

Toksik Epidermal Nekrolize Yaklaşım Prensiplerimiz ve Güncel Tedavinin Gözden Geçirilmesi

Our Approach to Toxic Epidermal Necrolysis and Review of Current Treatment Alternatives

Fatih Uygur, Sinan Öksüz, Celalettin Sever, Can Kopal¹

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Plastik Cerrahi Servisi ve Yanık Merkezi, Üsküdar, İstanbul,

¹Diyarbakır Asker Hastanesi, Plastik Cerrahi Servisi, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Toksik epidermal nekroliz (TEN) tüm epidermisi tutan yaygın nekroliz ile karakterize % 30-40 oranlarında mortalite ile seyreden klinik bir tablodur. Etiyolojide antibiyotikler, nonsteroid anti enflamatuvar ilaçlar ve antikonvülzanlar sorumlu tutulmaktadır. Tedavide, etkinliği kanıtlanmış standart bir protokol bulunmamaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizce 2001 - 2008 yılları arasında takip edilen sekiz TEN olgusundaki yaklaşım prensiplerimiz ve güncel tedavi uygulamaları irdelenmektedir.

(Türk Dermatoloji Dergisi 2008; 2: 61-4)

Anahtar kelimeler: Toksik epidermal nekrolizis (TEN), tedavi alternatifleri, güncel yaklaşımlar, SCORTEN

Abstract

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a clinical entity which has a 30 to 40 % mortality rate, with necrolysis affecting the entire epidermis. Antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anticonvulsants are offender drugs in TEN etiology. A standard treatment protocol with proven efficacy is still lacking. In this study, current treatment practice and our treatment strategy for TEN is discussed and eight patients treated in our clinic between the years 2001 and 2008 are reviewed.

(Turkish Journal of Dermatology 2008; 2: 61-4)

Key words: Toxic epidermal necrolysis (TEN), treatment alternatives, current approaches, SCORTEN

Giriş

Lyell hastalığı olarak da bilinen toksik epidermal nekrolizis (TEN), ateş, sistemik toksisite ve yaygın eksofoliyatif döküntü ile karakterize mukokutanöz bir reaksiyondur. Etiyolojide, sülfonamid, bütazon, hidantoin, nonsteroid antienflamatuvarlar gibi ilaçlar; kızamık, varisella, herpes zoster, herpes simpleks, *E.coli*, *M.pneumonia*, aspergillus gibi enfeksiyonlar/enfeksiyon ajanları; aşılarda, malin hastalıklar suçlanan faktörlerdir (1).

Ateş ve halsizliğin mevcut olduğu prodrom dönemi sonrasında epidermal ayrılmanın olduğu vezikülobülöz lezyonlar görülmektedir. Sendrom için evrensel bir

tanımlama olmamasına rağmen mukozal tutulumun olması, etkilenen yüzey alanı yüzdesi, klinik durumun sınıflandırılmasına yardımcı olmaktadır. Stevens-Johnson sendromunda (SJS) epidermal etkilenme vücut yüzey alanının % 10'undan azdır. SJS-TEN overlap durumunda epidermal ayrılma % 10-30 arasındadır. TEN'de ise ayrılma % 30'un üzerindedir (2).

Günümüzde TEN konusunda değişik tedavi alternatifleri olmasına karşın, halen standart tedavi protokolü bulunmamakta ve uygulanan tedavilerin etkinliği tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada kliniğimizce takip edilen TEN'li hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmekte, bu konudaki güncel tedavi yaklaşımları irdelenmektedir.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, 2001-2008 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Yanık Merkezi'ne TEN nedeniyle kabul edilen sekiz hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların tıbbi kayıtlarından etken, etkilenme biçimleri, komplikasyonlar, morbiditeler ve mortalite hakkında bilgiler elde edildi (Tablo 1). Hastalara yanık merkezine kabul edildikten sonra Tablo 2'de gösterilen tedavi protokolü uygulanmıştı.

