700 (nötrofil: %72, lenfosit: %21, monosit: %5) sedimentasyon: 15 mm/sa. CRP (+), ASO < 200, AKŞ: 235. KC ve böbrek fonksiyon testlerinde anormallik yoktu. Fokal enfeksiyon odağı saptanmadı.

Hastaya TEN tanısıyla paraneural sıvı içinde 150 mg prednizolon başlandı. Tedavinin 3. günü eritem canlılığını yitirdi. Yeni büller çıkmıyordu. 8. günde doz azaltıldı. 16. günde steroid kesilmesi programlanarak şifa ite taburcu edildi.

T Klin J Dermatol 1995, 5



Şekil 1. Olgu 1'in klinik görünümü.



Şekil 2. Olgu 2'nin klinik görünümü.

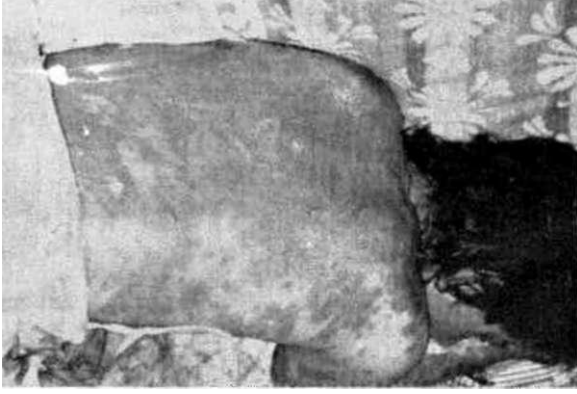
OLGU 2

H.A. 35 yaşında, bayan, evli, ev hanımı.

3 günden beri yüz dahil, tüm vücutta yaygın kızarıklık ve yer yer soyulma alanları olması nedeni ile kliniğimize yatırılan hasta, 6 yıldan beri romatizmal rahatsızlığı için düzensiz kortikosteroid ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaç ile 13 yıldan beri oral kontraseptif kullanımı tanımlıyordu.

Hastanın geldiğinde genel durumu, orta, nabız 106/dk, TA: 120/80 mmHg, ateş: 37.9°C idi. Dermatolojik muayenesinde; baş saçlı derisi hariç, sırt ve göğüste daha yoğun olmak üzere tüm vücutta, çok sayıda, değişik büyüklükte, birbirleriyle birleşmeye meyilli, bazıları anuler, çoğunluğu belli bir şekil göstermeyen, belirgin kenarlı, eritemli-ödemli, yer yer makülo papüler plaklar ve deskuamasyon mevcuttu. Sırtında, sol kolunda geniş erode alanlar gelişmiş olup, eritemli alanlarda Nikolsky fenomeni pozitifti. Lezyonlar vücutun %20'den fazlasını kapsıyordu. Konjonktivalar hiperemikti (Şekil 2).

Laboratuvar bulguları: Hb: 13.9, Hct: 40.2, eritrosit: 4.450.000, lökosit: 3.600 (Nötrofil: %62, lenfosit: %30, Eo: %1, çomak: %7) sedimentasyon 25 mm/sa. CRP (+++), ASO < 200. KC, böbrek fonksiyon testleri normaldi.



Şekil 3. Olgu 3'ün gövdesindeki nekroliz alanları.

Hastaya TEN tanısıyla, parenteral sıvı tedavisiyle birlikte 200 mg prednizolon başlandı. Tedavinin ilk gününde göğüs ve sırtın diğer yerlerinde yeni bül ve erozyonlar gelişti. İlaç dozu 250 mg'a artırıldı. Topikal olarak steroid, anfibakt, iyei, epitelizan karışımı uygulandı. Tedavinin 4. gününde yeni bül oluşumu yoktu. 7. gününde vücuttaki eritem solmaya başladı, steroid dozu azaltılarak devam edildi. Tedavinin 13. gününde cilt lezyonları önemli ölçüde gerilemişti.

OLGU 3

A.A. 32 yaşında, bayan, evli, ev hanımı.

3 hafta önce trimetoprim-sulfametoksazol (Tmp-Smx) kullanımını takiben, 4 günden beri ekstremitelerinde gelişen su dolu kabarcıklar nedeniyle başvurdu. Hastanın tüm gövde ve ekstremitelerinde yaygın eritem ile ön kollarda ve crurislerinde değişik boyutlarda büller mevcuttu. Konjonktivalar hiperemik, dudaklar ve ağız mukozasında ağrılı erozyonlar vardı. Hastanın genel durumu orta, nabız: 100/dak. TA: 115/75 mmHg. Ateş: 37.6°C.

Laboratuvar bulguları: Hb: 11, Hct: 32.9, eritrosit: 3.860.000, trombosit: 250.000, lökosit: 3.800 (Nötrofil: %68, lenfosit: %28, monosit: %2, Eo: %2), sedimantasyon: 15 mm/sa. ASO < 200, CRP (+++). Fokal enfeksiyon odağı saptanmadı.

