

# **P M** **PICCOLO MANUALE** **SULLE GRAVI** **PATOLOGIE** **CUTANEE DA FARMACI**

---



*registro eventi avversi cutanei*



**Regione Lombardia**

*Sanità*



**CENTROSTUDI** *Gised*

---

**Q**uesto opuscolo fa parte di una serie di strumenti rivolti ai medici con l'obiettivo di standardizzare le procedure diagnostico-terapeutiche relativamente a patologie oggetto di programmi di ricerca nell'ambito del Centro Studi GISED. Accanto a tali materiali, vengono sviluppati strumenti educativi indirizzati al pubblico che vogliono concorrere a migliorare la comunicazione tra medico e paziente.

# P M

# PICCOLO MANUALE SULLE GRAVI PATOLOGIE CUTANEE DA FARMACI

---

**Q**uesto opuscolo viene distribuito ai medici nell'ambito del Progetto **REACT- Lombardia**.

Tutti i medici sono invitati a collaborare, segnalando tempestivamente ogni nuovo caso di grave reazione cutanea osservato (sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell e altre gravi reazioni cutanee da farmaco) collegandosi al sito:

[www.react-lombardia.net](http://www.react-lombardia.net)

## SINDROME DI STEVENS-JOHNSON E SINDROME DI LYELL

**L**a sindrome di Stevens-Johnson (**SJS**) è una grave reazione avversa ai farmaci ad esordio acuto, caratterizzata da eritema, lesioni bollose con aree di distacco dermo-epidermico e frequente interessamento delle mucose. Spesso le lesioni sono precedute da febbre e da un esantema talora con impronta purpurica. Precocemente, si possono anche riscontrare edema dolente ed eritema al palmo delle mani ed alla pianta dei piedi. Tali manifestazioni prodromiche non vanno sottovalutate ed impongono un'attenta revisione delle diagnosi e dei trattamenti in corso.

Le macule sono irregolari, talora con aspetto di lesioni a bersaglio atipiche piatte e sormontate da bolle. *Fig. 1-2*

La reazione compare generalmente entro 2-4 settimane dall'inizio della terapia ed è possibile un'evoluzione verso la sindrome di Lyell.

Le lesioni cutanee compaiono inizialmente al volto e alla parte alta del tronco, per poi diffondersi, nell'arco di pochi giorni, talvolta di poche ore, ad altri ambiti cutanei.

Le aree di distacco possono confluire tra loro, mentre sulle aree eritematose può comparire un segno di Nikolsky (comparsa di distacco per pressione tangenziale sulla cute od estensione di una bolla alla digitopressione). *Fig. 3*

Lesioni erosive delle mucose sono osservate nel 90% dei pazienti, quelle cutanee sono per lo più localizzate sulla parte superiore del tronco. *Fig. 4*

La sindrome di Lyell o necrolisi tossico epidermica (**TEN**) è strettamente correlata alla precedente manifestazione patologica. In realtà SJS e TEN sono considerate due espressioni di diversa severità di uno stesso processo patologico. *Fig. 5-6*

Esiste un continuum di gravità tra SJS e TEN e la prognosi dipende dall'entità del distacco dermo-epidermico. Quando il distacco è inferiore al 10% si parla di SJS, mentre se è uguale o superiore al 30% si parla di TEN. Distacchi intermedi vengono inquadrati in una "overlap syndrome".



1



2



3



4



5



6

## **INCIDENZA**

L'incidenza della SJS e della TEN è attualmente stimata in alcune unità per milione di abitanti per anno.

Il rischio di sviluppare le due sindromi a seguito di un trattamento farmacologico varia, a seconda del farmaco considerato, da 0,2 a 4,5 casi per milione di utilizzatori/settimana. Va notato che il rischio, nel caso di farmaci che richiedono trattamenti cronici, come ad esempio gli antiepilettici, è strettamente limitato alle prime settimane di uso.

## **FARMACI CHE PRESENTANO UN RISCHIO MAGGIORE**

I farmaci o loro classi maggiormente associati a queste sindromi sono elencati in *Tab. I*.

