

# Etodolak kullanımı sonucu gelişen Stevens-Johnson sendromu: Olgu sunumu

## Stevens-Johnson syndrome due to etodolac use: case report

Şükran KÖSE<sup>1</sup>, Lütfiye KUZUCU<sup>1</sup>, Gülgün AKKOÇLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SB Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye  
Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

### ÖZ

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) nadir görülen ancak ciddi ve fatal seyreden yaygın epidermal nekroz ile karakterize mukokütanöz hastalıklardır. Etyolojisinde ilaçlar, infeksiyonlar, radyasyon, gebelik, karsinomlar, lösemiler, kollajen doku hastalıkları gibi pek çok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. En sık tetikleyen ilaçlar anti-konvülzan ve antibiyotiklerdir. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla SJS ve TEN daha nadir görülmektedir. Bu yazıda daha önce de benzer yakınmalarla hastanede yatış öyküsü olan, etodolak kullanımı sonucu gelişen SJS-TEN olgusu tartışılmaktadır. Altmış yaşında kadın hasta ateş yüksekliği, oral mukoza lezyonlarıyla tüm vücudunda ve yüzünde döküntülerle başvurdu. Öykü ve klinik bulgulara göre SJS-TEN olarak değerlendirilen hastanın semptomları uygun destek tedavi ve kortikosteroid verildikten sonra düzelme gösterdi. SJS-TEN, nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanan kişilerde ortaya çıkabilir. Bu nedenle ilaç kullanım öyküsü olan bir hastada deri döküntüleri dikkatle değerlendirilmelidir.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:49-52*)

**Anahtar kelimeler:** Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, etodolak

Geliş Tarihi: 17/11/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 21/12/2012

### ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare but serious and fatal mucocutaneous diseases characterized by widespread epidermal necrosis. Drugs, infections, radiation, pregnancy, carcinomas, leukemias, many factors, such as collagen tissue diseases are known to play a role in their etiology. The most common triggers are anticonvulsant drugs and antibiotics. SJS and TEN are rarely seen with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In this article, a case of SJS-TEN due to etodolac use who has a history of hospitalization with similar complaints is discussed. A 60-year-old woman with fever, whole skin and facial rash with oral lesions has referred to emergency service. According to the history and clinical findings the patient was considered as SJS-TEN. The patient showed improvement in symptoms after corticosteroid and appropriate support therapy. SJS-TEN may occur in people taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. For this reason, skin rashes in a patient with a history of drug use should carefully be evaluated.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:49-52*)

**Key words:** Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, etodolac

Received: 17/11/2012 • Accepted: 21/12/2012

## GİRİŞ

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) nadir görülen ancak ciddi ve fatal seyreden yaygın epidermal nekroz ile karakterize mukokütanöz hastalıklardır<sup>[1,2]</sup>. Bazı uzmanlar SJS ve TEN'i aynı kavram olarak kabul ederek, ikisinin arasındaki ayırımı tutulan deri yüzeyine göre yapmaktadır<sup>[3]</sup>. Hastalık, tüm yaş, ırk ve cinsiyetleri tutabilir. Ancak çocuklarda erişkinlerden daha sık olmak üzere yılda 0.4-1.2/1 x 10<sup>9</sup> kişi oranında bildirilmektedir<sup>[4]</sup>. Etiyolojisinde ilaçlar, infeksiyonlar, radyasyon, gebelik, karsinomlar, lösemiler, kollajen doku hastalıkları gibi pek çok faktörün rol oynadığı bilinmektedir<sup>[4]</sup>.

Klinik yüksek ateş, pürülan konjunktivit, eroziv stomatit ve jeneralize ekzantemli deri lezyonlarıyla karakterizedir. SJS'nin deri tutulumu olarak, pembemsi maküllerle karakterize hedef tarzı vezikülobüllöz lezyonlar vardır. Lokalize alanlarda epidermal tabakanın ayrılmasına Nikolsky bulgusu denilmektedir. SJS'de ayrılmış deri alanları tüm vücut yüzeyinin %10'undan azdır. Lezyonlar genellikle 2-6 hafta kadar sürer<sup>[5]</sup>. Dudaklar, dil, yanak mukozası, konjunktiva, kornea, larinks, özefagus, trakea ve bronşlar etkilenebilir. Solunum sisteminde ülserasyon sık görülerek plevral efüzyon ve bül oluşumuyla bronkoplevral fistüllere yol açabilir. Miyokardit ve atriyal fibrilasyon görülebilir. Ülseratif stomatit dehidratasyona, korneal ülserler körlüğe yol açabilir. Yaygın vücut tutulumunun olduğu olgularda mortalite %3-18'dir<sup>[4]</sup>. Mortalite sıklıkla deri lezyonlarına sekonder gelişen infeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır<sup>[6]</sup>.

