

Sindrome di Steven-Johnson/Lyell: aspetti eziopatogenetici e medicolegali

Steven-Johnson/Lyell syndrome: etiopathogenetic and medicolegal aspects

G. PISTONE, M. LA VECCHIA, A. ARGO, R. BARRANCO

Estratto da ESPERIENZE DERMATOLOGICHE - DERMATOLOGICAL EXPERIENCES

Vol. 15 - N. 4 - Pag. 153-158 (Dicembre 2013)

EDIZIONI MINERVA MEDICA - TORINO

ARTICOLI ORIGINALI - ORIGINAL ARTICLES

Sindrome di Steven-Johnson/Lyell: aspetti eziopatogenetici e medicolegali

Steven-Johnson/Lyell syndrome: etiopathogenetic and medicolegal aspects

G. PISTONE¹, M. LA VECCHIA¹, A. ARGO², R. BARRANCO²¹Dipartimento di Dermatologia, Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italy²Sezione di Medicina Legale, Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche e Forensi
Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italy**Riassunto - Abstract**

La sindrome di Steven-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) sono rare reazioni avverse da farmaci che primariamente coinvolgono cute e mucose. Sono considerate due varianti cliniche di una stesso quadro patologico potenzialmente fatale e si differenziano in base all'estensione del coinvolgimento mucocutaneo. Dal punto di vista etiologico risulta fondamentale il ruolo di specifici aplotipi HLA e di alcuni farmaci tra cui sulfamidici, allopurinolo e carbamazepina. Sebbene dal punto di vista patogenetico sia stato evidenziato il ruolo predominante delle via di Fas/FasL e del granzyme B nell'insorgenza dell'apoptosi cheratinocitaria, recenti studi indicano la granulosa quale elemento fondamentale nell'insorgenza della SJS/TEN. Il quadro clinico è caratterizzato da erosioni emorragiche, eritema e distacco epidermico più o meno esteso. La diagnosi, essenzialmente clinica e istopatologica, necessita di una certa tempestività al fine di consentire un idoneo trattamento ed evitare l'exitus del paziente. La SJS/TEN a causa delle complicanze acute, spesso fatali e croniche costituisce una problematica di interesse medicolegale. L'eventualità di rintracciare eventuali profili di responsabilità professionale dell'équipe medica risulta di difficile esecuzione in quanto il quadro morboso risulta imprevedibile e non prevenibile e per la presenza di possibili fattori di confondimento, i quali potrebbero precludere la possibilità di rintracciare il nesso di causa e accertare la condotta colposa di ciascun operatore sanitario.

PAROLE CHIAVE: preparazioni farmaceutiche - alleli HLA - HLA antigeni - linfociti CD8+ - responsabilità legale.

Steven-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare adverse drug reactions that firstly involve the skin and mucous membranes. They are considered as two clinical variants of the same pathological potentially which can be fatal and differ depending on the extent of mucocutaneous involvement. The role of specific HLA haplotypes is essential in the etiologic consideration as well as certain drugs including ACE inhibitors, allopurinol and carbamazepine. Although the pathogenetic point of view has highlighted the predominant role of Fas / FasL and granzyme B in the onset of keratinocyte apoptosis, recent studies indicate the granulosa as a key element in the onset of SJS / TEN. The clinical picture is characterized by hemorrhagic erosions, erythema and epidermal detachment greater or lesser extent. The essentially clinical and histopathological diagnosis, requires a certain timeliness in order to allow a suitable treatment and avoid the onset of the patient. The SJS / TEN due to acute complications, which can be chronic and often fatal, is considered an issue of medicolegal interest. The possibility of tracing any of the medical professional liability profiles is difficult to perform because the morbid picture is unpredictable and not preventable and because of the presence of possible confounding factors, which may make us unable to trace the causal relationship and determine the negligent conduct of each health care professional.

KEY WORDS: pharmaceutical preparations - HLA antigens - CD8-positive T-lymphocytes - liability, legal.

