

Zastosowanie plazmaferezy w zespole toksycznej nekrolizy naskórka u 4-letniego chłopca

The use of plasmapheresis in a 4-year-old boy with toxic epidermal necrosis

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

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

Abstract

Background: Toxic epidermal necrosis (TEN) is a severe and life-threatening syndrome manifesting as extensive necrosis of the epidermis and mucous membranes accompanied by systemic symptoms. The causative factor is exposure to drugs, such as sulphonamides, antiepileptic preparations, non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. The mechanism leading to the development of lesions is unknown and there is no uniform strategy of management.

Case report: A 4-year-old boy was admitted with late-stage TEN; he was additionally affected by partial atrophy of the corpus callosum, mental retardation and drug-resistant epilepsy. Three weeks before the first symptoms developed, antiepileptic treatment was widened with lamotrigine, which seems to be the causative factor of TEN. Since general and topical pharmacological therapy failed, plasmapheresis was applied and already after 2 cycles, the progression of lesions was inhibited and circulation was gradually stabilized.

Conclusions: The use of plasmapheresis in a child with TEN can result in substantial improvement of the general and local condition. The case presented clearly indicates that standards of management of children with suspected or developed TEN should be urgently instituted.

Key words: intensive therapy, children, toxic epidermal necrosis

Słowa kluczowe: intensywna terapia, dzieci, toksyczna nekroliza naskórka

Anestezjologia Intensywna Terapia 2015, tom XLVII, nr 3, 217–220

Toksyczna nekroliza naskórka (TEN, *toxic epidermal necrolysis*) jest ciężkim i zagrażającym życiu zespołem chorobowym, manifestującym się rozległą martwicą naskórka i błon śluzowych wraz z towarzyszącymi objawami ogólnoustrojowymi. Zespół ten, jako pierwszy, opisał Alan Lyell w 1956 roku [1]. Częstość występowania choroby ocenia się na 0,4–1,2 przypadków na milion w ciągu roku [2]. Śmiertelność wynika głównie z pojawienia się ciężkich powikłań

w przebiegu niewydolności wielonarządowej oraz dołączenia zakażeń, obejmujących rozległe obszary zmienionej zapalnie skóry. W ostatnich latach śmiertelność uległa zmniejszeniu i w badaniach dotyczących populacji dziecięcej sięga obecnie około 7% [3, 4]. Czynnikiem wywołującym TEN jest ekspozycja na lek. Do leków dużego ryzyka zalicza się głównie sulfonamidy, leki przeciwpadaczkowe (lamotrygina, karbamazepina, fenobarbital, kwas walproinowy)

Należy cytować anglojęzyczną wersję:

Hinc-Kasprzyk J, Polak-Krzemińska A, Głowacka M, Ożóg-Zabolska I: The use of plasmapheresis in a 4-year-old boy with toxic epidermal necrosis. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47: 210–213.

oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne i paracetamol [3, 5, 6]. Mechanizm powstawania zmian chorobowych nie jest dokładnie znany, ale główną rolę przypisuje się zaburzeniom funkcji limfocytów T [7]. W procesie leczenia TEN nie ustalono jednolitej strategii postępowania. Stosowane są immunoglobuliny (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) oraz kortykosteroidy, których skuteczność budzi pewne kontrowersje [8]. W przypadku braku poprawy można rozważyć wdrożenie terapii immunosupresyjnej z użyciem cyklosporyny A [9, 10] lub inflixymabu [11, 12]. Alternatywną metodą, która pozwala na pozbycie się czynników toksycznych i immunologicznych jest, zalecana przez niektóre ośrodki, plazmafereza (PE, *plasma exchange*) [13–15].

