

NECROLIZĂ EPIDERMICĂ TOXICĂ INDUSĂ DE SULFASALAZINĂ

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS INDUCED BY SULFASALAZINE

ALINA MARIA VÎLCEA*, LIVIA-ANDREEA POPA** V. PĂTRAȘCU *

Rezumat

Introducere. Necroliza epidermică toxică (NET) este o afecțiune rară și cu potențial letal, fiind caracterizată clinic printr-o erupție eritematoasă extensivă, ulterior veziculobuloasă ce conduce la decolări epidermice ale tegumentului și mucoaselor, afectând mai mult de 30% din suprafața cutanată.

Caz clinic. Pacientă în vârstă de 47 ani, nefumătoare, a fost internată prezentând o erupție cutanată extensivă eritematoasă cu bule flasce cu conținut serocitrin, care după spargere lasă zone denudate largi; eroziuni dureroase la nivelul mucoasei bucale, genitale și perianal; conjunctivită bilaterală, stare generală alterată, subfebrilitate, frisoane. Simptomatologia a debutat cu 4 zile înaintea internării, la 21 zile de la debutul tratamentului cu Sulfasalazină 2 g/zi.

Coroborând aspectele clinice (suprafața corporală afectată peste 30%) cu investigațiile paraclinice s-a stabilit diagnosticul de necroliză toxică epidermică secundară administrării de Sulfasalazină.

Discuții. Patogenia NET este incomplet elucidată. Este privit ca o reacție imună citotoxică care vizează distrugerea keratinocitelor ce exprimă antigeni străini (datorită medicamentelor); afectarea epidermului fiind datorată inducerii apoptozei. Mecanismul prin care sulfasalazina induce reacții adverse este toxic sau imunoalergic.

Concluzii. Deși rar raportat, Sulfasalazina poate induce necroliză epidermică toxică. Datorită riscului crescut de recădere se interzice administrarea medicamentelor implicate frecvent în patogenia NET.

Cuvinte cheie: NET, sulfasalazina, complicații

Summary

Introduction. Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a rare and potentially fatal disease and is clinically characterized by extensive erythematous eruption subsequently vesiculobullous that leads to epidermic detachment of the skin and mucous membranes, affecting more than 30% of the body surface.

Case report. We present a 47 year-old woman, nonsmoking, who was hospitalized for an extensive erythematous eruption, flaccid blisters with serocitrin content which lead to severe detachment of the epidermis; painful erosions in the mouth, genital and perianal area; bilateral conjunctivitis, fever and chills. Symptoms started 4 days before admission, 21 days after the onset of the treatment with sulfasalazine 2 g / day. Corroborating clinical aspects (body surface area affected over 30%) with other investigations she was diagnosed with toxic epidermal necrolysis induced by the administration of sulfasalazine.

Discussion. The pathogenesis is incompletely elucidated. TEN is believed to be an immune-related cytotoxic reaction aimed at destroying keratinocytes that express a foreign antigen. The widespread epidermal injury is thought to be a consequence of keratinocyte apoptosis. The mechanism that sulfasalazine can induce adverse reactions is toxic or immunoallergic.

Conclusions. Although rarely reported, sulfasalazine can induce toxic epidermal necrolysis. Due to increased risk of relapse the administration of drugs commonly involved in the pathogenesis of NET is completely forbidden.

Key words: NET, sulfasalazine, complications.

Intrat în redacție: 21.06.2015

Acceptat: 12.08.2015

Received: 21.06.2015

Accepted: 12.08.2015

* Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova / Clinic of Dermatology, Emergency Clinical Hospital of Craiova.

** U.M.F Craiova / University of Medicine and Pharmacy, Craiova.

Introducere

Necroliza epidermică toxică (NET) este o afecțiune rară, dar gravă și cu potențial letal, fiind caracterizată clinic printr-o erupție eritematoasă extensivă, ulterior veziculo-buloasă ce conduce la decolări epidermice ale tegumentului și mucoaselor, afectând mai mult de 30% din suprafața cutanată [1, 2, 3].

NET afectează mai frecvent adulții peste 40 de ani, cu o ușoară predispoziție pentru femei, estimându-se o incidență de 0,4-1,2 cazuri la un milion de persoane anual [1, 3]. În 80% din cazuri apare postmedicamentos, medicamentele cel mai frecvent implicate fiind sulfamidele, anticonvulsivantele și antiinflamatoarele non-steroidiene. Aproximativ 15% din cazuri au cauză infecțioasă (*Mycoplasma pneumoniae*, infecții virale), după transplant de măduvă sau de organe, iar în restul cazurilor etiologia este încă neprecizată [1, 2].

