

## Toksik Epidermal Nekrolizis

Dr. Tayyar CANTÜRK<sup>1</sup>, Dr. Göknur TARIM<sup>1</sup>, Dr. Nalan SARAÇ<sup>1</sup>,  
Dr. Sancar BARIŞ<sup>2</sup>, Dr. Ahmet Y. TURANLI<sup>1</sup>,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji<sup>1</sup> ve Patoloji<sup>2</sup> Anabilim Dalı,  
SAMSUN

- ✓ Toksik epidermal nekrolizis çoğunlukla ilaçların neden olduğu ve %20-30 gibi yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip nadir dermatolojik acil vakalardan biridir. Biz trimethoprim-sulfamethoxazole bağlı gelişmiş bir toksik epidermal nekrolizis vakası sunduk.

**Anahtar kelimeler:** Toksik epidermal nekrolizis

- ✓ **A Case of Toxic Epidermal Necrolysis Induced by Trimethoprim-Sulfamethoxazole**  
Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a rare dermatological emergency which is usually caused by drugs and results in a high morbidity and a mortality rate of 20-30%. We reported a case of toxic epidermal necrolysis due to trimethoprim-sulfamethoxazole.

**Key words:** Toxic epidermal necrolysis

Toksik Epidermal Nekrolizis (TEN), yaygın eritem ve haşlanmış deri görünümünde epidermin ayrılmasıyla karakterize ciddi deri reaksiyonlarından biridir. Mortalite oranı oldukça yüksek olup, hastaların mukozalarında sekeller kalabilir. Etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen bu hastalıkta sıklıkla ilaçlar sorumlu tutulmuştur<sup>(1)</sup>.

Trimethoprim-sulfamethoxazole kullanan 40 yaşında bir bayan hastada gelişen toksik epidermal nekrolizisi, ener görülmesi, visseral tutulumu olması, yüksek doz steroide yanıt vermesi ve komplikasyon gelişmeden iyileşmesi nedeni ile sunmayı, bu konudaki kaynak bilgilerinin yeniden gözden geçirmeyi uygun bulduk.