OPIS PRZYPADKU

Czteroletni chłopiec, obciążony padaczką lekooporną oraz upośledzeniem umysłowym został przyjęty na oddział intensywnej terapii dla dzieci (OITD) z rozpoznaniem TEN w 8. dobie trwania choroby. Z powodu padaczki chory był leczony kwasem walproinowym, topiramatem, lewetyracetamem oraz lamotryginą, którą dołączono do terapii około 3 tygodnie wcześniej. W 1. dobie choroby pojawiły się: gorączka do 39°C, zapalenie jamy ustnej, drgawki, wymioty oraz wysypka drobnogrudkowa, zlokalizowana na policzkach, kończynach górnych i dolnych. W 4. dobie od zachorowania dziecko, ze zlewną wysypką z ogniskami martwicy i obrzękami tkanki podskórnej twarzy, powiek oraz stóp, zwiększającym się stężeniem (73 mg l⁻¹) białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), z limfopenią i neutropenią z odmłodzeniem w obrazie krwi, przekazano ze szpitala rejonowego do kliniki pediatrycznej, gdzie wysunięto podejrzenie zespołu Stevens-Johnsona (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*). Zaprzestano podaży lamotryginy, którą uznano za najbardziej prawdopodobny czynnik sprawczy. Podaż pozostałych leków przeciwpadaczkowych kontynuowano. Wdrożono steroidoterapię (hydrokortyzon w dawce 18 mg kg⁻¹ doba⁻¹), szerokospektralne leczenie przeciwdrobnoustrojowe (cefotaksym, metronidazol, flukonazol, acyklowir), moczopędne (furosemid), profilaktykę przeciwwrzodową, żywienie pozajelitowe, wlew albumin. Miejscowo zastosowano furonian mometazonu W 6. dobie rozpoczęto terapię immunoglobulinami (0,5 g kg⁻¹ doba⁻¹). Obserwowano progresję i ewolucję zmian skórnych — pojawiły się złuszczone pęcherze, przy czym rozległość zmian zwiększyła się do 70% powierzchni ciała. Dodatkowo w badaniach laboratoryjnych stwierdzano znaczną dyselektroliamię, hipoalbuminemię, małopłytkowość, normalizację stężenia CRP przy utrzymującym się odmłodzeniu obrazu krwinek białych. Z powodu pogarszania się stanu chory został w 8. dobie hospitalizacji przekazany do OITD. W chwili przyjęcia chłopiec był w stanie ogólnym ciężkim — niewydolny oddechowo, stwierdzono skąpomoczną i rozległą nekrolizę naskórka i błon

śluzowych. Na OITD kontynuowano podaż IVIG (1 g kg⁻¹) przez kolejne 3 doby, z powodu pogarszania się funkcji nerek i układu krążenia (na tym etapie wspomaganego już dobutaminą), w 10. dobie choroby zdecydowano jednak o wykonaniu plazmaferezy. Przeprowadzono 3 zabiegi: w 10. dobie z wykorzystaniem albumin, w 11. i 13. — osocza. Po pierwszych dwóch zabiegach uzyskano zahamowanie progresji zmian skórnych oraz stabilizację układu krążenia. Po dwóch kolejnych — odstawiono dobutaminę. W 14. dobie dziecko zagorączkowało, stężenie CRP zwiększyło się do 123 mg l⁻¹. Do leczenia dołączono linezolid. W posiewie moczu wyhodowano *Enterococcus faecium*. Pomimo zwiększania dawki furosemidu aż do podaży go we wlewie ciągłym (8 mg kg⁻¹ doba⁻¹), wystąpiła oliguria z narastającymi cechami przewodnienia. Podjęto decyzję o wykonaniu 24-godzinnego zabiegu hemodiafiltracji. Po zakończeniu terapii nerkozastępczej kontynuowano wlew diuretyku. W 22. dobie na skórze pojawiły się nowe zmiany rumieniowo-grudkowe, gorączka, hepatomegalia, a w badaniach dodatkowych stwierdzono zakażenie wirusem Epstein-Barr ze zwiększonym mianem IgM. W kolejnych dniach stan dziecka poprawiał się i w 24. dobie usunięto rurkę intubacyjną. Krążenie było wydolne. Ze względu na poprawę funkcji nerek możliwe było zmniejszanie dawki furosemidu. Zmiany skórne były w stadium gojenia (ryc. 1D); kontynuowano leczenie miejscowe preparatami kortykosteroidowymi i natłuszczającymi. W 29. dobie dziecko przekazano ponownie do kliniki pediatrycznej, gdzie w trakcie leczenia przeszło sepsę odcewnikową, powikłaną niewydolnością nerek. Ostatecznie w 46. dobie od zachorowania chłopiec, wydolny oddechowo i krążeniowo, z zagojonymi w znacznym stopniu zmianami skórnymi, ale z pogarszającą się funkcją nerek, został przekazany do kliniki nefrologii dziecięcej w celu dalszego leczenia.

