



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Klinika popáleninové medicíny 3. lékařské fakulty UK
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

David Pintar

**Netermické ztráty kožního krytu na
Klinice popáleninové medicíny za roky
1998 - 2008**

*Non-termic skin losses at the Prague Burn
Centre through the years 1998 - 2008*

Diplomová práce

Praha, květen 2010

Autor práce:

David Pintar

Studijní program:

Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce:

MUDr. Robert Zajíček

Pracoviště vedoucího práce:

Klinika popáleninové medicíny 3. lékařské fakulty

UK

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Datum a rok obhajoby:

7. června 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 10. května 2010

David Pintar

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval MUDr. Robertu Zajíčkovi za množství času stráveného nad jednotlivými kroky v průběhu přípravy této práce, za podrobné připomínky, za poskytnuté studijní materiály, a především za vstřícnost a podporu.

Obsah

ÚVOD	7
1. STEVEN-JOHNSONŮV SYNDROM A TOXICKÁ EPIDERMÁLNÍ NEKROLÝZA	9
1.1 ÚVOD.....	9
1.2 HISTORIE A KLASIFIKACE TEN	10
1.3 ETIOLOGIE	12
1.4 IMUNOPATOLOGIE.....	13
1.5 KLINICKÉ RYSY	15
1.6 KOMPLIKACE A DLOUHODOBÉ NÁSLEDKY.....	16
1.7 TERAPIE	17
1.7.1 OBECNÁ OPATŘENÍ.....	17
1.7.2 OŠETŘOVÁNÍ POSTIŽENÝCH PLOCH.....	18
1.7.3 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA.....	20
1.7.4 PLASMAFERÉZA	21
1.7.5 INTRAVENÓZNÍ IMUNOGLOBULINY (IVIG) ...	21
1.8 ZÁVĚR.....	22
2. STAFYLOKOKOVÝ SYNDROM OPAŘENÉ KŮŽE	22
2.1 ÚVOD.....	22
2.2 PATOFYZIOLOGIE	23
2.3 KLINICKÉ RYSY.....	25
2.4 TERAPIE	26
2.5 ZÁVĚR.....	27
3. KLINICKÁ STUDIE	28
3.1 PACIENTI S DIAGNÓZOU TEN A SJS.....	28
3.1.1 CHARAKTERISTIKA SOUBORU	28
3.1.2 DÉLKA HOSPITALIZACE	29
3.1.3 MORTALITA.....	30
3.1.4 ETIOLOGIE	30

3.1.5 ROZSAH KOŽNÍHO POSTIŽENÍ	31
3.1.6 POSTIŽENÍ SLIZNIC	32
3.1.7 VÝZNAMNÉ KOMORBIDITY	33
3.1.8 PODÁVÁNÍ KORTIKOSTEROIDŮ	34
3.1.9 DOBA OD PRVNÍCH SYMPTOMŮ DO PŘÍJMU NA KPM FNKV	35
3.2 <i>PACIENTI S DIAGNÓZOU SSSS</i>	36
4. VÝSLEDKY A DISKUZE.....	37
5. ZÁVĚR.....	39
SOUHRN	40
SUMMARY	41
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	42
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	43
TABULKOVÁ PŘÍLOHA.....	44

Úvod

Netermické ztráty kožního krytu představují skupinu onemocnění, pro kterou je charakteristické různě extenzivní poškození kůže, které vzniklo jiným než termickým způsobem. Do této kategorie spadá mnoho jednotek; během přípravy této práce jsem se zaměřil na ty, se kterými bylo možné nejčastěji se setkat na KPM FNKV.

Jedna z nejčastějších diagnóz v období let 1998 – 2008 byla traumatická avulze kůže, dále pak ztráty kůže u bércového vředu, dekubitálního vředu, varixů dolních končetin a onkologických novotvarů postihujících kožní povrch. Všechny tyto jednotky ovšem představují jen lokální ztráty kožního povrchu, nepřesahující několik procent a pacienti byli hospitalizováni v popáleninovém centru především proto, že zde bylo možné zajistit optimální terapii o postižené plochy.

V této práci jsme se rozhodli věnovat především skupině onemocnění s exfoliativní ztrátou kožního krytu. Tato onemocnění jsou totiž spojena s podstatně větší ztrátou kožního povrchu, nesou vyšší rizika morbidit a mortality. Komplikace spojené s těmito chorobami, jako je infekce rány, sepse a rozvrat elektrolytového hospodářství, jsou podobné těm, které vidáme u pacientů s rozsáhlými popáleninami. Popáleninová centra poskytují odbornou péči všem pacientům s rozsáhlými ztrátami kůže, pacienti z takového přístupu profitují, což se odráží v nižším výskytu komplikací a nižší morbiditě a mortalitě.

Následující kapitoly se zabývají problematikou Steven-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy (Lyellův syndrom) a stafylokokového syndromu opařené kůže. Tyto jednotky patří mezi těžké exfoliativní poruchy kůže a sliznic.

Závěrečná kapitola je věnována retrospektivní klinické studii. Jejím cílem bylo zhodnotit pacienty v období let 1998-2008, kteří byli přijati na KPM FNKV s puchýřnatou netermickou ztrátou kožního krytu.

Cílem práce je zhodnocení a interpretace epidemiologických dat u pacientů přijatých v letech 1998-2008 na KPM FNKV s diagnózou toxická epidermální nekrolýza a stafylokokový syndrom opařené kůže.

1. Steven-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza

1.1 Úvod

Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) jsou velmi vzácné, ale život ohrožující poruchy kožního krytu způsobené nejčastěji léčivý. Původně byly tyto dvě jednotky považovány za samostatné choroby, ale dnes se o nich uvažuje jako o variantách stejného patologického procesu a liší se od sebe pouze stupněm poškození.

Většina případů se zdá být spojená s idiosynkratickou reakcí na léčiva. Mezi nejčastěji způsobující léky patří: antibiotika (sulfonamidy, β -laktamy, tetracykliny a chinolony), antiepileptika (phenytoin, phenobarbital, carbamazepin), antivirotika, nesteroidní antirevmatika.

TEN se považuje za manifestaci dysregulované imunitní reakce namířené proti epiteliálním buňkám. Během první fáze TEN je aktivována apoptóza keratinocytů. V průběhu TEN se zapojují i cytotoxické T-buňky, které produkují perforiny a granzymy.

Kožní změny ústí v akutní makulární erythematózní vyrážku s tvorbou puchýřů a velmi rychle se rozvíjí pozitivní Nikolského příznak. Epidermis se lamelovitě odlučuje od dermis.

Klíčovým krokem v léčbě TEN je přijetí do popáleninového centra, uložení pacienta do vzdušného lůžka a okamžité vysazení podezřelého léčiva. První kroky v léčbě vedou k náhradě tekutin a elektrolytů a topickém ošetření postižených kožních ploch.

Používání kortikosteroidů bylo opuštěno, role imunosupresiv není jasně definována a není považována za

standardní. Infliximab, monoklonální protilátka proti TNF, bývá podáván pacientům s příznivými výsledky. Plasmaferéza během léčby TEN vede ke zlepšení klinického stavu a vysokému procentu přežití. Použití intravenózních imunoglobulinů snižuje mortalitu, morbiditu a může zlepšit klinický stav pacientů, nicméně názory na jeho používání zůstávají kontroverzní.

1.2 Historie a klasifikace TEN

SJS a TEN jsou těžké projevy přecitlivělosti na léčiva, charakterizované malou incidencí, ale vysokou mortalitou. Původně byly popisovány jako odlišné jednotky, ale dnes jsou považovány za varianty stejného patologického procesu a odlišují se jen rozsahem poškození kožního krytu.

V roce 1922 dva američtí lékaři, Stevens a Johnson, popsali dva případy nové eruptivní horečky sdružené se stomatitidou, ophtalmií a disseminovanými červenavými kožními makulami a nekrotickými terčiky u dětí.

Termín toxická epidermální nekrolýza byl poprvé použit skotským dermatologem Alanem Lyellem v roce 1956, který tak označil vzácnou, život ohrožující mukokutánní poruchu charakterizovanou erytémem, nekrózou a rozsáhlým, velmi rychle se rozvíjejícím odlučováním epidermis.

SJS a TEN byly dlouho považovány za část spektra nemocí společně s erythema multiforme. Erythema multiforme (EM) je obvykle mírná relabující erupce, nečastěji spojená s rekurentní HSV infekcí. Onemocnění je charakterizováno postižením především trupu, dlaně i dorsa rukou, předloktí a často je přítomno i postižení sliznic. Multiformní terč tvoří papula s erytematózním lemem, uprostřed bývá puchýřek.

Podobnosti a rozdíly mezi EM, SJS a TEN byly probírány po několik dekád. Doposud v této věci nepanuje všeobecná shoda, ale podstatné rozdíly v léčbě, prognóze a také etiologii vedou k závěrům, že erythema multiforme, se svým minimálním postižením sliznic a omezeným postižením kůže, by mělo být počítáno jako odlišná jednotka.

