© Tamer
Kuzucuoğlu,
© Hülya Yiğit Özay

Toksik Epidermal Nekrolizli Olgunun Yoğun Bakım Yönetimi

Management of Intensive Care Unit of the Case with Toxic Epidermal Necrolysis

Öz

Toksik epidermal nekroliz (TEN); çoğunlukla ilaçlara bağlı, vücut yüzeyinin %30'undan fazlasını tutan ve tüm mukozaları etkileyen ve epidermisin yaygın olarak kaybıyla karakterize ağır otoimmün ve idiosenkrazik bir reaksiyondur. TEN'in tüm dünyada görülme insidansının 0,4-1,3 milyon olduğu tahmin edilmektedir. TEN'de mortalite hızı %30-50 arasındadır ve primer ölüm nedeni sepsis ve multipl organ yetmezliğidir. Mortalite ve morbidite tayininde SCORTEN Mortalite Skalası yaygın olarak kullanılmakta ve büyük oranda da doğru sonuçlar vermektedir. TEN'de lezyonlar yanığa benzediğinden ve sepsis olasılığı olduğundan yanık yoğun bakımlarında (YYB) izlenmeleri yaygın kabul görmektedir. Olguda üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle sefuroksim aksetil oral kullanımının 3. gününde TEN gelişen 30 yaşındaki erkek hastanın YYB'de takibi literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Epidermal nekroliz, toksik, sepsis, yoğun bakım, SCORTEN Mortalite Skalası, Nikolsky bulgusu

Abstract

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a severe autoimmune idiosyncratic reaction, which is mostly caused by drugs, involves for more than 30% of the body surface and affects the entire mucosa, and is characterized by extensive epidermal loss. The worldwide incidence of TEN is estimated to be 0.4-1.3 million. The mortality rate of TEN is between 30-50%, and primary death cause is septicemia and multiple organ failure. The Scorten Mortality Scoring is widely used in assay of mortality and morbidity and gives substantially correct results. Since lesions are similar with burns and the possibility of sepsis in TEN, their follow-up in the burn intensive care unit (BICU) is widely accepted. In this case report, a 30-year-old male patient who developed TEN on the third day of cefuroxime axetil oral use due to upper respiratory tract infection was presented in the BICU follow-up, in company with the literature data.

Keywords: Epidermal necrolysis, toxic, sepsis, intensive care, SCORTEN Mortality Scale, Nikolsky's sign

İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anestezi ve
Reanimasyon Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Tamer Kuzucuoğlu, İstanbul
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Anestezi ve
Reanimasyon Kliniği, İstanbul,
Türkiye
Tel.: +90 216 441 39 00
E-posta: tkuzucuoglu@yahoo.com.tr
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0003-4416-4181
Geliş Tarihi/Submitted: 11.06.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 31.10.2014

©Telif Hakkı 2018 Türk Dermatoloji Derneği
Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Lyell (1) tarafından 1956 yılında tanımlanan toksik epidermal nekrolizin (TEN) etiyolojisinde 220'den fazla farklı ilaç hedefte olmasına karşın; en sık sulfonamid grubu antibiyotikler, antiepileptikler, oksikam ve steroid olmayan antienflamatuvarlar sorumlu ilaçlar olarak suçlanmaktadır. Hastalığın nedeninin ilaca karşı tip 4 ilaç reaksiyonu olduğu anlaşılmış ve epidermal hasarın temel nedeninin ise apoptosis olayının tetiklenmesi olduğu belirlenmiştir (2). TEN olgularında kadınların erkeklere

nazaran daha sıklıkla enfeksiyona sekonder TEN'e daha yatkın oldukları bildirilmektedir (1). Enfeksiyon sonrası görülen TEN, çocuklarda daha sıklıkla ortaya çıkmakta, ilaçlara bağlı görülme insidansı ise erişkinlerde daha fazla olmaktadır (3). TEN tedavisinde en önemli unsur etken olan ilacın durdurulmasıdır (3). TEN'li hastaların ilk müdahalesinde amaç; yeterli analjezi sağlama, ikincil enfeksiyonları önleme, ısı kaybını azaltıcı, sıvı ve elektrolit dengesini korumayı sağlamak yönündedir (3). TEN'de görülen deri lezyonu; purpurik merkezli, eritematöz maküler döküntü şeklinde olup;

