Settembre 2011

http://www.medicoebambino.com
/?id=CCO1107_40.html

MEDICO E BAMBINO
PAGINE ELETTRONICHE

Mycoplasma pneumoniae e sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica: descrizione di un caso clinico

GIANFRANCO FUSILLI, MICHELE VITACCO, MARIA ANNA PICCIONE, GIUSEPPE SARLI, ALDO GRANIERI, GIUSEPPE LABALESTRA, GIANGIUSEPPE RUSSO, GIUSEPPE MERICO
SC di Pediatria, Ospedale SS. Annunziata, ASL Taranto

Indirizzo per corrispondenza:pediatriataranto@hotmail.it

Mycoplasma pneumoniae and Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis: description of a case

Introduzione
Caso clinico
Discussione
Bibliografia

Key words
Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Mycoplasma pneumoniae infection

Abstract
Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are 2 rare (1-2 cases per million population per year) but life-threatening mucocutaneous reactions characterized by detachment of epidermis, acute skin blisters, and mucous membrane erosions. Both SJS and TEN represent a spectrum of a single disease process. Several drugs are highly suspected to cause SJS/TEN. Non-medication factors have also been reported to increase the risk of SJS/TEN: many viruses or bacteria can be trigger agents; many authors have documented that the majority of cases are related to Mycoplasma pneumoniae (MP). The article reports the case of a boy hospitalized for SJS/TEN-overlap triggered by MP pneumonia, which supports the evidence by other Authors that both SJS and TEN can be considered infection driven disorders. Documented cases of recurring SJS/TEN during re-infection with MP have not been found in current literature. So, this option should be included when treating children with MP infection.

Parole chiave
Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica, Mycoplasma pneumoniae

RIASSUNTO

La **sindrome di Stevens-Johnson** (SJS) e la necrolisi tossica epidermica (TEN) sono due rare (1-2 casi per milione per anno) reazioni mucocutanee, potenzialmente letali e caratterizzate da distacco dermo-epidermico, lesioni bollose ed erosione delle mucose. Attualmente la SJS e la TEN sono considerate due singole entità con patogenesi comune. Sono stati identificati molti farmaci ritenuti responsabili dell'insorgenza della SJS o della TEN. Le infezioni sono state indicate come fattore non farmacologico che aumenta il rischio di SJS o TEN: molti sono i virus o i batteri che possono fungere da trigger; vari Autori hanno indicato *Mycoplasma pneumoniae* (MP) come agente più frequentemente coinvolto. Riportiamo il caso di un piccolo paziente ricoverato per SJS/TEN-overlap causata da una polmonite da MP, che supporta le evidenze riportate da altri autori, secondo cui sia la SJS che la TEN devono essere considerate legate anche a infezioni. Data l'assenza in letteratura di casi di recidiva di SJS/TEN in corso di re-infezione da MP, riteniamo opportuno che si debba includere anche questa opzione quando si trattano bambini che presentano un'infezione da MP.

INTRODUZIONE

Le reazioni avverse a farmaci sono manifestazioni relativamente frequenti in età pediatrica. La sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi tossica epidermica (TEN) sono due rare (1-2 casi per milione per anno) reazioni mucocutanee a farmaci, potenzialmente letali e caratterizzate da distacco dermo-epidermico, lesioni bollose ed erosione delle mucose[1].
Attualmente la SJS e la TEN sono considerate due singole entità con patogenesi comune. La differenza è nella gravità della malattia e quindi nella percentuale dell'interessamento cutaneo, più limitato nella SJS (distacco dermo-epidermico <10%), più esteso nella TEN (distacco dermo-epidermico >30%). La "overlap SJS/TEN" è la forma intermedia in cui il distacco dermo-epidermico è del 10-30%[2]. Questa classificazione clinica distingue la SJS/TEN dall'eritema multiforme (EM) major[3], in cui si ha l'erosione al massimo di una mucosa e non è presente il distacco dermo-epidermico. La mortalità è elevata per la TEN (40% dei casi) e solitamente si verifica per gravi squilibri elettrolitici o per infezioni batteriche secondarie[1]. Nella SJS invece la mortalità non supera il 5% dei casi.
Le infezioni sono state indicate come fattore non farmacologico che aumenta il rischio di SJS/TEN: HIV, herpesvirus e *Mycoplasma pneumoniae* (MP), sono gli agenti più frequentemente riportati in letteratura.
Descriviamo il caso clinico di un paziente giunto alla nostra osservazione per "esantema varicelliforme, congiuntivite catarrale ed enantema".

