

UDK 616.5-002.4  
COBISS.SR-ID 120250121

ISSN 2466-2992 (Online) (2023) br. 1, p. 30-36

## TOKSIČNA EPIDERMALNA NEKROLIZA

## TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Milan Elenkov<sup>1</sup>, Dragana Milutinović<sup>2</sup>, Dušica Janković<sup>3</sup>, Saša Ignjatijević<sup>3</sup><sup>1</sup> Opšta bolnica Pirot, Služba anestezije i intenzivne nege, <sup>2</sup> Univerzitetski klinički centar u Nišu, Klinika za infektivne bolesti, <sup>3</sup> Univerzitetski klinički centar u Nišu, Urgentni centar

**Sažetak:** UVOD: Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza predstavljaju retku, akutnu, ozbiljnu i potencijalno fatalnu kožnu reakciju u kojoj dolazi do gubitka kože i sluzokože u u obliku ploča. U 80% slučajeva ovaj proces je pokrenut od strane lekova. Kao najpotentniji u studijama se navode antiepileptici, antibiotici, NSAID, paracetamol, kontrastna sredstva ali verovatno svaki lek može pokrenuti ovu imunogenu reakciju.

**CILJ RADA:** Cilj rada je prezentacija toksične epidermolize, kao retkog ali fatalnog stanja koje je teško dijagnostikovati u početnom stadijumu, naročito kod kompleksnih pacijenata.

**PRIKAZ SLUČAJA:** Pacijent star 53 godina se javlja lekaru OB Pirot zbog iznenadne jake glavobolje, praćene povraćanjem i visokim pritiskom 205/125mmHg. Nakon pregleda neurologa i radiološkog ispitivanja konstatuje se subarahnoidalna hemoragija (SAH). Pacijent se odmah transportuje u Kliniku za neurohirurgiju u Nišu gde je uradjena endovaskularna procedura. Nakon mesec dana lečenja pacijent se vraća u matičnu ustanovu sa predlogom nastavka terapije (Amikacin, Pantoprazol, Fraxiparin, Levetiracetam, Palmitoylathanolamid). Nakon otpusta počinje otok i crvenilo lica, povišena temperatura (40c), te se ponovo hospitalizuje. Urađen je rtg pluća, pregledan od strane hirurga i interniste i primljen u službu infektologije radi dalje opservacije i lečenja pod dijagnozom febrilnog stanja i urtikarije. Ordinirana antibiotska, antialergijska, rehidraciona, antiedematozna terapija i gastroprotekcija. I pored date terapije napreduje otok i hiperemija lica, ušnih školjki, ždela hiperemično, a po koži trupa i gornjih ekstremiteta makulozna mestimično slivena osipa. Zbog progresije kožnih promena upućuje se u instituciju višeg ranga, gde biva ponovo sagledan, sa intenziviranjem terapije ali bez uspeha, nakon čega se odlučuje da se pacijent pošalje na Kliniku za opekotine VMA. Smrtni ishod nastupa par dana od prijema.

**DISKUSIJA:** Toksična epidermalna nekroliza (TEN) je potencijalno po život opasan akutni mukokutani sindrom. Obično se javlja zbog neodgovarajuće imunološke reakcije na određene lekove. TEN je retko stanje naročito u manjim sredinama, međutim, njegova smrtnost je visoka (30% slučajeva). U ovom slučaju verovatno težine predhodnog stanja (SAH) nije se odmah posumnjalo na ovu bolest. Sumnju da se radi o nekom imunološkom poremećaju pobudila je temperatura, crvenilo i otok lica kao i osip po koži koji je nastavio da se širi ali zamućen likvor i proteinurija skrenuli su sumnju ka menigoencefalitu. Tek nakon dobijenih sterilnih i bistrih uzoraka likvora i potpune manifestacije bolesti pacijent je upućen ka referentnoj ustanovi.

