

NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA PROBABILMENTE FARMACO-INDOTTA IN ADOLESCENTE

Endang H. Darmani¹, Sherly Dermawan¹, Sukasihati¹, Arya Marganda Simanjuntak²

¹Department of Dermatology and Venereology, ²Department of Internal Medicine
Arifin Achmad Regional General Hospital of Riau Province, Pekanbaru, 28156, Indonesia

Parole chiave Necrolisi epidermica tossica, effetti collaterali farmaco-indotti, bambino.

Abbreviazione **TEN** = necrolisi epidermica tossica.

Caso clinico. Una ragazza di 13 anni è stata ricoverata per un'eruzione mucocutanea febbrile a rapida progressione, caratterizzata da diffuse lesioni cutanee da rosso a violaceo-scuro, con estesa formazione di bolle, che coinvolgevano quasi l'intera superficie cutanea. Due settimane prima del ricovero, la paziente era stata trattata per un'infezione delle vie respiratorie superiori e aveva ricevuto amoxicillina, desclorfeniramina maleato, desametasone e acido mefenamico. La storia personale era negativa per allergie farmacologiche, malattie croniche o patologie autoimmuni, quella familiare non evidenziava disturbi dermatologici o immunologici.

Circa sei giorni prima dell'ospedalizzazione, aveva sviluppato febbre elevata persistente, seguita dalla comparsa di lesioni eritematose generalizzate che erano rapidamente evolute in bolle superficiali e distacchi cutanei. L'eruzione era accompagnata da marcato edema facciale, in particolare a livello di palpebre e labbra, nonché da grave interessamento mucoso, con dolorose erosioni orali e secrezione oculare. A causa della rapida progressione e della gravità del coinvolgimento mucocutaneo, la paziente è stata trasferita presso il nostro centro di terzo livello.

Al momento del ricovero, la paziente appariva in condizioni generali compromesse, era febbrile, con temperatura di 39°C, pressione arteriosa 103/60 mmHg, frequenza cardiaca 81 battiti/min, frequenza respiratoria 20 atti/min, peso corporeo 35 kg e altezza 148 cm. La presentazione clinica al giorno del ricovero mostrava diffuse macule di colorito da rossastro a porpora scuro con centro necrotico, confluenti in ampie aree estese che coinvolgevano oltre il 90% della superficie corporea totale. Erano presenti bolle flaccide ed esteso distacco epidermico, con segno di Nikolsky positivo. Era evidente un grave interessamento mucoso, con croste emorragiche sulle labbra, erosioni orali, iperemia congiuntivale bilaterale con secrezione ed erosioni della mucosa genitale (Fig. 1, 3, 4).

Gli esami eseguiti al ricovero evidenziavano una lieve anemia con Hb 10,4 g/dL (vn 12-15), Ht 32,1% (vn 36-46) e albumina sierica 3,2 g/dL (vn 3,8-6,4). Ulteriori alterazioni comprendevano uno squilibrio idro-elettrolitico con sodio 130 mmol/L (vn 135-145), potassio 3,3 mmol/L (vn 3,5-5,6) e cloro 92 mmol/L (vn 97-107). L'esame delle urine mostrava positività per esterasi leucocitaria (2+) con significativa leucocituria. In base ai dati clinici e di laboratorio, è stata posta diagnosi di necrolisi epidermica tossica in una paziente con malnutrizione sottostante. Nella nostra paziente, lo SCORTEN era pari a 1, corrispondente a un rischio di mortalità stimato del 3,2% (Tabella 1). Tutti i farmaci precedentemente somministrati sono stati sospesi. Il trattamento iniziale includeva lattato di Ringer per via endovenosa a 20 gocce al minuto, paracetamolo endovena (400 mg tre volte al giorno) e metilprednisolone endovena ad alte dosi (62,5 mg due volte al giorno). La terapia topica di supporto comprendeva crema a base di sulfadiazina argentea per le lesioni bollose, crema di idrocortisone 2,5% associata ad acido fusidico per le lesioni facciali secche, impacchi con soluzione fisiologica e medicazioni con garze paraffinate per le erosioni aperte. È stata inoltre somministrata N-acetilcisteina 200 mg per os tre volte al giorno per la gestione sintomatica della tosse severa. È stata avviata terapia antibiotica empirica con ceftriaxone endovena (2 g una volta al giorno) ed è stato posizionato un sondino nasogastrico per garantire un adeguato apporto nutrizionale.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

