

# Τοξική επιδερμική νεκρόλυση: Ένα τυπικό κλινικό παράδειγμα εμπλοκής του βιολογικού μηχανισμού της απόπτωσης

Χατζησωτηρίου Μ. | Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων  
Σταυρόπουλος Π.Γ. | "Α. Σηγγρός"

## Περίληψη

Ο ρόλος της βιολογικής διαδικασίας της απόπτωσης είναι ζωτικής σημασίας για το δέρμα. Δυσλειτουργία του αποπτωτικού μηχανισμού παρατηρείται σε διάφορες παθήσεις του δέρματος. Η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN), μια σπάνια, οξεία και συχνά απειλητική για τη ζωή του ασθενούς νόσος, αποτελεί τυπικό παράδειγμα εμπλοκής αυτού του βιολογικού μηχανισμού. Η παθογένεια της δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή, αλλά σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα φαίνεται πως πρόκειται για μια αντίδραση υπερευαισθησίας σε ορισμένα φάρμακα, η οποία επάγεται από τα κυτταροτοξικά T ηεμφοκύτταρα και καταλήγει σε μαζική απόπτωση των επιδερμικών κυττάρων με αποτέλεσμα εκτεταμένη αποκόλληση της επιδερμίδας και των βλεννογόνων. Κεντρικό ρόλο στο φαινόμενο της μαζικής απόπτωσης των επιδερμικών κυττάρων έχει η ενεργοποίηση ειδικών αποπτωτικών οδών από κυτταροτοξικά T ηεμφοκύτταρα, κυρίως του Fas-FasL και της περφορίνης/granzyme. Για την ερμηνεία της μαζικής απόπτωσης των επιδερμικών κυττάρων στη TEN, πιθανολογείται η εμπλοκή ενός "μηχανισμού αυτοενίσχυσης".

## *Toxic Epidermal Necrolysis: A Typical Clinical Example of Disease Involving the Biological Mechanism of Apoptosis*

*Xatzisotiriou M., Stavropoulos P.G.*

## Summary

In no other organ system does apoptosis play so many vital roles as in the skin. Dysfunctional apoptosis occurs in some skin diseases. Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a rare, acute, and life-threatening disease representing a typical example of disease involving the biological mechanism of apoptosis. Pathogenesis of TEN is not completely understood, but current evidence suggests that it appears to be a drug hypersensitivity reaction that is induced by cytotoxic T lymphocytes. The above reaction leads to massive keratinocyte apoptosis resulting in the separation of large areas of skin and in mucous membrane detachment. Activation of Fas-FasL and perforin/granzyme apoptotic pathways by cytotoxic T lymphocytes appears to have a central role in massive keratinocyte apoptosis. An autoamplification mechanism has been suggested to give an explanation for the massive keratinocyte apoptosis in TEN.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΟΥ** • Απόπτωση, TEN, "υποδοχείς θανάτου"

**KEY WORDS** • Apoptosis, TEN, "death receptors"

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Η** Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) είναι μια σπάνια, οξεία και συχνά απειλητική για τη

ζωή του ασθενούς βλεννογονοδερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένο κυτταρικό θάνατο των επιδερμικών κυττάρων οδηγώντας σε αποκόλληση της επιδερμίδας κατά το χοριοεπιδερμικό όριο.

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Σύμφωνα με παλαιότερη ταξινόμηση η TEN θεωρείται μέρος ενός φάσματος νοσημάτων που περιλαμβάνουν το μείζον πολύμορφο ερύθημα και το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), ενώ σύμφωνα με τη τρέχουσα άποψη,<sup>1</sup> το μείζον πολύμορφο ερύθημα θεωρείται διαφορετικό νόσημα από το SJS/TEN με διαφορετικά αίτια και πρόγνωση και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση τυπικών "βλαβών στόχων" κυρίως στα άκρα, ενώ η προσβολή βλεννογόνων αφορά κυρίως στο στοματικό βλεννογόνο. Εμφανίζεται συνήθως σε νέα, υγιή άτομα και χαρακτηρίζεται από ήπια κλινική πορεία και συχνές υποτροπές.<sup>2</sup>

Το SJS και η TEN θεωρούνται τα δύο άκρα ενός φάσματος από σοβαρές επιδερμολυτικές αντιδράσεις του δέρματος σε φάρμακα, που διαφέρουν ανάλογα με την έκταση αποκόλλησης της επιδερμίδας. Το SJS χαρακτηρίζεται από αποκόλληση της επιδερμίδας σε έκταση <10%, σκούρο ερύθημα, άτυπους στόχους σε πρόσωπο και κορμό με προσβολή βλεννογόνων. Η TEN χαρακτηρίζεται από αποκόλληση της επιδερμίδας >30%, διάσπαρτο ερύθημα, άτυπους στόχους, προσβολή βλεννογόνων και συστηματικές εκδηλώσεις. Κατά την κλινική μορφή επικάλυψης SJS-TEN η έκταση προσβολής είναι 10-30% και χαρακτηρίζεται από διάσπαρτες κνησμών κηλίδες ή επίπεδους άτυπους στόχους.<sup>3</sup>

