OLGU SUNUMU / CASE REPORT

NONİYONİK KONTRAST MADDE (İOHEKSOL) İLE İLİŞKİLİ NADİR BİR KOMPLİKASYON: TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZİS

A RARE COMPLICATION ASSOCIATED WITH NONIONIC CONTRAST MEDIA (IOHEXOL): TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

[1]Ebru ÖZEN, [1]Serdar EKEMEN, [1]Yunus TÜRKMEN, [2]Işıl BULUR, [1]Birgül BÜYÜKKIDAN YELKEN

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

[1]Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Department of Intensive Care Medicine, Eskişehir, Turkey

[2]Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Eskişehir, Turkey

Bu olgu 2-6 Aralık 2015 tarihinde Antalya'da düzenlenen TARK 2015'de poster olarak sunulmuştur.

ÖZET

Toksik Epidermal Nekrolizis (TEN) nadir görülen ve hayatı tehdit eden mukokutanöz bir hastalıktır. Artmış kerotinosit hücre ölümü sonucu dermal-epidermal bileşkede geniş cilt alanlarında ayrışma ve haşlanmış deri görünümü ile karakterizedir. Sıklıkla ilaç alımı ile ilişkili olup noniyonik iyodinize kontrast madde uygulamasını takip eden TEN çok nadirdir. Bu yazımızda monomerik noniyonik iyotlu kontrast madde olan ioheksol'e bağlı gelişen bir TEN olgusunu sunmayı amaçladık.

ANAHTAR KELİMELER: *Toksik Epidermal Nekroliz, İoheksol, Kontrast madde*

SUMMARY

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) is a rare and life threatening mucocutaneous disease. It is characterized by the separation of significant areas of skin at the dermal–epidermal junction due to extensive keratinocyte cell death and the appearance of scalded skin. It is frequently related to drug intake. Toxic Epidermal Necrolysis following administration of nonionic iodinated contrast media is very rare. In this paper, we report a case of TEN induced by nonionic iodinated contrast medium iohexol.

KEYWORDS: *Toxic Epidermal Necrolysis, Iohexol, Contrast media*

GİRİŞ

Toksik Epidermal Nekrolizis (TEN) nadir görülen, akut ve hayatı tehdit eden mukokutanöz bir hastalık olup dermal-epidermal bileşkede geniş cilt alanlarında ayrışma ile sonuçlanan artmış keratinosit hücre ölümünün bir sonucudur. Sıklıkla ilaç alımı ile ilişkilidir (1). Noniyonik iyodinize kontrast madde uygulamasını takip eden TEN çok nadirdir (2). Bu yazımızda bir monomerik noniyonik iyotlu kontrast madde olan ioheksol'e bağlı gelişen bir TEN olgusunu sunmayı amaçladık.

OLGU

On gündür ÜSYE nedeniyle antibiyotik (ampisilin+sulbaktam) kullanım öyküsü olan altmış bir yaşında kadın hasta dış merkezde kontrastlı toraks tomografisi çekilmesinden yaklaşık bir hafta sonra sırt ve karın bölgesinde başlayan deri döküntüsü şikayetiyle hastanemiz Acil Servisine başvurdu. Yaygın eritemli makülopapüler cilt lezyonları olan hastaya dermatoloji servisine yatırılarak antihistaminik ve kortikosteroid tedavi başlanmış olup, lezyonlarının artması ve büllöz nitelik kazanması üzerine TEN düşünülerek Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine devir alındı.

Hastanın özgeçmişinde diabetes mellitus, hipertansiyon, astım ve konjestif kalp yetmezliği mevcut olup bilinen allerjik bir hastalığı yoktu. Fizik muayenesinde hastanın bilinci açık, kooperasyon ve oryantasyonu tamdı, arteriyel kan basıncı 160/90 mmHg, nabız 80/dk, ateş 37.2 °C idi. Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayeneleri olağandı. Batında hassasiyet, defans ve rebaund saptanmadı. Cilt muayenesinde oral muko-

Çıkar çatışması/*Conflict of Interest*: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ *Authors do not report any conflict of interest.*
Geliş tarihi/*Received*: 25/10/2016 Kabul tarihi/*Accepted*: 29/04/2017

Yazışma Adresi (Correspondence):
Dr. Ebru ÖZEN, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
E-posta (E-mail): drebruozen@gmail.com

zada ağrılı eritamatöz lezyonlar, baş-boyun bölgesi hariç tüm vücutta yaygın, ağrılı, hiperemik, basmakla solmayan makulopapüler döküntüler ve özellikle kalça bölgesinde büllöz lezyonlar mevcuttu. Hastanın laboratuvar bulgularında anormallik saptanmadı.

