

รายงานกรณีศึกษา Toxic epidermal necrolysis จาก paracetamol และ diphenhydramine

พิมพ์พทย์ วิชัยสุชาติ¹ สุทธิเกียรติ สำเภา² ศศิธร มามีชัย² มินตรา ตั้งรุ่งเรืองกิจ³

¹นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 6 สาขาวิชาการบริบาลทางเภสัชกรรม มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

²กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี กรุงเทพมหานคร

³กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี กรุงเทพมหานคร

Received: February 19, 2020

Revised: July 3, 2020

Accepted: August 17, 2020

บทคัดย่อ

Toxic epidermal necrolysis หรือ TEN เป็นการแพ้ยาที่มีอุบัติการณ์ต่ำแต่มีความรุนแรงมากจนอาจทำให้เสียชีวิต ผู้ป่วยจะมีอาการนำ (prodromal illness) ไข้หวัด เจ็บคอ ปวดตามตัว ก่อนเกิดผื่น 1-3 วัน ผื่นมักพบบริเวณลำตัวแล้วกระจายไปยังคอ ใบหน้า แขน ขา ลักษณะผื่นแดง (erythema) สีแดงคล้ำ (dusky red) หรือเป็นผื่นช้ำจากเลือดออก (purpuric macules) มีขนาดและรูปร่างไม่แน่นอนหลังจากนั้นผื่นจะค่อยๆ รวมกัน (coalesce) มีการหลุดลอกของชั้นหนังกำพร้ามากกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิวร่างกาย เยื่อบุหลุดลอก 2 แห่งขึ้นไปและตรวจ Nikolsky's sign ได้ผลบวก สาเหตุของ TEN ส่วนใหญ่เกิดจากยา (ร้อยละ 80) สาเหตุอื่นๆ ที่อาจพบ เช่น การติดเชื้อ โรคทางระบบภูมิคุ้มกัน เป็นต้น ยาที่เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อย ได้แก่ allopurinol, lamotrigine, cotrimoxazole, carbamazepine, nevirapine, NSAIDs, phenobarbital, phenytoin กรณีศึกษาฉบับนี้รายงานผู้ป่วยชายไทยอายุ 33 ปี ไม่มีโรคประจำตัว มีอาการคลื่นไส้ มีไข้ จึงรับประทานยา paracetamol และ diphenhydramine ที่ซื้อจากร้านยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 2 วัน แล้วเกิดผื่นกระจายตามลำตัวเป็นบริเวณกว้าง ร่วมกับแสบตาและมีแผลในปาก ผู้ป่วยถูกนำตัวส่งโรงพยาบาล ซึ่งช่วงแรกของการรักษาผู้ป่วยยังคงได้รับ paracetamol เพื่อลดไข้ แต่อาการทางผิวหนังยังไม่ดีขึ้น เมื่อหยุด paracetamol ความรุนแรงของอาการทางผิวหนังค่อยๆ ลดลง แม้ว่ายาทั้งสองชนิดจะมีรายงานอุบัติการณ์ผื่นแพ้ยาแบบรุนแรงน้อย แต่จากการตรวจร่างกาย ผลตรวจชิ้นเนื้อและผลทางห้องปฏิบัติการยังไม่พบสาเหตุอื่นที่น่าจะเป็นสาเหตุของอาการในครั้งนี้นอกจากการแพ้ยาทั้งสองชนิดและการหยุดยาช่วยให้อาการทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้น

คำสำคัญ: toxic epidermal necrolysis (TEN), paracetamol, acetaminophen, diphenhydramine

ผู้สนับสนุนประสานงาน:

สุทธิเกียรติ สำเภา

งานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาและเภสัชสนเทศ โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

679 งามอินทรา กม.13 แขวงคันนายาว เขตคันนายาว กรุงเทพมหานคร 10230

อีเมล: adr.dis.npr@gmail.com

A case report of paracetamol and diphenhydramine - induced toxic epidermal necrolysis

