

Fenobarbital Alan Bir Hastada Toksik Epidermal Nekrolizis, Hepatit B Pozitifliği ve Karaciğer Sirozu

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS, HEPATITIS B POSITIVITY AND LIVER CIRRHOSIS IN A PATIENT TREATED WITH PHENOBARBITAL

Kazım ÜZÜM*, Zübeyde GÜNDÜZ*, Hasan Basri ÜSTÜNBAŞ**,
Olca KANDEMİR***, Hüseyin ÇAKSEN****

* Doç.Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

** Prof.Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

*** Doç.Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

**** Uz.Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, KAYSERİ

Özet

Epilepsi tanısıyla 17 gündür fenobarbital tedavisi alırken ateş ve yaygın döküntü yakınmaları ile başvuran ve toksik epidermal nekrolizis tanısı alan 6 yaşında bir kız hasta sunuldu. Hastanın deri bül sıvısı kültüründe stafilokokus aureus izole edildi ve yatışının üçüncü gününde sarılığı ortaya çıktı. Karaciğer enzimleri yükselen hastanın Hepati/is B yüzey antijeni pozitif bulundu ve valisinin 34. gününde karaciğer yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma nedeniyle kaybedildi. Post morlem alınan karaciğer dokusunda sirozla uyumlu bulgular saptandı. Toksik epidermal nekrolizis (TEN) yapabilecek değişik faktörlerin birarada bulunması nedeniyle takdir edilerek konu ile ilgili literatür gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Toksik epidermal nekrolizis,
Fenobarbital, Hepatit B, Siroz

T Klin Pediatri 1998, 7:24-27

Toksik epidermal nekrolizis (TEN) tüm epidermisi saran nekroz ile karakterize mortalitesi yüksek bir klinik tablodur (1-4). Hastalık eritema multiformenin (EM) ağır bir formu olarak kabul edilmekte olup; etyolojisinde ilaçlar, enfeksiyonlar, toksik maddeler, aşılarda radyoterapi ve malign hastalıklar sorumlu tutulmaktadır (1-6). Bu yazıda birkaç etyolojik faktörün birarada olduğu TEN tanısı alan 6 yaşındaki bir kız hasta sunuldu ve literatür gözden geçirildi.

Geliş Tarihi: 12.04.1996

Yazısına Adresi: Dr.Kazım ÜZÜM
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
KAYSERİ

Summary

A six years old girl patient admitted with fever and generalized rash while receiving phenobarbital for 17 days for epilepsy, and diagnosed as toxic epidermal necrolysis. Staphylococcus aureus was isolated from bullous fluid and icterus developed at the third day of hospitalization. Hepatitis B surface antigen was positive with elevated liver function tests and patient died at 34 th day of hospitalization because of liver failure and disseminated intravascular coagulation. Cirrhosis was detected at postmortem liver biopsy sample. This case is reported because several causative factors of TEN are coexistent.

Key Words: Toxic epidermal necrolysis,
Phenobarbital, Hepatitis B, Cirrhosis

T Klin JPediatr 1998, 7:24-27

Olgu Sunumu

Altı yaşında kız hasta; ateş ve vücunda yaygın döküntü yakınmaları ile başvurdu. Öyküsünden bir ay kadar önce geçirdiği kafa travmasını izleyen bir hafta sonra ateş ve tekrarlayan havalelerinin olması üzerine menejit tedavisi gördüğü, ancak havalelerinin devam etmesi nedeniyle ilk kez 17 gün önce kliniğimize başvurduğu ve epilepsi tanısıyla fenobarbital tedavisi başlandığı, beş gün kliniğimizde izlendikten sonra taburcu edildiği öğrenildi. Taburcu olduktan 12 gün sonra yukarıdaki yakınmalar ile ikinci kez kliniğimize başvuran hastanın fizik incelemesinde; ateş 37°C, nabız 156/dk, solunum 36/dk, tansiyon arteriyel 90 mmHg, ağırlık 17.000 gr (10-25 persentil), boy 107 cm (10 persentil), genel durumu orta, şuuru açık, ileri dere-

