

Reazioni da ipersensibilità a farmaci. Parte I. Manifestazioni cutanee

Drug hypersensitivity reactions. Part I. Cutaneous manifestations

M.R. GALDIERO, P. TRIGGIANESE, G. VARRICCHIONE, G. SPADARO, A. GENOVESE
Cattedra e Scuola di Specializzazione in Immunologia Clinica ed Allergologia, Centro Interdipartimentale di Ricerca
in Scienze Immunologiche di Base e Cliniche (CISI), Università di Napoli Federico II

Parole chiave

Ipersensibilità a farmaci • Meccanismi immunomediati •
Reazioni cutanee da farmaci • Farmaci biologici

Key words

Drug hypersensitivity • Immunological mechanisms • Cutaneous drug reactions • Biologic drugs

Riassunto

La cute è l'organo bersaglio più frequentemente coinvolto in corso di reazioni avverse a farmaci (ADR). Le manifestazioni cliniche dell'impegno cutaneo sono eterogenee e comprendono lesioni eritematose, maculopapulari, eritemato-pomfoidi, fino alle più severe espressioni quali, ad esempio, le manifestazioni eritemato-bollose o pemfigoidi.

La manifestazione più frequente di ADR è l'esantema maculopapulare. Tra le meno comuni ma clinicamente più gravi e potenzialmente fatali vanno annoverate la AGEP (acute generalized exanthematic pustulosis), la DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms); la SJS (Stevens-Johnson syndrome) e la TEN (toxic epidermal necrolysis).

In questa breve rassegna sono descritti i principali quadri clinici ed i meccanismi patogenetici alla base delle ADR di interesse dermatologico, ivi comprese le manifestazioni secondarie ai farmaci biologici, data la diffusione dell'utilizzo di questi ultimi nelle malattie croniche immunomediata.

Summary

The skin is the most frequently involved target organ in Adverse Drug Reactions (ADR). Clinical manifestations range from maculopapular exanthema (MPE), the most frequent type of drug-induced eruption, to urticaria. Less common but more severe entities are: acute generalized exanthematic pustulosis (AGEP); drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS); Stevens-Johnson syndrome (SJS), and toxic epidermal necrolysis (TEN). While a single drug can elicit a range of reaction patterns, no reaction pattern is specific for a particular drug.

Biologic drugs are an effective approach to a number of chronic diseases. These agents induce several dermatologic side effects (such as urticaria and erythema multiforme). The use of biologic drugs is spreading in clinical practice, thus the recognition and management of the related skin reactions are important for patient care. The pathogenetic mechanisms and clinical patterns of cutaneous drug reactions are briefly reviewed in this article.

Introduzione

La *World Health Organization* ha definito una reazione avversa a farmaci (*Adverse Drug Reaction* – ADR) “una reazione sensibilmente dannosa o sgradevole, che risulta da un intervento relativo all'uso di un prodotto medicinale, che comporta rischi in caso di successive somministrazioni e giustifica misure preventive o trattamenti specifici o variazioni nel dosaggio o sospensione dell'uso del prodotto”¹.

Le reazioni avverse a farmaci sono classificate in reazioni che possono colpire chiunque (Tipo A) e reazioni che possono colpire solo soggetti sensibili (Tipo B). Le reazioni di tipo B sono non prevedibili e rappresentano circa il 15% di tutte le ADR. La maggior parte delle reazioni di tipo B sono mediate dal

sistema immunitario e sono denominate reazioni da ipersensibilità.

Circa il 30% delle ADR interessa la cute e si verifica nel 2-3% dei pazienti ospedalizzati². Esistono molteplici *patterns* clinici di manifestazioni cutanee, alcune delle quali possono essere facilmente confuse, per cui, un approccio razionale richiede la conoscenza del meccanismo immunologico alla base delle stesse.

Meccanismi patogenetici

I farmaci interagiscono con il sistema immunitario, inducendo una risposta nell'ospite, a diversi livelli: direttamente, attraverso la via metabolica e quindi i rispettivi metaboliti, o attraverso l'aptenizzazione.

È stato ipotizzato che i complessi farmaco-proteina possono essere processati e presentati dalle APC ai T *naïve* dopo l'assunzione del farmaco stesso e indurre tolleranza o, al contrario, essere causa di una risposta effettrice quale una reazione da ipersensibilità. In quest'ultimo caso, il sistema immunitario può sviluppare una risposta immediata tipo TH2 che coinvolge le IgE e si verifica immediatamente, oppure una risposta ritardata di tipo TH1. Le cellule T sono responsabili non solo dell'innescò della risposta attraverso l'interazione con le cellule dendritiche ma agiscono anche come cellule effettrici responsabili dell'infiammazione e del danno tissutale. Le reazioni ritardate, infatti, sono classificate come reazioni TH1 poiché coinvolgono la produzione di IFN γ , TNF- α , IL2 e T-bet (fattore trascrizionale tipo TH1). La cute è uno degli organi *target* per le reazioni ritardate a farmaci; in alcuni casi le cellule T esprimono recettori di *homing* come CLA e recettori per chemochine come CCR6 e CCR10, che possono riscontrarsi ad elevati livelli in casi di sindrome di Steven-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN). L'azione effettrice delle cellule T nelle reazioni ritardate consiste nella produzione di mediatori citotossici, perforine e granzima B che inducono la morte cellulare di cellule *target*. Agiscono anche come chemoattrattanti e attivatori di altre cellule del sistema immunitario, quali cheratinociti, neutrofili, eosinofili. Nella pustolosa esantematica acuta generalizzata (AGEP), ad esempio, si hanno infatti pustole sterili ed eritema con infiltrato neutrofilo. Nei casi di rash cutaneo con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) o di esantema maculo-papulare le cellule T infiltranti la cute producono elevate quantità di IL5 ed eotassina, nonché di IL8, con accumulo di polimorfonucleati. Le cellule T inducono, inoltre, nei casi di TEN, l'apoptosi dei cheratinociti epidermici attraverso il *pathway* di Fas/FasL ed attraverso il sistema perforine-granzima B. Tali osservazioni suggeriscono che il fenotipo finale delle manifestazioni cliniche delle reazioni avverse a farmaci ritardate derivi dalla natura degli effettori: le cellule T citotossiche nell'esantema maculo-papulare e nelle eruzioni bollose ed il rilascio di chemochine nelle reazioni mediate prevalentemente da eosinofili e neutrofili (follicolite pustolosa eosinofila, AGEP). È inoltre possibile ipotizzare che i farmaci agiscano non soltanto come antigeni inducenti una risposta immunitaria specifica ma anche come stimolo maturativo delle cellule dendritiche. Essi possono essere riconosciuti come "segnale di pericolo", come accade con i PAMPs, LPS o altre molecole esogene capaci di interagire con le cellule dendritiche ed attivare la produzione di citochine modulatrici di risposte specifiche tipo TH1 o TH2. Le ADR sono solitamente classificate come reazioni di tipo A o prevedibili, correlate all'azione del farmaco, e reazioni di tipo B o imprevedibili, generalmente non correlate all'azione del farmaco. Le

