

Giovanni Grassini¹, Giacomo Casale², Francesca Pallavicino³, Alberto Grassini⁴

¹ Medico di Medicina Generale, SIMG, Scuola Piemontese di Medicina Generale, Asti; ² Medico di Medicina Generale, Asti (Attestato di Formazione specifica in Medicina Generale); ³ Alba (III Anno del Corso di Formazione in Medicina Generale); ⁴ Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, Asti

Un sospetto caso di dermatite iatrogena

Di fronte a una lesione cutanea il medico di medicina generale (MMG) deve talvolta considerare la possibile interazione farmacologica tra una molecola di recente commercializzazione e una dermatite. Presentiamo un caso emblematico.

Storia clinica

Maschio di 83 anni, cardiopatia ipertensiva, pregressa emorroidectomia; non ha mai lamentato problemi dermatologici significativi. Nel 1995 primo episodio di fibrillazione atriale (FA) trattato con cardioversione (CVE); nel 2003 recidiva e risposta favorevole alla terapia con propafenone 325 mg x 2/die; nel 2006 recidiva di FA e, dopo un'ulteriore CVE, sostituzione del propafenone con amiodarone. Asintomatico sino al febbraio 2011 quando, a seguito di visita oculistica periodica, fu fatta diagnosi di cornea verticillata da depositi di amiodarone interferenti con il forame pupillare e conseguente limitazione del visus (senza altre alterazioni regmatogene). Il paziente nega altri effetti avversi correlabili all'amiodarone.

Il cardiologo, non riscontrando controindicazioni all'esame obiettivo e all'ECG, sostituì l'amiodarone con il dronedarone 400 mg x 2/die.

Circa 10 giorni dopo l'inizio della terapia con dronedarone, il paziente iniziò a lamentare una dermatite pruriginosa a livello dell'avambraccio sinistro (lesione eritemato-desquamativa in parte essudante, simil-moniliforme). Nonostante la corre-

lazione temporale la lesione si presentava troppo localizzata per un'attribuzione certa alla terapia antiaritmica con dronedarone. Nel sospetto di una micosi, lo specialista dermatologo prescrisse terapia topica con econazolo (senza risultato a distanza di 30 giorni).

Ad un secondo controllo il dermatologo ipotizzò una lesione eczematosa o una *tinea corporis* con eczematizzazione secondaria da farmaco topico. Per evitare una terapia antimicotica sistemica, date le possibili interazioni farmacologiche degli imidazolici e della terbinafina col dronedarone, lo specialista consigliò medicazione con eosina 2% e antimicotici locali.

Al successivo controllo l'eczema in sede di pregressa lesione appariva migliorato ma esteso anche in sedi prima indenni dalla dermatite. Dopo un ulteriore tentativo terapeutico specialistico *ex adjuvantibus* con cortisonici locali e per os, senza alcun significativo miglioramento, la dermatite mostrava lesioni eritemato-squamo-crostose a livello degli arti superiori. Fu possibile documentare la presenza di lesioni più rade e meglio delimitate, circolari e squamocrostose agli arti inferiori; vennero pertanto consigliati accertamenti ematochimici e biopsia delle lesioni cutanee. Gli esami ematici prescritti dal dermatologo risultarono negativi per connettivopatie autoimmuni o altre patologie correlate mentre l'esame istologico orientava verso una dermatite fototossica verosimilmente iatrogena.

Sulla base di questi esami, lo specialista cardiologo sospese il dronedarone e, dati i problemi riscontrati a livello oculare per l'assunzione precedente di amiodarone, impostò terapia antiaritmica con sotalolo 40 mg x 3/die che si è dimostrò efficace. Sospeso il dronedarone le lesioni cutanee lentamente e progressivamente si attenuarono fino a scomparire. Tuttavia, dopo la risoluzione della dermatite vescico-nodulare, il paziente continuò a lamentare una dermatite eritematosa intensamente pruriginosa su pelle particolarmente secca e tipica del paziente anziano in cui la componente ghiandola sebacea progressivamente si riduce. I dermatologi prescissero creme idratanti e cortisoniche, in aggiunta ad anti-staminici orali a dosi piene.

Inizialmente i risultati furono modesti ma il quadro si risolse del tutto a distanza di circa sei mesi dalla sospensione del dronedarone.

Discussione

Terapia per il mantenimento del ritmo

I farmaci per il controllo del ritmo cardiaco attualmente sul mercato (antiaritmici di classe Ia, Ic e III) hanno un'efficacia variabile e possibili effetti collaterali con conseguenti limitazioni di sicurezza. L'*amiodarone* è considerato il farmaco con la maggior efficacia nel mantenimento del ritmo sinusale. Tra i suoi possibili effetti avversi molto frequente è la cheratopatia da accumulo di

inclusioni lisosomali e depositi corneali, la cosiddetta *cornea verticillata*, che colpisce la quasi totalità dei pazienti in trattamento, nella maggioranza dei casi in forma asintomatica.

