

# A ffezioni D ermatologiche A cute P ericolose per la V ita del P aziente



**Antonio Girau**

► [www.farmacovigilanza.org/reazioni\\_cutanee/](http://www.farmacovigilanza.org/reazioni_cutanee/)

**Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza  
Ospedale S. Giuseppe da Copertino – Copertino ( Le)**

*Alcune sostanze possono dar luogo a vere e proprie urgenze dermatologiche.*

L'anafilassi, la necrolisi epidermica tossica e l'eritema polimorfo sono spesso il risultato dell'esposizione a fattori ambientali avversi o ostili. La corretta diagnosi ed il conseguente trattamento di tali forme morbose, tanto gravi da mettere in pericolo la vita del paziente richiedono una completa conoscenza di alterazioni cutanee talora poco evidenti. Questo lavoro sottolinea le possibilità diagnostiche derivanti dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dalla sintomatologia riferita dal paziente.

## **A**nafilassi

L'anafilassi è un complesso sintomatologico, potenzialmente pericoloso per la vita del paziente, che coinvolge i sistemi tegumentario, respiratorio, cardiovascolare e digestivo singolarmente o, più frequentemente in associazione.

Nell'anafilassi si rilevano frequentemente l'orticaria e l'angioedema e, pertanto, tale manifestazione morbosa merita l'inclusione in una discussione riguardante le malattie dermatologiche.

### **SHOCK ANAFILATTICO: DEFINIZIONE**

*“Sindrome clinica grave, reversibile o irreversibile, causata da esposizione ad allergeni diversi, in soggetti precedentemente sensibilizzati alla stessa sostanza.”*

Immunoreazione di tipo I con liberazione massiva di mediatori chimici vasoattivi.

Abnorme aumento della permeabilità capillare, exemia plasmatica ed insufficienza circolatoria acuta periferica

→ **se trattamento non precoce ed adeguato**

- ▶ Inadeguata perfusione capillare
- ▶ Diminuzione della irrorazione tessutale
- ▶ Alterazioni emodinamiche e metaboliche
- ▶ Danno cellulare irreversibile

### **SHOCK ANAFILATTICO: EZIOLOGIA**

A) FARMACI ▶ Fattori efficienti nel 70-80% dei casi.

Ipersensibilità al farmaco con shock anche per dosi minime e per qualunque via di introduzione

- ▶ Penicillina (oltre il 70%)
- ▶ Altri antibiotici (soprattutto beta-lattamici)
- ▶ Corticotropina, naturale (ACTH) o sintetica
- ▶ Vitamina B (anello pirimidinico + gruppo aminico)
- ▶ Insulina
- ▶ Miorilassanti (gruppi ammoniacali quaternari).
- ▶ Vaccini, tossoidi o virali (proteine d'uovo)
- ▶ Mezzi di contrasto iodati, anestetici locali, emoderivati e sostituti del plasma (PAR)

B) ALTRE SOSTANZE

- ▶ Veleni di insetti (per punture di Imenotteri: Api, Vespe, Calabroni),
- ▶ Immunoterapia specifica (*evenienza molto rara*) per allergopatie respiratorie o per allergia ad Imenotteri
- ▶ Tests diagnostici diretti, cutanei o di provocazione (*evenienza molto rara*)
- ▶ Allergeni alimentari o comuni allergeni da inalazione (*evenienza piuttosto rara*)
- ▶ Anafilassi idiopatica (casi con fattore scatenante ignoto)
- ▶ Anafilassi da esercizio fisico

