

## Profilaktik Anti Epileptik Kullanımı Sonrası Gelişen Toksik Epidermal Nekrolizis

### *Toxic Epidermal Necrolysis After Prophylactic Antibiotic Use*

Murat Altaş<sup>1</sup>, Mustafa Aras<sup>1</sup>, Atila Yılmaz<sup>1</sup>, Gökhan Sarıkaya<sup>2</sup>, Boran Urfalı<sup>1</sup>,  
Yurdal Serarslan<sup>1</sup>, Nebi Yılmaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Hatay

<sup>2</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Hatay

#### Özet:

Toksik epidermal nekroliz (TEN) ya da Lyell sendromu, derinin tüm tabakalarını içine alan yaygın epidermal eksfoliasyon, ateş, konjonktivit, rinit, öksürük, boğaz ağrısı, miyalji ve mukozal membran tutulumu ile karakterize idiosinkrazik sistemik bir hastalıktır. TEN gelişiminin en sık nedeni ilaçlardır. Tanı konulduktan sonra, tedavide sebep olan ilaç kesilmeli ve destek tedavisi verilmelidir. Antiepileptikler nöroşirurji pratiğinde profilaktik olarak sık kullanılan ve kullanımında halen ortak bir görüşün sağlanmadığı ilaçlardır. Burada profilaktik olarak kullanılan fenitoinen kısa bir süre sonra TEN gelişen 51 yaşında bayan hasta sunularak nöroşirurji pratiğinde profilaktik antiepileptik kullanımı vurgulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Fenitoin, toksik epidermal nekrolizis, antikonvulsanlar, ilaç yan etkisi.

#### Abstract:

Toxic epidermal necrolysis (TEN) or Lyell Syndrome is an idiosyncratic systemic disease, characterized by generalized epidermal exfoliation including all layers of skin, fever, conjunctivitis, rhinitis, cough, sore throat, myalgia and mucosal membrane involvement. Drugs are the most common cause of TEN. After the diagnosis is established, for treatment the causative agent should be discontinued and supportive care should be provided. Antiepileptic drugs are commonly used in neurosurgery clinics although there is still no consensus on its use. Here we report a 51 year old female patient who developed TEN shortly after prophylactic use of phenytoin with the emphasis of prophylactic antiepileptic use.

**Key Words:** Phenytoin, toxic epidermal necrolysis, anticonvulsants, drug side effects.

#### Giriş

Antiepileptik ilaçların yan etkileri ciddi cilt lezyonları ile ilişkilidir. Bu ilaçların yan etkilerinden olan Toksik epidermal nekrolizis (TEN) nadir olarak gözlenen bir sendromdur (yılda 0.4-6/1.000.000). Ancak belirgin mortalite ve morbiditesi mevcuttur (%30-60) (1,2). TEN' de yüksek ateş, makülopapüler döküntüler, büllöz deri reaksiyonları ve sistemik organ tutulumları görülür. Stevens Johnsons sendromundan farklı olarak total vücut yüzey alanının %30'undan fazlasını tutar ve daha kötü seyreder. TEN, eritem ve

Email: draltasmurat@yahoo.com

grip benzeri semptomlar ile başlar ve büllöz, epidermal, tam kat nekrolizis ve soyulma ile seyreder (Nikolsky belirtisi). Müköz membranlar sıklıkla etkilendir. Kısa süreli bazı ilaçların kullanımında da (Co-trimaksazole, aminopenisilinler, kinolonlar, sefalosporinler) bu sendrom görülebilmektedir ve tedavinin ilk 2 ayı ise riskin en yüksek olduğu periyottur (3,4). Bu sendromun fenitoin kullanımının yan etkisi olarak görülme ihtimali ancak uzun süreli antiepileptik (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, lamotrogine) kullanımlarında görülebilmektedir. Biz bu olguda profilaktik olarak kullanılan fenitoinen kısa bir zaman sonra TEN gelişmesi beraberinde sis-

temik enfeksiyona sekonder hidrosefali gelişmesini,  
komplikasyonları ve tedaviyi tartıştık.

