

СИНДРОМ ЛАЙЄЛЛА: ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз) – рідкісна гостра шкірно-вісцеральна імуні-алергічна токсико-індукована патологія, що характеризується інтенсивним некрозом і відшаруванням епідермісу з утворенням значних розмірів пухирів та ерозій на шкірі й слизових оболонках.

Токсичний епідермальний некроліз зустрічається переважно у віці 20-40 років, частота його коливається від 0,4 до 6 випадків в рік на 1 млн. населення. Летальність від цього захворювання, за даними різних авторів, складає 30–70%, тому дана патологія залишається складною та актуальною медичною проблемою [3].

Історична довідка. Токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) вперше описав у своїй роботі А. Layell в 1956 році, у зв'язку з чим (ТЕН) отримав назву *синдрому Лайєлла*. Схожий варіант ТЕН – синдром Стівенса-Джонсона (ССД) тривалий час розцінювався як крайній прояв мультиформної еритеми, яку вперше описав F. Herba в 1866 році. Згідно сучасних уявлень ССД та ТЕН розцінюються як варіанти одного патологічного процесу та об'єднані в синдром Стівенса-Джонсона – токсичний епідермальний некроліз (ССД-ТЕН) [12]. В залежності від площі відшарування епідермісу виділяють три форми процесу [11]:

1. Синдром Стівенса-Джонсона («мала форма ТЕН») – відшарування епідермісу не більше 10% поверхні тіла.

2. Проміжна форма ССД–ТЕН («overlapping» SJS–ТЕН) – відшарування епідермісу від 10 до 30% поверхні тіла.

3. ТЕН (синдром Лайєлла) – відшарування епідермісу більше 30% поверхні тіла.

Етіологія та патогенез. Синдром Лайєлла розвивається на фоні гіперчутливості організму, як реакція на поєднану дію токсичних, медикаментозних, інфекційних агентів, рослинних та тваринних антигенів, які відіграють неоднакову роль у різних вікових групах. У дітей ССД-ТЕН частіше провокується інфекційними агентами (віруси простого герпесу, Епштейна-Барра, віруси гепатиту А та В, грипу, паротиту, мікобактерія туберкульозу та ін.), а у дорослих та осіб похилого віку – лікарськими засобами (антибактеріальні препарати, нестероїдні протизапальні засоби, алопуринол і глюкокортикостероїди) та злоякісними новоутвореннями [1, 2, 13]. Від 25 до 50% випадків ССД-ТЕН відносять до ідіопатичних [6].

Патогенез ССД-ТЕН до кінця не з'ясований. Припускають, що провідну роль відіграє імунікомплексна реакція гіперчутливості III типу [5, 12], але відкладення імунних комплексів в шкірі є неспецифічним і непостійним. Також, вважають, що певну роль у розвитку ССД – ТЕН мають імуніопосередковані цитотоксичні реакції, спрямовані на руйнування кератиноцитів, що експресують чужорідний антиген. При ТЕН в епідермісі спостерігається підвищення експресія фактора некрозу пухлин (ФНП- α), який стимулює апоптоз клітин епідермісу безпосередньо або опосередковано через стимуляцію цитотоксичних Т-лімфоцитів. В ініціації апоптозу кератиноцитів надається значення руйнуванню Fas-рецептора і його ліганда FasL. Апоптоз кератиноцитів призводить до відшарування епідермісу від дерми [7, 8], що й обумовлює клінічні прояви і тяжкість патологічного процесу.

Клініко-морфологічні прояви продромального періоду токсичного епідермального некролізу є неспецифічними та характеризуються загальноклінічними проявами. Гостра фаза характеризується епідермальним некролізом та ексфоліацією шкіри, ураженням слизових оболонок. Некроз епідермісу з подальшим його відшаруванням від дерми – патогномонічна ознака ТЕН. Визначаються позитивні симптоми Нікольського (відшарування епідермісу при ковзному натисканні на шкіру) і Асбо-Ганзена (при натисканні на міхур збільшується його розмір внаслідок відшарування епідермісу по периферії). Характерним є ураження слизових оболонок: порожнини рота у вигляді афтозного, а потім виразково-некротичного стоматиту, статевих органів (вульвіт, баланопостит), кон'юнктиви з розвитком геморагічного, а пізніше виразково-некротичного кон'юнктивіту. Можливі глибокі виразково-некротичні зміни і відшарування слизових оболонок внутрішніх органів. В нирках виявляється тубулярний некроз, що призводить до розвитку гострої ниркової недостатності. Втрата рідини, електролітів та білка через ерозивні поверхні призводить до порушення водно-сольового балансу, розвитку інфекційних ускладнень (пневмоній, вторинного інфікування шкіри), сепсису, що є однією з найбільш частих причин летального наслідку.

