

Toxic epidermal necrolysis in a patient with lupus erythematosus

Toksyczna nekroliza naskórka u pacjentki z toczeniem rumieniowatym

Emilia Knosala, Grażyna Wąsik

Clinical Department of Dermatology, Regional Hospital, Opole, Poland

Oddział Kliniczny Dermatologii, Szpital Wojewódzki, Opole, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2023, 110, 176–179
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.127830>

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe life-threatening conditions induced by pharmaceuticals. More than 100 pharmaceutical agents potentially implicated in the development of TEN have been reported. The medications most commonly causing TEN include allopurinol, carbamazepine, sulfonamides, antibiotics (aminopenicillins, cephalosporins, tetracyclines), antimycotics, antiepileptics, and non-steroidal anti-inflammatory drugs [1–3]. There have also been reported cases of the so-called TEN-like lupus erythematosus with a subacute course, extending over weeks to months, without a known drug trigger. TEN-like lupus erythematosus has been described in patients with systemic lupus erythematosus. Skin manifestations in patients with TEN-like lupus erythematosus occur initially in sites of previous skin eruptions typical of lupus and then gradually spread over the entire skin surface [4, 5]. The differentiation between toxic epidermal necrolysis and TEN-like lupus erythematosus remains a major diagnostic challenge.

In this paper, we present a case of subacute toxic epidermal necrolysis in a patient with lupus erythematosus. A 66-year-old woman with systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome and IgG κ monoclonal gammopathy was admitted to the Department of Dermatology for the diagnosis and treatment of skin lesions persisting for approximately 6 months, in the absence of improvement after outpatient treatment (fig. 1). As reported by the patient, early skin lesions presenting as small, round focal erythematous and edematous lesions with a targetoid morphology were limited to the skin of the hands. However, they spread to the upper limbs and the trunk over the course of a few weeks. Two months prior to hospital admission, because of an exacerbation of skin

Zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka (*toxic epidermal necrolysis* – TEN) stanowią ciężkie, zagrażające życiu schorzenia wywołane przez leki. Opisano ponad 100 leków, które mogą wywoływać TEN. Do leków, które najczęściej wywołują tę chorobę, należą: allopurinol, karbamazepina, sulfonamidy, antybiotyki (aminopenicyliny, cefalosporyny, tetracykliny), przeciwgrzybicze leki imidazolowe, leki przeciwpadaczkowe oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne [1–3]. Znane są przypadki tzw. wariantu toczniowego toksycznej nekrolizy naskórka z podostrym przebiegiem w czasie tygodni lub miesięcy, bez ustalenia działania czynnika wyzwalającego w postaci leku. Wariant toczniowy opisywany był u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym. Zmiany skórne w przebiegu toczniowego wariantu TEN powstają początkowo w miejscach wcześniej istniejących wykwitów typowych dla tocznia, a następnie rozprzestrzeniają się na całą powierzchnię skóry [4, 5]. Różnicowanie toksycznej nekrolizy naskórka i tzw. wariantu toczniowego toksycznej nekrolizy naskórka (*TEN-like lupus erythematosus*) jest niezwykle trudne.

Przedstawiamy przypadek podostrego rozwoju toksycznej nekrolizy naskórka u pacjentki z toczeniem rumieniowatym. 66-letnia pacjentka z toczeniem rumieniowatym układowym, zespołem Sjögrena oraz gammopatią monoklonalną IgG κ , została przyjęta do Oddziału Dermatologii w celu diagnostyki i leczenia występujących od około 6 miesięcy zmian skórnych, w związku z brakiem poprawy po leczeniu w warunkach ambulatoryjnych (ryc. 1). Według pacjentki pierwsze zmiany skórne w postaci drobnych, okrągłych ognisk rumieniowo-obrzękowych prawdopodobnie o morfologii tarczy strzelniczej ograniczały się do skóry rąk, a następnie w czasie kilku tygodni rozprzestrzeniły się, zajmując kolejno skórę kończyn górnych i tułowia. Z powodu zaostrzenia zmian skórnych pacjentka,



Figure 1. Patient on admission to the department. Confluent erythematous patches, erosions, and bullae

Rycina 1. Pacjentka przy przyjęciu na oddział. Widoczne zlewające się rumienie, nadżerki i pęcherze