reazioni prevedibili sono le più comuni e costituiscono circa l'80% delle reazioni avverse. Appartengono invece al tipo B o imprevedibili le reazioni avverse immuno-mediate, anche note come reazioni allergiche o da ipersensibilità. Ipersensibilità è un termine che raggruppa l'insieme di reazioni oggettive e riproducibili che esordiscono dopo l'esposizione ad uno stimolo definito. Il termine ipersensibilità prescinde dal meccanismo fisiopatologico in base al quale si distinguono reazioni da ipersensibilità non allergica e da ipersensibilità allergica. Per quest'ultima si riconosce un meccanismo immunomediato certo o fortemente probabile. Le reazioni da ipersensibilità non allergica sono ad esempio gli effetti tossici o legati all'azione farmacologica quali, ad esempio, la capacità di liberare istamina in modo aspecifico. In generale, la liberazione di istamina non specifica mediata dal farmaco è dipendente dalla modalità di somministrazione (velocità di infusione per via parenterale) e dalla concentrazione dello stesso e sembra essere indipendente dalla capacità individuale di istamino-liberazione. Le reazioni da ipersensibilità di tipo allergico possono verificarsi secondo i 4 meccanismi immunologici proposti da Gell e Coombs³. Le reazioni di tipo I, anche dette reazioni immediate, si verificano in meno di un'ora dall'assunzione del farmaco e sono mediate da anticorpi specifici tipo IgE diretti contro il farmaco. Tipicamente si manifestano come orticaria e/o angioedema, fino a quadri di anafilassi. Le reazioni mediate dalle IgE sono caratterizzate da un repentino rilascio di mediatori della flogosi da parte dei mastociti, cellule riconosciute come effettrici della flogosi allergica. Il *crosslinking* dei recettori Fc ϵ R1 da parte delle IgE legate all'antigene specifico stimola il rilascio di mediatori preformati dai granuli mastocitari. L'attivazione dei mastociti induce rapidamente anche la sintesi di mediatori lipidici (cisteinil-leucotrieni e prostaglandine) e di citochine e chemochine quali IL4, IL13, IL18, TNF- α ed altre. Attraverso un'azione sequenziale e/o sinergica, questa complessa rete di mediatori elicitare risposte immediate sugli organi *target*: vasopermeabilizzazione, broncocostrizione, infiltrazione tissutale di cellule infiammatorie. La produzione di anafilotossine C3a e C5a nelle risposte IgE mediate deriva prevalentemente dall'azione delle proteasi di origine mastocitaria o di altre cellule della flogosi allergica (tripsina, elastasi, trombina etc). Tali enzimi sono responsabili del clivaggio del C3 e del C5, dal momento che gli anticorpi tipo IgE non fissano il complemento per cui non attivano la cascata complementare per la via classica anticorpo-mediata⁴. Le reazioni di tipo II (citotossiche) e di tipo III (da immuno-complessi) sono mediate da anticorpi specifici tipo IgG o IgM diretti contro il farmaco e sono meno comunemente descritte. Le reazioni di tipo II comprendono il pemfigo ed il pemfigoide, patologie bollose autoimmuni in cui specifici auto-anticorpi colpiscono differenti

targets delle giunzioni intercellulari dell'epidermide (pemfigo) o della giunzione dermo-epidermica (pemfigoide)⁵. Le vasculiti leucocitoclastiche sono associate alla formazione di immunocomplessi circolanti che vanno a depositarsi a livello della parete delle venule e delle arteriole post-capillari causando flogosi dei vasi interessati. Tale reazione, del III tipo secondo la classificazione di Gell e Coombs, comporta un tempo di latenza variabile da giorni a settimane tra l'esposizione al farmaco e la comparsa dei sintomi. La sospensione del farmaco considerato responsabile conduce solitamente alla risoluzione dei sintomi nel giro di alcuni giorni o settimane. Infine, le reazioni di tipo IV sono note come reazioni ritardate in quanto si verificano da un'ora a qualche giorno dopo l'assunzione del farmaco e sono mediate principalmente dalle cellule T.

L'ampia eterogeneità delle manifestazioni cliniche delle reazioni avverse di tipo ritardato non può essere spiegata con il solo meccanismo di tipo IV di Gell e Coombs. Le reazioni ritardate hanno infatti meccanismi patogenetici molto complessi che coinvolgono sia le cellule del sistema immunitario sia *patterns* citochinici. È possibile individuare 4 differenti sottotipi

di risposta di tipo IV nella patogenesi delle reazioni allergiche di tipo ritardato⁶. Le risposte di tipo IVa coinvolgono prevalentemente macrofagi attivati da IFN γ e si manifestano sotto forma di eczema. Le reazioni di tipo IVb coinvolgono cellule T di tipo TH2 con produzione di citochine tipo IL4 e IL5 e conseguente attivazione eosinofila e mastocitaria. Queste possono manifestarsi come esantema bolloso, sindrome DRESS ed esantema maculo-papulare. Le risposte di tipo IVc sono indotte da TCD4+ e TCD8+ che inducono apoptosi cellulare con possibili quadri di esantema maculo-papulare e TEN. Infine le reazioni di tipo IVd sono caratterizzate dal *recruitment* e dall'attivazione dei neutrofili a seguito dello stimolo da parte delle cellule T attivate con produzione della chemochina CXCL8, e la tipica manifestazione dell'AGEP. Il razionale di questo sistema classificativo sta nell'eterogeneità delle cellule immunitarie coinvolte nelle reazioni di tipo IV cui prendono parte non solo i linfociti ma anche i neutrofili, i macrofagi, gli eosinofili ed i cheratinociti.

