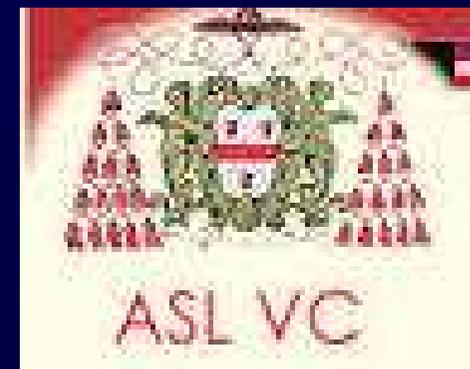


Vercelli, 13 giugno 2015



# Le reazioni cutanee da farmaco

M. Gattoni

SSvD DERMATOLOGIA,  
PO S.Andrea, Vercelli



Adverse drug reactions are defined by the World Health Organization as any noxious, unintended, and undesired effect of a drug that occurs at doses used for prevention, diagnosis, or treatment. Drug-induced allergic reactions (immunologically mediated adverse drug reactions) typically account for a minority of all adverse drug reactions. However, most cutaneous reactions to drugs are indeed drug-induced allergic reactions. Drug-induced allergic reactions can present with a myriad of cutaneous manifestations (Table E1). Recognition of the various cutaneous pat-

## Common cutaneous drug reactions

Exanthems

Urticaria

Angioedema

Fixed drug eruption

Pruritus

Acneform

## SCARs

DRESS

SJS/TEN

AGEP

## Less common cutaneous drug reactions

Acanthosis nigricans

Alopecia

Aphthous stomatitis

Black hairy tongue

Bullous eruptions

Erythema nodosum

Exfoliative dermatitis

Gingival hyperplasia

Lichenoid eruptions

Lupus erythematosus

Phototoxic/photoallergic

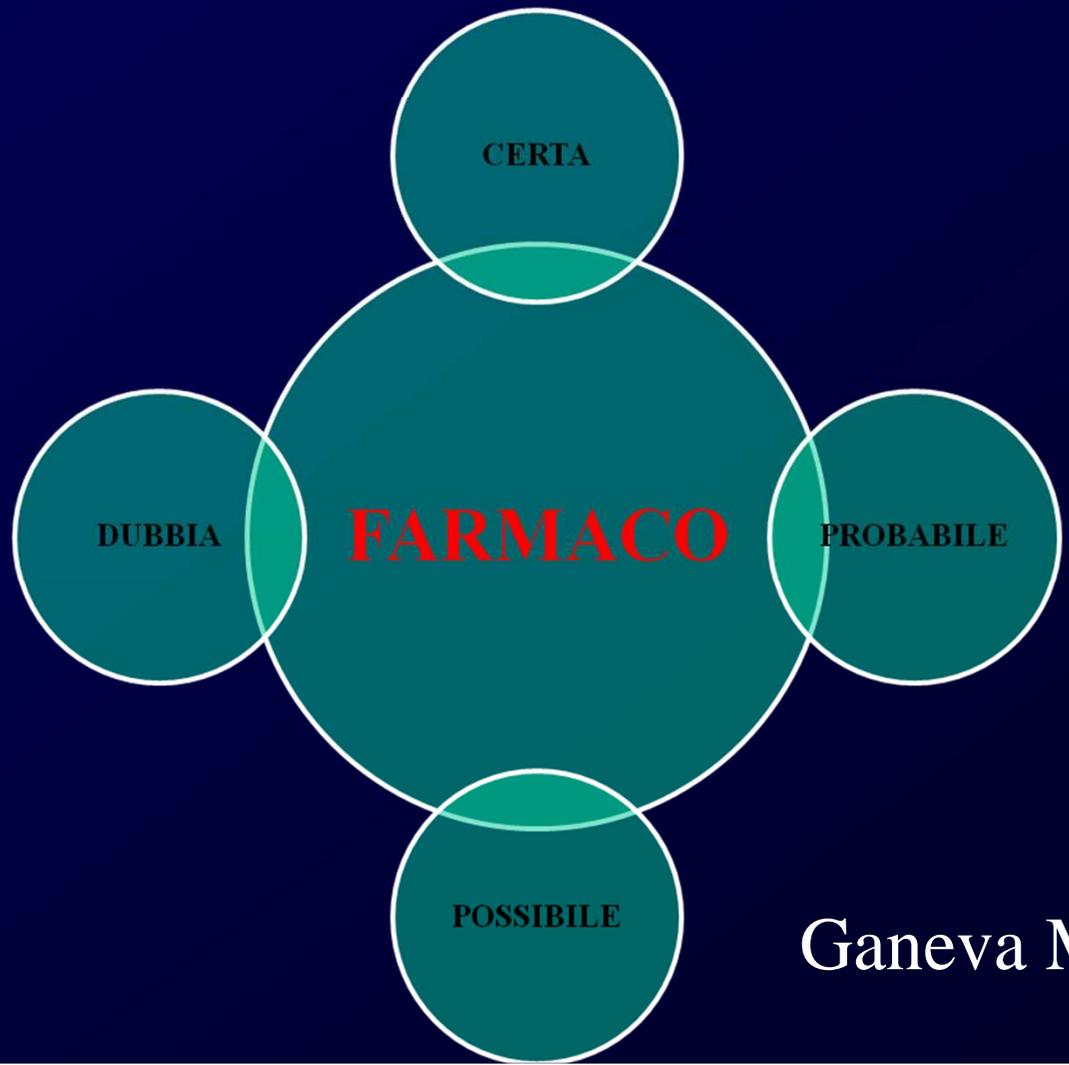
Pigmentation

Pityriasis rosea-like eruptions

Psoriasis

Purpura

Vasculitis



Ganeva M et al 2013

# Adverse Drug Reaction (ADR)<sub>(1)</sub>

5° causa di morte

5-8% dei casi di ospedalizzazione

## Cutaneous Adverse Drug Reaction (CADR)

30-45% dei casi di ADR

2% dei casi di ospedalizzazione

(SCAR=severe cutaneous adverse reaction)

# Adverse Drug Reaction (ADR)<sub>(2)</sub>

2216000 Americani ogni anno presentano ADR con un tasso di incidenza pari al 6,7%.

CADR sono le più frequenti ADRs.



Liao PJ et al 2013

1) ANTIBIOTICI

2) ANTIEPILETTICI

3) ANTIPIRETICI

Liao PJ et al 2013

**Table 2. Allergic Cutaneous Reactions to Drugs Received by at Least 1000 Patients (BCDSP)\***

Drug	Reactions, No.	Recipients, No.	Rate, %	95% Confidence Interval
Amoxicillin	63	1225	5.1	3.9-6.4
Ampicillin	215	4763	4.5	3.9-5.1
Co-trimoxazole	46	1235	3.7	2.7-4.8
Semisynthetic penicillins	41	1436	2.9	2.0-3.7
Red blood cells	67	3386	2.0	1.5-2.4
Penicillin G	68	4204	1.6	1.2-2.0
Cephalosporins	27	1781	1.5	0.9-2.1
Gentamicin	13	1277	1.0	0.5-1.6

\*BCDSP indicates Boston Collaborative Drug Surveillance Program.

