

# Zespół toksycznej nekrolizy naskórka

## Toxic epidermal necrolysis

Joanna Hinc-Kasprzyk, Agnieszka Polak-Krzemińska, Irena Ożóg-Zabolska

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla Dzieci, Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. w Gdańsku

### Abstract

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), also known as Lyell's syndrome, are rare, life-threatening diseases that are characterised by extensive epidermal detachment, erosion of mucous membranes and severe systemic symptoms. In the majority of cases, the development of symptoms can be attributed to the use of drugs; therefore, the disease pathology is thought to be caused by a severe adverse reaction to drugs. The high mortality rate results primarily from the development of complications in the form of systemic infections and multiple organ failure. TEN and SJS affect all age groups, including newborns, infants and older children. The rarity of these syndromes has not permitted large, randomised studies, which has resulted in numerous difficulties in their diagnosis and management. Because the pathogenesis has not yet been established, the management and systemic treatment of these syndromes have not been standardised. The efficacy of the treatment options suggested has not been confirmed by clinical studies involving suitably large groups of patients, especially children.

**Key words:** intensive care, children; toxic epidermal necrolysis, pathogenesis, toxic epidermal necrolysis, treatment, Stevens-Johnson syndrome

**Słowa kluczowe:** intensywna terapia, dzieci; toksyczna nekroliza naskórka, patogenezą; toksyczna nekroliza naskórka, leczenie; zespół Stevensa-Johnsona

Anestezjologia Intensywna Terapia 2015, tom XLVII, nr 3, 264–269

Zespół Stevensa-Johnsona (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) został po raz pierwszy zdiagnozowany u dwójki dzieci opisany w 1922 roku przez Stevensa i Johnsona [1] jako „nowa gorączka z wykwitami skórnymi oraz zapaleniem jamy ustnej”. Z kolei określenie „zespół toksycznej nekrolizy naskórka” (TEN, *toxic epidermal necrolysis*) zaproponował w 1956 roku Lyell [2] po zaobserwowaniu pojawienia się „toksycznych zmian skórnych, które bardzo przypominają oparzenie” u czterech chorych. Od jego TEN znany jest także pod nazwą zespołu Lyella. Bastuji-Garin [3] zwróciła uwagę na nakładanie się obrazów SJS i TEN, zarówno pod względem klinicznym, etiologicznym, jak i histopatologicznym.

Uznała oba te zespoły za dwa warianty tego samego schorzenia, różniące się rozległością zmian skórnych, i zaproponowała nowe definicje. Według tej propozycji SJS rozpoznaje się, gdy oddzielenie naskórka obejmuje mniej niż 10% powierzchni ciała, nakładanie SJS/TEN (*overlap*), kiedy rozległość zmian dotyczy 10–30% powierzchni ciała, zaś o TEN mówi się w przypadku zajęcia ponad 30% powierzchni ciała [3, 4].

Częstość występowania SJS wynosi 1,2–6 przypadków na milion osób, a TEN 0,4–1,9 przypadków na milion w ciągu roku [5–7]. Wszystkie trzy formy tj. SJS, SJS/TEN *overlap* i TEN pojawiają się z częstością szacowaną na 2–7 zacho-

Należy cytować anglojęzyczną wersję:

Joanna Hinc-Kasprzyk et al.: Toxic epidermal necrolysis. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47: 257–262.

rowań na milion w ciągu roku. Obserwuje się tysiąckrotne zwiększenie częstości występowania SJS/TEN u nosicieli wirusa HIV i określa się ją na  $1 \times 10^{-3}$  (było 1/1000) [8]. Udowodniono także wzrost częstości zachorowań na SJS/TEN wraz z wiekiem oraz w przypadku współwystępowania innych schorzeń. Wiąże się to ze zmniejszeniem odporności oraz przyjmowaniem licznych leków, co może prowadzić do pojawienia się interakcji, a w efekcie końcowym — do wystąpienia niekorzystnych reakcji polekowych.

