

TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZİS BENZERİ BÜLLÖZ CİLT REAKSİYONU: BİR OTOPSİ OLGUSU

Hüseyin Eş, Murat Nihat Arslan, Gülhan Yağmur, Ferah Anık Karayel

Adalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu, İstanbul, Türkiye

Alındı: 20.03.2014 / Kabul: 04.11.2014

Sorumlu Yazar: Hüseyin Eş
Adalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu, İstanbul, Türkiye, e-posta: drhuseyines55@gmail.com

ÖZET

Toksik epidermal nekrolizis epidermin dermisten ayrılması ile karakterize bir durumdur. Deride maküler lezyonların üzerinde vezikül ile bül oluşumu izlenir ve bunlar kolayca yırtılarak yerlerinde erode alanlar kalır. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte toksik epidermal nekrolizis genellikle ilaçlara daha az sıklıkla da hepatit, mikoplazma, varisella, herpes, Escherichia coli septisemine bağlı gelişir. Antibiyotikler, antikonvülzan ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar etiyolojide en sık karşılaşılan ilaçlardır. Mortalitesi yüksek bir tablo olup çeşitli yayınlarda %20-60 arasında olduğu bildirilmiştir. En sık ölüm nedeni sepsis ve buna bağlı olarak gelişen akciğer tutulumudur. Ölüme neden olan sepsisten sorumlu mikrobiyal ajanlar genellikle Enterococcus spp, Acinetobacter spp, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aurigonasadır.

40 yaşında erkek olgu, bilinci kapalı bir şekilde 112 ambulansı ile hastaneye getirilmiş ve gelişen kardiyak arrest nedeniyle yoğun bakım servisinde takip edilmeye başlanmıştır. 1 haftalık takip sonrasında ölümü nedeniyle kesin ölüm sebebinin tespiti için otopsiye gönderilmiştir.

Olgunun dış muayenesinde sakral ve gluteal bölgede bası yaraları, göğüs ve sırt bölgeleri hariç tüm vücutta yer yer epidermal büller ve büllerin patlamasına bağlı tabanı hiperemik yer yer mor kırmızı renk değişikliği olan epidermal soyulmalar izlenmiştir. İç muayenede göğüs boşluklarında ve karında kirli sarı renkte mayı boşaltıldı. Trakea, özefagus alt kısmı ve omentum enfekte görünümde izlenmiştir. Histopatolojik incelemede akciğerde taze lobuler pnömoni, bronşit, ince ve kalın bağırsaklarda şiddetli aktif enterit, kolit görülmüştür. Yapılan toksikolojik incelemede kanda 78,4ng/ml

Pentobarbital, 169ng/ml Thiopental, Pheniramine, Ranitidine, Metoclopramid tespit edilmiştir. Mikrobiyolojik örneklerde kanda ve beyin omurilik sıvısında E. coli, Enterococcus faecium, akciğerde E. coli, Candida albicans, dalak ve karaciğerde E. coli, batin sıvısında E. coli, Proteus spp, bül sıvısında E. coli, Enterococcus faecium ürettiği görülmüş olup prokalsitonin düzeyi 2,26ng/ml bulunmuştur. Olgunun ölüm sebebi yaygın sistemik enfeksiyon olarak düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Toksik Epidermal Nekrolizis, Escherichia coli, sepsis, otopsi

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS LIKE BULLOUS SKIN REACTION: AN AUTOPSY CASE

Hüseyin Eş, Murat Nihat Arslan, Gülhan Yağmur, Ferah Anık Karayel

The Council of Forensic Medicine, The Ministry of Justice, Istanbul, Turkey

Received: March 20, 2014 / Accepted: November 14, 2014

Correspondence to: Hüseyin Eş
The Council of Forensic Medicine, The Ministry of Justice, Istanbul, Turkey, e-posta: drhuseyines55@gmail.com

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is characterized by detachment of epidermis from underlying dermis. Vesicular and bullous lesions arise on macules. These lesions rupture easily and eroding lesions remain. Pathogenesis of TEN is not fully clear yet but in general some medications, hepatitis, septicemias of Mycoplasma, Varicella, Herpes, Escherichia coli infections are suspected. Antibiotics, anti-convulsant drugs or nonsteroidal anti-inflammatory drugs are most commonly involved drugs. In some publications mortality rate reported as between 20 and 60 per cent. Most common cause of death is sepsis and subsequent pulmonary involvement in TEN. Enterococcus spp, Acinetobacter spp, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aurigonas are most common causes of sepsis in those cases.

