

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Gennaio 2008

numero 1

APPUNTI DI TERAPIA

Reazioni cutanee ai farmaci (parte seconda)

Giorgio Bartolozzi

*Membro della Commissione Nazionale Vaccini***Indirizzo per corrispondenza:** bartolozzi@unifi.it

Sul numero di dicembre 2007 è stata riportata la prima parte di una pubblicazione fondamentale per noi pediatri (Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007;120:e1082-96), concernente le reazioni cutanee ai farmaci. Nella prima parte era già stato riportato il primo (eruzione cutanea esantematosa ai farmaci) dei cinque più comuni quadri cutanei nei bambini.

A. ERUZIONI ESANTEMATOSE DA FARMACI

Clinica	Cause
Aspetto: -morbilliforme -scarlattiniforme	Inizio come macule, che possono svilupparsi in papule Eruzione generalizzata di macule e di papule eritematose, che progrediscono in senso centripeto Papule eritematose, tipo carta vetrata, con tendenza a desquamare; spesso con interessamento delle membrane mucose
Diagnosi differenziale	Esantemi virali
Tempo dalla somministrazione del farmaco all'inizio dei sintomi	Inizio improvviso durante le prime due settimane dall'uso del farmaco; con la penicillina semisintetica l'inizio è dopo 2 settimane Ricorso alla prova da carico
Farmaci comunemente interessati	Fenitoina Carbamazepina Famiglia delle penicilline FANS Sulfamidici Farmaci antitubercolari Fenobarbital
Patogenesi	Poco conosciuta
Fattori di rischio	Infezioni virali, virus di Epstein-Barr
Trattamento	Sospendere il farmaco Antistaminici per bocca; i corticosteroidi per via generale possono essere utili Usare emollienti durante la risoluzione Evitare la luce del sole per accelerare la normalizzazione del colore della pelle
Risoluzione	Insieme all'attenuazione dell'eritema, è comune una desquamazione superficiale L'iperpigmentazione transitoria si risolve in mesi o in anni Risoluzione simile a quella degli esantemi virali o batterici

B. ORTICARIA

Viene calcolato che dal 15 al 25% di tutte le persone soffra-

no di orticaria durante la loro vita. Poiché l'orticaria acuta nel bambino è usualmente lieve, si ha molta difficoltà a valutare con precisione la sua prevalenza.

Clinica	Cause
Aspetto	Papule edematose e placche, altamente pruriginose Le lesioni individuali sono transitorie e veloci nel comparire; non durano più di 24 ore nella stessa sede cutanea
Diagnosi differenziale	Allergie ai cibi, additivi, eccipienti Infezioni virali
Tempo dalla somministrazione del farmaco all'inizio dei sintomi	Si sviluppa entro ore-giorni dalla somministrazione del farmaco Le reazioni generalizzate orticarioidi possono durare settimane dopo una singola dose di farmaco o possono risolvere in poche ore
Farmaci comunemente implicati	FANS Famiglia delle penicilline (aminopenicilline, penicilline, cefalosporine) Sulfamidici Farmaci antitubercolari Fenitoina Carbamazepina Farmaci che liberano istamina (morfina, chinino, sostanze per radiocontrasto per EV, ecc.)
Patogenesi	Ipersensibilità precoce di tipo 1 o farmaci stimolanti le mastcellen
Fattori di rischio	Diatesi atopiche (allergie, asma), infezioni virali con associazioni di farmaci
Trattamento	Sospensione del farmaco Antistaminici orali; possono essere utili i corticosteroidi sistemici
Risoluzione	Prova da carico sulla base della gravità della reazione Da evitare nell'anafilassi Sono disponibili procedure di desensibilizzazione

Molti studi hanno dimostrato che l'orticaria acuta, a differenza dell'orticaria cronica, è mediata dalle IgE o origina dalla degranulazione delle mastcellen, indotta dai farmaci.