Obecnou shodou se vytvořila klinická kritéria pro definici SJS-TEN: SJS reprezentuje případy s postižením menším než 10% celkového kožního povrchu (TBSA), TEN představuje případy s postižením více než 30% TBSA; hodnoty mezi tím jsou označovány jako SJS-TEN překrývání.

V USA v roce 1990 vytvořili Chan a kolektiv další kritéria k odlišení klinických projevů a rozdílů mezi SJS a TEN. Doporučili, že SJS by měl být definován pěti parametry: (i) zahrnutí alespoň dvou sliznic, (ii) přítomnost okrouhlých lézí, (iii) horečka, (iv) kožní biopsie shodná s nálezem u EM, (v) kožní ztráta více než 20% TBSA. TEN byla definována těmito parametry: (i) zahrnutí alespoň dvou sliznic, (ii) ztráta splývavých ploch epidermis, zanechávající obnaženou dermis, (iii) horečka, (iv) eroze na více než 20% TBSA, (v) kožní biopsie shodná s obrazem TEN.

V Evropě je TEN klasifikována, pokud je přítomno postižení více než 30% TBSA s kožními eflorescencemi, nebo bez se současnou ztrátou epidermis více než 10%. Pokud je postiženo méně než 10% TBSA, odpovídá to diagnóze SJS. Hodnoty mezi 10% a 30% jsou označovány jako SJS-TEN překrývání. Ve Velké Británii jsou ovšem pacienti se SJS, u kterých se rozvine pozitivní Nikolského příznak (separace epidermis jemným laterálním tlakem na kožní povrch), klasifikováni jako probíhající TEN.

Ze studií o incidenci SJS a TEN vyplývá, že se jedná o vzácné choroby s 1-7,1 (SJS) a 0,4-1,4 (TEN) případů na milion obyvatel za rok v populaci. Ženy jsou postiženy častěji než muži v poměru 1,5:1, onemocnění se vyskytuje bez etnické preference. Incidence vzrůstá s věkem a současně s expozicí léčivem také proto, že dospělí mohou být metabolicky více náchylní k takové reakci na léčivo než děti. Incidence TEN se zvyšuje v HIV-pozitivní populaci na 1 případ na tisíc za rok.

Další důležitý rozdíl mezi SJS a TEN je ukazatel mortality: u SJS mezi 1% a 5%, zatímco u TEN od 25% k 50%.

Prognóza se dá stanovit jen velmi nesnadno. Vyšší věk, signifikantní komorbidity a velký rozsah postižení kožního povrchu korelují s horší prognózou.

Bastuji a kolektiv vytvořili v roce 2000 specifickou škálu tíže nemoci (SCORTEN), která je užitečná při předvídání mortality u TEN pacientů. SCORTEN vyhodnocuje sedm nezávislých rizikových faktorů (věk > 40 let, postižení TBSA > 10%, sérová hladina urey > 10 mmol/l, glykémie > 14 mmol/l, hladina bikarbonátu < 20 mmol/l, tepová frekvence > 120/min, přítomnost malignity). Každému faktoru je přidělen jeden bod při pozitivitě, nula při negativitě. Součet představuje výsledné skóre. Nejlepší korelace s očekávanou prognózou byla pozorována u výsledku testu provedeného třetí den od propuknutí nemoci. Skóre 0-1 je spojeno s očekávanou mortalitou 3,2%, skóre 2 má mortalitu až 12,2%, skóre 3 až 35,3%, skóre 4 až 58,3%. Předpokládaná mortalita u skóre 5 a více je 90%.

1.3 Etiologie

Většina případů se zdá být spojena s idiosynkratickou reakcí na léčiva. Je známo více než 220 léčiv, které mohou způsobit SJS a TEN, ale pouze několik skupin patří k nejčastějším:

- (1) různé skupiny antibiotik, jako β -laktamy, tetracykliny, chinolony a sulfonamidy (zvláště trimethoprim/sulfamethoxazol – Biseptol)
- (2) antikonvulziva, jako phenytoin, phenobarbital a carbamazepin
- (3) nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, jako nevirapin
- (4) přímo působící antivirotika, jako abacavir
- (5) nesteroidní antirevmatika, především oxikamy
- (6) antiuratika, zvláště allopurinol
- (7) antiepileptika, zvláště lamotrigin

Korelace mezi TEN a podáváním léčiva je založena na rozpoznání příznaků, které se obvykle projevují za 1-3 týdny po podání podezřelého léčiva. Neexistují žádné spolehlivé testy, které by přesvědčivě potvrdily spojitost mezi jednotlivými případy a specifickým léčivem, proto je možné hovořit u většiny případů pouze o podezření.

1.4 Imunopatologie

Během TEN dochází vlivem podávaného léčiva ke spuštění masivní smrti keratinocytů a slizničních epiteliálních buněk; panuje proto všeobecná shoda považovat tento fenomén za manifestaci dysregulované imunitní reakce namířené proti epiteliálním buňkám.

Většina studií se zabývá rolí T-buněk, ale nyní se zjišťuje, že v patogenetickém rozvoji TEN hrají důležitou roli i monocyty,

makrofágy a keratinocyty buď přímo, nebo prostřednictvím cytokinů.

Analýza tekutiny z puchýřů ukazuje vysoký počet lymfocytů s převahou CD8+ T-buněk společně s vysokými hladinami IL-2 receptoru, což je ukazatel jejich aktivace.

Časná biopsie kůže pacientů s TEN ukazuje infiltráty, typicky paucicelulární, složené především z CD4+ T-buněk v dermis a CD8+ T-buněk podél dermoepidermálního spojení a v epidermis. Jak onemocnění progreduje, zapojují se monocyty a makrofágy.

Při pozorování v elektronickém mikroskopu se rané fáze TEN demonstrují typickými morfologickými změnami buněk, které zahájily apoptózu. DNA analýza ukazuje fragmentaci na 200 párů bazí, což také odpovídá programované buněčné smrti. Další známkou je zvýšená exprese různých proapoptotických signálů v průběhu TEN: receptory Fas-FasL, které zprostředkovávají přenos signálu do cytoplasmy; TNF- α , uvolňovaný monocyty-makrofágy, a za některých okolností i keratinocyty; protein granzym B, sekretovaný aktivovanými cytotoxickými buňkami.

FasL a TNF účinkují přes receptory smrti na povrchu buňky, které mají transmembránovou doménu a jsou aktivovány navázáním tří molekul. Tím se intracelulárně aktivuje kaspázová kaskáda, vedoucí k programované smrti buňky.

Cytotoxicita T-buněk je zprostředkována cestou perforinu-granzymu. Cytotoxické T-buňky uvolní do prostoru mezi svou membránou a cílovou buňkou tyto dva proteiny. Monomer perforin polymerizuje na membráně cílové buňky a tím do ní vytváří póry. Granzym B vstupuje do buňky dvěma způsoby: skrze perforinem vytvořené póry, nebo navázáním na receptory manóza-6-fosfátu, která je následně endocytózou vpravena do

buňky. Tato zjištění poskytují další vodítka, jak navrhnout terapeutickou intervenci.

1.5 Klinické rysy

TEN začíná prodromální fází (48-72h), kdy se objevuje horečka, bolest v krku, kašel, zvracení, průjem, myalgie, letargie a malátnost; příznaky napodobují infekci horních cest dýchacích. Systémová toxicita, i když velmi variabilní, se projeví progresí do akutní fáze perzistentní horečky vedoucí k hypoalbuminémii, leukopenii s deplecí granulocytů, anémií a také disseminované intravaskulární koagulace.

Kožní nález ústí v akutní makulární vyrážku s puchýři tvaru okrouhlých terčů s temně červeným středem a světle červeným okolím. U těchto lézí se rychle rozvíjí Nikolského příznak (separace epidermis způsobená lehkým laterálním tlakem na kožní povrch). Následně se začínají separovat velké plochy epidermis od dermis a celkové poškození může být velmi rozsáhlé. Není výjimečná 100% ztráta kožního krytu během 24 hodin.

Kožní léze mohou převládat na plochách vystavených slunečnímu záření a často začínají symetricky na trupu, proximálních partiích horních končetin, na tváři a šíří se na krk. Dolní končetiny a distální partie horních končetin zůstávají relativně ušetřeny, vyjma dlaní a plosek nohou.

Postižení slizničního povrchu je časté a může zahrnovat dutinu ústní, horní cesty dýchací, vulvovaginální krajinu, oblast předkožky a žaludu, řitní kanál. Zánět sliznic může předcházet kožní léze o několik dní. Krajina očního okolí bývá rovněž postižena, častá je purulentní conjunctivitida s výslednou tvorbou pseudomembrán a synechií.

Protrahovaná sepse je nejčastější příčinou úmrtí pacientů s TEN, obvykle je způsobena kmeny *Staphylococcus aureus* nebo *Pseudomonas aeruginosa*.

Diferenciální diagnóza zahrnuje: erythema multiforme, lupus erythematosus, lineární IgA dermatóza, stafylokokový syndrom opařené kůže, pemphigus vulgaris, reakce hostitele proti štěpu a termické či chemické poškození kůže.