**Table 4. Allergic Cutaneous Reactions to Drugs Received by at Least 1000 Patients (CHDM)\***

Study	Reactions, No.	Recipients, No.	Rate, %	95% Confidence Interval
Sonntag et al <sup>16</sup>				
Aminopenicillins	318	3980	8.0	7.2-8.9
Co-trimoxazole	74	2619	2.8	2.2-3.5
Oberholzer et al <sup>6</sup>				
NSAIDs	35	5076	0.69	0.48-0.96
Analgesics	50	24 390	0.21	0.15-0.27
Hunziker et al <sup>5</sup>				
Penicillins	629	14 355	4.4	4.0-4.7
Sulfonamides	142	5789	2.5	2.1-2.9
NSAIDs	24	7188	0.3	0.2-0.5

\*CHDM indicates Comprehensive Hospital Drug Monitoring; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Table 5. Allergic Cutaneous Reactions to Drugs Received by at Least 1000 Patients (van der Linden et al<sup>2</sup>)**

Drug	Reactions, No.	Recipients, No.	Rate, %	95% Confidence Interval
Floroquinolones	16	1015	1.6	0.8-2.3
Amoxicillin	40	3233	1.2	0.9-1.6
Augmentin (SmithKline Beecham, Philadelphia, Pa)	12	1000	1.2	0.5-1.9
Penicillins	63	5914	1.1	0.8-1.3
Nitrofurantoin	7	1085	0.6	0.2-1.1
Tetracycline	23	4981	0.5	0.3-0.7
Macrolides	5	1435	0.3	0.0-0.7

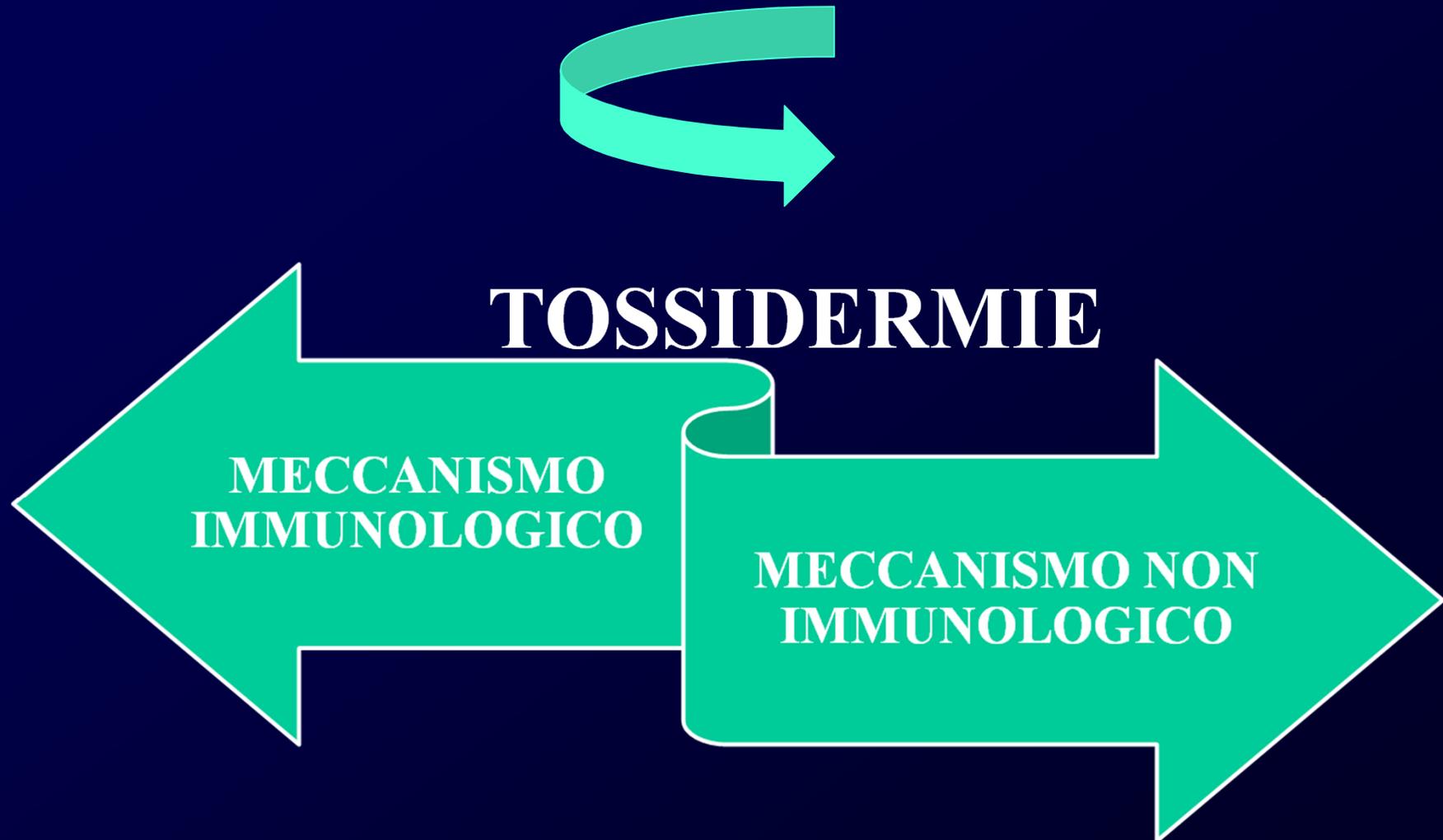
Orticaria e esantema morbilliforme  
Bigby M , 2001

## Definizioni

SENSIBILITA'	Normale risposta a uno stimolo
IPERSENSIBILITA'	Risposta esagerata e anormale a uno stimolo
TOSSICITA'	Normale tossicità di una sostanza
INTOSSICAZIONE	Reazione a normale tossicità farmacologica
SENSIBILIZZAZIONE	Sviluppo di un' aumentata sensibilità dopo contatto ripetuto
<b>ALLERGIA</b>	Ipersensibilità immuno-mediata
<b>IDIOSINCRASIA</b>	Ipersensibilità non immuno-mediata senza relazione alla tossicità farmacologica
INTOLLERANZA	Ipersensibilità intesa come tossicità farmacologica
<b>PSEUDOALLERGIA</b>	Ipersensibilità non immunomediata con sintomi clinici che mimano allergia

*Le REAZIONI AVVERSE A FARMACI rappresentano una serie di manifestazioni indesiderate, che possono seguire all'assunzione di farmaci per via sistemica.*

*In caso di interessamento cutaneo*



# Reazioni allergiche

# Classificazione delle reazioni allergiche (modificata dopo Coombs e Gell)

TIPO	PATOFISIOLOGIA	CLINICA
<b>I</b>	IgE	Anafilassi, rinite, congiuntivite, <b>orticaria</b> e gastroenterite allergiche, asma bronchiale
<b>II</b>	Citotossicità	Anemia emolitica, agranulocitosi, <b>porpora trombocitopenica</b>
<b>III</b>	Immunocomplessi	Malattia da siero, anafilassi da immunocomplessi, <b>vasculite</b> , nefrite, artrite, polmonite da ipersensibilità
<b>IV</b>	Ipersensibilità cellulare	Tipo IVa(Th1) <b>DAC</b> Tipo IVb(Th2) <b>D. atopica</b> Tipo IVc(CD8) <b>eruzioni esantematose farmacoindotte e dermatiti bollose</b>
<b>V</b>	Reazione granulomatosa	<b>Granulomi post iniezione</b> (collagene bovino ecc)

