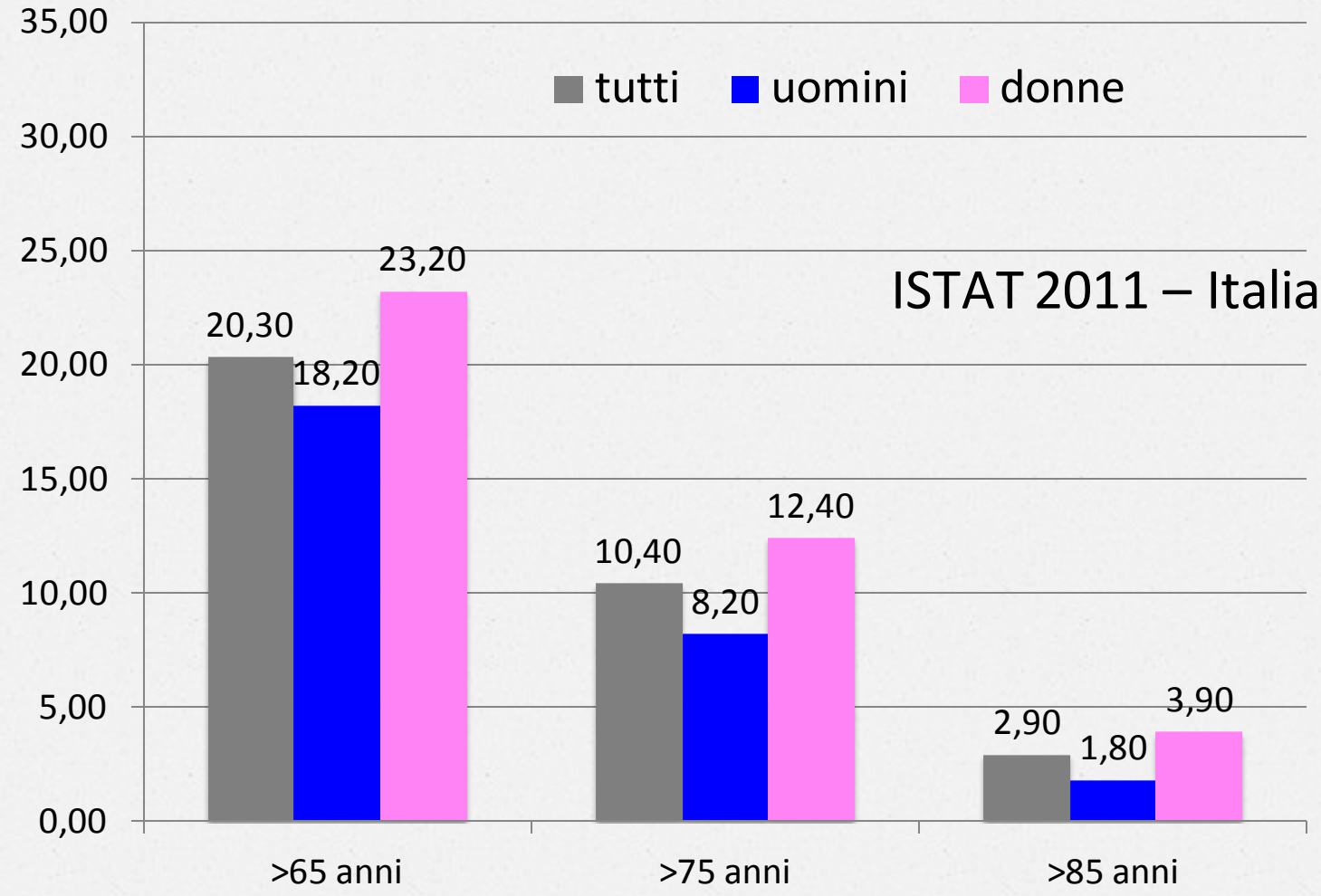
# TEN: un caso clinico atipico

Dott. Fiammetta Monacelli

*Geriatria e Gerontologia*
*Università di Genova*

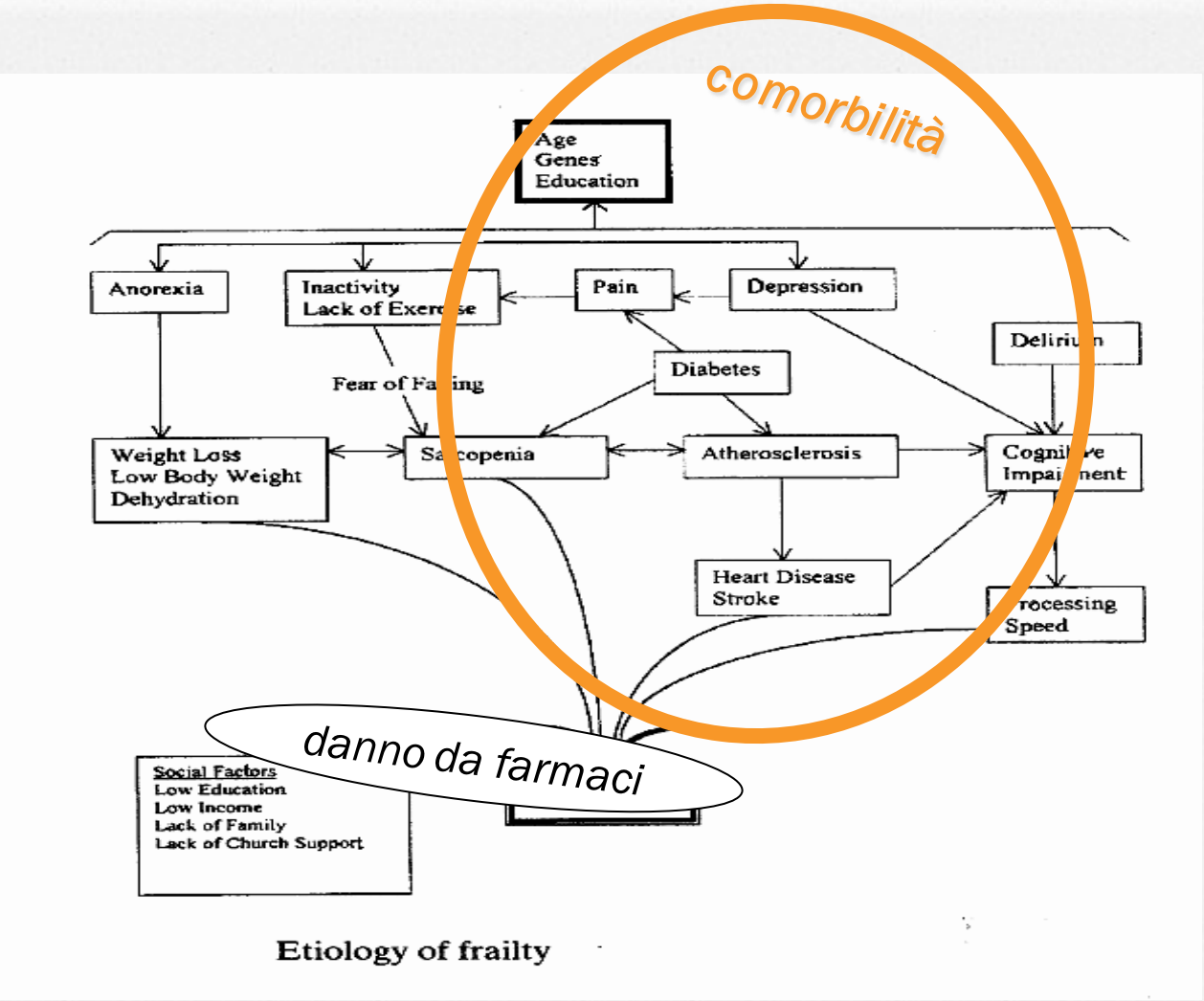

35,00
30,00
25,00
20,00
15,00
10,00
5,00
0,00
tutti
uomini
donne
ISTAT 2011 – Italia
20,30
18,20
23,20
10,40
8,20
12,40
2,90
1,80
3,90
>65 anni
>75 anni
>85 anni

*"Alla domanda: chi è il tipico paziente anziano fragile?*

*La risposta è: pensa al più anziano, al più malato, al più complicato e al più instabile dei tuoi pazienti…affetto da multiple malattie, la cui presentazione è spesso atipica e portatore di deficit funzionali. I suoi problemi sono cronici, progressivi e solo in parte reversibili…"*

