

## Toxic epidermal necrosis syndrome after taking nonsteroidal antiinflammatory drugs: a case report

**Ezzat Allah Rahimi<sup>1</sup>, Reza Ghanei Gheshlagh<sup>2</sup>, Fazel Dehvan<sup>3\*</sup>**

1. Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

2. Assistant professor, Department of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

3. MSc in Nursing, Department of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. (**Corresponding Author**), Tel:+989189755395. E-mail: F.dehvan@yahoo.com

**Received:** 01 Aug 2018

**Accepted:** 01 Sep 2018

### Abstract

**Introduction:** Toxic epidermal necrolysis (TEN) is among the most severe forms of dermatological reactions, which often occurs in response to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and leads to death in 20-50% of the cases.

**Case Presentation:** A 41-year-old male patient was referred with a history of NSAID use, presenting with maculopapular rashes, at Kowsar Hospital in Sanandaj, Iran. The patient was hospitalized and received various therapies. He was discharged after 14 days in a good overall condition.

**Conclusion:** Determining the basic etiology and disruption of pharmaceutical factors are essential to the treatment of TEN. The therapeutic interventions are similar to those used for burn patients.

**Keywords:** Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs

### How to cite this article:

Rahimi E A, Ghanei Gheshlagh R, Dehvan F. Toxic epidermal necrosis syndrome after taking nonsteroidal antiinflammatory drugs: a case report. *Scientific Journal of Nursing, Midwifery and Paramedical Faculty*. 2018; 3 (4) :77-82

URL: <http://sjnmp.muk.ac.ir/article-1-155-fa.html>

## سندرم نکرولیز اپیدرمی توکسیک به دنبال مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی: یک گزارش موردی

عزت الله رحیمی<sup>۱</sup>، رضا قانعی قشلاق<sup>۲</sup>، فاضل دهون<sup>۳\*</sup>

۱- استادیار، متخصص بیماری‌های داخلی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۲- استادیار، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۳- کارشناس ارشد پرستاری، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (نویسنده مسئول)،

تلفن: ۰۹۱۸۹۷۵۳۳۹۵ ایمیل: F.dehvan@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۶/۱۰

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۵/۱۰

### چکیده

**مقدمه:** سندرم نکرولیز اپیدرمی توکسیک یکی از شدیدترین واکنش‌های پوستی و مخاطی می‌باشد که عمدتاً در واکنش به داروهایی مانند NSAID ها ایجاد می‌شود و در ۲۰ تا ۵۰ درصد موارد می‌تواند منجر به مرگ شود.

**معرفی بیمار:** بیمار آقای ۴۱ ساله‌ای است که با سابقه دریافت داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و با ضایعات ماکولوپاپولر در بیمارستان کوثر شهر سنندج بستری می‌شود. بیمار تحت اقدامات درمانی مختلف قرار گرفته و بعد از حدود چهارده روز با حال عمومی خوب ترخیص می‌شود.

**نتیجه گیری:** مهمترین رکن در درمان این بیماری، یافتن علت اصلی و قطع عوامل دارویی عامل واکنش می‌باشد. مداخلات درمانی شبیه بیماران دچار سوختگی می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** سندرم نکرولیز اپیدرمی توکسیک، سندرم استیون جانسون، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی

### مقدمه

سندرم نکرولیز اپیدرمی توکسیک ( Toxic Epidermal Necrolysis ) یکی از شدیدترین واکنش‌های ناخواسته دارویی است که منجر به نکروز و جداسازی اپیدرم می‌شود (۱). شیوع این واکنش در حدود ۰/۵ تا ۱/۴ نفر در هر میلیون نفر در سال می‌باشد که ۵۰ - ۲۰ درصد مرگ‌ومیر را به همراه دارد (۲). مهم‌ترین علل ایجادکننده TEN واکنش‌های داروهای از قبیل سولفونامیدها، ضد تشنج، ضد التهاب‌های غیراستروئیدی، آل‌وپرینول، سفالوسپورین‌ها و