# Farmaci e reazioni allergiche: meccanismo eziopatogenetico

TIPO	SINTOMI	FARMACI
<b>I</b> IgE	anafilassi	Penicillina, estratti allergenici, insulina
<b>II</b> Citotossicità	Anemia emolitica, agranulocitosi, porpora trombocitopenica	Metamizolo Penicillina e cefalosporine Carbamazepina, isoniazide
<b>III</b> Immunocomplessi	Malattia da siero, anafilassi da immunocomplessi, <b>vasculite</b>	Siero xenogenico, penicillina Siero xenogenico, destrano Allopurinolo, fenibutazone, idrossiclorochina
<b>IV</b> cellulomediata	Eczema Fotoallergia Eruzione fissa Eruzione maculopapulare TEN	Antibiotici, disinfettanti Acido nalidixico, Barbiturici Penicillina, barbiturici beta bloccanti Sulfamidici, FANS, allopurinolo
<b>V</b> granulomatosa	Granuloma	estratti allergenici, collagene solubile

# FATTORI DI RISCHIO

## - PAZIENTE

Comorbidità (immunodeficienza, alterazioni metaboliche)

Età avanzata

Predisposizione genetica (polimorfismi HLA)

Precedenze incompatibilità al farmaco

## - FARMACO

Durata di somministrazione

Frequenza di somministrazione

Dose

Via di somministrazione (orale, ev, im, sc, topica)

Dosaggio di metaboliti reattivi

# DIAGNOSI

## Anamnesi e quadro clinico

Test epicutanei: 3 settimane dopo la remissione o dopo la sospensione della terapia steroidea.

RAST test (reazioni IgE mediate)

Test di provocazione.

# Reazioni pseudoallergiche

# Reazioni pseudoallergiche

## Definizione

Reazioni avverse, che clinicamente mimano reazioni allergica ma che si verificano senza un meccanismo immunologico.

Forma clinica più frequente: reazione immediata tipo anafilassi.

Non sensibilizzazione, reazione al primo contatto, frequente (>5% dei casi), sintomi clinici aspecifici, dose-dipendente.

# Meccanismo pseudoallergia

**Rilascio diretto del mediatore**

**Attivazione diretta del complemento**

Deficit enzimatici (di Glucosio 6 fosfato deidrogenasi - dapsona)

(IDIOSINCRASIA)

Reazione Jarisch-Herzheimer (IDIOSINCRASIA)

dermatite fototossica

granuloma da corpo estraneo

# Farmaci che possono indurre pseudoallergia

**Mezzi di contrasto radiologici** (istamina e serotonina liberatori e attivatori del complemento inducono reazione anafilattoide)

**Gammaglobuline** (attivano il complemento)

**Antibiotici**

**Anestetici ev e Oppioidi**

(attivazione complemento e rilascio istamina, possono indurre anche reazioni allergiche IgE mediate barbiturici e oppioidi)

**Miorilassanti** (istamino liberatori ma anche reazioni IgE mediate)

**Anestetici locali**

**Inibitori della cicloossigenasi** (riduzione prostaglandine, aumento lipoossigenasi attivazione complemento)

# Profilassi pseudoallergia

Somministrazione anti istaminici anti H1 e H2  
ev prima della somministrazione del farmaco o  
steroidi e antiistaminici per os 18 ore prima  
dell'assunzione

# QUADRI CLINICI

**Reazione anafilattica**

Immunomediata

**Reazione anafilattoide**

non immunomediata

## **ANAFILASSI**

Reazione pseudoallergica o Reazione allergica grave (potenzialmente letale), che insorge entro pochi minuti in un soggetto sensibilizzato dopo esposizione all'allergene specifico.

Picco di incidenza IV decade nella donna e V decade nell'uomo. Insorge con pizzicore acrale, tachicardia, ipotensione, aritmia, dispnea, edema laringeo e/o broncospasmo, cianosi, collasso cardiocircolatorio e shock.

Possono essere presenti prurito **ORTICARIA/ANGIOEDEMA (65% dei casi)**, nausea, vomito, dolori crampiformi addominali, diarrea

# **ANAFILASSI<sub>(2)</sub>**

## **FARMACI CAUSALI**

- **MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI**
- **Proteine eterologhe ( ormoni, enzimi, Ab monoclonali, estratti di pollini)**
- **Antibiotici (penicilline, cefalosporine, amfotericina B, chinolonici)**
- **Miorilassanti**
- **Vitamine**
- **Plasma expander**
- **Derivati del sangue**

# ANAFILASSI<sub>(3)</sub>

## TERAPIA

- ADRENALINA 1:1000 im 0,5 ML, RIPETIBILE OGNI 20'
- PREDISPOSIZIONE VIA D'ACCESSO VENOSA SICURA
- RIPRISTINO VOLEMIA
- OSSIGENOTERAPIA
- SE IPOSSIA INGRAVESCENTE: INTUBAZIONE O TRACHEOSTOMIA
- CLORFENAMINA im o ev
- AMINOFILLINA SE BRONCOSPASMO
- GLUCOCORTICOIDI ev



**Orticaria (lesioni pomfoidi) e angioedema (edema del derma e del tessuto sottocutaneo, palpebre, labbra, mucosa orale, faringe, laringe e genitali).**

**Possono accompagnare anafilassi o essere isolati**

# Orticaria e angioedema

Table 1 Comparison of features of angioedema and urticaria

Features	Urticaria	Angioedema
Pathology		
Location	Papillary dermal	Reticular dermal, subcutaneous/submucosal
Vasodilation	+++	+/-
Edema	+	+++
Cellular infiltration	Sparse perivascular infiltrates of mainly neutrophils, eosinophils, monocytes and T-lymphocytes	Little or no cellular infiltrate, except in allergic angioedema where eosinophils may be seen
Clinical features		
Location	Skin only	Skin and mucosa
Duration	Transitory (<24 h)	Transitory (24-72 h?)
Color of lesions	Red	Variable Skin-colored
Subjective symptoms	Itch	Pain and heat

Classification of angioedema	Pathophysiology	Concurrence of urticaria
I. Idiopathic angioedema	Unknown	+ or -
II. Extrinsic factor-induced angioedema	Allergic (IgE-mediated)	+ or -
	Non-allergic (Non IgE-mediated) interference of arachdonic acid metabolism (aspirin intolerance)	+ or -
	kinin-dependent	-
	others	+ or -
III. Angioedema due to C1 esterase inhibitor dysfunction	Kinin-dependent	
	hereditary acquired	- -

# Orticaria e farmaci

**Table 3** Classification of drug-induced angioedema based on the pathogenesis

Class	Mechanism	Representative drugs
Immunologic	<b>IgE-mediated</b> Immune complex formation and complement activation	<b>Penicillins, Cephalosporins</b> Penicillins, Therapeutic antisera
Non-immunologic (Pharmacologic)	<b>NSAIDs intolerance</b> <b>Kinin-dependent</b> Direct mast cell degranulation	<b>Aspirin, NSAIDs</b> <b>ACEIs</b> Opiates



## ERITEMA POLIMORFO maior o minor

- Lesioni targetoidi tipiche o atipiche acroposte e raro coinvolgimento mucoso
- Eziopatogenesi raramente farmacologica ( barbiturici, FANS, fenotiazine, penicilline, sulfamidici, idantoina).