Caz clinic

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 47 ani, nefumătoare, care a fost internată prin transfer din Clinica Medicală II, pentru o erupție cutanată extensivă eritematoasă cu bule flasce cu conținut serocitrin, care după spargere lasă zone denudate largi; eroziuni dureroase la nivelul mucoasei bucale, genitale și perianal; conjunctivită bilaterală, stare generală alterată, subfebrilitate, frisoane.

Pacienta a fost diagnosticată de aproximativ 1 an cu poliartrită reumatoidă incipientă seronegativă și HTA gr. II și nu avea antecedente alergice. În urmă cu 3 săptămâni la indicația reumatologului pacienta începe tratamentul cu Sulfasalazină 2g/zi.

Simptomatologia a debutat cu 4 zile înaintea internării, la 21 zile de la debutul tratamentului, manifestată inițial prin odinofagie, disfagie și senzații de arsură la nivel ocular pentru care a urmat tratament cu Zinnat 500 mg la 12 h. Ulterior tegumentele au devenit eritematoase, pruriginoase, acuză respirație dificilă, motiv pentru care s-a prezentat în Unitatea de Primiri Urgențe a SCJU Craiova. Starea generală alterată și erupția generalizată impun monitorizarea pacientei în secția de Anestezie și Terapie Intensivă. În decurs de 24 ore apar bule flasce pe

Introduction

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a rare and potentially fatal disease and is clinically characterized by extensive erythematous eruption subsequently vesiculobullous that leads to epidermic detachment of the skin and mucous membranes, affecting more than 30% of the body surface.

NET most commonly affects adults over 40 years old, with a slight tendency for women, with an estimated incidence of 0.4-1.2 cases per million people annually [1, 3].

In 80% of cases drug reactions occurs, most commonly implicated drugs are sulfonamides, anticonvulsants and non-steroidal anti-inflammatory. Approximately 15% of the cases are caused by infections (*Mycoplasma pneumoniae*, viral infections) after bone marrow or organ transplant, and in other cases the etiology is still not specified.

Clinical case

We present 47-year-old woman, non smoking, which was hospitalized by transfer from Medical Clinic II presenting an extensive erythematous eruption, flaccid blisters with serocitrin content which lead to severe detachment of the epidermis; painful erosions in the mouth, genital and perianal; bilateral conjunctivitis, fever and chills. The patient had been diagnosed for 1 year with seronegative rheumatoid arthritis and second degree hypertension and had no history of allergy. At the prescription of the rheumatologist she started treatment with sulfasalazine 2 g per day, 3 weeks ago.

Symptoms started 4 days before admission, at 21 days after she started treatment with sulfasalazine, manifested initially by sore throat, dysphagia and eye burning sensations, for which she received treatment with cefuroximum 500 mg in 12 hours. Subsequently skin became erythematous, itchy, and she accused difficulty in breathing, why the patient presented in the Emergency Units of County Clinical Emergency Hospital of Craiova.

Generalized malaise and rash required monitoring the patient in Clinic of Anaesthesia and Intensive Care. Within 24 hours flaccid

tegument și eroziuni la nivelul mucoaselor. Este inițiată corticoterapia sistemică cu HHC 400mg/zi, apoi Dexametazonă 4 fiole/zi, în a 3-a zi de spitalizare Lemod-Solu 250mg/zi; Ventolyn, adrenalina s.c., echilibrare hidroelectrolitică, oxigenoterapie pe mască. Pacienta fiind stabilă hemodinamic și respirator este transferată în Clinica de Dermatologie pentru continuarea tratamentului de specialitate.

Examenul obiectiv relevă o pacientă cu obezitate gr II, IMC 35,49, stare generală alterată, subfebrilă, TA: 154/85 mmHg, tahicardie ușoară (AV: 100 b/min). Erupția cutanată constă din macule eritematoase cu distribuție simetrică și tendință la confluaire, bule flasce care lasă zone largi denudate, eroziuni dureroase, care afectează peste aproximativ 40% din suprafața cutanată, semnul Nikolsky pozitiv. La nivelul pleoapelor superioare, cavității bucale, mucoasei vaginale, perianal prezenta eroziuni și ulceratii dureroase, pacienta acuza micțiuni dureroase. Eroziunile de pe semimucoasa buzelor erau acoperite cu pseudomembrane gri-albicioase, iar ocular bilateral se observă hiperemie conjunctivală cu secreție mucopurulentă abundentă care aglutinează cili.