### OLGU

51 yaşında kadın hasta, yaklaşık 2 ay önce intrakraniyal kitle nedeniyle opere edilmiş, profilaktik olarak günlük 300 mg fenitoin başlanmış ilaç kullanımının 27. gününde hasta tüm vücudunu kaplayan yoğun cilt lezyonları, makülopapüler döküntüler, erüpsiyonlar ve büllöz lezyonlar (Şekil 1) sebebiyle TEN tanısı ile yatırılarak tedavi edilmeye başlandı. Fizik muayenede ateş 38 C<sup>°</sup>, tansiyon 120/80 mmHg, laboratuvar bulgularında WBC: 5.23, Hb: 11, Hct: 32.7, diğer laboratuvar bulguları normal sınırlarda idi. Hastada kısa sürede solunum sıkıntısı genel durum bozukluğu tüm vücudun %80-90'ında ciddi cilt lezyonları ve buna bağlı gelişen pseudomonas ve acinetobakter enfeksiyonları gözlemlendi (Şekil 2). Takibi sırasında hidrosefali gelişen hastaya acil koşullarda eksternal ventriküler drenaj sistemi takıldı. Ciltten alınan kültürlerde üreme olmamasının ardından ventriküloperitoneal şant sistemi takıldı. Cilt lezyonları tedavi olan hasta taburcu edildi (Şekil 3).



Şekil 1: Vücudu kaplayan yoğun cilt lezyonları, makülopapüler döküntüler, erüpsiyonlar

### TARTIŞMA

Son 20 yılda TEN gelişimi, özellikle primer veya metastatik beyin tümörü nedeniyle radyoterapi almış ve antikonvülzan kullanan olgularda bildirilmiştir. Buna rağmen bu sendromun fizyopatolojisi bilinmemektedir. Bu konuda bir çok hipotez öne sürülmüştür. Bu hipotezlerden ilki; antiepileptiklerin toksik metabolitlerinin eliminasyonundan sorumlu bir enzim olan epoksid hidroksilaz eksikliğidir. İkinci hipotez ise T lenfosit supresyonudur. Hastalık bu nedenle allerjik ve otoimmün sayılabilmektedir (5).



Şekil 2: Ciddi cilt lezyonları ve büllöz lezyonlar



Şekil 3: Tedaviyle azalan cilt lezyonları

İyonizan radyasyonun, TEN oluşmasını uyaran lokal faktör olabileceği bildirilmektedir. Oysa, sadece radyoterapi (RT) uygulanan hastaların hiçbirisinde TEN gelişmemiş olması, radyasyonun etken değil, destek faktör olabileceği görüşünü desteklemektedir (6,7).

**Anti Epileptik Kullanımı Sonrası Toksik Epidermal Nekrolizis**  
*Toxic Epidermal Necrolysis After Antiepileptic Use*

Redondo ve ark., (8) radyasyona bağlı olarak tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) gibi bazı sitokinlerin üretimindeki artışın, T lenfositleri uyararak yoluyla immün reaksiyonu tetiklediğini savunmaktadır. Ayrıca, RT'nin dokuda yarattığı değişikliklerin, antijen olarak algılanabileceği de belirtilmektedir. Bir başka görüşe göre radyasyon, hipotalamopituitar yolakta cilt reaksiyonunu uyarıcı etki yaratmaktadır.

Toksik epidermal nekrolizis genelde tedavinin ilk 4 haftası içinde görülebilmesiyle birlikte 8 haftaya kadarda uzayabilmektedir. Mortalite oranları %60 olarak bildirilmiştir. Ölüm nedenleri arasında sıvı elektolit bozulmaları ve sepsis sayılabilir. Geç dönem sekeller arasında ise ciltte depigmentasyon, entropion ve alopesi sayılabilir. Olguların %20-40'ında ise ciddi göz bulguları tespit edilebilmektedir. Bizim olgumuzda da kornea laserasyonu nedeniyle her iki gözde tama yakın görme kaybı bulunmaktaydı.