## Sindrome di Stevens-Johnson

- <10% superficie corporea coinvolta
- Eziopatogenesi frequentemente farmaco indotta



Sindrome di LYELL o necrolisi epidermolitica tossica

- >30% superficie corporea coinvolta
  - Sempre farmacoindotta
  - **4-28 giorni dall'assunzione del farmaco**
  - **MORTALITA' A 6 SETTIMANE 3% A 1 ANNO 34% (Lee HY et al 2013)**
  - **Fattori di rischio: HIV, LES, LINFOMI E LEUCEMIA**
  - Donne più a rischio
  - Età media 46-63 anni, segno di Nikolsky positivo
- 
- Fase prodromica seguita da lesioni targetoidi, poi purpuriche seguite da vescicole bolle flaccide . Coinvolgimento mucoso (genitale, cavo orale e oculare) e d'organo (tratto gastrointestinale, fegato, polmoni, reni)

# SJS/TEN : CLINICA

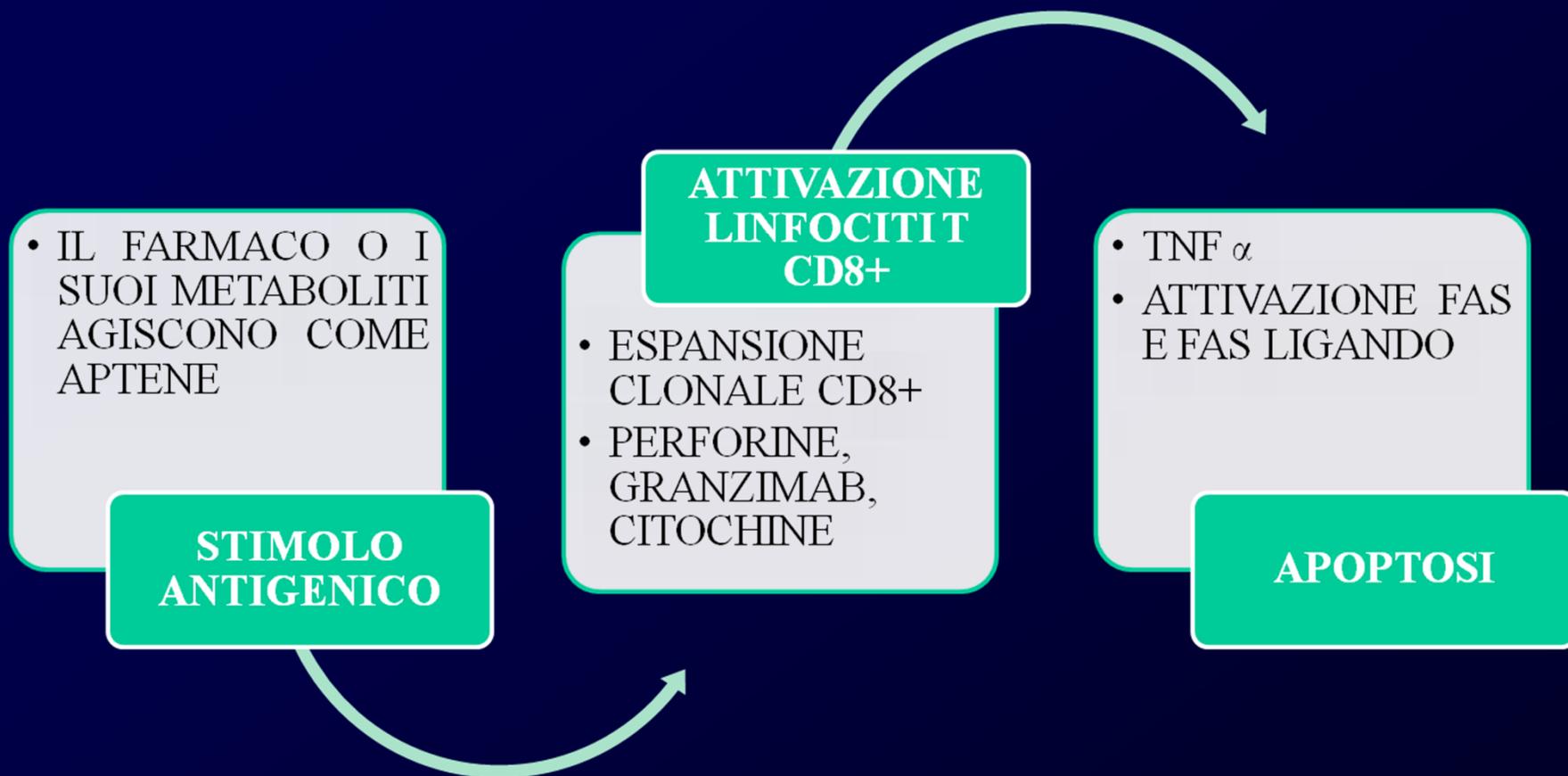


# SJS/TEN : EZIOLOGIA

**Table 1 – List of drugs commonly causing TEN.**

Group	Drugs
Antibacterials	Sulphonamides, penicillins, cephalosporins, quinolones, vancomycin
Anticonvulsants	Phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone, valproate, lamotrigine
NSAIDs	Phenylbutazone, piroxicam, aspirin, diclofenac
ART drugs	Nevirapine, protease inhibitors, abacavir
ATT drugs	Isoniazid, ethambutol
Anti-gout drug	Allopurinol
Anti-malarials	Chloroquine
Miscellaneous	Chlormezanone

# SJS/TEN : EZIOPATOGENESI



# SJS/TEN : TERAPIA

Terapia di supporto

Steroidi?

(antiinfiammatori, antiapoptotici e immunosoppressivi ma rischio severe infezioni)

CICLOSPORINA

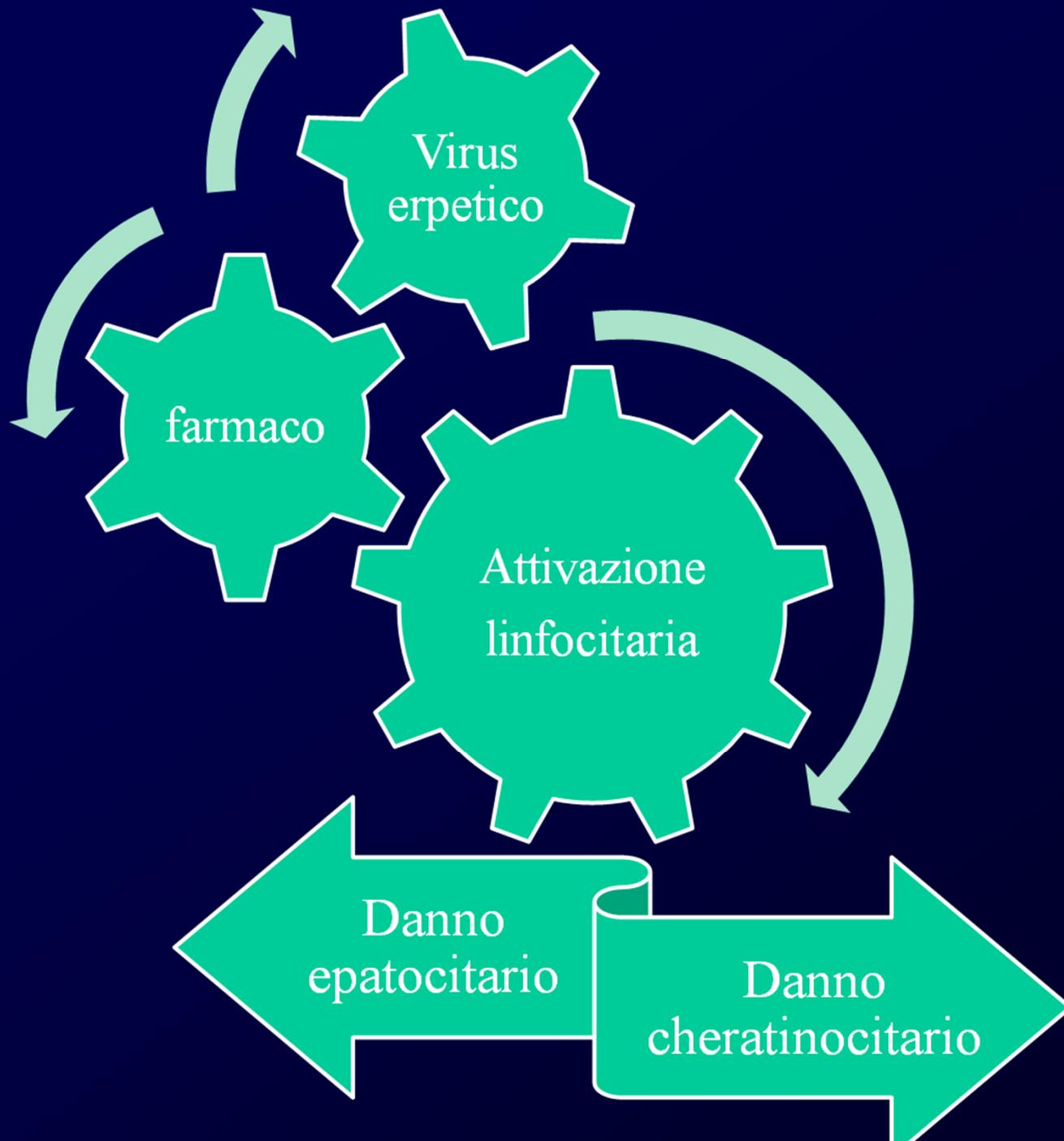
Immunoglobuline ev ?