Sonuçlar

Hastaların beşi kadın üçü erkekti. Yaş ortalaması 51 idi. Hastaların anamnezinden TEN öncesi non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİ) (n=4), steroid (n=1), antiepileptik (n=1), sulfonamid (n=1) kullanımı ve UV (Ultraviyole) maruziyeti (n=1) saptandı. İlaç kullanımının ardından semptomların ortalama başlangıç süresi dört gün olarak tespit edildi. Klinik tablo, sıklıkla ateşi takiben ortaya çıkan mukokutanöz döküntüydü. Eksfoliyatif alanın ilk başta sınırlı olduğu ve hastalık ilerledikçe tutulan alanların arttığı saptandı. Eksfoliyatif alan ve hassas eritemli alanlar değerlendirildiğinde etkilenen ortalama vücut yüzey alanı %75 olarak tespit edildi. Etken ajan bırakıldığında sekiz gün içinde döküntülerin kendilerini sınırlama eğilimine girdiği saptandı. En çok gözlenen komplikasyon hafif konjonktivit (n=6) oluşumuydu. En sık enfeksiyon alanları ise eksfoliyatif cilt bölgeleri (n=4), solunum yolu (n=3) ve üriner sistemdi (n=1). En fazla gözlenen organizmaların metisilin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (n=3), *Pseudomonas* (n=3) ve *Acinetobacter* (n=1) olduğu görüldü. Takip ettiğimiz hastalardan ikisi komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Hastalardan biri pnömoni ardından gelişen sepsis, diğeri ARDS (adult respiratory distress syndrome) nedeniyle kaybedildi. İyileşme için geçen yatış süresi ortalama 23 gündü.

Tartışma

Sıvı kaybı, enfeksiyon gelişme riski, termoregülasyonun bozulması lokal ve sistemik komplikasyonlar TEN'de prognozu etkileyen en önemli faktörlerdir. TEN mortalite oranı

değişik çalışmalarda farklılık göstermekle beraber %70'lere kadar ulaştığı bildirilmiştir (2). Başlıca mortalite nedenleri sepsis ve multipl organ yetmezliğidir. Yaş, malinite, taşikardi, başlangıçta epidermal ayrılma görülen vücut yüzey alanı, serum üre, glikoz, bikarbonat düzeyine göre geliştirilen SCORTEN klinik skorlama sistemi ile mortalite oranları tahmin edilmeye çalışılabilir (3). Yanık Merkezimizde hastaların yatışının ardından üçüncü günde mortalite skorlamaları yapılmıştır. Hastaların skorlama sonrası bulunan tahmini mortalite oranları iki hasta için %12,1, iki hasta için %35,3, üç hasta için %58,3 ve bir hasta için %90 oranındaydı. Ölen hastaların SCORTEN ile hesaplanan tahmini mortalite oranları ise %90 ve %58,3'tü.

TEN için yaşamsal önemi olmayan tüm ilaçların kesilmesi tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Sorumlu ilacın en kısa sürede kesilmesine rağmen bazı hastalarda lezyon artışı ve yeni lezyonların çıkması söz konusu olabilmektedir. Buna karşın, ilk müdahaleyi takiben destek tedavisi ve semptomatik tedavi verilmesi konusunda fikir birliği mev-

Tablo 2. TEN takip ve tedavi protokolümüz

- Etken ajanın saptanması ve kesilmesi
- Etkilenen vücut yüzey alanının tespiti
- Sıvı ve elektrolit replasmanı
- Büllerin drenajı
- Tetanoz profilaksisi
- Cilt lezyonlarında epitelizasyon dönemine kadar %0.5 klorheksidin asetatlı tül gras ile günlük pansuman uygulaması
- Yüksek kalorili ve proteinli enteral beslenme
- Gerekğinde santral venöz yol ve idrar kateteri takılması
- Akciğer bakımı, solunum terapisi. Ciddi hipoksisi bulunan hastalarda entübasyon ve mekanik ventilasyon desteğinin sağlanması
- Parenteral narkotik ve oral NSAİ kullanımıyla ağrı kontrolü
- Göz komplikasyonlarına karşı tedavi ve bakım
- GIS önlemleri: antiasid süspansiyonları, analjezikli gargaralar
- İmmobil hastalarda; düşük ağırlıklı heparin ile tromboemboli profilaksisi

