



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3-4 / 2022 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Рядък случай на пациент с токсична епидермална некролиза (синдром на Лайел)

Михаил Мазнев^{1,2}, Светлана Дерменджиев^{1,2,3},
Стоилка Туфкова², Владимир Божилов², Веселина Низамова²,
Мария Мурджева-Манолова²

A rare case of a patient with toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome)

Mihail Maznev^{1,2}, Svetlan Dermendzhiev^{1,2,3},
Stoilka Tufkova², Vladimir Bozhilov², Veselina Nizamova²,
Maria Murdzheva-Manolova²

¹ Секция по Професионални заболявания и токсикология, Втора
катедра по Вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински
университет – Пловдив

² Клиника по Клинична токсикология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

³ Отделение по Професионални болести с дейност по клинична
алергология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

¹ Section of Occupational Diseases and Toxicology,
Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Medical University of Plovdiv

² Clinic of Clinical Toxicology, University Hospital “St. George”, Plovdiv

³ Department of Occupational Diseases with Clinical Allergology activity,
University Hospital “St. George”, Plovdiv

Резюме

Токсичната епидермална некролиза, въпреки че е рядко срещано заболяване, е животозастрашаващо състояние с висока смъртност (25–70%), характеризиращо се със свличане на епидермиса и засягане на лигавиците. Най-често токсичната епидермална некролиза може да възникне вследствие на употреба на различни групи медикаменти, но възможни причинители могат да бъдат също инфекция, тумори и ваксини. Синдромът на Стивън-Джонсън се счита, че е в същия спектър на епидермолизата, предизвикана от лекарства, като разликата е в степента на засягане на кожата.

Представяме случай на пациент с токсична епидермална некролиза с подлежащо туморно заболяване и употреба на антибиотик. Случаят служи, за да покаже комплексността на диагностично-терапевтичните мероприятия при това рядко заболяване.

Ключови думи: токсична епидермална некролиза, синдром на Стивън-Джонсън, еритема мултиформе

Abstract

Toxic epidermal necrolysis, although a rare disease, is a life-threatening condition with a high mortality (25–70%) characterized by epidermal shedding and mucosal involvement. Most often, toxic epidermal necrolysis can occur as a result of the use of various groups of medications, but possible causes can also be infection, tumors and vaccines. Stevens-Johnson syndrome is considered to be on the same spectrum as drug-induced epidermolysis with the difference being the degree of skin involvement.

We present a case of a patient with toxic epidermal necrolysis with underlying tumor disease and antibiotic use. The case serves to show the complexity of the diagnostic and therapeutic measures in this rare disease.

Keywords: toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme

Кореспонденция:

Д-р Михаил Мазнев
e-mail: mihailmaznev93@gmail.com

Correspondence:

Dr. Mihail Maznev, MD
e-mail: mihailmaznev93@gmail.com

Въведение

Токсичната епидермална некролиза (ТЕН) е потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с екстензивно излющване на епидермиса и лигавицата, което може да доведе до сепсис и смърт. Първоначално е описано от Алън Лайел през 1956 г. като „обрив, наподобяващ изгаряне на кожата“ [1]. В повечето случаи ТЕН възниква като следствие от имунна реакция към определени лекарства. Въпреки това, инфекция, тумори и ваксинация са докладвани като потенциални отключващи заболяването фактори. Счита се, че болестните изменения при синдрома на Стивън-Джонсън не се различават съществено от индуцираната от медикаменти епидермолиза. Основното различие е в степента на засягане на кожата. ТЕН обикновено засяга повече от 30% от общата повърхност на тялото, докато при синдрома на Стивън-Джонсън площта на увредената кожа е под 10% [2]. В 90% от случаите ТЕН се отключва от идиосинкратична имуно-алергична реакция, свързана с лекарство. За отключване на заболяването са „заподозрени“ повече от 220 медикамента, но най-често го причиняват няколко от тях (Таблица 1) [3]. Честотата е по-висока в напреднала възраст, а съотношението жени/мъже е 1,5:1 [4].

Материал и методи

Източник на информация е официалната медицинска документация на пациента – историята на заболяването, с отразените в нея анамнестични, клинични, физикални и параклинични диагностични процедури и лабораторни изследвания, както и консултации със специалисти.

Представяне на клиничния случай

Касае се за пациент на възраст 71 години, който 2 месеца преди постъпването в клиника по токсикология (29.11.2021 г.) получил състояние, описано като