# DRUG RASH WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS (DRESS)

## PATOGENESI

I pazienti con sindrome DRESS presentano una forte reazione immunitaria mediata da linfociti T. L'emocromo rileva un numero elevato di linfociti attivati (virociti), una parte dei linfociti attivati reagisce specificamente al farmaco o ai suoi metaboliti. Riattivazione di virus erpetici endogeni presenti allo stato latente si osserva 2 settimane dopo lo sviluppo della malattia (HHV-6, CMV, EBV). I linfociti T sono citotossici e possono distruggere direttamente cheratinociti ed epatociti.

Farmaci: **ANTIEPILETTICI**, **SULFAMIDICI**,  
**ALLOPURINOLO**, MINOCICLINA, DAPSONE,  
ABACAVIR, VANCOMICINA, FANS



# DRESS syndrome



## **DRESS syndrome: SINTOMI**

2-6 settimane dall'assunzione del farmaco, se riesposizione dopo 24 h.

Febbre, lesioni cutanee caratterizzate da macule, papule o bolle o eritrodermia, edema del volto poi coinvolgimento d'organo (**epatite nel 50% con incremento transaminasi**)

Possibili polmonite e nefrite interstiziale (10%)

Agli esami: EOSINOFILIA e linfociti atipici

Terapia: steroidi per 2-3 mesi.

# **Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (PEAG)**

Esordio con lesioni eritemato edematose alle pieghe seguita dalla comparsa di pustole sterili, febbre, leucocitosi neutrofilia, e eosinofilia

Reazione di ipersensibilità ritardata CD4+ mediata

Farmaci: antibiotici (penicilline, macrolidi, chinolonici) carbamazepina, idrossiclorochina, calcoantagonisti

Terapia: steroidi e methotrexate nei casi più severi



# VASCULITE (1)



# VASCULITE <sup>(2)</sup>

10% delle vasculiti sono farmaco indotte.

Reazione di tipo III

Clinica: porpora palpabile, bolle emorragiche, ulcere, fenomeno di Raynaud e necrosi digitale,

Possibile interessamento cardiaco, renale, articolare. 1-3 settimane dall'assunzione del farmaco.

FARMACI: FANS, DIURETICI TIAZIDICI, ALLOPURINOLO, PENICILLINA, CEFALOSPORINA, CHINOLONICI E SULFAMIDICI.

Terapia steroidea.

# Eritrodermia (1)

Eritema associato a desquamazione che interessa >90% della superficie corporea

Evoluzione progressiva ma rapida risoluzione

Farmaci: sulfamidici, **penicilline**, isoniazide, antimalarici, **allopurinolo**, fenitoina, **omeprazolo**, **captopril** e vancomicina

Più comune nei soggetti anziani e di sesso maschile



# Eritrodermia<sup>(2)</sup>

Sintomi associati: prurito,  
linfadenomegalia,  
epatosplenomegalia, edema,  
ipotermia, squilibrio  
idroelettrolitico e  
ipoproteinemia,  
**RISCHIO SCOMPENSO  
CARDIACO**



Agli esami: anemia, leucocitosi  
incremento VES,  
ipoalbuminemia,  
**TERAPIA:** antiistaminici,  
steroidi topici e sistemici.

# ESANTEMA MACULOPAPULOSO

Forma più frequente di ADR

FARMACI più frequenti: FANS, penicilline, cefalosporine, sulfamidici, antiepilettici, allopurinolo

Reazione di ipersensibilità ritardata T cell mediata  
CD4 e CD8+

Sintomo: prurito.

Esordio al tronco alla risoluzione desquamazione.

Eritema scarlattiforme



Eritema morbilliforme





Trimetropin+sulfametoxazolo



# Esantema pustoloso ( steroidi, inibitori EGF e VEGF, ormoni )



# ERITEMA NODOSO

Panniculite settale

Clinicamente noduli localizzati in corrispondenza delle superfici estensorie arti inferiori, anche e ginocchia dolenti inizialmente eritemato violacei



## Drugs

Acetaminophen<sup>47</sup>  
Actinomycin-D<sup>48</sup>  
All-trans retinoic acid<sup>48</sup>  

---

**Amiodarone**<sup>47</sup>  
Amoxicillin<sup>104</sup>  
Ampicillin<sup>104</sup>  
Antimony<sup>2</sup>  
Arsphenamine<sup>9</sup>  
Azathioprine<sup>47</sup>  
Bromides<sup>49</sup> ←  
Busulfan<sup>47</sup>  
Carbamazepine<sup>47</sup>  
Carbenicillin<sup>50</sup>  
Carbimazole<sup>47</sup>  
Cefdinir<sup>47</sup>  
Chlordiazepoxide<sup>47</sup>  
Chlorotrianisene<sup>47</sup>  
Chlorpropamide<sup>47</sup>  
Ciprofloxacin<sup>47</sup>  
Clomiphene<sup>47</sup>  
Codeine<sup>47</sup>  
Cotrimoxazole<sup>47</sup>  
D-penicillamine<sup>51</sup>  
Dapsone<sup>47</sup>  
Diclofenac<sup>47</sup>  
Dicloxacillin<sup>47</sup>  
Disopyramide<sup>47</sup>  
Echinacea herbal therapy  
Enoxacin<sup>47</sup>  
Erythromycin<sup>104</sup>  
Estrogens<sup>47</sup> ←  
Fluoxetine<sup>47</sup>  
Furosemide<sup>47</sup>  
Glucagon<sup>47</sup>  
Gold salts<sup>53</sup>  
Granulocyte colony-stimulating factor<sup>47</sup>  
Hepatitis B vaccine<sup>54</sup>  
Hydralazine<sup>47</sup>  
Ibuprofen<sup>47</sup>  
Indomethacin<sup>47</sup>  
Interleukin-2<sup>55</sup>  
Iodides<sup>49</sup>  
Isotretinoin<sup>56</sup>  
Leukotriene modifying agents (zileuton and  
  rafirlukast)<sup>57</sup>  
Levofloxacin<sup>47</sup>  
Meclofenamate<sup>47</sup>  
Medroxyprogesterone<sup>47</sup>  
Meprobamate<sup>47</sup>  
Mesalamine<sup>47</sup>  
Methicillin<sup>47</sup>  
Methimazole<sup>47</sup>  
Methyldopa<sup>47</sup>  
Mezlozillin<sup>47</sup>  
Minocycline<sup>58</sup>  
Naproxen<sup>47</sup>  
Nifedipine<sup>47</sup>  
Nitrofurantoin<sup>2</sup>  
Ofloxacin<sup>47</sup>  
Omeprazole<sup>59</sup>  
Oral contraceptives<sup>60</sup>  
Oxacillin<sup>47</sup>  
Paroxetine<sup>47</sup>