Tablo 1. Hasta Bilgileri

Yaş	Cinsiyet	Etken Ajan	Yatış Süresi (gün)	SCORTEN skorlaması	Etkilenen Vücut yüzey alanı	Mortalite nedeni	Komplikasyonlar
49	Kadın	NSAİ + UV	32	%90	%40	Sepsis	Pnömoni
71	Kadın	NSAİ	24	%58,3	%100	-	Konjonktivit
43	Kadın	NSAİ	12	%35,3	%100	-	Konjonktivit
36	Erkek	NSAİ	23	%12,1	%85	-	Konjonktivit
52	Kadın	Sulfonamid	15	%58,3	%60	-	Konjonktivit
20	Erkek	NSAİ	24	%12,1	%90	-	Konjonktivit
51	Erkek	Steroid	36	%35,3	%35	-	Konjonktivit
86	Kadın	Antiepileptik	18	%58,3	%90	ARDS	ARDS

(NSAİ=Non-steroid anti-inflamatuvar, UV=Ultraviyole, ARDS=Adult Respiratory Distress Syndrome)

cuttur (4). Semptomatik tedavi genel olarak yanık hastalarının tedavisiyle benzer prensiplere dayanmaktadır. Buna karşın, aynı oranda vücut yüzey alanı etkilenen yanık hastalarıyla kıyaslandığında TEN hastaları için sıvı ihtiyacı daha az olmaktadır (5). Hastanın oral beslenmesi mümkün değilse nazogastrik sonda ile beslenme gereksinimi karşılanmalıdır. Nazogastrik sonda ile yüksek kalorili ve proteinli enteral beslenme ikinci günden sonra başlanabilmektedir. Gastrointestinal sistemin etkin olarak kullanılabildiği hastalarda total parenteral nutrisyona nadiren gerek duyulmaktadır. Oral lezyonlarda hastanın beslenmesini rahatlatmak için tedavi protokolünde antiasit süspansiyonları, analjezikli gargalar ve topikal kortikosteroidler yer almalıdır (6).

Deride oluşan soyulmaların tedavisinde, lokal koruma ve antibakteriyel etkinlik sağlayan konservatif yaklaşım önem taşır. Erode alanların veya büllelerin bulunduğu durumlarda epitelizasyon tamamlanana kadar sekonder enfeksiyondan korunmak için pansuman uygulanmalıdır. Yara bakımı için vital olmayan dokunun debritlemesi ve allogreft veya ksenogreftler gibi biyolojik pansuman materyallerinin kullanılmasını öneren yaklaşımlar vardır. Gümüş içeren hazır pansuman malzemeleri özellikle enfeksiyonlara karşı koruyucu özellikleri nedeniyle kullanılabilir. Ancak gümüş sülfadiazinin kullanımı sulfanomidlerin TEN etiyolojisinde yer alması nedeniyle önerilmemektedir (7).

Enfeksiyon riski nedeniyle rutin biçimde kan, kateter ve idrar kültürleri periyodik olarak alınmalıdır. Sistemik antibiyotikler sadece kanıtlanmış enfeksiyon varlığında yarar sağlamaktadır (8). Kliniğimizce yürütülen tedavide antibiyotik seçimi alınan kültürlerde izole edilen enfeksiyon etkenine göre yapılmaktadır. Semptomatik olarak kaşıntıyı önlemek için birinci kuşak antihistaminiklerden hidrokisizini tercih etmekteyiz. Ağrı semptomu parenteral narkotik ve oral NSAİ kullanımından fayda görmektedir.