L'articolo presenta alcuni aspetti eziopatogenetici e medicolegali coinvolti nella sindrome di Steven-Johnson/Lyell.

Definizione e cenni epidemiologici

La sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) sono reazioni mucocutanee indotte da farmaci, caratterizzate da eritema della cute e delle mucose, da erosioni emorragiche e da un scollamento cu-

taneo e mucoso più o meno esteso. In passato concepite come due entità distinte, oggi invece sono considerate due varianti cliniche di un medesimo processo patologico e si distinguono solo per l'estensione della superficie corporea coinvolta. Bastuij-Garin *et al.* hanno proposto una classificazione dei pazienti in tre gruppi in base al coinvolgimento cutaneo: si parla di SJS, quando il distacco epidermico è inferiore al 10 per cento; di malattia di Lyell quando il distacco epidermico è superiore al 30 per cento; infine, quando il

distacco epidermico è tra il 10 e il 30 per cento si parla di sindrome overlap¹. Studi condotti sia in Europa sia negli USA descrivono una incidenza di 1/2 casi di TEN per milione di abitante all'anno².

Eziologia

I farmaci rappresentano i principali agenti eziologici, ma fondamentale è il ruolo predisponente di particolari epitopi HLA. Uno studio condotto in vari paesi europei tra il 1989 e il 1993 ha dimostrato che il rischio di insorgenza di TEN aumentava con l'assunzione per un breve periodo di tempo dei seguenti farmaci: trimetoprim-sulfametaxazolo ed altri antibiotici sulfamidici, aminopenicilline, cefalosporine, chinoloni e cloromezanone³. La causa più comune di SJS/TEN, descritta sia in Europa sia in Israele, è l'allopurinolo⁴. Altri studi hanno dimostrato che l'assunzione degli antiepilettici, ed in particolare della carbamazepina, della fenitoina, della lamotrigina aumentava il rischio di insorgenza di TEN⁵. Il ruolo dei fattori genetici è stato studiato in differenti popolazioni, in particolar modo, studi condotti in Cina hanno dimostrato un'elevata associazione tra la carbamazepina e l'aplotipo HLA-B1502, presente nel 100% dei pazienti con reazione indotta da tale farmaco (RAF)⁶. Studi condotti in Giappone suggeriscono un potenziale ruolo anche dell'aplotipo HLA-B5901 nelle forme di SJS/TEN carbamazepina-indotte⁷. Una seconda importante associazione è stata descritta tra l'aplotipo HLA-B5801 e l'allopurinolo. Tale associazione è stata descritta primariamente nella popolazione Han-chinese e di Taiwan, nella quale l'aplotipo HLA-B5801 era presente nel cento per cento dei pazienti con RAF indotta da allopurinolo⁸. L'aplotipo HLA-B5701, in associazione con l'HLA-DR7 e l'HLA-DQ3, può causare RAF in seguito all'assunzione dell'antiretrovirale Abacavir⁹. Solo una piccola percentuale di casi di SJS/TEN è da ricondurre ad infezioni virali o a vaccinazioni¹⁰.

Patogenesi

Le lesioni muco-cutanee della SJS/TEN sono determinate da una reazione immune linfocitotossica farmaco indotta. Tale reazione porta alla distruzione dei cheratinociti, che esprimono antigeni estranei in soggetti geneticamente predisposti. Ricerche cliniche, istopatologiche e immunologiche dimostrano un ruolo centrale dei linfociti CD8⁺. I farmaci e/o i loro metaboliti in eccesso vengono catturati e processati, vengono esposti dai cheratinociti sulla loro superficie, modificandone le proprietà antigeniche. Sono in grado di fungere da apteni e di indurre l'insorgenza di una risposta immune mediata dai linfociti CD8 citotossici, che causerebbero l'apoptosi dei cheratinociti mediante diversi meccanismi. I linfociti CD8⁺ sono in grado di indurre la morte per apoptosi dei cheratinociti attraverso il sentiero Fas/ligando di Fas, che prevede il reclutamento della proteina FADD che ha affinità per entrambi i domini di Fas e

