

Powodzenie terapeutyczne w przypadku toksycznej nekrolizy naskórka o niezwykle ciężkim przebiegu

Therapeutic success in a case of toxic epidermal necrolysis with dramatic course

Wojciech Silny¹, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska¹, Piotr Smuszkiewicz², Monika Duś-Żuchowska¹, Iwona Trojanowska²

¹Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

²Katedra i Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Leon Drobnik

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 4: 308–313

Streszczenie

Toksyczna nekroliza naskórka (*toxic epidermal necrolysis* – TEN) jest poważną, potencjalnie śmiertelną chorobą, wywołaną przeważnie przez leki, którą charakteryzuje rozległe zniszczenie nabłonka wielowarstwowego płaskiego rogowaciejącego z utratą jego integralności. Dotychczas udokumentowano związek między wystąpieniem objawów TEN a ponad 100 różnymi lekami. Sposoby leczenia są przedmiotem wielu kontrowersji wynikających z niemożności przeprowadzenia podwójnie ślepych prób kontrolowanych placebo. W pracy omówiono przypadek dotyczący 26-letniego mężczyzny z zajęciem 100% powierzchni skóry w przebiegu TEN, który został przekazany na oddział specjalistyczny po 7 dniach trwania choroby. Czynniki sprawczy był trudny do ustalenia. Zastosowano leczenie skojarzone w postaci: dużych dawek glikokortykosteroidów, cyklosporyny A i plazmaferez. Mimo bardzo ciężkiego stanu chorego przy przyjęciu, uzyskano sukces terapeutyczny dzięki wczesnemu wdrożeniu leczenia skojarzonego. Zdaniem autorów podstawą powodzenia leczniczego u chorych na TEN jest jak najwcześniejsze wdrożenie intensywnego leczenia ogólnego, obejmującego możliwie najwięcej elementów biorących udział w patomechanizmie tej potencjalnie letalnej choroby.

Słowa kluczowe: toksyczna nekroliza naskórka, cyklosporyna A, glikokortykosteroidy, plazmafereza.

Abstract

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a severe, potentially fatal, predominantly drug-induced disease characterized by extensive damage of stratified squamous epithelium followed by loss of its integrity. To date over 100 medications related to TEN manifestation have been described. Methods of treatment are still a matter of great controversy due to inability to perform double-blind, placebo-controlled studies. In the paper the case of a 26-year-old man with TEN involving 100% of the body surface area, transferred to a specialist department after 7 days' duration of disease, is described. The causative factor was difficult to establish. Combined treatment with high doses of glucocorticosteroids, cyclosporin A and plasmapheresis were administered. Despite the severe state of the patient at admission, therapeutic success was achieved due to administration of combined treatment. In our opinion, crucial for therapeutic success is early administration of aggressive systemic treatment whose activity includes the greatest possible number of elements involved in the pathogenesis of this potentially lethal disease.

Key words: toxic epidermal necrolysis, cyclosporin A, glucocorticosteroids, plasmapheresis.

Wstęp

Toksyczna nekroliza naskórka (*toxic epidermal necrolysis* – TEN) opisana po raz pierwszy w 1956 r. przez Lyella jest potencjalnie letalną chorobą, którą charakteryzuje rozległe zniszczenie nabłonka wielowarstwowego

płaskiego rogowaciejącego z utratą jego integralności. W pełni rozwinięty zespół cechuje się zajęciem ponad 30% całkowitej powierzchni skóry [1–3]. Ryzyko zachorowania określono na 1–3 przypadki na 1 mln rocznie [1, 2]. Dotąd udokumentowano związek między wystąpieniem obja-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: wsilny@ump.edu.pl

wów TEN a ponad 100 różnymi lekami, w tym najczęściej sulfonamidami, antybiotykami, przeciwgrzybiczymi imidazolami, lekami przeciwdrgawkowymi, niektórymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i alopurinolem [1–3]. Zejście śmiertelne, którego częstość szacuje się na 25–70% wśród pacjentów z TEN, jest najczęściej następstwem posocznicy lub zaburzeń elektrolitowych, wynikających ze znacznej utraty płynów. Ryzyko niepowodzenia wzrasta przy występowaniu zmian w obrębie dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, u osób starszych oraz pacjentów, u których doszło do zajęcia dużych powierzchni skóry [1, 2, 4–6].