Le reazioni avverse a farmaci di tipo ritardato possono derivare anche dall'interazione del farmaco con differenti altri fattori, tra cui ricordiamo principalmente le

Tab. I. Manifestazioni cutanee da reazioni avverse a farmaci.

Orticaria/angioedema	Penicilline, cefalosporine, sulfamidici, tetraciline, anti-TNF- α , antistaminici, ketoconazolo, aminoglicosidi, fenitoina, carbamazepina, captopril, FANS, ipoglicemizzanti orali e mezzi di contrasto radioiodati
Esantema maculopapulare	Antibiotici (penicilline, cefalosporine, sulfamidici, anfotericina B e gentamicina), FANS, barbiturici, benzodiazepine, carbamazepina, fenotiazine, fenitoina, litio, allopurinolo, captopril, diuretici tiazidici, ipoglicemizzanti orali
Eritema multiforme	Carbamazepina, barbiturici, idantoina, mezzi di contrasto radioiodati, penicillamina, fenobarbital, inibitori della trascrittasi inversa, salicilati, penicilline, sulfamidici, tetraciline
SJS/TEN (<i>Stevens Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis</i>)	Antitubercolari, cotrimossazolo, sulfamidici, tetraciline, nitrofurantoina, idantoina, allopurinolo, FANS, barbiturici, carbamazepina, fenilbutazone
Eritema fisso	Lassativi contenenti fenoltaleina, FANS, antibiotici (cotrimossazolo, penicilline, tetraciline, eritromicina, rifampicina, claritromicina e fluorochinoloni), antifungini, barbiturici, anticonvulsivanti, oppioidi, carbamazepina
AGEP (<i>Acute Generalized Exantematous Pustolosis</i>)	Antibiotici (β -lattamici, macrolidi, cefalosporine, chinolonici e tetraciline) ed antifungini
DRESS (<i>Drug Reaction Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)	Anticonvulsivanti (carbamazepina), allopurinolo, dapsone
Pemfigo e pemfigoide	Penicillamina, captopril, ampicillina, penicilline, rifampicina, levodopa, D-penicillamina, sulfasalazina, indometacina, furosemide, ACE-inibitori, clonidina, vaccino anti-influenzale, antipsicotici, ipoglicemizzanti orali
Reazioni cutanee fotoallergiche	antibiotici (sulfamidici, acido nalixidico, tetraciline, penicilline), FANS, antidepressivi, anticonvulsivanti, antistaminici, antifungini, farmaci ad azione ipolipemizzante, β -bloccanti, metildopa, amiodarone, agenti ipoglicemizzanti, contraccettivi e retinoidi
Eruzioni acneiformi	antibiotici, immunosoppressori, antiepilettici, corticosteroidi, androgeni, contraccettivi orali, inibitori dell'EGF-R
Follicolite pustolosa eosinofila	chemioterapici, minociclina, carbamazepina, allopurinolo e terapia steroidea

infezioni virali nascoste. I virus più frequentemente correlati a reazioni avverse a farmaci sono *Human Herpesvirus 6* (HHV-6), Epstein-Barr virus (EBV) e il Paramixovirus. L'aumentato rischio di ipersensibilità a farmaci indotta da un'infezione virale deriva dal fatto che le particelle virali interagiscono con i recettori (*pattern recognition receptors*) che inducono maturazione e attivazione delle cellule dendritiche. Esempi sono l'esantema indotto dall'ampicillina in corso di infezione da EBV, oppure la SJS e TEN indotte da farmaci in pazienti con HIV e riattivazione di EBV ⁷.

Manifestazioni cliniche

Le principali manifestazioni cutanee da reazioni avverse a farmaci sono elencate nella Tabella I e si possono orientativamente classificare in un primo gruppo che comprende i rash cutanei, un secondo che consiste in un insieme di lesioni bollose ed un terzo gruppo che si identifica nei gravi quadri clinici di ipersensibilità ritardata.

ORTICARIA/ANGIOEDEMA

Le forme di orticaria sono approssimativamente responsabili del 5% di tutte le reazioni cutanee da farmaci ⁸. Clinicamente l'orticaria acuta consiste in lesioni eritemato-pomfoidi pruriginose della durata di 2-12 ore. Generalmente, le forme di orticaria sostenute da un meccanismo immunologico di ipersensibilità di tipo I, ovvero IgE-mediato, si manifestano precocemente nei pazienti sensibilizzati, o, in rari casi, dopo 7-14 giorni dall'inizio del trattamento. Le forme di orticaria a patogenesi immunologica seppur non IgE-mediata (ad esempio da FANS, oppioidi, vancomicina e chinolonici) possono comparire subito dopo la prima esposizione al farmaco ⁵.

PEMFIGO E PEMFIGOIDE

La variante di pemfigo indotta da farmaci si manifesta con prodromi caratterizzati da un'eruzione morbilliforme o orticarioide, a differenza del pemfigo idiopatico. L'aspetto più comune è quello del pemfigo volgare, ma possono verificarsi anche manifestazioni da pemfigo eritematoso o fogliaceo. I farmaci che possono indurre tali reazioni possono essere distinti in quattro gruppi: 1) tiolici, come la pennicillamina, captopril, ampicillina; 2) farmaci con un gruppo amidico, come le penicilline; 3) farmaci non-tiolici, non-amidici, contenenti un gruppo fenolo, come la rifampicina e la levodopa; 4) altri farmaci non tiolici, non amidici. Il pemfigoide tende a manifestarsi come reazione avversa a farmaci in pazienti giovani, e può derivare dall'uso di farmaci quali antireumatici, farmaci cardiovascolari, antibiotici, nonché vaccino anti-influenzale, antipsicotici, ipoglicemizzanti orali ⁹.