A forty year-old man, transported to the hospital in unconscious state without any medical or judicial an-

tecedent and followed in intensive care unit because of cardiac arrest. After one week follow-up patient died and referred to the Council of Forensic Medicine

There were widespread (except chest and back) epidermal bullous lesions and concomitant ruptured bullae with hyperemic and purple-colored underlying tissue. During autopsy there were yellow effusions in chest and abdominal cavity.

Lower segments of trachea and esophagus and greater omentum had infective appearance. On the histopathological examination of lungs lobular pneumonia and bronchitis were detected. Severe active enteritis and colitis were detected on small intestine and bowel specimens. On the toxicological screening of blood, 78.4ng/ml Pentobarbital, 169ng/ml Thiopental; Pheniramine, Ranitidine and Metoclopramide were detected. On postmortem microbiological study of blood and cerebrospinal fluid E. coli, Enterococcus faecium; at the

lung tissue E. coli, Candida albicans; on the splenic tissue E. coli were colonized. On the microbiological study of abdominal effusion E. coli and Proteus spp were colonized and on bullae fluid E. coli and Enterococcus faecium were colonized. Serum Procalcitonin level was 2.26ng/ml. Cause of death determined as widespread systemic infection.

Key words: Toxic Epidermal Necrolysis, Escherichia coli, sepsis, autopsy

GİRİŞ

Toksik epidermal nekrolizis (TEN) epiderminin dermisten ayrılması ile karakterize bir durumdur. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte toksik epidermal nekrolizis genellikle ilaçlara daha az sıklıkla hepatit, mikoplazma, varisella, herpes, Escherichia coli sepsisine bağlı gelişir [1]. Antibiyotikler, anti-konvülzan ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar etiyolojide en sık karşılaşılan ilaçlardır [2]. Bu çalışmada literatürde nadir görülen toksik epidermal nekrolizis benzeri büllöz cilt reaksiyonu görülen olgunun histopatolojik, mikrobiyolojik ve toksikolojik analizlerle birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

OLGU

Kırk yaşında erkek olgu, nedeni bilinmeyen bir şekilde bilinci kapalı olarak 112 ambulansı ile hastaneye getirilmiş ve gelişen kardiyak arrest nedeniyle yapılan yeniden canlandırma sonrasında yoğun bakım servisinde mekanik ventilatör desteği ile takip edilmeye başlanmıştır. Bir hafta süresince bilinci açılmayan ve sürekli olarak mekanik ventilatör desteğinde takip edilen hasta, bu takibin 7. gününde ölmüş olup, kesin ölüm sebebinin tespiti için Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesine gönderilmiştir.

Otopside, olgunun dış muayenesinde sakral ve gluteal bölgede bası yaraları, göğüs ve sırt bölgeleri hariç tüm vücutta yer



Resim 1: Epidermal büller ve büllerin patlamasına bağlı tabanı hiperemik soyulma



Resim 2: Epidermal büller ve büllerin patlamasına bağlı tabanı hiperemik soyulma

yer epidermal büller ve büllerin patlamasına bağlı tabanı hiperemik yer yer mor kırmızı renk değişikliği olan epidermal soyulmalar (Resim 1,2) görüldü. Bu bulgulara ek olarak her iki diz şiş olarak izlendi.

İç muayenede göğüs boşluklarında ve karında kirli sarı renkte mayi tespit edildi. Organların incelenmesinde;

- Kalp ağırlığı normal sınırlarda bulundu, koroner arterlerde hafif derecede daraltıcı aterosklerotik plakları izlendi. Kalpte ölüm

nedeni ile ilişkilendirilebilecek herhangi bir makroskobik bulgu izlenmedi.

- Akciğerlerin makroskobik incelenmesinde kıvamda sertleşme ve lob aralarında subplevral peteşial kanamalar izlendi.

- Trakea ve ana bronşlar yeşil yapışkan mayi ile sıvalı olup, özefagusta özellikle alt 1/3 de koyu yeşil renkte enfekte görünüm izlendi.