Leczenie, tej w istocie samoograniczającej się choroby, jest przedmiotem wielu kontrowersji wynikających z niemożności przeprowadzenia podwójnie ślepych prób kontrolowanych placebo [1, 2, 4].

W pracy przedstawiono 26-letniego mężczyznę z zajęciem 100% powierzchni skóry w przebiegu TEN, który został przekazany na oddział specjalistyczny po tygodniu trwania choroby. Czynniki sprawcy jest trudny do ustalenia. Mimo bardzo ciężkiego stanu przy przyjęciu, uzyskano sukces terapeutyczny, stosując duże dawki glikokortykosteroidów, cyklosporynę A i plazmaferezy w leczeniu skojarzonym.

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 26, został przyjęty na Oddział Męski Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu uogólnionych zmian skórnych obejmujących całą powierzchnię ciała. Zmiany pojawiły się około tygodnia przed przyjęciem. W tym czasie chory przebywał na oddziale reumatologicznym z podejrzeniem reumatoidalnego zapalenia stawów (bólę podszew, stawów biodrowych, dodatni wywiad rodzinny). W dniu poprzedzającym pojawienie się wykwitów skórnych wystąpiły objawy infekcji górnych dróg oddechowych z temperaturą do 40°C i bólem gardła. Podano 3 iniekcje gentamycyny (co 12 godz.). Z powodu zmian skórnych (ryc. 1) pacjenta przekazano na oddział chorób wewnętrznych, gdzie był leczony deksametazonem w dawce 3 × 8 mg/dobę. Po konsultacji dermatologicznej chorego skierowano do Kliniki Dermatologii z rozpoznaniem TEN.

W wywiadzie pacjent podawał: infekcję górnych dróg oddechowych miesiąc przed wystąpieniem problemów skórnych, z powodu której otrzymywał doksylicylinę, cefaklor, cefotaksym i fuzafunginę; ropne zapalenie migdałków podniebiennych; okresowo podwyższone próby wątrobowe i dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Matka chorego wiązała wystąpienie zmian ze stosowaniem przez syna odżywek w związku z trenowaniem kulturystyki w okresie szkolnym, trwało to kilka miesięcy i miało miejsce ok. 10 lat przed wystąpieniem objawów skórnych. Ponadto kilka tygodni przed pojawieniem się zmian skórnych wdrożono salazosulfapyrydynę z powodu podejrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (obec-

ność świeżej krwi w stolcu), w związku z którym pacjenta nie poddano diagnostyce.

Stan dermatologiczny w dniu przyjęcia na Oddział Męski Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu był następujący: skóra całego ciała zmieniona rumieniowo, a na tułowiu, ze szczególnym nasileniem na plecach i klatce piersiowej, oraz na twarzy i proksymalnych częściach kończyn górnych i dolnych rozległe spęzanie naskórka z odstąpieniem skóry właściwej. Objaw Nikolskiego był dodatni. Na dystalnych częściach kończyn górnych i dolnych oraz na skórze brzucha stwierdzono wykwyty rumieniowo-obrzękowe oraz pęcherzykowe i pęcherzowe, natomiast rozległe zmiany nadżerkowe na słuzówkach jamy ustnej i żołądki. Nadżerki na czzerwieni wargowej były pokryte krwistymi strupami. Obrzęk w okolicy oczodołów i nadżerki na spojówkach uniemożliwiły otwarcie oczu. Zmianom skórnym towarzyszyły silne dolegliwości bólowe.