Pimhathai Wichaisuchart¹, Suttikiet Sampao², Sasithorn Mameechai², Mintra Tangrungruengkit³

¹Pharmaceutical student, Huachiew Chalermprakiet University

²Department of Pharmacy, Nopparatrajathanee Hospital, Bangkok

³Department of Medicine, Nopparatrajathanee Hospital, Bangkok

Abstract

Toxic epidermal necrolysis are rare, acute and severe life-threatening allergic reactions. Initial symptoms (prodromal illness) can be fever, sore throat, malaise and any of which can precede cutaneous manifestations in 1-3 days. First, skin lesions tend to appear on the trunk, spread to the neck, face, upper and lower extremities. The skin lesion is erythematous, dusky red, purpuric macules of irregular size and shape, and they have a tendency to coalesce more than 30% body surface area. Presence of mucosal involvement more than one site and positive Nikolsky's sign. Most common cause is medicine (80%). Other rare cause include infections and some immune diseases. Medication most frequently associated with TEN is allopurinol, lamotrigine, cotrimoxazole, carbamazepine, nevirapine, NSAIDs, phenobarbital and phenytoin. Hereby we report a 33 years old Thai male without medical problems presenting with malaise, fever, he had taken paracetamol and diphenhydramine from pharmacy store for 2 consecutive days. He had extensive rash on his body, eye irritation and oral ulcers. At the hospital, he still received paracetamol for fever but detachment of epidermis and erosion of mucocutaneous membrane continued. When he stopped taking paracetamol, his clinical symptoms improved. Even both paracetamol and diphenhydramine have low incidence of severe adverse drug reaction, physical examination, biopsy test and other laboratory test didn't show any causes. Drug allergy might be the answer of this consequence and avoidance of culprit drugs is the best way to improve patient clinical symptoms.

Keywords: toxic epidermal necrolysis (TEN), paracetamol, acetaminophen, diphenhydramine

Corresponding Author:

Suttikiet Sampao

Department of Pharmacy, Nopparatrajathanee Hospital
679 Ram Intra Rd., Khanna Yao, Bangkok 10230, Thailand.
E-mail: adr.dis.npr@gmail.com

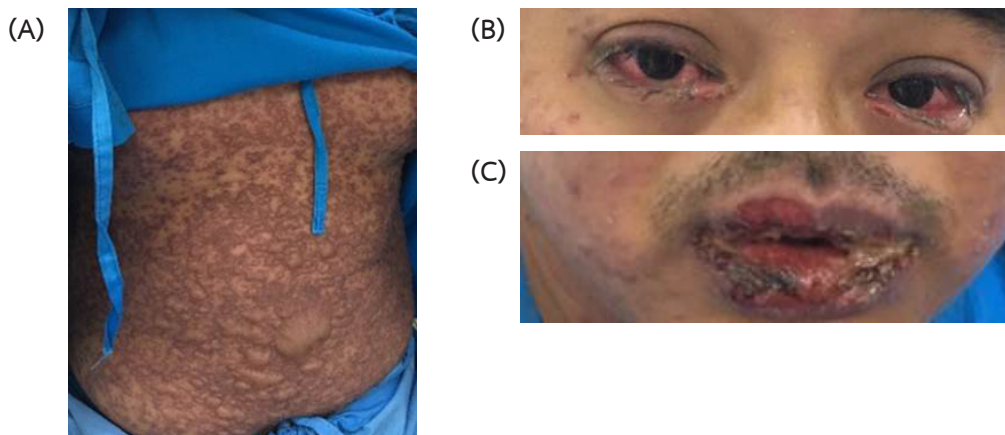
รายงานนำเสนอผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 33 ปี เมื่อ 2 วันก่อน กลับจากงานเลี้ยงสังสรรค์กับเพื่อนแล้วมีไข้ ปัสสาวะแสบขัด คัดจมูก ไอ มีน้ำมูก จึงรับประทานยา paracetamol 500 mg และ diphenhydramine 25 mg 2 ครั้ง (เมื่อเย็นและก่อนนอน) วันต่อมาเริ่มมี ผื่นแดงขึ้นบริเวณมือ ลำตัว และมีตุ่มน้ำในปาก ผู้ป่วย ทานยา paracetamol ต่อเนื่องแต่ไม่ทราบจำนวนที่แน่ชัดและทานยา diphenhydramine ต่อรวมทั้งหมด 9 เม็ด วันต่อมาผื่นกระจายทั่วตัวมากขึ้นจึงเข้ารับการ รักษาแผนกฉุกเฉิน