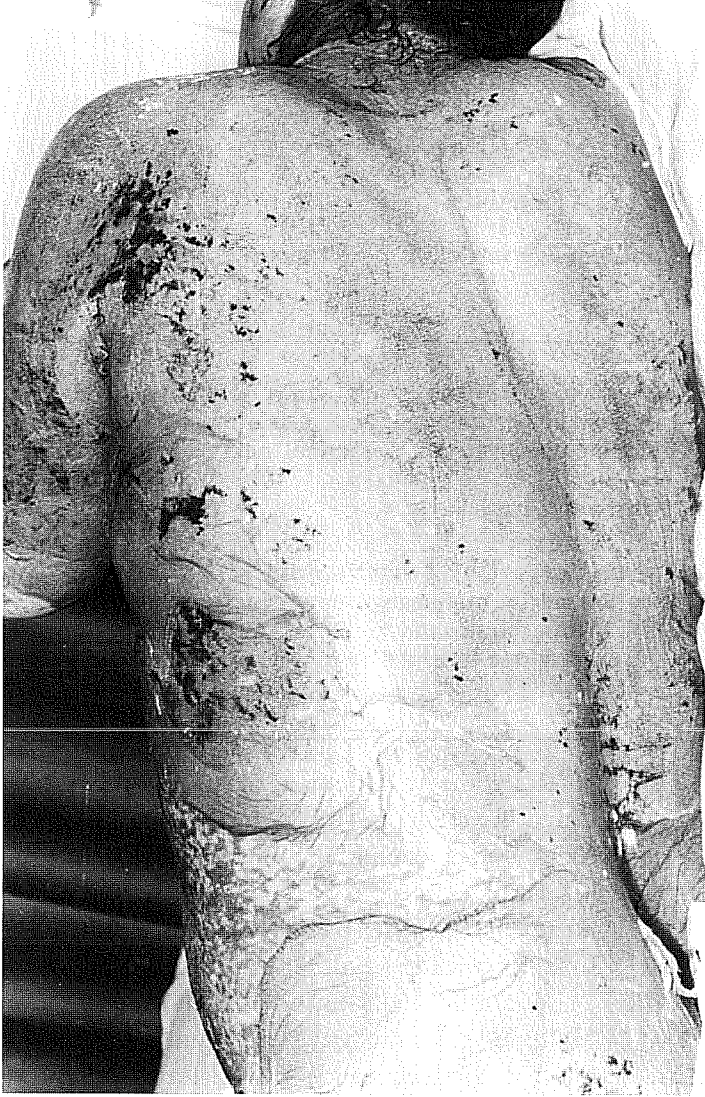
### OLGU

40 yaşındaki kadın hasta, tüm vücudunda hızla gelişen kızarıklık ve içerisi sıvı dolu kabarcıklar oluşması şikayetleri ile fakültemiz acil servisine baş vurdu. Öyküsünden; yaklaşık bir hafta önce boğaz

enfeksiyonu ve eklem ağrıları nedeni ile antibiyotik ve ağrı kesici ilaçlar kullandıktan bir hafta sonra özellikle yüzünde dikkati çeken kızarıklık, küçük kabarcıklar geliştiği ve bunların birbirleriyle birleşerek tüm vücuduna hızlı bir şekilde yayıldığı öğrenildi.

Hastanın dermatolojik muayenesinde; özellikle sırtında yaygın eritem ve lumbal bölgeye lokalize erode büllöz lezyon, palmo-plantar bölgede, gövdenin ön kısmında yer yer diffüz, yer yer yama şeklinde eritem, bilateral skleralarda hiperemi, bilateral göz kapaklarında ödem ve gözlerinde akıntı, yanaklarda, burun üstünde, kulaklarda maküler, veziküler ve büllöz lezyonlar, dudaklarda ödem ve hemorajik kurutlar tespit edildi. Özellikle yüzünde ve gövdesindeki lezyonlarda hassasiyet oldukça fazlaydı. Lezyonlarda Nikolsky belirtisi pozitif. Hastanın ilk geldiğinde vücut yüzeyinin %30 kadarı tutulmuştu, iki gün sonra bu oran %60'a çıkmıştı (Resim 1,2).

Laboratuvar incelemelerinde; karaciğer



Resim 1. Tedavinin altıncı günündeki lezyonların görünümü.

fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyonlarının giderek bozulduğu (sGOT 168, sGPT 170, BUN 70, kreatinin 32) ilk iki gün serum amilaz, CPK, LDH seviyelerinin arttığı, daha sonraki günlerde gerilediği, idrar değerlendirilmesinde hematüri, lökositüri, proteinüri olduğu tespit edildi. Hemogram, ASO, CRP, RF normal sınırlarda idi. Hastaya 120 mg/gün prednizolon ve 2000 cc/gün sıvı başlandı. Tedaviye profilaktik olarak geniş

spektrumlu bir antibiyotik (Siprofloksasin) eklendi. Dekübitis gelişimini önlemek açısından havalı yatağa alındı. Ayrıca göz koruyucu önlemler uygulandı. Üçüncü gününde yapılan muayenesinde özellikle yüz, gövde ve kısmen de ekstremitelerinde nekrotik epidermis alanlarının sıyrılması ile erode alanlar daha da belirginleşti. Tutulum alanının %70'e çıkması üzerine, hastanın prednizolon dozu 240 mg/gün ve sıvısı 6000 cc/gün olarak değiştirildi. Rivanollü merhemle steril şartlarda günlük yara bakımı yapıldı. Beşinci gününden itibaren disfaji gelişen hastada parenteral beslenmeye geçildi. Alman kan kültürlerinde koagülaz negatif Stafilokok, karın, aksiller ve kateter bölgesinden alınan yara kültürlerinde Acinetobacter Baumanni üremesi nedeni ile antibiyotik tedavisi Vankomisin ve İmipenem ile değiştirildi. Altıncı günde vücut yüzeyinin tutulum oranı %90 olarak tespit edilen hasta rivanollü pudra yatağına alındı. Total protein ve albümin seviyelerinin düşmesi üzerine hastaya taze plazma replasmanı yapıldı. İkinci haftada hastanın vücut ısısı 37 °C'ye geriledi, lezyonlarında belirgin reepitelizasyon izlendi. Üçüncü haftadan itibaren mobilize edilmeye başlandı ve pred-

