

La Necrosi Epidermica Tossica e la Sindrome di Steven-Johnson: una revisione narrativa della letteratura

Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson
Syndrome:
a narrative review of the literature

Relatore: Dott.ssa Caimi Guira Azzurra

UO: Unità Gravi Celebrolesioni, Istituti Clinici Zucchi Carate Brianza



La **NECROSI EPIDERMICA TOSSICA (TEN)** e la **SINDROME DI STEVENS-JOHNSON (SJS)** sono due patologie cutanee gravi, potenzialmente mortali, caratterizzate da eritema esteso e formazione di papule e vescicole che porta allo sfaldamento, scollamento dell'epidermide e formazione di erosioni cutanee (Jackson K, Brown D, 2017).

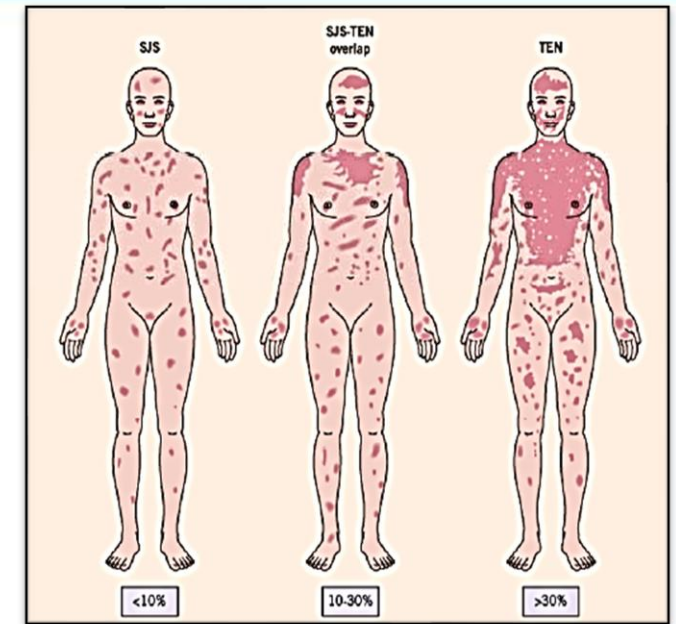
CAUSE

10% dei casi
(Hanson L. M.
e Bettencourt A. P., 2020)

- **Immunocompromessi:** trapianto di midollo, tumori maligni, HIV, condizioni reumatologiche croniche.
- **Infezioni:** polmonite da Mycoplasma, Herpes Simplex.
- **Malattie autoimmuni:** Lupus Eritematoso.

90% dei casi
(React-Lombardia, 2009)

- **Antiepilettici:** Lamotrigina, Fenitoina, Carbamazepina, Ac. Valproico, Fenobarbitale.
- FANS.
- Allopurinolo.
- Nevirapina.
- **Antibiotici:** Aminopenicilline, Tetraciline, Cefalosporine.



Entrambe hanno la stessa fisiopatologia e vengono **CLASSIFICATE** in base alla % di superficie corporea (TBSA) coinvolta.

< 10%: Sindrome di Steven-Johnson

10-30%: Overlap sindrome

> 30%: Necrosi Epidermica Tossica

Frantz R., Huang S., Are A., Motaparathi K, 2021

ENTITA' DEL PROBLEMA

INCIDENZA ANNUALE: 1-7 casi circa per milione di persone all'anno. Le **DONNE**, i **PAZIENTI PEDIATRICI** di età < 10 anni e gli **ADULTI** di età > 80 anni sono i più colpiti (Frantz R., Huang S., Are A., Motaparathi K, 2021).

TASSO DI MORTALITA': dal 12 al 46 % a 6 settimane dall'esordio, a seconda del grado estensione di desquamazione epidermica (Rodríguez-Martín, S. et al., 2019).

CARATTERISTICHE PRINCIPALI: la reazione compare generalmente entro 2-4 settimane dall'inizio della terapia ed è possibile un'evoluzione verso la TEN.

- **Precocemente:** edema dolente ed eritema al palmo delle mani e della pianta dei piedi.
- **Macule:** irregolari, spesso simili a lesioni a bersaglio atipiche piatte e sormontate da bolle.
- **Lesioni cutanee:** inizialmente a volto e parte alta del tronco, poi altri distretti cutanei.
- **Aree di distacco epidermico:** possono confluire tra loro. Sulle aree eritematose può comparire il **SEGNO DI NIKOLSKY:** distacco per pressione tangenziale sulla cute od estensione di una bolla alla digitopressione.
- **Lesioni erosive:** delle mucose (90% dei pz) e cutanee (soprattutto sulla parte superiore del tronco).