CASO CLINICO

M., 7 anni e 4/12, è stato ricoverato presso la Struttura Complessa di Pediatria del nostro ospedale per 17 giorni.
Nato a termine da parto spontaneo con gravidanza e periodo neonatale decorsi fisiologicamente; anamnesi familiare e personale muta.
La madre ci ha riferito che il piccolo ha assunto per 2 giorni consecutivi, 10 ml (= 50 mg) al giorno di flurbiprofene sciroppo per una lieve flogosi delle alte vie aeree in apiressia.
Sei giorni dopo l'assunzione del farmaco, si è verificata la comparsa di lesioni vescicolo-bollose diffuse a tronco e arti con contemporanea presenza, a livello della mucosa orale, di vaste aree di disepitelizzazione; il piccolo veniva condotto in pronto soccorso dove si disponeva ricovero con diagnosi di "esantema varicelliforme, congiuntivite catarrale ed enantema".
Alla prima visita M. si presentava in condizioni generali discrete, roseo, con TC 38,5 °C e PA 95/60 mmHg. All'esame obiettivo si rilevava la presenza di una estesa area eritematosa-violacea a margini irregolari a livello della parte alta del tronco sormontata da lesioni bollose (Figura 1) e altre lesioni eritemato-purpuriche con aspetto a bersaglio al viso, arti, palmo delle mani e pianta dei piedi (Figura 2); esteso risultava anche il coinvolgimento della cavità orale con presenza di edema delle labbra e zone di necrosi e disepitelizzazione diffuse tali da impedire l'alimentazione (Figura 3). Non erano presenti lesioni a livello dell'orifizio anale e dei genitali. L'obiettività cardio-respiratoria e addominale risultavano nella norma; da segnalare, infine, una modesta congiuntivite catarrale.
L'esame emocromocitometrico, eseguito d'urgenza, mostrava una modesta variazione dei neutrofili e dei linfociti: GB 12,98/mm^3 (N 10,1/mmc, L 1,65/mmc), Hb 11,7g/dl, MCV 66,8 fL, PLT 404000/mm^3; la velocità di eritrosedimentazione (VES) era pari a 49 mm/h (v.n. 1-15) e la proteina C reattiva (CRP) a 28 mg/l (v.n. fino a 5).

Figura 1.

Figura 2.

Figura 3.

Figura 4.

Figura 5.

Veniva eseguita comunque la radiografia del torace che, a sorpresa, mostrava un addensamento parailare destro con scissurite omolaterale per cui si decideva di iniziare terapia antibiotica ad ampio spettro, in attesa di ulteriori esami.
La consulenza dermatologica ha permesso di porre diagnosi di "SJS/TEN-overlap" per cui veniva praticata terapia steroidea a basso dosaggio con prednisone (0,5 mg/kg/die in 2 dosi per os), unguento cortisonico sulle labbra, protezione delle aree erose e idratazione e.v.
Tra gli esami richiesti, glicemia, elettroliti sierici, esami di funzionalità epatica e renale, dosaggio delle immunoglobuline, assetto marziale, esame urine, tampone faringeo, TAS, anticorpi anti-DNAsi B, sono risultati nella norma; la ricerca di legionella e pneumococco su urine, il TORCH, il titolo anti-stafilo e degli anticorpi anti-*Chlamydia pneumoniae* sono risultati negativi, mentre è risultato elevato il titolo anticorpale IgG e IgM anti-MP. La consulenza oculistica ha evidenziato un'iperemia congiuntivale di media entità con reazione catarrale.
Gli indici di flogosi si sono normalizzati in 6ª giornata e in 14ª giornata tutte le lesioni cutanee e della mucosa orale si sono riepitelizzate (Figura 4 e Figura 5).
La congiuntivite a seguito di terapia antinfiammatoria, lubrificante e idratante topica, è regredita.
Inoltre a distanza di circa un mese dal ricovero, per completezza diagnostica e per escludere con sufficiente certezza una reazione ritardata al flurbiprofene come possibile causa della malattia, abbiamo sottoposto il paziente a pach test e foto patch test con la stessa formulazione del farmaco assunto; entrambi i test sono risultati negativi. Attualmente al follow-up, il piccolo non ha presentato recidive.

