



Sindrome di Stevens-Johnson/Necrolisi Epidermica Tossica (SJS/TEN): difficoltà diagnostiche e terapeutiche in un paziente affetto da linfoma B

Claudia Pezzini, Olga Ciocca, Beatrice Valvo, Camilla Vassallo

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Sindrome di Stevens-Johnson/Necrolisi Epidermica Tossica (SJS/TEN): difficoltà diagnostiche e terapeutiche in un paziente affetto da linfoma B

La Sindrome di Stevens-Johnson, la Necrolisi Epidermica Tossica, e la Sindrome da overlap SJS/TEN fanno parte di uno spettro di rare ma gravi forme di reazioni cutanee avverse da farmaci. Il danno cutaneo è conseguente ad un processo di apoptosi a carico dei cheratinociti promossa dal sistema immunitario: le manifestazioni dermatologiche sono variabili con coinvolgimento mucoso e sviluppo di lesioni eritematose che evolvono verso la necrosi ed il distacco dermo-epidermico. La prognosi di tali affezioni è severa, con mortalità del 5% nella SJS e del 30-40% nella TEN. Descriviamo un caso di grave reazione avversa a farmaco inizialmente esordita come overlap SJS/TEN e successivamente evoluta in TEN in un paziente affetto da linfoma B. La presentazione clinica d'esordio sfumata, in concomitanza con la grave immunosoppressione del paziente, hanno posto notevoli difficoltà di gestione diagnostica e terapeutica di tale grave affezione, con implicazioni sfavorevoli.

Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis (SJS/TEN): diagnostic and therapeutic difficulties in a patient affected by B-cell lymphoma

Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) and SJS/TEN overlap are part of a spectrum of rare but severe forms of adverse cutaneous drug reactions. Skin damage results from an immune-promoted apoptotic process against keratinocytes: cutaneous manifestations are variable, with mucous involvement and development of erythematous lesions which tend to evolve into necrosis and epidermal detachment. The prognosis of the diseases is poor, with estimated mortality of 5% in SJS and 30-40% in TEN. We describe a case of severe adverse drug reaction, initially began as SJS/TEN overlap and later developed into TEN in a patient affected by B-cell lymphoma. The peculiar early clinical presentation together with the severe immunodepression of the patient, caused notable difficulties in the diagnostic and therapeutic management of the disease, with negative implications.

Introduzione

La Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la Necrolisi Epidermica Tossica (TEN) sono rare e temibili reazioni da ipersensibilità a farmaci caratterizzate da coinvolgimento muco-cutaneo e sistemico, con possibile esito infausto. L'incidenza annua è stimata di 1.2-6 casi per milione e 0.4-1.9 casi per milione rispettivamente [1]. Lo sviluppo di tali affezioni deriva da fenomeni di massiccia apoptosi cheratinocitaria promossi dall'attivazione del sistema immunitario, in particolar modo dei linfociti T citotossici e delle cellule NK, sulla base di fattori multipli, genetici, ambientali, infettivi e farmacologici [1-3]. Nella sua forma più caratteristica la SJS presenta un'eruzione cutanea di tipo maculare con lesioni purpuriche o eritematose, piane o a coccarda (lesioni target tipiche e atipiche), ad evoluzione necrotica, con focali distacchi dermo-epidermici. Le lesioni si associano al coinvolgimento di almeno due sedi mucose (orale, congiuntivale, genitale) [1, 4-5]. La sindrome si associa sia all'assunzione di farmaci che allo sviluppo di particolari infezioni (soprattutto da virus erpetici e da *Mycoplasma species*) contrariamente a quanto avviene per la TEN, in cui il *primum movens* è per lo più di tipo farmacologico [1, 4-5]. Quest'ultima patologia è inoltre caratterizzata clinicamente da estese aree di disepitelizzazione, il cui correlato istopatologico è rappresentato da massiccia apoptosi cheratinocitaria con completo distacco dermo-epidermico [7]. Le due sindromi presentano notevoli differenze in termini di prognosi con mortalità stimata del 1-3% per la SJS e del 30-40% per la TEN [8-9].

Viene di seguito presentato un caso di grave reazione avversa a farmaco inizialmente esordita come overlap SJS/TEN e successivamente evoluta in franca TEN in un paziente affetto da linfoma B ad alto grado. La particolare presentazione clinica d'esordio e la presenza di gravi comorbilità hanno posto notevoli difficoltà di gestione diagnostica e terapeutica di tale grave affezione, con successivo esito sfavorevole.