**I**

<b>Alto rischio</b>	<b>Altri farmaci</b>
<i>Sulfamidici</i>	<i>Paracetamolo</i>
<i>Oxicams</i>	<i>Cefalosporine</i>
<i>Diclofenac</i>	<i>Penicilline</i>
<i>Allopurinolo</i>	<i>Chinolonici</i>
<i>Lamotrigina</i>	<i>Metotrexate</i>
<i>Carbamazepina</i>	<i>FANS</i>
<i>Fenobarbitale</i>	
<i>Fenitoina</i>	
<i>Nevirapina</i>	

La reazione è specifica in ogni paziente per un determinato farmaco; i tempi di induzione sono in genere di 2 - 4 settimane. Non sono noti casi di polisensibilizzazione e la cross-reattività può

solo avvenire con molecole strettamente correlate (appartenenti dunque alla stessa famiglia chimica, ad esempio quella dei salicilati). Al momento attuale non si può predire la reattività sulla base di test diagnostici.

## ***PROGNOSI***

La prognosi dipende dall'entità del distacco dermo-epidermico. La TEN ha una mortalità che si aggira intorno al 30-40%, quella della SJS è compresa tra il 5 e il 15%.

## ***TRATTAMENTO***

La SJS e la TEN richiedono, a causa della loro gravità, una **diagnosi tempestiva** che porti alla sospensione di tutti i farmaci possibili responsabili della reazione ed un adeguato trattamento intensivo.

Una volta sospeso il farmaco implicato nella reazione, il trattamento è analogo a quello di un ustionato, includendo, a seconda del distacco epidermico, il sostegno del circolo, il mantenimento di un adeguato bilancio calorico, la correzione degli squilibri elettrolitici, la protezione delle aree erose e la prevenzione di complicanze settiche.

L'efficacia dei farmaci impiegati per contrastare queste gravi reazioni avverse è difficile da stimare: immunoglobuline ad alte dosi per via endovenosa, ciclosporina, ciclofosfamide, pentossifillina richiedono una valutazione controllata. L'uso dei corticosteroidi è controverso e non è raccomandabile nei casi di TEN conclamata.

La riepitelizzazione si verifica, in genere, dopo alcune settimane.

## ***PERCHE' SI VERIFICA LA REAZIONE***

Il meccanismo patogenetico non è ad oggi conosciuto del tutto, anche a causa della rarità delle sindromi. Sicuramente diversi

fattori vi contribuiscono; fra questi, una predisposizione genetica e una reazione immunologica cellulomediata. Un fattore di rischio aggiuntivo è rappresentato da alcune condizioni che alterano le funzioni immunitarie. I principali modificatori del rischio sono elencati in *Tab. II*.

## II

<b>Modificatori di rischio</b>
<i>Infezione da HIV</i>
<i>Malattie autoimmuni</i>
<i>Tumori ematologici</i>
<i>Radioterapia recente</i>

La necrosi dei cheratinociti sembra in relazione con un alterato controllo dei meccanismi di apoptosi e con l'interazione tra il recettore di morte cellulare Fas (CD95) e il suo ligando.

### **CONSEGUENZE**

È importante prestare attenzione alle **sequele oculari** (metaplasia squamosa del bordo della congiuntiva palpebrale e congiuntivite persistente, trichiasi, simblefaron, cheratite punctata, sindrome Sjögren-like) e **genitali** (fimosi e sinechie vaginali).

### **DIAGNOSI DIFFERENZIALE**

La SJS e la TEN vanno tenute distinte da altri quadri patologici che presentano lesioni bollose discrete come l'eritema multiforme e l'eritema fisso da medicinali generalizzato.

In quest'ultimo caso le lesioni sono rotondeggianti e ben delimitate, di pochi centimetri di diametro *Fig. 7* e compaiono nella stessa sede in seguito all'assunzione dello stesso farmaco; mancano



inoltre lesioni a bersaglio. Lo stato generale anche nella forma generalizzata non è compromesso. *Fig. 8*



7



8

**E** siste una notevole confusione terminologica per quanto riguarda l'eritema multiforme (**EM**).

Il gruppo internazionale che ha organizzato lo studio SCAR ed EuroSCAR e che conduce attualmente il progetto RegiSCAR tiene distinto l'eritema multiforme dalla SJS. La classificazione proposta considera tre criteri clinici:

1. tipo di lesione,
2. distribuzione delle lesioni,
3. estensione del distacco dermo-epidermico.