saçlı deri, gövde ve yüzde sıklıkla oluşmakta, çoğunlukla da ağrılı olmaktadır (4). TEN'de hastalığın prognozunu SCORTEN Mortalite Skalası (SMS) ile doğru olarak saptandığı gösterilmiştir (4).

Olgu Sunumu

Kendisinin yoğun bakım onamı ve yazılı izni alınarak yanık yoğun bakıma (YYB) kabul edilen otuz yaşındaki 82 kg ağırlığında erkek hasta, on gün önce üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) nedeniyle sefuroksim aksetil oral kullanımı takiben 3. günde ateş ve vücudunda yaygın makülopapüler döküntü gelişmesi üzerine bir sağlık kurumunda TEN ön tanısıyla yatırılarak ilaç tedavisi sonlandırılmış. Vücudunun %60'ına yayılan büllöz lezyonları olan hastaya, prednol 1 gr 1x1 intravenöz (IV) uygulanmış; ancak lezyonların daha da artması üzerine ünitemiz YYB'ye kabul edilerek 28-30 °C ısıda izole odada tedavi altına alındı. Histopatolojik tetkik istenmeyen hastanın bilinen sistemik bir hastalığı yoktu. Hastanın YYB'deki ilk muayenesinde; şuur açık, koopere, oryante, Glasgow Koma Skalası: 15, tansiyon arteryel: 128/81 mmHg, kalp tepe atımı: 87 dk., ateş: 38,8 °C, oda havasında spontane soluyor, her iki akciğer solunuma eşit katılıyor, diürez var ve yeterli (idrar output 1,5 mL/kg/saat) idi. Biyokimya, hemogram ve kan gazında patoloji saptanmadı. Hastanın hepatit markerleri ve antikor düzeyleri normal sınırlarda idi ve hastanın vücudunun %85-90'ını kaplayan yaygın makülopapüler ve morbiliform Nikolsky (+) lezyonları mevcuttu (Resim 1). Ağız, burun ve

Resim 1. Hastanın dorsal bölgesinde makülopapüler döküntüler ve (+) Nikolsky bulgusu

bilateral gözde mukozal tutulum mevcuttu. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi 2:6 olan hastanın SMS'ye göre 3 faktör (yanık yüzeyi >%10, kan NaHCO₃: 19 mmol/L, kalp atım hızı: >120 dk.) pozitif olduğundan beklenen mortalitesi: %35 idi (Tablo 1). Hastaya minimal invaziv yaklaşımla sağ vena subclavia'dan santral venöz basınç (SVB) kateteri takıldı ve elektrokardiyografi, pulse oksimetre ve foley sonda (no:16) takılarak monitörize edildi. SVB'si 6-8 cm H₂O ve idrar çıkışı 1-1,5 mL/kg/saat olacak şekilde kristalloid (ringer laktat) sıvı desteğine başlandı. Mide koruyucu pantaprozol, analjezik olarak tramadol hidroklorik asit verildi. Harris Benedict'e uygun kalori gereksinmesi (30 kalori/kg/gün) hesaplanarak oral beslenme sağlandı. Olgumuzda gövde lezyonlarının bulunduğu deri alanında hareketle ortaya çıkan ağrıları mevcut idi ve hastanın ağrıları IV analjezikler (tramadol hidroklorür) kullanılarak, vizüel ağrı skoru <3 düzeyine indirilerek kontrol altına alındı.