*W.Hazzard, 1999*

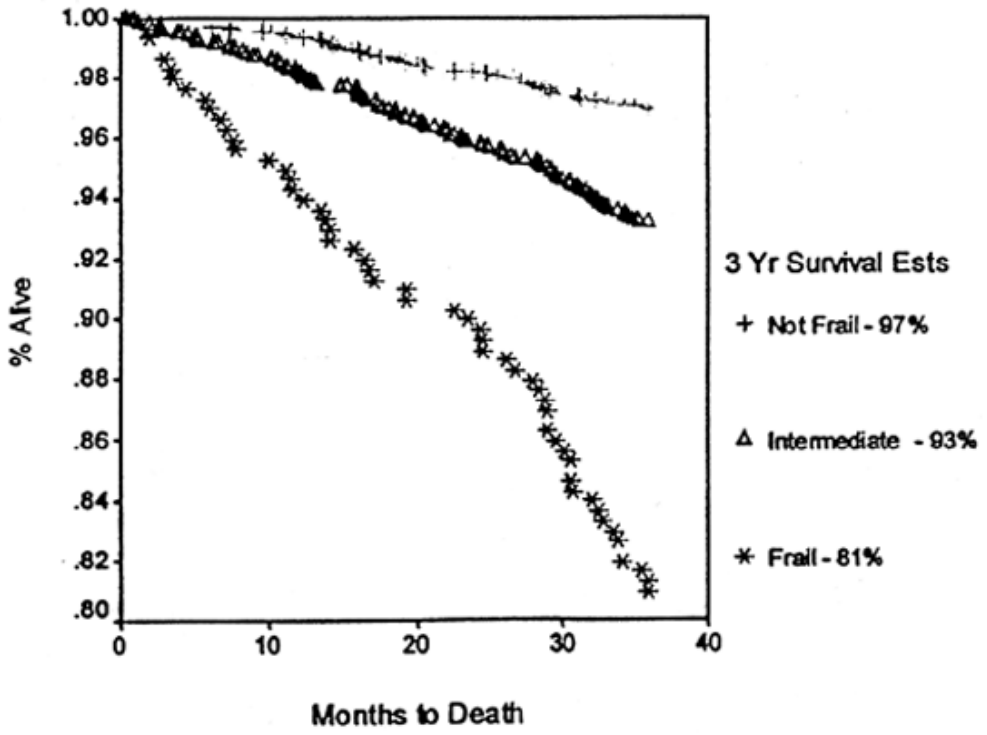
# Quadro clinico della fragilità




Etiology of frailty

*Morley, 2002*

# Unadjusted 3 Year Survival Estimates by Frailty Category




*Fried L, 2001*

# INTRODUZIONE

La necrolisi epidermica tossica (TEN) è una rara malattia bollosa cutanea con esteso coinvogimento tissutale e sistemco

Stime di incidenza 1 caso per milione abitante/aa con mortalità del 30%

Eziopatogenesi multifattoriale complessa: primum movens patogenetico è reazione citotossico immunitaria(classi antibiotiche frequenti: sulfonamidi; aminopenicilline; chinolonici)[1-2].

Popolazione anziana:
Dati frammentari su epidemiologia, specie su prevalenza negli oldest old
Dati inconclusivi su associazione tra classi antibiotiche e fenotipo di fragilità nell'anziano (modificazioni di farmacodinamica/ farmacocinetica/ comorbilità /polifarmacoterapia,drug to drug and drug to disease interactions)

1. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). Review Burns 2010,36:152-163A. Downey, C. Jackson, N. Harun, and A. Cooper, "Toxic epidermal