**Ključne reči:** lekovi, imunološka reakcija, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

## UVOD

Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (SJSy/TEN) je retka, akutna, vrlo ozbiljna i potencijalno fatalna kožna reakcija u kojoj dolazi do gubitka kože i sluzokože u obliku lista, praćenih sistemskim simptomima. Lekovi su uzročnici u preko 80% slučajeva. SJSy/TEN se klasifikuje prema obimu površine zahvaćene kože. SJSy zahvata manje od 10% površine tela. TEN je više od 30% površine tela [1-3]. Procenjuje se da SJSy/TEN pogađa dva do sedam na milion ljudi svake godine. SJSy je tri puta češći od TEN. SJSy/TEN može pogoditi svakoga sa genetskom predispozicijom: bilo kog godišta, bilo koga pola i sve rase, iako je češća kod starijih. Mnogo je verovatnije da će se pojaviti kod ljudi zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV), sa procenjenom incidencijom od 1/1000 [4-6]. Prijavljeni su brojni lekovi koji mogu izazvati SJSy/TEN, a retko se povezuje sa vakcinacijom i infekcijama kao što su mikoplazma, citomegalovirus i dengga. Lekovi koji najčešće izazivaju SJSy/TEN su: antikonvulzivi (lamotrigin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, levetiracetam), alopurinol, kotrimoksazol, sulfasalazin, penicilini, cefalosporini, hinoloni, paracetamol/acetaminofen, nevirapin (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze), nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAID), kontrastna sredstva. Početni korak za SJSy/TEN može biti interakcija/vezivanje antigena ili metabolita povezanog sa lekom sa glavnim kompleksom histokompatibilnosti (MHC) tipa 1 ili ćelijskim peptidom da bi se formiralo imunogeno jedinjenje. Tačan mehanizam nije poznat za sada [7]. Lekovi koji izazivaju SJSy/TEN obično imaju dug poluživot i skoro uvek se uzimaju sistemski. Bolest se može razviti u roku od nekoliko dana do osam nedelja nakon početka primene novog leka. Naknadno izlaganje može dovesti do simptoma u roku od nekoliko sati. Bolest počinje nespecifičnim simptomima kao što su groznica i malaksalost, simptomi gornjih disajnih puteva kao što su kašalj, rinitis, bol u očima i mijalgija. Tokom naredna tri do četiri dana, na licu, trupu, udovima i na površini sluzokože pojavljuju se osip i erozije. Eritematozne, prstenaste ili purpurne makule, flascid-

ne bule, velike bolne erozije, Nikolski-pozitivan znak (bočni pritisak na kožu dovodi do osipanja epidermisa). Ulceracije i erozije sluzokože mogu zahvatiti usne, usta, ždrelo, jednjak i gastrointestinalni trakt, oči, genitalije, gornje disajne puteve. Pacijent odaje utisak jako teškog bolenika, uznemiren i sa bolovima. Jetra, bubrezi, pluća, koštana srž i zglobovi mogu biti zahvaćeni. Tipični simptomi: groznica, malaksalost, glavobolja, anoreksija, faringitis. Simptomi usled akutne disfunkcije očnog, plućnog, kardiovaskularnog, gastrointestinalnog, bubrežnog i hematološkog sistema. Dijagnozu možemo postaviti na osnovu same kliničke slike, anamneze, biopsije kože (nekroza kože pune debljine, direktna imunološka fluorescencija: negativna) anemija, limfopenija, neutropenija, eozinofilija, atipična limfocitoza, povišene transaminaze, hipoalbuminemija, mikroalbuminurija, smanjena glomerularna filtracija, porast kreatinina i uree, hiponatremija, deskvamacija bronhijalne sluzokože na bronhoskopiji, intersticijski infiltrati na rendgenskom snimku grudnog koša.

Ozbiljnost SJSy/TEN se procenjuje korišćenjem SCORTEN-a. Za svaki od sledećih sedam kriterijuma pri prijemu se boduje po jedan bod.