ก่อนหน้านี้ผู้ป่วยแข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มีประวัติแพ้ยา จากการซักประวัติเพิ่มเติมผู้ป่วย

ทำอาชีพอิสระ ปฏิเสธการสัมผัสสารเคมี ทานอาหารเสริม สมุนไพรและยาเสพติด ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานอาหาร หรือใช้ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดร่างกายที่ผิดปกติไปจากเดิม

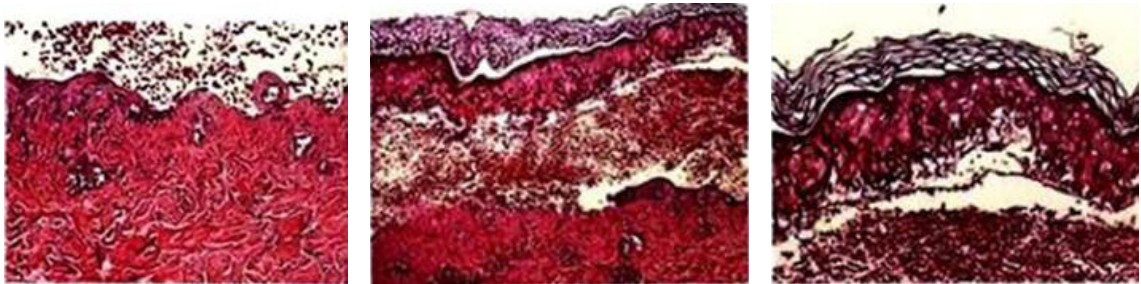
สัญญาณชีพแรกรับมีไข้สูง 39.2 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 108/71 มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นของหัวใจ 143 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจ 22 ครั้งต่อนาที ผลการตรวจร่างกายพบตุ่มน้ำฐานแดงบริเวณลำตัวด้านหน้าและหลัง รวมทั้งแขน และขา คิดเป็นมากกว่าร้อยละ 50 ของพื้นที่ผิวร่างกาย รูปที่ 1A ร่วมกับมีการหลุดลอกของเยื่อบุบริเวณปาก ตาแดงและระคายเคืองตา รูปที่ 1B และ C ตรวจ Nikolsky's sign เป็นบวก



รูปที่ 1 (A) แสดงลักษณะตุ่มน้ำฐานแดง (blisters on erythematous macules) บริเวณลำตัว วันแรกรับผู้ป่วย (วันที่ 1)
(B) และ (C) แสดงลักษณะการอักเสบแดงของเยื่อบุตาขาว เปลือกตาและริมฝีปากหลุดลอก เป็นสะเก็ด (erosive patches and crusts) วันแรกรับผู้ป่วย (วันที่ 1)

ผลตรวจภาพรังสีเอกซเรย์ปอด (Lung clear) แพทย์ไม่นึกถึงโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบ neutrophil 81.8% (ค่าปกติ 55-75%), lymphocyte 10.7% (ค่าปกติ 25-35%), eosinophil 0.3% (ค่าปกติ 1-3%), BUN 21 mg/dL (ค่าปกติ 6-20 mg/dL), creatinine

1.04 mg/dL (ค่าปกติ 0.67-1.17 mg/dL), ผลตรวจทางพยาธิวิทยาตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) เข้าได้กับ TEN (รูปที่ 2) และผลการทดสอบ direct immunofluorescence ของผู้ป่วยรายนี้แสดงในตารางที่ 1



