Stevens-Johnson syndrome and Toxic epidermal necrolysis: clinical manifestations, etiologies and complications in HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center

Piyakan Limtanyakul MD,

Rithee Smithrithee MD.

ABSTRACT:

LIMTANYAKUL P, SMITHRITHEE R. STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS: CLINICAL MANIFESTATIONS, ETIOLOGIX AND COMPLICATIONS IN HRH PRINCESS MAHA CHAKRI SIRINDHORN MEDICAL CENTER. THAI J DEMATOL 2013; 29: 159-170.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, SRINAKARINWIROT UNIVERSITY, ONGKHARAK, NAKHON NAYOK, THAILAND.

Objectives: To determine clinical manifestations, etiologies, and complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS) /Toxic epidermal necrolysis (TEN)

Method: Retrospetive chart review of 8 patients with SJS/TEN admitted in HRH Maha Chakri Sirindhorn Medical Center during the past 4 years (January 2009 to December 2012).

Results: The average age was 50.37± 28.27 year olds. Female was more affected than male (3:1). Mean duration of onset was 25 days (3-240 days). The

mortality rate of SJS and TEN were 25% and 75%, respectively.The common drugs that implicated were antibiotics (n=2), anticonvulsants (n=2), and allopurinol (n=2). Tramadol was first report to be the cause of SJS. The most common underlying disease was metabolic syndrome (n=3). The common complications were sepsis (n=5) and urinary tract infection (n=5).

Conclusion: SJS/TEN is low incidence but high mortality rate adverse drug reaction. The diseases affect more woman than man. Among drugs that cause SJS/TEN, antibiotics, anticonvulsants, and allopurinol were common. Moreover, Tramadol was first reported to be the cause of SJS. In our study, old patients with underlying diseases, multi-drugs administration, and long-term use of the drugs were related to more serious complication and higher mortality rate.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, etiology, complication

บทคัดย่อ:

ปิยกานต์ ลิมธัญญกูล, ฤทธี สมิทธ์ฤทธี โรค STEVENS-JOHNSON SYNDROME และ TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS: ลักษณะผู้ป่วย สาเหตุและผลแทรกซ้อนในโรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพฯ วารสารโรคผิวหนัง 2556; 29: 159-170.

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ องครักษ์ นครนายก

วัตถุประสงค์: ศึกษาลักษณะผู้ป่วย ยาที่เป็นสาเหตุและผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นของโรค Stevens-Johnson syndrome (SJS) /Toxic epidermal necrolysis (TEN)

วิธีการศึกษา: การศึกษาย้อนกลับจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่มานอนรักษาตัวที่โรงพยาบาล

ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพฯและได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค Stevens-Johnson syndrome (SJS) /Toxic epidermal necrolysis (TEN) ทั้งหมด โดยศึกษาย้อนหลังไปรวม 4 ปี ตั้งแต่ มกราคม 2552- ธันวาคม2555

ผลการศึกษา: พบผู้ป่วยโรค SJS และ TEN รวม 8 รายในโรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพฯ อายุเฉลี่ย 50.37± 28.27 ปี พบเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (3:1) ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดผื่นแพ้เฉลี่ย 25 วัน (ช่วงระหว่าง 3-240 วัน) อัตราการเสียชีวิตของโรค SJS และ TEN คิดเป็นร้อยละ 25 และ 75 ตามลำดับ ยาที่พบว่าเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ ได้แก่ กลุ่มยาปฏิชีวนะ (n=2), ยากันชัก (n=2), allopurinol (n=2) และพบยาใหม่คือ tramadol ซึ่งยังไม่เคยมีรายงานมาก่อน โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด ได้แก่ โรคกลุ่มอาการทางเมตาโบลิก (n=3) และ ผลแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดในงานวิจัยนี้ ได้แก่ การติดเชื้อ sepsis (n=5) และการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ (n=5)

สรุป: โรค SJS/TEN เป็นโรคผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงที่พบไม่บ่อย พบเพศหญิงมากกว่าเพศชาย กลุ่มยาปฏิชีวนะ, กลุ่มยากันชัก และ allopurinol เป็นสาเหตุของโรค SJS/TEN ที่พบบ่อยที่สุด นอกจากนี้ พบว่ายา tramadol ที่เป็นยาใหม่ก็

พบว่าสามารถทำให้เกิดโรค SJS/TEN ได้ด้วย งานวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยที่อายุมาก มีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย มักมีการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน และได้รับยาเป็นระยะเวลานานก่อนมีอาการ มีความเกี่ยวข้องกับโรค SJS/TEN โดยส่งผลให้เกิดปัญหาผลแทรกซ้อนอย่างรุนแรง และทำให้มีอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงขึ้น