CONSEGUENZE E COMPLICANZE

DOLORE ACUTO (Creamer D., et al, 2016).

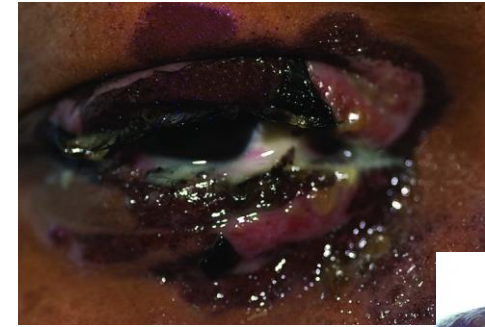
LOCALIZZAZIONE POLMONARE: malattia polmonare ostruttiva, formazione di stenosi nella trachea, epiglottite... (Goldman1 J. L., et al., 2019).

LOCALIZZAZIONE OCULARE: cheratinizzazione congiuntivale, ridotta lacrimazione, perdita vista... (Goldman1 J. L., et al., 2019).

LOCALIZZAZIONE CUTANEA: esiti cicatriziali, ipo- o iperpigmentazione, distrofie ungueali, dermatiti... (Goldman1 J. L., et al., 2019).

LOCALIZZAZIONE ORALE: rischio di carie e perdita di denti, cicatrici mucosa orale, perdita papille, cicatrizzazione labiale e intraorale... (Goldman1 J. L., et al., 2019).

LOCALIZZAZIONE UROGENITALE: stenosi vaginale, stenosi uretrale, fimosi maschile, sinechie vaginali, disfunzione urinaria e sessuale... (Creamer D., et al, 2016).



PRESA IN CARICO

INDAGINI DIAGNOSTICHE:

- Esami ematochimici (emocromo, VES, PCR, pannello elettrolitico, funzionalità epatica, test coagulazione...).
- Biopsie cutanee.
- RX torace.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

- Pemfigo volgare.
- Dermatosi bollosa da IgA lineari.
- Sindrome della pelle scottata da Stafilococco (SSSS).
- Eritema Multiforme Major (EMM).

VALUTAZIONE INIZIALE E CONTINUA E ANAMNESI:

- Anamnesi patologica prossima e remota.
- Precedenti reazioni a farmaci.
- Valutazione dei processi umani secondo il MAPU (2018).

DIAGNOSI INFERMIERISTICHE PRIORITARIE:

- Alterata integrità cutanea, rischio infezione e sepsi.
- Alterazione dell'immagine corporea.
- Dolore acuto.
- Rischio di squilibrio idroelettrolitico e alterazione dello stato nutrizionale.
- Rischio legato alla sopravvivenza.

ICNP (2019)

INTERVENTI INFERMIERISTICI INIZIALI:

- **Posizionamento presidi:** CVP in caso di cute integra, SNG e CV.
- Esecuzione ECG.
- Esecuzione tricotomia.
- **Posizionamento su letto fluidizzato:** completo di lenzuola sterili.

Se TBSA coinvolta $\geq 10\%$: stanza singola con controllo dell'umidità e temperatura ambiente tra 25-28 °C.

(Eginli A., Shah J., Watkins C., Krishnaswamy G., 2017).

Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci (ADR)



SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)

1. INIZIALI DEL PAZIENTE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <small>* se il segnalatore è un medico</small>			7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE		
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti			9. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/__ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL __/__/__ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE		
10. AZIONI INTRAPRESSE: specificare					
<small>In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19</small>					

INFORMAZIONI SUL FARMACO

11. FARMACI SOSPETTI (in caso della reattività multipla*)

A) 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____
 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____

B) 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____
 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____

C) 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____
 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiami e l'ora della somministrazione

18. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? A: sì / no B: sì / no C: sì / no
 17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? A: sì / no B: sì / no C: sì / no
 18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? A: sì / no B: sì / no C: sì / no
 19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? A: sì / no B: sì / no C: sì / no

20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO:
 A:
 B:
 C:

21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO

22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICIALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):

23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE

24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE		25. DATI DEL SEGNALATORE	
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE	<input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME	
<input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO	<input type="checkbox"/> FARMACISTA	INDIRIZZO	
<input type="checkbox"/> SPECIALISTA	<input type="checkbox"/> ALTRO	TEL E FAX	E-MAIL
26. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA DEL SEGNALATORE	
28. CODICE ASL		29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA	

Tutti gli operatori sanitari ed i cittadini sono tenuti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa (grave e non grave, nota e non nota) dovuta a farmaci e vaccini di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività.

