

Medical sciences (2019) 1-7



Overview of the treatment of toxic epidermal necrolysis

*Agnė Alseikaitė*¹

¹*Lithuanian university of health sciences, faculty of Medicine*

Background. Toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe mucocutaneous adverse reactions, most commonly triggered by medications, characterized by fever and extensive necrosis and detachment of the epidermis. TEN is the most severe involving greater than 30% of the total body surface area (TBSA). Management of these patients usually benefits from a large multidisciplinary team for both wound and medical management. Treatment of these patients varies between centers and physicians and there is lack of a standardized treatment protocol in the medical literature. **Aim:** to select and analyse expert-developed and universally accepted guidelines for the treatment of TEN and to determine the most effective methods for the treatment of TEN. **Material and the methods:** a review of the literature was conducted using the electronic medical database "PubMed" (MEDLINE), selecting publications which contains expert recommendations on the treatment of TEN. Combination of the key terms “*toxic epidermal necrolysis*”, “*TEN*”; “*treatment*” and “*guidelines*” was used. **Conclusion:** Due to the rarity of this condition and huge variety in treatment modalities used it is difficult to back them with evidence. By reviewing the literature and undertaking this study, was created treatment recommendations by a multidisciplinary team.

Keys: toxic epidermal necrolysis; treatment; skin disease.

Toksinės epidermio nekrolizės gydymo apžvalga

Agnė Alseikaitė¹

¹Lithuanian university of health sciences, faculty of Medicine

Satrauka

Toksinė epidermio nekrolizė (TEN) yra sunki, odos ir gleivinės nepageidaujama reakcija, dažniausiai sukelta vaistų, pasireiškianti karščiavimu, odos nekroze bei epidermio atsiskuoksnivimu. TEN apima daugiau kaip 30% viso kūno paviršiaus ploto. Šių pacientų gydymas paprastai reikalauja multidisciplininės gydytojų komandos žaizdų priežiūrai bei mediciniam gydymui. Šių pacientų gydymas įvairiuose medicinos centruose skiriasi, o literatūroje vis dar trūksta standartizuoto gydymo protokolo. **Tikslas:** atrinkti ir išanalizuoti ekspertų sudarytas ir visuotinai pripažintas TEN gydymo rekomendacijas ir jomis remiantis nustatyti gydymo metodus. **Metodai:** atlikta literatūros apžvalga, naudojantis „PubMed“ (MEDLINE), atrenkant publikacijas kuriose pateikiamos ekspertų sutarimu sudarytos TEN gydymo rekomendacijos. Paieškai pasirinktos šių raktinių žodžių kombinacijas anglų kalba: „toxic epidermal necrolysis“, „TEN“; „treatment“ ir „guidelines“. **Išvados:** Dėl šios ligos retumo, atlikta mažai tyrimų, galinčių sudaryti tikslų gydymo protokolą su užtikrinančiais įrodymais, todėl kiekvienoje šalyje, medicinos centruose, šios ligos gydymas skirtingai. Atlikus šį tyrimą, sudarytos gydymo rekomendacijos multidisciplininei gydytojų komandai, remiantis įvairių ekspertų gairėmis.

Raktažodžiai: Toksinė epidermio nekrolizė; gydymas; odos liga.

Įvadas

Toksinė epidermio nekrolizė (TEN) yra sunki odos reakcija į vaistus ar jų metabolitus, turinčius daugiasisteminių poveikį. Mirtingumas siekia maždaug 30%, dažnis 1-2 atvejai/1 milijonui. [1,2]. Patogenezė nėra iki galo išaiškinta, tačiau siejama su sutrikusiu imuniniu atsaku, dėl kurio keratinocitai apoptozės būdu sukelia tikrosios odos ir epidermio atsiskyrimą. Susidaro bulos (pūslės) pripildytos skysčiu. Tokia reakcija gali įvykti visose amžiaus grupėse, tačiau rizika didėja esant imunosupresinei būklei (ŽIV, piktybinės

ligos) [3,4]. TEN yra sunkiausia padidėjusio odos jautrumo grupės liga, kuri apima daugiau nei 30% viso kūno paviršiaus ploto. Rekomenduojama, kad pacientai sergantys TEN, būtų gydomi pagrindiniuose nudegimų centruose, palaikant gyvybiškai svarbias organų funkcijas, teikiant specializuotą žaizdų perrišimą bei užtikrinant infekcijų prevenciją ir epidermio regeneraciją[5]. Šių pacientų gydyme dalyvauja įvairių specialybių gydytojai, slaugės, dietologai bei fizioterapeutai [6].