RASH PURPURICO/PETECCHIALI

Possono essere indicativi di processi vasculitici (tipo III) e meritano approfondimenti diagnostici quali conta piastrinica, valutazione della funzione renale, dosaggio di C3, C4, ANA e biopsia cutanea (aspetto istopatologico comune). Circa il 20-30% delle vasculiti cutanee deriva dall'assunzione di farmaci nei 7-10 giorni precedenti e si manifestano proprio come eruzioni maculo-papulari purpuriche, porpora palpabile, più o meno pruriginosa ⁸.

La più comune vasculite da reazione avversa a farmaci è la vasculite leucocitoclastica, altresì detta da ipersensibilità che colpisce i piccoli vasi, prevalentemente a livello cutaneo, con lesioni purpuriche palpabili talora con lieve necrosi focale ed ulcerazione (Fig. 1). Il primo *step* nel *management* di una vasculite cutanea è, come già detto la biopsia cutanea che può evidenziare un caratteristico infiltrato di polimorfonucleati, depositi vascolari di fibrina e frammenti nucleari leucocitari (*nuclear dust* – Fig. 2) ¹⁰.

L'interessamento sistemico nelle vasculiti farmacologiche risulta essere più raro rispetto alle altre forme di vasculite. Esso può essere caratterizzato oltre che da segni cutanei (orticaria, porpora palpabile, eritema infiltrato, lesioni ulcerative e nodulari, *livedo reticula-*

Fig. 1. Porpora dell'arto inferiore destro in paziente con vasculite leucocitoclastica (da Jennette et al., 1997 ¹⁰, autorizzazione alla riproduzione concessa, Copyright © 1997 Massachusetts Medical Society. All rights reserved).

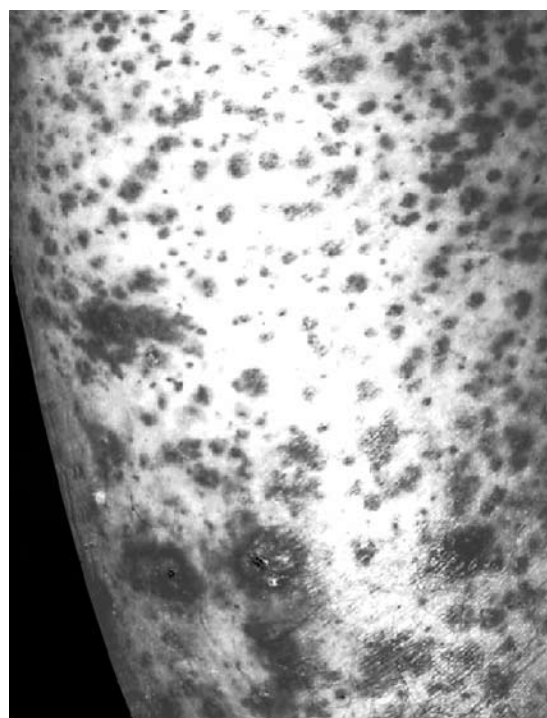
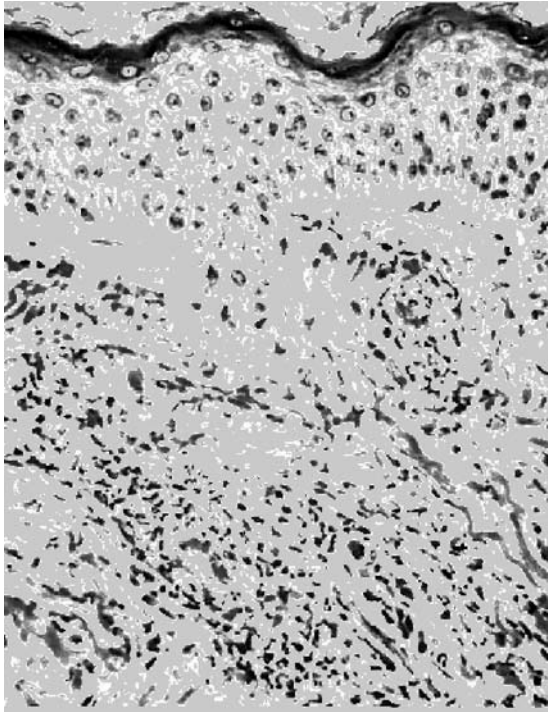


Fig. 2. Biopsia cutanea in paziente con porpora: quadro istologico di vasculite leucocitoclastica (da Jennette et al., 1997¹⁰, autorizzazione alla riproduzione concessa, Copyright © 1997 Massachusetts Medical Society. All rights reserved).



ris e gangrena degli arti), da segni e sintomi sistemici quali febbre, malessere generalizzato, perdita di peso, artralgie e/o artriti¹¹.

I farmaci più frequentemente implicati nelle vasculiti da ipersensibilità farmaco-indotte sono penicilline, aminopenicilline, sulfonamidi, tiazidici, retinoidi, allopurinolo e propiltiouracile. Secondo recenti evidenze anche farmaci antibiotici della classe dei fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina) sembrerebbero associati a vasculite cutanea e/o renale¹². Va sottolineata, inoltre, l'insorgenza di vasculiti in un numero significativo di pazienti trattati con farmaci biologici anti-TNF α (fino all'1-2% in alcune casistiche)¹³. In Tabella II sono indicati i farmaci più frequentemente responsabili di reazione vasculitica¹³⁻¹⁸.

Alcuni di questi farmaci (propiltiouracile, idralazina, minociclina, montelukast) sembrano causare vasculiti caratterizzate dalla presenza in circolo di anticorpi diretti contro il citoplasma dei neutrofili (ANCA – *Antineutrophils Cytoplasmic Autoantibodies*)¹⁹⁻²⁰. L'eziologia delle vasculiti da farmaci ANCA associate è sconosciuta. Nella maggior parte di questi casi si rileva un alto titolo di anticorpi anti-MPO. La positività degli ANCA nelle vasculiti farmaco-indotte è solitamente associata ad un decorso severo della malattia,

Tab. II. Farmaci responsabili di vasculite leucocitoclastica.