Tedavi sorumlu ilacın tesbiti ve kesilmesine ek olarak semptomatik tedaviler, topikal tedaviler ve sistemik tedaviler başlığı altında incelenebilir. Sorumlu ilacın en kısa sürede kesilmesi önerilse de kesildikten sonra dahi bazı hastalarda lezyon artışı ve yeni lezyon çıkışı olabilmektedir. Semptomatik tedavi genel olarak yanık hastalarının bakımıyla aynıdır ancak tam olarak yanık hastası olarak kabul edilmemeleri gerekir. Topikal tedavide lokal koruma ve antibakteriyel etkinlik sağlayan konservatif yaklaşım önerilmektedir. Sistemik tedavi başlığı altında üzerinde çok tartışma bulunan sistemik steroidler, intravenöz immünglobulinler ve plazmaferez, siklofosamid, siklosporin, anti TNF-alfa, N-asetil sistein, talidomid gibi immünmodulator ajanlar bulunmaktadır. Aslında, TEN'de etkinliği bilinen en kesin tedavi iyi yapılacak destek tedavisidir (2,3).

Sorgulanması gereken asıl önemli konu, nöroşirurji pratiğinde sıklıkla profilaktik olarak kullandığımız antiepileptiklerin bu kadar ciddi yan etkileri olmasına rağmen kullanım konusunda bir konsensus sağlanamamış olmasıdır. Literatüre baktığımızda Temkin ve ark. 404 post travmatik hastada profilaktik anti epileptik kullanımının geç dönemde etkinliğinin olmadığını bildirmişlerdir (9). Young ve ark., 244 posttravmatik olguda erken ve geç dönemde antiepileptik kullanımının etkinliğinin olmadığını bildirmişlerdir (10). Sirven ve ark. 1996-2004 yılları arasında tümör nedeniyle profilaktik antiepileptik kulla-

nımıyla ilgili 17 makale seçmiş ve sonuçları değerlendirmişlerdir. Sonuçta sadece nöbet öyküsü olan hastalarda antiepileptik kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır (11). Anevrizma cerrahisi nedeniyle profilaktik antiepileptik kullanımıyla ilgili yapılan geniş bir çalışmada rüptüre, unrüptüre ve çalışma grubunda sırasıyla epilepsi gelişme oranı % 4.5, % 6.9, % 5.4 olarak bildirilmiştir ve sonuçta istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır (12).

### SONUÇ

Anti epileptik ilaçlar TEN oluşturma riski taşımaktadır ve radyoterapinin bu etkiyi potansiyalize ettiği düşünülmektedir. TEN morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir reaksiyon olduğu için tanı konduğu anda ilacın kesilmesi ve tedaviye acil olarak başlanması gerekmektedir. Ancak asıl önemli olan Nöroşirurji pratiğinde artık profilaktik antiepileptik kullanımının sorgulanması ve bu konuda bir konsensus sağlanmasıdır.

### KAYNAKLAR

- 1.Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med. 1994; 331:1272-85.
- 2.Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med. 1995; 333:1600-7.
- 3.Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. Lancet. 1999;353:2190-4.
- 4.Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. Neurology. 2005;64: 1134-8.
- 5.Scheinfeld N. Phenytoin in cutaneous medicine: its uses, mechanisms and side effects. Dermatol Online J. 2003;9:6.
- 6.Cockey GH, Amann ST, Reents SB, Lynch JW Jr. Stevens- Johnson syndrome resulting from whole-brain radiation and phenytoin. Am J Clin Oncol. 1996;19:32-4.

7. Duncan KO, Tigelaar RE, Bologna JL. Stevens-Johnson syndrome limited to multiple sites of radiation therapy in a patient receiving phenobarbital. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40(3):493-6.
8. Redondo P, Vicente J, Espana A, et al. Photo-induced toxic epidermal necrolysis caused by clobazam. *Br J Dermatol* 1996 ;135(6):999-1002.
9. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990; 323:497–502.
10. Young B, Rapp RP, Norton JA, et al. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late post-traumatic seizures. *J Neurosurg* 1983 ; 58:236–41
11. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1489-94
12. Baker CJ, Prestigiacomo CJ, Solomon RA. Short-term perioperative anticonvulsant prophylaxis for the surgical treatment of low-risk patients with intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1995 ;37:863-70