Rizikos veiksniai

Dažniausi nustatyti rizikos veiksniai tai vaistai (antikvulsantai, sulfonamido antibiotikai, alopurinolis, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, nevirapinas, trimetoprimas-sulfametoksazolas). Remiantis Euro-SCAR studijomis 2008m. labai didelė rizika vartojant šiuos vaistus – Nevirapinas, Lamotriginas, Karbamazepinas, Fenitoinas, Fenobarbitalis, sulfasalazinas, alopurinolis. Mažos rizikos vaista: Sertalinas, makrolidai, chinolonai, cefalosporinai, aminopenicilinai [7].

Klinikinis pasireiškimas

Kliniškai ligos prodrome kūno odoje atsiranda skausmingos makulopapulinės egzantemos, kurios tampa melsvai raudonos, susilieja tarpusavyje, atsiranda bliūkštančios pūslės apjuostos makuline eritema, kol galiausiai išsivysto epidermio nekrozė, sukianti didelį epidermio ploto atsisluoksniavimą. Pažeidimai paprastai pasižymi tipine išvaizda. Pažeidžiamos akių junginės, burnos ertmės, virškinamojo trakto, trachėjos, bronchų, šlaplės, makšties gleivinės. Nustatomas teigiamas Nikolskio simptomas [8]. Erozinės gleivinės aprašytos 97%, kur burnos gleivinės pažeidimas pasireiškia kiekviename atvejuje, akys $\frac{3}{4}$ ir lytiniai organai daugiau kaip 50% atvejų. Dažniausia mirties priežastis – infekcija. Kiti atvejai – plaučių embolija, kvėpavimo nepakankamumas, gastrointestinalinis kraujavimas, širdies ar inkstų nepakankamumas [4].

Pradiniai veiksmai priešūroje

1. Užtikrinama, kad bet kokie vaistai, sukėlę TEN būtų kuo greičiau nutraukiami, ypač antibiotikai ir antikvulsantai. Dažniausi vaistai, sukiantys epidermio nekrolizę : Alopurinolis, Karbamazepinas, fluorochinolonai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), trimetoprimas-sulfametoksazolas (TMP-SMX), sulfasalaznas, nevirapinas, fenitoinas, lamotriginas [7].
 2. Pacientas perkeliamas į nudegimų skyrių. Būtina pirminė konsultacija nudegimų skyriaus gydytojų, dermatologų. Jei diagnozė patvirtinta – oftalmologo konsultacija, įtariant akių pažeidimus [13].
 3. Diagnozės patvirtinimui/patikslinimui: imama prakalo biopsija nepažeisto epidermio, šalia pūslės, vietoje. Išsiaiškinama ligonio medicininė istorija, vartojami vaistai, galimai sukėlę TEN [11].
 4. Per 24 valandas nuo stacionarizavimo, pagal SCORTEN skalę (2 lent.), įvertinama galima mirtingumo tikimybė (3 lent.). Toliau skaičiavimas atliekamas 5 pirmas hospitalizavimo dienas [9].
 5. Vertinamas KD, AKS kas 15-30 min.
 6. Tyrimai : BKT, glikemija, glikolizuotas Hb, K, Na, kreatinas, AST, ALT; CRB; ENG, šlapimo tyrimas, EKG [11].
- Gydymo pasirinkimai skiriasi tarp medicinos centrų bei pačių gydytojų, tačiau paprastai visi pacientai aprūpinami reikiamu skysčių ir elektrolitų balansu, užtikrinama kvėpavimo funkcija, mityba, stebimi dėl galimos infekcijos bei kontroliuojamas skausmas. Naudojami tik reikalingiausi kateteriai ar kitos intervencijos

priemonės, stengiantis sumažinti infekcijos riziką [10].