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η TEN και το SJS είναι σπάνια νοσήματα με συχνότητα 0.4-1.2 και 1.2-6 ανά 1 εκατομμύριο πληθυσμού το χρόνο, αντίστοιχα. Η TEN προσβάλλει τις γυναίκες συχνότερα από ότι τους άνδρες (1.5:1) και η συχνότητα αυξάνει με την ηλικία.<sup>4</sup>

Ομάδες ασθενών με υψηλό κίνδυνο αποτελούν ασθενείς με γενετική προδιάθεση, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (HIV λοίμωξη, λέμφωμα) και ασθενείς με εγκεφαλικούς όγκους που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία και λαμβάνουν αντιεπιληπτικά.<sup>4,5,6,7</sup> Η θνητότητα κυμαίνεται από 25% σε νεαρότερους και σε 51% σε μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς με TEN.<sup>8</sup>

## ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Το SJS/TEN αποτελεί κυρίως ιδιοσυγκρασιακή απάντηση σε φάρμακα (95% των περιπτώσεων TEN

και 50% SJS).<sup>9</sup> Πάνω από 220 φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί και αφορούν κυρίως αντιβιοτικά όπως οι σουλφοναμίδες (ιδιαίτερα η τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη), οι β-λακτάμες, οι τετρακυκλίνες και κινολόνες (ιδίως η σιπροφλοξασίνη), *αντιμυκητιασικά* (ιμιδαζόλες), *αρωματικά αντιεπιληπτικά*, όπως η φαινυτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη και η καρβαμαζεπίνη, *μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη* (ιδίως οι οξικάμες),<sup>10</sup> και η αλλοπουρινόλη, που σε πρόσφατη μελέτη φαίνεται να αποτελεί το συχνότερο αίτιο σε Ευρώπη και Ισραήλ.<sup>11</sup> Ο μέγιστος κίνδυνος για την εμφάνιση SJS/TEN μετά από λήψη φαρμάκων είναι κατά τη διάρκεια των αρχικών εβδομάδων θεραπείας, ενώ για τα αρωματικά αντιεπιληπτικά ιδιαίτερα, ο κίνδυνος είναι μέγιστος τους πρώτους δύο μήνες της θεραπείας.<sup>12</sup>

Για την εμφάνιση SJS/TEN υπεύθυνοι μπορεί να είναι επίσης εμβολιασμοί<sup>13</sup> (ερυθρά, ιλαρά, παρωτίτιδα), λοιμώξεις<sup>14</sup> (*Mycoplasma pneumoniae*) και έκθεση σε χημικά βιομηχανίας.<sup>15</sup>

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Πρόδρομα συμπτώματα εμφανίζονται 1 με 3 ημέρες πριν από την εμφάνιση του εξανθήματος και αφορούν πυρετό, αίσθημα κακουχίας, κεφαλαλγία, μυαλγία, αρθραλγία, ναυτία, έμετο και διάρροια.

Αρχικά οι βλάβες είναι σκούρες ερυθρές ή πορφυρικές κηλίδες με ασαφή όρια, που έχουν τη τάση να ενώνονται. Σε μερικές περιπτώσεις οι αρχικές κηλιδώδεις βλάβες εμφανίζονται σαν άτυποι στόχοι με δύο ζώνες, περιμετρικά κηλιδώδεις ερύθημα και στο κέντρο πορφύρα ή πομφόλυγα. Συχνά υπάρχει αποκόλληση της επιδερμίδας και θετικό σημείο Nikolsky.

Όσο προχωρά η διαδικασία, η νεκρωτική επιδερμίδα αποκολλάται από το υποκείμενο χόριο και το διάστημα μεταξύ χορίου και επιδερμίδας γεμίζει με υγρό, σχηματίζοντας έτσι χαλαρές πομφόλυγες που σπάνε εύκολα δημιουργώντας ορορροούσες και αιμορραγούσες διαβρώσεις.

Οι βλάβες είναι ευαίσθητες και επώδυνες, εμφανίζονται αρχικά στον κορμό και στη συνέχεια επεκτείνονται στο τράχηλο, πρόσωπο και εγγύς άκρα. Οι παλάμες και τα πέλματα μπορεί να αποτελούν αρχική θέση προσβολής.