Farmaci anti-tiroidei (propiltiouracile, metimazolo)*
Antibiotici (penicilline, aminopenicilline, sulfonamidi, fluorochinoloni, vancomicina)
Allopurinolo
Diuretici tiazidici
Cinacalcet
Metformina
Olanzapina
Methotrexate
Minociclina*
Anti-TNF
Montelukast*

* Farmaci associati all'insorgenza di vasculiti ANCA-positive

con più frequente interessamento sistemico, con quadro clinico ed approccio terapeutico sovrapponibili alle forme di vasculiti sistemiche ANCA positive¹⁴.

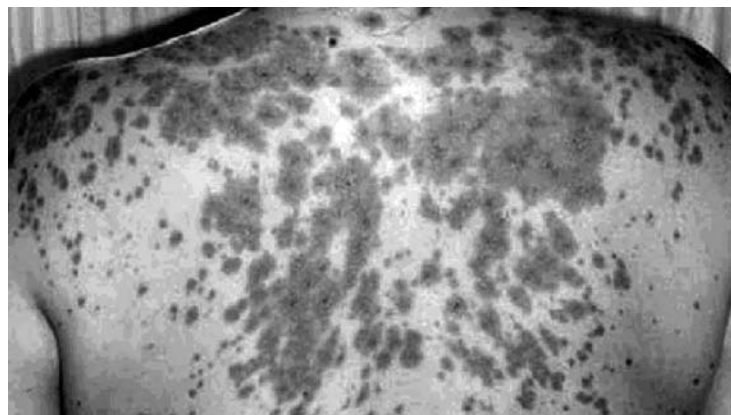
ESANTEMI MACULO-PAPULARI

Clinicamente le reazioni di tipo IV possono essere molto simili tra loro e la maggior parte di esse deriva dall'esposizione ad antibiotici, anticonvulsivanti, farmaci antitubercolari, ACE-inibitori e FANS²¹. Gli esantemi maculo-papulari rappresentano probabilmente la forma più comune di reazioni cutanee immuno-mediate, dal momento che comprendono circa il 95% dei rash²². Si tratta di eruzioni cutanee caratterizzate da macule e papule, che compaiono inizialmente al tronco, nelle zone di pressione e nelle aree sottoposte a trauma, quindi si diffondono simmetricamente⁹, risparmiando di solito il palmo delle mani e la pianta dei piedi⁵. Possono talvolta essere particolarmente intensi, comparire insieme ad edema sottocutaneo e persistere per settimane, nonostante la sospensione del farmaco²³.

ERITEMA MULTIFORME

Era in passato considerato nell'ambito di un ampio spettro di manifestazioni di cui i casi più severi coinvolgevano le mucose (*Stevens-Johnson Syndrome – SJS*) e si manifestavano con lesioni cutanee formanti bolle che, quando si estendevano, davano luogo alla necrolisi epidermica tossica (TEN). Attualmente, il punto di vista predominante prevede che, considerati i *patterns* di manifestazione dell'eritema multiforme e la superficie di estensione del distacco dell'epidermide, SJS e TEN siano due entità cliniche distinte⁵. L'eritema multiforme si manifesta con lesioni circolari, a bersaglio, o talvolta placche, vesciche, bolle che si diffondono dalle estremità al volto ed al tronco e coinvolgono soprattutto il palmo delle mani e la pianta dei piedi. Le lesioni iniziali determinano una sensazione urente o sono dolenti, ma non pruriginose. A differenza delle lesioni dell'orticaria, le lesioni dell'eritema multiforme presentano la parte centrale di colorito rosso scuro.

Fig. 3. Macule e lesioni a bersaglio in paziente con SJS (da Mockenhaupt, 2009 ²⁴).



La *SJS* è caratterizzata da estese lesioni eritematose o purpuriche o anche tipiche lesioni a bersaglio, costituite da due anelli concentrici che circondano un centro eritematoso e sono bruscamente demarcate; queste si fondono fino a formare bolle che si estendono per meno del 10% della superficie corporea (Fig. 3). La sindrome da *overlap SJS/TEN* si presenta con lesioni simili a quelle della *SJS* ma il distacco epidermico si estende per il 10-30% della superficie corporea. La *TEN* può presentarsi con un rash simile a quello della sindrome da *overlap*, ma il distacco dell'epidermide si estende per oltre il 30% della superficie corporea ²⁴.

Altre manifestazioni cutanee ritardate comprendono l'eritema fisso da farmaci, la sindrome DRESS e la AGEF.

ERITEMA FISSO

Si manifesta con lesioni eritematose o brunastre circolari, edematose, che compaiono sulla cute o sulle mucose, accompagnate da sensazione di bruciore o di prurito, esattamente sempre nello stesso sito in occasione di ciascuna assunzione del farmaco responsabile. È generalmente caratterizzato da assenza di manifestazioni sistemiche e buona prognosi ²⁵.

SINDROME DA IPERSENSIBILITÀ CON EOSINOFILIA E SINTOMI SISTEMICI

La sindrome da ipersensibilità con eosinofilia e sintomi sistemici (*DRESS Syndrome*) si manifesta con lesioni cutanee eritematose, infiltrati infiammatori, edema del volto (più pronunciato in regione periorbitaria) associati al riscontro di eosinofilia ($1,5 \times 10^6/l$) e spesso al coinvolgimento di linfonodi, fegato, reni, polmone o cuore. È stata descritta in alcuni casi la riattivazione dell'HHV-6 in pazienti con DRESS da farmaci ²⁶. Tra i numerosi farmaci responsabili di questa sindrome: anticonvulsivanti (in particolare la carbamazepina), teicoplanina, vancomicina, allopurinolo, dapsone ²⁴.

PUSTOLOSÌ ESANTEMATICA ACUTA GENERALIZZATA

La AGEF (*acute generalized exanthematous pustulosis*) è innescata da farmaci antibiotici (β -lattamici, macrolidi, cefalosporine, chinolonici e tetracicline) ed antifungini. È caratterizzata da eritema a chiazze, con dozzine di piccole pustole non follicolari, soprattutto in corrispondenza del volto e delle pieghe cutanee associate a edema, prurito, febbre e leucocitosi neutrofila che compaiono in genere entro 1-2 settimane dall'inizio della terapia (Fig. 4). La sospensione del farmaco determina la risoluzione dell'esantema in 4-10 giorni, seguita da una caratteristica desquamazione a punta di spillo ⁹.