della procaspasi 8. Una volta che la procaspasi 8 è reclutata da FADD, le copie multiple della procaspasi 8 si complessano e si autoattivano per dare la caspasi 8, che scatenerà la cascata di eventi che si conclude con la degradazione del DNA intracellulare¹¹. Viard *et al.* hanno mostrato che i pazienti affetti da SJS/TEN presentano elevati livelli nel siero del ligando di Fas, ma non in persone sane¹². Alcuni studi dimostrano un incremento dei livelli del ligando di Fas solubile (sFasL) prima dell'insorgenza delle lesioni tipiche della SJS/TEN, ma dato che il ligando-Fas solubile è molto poco citolitico rispetto al Fas-ligando legato alla membrana, è pertanto improbabile che sia la causa dell'apoptosi dei cheratinociti¹³. La fonte cellulare del sFasL rimane controversa, anche se i linfociti periferici e i cheratinociti sono potenziali candidati. I linfociti CD8⁺ inducono apoptosi anche mediante il rilascio di perforina e granzyme B; la perforina forma dei pori sulla membrana plasmatica attraverso i quali penetra il granzyme B, che attiva la cascata delle caspasi con conseguente apoptosi dei cheratinociti¹⁴. Diverse citochine sono coinvolte nella patogenesi del SJS/TEN tra cui l'IFN γ , prodotta dai linfociti CD8⁺, che stimola la produzione del TNF α dai cheratinociti. Il TNF α induce l'espressione di molecole di I classe e di Fas-ligando nella membrana cellulare; inoltre, legandosi al suo recettore (TNFR1), innesca la via che attiva le caspasi risultando così un mediatore intrinseco dell'apoptosi¹⁵. Inoltre stimola la produzione di metalloproteasi (MMP-2, MMP9) da parte dei cheratinociti, fibroblasti e macrofagi, che contribuiscono al danno tissutale mediante l'induzione di diversi mediatori flogistici, il richiamo di cellule infiammatorie e l'attivazione del processo dell'apoptosi. Alcuni studi hanno documentato un'aumentata produzione di Nitrossido-sintetasi sia da parte dei cheratinociti sia da parte delle cellule infiammatorie infiltranti, con aumentata produzione di NO in grado di indurre apoptosi⁹. Oltre ai linfociti CD8⁺ sono coinvolti nella SJS/TEN anche le cellule Natural killer, che rilascerebbero granzyme B, contribuendo all'apoptosi dei cheratinociti. Infine alcuni studi ricercano il ruolo patogenetico dei linfociti Th17, dato il loro coinvolgimento in altre patologie di interesse dermatologico. I linfociti Th17 potrebbero essere coinvolti nell'infiammazione e nel danno tissutale attraverso la regolazione del reclutamento dei neutrofilii e di altri leucociti¹⁶. Caproni *et al.* hanno dimostrato che i neutrofilii mieloperossidasi positivi sono facilmente determinabili nelle lesioni cutanee dei pazienti con SJS/TEN e hanno proposto che i neutrofilii potrebbero contribuire al danno tissutale attraverso il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno e di enzimi lisosomiali¹⁷. Studi recenti dimostrano che la molecola-chiave responsabile per la morte dei cheratinociti nella SJS/TEN è la granulosa e non il granzyme B, la perforina o il ligando di fas.¹⁸ La granulosa è una proteina cationica citolitica prodotta dai linfociti citotossici e dalle cellule Natural killer, che, oltre ad aver effetto citotossico, ha anche azione chemiotattica verso i linfociti T, i monociti e le altre cellule infiammatorie e ha funzione attivante nell'espressione di numerose cito-

chine quali RANTES/CCL5, MCP-1, MCP-3, IL-10, IL-1, IL-6 e IFN α ¹⁹. Abe *et al.* hanno riportato un incrementato livello di granulosa sierica, che potrebbe così rappresentare un marker biochimico precoce per la SJS/TEN ²⁰. Nonostante tali evidenze, non è ancora chiaro come l'assunzione di un farmaco induca la secrezione di granulosa e come i linfociti T CD8⁺ e le cellule Natural killer ne regolino la secrezione nel SJS/TEN. Oggetto di studi futuri sarà la relazione tra farmaci, linfociti T CD8/NK, segnali citotossici e alleli HLA.