1. Starost > 40 godina
2. Prisustvo maligne bolesti
3. Brzina otkucaja srca veća od 120 otkucaja u minuti
4. Početni procenat odvajanja epidermisa veći od 10%
5. Nivo ureje u serumu veći od 10 mmol/L
6. Nivo glukoze u serumu veći od 14 mmol/L
7. Nivo bikarbonata u serumu manji od 20 mmol/L

Stopa mortaliteta je više od 40 puta veća kod onih sa nivoom bikarbonata manjim od 20 mmol/L u poređenju sa onima sa višim nivoima. Povezanost SCORTENa sa smrtnošću (u %) su sledeći: rezultat 0-1 (3,2%), rezultat 2 (12,1%), rezultat 3 (35,3%), rezultat 4 (58,3%) i rezultat 5 (> 90%) [8,9]. U akutnoj fazi, sepsa je najčešći ozbiljan rizik od smrtnog ishoda SJSy/TEN, zbog multiorganske insuficijencije. Najčešće dugotrajne komplikacije SJSy/TEN su očne (uključujući slepilo), kožne (pigmentne promene i ožiljci) i hronična bubrežna slabost.

Zahvaćenost sluzokože sa plikovima i erozijama može dovesti do striktura i ožiljaka [10].

Diferencijalna dijagnoza: druge teške kožne neželjene reakcije (SCAR) na lekove, kao što su sindrom preosetljivosti na lekove (DHS), akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), eritema multiforme major, stafilokokni sindrom opečene kože, pemphigus vulgaris i pemphigus foliaceus, akutna bolest transplantata protiv domaćina [11].

Terapija ove bolesti svodi se na sledeće: prestanak uzimanja leka za koje se sumnja da je uzročnik bolesti, prijem u bolnicu: poželjno u jedinicu intenzivne nege i/ili opekotina, terapija tečnostima (kristaloidima), kontrola temperature okoline, ublažavanje bola, oksigenoterapija, nekada i mehanička ventilacija, sterilno/aseptično pristupanje pacijentu, svakodnevno uzimanje brisa sa zahvaćenih delova kože i sluzokože, PAŽLJIVO previjanje i toaleta bez dodatnih trauma kože, pažljivo uklanjanje nekrotičnog tkiva kože/sluzokože.

Antibiotici mogu biti potrebni za sekundarnu infekciju, ali ih je najbolje izbegavati profilaktički. Nije poznato da li su sistemski kortikosteroidi korisni, ali se često propisuju u visokim dozama tokom prvih tri do pet dana od prijema. Faktor stimulacije kolonije granulocita (G-CSF) može biti od koristi kod pacijenata sa teškom neutropenijom. Ostali lekovi za koje se navodi da su efikasni uključuju sistemske kortikosteroide, ciklosporin, TNF-alfa inhibitore, N-acetilcistein, plazmafereza i intravenske imunoglobuline. Njihova uloga ostaje kontroverzna.

#### CILJ RADA

Cilj rada je prezentacija toksične epidermolize, kao retkog ali fatalnog stanja koje je teško dijagnostikovati u početnom stadijumu, naročito kod kompleksnih pacijenata.

#### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent star 53 godina u toku prepodnevni sati iznenada osetio jaku glavobolju, praćenu povraćanjem i visokim krvnim pritiskom 205/125mmHg. Javlja se najpre lekaru hitne

pomoći gde dobija tab. Nifelata, nakon čega glavobolja prestaje ali ubrzo dolazi do somnolencije i pacijent se upućuje u Opštu bolnicu Pirot gde se nakon pregleda neurologa i radiološkog ispitivanja konstatuje subarahnoidna hemoragija (SAH). Pacijent se odmah transportuje u Kliniku za neurohirurgiju, UKC Niš gde je uradjena endovaskularna procedura (embolisatio-coiling aneurisme AcoA).

