

## Kronik böbrek hastasında allopurinol kullanımına bağlı TEN olgusu

### TEN case due to allopurinol in chronic kidney disease

Ahu Cerit<sup>1</sup>, Tayfun Arslan<sup>2</sup>, Okan Çalışkan<sup>3</sup>, Ayşe Önal<sup>2</sup>, Aydın Çifci<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>3</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 15.05.2017

Kabul Tarihi: 05.07.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.312753

### Öz

Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu gibi pek çok durumun etiolojisinde en önemli faktör başta antibiyotikler olmak üzere ilaçlardır. Bu klinik tablolar birbirleriyle sıklıkla karışabilir bu da tanıda gecikmelere yol açabilir. Olgumuzda allopürinol kullanımına bağlı toksik epidermal nekroliz düşündük. Yanık ünitesi olan bir merkeze hızlıca sevkini sağlayıp bu merkezdeki tedavisine daha erken başlandığı için tam bir iyileşme ile netice aldığımızdan, bu tür hastalarda erken tanı-tedavinin önemine dikkat çekmek için sunulmaya değer gördük.

**Anahtar Kelimeler:** TEN, allopürinol, kronik böbrek hastalığı

### Abstract

Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome are the most important factors in the etiology of many conditions, especially antibiotics. These clinical tables can often interfere with each other, which can lead to delayed diagnosis. We present toxic epidermal necrolysis due to the use of allopurinol. Since we have provided a center with a burning unit at a rapid rate and started treatment earlier in this center, we have received a complete recovery and we are pleased to offer this kind of treatment to take attention to the importance of early diagnosis and treatment.

**Keywords:** TEN, allopurinol, chronic kidney disease

### Giriş

Günümüzde gerek hekim önerisi ile, gerekse hekim önerisi dışında pek çok ilacın kullanımı giderek artmakta, bu da ilaçlara bağlı çeşitli yan etkilerle daha sık karşılaşmamıza neden olmaktadır. Toksik epidermal nekroliz (TEN), Stevens-Johnson sendromu (SJS) gibi pek çok hastalığın da etiolojisinde en önemli faktör başta antibiyotikler olmak üzere ilaçlardır [1,2].

Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, EM, TEN ve SJS'de lezyonlar genellikle yüz ile gövdenin üst bölümlerinden başlayarak hızla yayılır, ağrının eşlik ettiği döküntü ortaya çıkar, veziküller, büller hızla gelişir, bunlar

kolayca yırtılır ve yerlerinde erode alanlar kalır. Epidermis dekolman nedeniyle buruşmuş görünüm alır. Bu tabloların hepsinde benzer bulgular olabileceğinden dolayı bu durum tanıda zorluk ve gecikmelere yol açmaktadır [3,4].

TEN bu hastalıklar içinde en hızlı ilerleyen ve en ağır klinik tabloya yol açan durumdur. Bu nedenle de erken tanı ve tedavi morbiditeyi ve mortaliteyi azaltmak için çok önemlidir [3,4].

Olgumuzda hızlı tanı koyup yanık ünitesi olan bir merkeze erkenden sevkini sağladığımız için daha kısa süre yatış ve tam bir iyileşme ile netice aldığımızdan, bu tür hastalarda erken tanı-tedavinin önemine dikkat çekmek için vaka takdimine değer gördük.

## Olgu

Sağ bacağında 10 gündür kızarıklık şikayeti ve kontrolsüz hipertansiyonu olan 71 yaşında kadın hasta iç hastalıkları polikliniğinde değerlendirildi, tansiyon regülasyonu ve bacağındaki kızarıklığa yönelik ileri tetkik-tedavi amacıyla kliniğe yatırıldı. Hastanın hipertansiyon nedeni ile allopurinol ve ramipril tablet kullandığı öğrenildi. Geliş kan basıncı: 220/110 mmHg idi. Hastaya İV nitrogliserin infüzyonu başlanarak tansiyonu düşürüldü, ramipril stoplanarak amlodipin oral tablet tedavisi başlandı. Tedavisi sırasında ateşi 38 0C olan ve sağ alt ekstremitesinde kızarıklık, ısı artışı; diğer bacakla çap farkı izlenen hastaya enfeksiyon hastalıkları bölümü tarafından yakın zamanda hastaneye yatış-çıkış öyküsü olduğu ve antibiyotik kullanımını nedeniyle selülit ön tanısı ile piperasilin/tazobactam 3\*4.5 gr/gün İV infüzyon tedavisi başlandı. Dermatoloji tarafından haşlanmış deri sendromu tanısı düşünülen hastanın antibiyotik tedavisi piperasilin/tazobactam 4\*2,25 gr/gün ve daptomisin 1\*350 mg/gün olarak düzenlendi. Tedaviye 2. gün IVIG tedavisi eklendi. Hastanın volüm depleasyonu ve elektrolit imbalansı mevcuttu ve bu durum