คำสำคัญ: Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, etiology, complication

บทนำ:

การแพ้ยาเป็นสิ่งที่สามารถพบได้เมื่อมีการใช้ยาเพื่อรักษาโรคต่างๆ ส่วนใหญ่ที่พบมีอาการไม่รุนแรง มีอาการทางผิวหนังอย่างเดียวหรือมีอาการทางระบบต่างๆ ร่วมด้วยได้ แต่ Stevens-Johnson syndrome (SJS) /Toxic epidermal necrolysis (TEN) เป็นการแพ้ยาชนิดรุนแรง มีผลต่อระบบผิวหนังและระบบอื่นๆทั่วร่างกาย รวมทั้งเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ การแพ้ยาชนิดนี้พบได้ไม่บ่อย แต่มีภาวะคุกคามถึงแก่ชีวิตได้ มีอัตราการตายสูง ข้อมูลเกี่ยวกับโรคนี้ในประเทศไทยมีน้อยเพราะเป็นโรคที่พบไม่บ่อย งานวิจัยนี้จึงต้องการศึกษายาที่เป็นสาเหตุ และผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพฯ

Stevens-Johnson syndrome (SJS) /Toxic epidermal necrolysis (TEN) ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากการแพ้ยาชนิดรุนแรง และมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้สูง ภาวะนี้พบได้ไม่บ่อย อุบัติการณ์โดยรวมของโรค SJS,TEN และ SJS/TEN overlap พบได้ 2-7 ราย ต่อประชากร 1,000,000 บุคคล-ปี[1-4] ถ้าแยกเป็นโรค TEN พบได้ 0.4-1.9 ราย ต่อประชากร 1,000,000 บุคคล-ปี[5-7] และโรค SJS พบ1.2-6 รายต่อประชากร 1,000,000 บุคคล-ปี[4,8] ตามลำดับ นอกจากนี้อัตราการเสียชีวิตของโรค SJS พบได้ร้อยละ 5[9] ที่สำคัญโรค TEN พบอัตราการเสียชีวิตได้มากเฉลี่ยถึงร้อยละ 30-35 [10, 11, 12]

ลักษณะอาการของ SJS และ TEN พบลักษณะผิวหนังที่ตายและหลุดลอกออกเป็นบริเวณกว้าง ร่วมกับมีอาการตามบริเวณเยื่อบุต่างๆด้วย[13,14] ทั้งนี้ SJS และ TEN เป็นกลุ่มโรคเดียวกัน แตกต่างกันตรงความรุนแรงและพื้นที่ของผิวหนังที่หลุดลอก โรค SJS มีบริเวณผิวหนังที่ตายและหลุดลอกไม่เกินร้อยละ 10 ของพื้นที่ทั่วร่างกาย ส่วนโรค TEN มีบริเวณผิวหนังที่ตายและหลุดลอกมากกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ทั่วร่างกาย[15]

โรค TEN พบว่ามีสาเหตุเกิดจากยาถึงร้อยละ 80[14] ส่วนโรค SJS พบว่าเกิดจากยา ร้อยละ 50-80[16] ยาที่พบได้บ่อยได้แก่ ยา aromatic anticonvulsants, sulfonamide antibiotics, allopurinol, non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) โดยเฉพาะกลุ่ม oxicam และ ยาต้านไวรัสเอชไอวี nevirapine[17]

เนื่องจากโรค TEN พบอัตราการเสียชีวิตสูงจึงได้มีการศึกษาถึงตัวบ่งชี้เพื่อใช้เป็นตัวพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตโดยมีการใช้คะแนน SCORTEN (Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis) จากการศึกษาของ Bastuji-Garin S และ คณะ[12] โดยทำการประเมินผู้ป่วยโรค TEN ภายในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังจากรับไว้ในโรงพยาบาล และประเมินอีกครั้งหลังจากนั้น 3 วันหลังเกิดอาการ ตัวบ่งชี้ที่สำคัญ ได้แก่ อายุมากกว่า 40 ปี, อัตราการเต้นของชีพจรมากกว่า 120 ครั้งต่อนาที, โรคประจำตัวเป็นโรคมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง มะเร็งในระบบโลหิตร่วมด้วย, มีผิวหนังหลุด