Diagnóza TEN je hlavně klinická, ale má být histologicky potvrzena dvěma biopsiemi kůže v plné tloušťce. Jeden biopsický vzorek slouží ke zhotovení zmrazeného řezu, druhý se fixuje formalínem a odešle se k rutinnímu vyšetření. Biopsie musí být odebrány z rozhraní intaktní epidermis, obklopující bulózní léze, protože obraz nekrózy epidermis je klíčový při vyslovení definitivní diagnózy.

1.6 Komplikace a dlouhodobé následky

Po odeznění akutního období se mohou ne nijak vzácně objevit následky kožní a oční. Kožní následky mohou být ojediněle spojeny s patologickým jizvením, může přetrvávat dyschromie a dystrofie nehtů, ale tyto následky zřídka působí pacientům podstatné problémy.

U postižení očního okolí se doporučuje časná konzultace oftalmologa. Pokud totiž nejsou léze ošetřeny včas a adekvátně, rezultují v entropium, symblepharon a synechie. Až 40% pacientů, kteří přežijí TEN, má reziduální léze, které mohou způsobit slepotu.

Ačkoliv jsou pozdní komplikace častější u pacientů s těžkým postižením oka, mohou se též rozvinout u pacientů bez iniciálních očních symptomů.

Jsou popisovány vzácné případy jizvení sliznice dutiny ústní a jazyka, které vedly k ankyloglossii, což je komplikace, která vyžaduje chirurgickou intervenci.

1.7 Terapie

Ideální lékařské vedení léčby SJS a TEN by mělo být multidisciplinární a vyžaduje včasnou diagnózu a vysazení podezřelého/způsobujícího léčiva, podpůrnou léčbu a specifickou terapii.

1.7.1 Obecná opatření

Kvůli rozsáhlým ztrátám kožního krytu s následnými ztrátami vody, elektrolytů a proteinů jsou TEN pacienti podobní popáleným pacientům. Centra popáleninové medicíny jsou označována jako nejvhodnější pracoviště pro léčbu TEN pacientů, protože nabízí možnost izolace, patřičného ošetřování postižených ploch, stálý zdravotnický dohled a využití technologicky pokročilých zařízení, jako jsou vzdušná lůžka. Data z retrospektivních studií naznačují, že včasné přijetí do centra popáleninové medicíny snižuje riziko infekce spojené s mortalitou a rovněž délku hospitalizace.

Po vysazení léčiv podezřelých ze vzniku TEN je třeba v první řadě zahájit tekutinovou a elektrolytovou náhradu, regulovat acidobazickou a metabolickou rovnováhu, kontrolovat hladinu sérových proteinů, hladinu glykémie a přistoupit k topickému ošetření postižených kožních ploch.

Intravenózní náhrada tekutin by měla být započata použitím krystaloidních roztoků. Většina autorů používá k výpočtu množství tekutin Parklandskou formuli a podává Ringerův roztok jako u popálených pacientů. Někteří autoři ale

tvrdí, že tekutinová náhrada nemusí být tak agresivní jako u popálenin stejného rozsahu, protože množství exudace tekutin ranou plochou se liší, chybí fenomén úniku do třetího prostoru a nemění se vaskulární permeabilita.

Totální parenterální výživa by měla být zahájena u pacientů neschopných přijímat per os, jinak se dává přednost výživě enterální. Tvorba puchýřků a ulcerace v dutině ústní a orofaryngu může působit obtíže během příjmu potravy, pití a při zavádění enterální sondy.

TEN pacienti představují několik obtíží z nutričního hlediska. Mají vyšší potřebu dusíkatých látek a příjmu energie kvůli ztrátám exsudací z rány a kvůli hypermetabolické odpovědi spojené s TEN a sepsí. Stejně jako u popálenin mají nutriční požadavky spojitost s rozsahem postižené plochy.

Jako u každého kriticky nemocného pacienta nesmí být opomenuta role analgesie, profylaxe hluboké žilní trombózy a erozivního vředu žaludku, prevence proleženin a infekce. Každodenní rehabilitace k zachování mobility končetin je rovněž důležitá.

Jakákoli antibiotická terapie by měla být zahájena pouze u pozitivní kultivace se známou citlivostí, případně když jsou patrné klinické a laboratorní známky zánětu. Neexistují důkazy o prospěšnosti profylaxe širokospektrými antibiotiky.

1.7.2 Ošetřování postižených ploch

Topická péče o rány představuje základní faktor v léčbě tohoto syndromu s následky ovlivňujícími morbiditu a mortalitu.

Někteří autoři navrhují léčit rány konzervativním přístupem, evakuovat puchýře a nahradit odloučenou epidermis; jiní léčí agresivním operačním snesením postižených ploch.

V obou případech je nutné chránit obnaženou dermis některým ze způsobů krytí rány.

Ideální obvaz rány musí chránit, udržovat fyziologické podmínky pro re-epitelizaci a dovolovat neomezené pohyby; musí být permeabilní pro vodní páry, aby nedošlo k maceraci; musí být netoxický, nepřilnavý, pohodlný, jednoduše použitelný; a měl by být za přijatelnou cenu.

Mezi prostředky, které jsou topicky používány k prevenci infekce rané plochy, je silver-sulfadiazinový krém jedním z nejpoužívanějších, ale může být použit pouze u pacientů, u kterých nemáme anamnézu předchozí hypersenzitivity na sulfonamidy. Někteří autoři však odrazují od používání produktů obsahující sulfonamidy kvůli riziku systémové senzitivace a leukopenie, navíc vyžadují časté bolestivé převazy a mohou způsobit další kožní ztrátu v místě aplikace.

Biologické materiály se ukázaly být efektivní, ale jsou hůře dostupné (kadaverózní alografty, xenografty, kultivované lidské keratinocyty či autologní kožní štěpy) a navíc kadaverózní alografty mohou vystavit pacienta infekčním nemocem.

Těmto nevýhodám se dá vyvarovat užíváním syntetických kožních náhrad, například Biobrane™, který má semisyntetický původ s denaturovaným bovinním kolagenem. Výhody syntetických náhrad může zahrnují redukci bolesti, omezení proteinových ztrát a zánětu, rychlejší re-epitelizaci a časnější a rychlejší mobilizaci.

Jedním z posledních pokroků v obvazových materiálech je uvedení obvazů s nanokrystalickým stříbrem (AQUACEL Ag™), které kombinuje antimikrobiální a protizánětlivé účinky. Tento typ obvazu nemusí být sejmuto, dokud není epitelizace kompletní. Ukázalo se, že používání takovýchto obvazů je cenově příznivé,

redukuje infekci rány, snižuje nutnost převazů a stupně bolestivosti.

1.7.3 Farmakologická léčba

Panuje všeobecná shoda, že v první linii cílené terapie je nutné vysadit podeželé léčivo. Mnoho let bylo toto jediným uznaným způsobem, jak redukovat mortalitu. V literatuře jsou popisovány mnohé způsoby adjuvantní terapie: systémově podávané kortikosteroidy, imunosupresiva (cyklofosfamid, cyklosporin), protilátky proti TNF- α , plasmaferéza a intravenózní imunoglobuliny.

Role imunitního systému v patofyziologie TEN vedla mnohé k podávání látek ovlivňujících imunitní systém. Léčba kortikosteroidy byla po mnoho let tou nejoblíbenější. Dnes, kvůli nedostatku systematických studií, je jejich prospěšnost velmi kontroverzní: někteří autoři popisují dobré výsledky, jiní zaznamenali horší se výsledky, zatímco třetí skupina nenašla žádné zlepšení ve smyslu redukce mortality. V současné době není takovýto způsob léčby doporučován, zejména kvůli zvýšenému riziku infekce. Kromě toho je profylaktická role kortikosteroidů popřena faktem, že TEN se může také vyskytnout u pacientů, kteří užívají kortikosteroidy z jiných příčin.

Cyklofosfamid a cyklosporin byly použity v ojedinělých případech či v nekontrolovaných studiích. Navzdory částečnému úspěchu není jejich prospěšnost jasně stanovena a imunosupresiva nejsou považovány za standardní léčbu TEN.

Hypotézy zahrnující roli TNF v imunopatologii TEN vedly některé lékaře k prosazování léčby pomocí protilátek proti TNF- α (infliximab), které už byly s úspěchem použity v terapii některých závažných dermatologických onemocnění.

1.7.4 Plasmaferéza

Plasmaferéza je považována za léčebnou techniku dramaticky zlepšující průběh onemocnění zprostředkované protilátkami a stavy spojené s tvorbou imunokomplexů. V literatuře je plasmaferéza popisována jako prostředek, vedoucí k jistému úspěchu u léčby TEN, kdy dochází ke zlepšení klinického stavu a vysokému procentu přežití. Nicméně stále zůstává nejasné, zda přínos této léčby spočívá v odstranění léčiva způsobujícího TEN, či v odstranění mediátorů zánětu. Na druhou stranu zůstává nesporné, že tato metoda je velmi drahá a její účinnost u některých pacientů jen velmi omezená.