Z odchyień w badaniach laboratoryjnych w dniu przyjęcia stwierdzono odczyn Biernackiego (OB) wynoszący 36 mm/godz., białko C-reaktywne (CRP) 134 mg/l, aminotransferazę asparaginianową (AspAT) 56 U/l, aminotransferazę alaninową (AlAT) 175 U/l, a elektrolity w dolnej granicy normy. Włączono metyloprednizolon dożylnie 3000 mg/dobę w 3 dawkach podzielonych. Z uwagi na ciężki ogólny stan chorego i konieczność zachowania w procesie leczenia warunków aseptycznych, pacjenta przeniesiono na oddział intensywnej terapii. Zastosowano cyklosporynę A w dawce 5 mg/kg m.c., a następnie 2,5 mg/kg m.c. dożylnie (do dawki łącznej 8 g) oraz wykonano 4 zbiegi plazmaferezy z jednoczesnym przetoczeniem albumin. Przez cały czas kontynuowano leczenie metyloprednizolonem (do dawki łącznej w dniu wypisu 14,5 g). Ze względu na znaczne dolegliwości bólowe chory wyma-



Ryc. 1. Początkowe zmiany na twarzy. Zdjęcie wykonane telefonem komórkowym przez pacjenta



Ryc. 2. Rozległe zmiany skórne na tułowiu, kończynach górnych i twarzy

gał podawania dużych dawek środków analgosedacyjnych. W początkowym okresie leczenia obserwowano dalsze spęzanie naskórka z odstąpieniem skóry właściwej na 100% powierzchni ciała. W obrębie rąk i stóp doszło do oddzielenia się naskórka wraz z paznokciami w postaci rękawiczek (ryc. 2–6). W 5. dobie terapii ze względu na narastającą niewydolność oddechową i rozwijającą się posocznicę wdrożono wentylację zastępczą, którą kontynuowano przez kolejne 9 dni. W 9. dobie wykonano tracheotomię. Na podstawie powtarzanych badań bakteriologicznych wykazano zakażenie krwi, skóry, układu oddechowego i dróg moczowych – wyhodowano *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* i *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex. Wdrożono antybiotykoterapię celowaną (klindamycyna, ciprofloksacyna, amikacyna, wankomycyna, ampicylina z sulbaktamem).



Ryc. 3. Spęzanie naskórka z odstąpieniem skóry właściwej obejmujące blisko 100% powierzchni ciała



Ryc. 4. Nadżerki na czerwieni wargowej pokryte krwistymi strupami. Obrzęk w okolicy oczodołów. Nadżerki na spojówkach uniemożliwiają otwarcie oczu



Ryc. 5. Wykwity rumieniowo-obrzękowe oraz pęcherzowe w obrębie ręki



Ryc. 6. Spęzanie naskórka wraz z paznokciami w obrębie ręki w postaci rękawiczki

Dodatkowo chory otrzymywał leki przeciwgorączkowe, przeciwkrzepliwie, osłaniające błonę śluzową żołądka, suplementację potasu oraz żywienie enteralne i parenteralne. Leczenie zewnętrzne polegało na stosowaniu preparatów odkażających. Chory pozostawał pod stałą opieką okulistyczną – obserwowano zrosty powiek ze spojówką gałkową, bliznowacenie brzegów powiek, trichozę oraz blefarospazm. Wdrożono leczenie neomycyną w postaci maści ocznej, prednizolonem w kroplach, ofloksacyną w kroplach oraz sztuczne tży.

Po 7 dniach leczenia i ścisłego monitorowania podstawowych funkcji życiowych pacjenta zaobserwowano zblednięcie zmian skórnych i brak tendencji do dalszego oddzielania się naskórka, a w kolejnych dniach cechy naskórkowania. Pacjenta w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu po 38 dniach hospitalizacji. W dniu wypisu pacjenta ze szpitala obserwowano utrzymujący się dyskretny rumień skóry całego ciała. W czasie kontroli poszpitalnych obserwowano stałą poprawę w zakresie zmian skórnych. Kontrole okulistyczne wykazywały zespół suchego oka i światłowstręt.