Śmiertelność w SJS/TEN początkowo była bardzo duża, zwłaszcza w zespole TEN, i wynosiła 25–70% [9]. Postęp w leczeniu podtrzymującym oraz wczesne przyjmowanie chorych na oddziały leczenia oparzeń lub OIT przyczyniły się do zmniejszenia śmiertelności do 1–5% w SJS i 25–30% w TEN [10, 11]. W populacji dziecięcej śmiertelność jest znacznie mniejsza. Levi i wsp. [12] opublikowali analizę porównawczą dotyczącą 80 przypadków choroby i 216 przypadków kontrolnych — wszyscy mieli mniej niż 15 lat. Śmiertelność w tej grupie wyniosła 7,5%. Podobną śmiertelność w populacji dziecięcej przedstawiają wyniki innych badań, opartych na seriach przypadków. Spies i wsp. [13] oraz Ferrandiz-Pulido i wsp. [14], wykazali 7% śmiertelność, natomiast Finkelstein i wsp. [15] stwierdzili, że jest ona jeszcze mniejsza i wynosi 2%.

## ETIOLOGIA

W większości przypadków zespoły SJS/TEN są wywołane przez leki. W mniejszym stopniu odpowiadają za nie także czynniki infekcyjne. Forman i wsp. [16] na podstawie dziesięcioletnich doświadczeń leczenia SJS/TEN u dzieci ustalili, że SJS w 91% przypadków jest wywołany przez leki i w 4,5% przez czynniki infekcyjne, natomiast TEN — wyłącznie przez leki.

Na podstawie licznych badań ustalono związek między występowaniem SJS/TEN i ponad 200 różnymi lekami. Wśród nich można wyodrębnić grupę leków, których podaż jest obciążona dużym ryzykiem. Są to sulfonamidy (kotrimoksazol, sulfasalazyna) oraz leki przeciwdrgawkowe (lamotrygina, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina), a także allopurinol, newirapina i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) z grupy oksykamów oraz aminopenicyliny, cefalosporyny i chinolony [17]. Badania te dotyczyły przede wszystkim osób dorosłych. Różnice między dorosłymi a dziećmi w odniesieniu do rodzaju stosowanych leków skłoniły niektórych badaczy do weryfikacji listy leków u dzieci. Levi i wsp. [12] w grupie leków dużego ryzyka umieścili sulfonamidy i leki przeciwdrgawkowe (fenobarbital, karbamazepina i lamotrygina). Istotne ryzyko stwierdzili także w przypadku stosowania kwasu walproinowego, NLPZ jako całej grupy i paracetamolu. Nie odnotowali przypadków choroby spowodowanych stosowaniem allopurinolu, newirapiny lub oksykamów. Nie potwierdzili, ani nie wykluczyli potencjalnego związku SJS/TEN z cefalosporynami, makrolidami

i ampicyliną. Natomiast Forman i wsp. [16], poza sulfonamidami, wykazali związek między wystąpieniem SJS/TEN i przyjmowaniem penicylin i cefalosporyn. Podobne wyniki w badanej grupie dzieci uzyskali autorzy hiszpańscy [14]. W tym badaniu najczęstszą przyczyną wywołującą SJS/TEN były leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina, lamotrygina, fenytoina), następnie antybiotyki (penicyliny, makrolidy) i NLPZ z wyłączeniem oksykamów. Uwagę zwraca obecność paracetamolu w grupie leków istotnego ryzyka. W literaturze pojawiło się kilka opisów przypadków SJS/TEN po zastosowaniu paracetamolu [18]. W badaniu obejmującym 32 chorych dzieci wykazano dodatkowo, że stosowanie ibuprofenu u tych z SJS/TEN znacznie pogarszało przebieg choroby oraz zwiększało ryzyko wystąpienia powikłań [19].

Wśród czynników infekcyjnych związanych z występowaniem SJS/TEN w populacji dziecięcej wymienia się głównie *Mycoplasma pneumoniae*, a także: wirusy (wirus grypy, Epstein-Barra, wirusy herpes 6 i 7, cytomegalowirus, parwowirusy oraz wirusy coxsackie), bakterie ( $\beta$ -hemolizujące paciorkowce), mykobakterie i riketsje [20]. Nie ustalono jednak dotychczas, czy czynniki infekcyjne bezpośrednio wywołują SJS/TEN, czy są tylko kofaktorami lub czynnikami spustowymi w połączeniu z lekami. Etiologię infekcyjną SJS/TEN można podejrzewać, gdy infekcja poprzedziła pojawienie się zmian skórnych o 1 tydzień i/lub można oznaczyć miano przeciwciał w klasie IgM. Natomiast związek między zachorowaniem i przyjmowaniem leku sugeruje fakt włączenia nowego leku w okresie między 1 a 8 tygodniami przed wystąpieniem zmian skórnych. Zwykle średni czas od zastosowania leku do wystąpienia objawów wynosi od 6 dni do 2 tygodni [21].