nizolon dozu belli zaman aralıklarında azaltılarak, 20 mg/güne kadar düşürüldü. Beşinci hafta başında hastanın lezyonları yerlerinde hiperpigmente maküller bırakarak düzeldi. Hasta kontrole çağrılarak taburcu edildi (Resim 3).

#### TARTIŞMA

Toksik epidermal nekrolizis (TEN), etyolojisi tam olarak bilinmeyen yaygın eritem



Resim 2. Tedavi sonrası görünümü.

ve haşlanmış deri görünümünde epidermis ayrılmasıyla karakterize dermatolojinin ciddi bir hastalığıdır. Patogenezi hala kesin bir şekilde açıklanamamıştır<sup>(1,2)</sup>. Etiyolojide sıklıkla ilaçlar suçlanmıştır, fakat hastaların çoğunlukla aynı anda birden fazla medikal tedavi alması nedeniyle, reaksiyonun hangi ilaca bağlı olduğunu tam olarak kestirebilmek her zaman mümkün değildir<sup>(3-5)</sup>. Toksik epidermal nekrolizis'in %70-90'ı ilaca

bağlı, %5'den daha azı ise ilaca bağlı olmayan olgulardır<sup>(6)</sup>. Ana sorumlu ilaçlar arasında "klasik suçlular" antibakteriyel sülfonamidler, aromatik antikonvülzanlar (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin), bazı nonsteroidal antiinflamatuvarlar, oxipenbutazon, fenobutazon, fenolfalein, hidantoin, pentozosin ve etambutol ve gelişmiş ülkelerde allopurinol oldukça sık nedenler arasındadır. Ayrıca üçüncü dünya ülkelerinde antitüberküloz ilaçların da önemli rolü vardır. Viral hastalıklar, kızamık immunizasyonu, lenfoma, lösemi, radyoterapi ve Greft Versus Host Hastalığı gibi bir çok hastalık ile birlikte görülebilir<sup>(7)</sup>. Provakatif ajanların deri testleri veya invitro testlerle tespiti çoğunlukla faydalı değildir<sup>(8)</sup>. TEN çoğunlukla ilaç alınından sonra 1-45 gün (ortalama 14 gün) arasında gelişebilir. Genellikle de hastalarda birden fazla medikal tedavi öyküsü alınır<sup>(9)</sup>. Olgumuzda hastalık gelişiminden 7-8 gün önce trimethoprim-sulfamethoxazole, tenoxicam, diklofenak sodyum kullanım öyküsü mevcuttu.

Toksik epidermal nekrolizis kliniği akut olarak başlamaktadır. Olguların çoğunda prodromal belirtiler; konjonktivalar da yanma hissi, deri duyarlılığı, ateş, kırgınlık ve artralji şeklindedir. Birkaç saat ile bir iki gün

sonra, özellikle yüz ve ekstremitelerde morbiliform bir döküntü ortaya çıkar ve hızla birbirleriyle birleşerek diffüz bir eritemin oluşmasına neden olurlar (Erüptif Faz). Eritem çoğu kez, eritema multiformenin target lezyonlarını hatırlatacak şekilde ve karakteristik mat-livid tondadır. Lezyonların birbirleriyle birleşmesinden önce maküler lezyonlarda vezikülasyon gözlenebilir. Vezikül-lerin birbirleriyle birleşmesi sonucu büyük ve



Resim 3. Histopatolojik görünümü.