پارااستامول می‌باشد (۳). در پاتوژنز این سندرم مواردی مانند جداسازی لایه اپیدرم به دنبال نکروز سلول‌های کراتینوسیت (۳) و افزایش غلظت گرانولیزین، Granzyme B و Perforin مطرح می‌باشد که منجر به فعال شدن لئوسیت‌های T خواهند شد (۴). به‌طور معمول زمان بین تجویز دارو و بروز علائم TEN ۶ روز تا ۲ هفته می‌باشد (۴). علائم اولیه به صورت خارش چشم، فارنژیت، تب، آپاتی، سردرد و دیس فاژی، اریتم‌های وسیع و به‌تدریج تاول‌های حاوی مایع سeroزی می‌باشد که در نهایت منجر به بروز زخم‌های نکروتیک دردناک و خونریزی‌دهنده خواهد شد (۵).

درمان این بیماران ممکن چندین هفته به طول بیانجامد و می‌تواند عوارضی مانند تغییر رنگ پوست، دفورمیتی ناخن، زخم‌های مزمن حفره دهان و ارگان‌های جنسی، فوتوفوبیا، خشکی ملتحمه، اختلال در رشد در کودکان و کوری در ۲۹٪ بیماران ایجاد شود (۵).

### معرفی بیمار

بیمار آقای ۴۱ ساله‌ای است که به دنبال علائم سرماخوردگی به مرکز درمانی شهید قاضی شهر سنندج مراجعه کرده و پس از درمان سرپایی ترخیص شده است. بیمار دو روز بعد به علت عدم بهبودی به بیمارستان بعثت همان شهر مراجعه کرده و پس از درمان با داروهای ادالت کلد، ناپروکسن، شیاف دیکلوفناک، آسیکلوویر و آمانتادین مجدداً ترخیص شد. چند روز بعد از ترخیص بیمار با شکایت از درد گلو و ضایعات سفید رنگ در دهان به بیمارستان کوثر شهر سنندج مراجعه کرد. به دنبال آن دچار خارش چشم، ضایعات کراسته روی لب‌ها و ضایعات ماکولوپاپولر ناحیه‌ای همراه با خارش پوست می‌شود که در عرض دو روز به صورت ضایعات ماکولوپاپولر و لوزیکولر اریتماتوئی به تمام سطح بدن گسترش یافت. (شکل شماره ۱).

بیمار سابقه حساسیت و آلرژی خاصی را ذکر نمی‌کرد. علائم حیاتی و سطح اشباع اکسیژن بیمار در بدو ورود خوب بود ( $RR=14$ ،  $T=37/2$ ،  $SaO_2=96\%$ ،  $BP=140/90$ ،  $PR=85$ )، سمع ریه‌ها نرمال و علائم تنگی نفس نداشت. نمونه خون جهت آزمایش‌های اولیه ارسال شد.

بیماری در صورت پیشرفت، می‌تواند منجر به نارسایی تنفسی، نارسایی حاد کلیوی ناشی از آسیب توبول‌های فوقانی و سیستم گلوامرولی، سپسیس، نارسایی کبدی و میوکاردیت شود (۴).

تشخیص سریع و قطع کردن داروهای ایجادکننده واکنش، اجرای سریع درمان و انتقال به مراکز درمانی تخصصی عوامل مهم کاهش عوارض و میزان مرگ و میر این بیماران می‌باشند (۵). از جمله مداخلات درمانی در این بیماران می‌توان به مواردی مانند بستری در بخش‌های مراقبت ویژه، دسترسی به وریدهای عمقی، مانیتورینگ دقیق همودینامیک بیمار، ایجاد وضعیت آسپتیک، پیشگیری از آسیب‌های چشمی، کنترل از نظر عفونت، کنترل درد، تزریق آرام‌بخش، حمایت تنفسی، حفظ تعادل مایعات، تغذیه کامل وریدی (Total Parenteral Nutrition) و حفظ دمای اتاق بین ۳۰-۳۲ درجه سانتی‌گراد می‌باشد (۶).

