

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Febbraio 2008

numero 2

APPUNTI DI TERAPIA

Reazioni cutanee ai farmaci (parte terza)

Giorgio Bartolozzi

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

Come di sicuro ricordate nel fascicolo elettronico di dicembre 2007 è stata riportata la prima parte, e nel fascicolo di gennaio 2008 la seconda 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.

In questa ultima parte vengono discussi gli aspetti inerenti il riconoscimento tempestivo delle manifestazioni cutanee gravi da farmaci e le indicazioni generali di comportamento da seguire.

Vai alla parte prima

Vai alla parte seconda

RICONOSCIMENTO DELLE GRAVI REAZIONI AI FARMACI

Il rischio di una grave reazione ai farmaci (CADR) va da 1 a 1.000 a 1 a 10.000 casi trattati, dipendendo dal tipo di reazione e dal farmaco in causa. Come capita per molte evenienze in pediatria, il precoce riconoscimento e la pronta cessazione della somministrazione del farmaco, possono ridurre la mortalità.

Le più gravi CADR comprendono:

- l'anafilassi (non prevista nella presente trattazione)
- la sindrome da ipersensibilità ai farmaci (DHS),
- la sindrome di Stevens-Johnson (SJS)
- la necrolisi tossica epidermica (TEN).

La Tabella 1 riporta in sintesi i caratteri distintivi della DHS, SJS e TEN.

Diagnosi	Lesioni mucose	Lesioni cutanee tipiche	Prodromi, segni e sintomi	Associate a farmaci	Farmaci più spesso in causa	Tempo tipico in settimane	Altre cause non da farmaci
DHS	Rare	Grave esantema (edematoso, pustoloso, purpurico), dermatite esfoliativa	30-50% febbre, adenite, epatite, cardite, eosinofilia, linfociti atipici	? 90%	Fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, sulfamidici, allopurinolo, minociclina, nitrofurantoina, terbinafina	1-6	Linfoma cutaneo
SJS	Lesioni in oltre 2 sedi	Raccolta di lesioni sulla cute, congiuntiva, bocca e genitali; lesioni in meno ? 10% della superficie corporea	Febbre alta, mal di gola, rinorrea, tosse	48-64%	Sulfamidici, fenitoina, carbamazepina, barbiturici, allopurinolo, aminopenicillina e FANS	1-3	
TEN	Lesioni in oltre 2 sedi	Lesioni simili a quelle del SJS con interessamento di ? 30% della superficie corporea	Febbre, cefalea, mal di gola, leucopenia, lesioni delle vie respiratorie e dell'intestino	43-65%	Sulfamidici, fenitoina, carbamazepina, barbiturici, allopurinolo, penicillina, FANS	1-3	Stadio esantematoso della malattia di Kawasaki, sindrome delle ustioni da stafilococco

La **DHS** si verifica dopo 1-6 settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. La presentazione iniziale può assomigliare a una reazione siero-simile; tuttavia le artralgie sono raramente presenti nei pazienti con DHS. L'eruzione cutanea nelle DHS spesso progredisce da un eritema maculare, che inizia al volto, alla parte superiore del tronco e alle estremità superiori, a esantema papulare rosso scuro e confluyente, pruriginoso, che spesso desquama. L'edema è la firma del DHS, specialmente a distribuzione facciale. La confluenza che si nota nella DHS è in contrasto con le aree più distinte e localizzate dell'eruzione vista nelle reazioni cutanee siero-simili. L'interessamento viscerale nella DHS include i reni, il fegato, il cuore, i polmoni, la tiroide e il cervello. L'epatite si riscontra nella metà dei casi. In contrasto con la sindrome di SJ e con la necrolisi tossica epidermica, la DHS si associa più spesso con i farmaci anticonvulsivanti aromatici, inclusa la fenitoina, la carbamazepina, il fenobarbital e gli antibiotici come la minociclina e il sulfametossazolo.

Esistono delle discussioni sulla relazione fra **eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJ) e necrolisi tossica epidermica**. In questa trattazione l'eritema multiforme viene distinto dalle due altre malattie.