При сприятливому перебігу відбувається регенерація епідермісу, зазвичай, впродовж трьох тижнів.

Некроліз рідко рецидивує на ділянках, де відбувається епітелізація.

Лабораторних даних, що дозволяють верифікувати діагноз ТЕН, досі не існує.

Патогістологія. В ділянці пухиря, як правило субепідермального, виявляють некробіотичні зміни в епідермісі типу некролізу. Відсутня структура епідермальних шарів, порушуються міжклітинні контакти, відмічається гідропічна дистрофія окремих клітин епідермісу, ядра яких в більшості знаходяться в стані пікнозу. Між деструктивно зміненими клітинами багато нейтрофільних гранулоцитів. В порожнині пухиря містяться балонуючі клітини, лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити. У власне шкірі спостерігається розрихлення колагенових та еластичних волокон внаслідок набряку та незначні периваскулярні інфільтрати з лімфоцитів. В судинах визначається набряк ендотелію, навколо судин виявляють лімфоцитарні інфільтрати [4].

Нижче наводимо власні аутопсійні спостереження даної патології, фактором розвитку якого могло бути вживання нестероїдних протизапальних засобів, дія рослинних та тваринних антигенів.

Пацієнтка С. 29 років, знаходилась на стаціонарному лікуванні у ВАІТ однієї з Полтавських лікарень з діагнозом: медикаментозна токсикодермія, синдром Лайелла. З анамнезу відомо, що у зв'язку з болями у горлі та підвищенням температури тіла неконтрольовано у великих дозах приймала нестероїдні протизапальні засоби (парацетамол, аспірин, німесил). У стаціонарі була обстежена клінічно, лабораторно та інструментально. Лікування призначено згідно встановленого діагнозу, але стан здоров'я хворої прогресивно погіршувався та на шосту добу після госпіталізації була констатована біологічна смерть. Тіло направлено на розтин із *заключним діагнозом*: Синдром Лайелла, злоякісний перебіг на прийом нестероїдних протизапальних засобів анамністично. Поліорганна недостатність. Токсична енцефалопатія, токсичний гепатит, токсичний нефрит, токсичний агранулоцитоз, токсичний міокардит. Інтоксикація. Маніакально-депресивний психоз. Набряк головного мозку. Гостра серцево-судинна недостатність. Стан після реанімаційних заходів.

При проведенні розтину звертало на себе увагу, що 60 – 70% шкірного покриву тіла вкрито в'ялими пухирями, що частково розкриті, епідерміс дуже легко знімається, оголені ділянки, позбавлені епідермісу яскраво-рожевого кольору, блискучі, весь шкірний покрив оброблений метиленовим синім.

Макроскопічних змін внутрішніх органів грудної та черевної порожнин не виявлено.

При гістологічному дослідженні аутопсійного матеріалу було виявлено: гідропічна дистрофія кардіоміоцитів, гідропічна дистрофія, аутоліз та вогнищева десквамація епітелію проксимальних каналців, периваскулярний, перицелюлярний набряк головного мозку. Мікроскопічне дослідження шкіри показало некроліз епідермісу, гідропічну дистрофію клітин епідермісу, набряк дерми та периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати (рис.).

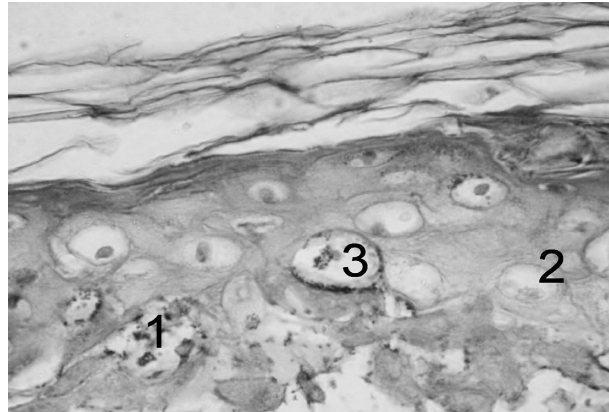


Рис. Гістологічне дослідження шкіри при синдромі Лайела. Заб. гематоксилін-еозином. Зб. 10Ч100. 1-некроліз епідермісу, 2-гідропічна дистрофія клітин епідермісу, 3-каріорексис.

Таким чином, в результаті розтину та гістологічного дослідження аутопсійного матеріалу встановили, що основним захворюванням був токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла) та причиною смерті в даному випадку стала інтоксикація.

Заключний патологоанатомічний діагноз сформульований наступним чином: Токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла). Виражена паренхіматозна дистрофія внутрішніх органів. Набряк головного мозку.

При співставленні клінічного та патологоанатомічного діагнозу мало місце їх співпадіння.

