

Reazioni cutanee avverse da farmaci.

Gaetti G.

Per reazioni cutanee avverse da farmaci si intendono alterazioni morfologiche e funzionali della cute, degli annessi cutanei o delle mucose visibili, non volute o inattese, conseguenti alla somministrazione di farmaci alle dosi abitualmente impiegate, non includendo le reazioni cutaneo-mucose da sovradosaggio farmacologico. La prevalenza di tali reazioni è difficile da precisare in quanto i mezzi di informazione disponibile presentano alcuni limiti, tuttavia sembra porsi intorno al 2,2-3% con dati maggiori tra i pazienti ospedalizzati.

Le reazioni cutanee possono essere di tipo non-immunomediato, immunomediato o entrambi. Le reazioni immunomediate necessitano di un periodo di induzione, non sono prevedibili almeno inizialmente, non sono dose-dipendente, possono avere decorso grave e la durata del periodo di induzione varia in relazione alle dimensioni molecolari del farmaco. Possono essere di quattro tipi: IgE-mediata, da complemento, da immunocomplessi e cellulomediata. Le reazioni non-immunomediate possono avere vari meccanismi patogenetici: liberazione diretta dei mediatori chimici da mastociti e basofili, attivazione diretta del sistema complementare, sbilanciamento del sistema lipossigenasi/ciclossigenasi, da idiosincrasia e esacerbazione di malattie cutanee pre-esistenti. Numerose classi di farmaci sono coinvolte: antibiotici (specialmente beta-lattamici), analgesici, sulfonamidi, anticonvulsivanti, anticoagulanti, mezzi di contrasto radiografico, FANS, oppiacei e farmaci biologici.

Le manifestazioni cliniche correlate possono variare da quadri più lievi come discromie, reazioni anafilattoidi, esantematiche, esantemiformi, fotodermatiti, eritema fisso, eritema nodoso, a quadri più gravi come eritema polimorfo, pemfigo e pemfigoide, la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

La diagnosi non è sempre facile, sia per la varietà di farmaci coinvolti che per le numerose manifestazioni cliniche ed è spesso retrospettiva. In tutti i pazienti con reazioni cutanee avverse da farmaci, è opportuno procedere al monitoraggio della funzionalità epatica e renale mentre nei soggetti con reazioni esantematiche si valutano la velocità di eritrosedimentazione, della proteina C reattiva, del titolo antistreptolisinico e degli anticorpi antivirali. Per le reazioni con patogenesi immunomediata si può ricorrere a indagini di laboratorio, test in vitro e test in vivo. Nelle indagini di laboratorio si valutano la conta degli eosinofili ematici, il dosaggio delle immunoglobuline sieriche, degli immunocomplessi circolanti e del complemento. Il test in vitro RAST è discretamente attendibile solo nelle reazioni IgE-mediate e quando sono in causa i farmaci ad alto peso molecolare, mentre per gli antigeni a basso peso molecolare è circoscritta alla sola penicillina. Tra i test in vivo vengono utilizzati: patch test, fotopatch test, prick test a lettura immediata (20 minuti), il test intradermico a lettura ritardata (24-48 ore). Il più attendibile che può essere usato anche nelle forme a patogenesi non-immunomediata risulta essere il test di tolleranza orale. L'esame istologico, eseguito su un campione cutaneo prelevato tramite punch-biopsy, normalmente non è dirimente per la diagnosi e può evidenziare un aumento di eosinofili e granulociti neutrofili in posizione perivasale nel derma papillare, quadri di vasculite leucocitoclasica, infiltrati linfocitari perivasali con depositi di immunoglobuline e/o complemento nella parete dei vasi o a livello della giunzione dermo-epidermica. L'istologia invece è fondamentale per differenziare la necrolisi epidermica tossica in cui lo scollamento è a livello dermoepidermico, dalla SSSS in cui lo scollamento è subcorneo.

La terapia prevede l'interruzione della somministrazione del probabile farmaco responsabile e, quando possibile, la sostituzione con classi di farmaci differenti ed è influenzata dalla gravità delle manifestazioni cliniche. I farmaci impiegati sono corticosteroidi sistemici, antistaminici, cortisonici topici ed emollienti. Per le reazioni gravi come la Sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica vengono impiegati corticosteroidi sistemici e IVIG in relazione dell'andamento clinico.

Tra i compiti del medico, qualunque sia la sua specializzazione, bisogna ricordare l'importanza dell'anamnesi farmacologica che consente sia di evitare la prescrizione di farmaci non tollerati sia di non incorrere in reazioni avverse pericolose per la vita del paziente. Infine, bisogna tenere conto della farmacovigilanza così da segnalare ogni nuovo presunto caso di reazione avversa da farmaci.