Non è chiaro se l'eritema multiforme sia dovuto ai farmaci, ma conviene parlarne perché spesso esso viene confuso con l'orticaria e con l'eruzione fissa da farmaci. L'eritema multiforme si manifesta in un arco di tempo di 12-24 ore ed è usualmente autolimitante e benigno. In circa la metà dei casi l'eruzione è preceduta da una lieve fase prodromica che assomiglia a un'infezione delle vie aeree superiori. La lesione è simmetrica sulle estremità, a forma di bersaglio, con 3 differenti zone di colore e un vescica al centro, chiaramente demarcata dalla cute circostante (vedi Figura 1).

L'interessamento delle mucose è generalmente limitato alla mucosa orale. L'eritema multiforme è stato spesso associato a *Herpes simplex* e a *Mycoplasma pneumoniae*. La letteratura riporta un'associazione con i farmaci da 0 al 10%.



Figura 1. Eritema multiforme

Le manifestazioni della **sindrome di Stevens-Johnson (SJ)** si verificano in 2 sedi mucose con interessamento della congiuntiva e diffusione delle lesioni cutanee, che assumono un aspetto a bersaglio o di macule eritematose. La fase prodromica dell'eruzione è più intensa di quella che si vede nell'eritema multiforme e include febbre, artralgia, stato di malessere, cefalea, vomito, diarrea e mialgia. Le lesioni quasi sempre interessano gli occhi, usualmente la bocca e occasionalmente

le vie aeree superiori, il tratto gastro-intestinale, il miocardio e/o i reni (*vedi Figura 2*). La malattia si associa ai farmaci al 50%; è comune nei bambini; nel 90% dei casi si tratta di anti-convulsivanti, di penicillina e sulfamidici. Un precoce riconoscimento e una precoce sospensione dei farmaci si accompagna a una letalità dell'11% contro il 27% di una sospensione tardiva.



Figura 2. Sindrome di Stevens-Johnson con interessamento muco-cutaneo

Nella **necolisi tossica epidermica (TEN)** è presente un'eruzione morbilliforme, poco dopo la somministrazione del farmaco, che si accompagna a vaste aree eritematose e dolenti della cute. I sintomi rapidamente progrediscono verso la vescicola e l'esfoliazione dell'epidermide, che è caratterizzata da aree fortemente eritematose con necrosi epiteliale e distacco dell'epidermide, che porta alla formazione di derma nudo (*vedi Figura 3*). Nella TEN c'è un interessamento della superficie cutanea > al 30%. Il segno di Nikolsky (distacco dell'epidermide in seguito alla pressione laterale, esegui-

ta con un dito) è indicativo della TEN. E' frequente un'estesa erosione mucosa. I sintomi prodromici sono spesso gravi: nausea, vomito, angina, febbre elevata, stato di malessere e cute dolente.

La morbidità e la letalità sono elevate (25-50%), usualmente per squilibri elettrolitici e per infezioni batteriche secondarie. Oltre il 90% delle TEN in adulti sono associate all'uso di farmaci. Sebbene anche nei bambini la maggioranza dei casi di TEN sia collegata all'uso di un farmaco, oltre la metà dei casi in uno studio non è risultata associata a una causa specifica.



Figura 3. Necrolisi epidermica tossica

FATTORI DI RISCHIO NELLE GRAVI REAZIONI AI FARMACI (CADR) NEI BAMBINI

I fattori di rischio nelle eruzioni cutanee dei bambini possono essere suddivisi in:

- fattori riguardanti il farmaco usato
- fattori riguardanti il paziente.

I farmaci sono stati associati grossolanamente con le reazioni cutanee in proporzione al loro uso. Sia gli antibiotici che le infezioni sono spesso associate alle CADR. Inoltre i farmaci anticonvulsivanti (fenitoina, fenobarbital) sono essere farmaci implicati nelle reazioni pediatriche.