Tedavide diğer önemli nokta ölümcül komplikasyonların erken tanısı ve önlenmesidir. TEN'li hastalarda göz komplikasyonlarının takibi ve tedavisi önem taşımaktadır (9). Gözde görülebilecek akut komplikasyonlar; konjonktivit, göz yaşarması, ülserasyonlar olarak sayılabilir. Geç dönemde karşılaşılabilecek komplikasyonlar ise entropiyon, ektropiyon, simbleferondur. TEN'li hastalar erken ve geç dönemde göz kliniklerince ortak takip protokolüne dahil edilmelidir. Göz tutulumunda hafif etkilenme durumunda göz kapağı ödemi, hafif konjonktival hiperemi, orta derecede etkilenmede ise psödomembran oluşumu gözlenir. Ciddi göz tutulumunda görme kaybı ve simbleferonla beraber epitel defekti ile karşılaşılabilmektedir. Hastalarımızın beşinde hafif göz tutulumu bir hastada ise orta derecede göz tutulumu gözlenmiştir. Oküler tutulumun tedavisi için akut dönemde topikal göz yaşı damlaları, steroidli damlalar kullanılmalıdır.

TEN hastalarında gözlenen potansiyel solunum sistemi komplikasyonları akciğer ödemi, akciğer embolisi, plevral efüzyon, pnömotoraks, ARDS ve solunum depresyonudur (4). Bu nedenle erken dönemden itibaren nebulizasyon, bronşial aspirasyon ve solunum fizyoterapisi uygulanmalıdır. Trakea ve bronşlarda hastanın oksijenizasyonunu boza-

cak biçimde mukoza ülserasyonları gelişebilmektedir. Trakea ve bronş etkilenmesinin şiddeti olduğu hastalarda, entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanmalıdır.

TEN hastalarında gastrointestinal sistemde müköz membran tutulumu %92-100 arasında bildirilmiştir (10). Disfaji, odinofaji, dispepsi, kanlı ishal gibi semptomlar, gastrointestinal sistemde mukozal komplikasyonların erken habercisidir. Mide kanaması riskine karşı ise antiasit kullanılması rutin tedaviye eklenmelidir.

İmmobil hastalarda derin ven trombozu ve akciğer embolisi riski nedeniyle heparin veya düşük molekül ağırlıklı antikoagulan uygulaması önerilmektedir (1). Tüm hastalarımızda immobil oldukları dönemde tedavi protokolünde düşük molekül ağırlıklı heparine yer verilmiştir. Hastalarımızın mobil oldukları dönemde düşük molekül ağırlıklı antikoagulan uygulamasını tedavi protokolünden çıkartılmıştır.

TEN'de sistemik tedavi konusunda üzerinde çok tartışılan uygulamalar sistemik steroid, intravenöz immünglobulinler, plazmaferez, siklofosfamid, siklosporin, anti TNF- α (tümör nekrotize edici faktör), N-asetil sistein, talidomid gibi immünmodulator ajanların kullanımıdır (11-18).

TEN'i gecikmiş tip immun reaksiyon olarak kabul edip, kortikosteroid kullanımını savunan, klinisyenler mevcuttur. Fakat halen bu konu üzerinde uzlaşma sağlanamamıştır (11). Almanya'da TEN hastalarının %80'inde kortikosteroidler kullanılırken, Fransa'da bu hastaların sadece %20'si için steroidlerin kullanımı önerilmektedir. Akut dönemde steroid kullanımının hastalığın ilerlemesini durdurduğunu bildiren görüşler olduğu gibi bunun tersine akut dönemde kullanılacak steroidlerin enfeksiyon riskini ve diğer yan etkileri artırarak ölüm oranlarını arttıracaklarını bildiren görüşler de vardır. Steroidlerin sepsis riskini arttırdığı, protein katabolizmasını arttırdığı, epitelizasyonu geciktirdiği bildirilmiştir (11). Guibal ve arkadaşlarının (12) yaptığı bir çalışma, steroid kullanımının TEN gelişimini yavaşlatabileceğini ama ilerlemesini durdurmadığını ortaya koymuştur. Daha da önemlisi uzun süre steroid tedavisi alanlarda TEN gelişebilmektedir. Literatürdeki bu bilgiler ışığında, tedavi protokolümüzde steroid uygulaması yer almamaktadır.

Plazmaferez özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve immunsuprese hastalarda TEN tedavisi için önerilmiş olsa da yapılan çalışmalarda etkinliği kesin olarak kanıtlanamamıştır (13). Aynı zamanda pahalı ve invaziv bir tedavi yöntemidir.