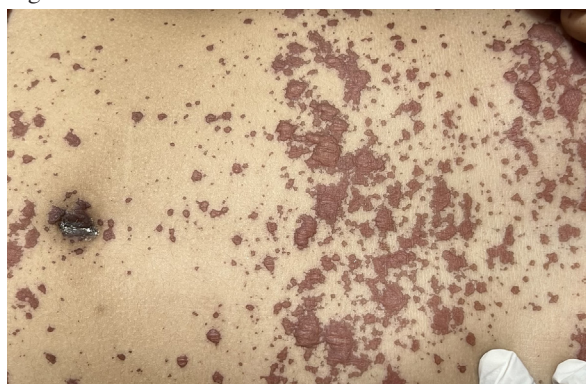


Fig. 4

Fig. 1, 2, 3, 4: Necrolisi epidermica tossica in adolescente prima (Fig. 1, 3, 4) e dopo (Fig. 2) il trattamento multidisciplinare.

TABELLA 1. Punteggio SCORTEN: criteri clinici e di laboratorio.

Fattore di rischio	0	1	Caso in esame
Età	< 40 anni	> 40 annis	0
Malignità associate	NO	SÌ	0
Frequenza cardiaca (battiti/min)	<120	>120	0
Azotemia (mg/dL)	<28	>28	0
Distacchi-compromissione epidermica	<10%	>10%	1
Bicarbonato sierico (mEq/L)	>20	<20	non noto
Glicemia (mg/dL)	<252	>252	non noto

Tasso di mortalità secondo il numero di fattori di rischio: 0-1 = 3,2%; 2 = 12,1%; 3 = 25.3%; ≥ 4 = 58.3.

La paziente è stata co-gestita con specialisti in allergo-immunologia pediatrica, oftalmologia, medicina orale e nutrizione pediatrica. Il supporto nutrizionale mirava a un apporto calorico di 1.560–2.300 kcal/die, comprendente formule enterali specializzate. La gestione oftalmologica consisteva in collirio a base di ofloxacina cinque volte al giorno e lacrime artificiali contenenti elettroliti applicate bilateralmente. Già dal secondo giorno di ricovero si osservava un significativo miglioramento clinico, con regressione delle bolle, risoluzione dell'edema labiale, riduzione delle secrezioni oculari e orali ed evoluzione delle lesioni cutanee in macule ipopigmentate post-infiammatorie. Le cure orali locali sono state intensificate con risciacqui con soluzione fisiologica, delicato *debridement* con garza, applicazione di triamcinolone acetone in orabase nel cavo orale e di clobetasolo propionato sulle labbra.

Al quinto giorno di ricovero, la dose di metilprednisolone endovena è stata ridotta a 31,25 mg due volte al giorno. Entro il nono giorno, la paziente mostrava un netto miglioramento, con assenza di formazione di nuove bolle sulla cute e sulle mucose, guarigione delle erosioni, ripristino del comfort visivo e ripresa dell'alimentazione orale completa. I corticosteroidi sistemici sono stati convertiti a metilprednisolone per os (4 mg tre volte al giorno), associato a cetirizina orale (10 mg una volta al giorno). La terapia topica è stata proseguita con crema a base di desossimetasone, crema di acido fusidico e vaselina pomata.

Entro il quindicesimo giorno, persisteva soltanto un'ipopigmentazione post-infiammatoria residua in assenza di infiammazione attiva (Fig. 2). Al controllo a una settimana dalla dimissione, la paziente presentava completa guarigione clinica e nessuna evidenza di recidiva della malattia.

Discussione. La sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) rappresentano uno spettro di reazioni avverse mucocutanee rare ma potenzialmente letali, più frequentemente scatenate da farmaci. Condividono una patogenesi immunologica comune caratterizzata da massiva apoptosi dei cheratinociti, che conduce a necrosi epidermica a tutto spessore; la distinzione tra le due entità si basa principalmente sull'estensione del distacco epidermico. Il coinvolgimento di <10% della superficie corporea totale è classificato come SJS, il 10-30% come forma intermedia SJS/TEN e >30% come TEN.

La TEN costituisce una vera emergenza dermatologica che richiede un riconoscimento tempestivo e una gestione intensiva di supporto (1). L'incidenza mondiale è stimata in circa 1-2 casi per milione di persone all'anno; può verificarsi a qualsiasi età, ma è descritta più frequentemente nelle donne e negli anziani (2).