1.7.5 Intravenózní imunoglobuliny (IVIG)

Použití lidských intravenózních imunoglobulinů je nejnovější terapeutickou metodou v přístupu k pacientům s TEN. Principem je blokáda receptoru CD95 na povrchu buňky, který spouští apoptózu keratinocyty.

Před použitím IVIG by mělo být zváženo několik faktorů. Zaprvé, některé preparáty obsahují sacharózu, což může v dávkách doporučených k léčbě TEN způsobit akutní renální selhání. Zadruhé, IVIG představují podstatnou koloidní dávku, takže by měla být monitorována tekutinová rovnováha pacienta, aby nedošlo k objemovému přetížení. Zatřetí, IVIG mohou být spojeny s častějším výskytem tromboembolických příhod, takže u pacientů s anamnézou hluboké žilní trombózy a plicní embolie by měly být podávány s maximální opatrností.

Ačkoliv dávkování IVIG je stále nejasné, různí autoři popisují dobré výsledky ve smyslu snížení morbidit a mortality a

ve zlepšení klinického stavu. IVIG nicméně nechrání proti vzniku očních komplikací.

1.8 Závěr

I po 80 letech od prvních popsanych případů představuje SJS a TEN velkou výzvu pro vědce a klinické pracovníky. Přestože znalosti o imunopatologických mechanismech narůstají, jedinou nezpochybnitelnou evidence-based terapií zůstává okamžité vysazení kauzativního léčiva a obecná péče o pacienta jako o pacienta s popáleninami. Nejefektivnější strategií v péči o kriticky nemocného pacienta s TEN je včasné rozpoznání nemoci a odeslání do centra popáleninové medicíny.

Ve velké multicentrické srovnávací studii pacientů s TEN, léčených v popáleninových centrech a na jiných jednotkách, se ukázalo, že popáleninová centra více používají enterální nutriční, méně systémové kortikosteroidy a empirická antibiotika, a poskytují kvalifikovanější intenzivní péči o rány, což vede k lepším výsledkům. Opožděný překlad pacientů s TEN na popáleninovou jednotku je spojen se zvýšenou mortalitou.

2. Stafylokokový syndrom opařené kůže

2.1 Úvod

Mezi poruchy kožního krytu se řadí i stafylokokový syndrom opařené kůže (SSSS), který je způsoben některými kmeny *Staphylococcus aureus* schopné produkovat exfoliatin. Jedná se o syndrom akutní exfoliace kůže, typicky následující erythematozní cellulitidu. Závažnost SSSS kolísá od několika puchýřů na straně infekce, až po těžkou exfoliaci postihující celý povrch těla.

SSSS je onemocnění typické pro dětský věk, většina dětí je mladších pěti let. U dospělých je tento syndrom velice vzácný, jedná se pak většinou o pacienty s imunodeficitem nebo renální insuficiencí.

Onemocnění začíná akutně horečkou, neklidem, zánětem spojivek, kašlem a rýmou. Následují kožní projevy – erytém na obličeji, kolem nosu a úst, ve flexurách, hlavně v tříslech s dalším šířením po celém těle. Kůže je napjatá, zarudlá a má vzhled smirkového papíru (v této fázi se exantém téměř neliší od spály). V další fázi (za jeden až dva dny) dochází k tvorbě bul a generalizované exfoliaci, je pozitivní Nikolského příznak. Spodina lézí je zarudlá, mokvavá, bolestivá jako u popálenin 2. stupně. Postižení sliznic je minimální – zpravidla jen konjunktivitida a cirkumorální erytém.

Pro úspěšnou léčbu SSSS je důležitá včasná diagnostika a protistafylokoková antibiotická terapie. Nezbytná je tekutinová resuscitace, analgosedace, zajištění adekvátní nutrice a přísně aseptické ošetřování dítěte. Podávání kortikoidů celkově i lokálně je u SSSS kontraindikováno. U rozsáhlého postižení kožního krytu je indikována léčba na popáleninové jednotce. K hojení dochází během jednoho až dvou týdnů, v nekomplikovaných případech bez jizvení.

Prognóza onemocnění je u dětí dobrá, mortalita nízká (pohybuje se mezi jedním až pěti procenty) na rozdíl od dospělých, kde je udávána mortalita až 40% v závislosti na základním onemocnění.

2.2 Patofyziologie

SSSS je způsoben exfoliativním toxinem, který je produkován přibližně 5% *Staphylococcus aureus*. Jak se syndrom rozvíjí,

objevuje se iniciální infekce, nejčastěji v dutině ústní, nosní, v krku, i kolem pupeční jizvy. Epidermolytické toxiny způsobují červenavou kožní vyrážku a separaci epidermis pod vrstvou stratum granulosum. Tvoří se puchýře a nastává deskvamace velkých částí pokožky. Rozlišují se dvě formy SSSS: lokalizovaná forma, kde nacházíme pouze nesouvislé postižení kožního povrchu, a generalizovaná forma, která postihuje rozsáhlé plochy vzdálené od strany infekce.

Byly izolovány a popsány dva exfoliativní toxiny (endotoxin A, endotoxin B), ale přesný mechanismus, kterým působí exfoliaci, byl až donedávna neznámý. Toxiny působí jako proteázy, enzymy, které se zaměřují na protein desmoglein-1 (DG-1). Desmoglein patří do skupiny kadherinů, jeho funkce spočívá ve vytváření mezibuněčného spojení. Jde o transmembránový glykoprotein, který je součástí desmozomu u epiteliálních buněk. Relativní množství DG-1 v kůži závisí na věku a může částečně vysvětlit zvýšenou frekvenci SSSS u dětí mladších pěti let. Předpokládá se, že nezralost renálních funkcí přispívá ke snížení eliminace cirkulujících exotoxinů, což potencuje rozsah onemocnění.

Snížená frekvence SSSS u dospělých se vysvětluje přítomností specifických protilátek proti endotoxinům a lepší renální eliminací toxinů.

SSSS se odlišuje od impetigo bullosa. Ačkoliv obě jednotky jsou způsobeny stafylokokovými exfoliativními endotoxiny, u impetigo bullosa je výskyt těchto toxinů omezen na oblast infekce a z materiálu odebraného z puchýřů je možné vykultivovat bakterie. U SSSS se exfoliativní toxiny šíří hematogenní cestou z lokálního zdroje a působí v distálních partiích.

SSSS je nutné odlišit také od toxické epidermální nekrolýzy (TEN). U SSSS je místo odlučování pokožky lokalizováno intraepidermálně, narozdíl od TEN, kde se epidermis odlučuje v celé vrstvě, na úrovni bazální membrány.

2.3 Kličké rysy

SSSS se manifestuje jako červenavá kožní vyrážka, následovaná difuzní epidermální exfoliací. Prodromy zahrnují lokální infekce kůže, nosu, úst, krku, pupeční jizvy, nebo gastrointestinálního traktu. Infekce často nebývá rozpoznána před rozvojem SSSS.

Z celkových příznaků bývá častá celková slabost, horečka, zvýšená iritabilita, pocit napětí kůže.

Během fyzikálního vyšetření nalézáme zvýšenou teplotu, ačkoli někteří pacienti mohou být afebrilní, citlivost kůže na pohmat a difuzní erythematózní vyrážku.

Postižení pokožky často začíná centrálně, kůže dostává vzhled smirkového papíru a postupně se vrásčí, zvláště výrazně v flexurách končetin. V další fázi (za jeden až dva dny) dochází k tvorbě puchýřů, které jsou měkké a splasklé, s neostrými okraji. Nikolského příznak bývá pozitivní. Odlupování epidermis může být nesouvislé, ostrůvkovité, ale také souvislé, v cárech. Spodina lézí je zarudlá, mokvavá, bolestivá jako u popálenin 2. stupně. Postižení sliznic je minimální – zpravidla jen konjunktivitida a cirkumorální erytém.

V laboratorním nálezu nacházíme leukocytózu, ačkoliv často je počet bílých krvinek normální. Sedimentace erytrocytů bývá pravidelně zvýšená. Je nutné sledovat hladiny elektrolytů v séru, zvláště u případů zahrnujících velké ztráty kožního povrchu, kde dochází ke ztrátám tekutin a dehydrataci.

K dispozici jsou testy PCR k detekci toxinu, které mohou potvrdit diagnózu v případě nejistot, zda se jedná o SJS, či TEN. Kultivace biologického materiálu, odebraného z puchýřů, je negativní, nejedná-li se o sekundární superinfekci. Výsledky hemokultury jsou u dětí obvykle negativní, u dospělých naopak pozitivní. Stafylokokovou infekci můžeme potvrdit pozitivní kultivací ze vzdáleného ložiska lokální infekce; nutné je vyšetřit zároveň i citlivost na běžná antibiotika.

Ze zobrazovacích vyšetření by měl být proveden skiagram hrudníku k vyloučení pneumonie jako fokálního zdroje infekce.

Kožní biopsie ukáže obraz separace epidermis v úrovni stratum granulosum. Infiltráty zánětlivých buněk nebývají typicky přítomny, narozdíl od pacientů s TEN. Rovněž v imunofluorescenčním vyšetření nejsou přítomny protilátky, jak je tomu u pacientů s pemphigus foliaceus.