รูปที่ 2 แสดงลักษณะ vacuolar degeneration ที่ชั้น basal cell และ dyskeratotic keratinocytes

ตารางที่ 1 แสดงผลการทดสอบ direct immunofluorescence ของผู้ป่วย

แอนติบอดีที่พบการเกาะติดที่รอยโรค บริเวณ basement membrane zone ของผิวหนังของผู้ป่วย	ผลลัพธ์	การแปลผล
IgG	negative	ไม่พบการติดสีเรืองแสง
IgA colloid body	2+	พบความเข้มการเรืองแสงระดับปานกลาง (moderate intensity)
IgM colloid body	1+	พบความเข้มการเรืองแสงระดับต่ำ (mild intensity)
C3 superficial blood vessel	1+	พบความเข้มการเรืองแสงระดับต่ำ (mild intensity)
C3 colloid body	1+	พบความเข้มการเรืองแสงระดับต่ำ (mild intensity)

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น TEN จากการประเมินความรุนแรงของ TEN ด้วย SCORTEN index¹ ในวันแรกรับเท่ากับ 3 คะแนน จากภาวะ tachycardia 1 คะแนน มีการหลุดลอกของผิวหนังมากกว่าร้อยละ 10 1 คะแนน และ serum bicarbonate น้อยกว่า 20 mmol/L 1 คะแนน (serum bicarbonate ของผู้ป่วยเท่ากับ 18 mmol/L) แสดงถึงโอกาสการเสียชีวิตร้อยละ 35.3 ผู้ป่วยจึงได้

รับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต หลังจากเกิดผื่น 3 วัน ผื่นรวมกันอย่างรวดเร็ว มีการหลุดลอกของเยื่อบุตาและปากเพิ่มมากขึ้น (รูปที่ 3A, 3B และ 4) และเกิด transaminitis โดยมีค่า aspartate aminotransferase (AST) 157 U/L (ค่าปกติ 0-32 U/L) และ alanine aminotransferase (ALT) 343 U/L (ค่าปกติ 0-33 U/L) หลังจากเกิดผื่น 7 วัน มีการหลุดลอกของเยื่อบุอวัยวะเพศเพิ่มเติม



รูปที่ 3 (A) แสดงเปลือกตาและริมฝีปากหลุดลอกเป็นสะเก็ด (วันที่ 7)
(B) แสดงลักษณะ lesions coalesce บริเวณลำตัว (วันที่ 7)



รูปที่ 4 แสดงการหลุดลอกของชั้นผิวหนังกำพวด (denudation) (วันที่ 14)

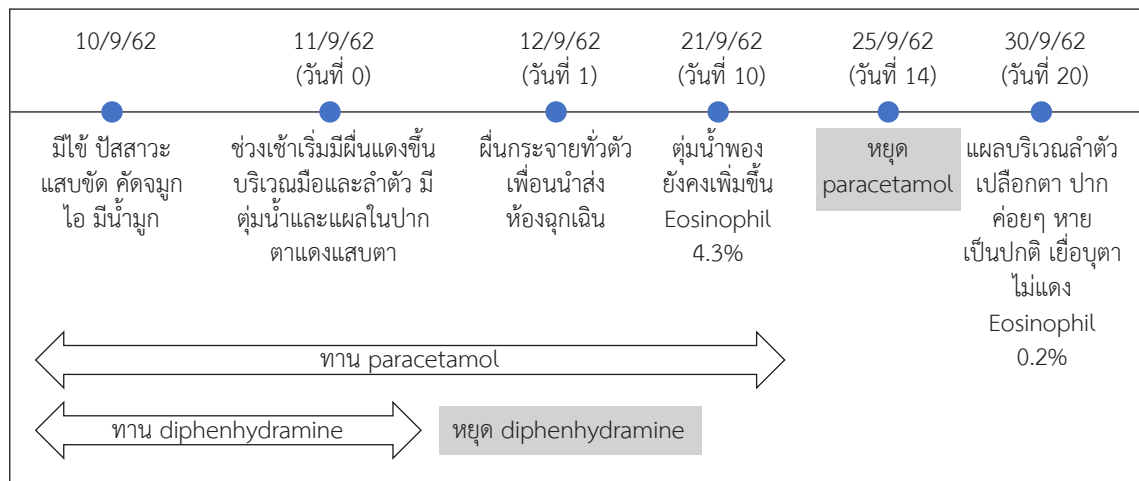
ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการให้สารน้ำเข้าหลอดเลือดดำ dexamethasone 4 mg ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง 4 วันแรกของการรักษา รักษาแผลด้วยยาทา fusidic acid, silver sulfadiazine, emollient cream รักษาเยื่อตาผิดปกติด้วยยาหยอดตา neomycin sulfate, polymyxin, levofloxacin, 0.01% dexamethasone, น้ำตาเทียม ดูแลความสะอาดของช่องปากด้วยการใช้น้ำยาบ้วนปากฆ่าเชื้อ ควบคุมอาการปวดด้วย morphine