Explorările de laborator la internare în ATI evidențiază: Hb: 11,7 g/dl, Ht: 34%, L: 7000/mm³, T: 121.000/mm³, uree: 23 mg/dl, creatinină: 0,6 mg/dl, amilaze: 19U/L, GOT: 35,7U/L, Na: 137,7 mmol/L, K+: 3,11 mmol/L, Cl: 102 mmol/L bicarbonatul seric: 23,8 mmol/L, glicemia: 124 mg/dl.

La 48 ore de la internare în Clinica ATI: VSH: 50/92 mm, uree: 44 mg/dl, glicemia: 186 mg/dl, GOT: 17 U/L, GPT: 39 U/L, bilirubina valori normale.

La 72 ore după debutul erupției cutanate observăm valori crescute ale glicemiei, maxim 348mg/dl, uree: 49 mg/dl, transaminaze, bilirubina, ionograma normale, amilaza serică: 644 U/L, trombocitopenie (100.000/mm³).

Am efectuat consulturi interdisciplinare (gastroenterologic, chirurgical) pentru a determina cauza amilazemiei și excluderea pancreatitei și a afectării tubului digestiv, considerându-se că hiperamilazemia este de cauză extrapancreatică, recomandându-se dozarea amilazemiei peste 72 h. Am observat scăderea în dinamică a valorilor amilazei, astfel la 72 ore a

bubbles appeared on the skin and also mucosal erosions. Systemic corticosteroid therapy with hydrocortisone hemisuccinate is initiated – 400 mg per day, and dexamethasone 4 ampoules per day. In the third day of hospitalization she received methyl-prednisolonum 250 mg per day; salbutamol, subcutaneous adrenaline, intravenous fluids and electrolytes, oxygen by mask. When the patient was hemodynamically and respiratory stable was transferred to the Dermatology Clinic for further treatment.

Physical examination revealed a patient with second degree obesity, 35.49 BMI, malaise, low grade fever, BP: 154/85 mmHg, mild tachycardia (AV: 100 b/min). The rash consists of erythematous macules with symmetrical distribution and tendency to confluence, blisters with serocitrin content which lead to severe detachment of the epidermis, affecting more than 40 % of the body surface, positive Nikolsky sign. In the upper eyelid, oral, vaginal, perianal: painful erosions, ulcerations and dysuria. The erosions on the lips were covered with whitish-gray pseudomembranes and bilateral ocular there was observed a conjunctival hyperemia and purulent mucous secretion which agglutinate cilia.

Laboratory tests at admission: Hb: 11.7 g/dl, Ht: 34 %, L: 7000/mm³, T: 121,000/mm³, urea: 23 mg/dL, creatinine: 0.6 mg/dl, amylase: 19 U/L, GOT : 35.7 U/L, Na: 137.7 mmol/L, K+: 3.11 mmol/L, Cl: 102 mmol/L, in serum bicarbonate: 23,8 mmol/L, serum glucose: 124 mg/dL.

After 48 hours of hospitalization: erythrocyte sedimentation rate: 50/92 mm, urea: 44 mg/dL, serum glucose 186 mg/dL, GOT: 17 U/L, GPT: 39 U/L, normal values of bilirubin.

At 72 hours after the debut of the rash we observed elevated blood sugar levels, maximum 348 mg/dL, urea: 49 mg/dL, transaminases, bilirubin, ionogram - normal values serum amylase: 644 U/L, thrombocytopenia (100,000/mm³).

We performed interdisciplinary consultations (gastroenterology, surgery) to determine the cause of increased amylase levels and exclude pancreatitis or any damage of the digestive tract. Considering that the increase of amylase had extrapancreatic causes it was recommended that amylase will be dosed again over 72 hours. We observed a decrease in dynamics of amylase so

scăzut la 232 U/L, iar la 2 săptămâni de la internare valoarea se apropia de normal (123 U/L). Tensiunea arterială, alura ventriculară, temperatura, funcția renală, hepatică au fost monitorizate, persistând o ușoară anemie, trombocitopenie (Tr 90.000/mm³), uree: 61 mg/dl.

Afectarea oculară a impus numeroase consulturi oftalmologice fiind diagnosticată cu conjunctivită mucopurulentă, neidentificându-se ulcerării corneene. Reevaluarea oftalmologică la 30 de zile evidențiază persistența hiperemiei conjunctivale și trichiazis.