## IMMUNOPATOGENEZA

Patogeneza SJS/TEN nadal pozostaje niewyjaśniona i jest przedmiotem licznych badań. Oddzielanie naskórka w TEN powoduje martwica keratynocytów w wyniku ich apoptozy [22]. Wykazano, że komórkami odpowiedzialnymi za wywołanie apoptozy są limfocyty T CD8+ [23]. Ekspozycja na lek powoduje ich transformację w cytotoksyczne limfocyty T. Istnieją dwie teorie dotyczące mechanizmu aktywacji. Pierwsza z nich opiera się na interakcji farmakologicznej leku z układem immunologicznym. Według tej teorii lek stymuluje układ immunologiczny poprzez niekonwalencyjne wiązanie bezpośrednio z MHC I (*major histocompatibility complex*), głównym układem zgodności tkankowej i receptorem na limfocycie T. Druga teoria, związana z reakcją pro-hapten/hapten, mówi o zjawisku konwalencyjnego wiązania metabolitów leku z białkami komórkowymi, w wyniku czego powstają molekuly zdolne stymulować układ immunologiczny [21, 24].

Wymienia się liczne czynniki odpowiedzialne za apoptozę keratynocytów. Granulizyna jest obecnie uważana za

najważniejszy z nich. Chung i wsp. [25] stwierdzili 2–4-krotnie większe jej stężenie w płynie z pęcherzy w porównaniu ze stężeniami perforyny, granzymu B i rozpuszczalnej formy Fas ligandu. Dodatkowo wykazano także korelację między stężeniem granulizyny w płynie z pęcherzy i ciężkością choroby [24]. Innym czynnikiem, biorącym udział w procesie apoptozy, jest wspomniany powyżej Fas ligand — białko przezbłonowe, występujące w błonie komórkowej cytotoksycznych limfocytów T, komórek NK i keratynocytów. Może on zostać oddzielony od powierzchni błony komórkowej i przekształcić się w rozpuszczalną formę (sFasL) [26, 27].

Również granzym B i perforyna uznaje się za czynniki apoptotyczne w TEN. Wydzielane są razem z granulizyną przez aktywowane limfocyty T. Dyskutuje się także nad rolą TNF- $\alpha$  w patogenezie TEN. Wykazano zwiększenie jego stężenia w płynie z pęcherzy oraz w surowicy chorych z TEN [21]. Viard-Leveugle i wsp. [28] wskazują na udział tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) w procesie apoptozy. Wydzielane przez aktywowane limfocyty T TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alfa*) oraz INF- $\gamma$  (interferon gamma) prowadzą do zwiększenia ekspresji i aktywności indukowanej syntetazy NO (iNOS) w keratynocytach. Zwiększające się stężenie NO powoduje wzrost ekspresji FasL na keratynocytach i prowadzi do śmierci komórki, dokonującej się za pośrednictwem Fas i kaspazy 8.

## DIAGNOSTYKA

Z powodu przyjmowania wielu leków ustalenie jednego konkretnego odpowiedzialnego za wystąpienie SJS/TEN jest często bardzo trudne. Próbuje się więc stworzyć testy diagnostyczne, które ułatwiłyby wyłonienie szkodliwego czynnika.

W 2010 roku zaproponowano algorytm ALDEN (*algorithm of drug causality for epidermal necrolysis*) [29]. Wykazano zgodność między wynikami uzyskanymi po zastosowaniu ALDEN a tymi z badania EuroSCAR.