Il *dronedaron* (Multaq, Sanofi Aventis) è un derivato dell'amiodarone, immesso nel 2011 sul mercato farmaceutico italiano, approvato dalla FDA per ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti con FA o flutter atriale. L'alterazione della struttura chimica del dronedarone è stata introdotta per accorciare l'emivita, diminuire la lipofilia e minimizzare la tossicità non cardiovascolare rispetto all'amiodarone. Dai risultati di diversi trial clinici, si evince che il dronedarone è efficace nel ridurre l'incidenza di ricorrenze di FA, sebbene in misura inferiore rispetto all'amiodarone. Le reazioni avverse più frequentemente osservate sono diarrea, nausea e vomito, stanchezza e astenia. Sono state anche segnalate, seppur con frequenza minore, reazioni a livello della cute e del sottocutaneo, in particolare rash cutanei (generalizzato, maculare, maculopapulare); meno comuni sono stati eritemi, eczema, fotosensibilizzazione e dermatiti allergiche.

Reazioni fototossiche indotte da farmaci

Farmaci per via orale e topica possono scatenare reazioni di fotosensibilizzazione

cutanea qualora la pelle venga esposta a radiazioni ultraviolette. Fotoallergia e fototossicità possono verificarsi in pazienti sensibili nel caso le radiazioni ultraviolette interagiscano con sostanze chimiche presenti in sufficiente quantità nella cute. La fotosensibilizzazione farmaco-indotta costituisce una parte delle eruzioni cutanee iatrogene sebbene l'incidenza attuale non sia nota.

Le reazioni di fotosensibilizzazione possono essere suddivise in fotoallergia e fototossicità. Sebbene molti farmaci, in particolare antibiotici e antimalarici, possono provocare entrambe le forme, tra le eziologie esistono non poche differenze (Tabb. I-III). Le reazioni fotoallergiche sono immunologicamente mediate, richiedono una precedente sensibilizzazione e clinicamente hanno l'aspetto di dermatiti allergiche da contatto; le reazioni fototossiche, invece, non richiedono una precedente sensibilizzazione e, all'esame obiettivo, mimano un'esagerata esposizione solare e si risolvono in un periodo temporale molto minore delle forme fotoallergiche.

Tre passaggi sono necessari per il verificarsi di una reazione fototossica: il farmaco o una sua parte attiva deve raggiungere le cellule cutanee, una luce di appropriata lunghezza d'onda deve penetrare la pelle, l'energia deve essere assorbita.

Clinicamente, le reazioni fototossiche

Box 1

Caratteristiche delle reazioni fototossiche farmaco-indotte:

- più comuni rispetto alle reazioni fotoallergiche
- richiedono una maggiore esposizione alla sostanza
- dose-dipendenti
- si verificano minuti/ore dopo l'esposizione al sole
- non richiedono precedente sensibilizzazione
- clinicamente mimano un'esagerata esposizione al sole
- si risolvono in tempo più brevi delle forme foto allergiche (se non complicate entro 48-72 ore)
- insorgono nella sede di contatto e si ripetono ad ogni esposizione
- all'esame istologico, si osservano necrosi cutanea e edema del derma
- non sono immunologicamente mediate
- non sono necessariamente provocate da cross-reazione tra farmaci

somigliano alla risposta della pelle a un'esagerata esposizione solare, dopo minuti o ore compare edema ed eritema; questi sintomi possono evolvere sfavorevolmente con vescicolazione e desquamazione. Molti pazienti lamentano dolore e senso di bruciore. Anche l'iperpigmentazione cutanea è piuttosto comune, può risultare da un'eccessiva proliferazione e migrazione di

TABELLA I.