Οι βλεννογόνοι στόματος, οφθαλμών και ουροποιητικού προσβάλλονται σχεδόν πάντα (>90%) με επώδυνο ερύθημα και διαβρώσεις, ενώ μπορεί επίσης να συμμετέχει και το επιθήλιο του α-

ναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος. Ιδιαίτερα σοβαρή είναι η προσβολή των οφθαλμών με δημιουργία συμφύσεων, διαβρώσεων κερατοειδούς, ξηροφθαλμίας, ενώ δυνητικά μπορεί να παρατηρηθεί τύφλωση.<sup>16</sup>

Συστηματικές εκδηλώσεις μπορεί να παρατηρηθούν λόγω μαζικής απελευθέρωσης κυτταροκινών στη συστηματική κυκλοφορία.<sup>17</sup> Φλεγμονή του πεπτικού<sup>18</sup> και αναπνευστικού συστήματος μπορεί να συμμετέχουν με δύσπνοια, ταχύπνοια και υποξαιμία.<sup>19</sup> Αναιμία και λεμφοπενία είναι συχνές, ενώ η παρουσία ουδετεροπενίας προμηνύει φτωχή πρόγνωση.<sup>20</sup>

Η φάση επαναεπιθηλιοποίησης αρχίζει μετά από μερικές ημέρες και διαρκεί 2 με 3 βδομάδες.

Ο θάνατος σε ασθενείς με TEN είναι αποτέλεσμα εμφάνισης επιπλοκών, όπως σηψαιμίας (*S. aureus*, *P. aeruginosa*), μεταβολικών διαταραχών, πολυοργανικής ανεπάρκειας, πνευμονικής εμβολής και αιμορραγίας πεπτικού.<sup>21</sup>

## ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Η διάγνωση της TEN επιβεβαιώνεται με ιστοπαθολογική ανάλυση ιστού από τις βλάβες. Στις πρόσφατες βλάβες νεκρωτικά επιδερμικά κύτταρα ανευρίσκονται στην επιδερμίδα. Στις βλάβες τελικού σταδίου παρατηρείται "ολικού πάχους" νέκρωση της επιδερμίδας, που οδηγεί στη δημιουργία υποεπιδερμικής πομφόλυγας.<sup>22</sup> Μονοπύρνα κύτταρα διηθούν την επιδερμίδα και το βάθος διήθησης σχετίζεται με τη βαρύτητα της TEN.<sup>23</sup>

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η παθογένεια της TEN δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή, αλλά σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα φαίνεται πως πρόκειται για μια αντίδραση υπέρ ευαισθησίας σε ορισμένα φάρμακα, η οποία επάγεται από τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα και καταλήγει σε μαζική απόπτωση των επιδερμικών κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης ειδικών αποπτωτικών οδών.

Διάφορα φάρμακα μπορούν να ενεργοποιήσουν τα T λεμφοκύτταρα δρώντας κυρίως ως απτίνες.<sup>24</sup> Οι φαρμακευτικές ουσίες (προαπτίνες) μετατρέπονται στον οργανισμό μέσω διαφόρων ενζυμικών συστημάτων (π.χ. κυτόχρωμα P450 (CYP450) σε ενδιάμεσους ενεργούς μεταβολίτες (απτίνες), οι οποίοι μπορούν να συνδεθούν ομοιοπολικά με ενδογενείς πρωτεΐνες και να σχηματίσουν πλήρη αντιγόνα.

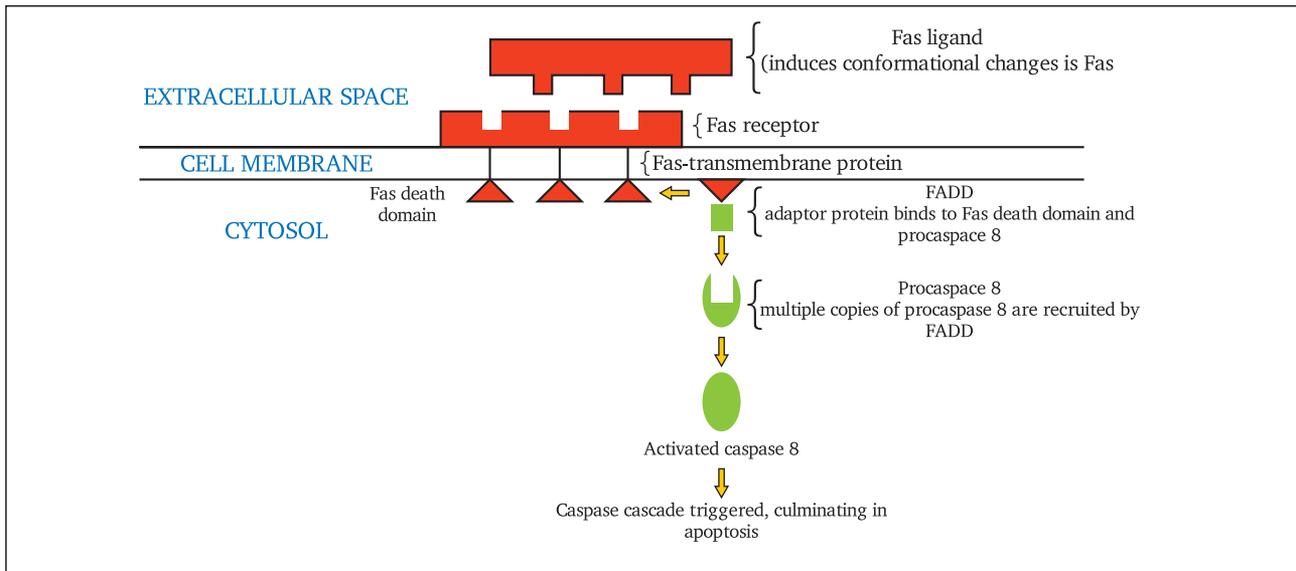
Η αύξηση της συγκέντρωσης των ενδιάμεσων ενεργών μεταβολιτών στον οργανισμό σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης TEN. Πιο συγκεκριμένα καταστάσεις, όπως η ηπατική ή η νεφρική ανεπάρκεια ή επίσης ασθενείς που μεταβολίζουν πιο αργά τα φάρμακα, λόγω πολυμορφισμών στα γονίδια των ενζυμικών συστημάτων CYP450 ή ακετυλίωσης, έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα φάρμακα και πιθανόν και τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Η γενετική συνιστώσα στην ανάπτυξη υπερευαίσθησίας σε διάφορα φάρμακα γενικά και ειδικά στην εμφάνιση SJS/TEN αφορά στο γονότυπο του συστήματος HLA. Εμφάνιση SJS/TEN μετά από χορήγηση συγκεκριμένων φαρμάκων έχει συσχετισθεί με πολυμορφισμούς σε περιοχές του HLA (καρβαμαζεπίνη και HLA-B\*1502,<sup>25</sup> αλλοπουρινόλη και HLA-B\*5801<sup>26</sup>).