Ze względu na ciężki przebieg SJS/TEN, testy ze śródskórnym podaniem podejrzanego o wywołanie objawów leku oraz test ponownej ekspozycji na lek nie są zalecane [11]. Sugeruje się zastosowanie testów płatkowych [30], wykazują one jednak małą czułość dla SJS/TEN. Obecnie skupiono się na testach *ex vivo/in vitro*. Test transformacji limfocytów (LTT, *lymphocyte transformation test*), mierzący *in vitro* transformację limfocytów T pod wpływem leku, wykazuje czułość rzędu 60–70% u osób z alergią na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, w stosunku do SJS/TEN jego czułość jest jednak dużo mniejsza [11, 31]. Innym mechanizmem, który może być wykorzystany w testach *in vitro*, jest zwiększenie ekspresji antygenu CD 69 na limfocytach T w dwa dni po stymulacji lekiem, jako oznaka nadwrażliwości na lek. Zaproponowano także wykorzystanie analizy immunochromatograficznej, za pomocą której w ciągu 15 minut możliwe jest wykrycie dużego stężenia granulizyny w surowicy. Za-

stosowanie tej metody na 2–4 dni przed pojawieniem się erozji błon śluzowych wykazuje w przypadku SJS/TEN 80% czułość i 95,8% specyficzność [32]. Wszystkie przedstawione testy wymagają jednak dalszych badań, aby ustalić ich wartość w diagnostyce SJS/TEN.

W przypadku podejrzenia etiologii infekcyjnej konieczne jest wykonanie testów serologicznych (oznaczenie miana IgM i IgG) lub, w przypadku diagnostyki w kierunku wirusów opryszczki pospolitej 1 i 2, ospy wietrznej, cytomegalii, Epstein-Barra, wirusów herpes 6 i 7, parwowirusów i *Mycoplasma pneumoniae*, badania metodą PCR (PCR, *polymerase chain reaction*) [20].

## OBJAWY KLINICZNE

Wystąpienie SJS/TEN jest zwykle poprzedzone niecharakterystycznymi objawami prodromalnymi, takimi jak stan zapalny gardła, gorączka, apatia, ból głowy, swędzenie oczu czy zaburzenia połykania, pojawiającymi się około 1–10 dni przed wystąpieniem zasadniczych objawów choroby [20, 21].

Zmienność obrazu i dynamika u dzieci jest podobna do przebiegu choroby u dorosłych. Początkowo zmiany skórne lokalizują się na twarzy i tułowiu, przybierają postać czerwonych plamek i grudek, zlewających się w uogólniony rumień wielopostaciowy. Potem pojawiają się pęcherze, wypełnione płynem surowicznym, które następnie ulegają złuszczeniu, pozostawiając owrzodzenia z obszarami martwicy i krwawiące, bolesne nadżerki oraz, w końcowym etapie, strupy. Proces ten stopniowo obejmuje coraz większą powierzchnię skóry oraz, rzadko w przypadku małych dzieci, błony śluzowe. Obecny jest objaw Nikolskiego, czyli płatowe złuszczenie się naskórka przy delikatnym potarciu jeszcze mało zajętej procesem chorobowym skóry. Może on sugerować rozpoznanie toksycznej nekrolizy naskórka [20].

Ostremu uszkodzeniu skóry i błon śluzowych towarzyszą objawy ze strony innych narządów: owrzodzenie spojówek z ich ropnym zapaleniem, bolesne zmiany zapalne z owrzodzeniami w drogach oddechowych, przewodzie pokarmowym i narządach płciowych, objawiające się krwawieniem lub cechami zakażenia [14].

Wraz ze zwiększaniem się stopnia zaawansowania TEN, może dojść do niewydolności oddechowej w przebiegu zapalenia lub obrzęku płuc czy też do rozwinięcia się ostrego uszkodzenia nerek, będącego prawdopodobnie następstwem uszkodzenia kanalików proksymalnych i bariery filtracji kłębkowej przez cytokiny. Mogą się też rozwinąć sepsa, niewydolność wątroby, encefalopatia czy zapalenie mięśnia sercowego [14, 21].

## RÓŻNICOWANIE

Zespół SJS/TEN, ze względu na objawy skórne, należy różnicować z rumieniem wielopostaciowym, gronkowco-

wym złuszcującym zapaleniem skóry (SSSS, *staphylococcal scalded skin syndrome*), liniową IgA dermatozą pęcherzową, ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD, *graft versus host disease*), ostrą uogólnioną osutką krostkową (AGEP, *acute generalization exanthematous pustulosis*), wysypką z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS, *drug eruption with eosinophilia and systemic symptoms*), uogólnioną odropodobną wysypką polekową oraz pęcherzycą zwykłą lub towarzyszącą nowotworom [32].