La 15 zile de la internare urocultura este pozitivă pentru Klebsiella (2x10⁵ CFU/ml), sensibilă la Biseptol, Monural.

La 24 zile de la internare pacienta acuză o stare de neliniște, dureri epigastrice, tahicardie și se efectuează un consult cardiologic. Ecocardiografia evidențiază o lamă fină de lichid pericardic vizibilă doar în sistolă, posterior de ventriculul stâng și se inițiază tratament cu perindopril 10 mg/zi, acid acetilsalicilic 75 mg/zi, metoprolol 50 mg/zi, atorvastatinum 40 mg/zi.

Coroborând aspectele clinice (suprafața corporală afectată peste 30%) cu investigațiile paraclinice s-a stabilit diagnosticul de necroliză toxică epidermică secundară administrării de Sulfasalazină.

Scorul de prognostic SCORTEN în a 3-a zi de internare a fost 4, valoare care corespunde unui risc de mortalitate de 58,3%.

Tratamentul a constat în corticoterapie sistemică cu metilprednisolon (Lemod-Solu) 500 mg/zi/i.v. repartizat în două doze, timp de 7 zile cu scăderea dozei la 125 mg în 7 zile, urmată de administrarea de metilprednisolon 32 mg, 3 cpr/zi 4 zile, 2 cpr/zi 7 zile, și scăderea progresivă a dozei în 2 săptămâni. Pacienta a beneficiat de reechilibrare hidroelectrolitică (perfuzii cu ser fiziologic, soluție Ringer, Aminosteril N-hepa, Aspacardin), protectoare de mucoasă gastrică, antibioterapie sistemică Sulcef 2g/zi/i.v. 7 zile, antihistaminice. Valorile crescute ale glicemiei impun insulinoterapia, ulterior tratament cu antidiabetice orale (Diaprel) și monitorizarea glicemiilor, regim igienico-dietetic. Toaleta oculară s-a efectuat cu Ocunet iar tratamentul a constat în administrarea zilnică în sacul conjunctival de Vigamox picături 3-4 ori/zi, ulterior Flumetol 1 pic x 2/zi. Infecția urinară a fost tratată cu

that in 72 hours decreased to 232 U/L and 2 weeks after hospitalization was approaching the normal value (123 U/L).

We monitorized blood pressure, pulse rate, temperature, kidney function and liver function. A slight anemia persisted, thrombocytopenia (T: 90.000/mm³), urea: 61 mg/dl.

Ocular damage required numerous ophthalmologic controls. It was established the diagnose of mucopurulent conjunctivitis without corneal ulceration. Ophthalmic reevaluation after 30 days showed the persistence of conjunctival hyperemia.

In the 15th day of hospitalization urine culture was positive for Klebsiella (2x10⁵ CF U/ml), sensitive at Biseptol and Monural .

After 24 days of hospitalization the patient accused epigastric pain, tachycardia and we performed a cardiologic consult. Echocardiography showed a fine blade of pericardial fluid visible only in the systole and we initiate the treatment with Perindoprilum 10 mg/day, Acidum salicilicum 75 mg/day, Metoprolol 50 mg/day, Atorvastatinum 40 mg/day.

Corroborating clinical aspects (body surface area affected over 30%) with other investigations, the patient was diagnosed with toxic epidermal necrolysis after the administration of sulfasalazine. SCORTEN prognostic score in the 3rd day of hospitalization was 4, which corresponds to a 58.3 % mortality risk.

The treatment is with systemic corticosteroid with Methylprednisolone (Lemod-Solu) 500 mg/day/iv in two doses for 7 days followed by decrease of the dose to 125 mg in 7 days and Methylprednisolonum 32 mg, 3 cpr/day 4 days, 2 cpr/day 7 days, and gradually decrease the dose every 2 weeks. The patient received hydroelectrolytic balance (Ringer, Aminosteril N-HEPA, Aspacardin), gastric protection, systemic antibiotics Sulcef 2g/day/iv 7 days and antihistaminics. High blood sugar levels requires insulin, after treatment with oral agents (Gliclazide), glucose monitoring and diet. Ocular cleaning was made with Ocunet and the treatment consisted of daily administration of Vigamox conjunctival sac drops 3-4 times/day thereafter Flumetol 1pic x 2/day. Urinary infection was treated with a single dose of

Monural în doză unică, repetată 2 zile consecutiv, urocultura de control fiind negativă.