L'eruzione è generalizzata, ma tende a comparire più di frequente nelle aree coperte da vestiti (*vedi* Figure 3, 4 e 5). Le placche, originate dall'edema del derma, sono zone bianche, edematose, che variano di grandezza da pochi millimetri a centimetri, circondate da eritema e spesso accompagnate da prurito. Questo aspetto è diverso da quello dell'eritema multiforme, che include una zona centrale scura di colore blu. L'angioedema interessa il tessuto sottocutaneo o sottomucoso e può essere un primo sintomo di un'anafilassi in progressione.

L'orticaria è usualmente transitoria sebbene dal 9 al 32% dei casi possa durare oltre le 6 settimane.

Due recenti ricerche hanno dimostrato che l'orticaria si associa nel 58% dei casi a un'infezione, contro un 5% associato all'aspirina e un 3% ai cibi.

Per avere la prova dell'implicazione di un farmaco è utilissima una prova da carico: dopo la positività di questa prova il farmaco va sospeso per sempre. Esiste una cross-sensibilità per penicillina e cefalosporine.

Il trattamento con antistaminici rimane la metodica principale nella cura dell'orticaria. Sono raccomandati i farmaci di seconda generazione, come la loratidina e la cetirizina. Sebbene non siano disponibili prove, il prednisone per bocca, aggiunto agli antistaminici, riduce il prurito e determina una risoluzione più rapida dell'orticaria.



Figura 3. Orticaria con dermatografismo



Figura 4. Orticaria

Molte lievi eruzioni da farmaci (sulfametossazolo e trimetoprim) sono spesso diagnosticate erroneamente come eruzioni maculo-papulari, anche se sono delle orticarie.

La prova decisiva per la diagnosi è rappresentata dalla prova da carico, che è usualmente sicura, anche se dipende dalla gravità della reazione iniziale.

C. ERUZIONI FISSE DA FARMACI

Le eruzioni fisse da farmaci possono avvenire in ogni parte del corpo; curiosamente se ricompaiono si presentano esattamente nella stessa sede (vedi Figura 6). La lesione può essere intensamente pruriginosa. Con l'attenuarsi dell'inflammazione, le lesioni tendono a divenire più rotonde e il loro colore tende al grigio-bruno. Le lesioni pigmentate possono persistere per anni. Nella fase postinfiammatoria si possono avere croste e desquamazione. Alla prova da carico la lesione avviene nella stessa sede della lesione primitiva.



Figura 5. Lesioni polიცіcliche di orticaria, associate all'infusione di porstagladina E2 (Eichenfield LF, et al. *Textbook of Neonatal Dermatology*, Filadelfia, Saunders 2001, pag.300)

La maggior parte dei farmaci è associata all'eruzione fissa da farmaci, sebbene alcuni, come i sulfamidici e il trimetoprim si riscontrino più di frequente. Le reazioni possono insorgere in modo generalizzato, ma anche in modo limitato, sul dorso, sul dorso e sulle gambe, sulle labbra e sui genitali. In generale le manifestazioni sono multiple. Le reazioni generalizzate sono più spesso collegate alla fenitoina, mentre quelle legate alle tetracicline più spesso sono collegate ai genitali.

Quando vi sia un sospetto di eruzione fissa da farmaci, il farmaco va sospeso, perché la continuazione della somministrazione può intensificare l'inflammazione. Il trattamento è di sostegno: gli steroidi topici possono aiutare nella guarigione.

Se viene praticata una prova da sforzo, la dose usata per la prova deve essere inferiore a quella che di norma viene usata per cura. A volte è necessario usare dosi 2 o 3 volte superiori la dose originale per evocare una reazione.

