

گزارش یک مورد سندرم نکروز اپیدرمی توکسیک (TEN) به دنبال مصرف فنی توئین

علی محمد جعفری^۱، سمیه رحیمی^۲، محمد نوروزی^۲، محمد شجاع^۳، محسن شجاع^۴

^۱ گروه بیماریهای داخلی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۲ کارشناس پرستاری، بیمارستان امام خمینی و دانشکده پرستاری اسفراین، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۳ گروه اطفال، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۴ گروه اپیدمیولوژی، عضو هیات علمی دانشکده پرستاری اسفراین، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

نشانی نویسنده مسئول: گروه اپیدمیولوژی، عضو هیات علمی دانشکده پرستاری اسفراین، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

Email: mohsenshoja61@yahoo.com

وصول: ۹۲/۱۰/۵، اصلاح: ۹۲/۱۱/۱۹، پذیرش: ۹۲/۱۲/۱۶

چکیده

مقدمه: سندرم نکروز اپیدرمی توکسیک بیماری با واکنش های پوستی و مخاطی شدید است. این بیماری به طور معمول در واکنش به بعضی داروها مثل فنی توئین ایجاد می شود.

معرفی بیمار: آقای ۳۵ ساله با سابقه دریافت فنی توئین با ثورات جلدی مخاطی و تاول منتشر در بیمارستان بستری گردید. بعد از تشخیص علت اقدامات درمانی شبیه سوختگی ها انجام گردید و بیمار ترخیص شد.

نتیجه گیری: برای درمان علت بیماری بسیار مهم است. زمانی که بیماری ناشی از دارو باشد، تجویز دارو باید به طور سریع قطع شود و درمان صورت گیرد.

کلمات کلیدی: سندرم استیونس جانسون، سندرم نکروز اپیدرمی توکسیک، فنی توئین.

مقدمه

فاصله یک ماه قبل از بیماری دارویی مصرف کرده اند. شایع ترین داروهایی در بروز این بیماری داروهای ضد تشنج ها، ضد مالاریاها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و سولفونامیدها می باشند (۲،۳). بروز TEN توسط عواملی چون واکنش های عفونت های ویروسی، عفونت های میکوپلاسمایی و بیماری حاد پیوند علیه میزبان تسهیل می گردد (۴،۵). در سندرم استیونس جانسون کم تر از ۱۰ درصد اپیدرم سطح بدن به دلیل

سندرم نکروز اپیدرمی توکسیک (Toxic Epidermal Necrolysis) شکل بسیار شدید سندرم استیونس جانسون (Stevens Johnson Syndrome) است. این بیماری واکنش های پوستی و مخاطی شدیدی را ایجاد می کند؛ که میزان کشندگی آن حدود ۳۰ تا ۳۵ درصد است (۱). بیماری به طور معمول در واکنش به داروها ایجاد می شود. اکثر بیماران (۸۰ تا ۹۰ درصد) در

ظاهر پوست و پیش آگهی بیماری (۱۱) و از طرفی لزوم شناسایی سریع بیماری و همچنین امکانات و تجهیزاتی که برای مراقبت و درمان احتیاج است؛ لزوم داشتن آگاهی و دانش لازم در خصوص این بیماری احساس می شود.

معرفی بیمار

بیمار آقای ۳۵ ساله ای است که به دلیل ترومای سر ناشی از تصادف رانندگی در بیمارستان امام خمینی شهرستان اسفراین بستری شد. در بدو مراجعه بیمار دچار خونریزی از گوش چپ و استفراغ مکرر بود. علائم حیاتی بیمار طبیعی بود و به سوالات به راحتی پاسخ می داد. عکس جمجمه (Skull X Ray) مشکلی نداشت. در سی تی اسکن انجام شده هماتوم اپیدورال لوب پاریتال چپ و هایپر دانسیته ناشی از هموراژی در لوب پاریتال راست وجود داشت. بیمار با تشخیص SAH (Sub Epi Dural Hemorrhage Arachnoid) و EDH (Epi Dural Hematoma) به مدت دو روز در ICU بستری و تحت درمان با فنی توئین، دگزامتازون و متوکلوپرامید قرار گرفت. وی پس از انتقال به بخش با دستور دارویی فنی توئین ترخیص شد.