DISCUSSIONE

La SJS e la TEN sono patologie rare in età pediatrica[1]; classificate come patologie da ipersensibilità, sono causate generalmente da farmaci o da agenti infettivi. La patogenesi non è ancora ben conosciuta a causa della rarità delle patologie. Sicuramente diversi fattori vi contribuiscono; fra questi una predisposizione genetica e una reazione immunologica cellulo-mediata.
French[4] ha dimostrato che la necrosi dei cheratinociti, causa dello scollamento tra epidermide e derma, è associata a una over-espressione sulla membrana cellulare del ligando di Fas (FasL) il quale legandosi a Fas (CD95), trasmette amplificandolo, il segnale di morte cellulare.
Sono stati identificati più di 100 farmaci, ritenuti responsabili dell'insorgenza della SJS o della TEN. La prognosi è in genere benigna.
Levi e coll.[1] ritengono che il farmaco sia il principale fattore di rischio della SJS/TEN in età pediatrica e hanno riportato che sulfonamidi, fenobarbital, carbamazepina e la lamotrigina sono maggiormente associati alla SJS documentando come l'acido valproico e i FANS, in particolare il paracetamolo (acetaminofene), possano aumentare il rischio di SJS/TEN.
I test allergologici possono essere utili nell'individuare il farmaco sospetto; in caso di reazioni ritardate, sono indicati il patch test e il foto patch test. Attualmente, però, nella SJS/TEN non vengono considerati un'opzione diagnostica di routine a causa della loro bassa sensibilità[5].
Nel nostro caso, poiché è noto che le caratteristiche cliniche della SJS si verificano 1-3 settimane dopo l'esposizione al farmaco[6], è stata valutata l'ipotesi di una reazione ritardata al flurbiprofene; poiché il patch test e il foto patch test eseguiti con la stessa formulazione del farmaco assunto sono risultati negativi e poiché in letteratura non sono stati riportati casi di reazione immuno-medita e/o allergia al flurbiprofene in età pediatrica, abbiamo ritenuto più certa l'ipotesi che l'infezione da MP sia stata la responsabile della patologia cutanea del nostro paziente. L'infezione da MP, infatti, è molto frequente nei bambini in età scolare (5-14 anni); le manifestazioni extrapolmonari che complicano l'infezione si verificano in circa il 10% dei casi e comprendono la SJS, la meningite, l'anemia emolitica, l'epatite e l'artrite[7-9]. Le infezioni da MP possono essere anche asintomatiche. Nella popolazione generale, inoltre, la presenza di anticorpi IgG anti-MP è piuttosto elevata e la loro positività non assicura difese immunitarie efficaci, per cui sono possibili anche casi di

reinfezioni.
In letteratura pediatrica il MP è l'agente causale più frequentemente associato alla SJS (circa 30% dei casi)[10]. Léauté-Labrèze e coll.[11] hanno sottolineato come nei bambini la SJS sia una patologia quasi sempre secondaria a infezione; nella loro casistica il MP è risultato essere responsabile di circa 2/3 dei casi di SJS. Altri patogeni implicati sono HIV, herpesvirus, *Mycobacterium tuberculosis*, Streptococco di gruppo A, HBV, Epstein-Barr virus, enterovirus, *Yersinia enterocolitica*[7-9,11].

Nel nostro caso l'elevato titolo di IgM (>1,1 UA) e IgG (> 30 UA) specifiche per il MP indica chiaramente la fase acuta di malattia e ci permette di attribuire il coinvolgimento polmonare, chiaramente visibile alla radiografia del torace, al MP.
È doveroso ricordare che attualmente l'amplificazione mediante polymerase chain reaction (PCR) del materiale raccolto con tampone faringeo, è considerata la metodica più sensibile e specifica per porre diagnosi di infezione da MP (positività > 97%); tale metodica, però, è molto costosa e utilizzata solo per ricerca[7].
Si sarebbe potuto, infine, solo ipotizzare ma non dimostrare una interazione tra il farmaco fino a quel momento ben tollerato e l'infezione da MP; la letteratura, infatti, documenta come l'interazione agente infettivo-farmaco possa contribuire a un aggravamento delle reazioni cutanee.
Attualmente non esistono delle linee guida per il trattamento della SJS/TEN in età pediatrica poiché sull'argomento sono riportati solo case-report e non trial clinici randomizzati.
L'utilizzo dei corticosteroidi è dibattuto; alcuni autori in presenza anche di solo sospetto di patologia infettiva sottostante, raccomandano molta attenzione nell'utilizzo di steroidi soprattutto se somministrati per via endovenosa, altri ritengono che se utilizzati in corso di patologia, i cortisonici potrebbero non essere utili e addirittura aumentare il rischio di infezioni o mascherare alcune complicanze come la sepsi, aumentando così la mortalità[12-14].
Le immunoglobuline umane per somministrazione endovenosa (IVIG) ad alte dosi (1,5-2 g/kg/die per 3 giorni) sono state utilizzate per migliorare sia gli aspetti clinici che immunologici della malattia. Viard e coll.[15] hanno dimostrato che in vitro le IVIG agiscono come antagonisti di Fas (CD 95) e bloccano il processo di morte dei cheratinociti nella TEN. Le IVIG sono state utilizzate in pochi pazienti pediatrici con SJS/TEN e in 2 trial non-controllati è stato dimostrato un loro potenziale effetto benefico[16,17]. Zipitis e coll.[18] hanno utilizzato con successo le IVIG alla dose di 0,5 g/kg per 4 giorni consecutivi nel trattamento di una SJS atipica indotta da MP con minime lesioni cutanee.
Recentemente Chen e coll.[19] hanno riportato che nell'adulto con l'associazione di corticosteroidi e IVIG si ottiene un migliore effetto terapeutico rispetto all'utilizzo del solo cortisone.
Noi abbiamo preferito utilizzare il solo prednisone, in associazione a una profilassi antibatterica ad ampio spettro, perché è stato dimostrato che iniziando subito tale trattamento si possono comunque avere benefici, anche in termini di durata della malattia[11,14,19].

