



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA



Reazioni cutanee avverse da farmaci

Dott.ssa Mariangela Francomano

Giovanni Gaetti

CONGRESSO STUDENTESCO MoReMED 12-13 Aprile 2016

- Definizione
- Epidemiologia
- Eziologia
- Patogenesi
- Manifestazioni cliniche
- Diagnosi
- Terapia

Giovanni Gaetti

Definizione

“An adverse cutaneous reaction caused by a drug is any **undesirable change** in the structure or function of the skin, its appendages, or mucous membranes. A drug is defined as a chemical substance or combination of substances that are ingested, injected, inhaled, inserted, instilled, or topically applied to the skin or mucous membranes.”

Drake et al, *Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions J Am Acad Dermatol 1996;35:458-61.*

È una reazione conseguente alla somministrazione di **farmaci alle dosi abitualmente impiegate**, non includendo le reazioni cutaneo-mucose da sovradosaggio farmacologico

Trattato di dermatologia Serri - Giannetti , Piccin , Edizione: II ed 2001
Giovanni Gaetti

Epidemiologia

Prevalenza stimata: In pazienti ambulatoriali 2,2% – 3%^[1]
 In pazienti ospedalizzati fino al 14%^[2]

Fattori di rischio:

- Alcuni HLA^[3]
- HIV+: rischio aumenta di 5-15 volte^[4]

^[1] Bigby M et al, **Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982.** *JAMA.* 1986 Dec 26;256(24):3358-63.

^[2] **Trattato di dermatologia** Serri - Giannetti , Piccin , Edizione: II ed 2001

^[3] Robert S. Stern, M.D. **Exanthematous Drug Eruptions**, *N Engl J Med* 2012;366:2492-501.

^[4] Coopman SA, Stern RS. **Cutaneous drug reactions in human immunodeficiency virus infection.** *Arch Dermatol* 127: 714, 1991.

Giovanni Gaetti

Eziologia

1. Principio attivo del farmaco
2. Metabolita del farmaco
3. Impurità introdotta nella preparazione del farmaco (es. ACTH e levotriptofano)

Giovanni Gaetti

Farmaci principalmente coinvolti:

- Antibiotici soprattutto beta-lattamici
- Sulfonamidi
- FANS
- Analgesici
- Anticonvulsivanti
- Anticoagulanti
- Mezzi di contrasto radiografico
- Farmaci biologici

Giovanni Gaetti

Drug	Prevalence %
Amoxicillina	5.1
Trimethoprim sulfamethoxazole	4.7
Ampicillin	4.2
Semisynthetic penicillin	2.9
Blood (whole human)	2.8
Penicillin G	1.6
Cephalosporins	1.3
Gentamicin sulfate	1
Heparin	0.7

Bigby M et al, **Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982.** *JAMA.* 1986 Dec 26;256(24):3358-63.

Giovanni Gaetti

Table 4. Number and Rate of Skin Reactions Attributed to Drugs, Number of Patients Exposed, and Number of Courses of the Drug.*

DRUG	NO. OF REACTIONS	NO. OF PATIENTS EXPOSED	NO. OF COURSES†	RATE PER 1000 COURSES
Sulfadiazine or sulfasalazine	4	19	20	200
Trimethoprim-sulfamethoxazole	37	172	248	149
Trimethoprim alone or with dapsone‡	17	88	109	156
Dapsone§	25	236	809	31
Aminopenicillins	28	199	300	93
Penicillins	9	161	238	38
Anticonvulsants	5	58	148	34
Penicillinase-resistant penicillins	6	138	205	29
Cephalosporins	8	186	294	27
Quinolones	2	64	97	21
Ketoconazole	7	143	348	20
Clindamycin or primaquine¶	3	77	164	18
Tetracyclines	3	139	255	12
Pentamidine	2	102	191	10
Nonsteroidal antiinflammatory drugs	4	218	458	9
Erythromycin	3	278	487	6
Zidovudine	5	415	1575	3

Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection.

N Engl J Med. 1993 Jun 10;328(23):1670-4.