Caso clinico

Un uomo di 59 anni veniva inviato alla nostra attenzione per la comparsa da alcuni giorni di un'eruzione cutanea maculo-papulosa diffusa non pruriginosa. L'uomo era affetto da Linfoma Non Hodgkin B diffuso a grandi cellule varietà centroblastica, verosimile shift istologico di pregresso linfoma follicolare, per cui aveva già eseguito cicli di polichemioterapia e autotrapianto di midollo osseo, seguiti da terapia corticosteroidica cronica domiciliare; a causa della progressione della malattia, con persistente leucopenia e neutropenia, era in programma un trapianto di midollo allogenico da eseguirsi in breve tempo. Due settimane prima del consulto il paziente aveva lamentato una sintomatologia bronchitica per cui aveva assunto ciprofloxacina per sei giorni; a seguito della comparsa di malessere generale ed iniziale eruzione cutanea, tale farmaco veniva sostituito con cotrimossazolo, senza tuttavia miglioramento del quadro dermatologico. Al momento della nostra osservazione il paziente presentava lesioni maculo-papulose eritematose diffuse al tronco ed al dorso ed in misura minore agli arti (Figura 1), associate ad eritema confluyente con edema localizzato elettivamente in sede palmo-plantare (Figura 2). Era inoltre evidente un coinvolgimento delle mucose con congiuntivite ed erosioni estremamente dolorose al cavo orale. In base al quadro clinico, con coinvolgimento cutaneo e mucoso, veniva presa in considerazione una diagnosi iniziale di Sindrome di Stevens-Johnson ed il paziente veniva ricoverato per gli accertamenti e le terapie del caso. Durante il ricovero venivano eseguiti esami ematochimici di routine (risultati nella norma, ad eccezione della persistente leucopenia con neutropenia di cui il paziente soffriva) insieme ad esami di screening per le malattie bollose autoimmuni (risultati negativi) ed a sierologie per *Herpes simplex virus* e *Mycoplasma pneumoniae* (la prima risultata positiva per IgG a basso titolo e la seconda risultata negativa). Veniva inoltre sommini-

strata al paziente la terapia corticosteroidica precedentemente in atto (prednisone 25mg/die) in associazione ad una terapia di supporto. A qualche giorno dal ricovero tuttavia il paziente manifestava scarso miglioramento clinico con lenta e progressiva estensione del quadro cutaneo ed iniziale tendenza alla confluenza. Venivano dunque eseguite biopsie da cute lesionale. All'istologia era presente spiccata variabilità tra le diverse sezioni andando da reperti di dermatite dell'interfaccia con singoli cheratinociti necrotici epidermici e fitto infiltrato linfocitario nel derma superficiale, compatibili con la diagnosi di Eritema multiforme/SJS, a quadri di massiccia necrosi epidermica a tutto spessore con distacco giunzionale e scarso infiltrato infiammatorio nel derma papillare, suggestivi di Necrolisi Epidermica Tossica (Figura 3A-B). In altre sezioni si potevano rilevare caratteri di sovrapposizione delle due patologie (Figura 3C). Tali reperti facevano prendere in considerazione una diagnosi istologica di Sindrome da overlap Stevens-Johnson/Necrolisi Epidermica Tossica. Durante il ricovero il quadro dermatologico mostrava continua tendenza all'evoluitività, con sviluppo di confluenza completa delle lesioni in settima giornata per cui venivano effettuate somministrazioni di immunoglobuline ev. Per la comparsa di febbre associata a persistente neutropenia, venivano anche eseguite emocolture seriate che dimostravano la presenza di sepsi da *Stafilococco aureus* meticillino resistente (MRSA) per cui veniva iniziata somministrata vancomicina. In decima giornata era presente un quadro cutaneo ormai francamente evoluto in TEN severa, con estese aree di disepitelizzazione, impossibilità di alimentazione e di apertura degli occhi ed alterazione dei parametri ematochimici cui è seguito il decesso del paziente, nonostante le terapie di supporto ed il trasferimento presso altro centro specializzato per grandi ustionati.