اگرچه استاندارد طلایی برای درمان TEN وجود ندارد، با این وجود تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی (Intravenous Immunoglobulin) و کورتیکواستروئید در این بیماران به طور گسترده‌ای مورد قبول می‌باشد. تزریق IVIGs با دوز ۲-۴ g/kg در طی چهار روز اول با مسدود کردن گیرنده‌های Fas باعث جلوگیری از آپوپتوزیس کراتوکلینوسیت‌ها و جلوگیری از پیشرفت زخم‌های پوستی، کاهش دوره بیماری و بهبود میزان بقاء این بیماران می‌شود (۵). مداخلات درمانی دیگر در درمان این سندرم شامل تجویز سیکلوسپورین، پلاسمافرز، داروهای Anti-Tumor Necrosis Factor و ان-استیل سیستین می‌باشد، با این وجود هیچ کدام از این موارد به عنوان درمان قطعی شناخته نشده است (۱).



شکل شماره ۱: مرحله پیشرفت بیماری

برای بیمار درمان با ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) به صورت روزانه تا ۴ روز انجام شد. طبق مشاوره چشم پزشک برای بیمار قطره چشمی سینالون، تتراسایکلین، کلرامفنیکل و فلوکورت تجویز شد. برای بیمار کاتتر ورید مرکزی از ناحیه فمورال تعبیه و مایع درمانی همانند بیمار سوختگی با کنترل I/O و حفظ CVP در محدوده ۸-۱۲ سانتی متر آب انجام شد. مشاوره روماتولوژی نیز با تأکید بر تزریق IVIG انجام شد. درد بیمار با استفاده از داروهای مخدر مسکن (مپریدین) کنترل شد. با مراقبت‌ها و درمان‌های انجام شده ضایعات پوستی بیمار خشک و به صورت پوسته ریزی بهبود نسبی پیدا کرد (شکل شماره ۲). در نهایت پس از دو هفته بیمار با حال عمومی خوب و با تأکید بر مراجعات بعدی به پزشک ترخیص شد.

در آزمایش‌های خون بیمار میزان آنزیم‌های کبدی، CPK و LDH بالا بود. آزمایش CRP بیمار مثبت و میزان ESR بالا بود. در بررسی الکترولیت‌های سرمی نیز سدیم بیمار پایین بود. بیمار در سرویس داخلی بستری شد. چند روز بعد دچار تب مختصر ( $T=37^{\circ}C$ ) شد. مشاوره عفونی، چشم، پوست، روماتولوژی و جراحی توسط پزشک متخصص برای وی درخواست شد. بیمار تحت ایزولاسیون معکوس قرار گرفت. نمونه جهت کشت خون در دو نوبت، سونوگرافی شکم و لگن، CT اسکن قفسه سینه، اسمیر و کشت ترشحات و ضایعات پوستی (از نظر E-Coli و استاف ایپیدرمیس) ارسال شد. آنتی‌بیوتیک تراپی (ونکومايسين، لووفلوکساسين، کلیندامایسین) طبق درخواست پزشک متخصص عفونی برای بیمار انجام شد. همچنین استعمال پماد موپیروسین و ویتامین A روی صورت و استحمام روزانه با پرمنگنات پتاسیم و غوطه‌وری در وان حمام توصیه گردید.



شکل ۲: پوسته ریزی و خشک شدن ضایعات پوست

### بحث

در مطالعات مختلف مهم‌ترین علل بروز سندرم TEN واکنش نسبت به داروهای مختلف مانند سولفونامیدها، داروهای ضد تشنج، ضدالتهاب غیراستروئیدی، پاراستامول (۳) و آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند ونکومايسين و سفالوسپورین‌ها (۷، ۸) گزارش شده است. در گزارش موردی Kodliwadmth و همکاران (۲۰۱۷) فردی ۴۳ ساله به دنبال مصرف فنی توئین دچار TEN و میوکاردیت شده بود که در نهایت منجر به فوت بیمار شده بود (۹).

بیمار فوق به دنبال مصرف داروهای مختلفی از جمله داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی دچار واکنش شده بود. داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی دومین عامل دارویی شایع ایجادکننده آنافیلاکسی و حساسیت‌های دارویی هستند (۱۰). در گزارش موردی Kameshwari و همکاران (۲۰۱۵) خانمی ۵۹ ساله به دنبال مصرف داروی Etoricoxib که جهت درمان استئوآرتریت برای وی تجویز شد بود، دچار TEN شده بود که با درمان‌های انجام شده در نهایت بعد از شانزده روز ترخیص شد (۱۱).

