

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Dicembre 2009

numero 10

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Medicina naturale e sindrome di Stevens–Johnson

Francesco De Maddi, Fabio Antonelli, Milena Torino, Paolo Siani

*UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera di rilievo nazionale
“Antonio Cardarelli”, Napoli*

Natural drugs and Stevens-Johnson syndrome

Key words: Stevens-Johnson syndrome, Severe cutaneous drug reactions, Chinese drugs

Abstract

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is an immunocomplex-mediated hypersensitivity. Paediatric case is more often related to a reaction to a drug or to infections. SJS typically involves the skin and the membranes. Lesions may become bullous and later rupture leaving denuded skin. The Authors describe a case of SJS in a three-year-old Chinese child with severe involvement of oral and mucous membranes. The serology of most common implicated organism was negative. Chinese drugs were incriminated in this case of SJS. The patient responded to IVIg infusion.

Indirizzo per corrispondenza: francesco.demaddi@ospedale-cardarelli.it

SUMMARY

CASO CLINICO

S., un bambino di tre anni di etnia cinese, giunge alla nostra osservazione perché da una settimana presenta febbre con tosse e raffreddore. Un medico cinese consultato ha prescritto dei **farmaci naturali prodotti in Cina** e non in commercio in Italia. Dopo tre giorni di terapia ha iniziato a presentare malessere generale, artralgie, eritema al volto e al tronco con progressiva fissurazione delle labbra e della mucosa orale. A una prima consultazione presso il pronto soccorso di un ospedale cittadino è stata posta diagnosi di reazione allergica con prescrizione di antibiotici e cortisonici. Per il progressivo aggravarsi della sintomatologia clinica nelle seguenti 48 ore, il paziente si ricovera nel nostro ospedale.

All'ingresso il bambino è molto sofferente e ha una temperatura corporea di 38,7 °C. Presenta un **eritema cutaneo non pruriginoso** e non dolente in regione toracica fino alla radice delle cosce; edema del volto, più accentuato in regione periorbitaria; congiuntivite bilaterale; presenza sulle labbra, e in parte sulle gengive, di piccole zone ulcerate alcune ricoperte

da fibrina; intenso eritema perianale con edema della mucosa dell'orifizio. Notevole difficoltà ad alimentarsi e a ingerire liquidi. Sul tronco sono presenti alcune flittene, che appaiono in fase di disidratazione. La pressione arteriosa è 102/55 mmHg, la frequenza cardiaca è 108 b/m e l'esame cardiovascolare mostra un normale riempimento capillare. La ricerca del segno di Nikolsky ha dato esito negativo.

Gli **esami di laboratorio** praticati hanno dato i seguenti risultati: GR 4.300.000 mm³, Hb 11,6 g/dl, GB 14.600 mm³, Neutrofili 58%, Linfociti 34%, Piastrine 451.000 mm³, Glicemia 139 mg/dl, azotemia 28 mg /dl, creatinina 0,3 mg/dl, sodio 140 mEq/l, potassio 4,6 mEq/l, AST 27 UI/L, ALT 39 UI/L, Proteine totali 5,7 g/l, PCR, VES, TAS e le prove della coagulazione sono risultati nei limiti della norma così come la radiografia del torace e l'ecografia addominale. Gli esami infettivologici hanno dato esito negativo per la presenza di IgM per *Mycoplasma pneumoniae*, clamidia, herpes virus, parvovirus B19, citomegalovirus, Epstein-Barr virus. L'urinocultura, le emocolture e l'esame culturale del liquido di un flittene non hanno dimostrato crescita di patogeni. L'ECG non ha evidenziato elementi patologici.

Sulla base dei criteri clinici è stata posta diagnosi di **sindrome di Stevens–Johnson (SJS)** e il paziente è stato sottoposto a un **programma di reidratazione** per via endovenosa e alla somministrazione di IVIg (2 g/kg) con infusione in 12 ore, unitamente a una terapia antibiotica con cefalosporine ev (per il rischio di sovra infezione batterica). La risposta clinica è stata buona con pronta regressione della febbre, miglioramento delle condizioni generali e progressiva evoluzione delle lesioni alla fase crostosa (Figura 1 e Figura 2). Nei giorni seguenti il paziente ha presentato un'estrema secchezza della cute con estese aree di desquamazione al viso, al tronco e alla radice delle cosce. Il follow-up oculistico non ha riscontrato complicanze.

A un mese dalla diagnosi si è avuta la completa guarigione delle lesioni cutanee.

DISCUSSIONE

La SJS, descritta la prima volta dai due autori nel 1922, è caratterizzata dalla comparsa di **lesioni cutanee di tipo vescicolare–bolloso con evoluzione necrotica** localizzate al tronco, agli arti e al volto. Essenziale per la diagnosi la contemporanea presenza di un coinvolgimento di almeno due superfici mucose sempre interessato il cavo orale, frequentemente le congiuntive e la mucosa ano-genitale^{1,2}. La SJS è classificata come una patologia da ipersensibilità mediata da immunocomplessi e causata, nei pazienti in età pediatrica, generalmente da farmaci (macrolidi, penicilline, FANS, anticonvulsivanti) o da agenti infettivi (*Mycoplasma pneumoniae*, streptococco beta emolitico di gruppo A, herpes sim-

plex, HIV)^{3,4}. Il tasso di letalità è correlato all'estensione delle lesioni cutanee, variando dal 5% fino al 25%.

