

© Borgis

Błona śluzowa jamy ustnej u dzieci z zespołem toksycznej nekrolizy naskórka

***Dorota Olczak-Kowalczyk¹, Ewa Krasuska-Sławińska², Anna Wieteska-Klimczak³, Magdalena Siemińska³, Marta Daszkiewicz², Lidia Ruszkowska⁴**

¹Zakład Stomatologii Dziecięcej Instytutu Stomatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Zakładu: dr hab. med. Dorota Olczak-Kowalczyk

²Zakład Patologii Jamy Ustnej Instytutu Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie
Kierownik Zakładu: lek. dent. Ewa Krasuska-Sławińska

³Klinika Pediatrii Instytutu Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Janusz Książyk

⁴Oddział Dermatologii Dziecięcej Międzyleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie
Kierownik Oddziału: lek. med. Lidia Ruszkowska

ORAL MUCOSA IN CHILDREN WITH TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Summary

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a disease of the skin and the mucosa caused by drugs, chemicals and infections. Erythematous and purpuric macules, blisters and mucous membranes erosions are the basic symptoms of the illness and may lead to life-threatening complications and therefore hospital treatment is required in all cases.

Objective: To present our experience in treatment of children with TEN with a special interest in oral mucosa lesions.

Material and method: Causes, clinical picture and therapeutic methods of TEN as well as location and type of oral lesions were analyzed in 8 children (3 months up to 12 years old) treated in Children's Health Memorial Institute in Warsaw.

Results: Causes of TEN: drugs, virus, unknown. Oral lesions were found in all patients, skin lesions in 7 patients and in 4 they covered 80-100% of the body surface. In 2 patients perineum mucosa was affected. Depending on the clinical state of the patients, systemic treatment consisted of immunoglobulins, corticosteroids, antibiotics, analgesics, antihistaminic and anti-inflammatory drugs, immunosupresants, parenteral nutrition. In local treatment – antiseptics, normal saline, linseed and vaseline were administered. In spite of using aseptic beddings, Staphylococci were cultured from 2 patients' wounds and in one's blood Staphylococcus epidermidis. One child died.

Conclusions: Mucosal lesions cause pain, can make feeding difficult and may be the source of systemic infection, therefore local treatment should be a constant element of the therapy.

Key words: toxic epidermal necrolysis, Lyell's syndrome, Stevens-Johnson syndrome, skin, mucosa, oral cavity

WSTĘP

Toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella, *toxic epidermal necrolysis* – TEN) i zespół Stevens-Johnsona (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) to najprawdopodobniej dwie postacie tego samego, rzadko występującego schorzenia skóry i błon śluzowych (1, 2). Jego istotą jest martwica keratynocytów, powstawanie zmian rumieniowych i pęcherzy naskórkowych, które

pękając, powodują spękanie naskórka (objaw Nikolskiego). Ponadto, pojawiają się pęcherze i nadżerki na błonach śluzowych oraz zmiany zapalne w różnych narządach (3).

Według klasyfikacji TEN, uwzględniającej wielkość powierzchni ciała objętej procesem chorobowym (*body surface area*, BSA), wyróżnia się: zespół Stevens-Johnsona (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS), gdy proces dotyczy $\leq 10\%$ powierzchni ciała, nakładanie

Tabela 1. Częste przyczyny toksycznej nekrolizy naskórka.

| Czynniki etiologiczne TEN | |
|---------------------------|---|
| Leki | sulfonamidy (około 1/3 wszystkich przypadków), leki przeciwpadaczkowe, penicyliny, cefalosporyny, doksycyklina, makrolidy, leki przeciwgrzybicze, allopurinol, niesterydowe leki przeciwzapalne, leki przeciwmalaryczne, cytostatyki przeciwnowotworowe, blokery kanału wapniowego, inne (1, 2, 5, 8, 10, 13, 15, 16, 18) |
| Zakażenia | adenowirusy, wirus Calmette-Guérin, <i>Enterovirus</i> , HSV, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (9, 12, 19) |
| Inne | pestycydy, zioła, składniki produktów żywnościowych, radioterapia, <i>Lepus erythromatous</i> (3, 5) |

się TEN na SJS przy objęciu 11-29% oraz zespół Lyella przy zajęciu $\geq 30\%$ (4-7). Niektórzy autorzy uważają wprawdzie, że TEN i SJS to różne jednostki chorobowe i że toksyczna nekroliza naskórka jest ciężką postacią rumienia wielopostaciowego (*erythema multiforme* – EM), jednak przeciwnicy tego poglądu zwracają uwagę na różnice między TEN i EM. Rumień wielopostaciowy charakteryzuje większa nawrotowość oraz zwykle infekcyjna etiologia (6, 7). Wśród przyczyn TEN wymienia się najczęściej przyjmowanie leków, rzadziej ekspozycję na środki chemiczne i zakażenia (tab. 1) (5, 7-13). Levi i wsp. nie znaleźli jednak istotnego statystycznie powiązania między występowaniem TEN a czynnikami innymi niż leki (12). Dodatkowo występowanie TEN związane jest również z genetyczną podatnością (B12, A29, DR7 układu HLA) (14).