lesions, the patient was consulted on an outpatient basis by a rheumatologist who prescribed treatment with hydroxychloroquine at a dose of 200 mg/day and sulfasalazine at a dose of 1000 mg/day. Despite the treatment, the patient's skin lesions worsened, and multiple flaccid bullae and erosions of the vermilion border were observed. On admission to the Department of Dermatology, the patient was in general good condition. Physical examination revealed numerous confluent focal erythematous and edematous lesions. Within them, multiple flaccid blisters filled with serous fluid and erosions covered partially with yellow scabs were identified. Nikolsky's sign was positive. The skin lesions were painful and accompanied by a burning sensation. The most severe skin changes were found on the trunk and thighs. Erosions were noted on the vermilion border and on the hard palate. On admission, the patient was on chronic treatment with hydroxychloroquine (200 mg/day) and prednisone (5 mg/day). Sulfasalazine had been discontinued for unknown reasons 4 weeks before the hospitalization. Laboratory tests showed the following results: C-reactive protein - 59.96 mg/l, LDH - 309 UI, leukopenia (WBC) - 3.01 thousand/mm³, thrombocytopenia (PLT) - 106 thousand/mm³, reduced levels of total protein, albumin and calcium, and leukocyturia. Anti-nuclear antibodies (ANA) at a titer of 1 : 2560 were detected in the blood serum. The immunoblot test showed the presence of anti-nuclear antibodies SS-A (Ro), Ro-52

2 miesiące przed przyjęciem do szpitala, była konsultowana ambulatoryjnie przez reumatologa, który włączył do leczenia hydroksychlorochinę w dawce 200 mg/dobę oraz sulfasalazynę w dawce 1000 mg/dobę. Następnie doszło do zaostrzenia zmian skórnych z powstaniem licznych pęcherzy o wiotkiej pokrywie oraz nadżerek na czerwieni wargowej. Przy przyjęciu na Oddział pacjentka była w stanie ogólnym dość dobrym. W badaniu stwierdzono liczne, zlewające się ogniska rumieniowo-obrzękowe, w obrębie których widoczne były liczne pęcherze o wiotkiej pokrywie wypełnione treścią surowiczą oraz nadżerki, częściowo pokryte żółtymi strupami. Objaw Nikolskiego był dodatni. Zmianom skórным towarzyszyło uczucie pieczenia oraz ból. Największe nasilenie zmian skórnych stwierdzono na tułowieu oraz udach. Na czerwieni wargowej oraz podniebieniu twardej stwierdzono nadżerki. W chwili przyjęcia na oddział pacjentka zażywała na stałe hydroksychlorochinę w dawce 200 mg/dobę oraz prednizon w dawce 5 mg/dobę. Sulfasalazynę odstawiono z nieznanych przyczyn 4 tygodnie przed hospitalizacją. W wynikach badań laboratoryjnych stwierdzono wartość białka C-reaktywnego - 59,96 mg/l, LDH - 309 UI, leukopenię (WBC) - 3,01 tys./mm³, małopłytkowość (PLT) - 106 tys./mm³, obniżony poziom białka całkowitego, albumin i wapnia oraz leukocyturię. W badanej surowicy wykryto przeciwciała przeciwjądrowe w mianie 1 : 2560. W badaniu metodą immunoblotu wykazano obecność przeciwciał przeciwjądrowych SS-A (Ro), Ro-52 oraz SS-B (La).

and SS-B (La). No abnormalities were found on chest X-ray. Ultrasound of the abdominal cavity revealed an abnormally enlarged spleen. Treatment with methylprednisolone pulses (1.0 g for 3 consecutive days) with concomitant empirical antibiotic therapy was initiated. In the next step, prednisone at a dose of 0.75 mg/kg/day was added to the regimen, and hydroxychloroquine was discontinued. On day 7 of hospitalization, the patient's condition deteriorated. New targetoid lesions and extensive detachment of the epidermis were observed. Histopathological examination of a skin specimen taken from erythematous lesions showed full-thickness epidermal necrolysis and perivascular infiltration consisting of lymphocytes. Based on the clinical picture and results of additional examination, toxic epidermal necrolysis was diagnosed. The patient was transferred to the Intensive Care Unit (ICU) for treatment escalation. During the patient's ICU stay, a total of six plasmapheresis treatments were performed. Glucocorticosteroid therapy was continued, and symptomatic and topical therapies combined with rehabilitation were started. The patient required periodic transfusions of blood products and albumin supplementation. The treatment brought about a gradual improvement in the patient's general condition, and inhibited the progression of toxic necrotic epidermal detachment. The patient was transferred to the Dermatology Department, where treatment with prednisone (30 mg/day) was continued, resulting in complete resolution of erosions.

Toxic epidermal necrolysis is a severe cutaneous adverse reaction precipitated by medications, with a potentially life-threatening course. Every patient with suspected SJS/TEN should be immediately referred to hospital to confirm the diagnosis, assess the severity of the pathological process, and institute treatment. In the treatment of TEN, early diagnosis, immediate discontinuation of drugs suspected of inducing the patient's skin reaction, and prompt introduction of supportive therapy are of key importance. Supportive treatment consists of appropriate wound and skin care, proper hydration and nutrition of the patient, correction of electrolyte imbalances, pain management, and prevention and treatment of potential infections. Regular ophthalmological examinations are recommended to detect and treat ocular complications. Aside from supportive treatment, there are currently no recognized therapies for toxic epidermal necrolysis. Therapeutic modalities used in clinical practice include glucocorticosteroids, intravenous immunoglobulins, cyclosporine, plasmapheresis, and anti-TNF drugs. To date, there are no reliable scientific data on the effects of individual drugs on the course and outcomes of toxic epidermal necrolysis. However, there is a growing body of evidence showing that cyclosporine at a dose of 3–5 mg/kg/day has a potential to slow the progression of SJS/TEN [6, 7].