ลอกมากกว่า ร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวกายทั้งหมดในวันแรกที่นอนโรงพยาบาล, ค่าการทำงานของไต (blood urea nitrogen, BUN) มากกว่า 10 mmol/L (28 mg/dL), ระดับกลูโคสในเลือดมากกว่า 14 mmol/L (252 mg/dL), ค่า bicarbonate ในเลือด น้อยกว่า 20 mmol/L โดยแต่ละข้อ จะได้คะแนน ข้อละ 1 คะแนน และ สรุปว่า ค่า SCOTEN เท่ากับ 0-1 จะมีอัตราการเสียชีวิต เท่ากับร้อยละ 3.2, ค่า SCORTEN เท่ากับ 2 จะมีอัตราการเสียชีวิต เท่ากับ ร้อยละ 12.1, ค่า SCORTEN เท่ากับ 3 จะมีอัตราการเสียชีวิต เท่ากับ ร้อยละ 35.3, ค่า SCORTEN เท่ากับ 4 จะมีอัตราการเสียชีวิต เท่ากับ ร้อยละ 58.3 และ SCORTEN มากกว่า 5 ขึ้นไป จะมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่า ร้อยละ 90 ขึ้นไป นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นอีกที่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย เช่น ภาวะ thrombocytopenia, leukopenia และ การได้รับยาสเตียรอยด์ร่วมด้วยระหว่างการรักษา เป็นต้น [18, 19]

จากการทบทวนวรรณกรรม ในประเทศไทยมีการรายงานไว้เพียง 3 รายงานเท่านั้น ที่ทำการศึกษา สาเหตุของยาที่ก่อให้เกิดโรค SJS และ TEN[11, 20, 21] แต่ยังมีข้อมูลไม่มากนัก ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นเพื่อศึกษา โรค SJS/TEN ถึงสาเหตุของยาที่เกี่ยวข้อง ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย รวมถึงอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย เพื่อเป็นข้อมูลทางการแพทย์ที่สำคัญ และช่วยให้มีข้อพิจารณาและความระมัดระวังในการใช้ยา การเฝ้าระวังอาการแพ้ยาและผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น เพื่อการรักษาที่เหมาะสม และกำหนดแนวทางทางเวชปฏิบัติในการรักษาต่อไป

วัตถุประสงค์:

เพื่อศึกษา ศึกษาลักษณะผู้ป่วย, ยาที่เป็นสาเหตุ ผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น และอัตราการเสียชีวิตของโรค Stevens-Johnson syndrome (SJS) /Toxic epidermal necrolysis (TEN)

ขอบเขตของงานวิจัย:

เป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่นอนรักษาตัวที่โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพฯ และได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค Stevens-Johnson syndrome (SJS)/Toxic epidermal necrolysis (TEN) ทุกราย ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2552-2555 รวมระยะเวลา 4 ปี

วิธีการดำเนินการ สถานที่วิจัย และ การเก็บข้อมูล:

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง

เป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพฯ ทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SJS/TEN ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552-2555 ทั้งนี้ข้อมูลทั้งหมดเป็นความลับของผู้ป่วย ซึ่งไม่มีการเปิดเผยข้อมูลที่จะนำไปสู่การค้นหาย้อนหลังถึงตัวบุคคลได้ และการวิจัยนี้ได้รับอนุญาตให้ดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เรียบร้อยแล้ว

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Toxic epidermal necrolysis(TEN) และ Stevens-Johnson syndrome (SJS)

ผู้ป่วย	อายุ/เพศ	การวินิจฉัย	ยาที่เป็นสาเหตุ	ระยะเวลาที่ได้รับ (วัน)	Underlying disease	ยาที่ทาน/ใช้เป็นประจำ	ประวัติแพ้ยามาก่อน	%BSA	SCORTEN
1	33 ปี/หญิง	TEN	IRZE	30	dilate cardiomyopathy, pleural effusion	Digoxin, carvedilol, aldactone, furosemide	–	60	1
2	37 ปี/หญิง	TEN	Trimethoprim/ sulfamethoxazole	3	AIDS, *Pneumocystis Jiroveci* pneumonia	GPO vir®	–	60	3
3	83 ปี/ชาย	TEN	Allopurinol	90	mild to modorate mitral regurgitation, hypertension, Ischemic heart, moderate to severe arotic stenosis, dyslipidemia, interstitial lung disease chronic kidney injury	Prednisolone 60 mg/day	–	50	4
4	76 ปี/หญิง	TEN	Tazobactam, vancomycin	10	asthma, chronic kidney disease, hypertension, dyslipidemia, old cerebrovascular accident, chronic atrial fibrillation	Amlodipine, ditiazem, simvastatin, theophylline, berodual MDI®, seretide MDI®	–	80	4
5	13 ปี/หญิง	SJS	Carbamazepine	20	Seizure : Computed tomography brain : hyperdensity lesion at left parietal lobe, differential diagnosis arteriovenous mulformation or carvernoma	–	–	10	0
6	20 ปี/ชาย	SJS	Tramadol	3	–	–	–	5	0
7	59 ปี/หญิง	SJS	Phenytoin	60	Diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, ischemic stroke, seizure	Amlodipine, clopidogrel, metoprolol , omeprazole, simvastatin, milk of magnesia, vitamin B complex, bromhexine	–	10	0
8	82 ปี/หญิง	SJS	Allopurinol	240	gouty arthritis, Hb H disease, myelodysplastic syndrome, hypertension, chronic atrial fibrillation, liver cirrhosis, chronic kidney injury	Erythropoietin	Amoxicillin	10	4