Nakon mesec dana lečenja pacijent se vraća u matičnu ustanovu, radi daljeg oporavka, sa predlogom nastavka terapije (Amikacin, Pantoprazol, Fraxiparin, Levetiracetam, EpineuronR). Nakon dva dana otpušten na kućno lečenje, da bi zatim supruga uočila otok i crvenilo lica, povišenu temperaturu (40c), te ga iznova vraća u bolnicu. Uradjen rtg pluća, pregledan od strane hirurga i interniste i primljen u službu infektologije radi dalje opservacije i lečenja pod dijagnozom St.febrilis, Urticaria (slika 1).



Slika 1. Pacijent sa makuloznom ospom

Pacijent i dalje febricira, pospan, nemiran zbog jako izraženog svraba po čitavom telu. Ordinirana antibiotska terapija (Ceftiakson, Vancomicin), kortikosteroidna, antialergijska, rehidraciona, antiedematozna terapija i gastroprotekcija. I pored date terapije napreduje otok

i hiperemija lica, ušnih školjki, ždelo hipere-mično, po koži trupa i gornjih ekstremiteta makulozna mestimično slivena ospa. Laboratorijski rezultati: Le 7.72, Ly% 14.7, Eos% 13.8, Er 3.61, Tr 493, PCT 0.14, CRP 93.2, LDH 767.4, ALP 294, AST 71, ALT 76, ostale analize u granicama normale. Urin: mikrohematurija, bakteriurija, proteinurija.

U toku noći pacijent postaje dezorjentisan, psihomotorno usporen, febrilan do 38,8 c, sa daljom progresijom kožnih promena. Hemodinamski i respiratorno stabilan. U toku prepodneva odrađen MSCT endokranijuma i eho abdomena urednog nalaza. Lumbalnom punkcijom dobija se zamućen likvor sa proteinorahijom te se pacijent upućuje u UKC Niš, klinici za infektivne bolesti pod dijagnozom meningoencephalitis bacterialis.

Pacijent po prijemu smešten u JIL, ordinirana dvojna antibiotska terapija (Meropenem i Vancomycin), antiedematozna (Manitol i Dexametason), gastroprotektivna, rehidromineralizacija, sedativna i analgetska terapija (Midazolam i Fentanil). Rađena lumbalna punkcija u dva navrata, bakteriološki pregled likvora stigao sterilan. Zbog progresije kožnih promena, intenziviranja ospe na koži trupa sa pojavom bula i epidermolize, zahvatanja sluzokože usta i očiju, ferilnosti 37.9c isključena je antiepileptična terapija, intezivirana kortikosteroidna terapija i isključena i korigovana antibiotska terapija (Linezolid). Konsultovan dermatolog i plastični hirurg u više navrata i odlučeno da je potrebno dalje lečenje u sterilnim uslovima Klinike za plastičnu hirurgiju i opekotine VMA. Nažalost nakon par dana dolazi do letalnog ishoda pacijenta.

#### DISKUSIJA

Toksična epidermalna nekroliza (TEN) je potencijalno po život opasan akutni mukokutani sindrom. Obično se javlja zbog neodgovarajuće imunološke reakcije na određene lekove. Karakteriše ga nekroza keratinocita sa odvajanjem epidermisa od osnovnog dermisa. TEN je retko stanje naročito u manjim sredinama, međutim, njegova smrtnost je visoka (30% slučajeva). Brzo prepoznavanje slučajeva i obustavljanje štetnog leka i upućivanje na jedi-

nicu za opekotine je glavni oslonac lečenja. Prema studiji Euro-SCAR iz 2008. godine, lekovi sa visokim rizikom od TEN su lamotrigin, karbamazepin, fenitoin, nevirapin, fenobarbital, sulfonamid, sulfasalazin, alopurinol i oksikam [12-14]. Većina slučajeva se javlja u prve 4 nedelje od početka lečenja [15].