REAZIONI FOTOALLERGICHE

Sono reazioni da ipersensibilità ritardata, indipendenti dalla dose di farmaco assunta e dalla durata di esposizione al sole; si verificano essenzialmente in corrispondenza di aree fotoesposte. Si manifestano clinicamente come lesioni pruriginose, eczematose, bollose o lichenoidi ²⁷.

ERUZIONI CUTANEE ACNEIFORMI

Comprendono papule e pustole localizzate soprattutto al volto, al torace ed alla regione alta del dorso. A differenza che nell'acne volgare, le lesioni acneiformi sono monomorfe, pruriginose e non comprendono comedoni. I farmaci responsabili sono antibiotici, immunosoppressori, antiepilettici, corticosteroidi, androgeni, contraccettivi orali, inibitori dell'EGF-R, ovvero il cetuximab ⁹. In particolare, l'inibizione dell'EGF-R espresso sui cheratinociti comporta sia l'alterazione dell'equilibrio della loro proliferazione e differenziazione con ispessimento dell'epidermide, sia la disorganizzazione dei follicoli nelle aree seborige della cute ove sono localizzate numerose ghiandole sebacee. È stato, inoltre, prospettato che la presenza di una proteina esogena (il cetuximab) legata all'EGF-R può anche direttamente innescare una risposta immunitaria con conseguente flogosi e, quindi, follicolite. Ancora, l'effetto diretto degli inibitori dell'EGF-R sulla produzione di chemochine che contribuiscono alla chemiotassi dei neutrofili ed all'infiltrazione dei follicoli può contribuire alla patogenesi della follicolite stessa ²⁸.

FOLLICOLITE PUSTOLOSÀ EOSINOFILICA

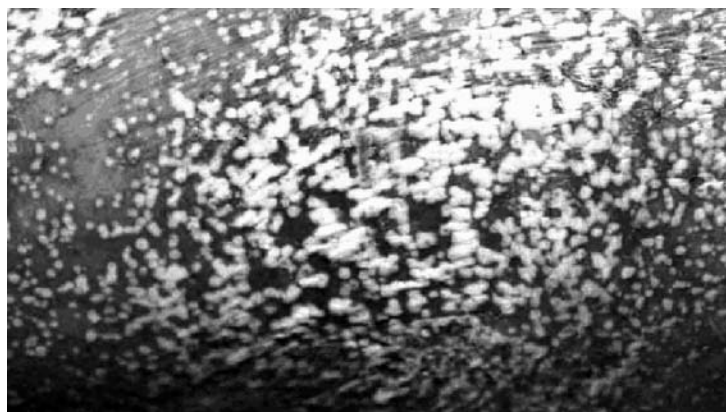
È caratterizzata clinicamente dalla ripetuta comparsa di gruppi di papulopustole follicolari pruriginose, con la tendenza alla configurazione anulare, soprattutto in corrispondenza del volto, del tronco e della superficie estensoria delle braccia. Il dato istolo-

gico è caratterizzato da invasione eosinofila in sede perifollicolare e perivascolare. Tra i farmaci implicati: chemioterapici, minociclina, carbamazepina, allopurinolo e terapia steroidea protratta²⁹. La patogenesi della follicolite pustolosa eosinofila non è nota. È stato proposto un ruolo dell'IL5, dei metaboliti delle ciclossigenasi, delle molecole d'adesione e dei fattori chemiotattici degli eosinofili^{30,31}.

Reazioni cutanee da ipersensibilità a farmaci biologici

La terapia con anticorpi monoclonali (Tab. III) è associata ad un ampio spettro di reazioni avverse alcune delle quali a decorso clinico severo. Il *National Cancer Institute* opera una distinzione tra reazioni da ipersensibilità e reazioni infusionali acute³² (Tab. IV). I diversi meccanismi fisiopatologici che sottendono le reazioni da ipersensibilità sono immuno-mediati, e le reazioni infusionali acute sono invece indotte dal rilascio di citochine; tuttavia, i segni ed i sintomi con cui dette reazioni si manifestano sono sovrapponibili (Tab. IV). Le reazioni lievi-moderate sono caratterizzate da *flushing*, comparsa di lesioni eritemato-edematose cutanee, febbre e brividi con possibile lieve ipotensione. Reazioni severe sono invece il broncospasmo con dispnea fino al quadro critico dell'anafilassi siste-

Fig. 4. Dettaglio di lesioni della AGEP (da Mockenhaupt, 2009²⁴).



mica. Le reazioni da anticorpi monoclonali possono derivare dalla capacità di tali molecole di elicitare la produzione di anticorpi anti-chimere o anti-anticorpi umani e variano, per incidenza e gravità clinica, in base al farmaco che le ha provocate. Le reazioni da verosimile ipersensibilità immediata sono legate ad un meccanismo di tipo IgE per lo più ipotizzato in base al tempo di latenza dell'esordio dei segni e sintomi e del tipo di manifestazioni cliniche. Tali reazioni possono verificarsi durante l'infusione di agenti monoclonali sia verso molecole chimeriche, sia umanizzate sia interamente umane. L'orticaria, ad esempio, è stata riportata in più del 15% dei pazienti in terapia con anticorpi monoclonali³³. Evidenze cliniche suggeriscono che le reazioni da ipersensibilità immediata occorrono nel 5-10%

verso il rituximab, nel 2-3% verso l'infliximab, nello 0,6-5% verso il trastuzumab, nel 3% verso il cetuximab ma sono stati segnalati casi di ipersensibilità anche nei confronti di omalizumab, natalizumab, basiliximab, abaciximab³⁴.

L'utilizzo di farmaci antagonisti del TNF- α (infliximab, adalimumab, etanercept) si può associare, in casi sporadici ma segnalati con frequenza sempre maggiore, a severe reazioni cutanee che vanno dall'eritema multiforme alla sindrome di Steven-Johnson e alla necrolisi epidermica tossica³⁵. Vultaggio et al. hanno descritto in pazienti in terapia cronica un'incidenza di circa il 15% di reazioni da

Tab. III. Anticorpi monoclonali e rispettivi target antigenici.