2.4 Terapie

Ideální lékařské vedení léčby SSSS by mělo být multidisciplinární a vyžaduje včasnou diagnózu a protistafylokokovou antibiotickou terapii, přísně aseptické ošetřování postižených ploch, podpůrnou léčbu a specifickou terapii.

V přednemocniční fázi je terapie omezena na antipyretickou léčbu a náhradu tekutin intravenózními roztoky během transportu do léčebného zařízení. Nejdůležitější je rozpoznání exfoliativní poruchy kůže a diagnostika SSSS.

Jakmile je určena diagnóza SSSS, terapie spočívá v podpůrné léčbě a eradikaci primárního ložiska infekce. Nutná je tekutinová rehydratace a topické ošetření postižených ploch, které je podobné péči o pacienty s povrchními popáleninami.

V závislosti na rozsahu postižené plochy je vhodné umístit pacienty do centra popáleninové medicíny.

Protistafylokoková antibiotika jsou klíčová v přístupu k pacientům s SSSS. Většina kmenů, způsobujících SSSS, produkuje penicilinázy a jsou tak rezistentní na penicilin. Měla by se rovněž uvážit epidemiologická situace vzrůstající komunitně získané infekce *S. aureus*, rezistentních na methicilin a oxacilin (MRSA). Nejčastěji bývá indikován vankomycin.

Podávání kortikosteroidů celkově i lokálně je kontraindikováno, protože mohou zhoršit klinický stav.

Komplikace SSSS mohou zahrnovat následující: dehydratace, šok, hypotermie, generalizovaná bakteriémie a/nebo sepse, lokální či vzdálené šíření primární infekce, sekundární superinfekce, jizevnaté hojení.

Prognóza SSSS u dětí je výborná, kompletní re-epitalizace nastává do deseti dnů, bez významného jizvení. Prognóza u dospělých závisí na stavu imunitního systému, rychlosti zahájení správné léčby, výskytem komplikací a šířením infekce.

2.5 Závěr

Diferenciální diagnóza mezi SSSS a jinými dermatologickými onemocněními, jako je TEN a pemphigus v raných fázích nemoci, může být nesnadné. Je nutné vytvořit včasnou a správnou diagnózu, konzultovat specialistu a dle rozsahu postižení kožního krytu zvážit odeslání pacienta do centra popáleninové medicíny.

3. Klinická studie

V období jedenácti let (1998-2008) bylo na Klinice popáleninové medicíny Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (KPM FNKV) hospitalizováno 26 pacientů, jež utrpěli exfoliativní ztrátu kožního krytu. U 22 pacientů z tohoto celkového počtu se jednalo o diagnózu toxická epidermální nekrolýza, 4 pacienti byli hospitalizováni s diagnózou stafylokokový syndrom opařené kůže. V této části jsou zpracovány a prezentovány údaje, se kterými jsme se setkali při prostudování zdravotnické dokumentace uložené v archivu Kliniky popáleninové medicíny 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze.

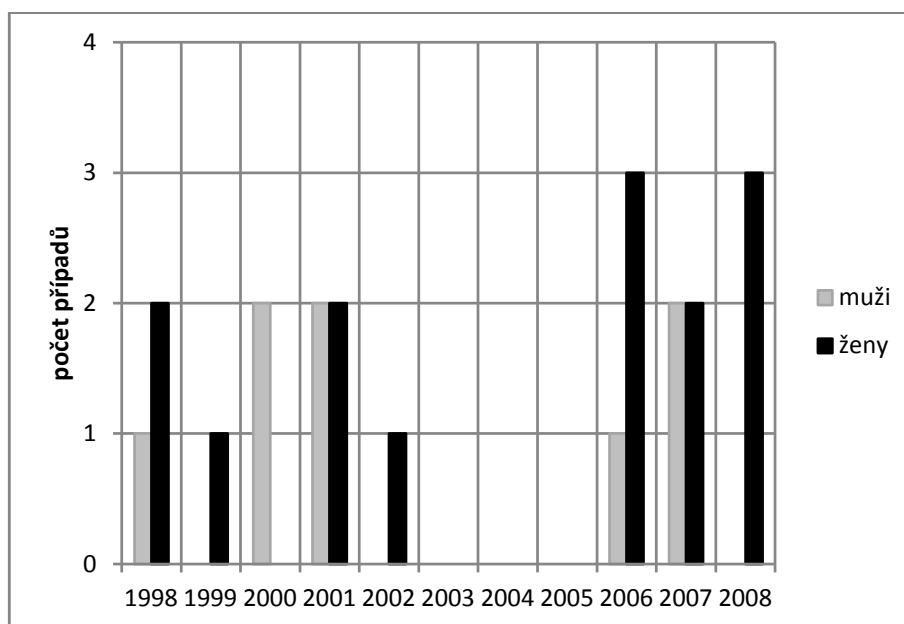
3.1 Pacienti s diagnózou TEN a SJS

V této skupině bylo v uvedeném období hospitalizováno 22 pacientů. Při studiu chorobopisů jsme se zaměřili na tyto údaje: pohlaví; věk; délka hospitalizace; příčina, která vyvolala TEN; celkový rozsah postižení kožního povrchu; postižení sliznic; prognosticky významné komorbidity; použití kortikosteroidů v terapii před příjmem na KPM FNKV; doba od prvních symptomů TEN po příjem na KPM FNKV, úmrtí.

3.1.1 Charakteristika souboru

Z celkového počtu 22 pacientů s TEN bylo 8 mužů (36,4%) a 14 žen (63,6%), vzájemný poměr muži:ženy byl tedy 1:1,5. Průměrný věk pacientů byl 48,4 let, 19 pacientů (86,4%) bylo starších 15 let, 3 pacienti (13,6%) byli v rozmezí 0-15 let.

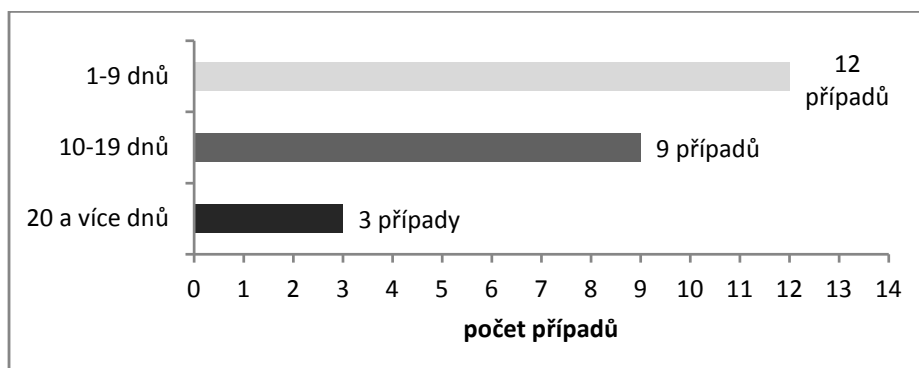
Pacienti hospitalizovaní na KPM FNKV v letech 1998 – 2008 (počet případů/rok) (graf č. 1)



3.1.2 Délka hospitalizace

Průměrná délka hospitalizace na KPM FNKV byla 12,9 dnů; po ukončení hospitalizace bylo 13 pacientů (59,1%) propuštěno do domácího léčení a 2 pacienti (9,1%) byli přeloženi na jiná oddělení (dermatovenerologická a 2. interní klinika FNKV).

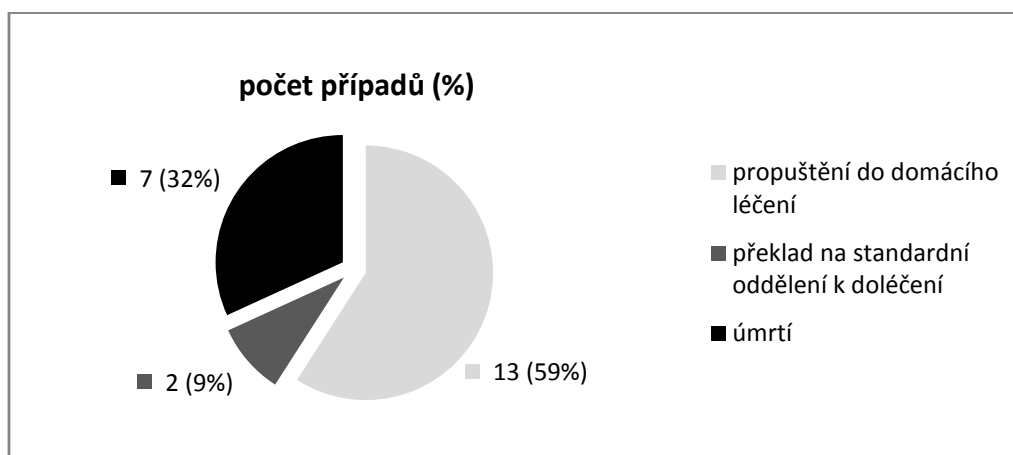
Počet případů v kategoriích dle délky hospitalizace (graf č. 2)



3.1.3 Mortalita

Během hospitalizace došlo k úmrtí u 7 pacientů (31,8%). Průměrný věk pacienta, u kterého došlo k úmrtí, byl 64,1 let.