Częstość występowania TEN/SJS w ogólnej populacji jest określana na 0,4-1,2 na milion osób rocznie (3, 15, 16). Dotyczy obu płci, zarówno dzieci, jak i dorosłych. Zauważono, że częściej występuje u płci żeńskiej oraz u małych dzieci (poniżej 5 roku życia) i u osób w wieku emerytalnym (powyżej 64,2 roku życia) (3, 16).

Patogeneza toksycznej nekrolizy naskórka nie jest do końca poznana, wydaje się jednak, że znaczącą rolę odgrywają mechanizmy immunologiczne, angażujące limfocyty cytotoksyczne CD8+ czy TNF- α . Pojawiają się także prace opisujące rolę tlenu azotu w wywołaniu apoptozy keratynocytów (17). Występująca w TEN/SJS apoptoza keratynocytów może być wynikiem bezpośredniego działania uszkodzającego substancji toksycznych lub pośredniego – na drodze aktywacji mechanizmów immunologicznych, np. toksynami lub wirusami (10). Substancjami toksycznymi mogą być m.in. metabolity leku kumulujące się w organizmie w przypadku zaburzeń jego szlaku metabolicznego. W piśmiennictwie podkreślana jest dodatnia korelacja między rozwojem i czasem trwania zmian skórnych, a okresem półtrwania leku (7).

Początkowe objawy TEN są niespecyficzne – pseudogrypowe. Pojawia się osłabienie, złe samopoczucie, gorączka, katar, kaszel, bóle gardła, mięśni i stawów.

W dalszej kolejności, po kilku lub nawet kilkunastu dniach (do 2 miesięcy), zostaje objęta skóra i błony śluzowe. Zmiany skórne występują pierwotnie na twarzy, szyi i ramionach, następnie obejmują kolejne obszary ciała. Towarzyszy im świąd. Początkowo mają charakter plamistych zmian rumieniowych, przypominających rumień wielopostaciowy, potem rozległych, wiotkich pęcherzy, które łatwo pękają, tworząc nadżerki i owrzodzenia. Objaw Nikolsky'ego jest wybitnie dodatni (po bocznym uciśnięciu zmiany rumieniowej odchodzi płat naskórka). Zmiany rumieniowe i pęcherze mogą wystąpić także na błonach śluzowych: jamy ustnej, gałek ocznych, przewodu pokarmowego, układu oddechowego, okolicy sromu i odbytu. Charakterystyczna jest obecność nawarstwiających się, krwistych strupów na czerwieni warg. Opisywano także zapalenia spojówek i rogówki, zespół suchego oka oraz spękanie lub zmiany zanikowe płytek paznokciowych (1-4, 6, 18, 19).

Uszkodzenia skóry i błon śluzowych mogą doprowadzić do ciężkich powikłań, np. zespołu niewydolności oddechowej, odwodnienia, niedożywienia, wtórnych zakażeń skóry, posocznicy, uszkodzenia wątroby lub nerek (7, 20, 21). Dlatego pacjenci z toksyczną nekrolizą naskórka wymagają intensywnego leczenia miejscowego i ogólnego w warunkach szpitalnych (6).

Chorzy z TEN powinni być traktowani jak pacjenci z rozległymi oparzeniami, konieczne są więc jałowe warunki, by maksymalnie zmniejszyć ryzyko wtórnego nadkażenia ran i często wymagają leczenia w OIOM. Brak jest wytycznych dotyczących schematu postępowania w TEN/SJS, a sugestie dotyczące leczenia opierają się przede wszystkim na badaniach retrospektywnych. Na pewno niezbędna jest kompleksowa opieka obejmująca leczenie ogólnopediatryczne (przede wszystkim oprowadzenie zakażeń i utrzymanie wydolności narządów), anestezyjologiczne (leczenie przeciwbólowe), chirurgiczne, stomatologiczne, okulistyczne i dermatologiczne.