Giovanni Gaetti

Patogenesi

Immunomediata

IgE	Orticaria, angioedema, shock anafilattico
Anticorpi citolesivi	Porpora trombocitopenica
Immunocomplessi	Orticaria, angioedema, malattia da siero, porpora palpabile vasculitica, eruzioni esantematiche, eritema polimorfo
Cellulo-mediata	Eruzioni eczematiformi, fotodermatiti allergiche, eruzioni esantematiche, eruzione lichenoidale, necrolisi epidermica tossica

Giovanni Gaetti

Le reazioni con patogenesi immunomediata:

- Necessitano di un periodo di induzione:
 - Breve per i farmaci ad alto peso molecolare (Ag Completi)
 - Lungo per i farmaci a basso peso molecolare (Apteni)
- Non sono prevedibili
- Non sono dose dipendenti

Giovanni Gaetti

<i>Non-immunomediate</i>		
Da liberazione diretta di mediatori da mastociti e basofili	Oppiacei, codeina, mdc	Orticaria, angioedema
Da attivazione diretta del complemento	Mezzi di contrasto	Orticaria, angioedema
Da sbilanciamento LOX/COX	FANS	Orticaria, angioedema
Da ridotta eliminazione derivati del farmaco	Cotrimoxazolo in HIV+	Orticaria, angioedema
Da idiosincrasia	Molti farmaci	Sindrome les-simile
Da esacerbazione di malattie cutanee	ASA, pirazolonici	Orticaria, porfirie, psoriasi
Da danno diretto cellulare	Coumarinici, eparina	Necrosi cutanea
Da accumulo	Allopurinolo	Discromie
Da alterazioni degli annessi cutanei	Chemioterapici classici	Alopecia, ipertricosi, xerosi

Giovanni Gaetti

Principali manifestazioni cliniche

Lievi:

- Discromie
- **Sindrome Orticaria-Angioedema**
- **Reazioni esantematiche**
- Reazioni esantemiformi
- **Fotodermatiti**
- Eritema fisso
- Eritema nodoso

Gravi:

- Eritema polimorfo (o multiforme)
- **Sindrome di Stevens-Johnson**
- **Necrolisi Epidermica Tossica**
- Necrosi da anticoagulanti
- Pemfigo e Pemfigoide

A volte le CADRs accompagnano ADRs extracutanee.

NON esiste corrispondenza tra manifestazione clinica e farmaco

Giovanni Gaetti

Reazioni esantematiche



Patogenesi	Da immunocomplessi o cellulo-mediata
Latenza	7-21 giorni 1-3 giorni se già sensibilizzato
Manifestazioni	Varie: Morbilliformi, scarlattiniformi, polimorfosimili, pustolosi esantematica acuta generalizzata

N Engl J Med 2012;366:2492-501.

Giovanni Gaetti

Farmaci

FANS	Propifenazone, naprossene, piroxicam
Antibiotici	Ampicillina, amoxicillina, minociciclina
Sulfonamidi	Cotrimoxazolo, dapsone
Anticonvulsivanti	Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital
Altri	Allopurinolo, Rituximab, mdc



Giovanni Gaetti

Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2012;97

Orticaria - Angioedema da farmaci



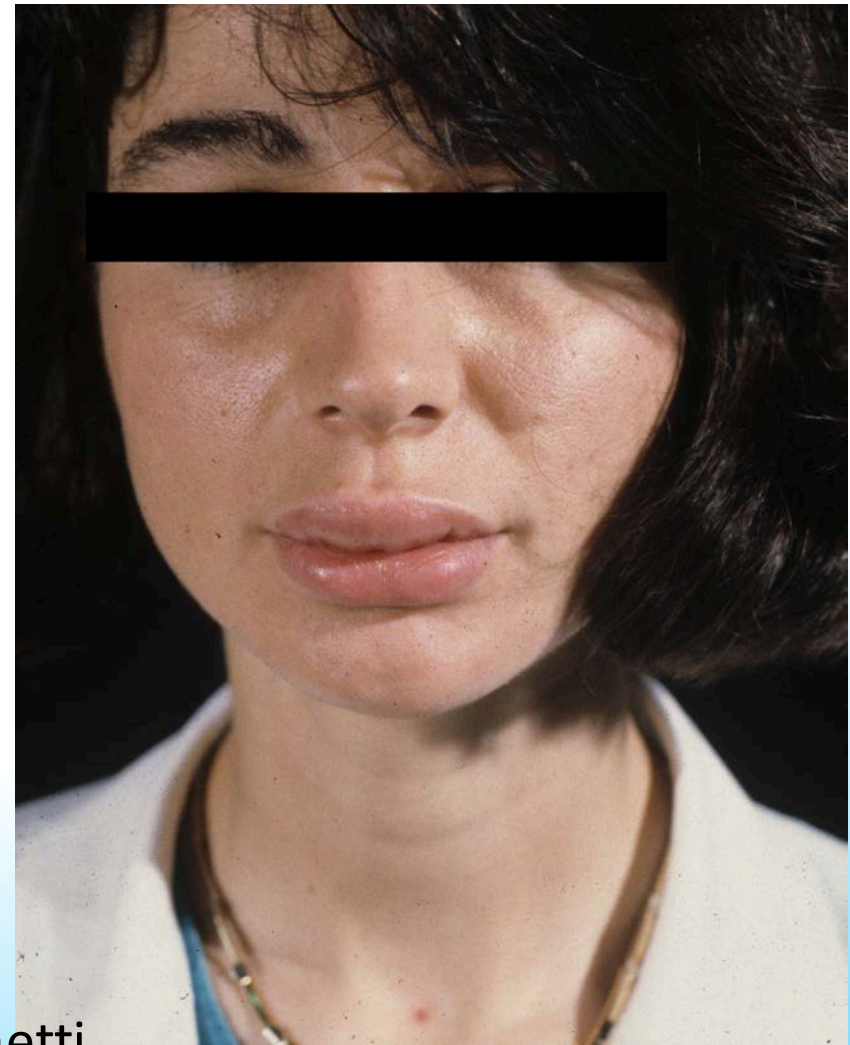
N Engl J Med 2006;354:601-9.