Clinica	Cause
Aspetto	Lesioni solitarie o multiple, da eritematose a violacee, edematose, di 2-10 cm di diametro, che spesso sfumano col tempo a placche sul grigio o sul brunoastro
Diagnosi differenziale	Ustioni Punture d'insetto Eritema multiforme Infezioni virali Abuso fisico sul bambino
Tempo dalla somministrazione del farmaco all'inizio dei sintomi	30 minuti-8 ore
Farmaci correntemente implicati	Sulfamidici FANS Ciprofloxacina Metronizazolo Penicilline (ampicillina) Farmaci antitubercolari Fenitoina Fenolfaleina Paracetamolo
Patogenesi	Sconosciuta
Trattamento	Sospendere il farmaco Prova da carico
Risoluzione	L'infiammazione si attenua, le lesioni divengono placche pigmentate bruno-grigiastre Possono esserci delle ricadute nella stessa sede per mesi o anni Alcune lesioni sviluppano una crosta e desquamano.

D. REAZIONI DA FOTOSENSIBILITÀ

Oltre l'8% delle reazioni cutanee sono reazioni da fotosensibilità incluse le reazioni fototossiche e fotoallergiche. La fototossicità indotta da farmaci avviene quando la fotoirradiazione interagisce con una sostanza chimica presente nella cute, per cui si generano radicali liberi, che inducono effetti cito-

tossici nell'ospite. La sede delle eruzioni coincide con le aree della pelle esposte al sole, inclusa la faccia, l'area presternale e il dorso delle mani.

Le reazioni fototossiche non sono immunologiche e dipendono dalla dose: spesso avvengono subito dopo l'ingestione del farmaco.



Figura 6. Eruzione fissa da farmaci

Vi sono 3 variazioni generali delle reazioni fototossiche:

- Eritema intenso e ritardato con edema che avviene dopo 8-24 ore dall'esposizione alla luce del sole. Questa reazione può essere accompagnata da iperpigmentazione ed avere un colorito rosso bruno piuttosto del rosso dell'ustione solare. L'idroclorotiazide è responsabile di una reazione di questo tipo.
- Una reazione immediata può avvenire dopo 30 minuti dall'esposizione alla luce del sole e può a volte ritardare di uno-due giorni (vedi Figura 7). In questa variante l'eruzione avviene senza edema ed è accompagnata da senso di bruciore locale e da prurito. Questa reazione più immedia-

ta avviene spesso dopo la somministrazione di doxiciclina e dopo derivati del carbone, come antracene e acridina.

- La terza variante è associata alle porfirine e si manifesta con una rapida, transitoria eruzione orticaria-simile che può essere attivata anche dalla luce di una stanza.

Poiché la cute al di sotto dell'unghia non contiene melanina, le reazioni fototossiche, che interessano le tetracicline, si associano a onicolisi. In contrasto le reazioni fotoallergiche avvengono dopo un periodo di sensibilizzazione e possono ricomparire con piccole dosi del farmaco interessato. Tali reazioni possono apparire con un'eruzione papulovesiculare, prurito e dermatite eczematosa da 1 a 14 giorni dall'esposizione al sole.

Clinica	Cause
---------	-------

Aspetto Fototossico Fotoallergico	Compare nelle aree esposte al sole della faccia, delle labbra, del naso e lungo il padiglione dell'orecchio Dose dipendente, assomiglia alle ustioni da sole, ci può essere prurito Eczematoso, pruriginoso, richiede sensibilizzazione
Diagnosi differenziale	Orticaria acuta Allergie ai cibi, additivi, eccipienti Infezioni virali
Tempo dalla somministrazione del farmaco all'inizio dei sintomi Fototossico Fotoallergico	Immediatamente dopo la somministrazione del farmaco e l'esposizione al sole Richiede sensibilizzazione
Farmaci comunemente implicati Fototossici Fotoallergici Pseudoporfiria	Tetracicline: doxicilina > tetraciclina > minociclina Fluorochinoloni Amiodarone Psolareni Griseofulvina Diuretici (furosemide, tiazide) FANS (ibuprofen, naproxene) Agenti antipsicotici (clorpromazina, proclorperazina) Topici: furocumarine, limone, sedano, prezzemolo, fico Creme solari, agenti antibatterici, latex Diuretici tiazidici Griseofulvina Chinidina Sulfamidici Sulfonurea Piridossina (vitamina B6) FANS (naproxene)
Patogenesi Fototossici Fotoallergici	Le radiazioni ultraviolette interagiscono con sostanze chimiche nella cute per formare radicali liberi, che hanno un effetto locale citotossico Reazioni varianti tipi IV; la luce permette al farmaco di coniugarsi con una proteina di trasporto
Fattori di rischio	Diatesi atopiche (allergie, asma)
Trattamento	Sospendere il farmaco Antistaminici orali e corticosteroidi per via generale sono utili nella cura del prurito Usare emollienti durante la risoluzione
Risoluzione	L'iperpigmentazione scompare dopo mesi o anni