I: isoniazid, R: rifampicin, Z: pyrazinamide E: ethambutol, GPO vir®: stavudine, lamivudine, nevirapine , seretide ®: fluticasone/salmeterol
Beradual MDI®: Ipratropium bromide+Fenoterol hydrobromide Metered dose inhaler, Hb H disease : Hemoglobin H disease, BSA: body surface area

ตารางที่ 2 แสดงภาวะแทรกซ้อนที่พบ การรักษา ระยะเวลาที่อยู่ที่โรงพยาบาล และผลการรักษา

ผู้ป่วย	ภาวะแทรกซ้อนที่พบ	การรักษา	ระยะเวลาที่อยู่ที่โรงพยาบาล	ผลการรักษา
1	Empyema thoracis (culture : no growth)	Specific treatment: N- acytylcyteine Supportive treatment	16 วัน	Good
2	Hyponatremia, hypokalemia Urinary tract infection (*Escherichia coli* - ESBL) Oral candidiasis Sepsis (hemoculture: *Klebsiella pneumonia* - ESBL)	Specific treatment: Prednisolone N- acytylcyteine Supportive treatment	15 วัน	Death
3	Ischemic heart disease Lobar pneumonia with pleural effusion Acute kidney injury with volume overload Hyperkalemia Urinary tract infection (*Escherichia coli*) Sepsis Anemia in chronic disease Hyponatremia Hypoalbuminemia	Specific treatment: Dexamethasone Loratadine Hydroxyzine Supportive treatment	14 วัน	Death
4	Urinary tract infection (*Pseudomonas aeruginosa*- MDR) Non S-T elevated myocardial infarction Seizure Autoimmune hemolytic anemia Sepsis	Specific treatment: Dexamethasone Prednisolone Supportive treatment	35 วัน	Death
5	Herpetic gingivostomatitis	Specific treatment: Hydrocortisone Chlorpheniramine Acyclovir Supportive treatment	17 วัน	Good

ตารางที่ 2 แสดงภาวะแทรกซ้อนที่พบ การรักษา ระยะเวลาที่อยู่ ร.พ. และผลการรักษา (ต่อ)

ผู้ป่วย	ภาวะแทรกซ้อนที่พบ	การรักษา	ระยะเวลาที่อยู่ที่โรงพยาบาล	ผลการรักษา
6	Dengue virus infection	Specific treatment: - Supportive treatment	10 วัน	Good
7	Acute kidney injury with Uremia (Cr 6.3 mg/dl) Hepatic failure (AST 1628 U/L, ALT 1228 U/L, ALP 1236 U/L) Acute necrotizing pancreatitis with intraabdominal abscess (*Acinetobacter baumannii* , *Candida albican*) Pneumonia (*Acinetobacter baumannii* - MDR , Pseudomonas aeruginosa- MDR , *Corynebacterium* Pseudomonas aeruginosa- MDR , Corynebacterium spp.) Urinary tract infection: (*Enterococcus* spp., *Escherichia coli* - ESBL, *Candida albican*) Upper gastrointestinal bleeding Sepsis	Specific treatment: - Supportive treatment : Acute peritoneal dialysis	114 วัน	Good
8	Urinary tract infection (*Escherichia coli*) Pneumonia (*Klebsiella pneumonia, Candida albican*) Respiratory failure Acute kidney injury Shock Sepsis	Specific treatment: - Supportive treatment	10 วัน	Death

ESBL: extended spectrum beta-lactamase

MDR: multi-drug-resistant ,Cr: creatinine, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine transaminase, ALP: alkaline phosphatase