Per quanto riguarda il tipo di lesione, si distinguono **lesioni a bersaglio tipiche** (rilevate, presentano tre anelli concentrici), **lesioni a bersaglio atipiche rilevate** (di forma ovalare, presentano due zone: bordo edematoso periferico e centro più scuro) e **macule** eritemato-purpuriche (spot).

Sulla base di questi criteri si identificano 5 categorie diagnostiche, mostrate in tabella III; eritema multiforme major (**EMM**) caratterizzato da lesioni a bersaglio tipiche o atipiche rilevate, a

distribuzione acrale, distacco dermo-epidermico <10% della superficie corporea ed interessamento mucoso. *Fig. 9-10*



9



10

**SJS** caratterizzata da lesioni atipiche piane o macule (spots) a distribuzione diffusa, distacco dermo-epidermico <10% con o senza lesioni mucose; forma **overlap SJS-TEN** che si distingue dalla precedente per il maggior distacco dermo-epidermico (10-29%); la quarta categoria è la **TEN con macule** diffuse e distacco dermo-epidermico 30%. Infine, viene considerato un tipo di **TEN senza macule**, detta “pure plaque” con distacco dermo-epidermico 10%, forma rara in cui prevale l'eritema diffuso. Mentre l'eritema multiforme è spesso associato ad infezioni, soprattutto da Herpes virus e da *Mycoplasma pneumoniae*, la SJS e la TEN sono più frequentemente attribuite a farmaci. *Tab. III*

**P**atologie caratterizzate da intensa desquamazione o bolle possono essere confuse con la SJS e la TEN. Nei bambini, la Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS), che presenta un imponente scollamento dello strato corneo, può essere confusa con la TEN. Le mucose non sono in genere interessate (tranne che per congiuntiviti) e non ci sono lesioni a bersaglio. È causata da un'esotossina prodotta da alcuni gruppi di *S. aureus*.

### III

<b>Classificazione</b>	<b>Scollamento epidermico (%)</b>	<b>Tipo di lesione</b>	<b>Distribuzione delle lesioni</b>	<b>Fattori scatenanti</b>
EMM	<10	<i>Lesioni a bersaglio tipiche o atipiche rilevate</i>	Localizzate agli arti e viso	Infezioni Farmaci (?)
SJS	<10	<i>Macule eritemato-purpuriche o lesioni a bersaglio atipiche piane</i>	Diffusa	Farmaci
SJS/TEN	10-29	<i>Macule eritemato-purpuriche o lesioni a bersaglio atipiche piane</i>	Diffusa	Farmaci
TEN con macule	≥ 30	<i>Macule eritemato-purpuriche o lesioni a bersaglio atipiche piane</i>	Diffusa	Farmaci
TEN senza macule	≥ 10	<i>Ampi scollamenti epidermici senza macule purpuriche o lesioni a bersaglio</i>	Diffusa	Farmaci

## PUSTOLOSI ESANTEMATICA ACUTA GENERALIZZATA (AGEP)

**Q**uesta patologia è stata descritta per la prima volta da Claire Beylot nel 1980 e per lungo tempo è stata confusa con quadri di psoriasi pustolosa.

Si tratta generalmente di una reazione a farmaci assunti per via sistemica.

L'esordio è acuto: la reazione insorge entro 3 settimane dall'assunzione del farmaco e più spesso entro pochi giorni. Le principali manifestazioni che caratterizzano questa reazione sono: eritema diffuso con interessamento prevalente delle aree di piega (ascelle, pieghe inguinali) *Fig. 11-12* e del viso, comparsa di numerose piccole pustole non follicolari, sensazione di bruciore e di prurito diffuso, febbre (sopra i 38°C) e neutrofilia. In taluni casi, le pustole confluiscono con tendenza al distacco di larghi strati di epidermide. Il coinvolgimento delle mucose si verifica nel 20% dei casi, non è molto intenso e più spesso limitato ad una sola sede. All'esame istologico si riscontrano pustole subcornee associate talora a vasculite dei piccoli vasi del derma e presenza di neutrofili. Sono state riferite delle varianti atipiche caratterizzate da lesioni a bersaglio simili a quelle presenti nell'eritema multiforme descritte in precedenza.