Il trattamento delle reazioni fototossiche è uguale a quello delle ustioni solari minori. Creme lenitive ed emollienti possono aiutare a migliorare le sofferenze. Nei casi più gravi si formano le vescicole e allora vanno prese in considerazione le creme antibiotiche. Per le reazioni fotoallergiche, gli antistaminici per bocca e i corticosteroidi topici possono portare qualche sollievo. Sebbene sia preferibile sospendere il

farmaco in causa, la minimizzazione o eliminazione dell'esposizione alla luce possono essere necessarie quando non ci sono alternative al farmaco.

Evitare la luce del sole e applicare creme solari che bloccano i UV-A e UV-B, con la consapevolezza che la luce del sole è la causa più comune delle reazioni fotoallergiche.



Figura 7. Reazione fototossica

E. REAZIONI TIPO MALATTIA DA SIERO

Una vera reazione tipo malattia da siero, una reazione da ipersensibilità tipo III avviene quando il complesso antigene-anticorpo si deposita nella microvascolarizzazione della cute e delle articolazioni, attiva la cascata del complemento, che porta a una reazione infiammatoria e a danno tissulare. In

contrasto con una vera reazione immunologica, le reazioni da malattia siero-simile non sono costituite da complessi immuni, ipocomplementemia, vasculite e lesioni renali, che si ritrovano invece nella vera malattia da siero.

Le reazioni sono caratterizzate da febbre, prurito, orticaria e artralgie, che in genere iniziano da 1 a 3 settimane dopo

l'esposizione al farmaco e si risolvono presto dopo la sospensione della terapia. L'eruzione cutanea orticarioide diviene più eritematosa col progredire della reazione e può evolvere in un centro scuro.

Queste reazioni sono in generale associate al cefaclor (0,024% delle esposizioni) e 0,5% nelle descrizioni pubblicate. I ricercatori suggeriscono una via metabolica varian-

te per spiegare quanto avviene con il cefaclor. Non è stata dimostrata alcuna cross.reattività con altre cefalosporine.

Lo sviluppo di resistenza batterica al cefaclor ha limitato il suo impiego nel trattamento delle infezioni pediatriche: per questa ragione queste reazioni possono oggi essere meno frequenti che nel passato.

Clinica	Cause
Aspetto	Febbre, prurito, eruzione orticarioide, artralgie
Diagnosi differenziale	Malattia da siero (è presente ipocomplementemia, c'è vasculite e lesioni renali) Eritema multiforme (una reazione siero-simile non ha lesioni bersaglio con centri multipli)
Tempo dalla somministrazione del farmaco all'inizio dei sintomi	Da 1 a 3 settimane dopo l'uso del farmaco Ricorso alla prova da carico
Farmaci comunemente implicati	Cefaclor (non si sa se è presente cross-reattività con altre cefalosporine Ciprofloxacina Macrolidi Penicilline Sulfamidici Tetracicline Rifampicina Bupropione Fluoxetina
Patogenesi	Il meccanismo non è ben conosciuto
Trattamento	Sospensione del farmaco Antistaminici per bocca, corticosteroidi per via generale e immunoglobuline per via venosa

Il trattamento è guidato dalla sintomatologia; sintomi evidenti come l'artralgia possono richiedere l'uso dei corticosteroidi per via generale.

La terza parte (Riconoscimento delle forme gravi) comparirà nel numero di febbraio 2008.