### **SHOCK ANAFILATTICO: PATOGENESI**

**IMMUNOREAZIONE DI TIPO 1° o IgE-MEDIATA**

**MEDIATORI CHIMICI importanti nella specie umana: istamina - leucotrieni - chinine (callicreina)**

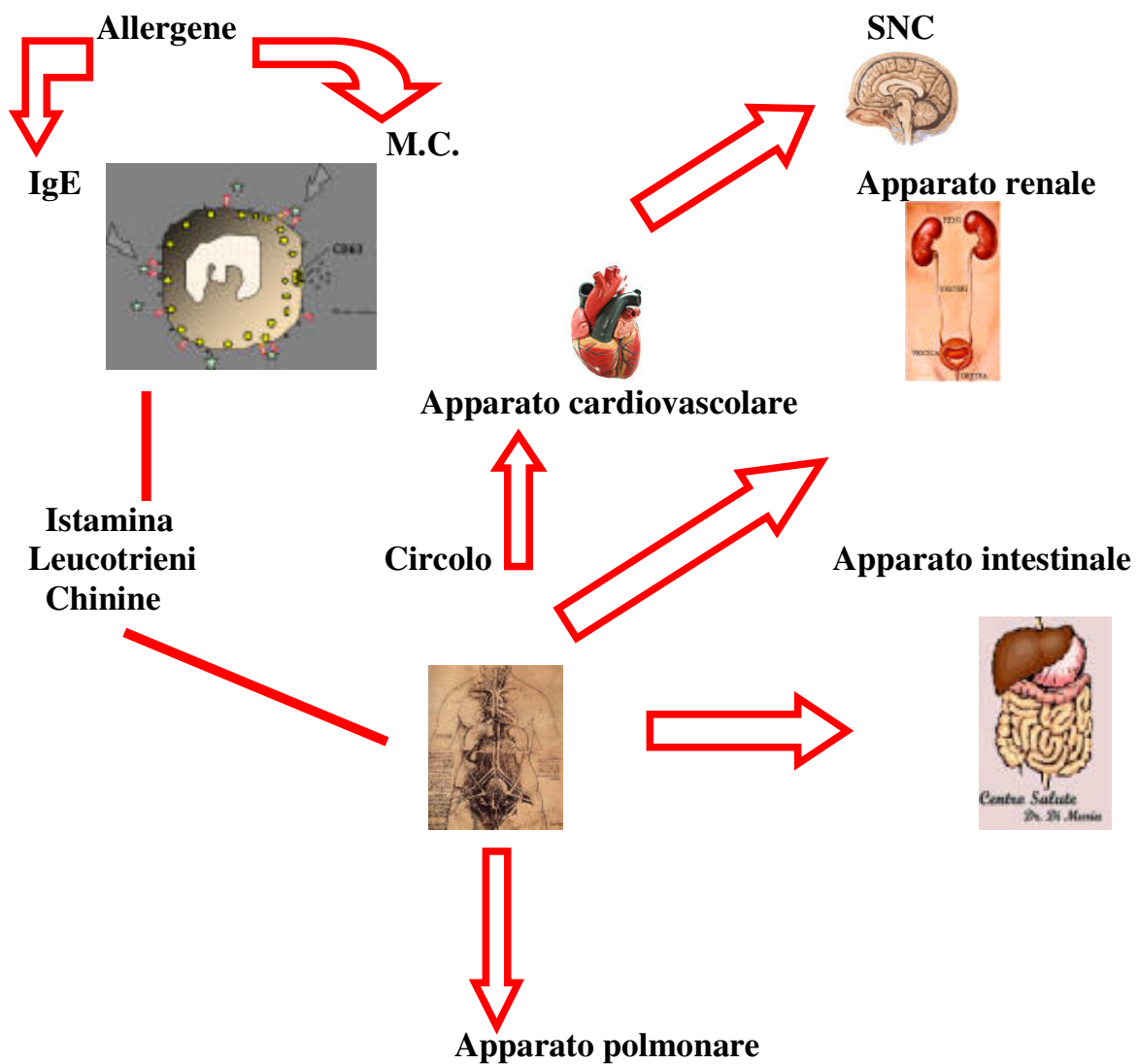
**ORGANI DI SHOCK:**

- ▶ Strutture polmonari, in particolare vascolari
- ▶ Nelle forme ad evoluzione fatale immediata: Albero vascolare, in particolare cuore e SNC