DYSKUSJA

Ustalenie, na podstawie obecnie dostępnej literatury, dokładnej zachorowalności i śmiertelności u dzieci z TEN jest w zasadzie niemożliwe. Wyraźny niedostatek doniesień dotyczy także sposobu postępowania leczniczego oraz rokowania w tej populacji. Przedstawiane badania są na ogół retrospektywne i dotyczą małych grup chorych. Dodatkowo, większość tych publikacji nie zawiera podstawowych informacji klinicznych. W związku z tym nie stanowią one wystarczających podstaw dla powstania uzgodnionych rekomendacji odnośnie postępowania i leczenia systemowego w TEN.

Zgodność wśród autorów dotyczy jedynie strategii postępowania we wczesnych stadiach TEN. Zasadniczymi jej elementami są: wczesne rozpoznanie i usunięcie czynnika sprawczego oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia i przekazanie pacjenta na oddział specjalistyczny. Wszystkie



Rycina 1. A–C — 10. doba choroby — spelzanie naskórka i pęcherze obejmujące około 70% powierzchni ciała; D — obraz zmian skórnych w fazie gojenia w 23. dobie

wymienione sposoby postępowania mają udowodniony wpływ na poprawę przebiegu choroby oraz zmniejszenie śmiertelności. Istotne jest także zapobieganie odległym powikłaniom. W celu uzyskania jak najlepszych efektów leczenia zaleca się współpracę wielodyscyplinarną. W skład zespołu powinni wchodzić, poza chirurgiem plastycznym i lekarzem specjalistą anestezjologii i intensywnej terapii, także okulista i dermatolog [4]. Nadal dużo kontrowersji budzi stosowanie osłonowej antybiotykoterapii. Obecnie większość autorów zaleca włączanie antybiotykoterapii tylko w przypadku potwierdzonego zakażenia. Odmienne jest stanowisko chirurgów plastycznych, którzy uważają, że prewencja zakażeń jest najważniejsza i, ponieważ najczęstszą przyczyną śmierci w TEN jest sepsa i niewydolność wielonarządowa, takie postępowanie prowadzi do zmniejszenia śmiertelności. W ich ocenie antybiotykoterapia zwiększa szanse na wyleczenie [15].

Przedstawiony przypadek wyraźnie wskazuje na pilną konieczność wprowadzenia standardów postępowania u dzieci z podejrzeniem lub już rozwiniętym zespołem TEN. W opinii autorów niniejszej pracy brak ustalonych zasad dotyczących postawienia rozpoznania i postępowania leczniczego złożył się na obraz kliniczny i ciężki przebieg leczenia u opisanego chorego. Analiza procesu diagnostycznego-terapeutycznego wyraźnie wskazuje, że w opisywanym przypadku rozpoznanie zespołu toksycznej nekrolizy naskórka zostało postawione zdecydowanie za późno. Uzasadnione wydaje się więc wysunięcie przypuszczenia, że wpłynęło to

na brak skuteczności leczenia. Pogarszający się stan miejscowy oraz rozpoczynająca się niewydolność wielonarządowa, obserwowane po przyjęciu na OITD, wymagały modyfikacji i intensyfikacji leczenia. Opierając się na doniesieniach z dostępnej literatury, do wyboru były wówczas już tylko dwie rzadziej stosowane metody leczenia systemowego, tj. terapia cyklosporyną oraz plazmafereza. Od chwili przyjęcia na oddział obecne były u chorego kliniczne wykładniki niedomogi nerek. W związku z tym terapia cyklosporyną nie mogła zostać zastosowana, ze względu na jej potencjalną nefrotoksyczność. Na podstawie doniesienia o skutecznym zastosowaniu plazmaferezy [14, 17] w SJS, zdecydowano się na wdrożenie tej terapii, pomimo późnej fazy choroby. Już po dwóch dobach uzyskano spektakularną poprawę stanu miejscowego i ogólnego.