Nepriklausomas prognostinis faktorius		Balas
Amžius	>40 metų	1
Supiktybėjimai (vėžys, hematologinės ligos)	Taip	1
Pažeistas kūno paviršiaus plotas	>10%	1
Tachikardija	>120k/min	1
Serumo šlapalas	>10mmol/l	1
Serumo gliukozė	>14mmol/l	1
Serumo bikarbonatai	>20mmol/l	1
SCORTEN	Galima balų suma	0-7

2 lentelė. SCORTEN skalė

SCORTEN balas	Nuspėjamas mirtingumas procentais
0	1%
1	4%
2	12%
3	35%
4	58%
5	85%
6	95%
7	99%

3 lentelė. Nuspėjamas mirtingumas % pagal SCORTEN balus

Skysčių palaikymas ir atstatymas

Vidutinis apskaičiuotas skysčių kiekis, reikalingas sergančiajam TEN, yra 3714 ml. Nėra jokios koreliacijos tarp laiko nuo simptomų pradžios, hospitalizavimo ir skysčių atstatymo. Kai TEN apima 15-30% viso kūno paviršiaus ploto (VKPP) skysčių kiekis apskaičiuojamas pagal *Parklando formulę*:

Ringeris 2ml x % VKPP x svoris(kg)

Per pirmas 8h sulašinama pusė apskaičiuoto skysčių kiekio. Stebimas išskiriamo šlapimo kiekis, pagal tai koreguojamas infuzijos titras. Jeigu išskiriamo šlapimo kiekis < 0.5 ml/kg/val, padidinama 30%, jei > 1 ml/kg/val, sumažinama 30%. Kai TEN apima daugiau kaip >30% VKPP, skysčių kiekis apskaičiuojamas pagal *Labs-West Penn formulę*:

Šviežiai šaldyta plazma (75ml)x svoris(kg)/24.

Skysčių kiekis apskaičiuojamas pagal :
Ringerio laktatas 83ml/val x 48val. Infuzijos

greitis – per pirmas 8h pusė reikiamo kiekio vėliau pagal išskiriamo šlapimo kiekį, kaip ir minėta anksčiau[11].

Medikamentai

Sisteminiai kortikosteroidai jau nuo senų laikų laikomi pirmos eilės gydymo metodu, tačiau susiję su padidėjusiu mirtingumu, didesne sepsio rizika ir prailgėjusiu hospitalizavimu [7]. Dabartinėmis rekomendacijomis, steroidai turėtų būti vengtini TEN gydyme [14]. Tuo tarpu intraveniniai imunoglobulinai (IVIg) keliose studijose parodė teigiamą efektą. Atlikta meta-analizė 2007m. parodė, jog didesnės dozės IVIg padidino išgyvenamumą. Skiriant 2g/k mirtingumas tarp numatytojo (SCORTEN) ir stebimo mirtingumo sumažėjo 59% . Studijos parodė, kad ciklosporinas turi standarizuotą mirtingumo koeficientą 0,43 , lyginant su IVIg (1,43) žymiai mažesni[15]. Rekomenduojamas gydymas vaistais pateikti 3 lentelėje.

Vaisto pavadinimas	Dozė	Skyrimo laikas
Ciklosporinas	3-5 mg/kg	14-30 dienų
Intraveninis imunoglobulinas (IVIg)	1 g/kg	4 dienas
Metilprednizolonas	250mg kas 6h	3 dienas

3 lentelė. Rekomenduojami vaistai ir jų dozės sergantiesiems TEN.

Specialistų įtraukimas į komandinį darbą

Sergančiųjų TEN priežiūroje privaloma multidisciplininė komanda. Dermatologai įtraukiami 100% atvejų, nepriklausomai nuo tikslio diagnozės. Dermatologai užtikrina visų pacientų audinių biopsijos paėmimą diagnozės nustatymui. Plastinė chirurgija įtraukiami maždaug 50% atvejų žaizdų priežiūrai. Nudegimų skyrius įtraukiamas 74% atvejų, oftalmologai daugiau nei 70% [13].