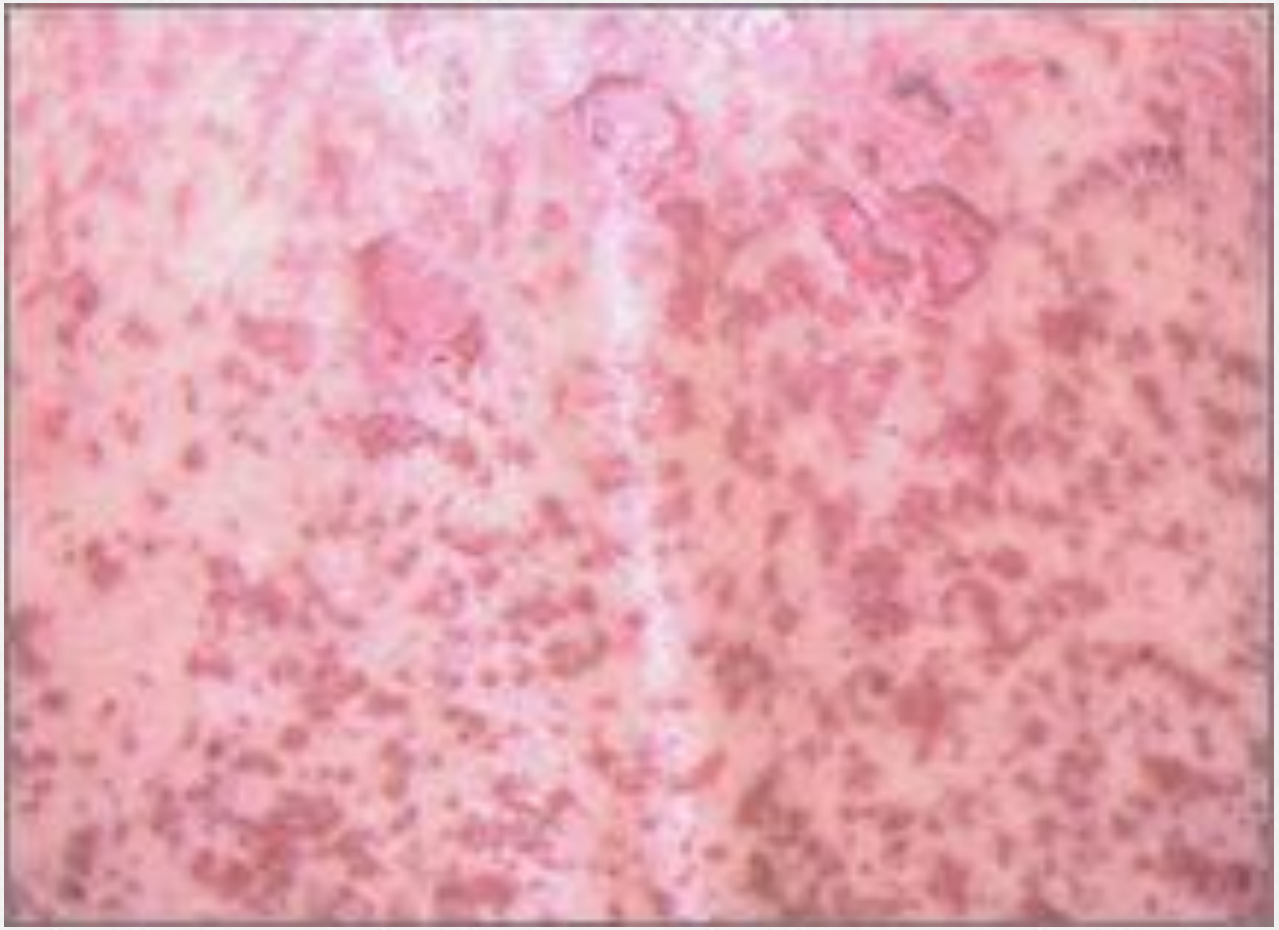
2. A. Downey, C. Jackson, N. Harun, and A. Cooper necrolysis: review of pathogenesis and management," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 66, no. 6, pp. 995–1003, 2012.

# CASO CLINICO

Paziente maschio di 79 anni ospedalizzato per riacutizzazione di BPCO:
VMD:
CIRS: 7/13
Polifarmacoterapia: 7 categorie differenti (PPI inibitori, antiaggregante; anticolinergico; ACE inibitore; diuretico, calcio-antagonista, nitrato transdermico)
FENOTIPO DI FRAGILITA' (FRAILTY INDEX ROCKWOOD)
Barthel index: 15/100
MNA: 13

NB: SOMMINISTRAZIONE DI CLARITROMICINA (500 MG DIE PER 5 GG) IN SEDE DI RICOVERO CON PRECEDENTE SOMMINISTRAZIONE DI ERITROMICINA E FLUOROCHINOLONE NEI SEI MESI PRECEDENTI PER FLARE UP IN BPCO