Aspetti clinici

La SJS/TEN esordisce, nella maggior parte dei casi, entro quattro settimane dall'assunzione del farmaco responsabile. Le manifestazioni cutanee sono precedute da sintomi aspecifici, quali febbre, cefalea, rinite, mialgia, iperestesia, sintomatologia urente a carico della cute e delle congiuntive ¹³. Le lesioni cutanee hanno inizialmente l'aspetto di un esantema morbilliforme con numerose macule eritemato-se di forma rotondeggiante, a margini scarsamente definiti. Si distribuiscono simmetricamente al volto, al tronco e alla parte prossimale degli arti. Alcuni elementi più grandi possono presentare una parte centrale di colore più scuro, assumendo l'aspetto di lesioni a "coccarda" atipiche, piane. Sulle lesioni a coccarda atipiche, piane e sulle macule esantematiche, possono insorgere bolle flaccide, che tendono a fondersi con altre vicine, provocando estesi scollamenti. Il segno di Nikolsky, indotto dalla pressione meccanica esercitata sulla cute, può essere positivo ²¹. Il coinvolgimento delle mucose si osserva in più del 90% dei pazienti e precede l'insorgenza delle lesioni cutanee in 1/3 dei casi. Sulla mucosa orale si ha l'insorgenza di erosioni dolorose, ricoperte da pseudomembrane di colore bianco-grigiastro e, sulle labbra, si osservano crostosità sierico-ematiche. In più del 85% dei casi si osserva il coinvolgimento oculare con iperemia congiuntivale, fotofobia, lacrimazione ed edema delle palpebre ²¹. Il coinvolgimento genitale include lesione bollose-emorragiche, che possono complicarsi con ritenzione urinaria e fimosi. La grave compromissione cutanea può indurre l'insorgenza di disidratazione ed alterazioni del bilancio idroelettrolitico con possibile evoluzione verso lo shock emodinamico, verso l'edema polmonare, l'obnubilamento ed il coma. L'ampio scollamento dell'epidermide inoltre favorisce la sovrainfezione batterica (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) e micotica (*Candida albicans*), che possono portare ad uno stato di sepsi. Le erosioni cutanee guariscono senza esiti, lasciando aree di ipopigmentazione o di iperpigmentazione (62,5% dei casi), le unghie cadono e la loro ricrescita può essere normale o assente ²¹. A carico delle lesioni mucose sono frequenti cicatrici, che possono causare in sede oculare simblefaron, sinechie, entropion ed ectropion, opacità corneali fino alla cecità ²¹. Esiti atrofico-cicatriziali possono realizzarsi anche a carico dell'esofago, della trachea, dei bronchi e dei genitali.

Diagnosi

La diagnosi è essenzialmente clinica e supportata dall'esame istologico. Inizialmente i tipici segni clinici includono aree eritematose sulla cute, sulla quale il segno di Nikolsky può essere positivo, a cui può fare seguito l'insorgenza di un distacco epidermico. Il coinvolgimento delle mucose, inclusa quella oculare, si sviluppa poco prima o simultaneamente con le manifestazioni cutanee in quasi tutti i casi. Da un punto di vista istologico il quadro è caratterizzato da massiva necrosi dei cheratinociti a tutto spessore, da un esteso distacco epidermico, dalla presenza delle "satellite cell necrosis", cioè cellule mononucleate, che si dispongono a rosetta attorno a cheratinociti discheratosici ed apoptotici. Nel derma papillare ed alla giunzione dermoepidermica si osserva un infiltrato di cellule mononucleate di lieve entità. La SJS/TEN va differenziata: dalla dermatosi ad IgA lineari; dal pemfigo paraneoplastico; dall'eritema fisso generalizzato; dalla "Staphylococcal scalded skin syndrome" (SSSS), causata dalla tossina stafilococcica e caratterizzata dall'assenza di lesioni mucose e dal tipico interessamento di pazienti in età pediatrica.