cede halsiz ve çevre ile ilgisi azalmış idi. Yüz, gövde, karın ve üst ekstremitelerinde daha belirgin olmak üzere tüm vücudunda birleşme eğilimi gösteren makülopapüler döküntüleri vardı. Nikolsky fenomeni pozitif, konjunktivalar ve ağız mukozası hiperemik, yanak mukozasında hiperemik zemin üzerinde beyaz renkli lezyonları (Koplik lekesi ?) vardı. Karaciğeri 1 cm palpabl, diğer sistem inceleme bulguları normal idi.

İlk laboratuvar incelemelerinde; idrar tetkiki normal, hemoglobini 13 gr/dl, beyaz küre sayısı 5.600/mm³ eritrosit sedimentasyon hızı 10 mm/saat, kan şekeri 76 mg/dl, serumda BUN 22 mg/dl, kreatinin 1.1 mg/dl, sodyum 128 mEq/L, potasyum 3.8 mEq/L, klor 108 mEq/L, kalsiyum 8.6 mg/dl, fosfor 2.5 mg/dl idi. Bu bulgular ile stafilokoksik kızıl veya kızamık ön tamları ile kliniğe yatırıldı. İkinci günü cildinde soyulmalar ve güller gelişmesi üzerine stafilokoksik haşlanmış deri (SSSS) veya TEN geliştiği düşünülerek sefazolin ve gentamisin tedavisi başlandı ve fenobarbital kesildi. Alman bül sıvısı kültüründe stafilokokus aureus üredi. Yatışının üçüncü günü sarılığı ortaya çıktı ve bu sırada idrar tetkikinde bilirubin (+++), serum AST, ALT ve alkalen fosfataz düzeyleri sıra ile 455, 390 ve 430 IU/L, total ve konjüge bilirubini 7.3 ve 3.0 mg/dl, total protein 4.0 gr/dl ve albümin 2.5 gr/dl, serum amonyak düzeyi 71 gama, HBsAg pozitif idi. Ateşinin ve genel durum kötülüğünün devam etmesi nedeniyle 7. günü sefazolin vankomisine değiştirildi. Onyedinci gün deri bulgularında iyileşme gözlenirken, batında distansiyon ve batın ultrasonografisinde yaygın serbest sıvı saptandı. Parasentezle elde edilen sıvının rengi berrak, dansitesi 1014, proteini 1 gr/dl, şekeri 138 mg/dl, LDH 60 IU idi ve mikroskopisinde mm³ de 60 lenfosit, 60 eritrosit saptandı. Aynı gün serum bilirubini 30.2/8.6 mg/dl düzeylerine kadar yükseldi. AST, ALT ve alkalen fosfataz düzeyleri 312, 352 ve 283 TU/L olarak ölçüldü. Periton sıvısı ve kan kültürlerinde üreme olmadı. İzleminde 20 gün süreyle, aralıklı olarak 39°C'ye yükselen ateşleri gözlemlendi. Değişik zamanlarda alman idrar kültürlerinde morganella morgagnii (28. gün) ve enterobakter (32. gün) üredi. Bu arada sarılığı devam eden hasta zaman zaman ensefalopati tablosuna girdi ve iki kez geçici görme kaybı yakınması oldu. Bu dönemde bilgisayarlı beyin tomografisi normal olarak değerlendirildi. Yatışının 34.

gününde karaciğer yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma bulguları ile kaybedildi. Postmortem kan kültüründe enterobakter üredi.

Postmortem alınan karaciğer biyopsisinde bağ dokusu bantları ile çevrili nodüller izlendi. Bu nodülleri çevreleyen bağ dokusu içerisindeki lenfosit infiltrasyonu yer yer parankim içerisine ilerleyerek "piece meal" nekroz odakları oluşturmaktaydı. Bu bulgularla aktif siroz tanısı verildi (Şekil 2).