ฉีดทางหลอดเลือดดำ และใช้ paracetamol 500 mg ทุก 4-6 ชม. เพื่อลดไข้ หลังจากนั้น 10 วัน พบว่าผู้ป่วยมีผื่นลักษณะตุ่มน้ำเพิ่มมากขึ้นร่วมกับมี eosinophil 4.3% แพทย์จึงมีคำสั่งหยุดยา paracetamol หลังจากหยุดยา paracetamol 7 วัน ร่วมกับให้ยา dexamethasone 4 mg ทุก 6 ชั่วโมง ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง พบว่าผื่นตุ่มน้ำลดลง แผลในช่องปาก ริมฝีปาก เปลือกตาดีขึ้น เยื่อตาแดงลดลง (รูปที่ 5) ร่วมกับค่า eosinophil

ลดลงจนปกติ (eosinophil 0.2%) แพทย์จึงพิจารณาเปลี่ยนยาจาก dexamethasone ทางหลอดเลือดดำ เป็น prednisolone 5 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้งหลังอาหาร โดยมีรายละเอียดของ timeline ดังรูปที่ 5

หลังรักษาประมาณ 1 เดือน แผลแห้งดีและได้ รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล เกสซ์กรออกบัตร

แพทย์ paracetamol และ diphenhydramine และ ทำบัตรรูปภาพยาให้ความรู้แก่ผู้ป่วย เพื่อหลีกเลี่ยง การแพ้ยาซ้ำ ยาที่มีส่วนผสมของ paracetamol ยาแก้แพ้แก้หวัดสูตรผสมที่มี paracetamol ยาแก้แพ้ ที่มีอนุพันธ์ / โครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกับ diphenhydramine โดยเฉพาะอาการเมารถเมาเรือ (motion sickness) อย่าง dimenhydrinate



รูปที่ 5 แผนภาพ timeline การได้รับยาของผู้ป่วยและแสดงใบหน้าและมือของผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาแบบ ประคับประคอง (วันที่ 23)

อภิปรายผล

Toxic epidermal necrolysis (TEN) เป็นการแพ้ยาที่มีความรุนแรงมาก อุบัติการณ์ในการ พบน้อยมาก 0.4-1.2 คน ต่อประชากร 1 ล้านคน พยาธิกำเนิดของ TEN เกิดจากปฏิกิริยาระบบภูมิคุ้มกัน (immune reaction) หลายกลไก บางทฤษฎีระบุว่า

ยาจับกับโปรตีนในกระแสเลือด ได้เป็น complex แล้วไปจับกับ antigen presenting cell นำไปสู่ การกระตุ้น T cells ส่งผลให้มีการหลั่ง cytokine ชนิดต่างๆ เช่น Interleukin (IL)-6, tumor necrosis factors (TNF)- α , Interferon- γ , IL-18, granzyme และ Fas ligand (FasL) เป็นต้น ซึ่ง cytokines