ตารางที่ 3 สรุปงานวิจัยอื่นๆเปรียบเทียบกับงานวิจัยนี้

	Leenutaphong V, et al[11].(1993)	Singalavanija S, et al[20].(2011)	Thammakumpee J, et al[21].(2013)	Our study (2013)
วิธีการศึกษา	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
จำนวนผู้ป่วย	20	189	24	8
อายุ, ปี ± SD	N/A	2 เดือน-15	40.13 ± 22	50 ± 28
Sexratio (M:F)	N/A	N/A	1.4:1	1:3
Mortality (%)	14% (ทั้งสองโรค) 5% SJS 40% TEN	9% (1979-1987) 1.5% (1998-2007)	20.83%	25% SJS 75% TEN
Drugs	antibiotics(32%): , penicillin, sulfonamide, tetracycline, erythromycin anticonvulsants(9%): phenytoin, carbamazepine barbiturate antituberculous(8%): thiacetazone analgesics(4%): acetylsalicylic acid, fenbufen sulfonylurea(2%) allopurinol (1%) Others (4%)	antibiotics (42%) anticonvulsants (35%) NSAIDs (5%) antimalarial drugs (2%)	antibiotics ,	antibiotics (25%): trimethoprim/sulfamethoxaxole, tazobactam, vancomycin anticonvulsants (25%): carbamazepine, phenytoin allopurinol (25%) antituberculous drugs (12.5%): isoniazid, rifampicin, pyrazinamide ethambutol tramadol (12.5%)
Underlying diseases	infection (52.7%) pulmonary tuberculosis (10.8%) seizure (8.1%)			metabolic syndrome (37%)
Time to event (วัน)	เวลาเฉลี่ย = 6.8±6.5 วัน longer incubation peroid: thiacetazone 10.5±5.6 วัน phenytoin 12±8.5 วัน carbamazepine 11.3±3.4 วัน			เวลาเฉลี่ย = 25 วัน (3-240 วัน)
Complication		bacterial skin infection (8%) eye complication (6%) hepatitis (2%) sepsis	septicemia pulmonaryinfection	sepsis and urinary tract infection (62.5%)

N/A: not available, SJS: Stevens-Johnson syndrome, TEN: toxic epidermal necrolysis, NSAIDs: non steroidal antiinflammatory drug

ข้อมูลที่ศึกษา

งานวิจัยนี้ทำการเก็บข้อมูล ได้แก่ข้อมูลด้านเพศ อายุ, โรคประจำตัว, ยาที่ได้เคยรับมาก่อน, ประวัติการแพ้ยาก่อนหน้านี้, ยาที่เป็นสาเหตุและระยะเวลาที่ได้รับยาจนเกิดอาการแพ้ยา, การตรวจร่างกายขณะที่อยู่ที่โรงพยาบาลขณะแรกรับ ได้แก่ body temperature, heart rate, arterial blood pressure, respiratory rate, ลักษณะผื่นผิวหนัง, ร้อยละของรอยโรคที่เกิดผื่นแพ้ยาโดยกำหนดตาม body surface area (BSA) โดยเกณฑ์การวินิจฉัย โรค TEN พบรอยโรค epidermal detachment มากกว่าร้อยละ 30 ขึ้นไปของ BSA และ โรค SJS พบ epidermal detachment น้อยกว่าร้อยละ 10 ของ BSA ถ้าอยู่ระหว่างร้อยละ 10-30 เรียกว่า SJS-TEN overlap การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ตรวจระดับเม็ดเลือดรวม complete blood count (CBC), ตรวจปัสสาวะ (urinalysis), ตรวจเลือดดูการทำงานตับ (liver function test, LFT), ตรวจเลือดดูการทำงานไต (renal function test, blood urea nitrogen, creatinine), ระดับน้ำตาลในเลือด และ ระดับ bicarbonate ในเลือด ในวันแรกและวันต่อไปเมื่อมีการเปลี่ยนแปลง, ค่า SCORTEN ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค SJS/TEN ในวันแรกที่นอนโรงพยาบาล, วิธีการรักษา, ผลข้างเคียงที่พบและผลการรักษา

การคำนวณทางสถิติ:

ใช้สถิติเชิงพรรณนา

ผลการวิจัย:

ผู้ป่วยทั้งหมด 8 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค SJS/TEN และได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพฯ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552-2555 แบ่งเป็น ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค TEN 4 ราย โดยแบ่งเป็นเพศหญิง 3 ราย และ เพศชาย 1 ราย ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SJS 4 ราย โดยแบ่งเป็นเพศหญิง 3 ราย และเพศชาย 1 ราย ผู้ป่วยมีช่วงอายุระหว่าง 13-83 ปี (รายละเอียดต่างๆ ดังตารางที่ 1 และ 2)

ผู้ป่วยทุกรายนำเข้ารักษาในหอผู้ป่วยภาวะวิกฤต (Intensive care unit, ICU) หรือในหอผู้ป่วยที่มีการดูแลอย่างใกล้ชิด โดยได้รับการรักษาด้วยการให้สารน้ำทางหลอดเลือดทุกราย มีการทำความสะอาดแผลทุกวัน ทาแผลที่หลุดลอกด้วยสารขี้ผึ้งชนิด white petrolatum (Vaseline) และทาผิวหนังบริเวณอื่นด้วยยาทาชนิดที่มีสารสเตียรอยด์เป็นส่วนประกอบ โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับคำปรึกษาและดูแลจากจักษุแพทย์อย่างต่อเนื่อง

การอภิปรายผล:

ผู้ป่วยมีอายุอยู่ในช่วงระหว่าง 13-83 ปี พบเพศหญิงมากกว่าชาย (3:1) มีอัตราการเสียชีวิตของโรค TEN เท่ากับ ร้อยละ 75 (n=3) เมื่อพิจารณาระดับความรุนแรงโดยใช้ค่า SCORTEN พบว่าผู้ป่วย TEN รายที่ 1 นั้น มีค่า SCORTEN น้อยที่สุด และเป็นผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่การรักษาได้ผลดี ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ และเมื่อทำการติดตามอาการในระยะต่อมาพบว่าผู้ป่วยไม่มีอาการจากผลข้างเคียงของร่างกายในระบบอื่นๆ ตามมา ยกเว้นมีเพียงรอยดำที่ผิวหนังซึ่งเกิดหลังการอักเสบ (post inflammatory hyperpigmentation) เท่านั้น และรอยดำก็ค่อยๆ จางลง ส่วนผู้ป่วยอีก 3 ราย (ค่า SCORTEN เท่ากับ 3 และ 4) เสียชีวิตขณะอยู่ที่โรงพยาบาล

ส่วนโรค SJS นั้นพบอัตราการเสียชีวิตเท่ากับ ร้อยละ 25 (n=1) ซึ่งน้อยกว่าโรค TEN เมื่อพิจารณา SCORTEN ในรายที่เสียชีวิตมีค่า SCORTEN เท่ากับ 4 ซึ่งมากที่สุด ส่วนผู้ป่วยรายอื่นนั้น SCORTEN เท่ากับ 0 นอกจากนี้พบว่า ผู้ป่วยรายที่ 2 ของโรค SJS นั้นมีสาเหตุมาจากยา tramadol โดยผู้ป่วยรายนี้ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อผิวหนัง

บริเวณรอยโรคและตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่า มีลักษณะ vacuolar degeneration ของชั้น basal cell และพบ keratinocytes ที่ตายเล็กน้อย ซึ่งเข้าได้กับโรค SJS

เปรียบเทียบงานวิจัยนี้กับงานวิจัยอื่นที่มีรายงานเกี่ยวกับโรค SJS / TEN (ตารางที่ 3)

สำหรับยาที่พบบ่อย ได้แก่ กลุ่มยาปฏิชีวนะ (antibiotics) เช่น ยา trimethoprim/sulfamethoxazole, tazobactam และยา vancomycin รวม 2 ราย, กลุ่มยากันชัก (anticonvulsants) 2 ราย, ยา allopurinol 2 ราย, กลุ่มยารักษาวัณโรค 1 ราย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นกลุ่มยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดแพ้ยาดังกล่าวอยู่แล้ว[17] และจากยา tramadol 1 รายซึ่งเป็นครั้งแรกที่มีรายงานพบว่า tramadol ทำให้เกิดโรค SJS ได้ สำหรับโรคประจำตัวที่พบบ่อย ได้แก่ โรคกลุ่มอาการทางเมตาบอลิก (metabolic syndrome) โดยพบถึงร้อยละ 37 สาเหตุการตายส่วนใหญ่ ได้แก่ ภาวะติดเชื้อทางกระแสเลือด (sepsis), การติดเชื้อจากระบบทางเดินปัสสาวะ และ การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ แต่งานวิจัยนี้ไม่พบว่ามีการติดเชื้อทางผิวหนังเลย สำหรับระยะเวลาการได้รับยาจนเกิดอาการผื่นแพ้ยา TEN/ SJS เฉลี่ย (ค่า mean) เท่ากับ 25 วัน (ช่วงระหว่าง 3-240 วัน) ซึ่งโดยเฉลี่ยค่อนข้างช้าเมื่อเทียบกับรายงานการวิจัยอื่นที่ผ่านมา โดยในรายที่มีระยะเวลาที่ได้รับยานานที่สุด (รายที่ 8) นั้น เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol ที่เกิดอาการหลังได้รับยานานถึง 240 วัน และเมื่อทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวกับยา allopurinol นี้ [26] พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยา allopurinol ขึ้นอยู่กับปริมาณยาที่ได้รับต่อวัน โดยพบว่าปริมาณยาที่ใช้มากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อวัน มีความเสี่ยงในการเกิด โรค SJS หรือ TEN เท่ากับ 36 เท่า (ค่า odds ratio, OR = 36, 95% confidence interval, 17-76) เมื่อเทียบกับปริมาณยาที่ได้รับที่ต่ำกว่า 200 มิลลิกรัม ต่อวัน มีความเสี่ยงน้อยกว่า (ค่า OR=3.0, 1.1-8.4) ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้นั้น (รายที่ 8) ได้รับยา allopurinol เท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อวันเท่านั้น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติเป็นโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย ซึ่งอาจทำให้มีผลต่อการขับยาออกจากร่างกายและทำให้ปริมาณยา allopurinol ในร่างกายสูงมากกว่าปกติก็เป็นได้ และอาจเป็นสาเหตุให้เกิดการแพ้ยาตามมา ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา allopurinol มานานถึง 240 วัน แล้วจึงเกิดผื่นแพ้ยาซึ่งต่างจากงานวิจัยอื่นซึ่งมักพบการแพ้ยา allopurinol มักเกิดขึ้นภายใน 8 สัปดาห์แรกที่ได้รับยา [26] สำหรับสาเหตุของกลุ่มยาชนิดต่างๆที่เกี่ยวข้องกับโรค SJS/TEN พบว่ากลุ่มยาปฏิชีวนะ และกลุ่มยากันชักเป็นสาเหตุหลักซึ่งคล้ายกับรายงานการวิจัยของ Leenutaphong V. และคณะ [11]และ Singalavanija S. และ คณะ [20] ที่มีรายงานในประเทศไทย แต่ที่แตกต่างในงานวิจัยเหล่านี้ คืองานวิจัยนี้ พบว่า ยา tramadol ทำให้เกิดโรค SJS อาจเป็นเพราะ มีการใช้ยา tramadol กันอย่างแพร่หลายในช่วงที่ผ่านมา นอกจากนี้ยังพบว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงมากกว่าเพศชายอย่างชัดเจน (3:1) สำหรับความสัมพันธ์ด้านปัจจัยเพศ พบว่ารายงานของ Yamane Y. และคณะ[27] ที่สนับสนุนว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงสูงกว่าเพศชาย แต่แตกต่างจากรายงานของ Barvaliya M. และคณะ[23] และ Firoz BF. และ คณะ[25] ที่พบเพศชายมากกว่าเพศหญิง งานวิจัยนี้พบผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุค่อนข้างมาก มักมีโรคประจำตัวมาก่อน โดยเฉพาะ โรคกลุ่มอาการทางเมตาโบลิก ซึ่งแตกต่างจากรายงานวิจัยของ Leenutaphong V. และคณะ [11] ที่พบว่า โรคติดเชื้อเป็นโรคประจำตัวที่พบได้บ่อย และงานวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาหลายชนิดพร้อม