# ERITEMA NODOSO E FARMACI

Penicillin<sup>54</sup>  
Phenylbutazone<sup>36</sup>  
Phenytoin<sup>33</sup>  
Piperacillin<sup>47</sup>  
Progestins<sup>47</sup>  
Propylthiouracil<sup>61</sup>  
Pyritinol<sup>9</sup>  
Sparfloxacin<sup>47</sup>  
Streptomycin<sup>47</sup>  
Sulfamethoxazole<sup>47</sup>  
Sulfixoxazole<sup>47</sup>  
Sulfonamides<sup>62</sup> ←  
Sulfosalazine<sup>47</sup>  
Thalidomide<sup>63</sup>  
Ticarcilin<sup>47</sup>  
Trimethoprim<sup>64</sup>  
Typhoid vaccination<sup>65</sup>  
Verapamil<sup>47</sup>

# Pemfigoide bolloso farmacoindotto(1)

Lesioni pruriginose bollose anche agli arti inferiori anche su cute non eritematoedematosa, lesioni targetoidi acroposte, coinvolgimento mucoso.

“Drug induced” and “drug triggered”

Fino a 3 mesi dall'assunzione del farmaco.



# Pemfigoide bolloso farmacoindotto(1)

**Table 2** List of drugs reported to induce bullous pemphigoid

<b>Antibiotics</b> Actinomycin Amoxicillin Ampicillin Cephalexin Ciprofloxacin Chloroquine Dactinomycin Levofloxacin Penicilline Rifampicin	<b>Antiarrhythmics-antihypertensives</b> Ca <sup>+</sup> channel blockers ← Amlodipine Nifedipine ACE inhibitors ← Capropril Enalapril Lisinopril β-blockers Nadolol Practolol Angiotensin II antagonists Losartan	<b>Vaccines</b> Influenza Swine flu Tetanus toxoid HZV Hexavalent combined vaccines
<b>NSAID</b> ← Azapropazone Diclofenac (topical) Ibuprofen Mefenamic acid Phenacetin	<b>Salicylates</b> Aspirin Sulphasalazine Salicylazosulphapyride	<b>Other</b> Arsenic Clonidine Erlotinib Fluoxetine ← Flupenthixol Gabapentine Galantamine hydrobromide Gold thiosulphate Interleukin-2 Levetiracetam Methyl dopa Terbinafine Thiopronin Omeprazole Psoralens with UVA Placental extracts Potassium iodide Risperidone Sulphonamide
<b>Diuretics</b> ← Furosemide Spironolactone	<b>Antidiabetics</b> Sitagliptin Tolbutamide Vildagliptin	
<b>Anti TNF-α</b> Adalimumab Efalizumab Etanercept	<b>Antirheumatics</b> D-penicillamine Tiobutarit	

# Pemfigo volgare farmaco indottofarmacoindotto(1)



Gruppo tiolico	<ul style="list-style-type: none"><li>• captopril</li><li>• penicillamina</li></ul>
fenoli	<ul style="list-style-type: none"><li>• ASA, rifampicina, levodopa</li></ul>
altro	<ul style="list-style-type: none"><li>• ACEinibitori, FANS, calcioantagonisti, glibenclamide citochine, ormoni</li></ul>

# Pemfigo volgare farmaco indottofarmacoindotto: clinica



Di solito pemfigo seborroico, 50% dei casi coinvolgimento mucoso. Remissione alla sospensione del farmaco e dopo steroidi per via sistemica

# Lupus eritematoso (LE) farmaco indotto

Table 1 Drugs implicated in DILE (Adapted from ref 4 and 33)

	High risk	Moderate risk	Low risk	Very low risk
Antiarrhythmics	Procainamide (15–20%)	Quinidine (<1%)		Disopyramide, Propafenone
Antihypertensives	Hydralazine (5–8%)		Methyldopa, Captopril, Acebutol	Clonidine, Enalapril, Labetalol, Minoxidil, Pindolol, Prazosin
Antipsychotics			Chlorpromazine	Chlorprothixene, Lithium carbonate, Phenelzine
Antibiotics			Isoniazid, Minocycline	Nitrofurantoin
Anticonvulsants			Carbamazepine	Ethosuximide, Phenytoin, Primidone, Trimethadione
Antithyroidals			Propylthiouracil	
Anti-inflammatories			D-Penicillamine, Sulfasalazine	Phenylbutazone
Diuretics				Chlorthalidone, Hydrochlorothiazide
Anticholesterolemics				Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin
Biologicals				Etanercept, Infliximab, Adalimumab, IFN- $\alpha$ , IL-2

10% dei casi di LE risoluzione alla sospensione del farmaco  
 Artralgia, sierositi meno frequente interessamento cutaneo  
 ANA e ab antiistone

Dalle Vedove C et al et al 2008

# Lupus eritematoso subacuto farmaco indotto

Table 2 Drugs associated with subacute cutaneous DILE

Thiazidic diuretics	Hydrochlorothiazide
Calcium channel blockers	Diltiazem, Verapamil, Nifedipine
ACE inhibitors	Cilazapril
Beta blockers	Acebutolol
Ticlopidine	
Statins	
Biologics	Efalizumab, Etanercept, Infliximab
Tamoxifen	
Antifungals	Terbinafine, Griseofulvin
NSAIDs	Piroxicam, Naproxene
Antidepressant	Bupropion
Proton pump inhibitors	Lansoprazole
Interferon beta	
Leflunomide	
Docexatel	

Frequente. Lesioni cutanee tipiche. Positività per abanti Ro e anti-La, ANA, Ab anti istone.

Artralgia, sierositi meno frequente interessamento cutaneo ANA e ab anti-istone.

Dalle Vedove C et al et al 2008

**Table 3** Characteristics of idiopathic, classical DILE and anti-TNF $\alpha$  DILE

Characteristics	Idiopathic SLE	Classic DILE	Anti-TNF $\alpha$ DILE
Age of onset	Child-bearing age	Older	Older
Female : male	9:1	1:1	5:1
Clinical course	Chronic, relapsing	Remits with drug cessation	Remits with drug cessation
Symptom severity	Mild to severe	Generally mild	Generally mild
Fever	80%	40%	50%
Myalgia	80%	44–57%	29%
Arthralgia/arthritis	80%	18–63%	31–51%
Serositis	20–40%	5–50%	3–24%
Major organ involvement (renal and neurologic)	Common	Rare	Rare; 7% nephropathy
Cutaneous involvement	54–70% (Malar, discoid rash, oral ulcers, photosensitivity)	<5–25% (Photosensitivity, purpura)	67% (Rash)
ANA	>99%	>99%	>99%
ENA	Up to 30%	<5%	Up to 10%
Anti-histone Ab	Up to 50%	Up to 95%	Up to 57%
Anti-dsDNA Ab	50%–70%	<5%	70%–90%
Hypocomplementemia	51%	<1%	59%



# Eritema fisso da medicinali



Khan Da , 2012, Ring 2004

ADR relativamente comune e spesso misdiagnosticata

Reazione di ipersensibilità T-cell CD8+.