Kim و همکاران (۲۰۱۴) نیز در گزارش موردی خود به ایجاد سندرم نکرولیز اپیدرمی سمی در شیرخوار ۷ ماهه به دنبال مصرف بروفن را گزارش کرده‌اند (۱۲). با این وجود Ward در مطالعه مروری خود داروهای NSAID را یکی از علل کمتر شایع ایجادکننده سندرم استیون جانسون و TEN گزارش کرده است (۱۳) که روی بحث برانگیز بودن داروهای ایجادکننده TEN تأکید دارد. با توجه به نادر بودن این بیماری و میزان بالای مرگ و میر آن، تشخیص سریع، شناسایی علت و شروع سریع درمان ضروری به نظر می‌رسد. در این موارد قطع سریع دارو و کنترل عوارض بیماری در بهبود بیماری بسیار مؤثر است (۱۴). از سوی دیگر با توجه به افزایش احتمال بروز TEN به‌ویژه در هفته‌های اول درمان، استفاده از این داروها به عنوان خط اول درمان به ویژه در مواردی که داروهای جایگزین ایمن‌تری وجود دارد، باید با احتیاط صورت بگیرد (۱۵).

### References

- 1- Kinoshita Y, Saeki H. A Review of The Active Treatments for Toxic Epidermal Necrolysis. Journal of Nippon Medical School=Nippon Ika Daigaku Zasshi. 2017; 84(3): 110-7.

- 2- Kinoshita Y, Saeki H. A Review of Toxic Epidermal Necrolysis Management in Japan. *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*. 2017;66(1):36-41.
- 3- Kasprzyk J, Krzemińska A, Zabolska I. Toxic Epidermal Necrolysis. *Toxic Epidermal Necrolysis*. 2015;47(3):257-62.
- 4- Schwartz Ra, Mcdonough Ph, Lee Bw. Toxic Epidermal Necrolysis: Part I. Introduction, History, Classification, Clinical Features, Systemic Manifestations, Etiology, and Immunopathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(2):173.E1-13; 85-6.
- 5- Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A Review of Causes of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *Archives of Disease in Childhood*. 2013;98(12):998-1003.
- 6- Mockenhaupt M. The Current Understanding of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2011;7(6):803-13; Quiz 14-5.
- 7- Changela A, Javaiya H, Rickenback K, Elnawawi A, Changela K. Toxic Epidermal Necrolysis after Vancomycin Use: A Case Report and Discussion of Management. *American Journal of Therapeutics*. 2013;20(2):223-5.
- 8- Frey N, Bircher A, Bodmer M, Jick Ss, Meier Cr, Spoenlin J. Antibiotic Drug Use and the Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis a Population-Based Case-Control Study. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2017.
- 9- Kodliwadmath A. Phenytoin-Induced Stevens-Johnson Syndrome With Myocarditis: A Rare Case Report. *International Medical Case Reports Journal*. 2017;10:229-31.
- 10- Wedi B. Current Diagnostics in Nsaid Hypersensitivity. *Allergo Journal International*. 2017;26(6):204-11.
- 11- Kameshwari Js, Devde R. A Case Report on Toxic Epidermal Necrolysis with Etoricoxib. *Indian Journal of Pharmacology*. 2015;47(2):221-3.
- 12- Kim Hy, Yang Hk, Kim Sh, Park Jh. Ibuprofen Associated Acute Vanishing Bile Duct Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in an Infant. *Yonsei Medical Journal*. 2014;55(3):834-7.
- 13- Ward Ke, Archambault R, Mersfelder Tl. Severe Adverse Skin Reactions to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A Review of the Literature. *American Journal of Health-System Pharmacy: Ajhp: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2010;67(3):206-13.
- 14- Jafari Am, Rahimi S, Noroozi M, Shoja M, Shoja M. Toxic Epidermal Necrosis Syndrome after Taking Phenytoin; A Case Report. *Quarterly Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2014;21(1):116-21. [Persian].
- 15- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck Jn, Et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The Euroscar-Study. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2008;128(1): 35-44.