Ukončení hospitalizace (graf č. 3)



3.1.4 Etiologie

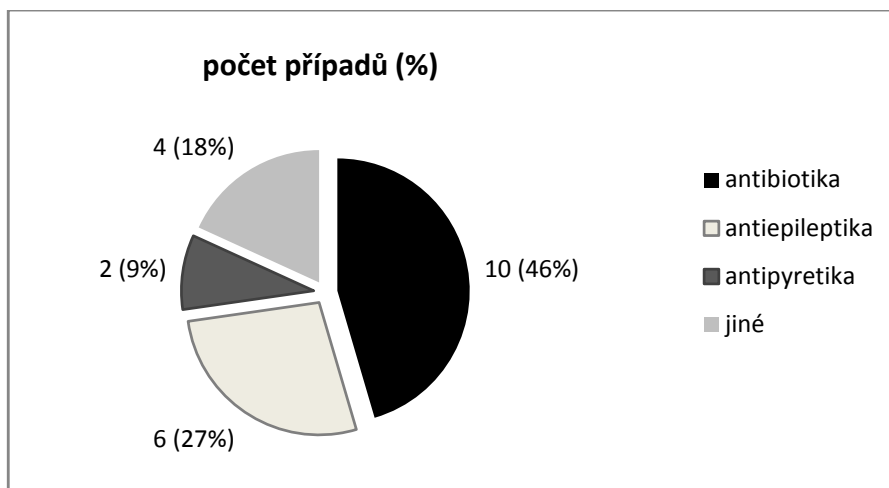
Nejčastější příčinou, která vyvolala TEN, byla antibiotická terapie, a to u 10 pacientů (45,5%). Penicilinová antibiotika byla příčinou u 4 pacientů; trimethoprim/sulfamethoxazol (firemní přípravek Biseptol) vyvolal TEN rovněž u 4 pacientů; zbylí 2 pacienti dostali TEN po podání cefalosporinů.

Nasazení antiepileptické léčby vyvolalo TEN u 6 pacientů (27,3%). Nejčastěji způsobujícím léčivem byl lamotrigin použitý u 4 pacientů; zbylé dva případy nastaly po podání carbamazepinu, či phenytoinu.

Další léčiva, která způsobila TEN, byla zastoupena raritně: antipyretikum Acylpyrin vyvolalo TEN u 2 pacientů (9,1%); kortikosteroid Diprophos u 1 pacienta (4,5%); roztok extraktu alergenů Pangramin u 1 pacienta; u 1 pacienta došlo k rozvoji TEN po užívání přípravku Preventan Junior.

Příčina vzniku TEN u 1 pacienta byla akutní fáze hematologického maligního onemocnění; tento případ byl v uvedeném souboru jediný, při kterém nedošlo k rozvoji TEN po podání léčiva, ale paraneoplasticky.

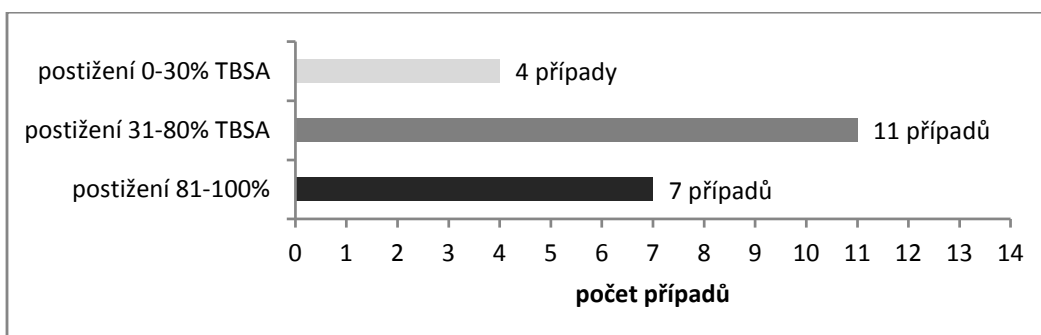
Příčina vzniku TEN (graf č. 4)



3.1.5 Rozsah kožního postižení

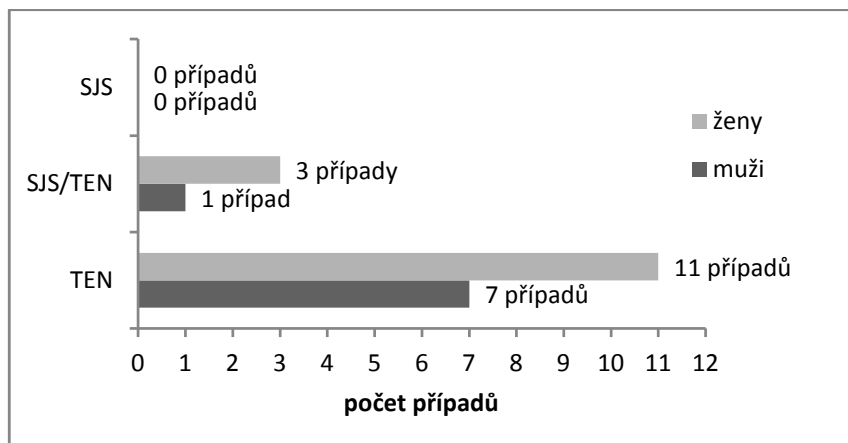
Celkový rozsah postižení kožního povrchu (TBSA) byl dalším sledovaným faktorem. Průměrné postižení TBSA se rovnalo 63,1% ve sledovaném souboru. Pacienti, u kterých došlo k úmrtí, měli průměrné postižení TBSA v rozsahu 67,3%. Dle rozsahu postižení jsme pacienty rozdělili do tří kategorií.

Počet případů v jednotlivých kategoriích dle rozsahu kožního postižení (graf č. 5)



Rozsah postižení TBSA je jedním z kritérií pro odlišování SJS a TEN. Dle evropské klasifikace bylo v našem souboru 18 pacientů s TEN a 4 pacienti se SJS-TEN překrýváním.

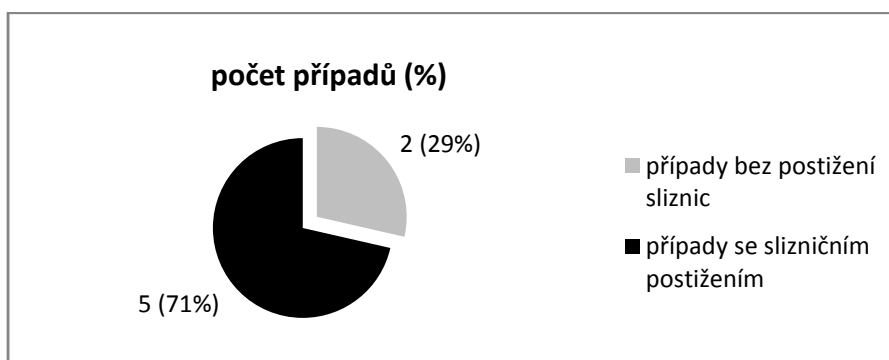
Klasifikace pacientů na jednotlivé formy (graf č. 6)



3.1.6 Postižení sliznic

Významným faktorem ovlivňujícím morbiditu, mortalitu i dlouhodobé komplikace je současné postižení slizničního povrchu. Ve sledovaném souboru byl tento faktor pozitivní u 15 pacientů (68,2%). Pacienti, u kterých došlo k úmrtí, měli současné postižení sliznic v 71,4%.

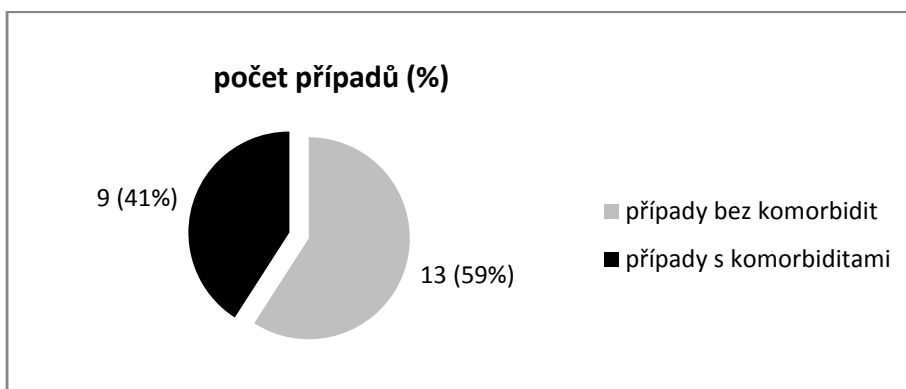
Výskyt současného postižení sliznic u případů, u kterých došlo k úmrtí (graf č. 7)



