

# Fenitoin Alan Bir Hastada Gelişen Toksik Epidermal Nekroliz

## Toxic Epidermal Necrolysis- Induced By Phenytoin: Case Report

Dr. Güray DEMİR,<sup>a</sup>  
Dr. Gülay AŞIK EREN,<sup>a</sup>  
Dr. Yasemin KIZANLIK,<sup>a</sup>  
Dr. Ebru YAVUZ,<sup>a</sup>  
Dr. Zafer ÇUKUROVA,<sup>a</sup>  
Dr. Gülsüm Oya HERGÜNSEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Geliş Tarihi/Received: 08.05.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.06.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Güray DEMİR  
Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
İSTANBUL  
guraydemir@hotmail.com

**ÖZET** Lyell Hastalığı olarak bilinen Toksik Epidermal Nekroliz (TEN), sıklıkla ilaçlara bağlı gelişen akut ilerleyen ve mortal seyirli bir deri reaksiyonudur. Oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sorumlu tutulan ilaçlar arasında sülfanamidler, antiepileptikler, non-steroid antiinflatuar ajanlar ve allopurinol ön plana çıkmaktadır. TEN seyrek görülen klinik bir tablo olmasına karşılık, mortalitesi yüksektir. Bu olgu sunumunda, intrakranial kitle nedeni ile opere edilip operasyon sonrası mekanik ventilasyon desteği, yakın takip ve tedavi amacı ile yoğun bakım ünitemizde takip edilen 70 yaşındaki kadın hastada fenitoin kullanımına bağlı gelişen Toksik Epidermal Nekroliz olgusu tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Toksik epidermal nekroliz, fenitoin, intravenöz immunglobülin

**ABSTRACT** TEN, also known as Lyell disease is a life-threatening dermatological reaction that is frequently induced by a reaction to medications and has an acute progress. Pathogenesis is not clear. The drugs most often implicated in TEN are sulphonamides, antiepileptics, non-steroid anti-inflammatory drugs and allopurinol. Although TEN is a rare clinical condition, mortality rate is high. In this study we have presented a 70 year old woman patient with TEN induced by Phenytoin. The patient had been operated for intracranial mass and managed in intensive care unit for mechanical ventilation support, close follow up and treatment postoperatively.

**Key Words:** Toxic epidermal necrolysis, phenytoin, intravenous immunoglobulin

**Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2008;6:155-158**

Lyell Hastalığı olarak da bilinen Toksik Epidermal Nekroliz (TEN), yaygın epidermal nekroliz ile karakterize bir deri reaksiyonudur.<sup>1-3</sup> Sıklıkla ilaçlara bağlı gelişen, akut ilerleyen ve mortal seyirli bir reaksiyondur. İlaçlar dışında, kızamık, varisella, herpes zoster, herpes simpleks, E.coli, aspergillus, M.pnomonia gibi enfeksiyon ajanları, aşular, malign hastalıklar, karbonmonoksit buharı ve radyoterapi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>4</sup> Oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber alerjik veya otoimmün olduğu kabul edilmektedir. Anormal ilaç metabolizması sonucu hücre aracıli immün anormallik veya bazı vücut proteinlerinin ilaç alımı sonucu antijenik özellik kazanması ve bu proteinlere karşı oluşan otoantikorlar aracılığı ile oluştuğu ileri sürülmektedir. En çok kabul edilen görüş FAS ligand aracılı apoptoz yoludur. Keratositlerden fazla miktarda eksprese edilen fas ligandı ile etkileşime geçen FAS+ immün hücreler keratosit apoptoz

