

Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica

Nonostante siano rare, vengono considerate le forme più gravi di reazione avversa cutanea a farmaci. Conoscerle e tenerle presenti è importante perché un ritardo diagnostico può essere fatale per il paziente

Gilberto Lacchia

Medico di medicina generale - Ivrea (TO)

<http://prescrivere.blogspot.com>

La sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN o sindrome di Lyell) sono considerate le forme più gravi di reazione avversa cutanea a farmaci. Nonostante siano fortunatamente rare, con un'incidenza di circa 1-7 casi/milione/anno, è importante conoscerle e tenerle presenti, perché

un ritardo diagnostico può essere fatale per il paziente. Queste condizioni possono presentarsi in soggetti di qualsiasi età, con una mortalità del 5-10% per la SJS e del 25-40% per la TEN, maggiore negli anziani. In una casistica statunitense è stato osservato un maggior rischio nel sesso femminile e nei soggetti di particolari etnie, come gli asiatici e gli afro-americani.

Sono condizioni in stretto rapporto tra loro che probabilmente appartengono allo stesso spettro di malattie. La SJS e TEN rappresentano due estremi di un continuum di malattie dermatologiche immuno-mediate, caratterizzate in fase acuta da una malattia febbrile seguita da necrosi e distacco di cute e mucose. Si distinguono principalmente per la gravità, in base alla percentuale di superficie corporea (SC) interessata dalle lesioni:

- la SJS è la condizione meno grave, in cui il distacco di cute è <10% della SC;
- la sovrapposizione SJS/TEN (*overlap syndrome*) si osserva in pazienti con un distacco cutaneo

dal 10 al 30% della SC;

- la TEN comporta il distacco di >30% della SC.

Una condizione bollosa acuta, spesso confusa con la SJS/TEN, è l'eritema multiforme, caratterizzato da un distacco epidermico <10% della SC, con tipiche lesioni a bersaglio localizzate. L'eritema multiforme nella maggior parte dei casi è causato da un'infezione, più comunemente da virus herpes simplex. Di solito l'interessamento sistemico e delle mucose è minimo.

► Fattori di rischio e cause scatenanti

Fattori di rischio per SJS/TEN sono:

- infezioni gravi (HIV, tubercolosi);
- patologie autoimmuni (artrite reumatoide, lupus eritematoso);
- tumori maligni (mieloma multiplo, leucemie, linfomi, tumori del SNC);
- insufficienza renale acuta e cronica;
- fattori genetici (per esempio l'HLA B 1502 che predispone fortemente i soggetti di origine asia-

tica trattati con carbamazepina).

La causa scatenante è un farmaco nell'85% dei casi e infezioni o cause sconosciute nel 15%. Nei bambini le infezioni possono rappresentare il 50% delle cause.

Più di 200 farmaci sono stati associati alla SJS/TEN; quelli più comuni sono:

- allopurinolo;
- antiepilettici (carbamazepina, lamotrigina, fenobarbitale, fenitoina);
- nevirapina (antiretrovirale per la terapia dell'HIV);
- FANS oxicami (meloxicam, piroxicam, tenoxicam), ma anche nimesulide ed etoricoxib;
- sulfametossazolo e altri antibiotici sulfamidici, più raramente i beta-lattamici;
- chemioterapici e altri antineoplastici (afatinib, cetuximab, gefitinib, pembrolizumab, ecc.).

La SJS/TEN è per lo più riconosciuta come una reazione immunitaria da farmaci. Si tratta di reazioni di ipersensibilità ritardata, con una latenza tipica di 4-28 giorni; i sintomi compaiono raramente dopo 8 settimane dall'inizio del farmaco implicato, di solito entro 1-2 settimane. I farmaci sono a basso peso molecolare e spesso fungono da antigeni esterni che vengono riconosciuti dai recettori delle cellule T per attivare le risposte immunitarie adattive.

► Diagnosi

La diagnosi clinica si basa sull'associazione di sintomi simil-influenzali (febbre alta, faringodinia, tosse, bruciore oculare, rinorrea, mialgie, cefalea), segni a livello delle mucose (lesioni della mucosa orale, vaginale, respiratoria, digestiva) e la comparsa di macule

e vescicole epidermiche che confluiscono in grosse bolle flaccide. In un terzo dei casi i sintomi simil-influenzali precedono di 1-3 giorni la sintomatologia dermatologica. Segni e sintomi che devono mettere in guardia sulla possibilità di una SJS/TEN sono febbre >38°C, mucosite, dolore cutaneo e vescicole.

La fase acuta della SJS/TEN dura da 4 a 28 giorni dopo l'assunzione del farmaco. È caratterizzata da febbre persistente, grave coinvolgimento delle mucose e desquamazione epidermica che può essere generalizzata e portare ad ampie aree di cute interessata e dolente. La cute può essere dolente al tatto e lo strofinamento di una zona di cute integra può causare il distacco cutaneo (segno di Nikolsky). La riepitelizzazione può iniziare dopo diversi giorni e richiede tipicamente 2-4 settimane.

Il paziente deve sempre essere ospedalizzato. L'interruzione precoce del farmaco sospetto è fondamentale: è stato dimostrato che la sospensione tempestiva del farmaco può ridurre la mortalità del 30%, specialmente per i farmaci con emivita breve.

► Anamnesi farmacologica

Un'accurata anamnesi farmacologica è decisiva per evitare la riassunzione della sostanza in questione: tutti i farmaci, indipendentemente dalla via di somministrazione, devono essere presi in considerazione, in particolare i nuovi farmaci assunti nelle 8 settimane precedenti la reazione cutanea, e anche quelli assunti in modo intermittente, come vitamine, sedativi, analgesici, lassativi e

prodotti naturali. È anche importante evitare l'errore comune di considerare come causa della SJS/TEN farmaci utilizzati per i primi sintomi precoci, come antipiretici o antibiotici.

► Trattamento

La terapia si basa su:

- identificazione e sospensione del farmaco in causa;
- trasferimento in un reparto adeguato;
- terapia di supporto (termoregolazione, protezione delle vie aeree, supporto nutrizionale, controllo del dolore, profilassi della tromboembolia, monitoraggio delle infezioni, supporto psicologico);
- terapia medica: non è chiaro quale sia il trattamento migliore; sono stati utilizzati ciclosporina, immunoglobuline ev, inibitori del TNF.

BIBLIOGRAFIA

- Dodiuk-Gad RP et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16(6): 475-93.
- High WA. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. UpToDate - Topic last updated: Mar 12, 2019.
- Kohanim S et al. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. A Comprehensive Review and Guide to Therapy. *Systemic Disease. Ocul Surf* 2016; 14(1): 2-19.
- Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. Dynamed plus - Last updated: December 2019.

FIGURA 1