Prognosi e trattamento

Il rischio di mortalità per la SJS è circa dell'1-5% e della TEN del 25-35%; essa può essere più elevata nei pazienti con distacco di una vasta superficie epidermica, a causa dell'insorgenza di complicanze. Al fine di uniformare la valutazione del rischio e la prognosi nei pazienti con SJS/TEN sono stato proposti diversi sistemi di punteggio, tra cui quello più ampiamente utilizzato è lo SCORTEN. Tale sistema prende in considerazione: l'età, la gravità, la tachicardia, il distacco epidermico superficiale iniziale, l'urea sierica maggiore a 10 mmol/l, la glicemia maggiore a 14 mmol/l, i bicarbonati maggiori a 20 mmol/l ²². I pazienti con un punteggio SCORTEN superiore a 3 dovrebbero essere inviati in unità di terapia intensiva. Una volta stabilita la gravità e la prognosi del quadro patologico, il primo approccio terapeutico consiste nella sospensione del farmaco ritenuto responsabile. Alcuni studi dimostrano che la sospensione precoce del farmaco migliora la prognosi, mentre la sospensione tardiva causa un aumento del rischio di morte ²³. È fondamentale una terapia di supporto, consistente nella somministrazione endovenosa di liquidi comprendenti macromolecole e soluzioni saline isotoniche, nella nutrizione parenterale, nella terapia antibiotica in caso di sepsi. La terapia specifica è rappresentata dall'utilizzo degli steroidi sistemici, dalla somministrazione endovenosa di immunoglobuline in grado di inibire il sentiero Fas/Fas-ligando, dalla ciclosporina. Un nuovo approccio terapeutico potrebbe essere rappresentato dagli antagonisti del TNF α , ma i dati di questi studi sono però ancora insufficienti, come lo sono quelli sulla plasmaferesi, sull'utilizzo della talidomide e della ciclofosfamide.