Başlangıçta Eritema Multiforme Majör (EMM) kabul edilerek 1 mg/kg dozunda sistemik steroid başlanan hastanın yatışının 2. gününde genel durumu bozuldu. Eritemli alanlarda Nikolsky fenomeni pozitif olup, gövdede yaygın erozyonlar gelişti. Lezyonlar vücudun %20'sinden fazlasına yayılmıştı (Şekil 3). Parantral sıvı tedavisi yanında steroid dozu 350 mg'a artırılarak ikinci olgudaki gibi topikal tedavi uygulaması ile lezyonlar kontrol altına alındı. Tedavinin 10. gününde steroid dozu azaltıldı, 15 günde cilt lezyonları önemli ölçüde gerilemişti.

TARTIŞMA

TEN ilk kez 1956 yılında Lyell tarafından; bazı ilaçlara bağlı, stafilokoksi sonucu veya idiyopatik olarak

meydana gelen "haşlanmış deri" görünümlü tablo olarak tanımlanmıştır. Ancak daha sonra stafilokoklarm epidermal toksini ile oluşan tablo "stafilokoksik haşlanmış deri sendromu (SSSS)" olarak tanımlanmış; çocuklarda görülmesi, bül yerleşiminin epidermin üst kısımlarında olması, mukoza tutulumunun olmayışı mortalitenin çok düşük/veya hiç olması ile ayrı bir antite olarak kabul edilmiştir (1,2,5,6,9).

TEN'de ilaçlar başlıca etyolojik ajan olarak suçlanmaktadır. Guilloume ve ark (7) 87 TEN'li hastanın 12'sinde Tmp-Smx, 29'unda çeşitli non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (11'i oxyphenbutazone), 7'sinde anti-konvulsanlar (barbituratlar ve karbomezapin), 4'ünde allopurinol ve geri kalanında da diğer ilaçların etken olabileceği bildirmektedirler.

Bizim 2 hastamızda Tmp-Smx sebep olarak kabul edilmiştir. 1 hastamızda ise non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar veya oral kontraseptif kullanımının tablodan sorumlu olabileceği düşünüldü. Ancak literatürde oral kontraseptiflere bağlı TEN olgusuna rastlanmadık.

TEN'in Zritema Multiforme Majör (EMM- Stevens-Johnson Sendromu)'nun akut başlangıçlı, şiddetli bir formu olduğu da kabul gören görüşler arasındadır (1,3). Her iki tablonun da aynı gruptaki ilaçlarla meydana gelmesi, TEN'in histolojik olarak epidermal tip eritema multiförmeye benzemesi, bazı TEN olgularının EMM'de görülen hedef lezyonlarla başlaması bu görüşü destekler. Ancak çoğu TEN olgusunda hedef lezyonlarının bulunmayışı, deri hassasiyeti ve Nikolsky fenomeni pozitifliği, dermal infiltrat olmaksızın epidermiste nekroz olması ve immünolojik depozitlerin yokluğu EMM ile ilişkisiz olduğunu desteklemektedir. Bu iki tablonun ayrılması için en iyi gösterge erode alanların vücut yüzeyine göre oranıdır. Erode alanlar vücut yüzeyinin %10'undan fazla ise TEN, az ise EMM olarak kabul edilmektedir (3,9). Birinci ve üçüncü olgularımız da ilk anda EMM veya TEN tanısıyla kliniğe yatırılmışlardı. Ancak ani başlangıçlı olmaları, hedef lezyonların bulunmayışı, yaygın eritemli deri alanlarında hassasiyet, Nikolsky fenomeninin pozitif olması ve bülleri vücut yüzeyinin %10'undan fazla olması ile TEN tanısı kesinleştirildi.

TEN vakalarının hemen hemen tamamında mukoza tutulumu vardır ve bazen deri belirtilerinden önce başlar (1,2,4,9). Michel P ve ark (10) şiddetli diyare ve malabsorbsiyonun eşlik ettiği bir TEN olgusunda radyolojik olarak ileumda multipl stenoz, histopatolojik olarak da ileal mukozada tıpkı epidermisteki gibi nekroz bulunduğunu tespit etmişlerdir. Bizim 3 hastamızda da değişik derecelerde mukoza tutulumu vardı.

TEN'de spesifik, objektif bir labrotuar bulgusu yoktur. Hastalarda orta derecelerde lenfopeni olabilir, ancak nötropeni olması kötü prognozu gösterir. Ayrıca nekrolizin genişlediği, hastanın yaşı, eşlik eden metabolik bir bozukluk ve TEN'in idiyopatik orijinli olması da prognozun kötü olduğunu gösteren diğer kriterlerdir (3-5). Bizim 3 olgumuzda da orta derecede lökopeni var-

dı, ancak granulosit oranı düşük değildi. Tedavinin ilk haftasında lökosit sayıları normale döndü.