Vietinis gydymas

Pašalinamas atsilupęs epidermis. Paimami pasėliai bent iš 3 skirtingų pažeidimo zonų (skiriami sisteminiai antibiotikai esant infekcijai). Reguliariai išvalomos žaizdos bei aplinkinės zonos su šiltu steriliu vandeniu, fiziologiniu tirpalu ar antimikrobiniu (pvz.: chorheksidinas 1:5000). Visas epidermis, įskaitant ir pažeistus odos plotus, ištepamas emolientais (pvz.: 50% skystu parafinu). Perrišimams naudojamos tik neprilimpančios medžiagos[11]. Pažeistoms vietoms naudojami antimikrobiniai tepalai (parenkami pagal pasėlio rezultatus), taip pat dedami sidabro turintys produktai/marlės. Ant nusilupusio odos paviršiaus dedama Kseroformo marlės, parafino tinkleliai. Kadangi pažeistos kūno vietos yra labai skausmingos, gali prireikti papildomos analgezijos atliekant žaizdų perrišimus. Pagrindiniai vaistai, naudojami analgezijai tai yra opioidai (morfinas, fentanilis, metadonas) arba adjuvantai (midazolamas, lorazepamas) [13].

Išvados

TEN yra sunkiausia padidėjusio odos jautrumo grupės liga, kuri apima daugiau nei 30% viso kūno paviršiaus ploto. Kadangi pažeidimai apima ne tik odą, tačiau ir gleivines, vidaus organus, sutrikdo jų funkcijas, paprastai šių pacientų gydymas reikalauja multidisciplininės komandos, išplėstinių tyrimų bei labai atsakingo monitoravimo, saugojant nuo infekcijos. Dėl šios ligos retumo, atlikta mažai tyrimų, galinčių sudaryti tikslų gydymo protokolą su užtikrinančiais įrodymais, todėl kiekvienoje šalyje, medicinos centruose, šios ligos gydymas skirtingai.

Literatūros šaltiniai

1. Pereira F, Mudgil A, Rosmarin D. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(February (2)):181–200.
2. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exudativum multiforme majus, Stevens–Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990–1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996;49(7):769–73.
3. Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau J-C. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Dermatol* 1992;26(4):567–74.
4. Boorboor P, Vogt PM, Bechara FG, Alkandari Q, Aust M, Gohritz A, et al. Toxic epidermal necrolysis: use of Biobrane1 for skin coverage reduces pain, improves mobilisation and decreases infection in elderly patients. *Burns* 2008;34(4):487–92.

5. Abela C, Hartman C, De Leo A, de Sica Chapman A, Shah H, Jawad M, et al. Toxic epidermal necrolysis (TEN): the Chelsea and Westminster Hospital wound management algorithm. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67(8):1026–32.
6. Wei C-Y, Ko T-M, Shen C-Y, Chen Y-T. A recent update of pharmacogenomics in drug-induced severe skin reactions. *DMPK* 2012;27(1):132–41.
7. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant N, Naidi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Investig Dermatol* 2007;128(1):35–44.
8. Thomas Harr, Lars E French. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. BioMed Central; 2010.
9. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115(2):149–53.
10. Creamer D, Walsh S, Dziewulski P, Exton L, Lee H, Dart J et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(6):1194-1227.
11. The OHIO State University Wexner Medical Center. Guidelines of Steven Johnson Syndrome (SJS) / Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) Continuum. 2017
12. Guegan, S, Bastuji-Garin, S, Poszepczynska-Guigne, E, et al Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 272.
13. Papp A, Sikora S, Evans M, Song D, Kirchhof M, Miliszewski M et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis by a multidisciplinary team. A review of literature and treatment results. *Burns*. 2018;44(4):807-815.
14. Fernando SL. The management of toxic epidermal necrolysis. *Aust J Dermatol* 2012;53(3):165–71.
15. Kirchhof M, Miliszewski M, Sikora S, Papp A, Dutz J. Retrospective review of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(5):941–7.