## ZAPOBIEGANIE

Chorzy z wywiadem w kierunku SJS/TEN powinni unikać stosowania preparatów zaliczanych grupy leków dużego ryzyka. Należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia reakcji krzyżowych, które mogą dotyczyć określonych grup leków, jak ma to miejsce w przypadku leków przeciwdrgawkowych [32].

Wyniki wielu badań wskazują na istnienie predyspozycji genetycznych wystąpienia reakcji nadwrażliwości na leki. Wniosek ten wynika z odkrycia silnego związku między głównym układem zgodności tkankowej a występowaniem reakcji nadwrażliwości. W populacji tajwańskich chińczyków Han wykazano 100% korelację między HLA-B\*1502 (HLA, *human leukocyte antigens*) i nadwrażliwością na karbamazepinę oraz HLA-B\*5801 i allopurinolem. W badaniach dotyczących populacji europejskiej nie potwierdzono istnienia korelacji między HLA-B\*1502 i karbamazepiną. Związek między HLA-B\*5801 i allopurinolem w populacji europejskiej był natomiast słabszy niż w badaniu azjatyckim i wynosił 61%. Inne stwierdzone korelacje dotyczyły: HLA-B\*5701 i abakawiru oraz HLA-B\*3101 i karbamazepiny dla populacji europejskiej [21, 24, 33, 34].

Wykonywanie testów genetycznych przed zastosowaniem leków może zapobiec wystąpieniu SJS/TEN w niektórych grupach chorych. Amerykańska Agencja ds. Bezpieczeństwa Żywności i Leków (FDA) zaleca wykonanie testu genetycznego dla HLA-B\*1502 u chorych o pochodzeniu wschodnio-azjatyckim przed zastosowaniem karbamazepiny oraz testu dla HLA-B\*5701 u wszystkich, którym przepisuje się abakawir [32].

## LECZENIE

W przypadku SJS/TEN nadal nie ma konsensusu co do standaryzacji leczenia, zwłaszcza u dzieci. Wynika to z małej liczby badań, obejmujących nieduże grupy chorych [9, 20, 35]. Bardzo istotną i podkreślaną w piśmiennictwie kwestią jest wczesne i szybkie postawienie diagnozy i odstawienie czynnika wywołującego reakcję zapalną oraz włączenie leczenia i przekazanie chorego do specjalistycznego ośrodka, co zmniejsza statystycznie liczbę powikłań i śmiertelność [20]. W celu osiągnięcia dobrego efektu leczniczego konieczna jest współpraca zespołu specjalistów. Miejscowe

leczenie zmian skórnych obejmuje chirurgiczne oczyszczenie w znieczuleniu ogólnym, pokrywanie ich opatrunkami biologicznymi czy biosyntetycznymi, służącymi jako bariera ochronna oraz stosowanie maści steroidowych i antybiotykowych [32]. Do zalecanego postępowania należy intensywna opieka z zapewnieniem centralnych dostępow naczyniowych, inwazyjne monitorowanie parametrów życiowych, zapewnienie warunków pełnej aseptyki, zapobieganie uszkodzeniom oczu, monitorowanie zakażeń, leczenie bólu, sedacja, wspomaganie oddechu, utrzymywanie równowagi płynowej, żywienie pozajelitowe, pokrywające zwiększone zapotrzebowanie energetyczne oraz utrzymywanie optymalnej temperatury pomieszczenia, tzn. 30–32°C. Zapotrzebowanie płynowe, realizowane poprzez podaż płynu wieloelektrolitowego (PWE), zostało określone na 2 ml kg<sup>-1</sup> % uszkodzonej powierzchni ciała<sup>-1</sup> lub, według Mockenhaupt, na połączenie PWE w ilości 0,7 ml kg<sup>-1</sup> % uszkodzonej powierzchni ciała<sup>-1</sup> + 5% roztwór albumin w ilości 1 ml kg<sup>-1</sup> % uszkodzonej powierzchni ciała<sup>-1</sup>. Profilaktyka antybiotykowa nie jest rekomendowana, zaleca się raczej leczenie celowane w przypadku wystąpienia infekcji [20, 24, 32].

Nie ma „złotego standardu” leczenia zasadniczej patologii, ale powszechnie uznawane są dwa, budzące jednak wiele kontrowersji, kierunki w leczeniu SJS/TEN u dzieci.