Aspetti medicolegali

In ragione della molteplicità di complicazioni, talvolta mortali, le quali potrebbero essere correlate ad una condotta colposa del sanitario, la SJS/TEN emerge quale problematica di stretto interesse medico-legale. Tale patologia rientra tra le reazioni di tipo B "bizzarre", idiosincrasiche: queste possono essere potenzialmente fatali, non hanno relazione con la dose somministrata e, altresì, non costituiscono un'estensione dell'azione farmacologica, verificandosi generalmente in una minoranza di pazienti in modo inaspettato, in quanto è difficile identificare una condizione predisponente²⁴. Sulla base di quanto appena detto, affiora l'oggettiva difficoltà di sospettare ed eventualmente prevedere il rischio d'insorgenza di suddetta patologia; conseguentemente non risulta facilmente rintracciabile una condotta colposa del sanitario, a patto che l'anamnesi sia ben condotta e siano adottate tutte le misure terapeutiche atte a tutelare la salute del paziente. Nell'ambito della prescrizione dei farmaci, i principi fondamentali dell'adeguata condotta professionale sono inevitabilmente rappresentati dalla perizia, prudenza e diligenza. La prima prevede da parte del sanitario la conoscenza delle indicazioni, delle controindicazioni e di tutte le nozioni fondamentali per una corretta somministrazione farmaceutica. Il dovere di prudenza si riferisce alla capacità del medico di prevedere eventuali rischi, possibili complicanze, sapere eseguire un accurato bilancio tra i rischi e i benefici e riconoscere precocemente i segni di un'eventuale reazione avversa. Infine il principio di diligenza implica la vigilanza sulla corretta assunzione del farmaco e sul decorso clinico²⁵. Il contenzioso medico-legale, in queste situazioni, origina dalla possibilità di individuare un'erronea condotta colposa (tanto commissiva quanto omissiva) dell'*équipe* medica, garante dell'assistenza sanitaria nei confronti del paziente. In queste circostanze è necessario valutare se al medico può essere attribuita una responsabilità professionale in caso di SJS/TEN, la quale rappresenta una malattia imprevedibile e non prevenibile, da cui può scaturire un quadro clinico drammatico tale da poter determinare l'*exitus* del paziente, oppure causare l'insorgenza di complicanze a lungo termine, le quali potrebbero compromettere l'integrità psicofisica del soggetto. Nel contesto della responsabilità professionale è fondamentale rintracciare il nesso di causa tra l'evento dannoso e la condotta dell'operatore sanitario. La colpa non è rintracciabile in maniera astratta, richiede piuttosto una corretta dimostrazione, collegando l'evento lesivo all'attività specifica eseguita dal medico, ergo, occorre usare una criteriologia d'indagine adeguata al caso specifico²⁶. L'eventuale presenza di alcuni fattori di confondimento possono rendere estremamente difficoltosa la possibilità di rintracciare il nesso di causa tra la somministrazione di un determinato farmaco e l'insorgenza della SJS/TEN. A tal proposito, la reazione avversa avviene dopo circa due settimane dall'assunzione del farmaco e non è stato chiarito se la causa scatenante sia il principio attivo oppure gli eccipienti;

ulteriori fattori di confondimento sono da rintracciare nelle condizioni cliniche del paziente, le quali, se scadenti, possono favorire la comparsa della SJS/TEN; allo stesso tempo tale patologia può insorgere in pazienti sottoposti a terapie multifarmaco e non esistono prove specifiche atte a individuare la molecola implicata nell'etiopatogenesi²⁷. Altresì, attualmente non è possibile una prevenzione e, come detto precedentemente, nonostante siano state rintracciate alcune molecole coinvolte nell'etiopatogenesi, queste non possono essere utilizzate come *markers* biochimici al fine di reperire una fase precoce della malattia. La valutazione medicolegale, finalizzata ad evidenziare la possibile condotta colposa del sanitario, risulta estremamente complessa, *in primis* per la chiara difficoltà a evidenziare la sussistenza del nesso di causalità, in ragione dei suddetti fattori di confondimento, *in secundis* a causa dell'impossibilità di prevenire la SJS/TEN e in virtù della sua imprevedibilità²⁷. La responsabilità professionale dell'operatore sanitario, in questi casi, potrebbe essere rintracciata in una condotta colposa commissiva oppure omissiva. La prima si realizza nel momento in cui il medico prescrive un farmaco in presenza di condizioni anamnestiche o cliniche del paziente che potrebbero far presupporre l'insorgenza di reazioni avverse; nella colpa omissiva il medico trascura di eseguire un suo preciso obbligo: nel caso specifico l'omissione potrebbe consistere in una condotta attendista dell'operatore sanitario, nel momento in cui si palesa la sintomatologia caratteristica della sindrome, favorendo in tal modo, un aggravamento delle condizioni cliniche del paziente²⁸. In entrambi i casi, risulta complesso formulare un giudizio di colpa: l'imprevedibilità della reazione escluderebbe la colpa commissiva, mentre l'indisponibilità di parametri clinici e di *markers* biochimici che permettono di rintracciare precocemente l'insorgenza della SJS/TEN consentono, in molti casi, di escludere una condotta colposa omissiva. In riferimento a quanto esposto, risulta imprescindibile analizzare la condotta professionale adottata dall'*équipe* medica, la quale collabora al fine di tutelare la salute del paziente²⁹. Difatti la SJS/TEN presuppone un'interazione tra diversi reparti della struttura sanitaria, richiedendo nella totalità dei casi una consulenza dermatologica e un trasferimento nel centro grandi ustioni. Altresì, è auspicabile una collaborazione anche con il medico di medicina generale, il quale conoscendo la storia clinica del paziente, può fornire informazioni necessarie inerenti un'eventuale suscettibilità ad alcuni farmaci. In quest'ambito vige il principio dell'affidamento, il quale presuppone che ciascun componente dell'*équipe* medica confidi sul corretto comportamento dei colleghi, i quali devono svolgere i propri compiti con perizia, diligenza e prudenza; tuttavia, se il professionista si avvede della condotta impropria del collega, ha l'obbligo di ammonirlo o avvisarlo e di attivarsi in prima persona per scongiurare il realizzarsi del danno^{25, 26}. La sentenza della Corte di Cassazione, Sezione IV Penale, 9 aprile 2009 - 8 maggio 2009, n. 19755, puntualizza la necessità di valutare il ruolo svolto da ciascun medico nell'ambito