### MOMENTI FISIOPATOLOGICI DELLO SHOCK

- ▶ Inadeguata perfusione capillare
- ▶ Alterazione microcircolo
- ▶ Diminuzione dell'irrorazione dei tessuti
- ▶ Alterazioni metaboliche tessutali ▶ DANNO

### PATOGENESI DELLO SHOCK ANAFILATTICO





## **SHOCK ANAFILATTICO: QUADRO CLINICO**

### **INDIPENDENTE DALLA NATURA DELL'ALLERGENE**

**Tempo di latenza:** da pochi secondi ad oltre un'ora, in genere in rapporto alla via di introduzione ed alla struttura chimica dell'allergene (apteni semplici).

**SINTOMI PRODROMICI** (forme ad esordio più lento): astenia profonda, malessere generale, stato d'ansia, agitazione psicomotoria, sudorazione profusa.

**SINTOMATOLOGIA POLIMORFA**, con sintomi a carico di diversi organi o apparati:

- ▶ **Apparato cardiovascolare:** ipotensione, tachicardia.
- ▶ **Apparato respiratorio:** respiro frequente, superficiale, dispnea intensa; broncospasmo.
- ▶ **Sistema nervoso:** perdita di coscienza, fino al coma; disturbi psico-sensoriali, parestesie, convulsioni, vertigini

## **SHOCK ANAFILATTICO: QUADRO CLINICO**

- ▶ **Apparato gastro-enterico:** vomito, diarrea, dolori addominali diffusi.
- ▶ **Rene:** oliguria, fino all'anuria.
- ▶ **Cute e mucose:** pallore intenso, con cute fredda e cianosi delle estremità; prurito, orticaria, edema di Quincke (GLOTTIDE!).

**EVOLUZIONE** estremamente variabile.

**Prognosi** tanto più grave quanto più breve è l'intervallo di tempo tra l'esposizione alla sostanza allergenica e la comparsa del quadro clinico.

**Possibili sequele** cardiocircolatorie (infarto miocardico) o neurologiche (paresi, spesso transitorie).

## **SHOCK ANAFILATTICO: TERAPIA D' EMERGENZA**

▶ **LO SHOCK ANAFILATTICO RAPPRESENTA L'EVENIENZA PIU' GRAVE DELL'ALLERGIA AD IMENOTTERI**

▶ **NELLA NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI SI TRATTA DI UNA EVENIENZA ASSOLUTAMENTE IMPREVEDIBILE IN QUANTO NON SI HA CONOSCENZA DELLA PREGRESSA SENSIBILIZZAZIONE**

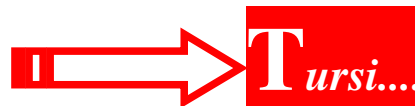
► **NECESSITA' DI INTERVENTO IMMEDIATO ED OTTIMALE**

**SHOCK ANAFILATTICO: TERAPIA D'URGENZA**

► **POSIZIONE SUPINA** ad arti inferiori sollevati (Favorire ritorno venoso al cuore) su **SUPPORTO SOLIDO!** *ASSICURARE ACCESSO VENOSO*

**INTUBAZIONE O TRACHEOTOMIA, SE GRAVE EDEMA DELLA GLOTTIDE!**

- **Adrenalina sottocute (1 ml 1:1000 - Kit emergenza)** eventualmente in dosi refratte di 0,3-0,5 ml.
- **Noradrenalina: 1 mg e.v., per collasso cardiocircolatorio**
- **Glicocorticoidi ad alte dosi: Idrocortisone (25-50); Metilprednisolone (5-10); Betametasone (1-2): EV mg/kg**
- **Sucedanei del plasma per combattere la ipovolemia.**
- **Ossigenoterapia, allo scopo di ridurre l'ipossiemia.**
- **Beta2-agonisti, se broncospasmo**
- **Alfa-agonisti (Dopamina) per Ipotensione**
- **Antistaminici anti-H1 e anti-H2, per e.v.**



**E**ritema **P**olimorfo

Nell'eritema polimorfo è una reazione acuta caratterizzata da lesioni cutanee "a coccarda" o "a bersaglio", del diametro di 1-3 cm, simmetricamente distribuite alle estremità, talora sormontate da bolle, con o senza interessamento delle mucose. Le lesioni a coccarda tipiche sono costituite da tre anelli concentrici con un disco centrale eritematoso e talora purpurico, un anello intermedio edematoso più chiaro ed un anello più esterno eritematoso.