Categoria di Ab monoclonali	Suffisso	Esempi	Specificità
Chimerici	-ximab	Infliximab (<i>Remicade</i> ®)	TNF- α
		Rituximab (<i>Mabthera</i> ®)	CD20
		Cetuximab (<i>Erbix</i> ®)	EGFR
		Basiliximab (<i>Simulect</i>)	CD25
Umanizzati	-zumab	Alemtuzumab (<i>MabCampath</i> ®)	CD52
		Tocilizumab (<i>RoActemra</i> ®)	IL6R
		Ocrelizumab	CD20
		Epratuzumab	CD22
		Certolizumab Peg (<i>Cimzia</i> ®)	TNF- α
		Bevacizumab (<i>Avastin</i> ®)	VEGF
		Mepolizumab (<i>Bosatria</i> ®)	IL5
		Trastuzumab (<i>Herceptin</i> ®)	Her2/Neu
		Omalizumab (<i>Xolair</i> ®)	IgE
		Adalimumab (<i>Humira</i> ®)	TNF- α
"Fully human"	-mumab	Ofatumumab (<i>Humax-CD20</i> ®)	CD20
		Golimumab	TNF- α
		Etanercept (<i>Enbrel</i> ®)	TNF- α
Proteine di fusione	-cept	Abatacept (<i>Orencia</i> ®)	CD80/CD86

Tab. IV. Grado di severità delle reazioni avverse secondo i criteri del *National Cancer Institute* (da National Cancer Institute, 2006 ³², mod.).

	1	2	3	4	5
Ipersensibilità (reazione allergica)	<i>Flushing o rash</i> transitori; febbre da farmaci <38°C	<i>Rash; flushing;</i> orticaria; dispnea; febbre da farmaci ≥ 38°C	Broncospasmo sintomatico, con o senza orticaria; necessità di farmaci per via parenterale; edema/angioedema; ipotensione	Anafilassi	<i>Exitus</i>
Reazione acuta all'infusione (sindrome da rilascio di citochine)	Reazione moderata; assenza di indicazione ad interrompere l'infusione o ad intervenire	Necessità di terapia o interruzione dell'infusione ma immediata risposta a terapia sintomatica (es. antistaminici, FANS, narcotici, fluidi); profilassi con farmaci indicata per ≥ 24 ore	Prolungata (ad es. risposta non rapida a terapia sintomatica o necessità di interrompere brevemente l'infusione); ricomparsa di sintomi dopo iniziale miglioramento; necessità di ospedalizzazione	Pericolo di vita; necessità di terapia di supporto pressorio o respiratorio	<i>Exitus</i>

ipersensibilità immediata all'infliximab, delle quali il 13,4% era rappresentato da orticaria isolata e il restante 86,6% complessivamente da orticaria accompagnata a sintomi sistemici (dispnea, nausea ed ipotensione). Nel 27,2% di tali pazienti con reazioni da ipersensibilità ad infliximab è risultata positiva la ricerca di anticorpi IgE diretti specificamente contro il farmaco ³⁶. Lesioni cutanee tipo eritema multiforme accompagnate o meno a lesioni mucosali fino a quadri di Sindrome di Steven-Johnson sono state associate a terapia con adalimumab ³⁷. In corso di terapia con anticorpi monoclonali chimerici diretti contro il CD20 (rituximab) o contro il EGF-R (cetuximab) sono state descritte reazioni orticarioidi, isolate o associate a coinvolgimento d'organo. Di grande interesse sono i risultati di recenti indagini condotte su pazienti neoplastici e non, che hanno messo in evidenza la presenza nel siero di anticorpi IgE diretti contro un oligosaccaride delle catene pesanti del cetuximab, la cui presenza aumenta il rischio di reazioni severe da ipersensibilità nei confronti del farmaco ³⁸. In un'elevata percentuale dei casi tali reazioni occorrono dai 30 ai 120 minuti dall'inizio della prima infusione e richiedono l'interruzione dell'infusione e il monitoraggio fino alla risoluzione completa del quadro clinico. Le reazioni da ipersensibilità a farmaci biologici sono anch'esse non prevedibili e possono verificarsi in ogni momento, nonostante l'attuazione di protocolli di premedicazione prevalentemente a base di corticosteroidi e antistaminici utilizzati allo scopo di modulare gli effetti sistemici legati al rilascio di citochine.

Conclusioni

Le manifestazioni cutanee rappresentano la percentuale più elevata di reazioni avverse a farmaci e possono presentarsi isolate o come espressione di quadri clinici con impegno sistemico a variabile grado di severità. Il loro spettro, infatti è molto ampio e va da lesioni cutanee lievi di tipo eritemato-papuloso a manifestazioni severe che comprendono la SJS, la TEN, ma anche eruzioni bollose generalizzate, pustolosi o sindromi del tipo DRESS.

Le manifestazioni cutanee si possono realizzare con meccanismi patogenetici diversi tra loro, prevalentemente immuno-mediati, che in alcuni casi sono però soltanto ipotizzabili, sulla base, per esempio, dei tempi di latenza e delle modalità d'esordio. Studi di immunoistochimica, per esempio, hanno dimostrato nel caso della SJS la predominanza nel derma di cellule CD4+ e nell'epidermide di CD8+, il che accomuna sul piano patogenetico le forme severe di tale sindrome alla GVHD (*graft versus host disease*) che rappresenta una risposta sicuramente mediata da cellule T.

Tutti i farmaci possono essere causa di reazioni avverse con interessamento cutaneo, indipendentemente dalla via di somministrazione e dalla loro struttura molecolare. A tal proposito, recenti segnalazioni prospettano il ruolo sempre meglio definito della predisposizione genetica che, oltre a modulare la severità della reazione, sarebbe alla base della variabilità della risposta non soltanto individuale, ma, come dimostrato in qualche caso, anche etnica.