наподобяващо инсулт. С осъществените диагностични процедури е установена туморна формация на ляв бял гроб с пулмо-пулмонални метастази и метастази в ЦНС. Извършена е операция на мозъчния тумор, след което на 12.11.2021 г. е предприета имуно- и лъчетерапия по 1 курс. Пациентът е изписан на 13.11.2021 г. От 14.11.2021 г. се появил фебрилитет, достигащ до 39°C и силна отпадналост. Назначени са антипиретици, включително и метамизол в доза от по 1000 мг. дневно парентерално. От 18.11.2021 г. се появил екзантем, който постепенно се усилва. Екзантемът прогресира, като по кожата на гърба и гениталиите се появили мехури и пустули. На 23.11.2021 г. е изписана антибиотична терапия с цефалоспоринов антибиотик, който приемал до момента на хоспитализирането му в клиниката. В областната болница, където първоначално пациентът е приет, е преглеждан неколккратно, лекуван е с кортикостероиди, калциев глюконат, витамин С, антибиотик, но без съществен ефект. Три дни преди хоспитализирането му в клиниката екзантемът значително прогресира, появили се множество мехури и разязвявания, а общото му състояние значително се влошило. Измененията обхванали и устната кухина, поради което спрял да се храни и да приема течности. Прегледан е в спешно приемно вътрешно отделение (СПВО) от УНГ-специалист, офталмолог, специалист от клиника по изгаряния и е насочен за хоспитализация.

Обективно състояние на болния при приемането му в клиниката

Мъж на видима възраст отговаряща на календарната. В силно увредено общо състояние. Фебрилен – 37,5°C. Лек оток по лицето, хиперемия и инекция по конюнктивите и лигавиците. Некротични и булозни огнища по лицето, лигавицата на устна кухина, увула и език, лесно кървящи, устни и кожа, на фона на васкулитно-петнист обрив по

Таблица 1. Етиология на токсичната епидермална некролиза

Антимикробни	Антиконвулсанти	Други	Нефармакологични причини
Сулфонамиди*	Фенитоин**	Алопуринол	Болест на присадката срещу гостоприемника (алогенна трансплантация на костен мозък)
В-лактами (ампицилин, амоксицилин)	Карбамазепини	НСПВС	Изагане на индустриални химикали
Тетрациклини	Фенобарбитал	Антиретровирусни	Инфекция с <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Хинолони (ципрофлоксацин)	Валпроева киселина	Ваксини (егра и гребна шарка, полиомиелит, инфлуенца, БЦЖ)	Генетична предиспозиция (HLA-B*5801 и HLA-B*1502)
Туберколостатици		Кортикостероиди	
Противогъбични			

*Отключващи синдрома фактори при възрастни
** Отключващи синдрома фактори при деца

цялото тяло, конфлуиращ на големи плаки, покриващи почти цялото тяло, на места с були, пустули, язви и кръсти на места (Фигура 1). Адекватен. Ориентиран. Гръден кош – симетричен, двете гръдни половини вземат еднакво участие в дишането. Затруднена перкусия поради болезненост. Везикуларно дишане, отслабено в ляво върхово и средно поле, наличие на сухи свиркащи и единични гръбни влажни хрипове пръснати. Сърдечно-съдова система: ритмична сърдечна дейност, ясни сърдечни тонове, без шумова находка. Сърдечна честота 100 уд./мин. Артериално налягане – 110/65 mmHg. Корем – на нивото на гръдния кош, респираторно подвижен, позволява дълбока палпация, неболезнен. Физиологична перисталтика. Черен дроб и слезка не се палпират увеличени. Сукусио реналис +/-отр. двустранно. Опорно-двигателен апарат: масивни некротични промени по кожата на бедрата и ръцете. Наложени стерилни превръзки от екип на изгаряния и пластична хирургия. Запазени периферни пулсации.

Осъществени диагностични и терапевтични процедури

Диагностиката и лечението на болния се извършиха в съответствие с утвърдения диагностично-терапевтичен алгоритъм за клинична пътека №109 [5]. При първоначалните лабораторни изследвания се установиха понижени стойности на общия белтък (46.9g/l при долна референтна граница 60) и на албумина (23.8g/l при долна референтна граница 35), понижени стойности на общ калций (1.81mmol/l при долна референтна граница 2.12), понижени стойности на хемоглобин (105g/l при долна референтна граница 140). От микробиологичното изследване на раневия секрет се изолира *Vacillus cereus*. От антибиограмата се установи чувствителност към клиндамицин, линезолид и ванкомицин.

Описание на пулмографията от рентгенолога: намалена прозрачност на ляв бял дроб с наличие на нехомогенно инфилтративно засенчване срединно и върхово. Десен бял

дроб – с наличие на овална силна сянка перихилерно с размер 2 см. Уплътнен десен хилус. В заключение – описаните промени вляво могат да се дължат на плевропневмония (диференциална диагноза – обеман процес с хиповентилация). Хилусна лимфаденомегалия вдясно. Суспектни данни за солитарна мета вдясно.

Данните от анамнезата, клиничната картина, общия и системен физикален статус, резултатите от осъществените параклинични изследвания тестове, проби, и наличната медицинска документация дават основание да се приема за водещи следните синдроми:

- тежък кожно-лигавичен синдром с генерализирано засягане на епидермиса от некротичните лезии;
- общотоксичен синдром;
- пулмонален синдром с данни за плевропневмония.