Omówienie

Pierwsze zmiany skórne u przedstawionego pacjenta pojawiły się po domięśniowych iniekcjach gentamycyny, którą otrzymał z powodu gorączki, bólu gardła i uczucia ogólnego rozbicia. W piśmiennictwie (przeszukano bazę Medline) znaleziono jeden przypadek, w którym udokumentowano związek między TEN a stosowaniem wspomnianego leku [7]. Opisano ponadto chorych na infekcję wirusową bądź bakteryjną, u których stosowano gentamycynę w połączeniu z innymi lekami (doksycyklina, kwas acetylosalicylowy, aminofenazon z metamizolem) [4]. Należy jednak zauważyć, że TEN, jak i inne osutki polekowe, są często poprzedzone 2–3-dniowym okresem prodromalnym, który obejmuje objawy grypopodobne [1, 3, 8]. Dodatkowo czas od wdrożenia sprawczego leku do pojawienia się objawów wg danych z piśmiennictwa może wynosić nawet do 2 mies., przy czym zazwyczaj oscyluje w granicach od kilku dni do 2–3 tyg. [3]. W okresie poprzedzającym wystąpienie objawów pacjent stosował wiele innych leków, które mogły się przyczynić do wystąpienia objawów choroby. Jeden z nich – salazosulfapirydyna, której składnik należy do grupy sulfonamidów, był wielokrotnie opisywany w związku z TEN [7, 9]. Należy tutaj zaznaczyć, że lek ten został wdrożony z powodu podejrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, niepotwierdzonego stosownymi badaniami. Pozostałe leki stosowano z powodu nawracających infekcji gardła z ropnym zapaleniem migdałków podniebiennych. Niektóre z nich, takie jak doksycyklina, cefaklor czy cefotaksym, można znaleźć w pojedynczych doniesieniach dotyczących TEN [5, 7, 10–12], a jeszcze inne, takie jak miejscowo stosowana fuzafungina, nie były do tej pory opisywane. Oczywiście, w przypadku cefotaksymu czy

cefakloru należy wziąć pod uwagę ich chemiczne pokrewieństwo z innymi cefalosporynami, które wg niektórych autorów mają być grupą antybiotyków najczęściej związanych z TEN [3, 5, 7, 10, 11]. Trudno jest więc jednoznacznie wskazać lek sprawczy. Niewątpliwie z wymienionych powyżej najmniej prawdopodobny wydaje się związek z fuzafunginą, niemniej w piśmiennictwie opisywano przypadek wystąpienia objawów TEN po donosowej aplikacji mupirocyny [13].

Poza zaistnieniem czynnika spustowego, jakim dla TEN jest zwykle lek, należy podkreślić istnienie dwóch dodatkowych zaburzeń, które mogły predysponować do wystąpienia objawów choroby. Pierwszym z nich jest istnienie ogniska utajonego zakażenia w postaci przewlekłego zapalenia migdałków podniebiennych, natomiast drugim, być może o zasadniczym znaczeniu, epizod stosowania odżywek o nieznanym pochodzeniu w czasie uprawiania kulturystyki. Trwało to kilka miesięcy i miało miejsce ok. 10 lat przed wystąpieniem objawów TEN. Od tego momentu występowały dolegliwości bólowe w podżebrzu prawym, głównie po spożyciu ciężkostrawnych pokarmów. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano okresowo zwiększone wartości aminotransferaz, jednak chorego nie poddano dalszej diagnostyce, która wyjaśniłaby przyczyny nieprawidłowych wyników prób wątrobowych. Nie można więc wykluczyć, że stosowanie zanieczyszczonych odżywek uszkodziło wątrobę i doprowadziło do zaburzenia wątrobowego metabolizmu stosowanych później leków. Uważa się, że TEN jest wynikiem wpływu, jaki na keratynocyty wywierają toksyczne metabolity leków, powstałe na skutek ich nieprawidłowego metabolizmu [1]. Sugeruje się, że znaczenie ma tutaj zaburzenie funkcji enzymów detoksykujących i cytochromu P450. W rezultacie mogą powstać związki działające jako immunogeny lub wykazujące bezpośredni efekt cytotoksyczny [1]. Niemniej ostatnio podkreśla się raczej znaczenie uszkodzenia układów detoksykujących i cytochromu P450 samych keratynocytów oraz lokalnie powstających substancji toksycznych. Nie można jednak przewidzieć wpływu stosowanych przez chorego odżywek na inne narządy, w tym na układy detoksykujące skóry. W piśmiennictwie opisywano TEN u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzano uzależnienie od heroiny, alkoholu [14] czy leków psychotropowych [15].