Tartışma

Toksik epidermal nekrolizis tüm epidermisi tutan haşlanmış deriye benzer geniş eritem ve nekrozla karakterize, derinin tabakalar halinde soyulduğu bir klinik tablodur (1-7). Toksik epidermal nekrolizis, eritema multiforme minör ve crıtema multiforme majör (Stevens Johnson Sendromu (SJS) aynı hastalığın değişik klinik formları olup, TEN'in tanısı için Tablo 1'de verilen kriterler önerilmiştir (2). Bu kriterlerle hastamıza toksik epidermal nekrolizis tanısı konuldu (Şekil 1,2).

Toksik epidermal nekrolizis nadir görülen bir hastalık olup, Schoph ve arkadaşları (3) 1981-1985 yılları arasında 259 TEN ve 315 SJS 'lu iki seriyi incelediklerinde, her yıl milyonda 0.93 kişinin TEN, 1.1 kişinin SJS gelişme riski altında olduğunu, TEN grubunda mortalitenin %34 olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizden yayınlanan ilk TEN olguları Say ve arkadaşlarının (7) olguları olabilir.

Toksik epidermal nekrolizis'in etyolojisinde; ilaçların (penisilin, fenobarbital, trimetoprim-sulfomctoksazol, vankomisin, vb), enfeksiyonların

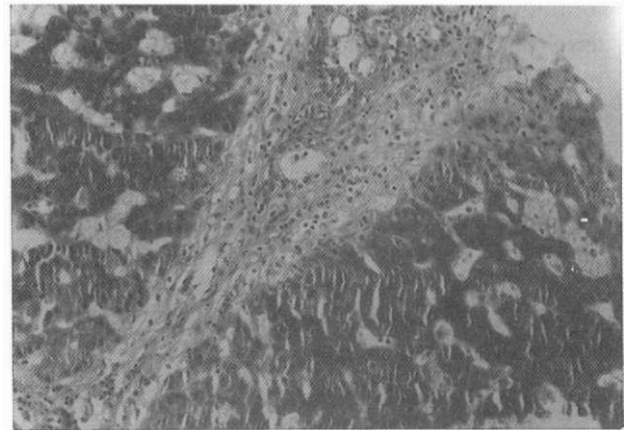
Tablo 1. Toksik epidermal nekrolizisin tanı kriterleri (2)

Total vücut yüzeyinin %20'den fazlasında erozyon ya da büller olması veya üçten fazla anatomik bölgede lezyonların olması
Büllerin eritematöz zeminde olması
Lezyonların güneş gören bölgelerle ilgili olmaması
Derinin tabakalar halinde soyulması
Müköz membranların olaya katılması
Döküntülerin başlangıcından 48 saat önce derinin hassas olması
Ateş olması
İlk 48 saatte alınan biyopsi'nin ilaçlara oluşan TEN'le uyumlu olması



Şekil 1, 2. Deri döküntüleri ve soyulmalar.

(Stafilokok, herpes virüs, mikoplazma, vb) ve toksik maddelere karşı oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tetiği çeken mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (1-4,8,9). Schoph ve arkadaşları (3) toksik epidermal nekrolizis tanısı alan hastaların %88.5'inde ilaç alma öyküsü saptamışlardır. Hastamızda fenobarbital alımının olması ve bulguların 17 gün sonra başlaması etyolojide fenobarbitalin rolü olduğunu düşündürmektedir. Ancak hastamızın bül sıvısı kültüründen stafilokok izole edilmesi ve nekropsi örneğinde karaciğer sirozu saptanması fenobarbitalin tek sorumlu etken olmadığını düşündürmüştür. Stafilokoidarin neden olduğu ve TEN tablosu ile benzerlik gösteren stafilokoksik "scalded skin" sendrom (SSSS) benign seyirli bir klinik tablo olup, hastamızda *S. aureus*un deri üzerinde sekonder olarak kolonize olduğu kanısına varılmıştır. Kanra ve arkadaşları (10) hepatitis-B'nin eşlik ettiği TEN tablosu ile hastamızın kliniğine benzerlik gösteren bir olgu yaym-