Najczęściej stosowane terapie to podaż immunoglobulin (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) oraz kortykosteroidów w formie tak zwanych pulsów [11, 24, 36]. Podaż immunoglobulin poprzez blokowanie Fas receptorów hamuje apoptozę keratynocytów. Wyniki niektórych badań wykazują, że IVIG w dawce 2–4 g kg<sup>-1</sup> w ciągu pierwszych 4 dni powoduje zahamowanie ewolucji zmian skórnych i skraca czas trwania choroby oraz poprawiają przeżywalność [20]. Opublikowano również kilka badań niepotwierdzających tej tezy [11, 37]. Dyskusja dotyczy również terapii kortykosteroidami. Na podstawie wyników niektórych badań uznano, że terapia ta przynosi dobry rezultat tylko wtedy, gdy zostaje zastosowana w pierwszych dniach choroby i w dużych dawkach; podkreślano jednocześnie ryzyko wystąpienia powikłań w przypadku dłuższego stosowania tych leków [9, 20]. Można się także spotkać z całkowicie odmienną opinią. Na przykład Chave [38] wskazuje wręcz na szkodliwość działania kortykosteroidów (zwiększenie ryzyka wystąpienia sepsy i zwiększoną śmiertelność) przy jednoczesnym braku skuteczności i twierdzi, że kortykosteroidy nie powinny być zalecane w terapii TEN.

Lekami i metodami drugiego rzutu są głównie cyklosporyna, infliksymab i plazmafereza, stosowane w różnych konfiguracjach. Cyklosporyna, jako lek o działaniu immunosupresyjnym, jest wykorzystywana w leczeniu SJS/TEN od kilku lat i jej skuteczność wiąże się z dobrym efektem w postaci szybkiego pokrywania się skóry naskórkiem. Hamuje ona reakcje odpowiedzi immunologicznej z udziałem

limfocytów T, makrofagów i keratynocytów oraz wpływa na wytwarzanie mediatorów reakcji zapalnej. W badaniach udowodniono, że modyfikacja dawki i czasu leczenia może zmniejszyć ryzyko działań ubocznych, które i tak są mniejsze niż po zastosowaniu cyklofosfamidów czy talidomidu. Należy się jednak liczyć z możliwością pojawienia się takich powikłań, jak upośledzenie funkcji nerek, wątroby, neutropenia czy leukodystrofia. Wobec powyższego wymagane jest monitorowanie stężenia leku w surowicy [11, 32, 39].

Drugim preparatem z grupy leków immunosupresyjnych i immunomodulujących jest infliksymab, lek prawdopodobnie blokujący apoptotyczne działanie TNF- $\alpha$  [40]. Związek ten znajduje również zastosowanie w leczeniu innych chorób o podłożu immunologicznym i wciąż jest w trakcie badań obejmujących większą populację chorych [41, 42].

Swoje miejsce w terapii SJS/TEN znalazła plazmafereza. Stosowana była, z dobrym skutkiem, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [11, 20, 43, 44]. Przeprowadza się ją zwykle po wcześniej zastosowanym leczeniu farmakologicznym (IVIg oraz kortykosteroidy), nie tylko w przypadku progresji zmian, ale i w razie braku poprawy stanu chorego.

Czas leczenia i powrotu do zdrowia to zwykle kilka tygodni lub dłużej i może zakończyć się wystąpieniem odległych powikłań [45]. Według Ferrandiz-Pulido [14, 20] stwierdza się je w około 29% przypadków i są to przebarwienia skóry, zniekształcenia paznokci, przewlekłe owrzodzenia jamy ustnej i narządów płciowych, zanik brodawek na języku, fotofobia, suche zapalenie spojówek, zrosty w obrębie spojówek, zaburzenia wzrostu rzęs oraz ślepoty. Finkelstein [15] ocenia częstość występowania późnych powikłań na 47%. W większości przypadków są to przebarwienia skóry i blizny (42%) oraz różne typy upośledzenia wzroku (27%); pozostałe to stulejka, zapalenia oskrzeli, zapalenia dróg żółciowych i zakrzepica żylna.