Хворий М. поступив на стаціонарне лікування в ПОКЛ до реанімаційного відділення у вкрай тяжкому стані. З анамнезу відомо: косив траву та амброзію, був ужалений трьома осами, після чого з'явилися висипання на шкірі. На основі клінічного, лабораторного та інструментального обстеження встановлений діагноз: Синдром Лайелла, тяжкий перебіг. Гостра інтоксикаційна енцефалопатія у хворого з ГПМК за змішаним типом (ішемічне вогнище в лівій скроневі-тім'яній області та геморагічне вогнище в лівій гемісфері мозочка), САК, правобічний геміпарез, лікворогіпертензивний синдром, інтоксикація, СПОН. ГНН. Набряк головного мозку та легень. Гостра серцево-легенева недостатність.

Хворий отримував комплексну терапію, але стан здоров'я прогресивно погіршувався і була констатована біологічна смерть.

При проведенні патологоанатомічного розтину та гістологічного дослідження виявлені два конкуруючих захворювання, які, кожне окремо, могли призвести до смерті хворого. Основне захворювання: Гострий інфекційний поліпозно-виразковий ендокардит з ураженням аортального клапану. Сепсис: септицемія, септикопемія (бактеріологічне дослідження – *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter*), масивна бактеріальна емболія артерій великого кола кровообігу, абсцеси та інфаркти головного мозку, серця, нирок, селезінки, легень. Конкуруюче захворювання: Синдром Лайелла, тяжкої перебіг.

Ускладнення: Двобічна вогнищева пневмонія. Ішемічний некроз міокарда задньо-верхівкової ділянки лівого шлуночка. набряк головного мозку, набряк легень, венозне повнокрів'я та виражена паренхіматозна дистрофія внутрішніх органів. Супутне: Великовогнищевий кардіосклероз в ділянці задньо-бокової стінки лівого шлуночка.

Причина смерті – серцево-судинна недостатність на фоні інтоксикації, спричиненої в однаковій мірі конкуруючими захворюваннями – інфекційним

(*St. aureus*) бактеріальним ендокардитом та синдромом Лайєлла.

Має місце розбіжність клінічного та патанатомічного діагнозів, так як за життя не було діагностовано одне з конкуруючих захворювань.

Отже, синдром Лайєлла є поліетіологічним захворюванням, що має високу летальність. Знання особливостей перебігу даної патології та ймовірні ускладнення, незважаючи на спорадичність виникнення, дозволить клініцисту вчасно встановити діагноз та запобігти летальним наслідкам.

Література

1. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 531–532.
2. Зрячкин Н. И. Синдром лайелла у ребенка 9 месяцев / Н. И. Зрячкин, О. А. Макарова, А. Е. Сигарева, М. М. Базалицкий [и др.] // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, №6. – С. 152–154.
3. Межирова Н. М. Особенности течения и лечения синдром Лайелла / Н. М. Межирова, С. И. Бевз, Л. М. Адарюкова [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2011. – №5. – С. 122-123.
4. Цветкова Г. М. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи / Г. М. Цветкова, В. Н. Мордовцев. – М.: Медицина, 1986. – 304 с.
5. Auquier-Dunant A. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study / A. Auquier-Dunant, M. Mockenhaupt, L. Naldi [et al.] // Arch. Dermatol. – 2002. – № 138. – P. 1019-1024.
6. Chan H. L. 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 / H. L. Chan, R. S. Stern, K. A. Arndt [et al.] // Arch. Dermatol. – 1990. – № 126. – P. 43-47.
7. Fracaroli T. S. Toxic epidermal necrolysis induced by lansoprazole / T. S. Fracaroli, L. Q. Miranda, J. L. Sodri, M. Chaves, A. Gripp // An. Bras. Dermatol. – 2013. – №88(1). – P. 117–120.
8. French L. E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding / L. E. French // Allergol. Intern. – 2006. – №55. – P. 9-16.
9. Garcia-Doval I. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndroms: does early withdrawal of causative drugs decrease risk of death / I. Garcia-Doval, L. LeCleach, H. Bocquet [et al.] // Arch. Dermatol. – 2000. – Vol. 136. – P. 323 – 327.
10. Kaufman D. W. Acetylsalicylic acid and other salicylates in relation to Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / D. W. Kaufman, J. P. Kelly // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 2001. – Vol. 51(2). – P. 174 – 176.
11. Leaute-Labreze C. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome / C. Leaute-Labreze, T. Lamireau, D. Chawki [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2000. – Vol. 83. – P. 347 – 352.
12. Letko E. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. / E. Letko, G. N. Papaliodis, Y. J. Daoud [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2005. – Vol. 94, N 4. – P. 1081 – 1206.
13. Roujeau J. C. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis / J. C. Roujeau, J. P. Kelly, L. Naldi [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1995. – №333. – P. 1600-1607.