Od wielu lat w leczeniu TEN stosowane są glikokortykosteroidy. Wydaje się, że indukując inhibitory apoptozy keratynocytów i regulując, przynajmniej częściowo, układ TNF- α , wpływają na hamowanie procesu chorobowego. Dodatkowo, zwiększają one ekspresję wielu cząstek adhezyjnych, co wzmacnia i przyspiesza adhezję międzykomórkową, tak uszkodzoną w TEN/SJS (22). Nie ma jednak jednoznacznych prac stwierdzających ich pozytywne działanie w tym zespole. Wręcz sugeruje się, że mogą mieć niekorzystny wpływ na przebieg choroby i rokowanie u tej grupy pacjentów ze względu na zwiększenie ryzyka zakażenia i wystąpienia sepsy. Dlatego też ich stosowanie jest kontrowersyjne i akceptowane jedynie w początkowym okresie, zwłaszcza u pacjentów, u których podejrzewamy tło polekowe, w celu zmniejszenia procesu zapalnego, a przeciwwskazane w zaawansowanych stadiach choroby.

Lekiem bardzo chętnie stosowanym w leczeniu TEN/SJS jest cyklosporyna A. Jest silnym lekiem immunosupresyjnym (hamuje działanie limfocytów CD8+ oraz częściowo TNF- α) i ma działanie antyapoptotyczne. Stosuje się ją w dawce 3-5 mg/kg m.c. dożylnie lub

doustnie i zazwyczaj kontynuuje jej podawanie aż do całkowitej reepitelializacji. Wydaje się, że jej działanie immunosupresyjne nie powoduje zwiększenia ryzyka zakażenia uogólnionego u tych pacjentów (17).

Kolejnym elementem leczenia jest stosowanie dożylnych immunoglobulin w dawce 2-3 g/kg m.c., które hamują reakcje immunologiczne (wydzielanie cytokin, zwiększają produkcję limfocytów T supresorowych) i przyspieszają reepitelializację (17).

Oczywiste jest, że pacjenci z TEN wymagają stosowania antybiotyków o jak najszerszym spektrum działania, obejmujących zwłaszcza gronkowce, w celu opanowania zakażenia i prewencji nadkażeń bakteryjnych uszkodzonej skóry i śluzówek. U wszystkich konieczne jest także stosowanie leków przeciwbólowych, przeciwalergicznych i przeciwświądowych, w celu zwiększenia komfortu pacjenta. Nierzadko też, z uwagi na rozległe zmiany w jamie ustnej, wymagane jest nawadnianie dożylnie i żywienie pozajelitowe, w celu uzupełnienia jonów i białka. Jeśli stan śluzówek pacjenta na to pozwala, to lepszym rozwiązaniem jest karmienie przez sondę, gdyż żywienie pozajelitowe wymaga założenia dożylnej centralnej, będącego kolejnym potencjalnym źródłem zakażenia (17). Ponieważ w zespole Lyella często obrzęknięte są także okolice krocza, pacjenci z TEN wymagają założenia cewnika na stałe albo, w przypadku braku możliwości założenia cewnika Foley'a, nadłonowego odprowadzenia moczu.

Leczenie miejscowe zmian chorobowych w jamie ustnej jest objawowe i zależne od stopnia ich nasilenia. Głównym jego celem jest zmniejszenie dolegliwości bólowych (środki miejscowo znieczulające, np. benzocaine, lidocaine), zapobieganie wtórnym zakażeniom (płukanki przeciwbakteryjne, np. octenidol oraz miejscowe leki przeciwgrzybicze) oraz uszkodzeniom mechanicznym (środki osłaniające, np. solcoseryl, odwar z nasion lnu). W stanach ostrych dopuszczone jest u dzieci zastosowanie miejscowe glikokortykosteroidów, jednak ze względu na związany z tym wzrost ryzyka wystąpienia zakażeń grzybiczych i bakteryjnych jamy ustnej oraz zmian zanikowych w obrębie błony śluzowej powinno być ono ograniczone w czasie (24, 25).

W przypadku dobrej reakcji na leczenie, zmiany w jamie ustnej i na skórze ustępują zwykle po 10-14 dniach leczenia, jednak ryzyko zgonu u dzieci wynosi do 50-70% i zazwyczaj jest związane z niemożnością opanowania wtórnych zakażeń i wtórną niewydolnością wielonarządową.

CEL PRACY

Celem pracy jest prezentacja własnych doświadczeń w zakresie leczenia toksycznej nekrolicy naskórka u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej.

MATERIAŁ I METODA

Obserwacją objęto 8 dzieci (3 chłopców i 5 dziewcząt) w wieku od 3 miesięcy do 12 lat (średnio 7, 8 lat) leczonych w Klinice Pediatrii i Zakładzie Patologii Jamy

Tabela 2. Czynniki indukcyjne i choroby towarzyszące u dzieci z rozpoznaniem TEN.

| Czynnik indukcyjny | Choroba towarzysząca | Liczba dzieci |
|---|-----------------------------------|---------------|
| Ibufen | infekcja górnych dróg oddechowych | 1 |
| Augmentin | | 1 |
| Leki przeciwpadaczkowe (convulex, fenobarbital, tegretol, lamitrin) | padaczka | 2 |
| Wirus | biegunka rotawirusowa | 2 |
| Bez leków | hipogammaglobulinemia | 1 |

Ustnej Instytutu Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, u których rozpoznano toksyczną nekrolicę naskórka.