del lavoro d'*équipe*: in merito ai casi in cui è accertata la presenza di una responsabilità professionale risulta necessario, come ribadito dalla sentenza della Corte di Cassazione, rintracciare una responsabilità soggettiva, ricostruendo il ruolo specifico svolto da ogni singolo medico; in tale maniera viene rigettata la possibilità di addebitare l'evento morte ad una colpa in concorso riferita a tutti gli imputati; altresì la Corte esprime la necessità di un equilibrio tra il principio di affidamento, presente nel lavoro d'*équipe* e l'obbligo di garanzia verso il paziente a cui è tenuto ogni operatore sanitario. La possibilità di rintracciare una condotta colposa necessita di una verifica precisa e puntuale del ruolo svolto da ciascun medico, ritenendo aberrante, dal punto di vista giuridico, l'eventualità di rintracciare una responsabilità di gruppo.

Per quanto concerne l'ambito civilistico la valutazione medico-legale analizza la possibile presenza di esiti permanenti, i quali possono costituire fonte di danno biologico, quest'ultimo inteso come alterazione dell'integrità psicofisica del soggetto, comprensiva degli aspetti personali, dinamico-relazionali, indipendentemente dalla capacità di produrre reddito³⁰. A tal proposito è necessario considerare le complicanze a lungo termine della SJS/TEN. Nella stragrande maggioranza dei casi gli unici esiti obietivi rilevabili risultano essere le discromie cutanee accompagnate da eventuali distrofie ungueali²⁷. La valutazione medico-legale degli esiti della malattia, deve essere eseguita nel momento

in cui la patologia è stabilizzata e quindi non prima dei sei mesi. Un giudizio oggettivo delle discromie si basa sulla formula CRESO³¹ la quale valuta, in particolar modo, il colore, l'estensione e la sede. Attraverso questo sistema si ottiene un punteggio riferibile ad un determinato valore di danno biologico. Le distrofie ungueali sembrano non determinare gravi conseguenze dell'integrità psicofisica e conseguentemente non costituiscono oggetto di danno risarcibile. Altresì, possono costituire fonte di danno biologico anche le rare sequele oculari (interessanti la cornea, la congiuntiva e le palpebre) e le complicanze che coinvolgono le mucose, quali stenosi esofagee e sinechie vulvovaginali²⁷.

Conclusioni

Una migliore comprensione dell'interazione tra l'HLA, CTLs/NKT, Fas-FasL granzyme B e la secrezione di granulosa, potrebbe in futuro consentire l'identificazione di *biomarkers* in grado di permettere una diagnosi quanto più precoce e la corretta gestione diagnostico-terapeutica del paziente; tale evenienza sarebbe estremamente utile anche dal punto di vista medico-legale, il cui compito di esaminare la condotta dell'*équipe* medica risulta notevolmente intricato; difatti l'andamento alquanto imprevedibile e non prevenibile della patologia e la possibile presenza di fattori di confondimento rendono piuttosto astrusa l'eventualità di rintracciare possibili profili di responsabilità professionale.