Τα δεδομένα που έχουν προκύψει από διάφορες εργασίες των τελευταίων χρόνων προσδίδουν κεντρικό ρόλο στο φαινόμενο της μαζικής απόπτωσης των επιδερμικών κυττάρων. Η βιολογική αυτή διαδικασία συμβαίνει με την ενεργοποίηση ειδικών αποπτωτικών οδών από κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα, κυρίως του Fas-FasL και της περφορίνης/granzyme.

Οι Viard και συν. έδειξαν ότι στη TEN η μαζική απόπτωση των επιδερμικών κυττάρων γίνεται μέσω της ενεργοποίησης των "υποδοχέων θανάτου" (death receptors-DRs).<sup>27</sup> Έχουν αναγνωρισθεί 8 διαφορετικοί τύποι DRs, αλλά ο πιο καλά μελετημένος είναι ο υποδοχέας Fas.<sup>28</sup> Ο υποδοχέας Fas είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που ανήκει στην υπεροικογένεια του TNF<sup>29</sup> και ενεργοποιείται από την πρόσδεση του συνδέτη Fas (Fas ligand), ο οποίος προκαλεί αλλαγές στη δομή του κυτταροπλασματικού τμήματος του υποδοχέα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη γεφύρωση του υποδοχέα Fas με πολλαπλά μόρια της πρωτεΐνης προκασπάσης 8 μέσω της πρωτεΐνης FADD (Fas-associated death domain protein). Ακολουθεί αυτοενεργοποίηση της προκασπάσης 8 στην ενεργή κασπάση 8, η οποία και πυροδοτεί τον καταρράκτη των κασπασών που οδηγούν τα κύτταρα σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) (Εικόνα 1).

Στο φυσιολογικό δέρμα, ο υποδοχέας Fas βρίσκεται στην επιφάνεια των επιδερμικών κυττάρων και ο FasL βρίσκεται ενδοκυττάρια, ενώ στο δέρμα ασθενών με TEN, ο FasL ανιχνεύεται στην επιφάνεια των επιδερμικών κυττάρων, με πιθανό αποτέλεσμα τη δημιουργία αντιδράσεων μεταξύ Fas και FasL παρακείμενων κυττάρων και ενεργοποίηση της αποπτωτικής οδού.<sup>27</sup>



**Εικόνα 1** – Σχηματικό διάγραμμα της απόπτωσης που επάγεται από τον συνδέτη Fas (Από: Pereira et al. J Am Acad Dermatol 2007; 56:181-200).

Επίσης σε ασθενείς με TEN ανευρίσκονται στον ορό του αίματος αυξημένα επίπεδα διαλυτού συνδέτη Fas (soluble Fas Ligand-sFasL). Η προέλευση του sFasL αποδίδεται σύμφωνα με μελέτες<sup>30,31</sup> είτε στη δράση μεταλλοπρωτεϊνών στην κυτταρική επιφάνεια των επιδερμικών κυττάρων<sup>32</sup> είτε στην παραγωγή τους από μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος.<sup>33</sup> Ο sFasL προσδέεται στον υποδοχέα Fas στην επιφάνεια των επιδερμικών κυττάρων, οδηγώντας σε απόπτωση.