La risoluzione è abbastanza rapida. Le lesioni recedono in genere entro 15 giorni dall'esordio, dando luogo ad una desquamazione più o meno diffusa. *Fig. 13*

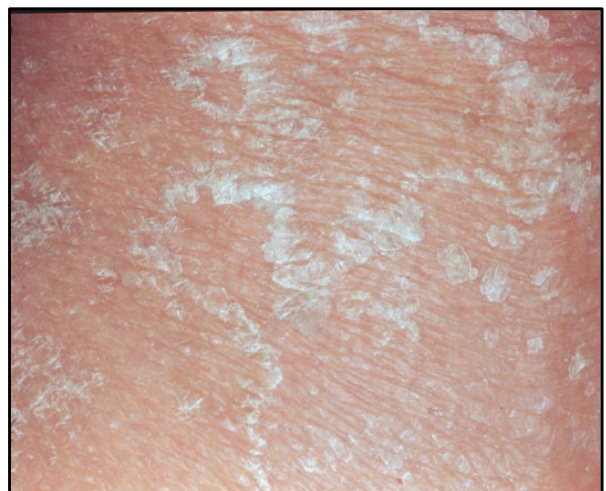
La prognosi è buona, nonostante che i sintomi sistemici e la possibilità di superinfezione delle lesioni cutanee possano comportare dei rischi in persone molto anziane e defedate.



11



12



13

## **INCIDENZA**

Il programma di studio europeo EuroSCAR (European Study of Severe Cutaneous Adverse Reactions), conclusosi nel 2002, ha stimato l'incidenza dell'AGEP in 1 - 5 casi per milione di abitanti per anno.

Basandoci sulle conoscenze attuali, uomini e donne hanno la stessa probabilità di sviluppare la sindrome.

## **FARMACI CHE PRESENTANO UN RISCHIO MAGGIORE**

Lo spettro dei farmaci (o loro classi) maggiormente chiamati in causa è elencato in *Tab. IV*.

### **IV**

<i>Aminopenicilline</i>	<i>Alcuni bloccanti dei canali del calcio</i>
<i>Macrolidi</i>	<i>Carbamazepina</i>
<i>Chinolonici</i>	<i>Paracetamolo</i>
<i>Idrossiclorochina</i>	<i>Nevirapina</i>
<i>Terbinafina</i>	

In rari casi la reazione è stata attribuita a infezioni virali.

## **TRATTAMENTO**

Il primo intervento riguarda la sospensione del farmaco sospettato di avere indotto la reazione. I farmaci che possono essere impiegati per ridurre i sintomi sono i corticosteroidi sistemici e gli antipiretici in caso di febbre (sempre che questi ultimi non siano tra i farmaci sospettati di avere indotto la reazione).

## **DIAGNOSI DIFFERENZIALE**

La diagnosi differenziale si pone, in primo luogo, con la psoriasi pustolosa, che presenta lesioni più persistenti, non necessariamente localizzate nelle aree di piega ed è raramente legata all'assunzione di farmaci. Esiste inoltre spesso una storia personale o familiare di psoriasi.

## **DRUG RASH WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS (DRESS)**

**L**'acronimo **DRESS** sostituisce la precedente terminologia, che includeva definizioni come hypersensitivity syndrome, pseudolinfoma farmaco-indotto o sindrome da dapsona.

È una grave reazione idiosincrasica a farmaco che si manifesta con lesioni cutanee polimorfe e variabili. In genere si tratta di un esantema maculo-papuloso persistente o di una dermatite esfoliativa. Si associano febbre, linfadenopatia, anomalie ematologiche e il coinvolgimento di altri organi, quali fegato, reni, cuore. Le lesioni mucose sono abbastanza rare.