gevşek büller ortaya çıkar, veziküller ve büller kolayca yırtılabilir ve geniş tabakalar halinde epidermis dekolmanı görülür ve yerlerinde erode alanlar kalır (Doruk Faz). Nikolsky belirtisi yalnızca eritemli alanlarda pozitiftir. Kural olarak mukoza tutulumu şiddetlidir. TEN'li hastalarda dudaklar, ağız mukozası, konjonktivalar, genital ve anal müköz membranlar diffüz eritem, vezikülasyon ve yaygın erozyonlar gösterebilir. Tırnaklar, kaş ve kirpikler dökülebilir. Pig-

mentasyon gelişimi kaçınılmazdır ve genellikle depigmente ve pigmente bölgelerin yama şeklinde birleşmesi ile sonuçlanır. Bu değişiklik zamanla düzelir ancak on yıldan daha fazla süren olgular da bildirilmiştir<sup>(10,11)</sup>. Olgumuzda da tüm mukozal alanların ve tırnakların tutulumu görüldü.

Toksik epidermal nekrolizisin tanısı klinik olarak kolaylıkla konulabilse de aynı zamanda histopatolojik inceleme ile tanıyı kesinleştirmek gerekmektedir. TEN'in histopatolojisinde; epidermiste başlangıçta eozinofilik nekroz gösteren keratinositlerin sonradan nüvelerini kayb ettikleri ve birleştikleri görülmektedir. Bazal hücrelerin hidropik dejenerasyonu subepidermal ayrılmaya neden olur. Tüm epidermis nekrotikleşmiştir. Dermada yüzeysel kan damarları çevresinde hafif bir mononükleer infiltrat bulunur<sup>(12)</sup>. Olgumuzun histopatolojisi de TEN histopatolojisi ile uyumluşdu. TEN'de mortalite oranı %15-25 olarak belirtilmektedir. TEN'li olgularda kötü prognozu düşündüren major faktörler; ileri yaş, yoğun deri lezyonlarının olması, renal fonksiyonların bozulması, çok sayıda ilaç kullanımı, nötropeni, septisemi (P. Auriginoza, Staf. Aureus, gram negatif bakteriler ve Candida albicans) gastrointestinal hemoraji, pnömoni ve sıvı-elektrolit dengesizliğine bağlı renal yetmezlik gelişimidir.

Olgumuzdaki septisemi, birden fazla ilaç kullanım öyküsü, böbrek fonksiyonlarında bozulma, vücut yüzeyinin büyük bir kısmının (%90) tutulması gibi bulgular kötü bir prognoza sahip olduğunu gösteriyordu.

Tipik olgularda tanı kolaydı. Veziküllerin birleşme döneminden önce tablonun diğer morbiliform ilaç erüpsiyonları veya eritema multiformeden ayırt edilmesi güç ola-

bilir. Doruk döneminde ayırıcı tanyaya giren 4 tablo vardır. Steven-Johnson Sendromu, sıvı ile haşlanma veya parafin yanıkları generalize büllöz ilaç erüpsiyonu ve stafilokoksik haşlanmış deri sendromudur. Steven-Johnson sendromundan vücut yüzeyinin çok daha az (%30) tutulumu ve target lezyonlarının daha sıklıkla bulunması, sıvı ile haşlanma veya gazyağı ya da parafin yanıklarından öykü, gneralize büllöz ilaç ürüpsiyonundan öykü, simetrik dağılım ve klinik belirtileri ile ayrılır. Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu klinik olarak TEN'e çok benzer. Öykü tipik dağılım, yaş faktörü, mukoza tutulumu, deri duyarlılığı, süre, Nikolsky belirtisinin sağlam deride de pozitif olması, histopatolojik bulgulardaki farklılıklarla kolayca ayırıcı tanyaya gidilir<sup>(13,14)</sup>.

Toksik epidermal nekrolizisde iyileşme yavaş, nöksler sık olabilir. Seyir ve prognoz büyük oranda tedaviye bağlıdır. Doruk dönemi en tehlikeli dönemdir. Reepitelizasyon yavaştır. Olgumuzda 9. günden itibaren reepitelizasyon gelişmeye başladı. Çok hafif olgular haricinde skarlaşma sıklıkla söz konusudur. Skatrisleşmeye bağlı sekeller arasında simbleferon, entropiyon, ektropiyon, korneal opasiteler, skatrisyel alopesi, vajinal sinesi ve anonişi sayılabilir. Başlangıçtan itibaren Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından da izlenen olgumuzda oftalmik komplikasyonlar gelişmedi.