Giovanni Gaetti

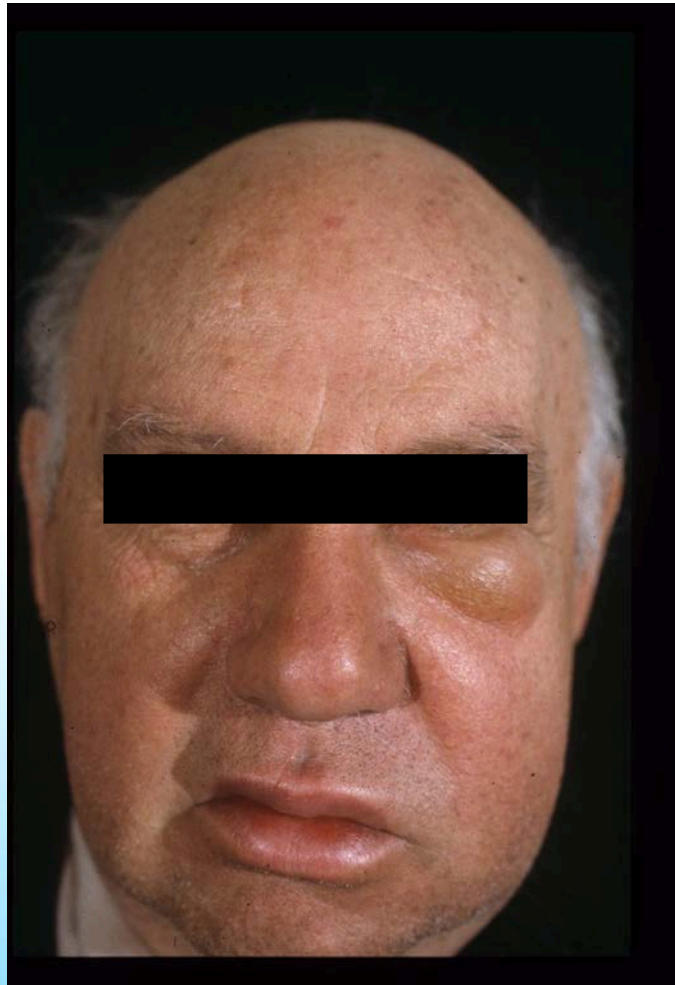
Patogenesi	Entrambi
Latenza	Varia in relazione al meccanismo patogenetico <ul style="list-style-type: none">- IgE mediata: minuti- Attivazione diretta: minuti- Immunocomplessi: 36h
Manifestazioni	Pomfi grandi, fortemente eritematosi ed edematosi, a distribuzione centrifuga

Farmaci

FANS	ASA, metamizolo, propifenazone, ketoprofene, naprossene, diclofenac
Antibiotici	Penicilline e Cefalosporine di I Gen
Sulfonamidi	Cotrimoxazolo
ACE-Inibitori	Captopril
Miorilassanti	Tubocurarina
Mezzi di contrasto radiografico	



Giovanni Gaetti



Giovanni Gaetti

Fotodermatiti

Patogenesi	Entrambi (Allergica e Tossica)
Manifestazioni	Distribuzione simmetrica sulle aree fotoesposte, morfologia monomorfa che richiama l'ustione solare
Farmaci	FANS, Tetracicline, Sulfonamidi, Griseofulvina, Fenotiazine, Furosemide, diuretici tiazidici.