دو هفته بعد از ترخیص از بیمارستان بیمار به دلیل ثورات جلدی و مخاطی منتشر به بیمارستان مراجعه کرد و اظهار داشت که از روز قبل دچار ضایعاتی به صورت ماکول، پتشی و پورپورا در بدن و ضایعات قرمز رنگ اریتماتو در دهان شده است و قادر به غذا خوردن نیست. بیمار هیچ گونه سابقه بیماری، مسمومیت و حساسیت نداشت. علائم حیاتی (فشار خون ۱۱۰/۷۰، تنفس ۱۹، نبض ۸۰ و درجه حرارت ۳۷)، و SPO2(96%) بیمار خوب بود. نمونه خون جهت انجام آزمایش ها گرفته شد. بیمار در بخش ICU بستری گردید. ریتم قلبی تاکی کاردی سینوسی بود. علی رغم نبود دیسترس تنفسی در بیمار، بدون اکسیژن تراپی SPO2 ۸۷ درصد بود. تشخیص های افتراقی این بیماری شامل

ضایعات پوستی کنده می شود. ولی؛ در TEN بیش از ۳۰ درصد اپیدرم کنده می شود (۶). میزان بروز این بیماری ۱-۲ مورد در میلیون در سال گزارش شده است (۷) و از طرفی مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروهای وزارت بهداشت (Adverse Drug Reaction) ADR به عنوان تنها مرکز ملی در سطح کشور برای جمع آوری و ثبت گزارش های عوارض دارویی، ۱۶ مورد TEN را گزارش کرده است که از این تعداد تنها ۲ مورد آن مربوط به فنی توئین (Phenytoin) بوده است (۸).

علائم اولیه این بیماری شامل سوزش یا خارش ملتحمه، حساس شدن پوست، تب، سرفه، گلو درد، سردرد، کسالت شدید و درد عضلانی است. به دنبال این علائم پیشرفت سریع اریتم (قرمزی پوست) ایجاد می شود و بیشتر سطوح پوستی و غشاهای مخاطی دهان، ملتحمه و ناحیه تناسلی درگیر می شود. در موارد شدید ابتلای مخاطی ممکن است، حنجره، برونش ها یا مری دچار زخم شود. تاول های بزرگ و شل در بعضی نقاط ایجاد شده و در بعضی نقاط ورقه های بزرگ اپیدرم کنده می شود. پوست به طور آزاردهنده ای حساس شده و از دست رفتن آن، نواحی ترشح داری را بر جای می گذارد که شبیه سوختگی درجه دوم سراسر بدن است. به همین دلیل آن را "سندرم پوست کنده شده" نیز می گویند (۹). کراتوکونژنکتیویت و سپسیس از شایع ترین عوارض این بیماری هستند؛ که اگر درمان نشوند می تواند تهدیدی برای زندگی بیمار بوده یا موجب نقص بینایی گردند. در این بیماران نکروز تمام ضخامت اپیدرم و جداسازی آن (نکروز)، سطحی براق و دارای تندرینس ایجاد می کند و در سطوح مخاطی اروزیون های بسیار دردناکی ایجاد می شود (۱۰). با توجه به میزان کشندگی بالا و عوارض جدی این بیماری از قبیل صدمه به تمامیت بافت (دهانی، چشم پوست)، کاهش حجم مایعات و از دست رفتن الکترولیت ها، تغییر در درجه حرارت بدن، درد به علت وجود مناطق فاقد پوست، اضطراب به علت تغییر در



شکل ۲: پوسته ریزی بعد از بهبودی



شکل ۱: مرحله پیشرفته بیماری

عکس از بیمار سندروم تکرولیز توکسیک ایدرم بستری شده در بیمارستان امام خمینی شهرستان اسفراین

بیولوژیک، استفاده از نارکتیک ها برای کنترل درد و مراقبت از دهان و چشم ها بود (۱۲). حمام آب ولرم پرمنگنات و تزریق مورفین قبل از حمام کردن، اکسیژن تراپی از طریق بینی، اتاق تاریک شده، قطره اشک مصنوعی و دهانشویه با قطره نیستاتین انجام شد. تاول ها تخلیه و زخم های های بیمار با محلول آلیبور به همراه گاز استریل کمپرس شده و سر و صورت و لب ها با پماد Vit A چرب می شدند.

در آزمایش های بیوشیمیایی و خون بیمار میزان گلبول های سفید بالا بوده و میزان پتاسیم با انجام آزمایش الکترولیت های خون روزهای بعد در حال افزایش بوده و از طرفی سدیم آنها در آزمایش های متعددی که در روزهای مختلف از بیمار انجام شد؛ در حال کاهش بود و در نهایت این میزان ها با اقدامات درمانی تحت کنترل درآمدند.

در نهایت با مراقبت های انجام شده زخم های بیمار خشک و پوسته ریزی در ناحیه زخم ها ایجاد شد (شکل شماره ۲). طول مدت درمان از زمان بستری شدن در بیمارستان تا ترخیص دو هفته به طول انجامید و با بهبود حال عمومی، در نهایت بیمار از بیمارستان مرخص گردید.