- In 4° giorno di antibioticoterapia, comparsa di rash vescicolare pruriginoso al torace, con diffusione ai 4 arti e coinvolgimento mucosa oculare ed orale (assenza di ipereosinofilia ematochimica)
- Diagnosi di Sindrome di Lyell da specialista dermatologico come criterio ex adjuvantibus con sospensione macrolide e lenta restItutio ad integrum in 10 giorni con esiti discromici diffusi



## CASO CLINICO

Dopo 28 giorni da probabile TEN, nuovo episodio di riacutizzazione in BPCO trattata con fluorchinolone (levoxacina 500 mg die per 5 giorni) con beneficio clinico e sintomatologico.

In quarta giornata di antibioticoterapia, paziente trasferito presso RSA extraospedaliero per stabilizzazione-prosecuzione cure

In quinta giornata di antibioticoterapia, comparsa di RICORRENZA DI TEN, con rash vescicolare diffuso ed ingravescente, scollamento epidermico massivo cutaneo e congiuntivale(oltre 40% superficie cutanea), insufficienza cardiorespiratoria acuta con riammissionein PSM in urgenza e decesso dopo 72 ore per failure to thrive

# DISCUSSIONE

Il paziente ha accusato failure to thrive dopo 28 giorni in RICORRENZA PROBABILE DI TEN

Consecutio temporum tra somministrazione farmaci (prima claritromicina, poi levoxacina) e comparsa sintomatologia specifica

Associazione rara tra macrolidi e comparsa di TEN con dati di letteratura scarsi, soprattutto nel paziente ultra85 anni affetto da fenotipo di fragilità

Severa comorbilità e polifarmacoterapia con instabilità clinica (FENOTIPO di fragilità avanzata) E ASSOCIAZIONE CON ADR RARA (TEN)

Khaldi N, Miras A, Gromb S.Toxic epidermal necrolysis and clarithromycin Can J Clin Pharmacol 2005,8:e264-e268

# DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Eziopatogenesi di TEN è poco conosciuta con mancanza di dati basati sull'evidenza nella popolazione anziana ( meccanismi immunomediati-apteni immunogeni, infezioni sistemiche)

Key points:

Immunosenescenza
Comorbilità
Poilifarmacoterapia (alterazione di detossificazione epatica, sensitivizzazione da eritromicina)
Fenotipo di fragilità
EBM nel grande vecchio per affezioni rare e rischio di ADR

Ipotesi patogenetiche sul caso clinico:

Generale sensibilizzazione da classi antibiotiche differenti come cross reattività indipendente da classe e spettro d'azione antibatterica ma dipendente da spettro di fragilità
Fragilità del soggetto informa prognosi, e rischio di reazioni avverse (ADR)
con associato eccesso di mortalità

Nel Canadian Study of Health and Aging Rockwood ha usato un nuovo strumento (Clinical Frailty Index) per valutare il grado di fragilità (Rockwood K, 2002-2012)

**Appendix 1: List of variables used by the Canadian Study of Health and Aging to construct the 70-item CSHA Frailty Index**

- Changes in everyday activities
- Head and neck problems
- Poor muscle tone in neck
- Bradykinesia, facial
- Problems getting dressed
- Problems with bathing
- Problems carrying out personal grooming
- Urinary incontinence
- Toileting problems
- Bulk difficulties
- Rectal problems
- Gastrointestinal problems
- Problems cooking
- Sucking problems
- Problems going out alone
- Impaired mobility
- Musculoskeletal problems
- Bradykinesia of the limbs
- Poor muscle tone in limbs
- Poor limb coordination
- Poor coordination, trunk
- Poor standing posture
- Irregular gait pattern
- Falls
- Mood problems
- Feeling sad, blue, depressed
- History of depressed mood
- Tiredness all the time
- Depression (clinical impression)
- Sleep changes
- Restlessness
- Memory changes
- Short-term memory impairment
- Long-term memory impairment
- Changes in general mental functioning
- Onset of cognitive symptoms
- Clouding or delirium
- Paranoid features
- History relevant to cognitive impairment or loss
- Family history relevant to cognitive impairment or loss
- Impaired vibration
- Tremor at rest
- Postural tremor
- Intention tremor
- History of Parkinson's disease
- Family history of degenerative disease
- Seizures, partial complex
- Seizures, generalized
- Syncope or blackouts
- Headache
- Cerebrovascular problems
- History of stroke
- History of diabetes mellitus
- Arterial hypertension
- Peripheral pulses
- Cardiac problems
- Myocardial infarction
- Arrhythmia
- Congestive heart failure
- Lung problems
- Respiratory problems
- History of thyroid disease
- Thyroid problems
- Skin problems
- Malignant disease
- Breast problems
- Abdominal problems
- Presence of snout reflex
- Presence of the palmomental reflex
- Other medical history

