

## 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>

Copyright © 2018 the Author (s). Published by **Kurdistan University of Medical Sciences**. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CC BY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

## سندروم نکرولیز اپیدرمی توکسیک به دنبال مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی: یک گزارش موردنی

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: ۰۹۱۸۹۷۵۵۳۹۵، ایمیل: F.dehvan@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۶/۱۰

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۵/۱۰

### چکیده

**مقدمه:** سندروم 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 ماقولوپاپولر 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.

**نتیجه‌گیری:** 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:** سندروم نکرولیز اپیدرمی توکسیک، سندروم استیون جانسون، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی

پاراستامول می‌باشد (۳). در پاتوژنز این سندروم مواردی مانند جداسازی لایه اپیدرم به دنبال نکروز سلول‌های کراتینوسيت (۳) و افزایش غلظت گرانولیزین، Perforin و Granzyme B مطرح می‌باشد که منجر به فعال شدن لنفوسيت‌های T خواهد شد (۴). به طور 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 به تدریج تاول‌های حاوی مایع سروزی می‌باشد که در نهایت منجر به بروز زخم‌های نکروتیک در دنک و خونریزی دهنده خواهد شد (۵).

### مقدمه

سندروم 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 داروهایی از قبیل سولفونامیدها، ضد تشنج، ضد التهاب‌های غیراستروئیدی، آلوپرینول، سفالوسپورین‌ها و

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 سنترج 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 آماناتادین مجددًا ترخیص شد. چند روز بعد از ترخیص بیمار با شکایت از درد گلو و ضایعات سفید رنگ در دهان به بیمارستان کوثر شهر سنترج 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 ماکولوپاپولوزیکولر 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 بدود ورود خوب بود ( $\text{SaO}_2 = ۹۶\%$ ،  $\text{RR} = ۱۴$ ،  $\text{T} = ۳۷/۲$ ،  $\text{BP} = ۱۴۰/۹۰$ ،  $\text{PR} = ۸۵$ ، 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 گلومرولی، سپسیس، نارسایی کبدی و میوکاردیت شود (۴).

تشخیص سریع و قطع کردن داروهای ایجاد‌کننده واکنش، اجرای سریع درمان و انتقال به مرکز درمانی تخصصی عوامل مهم کاهش عوارض و میزان مرگ و میر این بیماران می‌باشد (۵). از جمله مداخلات درمانی در این بیماران می‌توان به مواردی مانند بسترهای 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 و Total Parenteral Nutrition (TPN) و حفظ دمای اتفاق بین ۳۰-۳۲ درجه سانتی گراد می‌باشد (۶).

اگرچه استاندارد طلایی برای درمان TPN وجود ندارد، با این وجود تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی (Intravenous Immunoglobulin) و کورتیکواستروئید در این بیماران به طور گستردگی مورد قبول می‌باشد. تزریق IVIGs با دوز  $۲-۴ \text{ g/kg}$  در طی چهار روز اول با مسدود کردن گیرنده‌های Fas باعث جلوگیری از آپوپتوزیس کراتوکینوسیت‌ها 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 ان‌استیل سیستئین 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 ایمونو گلوبولین وریدی (IVIG) به صورت روزانه تا ۴ روز انجام شد. طبق مشاوره چشم پزشک برای بیمار قطvre چشمی سینالون، تراسایکلین، کلامفینیکل و فلوکورت تجویز شد. برای بیمار کاتتر ورید مرکزی از ناحیه فمورال تعییه و مایع درمانی همانند بیمار سوتختگی 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 (مپردین) 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 ترجیح شد.

در آزمایش‌های خون بیمار میزان آنزیم‌های کبدی، LDH و CPK بالا بود. آزمایش CRP بیمار مثبت و میزان ESR بالا بود. در بررسی الکتروولیت‌های سرمی نیز سدیم بیمار پایین بود. بیمار در سرویس داخلی بستری شد. چند روز بعد دچار تب مختصر ( $7^{\circ}\text{C}$ / $T=37^{\circ}\text{C}$ ) 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 اپیدرمیس) ارسال شد. آنتی‌بیوتیک تراپی (ونکومایسین، لووفلوكساسین، کلیندامایسین) طبق درخواست پزشک متخصص عفونی برای بیمار انجام شد. همچنین استعمال پماد موپیروسین و ویتامین A روی صورت و استحمام روزانه با پرمنگنات پتانسیم و غوطه‌وری در وان حمام توصیه گردید.



شکل ۲: پوسته دیزی و خشک شدن ضایعات پوست

Kim و همکاران (۲۰۱۴) نیز در گزارش موردي

خود به ایجاد سندروم نکروولیز اپیدرمی سمی در شیرخوار ۷ ماهه به دنبال مصرف بروفون را گزارش کرده‌اند (۱۲). با این وجود Ward در مطالعه موروری خود داروهای NSAID را یکی از علل کمتر شایع ایجاد کننده سندروم استیون جانسون و TEN گزارش کرده است (۱۳) که روی بحث برانگیز بودن داروهای ایجاد کننده 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 TEN سوی دیگر با توجه به افزایش احتمال بروز 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).

## بحث

در مطالعات مختلف مهم‌ترین علل بروز سندروم TEN واکنش نسبت به داروهای مختلف مانند سولفونامیدها، داروهای ضد تشنج، ضدالتهاب غیراستروئیدی، پاراستامول (۳) و آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند ونکومایسین و سفالوسپورین‌ها (۷، ۸) گزارش شده است. در گزارش موردي Kodliwadmath و همکاران (۲۰۱۷) فردی ۴۳ ساله به دنبال مصرف فنی تؤین 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 ایجاد کننده آنافیلاکسی و حساسیت‌های دارویی هستند (۱۰). در گزارش موردي Kameshwari و همکاران (۲۰۱۵) خانمی ۵۹ ساله به دنبال مصرف داروی Etoricoxib که جهت درمان استئوآرتیت برای وی تجویز شد بود، دچار TEN شده بود که با درمان‌های انجام شده در نهایت بعد از شانزده روز ترجیح شد (۱۱).

## 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, Spoendlin 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 Phenytooin; 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.