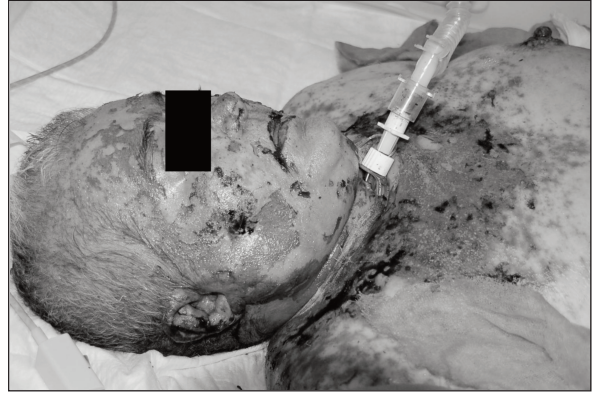
zunu indüklemektedirler.<sup>5,6</sup> Sorumlu tutulan ilaçlar arasında sülfanamidler, antiepileptikler, non-steroid antiinflatuar ajanlar ve allopurinol ön plana çıkmaktadır.<sup>4,7,8</sup> TEN seyrek görünen klinik bir durumdur, erişkinde sıklığı milyonda 1-1.4 kadardır.<sup>4</sup> Seyrek görünmesine karşılık mortalitesi yüksektir. Çeşitli çalışmalarda mortalitesinin % 30 ile % 60 arasında değiştiği bildirilmiştir.<sup>9</sup> Bu hastaların steril koşullarda yanık ünitelerinde tedavisi önerilmektedir.<sup>10</sup> Tedavide ilk öneri etken olan ilacın kesilmesidir. İlacın kesilmesi yeterli olmadığından tedaviye sistemik steroidler, plazmaferez, siklosporin, talidomid, pentoksifilin, siklofosamid ve granulosit koloni stimüle edici faktör ve son zamanlarda İntravenöz immünglobulin (İVİG) tedavileri de eklenmektedir.<sup>6,11,12-15</sup> Sistemik steroid kullanımı ile ilgili karşıt görüşler vardır. Bazı çalışmalarda steroid kullanımının prognozu olumlu etkilediği savunulmuştur.<sup>11</sup> Fakat bir yanık ünitesinde yapılan çalışmada mortalitenin steroid kullanımı ile %33'den %66'a yükseldiği gösterilmiştir.<sup>20</sup>

Bu olgu sunumunda, intrakranial kitle nedeni ile opere edilen 70 yaşındaki bir kadın hastada, operasyon sonrası yoğun bakım ünitemizde takibi sırasında fenitoin kullanımına bağlı gelişen Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) olgusu tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

70 yaşındaki kadın hasta intrakranial kitle nedeni ile opere edildikten sonra mekanik ventilasyon desteği, yakın takip ve tedavi amacı ile yoğun bakım ünitemize alındı. İntrakranial kitle eksizyonuna bağlı olarak bilinci kapalı hastada, sağ santral fasial paralizi sol hemipleji oluştu. Hastaya operasyon sonrası 3. günde epilepsi gelişmesi üzerine intravenöz olarak 2x125 mg dozda fenitoin tedavisi başlandı. Enteral beslenme ve mekanik ventilasyon sürelerinin uzaması üzerine hastaya perkütan endoskopik gastrotomi ve perkütan teknik ile trakeostomi açıldı. Takibin 30. gününde fenitoin tedavisi i.v formdan PEG'den verilmek üzere 3x100 mg tablet forma geçildi. Fenitoin tedavisinin 33. gününde baş ve boyun bölgesinden başlamak üzere hızla yayılım gösteren ve gövde, tüm sırt bölgesi, üst extremitenin büyük bir kısmı, gluteal bölge, genital bölge ve alt extremitenin proksimal kısımlarında eritematöz lezyonlar

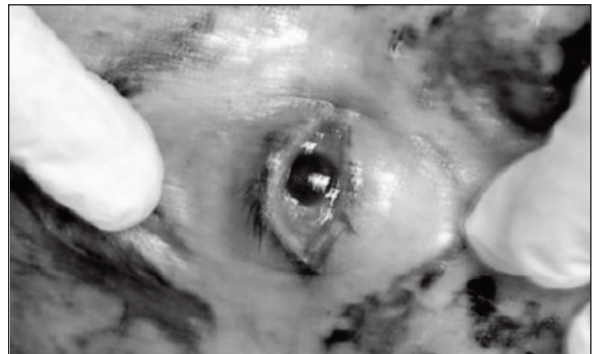
oluştı (Resim 1, 2). Eritemli cilt üzerinde eş zamanlı olarak lividi renkte, gevşek, Nikolsky pozitif, yer yer birleşme eğilimi gösteren büller oluştu. Dudaklarda hemorajik krutlar, heriki gözde konjunktival hiperemi ve ülserasyonlar oluştu (Resim 3). Ağız içi mukozal yüzeyler eritematöz idi. Alınan deri biopsisi, ilaç erüpsiyonu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Tam kan sayımı, biyokimyasal inceleme ve idrar



RESİM 1: Lezyonların baş ve gövdedeki görünümü.