Öykü ve klinik bulgular ile antibiyotiğe bağlı TEN düşünülen hastaya tek seans plazmaferez ve sonrasında 1 gr kg^{-1} $gün^{-1}$ olacak şekilde 3 günlük intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi planlandı. Cilt lezyonları steril izotonik NaCl solüsyonu ile günlük olarak temizlendi. Bütünlüğü bozulmuş cilt bölgelerine jansiyen moru ve özellikle bası bölgelerindeki yatakla temas eden lezyonlara vazelin sürüldü. IVIG tedavisinin 2. gününde mevcut cilt lezyonlarında iyileşme başladı. Tedavinin 3. gününde lezyonlarında belirgin gerileme olan hastanın ani olarak genel durumu bozuldu. Genel durum bozukluğu komorbid hastalıklarına bağlandı. Takipne, dispne ve bilinç değişikliği olan hasta entübe edilerek mekanik ventilasyon uygulandı. İdrar çıkışı bozulan ve üre, kreatinin değerleri yükselen hastaya 2 gün üst üste hemodiyaliz yapıldı. Fizik muayenesinde batında distansiyon, hassasiyet ve defans saptanan hastanın gaita çıkışının olmaması ve inatçı kusmalarının olması üzerine genel cerrahi tarafından konsülte edilen hastaya akut batın ekartasyonu amacıyla 80 ml iv kontrast madde (İoheksol) verilerek batın tomografisi çektirildi. Kontrast madde verilmesinden 2 gün sonra aksiller bölgede daha yoğun olmak üzere hastanın tüm vücudunda makülopapüler döküntüler tekrarladı. Kontrast madde sonrasında hastada lezyonların tekrarlaması nedeniyle TEN'in konrast maddeye bağlı olduğu kanısına varıldı. Hastaya tekrar plazmaferez uygulandı. Tek seans plazmaferez sonrasında cilt bulguları gerilemeye başladı. Genel durumunda da iyileşme gözlenen hasta 1 gün sonra ekstübe edildi. Ekstübasyon sonrası 2. günde cilt lezyonları belirgin olarak gerileyen, genel durumu iyi ve vital bulguları stabil olan hasta dermatoloji servisine devredildi.

TARTIŞMA

Stevens Johnson Sendromu (SJS) nadir görülen, akut ve hayatı tehdit eden mukokutanöz bir hastalık olup dermal-epidermal bileşkede geniş cilt alanlarında ayrışma ile sonuçlanan artmış keratinosit hücre ölümünün bir sonucudur. Toksik Epidermal Nekroliz, SJS'nin daha ağır bir formudur. SJS ve TEN'in ayrımında temel alınan nokta, hastalığa katılan vücut yüzeyi oranıdır. Tutulum %10'un altında ise SJS, %30'un üzerinde ise TEN olarak kabul edilir. % 10-30 oranında tutulum ise SJS/TEN geçiş olguları (SJS/TEN overlap) olarak değerlendirilir (1).

Stevens Johnson Sendromunun en önemli nedenlerinden biri ilaç kullanımı olup döküntüler genellikle ilaç alımından 7-21 gün sonra ortaya çıkar (3). Ancak daha önceden duyarlı hale gelmiş bir bireyin tekrar bu ilaçla karşılaşması durumunda döküntüler 1-2 gün gibi daha kısa bir sürede ortaya çıkabilir. Etyolojide yer alan ilaçlar arasında antibiyotiklerden sülfonamidler ve penisilin grubu ilaçlar, antikonvülzanlardan fenitoin, karbamazepin ve barbitüratlar, nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar, allopurinol ve antifungaller bulunmaktadır (4,5). Nadir olarak kontrast madde kullanımı ile ilişkili SJS geliştiği bildirilmiştir (2).

İlaçlara bağlı SJS gelişiminden çeşitli faktörler sorumlu tutulmaktadır. Stevens Johnson Sendromu'ndaki artmış keratinosit hücre ölümünün nedeni keratinositlerdeki artmış FasL (Fas Ligand) ve Fas ekspresyonudur. Stevens Johnson Sendromlu hastaların serumundaki FasL düzeyi sağlıklı kontrollerin serumları ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (6,7). Ayrıca deri biyopsilerinin immünokimyasal incelemesi SJS'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda FasL ekspresyonu olduğunu göstermiştir (8). İlaçlar gibi tetikleyici ajanlar, keratinositlerin FasL gibi apopitotik ligand yapımını arttırarak Fas-FasL bağlanması ile apopitozise neden olabilmektedir (9). Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) SJS'li hastaların lezyonlarında çok yüksek olarak saptanır. Bu sitokinin kaynağı büyük olasılıkla keratinositler ve makrofajlardır. SJS'li hastaların bül sıvısında TNF-α'nın yanısıra IFN-γ, IL-6, IL-13 ve IL-18 artmıştır. Hastalardaki sistemik bulguların oluşumundan artan bu sitokinler sorumlu tutulmaktadır (10).