Приложено лечение

- кортикостероиди по схема в понижаващи се дози;
- комбинирана терапия с антибиотици и антимиотици, съобразена с резултатите от антибиограмата;
- гастропротектори;
- антихистамини;
- нискомолекулярен хепарин;
- локално третиране на кожните лезии със специфични стерилни превръзки;
- локална терапия на лезиите в устната кухина и очите със съдържащи антибиотици, антимиотик и кортикостероиди унгвенти;
- кислородотерапия;
- инфузионна терапия с глюкозни и водно-солеви разтвори в обем до 3500 мл дневно;
- инфузия на кръвни продукти и обемозаместващи разтвори;
- парентерално хранене;



Фигура 1. Визуализирани масивни участъци с епидермална некролиза

- симптоматични средства;
- хигиенно-диетичен режим.

Протичане на заболяването и изход от лечението

След проведената комплексна локална, органопро-тективна и симптоматична терапия, настъпи процес на обратно развитие на общотоксичния и кожно-лигавичен синдроми и поява на спонтанна епителизация на засегнатите зони.

Обсъждане

ТЕН е тежка кожно-лигавична ексфолиативна реакция. Синдромът на Стивън-Джонсън и ТЕН се считат за част от спектъра на еритема мултиформе. Еритема мултиформе има по-малко тежко представяне с <10% включена от общата повърхност на тялото, минимално засягане на лигавицата и типични симетрични целеви лезии [3]. В днешно време синдромът на Стивън-Джонсън и ТЕН (но не еритема мултиформе) се считат за варианти на един и същ патологичен процес, различни само в степента и тежестта на засягане на лигавицата и/или кожата [4]. ТЕН се проявява със засягане на най-малко две лигавици, загуба на сливащи се листове от епидермиса, излагащи дермата на поне 20% от общата повърхност на тялото, треска и съвместима кожна биопсия (пауцицелуларни инфилтрати и широко разпространен некротичен епидермис, включващ всички слоеве) [6]. В Европа ТЕН се определя, когато са включени повече от 30% или 10% от общата повърхност на тялото, независимо дали се представя с или без петна, съответно [2]. В Съединените щати синдромът на Стивън-Джонсън се определя като епидермално отлепване >10% от общата повърхност на тялото, а ТЕН се определя като епидермално отлепване >30% от общата повърхност на тялото, докато и синдромът на Стивън-Джонсън, и ТЕН могат да имат засягане на лигавицата. Между тях (общата повърхност на тялото между 10–30%) има припокриване на синдромът на Стивън-Джонсън и ТЕН [4,7].

Скалата на ТЕН (скалата на SCORTEN) е инструмент за оценка на тежестта на заболяването и за прогнозиране на смъртността. Той съдържа 7 независими променливи, оценени през първите 24 часа от постъпването в болницата и дава индикация за нивото на смъртност. Това включва възраст над 40 години, сърдечна честота ≥ 120 удара в минута, наличие на рак или хематологично злокачествено заболяване, засегната телесна повърхност от $\geq 10\%$ през първия ден, серумна урея от >28 mg/dL, серумен бикарбонат от <20 mEq/L и серумна глюкоза от >252 mg/dL. Според тези рискови фактори резултатът за смъртност на пациента може да варира от 3,2% (ако е наличен само един рисков фактор) до $>90\%$ (ако са налице 5 или повече рискови фактора) [8].

Въпреки че се среща рядко, ТЕН е потенциално животозастрашаващо заболяване. Докладваната смъртност при случаите с ТЕН е 25 до 30% в сравнение с 1 до 5% при случаите на синдром на Стивън-Джонсън. Прогнозата зависи от степента/площта на кожните лезии. Колкото по-голяма е засегнатата телесна повърхност, толкова по-висока е смъртността [9]. Инфекцията е основната причина за смърт. Други потенциални летални усложнения са синдром на респираторен дистрес при възрастни, белодробна емболия, бъбречна и сърдечна негостатъчност и кървене от гастроинтестиналния тракт [10].

Заклучение

ТЕН е много повече от остро кожно заболяване. Могат да бъдат засегнати всички органи, а възникването на септично състояние повишава и без това високия риск от фатален изход (25–70%). На успех от лечението може да се разчита при бързо и точно диагностикациране на заболяването. А определяща роля за това има високата професионална квалификация на медицинските специалисти от спешната доболнична и специализирана болнична помощ.

Библиография

1. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol.* 1956 Nov;68(11):355-61.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993 Jan;129(1):92-6.
3. Nunes JM, Santareno S, Guerreiro L et al. Lyell's Syndrome and Antimalarials: A Case Report and Clinical Review. *J Glob Infect Dis.* 2017 Jan-Mar;9(1):23-30.
4. Lissia M, Mulas P, Bulla A et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease) *Burns.* 2010;36:152–63.
5. Клинична пътека № 109. „Диагностика и лечение на токсична епидермална некролиза (болест на Лајел)“ https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2018/02/14/prilogenie_9.pdf
6. Chan HL, Stern RS, Arndt KA et al. 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. *Arch Dermatol.* 1990;126:43–7.
7. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ et al. Toxic epidermal necrolysis: Current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol.* 2005;153:241–53.
8. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000 Aug;115(2):149-53.
9. Labib A, Milroy C. Toxic Epidermal Necrolysis. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.*
10. Mukasa Y, Craven N. Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. *Postgrad Med J.* 2008 Feb;84(988):60-5.