Local s-a practicat toaleta cu antiseptice neiritante, mixtură cu ichtiol, în stadiul de crustificare – Neopreol unguent, epitelizante – Cicatridină unguent și Cicaplast crema; mucilagiu cu nistatin la nivelul cavității orale. Evoluția leziunilor a fost favorabilă, la 5 zile de la internare nu au mai apărut leziuni noi, eritemul diminuează iar zonele denudate având tendință la epitelizare.

După 17 zile ulcerările de pe mucoase sunt epitelizate 80%, semimucoasa buzelor este acoperită cu scuamo-cruste fine, deglutiția fiziologică, leziunile de pe torace sunt epitelizate, doar palmo-plantar apare o reacție dishidrozoică asimptomatică.

Discuții

Medicamentele frecvent implicate în apariția NET sunt: allopurinol, sulfamethoxazol, sulfadiazina, sulfasalazina, sulfapiridina, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbitalul, fenitoina, fenilbutazona. Un risc scăzut au și antiinflamatoarele non-steroidiene, cefalosporinele, chinolonele, ciclilinele, macrolidele [4].

Sulfasalazina este un compus azo de sulfapiridină și acid 5-aminosalicilic (mesazalina) utilizat în bolile inflamatorii intestinale și poliartrita reumatoidă. După administrarea de Sulfasalazină, la nivel cutanat au fost raportate reacții adverse frecvente: prurit, purpură; reacții mai puțin frecvente: alopecie, urticarie; reacții cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate cu potențial letal (sindromul DRESS), sindromul Stevens – Johnson și NET, exantem, dermatită exfoliativă, angioedem, dermatită pustuloasă toxică, lichen plan, fotosensibilitate, eritem [5, 6]. Sindromul Stevens – Johnson și NET, apar mai frecvent în fazele incipiente ale terapiei [1]. Mecanismul prin care sulfasalazina induce reacții adverse este toxic sau imunoalergic [5].

Patogenia NET este incomplet elucidată. Este privit ca o reacție imună citotoxică care vizează distrugerea keratinocitelor ce exprimă antigeni străini (datorită medicamentelor); afectarea epidermului fiind datorată inducerii apoptozei [1].

Monural repeated for 2 consecutive days, urine cultures was negative.

Local treatment: disinfection with mild antiseptic solutions, Ichtyol mixture, in crust stage – Neopreol ointment, epithelizing – Cicatridine ointment and Cicaplast cream; mucilage with Nystatin on the ulcerations from the oral cavity. The evolution was favorable; in 5 days hospitalization there were no new lesions, less erythema, the epidermic ulcerations had tendency to epithelialization.

Discussions

The most common drugs implicated in the TEN etiology are: allopurinol, sulfamethoxazole, sulfadiazine, sulfasalazine, sulfapyridine, carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, phenylbutazone. In the low risk category are included NSAIDs, cephalosporins, quinolones, cyclins, macrolides [4].

Sulfasalazine is an azo compound of sulfapyridine and 5-aminosalicylic acid (mesazalin) used in inflammatory bowel diseases and rheumatoid arthritis. After the administration of sulfasalazine, the following cutaneous adverse reactions have been reported as being common pruritus, purpura; reactions uncommon as alopecia, rash; side effects with unknown frequency: hypersensitivity reactions with fatal potentially (DRESS syndrome), Stevens -Johnson and TEN, exanthema, exfoliative dermatitis, angioedema, toxic pustular dermatitis, lichen planus, photosensitivity, erythema [5, 6]. Stevens -Johnson and TEN, occur more frequently in the early stages of therapy [1]. The mechanism in which sulfasalazine can induce adverse reactions is toxic or immunoallergic [5]. TEN pathogenesis are incompletely elucidated. It is regarded as a cytotoxic immune response who provoked the destruction of keratinocytes expressing foreign antigens (due to drugs); the damage of the epidermis is due to the induction of apoptosis [1].

Between the first drug administration and the appearance of the symptoms are 8 weeks (4-30 days), or 5-8 days at second administration. Skin lesions are preceded by some symptoms: fever, malaise, arthralgia, rhinitis, which occurs 1-3 days before the eruption. Ocular pain and burning, tearing precede and announce mucosal

Durata între prima administrare a medicamentelor și apariția simptomelor este de 8 săptămâni (4–30 zile), sau 5–8 zile la a 2-a administrare. Leziunile cutanate sunt precedate de un sindrom prodromal: febră, stare generală alterată, artralgiile, rinită, care apare cu 1-3 zile înaintea erupției. Durerile și arsurile oculare, lăcrimarea preced și anunță afectarea mucoaselor [1].