Sei sezioni principali:

1. Informazioni sul paziente.
2. Informazioni sulle reazioni avverse.
3. Informazioni sui farmaci sospetti/interagenti e concomitanti.
4. Informazioni una descrizione del caso.
5. Informazioni sulla tipologia di segnalazione.
6. Informazioni sul segnalatore.

PER CONSIDERARE VALIDA una scheda segnalazione da un punto di vista regolatorio essa deve riportare almeno quattro elementi minimi, i quali sono definiti obbligatori dalla vigente normativa:

1. Un paziente (almeno un'informazione tra iniziali, sesso, data di nascita, età o periodo gestazionale).
2. Un farmaco sospetto.
3. Una reazione avversa.
4. Un segnalatore.



Scale validate, gestione farmacologica e non
(Linee guida europee per la cura delle ustioni, 2017)...

**Gestione
dolore
acuto**

Monitorare desquamazione mucosa vie
aeree (Hanson L. M. e Bettencourt A. P., 2020),
broncoscopia (Harr T., French L. E., 2010)...

**Gestione
alterata
immagine
corporea**

Empatia e comunicazione
terapeutica (Craven R.F., Hirnle C.J.,
Jensen S., 2015), mobilitazione
precoce (Linee guida europee per la cura
delle ustioni, 2017)...

**Gestione
rischio di
sopravvivenz
a**

**ASSISTENZA
MULTIDISCIPLINARE**

Toilette, emollienti topici antimicrobici
(Linee guida europee per la cura delle ustioni, 2017),
colliri e conformatori ottici, spray
antinfiammatori e anestetici orali (Jackson
K., Brown D., 2017), unguento corticosteroide
topico (Creamer D., et al, 2016)...

**Gestione del
rischio di
squilibrio
idroelettroliti
co e
nutrizionale**

Reintegro fluidi (protocollo SIUST,
2021), NPT e NE (Eginli A., Shah J.,
Watkins C., Krishnaswamy G., 2017),
immunoglobuline ev (Hinkle J.L,
Cheever K.H, 2017),
immunonutrienti (protocollo SIUST,
2021)...

**Cura
della cute
e delle
mucose**

**Prevenzio
ne rischio
infezione
e sepsi**

Sorveglianza attiva (Jackson K., Brown D., 2017),
igiene delle mani e DPI (Eginli A., Shah J., Watkins C.,
Krishnaswamy G., 2017), monitoraggio TC, PCR
(Creamer D., et al, 2016)...



RIASSUMIAMO COSA FARE:

1. Identificazione **precoce** del farmaco responsabile.
2. Immediata **sospensione** del farmaco responsabile.
3. **Compilazione della scheda di segnalazione** di sospetta reazione a farmaco.
4. **Promozione dell'educazione dei pazienti** sulla corretta assunzione dei farmaci e le possibili reazioni avverse (Creamer D. et al, 2016)



VANTAGGI

Interventi di provata efficacia.
Centri di cura specializzati in aumento.

LIMITI

Carenza di approfondimenti e conoscenze.
Sono stati condotti pochi studi clinici controllati randomizzati (Frantz R., Huang S., Are A., Motaparathi K, 2021).



PROSPETTIVE FUTURE dovrebbero includere una sensibilità e una conoscenza maggiore dell'argomento, da trattare quindi nel corso dei corsi di laurea ed approfondire nei corsi di aggiornamento nelle Unità Operative. Risulta inoltre da incentivare l'attenzione alla farmacovigilanza.



Da aprile 2009 è stato avviato il **REGISTRO LOMBARDIA DELLE GRAVI REAZIONI CUTANEE (REACT)** con lo scopo principale di potenziare la rete di farmacovigilanza lombarda (22 ospedali in totale) e di sensibilizzare i vari centri della regione su patologie dermatologiche rare. Tale progetto è terminato nel novembre 2014 e, a seguito di questo, è stata sviluppata una guida volta a uniformare i criteri diagnostici e le modalità di approccio terapeutico di gravi reazioni cutanee da farmaco.



Come dicono Hanson L. M. e Bettencourt A. P. (2020), seguendo queste raccomandazioni, **GLI INFERMIERI** aiutano i pazienti a promuovere la guarigione delle ferite, assicurano il comfort, riducono le complicanze e migliorano la sopravvivenza.