Di particolare interesse appaiono le sempre più numerose evidenze di manifestazioni cutanee da reazioni avverse a farmaci biologici (anticorpi monoclonali verso diversi costituenti), interesse scaturito dalla loro diffusione in terapia anche a seguito del progressivo ampliamento delle loro indicazioni. Infine, è

opportuno ricordare che l'evoluzione delle lesioni cutanee da reazione avversa a farmaci non è prevedibile, soprattutto quando sia presente impegno sistemico, e che, pertanto, tali pazienti vanno monitorati nel tempo non solo per il *follow-up* delle manifestazioni cliniche, ma anche per la profilassi di possibili recidive.

Bibliografia

- ¹ Edwards IR, Aronson JK. *Adverse Drug Reactions: definitions, diagnosis and management*. Lancet 2000;356:1255-9.
- ² Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. *Cutaneous drug reactions*. Pharmacol Rev 2000;53:357-79.
- ³ Coombs PR, Gell PG. *Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease*. In: Gell RR (ed.). *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Oxford University Press 1968, pp. 575-96.
- ⁴ Wills-Karp M. *Complement activation pathways: a bridge between innate and adaptive immune responses in asthma*. Proc Am Thorac Soc 2007;4:247-51.
- ⁵ Mirakian R, Ewan PE, Duhram SR, et al. *BSACI guidelines for management of drug allergy*. Clin Exp Allergy 2008;39:43-61.
- ⁶ Rawlins M, Thompson W. *Mechanisms of adverse drug reactions*. In: Davies D, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. New York: Oxford University Press 1991, pp. 18-45.
- ⁷ Shiohara T, Kano Y. *A complex interaction between drug allergy and viral infection*. Clin Rev Allerg Immunol 2007;33:124-33.
- ⁸ Crawson AN, Brown TJ, Magro CM. *Progress in the understanding of the pathology and pathogenesis of cutaneous drug eruptions*. Am J Clin Dermatol 2003;4:407-28.
- ⁹ Ramdial PK, Naidoo DK. *Drug-induced cutaneous pathology*. J Clin Pathol 2009;62:493-504.
- ¹⁰ Jennette JC, Falk RJ. *Small-vessel vasculitis*. N Engl J Med 1997;337:1512-23.
- ¹¹ Wiik A. *Drug-induced vasculitis*. Curr Opin Rheumatol 2008;20:35-9.
- ¹² Maunz G, Conzett T, Zimmerli W. *Cutaneous vasculitis associated with fluoroquinolones*. Infection 2009;37:466-8.
- ¹³ Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, et al. *Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study*. Arthritis Res Ther 2005;7:R666-76.
- ¹⁴ Bonaci-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S, et al. *Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides*. Arthritis Res Ther 2005;7:R1072-81.
- ¹⁵ Stein JC, Hernandez S, Hebig A. *Necrotizing vasculitis as a complication of propylthiouracil*. West J Emerg Med 2008;9:212-5.
- ¹⁶ Giannikopoulos G, Zorzou MP, Stamoulis I, et al. *Cinacalcet-induced leukocytoclastic vasculitis*. Am J Kidney Dis 2009;54:e5-8.
- ¹⁷ Marzo-Ortega H, Baxter K, Strauss RM, et al. *Is minocycline therapy in acne associated with antineutrophil cytoplasmic antibody positivity? A cross-sectional study*. Br J Dermatol 2007;156:1005-9.
- ¹⁸ Kaliterna DM, Perkovic D, Radic M. *Churg-Strauss syndrome associated with montelukast therapy*. J Asthma 2009;46:604-5.
- ¹⁹ Gao Y, Zhao MH. *Review article: Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. Nephrology (Carlton) 2009;14:33-41.
- ²⁰ Choi HK, Merkel PA, Walker AM, et al. *Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies*. Arthritis Rheum 2000;43:405-13.
- ²¹ Stevenson DD. *Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Immunol Allergy Clin North Am 1998;18:773-98.
- ²² Uetrecht J. *Immune-mediated adverse drug reactions*. Chem Res Toxicol 2009;22:24-34.
- ²³ Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. *Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests*. J Investig Allergol Clin 2009;19:80-90.
- ²⁴ Mockenhaupt M. *Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy*. J Dtsch Dermatol Ges 2009;7:142-62.
- ²⁵ Sehgal VN, Srivastava G. *Fixed drug eruption (FDE): changing scenario of incriminating drugs*. Int J Dermatol 2006;45:897-908.
- ²⁶ Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Nara T, et al. *DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6*. Int J Dermatol 2007;46:654-5.
- ²⁷ Moore DE. *Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management*. Drug Saf 2002;25:345-72.
- ²⁸ Galimont-Collen AFS, Vos LE, et al. *Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors*. Eur J Cancer 2007;43:845-51.
- ²⁹ Ooi CG, Walker P, Sidhu SK, et al. *Allopurinol induced generalized eosinophilic pustular folliculitis*. Australas J Dermatol 2006;47:270-3.
- ³⁰ Laing ME, Laing TA, Mulligan NJ, et al. *Eosinophilic pustular folliculitis induced by chemotherapy*. J Am Acad Dermatol 2006;54:729-30.
- ³¹ Takizawa K, Kamijo R, Ito D, Hatori M, et al. *Synergistic induction of ICAM-1 expression by cisplatin and 5-fluorouracil in a cancer line via a NF-kappa B independent pathway*. Br J Cancer 1999;80:954-63.
- ³² National Cancer Institute. *Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE)*. Publish date August 9, 2006.
- ³³ Dillman RO. *Infusion reactions associated with the thera-*

- peutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy.* Cancer Metastasis Rev 1999;18:465-71.
- ³⁴ Brennan PJ, Bouza TR, Hsu FI, et al. *Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:1259-66.
- ³⁵ Borràs-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borràs C, et al. *Adverse Cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy.* South Med J 2009;102:1133-40.
- ³⁶ Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, et al. *Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions.* Allergy 2009 Nov 27.
- ³⁷ Salama M, Lawrance IC. *Stevens-Johnson syndrome complicating adalimumab therapy in Chron's disease.* World J Gastroenterol 2009;15:4449-52.
- ³⁸ Chung CH, Mirakhur D, Chan E, et al. *Cetuximab-induced Anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose.* NEJM 2008;358:1109-17.