Badania polegały na analizie dokumentacji medycznej pacjentów oraz klinicznej ocenie stanu błony śluzowej jamy ustnej, wykonywanej w warunkach gabinetu stomatologicznego lub przy łóżku chorego, w zależności od jego stanu ogólnego.

Analiza dokumentacji medycznej dotyczyła: rodzaju czynników przyczynowych choroby, chorób towarzyszących, stanu ogólnego przy przyjęciu dziecka do szpitala (ASA-1, 2, 3, gorączka, stopień zajęcia skóry), prowadzonego leczenia, czasu, jaki upłynął do osiągnięcia poprawy i ustąpienia zmian w jamie ustnej oraz ilości epizodów choroby w przeszłości.

W badaniu stanu błony śluzowej oceniano obecność, lokalizację i rodzaj zmian chorobowych. Diagnostykę różnicową prowadzono na podstawie obrazu klinicznego. Wykonywano dokumentację fotograficzną zmian chorobowych w jamie ustnej.

WYNIKI

Analiza czynników przyczynowych TEN wykazała w 5 przypadkach etiologię polekową (niesterydowy lek przeciwzapalny, antybiotyk, leki przeciwpadaczkowe). U 2 pacjentów prawdopodobnym czynnikiem indukcyjnym był wirus. Przyczyny choroby nie ustalono u 1 pacjenta z hipogammaglobulinemią (tab. 2). U 6 pacjentów był to pierwszy epizod choroby, u 1 – trzeci i u 1 – czwarty.

Wśród 4 spośród 8 obserwowanych pacjentów rozpoznano zespół Lyella ze zmianami skórnymi obejmującymi od 80 do ok. 100% powierzchni ciała, zmianami na śluzówkach jamy ustnej, spojówkach i zmianami okolicy krocza. Były to 2 dziewczynki i 2 chłopców. Czynnikiem wywołującym u nich zmiany skórne były leki, odpowiednio: augmentin i ibuprofen (po 8 dniach stosowania), karbamazepina (po miesiącu stosowania), walproinian sodu i lamotrygina (po ok. 10 dniach stosowania), trileptal i fenobarbital (po ok. 2 tygodniach stosowania).

Parametry stanu ogólnego i miejscowego oceniane na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów

Tabela 3. Parametry stanu ogólnego i miejscowego oceniane na podstawie dokumentacji medycznej u dzieci z TEN.

| Stan ogólny przy przyjęciu | Liczba dzieci | | | |
|--|---------------------|---------------------|--------------------|---------|
| | Ciężki (ABA – 3) | Średni (ABA – 2) | Dobry (ABA – 1) | Łącznie |
| | 4 | 1 | 4 | 8 |
| Gorączka > 39°C | 4 | 0 | 0 | 4 |
| Stopień zajęcia skóry (%) | 80-100 | 40 | 10 | - |
| Zmiany w jamie ustnej | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Czas do uzyskania poprawy stanu jamy ustnej (średnia liczba dni) | 8 | 4 | 2 | - |
| Czas do ustąpienia zmian w jamie ustnej (średnia liczba dni) | 17 | 10 | 7 | - |

Tabela 4. Zmiany chorobowe w jamie ustnej i na skórze oraz stopień zajęcia skóry (%) u dzieci z TEN.

| Lp. pacjenta | Stopień zajęcia skóry (%) | Obecność zmian chorobowych (+/-) | | | | | | | |
|-----------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------|----------|----------------------|
| | | w jamie ustnej | | | | | na skórze | | błona śluzowa krocza |
| | | pęcherze i nadżerki | zmiany rumieniowe | krwiste lub miodowe strupy | złuszczające zapalenie dziąseł | naloty rzekomobłonicze | zmiany rumieniowe | pęcherze | pęcherze |
| 1 | 100 | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 2 ^{yz} | 100 | + | + | + | + | - | + | + | + |
| 3 ^x | 100% | + | + | + | - | + | + | + | + |
| 4 | 70-80 | + | + | + | - | - | + | + | - |
| 5 | 40 | - | + | - | - | - | + | - | - |
| 6 | 10 | + | + | + | + | - | + | + | - |
| 7 | 10 | + | + | + | - | - | + | - | - |
| 8 | 0 | + | - | - | + | + | - | - | - |

^x – *Staphylococcus coagulase nega*

^y – *Staphylococcus haemolyticus*, MRSH, MLSB (oporny na makrolity, linkozamidy i streptogarminy)

^z – *Staphylococcus saprophyticus*, MRSS, MLSB

przedstawiono w tabeli 3. U wszystkich badanych wystąpiły zmiany chorobowe w jamie ustnej. Czas, jaki upłynął do uzyskania poprawy stanu jamy ustnej i ustąpienia zmian, różnił się w zależności od stopnia ciężkości stanu ogólnego dziecka w dniu przyjęcia do szpitala oraz stopnia zajęcia skóry. U dzieci z ciężkim stanem ogólnym i zajęciem 80-100% powierzchni skóry wynosił odpowiednio od 7 dni – poprawa, do 30 dni – ustąpienie zmian chorobowych (tab. 3).