CONCLUSIONI

Riteniamo che questo caso clinico sia interessante perché ripropone il concetto che ogni caso di grave mucosite, nel contesto di una patologia respiratoria anche lieve, deve prevedere la ricerca del MP come possibile agente causale. In particolare in una SJS o SJS/TEN bisogna pensare non solamente a una possibile eziologia farmacologica ma molto spesso bisogna ricercare possibili infezioni; in età pediatrica il MP è il patogeno più frequentemente riconosciuto.
Attualmente, in accordo con la letteratura, i cortisonici sistemici si possono utilizzare solamente nelle fasi iniziali della patologia, al fine di bloccarne la progressione. Infine, data l'assenza di report in letteratura, riteniamo che sarebbe opportuno anche verificare se nei casi di reinfezione da MP, possa recidivare anche l'eruzione cutanea.

BIBLIOGRAFIA

1. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: A Pooled Analysis. Pediatrics 2009;123;e297-e304.
2. 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;129:92-6.
3. Roujeau JC. Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. J Dermatol 1997;24:726-9.
4. French LE. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens Johnson Syndrome: Our Current Understanding. Allergol Int 2006;55:9-16.
5. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Contact Dermatitis 1996;35:234-6.
6. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. Pediatrics 2007;120:e1082-96.
   Ravin KA, Rappaport LD, Zuckerbraun NS, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical Stevens-Johnson syndrome: a case series. Pediatrics 2007;119:e1002-5.
7. Hammerschlag MR. *Mycoplasma pneumoniae* infections. Curr Opin Infect Dis 2001;14:181-6.
8. Linz DH, Tolle SW, Elliot DL. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: experience at a referral center. West J Med 1984;140:895-900.
9. Salierno P, Lazzerini M, Marchetti F. La sindrome di Stevens-Johnson: antibiotico o infezione? Medico e Bambino

pagine elettroniche 2006;9(1) http://www.medicoebambino.com/_sindrome_stevens_johnson_lesioni_cutanee_edema_orale_labbra.
10. Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taïeb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dis Child 2000;83:347-52.
11. Barone CM, Bianchi MA, Lee B, Mitra A. Treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in children. J Oral Maxillofac Surg 1993;51:264-8.
12. Kakourou T, Klontza D, Soteropoulou F, Kattamis C. Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) in children. Eur J Pediatr 1997;156:90-3.
13. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Am J Clin Dermalol 2000;1:349-60.
14. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 1998;282:490-93.
15. Mangla K, Rastogi S, Goyal P, Solanki RB, Rawal RC. Efficacy of low dose intravenous immunoglobulins in children with toxic epidermal necrolysis: an open uncontrolled study. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005;71:398-400.
16. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR, Morris SE, Zone JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. J Am Acad Dermatol 2002;47:548-52.
17. Zipitis CS, Thalange N. Intravenous immunoglobulins for the management of Stevens-Johnson syndrome with minimal skin manifestations. Eur J Pediatr 2007;166:585-8.
18. Chen J, Wang B, Zeng Y, Xu H. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. Eur J Dermatol 2010;20:743-7.

Vuoi citare questo contributo?
G. Fusilli, M. Vitacco, M.A. Piccione, G. Sarli, A. Granieri, G. Labalestra, G. Russo, G. Merico. MYCOPLASMA PNEUMONIAE E SINDROME DI STEVENS-JOHNSON / NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2011; 14(7) http://www.medicoebambino.com/?id=CCO1107_40.html