RESİM 2: Lezyonların sırttaki görünümü.



RESİM 3: Gözde konjunktival hiperemi ve ülserasyonlar.

incelemesinde; sedimantasyon hızı  $60^{-1}$  mm saat, Hb:  $8.4^{-1}$  gr dl, Htc: %24.71, Plt:  $464.000^{-1}$  ( $\text{mm}^3$ ), beyaz küre sayısı:  $8.170^{-1}$  ( $\text{mm}^3$ ), glukoz:  $151^{-1}$  mg dl, üre:  $56^{-1}$  mg dl, kreatinin:  $0.6^{-1}$  mg dl, AST:  $46^{-1}$  IU lt, ALT:  $30^{-1}$  IU lt, Na:  $144^{-1}$  mEq lt, K:  $3.7^{-1}$  mEq lt, Cl:  $107^{-1}$  mEq lt, idrar pH'sı 8.0, Dansite: 1017, albumin: +1, lökosit negatif olarak tesbit edildi. Kan kültür sonuçlarında üreme tesbit edilmedi. Hastaya bu bulgular ve dermatoloji, plastik cerrahi, göz hastalıkları konsültasyonları sonrası Toksik Epidermal Nekroliz tanısı kondu. Fenitoin tedavisi sonlandırıldı. Analjezi amacı ile  $0.1$  mcg kg dk<sup>-1</sup> morfin infüzyonu başlandı. 5 gün süre ile  $2 \times 2.5$  gr intravenöz immunglobülin (İVİG) ve  $1 \times 1$  taze donmuş plazma tedavisi verildi. Lezyonlu cilt bölgeleri antibiyotikli ıslak pedlerle kapatıldı. Tedavinin 6. gününden itibaren ilk lezyonların oluştuğu bölgelerde epitel adacıklarının oluştuğu gözlemlendi, tedavinin 20. gününde epitelizasyon oranı yaklaşık olarak % 80, 25. günde ise %100 oranına yakın idi. Epitelizasyon tamamlanmaya kadar lokal uygulamalara devam edildi. Hastada TEN'e bağlı uzun dönem komplikasyonu olarak vücudun büyük bir kısmında hiperpigmente alanlar ve sağ gözde entropion oluştu (Resim 4). Hasta takibinin 74. gününde mekanik ventilasyona ihtiyaç duymayacak kadar solunum yetisine sahip olarak takibinin devamı için nöroloji servisine çıkarıldı.

## TARTIŞMA

TEN total vücut yüzeyinin %30'dan fazlasında epidermal ayrılma sonucu oluşan eritem üzerinde oluşan büller ile karakterize bir klinik tablodur. İlk kez 1956 yılında Lyell tarafından tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Sık-



**RESİM 4:** İyileşme döneminde baş ve gövdede oluşan hiperpigmente alanlar.

lıkla trimetoprim-sulfametaksazol, aminopenisilinler, sefalosporinler, kinolonlar gibi antibiyotikler, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, valproik asit gibi antikonvülzanlar, piroksikam, tenoksikam ile klormezanon gibi antiinflamatuvar ajanlar, allopurinol ve sistemik steroidler kaynaklandığı bilinmektedir.<sup>2,7,8</sup> İlaçlar dışında etiyojide viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle M. pneumonia suçlanan diğer ajanlar arasındadır.<sup>8</sup> Ayrıca, başta HIV, graft versus host hastalığı, aşılar, radyoterapi, lenfoproliferatif hastalıklar ve bazı kimyasal ajanlara maruz kalma da etken olabilir.