Kontrowersyjnym aspektem TEN pozostają metody jej leczenia. Nie sposób bowiem przeprowadzić podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo z zachowaniem zasad etyki w omawianej grupie chorych. Większość sugestii co do leczenia TEN, które można znaleźć w piśmiennictwie, opiera się głównie na badaniach retrospektywnych. Niewątpliwie TEN należy traktować jako stan nagły, a pierwszym elementem terapii powinno być rozpoznanie i wyeliminowanie czynnika sprawczego [1–4]. Bezspornym faktem są zasady ogólnej pielęgnacji, która w istotnym zakresie przypomina postępowanie z chorym po oparzeniu. Obejmuje jego umieszczenie

w warunkach jałowych w odpowiednio wysokiej temperaturze otoczenia (30–32°C), stałe jego nawadnianie, kontrolę poziomu elektrolitów we krwi, profilaktykę ewentualnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, choroby wrzodowej żołądka oraz wtórnych zakażeń (zaleca się powtórzenie wymazów bakteriologicznych ze skóry przynajmniej co 48 godz., antybiotyki powinny być stosowane tylko w przypadku zaistnienia infekcji), a także monitorowanie funkcji życiowych wszystkich narządów wewnętrznych. Pacjent powinien również otrzymywać dietę wysokokaloryczną [1–4]. Stałym elementem pielęgnacji powinna być opieka okulistyczna. Pacjent powinien mieć zakraplane oczy sztucznymi łzami lub w razie potrzeby antybiotykami co 2 godz. w celu przeciwdziałania powstawaniu zrostów [2]. Co do leczenia zewnętrznego nie ma, niestety, konsensusu. Najczęściej sugeruje się postępowanie zachowawcze z pozostawieniem martwego naskórka i stosowanie miejscowo odkażających okładów i kąpiele [2, 3].

Przedmiotem nierozstrzygniętych sporów pozostaje leczenie ogólne. Na tym etapie warto przytoczyć aktualny stan wiedzy dotyczący patogenezy TEN. Obecnie uważa się bowiem, że reaktywne, toksyczne metabolity powodują apoptozę keratynocytów na drodze bezpośredniego i pośredniego efektu cytotoksycznego. Efekt pośredni, stanowiący fazę inicjacji, obejmuje zaburzenia w układzie czynnik martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) i CD95 (ligand Fas, receptor Fas), zaburzenia w hemostazie wapnia oraz udział reaktywnych związków tlenu. Efekt pośredni, będący fazą wzmocnienia, polega na aktywacji limfocytów T, komórek NK i monocytów lub makrofagów poprzez zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych, antygenów MHC klasy II i aktywację czynnika XIIIa+ komórek dendrytycznych w związku z odpowiedzią na TNF- α [1]. Istnieją również doniesienia, wg których limfocyty T-cytotoksyczne indukują proces apoptozy [16].

W związku z wieloczynnikowym patomechanizmem TEN jej leczenie powinno być wielokierunkowe i obejmować blokadę apoptozy, najlepiej poprzez wpływ na produkcję TNF- α i układ CD95 oraz leczenie celowane na limfocyty T i makrofagi [1]. Duże dawki glikokortykosteroidów hamują apoptozę keratynocytów zależną od limfocytów T wskutek indukcji inhibitorów apoptozy lub zahamowanie aktywacji kaspazy. Glikokortykosteroidy przynajmniej częściowo regulują układ TNF- α . W przeszłości stosowanie tej grupy leków w TEN było postępowaniem rutynowym. Obecnie coraz więcej autorów, głównie ze Stanów Zjednoczonych, zarzuca tę metodę leczenia, uważając, że zwiększa ona ryzyko wystąpienia wtórnych infekcji, maskuje wczesne objawy posocznicy, wydłuża czas hospitalizacji i nie poprawia rokowania, a wręcz zwiększa odsetek zgonów. Podkreślają oni, że u ok. 5% pacjentów z TEN stwierdza się historię przewlekłego stosowania małych dawek glikokortykosteroidów z powodu wcześniej stwierdzonej choroby, a więc nie uchroniły one