เหล่านี้มีความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic molecules) จึงสามารถกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์ (apoptosis) และการหลุดลอกของผิวหนัง ในที่สุด² สาเหตุของการเกิด TEN ส่วนใหญ่เกิดจากยา (ร้อยละ 80) ส่วนน้อยเกิดจากการติดเชื้อและโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน ยาที่เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อย ได้แก่ allopurinol, lamotrigine, cotrimoxazole, carbamazepine, nevirapine, NSAIDs, phenobarbital และ phenytoin³ ผื่นมักพบบริเวณ ลำตัว แพร่กระจายไปยังคอ ใบหน้า แขน ขา ลักษณะ ผื่นแดง (erythema) สีแดงคล้ำ (dusky red) หรือ เป็นผื่นจ้ำจากเลือดออก (purpuric macules) มีขนาด และรูปร่างไม่แน่นอน หลังจากนั้นผื่นจะรวมกัน (coalesce) ผิวหนังหลุดลอกมากกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิวร่างกาย เยื่อบุอ่อน เช่น ริมฝีปาก ตา อวัยวะเพศ หลุดลอก 2 แห่งขึ้นไปและตรวจ Nikolsky's sign ได้ผลบวก⁴ ระยะเวลาในการแสดงอาการมักพบ หลังได้รับยา 4-28 วัน เนื่องจากเป็น delayed-type hypersensitivity โดยสามารถเกิดได้เร็วขึ้นหาก เป็นการได้รับยาซ้ำ และระยะในการรักษาตัวใน โรงพยาบาลจาก TEN เฉลี่ย 34.1 วัน⁵ กลุ่มอาการ แพ้ยารุนแรงที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับ TEN ได้แก่ SJS และ SJS-TEN overlap⁶ (ตารางที่ 2) สำหรับการทดสอบ direct immunofluorescence เป็นการทดสอบที่ใช้เพื่อวินิจฉัยแยกโรคทางภูมิคุ้มกันที่มีอาการแสดงทางผิวหนัง เช่น pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, bullous pemphigoid, linear IgA bullous dermatosis เป็นต้น การทดสอบ นี้มีความไว (sensitivity) และจำเพาะ (specificity) กับโรคตุ่มน้ำพองใส pemphigus สูงกว่าร้อยละ 90 และ 100 ตามลำดับ การติดสีเรืองแสงของ IgG ที่ basement membrane zone ของชั้น epidermis บนผิวหนังผู้ป่วยโรคตุ่มน้ำพองใส pemphigus พบได้

ร้อยละ 90-100 ผลลัพธ์ดังกล่าวจึงไม่มีความจำเพาะเจาะจงกับโรคตุ่มน้ำพองใส pemphigus⁷