Tedavide 150-250 mg prednizolon eşdeğeri kortikosteroid erken olarak kullanılmaktadır. Bu doza deri lezyonlarının ilerlemesi baskılanıncaya kadar devam edilmeli, daha sonra çok dikkatli bir şekilde doz düşürülmelidir. Sıvı elektrolit dengesi sağlanmalı ve göz sekellerini azaltmak için de gerekli önlemler alınmalıdır<sup>(15)</sup>.

## SONUÇ

Toksik epidermal nekroliz genellikle

ilaçların sebep olduğu, yüksek morbidite ve %20-30 gibi bir mortalite oranına sahip, dermatolojinin acil hastalıklarından biridir. Erken tanı, şüphelenilen ajanların derhal kesilmesi, sıvı elektrolit replasmanı ile birlikte yüksek doz steroid kullanılması, sepsis gelişimi açısından dikkatli bir izleme toksik epidermal nekrolizis tedavisinde hayat kurtarıcı sonuç verebilmektedir.

Geliş tarihi : 06.04.1999

Yayına kabul tarihi : 07.05.1999

Yazışma adresi:

Dr. Tayyar CANTÜRK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Dermatoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

## KAYNAKLAR

1. Jean-Claud R, Jean R. Toxic epidermal necrolysis. An expanding field of knowledge. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 301-302.
2. Sylvie BG, Berthold R, Robert SS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993; 129: 92-96.
3. Timothy B, Richard EB, John OK, et al. Toxic epidermal necrolysis. A review and report of the successful use of Biobrane for early wound coverage. Ann Plast Surg 1995; 35: 124-132.
4. Caux F, Chosidow O, Phillipon C, et al. Increased serum and blister fluid levels of creatine kinase in patients with toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol 1994; 130: 337-341.
5. Jean-Claude R, Judith PK, Luigi N, and et al. N Engl J Med 1993; 333: 1600-1607.
6. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993; 130(1): 116-117.
7. Moncada B, Delgado C, Quevedo ME, and et al. Abnormal T-cell response in toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1994; 130(1): 116-117.

8. Bagot M, Charue D, Heslan M, et al. Impaired antigen presentation in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1993; 129(6): 721-727.
9. Bradly WJ, DeBenke D, Crosby DL. Dermatological emergencies. *Am J Emergency Med* 1994; 12(2): 217-237.
10. Laurent B, Oliver C, Guy R, et al. Renal involvement in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1088-1090.
11. Marfatia YS. Stevens-Jonson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994; 130(8): 1073-1074.
12. Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema multiforma major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 6-11.
13. Pasricha JS, Khaitan BK, Shantharaman R, et al. Toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1996; 35 (7): 523-527.
14. Peter OF, Peter M. Erythema multiforme and Toxic epidermal necrolysis. In: *Dermatology in General Medicine* (Fitzpatrick TB, Eisen ZA, Wolff K, et al.) 4<sup>th</sup>edn., Vol. 1. New York: McGraw-Hill, 1993: 585-600.
15. Stables GI, Lever RS. Toxic epidermal necrolysis and systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1993; 128: 357-360.

bilir. Doruk döneminde ayırıcı tanıya giren 4 tablo vardır. Steven-Johnson Sendromu, sıvı ile haşlanma veya parafin yanıkları generalize büllöz ilaç erüpsiyonu ve stafilokoksik haşlanmış deri sendromudur. Steven-Johnson sendromundan vücut yüzeyinin çok daha az (%30) tutulumu ve target lezyonlarının daha sıklıkla bulunması, sıvı ile haşlanma veya gazyağı ya da parafin yanıklarından öykü, gneralize büllöz ilaç ürüpsiyonundan öykü, simetrik dağılım ve klinik belirtileri ile ayrılır. Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu klinik olarak TEN'e çok benzer. Öykü tipik dağılım, yaş faktörü, mukoza tutulumu, deri duyarlılığı, süre, Nikolsky belirtisinin sağlam deride de pozitif olması, histopatolojik bulgulardaki farklılıklarla kolayca ayırıcı tanıya gidilir<sup>(13,14)</sup>.