Reazioni da fotosensibilizzazione cutanea.

| | | | |
|--------------------------------|-----------------------------|--|--|
| Fotosensibilità cutanea | 1) Fotodermatite idiopatica | 1) Dermatite polimorfa solare | |
| | | 2) Orticaria solare | |
| | | 3) Dermatite attinica cronica | |
| | 2) Fotodermatite esogena | 1) Fototossica | È una forma molto più frequente di quella fotoallergica; può manifestarsi in ogni persona che abbia assunto una dose sufficiente di farmaci e di radiazioni luminose |
| | | 2) Fotoallergica | Necessita di una precedente sensibilizzazione (tipo 4° msec. Gell e Coombs; si manifesta esclusivamente in soggetti predisposti (atopici). Il farmaco (od anche solo una parte della molecola) viene coniugato sotto l'azione della luce con una proteina che funge da vettore per formare un nuovo antigene che, a livello delle cellule del Langherhans, attiva i linfociti T che, in presenza di una nuova esposizione all'antigene, liberano citochine ed innescano una reazione infiammatoria |
| | 3) Fotodermatite endogena | Si associa ad alterazioni endogene metaboliche come la pellagra (carenza di vitamine del gruppo C ed in particolare niacina e/o triptofano) oppure le porfirie | |

TABELLA II.
Diagnosi differenziale DIC/DAC.

| | Dermatite allergica | Dermatite irritativa |
|------------------------------------|--|--|
| Predisposizione | Sì (prevalentemente soggetto atopico) | No |
| Incidenza statistica | Bassa | Alta |
| Dose dipendente | No | Sì |
| Dose attiva per indurre la lesione | Minima | Significativa |
| Sintomi | È necessaria una esposizione precedente per la sensibilizzazione (spesso misconosciuta e documentabile con una attenta anamnesi) | Già alla prima esposizione |
| Tempo di insorgenza | Minuti/Ore | Ore/Giorni |
| Tempo di guarigione | Lento (anche con la sospensione della esposizione) | Rapido (con la sospensione dell'esposizione) |
| Manifestazioni cliniche | Inizialmente locali poi, con il progredire degli episodi, anche sistemica | Sempre localizzata alla superficie di contatto |
| Pigmentazioni cutanee | Occasionali | Frequenti |

TABELLA III.
Fotosensibilità.

| | Fotoallergia | Fototossicità | Spettro d'azione (UV = ultravioletti) | Meccanismo d'azione | |
|------------------------------------|--------------|---------------|---------------------------------------|---------------------|--------|
| | | | | ORALE | TOPICO |
| Amantadina | Sì | | UVA | Sì | |
| Aciclovir | Sì | | UVA | Sì | Sì |
| Benzocaina | | Sì | UVA | | Sì |
| Benzoil Perossido | | Sì | UVB | | Sì |
| Celecoxib | Sì | | UVA | Sì | |
| Chinidina | Sì | Sì | UVA | Sì | |
| Chinino | Sì | Sì | UVA | Sì | |
| Ciprofloxacina | | Sì | UVA | Sì | |
| Coal Tar | | Sì | UVA | | Sì |
| Dibucaina | Sì | | UVA | | Sì |
| Fenotiazine (ad es. Clorpromazina) | Sì | | | | |
| Idroclorochina | Sì | Sì | UVB | Sì | |
| Idroclorotiazide | Sì | Sì | UVA | Sì | |
| Idrocortisone | Sì | Sì | UVA | | Sì |
| Ketoprofene | Sì | Sì | UVA | Sì | Sì |
| Levofloxacina | | Sì | UVA | Sì | |
| Lomefloxacina | | Sì | UVA/UVB | Sì | |
| Naprossene | | Sì | UVA | Sì | |
| Piroxicam | Sì | | | | |
| Porfirine | | Sì | UVB +Visibile | | Sì |
| Ranitidina | Sì | | UVA | Sì | |
| Salicilati | Sì | Sì (solo UVA) | UVA + UVB | | Sì |
| Solfoniluree | Sì | Sì | UVA | Sì | |
| Tetraciclina | | Sì | UVA | Sì | |
| Tretionina | | Sì | UVA/UVB | | Sì |

FIGURA 1.

Arto superiore nella fase iniziale della dermatite.



FIGURA 2.

Arto inferiore nella fase terminale ripartiva delle lesioni, dopo circa 3 mesi dall'insorgenza dei primi sintomi.



melanociti come nel caso dello psoralene oppure per il deposito del farmaco a livello della cute (ad es. amiodarone, clorpromazina, desipramina e argento).

Il sospetto di fotoallergia o fototossicità farmaco-indotta può generalmente essere fatta combinando una storia di utilizzo di farmaci fotosensibilizzanti con una

eruzione cutanea insorta dopo esposizione solare. Dal momento che alcuni farmaci possono indurre sia fotoallergia che fototossicità, spesso si rende necessario ricorrere al fotopatch test per distinguere fra le due forme. Anche la biopsia cutanea può contribuire alla conferma della diagnosi.

Conclusioni

Nel caso clinico giunto alla nostra osservazione la terapia con dronedarone si era dimostrata sicuramente efficace nel controllo del ritmo cardiaco.