Giovanni Gaetti



Giovanni Gaetti

Sindrome di Stevens-Johnson / Necrolisi epidermica tossica

Rappresentano due variati della stessa condizione:

- | | |
|----------------------------------|-------------------------|
| I. SJS: | Distacco cutaneo <10% |
| II. Sindrome da overlap SJS/TEN: | Distacco cutaneo 10-30% |
| III. TEN (o sindrome di Lyell): | Distacco cutaneo >30% |

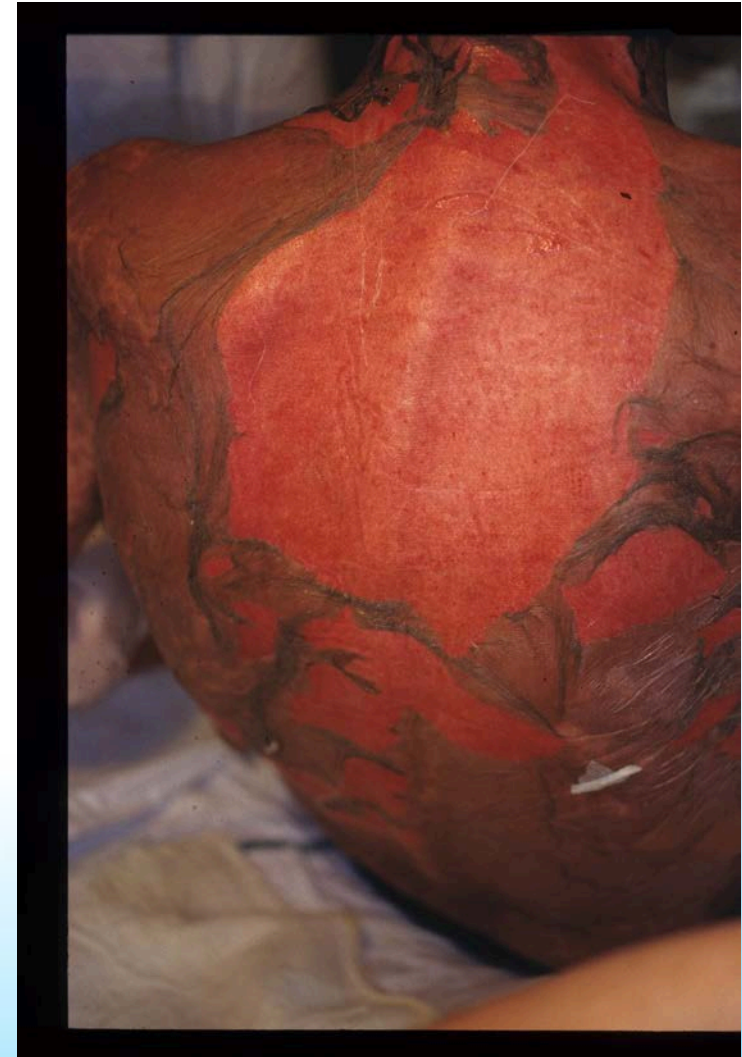
Giovanni Gaetti

Patogenesi	Reazione citotossica cellulare mediata verso i cheratinociti
Latenza	4-30 giorni
Sintomi Sistemici	Febbre >38°C, dolore, astenia, faringodinia, disfagia, congiuntivite, cheilite, stomatite, diarrea. → ICU
Sintomi Cutanei	Macule diffuse, eritema diffuso, vesciche flaccide che rompendosi espongono derma
Complicanze	Sepsi, disidratazione, ulcere, shock, MOF, CID
Mortalità	SJS 5%, TEN 30% Giovanni Gaetti



Farmaci principali in grado di indurre SJS/TEN

Sulfonamidi	Cotrimoxazolo
Antibiotici	Beta lattamici (ampicillina, cefalosporine)
Anticonvulsivanti	Fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina
FANS	Oxicam (isoxicam, piroxicam), fenilbutazone diclofenac
Antiretrovirali	Nevirapina
Allopurinolo	