- Omentum enfekte görünümde bulundu.

- Bağırsaklarda kırmızı renkli değişiklik izlendi.

- Diğer batin organlarında ölüm ile ilişkilendirilebilecek herhangi bir makroskobik patolojik bulgu izlenmedi.

Histopatolojik incelemede myokardda hipertrofi bulguları, hafif perivasküler fibrozis, hiperemi, akciğerde taze lobuler pnömoni (Resim 3), bronşit, ince ve kalın bağırsaklarda şiddetli aktif enterit, kolit (Resim 4) görülmüştür.

Yapılan toksikolojik incelemede kanda 78,4ng/ml Pentobarbital, 169ng/ml Thiopental, Pheniramine, Ranitidine, Metoclopramid tespit edilmiştir.

Mikrobiyolojik örneklerde kanda ve beyin omurilik sıvısında Escherichia coli, Enterococcus faecium, akciğerde Escherichia coli, Candida albicans, dalak ve karaciğerde Escherichia coli, Proteus sp., bül sıvısında Escherichia coli, Enterococcus faecium ürediği görülmüş olup prokalsitonin düzeyi 2,26ng/ml bulunmuştur. Yapılan mikroskobik incelemelerde akciğer dokusunda gram boyamada az lökosit, bol maya hücresi ve az gram negatif basil, dalak ve karaciğer dokusunda az gram negatif basil görülmüştür.

Bu bulgular ile olgunun ölüm sebebi yaygın sistemik enfeksiyon olarak düşünülmüştür.

TARTIŞMA

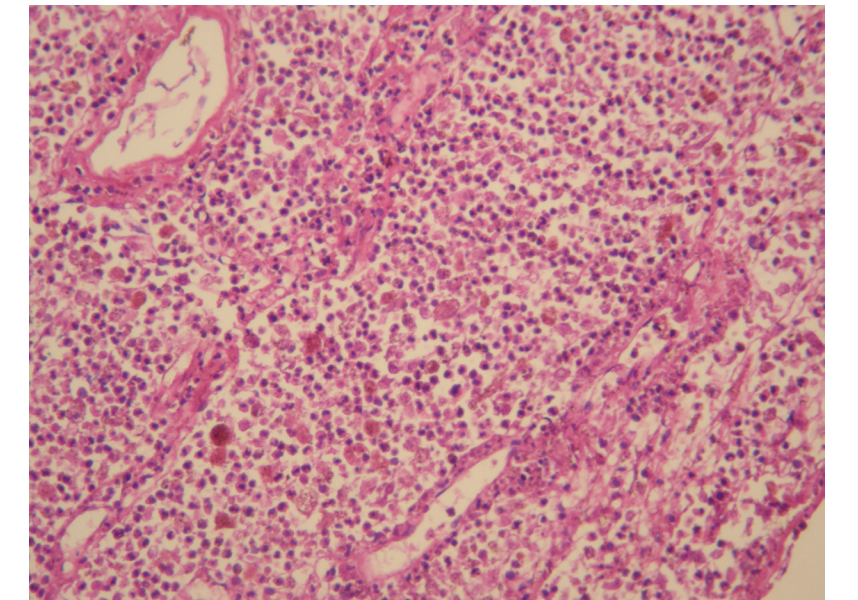
Toksik epidermal nekrolizis, epiderminin %30 oranından fazla oranda vücut yüzeyinden ayrışması ile karakterize bir durum olup, %10'un altındaki ayrışma oranları Stevens-Johnson Sendromu (SJS) olarak tanımlanmaktadır [1,2]. TEN ilk olarak 1956 yılında Alan Lyell tarafından tanımlanmıştır ve Lyell Sendromu olarak da isimlendirilmektedir [3,4]. TEN, cilt ve mukozal yüzeyleri etkilemekte olup, hızlı gelişen vezikül ve büller ile karakterizedir [5,6].