TEN oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, oluşan keratosit hasarında deriyi infiltrate eden CD4 ve CD8 pozitif T lenfositlerden salınan perforin, granzim B, interlökin (IL-12) ve interferon gama gibi sitokinlerin sitotoksik T lenfositlerini aktive ederek apoptozu tetiklemesinin rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>16</sup> Ayrıca TEN gelişen hastalarda HLA-B12'nin dominant subgrubu olan HLA-Bw 44'ün sık olduğu ve bu hastalarda göz komplikasyonu geliştirme riskini arttırdığı bildirilmektedir.<sup>17</sup> Keratinosit nekrozunun, FAS (CD95) ve ona özgün FAS ligandının (FAS L veya CD95L) birleşmesindeki kontrol mekanizmasının değişimi sonucu oluştuğu ifade edilmektedir.<sup>18</sup> Son yıllarda TEN tedavisinde sık kullanılmaya başlanan intravenöz immunglobülin (İVİG)'in, FAS'ı bloke eden antikorlar içerdiği ve FAS – FAS L birleşimini engelleyerek apoptozu önlediği gösterilmiştir.<sup>18,19</sup> İntravenöz immunglobülin (İVİG) kullanımı ile ilgili standart bir protokol belirlenmemiş, yapılan bir çalışmada intravenöz immunglobülin (İVİG), 4 gün,  $0.6-0.7$  gr/kg/gün şeklinde uygulanması ile ortalama 4.8 gün sonra epidermal ayrılmanın durduğu gözlenmiştir.<sup>15</sup> Takip ettiğimiz hastada günlük 2 eşit dozda toplam 5 gr olmak üzere 5 gün süre ile toplam 25 gr intravenöz immunglobülin (İVİG) verilmiştir. TEN tablosunun hastanın takibinin 58. gününde yaygın hiperpigmentasyon ve sağ gözde oluşan entropion komplikasyonları ile sona erdiği görülmüştür. Hasta solunumsal parametrelerinin yetersiz olduğundan dolayı 18 gün daha yoğun bakım ünitesinde takip edildikten sonra, bilinç kapalı, ağırlı uyarana ekstensör yanıt veren, sol hemiplejik, sağ fasial paralizik, trakeostomiden oda havasında spontan so-

lunumda, beslenme ve medikasyonu PEG'den yapılan bir hasta olarak takip ve tedavisinin devamı için nöroloji servisine devir edilmiştir.

Sonuç olarak; toksik epidermal nekroliz (TEN) yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda

seyrekte olsa karşılaşılabilecek klinik bir durumdur. Mortalite oranı yüksek olmasına rağmen, hasta sekonder enfeksiyonlardan korunarak intravenöz immunglobülin tedavisi ile olumlu sonuçlar alınabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal. *Br J Dermatol* 1979;100:69-86.
2. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;351:1417-20.
3. Stampien TM, Schwartz RA. Erythema multiforme. *Am Fam Physician* 1992;46:1171-6.
4. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol* 1990;126:43-7.
5. Arnold R, Seifert M, Asadullah K, Volk HD. Crosstalk between keratinocytes and T lymphocytes via Fas/Fas ligand interaction: modulation by cytokines. *J Immunol* 1999;162:7140-7.
6. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
7. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Penso D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol* 1987;123:1166-70.
8. 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.
9. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, MacKool B, Tompkins RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2000;21:199-204.
10. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil* 2002;23:87-96.
11. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2 th.ed. Berlin: Springer; 2000. Erythematous and erythematous-squamous skin diseases. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC; eds. p.403-466.
12. Wolkenstein P, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Clin* 2000;18:485-95.
13. Magina S, Lisboa C, Gonçalves E, Conceição F, Leal V, Mesquita-Guimarães J. A case of toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2000;142:191-2.
14. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR, Morris SE, Zone JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:548-52.
15. Stella M, Cassano P, Bollero D, Clemente A, Giorio G. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology* 2001;203:45-9.
16. Revuz J. New advances in severe adverse drug reactions. *Dermatol Clin* 2001;19:697-709.
17. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:99-107.
18. Rütter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:1010-24.
19. Rakel RE, Bope ET. *Conn's Current Therapy*. 54th.ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. Skin diases, Rakel RE; eds. p.768-81.
20. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finkleshtein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986;204:503-12.