Glavni terapijski postupci jesu nega zahvaćenih delova tela do ponovne epitelizacije (tečnosti, analgetici, toaleta rana, enteralna ishrana). U prvim danima od pojave bula, jako je važno sto pre ukinuti sve lekove koji bi mogli dovesti do TEN i što pre upućivanje u jedinicu za opekotine sa najviše iskustva u ovoj oblasti. U ovom slučaju verovatno zbog stanja pacijenta i težine predhodnog stanja (SAH), kao i retkog pojavljivanja ovakvih pacijenata naročito u manjim sredinama, nije se odmah posumnjalo na ovu bolest. Iako je pacijent bio pod terapijom lekovima koji su najčešći izazivači ovog stanja, kliničke slike koja predhodi ovakvom stanju, određenim laboratorijskim pokazateljima koji se opisuju u sklopu ovog stanja, ipak su svi ti pokazatelji nespecifični i mogu biti deo i drugih mnogo češćih bolesti. Sumnju da se radi o nekom imunološkom poremećaju pobudilo je to da temperatura i crvenilo i otok lica kao i osip po koži je nastavio da se širi ali zamućen likvor i proteinorahija skrenuli su put ka meningoencefalitu. Tek nakon dobijenih sterilnih i bistrih uzoraka likvora i potpune manifestacije bolesti pacijent je upućen ka referentnoj ustanovi.

U ovom slučaju nedostaje patohistološka verifikacija dijagnoze TEN. Uvidom u Pubmed bazu stiče se utisak da je velika većina opisanih slučajeva TEN uzrokovana različitim medikamentima. Neki lekovi koji se koriste u lečenju mogu biti i uzrok pojave imunološke reakcije. Pojedini autori predlažu biomarkere kako za dijagnostiku, tako i za prognozu ovog poremećaja kao što su CCL-27, IL-15, galektin-7 i RIP3 [16,17]. Nije jasno u kojim slučajevima bi trebalo raditi ovu vrstu skrininga i koji bi bili pogodni target pacijenti. Prema nekim preporukama u terapiji se predlaže upotreba sistemskih kortikosteroida, intravenskih imunoglobulina, ciklosporina i antagoniste TNF- $\alpha$  [16]. Postoje podaci koji idu u prilog korisnosti ciklosporina u terapiji koji usporava progresiju

bolesti I smanjuje mortalitet od iste [17,18]. U literaturi ima atipičnih opisivanih slučajeva pojave TEN nakon izlaganja UV zracima i to kod osoba ženskog pola uzrasta 18-49 godina [19]. Takođe ima više opisanih slučajeva razvoja SJSy/TEN nakon administracije vankomicina [20], koji bi mogao da bude potencijalni uzrok progresije bolesti i u ovom slučaju. Osim antibiotika kao najčešćih mogućih uzročnika, navode se i antikonvulzivi, posebno lamotrigin [21]. Nedostatak rada je to što se kod nas nije radila patohistološka verifikacija kožnih promena, nedostupnost podataka o daljem lečenju, kako i zašto je došlo do smrtnog ishoda, kao i o eventualnoj obdukciji pacijenta. Svaka-ko, ovaj sindrom ostaje za sada delimična nepoznanica i što se tiče razjašnjavanja etiopatolo-

geneze, pravovremene dijagnostike i adekvatne terapije.

## ZAKLJUČAK

Ono što ostaje interesantno za ovaj slučaj je početna prezentacija bolesti i potpuno maskirana klinička slika drugim stanjima koja su otežala postavljanje dijagnoze i odložila početak primene prave terapije što je verovatno i rezultiralo smrtnim ishodom. Važno je usvojiti da se i pored jasne kliničke prezentacije određene bolesti ipak mora postojati sumnja kod svih atipičnih prezentacija, pogotovo ako data terapija prema preporukama ostane bez efekta ili dovede do pogoršanja početnog stanja pacijenta.