Discussione

La Sindrome da overlap SJS/TEN viene spesso definita come quadro clinico ad estensione muco-cutanea intermedia tra SJS e TEN: essa sarebbe caratterizzata da lesioni necrotiche con aree di distacco dermo-epidermico coinvolgenti il 10-30%, della superficie corporea, da contrapporsi al coinvolgimento minore del 10% della SJS e maggiore del 30% della TEN (Tabella 1) [8, 10]. Tale distinzione basata sull'estensione, risulta spesso difficilmente applicabile in ambito clinico, rivelandosi più utile ai fini classificativi. La Sindrome da overlap SJS/TEN viene dunque considerata parte di un unico spettro patologico che va dalla SJS alla TEN, con potenziale evoluitività e sovrapposizione delle manifestazioni [1]. Il caso presentato è un chiaro esempio di tale spettro patologico: nel nostro paziente la diagnosi di overlap SJS/TEN si è basata principalmente sull'aspetto istologico delle lesioni, con elementi di sovrapposizione tra le due patologie, cui è seguita un'evoluzione clinica in un quadro di franca Necrolisi Epidermica Tossica.

Il ruolo dei farmaci è ormai accettato nella patogenesi della SJS e della TEN: tra le classi farmacologiche maggiormente implicate si riscontrano soprattutto gli antiepilettici, seguiti da antibiotici, FANS ed ipouricemizzanti (Tabella 2) [11-12]. Nel caso presentato le manifestazioni cliniche sono conseguite all'assunzione di ben due antibiotici, un chinolonico ed un'associazione con un sulfamidico, entrambi potenzialmente responsabili della patologia, sebbene non sia stato possibile risalire con esattezza al farmaco responsabile.

La storia naturale della TEN classica vede la presenza di un intervallo di tempo variabile (da pochi giorni a 2 settimane) tra l'assunzione del farmaco e la comparsa dei primi sintomi, più spesso di tipo simil-influenzale. Nell'arco di qualche giorno, alla febricola segue lo sviluppo di lesioni mucose, con rapida estensione cutanea e sviluppo di estese aree di disepitelizzazione, talora preceduto da un'eruzione cutanea eritematosa diffusa; il coinvolgimento sistemico è frequente e alle lesioni cutanee si associano importanti perdite idriche e proteiche con compromissione dei meccanismi di termoregolazione [1, 8]. La presentazione da noi riscontrata si discosta tuttavia da tale sequenza di eventi per la presenza di una maggiore diluizione temporale delle manifestazioni, soprattutto dermatologiche:

l'iniziale eruzione cutanea maculare, più suggestiva di una semplice eruzione da farmaco, è lentamente e progressivamente evoluta in franca TEN nell'arco di due settimane, passando attraverso un overlap, soprattutto istologico, SJS/TEN. Le condizioni di grave immunodepressione del paziente, unitamente alla sua terapia cronica steroidea potrebbero aver contribuito a questa presentazione particolarmente sfumata. Degno di nota è il fatto che, a fronte di un quadro clinico iniziale suggestivo di SJS, l'istologia presentava invece caratteri di maggiore gravità, suggerendo l'ipotesi istologica di una sindrome da overlap SJS/TEN.

La prognosi della TEN è assolutamente grave; la causa di morte più frequente è la sepsi grave, con insufficienza multiorgano [13]. Esiste uno score prognostico che stima il rischio di questi pazienti, denominato SCORTEN (Severity of Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis) [14]. Lo score prende in esame vari parametri clinici, assegnando un punto per ogni fattore presente, e porta a formulare una probabilità di morte (Tabella 3); la mortalità va dal 2.5% (0-1 punti SCORTEN) al 90% (≥ 5 punti). Nel nostro caso lo score al giorno 1 è stato di 2 punti SCORTEN, pari ad una mortalità del 12.2%; tuttavia, a causa della diluizione temporale che ha caratterizzato il decorso della sintomatologia del paziente, con estensione delle lesioni e progressiva alterazione dei parametri ematochimici nell'ambito di diversi giorni, il punteggio SCORTEN in decima giornata dal ricovero sarebbe stato pari a 4, corrispondente ad una mortalità del 58.3%. Nel nostro caso inoltre era evidente l'associazione sfavorevole tra TEN e neoplasie, verosimilmente su base multifattoriale (immunodepressione, cachessia, necessità di numerosi farmaci e di interventi diagnostici e terapeutici invasivi). A fianco dei criteri clinici dello SCORTEN, Valeyrie-Allanore et al. [15] hanno riscontrato una maggiore mortalità durante l'ospedalizzazione nei pazienti con maggiore severità della necrosi epidermica a livello istologico, suggerendo l'importanza di tale metodica nell'individuare i quadri più gravi.