ผู้ป่วยรายนี้เริ่มมีอาการไม่สบาย ครั่นเนื้อตัว มีไข้ คัดจมูก มีน้ำมูก คล้ายการติดเชื้อไวรัสก่อน (แต่ผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องไวรัส) จึงไปหาซื้อยามารับประทาน ต่อมาผื่นบริเวณฝ่ามือ ลำตัว ใบหน้า มีความผิดปกติของเยื่อบุตาและปาก จากนั้นผื่นบริเวณลำตัวค่อยๆ รวมตัวกันขนาดใหญ่ขึ้น คิดเป็นมากกว่าร้อยละ 50 ของพื้นที่ผิวร่างกาย Nikolsky's sign ได้ผลบวก ผลตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) พบการหลุดลอกของชั้นผิวหนังกำพร้า กลายเป็น bulla เข้ากับ TEN ขณะเดียวกันพบว่าผล direct immunofluorescence ยังพอจะแยกได้ว่า ไม่ใช่โรคทางภูมิคุ้มกันที่มีอาการแสดงทางผิวหนัง เนื่องจากตรวจไม่พบ IgG ตรวจพบแอนติบอดีชนิดอื่นๆ ปริมาณต่ำ ส่วนการพบ IgA ปริมาณมาก ก็ยังไม่เพียงพอในการชี้ชัดว่าผู้ป่วยเป็นโรค linear IgA bullous dermatosis เนื่องจากส่วนใหญ่ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยโรคนี้จะไม่มีการหลุดลอกรุนแรง⁸ สำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยาระยะเวลา การเกิดผื่นหลังการรับประทานยา (onset) ของผู้ป่วยรายนี้อยู่ที่ 2 วัน ซึ่งค่อนข้างเร็วจึงไม่สามารถระบุวันที่เกิดอาการนำ (prodromal illness) ได้ชัดเจน เนื่องจากมีอาการครั่นเนื้อตัว คล้ายไข้หวัด ก่อนรับประทานยา ดังนั้น คิดถึงการแพ้ยา diphenhydramine น้อย เนื่องจากเป็นการใช้ยาครั้งแรก สำหรับ paracetamol ผู้ป่วยเคยได้รับ มาหลายครั้งแต่ไม่เคยแพ้ ทำให้นึกถึงการแพ้ paracetamol น้อยเช่นกัน แต่เนื่องจากการชักประวัติ โดยละเอียด การตรวจร่างกายของแพทย์ ผลตรวจชิ้นเนื้อ และผลทางห้องปฏิบัติการที่มีอยู่ ไม่พบสาเหตุอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุของอาการในครั้งนี้ นอกเหนือจาก ยา paracetamol และ diphenhydramine

ตารางที่ 2 แสดงความแตกต่างทางคลินิกของ SJS, SJS-TEN overlap และ TEN (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)

ลักษณะทางคลินิก	SJS	SJS-TEN overlap	TEN
รอยโรคปื้นภูมิ	- สีแดงคล้ำ (dusky red) - Flat atypical targets - ผื่นกระจายตัวตามบริเวณต่างๆ ของร่างกาย	- สีแดงคล้ำ (dusky red) - Flat atypical targets - ผื่นกระจายตัวตามบริเวณต่างๆ ของร่างกาย อาจพบการรวมตัวกันได้	- ผื่นปื้นแดงที่มีขอบเขตกระจายตัว มักรวมตัวกันมีขนาดใหญ่ขึ้น - ผิวหนังกำพร้าหลุดลอก - สีแดงคล้ำ (dusky red) - Flat atypical targets
มีความผิดปกติของเยื่อเมือก (mucosal involvement)	ใช่	ใช่	ใช่
มีอาการทางระบบต่างๆ (systemic symptoms)	อาจจะพบ	พบ	พบ
การหลุดลอกของผิวหนัง (ร้อยละของพื้นที่ผิวร่างกาย)	น้อยกว่า 10	10-30	มากกว่า 30

“ยา” เป็นสาเหตุหลักของ SJS/TEN แต่สำหรับ paracetamol เป็นยาที่ทราบกันดีว่ามีความปลอดภัย และพบอุบัติการณ์ severe cutaneous adverse reactions (SCARs) น้อย แต่อย่างไรก็ตามพบว่า การติดเชื้อไวรัส (viral infection) สามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน นำไปสู่การแพ้ยาได้แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด ซึ่งพบรายงานผู้ป่วยแพ้ยา paracetamol หลังติดเชื้อไวรัสอยู่หลายกรณีศึกษา Ban GY และคณะรายงานผู้ป่วยผู้ใหญ่ช่วงอายุ 21-77 ปี จำนวน 6 คน ทุกคนมีอาการที่สงสัยการติดเชื้อไวรัส (constitutional symptoms suggestive of viral infection) ก่อนใช้ยา paracetamol และมีระยะเวลาการเกิดผื่นตั้งแต่เริ่มใช้ยา (onset) อยู่ในช่วง 3-7 วัน⁹ สอดคล้องกับรายงานของ Kim EJ และคณะ ที่พบผู้ป่วยผู้ใหญ่ 2 คน เกิด SJS/TEN หลังจากใช้ paracetamol รักษาอาการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน ภายในระยะเวลา 3 วัน¹⁰ และ Khawaja A และคณะรายงานผู้ป่วยอายุ 40 ปี เกิด SJS-TEN overlap หลังจากรับประทาน paracetamol 2 เม็ด ในช่วงเช้าไป 2 วัน¹¹ จะเห็นได้ว่ากรณีศึกษาข้างต้นมีระยะเวลาการเกิดผื่นแพ้ยา (onset) ที่เร็วใกล้เคียงกับผู้ป่วยรายนี้ อีกทั้งมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา paracetamol แบบ SJS/TEN¹² และ