Άλλοι DRs που μπορεί επίσης να συμμετέχουν στο μηχανισμό απόπτωσης, είναι ο TNF-R1 και ο TRAIL. Ο TNF-a, που βρίσκεται αυξημένος στο υγρό των φυσαλίδων, στο δέρμα, στα μονοκύτταρα κύτταρα και στον ορό ασθενών με TEN, μπορεί να ενεργοποιήσει τον TNF-R1 που με τη σειρά του ενεργοποιεί τη FADD και τον καταρράκτη των κασπασών. Ο TNF-R1 όμως, ενεργοποιεί επίσης και τον NF-κB, ο οποίος έχει αντιαποπτωτικό αποτέλεσμα. Αυτός είναι και ο λόγος που οι θεραπείες που στρέφονται έναντι TNF θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.<sup>34</sup>

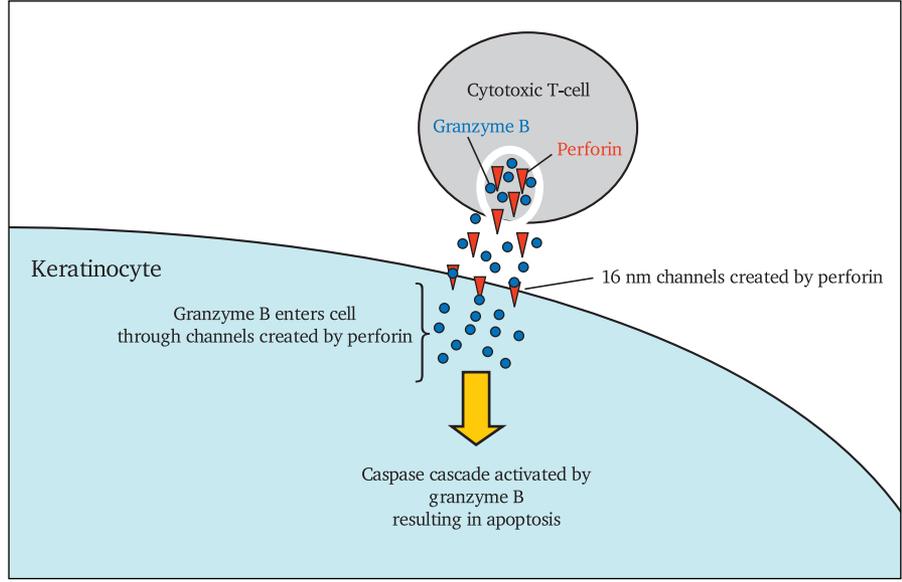
Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί και στην αποπτωτική οδό περφορίνης/granzyme.<sup>35,36</sup> Οι πρωτεΐνες αυτές είναι αποθηκευμένες σε κοκκία των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων. Όταν τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα αναγνωρίσουν ένα κύτταρο στόχο, απελευθερώνουν περφορίνη, η οποία δημιουργεί κανάλια 16nm στη μεμβράνη του κυττάρου στόχου, με αποτέλεσμα η πρωτεάση granzyme B να περνά μέσα από αυτά τα κανάλια και να ενεργοποιεί τον καταρράκτη των κασπασών (Εικόνα 2).

Το ερώτημα που εξακολουθεί να μένει αναπάντητο είναι ο μηχανισμός που προκαλεί αυτή τη μαζικότητα της απόπτωσης των επιδερμικών κυττάρων ως απάντηση στην ανοσολογική διέγερση των T λεμφοκυττάρων. Είναι γνωστό ότι και άλλες αντιδράσεις που αφορούν στο δέρμα μετά από έκθεση σε φάρμακα περιλαμβάνουν τα φαινόμενα της αντιγόνο-παρουσίασης, επέκτασης του κλώνου των T λεμφοκυττάρων και καταστροφής των κυττάρων μέσω απόπτωσης (μονοπάτι της περφορίνης/granzyme). Αυτές όμως είναι περιορισμένες λόγω του ότι είναι απαραίτητη για τη δημιουργία τους η επαφή μεταξύ λεμφοκυττάρου και επιδερμικού κυττάρου, ενώ ο αριθμός των T κυτταροτοξικών κυττάρων είναι πολύ μικρός σε σχέση με τα επιδερμικά κύτταρα.

Το γεγονός αυτό θέτει τη βάση για την πιθανή ύπαρξη ενός μηχανισμού αυτοενίσχυσης της απόπτωσης, ο οποίος είτε συμβαίνει στο επίπεδο των επιδερμικών κυττάρων με την ενίσχυση της ρύθμισης του υποδοχέα Fas ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του,<sup>37</sup> είτε προκαλείται από κάποιον εξωγενή παράγοντα όπως η ιντερφερόνη-γ που εκκρίνεται από τα T λεμφοκύτταρα. Έχει επίσης προταθεί ότι οι ασθενείς με TEN παρουσιάζουν διαταραχή στο σύστημα ρύθμισης του αποπτωτικού μηχανισμού, στο επίπεδο κάποιου αναστολέα της απόπτωσης που οφείλεται σε πιθανό πολυμορφισμό του γονιδίου που τον κωδικοποιεί.