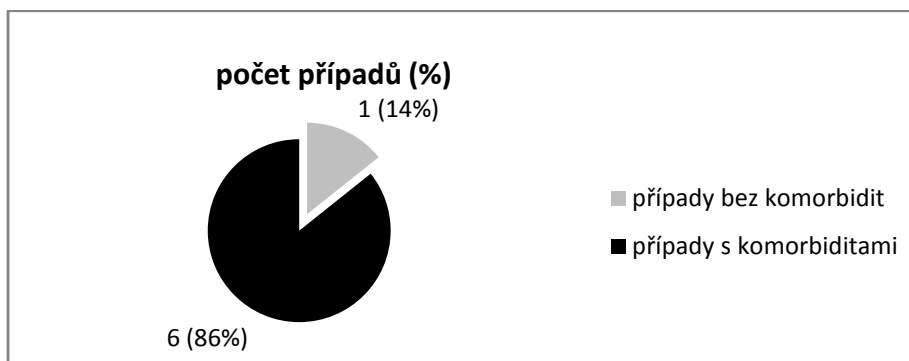
3.1.7 Významné komorbidity

Sledovali jsme i prognosticky významné komorbidity, které pacient měl před začátkem i v průběhu TEN. Mezi významné komorbidity, které se vyskytly v našem souboru, jsme počítali ischemickou chorobu srdeční, stav po cévní mozkové příhodě, probíhající maligní onemocnění, akutní i chronické selhání jater a ledvin. Ve sledovaném souboru mělo komorbidity 9 pacientů (40,9%). Pacienti, u kterých došlo k úmrtí, měli prognosticky významné komorbidity v 85,7%.

Výskyt významných komorbidit u všech případů (graf č. 8)



Výskyt významných komorbidit u případů, u kterých došlo k úmrtí (graf č. 9)

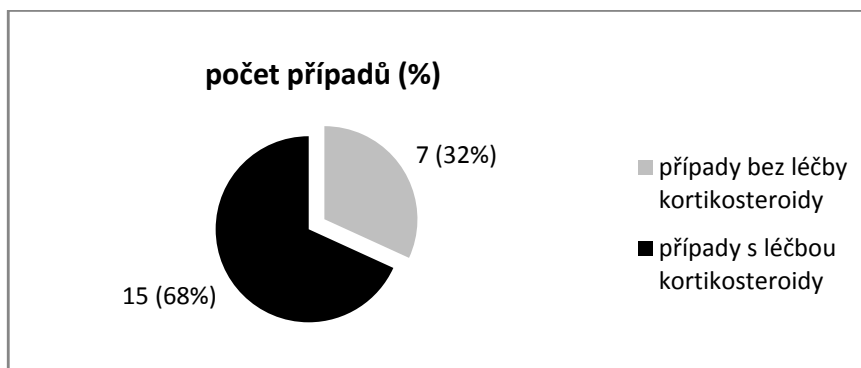


3.1.8 Podávání kortikosteroidů

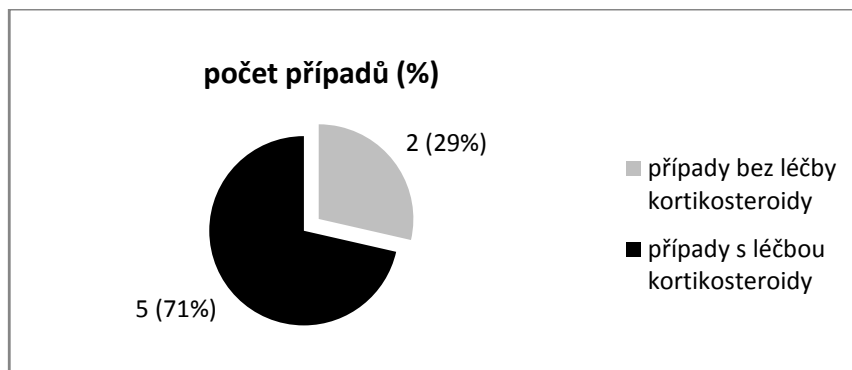
Používání kortikosteroidů v léčbě TEN není doporučováno, neboť dochází vlivem imunosuprese k zvýšené četnosti infekčních komplikací a prodloužení délky hospitalizace. Systémová léčba kortikosteroidy byla po mnoho let tou nejoblíbenější, proto nás zajímalo, jak často měli pacienti kortikosteroidní terapii před příjmem na KPM FNKV nasazenou.

Ve sledovaném souboru byly kortikosteroidy podávány 15 pacientům (68,2%). U pacientů kdy došlo k úmrtí, byly kortikosteroidy podávány v 5 případech (71,4%).

Podávání kortikosteroidů v předchozí terapii u všech případů (graf č. 10)



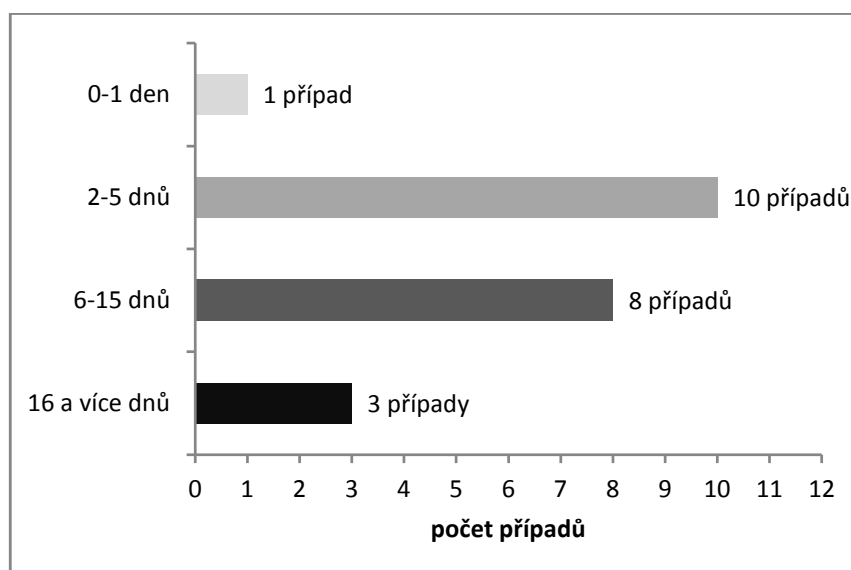
Podávání kortikosteroidů v předchozí terapii u případů, u kterých došlo k úmrtí (graf č. 11)



3.1.9 Doba od prvních symptomů do příjmu na KPM FNKV

Ve sledované skupině byla průměrná doba od prvních symptomů po příjem na KPM FNKV 9,6 dní. Pacienti u kterých došlo k úmrtí, měli toto období dlouhé 17,7 dnů.

Průměrná doba od prvních symptomů do příjmu na KPM FNKV (graf č. 12)



3.2 Pacienti s diagnózou SSSS

V této skupině byli v letech 1998-2008 hospitalizováni 4 pacienti, z toho 3 chlapci a 1 dívka. Protože tato skupina je příliš malá na epidemiologickou studii, je možné konstatovat pouze několik faktů.

Jednalo se o pacienty, jejichž věk nepřekročil 4 roky, průměrný věk byl 2,0 let, jde tedy o dětskou formu SSSS. Ta má dobrou prognózu a malý počet komplikací, jak se ukázalo i na tomto souboru. Všichni čtyři dětské pacienti byli po nasazení protistafylokokové antibiotické terapie, kdy došlo ke zhojení kožních lézí spontánní re-epitelizací, propuštění do domácího léčení v dobrém stavu. Průměrná doba hospitalizace trvala 11,3 dnů, průměrný rozsah postižení TBSA byl 60,8%. Ve všech případech byla pozitivní kultivace *Staphylococcus aureus* 2. fágové skupiny z biologického materiálu získaného z postižených ploch a stanovena produkce toxinu exfoliatinu. Postižení slizničního povrchu nebylo zaznamenáno u jediného případu, stejně tak nebyly ani jednou přítomny prognosticky významné komorbidity v době nemoci. Průměrná období od prvních symptomů do příjmu na KPM FNKV trvalo 3,3 dnů. V jednom případě byly na předchozím pracovišti podávány kortikosteroidy.

Stafylokokový syndrom opařené kůže je velmi vzácné onemocnění, které má při včasné diagnostice a správné léčbě dobrou prognózu s minimální mortalitou a dlouhodobými komplikacemi. Ačkoliv byl sledovaný soubor příliš malý, data, která jsme získali, odpovídají epidemiologickým datům z velkých klinických studií prováděných v jiných částech světa.

4. Výsledky a diskuze

TEN je onemocnění, jehož závažnost roste s vyšším věkem, rozsahem postižení kožního povrchu, zahrnutím sliznic a významnými komorbiditami. SJS je lehčí forma s rozsahem postižení TBSA do 10%, proto je většina těchto pacientů úspěšně léčena na jiných odděleních. Studie případů exfoliativních poruch kůže, kterou jsme provedli na KPM FNKV za období let 1998-2008, zahrnuje závažnější případy.