diphenhydramine แบบ bullae, skin necrosis¹³ ในฐานข้อมูลยา จึงสันนิษฐานว่ายาที่สงสัยเป็นสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์ครั้งนี้ (culprit drugs) คือ paracetamol กับ diphenhydramine

หลังจากหยุดยา paracetamol 7 วัน (วันที่ 20) พบว่าอาการของผู้ป่วยดีขึ้น ผื่นลักษณะตุ่มน้ำลดลง แผลบริเวณตา ปาก อวัยวะเพศลดลง และ eosinophil ลดลงเป็นปกติ ทั้งนี้อาจเกิดจากการหยุดยา paracetamol ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยรวม 1 เดือน จึงประเมินแพ้ยาตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (WHO criteria) ระดับ possible โดยมีสาเหตุจากยา paracetamol และ diphenhydramine

สรุปผล

รายงานผู้ป่วยชายไทย ได้รับยา paracetamol และ diphenhydramine แล้วเกิดแพ้ยาแบบ Toxic epidermal necrolysis (TEN) โดยมีระยะเวลาการเกิดผื่น (onset) ค่อนข้างเร็วแต่สอดคล้องกับรายงานกรณีศึกษาที่พบก่อนหน้านี้ แม้ว่ายาทั้งสองชนิดจะมีรายงานอุบัติการณ์แพ้ยารุนแรงน้อยก็ตาม แต่หากไม่แน่ใจว่ายานี้เป็นสาเหตุของการแพ้หรือไม่ ควรหยุดยำนันทันที

เอกสารอ้างอิง

1. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
2. Mockenhaupt M, Roujeau JC. Chapter 44: Epidermal Necrolysis (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. Mc Graw-Hill;2019:733-45.
3. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, 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.
4. Hotzenecker W, Prins C, French LE. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier Limited; 2018:332-47.
5. Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, et al. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients – Treatment and outcome. *Allergol Int* 2016;65:74-81.
6. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
7. Roongphiboolsopit P, Janjumralsang P, Chajanakijskul S, et al. Direct and Indirect Immunofluorescence in the Diagnosis of Pemphigus (in Thai). *Bull Dept Med Sav* 2004;29:268-74.
8. Machado TYS, Enokihara MMSS, Iida TM, et al. Adult linear IgA bullous dermatosis: report of three cases. *An Bras Dermatol* 2018;93:435-7.
9. Ban GY, Ahn SJ, Yoo HS, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Associated with Acetaminophen Use during Viral Infections. *Immune Netw* 2016;16:256-60.
10. Kim EJ, Lim H, Park SY, et al. Rapid onset of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after ingestion of acetaminophen. *Asia Pac Allergy* 2014;4:68-72.
11. Khawaja A, Shahab A, Hussain SA. Acetaminophen induced Steven Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap. *J Pak Med Assoc* 2012;62:524-7.
12. MICROMEDEX® [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuter (Healthcare); c 1974-2009. DRUGDEX® System, ACETAMINOPHEN; [cited 2019 Oct 24]. Available from: <http://www.micro-medexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
13. MICROMEDEX® [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuter (Healthcare); c 1974-2009. DRUGDEX® System, Diphenhydramine Hydrochloride; [cited 2019 Oct 24]. Available from: <http://www.micro-medexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.