Οι Chave και συν.<sup>34</sup> προτείνουν το εξής παθογενετικό μοντέλο για τη TEN που απεικονίζεται στο Σχήμα 1. Κατ' αυτό, η φαρμακευτική ουσία ξεκινά

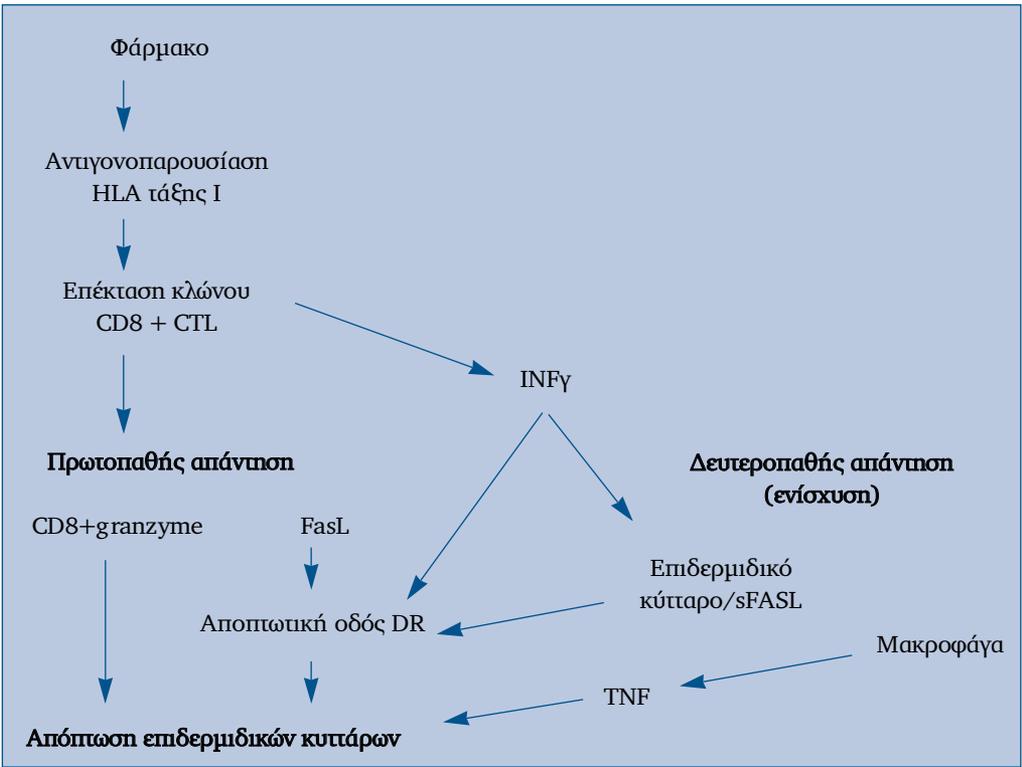
**Εικόνα 2** – Σχηματικό διάγραμμα της απόπτωσης που επάγεται από την περφορίνη/granzyme (Από: Pereira et al. J Am Acad Dermatol 2007; 56:181-200).



μια ανοσολογική απάντηση μέσω μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας με επέκταση του κλώνου των T λεμφοκυττάρων. Η απόπτωση των επιδερμικών κυττάρων διακρίνεται σε δύο φάσεις, σε μια πρωτοπαθή επαγόμενη από τα T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα, η οποία βασίζεται κυρίως στο αποπτωτικό μονοπάτι της περφορίνης/granzyme με πιθανή ενεργοποίηση και των DR οδών, και μια δευτεροπαθή φάση