Pacienta noastră a avut cu o zi înaintea prezentării în UPU un astfel de sindrom prodromal interpretat ca o viroză cutanată, iar perioada scursă de la inițierea terapiei cu Sulfasalazină a fost de 3 săptămâni.

Leziunile cutanate și mucoase din NET sunt dureroase, fiind similare cu cele din arsurile de gradul doi. Sunt însoțite de pierderi masive de apă și electroliți, complicându-se cu hipotermie și infecții. Pacienta noastră a fost monitorizată inițial în secția ATI, reechilibrată hidroelectrolitic și respirator, iar în Clinica de Dermatologie au fost atent monitorizate și corectate toate tulburările metabolice apărute. Nu au apărut infecții pulmonare, hemoragii gastrointestinale iar leziunile cutanate nu s-au infectat.

Din punct de vedere al explorărilor paraclinice pacienții pot prezenta anemie, limfopenie, neutropenie, trombocitopenie, uree crescută, crește creatinkinaza serică, tulburări electrolitice. La examenul histopatologic se evidențiază necroza epidermului, clivaj subepidermic [1, 2].

Prognosticul este nefavorabil (mortalitate 20-30%) în special la persoanele vârstnice și este strâns legat de suprafața decolată, tulburările hidroelectrolitice, concentrația ureei sanguine și eventualele suprainfecții. Pentru a aprecia severitatea bolii și mortalitatea se utilizează scorul de prognostic SCORTEN calculat de noi în a 3-a zi de spitalizare. Scorul reprezintă suma a 7 variabile notate cu 1 punct, reprezentate de: vârsta > 40 ani, frecvența cardiacă > 120 b/min, cancer sau hemopatii maligne, suprafața corporală afectată > 10%, ureea serică > 28 mg/dl, glucoza serică > 252 mg/dl, bicarbonatul seric < 20 mM. Valoarea scorului între 0 și 1 se asociază cu mortalitate de 3,2 %, valoarea 2 cu 12,1%, valoarea 3 cu 35,8%, valoarea 4 cu 58,3%, peste 5 cu 90% [1, 7, 8].

involvement [1]. Our patient had a day before presentation in the emergency unit such a prodromal syndrome interpreted as skin virosis, and the period since the initiation of sulfasalazine administration was 3 weeks.

In TEN skin and mucosal lesions are painful, similar to second-degree burns. They are followed by a massive loss of water and electrolytes, and complicated by hypothermia and infection. Our patient was initially monitorized in the Clinic of Anaesthesia and Intensive Care where was followed electrolyte and respiratory balance and in the Dermatology Clinic were carefully monitorized and corrected all metabolic disturbances that occurred. There were no pulmonary infections, gastrointestinal bleeding and the skin lesions were not infected.

Concerning paraclinical investigations patients can develop anemia, lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, increased urea, increase of creatinine levels, electrolyte disturbances.

The histopathology exam shows epidermal necrosis, subepidermic cleavage [1, 2].

Prognosis and complications

The prognosis is unfavorable (mortality in 20-30% of the cases), especially in the elderly and is closely linked to the detached surface, electrolyte disorders, blood urea concentration and possible suprainfection. To assess the severity of disease and mortality we can use prognostic score SCORTEN calculated in the 3rd day of hospitalization. The score represents the sum of seven variables denoted by 1, represented by: age > 40 years, heart rate > 120 b/min, cancer or hematologic malignancy, body surface area involved > 10%, serum urea level > 28 mg/dl, serum glucose level > 252 mg/dl, serum bicarbonate level < 20mM. Score value between 0 and 1 is associated with a mortality rate of 3.2%, a value of 2 to 12.1%, 3 to 35.8%, a value of 4 to 58.3%, more than 5 to 90% [1, 7, 8].

The complications are: lungs (mycoplasma infection), kidney damage (haematuria, renal failure), digestive, cardiovascular and neurological. Healing is achieved in 3-6 weeks and may

Complicații și prognostic

Apar frecvent complicații: pulmonare (infecții cu Mycoplasme), afectare renală (hematurie, insuficiență renală), digestive, miocardice, neurologice. Vindecarea se obține în 3-6 săptămâni și poate fi însoțită de sechele: cicatrici, hipo și hiperpigmentări, alopecie, distrofii unghiale, sinechii, opacități corneene, cecitate, fimoze, cicatrici vaginale [1, 9]. La o lună după externare pacienta prezenta macule hiperpigmentate postlezionale, onicomadese, alopecie difuză, uscăciune oculară, trichiazis, astenie fizică marcată.

