

Doporučené postupy pro diagnostiku a transfer pacientů s toxickou epidermální nekrolýzou do popáleninového centra

- Autor:** MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D. Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno
- Spoluautoři:** MUDr. Robert Zajíček, Ph.D. Klinika popáleninové medicíny FN Královské Vinohrady, Praha
Doc. MUDr. Leo Klein, CSc. Oddělení plastické chirurgie a léčby popálenin, Chirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové
MUDr. Monika Tokarik, Ph.D. Klinika popáleninové medicíny FN Královské Vinohrady, Praha
MUDr. Hana Klosová, Ph.D. Klinika popáleninové medicíny a rekonstrukční chirurgie FN Ostrava
Prof. MUDr. Pavel Brychta, CSc. Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno
Prim. MUDr. Zdeněk Pavlovský Ústav patologie FN Brno
MUDr. Eva Sticová, Ph.D. Ústav patologie FN Královské Vinohrady, Praha
- Gesce:** Společnost popáleninové medicíny ČLS JEP

Definice a patofyziologie: Toxická epidermální nekrolýza (TEN) je nejzávažnější onemocnění ze skupiny tzv. Burn-like syndromů. Jedná se o akutní většinou polékovou reakci, která se dominantně projevuje v oblasti kůže, ale velmi často se manifestuje také v oblasti sliznic. Za rozvoj tohoto syndromu je zodpovědná indukce apoptózy v oblasti dermo-epidermální junkce. Z patofyziologického pohledu není doposud toto onemocnění spolehlivě vysvětleno. Z dosud publikovaných dat vyplývá, že za rozvojem tohoto onemocnění stojí minimálně 3 patofyziologické dráhy. První je interakce mezi Fas-R (CD95R) a Fas-L (CD95L) keratinocytů (lymfocytů), která spouští apoptózu prostřednictvím kaspázy 8. Ve druhé patofyziologické dráze hraje důležitou roli TNF α přímo nebo prostřednictvím ICAM (intracellular adhesive molecule) a VCAM (vascular cell adhesion molecule). Třetí dráhou je přímé působení CD8+ i CD4+ lymfocytů spolu s NK buňkami na buněčnou stěnu keratinocytů prostřednictvím granzymu B, perforinu a granulysinu. Výsledkem je narušení homeostázy keratinocytů a apoptóza. Zatím ne zcela objasněná je role oxidativního a nitrosativního stresu u pacientů s TEN.

Epidemiologie: Jedná se o velmi raritní onemocnění, které má v České republice incidenci kolem 0,5-1 případů na milión obyvatel a rok. Vzhledem k absenci provádění adekvátní diagnostiky může být reálná incidence ještě nižší.

Příčina rozvoje TEN: Nejčastější příčinou rozvoje tohoto syndromu je defektní metabolizace medikamentu a kumulace toxických metabolitů. Dnes je známo na 200 léků, které mohou rozvoj TEN iniciovat. Mezi nejrizikovější skupiny léků patří antibiotika a chemoterapeutika (biseptol, aminopeniciliny), dále antikonvulziva (karbamazepin, lamotrigin, fenytoin) dále paracetamol a nesteroidní antiflogistika aj. V literatuře se udává, že asi u 10 % případů není nalezena asociace mezi užitím medikamentu a rozvojem tohoto onemocnění. V těchto případech je velmi důležité pátrat pro virových onemocněních, zejména HSV-1 nebo HIV.

Rizikové faktory určující prognózu pacientů s TEN: Nejdůležitější rizikové faktory jsou shrnuty do dodnes nejpoužívanějšímu schématu určenému pro skórování SCORTEN.

Určení rozsahu kožní exfoliace: Pro určení rozsahu kožní exfoliace platí totožná pravidla jako je tomu v případě určení rozsahu popálení.

Klinická manifestace: Onemocnění se projevuje dominantně v oblasti kůže, minimální rozsah exfoliace nutný pro diagnózu TEN je 30 % TBSA (total body surface area). Pacienti s rozsahem kožní exfoliace menším než 30 % TBSA nespĺňujú základní kritérium pro diagnózu L512 dle MKN, tedy TEN! Pro diagnostiku a diferenciální diagnostiku je také důležitá velmi častá přítomnost postižení sliznic (dýchací cesty, trávicí trakt, urogenitální oblast). Precizní diagnostika je krucíálním bodem v rámci dalšího transferu pacientů a také v samotném terapeutickém přístupu. TEN je indikací ke specializované léčbě v popáleninovém centru.

Doporučení pro transfer a směřování pacientů s netermální ztrátou kožního krytu

- 1. Každý pacient před transferem do popáleninového centra musí mít přesně stanovenou diagnózu toxické epidermální nekrolýzy, dále pouze TEN.** Není v materiálních a personálních kapacitách popáleninových center v České republice léčit pacienty, kteří nespĺňují kritéria pro TEN.
- 2. Při odlišných diagnózách, které jsou klinicky podobné s TEN jako např. pemfigus vulgaris, bulózní pemfigoid, stafylokokový syndrom opařené kůže aj. může být popáleninové centrum kontaktováno z pohledu doporučení v lokální terapii.**
- 3. V optimálním případě je vhodné provést histopatologické vyšetření k potvrzení diagnózy TEN před samotným transferem pacienta do popáleninového centra.** Jedině histopatologické vyšetření dokáže přesně odlišit jednotlivé Burn-like syndromy mezi sebou. Pacienti, u kterých by adekvátní histopatologická diagnostika prodloužila dobu nutnou pro transfer do popáleninového centra nebo pacienti hospitalizovaní v zařízeních nedisponujících patřičným diagnostickým komplementem, mohou být transferováni, po předchozí domluvě, do popáleninového centra ČR. V tomto případě rozhodne o překladi podle momentální lůžkové kapacity popáleninové centrum.