I fattori di rischio del paziente includono le infezioni e la possibilità di una variazione genetica, che porta a un alterato metabolismo del farmaco, con conseguenze immunologiche. Sebbene si sappia poco sul meccanismo specifico, i bambini con genitori che hanno una vera allergia ai farmaci hanno un rischio relativo superiore di 15 volte per reazioni allergiche allo stesso farmaco.

TRATTAMENTO INIZIALE DI UNA GRAVE REAZIONE AI FARMACI

Il **riconoscimento precoce** della lesione cutanea e la **determinazione della gravità** sono i punti essenziali per stabilire il trattamento iniziale e la prevenzione della progressione delle lesioni.

Di grandissimo interesse è la **raccolta precisa dell'anamnesi** (vedi Tabella 2) per identificare la causa della CADR. Se il tipo di reazione è facilmente riconoscibile, è bene si faccia riferimento a quanto già detto nelle varie tabelle. L'individuazione del medicamento può rendersi difficile quando il paziente prende molti farmaci contemporaneamente. La determinazione del farmaco in causa si deve basare sulle associazioni pubblicate. Se è necessario un ulteriore accertamento, in particolar modo nelle forme gravi e persistenti, può essere utile consultare un dermatologo pediatrico e un allergologo per eventuali altri accertamenti. Il caso poi va notificato al Servizio di Farmacovigilanza della ASL.

Quale farmaco prendeva il paziente quando è comparsa la reazione cutanea?

Per quanto tempo il paziente aveva preso il farmaco o i farmaci ?

Il paziente aveva già preso questo farmaco ? e se sì, cosa era accaduto ?

Il paziente aveva già preso farmaci simili ? e se sì, cosa era accaduto ?

Perché il paziente prendeva il farmaco ?

Come e dove la reazione cutanea è stata notata per la prima volta e come essa è cambiata nell'aspetto ?

Il trattamento della reazione in questi pazienti è diverso a seconda della gravità della reazione. La *Tabella 3* fornisce suggerimenti per il trattamento delle reazioni lievi e gravi. La diagnosi di CARD in ogni paziente deve essere considerata provvisoria a meno che non sia fatta successivamente una nuova somministrazione.

- sospendere il farmaco che con maggiore probabilità è la causa della reazione
- sostituire con un farmaco chimicamente non in relazione con quello in causa e con le stesse indicazioni
- in caso di forte prurito, usare antistaminici o steroidi topici
- constatare una pronta risoluzione
- se non c'è risoluzione, scegliere un altro farmaco fra quelli presi dal paziente e ripetere il ciclo
- documentare la reazione e notificarla alla famiglia del paziente

CONCLUSIONI

Circa il 10% dei bambini che prendono antibiotici possono sviluppare una reazione cutanea. La maggior parte di queste reazioni non sono reazioni allergiche e possono non ricomparire quando si fa una prova successiva con il farmaco.

Nel caso delle reazioni gravi ai farmaci, il pronto riconoscimento e la sospensione della somministrazione del far-

maco attenuano la gravità della reazione. Stabilire una sicura relazione fra farmaco e reazione grave è spesso difficile. La raccolta dell'anamnesi familiare personale, l'aspetto della lesione e lo stato attuale delle conoscenze epidemiologiche sono necessarie per una tempestiva diagnosi e per le raccomandazioni (vedi *Tabella 4*).

Ottenere un'adeguata anamnesi a proposito della reazione cutanea

Ottenere un'accurata descrizione della reazione

Sviluppare un'accurata anamnesi sull'uso del farmaco

Conoscere i meccanismi immunologici e non immunologici, interessati alle reazioni cutanee ai farmaci

Confrontare le manifestazioni cliniche di una particolare reazione cutanea con le sindromi e con i quadri conosciuti indotti dai farmaci

Evidenziare i fattori che favoriscono lo sviluppo delle reazioni allergiche ai farmaci

Valutare la facilità del farmaco in causa di dare reazioni cutanee

Sviluppare un piano che includa:

- la possibilità di sospendere il farmaco in causa
- monitorare l'attesa risoluzione dei sintomi

Possibilità della riconferma di un caso nei confronti di un sospetto, mediante una nuova somministrazione