## ROKOWANIE

W 2000 roku Bastuji-Garin i wsp. [46] zaproponowali skalę SCORTEN (*SCORe of Toxic Epidermal Necrosis*) w celu oceny ryzyka zgonu u chorych z SJS/TEN, przyjętych na oddział specjalistyczny. Ustalono siedem niezależnych czynników ryzyka zgonu i na tej podstawie utworzono skalę ciężkości choroby oraz wyznaczono przewidywany wskaźnik śmiertelności (tab. 1).

Ocena, dla uzyskania większej dokładności, powinna być wykonana w 1. oraz 3. dobie od przyjęcia na oddział anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT) [47].

Skala SCORTEN została opracowana na podstawie populacji dorosłych, stąd jej przydatność u chorych pediatrycznych wymaga dalszych badań. Według Hamiltona i wsp. [35] lepszymi czynnikami prognostycznymi śmiertelności w populacji dziecięcej są skale zwykle używane na OAIIT

**Tabela 1.** Skala SCORTEN (wg [46])

Czynnik ryzyka: 1 punkt za każdy czynnik	
Wiek > 40 lat	
Częstość akcji serca > 120 min <sup>-1</sup>	
Współistniejący nowotwór złośliwy	
Oddzielanie naskórka > 10% powierzchni ciała	
Stężenie mocznika w surowicy > 10 mmol l <sup>-1</sup>	
Stężenie dwuwęglanów w surowicy < 20 mmol l <sup>-1</sup>	
Stężenie glukozy w surowicy > 14 mmol l <sup>-1</sup>	
Wynik — wskaźnik śmiertelności	
0–1 pkt — 3,2%	
2 pkt — 12,2%	
3 pkt — 35,5%	
4 pkt — 58,3%	
> 5 pkt — 90,0%	

dziecięcych: PIM 2 (*pediatric index of mortality*) oraz PELOD (*pediatric logistic organ dysfunction*).

Przedmiotem badań w odniesieniu do rokowania są także różne wykładniki zaburzeń szeroko pojętej homeostazy. Yeong i wsp. [48] wykazali 40-krotnie większy wskaźnik śmiertelności u chorych z TEN, u których stężenie dwuwęglanów wynosiło mniej niż 20 mmol l<sup>-1</sup>. Yun i wsp. [49] zaproponowali oznaczanie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we wczesnych stadiach SJS/TEN w celu oceny ciężkości choroby. Natomiast Ducic i wsp. stworzyli wzór do obliczenia wskaźnika śmiertelności, oparty na trzech czynnikach ryzyka, pogarszających rokowanie, tj. objawach sepsy przy przyjęciu na oddział specjalistyczny, w podeszłym wieku oraz w przypadku powierzchni ciała objętej procesem chorobowym [32].

## PODZIĘKOWANIA

1. Praca nie była finansowana.
2. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo:

1. Stevens AM, Johnson FC: A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922; 24: 256–233.
2. Lyell A: Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68: 355–361.
3. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92–96.
4. Roujeau JC: The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 285–305.
5. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S 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: 769–773.
6. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Flechet ML, Girre JP: Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981–1985. *Arch Dermatol* 1990; 23: 1039–1058.

7. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991; 127: 839–842.
8. Mittmann N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rourke SB: Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol* 2012; 12: 49–54. doi: 10.2165/11593240-000000000-00000.
9. Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B et al.: A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011; 18: e121–33.
10. McGee T, Munster A: Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 1018–1022.
11. Harr T, French L: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 39.
12. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M et al.: Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009; 123: e297–e304. doi: 10.1542/peds.2008–1923.
13. Spies M, Sanford AP, Aili Low JF et al.: Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2001; 108: 1162–1168.
14. Ferrándiz-Pulido C, García-Fernández D, Domínguez-Sampedro P et al.: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a University Hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1153–1159. doi: 10.1111/j.1468–3083.2010.03935.x.
15. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P et al.: Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2011; 128: 723–728. doi: 10.1542/peds.2010–3322.
16. Forman R, Koren G, Shear NH: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf* 2002; 25: 965–972.
17. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al.: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600–1607.
18. Biswal S, Sahoo SS: Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. *Int J Dermatol* 2014; 53: 1042–4. doi: 10.1111/jid.12355.
19. Dore J, Salisbury RE: Morbidity and mortality of mucocutaneous diseases in the pediatric population at a tertiary care center. *J Burn Care Res* 2007; 28: 865–870.
20. Ferrándiz-Pulido C, García-Patos V: A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child* 2013; 98: 998–1003. doi: 10.1136/archdischild–2013–303718.
21. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW: Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 173.e1–13. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.003.
22. Paul C, Wolkstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, Roujeau JC: Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 710–714.
23. Nassif A, Bousussan A, Boumsell L et al.: Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1209–1215.
24. Mockenhaupt M: The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 803–813. doi: 10.1586/eci.11.66.
25. Chung WH, Hung SI, Yang JY et al.: Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; 14: 1343–1350. doi: 10.1038/nm.1884.
26. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003; 162: 1515–1520.
27. Murata J, Abe R, Shimizu H: Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 992–1000. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.013.
28. Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D et al.: TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 489–498. doi: 10.1038/jid.2012.330.
29. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M et al.: ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharm Ther* 2010; 88: 60–68. doi: 10.1038/clpt.2009.252.
30. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML et al.: Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 234–236.
31. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T: Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 2007; 62: 1439–1444.
32. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW: Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 187.e1–16. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.002.
33. Génin E, Schumacher M, Roujeau JC et al.: Genome-wide association study of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 29; 6: 52. doi: 10.1186/1750-1172-6-52.
34. Lonjou C, Borot N, Sekula P et al.: A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 99–107. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f3ef9c.
35. Hamilton GM, Fish J: Pediatric toxic epidermal necrolysis: an institutional review of patients admitted to an intensive care unit. *J Burn Care Res* 2013; 34: e351–8. doi: 10.1097/BCR.0b013e31827a2ac3.
36. Kardaun SH, Jonkman MF: Dexamethasone pulse therapy of Stevens Johnson Syndrome/TEN. *Act Derm Venerol* 2007; 87: 144–148.
37. Shortt R, Gomez M, Mittman N et al.: Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Rehabil* 2004; 25: 246–255.
38. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE: Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005; 153: 241–253.
39. Valeyrie-Allanore L, Wolkstein P et al.: Open trial in ciclosporin treatment of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010; 163: 847–853. doi: 10.1111/j.1365–2133.2010.09863.x.
40. Fischer M, Fisdler E, Marsch WC, Wohlrab J: Antitumor necrosis factor- $\alpha$  antibodies (infliximab) in treatment of patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 707–708.
41. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R et al.: Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 681–688. e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.024.
42. Lam M, Lee T, Atkinson K, Bressler B: Time of infliximab therapy initiation and dose escalation in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 214–218. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.214.
43. Aihara Y, Oyama Y, Ichikawa K et al.: Toxic epidermal necrolysis in 4-year old boy successfully treated with plasma exchange in combination with methylprednisolone and iv immunoglobulin. *J Dermatol* 2012; 951–952. doi: 10.1111/j.1346–8138.2012.01534.x.
44. Szczeklik W, Nowak I, Seczynska B, Segal A, Krollikowski W, Musial J: Beneficial therapeutic effect of plasmapheresis after unsuccessful treatment with corticosteroids in two patients with severe toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher Dial* 2009; 14: 54–357. doi: 10.1111/j.1744–9987.2009.00800.x.
45. Sheridan R, John T, Schulz et al.: Long-term consequences of Toxic Necrolysis in children. *Pediatrics* 2002; 109: 174–178.
46. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Berocchi M et al.: SCORTEN: a severity of illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149–153.
47. Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Roujeau JC, Revuz J: Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 272–276.
48. Yeong EK, Lee CH, Hu FC, Wu MZ: Serum bicarbonate as a marker to predict mortality in toxic epidermal necrolysis. *J Intensive Care Med* 2011; 26: 250–254.
49. Yun SJ, Choi MS, Piao MS, Lee JB, Kim SJ, Won YH, Lee SC: Serum lactate dehydrogenase is a novel marker for the evaluation of disease severity in the early stage of toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2008; 217: 254–259. doi: 10.1159/000148255.

#### Adres do korespondencji:

lek. Joanna Hinc-Kasprzyk  
 Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla Dzieci  
 Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.  
 ul. Nowe Ogrody 1–6, 80–803 Gdańsk  
 e-mail: johika@wp.pl

Otrzymano: 1.06.2014 r.

Zaakceptowano: 20.12.2014 r.