Pro snazší komunikaci před transferem pacientů s TEN do popáleninových center uvádíme doporučení pro provedení histopatologického vyšetření k definitivní diagnostice tohoto syndromu.

- Odběr bioptického materiálu je možno realizovat excizí nebo tzv. „punch“ biopsií (pokud je odběr proveden touto metodou je minimální doporučený průměr odběrové jehly 6 mm).
- Při odběru materiálu vždy volíme oblast mezi přechodem kožního defektu a intaktní kůží (odebraný materiál by měl vždy obsahovat nekrotickou dermis – důležitý parametr v rámci diferenciální diagnostiky).
- Preferován je počet 2 odběrů bioptického materiálu u každého pacienta.
- První odběr proveden bez fixace, odeslán na zmrzlo k okamžitému zpracování a možnosti včasné interpretace. Druhý odběr poté fixován do formaldehydu a dále zpracován.
- V případě jakýchkoliv nejasností možno kontaktovat konzultační centra.
- Konzultační centra v rámci interpretace histopatologického nálezu jsou

MUDr. Eva Sticová, Ph.D.
Ústav patologie FNKV, Šrobárova 50, Praha 10, 100 34
tel: 267 163 280, 267 162 500 e-mail: eva.sticova@fnkv.cz

Prim. MUDr. Zdeněk Pavlovský
Ústav patologie FN Brno, Jihlavská 20, Brno, 625 00
tel: 532 233 435 e-mail: pavlovsky.zdenek@fnbrno.cz

- g. V případě nejasností možno doplnit klasické histopatologické vyšetření o vyšetření imunohistochemické.
4. TEN je onemocnění, které se manifestuje mnohdy velmi fulminantním průběhem. Vzhledem k tomu, že transport může trvat delší dobu, je nutné pacienta během transferu komplexně monitorovat. Transfer by měl být vždy v doprovodu lékaře! Vždy je nutno během transferu myslet na rozvoj akutní dechové nedostatečnosti, která si vyžádá zajištění dýchacích cest.
 5. Neinvasivní měření krevního tlaku je preferované v oblasti, která není postižena kožní exfoliací. I samotná insuflace tlakové manžety je pro pacienty velmi bolestivá.
 6. Pacienti s exfoliovanými plochami nedokáží adekvátně obstarávat vlastní termoregulaci. Proto je nutno na tuto skutečnost během transferu myslet a zabránit hypotermii, která může ve výsledku vést k prohloubení exfoliovaných ploch a zhoršení prognózy pacientů.
 7. **Zajištění periferních vstupů – pokud je to možné preferovány jsou oblasti bez zjevného postižení (exfoliace, erytém, buly).**
 8. U pacientů s TEN je rovněž vyšší potřeba tekutin. Určujícím faktorem pro kalkulaci potřeby tekutin je rozsah exfoliace. V literatuře se udává v průměru u pacienta s rozsahem exfoliace 50 % TBSA zhruba 3-4 litry krystaloidů za den. Preferují se iontově balancované roztoky. Role koloidů, ať již syntetických nebo přirozených, je dnes stále diskutována. V případě rozvoje hypotenze je dnes preferovanější podávání vyššího objemu krystaloidů (kontinuálně i ve formě bolusového podání) před aplikací katecholaminů. Vyšší dávky katecholaminů mohou způsobit kompromitaci možnosti spontánní re-epitelizace kožních defektů.
 9. Transfer pacienta s TEN v nejkratší možné době. Zkrácení doby mezi diagnostikou a transferem do popáleninového centra redukuje rozvoj infekce, délku hospitalizace a také letalitu takto postižených pacientů.
 10. Zajištění vitálních funkcí – pokud to není nezbytně nutné, je vhodné pacienta ponechat bez intubace, při intubaci je vždy nutno myslet na postižení sliznic s následující krvácivostí v oblasti dýchacích cest. Intubace může být pro krvácení a slizniční deskvamaci obtížná.
 11. Jakákoliv manipulace je pro pacienta velmi bolestivá. Základní úroveň, ve které dochází k exfoliaci ploch, je dermo-epidermální junkce. Senzitivní funkce je tedy zachována. **V případě bolestivosti by měla být během transferu pacientovi podávána analgetika. Vzhledem k intenzitě bolesti je preferováno podávání opioidních analgetik.**

12. Během transferu je nutno se vyvarovat podávání dalších medikamentů s rizikem dodatečné senzibilizace. Ze stejného důvodu není v žádném případě doporučováno profylaktické, či preemptivní podávání antibiotik, či chemoterapeutik.
13. Wound management – pokud se stane, že během transferu bude u pacienta nutná lokální péče, opět platí pravidlo, že méně je více. Tedy vhodné pouze sterilní krytí v primární vrstvě neadhezivní kryt (mastný tyl, Grassolind[®] apod.) a v sekundární vrstvě sterilní krytí zabraňující mechanické traumatizaci a ztrátě tepla.
14. U pacientů s TEN dochází k rovněž postižení spojivek. V případě, že pacient nemá doporučenou oftalmologickou péči a během transferu pociťuje dyskomfort, je možno aplikovat oftalmologika (kapky nebo masti), která jsou k dispozici – optimálně obsahující kortikoid (Maxitrol aj.).

Nejdůležitější body během transferu pacientů s TEN jsou shrnuty v následující tabulce:

Zajištění přívodu dostatečného objemu tekutin
Prevence tepelných ztrát
Podávání adekvátní analgérie
Zabránění sekundární infekci