W obserwowanej grupie pacjentów stwierdzano obecność:

- pęcherzy i nadżerek zlokalizowanych na grzbietowej i brzusznej stronie języka, błonie śluzowej dna jamy ustnej, policzków i warg (7 pacjentów),
- zmian rumieniowych błony śluzowej policzków i podniebienia (7 pacjentów),

- krwistych lub miodowych strupów na wargach (6 pacjentów),
- złuszczającego zapalenia dziąseł (4 pacjentów),
- biało-żółtych nalotów rzekomobłoniczych (3 pacjentów),
- zmian rumieniowych na skórze (7 pacjentów),
- zmian pęcherzowych na skórze (6 pacjentów),
- zmian pęcherzowych na śluzówkach krocza (2 pacjentów) (tab. 4).

Leczenie TEN prowadzono w warunkach szpitalnych, przy czym 3 pacjentów wymagało leczenia w warunkach OIOM-u. U dwojga obserwowano zaburzenia świadomości, wynikające prawdopodobnie z obrzęku mózgu. W trzech przypadkach zachodziła konieczność stosowania żywienia pozajelitowego i przetaczania preparatów albumin z powodu rozle-

Tabela 5. Leczenie ogólne i miejscowe pacjentów z TEN.

| Leczenie | | Liczba pacjentów |
|-----------------------|---|------------------|
| Ogólne | OIOM | 3 |
| | żywienie pozajelitowe | 3 |
| | immunoglobuliny | 4 |
| | glikokortykosterydy | 5 |
| | antybiotyki o szerokim spektrum działania | 7 |
| | leki immunosupresyjne (CsA) | 2 |
| | leki przeciwbólowe i przeciwzapalne | 8 |
| Toaleta skóry | kąpiele w nadmanganianie potasu, okłady z silikonu, bactroban, jałowa bielizna | 3 |
| Miejscowe jamy ustnej | antyseptyk (octenidol®) lognokalina – żel, spray z soli fizjologicznej, siemię lniane, natłuszczenie warg | 8 |

głych zmian śluzówkowych i braku możliwości karmienia doustnego przy znacznej utracie białka i jonów przez skórę.

W leczeniu ogólnym, w zależności od stanu pacjenta, stosowano immunoglobuliny (u 4 pacjentów), glikokortykosterydy (u 5 pacjentów), antybiotyki o szerokim spektrum działania (meronem, targocid, wancomycyna, netromycyna, amikacyna), leki przeciwbólowe, przeciwhistaminowe i przeciwzapalne (u wszystkich). Leki immunosupresyjne (cyklosporyna A) zastosowano tylko u dwojga pacjentów, odpowiednio w 5. i 10. dobie leczenia.

Wykonywano zabiegi pielęgnacyjne, tj. kąpiele w nadmanganianie potasu, okłady z silikonu, bactroban. Używano jałowej bielizny. W leczeniu miejscowym zmian w jamie ustnej wykorzystywano leki antyseptyczne (Octenidol®) i znieczulające (żel lignokainowy). Stosowano zraszanie solą fizjologiczną, płukanie naparem siemienia lnianego. Natłuszczano wargi wazeliną białą i maścią wazelinową (tab. 5). U wszystkich pacjentów obserwowano stopniową poprawę stanu błony śluzowej jamy ustnej. Biorąc pod uwagę odżywianie pacjenta, szczególnie korzystne było stosowanie środka znieczulającego na 10-15 minut przed planowanym spożyciem posiłku. Niestety postępowanie takie okazało się niewystarczające u trojga dzieci, z nasilonymi zmianami na błonach śluzowych, u których zaszła konieczność wprowadzenia żywienia pozajelitowego.

Codzienną toaletę skóry przeprowadzano u wszystkich pacjentów, natomiast wysoce specjalistyczne zabiegi z zastosowaniem aplikacji silikonu i jałowych przecieradeł stosowano w najcięższych 3 przypadkach. Powyższe zabiegi przeprowadzano możliwie atraumatycznie.