Le lesioni a coccarda atipiche rilevate presentano due soli anelli, uno periferico edematoso ed un disco centrale appena depresso.

L'aspetto flogistico può attenuarsi o scomparire e poi riattivarsi, dando luogo ad ulteriori variazioni morfologiche, con aspetto policiclico o anulare delle lesioni.

**Descrizione**

L'eritema polimorfo è una sindrome acuta autolimitantesi con lesioni cutanee caratteristiche, che possono rappresentare l'unica manifestazione della malattia (eritema polimorfo minore)

oppure essere accompagnate da lesioni erosive delle mucose, con interessamento del cavo orale, della mucosa nasale, delle congiuntive, dei genitali (eritema polimorfo maggiore). Essa compare di norma in soggetti giovani, tra i 20 e i 40 anni, in buona salute, con lieve predominanza per il sesso maschile; raramente insorge nel secondo decennio. L'eritema polimorfo (maggiore o minore) è spesso preceduto da manifestazioni cliniche tipiche di herpes simplex o provocate da altri agenti infettivi; talora è espressione di reazione avversa a farmaci.

### **Sequenza temporale**

L'eritema polimorfo associato a herpes simplex si manifesta di norma 7-10 giorni dopo l'insorgenza delle vescicole erpetiche. L'eritema polimorfo associato a farmaci può manifestarsi dopo 7-14 giorni dall'inizio della terapia, ma può anche comparire entro poche ore. L'esordio è acuto e il decorso, in genere, è verso la risoluzione spontanea nell'arco di 1-2 settimane; tuttavia alcune lesioni possono comparire in maniera ricorrente (Fig.4).

### **Sedi cutanee**

Le lesioni sono in genere distribuite simmetricamente in sede acrale, in particolare sul dorso delle mani e sulle superfici estensorie delle estremità; più rara la localizzazione al tronco. Talora le lesioni tendono a confluire.

### **Farmaci responsabili**

I farmaci più frequentemente responsabili di eritema polimorfo sono: sulfamidici, oxicam, carbamazepina, fenitoina, acidovalproico, fenobarbitale, diclofenac, allopurinolo, cefalosporine, penicilline, chinolonici

### **Frequenza**

L'eritema polimorfo assume andamento recidivante in meno del 5% dei casi, soprattutto nell'adulto giovane, talora più volte all'anno. In alcuni individui con eritema polimorfo minore l'episodio ricorrente si può manifestare prima che le lesioni di quello precedente siano completamente regredite. Anche per l'eritema polimorfo maggiore e le sindromi ad esso correlate si possono verificare recidive, ma esse sono assai meno frequenti di quelle dell'eritema polimorfo minore.

### **Consigli terapeutici**

Il trattamento è sintomatico. Nelle forme associate a herpes simplex può essere utile l'impiego di farmaci antivirali. Nei casi attribuibili a reazioni avverse a farmaci è necessaria l'immediata sospensione del farmaco ritenuto responsabile.

► [www.farmacovigilanza.org/reazioni\\_cutanee/](http://www.farmacovigilanza.org/reazioni_cutanee/)

# **N**ecrolisi **e**pidermica **t**ossica

## ***Sindrome di Stevens-Johnson e sindrome di Lyell***

### **Tipo di lesione**

La sindrome di Stevens-Johnson e la sindrome di Lyell, o necrolisi tossica epidermica, sono entità cliniche tra loro correlate, caratterizzate da eritema, lesioni bollose, con aree di distacco dermo-epidermico e frequente interessamento delle mucose.