Stevens Johnson Sendromu tedavisinde şüphelenilen ilacın kesilmesi ve destek tedavisi ilk basamaktır. Şüphelenilen ilacın erken dönemde kesilmesinin mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (11). Destek tedavisi ciddi termal yanıklarda uygulanan tedavi ile benzerdir ve sıvı replasmanı, yeterli beslenme desteği, yara bakımı ve infeksiyonlardan korunmayı içerir. Amaç hipovolemi, elektrolit imbalansı, renal yetmezlik ve sepsis gibi mortalitenin ana nedeni olan komplikasyonları azaltmaktır. Günlük yara bakımı, hidrasyon ve beslenme desteği şarttır ve ciddi olguların yoğun bakım ünitesinde takibi önerilmektedir (12).

Stevens Johnson Sendromu'nun temelinde immünolojik ve sitotoksik mekanizmaların yer alması nedeniyle antiinflamatuvar, immünsüpresif ve immünmodülatör ajanlar tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda tedavide siklosporin (3-4 mg kg^{-1} $gün^{-1}$), siklofosfamid (100-300 mg $gün^{-1}$), N-asetilsistein, TNF-α antagonistleri (etanarcept ve infliksimab) ve plazmaferez yer almaktadır. Sistemik kortikosteroidler yıllardır tedavinin

esasını oluşturmakla birlikte kullanımları yara iyileşmesinde gecikme, sekonder enfeksiyon riskinde artış, gastrointestinal kanama gibi nedenler dolayısıyla halen tartışmalıdır (1).

Sistemik steroid kullanımıyla ilgili kontrollü çalışmalar olmamakla beraber özellikle ilaca bağlı SJS'da erken dönemde kullanılmasının etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (13). Erken dönemde kısa süreli olarak prednizolon (1-2 mg kg^{-1} $gün^{-1}$, 3-5 gün) kullanımının mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkisi olmamaktadır (13). Kardaun ve ark. 12 hastaya 1.5 mg kg^{-1} dozunda üç günlük deksametazon tedavisi uygulamışlar ve bu tedavinin hasta sayıları az da olsa mortalite hızını azalttığını belirtmişlerdir (14). Bizim olgumuzda ise sistemik kortikosteroid (metilprednizolon) tedavisine rağmen lezyonlarda artış görülmüştür.

Son yıllarda sık kullanılan diğer bir tedavi şekli de IVIG'dir. Uzun süreli IVIG kullanımının morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (15,16). Çeşitli dozlarda kullanılmakla birlikte ardışık 3 gün boyunca 1 g kg^{-1} $gün^{-1}$ dozda kullanılması önerilmektedir (1). Biz sunduğumuz bu olguda önerilen tedaviler içerisinde yer alan plazmaferez sonrasında 3 gün boyunca 1 g kg^{-1} $gün^{-1}$ dozda IVIG uygulaması ile başarılı sonuç elde ettik.

Sonuç olarak; intravenöz kontrast madde uygulanması sonrası atipik deri lezyonlarıyla hastaneye başvuran olgularda SJS ve TEN de ön tanılarda yer almalıdır. Toksik Epidermal Nekroliz'in nadir görülen fakat hayatı tehdit eden bir hastalık olduğu, günümüzde sık kullandığımız birçok ilaca karşı oluşabilecek immün bir reaksiyon olduğu uygun ve hızlı tedaviyle mortalitenin azaltılabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. French LE, Prins C. Erythema multiforme, Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In Bolognia, Dermatology, Elsevier, 2nd edn. 2012: 319-333.
2. Savill JS, Barrie R, Ghosh S, Muhlemann M, Dawson P, Pusey CD. Fatal Stevens-Johnson syndrome following urography with iopamidol in systemic lupus erythematosus. Postgrad Med J 1988; 64: 392-394.
3. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis. Am J Clin Dermatol 2000; 1: 349-360.
4. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol 2001; 137: 765-770.
5. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, 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: 43-47.
6. Rutter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune disease. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 1010-1024.
7. Tanaka M, Suda T, Haze K, et al. Fas ligand in human serum. Nat Med 1996; 2: 317-322.
8. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 1998; 282: 490-493.
9. Metry DW, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature. Pediatrics 2003; 112: 1430-1436.
10. Alpsoy E, Dicle Ö, Karakaş AA. Steven-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz. Turkderm 2010; 44: 180-186.
11. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? Arch Dermatol 2000; 136: 323-327.
12. Rappersberger K, Foedinger D. Treatment of erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Dermatologic Therapy 2002; 15: 397-408.
13. Lam NS, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. J Microbiol Immunol Infect 2004; 37: 366-370.
14. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Acta Derm Venereol 2007; 87: 144-148.
15. Prins C, Kerdel AF, Padilla RS, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. Arch Dermatol 2003; 139: 26-32.
16. Mittmann N, Chan B, Knowles S, Cosentino L, Shear N. Intravenous immunoglobulin use in patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Am J Clin Dermatol 2006; 7: 359-368.