Mimo troskliwej pielęgnacji, stosowania leków przeciwbakteryjnych i dużej staranności w zachowaniu jak najbardziej jałowych warunków, u dwojga pacjentów w wymazach z ran wyhodowano gronkowce różnego

typu, u jednego z krwi wyhodowano *Staphylococcus epidermidis* (tab. 4).

Powikłaniem, obserwowanym u jednego z dzieci (pacjent nr 3) były zespół suchego oka i zmiany zanikowe płytek paznokciowych. Jedno dziecko zmarło (pacjent nr 2).

DYSKUSJA

W piśmiennictwie niewiele doniesień dotyczy występowania i charakteru zmian chorobowych w jamie ustnej u dzieci z toksyczną nekrolicą naskórka, a większość z nich to opisy pojedynczych przypadków. Brak jest także analiz korelacji między stopniem nasilenia procesu chorobowego i stopniem objęcia skóry, a zmianami na błonie śluzowej jamy ustnej oraz skutecznością ich leczenia. Przedstawione przez nas wyniki zobrazowały istnienie takiej zależności. Wysokim odsetkiem powierzchni skóry objętej procesem chorobowym towarzyszyło większe nasilenie zmian w jamie ustnej. Zauważono także większe ich zróżnicowanie. Korelację taką dało się także zauważyć po przeprowadzeniu analizy porównawczej opisów przypadków (tab. 6) (18, 26-30). Nie u wszystkich pacjentów z TEN obserwowano jednak nieprawidłowości w obrębie błon śluzowych jamy ustnej i spojówek (31).

W jamie ustnej u dzieci z TEN najczęściej występowały zmiany o charakterze rumieni, nadżerek i pęcherzy, co jest zgodne z doświadczeniami innych autorów (18, 26-30). Wbrew utartej opinii, nie u wszystkich dzieci występowały krwiste strupy na wargach, niekiedy miały charakter strupów miodowych. Stwierdzano także obecność złuszczonego zapalenia dziąseł oraz nalotów rzekomobłoniczych.

Postępowanie terapeutyczne okazało się skuteczne u 7 spośród 8 leczonych pacjentów. U żadnego z dzieci nie zauważono objawów klinicznych zakażenia grzybiczego. Średni czas ustępowania zmian chorobowych w jamie ustnej był najdłuższy u dzieci przyjętych do szpi-

Tabela 6. Czynniki indukcyjne oraz objawy kliniczne na skórze i w jamie ustnej u dzieci z TEN na podstawie piśmiennictwa.

| Autor | Wiek pacjenta (w latach) | Płeć | Czynnik indukcyjny | Rodzaj i lokalizacja zmian | |
|----------------------|--------------------------|------|------------------------------------|---|---|
| | | | | na skórze | w jamie ustnej |
| Basker i wsp. (1997) | 8 | M | infekcja górnych dróg oddechowych | zmiany grudkowo-plamiste z hipopigmentacją na skórze całego ciała, wysypka na twarzy, pęcherze na podszewkach stóp | owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej z wysiękiem ropnym, zapalenie warg, <i>fetor ex ore</i> |
| Smelik (2002) | 14 | M | tetracyklina | wysypka rumieniowa, pęcherze na twarzy, szyi, ramionach, tułowi, okolicy krocza | ropne wysiękowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, pęcherze na wargach, <i>fetor ex ore</i> |
| Choi i wsp. (2009) | 6 | M | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | wysypka plamista na tułowi | nadżerki, owrzodzenia, błony rzekome na błonie śluzowej policzków i języka, obrzmienie, szczeliny, krwawienia i strupy na wargach |
| Jung (2005) | 7 | M | amoksycylina z kwasem klawulonowym | zmiany rumieniowe, pęcherze na stopach, kolanach, twarzy, dłoniach, okolicy krocza i błonie śluzowej ujścia zewnętrznego cewki moczowej (13% powierzchni skóry) | pęcherze na zmienionym rumieniowo podłożu na błonie śluzowej jamy ustnej i wargach |
| Jung (2005) | 11 | Ż | amoksycylina z kwasem klawulonowym | zmiany rumieniowo-grudkowe na tułowi i kończynach dolnych | pęcherze wokół czerwieni wargowej, obrzmienie warg, pojedyncze pęcherze na podniebieniu twardym |
| Latsch i wsp. (2007) | 13 | Ż | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | | obrzemie, owrzodzenia pokryte żółtym nalotem, błony rzekome, strupy na wargach, zmiany rzekomobłonicze na błonie śluzowej całej jamy ustnej |
| Latsch i wsp. (2007) | 11 | M | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | | obrzemie, strupy na wargach, pęcherze i nadżerki na języku i wargach pokryte żółtym nalotem, liczne owrzodzenia na błonie śluzowej policzków i podniebieniu miękkim |
| Metry (2003) | 9 | Ż | <i>oxcarbapenem</i> | zmiany rumieniowe, pęcherze na twarzy, ramionach szyi, tułowi, błonie śluzowej narządów płciowych | strupy krwiste na wargach, nadżerki na języku, podniebieniu twardym |

tala w stanie ogólnym określonym jako ciężki. W tych przypadkach najdłuższy był także czas hospitalizacji i czas ustępowania zmian skórnych.