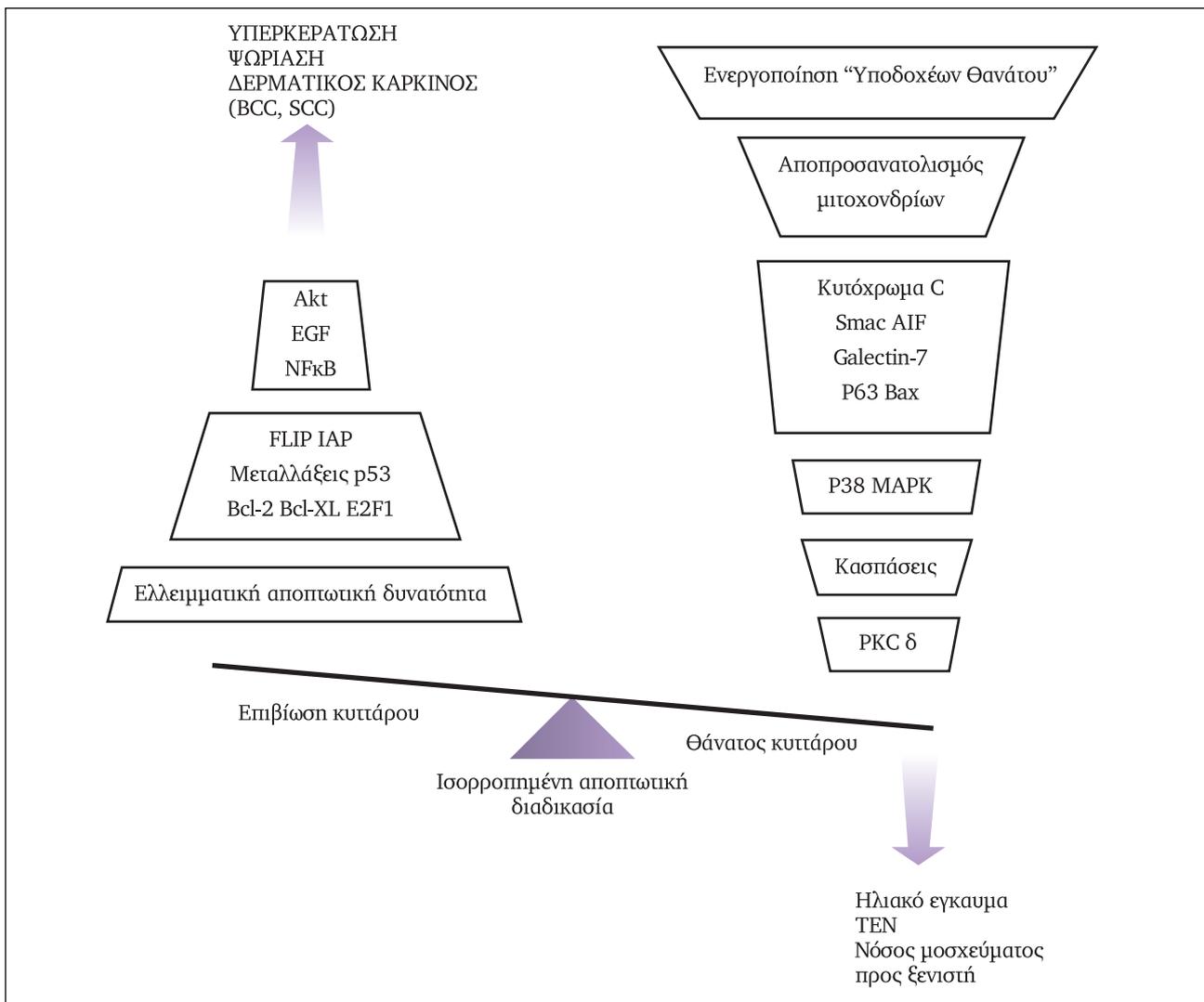
ή φάση ενίσχυσης, η οποία είναι ειδική για τη TEN και εξαρτάται από την ενίσχυση της ρύθμισης του υποδοχέα DR και οδηγεί σ' αυτή τη μαζικότητα της απόπτωσης των επιδερμικών κυττάρων. Στη φάση ενίσχυσης παίζει ρόλο και ο sFasL που έχει αποδειχθεί ότι παράγεται από τα μονοπύρνα κύτταρα του περιφερικού αίματος όπως και ο TNF που εκκρίνεται από τα μακροφάγα.

**Σχήμα 1** – Σχηματικό διάγραμμα των οδών απόπτωσης στην TEN (Τροποποιημένο από: Chave et al. Br J Dermatol 2005; 153:214-253).



Ο ρόλος της απόπτωσης είναι ζωικής σημασίας για το δέρμα. Ο κυτταρικός θάνατος μέσω απόπτωσης είναι κρίσιμος για την ισορροπία του πολλαπλασιασμού των επιδερμικών κυττάρων, αλλά και για τη δημιουργία της κερατίνης συβάδας. Η απόπτωση αποτελεί επίσης ένα σημαντικό μηχανισμό άμυνας απέναντι στον καρκίνο, αφού επιδερμικά κύτταρα με αθροιστικές μεταλλάξεις ή άλλη γενετική βλάβη αποβάλλονται με το συγκεκριμένο μηχανισμό. Δυσλειτουργία του αποπτωτικού μηχανισμού που οδηγεί σε αύξηση ή μείωση της απόπτωσης των επιδερμικών κυττάρων παρατηρείται σε διάφορες παθήσεις του δέρματος. Το έγκαυμα αποτελεί κλασικό παράδειγμα απόπτωσης που προκαλείται από τη UVB ακτινοβολία. Ενεργοποίηση υποδοχέων θανά-

του στα επιδερμικά κύτταρα από κυτταροκίνες και από άμεση επαφή με ενδοεπιδερμικά λεμφοκύτταρα μέσω TNF και υποδοχέων Fas αντίστοιχα, έχουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της TEN και της δερματικής νόσου μοσχεύματος εναντίον ξενιστή (GVHD). Οι ανωτέρω δερματικές παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένη απόπτωση επιδερμικών κυττάρων τείνουν να είναι οξείες, ενώ αυτές που σχετίζονται με μειωμένη απόπτωση τείνουν να είναι χρόνιες. Μειωμένη απόπτωση επιδερμικών κυττάρων οδηγεί συνήθως σε δερματικές βλάβες ή παθήσεις που χαρακτηρίζονται από υπερπλασία ή υπερκεράτωση της επιδερμίδας. Η ψωρίαση και ο καρκίνος του δέρματος αποτελούν τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα.<sup>38</sup> (Σχήμα 2).