Yatışının 2. gününde lezyonlar artarak vücudunun %90-100'ünü kapladı (Resim 2). Hastaya yüksek doz IV immünoglobulin (IVIg) kompleksi (0,2-0,75 g/kg/gün) toplam 40 gr, 4 gün süreyle IV infüzyon şeklinde verildi. Yatışını takiben kan ve yara kültürleri alındı. Sepsis laboratuvar kriterleri olan kan prokalsitonin (PRC), laktat ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde belirgin yükselmelere rastlanmadı. Yatışının 6. gününde ateşin 38,8 °C olması, doku kültüründe Gram (-) bakteri ve SVB kateterinden alınan kan kültürünün pozitif asinetobakter üreme sinyali vermesi üzerine imipenem 4x500 mg ve kolistin 3x100 mg IV başlandı. SVB kateteri çekilerek ucu kültüre gönderildi. Ertesi gün deri lezyonları gerilemeye başladı. Ateş: 39,2 °C ve kan ve kateter kültürlerinde *Acinetobacter baumannii* üredi. Kolistin dozu 3x150 mg'a yükseltildi. Tedaviye tigesiklin eklendi. Tedavinin 7. gününde, kolistin dozu 3x120 mg, 8. gününde 3x100 mg olarak düzenlendi. Tigesiklin tedavisi 10 günde, imipenem + kolistin tedavisi 14 günde tamamlandı. Genel durumu izin verdikçe iki gün ara ile sedasyon eşliğinde yıkama tankına alındı ve %7,5'lik povidon iyotlu scrub'lu ısıtılmış steril suya batırılarak hidromasaj ve hidrosound yöntemi ile spontane debridmanı

Resim 2. Hastanın vücudunun %100'ünü kaplayan döküntüler

sağlandı. Hastaya kurulum ve taşınma sırasında Nikolsky bulgularının pozitif olması nedeniyle olabildiğince nazik davranıldı. Açık pansuman sırasında %2'lik mupirosin pomat ve krem kullanıldı. Ağız mukozası ve aftöz lezyonların bakımı için antiseptikli sıvılarla atuşman yapılarak, göz korneasındaki lezyonlarda antibiyotikli sıvı ve pomat kullanıldı. Hastalara gerekmedikçe invaziv işlemlerden kaçınıldı. Yatışının 24. gününde döküntüler %20 düzeyine geriledi; Nikolsky (-), hemodinami, laboratuvar ve kan gazı stabil ve kan laktat, CRP, PRC ve lökosit sayısı normal olarak şifa ile servise taburcu edildi.

Tartışma

SMS skorlamasına göre F3 ve üzeri riskli TEN'li olguların YYB'ye alınmaları ve tedavilerinin eğitimli personel tarafından verilmesinin hastaların prognozu yönünden lüzumlu olduğu belirtilmektedir (4). Bu nedenle SMS faktörleri ve mortalite oranlarına göre hastamızın %35 gibi bir mortalite hızına sahip olduğu görüldü ve F3 riskli grupta olması dolayısı ile YYB'de tedavisinin sürdürülmesi planlandı (Tablo 1).

TEN'de genellikle yüksek ateş, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrısı, kırıklık ve influenza benzeri semptomlar öncü bulgular olmaktadır. Hastamızın da ateş, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrısı şikayetleri nedeniyle gittiği sağlık kurumunda ÜSYE teşhisi konularak ilaç tedavisi aldığı bilinmekte idi. TEN olgularının çoğunluğunun, genellikle ilaç tedavisi başladıktan sonra 1-3 hafta içinde meydana geldiği; ancak bazı olgularda tedavi başlangıcından 8 hafta sonraya kadar görülebildiği bir kısım yazarlarca belirtilmektedir (5). Olgumuzda ilaç kullanımının 3. günü döküntülü lezyonlar görülmeye başlanmıştı ve zamanla diffüz şekilde artan yayılım söz konusu idi. TEN'li hastalarda gözde kornea erozyonları, ülserleri ve akut konjonktivit şeklinde tutulumlar olmaktadır (5). Hastamızda da ağız mukozası ve bilateral göz kapaklarında tutulum mevcuttu; ancak diğer sistemlerde lezyonlara bağlı komplikasyonlara rastlanmadı. TEN'de tipik olarak daha az agresif sıvı replasmanı gerektiren daha az ciddi mikrovasküler hasar mevcut olduğundan ciddi yanıklarda kullanılan yoğun sıvı resüsitasyonun bu hastalarda uygulanmaması