## LITERATURA

- Jha N, Alexander E, Kanish B, Badyal DK. A Study of Cutaneous Adverse Drug Reactions in a Tertiary Care Center in Punjab. *Indian Dermatol Online J.* 2018 Sep-Oct;9(5):299-303. [PMC free article] [PubMed]
- Auyeung J, Lee M. Successful Treatment of Stevens-Johnson Syndrome with Cyclosporine and Corticosteroid. *Can J Hosp Pharm.* 2018 Jul-Aug;71(4):272-275. [PMC free article] [PubMed]
- Iyer G, Srinivasan B, Agarwal S, Ravindran R, Rishi E, Rishi P, Krishnamoorthy S. Boston Type 2 keratoprosthesis- mid term outcomes from a tertiary eye care centre in India. *Ocul Surf.* 2019 Jan;17(1):50-54. [PubMed]
- Yang SC, Hu S, Zhang SZ, Huang JW, Zhang J, Ji C, Cheng B. Corrigendum to "The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in China". *J Immunol Res.* 2018;2018:4154507. [PMC free article] [PubMed]
- Velasco-Tirado V, Alonso-Sardón M, Cosano-Quero A, Romero-Alegria Á, Sánchez-Los Arcos L, López-Bernus A, Pardo-Lledias J, Belhassen-García M. Life-threatening dermatoses: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Impact on the Spanish public health system (2010-2015). *PLoS One.* 2018;13(6):e0198582. [PMC free article] [PubMed]
- Safiri S, Ashrafi-Asgarabad A. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptic drugs: Comment on data sparsity. *Epilepsia.* 2018 May;59(5):1083-1084. [PubMed]
- Tangamornsuksan W, Lohitnavy M. Association Between HLA-B\*1301 and Dapsone-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018 Apr 01;154(4):441-446. [PMC free article] [PubMed]
- Richard EB, Hamer D, Musso MW, Short T, O'Neal HR. Variability in Management of Patients With SJS/TEN: A Survey of Burn Unit Directors. *J Burn Care Res.* 2018 Jun 13;39(4):585-592. [PubMed]
- Ortonne N. [Histopathology of cutaneous drug reactions]. *Ann Pathol.* 2018 Feb;38(1):7-19. [PubMed]
- Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Feb;54(1):147-176. [PubMed]
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Aug;69(2):187.e1-16; quiz 203-4. [PubMed]
- Pejčić AV. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with the use of macrolide antibiotics: a review of published cases. *Int J Dermatol.* 2021 Jan;60(1):12-24. [PubMed]
- Moshfeghi M, Mandler HD. Ciprofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother.* 1993 Dec;27(12):1467-9. [PubMed]
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau JC, Flahault A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008 Jan;128(1):35-44. [PubMed]
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1600-7. [PubMed]

16. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res*. 2020 Jun 16;9:F1000 Faculty Rev-612. doi: 10.12688/f1000research.24748.1. PMID: 32595945; PMCID: PMC7308994.
17. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparathi K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Aug 28;57(9):895. doi: 10.3390/medicina57090895. PMID: 34577817; PMCID: PMC8472007.
18. Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis - diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 Jun;18(6):547-553. doi: 10.1111/ddg.14118. Epub 2020 May 29. PMID: 32469468.
19. Gaghan LJ, Coates MM, Crouse LN, Miedema J, Mervak JE, Ziemer CM. Photodistributed Toxic Epidermal Necrolysis: Case Report and Review of Current Literature. *JAMA Dermatol*. 2022 Jul 1;158(7):787-790. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.1090. PMID: 35507359; PMCID: PMC9069340.
20. Hannah BA, Kimmel PL, Dosa S, Turner ML. Vancomycin-induced toxic epidermal necrolysis. *South Med J*. 1990 Jun;83(6):720-2. doi: 10.1097/00007611-199006000-00035. PMID: 2356503.
21. Sullivan JR, Watson A. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous cyclosporin: a discussion of pathogenesis and immunosuppressive management. *Australas J Dermatol*. 1996 Nov;37(4):208-12. doi: 10.1111/j.1440-0960.1996.tb01057.x. PMID: 8961591.

## TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Milan Elenkov<sup>1</sup>, Dragana Milutinovic<sup>2</sup>, Dušica Jankovic<sup>3</sup>, Saša Ignjatijević<sup>3</sup>

<sup>1</sup>General Hospital Pirot, Department of Anesthesiology, <sup>2</sup>University Clinical Center in Niš, Clinic for infectious diseases, <sup>3</sup>University Clinical Center in Niš, Emergency centre

**Summary:** Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis present a variant of the same condition, the difference is only in the percentage of involvement of the skin and the mucosa. It is rare, acute, serious and potentially a fatal skin reaction in which there is loss of skin and mucous membranes in the form of plaques. In 80% of cases it is initiated by drugs. Antiepileptics, antibiotics, NSAIDs, paracetamol, contrast drugs, but probably any drug can trigger this immune reaction.

**PURPOSE OF THE WORK:** The purpose of the work is to present the toxic epidermolysis, as a rare or fatal condition that is difficult diagnosed in the initial stage, especially in complexed patients.

**CASE REPORT:** A 53 year old patient, suddenly felt a severe headache, followed by vomiting and high blood pressure 205/125mmHg. After examination by a neurologist, radiology scan showed sub-arachnoid hemorrhage. The patient is immediately transported to the Neurosurgery Clinic in Niš, where the endovascular procedure was performed. After a month of treatment, the patient returns to the parent institution, for receiving therapy (Amikacin, Pantoprazole, Fraxiparine, Levetiracetam, EpineuronR. After discharge, swelling and redness of the face, high temperature (40c), bring him to the hospital again. An X-ray of the lungs was performed, examined by a surgeon and internists and admitted to the infectious disease service for further observation and treatment under the diagnosis of febrile state and urticaria. He was given antibiotics, corticosteroids, antiallergic, rehydration, anti-edematous therapy and gastroprotection. Despite the given therapy, the swelling continues with hyperemia of the face, earlobes, throat. The skin of the trunk and upper extremities are macular due to the progression of skin changes, and he was referred to a higher-ranking institution, where he was treated with intensification of therapy but without success, after it was decided to send the patient to the Burn Unit at VMA Surgery Clinic. The fatal outcome occurs within a few days of admission.

**DISCUSSION:** Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a potentially life-threatening acute mucocutaneous syndrome. It usually occurs due to inappropriate immune reactions to certain drugs. It characterizes with necrosis of keratinocytes with separation of the epidermis from the underlying dermis. TEN is a rare condition, especially in smaller areas, however, its mortality is high (30% of cases). In this case, probably due to the condition of the patient and the severity of the previous condition (SAH), as well as the rare appearance of such patients especially in smaller communities, this disease was not immediately suspected. Although the patient was under drug therapy that is the most common cause of this condition, had the clinical picture that precedes this condition, certain laboratory indicators that are described as part of this condition, all of the indicators are non-specific and can be a part of other much more frequent conditions. Only when the temperature occurred with redness and swelling of the face as well as the rash on the skin continued to spread, an immunological disorder was suspected. Cloudy cerebrospinal fluid and proteinorraquia suspected meningoencephalitis, but after sterile and clear cerebrospinal fluid was obtained and with the complete manifestation of the disease, the patient was referred to reference institution.

**Key words:** Drugs, immune response, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

Korespondencija/Correspondence

**Milan ELENKOV**

Opšta bolnica Pirot, Srbija

Služba anestezijske i intenzivne nege,

Telefon: +381691662059

E-mail: [melenkov80@gmail.com](mailto:melenkov80@gmail.com)