TEN tedavisi için siklofosfamid kullanılan tedavi protokolleri mevcuttur, ancak elde edilen sonuçlar tartışmalıdır (14).TEN'li hastalarında keratinosit ve dermal makrofajlarda TNF- α ekspresyonu artmaktadır (15). TNF- α artışı keratinosit hasarına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle anti TNF- α tedavileri TEN tedavisinde bir alternatif oluşturmaktadır (16). Monoklonal antikorlar, heparin, pentoksifilin, G-CSF (granülosit koloni uyarıcı faktör) ile ilgili çalışmalar yapılmış olmakla beraber tedavideki etkinlikleri hakkında yeterli kanıt yoktur (17).

Siklosporinin erken dönem TEN tedavisinde kullanıldığına dair raporlar bulunmakla beraber tedavi etkinliği için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (18).

Yapılan in-vitro çalışmalar ve intravenöz immunglobulin (IVIG) ile tedavi edilen az sayıda hastadan alınan olumlu sonuçlar bu tedavinin TEN hastalarında kullanılabileceğini düşündürmüştür (19). IVIG tedavisinin TEN hastalarında standart tedavi olarak uygulanabilmesi için literatürde eksikliği gözlenen çift körlü, plasebo kontrollü, geniş vaka sayısına sahip randomize klinik çalışmaların yapılması gereklidir (20).

Literatür detaylı olarak incelendiğinde, yüksek mortaliteye sahip TEN hastaları için halen kesinleşmiş standart bir tedavi protokolü bulunmadığı görülmektedir. Bunu TEN'in klinik bir antite olması ve altta yatan mekanizmaların net olarak bilinmemesine bağlıyoruz. Bu konuda kendi hastalarımızdan ve literatürün incelenmesinden elde ettiğimiz veriler ışığında TEN'li hastalarda erken dönemde semptomatik tedavinin kesinlikle faydalı olacağını düşünüyoruz. Bu hastalarda çıkabilecek sistemik komplikasyonlar konusunda bilinçli önlemlerin alınması mortalite ve morbiditeyi azaltacak en önemli faktörlerdir.

Kaynaklar

- Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:419-36.
- Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome): incidence and drug etiology in France, 1981 - 1985. *Arch Dermatol* 1990;126:37-42.
- Leaute - Labreze C, Lamireau T, Chawki D, et al. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000;83:347-52.
- French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: Our current understanding. *Allergol Int* 2006;55:9-16.
- Avakian R, Flowers FP, Araujo OE, Ramos-Caro FA. Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:69-79.
- Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, et al. Gas-permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2000;130:25-32.
- Asz J, Asz D, Moushey R, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis in a pediatric patient with a nanocrystalline silver dressing. *J Pediatr Surg* 2006;41:9-12.
- Rieder MJ, Uetrecht J, Shear NH, et al. Diagnosis of sulfonamide hypersensitivity reactions by in vitro "rechallenge" with hydroxylamine metabolites. *Ann Intern Med* 1989;110:286-289.
- Yip LW, Thong BY, Tan AW, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits. *Eye* 2005;19:846-53.
- Snyder RA, Elias PM. Toxic epidermal necrolysis and staphylococcal scalded skin syndrome. *Dermatol Clin* 1983;1:235-48.
- Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, et al. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986;204:503-12.
- Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O, et al. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995;131:669-72.
- Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjöberg F. Lack of significant treatment effect of plasma Exchange in the treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis. *Intensive Care Med* 1999;25:1307-10.
- Trautmann A, Klein CE, Kampgen E, Brocker EB. Severe bullous drug reactions treated successfully with cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1998;139:1127-8.
- Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2004;123:850-5.
- Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti TNF - alpha treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:923-4.
- Jarrett P, Rademaker M, Havill J, Pullon H. Toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin and granulocyte colony stimulating factor. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:146-7.
- Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C, Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin. *A J Trauma* 2000;48:473-8.
- Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockage of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
- Metry DW, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pediatrics* 2003;112:1430-6.