Niestety mimo prowadzonych zabiegów leczniczych miejscowych w jamie ustnej (antyseptyki, środek przeciwzapalny), troje dzieci wymagało żywienia pozajelitowego.

Mimo kontrowersyjnych poglądów odnośnie stosowania glikokortykosteroidów, leki te podano 5 pacjentom. Jednocześnie u wszystkich dzieci stosowano antybiotykoterapię. Wyniki posiewów, jakie uzyskano w trakcie leczenia podkreślają, jak ważne jest stosowa-

nie antybiotyków o szerokim spektrum, obejmujących przede wszystkim gronkowce, zwłaszcza w sytuacji stosowania sterydów, obniżających odporność. Mając na uwadze niekorzystny wpływ glikokortykosteroidów na błonę śluzową i jednocześnie podawanie ich ogólne, nie stosowano ich w leczeniu miejscowym zmian w jamie ustnej (24, 25).

Wiele jest doniesień sugerujących pozytywne działanie dożylnych immunoglobulin w TEN (32). Podawanie IVIG wydaje się być właściwym postępowaniem, jeśli bierze się pod uwagę immunologiczny patomechanizm choroby. Wśród naszych pacjentów IVIG otrzymywało

czworo dzieci, przyjętych w najcięższym stanie. U dwójga zmiany skórne ustąpiły, pozostawiając jedynie przebarwienia w miejscach pęcherzy, u jednego dodatkowo doszło do zaników płytek paznokciowych. Jedno dziecko zmarło.

Cyklosporynę A stosowano tylko u dwójga pacjentów, leczonych w ciągu ostatniego roku, u których proces chorobowy zajmował niemal 100% powierzchni skóry i śluzówek. Trudno ocenić, czy miała ona pozytywny wpływ na przebieg choroby i rokowanie, wydaje się jednak, że przyspieszyła poprawę stanu skóry, nie wpływając znacząco na stan śluzówek. Dziecko, u którego CsA została włączona w 5. dobie leczenia, zmarło. Rozległe uszkodzenia śluzówek, przede wszystkim w układzie oddechowym, wtórne zakażenia i bardzo ciężki stan ogólny, mimo skojarzonego leczenia i kompleksowej opieki w oddziale leczenia oparzeń, nie pozwoliły na uratowanie dziecka.

Z uwagi na bardzo nasilony świąd i ból towarzyszący TEN, dużą ulgę dzieciom przynosiło stosowanie leków przeciwbólowych (najchętniej perfalgan/tramal, nie ibuprofen, po którym obserwowano występowanie TEN/SJS) i przeciwświądowych (diphergan).

Trudno jest ocenić, czy któryś ze sposobów leczenia jest bardziej skuteczny od innych. Z uwagi na to, że stan pacjentów z zespołem Lyella/TEN jest zazwyczaj bardzo ciężki, konieczne jest stosowanie terapii skojarzonej i wielokierunkowej, by jak najszybciej zahamować postęp choroby i rozpocząć proces leczenia.

PODSUMOWANIE

Toksyczna nekroliza naskórka jest poważną chorobą ogólnoustrojową, zagrażającą życiu pacjenta i wymagającą leczenia w warunkach szpitalnych. Stałym objawem jest występowanie zmian chorobowych na błonie śluzowej jamy ustnej, których stopień nasilenia pozostaje w związku ze stanem ogólnym pacjenta, oraz stopniem objęcia skóry procesem chorobowym. Leczenie miejscowe zmian chorobowych w jamie ustnej, które mogą być przyczyną bólu i utrudniać, a nawet uniemożliwiać odżywianie doustne pacjenta powinno więc być stałym elementem postępowania terapeutycznego. Szczególnie niebezpieczne u pacjenta, z TEN, u którego stosowane są leki immunosupresyjne, mogą okazać się wtórne zakażenia zmian w jamie ustnej (bakteryjne, grzybicze), stanowiące źródło infekcji ogólnoustrojowych. Lekarz stomatolog powinien być członkiem zespołu lekarskiego sprawującego opiekę medyczną nad pacjentami z toksyczną nekrolizą naskórka. □

Piśmiennictwo

1. Roujeau JC, Stern RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331, 19: 1272-85. 2. Roujeau JC et al.: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333, 24: 1600-7. 3. Cabral L et al.: Toxic epidermal necrolysis-Lyell's syndrome. *Ann Burns Fire Disasters* 2004; 17, 2: 90-102. 4. Bastuji-Garin S et al.: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129, 1: 92-6.