بحث

در مورد گزارش شده با توجه به پیش آگهی

سندرم پوست ورقه ورقه شده استافیلوکوکی، سوختگی های شیمیایی، سندم شوک توکسیک، سرخک و بیماری پیوند علیه میزبان مدنظر قرار گرفته، و با آزمایش های کشت استافیلوکوک، گرفتن تیترا آنتی بادی اختصاصی، گرفتن شرح حال و معاینه بالینی بررسی و رد شدند.

در معاینه چشم اولسره های متعدّد پلک و قرنيه راست، قرمزی، اریتم و ادم ملتحمه و علائم چسبندگی و سیمبلفارون دیده می شد. بیمار دارای ضایعات تاولی در نیمه فوقانی بدن و ناحیه تناسلی بود. این ضایعات به تدریج در حال گسترش به تمام بدن بود و غشاهای مخاطی (دهان، بینی) نیز درگیر شده بودند. بیمار تب ۳۹.۸ درجه و حالت تهوع و استفراغ داشت، دچار فتوفویا و کم اشتهایی بوده و قادر به خوردن رژیم غذایی معمولی نبود. لب ها و مخاط بینی بیمار به طور کامل پوسته پوسته شده بود و گاهی دچار خونریزی می شد. در بسیاری از سطوح بدن تاول های تخلیه شده، نمایی شبیه سوختگی درجه دو (شکل شماره ۱) با تمایل به خونریزی ایجاد کرده بودند.

اقدامات درمانی شامل ایزولاسیون معکوس، درمان دقیق با مایع و الکترولیت، استفاده از آنتی بیوتیک های سیستمیک (ونکومايسين، ایمپینم و آمیکاسین - با توجه به ایجاد عفونت ثانویه) و هیدروکورتیزون، مراقبت پوستی شامل تمیز کردن با سالین ایزوتونیک و پانسمان های

فرد دارای سابقه بیماری روانی بوده است. (۱۹). در میان ۱۳۲ مورد گزارش سندرم استیونس جانسون ناشی از داروها که در مرکز ADR به ثبت رسیده است؛ برای داروی فنی توتین مسبب ۱۰ مورد از این موارد ذکر شده است. از این تعداد در یک مورد منجر به مرگ بیمار شده است. همچنین از تعداد ۱۶ مورد TEN ناشی از داروها که به مرکز ADR گزارش شده است ۲ مورد ناشی از مصرف فنی توتین بوده است؛ که ۱ مورد منجر به فوت بیمار شده است (۸).

با توجه به نادر بودن این بیماری و میزان مرگ و میر بالای آن در موارد تعویق درمان، لزوم شناسایی علت بیماری، درمان به موقع و مدیریت عوارض آن دارای اهمیت بسیاری است. در مورد حاضر نیز تشخیص به موقع علت ایجاد بیماری، درمان علائم و مدیریت عوارض بیماری در کنترل علائم بیمار نقش اساسی داشته است و در نهایت باعث بهبودی بیمار گردید. زمانی که بیماری ناشی از دارو باشد، تجویز دارو باید سریع قطع شود. درمان بیماری شبیه سوختگی های شدید است و شامل ایزولاسیون معکوس، درمان مایع و الکترولیت، مراقبت از پوست، دهان و چشم ها و درمان با آنتی بیوتیک و نارکوتیک ها است. با توجه به این که در اکثر بیماران دچار ضربه به سر، برای کنترل عوارض بعدی از داروی فنی توتین استفاده می شود، لزوم آگاهی پزشکان و بیماران در خصوص عوارض داوری و پیگیری سریع در صورت مشاهده این عوارض احساس می شود.

بیماری، عوارض چشمی و مخاطی، پوست کنده شده و فشار روانی حادث شده بر فرد لزوم تشخیص سریع علت بروز بیماری با لحاظ کردن تشخیص های افتراقی مد نظر قرار گرفت و درمان های علامتی و سیستمیک منظم در دستور کار قرار داشت. با توجه به این که این بیماری بیشتر در واکنش به داروها ایجاد می شود، لزوم شناخت این داروها و اقدام سریع در قطع مصرف آنها بر کسی پوشیده نیست. از جمله این داروها که در گزارش های مختلف در پایگاه های معتبر اطلاعاتی به عنوان گزارش مورد به آنها اشاره شده است می توان به فلوکونازول (۱۳)، سفتریاکسون (۱۴)، ونکومایسین (۱۵)، سولفاسالازین (۱۶)، کاربامازپین (۶) اشاره کرد.

در گزارش موردی فردی ۶۶ ساله با مشکل صرع که فنی توتین دریافت کرده و دچار TEN شده بود بعد از دو سال به طور سهوی یک بار دیگر فنی توتین دریافت کرده بود که منجر به مرگ بیمار به دلیل TEN شد (۱۷).