Należy także zaznaczyć, że przez cały czas hospitalizacji chorego na OITD stosowana była antybiotykoterapia. Początkowo podawano antybiotyki w ramach kontynuacji rozpoczętej wcześniej profilaktyki zakażeń, pomimo braku rekomendacji dla takiego postępowania [8, 15]. Decyzja ta wynikała z faktu, że antybiotyki były podawane już od kilku dni przed przyjęciem na OITD. Po uzyskaniu dodatnich posiewów z moczu i odbytu stosowana była antybiotykoterapia celowana.

Del Pozzo-Magana i wsp. [2] wykazali zmniejszoną liczbę powikłań w grupie dzieci leczonych systemowo w stosunku do grupy, u której stosowano wyłącznie leczenie podtrzymujące. Opisywane sposoby leczenia systemowego wymagają

jednak dalszych badań, aby można było ustalić ich skuteczność. Ze względu na rzadkość tego zespołu chorobowego, zaplanowanie randomizowanego kontrolowanego badania jest prawie niemożliwe. Wielu autorów sugeruje więc stworzenie narodowych, a następnie międzynarodowych rejestrów przypadków. Przypadki powinny być zgłaszane według jednolitych kryteriów, aby doprowadzić do stworzenia wytycznych diagnostycznych i leczniczych u dzieci. Autorzy niniejszej pracy uważają, że także w Polsce powinien zostać wyznaczony ośrodek, który prowadziłyby rejestr przypadków. Dodatkowo ośrodek ten powinien zajmować się koordynowaniem transportu chorych do specjalistycznych ośrodków oraz pełnić funkcję konsultacyjną dla oddziałów podejmujących się leczenia tego rzadkiego i ciężkiego zespołu chorobowego.

PODZIĘKOWANIA

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

Piśmiennictwo:

1. *Lyell A*: Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68: 355–361.
2. *Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Caeleton 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: e 121–133.
3. *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: 297–304. doi: 10.1542/peds.2008–1923.
4. *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.
5. *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: 956–972.
6. *Biswal S, Sahoo SS*: Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome n syndrome drome necrolysis overlap syndrome. *Int J Dermatol* 2014; 53: 1042–1044. doi: 10.1111/jid.12355.
7. *Nassif A, Bensussan A, Dorothee G et al*: Drug Specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 728–733.
8. *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.
9. *Valeyrie-Allanore L, Wolksenstein P, Brochard L 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.
10. *Reese D, Scott Henning J, Rockers K, Ladd D, Gilson R*: Cyclosporine for SJS/TEN: A Case Series and Review of the literature. *Cutis* 2011; 87: 24–29.
11. *Zarate-Correa LC, Carrillo-Gomez DC, Ramirez-Escobar AF, Serrano-Reyes C*: Toxic epidermal necrolysis successfully treated with infliximab. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 61–63.
12. *Scott-Lang V, Tidman M, McKay D*: Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with infliximab. *Pediatr Dermatol* 2014; 31: 532–534. doi: 10.1111/pde.
13. *Yamada H, Takamori K*: Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 355–359. doi: 10.1111/j.1744-9987.2008.00609.x.
14. *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.
15. *Spies M, Sanford AP, Aili Low JF et al*: Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2001; 108: 1162–1168.
16. *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.
17. *Hinc-Kasprzyk J, Polak-Krzemińska A, Ożóg-Zabolska I*: Toxic epidermal necrolysis. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47: 257–262. doi: 10.5603/AIT.2015.0037.

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.