Toksik epidermal nekrolizisde iyileşme yavaş, nüksler sık olabilir. Seyir ve prognoz büyük oranda tedaviye bağlıdır. Doruk dönemi en tehlikeli dönemdir. Reepitelizasyon yavaştır. Olgumuzda 9. günden itibaren reepitelizasyon gelişmeye başladı. Çok hafif olgular haricinde skarlaşma sıklıkla söz konusudur. Skatrisleşmeye bağlı sekeller arasında simbleferon, entropiyon, ekstropiyon, korneal opasiteler, skatrisyel alopesi, vajinal sinesi ve anonişi sayılabilir. Başlangıçtan itibaren Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından da izlenen olgumuzda oftalmik komplikasyonlar gelişmedi.

Tedavide 150-250 mg prednizolon eşdeğeri kortikosteroid erken olarak kullanılmaktadır. Bu doza deri lezyonlarının ilerlemesi baskılanıncaya kadar devam edilmeli, daha sonra çok dikkatli bir şekilde doz düşürülmelidir. Sıvı elektrolit dengesi sağlanmalı ve göz sekellerini azaltmak için de gerekli önlemler alınmalıdır<sup>(15)</sup>.

## SONUÇ

Toksik epidermal nekroliz genellikle

ilaçların sebep olduğu, yüksek morbidite ve %20-30 gibi bir mortalite oranına sahip, dermatolojinin acil hastalıklarından biridir. Erken tanı, şüphelenilen ajanların derhal kesilmesi, sıvı elektrolit replasmanı ile birlikte yüksek doz steroid kullanılması, sepsis gelişimi açısından dikkatli bir izleme toksik epidermal nekrolizis tedavisinde hayat kurtarıcı sonuç verebilmektedir.

Geliş tarihi : 06.04.1999

Yayına kabul tarihi : 07.05.1999

Yazışma adresi:

Dr. Tayyar CANTÜRK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Dermatoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

## KAYNAKLAR

1. Jean-Claud R, Jean R. Toxic epidermal necrolysis. An expanding field of knowledge. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 301-302.
2. Sylvie BG, Berthold R, Robert SS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-96.
3. Timothy B, Richard EB, John OK, et al. Toxic epidermal necrolysis. A review and report of the successful use of Biobrane for early wound coverage. *Ann Plast Surg* 1995; 35: 124-132.
4. Caux F, Chosidow O, Phillipon C, et al. Increased serum and blister fluid levels of creatine kinase in patients with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 337-341.
5. Jean-Claude R, Judith PK, Luigi N, and et al. *N Engl J Med* 1993; 333: 1600-1607.
6. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 130(1): 116-117.
7. Moncada B, Delgado C, Quevedo ME, and et al. Abnormal T-cell response in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994; 130(1): 116-117.

8. Bagot M, Charue D, Heslan M, et al. Impaired antigen presentation in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1993; 129(6): 721-727.
9. Bradly WJ, DeBenke D, Crosby DL. Dermatological emergencies. *Am J Emergency Med* 1994; 12(2): 217-237.
10. Laurent B, Oliver C, Guy R, et al. Renal involvement in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1088-1090.
11. Marfatia YS. Stevens-Jonson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994; 130(8): 1073-1074.
12. Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema multiforma major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 6-11.
13. Pasricha JS, Khaitan BK, Shantharaman R, et al. Toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1996; 35 (7): 523-527.
14. Peter OF, Peter M. Erythema multiforme and Toxic epidermal necrolysis. In: *Dermatology in General Medicine* (Fitzpatrick TB, Eisen ZA, Wolff K, et al.) 4<sup>th</sup>edn., Vol. 1. New York: McGraw-Hill, 1993: 585-600.
15. Stables GI, Lever RS. Toxic epidermal necrolysis and systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1993; 128: 357-360.