sepsise bağlandı. İzole edilen hastanın yatak örtüleri, çarşafı sterilize edilerek kullanıldı ve sık aralıklarla değiştirildi. Gereken bölgeler ıslak antiseptik pansumanlarla korundu. Hastanın fizik muayenesinde gövde 1/2 alt kısmı ve alt ekstremitelerinde ağırlıklı (sağ alt ekstremitede daha belirgin) yaygın eritem ve sağ uyluk lateralinde yaklaşık 10x12 cm, gluteal bölgede 4 cm çaplı pörsük bül izlendi. Nikolsky fenomeni pozitif, mukozalar doğal idi. Bilateral ayak 1. parmak tırnaklarında subungal hiperkeratoz ve plantar bölgelerde skuam izlendi. Eritem %56 ve epidermal ayrışma %5 tespit edildi (Resim 1).



**Resim 1.** Hastanın yaygın büllerinin, eritemli ve epidermal ayrışmaların olduğu bölgelerinin görünümü

**Tablo 1.** \*SCORTEN ölçeğini oluşturan unsurlar ve elde edilecek skora göre tahmini mortalite hızları

Özellikler	Puan	Puan	Mortalite Hızı (%)
Yaş $\geq$ 40	1	0-1	3,2
Eşlik eden malignensi	1	2	12,1
BUN > 28 mg/dL	1	3	35,3
Glukoz > 252 mg/dL	1	4	58,3
Nabız $\geq$ 120 /dk	1	$\geq$ 5	90
Serum bikarbonat düzeyi < 20 mmol/L	1		
Tutulmuş vücut yüzey alanı > %10	1		

\*: Bu ölçeğin hastanın başvurusundan itibaren ilk 24 saatte ve 3. gün kullanılması önerilmektedir. Pediatrik yaş grubundaki değeri henüz tam olarak bilinmemektedir.

Hasta 3. gün tekrar değerlendirildi, eritem %63, epidermal ayrışma %15 idi ve SCORTEN 3 olarak tespit edildi. Hastaya aqua cell yara örtüsü ile pansuman yapıldı. Deri punch biyopsi raporu TEN ile uyumlu idi (Epidermal tabaka tamamen dermisten ayrılmış görünümde olup,

yüzeğe yakın alanlarda damarlar çevresinde ve interstisyel alanda hafif derecede infiltrasyon gösteren lenfositten zengin, arada tek tük eozinofil içeren iltihabi hücre infiltrasyon izlendi. DİF incelemede IgA, IgG, IgM, C3 ve C4 ile spesifik birikim saptanmadı). Hasta yanık ünitesi olan bir dış merkeze sevk edildi.

## Tartışma

TEN'li hastaların %80-95'inde hastalığa sebep olan etken ilaçlardır. Az sayıda vaka, enfeksiyon, aşılama veya graft

versus-host reaksiyonu ile ilişkilidir. Antibiyotiklerden aminopenisilinler, sefalosporinler, kinolonlar, sülfonamidlerden özellikle kotrimoksazol; non-steroid antiinflamatuvarlardan piroksikam, tenoksikam ile klomezanon; antikonvülzanlardan fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, valproik asit; allopürinol ve sistemik steroidler riski arttıran ilaçlardır [1,5-8]. Bizim olgumuzda da literatürlerde belirtildiği gibi allopürinol kullanımı sonrası TEN geliştiği düşünüldü.