Alla prima somministrazione dopo 24-48 ore /1 settimana

Le lesioni recidivano nella stessa sede

Clinica: eczema, papule, vescicole, e talvolta in sede mucosa ben delimitate, di colorito eritemato brunastro. Possibile esito pigmentario.

Farmaci più frequenti: tetraciclina, FANS, Carbamazepina, fluconazolo.

# DERMATITI ALLERGICHE DA CONTATTO

Reazione di ipersensibilità ritardata  
caratterizzata dalla fase di  
sensibilizzazione e dalla fase di  
elicitazione

Topici più frequenti: FANS; antisettici  
quali (mercuriali, clorexidina e iodio),  
antiistaminici anestetici locali,  
medicazioni idrocolloidal

# DERMATITI ALLERGICHE DA CONTATTO (1)



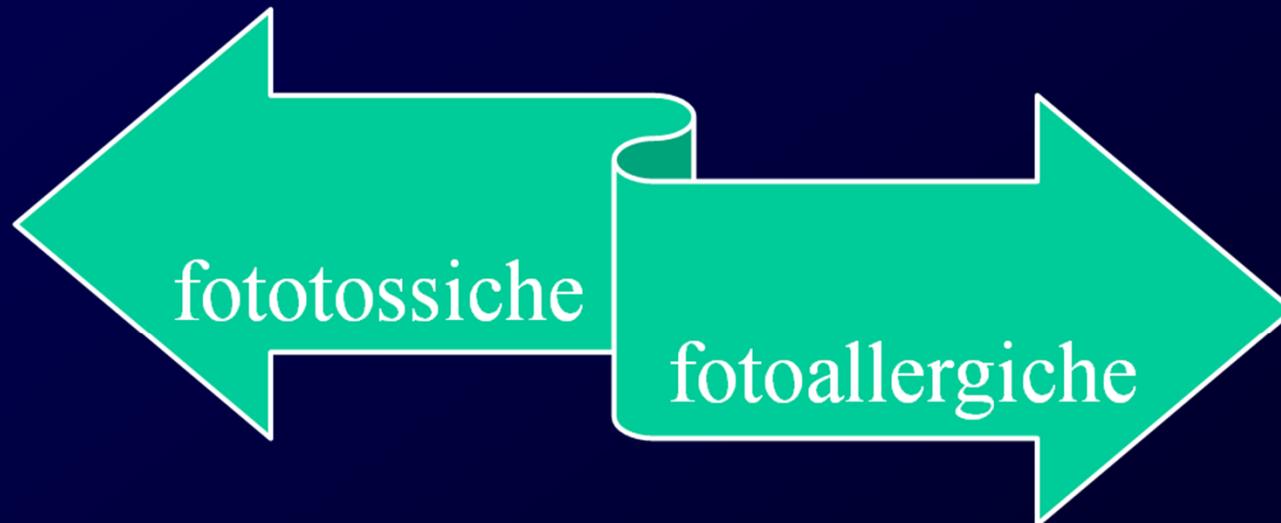
**D.A.C. da aciclovir topico**

# DERMATITI ALLERGICHE DA CONTATTO (2)



Fotosensibilizzanti: sostanze che incrementano la sensibilità verso gli UV

## Reazioni



<http://www.farmacovigilanza.eu/node/914>

	<b>Reazione fototossica</b>	<b>Reazione fotoallergica</b>
<b>Incidenza</b>	Alta (le più comuni)	Bassa (le meno comuni)
<b>Quantità di sostanza fotosensibilizzante</b>	Abbondante	Poca
<b>Dose dipendenza</b>	Sì	No
<b>Necessità di una precedente esposizione</b>	No	Sì
<b>Meccanismo d'azione</b>	Reazione non immune, la luce reagendo con alcune componenti dei farmaci produce delle sostanze chimiche tossiche per le membrane cellulari o per il DNA	Reazione immunologica cellulo-mediata (tipo IV) dovuta all'attivazione da parte della luce di sostanze chimiche contenute nei farmaci
<b>Tempo di esposizione</b>	Da minuti a ore	24-72 ore
<b>Distribuzione</b>	Solamente nella parte della pelle esposta al sole	Nella parte della pelle esposta al sole, può diffondersi a zone non esposte
<b>Aspetto clinico</b>	Esagerata scottatura	Dermatite da contatto
<b>Istopatologia</b>	Necrosi epidermica	Spongiosi epidermica, infiammazione del derma

# FOTODERMATITI

<b>Gruppo terapeutico</b>	<b>Farmaci</b>	<b>Reazione fototossica</b>	<b>Reazione fotoallergica</b>
<b>Contraccettivi orali</b>	es. etinilestradiolo + gestodene, etinilestradiolo + desogestrel	No	Sì
<b>Farmaci cardiovascolari</b>	Diltiazem, Amiodarone	Sì	No
<b>Diuretici</b>	Furosemide	Sì	No
	Idroclorotiazide	Sì	Sì
<b>FANS</b>	Ketoprofene	Sì	Sì
	Naproxene	Sì	No
	Celecoxibsalicilati	No	Sì
<b>Neurolettici</b>	Imipramina	Sì	No
	Fenotiazine	Sì	Sì
<b>Antimicrobici</b>	Tetraciclina	Sì	No
	Chinolonici	Sì	Sì
	Sulfonamide	Sì	No
<b>Antifungini</b>	Voriconazolo	Sì	No
	Ketoconazolo, itraconazolo, griseofulvina	Sì	Sì
<b>Ipoglicemizzanti orali</b>	Sulfoniluree (glipizide)	Sì	Sì
<b>Retinoidi</b>	Isotretinoina	Sì	No
<b>Farmaci citotossici</b>	Fluorouracile, Vinblastinadacarbazina, MTX	Nd	Nd

Farmaci che inducono più frequentemente reazione fototossica, quando l' agente fotosensibilizzante si accumula nella pelle: tetracicline, fans, chinolonici; fenotiazine; dacarbazina; 5-fluorouracile e psoraleni, isotretinoina, furosemide, tiazidici, nifedipina, diltiazem, simvastatina, ACE-inibitori.

Farmaci che inducono più frequentemente reazione fotoallergica, solo in soggetti precedentemente sensibilizzati: prometazina, acido paminobenzoico, salicilanilidi alogenate, clorexidina come topici; FANS, tiazidici, contraccettivi orali come sistemici

# FotoDAC da crema con ketoprofene



**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE  
CONCORDATA CON  
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Settembre 2013

**KETOPROFENE PER USO TOPICO E RISCHIO DI REAZIONI  
DI FOTOSENSIBILIZZAZIONE**

Medicinali contenenti il principio attivo ketoprofene per uso topico:

Artrosilene 5% gel e Artrosilene 15% schiuma cutanea, Fastum 2,5% gel, Flexen 5% gel, Ibifen 5% gel e Ibifen 5% soluzione cutanea, Keplat 20 mg cerotto medicato, Ketofarm 5% gel, Ketoprofene Almus 5% gel, Ketoprofene Eurogenerici 5% gel, Ketoprofene Ratiopharm Italia 2,5% gel, Ketoprofene Sandoz crema, Ketoprofene Teva 5% gel, Liotondol 2,5% gel, Orudis 5% gel, Yerasel 10% spray cutaneo, soluzione.

uso topico, a seguito delle segnalazioni di reazioni avverse di fotosensibilizzazione e di co-sensibilizzazione con l'octocrilene (filtro UV).