gerektiği bildirilmiştir (6). Ancak TEN'de görülen anlamlı sıvı kayıplarının, sıvı alınıcı yetersiz olduğunda hipovolemi, akut tübüler nekroz ve şoka neden olduğu bildirilmektedir (6). TEN'de hemodinaminin sağlanmasında ortalama arteriyel kan basıncı: >65 mmHg, SVB: 8-12 mmHg ve yeterli doku perfüzyonu ve renal perfüzyon için merkezi oksijenasyon: >%70'in genellikle yeterli olduğu belirtilmektedir (6). İdrar çıkışının 0,5-1 mL/kg/saat fizyolojik nokta olarak kabul edildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (7). Olgumuzda YYB takipleri sırasında hemodinamik parametreleri stabil tutularak, idrar çıkışı 1 mL/kg/saat olacak şekilde sıvı resüsitasyonu planlandı.

TEN'li hastalarda hastane öncesi bakımın yanıklı hastalarınkine benzer olduğu ve hipotermik ortamda oksijen gereksinmesi artacağından 30-32 °C'lık bir ortam sağlanarak hipotermi önlenmeye çalışılması gerektiği belirtilmektedir (8). Olgumuzda izole odada 28-30 °C ısı altında tutularak fizyolojik olarak stabil edilmiştir. TEN'li hastalarda enerji gereksinimleri ve protein kayıpları önemli olabilmekte ve doku tamirinde gecikmeye sebep olabildikleri bildirilmektedir (9). Hastamıza Harris Benedict enerji destek formülüne uygun kalori verilerek serum albümin düzeyi 2,5 g/L üzerinde olacak şekilde albümin replasmanı uygulandı.

TEN'li olgularda mukozada deri değiştirme ve ödem sonucu solunum sıkıntısı görülebileceği ve bu durumda endotrakeal entübasyon ve ventilasyon gerekebileceği belirtilmektedir (10). Ancak hastamızda entübasyon gerektirecek ileri düzey solunum yetmezliğine rastlanmadı.

TEN'li olgularda sepsis veya stafilokokal haşlanmış deri sendromu şüphesi söz konusu değilse antibiyotik profilaksisinin endike olmadığı belirtilmektedir (11). Bu yüzden olgumuza profilaktik antibiyotik uygulaması yapılmamıştır.

TEN'in standart tedavisinde; immünomodülatör olarak plazmaferez, kortikosteroid, siklofosamid, siklosporin, TNF- α inhibitörleri, talidomid ve IVIg'ı da kapsayan geniş tedavi spektrumun etkili olduğu kanıtlanmıştır (12). Tartışmalı olmakla birlikte, TEN başlangıç fazında T hücre aktivasyonunu inhibe eden ve enflamasyonu azaltan glikokortikoidler tavsiye edilmektedir (13). Bu nedenle hastamıza metil prednizolon sodyum süksinat (prednol-L: 4x250 mg) 5 gün süreyle uygulandı; akabinde azaltılarak 7. günde kesildi. Tedavinin olumlu etkileri görüldü ve kortikosteroidlerin yan etkilerine rastlanmadı. Hastaya fas-fas ligandı aracılığı ile apoptosisi direkt inhibe eden (0,2-0,75 g/kg) IVIg tedavisi toplam 40 g 4 gün süreyle verildi ve olumlu yanıtlar alındığı görüldü.