Literatürde TEN'in HLA ile ilişkili immün reaksiyon sonucu olduğuna dair bildiriler bulunmaktadır [7-9]. Le Cleach ve ark. 2000 yılında yayınlanan çalışmalarında ve Nassif ve ark. 2002 yılında bildirdikleri olguda bül sıvısı içerisinde lenfosit ağırlık-

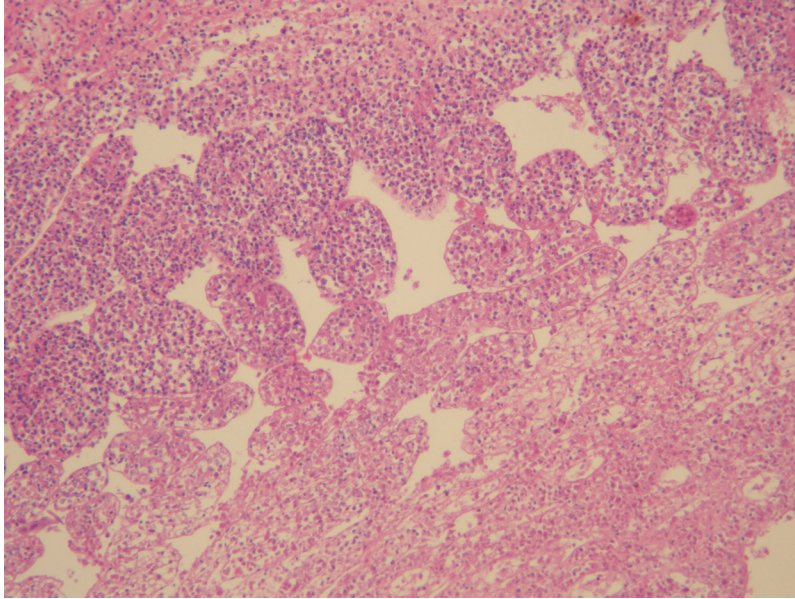
lı hücresel dağılım bulunduğunu bildirmişlerdir. T lenfositleri arasında da en sık CD3+ ve CD8+ ağırlıklı oldukları bildirilmiştir [10,11].

Literatürde bildirilen olguların çoğunluğu çeşitli ilaçların kullanımı nedeniyle gelişen reaksiyonlara bağlanmıştır [2,6-8,12]. Antibiyotikler (özellikle sülfonamidler, aminopenisilinler), antikonvülzanlar, nonsteroidal anti inflammatuar ilaçlar (NSAİİ), kemoterapötikler ve salisilat başlıca sorumlu tutulan ilaçlardır [1,5,8,12,13]. İlaçlar dışındaki diğer nedenler olarak malign hastalıklar, graft-versus host hastalığı, çeşitli virüsler ve Mycoplasma pneumoniae gibi etkenlerle oluşmuş enfeksiyonlar gösterilmiştir [1].

Olgumuzun dış muayenesinde yaygın büller saptanması, mak-



Resim 3: Akciğerde pnömoni alanı (HEx20)

**Resim 4:** Bağırsakta kolit alanı (HEx20)

roskobik ve mikroskobik incelemede akciğerde, peritonda ve bağırsaklarda enfeksiyon bulgularının olması, mikrobiyolojik incelemede de yaygın *Escherichia coli* üremesi tespit edilmiş olması ile olgunun *Escherichia coli* ile birlikte gelişen TEN olduğu düşünüldü. Plaut ve ark. 1972 yılında *Escherichia coli* bakteriemisi ile TEN birlikteliği bulunan ve ölümle sonuçlanmış bir olgu bildirmişlerdir (14).

Yapılan çalışmalarda TEN'in mortalite riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (9,15). Sekula ve ark. 2013 yılında yayımlanan çalışmalarında TEN ve SJS klinik bulgularının ilk görüldüğü andan sonraki bir yıl içerisindeki mortalite oranının %34 olduğunu bildirmişlerdir (16). Yapılan diğer çalışmalarda ise mortalite %20-60 arasında değişmektedir (2,5,17). Mortalite için risk fak-

törleri olarak da yaş, cilt reaksiyonunun şiddeti, kişide mevcut malignite olması, ciddi böbrek ve karaciğer hastalıklarının bulunması, kişide mevcut bir enfeksiyon hastalığı olması ya da sepsis varlığı olarak gösterilmiştir (15,16). Bu doğrultuda olgumuzun ölümünde birincil nedenin altta yatan bir *Escherichia coli* sepsisi olduğu düşünülmektedir.