Giovanni Gaetti

SJS



Giovanni Gaetti

TEN



Giovanni Gaetti

Diagnosi

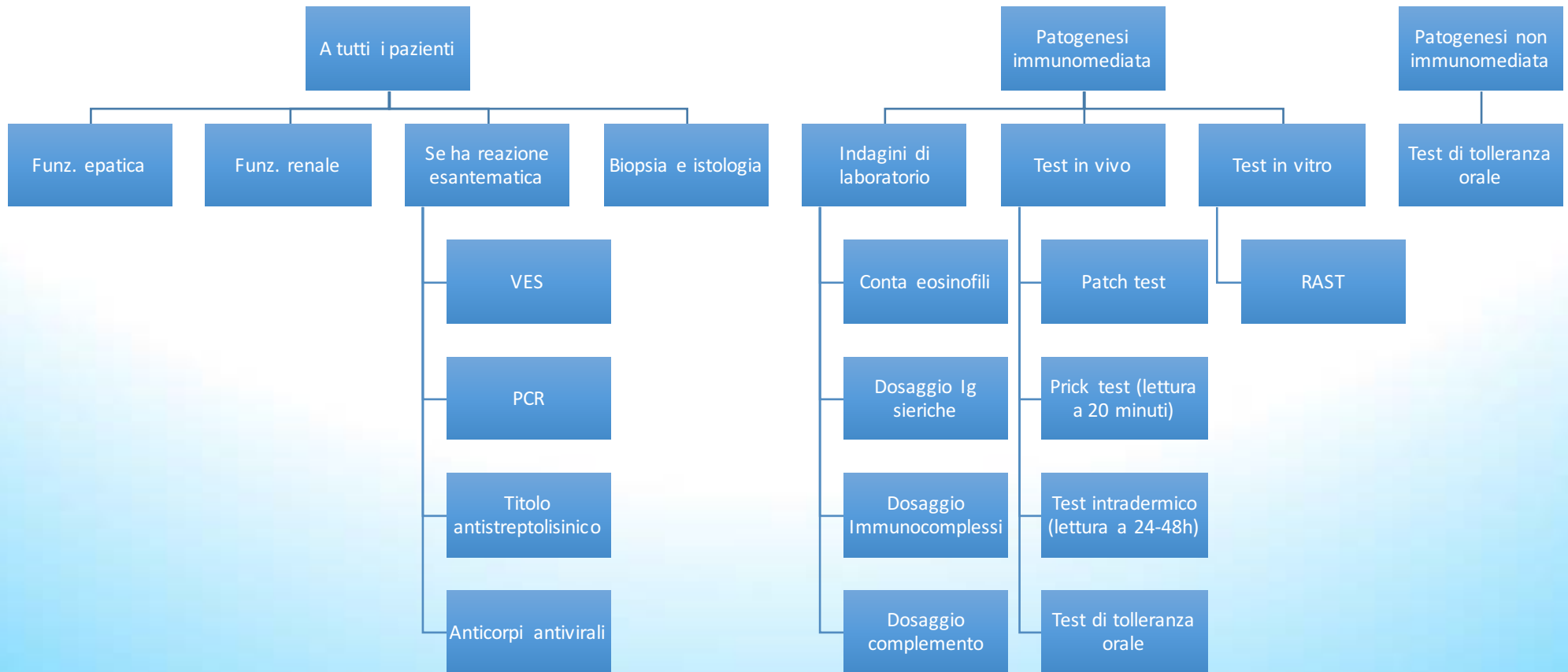
La diagnosi è prevalentemente clinica

Difficoltà legate a:

- Varietà manifestazioni cliniche
- Periodi di latenza anche lunghi
- Numerosi farmaci assunti dal paziente
- Scarsità strumenti diagnostici

Giovanni Gaetti

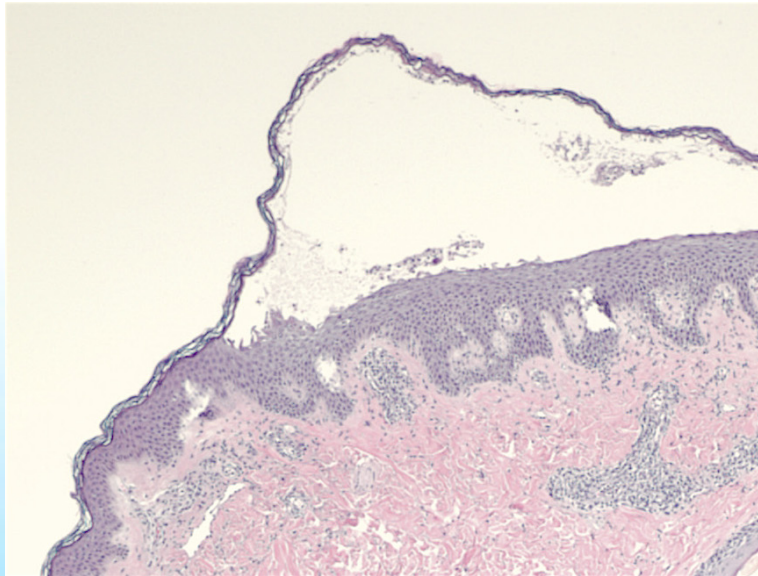
Indagini e monitoraggio del paziente con probabile CADR