5. Auquier-Dunant A et al.: Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138, 8: 1019-24. 6. Lehloena R: Management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Current Allergy & Clinical Immunology* 2007; 20, 3: 124-8. 7. Garcia-Doval I et al.: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 2000; 136: 323-7. 8. Ofoma UR, Chapnick EK: Fliconazole induced toxic epidermal necrolysis: a case report. *Cases Lournal* 2009; 2, 9071; doi: 10.1186/1757-1626-2-9071. 9. Ravin KA et al.: Mycoplasma pneumoniae and atypical Stevens-Johnson syndrome: a case series. *Pediatrics* 2007; 119: 1002-5. 10. Brambilla G, Brucato F, Angrisano A: Treatment of toxic epidermal necrolysis (TEN). *Annals of Burns and Fire Disasters* 2002; 15, 17-21. 11. Roujeau JC: The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994; 102, 6: 28-30. 12. Levi N et al.: Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009; 123, 2: e297-e304; DOI:10.1542/peds.2008-1923. 13. Mockenhaupt M et al.: Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005; 64, 7: 1134-8. 14. Roujeau JC et al.: Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987; 123, 9: 1171-3. 15. Chan HL, Stern RS, Arndt KA: The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *J Arch Dermatol* 1990; 126: 37-42. 16. Provost TT, Flynn JA: Cutaneous manifestations of drug reactions: Toxic epidermal necrolysis. [In:] *Cutaneous Medicine BC Decker Inc. Hamilton. London* 2001; 673. 17. Chave TA et al.: Toxic Epidermal Necrolysis: Current Evidence, Practical Management and Future Directions. *Br J Dermatol* 2005; 153, 2: 241-53. 18. Jung A, Kuligowski R, Kalicki B: Zespół Stevensa-Johnsona – obserwacje kliniczne. *Alergia* 2005; 3, 25: 42-4. 19. Dziedziczko A, Przybyszewski M, Kuźmiński A: Zespoły Stevens-Johnsona i Lyella – występowanie, patogenezę, obraz kliniczny i zasady postępowania. *Alergia, Astma, Immunologia* 2005; 10: 6-10. 20. Wong KC, Kennedy PJ, Lee S: Clinical manifestations and outcomes in 17 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol* 1999; 40, 3: 131-4. 21. Power WJ, Ghorraishi M, Merayo-Llones J: Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995; 102, 1669-76. 22. Silny W et al.: Powodzenie terapeutyczne w przypadku toksycznej nekrolizy naskórka o niezwykle ciężkim przebiegu. *Postępy w Dermatologii i Alergologii* 2010; XXVII, 4: 308-13. 23. Savage NW, McCullough MJ: Topical corticosteroids in dental practice. *Aust Dent J* 2005; 50 (Suppl 2): 41-4. 24. González-Moles MA, Scully C: Vesiculo-erosive Oral Mucosal Disease—Management with Topical Corticosteroids: (1) Fundamental Principles and Specific Agents Available. *J Dent Res* 2005; 84, 4: 294-301. 25. Basker M, Cherian T, Raghupathy P: Chronic Lung Disease Following + Stevens-Johnson Syndrome. *Indian Pediatr* 1997; 34: 531-5. 26. Smelik M: Stevens-Johnson syndrome: a case study. *The Permanente Journal* 2002; 6, 1: 29-31. 27. Choi S-H, Lee Y-M, Rha Y-H: Mycoplasma pneumoniae – induced Stevens-Johnson syndrome without skin manifestations. *Korean J Pediatr* 2009; 52, 2: 247-50. 28. Latsch K, Girschick HJ, Abele-Horn M: Stevens-Johnson syndrome without skin lesions. Case report. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1696-9;

DOI:10.1099/jmm.0.47318-0. **29.** Metry DW, Jung P, Levy ML: Use of Intravenous Immunoglobulin in Children With Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Seven Cases and Review of the Literature. *Pediatrics* 2003; 112, 6: 1430-6. **30.** Skórka A: Toksycz-

na nekroliza naskórka. *Nowa Pediatria* 2001; 2: 26-8. **31.** Metry DW, Jung P, Levy ML: Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature. *Pediatrics* 2003; 112: 1430-6.

nadesłano: 31.01.2011

zaakceptowano do druku: 25.02.2011

Adres do korespondencji:

**Dorota Olczak-Kowalczyk*

Zakład Stomatologii Dziecięcej Instytutu Stomatologii WUM

ul. Miodowa 18, 00-246 Warszawa

tel.: (22) 501 20 31

e-mail: pedodoncja@wum.edu.pl