Bibliografia

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
2. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999;353:2190-4.
3. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
4. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:25-32.
5. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005;64:1134-8.
6. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:86.
7. Ikeda H, Takahashi Y, Yamazaki E, Fujiwara T, Kaniwa N, Saito Y et al. HLA class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 2010;51:297-300.
8. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP et al. HLA-B5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reaction caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:4134-9.
9. Wen-Hung C, Sheuen-lu H. Genetic Marker and Danger Signals in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Allergology International* 2010;59:325-32.
10. Ball R, Ball LK, Wise RP, Braun MM, Beeler JA, Salive ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:219-23.
11. Janeway CA, Travers P, Walport M et al. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 5th edition. New York: Garland Publishing; 2001.
12. Viard I, Wehrli P, Bullani R et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
13. Murata J, Abe R, Shimizu H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:992-1000.
14. Lowin B, Peitsch MC, Tschopp J. Perforin and granzymes: crucial effector molecules in cytolytic T lymphocyte and natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;198:1-24.
15. Leverkus M, Neumann M, Mengling T et al. Regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand sensitivity in primary and transformed human keratinocytes. *Cancer Res* 2000;60:553-9.
16. Yuichi T, Misaki K, Seiichi I. Possible role of TH17 cells in the pathogenesis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131:907-9.

17. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D *et al.* The CD40/CD40 ligand system is expressed in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Br J Dermatol* 2006;154:319-24.
18. Chung WH, Hung SI, Yang JY *et al.* Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14:1343-50.
19. Deng A, Chen S, Li Q, Lyu SC, Clayberger C, Krensky AM. Granulysin, a cytolytic molecule, is also a chemoattractant and proinflammatory activator. *J Immunol* 2005;174:5243-8.
20. Abe R, Shimizu T, Shibaki A *et al.* Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003;162:1515-20.
21. Thomas H, Lars EF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
22. Bastuji-Garin S, Fouchar N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
23. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-7.
24. Fiori A, Marchetti D. *Medicina Legale della responsabilità medica. Nuovi profili. Vol. 3. Terza edizione.* Milano: Giuffrè editore; 2009. p. 26-33.
25. Macchiarelli L, Arbarello P, Di Luca NM, Feola T. *Medicina legale. Seconda edizione.* Torino: Edizioni Minerva Medica; 2005. p. 1306-7.
26. Puccini C. *Istituzioni di medicina legale. Sesta edizione.* Milano: Casa Editrice Ambrosiana; 2003. p. 974-5.
27. Cortellini M, Bollero D, Stella M., Magliacani G. *Sindrome di Lyell. Nuove strategie terapeutiche ed implicazioni medico-legali.* Minerva Medicolegale 2002;122:95-106.
28. Fresa R. *La colpa professionale in ambito sanitario. Prima edizione.* Torino: Utet Giuridica; 2008. p. 811-23.
29. Zagra M, Argo A, Madea B, Procaccianti P. *Medicina legale orientata per problemi. Prima edizione.* Milano: Elsevier; 2010. p. 51-3.
30. Picchioni DM, Molinelli A, Celesti R. *Natura ed entità del danno medico.* *Zacchia* 2004;77:410-21.
31. Procaccianti P, Argo A, Todaro P, Santamaria F. *Il danno estetico nei minori: illustrazione di un caso rappresentativo delle problematiche valutative.* *Minerva Medicolegale* 2000;120:7-12.

Conflitti di interesse. — Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse con nessuna ditta legata al contenuto del manoscritto.

Ricevuto il 6 maggio 2013 - Accettato il 1 luglio, 2013.

Autore di contatto: M. La Vecchia, Dipartimento di Dermatologia, Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italy.

E-mail: lavecchia87@tiscali.it