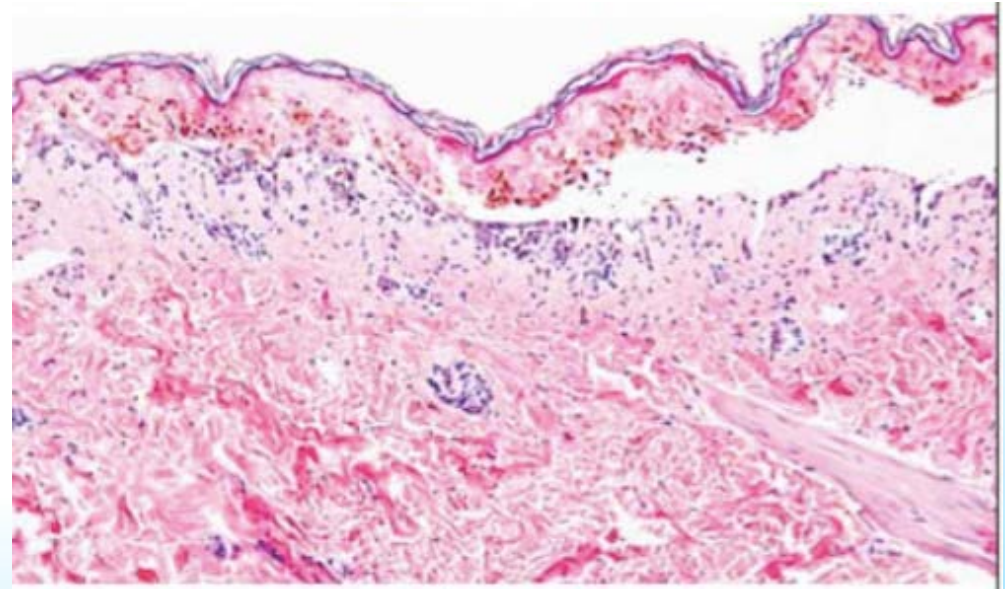
Giovanni Gaetti

L'Istologia ha dei limiti:

- Non permette riconoscimento del farmaco
- Spesso non è dirimente



SSSS: scollamento subcorneo



TEN: scollamento dermo-epidermico

Arch Dermatol. 2005;141:683-687

Giovanni Gaetti

Terapia

- Relazionata a gravità manifestazione
- Sospensione farmaco responsabile e sostituzione con classe differente
- Farmaci utilizzati^[1]:
 - Corticosteroidi sistemici
 - Antistaminici
 - Cortisonici topici / Emollienti
- Per SJS/TEN: Cortisonici sistemici + IVIG^[2]

^[1] Drake et al, **Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions** *J Am Acad Dermatol* 1996;35:458-61.

^[2] S. Fromowitz et al. **Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome**, *International Journal of Dermatology* 2007, 46, 1092–1094

Nel futuro

- Riconoscimento di HLA che predispongono ad alcune CADRs
 - Wang J et al. **HLA-B*1502 allele is associated with a cross-reactivity pattern of cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs.** *J Int Med Res.* 2012; 40(1):377-82.
 - McCormack M et al. **Genome-wide mapping for clinically relevant predictors of lamotrigine- and phenytoin-induced hypersensitivity reactions.** *Pharmacogenomics.* 2012 Mar;13(4):399-405
- Studio / diffusione di mezzi diagnostici più efficaci

Giovanni Gaetti

Key concepts

- Sono reazioni frequenti 2-3%, + in ospedalizzati, + in HIV+
- Principali agenti: beta lattamici, sulfonamidi, FANS, allopurinolo
- Possono indicare ADRs extracutanee
- Alcune forme gravi: ricovero in ICU/burn units
- Latenze anche di 30 giorni (non solo immediate)
- Importanza anamnesi farmacologica e allergica
- Farmacovigilanza

Giovanni Gaetti