Inizialmente, le lesioni possono avere l'aspetto di un esantema morbilliforme. In questo contesto alcuni elementi più grandi, ovalari, possono presentare un centro più scuro, purpurico, venendo definiti come lesioni a coccarda atipiche piane che possono, successivamente, essere sormontate da bolle.

Esiste un continuum di gravità tra le due sindromi e la prognosi è dipendente dall'entità del distacco dermo-epidermico: un distacco superiore al 30% è caratteristico della sindrome di Lyell, mentre un distacco inferiore al 10% è stato scelto per definire la sindrome di Stevens-Johnson. .

### **Descrizione**

Contrariamente all'eritema polimorfo, la sindrome di Stevens-Johnson e la sindrome di Lyell sono varianti più gravi di un unico disordine principalmente, se non esclusivamente, causato da farmaci, ma raramente sono state messe in relazione all'herpes simplex. Le due sindromi, sebbene ad esso correlate, sono state recentemente distinte dall'eritema polimorfo (inclusa la forma mayor) in quanto sono espressione di un processo patologico di differente eziologia e più elevata gravità, caratterizzato da una diffusa necrolisi epidermica, molto spesso gravata da alta morbosità e, nel caso della sindrome di Lyell, mortalità. L'incidenza di tali malattie, piuttosto rare, è stata stimata tra 0,01-1%.

### **Sequenza temporale**

Le lesioni cutanee compaiono entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia farmacologica; l'interessamento delle mucose, di norma, è simultaneo al coinvolgimento cutaneo. Sintomi prodromici come: febbre, malessere, cefalea, mal di gola, rinorrea e tosse possono essere presenti per una settimana o più prima della comparsa di lesioni cutanee e mucose che si accompagnano invece a sensazioni di prurito, bruciore e dolore.

### **Sedi cutanee**

Le lesioni bollose sono diffuse al viso, al tronco e agli arti, con frequente coinvolgimento delle mucose.

### **Farmaci responsabili**

Le lesioni sono invariabilmente correlate all'uso di farmaci. I farmaci associati ad un più alto rischio di necrolisi epidermica sono: sulfamidici, oxicam, carbamazepina, fenitoina, acido valproico, fenobarbitale, diclofenac, allopurinolo, cefalosporine, penicilline, chinolonici.

### **Frequenza**

Sebbene sia stata notata ricorrenza anche per la sindrome di Stevens-Johnson e la sindrome di Lyell, questa è assai meno significativa di quella dell'eritema polimorfo.

### **Consigli terapeutici**

Il trattamento è basato sulla sospensione del farmaco ritenuto responsabile e, nondimeno, sul mantenimento di un adeguato bilancio calorico, sul sostegno del circolo e sulla protezione delle aree erose, facile preda d'infezione.

► [www.farmacovigilanza.org/reazioni\\_cutanee/](http://www.farmacovigilanza.org/reazioni_cutanee/)

**.....a proposito di Trattamento della sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e sindrome da ipersensibilità.**

Le gravi reazioni avverse dermatologiche hanno un'alta incidenza di mortalità.

La necrolisi epidermica tossica presenta la più alta mortalità ( 30-35%).

La sindrome di Stevens-Johnson ha una mortalità compresa tra il 5 ed il 15% , mentre la sindrome da ipersensibilità ha un'incidenza del 10%.

Il trattamento di queste reazioni avverse da farmaci è solo sintomatico e richiede il ricovero in Unità di Cura Intensiva.

Elettiva è la correzione degli squilibri elettrolitici e la prevenzione della sepsi. L'efficacia dei farmaci impiegati per contrastare queste gravi reazioni avverse è difficile da valutare.

Vengono impiegati: immunoglobuline per via endovenosa , Ciclosporina , Ciclofosfamide , Pentossifillina e Talidomide.

L'uso dei corticosteroidi è controverso ; nelle fasi avanzate della necrosi epidermica tossica può risultare persino dannoso.



I corticosteroidi trovano invece impiego nella sindrome da ipersensibilità , quando i danni sistemici mettono a rischio la vita.