W RTG klatki piersiowej nie stwierdzono nieprawidłowości. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej wykazało powiększenie śledziony. Do leczenia włączono metyloprednizolon dożylnie w pulsach w dawce 1,0 g przez 3 kolejne dni pod osłoną antybiotykoterapii empirycznej, a następnie prednizon w dawce 0,75 mg/kg m.c./dobę oraz odstawił hydroksychlorochinę. W 7. dobie hospitalizacji obserwowano pogorszenie stanu ogólnego chorej, pojawienie się nowych zmian skórnych o typie tarczy strzelniczej oraz nasilone spelzanie naskórka na dużej powierzchni skóry. W obrazie histopatologicznym wycinka pobranego z zmian rumieniowych wykazano martwicę naskórka na całej grubości oraz okołonaczyniowy naciek złożony z limfocytów. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych ustalono rozpoznanie toksycznej nekrolizy naskórka. Pacjentkę przekazano na oddział intensywnej terapii w celu leczenia. W czasie hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wykonano 6 zabiegów plazmaferezy, kontynuowano glikokortykosteroidoterapię, wdrożono leczenie objawowe, miejscowe oraz rehabilitację. Chora okresowo wymagała transfuzji preparatów krwiopochodnych oraz suplementacji albuminami. W wyniku zastosowanego leczenia obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego oraz zahamowanie postępu toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka. Pacjentkę przekazano na Oddział Dermatologii, gdzie kontynuowano stosowanie 30 mg prednizonu na dobę, uzyskując całkowite wygojenie nadżerek.

Toksyczna nekroliza naskórka stanowi ciężką, skórną reakcję niepożądaną związaną z lekami, o przebiegu potencjalnie zagrażającym życiu. Każdy pacjent z podejrzeniem SJS/TEN powinien zostać niezwłocznie skierowany do szpitala w celu potwierdzenia diagnozy, oceny nasilenia procesu chorobowego oraz rozpoczęcia leczenia. W terapii TEN kluczowe znaczenie ma wczesne rozpoznanie, natychmiastowe odstawienie podejrzanych o wywołanie reakcji skórnej leków oraz szybkie wdrożenie leczenia wspomagającego. Leczenie wspomagające obejmuje prawidłowe zaopatrzenie ran i pielęgnację skóry, odpowiednie nawodnienie i odżywienie pacjenta, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, leczenie przeciwbólowe oraz prewencję i leczenie ewentualnych zakażeń. Wskazane są regularne badania okulistyczne w celu wykrycia i leczenia powikłań ocznych. Poza leczeniem wspomagającym nie ma obecnie uznanych terapii toksycznej nekrolizy naskórka. W praktyce klinicznej stosowane są glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, cyklosporyna, plazmaferezy oraz leki anti-TNF. Dotychczas brakuje wiarygodnych danych naukowych o skuteczności poszczególnych leków na rokowanie i przebieg toksycznej nekrolizy naskórka. Istnieje jednak coraz więcej dowodów, że cyklosporyna w dawce 3–5 mg/kg m.c./dobę może spowolnić postęp SJS/TEN [6, 7].

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References**Piśmiennictwo**

1. **Frantz R., Huang S., Are A., Motaparthy K.:** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of diagnosis and management. *Medicina* 2021, 57, 895.
2. **Liotti L., Caimmi S., Bottau P., Bernardini R., Cardinale F., Saretta F.:** Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta Biomed* 2019, 90, 52-60.
3. **Singh N., Phillips M.:** toxic epidermal necrolysis: a review of past and present therapeutic approaches. *Skin Therapy Lett* 2022, 27, 7-13.
4. **Paradela S., Martinez-Gomez W., Fernandez-Jorge B., Castiñeiras I., Yebra-Pimentel T., Llinares P., et al.:** Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2007, 16, 741-745.
5. **Abdelmouttalib A., Meziane M., Senouci K.:** Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus. *Pan African Med J* 2021, 38, 236.
6. **Ng Q.X., De Deyn M.L.Z.Q., Venkatanarayanan N., Ho C.Y.X., Yeo W.S.:** A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Inflamm Res* 2018, 11, 135-142.
7. **Torres-Navarro I., Briz-Red A., Botella-Estrada R.:** Systemic therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a SCORTEN-based systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35, 159-171.

Received: 29.11.2021

Accepted: 4.07.2022

Otrzymano: 29.11.2021 r.

Zaakceptowano: 4.07.2022 r.

How to cite this article

Knosala E., Wąsik G.: Toxic epidermal necrolysis in a patient with lupus erythematosus. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2023, 110, 176-179. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.127830>.