Diagnosticul diferențial în faza inițială se face cu erupții exantematice post-medicaționale, erupții fototoxice, reacții grefă contra gazdă. Când erupția este deja instalată diagnosticul diferențial se face cu eritemul polimorf-forma majoră, reacția grefă contra gazdă, arsuri termice, dermatita exfoliativă, erupții buloase post-medicaționale [1, 2].

Pacienții cu SCORTEN între 2 și 5 necesită internarea în secția de terapie intensivă, reechilibrare hidroelectrolitică, antibioterapie sistemică doar când se suspicionează o infecție, se preferă nutriția enterală și un mediu ambiant cu temperatură de 28-30°C. Tratamentul local presupune toaleta locală a leziunilor. Nu se recomandă debridarea deoarece necroza este superficială și favorizează epitelizarea leziunilor. Se recomandă aplicarea de produse care să ajute la reepitelizare, pentru leziunile de la nivel ocular se folosesc: lacrimi artificiale, soluții cu antibiotice, cortizonice, vitamina A, îndepărtarea mecanică a sinechiilor. Este necesară examinarea oftalmologică frecventă [1, 2].

Terapia sistemică se bazează pe imunosupresoare și/sau antiinflamatoare ținând cont de mecanismele imunologice și citotoxice implicate în patogenia afecțiunii. Utilizarea corticoterapiei sistemice este controversată, unele studii susținând eficiența în stoparea leziunilor, altele susțin creșterea riscului de sepsis și creșterea mortalității. [1]. Eficiența administrării imunoglobulinelor este de asemenea controversată, alegerea acestei terapii fiind condiționată și de nefrotoxicitatea ei. Ciclosporina A prin efectul ei intens imunosupresor și anti apoptotic pare să fie eficientă în tratamentul NET dar nu au fost evaluate efectele adverse ale acestei terapii [1, 8].

be accompanied by sequelae: scarring, hypo- and hyperpigmentation, alopecia, nail dystrophy, synechiae, corneal scarring, blindness, phimosis, vaginal scarring [1, 9]. One month after hospitalization, the patient had postlesional hyperpigmentation macules, diffuse erythema, onychomadesis, alopecia, trichiasis, marked asthenia.

In the early phase the differential diagnosis is made with exanthematic post-drug eruptions, phototoxic eruptions, graft versus host disease. When the eruption is already installed the differential diagnosis is with of erythema multiforme major, graft versus host reaction, thermal burns, exfoliative dermatitis, generalized bullous fixed drug eruption [1, 2]

Patients with SCORTEN score between 2 and 5 requires hospitalization in ICU, hydro-electrolytic balance, systemic antibiotics only when an infection is suspected, it is preferred enteral nutrition and an environment with temperature between 28-30°C. Local treatment involves disinfection of the local lesions. Surgical debridement is not recommended. It is recommended to apply products that stimulate epithelization, for eye injuries there are used artificial tears, solutions with antibiotics, cortisone, vitamin A, mechanical removal of synechiae. Frequent ophthalmologic examination is necessary [1, 2].

Systemic therapy is based on immunosuppressive and/or anti-inflammatory regarding the immunological and cytotoxic mechanisms involved in the pathogenesis of the disease. The use of systemic corticosteroid therapy has been controverted, some studies are supporting its effectiveness in stopping injuries, others considered that the treatment increase the risk of sepsis and mortality [1]. The efficiency of Immunoglobulin administration is also controverted; choosing of this therapy is conditioned by its nephrotoxicity. The effects of Cyclosporin A which are intense immunosuppressive and anti-apoptosis appears to be effective in the treatment of TEN, but are not evaluated the adverse effects of such therapy [1, 8]. Plasmapheresis, hemodialysis are the most common drugs used to eliminate risk of sepsis. TNF- α monoclonal antibodies are not recommended because of high mortality risk [10].



Figura 1. Erupție cutanată extensivă, eritematoasă cu bule flasce, conținut serocitrin – la internare
Figure 1. Extensive erythematous eruption, flaccid blisters with serocitrin content – at hospitalization

Plasmafereza, hemodializa utilizate pentru eliminarea medicamentului incriminat au risc crescut de sepsis. Anticorpilor monoclonali anti TNF- α nu sunt recomandați datorită riscului de mortalitate ridicată. O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii NET, fiind contraindicată re-administrarea medicamentului respectiv dar și a altora din aceeași clasă [10].