► [www2.xagenait/xagenait/farmacovigilanzanet.htm](http://www2.xagenait/xagenait/farmacovigilanzanet.htm)

## Grandi Ustionati ma dai farmaci.....a proposito di

Nel mese di aprile di quest'anno la multinazionale farmaceutica Glaxo Wellcome ha messo in allerta i medici. Un suo farmaco antiepilettico, la lamotrigina, in alcuni casi può dar luogo a necrolisi epidermica tossica. La reazione sembra manifestarsi con maggior frequenza nei bambini, con alte dosi e con contemporanea assunzione di acido valproico. La malattia può essere mortale, tanto da indurre la casa farmaceutica a consigliare la sospensione del trattamento al minimo segno di rash cutaneo «anche se questo non compare in relazione con l'assunzione del farmaco». Ma non è solo la lamotrigina a dare questo tipo di reazione, chiamata anche sindrome di Lyell, che si configura come una vera e propria urgenza dermatologica ed è gravata dal 30 per cento di mortalità.

La malattia ha un esordio acuto febbrile, accompagnato da lesioni cutanee bollose ed erosioni della mucosa. Si osservano ampie aree di distacco epidermico, che fanno del malato, a tutti gli effetti, un grande ustionato. La cosiddetta sindrome di Stevens-Johnson è invece una variante meno grave. Ha una prognosi favorevole ma richiede in genere il ricovero in ospedale. Nella diagnosi differenziale di quest'ultima variante va preso in considerazione l'eritema polimorfo, caratterizzato da tipiche lesioni a bersaglio disposte alle estremità e associate a lesioni mucose. Uno studio caso-controllo, chiamato **SCAR** (severe cutaneous adverse reaction study), condotto in alcuni paesi europei per valutare i fattori di rischio delle tre forme di reazione cutanea all'assunzione di farmaci, ha permesso di esaminare 550 casi e 1.720 controlli.

La ricerca ha dimostrato che i profili di rischio per la sindrome di Stevens- Johnson e per la sindrome di Lyell sono largamente sovrapponibili (Roujeau JC et al. Drug etiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. First results from an international case-control study. N Engl J Med 1995; 333: 1600). Per quanto riguarda i farmaci, lo stesso studio conferma un'associazione forte con varie classi terapeutiche (vedi la tabella). Uno dei dati inaspettati è la constatazione di un aumentato rischio in caso di terapia cortisonica protratta.

Per i farmaci di uso cronico, come gli anticonvulsivanti, il maggior rischio, in accordo con l'esperienza clinica, si ha nelle prime settimane di assunzione. Vari cofattori, in gran parte caratterizzati da modificazioni della risposta immune, sono associati alle due sindromi, in particolare l'infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita, una storia di malattie immunocorrelate o di terapia radiante recente.

L'eritema polimorfo, invece, è spesso in relazione con una recente infezione erpetica, mentre sembra trascurabile il ruolo degli altri cofattori. Ciò conferma che sindrome di Stevens-Johnson ed eritema polimorfo sono entità nosografiche distinte. Il principale limite della

ricerca, comune a tutti gli studi osservazionali, è l'impossibilità di escludere che vi sia un fattore sottostante non identificato che possa confondere i dati come, per esempio, un processo infettivo non adeguatamente valutato. Al di là di queste incertezze, però, lo studio SCAR fornisce elementi utili nella pratica clinica, informando sui rischi connessi a farmaci specifici, indicando l'esistenza di sottogruppi a più alto rischio e facilitando la diagnosi differenziale.

<b>Stima dei casi</b>	
* numero di casi per 1 milione di esposti per settimana	
sulfamidici	4,5
aminopenicilline	0,2
chinolonici	0,3
cefalosporine	0,4
fenobarbitale	1,2
carbamazepina	2,5
fenitoina	1,5
acidovalproico	0,7
oxicam	2
allopurinolo	1,5

*A cura del Dott. Antonio Girau*

*Ospedale di Copertino (Le)*