Toksik epidermal nekroliz (TEN), Steven-Johnson sendromu (SJS), stafilokoksik haşlanmış deri sendromu mukokütanöz ve sistemik reaksiyonlarla seyretmektedir. Ortak etiyolojik köken, benzer elementer cilt ve mukoza lezyonları bu hastalıkların ayrımını zorlaştırmakta ve kavram karmaşası yaratmaktadır. Bunların ayrımını sağlayacak özgül klinik

ve patolojik kriterler yoktur ve önerilen kriterler de yaygın kabul görmemiştir [1,2]. Olgumuzda biz biyopsi sonucu çıkmadan önce bu tanılardan hangisi olabileceği yönünden tereddütte kaldık. Klinik tablo yerleşmeye başladıkça ön planda TEN düşündük fakat ilk anda tüm bu sistemik tabloların olabileceğini düşünmüştük.

Son yıllarda, Bastuji-Garin ve ark. [3] tarafından TEN için geliştirilen bir ölçek, SCORTEN hastalığın şiddetini ve buna bağlı olarak da mortalite oranını tahmin etmede yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu sınıflandırmada aralarındaki en temel fark, vücut yüzey alan (VYA) yüzdesi olarak belirtilen derideki ayrışmanın oranı oluşturmaktadır ki bu aynı zamanda döküntünün şiddetini de belirlemektedir. İki veya daha fazla mukozal alanın etkilenmesine ek olarak, epidermal ayrışma, VYA'nın %10'undan daha azında ise SJS, %10-30 oranında ise SJS/TEN (geçiş olguları) ve %30'un üzerinde ise TEN olarak kabul edilmektedir. Biz de hastamızda, mukozal tutulum olduğu için EM minor tanısından uzaklaştık ve yukarıdaki yoruma uygun olarak, cilt yüzeyinin %30'dan fazlası tutulduğu için TEN olarak tanılandık.

Hastanın yıllardır kullandığı antihipertansiflerin dışında ilaç kullanmaması, yeni başlanan allopurinol ile semptomları arasında 10 günlük bir periyot bulunması etiyolojik ajanın allopurinol olduğunu düşündürdü. TEN, akut başlangıçlıdır ve bu spektrumdaki en ağır tabloyu temsil etmektedir. Hastalıktan önce 1-3 gün süren öksürük, boğaz ağrısı, gözlerde yanma, artralji görülebilir. Genellikle yüz ile gövdenin üst bölümlerinden başlayarak hızla yayılan ağrılı döküntü ortaya çıkar. Bizim hastamızda ise öksürük, boğaz ağrısı, gözlerde yanma, artralji yoktu ve döküntüler alt ekstremitelerde çıkmıştı. Bu da tanıyı zorlaştırdı ve her klinik tablo ve hastalığın farklı kişilerde farklı seyredebileceğini bize bir kere daha gösterdi.

Sonuç olarak; TEN'li olguların farklı klinik tablolarla gelebileceği, erken tanı hayat kurtarıcı olduğundan değerlendirmenin hızlı yapılıp, SCORTEN skoru  $\geq 3$  olan hastaların yanık merkezlerine transferi, hızlı iyileşme ve düşük mortalite için en önemli noktalar [9-12].

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Makaleyi maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Fritsch PO, Ruiz-Meldonado R. Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis. In- Freedberg IM, Eisen A7 Wolff K (eds) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed, New York. Mc Graw-Hill, 1999: 644-54.

2. Jonzzo JL. Blood vessel-based inflammatory disorders In Moschella SL, Hurley HJ (eds). Dermatology. 3rd ed, Philadelphia WB Saunders 1992:577-93.
3. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993;129 92-6.
4. Assier H, Bastuji-Gann S, Revuz J, Reujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. Arch Dermatol 1995;131:539-43.
5. Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis. II. Current aspects. Clin Dermatol 1993;11:493-500.
6. 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;333:1600-7.
7. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. Neurology 2005;64:1134-8.
8. Akman A, Alpsoy E. Eritema Multiforme, Steven-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu). Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2:6-15.
9. Ghislain PD, Roujeau JC: Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. Dermatol Online J 2002;8:5.
10. McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional bum center. Plast Reconstr Surg 1998;102:1018-22.
11. Kelemen JJ III, Cioffi WG, McManus WF, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Bum center care for patients with toxic epidermal necrolysis. J Am Coll Surg 1995;180:273-8.
12. Revuz J, Penso D, Roujeau J-C, et al. Toxic epidermal necrolysis:clinical findings and prognosis factors in 87 patients. Arch Dermatol 1987;123:1160-5.

Sorumlu Yazar: Ahu Cerit, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenişehir-Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

E-mail: ahucrt@gmail.com