TEN otoimmün bir reaksiyon olarak kabul edildiği için kortikosteroidler uzun yıllardan beri tedavi amacıyla kullanılmıştır ve hala daha bazı otörler tarafından tavsiye edilmektedir (1,11,12). Ancak bugün çoğu yazar hastalığın 2. derece yanık gibi kabul edilip; sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, enfeksiyondan korunma, topikal tedavi gibi genel prensipler esas alınarak sistemik steroidlerin sadece deri tutulumunun %20'den az olduğu vakalarda verilmesini önermektedirler (2,6,13).

Steroidlerin hastalığın başlangıcında verilmesi halinde ilerlemeyi önlediği de bildirilmektedir (6). Roujeau ve ark (4) ise son bildirimlerinde değişik hasta serilerindeki gözlemlerinden TEN tedavisinde kortikosteroidlerden sakınılması gerektiği sonucunu çıkarmaktadırlar. Oysa ki, bizim 3 olgumuzda da destekleyici tedavi yanında; erken, yüksek doz steroidle başlayıp, kısa süre sonra dozu azaltarak şifa sağlanmıştır. Herhangi bir komplikasyon da gözlenmemiştir. 2. ve 3. olgularda erode alanların oranı %20'den fazla olduğu halde, yoğun genelleve destekleyici tedavi ile birlikte yüksek doz steroid kullanımı yararlı olmuştur. Yaşlı ve diabetik olan 1. olguda lezyonların yaygınlığı %20'den az idi. Genel tedavi yanında daha düşük doz ve kısa süreli steroid uygulanması ile komplikasyon gelişmeden hastalık kontrol altına alınabildi.

Son zamanlarda TEN tedavisinde plazmaferez kullanımı ile olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir (5,13,14). Ancak bu olguların sayısı henüz oldukça azdır. Cyclosporinin de 1 olguda yararlı olduğu bildirilmektedir (15).

Sonuç olarak; TEN'in nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle, bu bildiri tablonun hatırlatılması ve özellikle sorumlu olabilen ilaçlara dikkat çekilmesi bakımından özellik arzemektedir.

Ayrıca son zamanlarda TEN'in tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin yeri tartışmalı hal almış olup, kortikosteroid kullanımının yararsız, hatta belki de zararlı olduğu izlenimi verilmektedir (2,4,6,13). Bizim üç olgumuzun da sistemik kortikosteroidlere iyi yanıt vermesi ilginç bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Tüzüri Y. Büllü hastalıklar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T ed. Dermatoloji'de. İstanbul: Anka Ofset AŞ, 1985: 390-417.
2. Pye R.J. Bullous eruptions. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL ed. Textbook of dermatology, 5th ed. Oxford Blackwell Sei Pub, 1992:1667-68.
3. Goldstein SM e; al. Toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1987; 123:1153-55.
4. Roujeau JC, Chosidow O, Salag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell Syndrome). J Am Acad Dermatol 1990; 23:1038-58.
5. Westly ED, Wechsler HL. Toxic epidermal necrolysis (Granulocytic leukopenia as a Prognostic Indicator). Arch Dermatol 1984; 120:721-6.
6. Arnold HLI, Odom RB, James WD. Andrew's diseases of skin. Philadelphia: Saunders Comp, 1990: 128-30.
7. Guillaume JC, Raujeau JC, Ravuz J et al. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's Syndrome). Arch Dermatol 1987; 123:1166-70.
8. Paguet P. Drugs involved in toxic epidermal necrolysis (Lyell's Syndrome). Therapie (France) 1993; 48(2):133-9.
9. Revuz J, Pensó D, Roujeau JC et al. Toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1987; 123:1160-65.
10. Michel P, Joly P, Ducrotte P. Ileal involvement in toxic epidermal necrolysis (Lyell Syndrome). Dig Dis Sic (US) 1993; 38:1938-41.
11. Fritsch PO, Elias PM. Toxic epidermal necrolysis. In: Fitzpatrick TP, Eisen AZ, Wolff K et al. Dermatology in general medicine. New York: Mc Graw Hill, 1987: 563.
12. Parsons JM. Management of toxic epidermal necrolysis. Cutis 1985; 36:305-7.
13. Revuz J, Roujeau JC, Guillaume JC et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1987; 123:1156-58.
14. Sakellariou G, Koukoudis P, Karpouzas J. Plasma exchange (PE) treatment in drug-induced toxic epidermal necrolysis. Int J Artif Organs 1991; 14:634-8.
15. Renfro L, Grant-Krels JM, Daman LA. Drug-induced toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin. Int J Dermatol 1989; 28:441-4.