La terapia delle sindromi dello spettro SJS/TEN si basa innanzitutto sulla sospensione dei farmaci potenzialmente implicati e sul supporto delle funzioni vitali, come nei pazienti grandi ustionati, con particolare attenzione funzionalità polmonare; è inoltre necessario un monitoraggio del bilancio idrico, proteico ed energetico, con eventuale posizionamento di sondino naso-gastrico [13]. La prevenzione delle infezioni risulta inoltre imperativa, con necessità di misure di antisepsi, medicazioni quotidiane ed isolamento del malato. L'uso di antibiotici è fondamentale, tuttavia risulta necessario escludere un loro potenziale ruolo causale in queste reazioni [11-12]. Per quanto riguarda i trattamenti specifici, la somministrazione di immunoglobuline ev anti-Fas viene utilizzata allo scopo di interrompere il processo apoptotico mediato dall'interazione Fas-ligando di Fas [8, 13]. Negli ultimi anni sono stati ottenuti risultati anche con la Plasmaferesi e con l'utilizzo di inibitori del TNF-alfa [13, 16]. Anche gli immunosoppressori, quali la ciclofosfamida, si sono dimostrati utili [13]. L'uso dei corticosteroidi sistemici è stato alla base del trattamento dello spettro SJS/TEN sebbene per quanto riguarda la TEN vi siano ancora pareri discordanti; studi a riguardo, riportano un maggior rischio di infezioni e di ritardo riparativo nei pazienti trattati con steroidi [17]. Nel caso descritto il paziente è stato sottoposto al trattamento con immunoglobuline ev, insieme alla terapia di supporto: il quadro dermatologico tuttavia ha mostrato persistente tendenza alla progressione dei sintomi cutanei e sistemici nonostante la terapia.

Il rischio infettivologico è stato inoltre di difficile gestione a causa della condizione di grave immunodepressione del paziente, con importante neutropenia, e dell'anamnesi positiva per probabile grave reazione da farmaco antibiotico: di fronte al riscontro di sepsi da MRSA si è trattato dunque di valutare attentamente i rischi di una ulteriore terapia antibiotica con consulto multidisciplinare. È riportato in letteratura come la risomministrazione del farmaco scatenante sia in grado di indurre un aggravamento o una ricomparsa della TEN [18].

Conclusioni

Si è trattato di un raro e complesso caso di TEN, inizialmente esordita come SJS/TEN. La presentazione clinica inizialmente sfumata, con diluizione temporale nell'evoluzione delle manifestazioni ha posto notevoli difficoltà diagnostiche di tale grave condizione. È possibile che lo stato di immunosoppressione del paziente, unitamente alla terapia steroidea in corso, abbiano contribuito a tale particolare presentazione. A fronte di un quadro clinico dermatologico iniziale localizzato, l'istologia si è rivelata fondamentale nel suggerire la presenza di una patologia più grave e complessa. La TEN è una condizione acuta e severa, la cui terapia è fondata sul supporto delle funzioni vitali, unitamente a trattamenti specifici per arrestare il processo patologico. Nei pazienti immunodepressi la gestione terapeutica risulta ulteriormente aggravata dalla necessità di bilancio tra rischi infettivologici e rischi derivati da farmaci salvavita ma potenzialmente aggravanti.

Tabelle e figure

Tabella 1. Alcune delle caratteristiche cliniche dello spettro SJS/TEN [8, 10].

<i>Caratteristiche</i>	SJS	SJS/TEN	TEN
<i>Lesione elementare</i>	Lesioni eritematose o purpuriche Lesioni target tipiche e atipiche	Lesioni eritematose o purpuriche Lesioni target tipiche e atipiche	Lesioni eritematose confluenti con evoluzione verso la disepitelizzazione
<i>Sintomi sistemici</i>	Frequenti	Frequenti	Costanti
<i>%Distacco dermo-epidermico (% superficie corporea)</i>	<10	10-30	>30

Tabella 2. Alcuni dei farmaci a maggior rischio per lo spettro SJS/TEN [11-12].