Questa reazione si sviluppa tipicamente tra le 2 e le 6 settimane dalla prima assunzione del farmaco in questione, quindi più tardi rispetto ad altre gravi reazioni da farmaco, quali la SJS e la TEN (il cui tempo di latenza è di 2-4 settimane dall'inizio della terapia).

L'esame istologico delle lesioni rivela talvolta un intenso infiltrato linfocitario che si può confondere con uno pseudolinfoma.

## **ASPETTI CLINICI CARATTERISTICI**

I criteri per la diagnosi sono elencati in *Tab. V*.

V

<b><i>Eruzione cutanea da farmaco</i></b>
<b><i>Anomalie ematologiche:</i></b> <i>eosinofilia (<math>\geq 1500</math> per <math>\mu\text{L}</math>), presenza di linfociti atipici</i>
<b><i>Coinvolgimento sistemico:</i></b> <i>linfadenopatia, epatite (aumento delle transaminasi), nefrite interstiziale, polmonite interstiziale, cardite.</i>

## **INCIDENZA**

L'incidenza per i farmaci anticonvulsivanti aromatici (fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale) è stata stimata in 1 reazione ogni 5000-10000 pazienti esposti.

## **FARMACI CHE PRESENTANO UN RISCHIO MAGGIORE**

I farmaci maggiormente associati a questa sindrome sono elencati in *Tab. VI*.

VI

<b><i>Anticonvulsivanti aromatici</i></b> <i>(fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale)</i>
<b><i>Sulfamidici</i></b>
<b><i>Dapsone</i></b>
<b><i>Sulfasalazina</i></b>
<b><i>Con minore frequenza:</i></b> <i>minociclina, ranitidina, farmaci bloccanti dei canali del calcio, talidomide, allopurinolo, zalcitabina, sali d'oro</i>



## ***TRATTAMENTO***

Una diagnosi tempestiva e la conseguente sospensione del farmaco sospettato di avere indotto la reazione è ovviamente fondamentale.

Una terapia con corticosteroidi sistemici migliora la situazione generale.

## ***PERCHE' SI VERIFICA LA REAZIONE***

Si ritiene che una delle cause risieda in un difetto nella detossificazione di alcuni farmaci. Lo stato di "lento acetilatore" sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo della sindrome associata a sulfamidici.

Può esistere una sensibilità crociata tra i vari farmaci antiepilettici aromatici, rendendo difficile impostare una terapia anticonvulsivante alternativa. E' possibile che la reazione sia associata alla riattivazione dell'herpes virus 6 e ciò spiegherebbe il decorso protratto e le possibili riacutizzazioni ripetute.

## ***DIAGNOSI DIFFERENZIALE***

La diagnosi differenziale si pone con la malattia da siero e la vasculite farmaco-indotta.

# PROGETTO REACT-LOMBARDIA

I progetto REACT-Lombardia persegue i seguenti obiettivi:

1. l'istituzione a livello regionale di un Registro di reazioni gravi da farmaco di interesse dermatologico che permetta la sorveglianza dei rischi per farmaci di nuova introduzione nel mercato e la divulgazione di informazioni ai medici ed al pubblico sulle reazioni gravi da farmaco che interessano la cute
2. la costituzione di una coorte di pazienti con storia di reazioni gravi da farmaco cutanee per lo studio della prognosi e dei fattori ad essa correlati e la valutazione delle migliori modalità di trattamento delle reazioni stesse.

## **COME I MEDICI POSSONO COLLABORARE?**

*Il miglior modo per collaborare è quello di segnalare ogni nuovo caso di grave reazione cutanea al sito del progetto:*

[www.react-lombardia.net](http://www.react-lombardia.net)

**P**er ulteriori informazioni:



**CENTROSTUDI** *Gised*

Padiglione Mazzoleni  
Presidio Ospedaliero Matteo Rota  
Via Garibaldi 13/15  
24122 Bergamo  
Tel. 035 2278 719 - 720  
Fax 035 2278 673  
e-mail: [info@react-lombardia.net](mailto:info@react-lombardia.net)  
Sito del progetto: [www.react-lombardia.net](http://www.react-lombardia.net)

A cura di  
*Luigi Naldi*  
*Simone Cazzaniga*  
*Chiara Gamba*

---