I farmaci, in particolare anticonvulsivanti, sulfamidici, farmaci antinfiammatori non steroidei e alcuni antibiotici, rappresentano il principale fattore precipitante (3). Un farmaco è considerato un probabile responsabile quando i sintomi mucocutanei si sviluppano entro 1-3 settimane dall'inizio della terapia e sono state ragionevolmente escluse cause alternative, in particolare infettive (4).

Clinicamente, la TEN è caratterizzata da sintomi prodromici simil-influenzali seguiti dal rapido sviluppo di macule diffuse eritematose, spesso con caratteristiche atipiche a bersaglio, che progrediscono verso necrosi epidermica estesa e distacco. Si formano bolle flaccide che si rompono facilmente, determinando ampie aree di cute denudata. La cute mostra marcata fragilità, con scollamento epidermico alla minima pressione laterale (segno di Nikolsky positivo). Il coinvolgimento mucosale è importante e può interessare le superfici orale, oculare e genitale. Istologicamente, la TEN è caratterizzata da necrosi epidermica a tutto spessore (1).

La gestione è prevalentemente di supporto e comprende la sospensione immediata dei farmaci sospetti, la sostituzione di liquidi ed elettroliti, il supporto nutrizionale, la cura delle ferite, la prevenzione delle infezioni e un attento monitoraggio in ambiente di terapia intensiva. Nonostante i progressi nelle terapie di supporto, la TEN presenta un'elevata mortalità, compresa tra il 22% e il 27%, che può avvicinarsi al 50% nei casi estesi (5).

L'indice di gravità della TEN o SCORTEN (6) al momento del ricovero era pari a 1, corrispondente a una mortalità prevista di circa il 3,2%. Sebbene ciò indicasse un rischio relativamente basso, l'estesa perdita epidermica e il danno mucosale richiedevano una gestione multidisciplinare aggressiva. Il riconoscimento precoce e la sospensione immediata dei farmaci sospetti rimangono il cardine del trattamento. Le cure di supporto, comprendenti correzione dell'equilibrio idro-elettrolitico, regolazione della temperatura, supporto nutrizionale tramite sondino nasogastrico, accurata gestione delle lesioni cutanee e trattamento oftalmologico, costituiscono la base della terapia e influenzano significativamente gli esiti.

Il ruolo dei corticosteroidi sistemici nella TEN rimane controverso (5). Sebbene vi siano preoccupazioni riguardo al rischio infettivo e al ritardo della riepitelizzazione, diversi studi suggeriscono che la somministrazione precoce di dosi moderate o alte per un breve periodo possa attenuare la progressione della malattia (7). In questo caso, l'inizio precoce di metilprednisolone endovena ad alte dosi, combinato con misure di supporto complete, è stato associato a una rapida cessazione della comparsa di nuove lesioni, progressiva riepitelizzazione e completa remissione clinica senza sequele. L'esito favorevole nel nostro paziente adolescente evidenzia il potenziale beneficio di una terapia immunomodulante tempestiva quando instaurata precocemente in casi accuratamente selezionati.

Conclusione. L'attuale caso sottolinea che la TEN indotta da farmaci negli adolescenti, sebbene rara, deve essere prontamente sospettata in qualsiasi paziente che presenti eruzioni mucocutanee febbrili acute dopo recente esposizione farmacologica. Il riconoscimento precoce, la sospensione immediata degli agenti sospetti e un'intensiva assistenza multidisciplinare di supporto possono condurre a completa remissione ed esiti favorevoli.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano esprimere la loro gratitudine al Dipartimento di Dermatologia e Venereologia dell'Ospedale Generale Regionale Arifin Achmad della Provincia di Riau per il supporto clinico e tecnico nella gestione di questo caso.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Dr. Sherly Dermawan
Diponegoro Street No. 02, Pekanbaru, Riau - 28156
e-mail: sherlydermawan22@gmail.com

Bibliografia

- 1) Frantz R, Huang S, Are A, Motaparathi K. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of diagnosis and management. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57 (9):895.
- 2) Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, et al. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76 (5):811-7.
- 3) Yao L-M, Su X, Liu L-L, et al. Recent developments in the research of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Eur J Med Res*. 2025;30(1):453.
- 4) Pamnani S, Bakshi SS, Acharya S. Toxic epidermal necrolysis: a case report on a drug-induced phenomenon. *Cureus*. 2022;14(10):e30407.
- 5) Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures. *Adv Ther*. 2017;34(6):1235-44.
- 6) 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(1):92-6.
- 7) Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):514-522.