در مطالعه ای ۱۰۸۶ بیمار مبتلا به صرع که داروهای فنی توتین، کاربامازپین، سدیم والپروات و لاموتریژین جهت درمان دریافت می کردند، به مدت شش ماه تحت نظر و مراقبت بودند. از این تعداد ۲۲ نفر تظاهرات پوستی خفیف تا متوسط پیدا کردند و یک نفر به TEN مبتلا گردید (۱۸).

در یک مورد خانم ۳۵ ساله ای داروهای فنی توتین و فنوباریتال جهت مهار تشنج دریافت کرده بود، دچار TEN و جنون شده بود. پس از بررسی مشخص شد که

References

1. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis, *N Engl J Med*. 1995; 333(24): 1600-7
2. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(6pt1):1039-58.
3. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Pnsso D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *Arch Dermatol*. 1987;123(9):1166-70.
4. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):181-200.
5. Wolkenstein P, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Clin*. 2000;18:485-95.

6. Ghonemi M EI, Omar HR, Rashad R, Kolla J, Mangar D, Camporesi E. Toxic epidermal necrolysis following treatment of pseudotumour cerebri: a case report. *Cases Journal*. 2009, 2:9402.
7. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev*. 2001 ; 53(3):357-79.
8. Food and Drug Department, Golestan University of Medical Sciences, available in: http://www.goums.ac.ir/page.php?slc_lang=fa&sid=14&slct_pg_id=2885 [Persian]
9. Habif,T, Skin diseases diagnosis and treatment. Robati MA. 2005, 87-92. [Persian]
10. Sobooti, B, Fallah, SH, Nelson 2001, Artin Teb, 2010, 337-9. [Persian]
11. Smeltzer SC, Bare BG, Hinkle JL, Cheever KH. Brunner and Suddarth, Textbook of medical-surgical nursing.2010, 12th ed, 88-93.
12. Serati Shirazi Z, Inaloo S. Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Lamotrigine- Induced Toxic Epidermal Necrolysis, *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2008; 7(4): 239-41.
13. Ofoma UR, Chapnick EK. Fluconazole induced toxic epidermal necrolysis: a case report, *Cases Journal*, 2009, 2:9071.
14. Cohen S, Billig A, Ad-El D. Ceftriaxone-induced toxic epidermal necrolysis mimicking burn injury: a case report, *J Med Case Reports*. 2009, 3:9323.
15. Changela A, Javaiya H, Rickenback K, Elnawawi A, Changela K. Toxic Epidermal Necrolysis after Vancomycin Use: A Case Report and Discussion of Management. *Am J Ther*. 2013; 20(2): 223-5.
16. Rachwał-Siek K, Ponikowska M, Wiland P. Toxic epidermal necrolysis during therapy with sulphasalazine in a patient with arthritis. Case report. *Wiad Lek*. 2011;64(4):283-7.
17. Schmidt D, Kluge W. Fatal toxic epidermal necrolysis following reexposure to phenytoin: a case report. *Epilepsia*. 1983 ;24(4):440-3.
18. GHafarpuor M, Hejazie SS, Harirchian MH, Pourmahmuodian H. Phenytoin, Carbamazepine, Sodiom Valproate and Lamotrigine induced cuyaneous reactions, *acta medica Iranica*. 2005; 43(1):37-42.
19. de Rego JA, Goldstein DM. Case report: psychosis with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Hillside J Clin Psychiatry*. 1985;7(2):141-8

Toxic epidermal necrosis syndrome after taking Phenytoin; a case report

Jafari AM

Department of internal medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

Rahimi S

Nurse, Imam Khomeini hospital and nursing faculty of Esfarayen, Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

Noroozi M

Nurse, Imam Khomeini hospital and nursing faculty of Esfarayen, Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

Shoja M³,

Department of pediatrics, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

Received:26/12/2013, Revised:08/02/2014, Accepted:07/03/2014

Corresponding author:

Department of Epidemiology,
nursing faculty of Esfarayen,
North Khorasan University of
Medical Sciences, Bojnurd, Iran,
E-mail:
mohsenshoja61@yahoo.com

Abstract

Introduction: the toxic epidermal necrosis syndrome is defined as severe skin and mucosal reactions which usually appears by some drugs such as phenytoin.

Case Presentation: a 35-year-old man who consumed phenytoin hospitalized due to diffuse mucocutaneous lesions and bullous lesions. After diagnosing its etiology, therapeutic actions were done similar to severe burns which led to improvement of wounds and discharging from the hospital.

Conclusion: finding the etiology of every disease is crucial step in its treatment. When the disease is caused by drug, it is necessary to discontinue immediately consumption of this and start treatment.

Keywords: *phenytoin, toxic epidermal necrosis syndrome, Stevens-Johnson syndrome*