

krytu je lokální bariéra kompromitována, což klade důraz na precizně vedený wound-management. Bezprostředně po exfoliaci je v lůžku rány zaznamenán proces, který byl popsán i u jiných kožních defektů a je označován jako tzv. „race for the surface“ (12). Takto exfoliovaná plocha je sterilní, nicméně velmi rychle se kontaminuje/kolonizuje celou řadou potenciálně patogenních mikroorganismů. Vzhledem k tomu, že generační poločas prokaryontních organismů je kratší, přerůstají v oblasti exfoliované plochy a zamezují tak správnému fázovému posunu v hojení rány, v tomto případě proliferaci a diferenciaci keratinocytů. S nárůstem rozsahu kožní exfoliace narůstá také pravděpodobnost infekčních komplikací a potenciálně i konverze rány. Proto je precizní mikrobiologická surveillance v nejrůznějších kompartmentech naprosto stěžejním úkonem prováděným u těchto pacientů (13). Jednotlivé ukázky klinické manifestace pacientů s TEN jsou znázorněny na obr. 2 a 3.

## Patofyziologie TEN

Patofyziologie tohoto onemocnění je velmi komplikovaná, a nutno také dodat, stále ne zcela objasněná. Proto se v rámci následujícího textu zabýváme pouze tou částí patofyziologie TEN, která je relevantní z pohledu možné terapie intravenózními imunoglobuliny (IVIg).

Základním patofyziologickým podkladem pro toto onemocnění je indukce masivní apoptózy keratinocytů. V této souvislosti byly popsány dva systémy podílející se na rozvoji apoptózy – kaspázový a nekaspázový (14). Pro kaspázový systém apoptózy je charakteristická dráha, jež primárně aktivuje iniciační kaspázu (kaspáza 8) a následně jsou aktivovány vlastní, efektorové kaspázy (kaspáza 3, kaspáza 6 aj.) (15). Samotný kaspázový systém se spouští u pacientů s TEN buď vazbou specifického ligandu (FasL, CD95L) na receptor (FasR, nebo také CD95R, APO-1, TNFRSF6) nebo vazbou TNFα na specifický receptor (TNFR1, Tumor Necrosis Factor Receptor 1) (16, 17).

## Vazba Fas ligandu na Fas receptor jako induktor a efektor apoptózy u pacientů s TEN

FasR je transmembránový protein typu I z rodiny TNF receptorů (18). Je exprimován na povrchu různých buněčných populací (mj. T-lymfocyty, keratinocyty) (19). Samotný receptor se skládá ze tří částí: extracelulární,

**Obr. 3.** Proces exfoliace při amplifikační fázi v oblasti zad a hýždí s expozicí dermo-epidermální junkce (foto archiv autora, publikováno se souhlasem pacienta)



**Tab. 2.** Nežádoucí účinky asociované s terapií intravenózními imunoglobuliny (31, 32)

| Okamžité nežádoucí účinky                      | Pozdní nežádoucí účinky    |
|------------------------------------------------|----------------------------|
| Bolest hlavy                                   | Migréna                    |
| Nauzea a zvracení                              | Aseptická meningitida      |
| Průjem                                         | Akutní renální selhání     |
| Myalgie a artralgie                            | Hematologické komplikace   |
| Hemolytická anemie                             |                            |
| Leukopenie, neutropenie, monocytopenie         |                            |
| Zvýšená teplota, horečka                       | Plicní komplikace          |
| (TRALI, Transfusion Related Acute Lung Injury) |                            |
| (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome)    |                            |
| Bolest na hrudi                                | Tromboembolické komplikace |
| (Arteriální a venózní trombóza)                |                            |
| Anafylaktická reakce                           | Infarkt myokardu           |
| Tachykardie a hypotenze                        | Hepatální dysfunkce        |
| Kožní vyrážka                                  |                            |

transmembránové a intracelulární (cytosolické). Pro tento receptor existuje specifický ligand FasL (20). Jde o transmembránový protein typu II z rodiny TNF cytokinů, jedná se o biologický aktivní homotrimer. Na rozdíl od FasR je exprese FasL daleko přísněji kontrolována. FasL se vyskytuje na povrchu zralých Th lymfocytů (CD4+ T lymfocytů, pomocné T lymfocyty), na povrchu Tc lymfocytů (CD8+ T lymfocytů, cytotoxické T lymfocyty) se vyskytuje pouze v případě jejich aktivace. Vazba FasL na FasR se u pacientů s TEN uplatňuje jako jeden z nejdůležitějších patofyziologických pochodů ve vnější dráze aktivace kaspázového apoptotického mechanismu. Po aktivaci FasR se začne v intracelulárním prostoru postupně skládat komplex, který nese označení DISC (Death-Inducing Signaling Complex) a iniciuje proteolytickou kaspázovou aktivitu (21). Samotný DISC je multiproteinový komplex obsahující Death Receptor (DR), Fas-

-Associated protein with Death Domain (FADD, také označován jako MORT1) a prokaspázu, resp. iniciační kaspázu 8 (22).

I když je FasL exprimován na povrchu Th lymfocytů a také na aktivovaných Tc lymfocytech, základní interakcí, která je patofyziologickým podkladem TEN, se zdá být vazba FasL exprimovaných na povrchu keratinocytů (po mnohočetné stimulaci) na specifické vazebné místo FasR opět na keratinocytech (obr. 4). Tento patofyziologický proces, resp. FasR a FasL interakce mezi keratinocyty, by již mohla uspokojivě vysvětlit samotnou rozsáhlou kožní exfoliaci.

## Terapeutické aplikace imunoglobulinů

IVIg jsou určeny zejména pro prevenci široké skupiny stavů, a také pro terapii vybraných onemocnění (autoimunitního charakteru). Jde tedy