TEN ile ilişkili yaraların debride edilip edilmeyeceği ile ilgili tartışma literatürde halen devam etmektedir (13). Bugüne kadar debridmanı destekleyen kesin kanıt bulunamamıştır. Bizim merkezimizde debridman uygulaması yapılmamakta, hidromasaj yöntemi ile deri lezyonları iyileştirilmeye çalışılmaktadır. TEN'deki deri lezyonları yaklaşık 2 hafta içinde iyileşmekte; ancak mukozal membran lezyonlarının iyileşmesi uzun sürmektedir ve karakteristik yara izi kalmaktadır. Bir kısım hastada enfeksiyon alanlarında veya basınç noktaları üzerinde skarlaşma oluşabilmektedir (11,12). Ancak

Tablo 1. SCORTEN Mortalite Skalası (4)

Faktörleri	Mortalite oranları
Yaş >40	0-1 faktör=%3 2 faktör=%12
KAH >120 dk.	3 faktör=%35 4 faktör=%58
Kanser veya hematolojik malignite	5 veya daha fazla faktör=%90
Tutulan vücut yüzeyi >%10	-
Kan üre nitrojen >10 mmol/L (28 mg/dL)	-
Serum bikarbonat seviyesi <20 mL/L (20 meq/L)	-
Kan glikoz düzeyi >14 mmol/L (252 mg/dL)	-
KAH: Kalp atım hızı	

olguda yatışının 60. gününde lezyon alanlarında skarlaşma bulgusuna rastlanmamıştır.

Günümüzde oluşum mekanizması tam olarak anlaşılamayan TEN'de ilaçların başlıca etken olduğu kabul edilmektedir. Bu hastaların YYB'de izole odada multidisipliner bir şekilde izlenmesi; minimal invaziv yaklaşım, minimal ilaç uygulamaları ile sürveyans kültürlerinin düzenli alınarak uygun antibiyoterapi ile takibi tedavinin esasını teşkil etmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.K., H.Y.Ö., Konsept: T.K., H.Y.Ö., Dizayn: T.K., H.Y.Ö., Veri Toplama veya İşleme: T.K., H.Y.Ö., Analiz veya Yorumlama: T.K., H.Y.Ö., Literatür Arama: T.K., H.Y.Ö., Yazan: T.K., H.Y.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355-61.
2. Friedmann PS, Leew MS, Friedmann AC, et al. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003;33:861-72.
3. Sever C, Kulahçı Y, Öksüz S, ve ark. Amoksisilinin Neden Olduğu Toksik Epidermal Nekroliz. *J Clin Anal Med* 2011;2:121-3.
4. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
5. Struck MF, Hilbert P, Mockenhaupt M, et al. Severe cutaneous adverse reactions: emergency approach to non-burn epidermolytic syndromes. *Intensive Care Med* 2010;36:22-32.
6. Endorf FW, Cancio LC, Gibran NS. Toxic epidermal necrolysis clinical guidelines. *J Burn Care Res* 2008;29:706-12.
7. Keskin Ö, Yıldırım İ, Kalemoglu M, ve ark. Naproksen Sodyum Kullanımı Sonucu Gelişen Toksik Epidermal Nekroliz Olgusu. *Nobel Med* 2005;1:28-31.
8. Endorf FW, Cancio LC, Gibran NS. Toxic epidermal necrolysis clinical guidelines. *J Burn Care Res* 2008;29:706-12.
9. Abood GJ, Nickoloff BJ, Gamelli RL. Treatment strategies in toxic epidermal necrolysis syndrome: where are we at? *J Burn Care Res* 2008;29:269-76.
10. Nagy N, McGrath JA. Blistering skin diseases: a bridge between dermatopathology and molecular biology. *Histopathology* 2010;56:91-9.
11. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:155-61.
12. Yavuz C, Gürgey E. Toksik epidermal nekrozda tedavi yaklaşımları. *Türkiye klinikleri Dermatol* 2006;16:59-68.
13. Dicle Ö, Yılmaz E, Alpsoy E. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Retrospective Evaluation. *Turkderm* 2009;43:15-20.