pacjentów przed wystąpieniem objawów TEN, chociaż wydłużyły czas między wdrożeniem leku podejrzanego a wystąpieniem objawów choroby [1, 2, 17]. Niemniej w chorobach z kręgu pęcherzycy, w których glikokortykosteroidy stanowią ciągle jeszcze leki z wyboru, stosowanie ich w okresie poprzedzającym wystąpienie zmian skórnych z powodu współistniejącej choroby autoimmunizacyjnej także nie zapobiega pojawieniu się wykwitów [18]. W przypadku tak rzadkiej jednostki chorobowej, jaką jest TEN, przy braku klinicznych badań z randomizacją, autorytatywne rozstrzygnięcie co do skuteczności bądź szkodliwości określonej metody leczenia wydaje się nadużyciem. Jak zauważyli Wolf i wsp., unikanie intensywnych metod leczenia stanowi rodzaj medycyny defensywnej, która często nie jest jednoznaczna z medycyną skuteczną [3]. Mówiąc o możliwych mechanizmach działania glikokortykosteroidów, należy zaznaczyć, że wiążąc się ze swoistym receptorem komórkowym, zmieniają one ekspresję ponad 800 genów. W rezultacie wywierają efekt immunosupresyjny m.in. poprzez regulację sieci cytokin, hamowanie indukowanej postaci syntazy tlenu azotu. Co ciekawe, postuluje się, że w chorobach z kręgu pęcherzycy, których istotą jest utrata integralności naskórka (podobnie jak w TEN), glikokortykosteroidy nie działają poprzez bezpośredni wpływ na przeciwcięcia pęcherzycowe, ale być może wskutek szybkiego wzmocnienia adhezji międzykomórkowej. Wykazano bowiem zwiększenie ekspresji wielu cząsteczek adhezyjnych, w tym desmogleiny 3, desmokoliny, plakofiliny, kadheryn klasycznych oraz kateniny [19]. Wydaje się więc, że stosowanie glikokortykosteroidów jest uzasadnione zarówno we wczesnym, jak i późnym okresie TEN.

W przedstawianym przypadku glikokortykosteroidy zastosowano w leczeniu skojarzonym z cyklosporyną A i plazmaferezami. Obie metody mają swoich zwolenników i przeciwników. Pierwsze sugestie dotyczące zastosowania cyklosporyny A w TEN opierały się na histopatologicznym podobieństwie tej jednostki do choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft versus host disease* – GvHD), w której to z powodzeniem stosowano wspomniany lek [6, 20]. Mechanizm działania cyklosporyny A opiera się na hamowaniu cyklu komórkowego limfocytów T-pomocniczych w fazie G0 i G1. Blokuje ona również syntezę i wydzielanie interleukiny 2 (IL-2), przez co hamuje proliferację aktywowanych limfocytów T, pozostając bez wpływu na limfocyty T-supresorowe i limfocyty B. Dodatkowo hamuje ona sekrecję TNF- α i blokuje aktywację układu CD95 [1]. Mechanizm działania plazmaferezy nie jest znany. Przypuszcza się, że w trakcie zabiegu dochodzi do usuwania leku, jego toksycznych metabolitów bądź mediatorów procesu zapalnego [5, 10]. Część autorów podkreśla wpływ plazmaferezy na szybkie ustępowanie dolegliwości bólowych [10, 11]. Dane dotyczące wpływu obu metod leczenia na odsetek przypadków śmiertelnych, długość hospitalizacji oraz proces naskórkowania są sprzeczne [1, 2, 5, 6, 10, 20–22]. Zdaniem auto-

rów niniejszej publikacji w tak ciężkim opisywanym przypadku zastosowanie intensywnego, skojarzonego leczenia (glikokortykosteroidy, cyklosporyna A, plazmaferezy) przyniosło oczekiwane efekty terapeutyczne z poprawą stanu ogólnego i miejscowego. Zważywszy na rozległość procesu w chwili przyjęcia do szpitala, ciężki ogólny stan chorego oraz odstęp między wystąpieniem objawów a zastosowaniem leczenia celowanego, warto również zaznaczyć stosunkowo niewielkie powikłania odległe w postaci zespołu suchego oka, światłowrażliwości oraz skrzydlika brzuszego. W piśmiennictwie są to najczęściej opisywane następstwa TEN [23].