## *Perché si diventa fragili?*

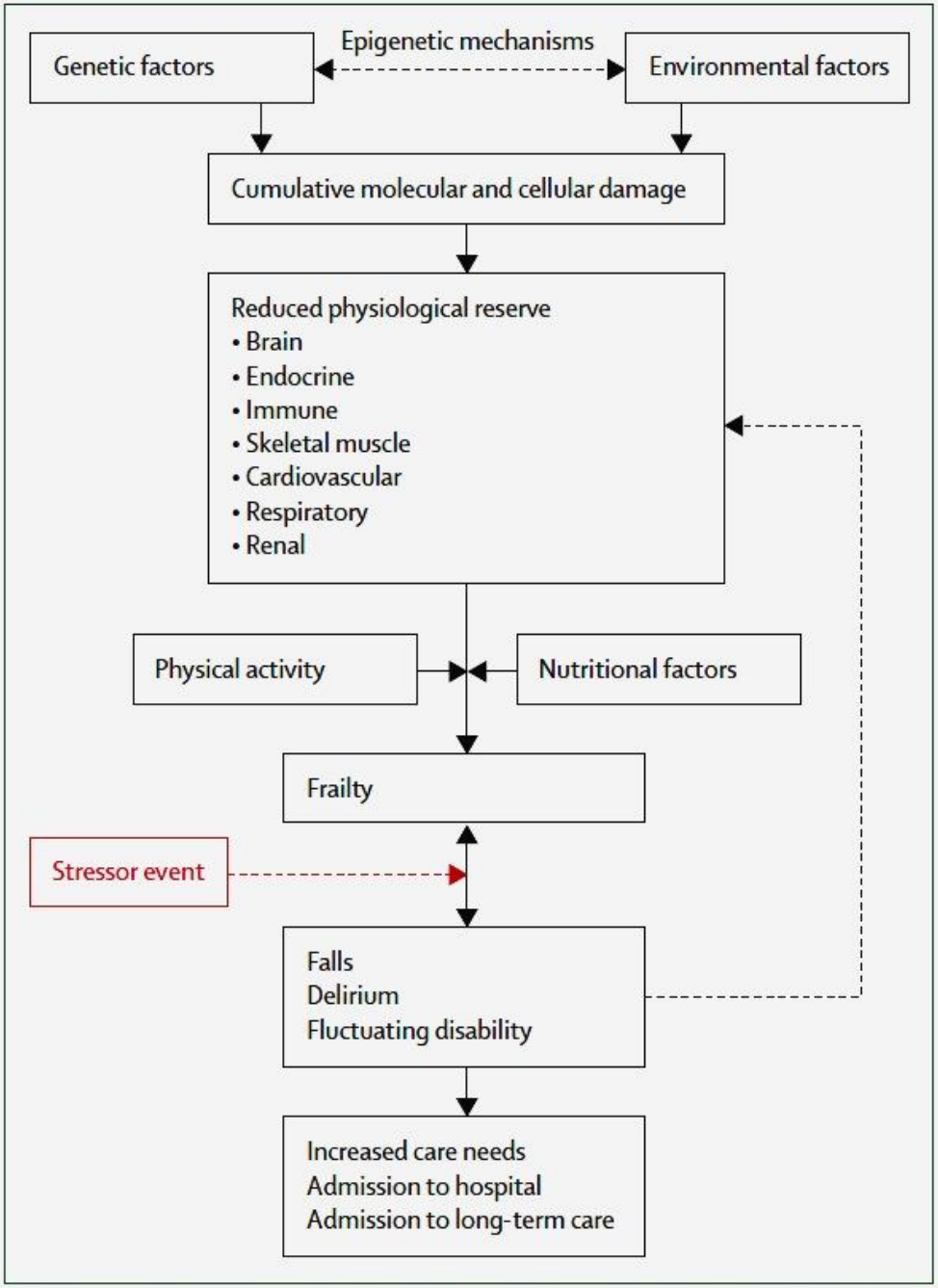



***Figure 2:*** **Schematic representation of the pathophysiology of frailty**

*Clegg A, 2013*

# Componenti della fragilità

invecchiamento biologico

genetica

**comorbilità**

polifarmacoterapia e sensibilità a farmaci

sarcopenia e fattori metabolici correlati

malnutrizione

decadimento cognitivo

aterosclerosi, ipertensione, malattia cerebrovascolare,…

ridotte riserve funzionali (omeostenosi)

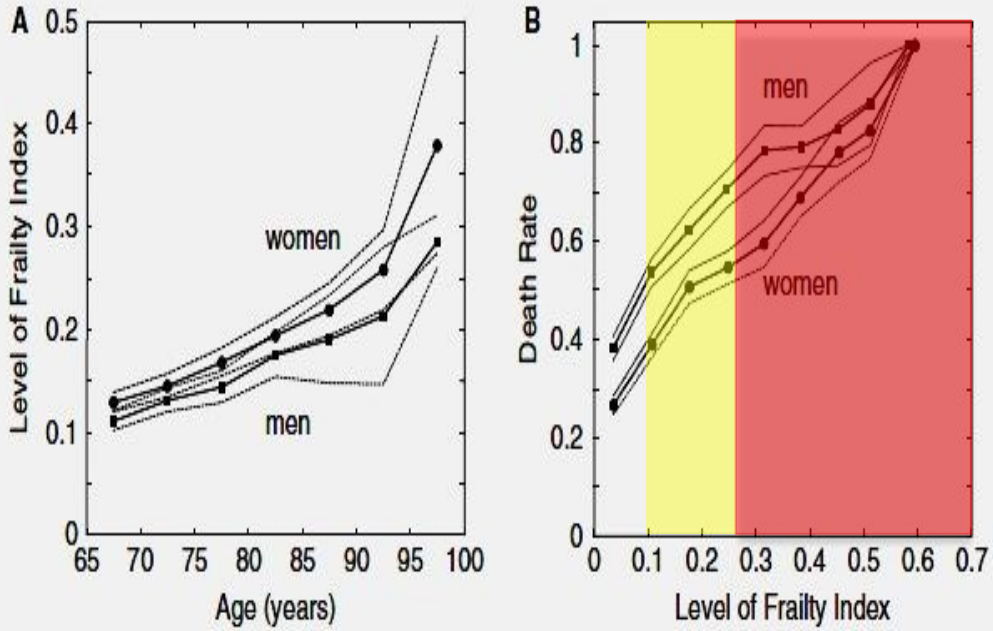



Figure 1. The age-specific distribution of the Frailty Index (A) grouped according to 5-year intervals from age 65 and the 10-year death rate as a function of the Frailty Index (B). Circles represent women, and squares represent men, with 95% confidence intervals (CIs) shown in thin lines.

prefragile: 0.08-0.24 (3-8/36 deficit)
fragile: ≥0.25 (>9 deficit)
effetto tetto a 0.7 (=25/36 deficit)

*Rockwood K, 2010*

*Web exclusive* | **Research**

# Underrepresentation of individuals 80 years of age and older in chronic disease clinical practice guidelines

**Lizebeth Cox** **Marita Kloseck** PhD **Richard Crilly** MD FRCPC **Carol McWilliam** PhD **Laura Diachun** MD FRCPC

*Can Fam Physician* 2011;57:e263-9

I geriatri hanno creato la VMD come strumento base del loro approccio per facilitare la strategia clinica

Infatti la VMD con la stima della **speranza di vita** permettono di

1. Identificare i pazienti con il massimo del beneficio

2. Individuare problemi medico-sociali che possono interferire

3. Formulare strategia di trattamento

4. Monitorare esiti funzionali e clinici