Classi Farmacologiche	Molecole
<i>Antibiotici</i>	Aminopenicillina
	Cefalosporine
	Chinolonici
	Cotrimossazolo e antibiotici sulfamidici
<i>Antiepilettici</i>	Nevirapina
	Lamotrigina
	Carbamazepina
	Fenitoina
	Fenobarbital
<i>FANS</i>	Paracetamolo
	Nimesulide
	Diclofenac
<i>Altri</i>	Allopurinolo

Tabella 3. Criteri del punteggio SCORTEN (1 punto per ogni parametro presente), e parametri SCORTEN presenti nel paziente (Abbreviazioni: *= alterazioni aggiuntive registrate in decima giornata).

<i>Parametri SCORTEN</i>	<i>Interpretazione (mortalità stimata)</i>	<i>Paziente</i>
Età >40 anni	0-1 (3.2%)	X
Freq. Cardiaca >120 bpm	2 (12.2%)	
Neoplasia preesistente	3 (35.5%)	X
Distacco epidermico >10% del corpo	4 (58.3%)	X*
BUN >28 mg/dL	≥5 (90 %)	
Glucosio >252 mg/dL		X*
Bicarbonato <20 mEq/L		



Figura 1. Eruzione cutanea eritematosa diffusa con maculo-papule parzialmente confluenti al tronco e al dorso.



Figura 2. Eritema confluento, ben demarcato, palmo-plantare.

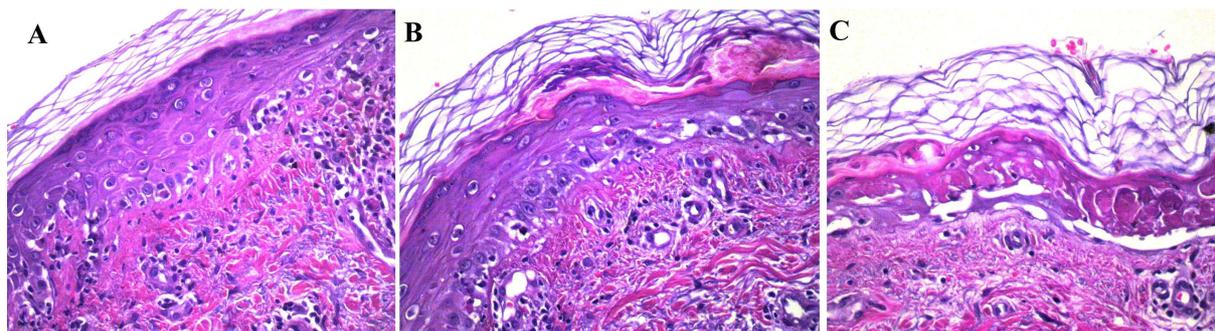


Figura 3. Reperti istologici da biopsia cutanea (E&E): A) Dermatite dell'interfaccia con singoli cheratinociti necrotici ed infiltrato infiammatorio misto nel derma papillare; B) Maggiore vacuolizzazione dello strato basale associato a maggior numero di cheratinociti necrotici epidermici; C) massiccia necrosi dello strato epidermico con distacco dermo-epidermico. L'infiltrato infiammatorio è ridotto.

Bibliografia

1. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:173(e1-13); 185-186.
2. 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.
3. Nassif A, Bensussan A, Dorothée 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.
4. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:803-813.
5. Manwani NS, Balasubramanian S, Dhanalakshmi K et al. Stevens Johnson syndrome in association with *Mycoplasma pneumoniae*. *Indian J Pediatr* 2012;79:1097-1099.
6. Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D et al. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000;83:347-352.
7. Weedon D. Skin Pathology. *Churchill Livingstone*, Edinburgh, Scotland, 2002.
8. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. *Crit Care Med* 2011;39:1521-1532.
9. Kelly JP, Auquier A, Rzany B et al. An international collaborative case-control study of severe cutaneous adverse reactions (SCAR). Design and methods. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1099-1108.
10. 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.
11. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and SJS-TEN overlap: a retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:238-240.
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. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:187:e1-16.
14. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-153.
15. Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Guégan S et al. Prognostic value of histologic features of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:e29-35.
16. Paquet P, Piérard GE. New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited. *Drug Saf* 2010;33:189-212.
17. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR et al. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986;204:503-512.
18. Mahapatra M, Mishra P, Kumar R. Imatinib-induced Stevens-Johnson syndrome: recurrence after re-challenge with a lower dose. *Ann Hematol* 2007;86:537-538.