Bu çalışmada, etodolac etken maddeli bir nonsteroid antiinflamatuvar kullanımı sonrası SJS gelişen bir olgu sunulması amaçlandı.

## OLGU SUNUMU

Altmış yaşında kadın olgu vücutta yaygın kızarıklık ve yer yer yara şikayetiyle birimimize başvurdu. Olgunun başvurusundan iki gün önce bel ve bacak ağrısı nedeniyle bir ampul etodolac yaptırdığı öğrenildi. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı öyküsü olan olgunun iki yıl

öncesinde de benzer şikayetle başvurduğu hastanede bir hafta süreyle tedavi aldığı öğrenildi. Olgunun kan basıncı: 140/70 mmHg, nabız 100/dakika ve ateşi 38.1°C olarak saptandı. Fizik muayenede genel durum bozuk, bilinç açık, koopere, oryante kalp taşikardik, tüm vücutta deride yaygın eritem, yer yer vezikülobüllöz lezyonlarla erozyon alanları ve akıntılı deri lezyonları saptandı. Oral mukoza tutulumu da izlendi. Lezyonlarda Nikolsky belirtisi pozitif bulundu. Laboratuvar bulguları, Hb: 13.9 g/dL, RBC: 5.13 M/μL, WBC: 13.500 M/μL, PLT: 118.000 K/μL, Hct: %40.2, ALT: 14 U/L, AST: 17 U/L, Üre: 95 mg/dL, kreatinin: 1.3 mg/dL, Na: 135.1 mmol/L, K: 4.36 mmol/L, Sedimentasyon hızı: 6 mm/saat, CRP: 2.64 mg/dL idi. Periferik yaymada %68 polimorfonükleer hücre, %24 lenfosit, %7 monosit ve %1 eozinofil saptandı. Kan, idrar, boğaz ve deri lezyonlarından alınan kültürlerde üreme saptanmadı.

Mevcut bulgularıyla ilaca bağlı SJS düşünülen olguya 80 mg/gün prednizolon tedavisi başlandı. Destek tedavisi ve akıntılı, infekte görünümdeki alanlar için levofloksasin 1 x 500 mg intravenöz şekilde düzenlenen olgunun yatışının altıncı gününde sol hemiparezi gelişmesi üzerine nöroloji tarafından fizik muayene ve kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirildi ve yoğun bakım ünitesinde nöroloji kliniğiyle birlikte takip edildi. Olgunun BT'sinde kliniği açıklayacak bir görünüm saptanmadı. Tedavisine antiödem olarak mannitol 4 x 125 mL ve enoksaparin sodyum 2 x 0.4 mL eklendi. Yüksek doz steroide bağlı komplikasyon olarak kan şekeri yüksekliği saptanan olguya insülin başlandı. İntravenöz yedi gün verilen steroid azaltılarak oral devam edildi. Steroid tedavisi toplam 10 güne tamamlanan hastanın lezyonları ve nörolojik bulguları geriledi. Taburculuktan 10 gün sonra kontrole çağrılan olgunun lezyonlarının tamamen gerilediği, hafif hiperpigmentasyon bıraktığı gözlemlendi.