**Σχήμα 2** – Απεικόνιση των παραγόντων που καθορίζουν την αποπτωτική διαδικασία των κερατινοκυττάρων (Τροποποιημένο από: Raj et al. J Inv Dermatol 2006; 126:243- 257).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Assier H, Bastujigarin S, Revuz J et al. Erythema multiforme with mucous-membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995; 131:539-543.
2. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L 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; 138:1019-1024.
3. 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; 129:92-96.
4. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990; 126:37-42.
5. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U et al. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol* 1993; 129:1059.
6. Duncan KO, Tigelaar RE, Bologna JL. Stevens-Johnson syndrome limited to multiple sites of radiation therapy in a patient receiving phenobarbital. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:493-496.
7. Khafaga YM, Jamshed A, Allam AA et al. Stevens-Johnson syndrome in patients on phenytoin and cranial radiotherapy. *Acta Oncol* 1999; 38:111-116.
8. Bastuji-Garin S, Zahedi M, Guillaume JC et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in 77 elderly patients. *Age Ageing* 1993; 22:450-456.
9. French LE, Prins C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. 2nd ed. New York: Mosby, 2008: 287-300.
10. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333:1600-1607.
11. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M et al; EuroSCAR Study Group. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:25-32.
12. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333:1600-1607.
13. Ball R, Ball LK, Wise RP et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:219-223.
14. Fournier S, Bastuji-Garin S, Mentec H et al. Toxic epidermal necrolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:558-559.
15. House RA, Jakubovic H, Wong L et al. Work-related toxic epidermal necrolysis? *J Occup Med* 1992; 34:135-139.
16. Di Pascuale MA, Espana EM, Liu DT et al. Correlation of corneal complications with eyelid cicatricial pathologies in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis syndrome. *Ophthalmology* 2005; 112:904-912.
17. Faye O, Wechsler J, Roujeau JC. Cell-mediated immunologic mechanism and severity of TEN. *Arch Dermatol* 2005; 141:775-776.
18. Sugimoto Y, Mizutani H, Sato T et al. Toxic epidermal necrolysis with severe gastrointestinal mucosal cell death: a patient who excreted long tubes of dead intestinal epithelium. *J Dermatol* 1998; 25:533-538.
19. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1237-1244.
20. Wolkenstein PE, Roujeau JC, Revuz J. Drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol* 1998; 16:399-408.
21. Wolkenstein P, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Clin* 2000; 18:485-495.
22. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 351: 1417-1420.
23. Quinn AM, Brown K, Bonish BK et al. Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2005; 141:683-687.
24. Friedmann PS, Lee MS, Friedmann AC et al. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:861-872.
25. Chung WH, Hung SI, Hong HS et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428:486.
26. Hung SI, Chung WH, Liou LB et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 4134-4139.
27. Viard I, Wehrli P, Bullani R et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282:490-493.
28. French LE, Tschopp J. Protein-based therapeutic approaches targeting death receptors. *Cell Death Differ* 2003; 10:117-123.
29. Wehrli P, Viard I, Bullani R et al. Death receptors in cutaneous biology and disease. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 141-148.
30. Tanaka M, Itai T, Adachi M et al. Downregulation of Fas ligand by shedding. *Nat Med* 1998; 4:31-36.
31. Knox PG, Milner AE, Green NK et al. Inhibition of metalloproteinase cleavage enhances the cytotoxicity of Fas ligand. *J Immunol* 2003; 170:677-685.
32. Viard-Leveugle I, Bullani RR, Meda P et al. Intracellular localization of keratinocyte Fas ligand explains lack of cytolytic activity under physiological conditions. *J Biol Chem* 2003; 278:16183-16188.
33. Abe R, Shimizu T, Shibaki A et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003; 162:1515-1520.
34. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ et al. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005; 153:241-253.
35. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L et al. Toxic epidermal

- necrolysis: effector cells are drug- specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1209-1215.
36. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002; 118:728-733.
37. Herr I, Posovszky C, Di Marzio LD et al. Autoamplification of apoptosis following ligation of CD95-L, TRAIL, and TNF-alpha. *Oncogene* 2000; 19:4255-4262.
38. Raj D, Brash DE, Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J Invest Dermatol* 2006; 126:243-257.

---

**Αθήνηλογραφία: Π.Γ. Σταυρόπουλος**

Νοσοκομείο "Α. Συγγρός", Ανοσοδερματολογικό Εργαστήριο

Ι. Δραγούμη 5, 161 21

Καισαριανή, Αθήνα

E-mail: pgstavropoulos@in.gr