# NUOVI FARMACI E CADR

antiTNF $\alpha$

- Reazione in sede di iniezione e prurito, orticaria anafilassi
- Vasculite, eczema, eruzione lichenoide,
- Ab Anti nucleo, LES e PSORIASI

IFN

- PSORIASI
- sarcoidosi

VEFG e  
EGF  
INIBITORI

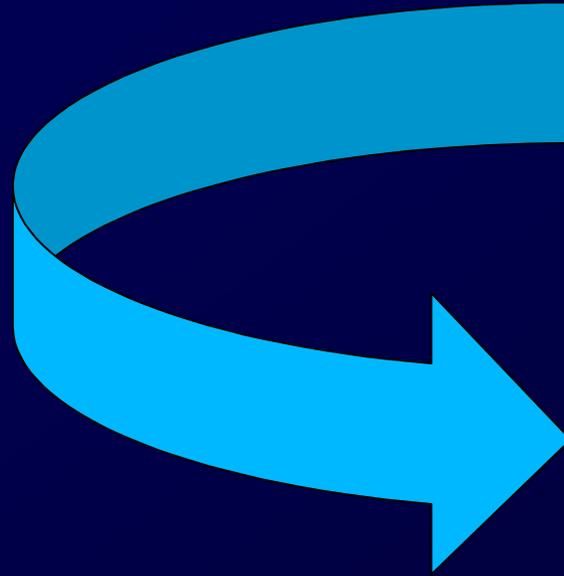
- Eruzione papulopustolosa

# Caso clinico 1



Paziente di sesso femminile di 19  
anni





Eritema polimorfo da isotretinoina



Paziente di sesso maschile  
93 anni  
Buone condizioni di salute



**Caso clinico 2**



Mucosa orale e mucosa genitale  
indenni.

Iperemia della mucosa congiuntivale

*Da 18 giorni in terapia con  
idrossiclorochina cp 200 mg/die per  
poliartrite senile di recente  
insorgenza.*

.

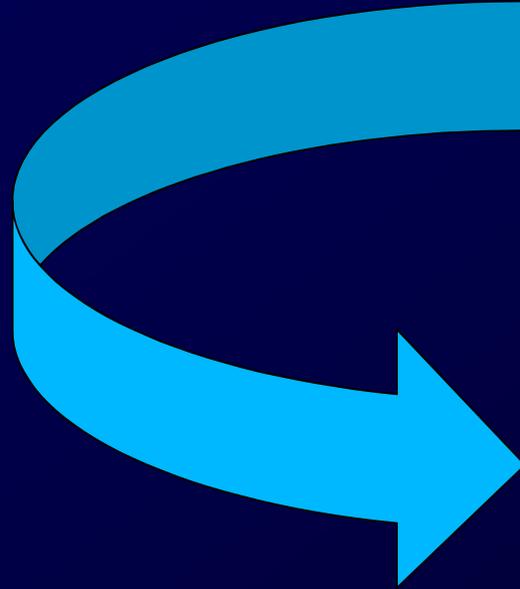
## Durante la degenza

Avvio di terapia steroidea con metilprednisolone ev 60 mg con progressivo miglioramento del quadro cutaneo nei primi 5 giorni di terapia.

Segno di Nikolsky assente.

Rx torace nella norma

Sierologia HSV 1 e HSV 2 negative



ERITEMA POLIMORFO MAIOR

DOPO 3 GIORNI...



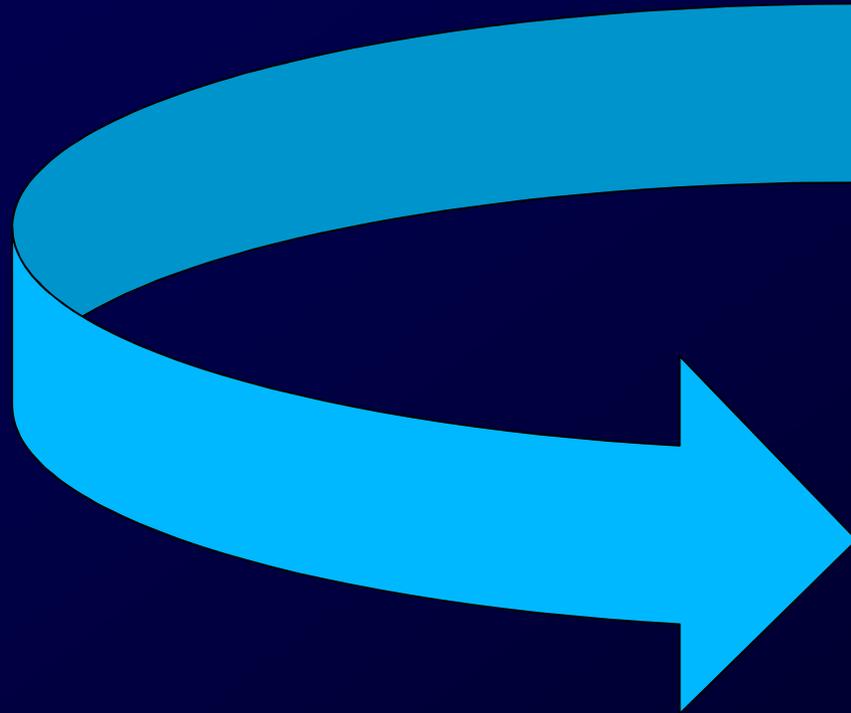


# Diagnosi differenziali

- Eritema Polimorfo Maior (EMM)
- Sindrome di Stevens- Johnson (SJS/TEN)
- Vasculite
- Orticaria
- Eritema fisso da farmaci
- Pemfigoide bolloso



UNCLASSIFIED EMM



Eritema polimorfo da idrossiclorochina

Differenti manifestazioni cliniche di  
ERITEMA POLIMORFO MAIOR nello  
stesso paziente già in terapia steroidea.

Reazione avversa (ADR) causata da  
idrossiclorochina, farmaco largamente  
utilizzato

# Paracetamolo (o acetaminofene)

*Le reazioni di ipersensibilità al paracetamolo sembrano aumentare, ma esistono ancora pochi dati*

Rapid onset of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after ingestion of acetaminophen

Asia Pac Allergy 2014;4:68-72

**Paracetamol-induced hypersensitivity vasculitis in a 10-year-old child**

2013; 17: 3405-3406

Descritti angioedema, esantema maculopapuloso, anafilassi, vasculite, ma anche TEN e SJS

Rutkowsky K et al 2012



U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Your Health

# Drug Safety Communications

**FDA Drug Safety Communication: FDA warns of rare but serious skin reactions with the pain reliever/fever reducer acetaminophen**

## Safety Announcement

[8-1-2013] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is informing the public that acetaminophen has been associated with a risk of rare but serious skin reactions. These skin reactions, known as Stevens-Johnson Syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), can be fatal. Acetaminophen is a common active ingredient to treat pain and reduce fever; it is included in many prescription and over-the-counter (OTC) products.

FDA will require that a warning be added to the labels of prescription drug products containing acetaminophen to address the risk of serious skin reactions. FDA will also request that manufacturers add a warning about serious skin reactions to the product labels of OTC acetaminophen drug products marketed under a new drug application and will encourage manufacturers of drug products marketed under the OTC monograph do the same.

# CONCLUSIONI

Attenta anamnesi farmacologica

Escludere causa non farmacologica  
della patologia cutanea in corso

Sospensione immediata del farmaco  
sospetto

Ospedalizzazione nei casi più gravi e  
se pazienti anziani con comorbidità



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**