## TARTIŞMA

SJS ve TEN nadir görülen hastalıklardır (2/1.000.000/yıl), ancak yüksek mortalite oran-

ları (%20-25) ve korneal opasite, deri pigmentasyonu ve deri skarları gibi komplikasyonları nedeniyle halk sağlığı üzerinde önemli etkileri vardır<sup>[2,7]</sup>. SJS etyolojisinde suçlanan en önemli faktörler; sülfonamid, bütazon, hidantoin gibi ilaçlar; rubeola, varisella, herpes zoster, herpes simpleks, *Escherichia coli*, *Aspergillus* gibi infeksiyon ajanları; aşılar, malign hastalıklar, karbonmonoksit buharı ve radyoterapidir<sup>[8]</sup>. Eritema multiforme, SJS ve TEN tanılı 207 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada en sık neden olarak ilaçlar saptanmıştır<sup>[9]</sup>. SJS veya TEN tanılı 82 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise 43 (%52.4) kişide etyoloji ilaç ilişkili iken, 39 (%47.6) kişide etyoloji ilaç dışı sebepler olarak belirlenmiştir<sup>[10]</sup>. Aynı çalışmada en sık tetikleyen ilaçların antikonvülzan ilaçlar (karbamazepin) ve antibiyotikler (sefalosporinler) olduğu belirtilmiştir<sup>[10]</sup>. Mockenhaupt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nonsteroid antiinflatuvar ilaç ilişkili SJS ve TEN gelişiminin nadir olduğu, ancak bunların içinde en sık oksikam grubu nonsteroidlerin görüldüğü belirtilmiştir<sup>[11]</sup>. EuroSCAR çalışması da benzer sonuçlar bildirmiş; karbamazepin, trimetoprim-sülfametoksazol, nevirapin, fenobarbital, fenitoin, lamotrijin gibi ilaçlar yüksek riskli olarak tanımlanırken, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar daha düşük risk grubunda gösterilmiştir<sup>[12]</sup>.

Klinik bulgu olarak döküntüler klasik olarak ilaç alımından 7-21 gün sonra ortaya çıkar. Ancak daha önceden duyarlı hale gelmiş bir bireyin tekrar bu ilaçla karşılaşması durumunda döküntüler 1-2 gün içinde ortaya çıkabilir<sup>[3]</sup>. Daha önce benzer yakınmalarla hastanede yatış öyküsü olan bu olguda döküntüler iki gün sonra ortaya çıkmıştır.

SJS için özel bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Kuşkulanılan ilacın kesilmesi tedavide ilk basamaktır ve destek tedavisiyle birlikte SJS tedavisinin temelini oluşturur<sup>[5]</sup>. Tedavide ayrıca steril teknik ve yara bakımı bulunmaktadır. Sülfonamidler de etyolojide yer aldığından topikal tedavide gümüş sülfadiazinden kaçınılmalıdır<sup>[3]</sup>. SJS tedavisinde kortikosteroidlerin yeri tartışmalıdır. Bazı yazarlar kortikosteroidle-

rin infeksiyöz komplikasyonlarını, artırarak prognozu kötüleştirdiğini söylemektedirler<sup>[13]</sup>. Ancak son yıllarda pulse steroid tedavisi (örn. deksametazon ile) akut dönem SJS ve TEN'de önerilmektedir<sup>[14]</sup>. Biz de olgumuza 80 mg/gün dozunda prednizolon başladık ve azaltarak devam ettik. Steroide bağlı kan şekeri yüksekliği dışında yan etki gözlenmedi.