УДК 616. 51 – 002. 4

СИНДРОМ ЛАЙЄЛЛА: ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Насонов П. І., Ройко Н. В., Филенко Б. М., Проскурня С. А., Новосельцева Т. В.

Резюме. У роботі представлена стисла історична довідка, етіологія та патогенез, сучасна класифікація, клініко-морфологічні зміни та патогістологія ССД-ТЕН. Також наведені два випадки із власної практики з описанням деяких клінічних даних та патологоанатомічних змін, виявлених на аутопсії жінки та чоловіка, які страждали на синдром Лайєлла, причинами розвитку якого було неконтрольоване вживання нестероїдних протизапальних засобів та комплексний вплив рослинних та тваринних антигенів.

Ключові слова: синдром Лайєлла, токсичний епідермальний некроліз.

УДК 616. 51 – 002. 4

СИНДРОМ ЛАЙЄЛЛА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Насонов П. И., Ройко Н. В., Филенко Б. Н., Проскурня С. А., Новосельцева Т. В.

Резюме. В работе представлена краткая историческая справка, этиология и патогенез, современная классификация, клинико-морфологические изменения и патогистология ССД-ТЭН. Также приведены два случая из собственной практики с описанием некоторых клинических данных и патологоанатомических изменений, выявленных на аутопсии женщины и мужчины, которые страдали синдромом Лайелла, причинами развития которого было неконтролируемое употребление нестероидных противовоспалительных препаратов и комплексное влияние растительных и животных антигенов.

Ключевые слова: синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз.

UDC 616. 51 – 002. 4

Lyell's Syndrome: a Case from Practical Experience

Nasonov P. I., Roiko N. V., Filenko B. N., Proskurnya S. A., Novoseltseva T. V.

Abstract. The paper considers brief historical background, etiology and pathogenesis, current classification, clinicopathologic changes and histopathology of Stevens-Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis (SJS- TEN).

Lyell's syndrome (toxic epidermal necrolysis) is a rare acute dermatovisceral immunoallergic toxic-induced pathology, characterized by intensive necrosis and detachment of the epidermis with formation of significant blisters and erosions, affecting skin and mucous membranes.

Current concepts of SJS and TEN are considered as variants of the same pathological lesion, overlapping into Stevens-Johnson syndrome, also known as toxic epidermal necrolysis (SJS- TEN).

Three forms of lesion have been defined depending on the area of epidermis detachment:

1. Stevens-Johnson syndrome ("light form" of TEN) -- detachment of epidermis on more than 10% of body surface area.

2. Transitional form of SJS- TEN (SJS--TEN "overlapping") -- detachment of epidermis on between 10% and 30% of body surface area.

3. TEN (Lyell's syndrome) – detachment of epidermis on more than 30% of body surface area.

Lyell's syndrome is developed against a background of hypersensitivity of the organism as the reaction to additive effect of toxic, medicinal, infectious agents, plant and animal antigens which are of different effect in different age groups.

Immune complex reaction of Type III hypersensitivity is considered to be the leading factor in development of TEN.

Pathognomonically, TEN is characterized by necrosis of the epidermis with its further detachment from dermis. TEN affects mucous membranes, such as oral mucosa in the form of aphthous stomatitis, which is further develops in ulcero-necrotic one; genital mucosa (vulvitis, balanoposthitis); ocular mucosa with the development of hemorrhagic and then ulcero-necrotic conjunctivitis. Deep ulcero-necrotic changes and visceral mucosae detachments are also possible. Kidneys are involved in TEN in the form of tubular necrosis which leads to acute renal failure. The loss of fluid, electrolytes and protein through erosive surfaces lead to imbalance of water-salt metabolism, development of infectious complications (often to pneumonia, secondary skin infection) and sepsis that often result in fatal outcome.

In the area of blister, generally subepidermal one, necrobiotic changes in epidermis in the form of necrolysis are detected. System of epidermal layers is destroyed, intercellular unions are damaged, hydropic dystrophy of individual epidermal cells, which nuclei are mostly in condition of pycnosis, is observed. Numerous neutrophilic granulocytes are observed between destructive cells. Blister is filled with ballooning cells, lymphocytes and neutrophilic granulocytes. Skin undergoes loosening of collagen and elastic fibers, caused by the oedema and minor perivascular lymphoid infiltrates. Vessels undergo endothelial oedema, and are surrounded by lymphoid infiltrates.

Two cases from the own clinical experience have been described, presenting some clinical evidence and pathologicoanatomic changes, detected during autopsy of woman and man, suffered from Lyell's syndrome, caused by the uncontrolled taking of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and complex influence of plant and animal antigens.

Key words: Lyell's syndrome, toxic epidermal necrolysis.

Рецензент – проф. Гасюк А. П.

Стаття надійшла 16. 03. 2014 р.