TEN ve SJS için prognozun ciddiyetini belirlemede SCORETEN skorlaması kullanılmaktadır. Buna göre yaşın 40'ın üzerinde olması, malignite olması, epidermal soyulmanın %10'un üzerinde olması, serum üre düzeyinin 10mmol/L'nin üzerinde olması, serum glikozunun 14mmol/L'nin üzerinde olması, bikarbonat düzeyinin 20mmol/L'nin üzerinde olması ve 120/dakikadan daha hızlı bir taşikar-

di olması kriterlerinin her birine birer puan verilmektedir. Bu puanlama sonucunda skorun 5'in üzerinde olması %90 mortalite riskini göstermektedir (18,19).

TEN'in ayırıcı tanısında eritema multiforme, büllöz dermatitler (yanıklar, ödematöz eritoderma, otoimmün büllöz hastalıklar, Stafilokokal soyulmuş cilt sendromu), ekfoliyatif dermatit başta gelen hastalıklardır (20). Otopsi pratiğinde otopsi öncesi klinik takip belgelerinin, laboratuvar sonuçlarının ayrıntılı incelenmesi, otopsi öncesi dış muayenede epidermis tutulumunun yaygınlığının belirlenmesi, otopside mikrobiyolojik ve serolojik inceleme için bül sıvısı, seröz sıvılar, kan, beyin omurilik sıvısı örnekleri ile iç organlardan örnekler alınması, etken olabilecek ilaçlara yönelik toksikolojik inceleme yapılması, etkilenmiş cilt katmanlarından histopatolojik inceleme için örnekler alınması bu hastalıkların ayırıcı tanısı için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int* 2007;56(4):419-25.
2. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau JC, Flahault A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2007;128(1):35-44.
3. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68(11):355-61.
4. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): A reappraisal. *Br J Dermatol* 1979;100(1):69-86.
5. Gravante G, Delogu D, Marianetti M, Trombetta M, Esposito G, Montone A. Toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: 11-years experience and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11(2):119-27.
6. Tezer H, Devrim İ, Kara A, Cengiz AB, Seçmeer G. Adolesan kız hastada antibiyotik ilişkili toksik epidermal nekrolizis ve intravenöz immünglobülin tedavisi. *Cocuk Sag Hast Derg* 2007;50(4):254-8.
7. Yalcin AD, Karakas AA, Soykan G, Gorkzynski RM, Sezer C, Bisgin A, et al. A case of Toxic Epidermal Necrolysis with diverse etiologies: successful treatment with intravenous immunoglobulin and pulse prednisolone and effects on sTRAIL and sCD200 levels. *Clin Lab* 2013;5(6):1-5.
8. Lee H-Y, Chung W-H. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13(4):330-6.
9. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005;153(2):241-53.
10. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, Bensussan A, Roujeau JC. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol* 2000;119(1):225-30.
11. Nassif A, Bensussan A, Dorothée G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, Boumsell L, Roujeau JC. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002;118(4):728-33.
12. Cohen S, Billig A, Ad-El D. Ceftriaxone-induced toxic epidermal necrolysis mimicking burn injury: a case report. *J Med Case Reports* 2009;3(1):9323.
13. Roujeau J-C, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F, Mockenhaupt M, Paoletti C, Shapiro S, Shear N, Schöpf E, Kaufman DW. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333(24):1600-8.
14. Plaut ME, Mirani M. Toxic epidermal necrolysis due to e coli. *JAMA* 1972;219(12):1629-32.
15. Ducic I, Shalom A, Rising W, Nagamoto K, Munster AM. Outcome of patients with toxic epidermal necrolysis syndrome revisited. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(3):768-73.
16. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, Kardaun S, Sidoroff A, Liss Y, Schumacher M, Roujeau JC. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013;133(5):1197-204.
17. Güneş A, Yolbaş İ, Kelekçi S, Yel S, Şahin C, Ece A. Successful management of a patient with toxic epidermal necrolysis by high dose intravenous immunoglobulin. *J Clin Exp Invest* 2013;4(4):503-505.
18. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5(1):39.
19. Das S, Roy AK, Biswas I. A six-month prospective study to find out the treatment outcome, prognosis and offending drugs in toxic epidermal necrolysis from an urban institution in Kolkata. *Indian J Dermatol* 2013;58(3):191-3.
20. Bachot N, Roujeau J-C. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(8):561-72.