Son yıllarda intravenöz immünglobulin tedavisinin etkili olduğu yönünde bildirimler vardır<sup>[3,15]</sup>. Yapılan araştırmalar, TEN'deki keratinosit nekrozunun, keratinositlerin üzerinde yer alan hücre yüzeyi ölüm reseptörü FAS (CD95) ve ona özgün FAS ligandının (FASL veya CD95L) birleşmesindeki kontrol mekanizmasının değişimi sonucu oluştuğuna işaret etmektedir. TEN tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan intravenöz immünglobulinin, FAS'ı in vitro olarak bloke eden antikorlar içerdiği ve FAS-FASL bileşiğinin oluşumunu engelleyerek apoptozu önlediği gösterilmiştir<sup>[16]</sup>. Bir diğer olumlu özelliği de, immünglobulinlerin antiinfektif özellikleri sayesinde kolonizasyon ve sekonder infeksiyon riskinin azaltılması olabilir<sup>[3]</sup>. Tezer ve arkadaşları olgularında intravenöz immünglobulin ile tedaviye başladıktan 48 saat sonra klinik olarak düzelmeye başladığını gözlemişlerdir<sup>[3]</sup>. Fransa ve Almanya'dan 281 SJS/TEN hastasını içeren EuroSCAR çalışmasında kortikosteroidler, intravenöz immünglobulin, ikisinin kombinasyonu ve sadece destek tedavi karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak tedavide kortikosteroidlerin yararı gösterilirken, intravenöz immünglobulin tedavisinin yararlı etkisi gösterilememiştir<sup>[17]</sup>. Bastuji-Garin ve arkadaşları tarafından geliştirilen SCORTEN çalışmasında ise yedi bağımsız risk faktörü belirlenerek mortalitenin tahmin edilebileceği bildirilmiştir. Bunlar; yaş > 40, kalp atım sayısı 120/dakika, malignite öyküsü, tutulan vücut yüzey alanı > %10, serum üre, nitrojen (BUN) > 10 mmol/L, serum bikarbonat < 20 mmol/L ve kan glukoz > 14 mmol/L olmasıdır<sup>[18]</sup>. Bizim olgumuzda yaş, tutulan vücut yüzey alanı > %10 ve üre yüksekliği risk faktörleri olarak belirlendi.

Solmazgül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiperbarik oksijen tedavisi verilen bir olgu anlatılmıştır. Hiperbarik oksijen fibroblastların çoğalmasını, kollajen sentezini ve matürasyonunu, anjiyogenezi artırır. Hiperbarik oksijen tedavisi dokuda oksijen miktarını artırarak lökositlerin bakteri öldürme kapasitelerini artırır<sup>[5]</sup>. Bunun yanında siklofosamid, pentoksifilin, talidomid, siklosporin ve plazmaferez gibi ilaç uygulamalarının faydalı olduğu olgu sunumları şeklinde gösterilmiştir<sup>[6]</sup>.

Prognoz büyük ölçüde tedaviye bağlıdır. Mortalite, bütünlüğü bozulmuş olan deri ve akciğerlerde, sıklıkla psödomonalar veya stafilkokların enfeksiyonları sonucunda gelişen sepsis nedeniyle olmaktadır. Gastrointestinal kanama, pulmoner ödem ve sıvı elektrolit dengesizlikleri mortaliteyi artıran diğer nedenlerdir<sup>[3]</sup>.

Sonuç olarak, ciddi mortalite ve morbiditesi olan SJS'nin etyolojisinde en sıklıkla ilaçlar ve enfeksiyonlar yer almaktadır. İlaç kullanım yüküsü bulunan bir hastada deri döküntüleri dikkatle değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun Rev* 2008;7:598-605.
2. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:803-13.
3. Tezer H, Devrim İ, Kara A, Cengiz AB, Seçmeer G. Toxic epidermal necrolysis due to antibiotic use in an adolescent girl and intravenous immunoglobulin treatment. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:254-8.
4. Işık B, Atabekoğlu S. Anesthetic approach to Stevens Johnson syndrome (Case report). *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2004;11:185-8.
5. Solmazgül E, Uzun G, Yıldız Ş, Şen A, Akın A, Çekmen S, et al. Stevens-Johnson syndrome and hyperbaric oxygen therapy: a case report. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg* 2008;25:164-8.
6. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;351:1417-20.
7. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exuda-

tivum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996;49:769-73.

8. Altıay S, Vatansever U, Okutan Ö, Karasalihoğlu S, Pala Ö. Fenitoin alan bir hastada toksik epidermal nekroliz. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39:91-3.
9. Chang YS, Huang FC, Tseng SH, Hsu CK, Ho CL, Sheu HM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea* 2007;26:123-9.
10. Kim HI, Kim SW, Park GY, Kwon EG, Kim HH, Jeong JY, et al. Causes and treatment outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 82 adult patients. *Korean J Intern Med* 2012;27:203-10.
11. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS; SCAR Study Group. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003;30:2234-40.
12. 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. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
13. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:181-200.
14. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-8.
15. Magina S, Lisboa C, Gonsalves E, Leal V, Mesquita-Guimaraes J. A case of toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2000;142:191-2.
16. Rutter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:1010-24.
17. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33-40.
18. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.