Należy więc jeszcze raz zauważyć, że TEN jest chorobą wymagającą interdyscyplinarnej opieki medycznej w warunkach aseptycznych, ze ścisłym, stałym monitorowaniem podstawowych funkcji życiowych oraz jak najwcześniejszego wdrożenia intensywnego leczenia ogólnego, obejmującego możliwie najwięcej elementów biorących udział w patomechanizmie tej potencjalnie letalnej choroby. Jednocześnie należy zawsze brać pod uwagę możliwość konfliktu terapeutycznego, wynikającego z konieczności stosowania terapii immunosupresyjnej u chorego z objawami posocznicy.

Piśmiennictwo

- Paquet P, Piérard GE, Quatresooz P. Novel treatments for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 205-16.
- Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002; 8: 5-9.
- Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005; 23: 171-81.
- Silny W, Stępień B, Czarnecka-Operacz M. Zespół Lyella. W: Stany zagrożenia życia w pneumonologii i alergologii. Płusa T (red.). Wydawnictwo Sanmedia, Warszawa 1993; 203-7.
- Egan CA, Grant WJ, Morris SE, et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 458-61.
- Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000; 48: 473-8.
- Litt JZ. Drug eruption Reference Manual. The Pathenon Publishing Group Limited 2000, Casternon Hall, Carnforth, UK.
- Setkowicz M, Dziunikowska A, Woroń J i wsp. Lamotrygina – lek przeciwdrgawkowy nowej generacji prawdopodobną przyczyną ostrej dermatozy polekowej – opis przypadku. *Post Dermatol Alergol* 2009; 26: 555-560.
- Martin L, Hazouard E, Michalak-Pawlak S, et al. Fatal toxic respiratory epitheliolysis. Subacute tracheo-bronchial desquamation in Stevens-Johnson syndrome. *Rev Pneumol Clin* 2001; 57: 297-301.
- Chaidemenos GC, Chrysomallis F, Sombolos K, et al. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 218-21.
- Bamichas G, Natse T, Christidou F, et al. Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 2002; 6: 225-8.
- Pacquet P, Jacob E, Damas P, Piérard GE. Recurrent fatal drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) after putative beta-lactam cross-reactivity: case report and scrutiny of antibiotic imputability. *Crit Care Med* 2002; 30: 2580-3.
- Praz SM, de Torrente A, Zender H, et al. Toxic epidermal necrolysis after topical intranasal application of mupirocin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 459-60.
- Petter G, Hausteil UF. Stevens-Johnson syndrome with transition to toxic epidermal necrolysis after carbamazepine administration, heroin and alcohol abuse. *Hautarzt* 1999; 50: 884-8.
- Yeung CK, Ma SY, Hon C, et al. Aetiology in sixteen cases of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome admitted within eight months in a teaching hospital. *Acta Derm Venerol* 2003; 83: 179-82.
- Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells and drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1209-15.
- Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O, et al. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients with undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995; 131: 669-72.
- Narbut J, Torzecka JD, Sysa-Jędrzejewska A, Pas HH. Pemphigus foliaceus in an 11-year-old boy with dermatomyositis: simple coincidence or familial immunological background? *Br J Dermatol* 2003; 148: 823-42.
- Grando SA. How does prednisolone work in pemphigus? *Post Dermatol Alergol* 2004; 21: 4-8.
- Szepietowski J, Wąsik F, Szybejko-Machaj G, Maj J. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with cyclosporin. Report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 9: 169-72.
- Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjoberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med* 1999; 25: 1307-10.
- Yamada H, Takamori K, Yaguchi H, Ogawa H. A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 1998; 2: 153-6.
- Haber J, Hopman W, Gomez M, Cartotto R. Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in burn center. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26: 33-41.