Şekil 3. Karaciğerin histopatolojik görünümü (X160, Masson Trikrom).

lamışlardır. Shirouzu ve arkadaşları (11) 3 yıl süreyle karaciğer sirozu tanısı ile izledikleri, *vibrio vulnificus* sepsisi ile ölen 33 yaşındaki bir hastanın postmortem deri biyopsisi ile TEN tanısı koyduk-

larını bildirmiş, yazılarında TEN ile siroz ilişkisine dikkat çekmişlerdir. Toksik epidermal nekrolizis tablosu, siroz olması ve olguların sepsis sonucu kaybedilmesi (vibrio vulnifikus, enterobakter) ile hastamız bu olguya benzerlik göstermektedir. Vankomisine bağlı TEN olguları da bildirilmiştir (8,9). Ancak hastamız vankomisini klinik bulguları başladıktan sonra almış, hastamızda TEN etyolojisinde vankomisinin rolü olduğu düşünülmemiştir. Hastamızın birinci yatışında (epilepsi tanısı konulduğunda) veya ikinci yatışının ilk üç gününde viral hepatili veya karaciğer sirozunu telkin edecek bulgularının olmayışı dikkat çekicidir. Hızla gelişen karaciğer yetmezliği fulminan hepatiti düşündürmektedir. Postmortem karaciğer sirozu saptanması sirozun hızlı gelişmiş olabileceği ya da klinik bulgusu olmasa da önceden var oluşu ile açıklanabilir. Hastamızda toksik epidermal nekrolizis oluşmasında; fenobarbital kullanımının, HBsAg pozitifliğinin, karaciğer sirozunun ve stafilokok enfeksiyonunun ortak etkileri olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Garin SB, Rzani 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.
2. Chan HL, Stern RS, Arndt KA. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1990; 126: 43-7.
3. Schöpf A, Stühmer A, Rzany B, Victor N. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. An epidemiologic study from West Germany. Arch Dermatol 1991; 127: 839-42.
4. Toxic Epidermal Necrolysis Unmuddying the Waters (Editorials). Arch Dermatol 1987;123: 1153-6.
5. Detjen P, Patterson R, Noskin GA, Phair JP, Loyd SO. Herpes simplex virus associated with recurrent Stevens-Johnson Syndrome. Arc Intern Med 1992; 152:1513-6.
6. Stampien TM, Schwartz RA. Erythema multiforme. American Family Physician 1992; 46: 1171-6.
7. Say B, Usubütün E. Toxic Epidermal Necrolysis (scalded skin syndrome). Turk J Pediatr 1963; 5:140-6.
8. Quintela G, Fuente R. Toxic epidermal necrolysis due to vancomycin. Ann of Allergy. 1992; 68: 345-7.
9. Hannah BA, Kimmel PL, Dosa S, Turner ML. Vancomycin-induced toxic epidermal necrolysis. South Med J 1990; 83: 720-2.
10. Kama G, Söylemezoglu O, Tinaztepe K. Hepatitis B enfeksiyonu ile birlikte toksik epidermal nekrolizis. Çocuk Sag HastDerg 1987; 30: 321-5.
11. Shirouzu K, Miyamoto Y, Yasaka T, Matsubayashi Y, Morimatsu M. Vibrio vulnificus septicemia. Acta Pathol Jpn 1985; 35: 731-9.
12. Prince A. Staphylococcal infections. In: Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM, (eds) Infectious Diseases of Children. St Louis: Mosby-Year Book Comp, 1992: 466.