



## EZIOPATOLOGIA DELLE REAZIONI AVVERSE CUTANEE SEVERE (SCARs) IN ETA' PEDIATRICA

Received: 16 May 2019 | Revised: 4 October 2019 | Accepted: 9 October 2019  
DOI: 10.1111/cea.13513

ORIGINAL ARTICLE  
Clinical Allergy

WILEY

### Aetiopathogenesis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in children: A 9-year experience in a tertiary care paediatric hospital setting

Giulia Liccioli<sup>1</sup>  | Francesca Mori<sup>1</sup> | Paola Parronchi<sup>2</sup> | Manuela Capone<sup>2</sup> | Lucia Fili<sup>2</sup> | Simona Barni<sup>1</sup> | Lucrezia Sarti<sup>1</sup> | Mattia Giovannini<sup>1</sup> | Massimo Resti<sup>3</sup> | Elio M. Novembre<sup>1</sup>

GIULIA LICCIOLI

SOC ALLERGOLOGIA, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA MEYER

#### CONTATTO

giulialiccioli@gmail.com

Le reazioni avverse cutanee severe sono un gruppo di reazioni di ipersensibilità ritardata a farmaci e comprendono la sindrome DRESS (Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), l'epidermolisi epidermica tossica (TEN), la pustolosi acuta generalizzata (AGEP). In accordo con la classificazione di Gell e Coombs modificata per le reazioni a farmaci, esse appartengono al gruppo IV, ovvero reazioni mediate da linfociti T, responsabili del danno a livello di cute e mucose e del coinvolgimento d'organo. La sindrome DRESS appartiene al gruppo IVb ed è mediata da IL4 e IL5 con attivazione e rilascio degli eosinofili. La SJS e la TEN appartengono al gruppo IVc mediata da linfociti T citotossici e rilascio di citochine che provocano lisi dei cheratinociti, distacco dermoepidermico e formazione di bolle e vescicole. Infine, la AGEP appartiene al gruppo IVd ed è caratterizzata da attivazione dei neutrofili con formazione di pustole disseminate. Sono reazioni a rischio di vita, relativamente rare e non facilmente diagnosticabili, soprattutto in età pediatrica. Tra tutte, la



## **EZIOPATOLOGIA DELLE REAZIONI AVVERSE CUTANEE SEVERE (SCARS) IN ETA' PEDIATRICA**

**AGEP ha una prognosi migliore e spesso si autorisolve con la sospensione del farmaco. Per la precisione, l'acronimo SCARs (Severe Cutaneous Adverse Reactions) si riferisce a manifestazioni che non sono esclusivamente correlate a farmaci. In letteratura, infatti, è riportato che circa 85-90% dei casi di SCARs sono dovute a ipersensibilità a farmaci, mentre nei restanti casi vi può essere un trigger infettivo (ad esempio SJS da Mycoplasma pneumoniae o virus) oppure la causa rimane sconosciuta. Per la diagnosi di SCAR in fase acuta ci possiamo avvalere, oltre che della clinica e della biopsia cutanea, di algoritmi diagnostici specifici per stabilire il nesso causale tra assunzione del farmaco e reazione avversa (in particolare la scala di Naranjo, l'Algorithm of Drug Causality for Epidermal Necrolysis (ALDEN) per la SJS/TEN, i criteri del registro europeo delle SCARs (RegiSCAR) per la DRESS, lo score europeo delle SCAR per l'AGEP). Per la diagnostica allergologica specifica, invece, è possibile effettuare test cutanei (intradermoreazioni - ID, patch test - PT) e test in vitro (test di trasformazione linfocitaria - LTT). Lo scopo dello studio è stato quello di valutare epidemiologia e caratteristiche delle SCARs e indagare il ruolo agenti infettivi e/o farmaci nell'eziopatogenesi di queste reazioni. Sono stati inclusi nello studio 54 bambini che dal 2010 al 2018 sono stati ricoverati presso l'Ospedale pediatrico A. Meyer di Firenze con diagnosi di reazioni cutanee moderate-severe, in particolare: 17 DRESS, 30 SJS, 3 TEN, 2 AGEP. Sono stati inclusi anche 1 caso di dermatite a IgA lineari (LABD) e 1 pemfigo. L'incidenza di queste reazioni sul totale dei ricoveri ospedalieri è risultata complessivamente dello 0.32%, in linea coi dati della letteratura, con una media di 6 casi/anno. La diagnosi in fase acuta è stata seguita da valutazione allergologica in più della metà dei casi (28/54 bambini inviati a work-up allergologico). Gli antibiotici sono risultati essere la classe di farmaci più frequentemente implicati nelle SCARs; a seguire gli antiinfiammatori non-steroidi e gli antiepilettici (prevalentemente nella DRESS). Il trattamento delle SCARs è**



## **EZIOPATOLOGIA DELLE REAZIONI AVVERSE CUTANEE SEVERE (SCARS) IN ETA' PEDIATRICA**

avvenuto per la DRESS con corticosteroidi sistemici (CS) e per la SJS/TEN con CS e IVIg; nei casi di TEN è stata necessaria terapia di supporto con albumina, nutrizione parenterale, eparina e ricovero cure in Terapia Intensiva. Nei casi di AGEP e pemfigo la sospensione del farmaco in causa è stata sufficiente per la remissione dei sintomi; il caso di LABD è stato trattato con dapsone.

Tutti i pazienti in fase acuta sono stati indagati con esami infettivologici (ricerca sierologie e PCR per virus e batteri) con riscontro di alcune positività per EBV, HHV7, HSV1, Adenovirus, Enterovirus e Mycoplasma pneumoniae. I risultati delle indagini allergologiche per farmaci hanno mostrato, complessivamente, 3 ID positive a lettura ritardata su 22 effettuate (tutte nei casi di DRESS), 7 PT positivi su 31 effettuati (5 DRESS, 1 AGEP, 1 LABD) e 12 LTT positivi su 15 eseguiti (in caso di betalattamici o antiepilettici). Soltanto in un caso di AGEP, per la storia poco suggestiva, è stato fatto un test di provocazione orale con esito positivo. Negli altri casi, essendo le SCARs reazioni severe, è controindicato procedere al test di provocazione. Complessivamente, la diagnosi di SCAR farmaco-correlata, è stata confermata in più della metà dei pazienti che hanno completato le indagini allergologiche (16/28 pazienti, 57%). La causa individuata è stata nel 74% dei casi solo farmaci, nel 3.7% dei casi solo agente infettivo, nel 18.6% farmaco in associazione a infezione sottostante e nel 3.7% non è stato possibile individuare il trigger (nessuna storia di assunzione di farmaci né positività ad esami infettivologici).

In conclusione, le SCARs sono il risultato di una complessa interazione di fattori, immunologici, infettivi e di ipersensibilità a farmaci. Sono eventi rari ma è importante individuare un eventuale trigger farmacologico per sospendere la terapia e inviare il paziente a indagini specialistiche per fornire indicazioni sulla terapia futura.