La sindrome di Stevens-Johnson e la sindrome di Lyell o necrolisi tossica epidermica (TEN) sono entità cliniche correlate: nella TEN il quadro clinico inizialmente esantematico, progredisce rapidamente verso la necrosi epiteliale e il distacco dell'epidermide che interessa oltre il 30% della superficie cutanea. Il segno di Nikolsky (distacco dell'epidermide in seguito alla pressione laterale esercitata da un dito) è tipico della TEN⁵.

Il nostro caso non presenta difficoltà di diagnostica differenziale con l'eritema multiforme e la necrolisi bollosa tossica, ma offre spunti di riflessione nella ricerca della possibile **causa scatenante** la grave patologia. Gli esami infettivologici dei più frequenti patogeni causa di SJS sono risultati negativi. La nostra attenzione è stata, quindi, rivolta ai **farmaci naturali di origine cinese** non in commercio in Italia. La madre, su nostro invito, ha consegnato i farmaci denominati "Pipa Zhike Keli" e "Ganmaoling Keli", la cui composizione era descritta in lingua cinese. Dopo lunghe e laboriose ricerche sul web siamo riusciti a conoscere i componenti: "Pipa Zhike Keli" è a base di foglia di nespolo, tubero di stemona, corteccia della radice del gelso bianco, *Platycodon*, mentolo, *Pericarpium papaveris*. "Ganmaoling Keli" (Figura 3) è a base di *Radix ilicis aspreliae*, *Bidens pilosa*, *Flos chrsanthemi indici*. Un'ulteriore ricerca bibliografica sulla determinazione degli alcaloidi in *Pericarpium papaveris* tramite elettrofo-

resi capillare ad alta definizione ha evidenziato la presenza di tracce di codeina, morfina e papaverina⁶.

I farmaci sono usati in **medicina cinese** come antifebbrili e antinfiammatori. In letteratura internazionale è presente un'altra segnalazione di tre casi di SJS la cui causa è stata addebitata alla somministrazione di farmaci imprecisati di origine cinese⁷. Inoltre, sono numerose le segnalazioni di maggiore rischio di SJS nei pazienti di origine cinese o thailandese in seguito alla somministrazione di carbamazepina⁸; la positività per HLA-B 1502 è fortemente correlata al rischio di sviluppare una reazione cutanea grave nella popolazione di etnia cinese, ma non in quella caucasica^{9,10}. Pertanto, in rapporto anche all'etnia cinese del piccolo paziente, abbiamo considerato altamente probabile la genesi farmacologica del nostro caso di SJS, attribuendolo alla presenza di sostanze di natura erboristica.

È interessante notare come l'impiego di fitoterapici cresca più di un qualsiasi trattamento alternativo, parimenti alla falsa convinzione dell'innocuità di farmaci di origine naturale. Il caso descritto è una ulteriore segnalazione di una grave reazione da **ipersensibilità secondaria** all'uso di prodotti naturali, che deve far riflettere sull'uso indiscriminato di questo tipo di farmaci che si possono ottenere senza prescrizione medica. I medici dovranno iniziare a conoscere e considerare attentamente le potenziali interazioni farmacologiche dei composti naturali, considerando che molti prodotti erboristici possono presentare effetti avversi.



Figura 1. S. dopo 12 giorni dalla somministrazione delle IVIg: quasi completamente regredita la sintomatologia cutanea e mucosa descritta; persistono alcune lesioni in fase di guarigione a carico delle labbra e della cute in regione periorbitaria dx.



Figura 2: Estesa desquamazione nella regione del dorso a 9 giorni dalla somministrazione di IVIg. Si notano delle aree di necrosi epiteliale in fase di guarigione.



Figura 3. "Ganmaoling Keli".

ARTICOLI DI MEDICO E BAMBINO CORRELATI:

Salierno P, Lazzerini M, Marchetti F. La sindrome di Stevens-Johnson: antibiotico o infezione? *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2006;9(1) [full text]

Berti I, Zanchi E, Da Dalt E, Neri E, Marchetti F. Una dermatite crostoso-desquamativa. *Medico e Bambino* 2009;28:177-78.

Bartolozzi G. Reazioni cutanee ai farmaci (parte terza) *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2008;11(2) [full text]

Cappella M, D'Agata M, Gentile MP, Borgna-Pignatti C. Una febbre da "lasciarci la pelle". *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2009;12(10) [full text]

Bibliografia

- Lekto E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:419-36.
- French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006;55:9-16.
- Lam NS, Yang Yh, Wang LC, Lin YT, Chiang B. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. *J Microbiol.Immunol Infect* 2004;37(6):366-70.
- Salierno P, Lazzerini M, Marchetti F. La sindrome di Stevens-Johnson: antibiotico o infezione? *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2006;9(1)
- Berti I, Zanchi E, Da Dalt E, Neri E, Marchetti F. Una dermatite crostoso-desquamativa. *Medico e Bambino* 2009;28:177-8.
- Wang S, Shou D. Determination of alkaloids in pericarpium papaveris (Yingsuqiao) by high performance

- capillary electrophoresis. *Se Pu* 1997;15(5):438-9.
- Pitchè P, Padonou CS, Kombate K, Mouzou T, Tchangai-Walla K. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Lomè. Evolutional and etiological profiles of 40 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:531-4.
 - Chang YS, Huang FC, Tseng SH, Hsu CK, Ho CL, Sheu HM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea* 2007;26:123-9.
 - Sheffield LJ, Phillimore HE. Clinical use of pharmacogenomic test in 2009. *Clin Biochem Rev* 2009;30:55-65.
 - 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:e297-304.