Concluzii

Deși rar raportat, Sulfasalazina poate induce necroliză epidermică toxică. Prognosticul vital inițial al pacientei a fost rezervat (SCORTEN 4, rata mortalității 58,3%) având în vedere starea generală alterată, vârsta peste 40 de ani, suprafața mare afectată dar și valorile crescute ale ureei, amilazei serice și glicemiei, afectarea oculară.

Evitarea suprainfecțiilor cutanate, tratarea promptă a altor infecții, reechilibrarea hidro-electrolitică și metabolică sunt esențiale în recuperarea pacientului.



Figura 2. Leziuni la nivelul cavității bucale și conjunctivelor, decolări epidermice la nivelul feței – la internare

Figure 2. Lesions at oral cavity and ocular involvement, epidermal detachments on the face – at hospitalization

Conclusions

Although rarely reported, sulfasalazine can induce toxic epidermal necrolysis. Based on age over 40 years, the large area affected and elevated urea levels, increased serum amylase and blood sugar level, ocular affection the patient's vital prognosis was initially reserved (SCORTEN = 4, 58.3% mortality rate).

Avoiding skin suprainfection, prompt treatment of other infections, fluid and electrolyte metabolic balance are essential in patient recovery.

The only complications that occurred in 1 month after leaving the hospital are diffuse alopecia, onychomadesis but with partial nail growth, the persistence of hyperpigmented macules and of eye sensitivity and trichiasis. The ocular affections require close monitoring to prevent long-term sequels.



Figura 3. Epitelizarea ulcerățiilor și persistența eritemului la 17 zile de la internare
Figure 3. Epithelization of ulcerations and persistent erythema at 17 days from hospitalization



Figura 4. Aspecte clinice la 2 luni de la externare – prezența alopeciei
Figure 4. Clinical aspects 2 months after hospital discharge - alopecia



Figura 5. Aspecte clinice la 2 luni de la externare - onicomadesis
Figure 5. Clinical aspects 2 months after hospital discharge-onychomadesis

Singurele complicații apărute la 1 lună de la externare sunt: alopecia difuză, onicomadeseis (dar cu creșterea parțială a unghiilor), persistența unor macule hiperpigmentare și persistența sensibilității oculare și trichiazis. Afectarea oculară necesită o monitorizare atentă pe termen lung pentru a prevenii sechelele oculare.

Datorită riscului crescut de recădere este interzisă administrarea medicamentelor impliccate frecvent în patogenia NET.

Particular attention should be paid to the prevention of the disease and is completely forbidden the administration of drugs commonly involved in the pathogenesis of TEN.

Bibliografie/Bibliography

1. L. Valeyrie-Allanore, Jean-Claude Roujeau. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal necrolysis) in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Seventh Edition, Ed. Mc Graw Hill Medical Companies, Inc., 2008, 349-355.
2. Pătrașcu V. Boli dermatologice și infecții sexual-transmisibile. Ediția a III-a, Ed. Sitech Craiova, 2014.
3. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns*. Mar 2010; 36(2):152-63.
4. Thammakumpee J, Yongsiri S. Characteristics of toxic epidermal necrolysis and stevens-johnson syndrome: a 5-year retrospective study. *J Med Assoc Thai*. Apr 2013; 96(4):399-406
5. Atheymen R, Affes H, Ksouda K, Mnif L, Sahnoun Z, Tahri N, Zeghal KM, Hammami S. Adverse effects of sulfasalazine: discussion of mechanism and role of sulfonamide structure. *Therapie*. 2013 Nov-Dec; 68(6):369-73.
6. Raithatha N, Mehrtens S, Mouyis M, Manson J. Rash and fever after sulfasalazine use. *BMJ*. 2014 Oct 8; 349:56-55.
7. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al (2000). "SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis" 115 (2). *J Invest Dermatol*. pp. 149-53.
8. R.N. Grigore, C.M. Sălăvăștru. G.S. Țiplica. Overlap Stevens-Jonson syndrome/Toxic epidermal necrolysis: a case report. *RoJCED* 2014; 1(1): 28-31.
9. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. Feb 2007; 56(2):181-200.
10. Abood GJ, Nickoloff BJ, Gamelli RL. Treatment strategies in toxic epidermal necrolysis syndrome: where are we at?. *J Burn Care Res*. Jan-Feb 2008; 29(1):269-76.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Prof univ. dr. Virgil Pătrașcu,
Clinica Dermatologie
Str. Tabaci nr. 1, 200642 Craiova, România

Correspondance address: Prof univ. dr. Virgil Pătrașcu,
Dermatology Clinic
Tabaci no 1 Street, 200642 Craiova, Romania