V našem souboru 22 pacientů hospitalizovaných na KPM FNKV s exfoliativní ztrátou kůže, byly 4 případy SJS/TEN překrývání a 18 případů TEN. Bylo zde silnější zastoupení žen oproti mužům v poměru 1,5:1, což odpovídá literárním údajům. Průměrný věk pacientů byl 48,4 let, průměrná délka hospitalizace trvala 12,9 dní. Mortalita onemocnění byla 32%, pohybovala se v rozmezí uváděném v jiných studiích. Nejčastější vyvolávající příčina onemocnění byla podání antibiotických, či antiepileptických léčiv. Průměrný rozsah postižení kožního povrchu byl 67,3% TBSA, současné postižení sliznic se vyskytovalo v 68,2%. Prognosticky významné komorbidity mělo 40,9% případů. Průměrná doba od prvních příznaků nemoci k příjmu na specializované pracoviště byla 9,6 dnů. Kortikosteroidy v terapii před příjmem na KPM FNKV podávalo 68,2% pracovišť. Ve skupině pacientů, u kterých došlo k úmrtí, byl vyšší průměrný věk pacientů, častější výskyt současných komorbidit a překlad na KPM FNKV z jiných oddělení probíhal s větší časovou prodlevou.

SSSS je onemocnění natolik vzácné, že v uvedeném období byli hospitalizováni pouze 4 pacienti s dětskou formou SSSS, jejich průměrný věk byl 2,0 roků. Průměrná délka hospitalizace

byla 11,3 dnů, průměrný rozsah kožního postižení byl 60,8% TBSA. Průměrná doba od prvních příznaků nemoci k příjmu na specializované pracoviště byla 3,3 dnů. U všech případů došlo k rychlému zhojení postižených ploch a propuštění v dobrém stavu.

Možnosti primární prevence ve skupině exfoliativních ztrát kožního krytu jsou velmi omezené, u SSSS je nutné aktivně vyhledávat a léčit asymptomatické nosiče, zvláště v dětských kojeneckých ústavech, kde hrozí hromadné vzplanutí nemoci u dětí.

Sekundární prevence je mimořádně důležitá zejména z hlediska snižování morbidit a mortalit. Léčba na specializovaném pracovišti, nejlépe v popáleninových centrech, optimální vedení terapie a péče o postižené plochy jsou klíčové v přístupu k takovýmto pacientům.

Dle výsledků klinické studie probíhá v našich podmínkách transport pacienta na specializované pracoviště s časovou prodlevou a podávání kortikosteroidů na předchozích pracovištích je časté. Pacienti s TEN bývají delší dobu neúspěšně léčeni na jiných odděleních, často dostávají v terapii systémové kortikosteroidy a péče o postižené plochy bývá nedostatečná. Tato skutečnost svědčí o potřebě širší edukace odborné veřejnosti, především lékařských pracovníků, kteří se s TEN mohou častěji setkávat (dermatovenerologie, infekční lékařství a pediatrie), o nových přístupech k léčbě u pacientů s podezřením na SJS/TEN.

5. Závěr

Toxická epidermální nekrolýza a stafylokokový syndrom opařené kůže patří mezi onemocnění s rozsáhlou ztrátou kožního krytu. V úspěšné léčbě je rozhodující včasná diagnostika, překlad popáleninového centra, optimální terapie o postižené plochy a mezioborová spolupráce. Není doporučováno podávat kortikosteroidy systémově ani topicky, stejně jako se nedoporučuje podávat u TEN profylaktickou antibiotickou léčbu. Nadějným léčebným postupem u TEN je podávání intravenózních imunoglobulinů v jedné dávce, což je možné kombinovat s plasmaferézou.

Souhrn

Exfoliativní ztráty kožního krytu jsou raritní, ale život ohrožující onemocnění, mezi které patří toxická epidermální nekrolýza a stafylokokový syndrom opařené kůže. Je nutné na ně myslet a při podezření včas zajistit transport na specializované pracoviště, nejlépe na popáleninovou jednotku. Úroveň péče a účinnost léčby na popáleninové jednotce prokazatelně snižuje morbiditu a mortalitu těchto onemocnění.

Dle výsledků klinické studie probíhá v našich podmínkách transport pacienta na specializované pracoviště s časovou prodlevou a podávání kortikosteroidů na předchozích pracovištích je časté. Pacienti s TEN bývají delší dobu neúspěšně léčeni na jiných odděleních, často dostávají v terapii systémové kortikosteroidy a péče o postižené plochy bývá nedostatečná. Tato skutečnost svědčí o potřebě širší edukace odborné veřejnosti, především lékařských pracovníků, kteří se s TEN mohou častěji setkávat (dermatovenerologie, infekční lékařství a pediatrie), o nových přístupech k léčbě u pacientů s podezřením na SJS/TEN.

Summary

Exfoliative losses of the skin are rare, but potentially lethal disorders that includes toxic epidermal necrolysis and staphylococcal scalded skin syndrome. They should be considered in a differential diagnosis and a quick transfer to the burn center is essential. The level of care and the effectiveness of the treatment at the burn unit significantly decreases the morbidity and mortality of these diseases.

A transport of the patient proceeds with a time delay and the usage of the systemic corticosteroids at the previous hospital unit is frequent, according to the results of our clinical study. TEN patients are often unsuccessfully treated at the different units, mostly at the dermatological clinics and the infection diseases clinics, where the treatment of the involved skin surface is insufficient and corticosteroids are often administered. This evidence indicates that there is a requisiteness of an wider education intended for the medical public, especially for the medical members who may have a greater probability of encountering TEN patients.

Seznam použité literatury

FAGAN, S. et. al. Exfoliative and necrotizing diseases of the skin, In HERNDON, D. *Total Burn Care*, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007, pp 554-563

ENDORF, F. a CANCIO, L. a GIBRAN, N. Toxicol Epidermal Necrolysis Clinical Guidelines, *Journal of Burn Care & Research*, September/October 2008, vol. 29, iss. 5, pp 706-712.

LISSIA, M. et. al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease), *Burns*, 2009, vol. 36, iss. 2, pp 152-163

BROŽ, L. a KRIPNER, J. a KUBOK, R. Opařené dítě a stafylokokový syndrom opařené kůže, *Medical Tribune*, únor 2009, roč. V, č. 4, s. 17-18

RANDALL, W. a PAUL, R. *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* [online]. 4.5.2010 [cit. 2010-05-16]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/788199-overview>

Seznam použitých zkratek

KPM FNKV	Klinika popáleninové medicíny Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
SJS	Steven-Johnsonův syndrom
TEN	toxická epidermální nekrolýza
EM	erythema multiforme
TBSA	celková velikost kožního povrchu (total body surface area)
IVIG	intravenózní imunoglobuliny
DG-1	desmoglein-1
MRSA	methicillin-rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>

Tabulková příloha

V následujících tabulkách je uveden přehled studia kazuistik jednotlivých pacientů hospitalizovaných s diagnózou toxická epidermální nekrolýza na Klinice popáleninové medicíny Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v období jedenácti let (1998 až 2008).

Tabulka č. 1

číslo chorobopisu/ rok	délka hospitalizace (počet dnů)	muž	žena	věk (léta)	0- 15 let	>15 let	etiologie (léčivo)
33/98	8	x		20		x	penicilin
547/98	4		x	74		x	biseptol
641/98	5		x	63		x	biseptol
72/99	16		x	16		x	acylpyrin
21/00	3	x		36		x	acylpyrin
114/00	11	x		45		x	amoksiklav
105/01	15	x		79		x	augmentin
238/01	3	x		45		x	cefotaxim
348/01	7		x	83		x	biseptol
475/01	12		x	5		x	phenytoin
285/02	30		x	20		x	lamictal
173/06	10		x	15	x		timonil
364/06	3		x	99		x	biseptol
604/06	31		x	29		x	lamictal
650/06	7	x		9	x		preventan
50/07	6		x	75		x	paraneoplasticky
141/07	8	x		13	x		pangramin
450/07	4	x		95		x	diprophos
595/07	12		x	32		x	lamictal
284/08	16		x	81		x	axetine
414/08	3		x	34		x	amoksiklav
522/08	71		x	96		x	epiral

Tabulka č. 2

číslo chorobopisu/ rok	rozsah postižení kožního povrchu (TBSA)	současné postižení slizničního povrchu	prognosticky významné komorbity	kortikosteroidy v předchozí terapii	doba od prvních symptomů k příjmu na KPM (počet dnů)	úmrť
33/98	80%			x	6	
547/98	34%	x	x	x	17	x
641/98	70%	x			9	
72/99	25%	x		x	4	
21/00	100%	x		x	52	x
114/00	80%	x	x	x	6	x
105/01	25%		x		20	x
238/01	90%		x		4	x
348/01	40%		x		6	
475/01	54%			x	1	
285/02	60%	x		x	5	
173/06	100%	x		x	14	
364/06	30%	x	x		5	
604/06	90%	x			3	
650/06	50%	x			5	
50/07	100%	x	x	x	3	x
141/07	100%	x		x	4	
450/07	42%	x	x	x	7	x
595/07	50%	x		x	7	
284/08	20%		x	x	5	
414/08	48%			x	10	
522/08	100%	x		x	3	