กัน เนื่องจากมีโรคประจำตัวหลายอย่างซึ่งตรงกับรายงานการวิจัยอื่น[25]

งานวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่างานวิจัยอื่นที่ผ่านมา[4,9-12,20-23,27] สาเหตุอาจเนื่องมาจากผู้ป่วยบางรายมีอายุมาก, มีโรคประจำตัวที่รุนแรงอยู่ก่อน เช่น โรคไตวายเรื้อรัง และ หัวใจโตชนิด cardiomyopathy เป็นต้น, การได้รับยาหลายชนิดร่วมกัน ซึ่งอาจมีผลให้ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่เปลี่ยนแปลงไปโดยอาจทำให้โรครุนแรงมากขึ้น และที่สำคัญการได้รับยาที่แพ้เป็นเวลานานทำให้ส่งผลต่อการพยากรณ์โรคผื่นแพ้ยา SJS/TEN ที่ไม่ดีตามมา นอกจากนี้ปัจจัยการแพ้ยาและความรุนแรงอาจเกี่ยวข้องกับปัจจัยทางด้านกรรมพันธุ์ร่วมด้วย โดยมีรายงานวิจัยก่อนหน้านี้ของ Tassaneeyakul W. และ คณะ [28] พบว่าปัจจัยทางด้านกรรมพันธุ์ของ HLA-B* 5801 สัมพันธ์กับการแพ้ยา allopurinol โดยเป็นสาเหตุของ SJS และ TEN และ Kulkantrakorn K. และ คณะ[29] ก็ยืนยันว่า HLA-B*1502 สัมพันธ์กับการแพ้ยา carbamazepine โดยเป็นสาเหตุของ SJS และ TEN เช่นกัน

สรุปผล

งานวิจัยนี้พบว่ายาที่เป็นสาเหตุของ SJS/TEN พบบ่อยได้แก่ กลุ่มยาปฏิชีวนะ, กลุ่มยากันชัก และ ยา allopurinol นอกจากนี้ยังพบว่า ยา tramadol มีรายงานเกี่ยวข้องกับผื่นแพ้ยา SJS/TEN ด้วย ผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุมาก พบเพศหญิงได้บ่อยกว่าเพศชาย ส่วนใหญ่มักมีโรคประจำตัวมาก่อน และ มีการใช้ยาร่วมกันหลายชนิด นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วยมีประวัติการได้รับยาที่นานมากกว่าการศึกษาอื่นที่ผ่านมา ส่วนใหญ่มีปัญหาภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง และมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง

ดังนั้น ผู้ที่ได้รับยากลุ่มที่เสี่ยงต่อการแพ้ได้ง่าย ผู้ป่วยสูงอายุ เพศหญิง ผู้ที่มีโรคประจำตัวมาก่อน และ การได้รับยาพร้อมกันหลายชนิด จึงควรที่จะได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับอาการแพ้ยา และอาการที่สงสัยว่าแพ้ยารุนแรง และ การติดตามอย่างใกล้ชิด กรณีที่ สงสัยต้องรีบหยุดยาทันที และต้องรีบมาพบแพทย์ นอกจากนี้ การดูแลรักษา SJS/TEN ขณะอยู่โรงพยาบาลมีความสำคัญ จำเป็นต้องได้รับการดูแลใกล้ชิด โดยเฉพาะ การป้องกันการติดเชื้อซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตของผู้ป่วย ควรอยู่ในความดูแลของทีมแพทย์แบบสหสาขาและ บุคลากรทางการแพทย์ที่มีความชำนาญ นอกจากนี้ การศึกษาวิจัยในอนาคตด้านพันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้องของยาและการแพ้ยาจะช่วยในการป้องกันและสามารถประเมินความเสี่ยงในการใช้ยาเพื่อลดปัญหาการแพ้ยาชนิดรุนแรงได้ต่อไป

References

1. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schroder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exsudativum 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.
2. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. Arch Dermatol 1990; 126: 43-7.
3. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Fle´chet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. Arch Dermatol 1990; 126: 37-42.
4. Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiology study from West Germany. Arch Dermatol 1991; 127: 839-42.
5. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. Lancet 1999; 353: 2190-4.
6. La Grenade L, Lee L, Weaver J, Bonnel R, Karwoski C, Governale L, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. Drug Saf 2005; 28: 917-24.
7. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). Burns 2010; 36: 152-63.

8. French LE, Prins C. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic epidermal necrolysis. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. China: Elsevier Saunders 2012: 319-33.
9. Duncan KO, Tigelaar RE, Bolognia JL. Stevens-Johnson syndrome limited to multiple sites of radiation therapy in a patient receiving phenobarbital. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 493-6.
10. Naldi L, Locati F, Marchesi L, Cainelli T. Incidence of toxic epidermal necrolysis in Italy. Arch Dermatol 1990; 126: 1103-4.
11. Leenutaphong V, Sivayathorn A, Suthipinittharm P, Sunthonpalin P. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thailand. Int J Dermatol 1993; 32: 428-31.
12. 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: 149-153.
13. Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Auto immune Rev 2000; 7: 598-605.
14. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Expert Rev ClinImmunol 2011; 7: 803-13.
15. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. Allergol Int 2006; 55: 9-16.
16. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. Am J ClinDermatol2003;4:561-72.
17. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, BouwesBavinck 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.
18. Westly ED, Wechsler HL. Toxic epidermal necrolysis: granulocyte leucopenia as a prognostic indicator. Arch Dermatol 1984; 120: 721-6.
19. Engelhardt SL, Schurr MJ, Helgerson RB. Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. J Burn Care Rehabil 1997; 18: 520-4.
20. Singalavanija S, Limpongsanurak W. Stevens-Johnson syndrome in Thai children: a 29-year study. J Med Assoc Thai 2011; 94: S85-90.
21. Thammakumpee J, Yongsin S. Characteristics of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a 5-year retrospective study. J Med Assoc Thai 2013; 96: 399-406.
22. Rajaratnam R, MannC, Balasubramaniam P, MarsdenJR, Taibjee SM, Shah F, et al. Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre. Clin Exp Dermatol 2010; 35: 853-62.
23. Barvaliya M, Sanmukhani J, Patel T, Paliwal N, Shah H, Tripathi C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study. J Postgrad Med 2011; 57: 115-9.
24. Band D, Shah T, Thakker D, Shah Y, Raval AD. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome: case series from tertiary care centre in Gujarat. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012; 21: 384-95.
25. Firoz BF, Henning JS, Zarzabal LA, Pollock BH. Toxic epidermalnecrolysis: five years of treatment experience from a burn unit. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 630-5.
26. Halevey S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, BouwesBavinck JN, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 25-32.
27. Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. Allergol Int 2007; 56: 419-25.
28. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. Pharmacogenet Genomics 2009; 19: 704-9.
29. Kulkantrakorn K, Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Prabmechai N, Vannaprasaht S, et al. HLA-B*1502 strongly predicts carbamazepine-induced Stevens-Johnsons Syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thai patients with neuropathic pain. Pain Pract 2012; 12: 202-8.