La breve emivita del farmaco (30 ore, dichiarate in bibliografia) non sembrerebbe correlare con la lunga durata della manifestazione cutanea, più verosimile per altre molecole della stessa classe farmacologica a più lunga emivita come l'amiodarone (emivita tra i 20 e i 100 giorni).

La lunga persistenza della sintomatologia cutanea potrebbe essere correlata ad una alterata funzione del sistema microsomiale epatico che metabolizza il dronedarone (CYP3A4) anche se non abbiamo i mezzi per documentarlo.

La dermatite del nostro paziente, nell'ipotesi in cui si tratti di reazione di fotosensibilizzazione, è classificabile come fototossicità dal momento che per manifestarsi non ha richiesto una precedente sensibilizzazione ed, all'esame istopatologico, a livello epidermico è stata osservata necrosi e non la spongiosi tipica delle reazioni fotoallergiche. La nostra ipotesi è suffragata anche dal fatto che gli antiaritmici sono classificati fra i farmaci potenzialmente fototossici. Non è da escludere che il dronedarone, per scatenare la manifestazione cutanea, abbia cross-reagito con uno degli altri farmaci assunti dal paziente e questa particolarità potrebbe anche essere una delle cause che ha indotto il lungo periodo per la *restitutio ad integrum* delle lesioni dermatologiche.

La diagnosi dell'evento osservato sembrerebbe suffragata dalla coincidenza temporale nell'insorgenza e dalla lenta guarigione in seguito alla sospensione del farmaco. In questo caso, la lunga emivita del dronedarone (anche se minore di quella dell'amiodarone) potrebbe aver influito sui tempi di recupero.

Nel rispetto della Legge, è stata compilata e inviata la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/modalità-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>).

Ricordando che non è corretto sul piano deontologico né etico fare una nuova prova di somministrazione per vedere se la dermatite si ripete, e che non abbiamo mezzi diagnostici sofisticati a nostra disposizione, non possiamo fare altro che trarre alcune considerazioni di tipo puramente osservazionale:

1. non è possibile escludere che il farmaco possa aver agito da solo oppure in associazione con altre molecole innescando la dermatite ma resta il fatto che le lesioni si sono risolte con la sospensione del dronedarone in circa 3 settimane;
2. la biopsia cutanea evidenzia aspetti istologici tipici delle forme fototossiche (questo però non concorda con il lungo processo riparativo delle lesioni);
3. la persistenza, per alcuni mesi dopo

- la sospensione, di una dermatite con caratteristiche differenti è suggestiva (ma non è stato possibile dimostrarlo) per una polisensibilizzazione in un soggetto atopico in cui il dronedarone sia stato solo uno degli agenti patogeni o scatenanti la reazione;
4. la persistenza di una dermatite, per giunta solo agli arti superiori, anche nei mesi in cui viene meno l'esposizione solare (o per lo meno la cute risulta coperta dagli indumenti), induce qualche dubbio sulla diagnosi del dermatologo che aveva individuato una componente fototossica che, a nostro parere, può aver agito solo come meccanismo coadiuvante ed eventualmente innescante;
 5. non riteniamo la diagnosi conclusiva. Resta il fatto che il paziente è attualmente asintomatico ma permane tuttora sotto sorveglianza (sia da parte del MMG che dello specialista) per tentare di dirimere la/le cause alla base della sua patologia dermatologica.

Bibliografia di riferimento

- Stein KR, Scheinfeld NS. *Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions*. Expert Opin Drug Saf 2007;6:431-43.
- Druker AM, Rosen CF. *Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention*. Drug Saf 2011;34:821-37.
- Lugovic L, Situm M, Ozanic-Bulic S, et al. *Phototoxic and photoallergic skin reactions*. Coll Antropol 2007;31(Suppl 1):63-7.
- Dubakiene R, Kupriene M. *Scientific problems of photosensitivity*. Medicina (Kaunas) 2006;42:619-24.
- Kaplan LJ, Cappaert WE. *Amiodarone keratopathy. Correlation to dosage and duration*. Arch Ophthalmol 1982;100:601-2.
- Dolan BJ, Flach AJ, Peterson JS. *Amiodarone keratopathy and lens opacities*. J Am Optom Assoc 1985;56:468-70.
- Baroletti S, Catella J, Ehle M, et al. *Dronedarone: a review of characteristics and clinical data*. Crit Pathw Cardiol 2010; 9:94-101.
- Product information. Multaq (dronedarone), Bridgewater, NJ, Sanofi-Aventis 2009.
- Ingram DV, Jaggarao NS, Chamberlain DA. *Ocular changes resulting from therapy with amiodarone*. Br J Ophthalmol 1982;66:676-9.