



## *I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2010*

**Data di pubblicazione:**  
**Luglio 2011**

### **Ciprofloxacina e Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP)**

#### **Introduzione**

La Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP) è una patologia spesso associata alla somministrazione di farmaci. Le manifestazioni insorgono entro breve tempo dall'assunzione del farmaco responsabile (da alcune ore a pochi giorni, con variabilità che dipende anche dal tipo di farmaco somministrato) e comprendono: esantema associato a pustole non follicolari e diffuso in tutto l'ambito cutaneo con maggiore intensità nelle aree di piega e sensazione di bruciore diffuso. Nella maggior parte dei pazienti si manifesta anche con febbre superiore ai 38 °C ed in taluni casi possono evidenziarsi alterazioni di alcuni parametri di laboratorio, quali leucocitosi, neutrofilia, eosinofilia, ipocalcemia ed ipoalbuminemia. La regressione spontanea dell'eruzione e la risoluzione sono abbastanza rapide: in meno di due settimane dall'esordio le lesioni cutanee generalmente recedono. Questa rappresenta una caratteristica importante che contribuisce a differenziare l'eruzione pustolosa dalla psoriasi pustolosa. I farmaci rappresentano la causa principale di AGEP: nel 90% dei casi riportati in letteratura la reazione è stata attribuita a beta-lattamici, macrolidi, cloroquina e terbinafina; altre classi di farmaci sono ritenute responsabili, tra cui gli antiepilettici, il paracetamolo, gli antiinfiammatori non steroidei oxicami e alcuni bloccanti dei canali del calcio<sup>1</sup>. Alcune casistiche dimostrano la possibilità di un potenziale ruolo in tale patologia anche dei fluorochinoloni.

#### **I dati della segnalazione**

Al 31/12/2010, nella banca dati della segnalazione italiana erano presenti 4 segnalazioni di AGEP legate all'utilizzo di ciprofloxacina.

La tabella seguente riassume le principali caratteristiche di queste reazioni:

N	Sesso, età	Farmaci sospetti	Farmaci concomitanti	Latenza ADR	Gravità	Note
1	M, 78	paracetamolo, ciprofloxacina, ceftriaxone	teicoplanina, fluconazolo	2 gg	grave	-----
2	F, 60	ciprofloxacina	ketoprofene (solo 1 cpr)	5 gg	grave	anamnesi di dermatite allergica
N	Sesso, età	Farmaci sospetti	Farmaci concomitanti	Latenza ADR	Gravità	Note
3	F, 73	ciprofloxacina	nessuno	2 gg	grave	-----
4	F, 59	ciprofloxacina	beclometasone, allopurinolo, furosemide, enalapril, salbutamolo + ipatropio bromuro, acetilcisteina, claritromicina, desclorfeniramina	1 gg	grave	pregressa allergia a chinolonici

La valutazione delle segnalazioni riportate è complicata da vari fattori confondenti, quale l'uso di altri farmaci concomitanti. In un caso, la riesposizione al chinolonico spiega la breve latenza dell'evento.

Relativamente agli altri fluorochinoloni, sono presenti 3 segnalazioni di AGEF da ofloxacina, norfloxacina e levofloxacina.

### **Altre fonti di informazioni**

La reazione avversa non è descritta in scheda tecnica, ma in letteratura è stato pubblicato qualche case-report. È stato descritto ad esempio un caso<sup>2</sup> di esantema pustoloso generalizzato indotto da ciprofloxacina in una donna di 80 anni, la cui diagnosi è stata confermata dall'esito positivo del patch test. Un altro case-report<sup>3</sup> si riferisce ad un uomo di 82 anni che aveva assunto ciprofloxacina per 5 giorni per l'infezione di una ferita alla mano. A causa di una nuova infezione, la ciprofloxacina veniva risomministrata dopo 3 settimane ed al secondo giorno del secondo ciclo di terapia si sviluppava l'AGEF. Da un'analisi retrospettiva su 12 casi di AGEF osservati in un dipartimento di dermatologia<sup>4</sup>, uno verificatosi in una donna di 20 anni è stato attribuito a ciprofloxacina. Dallo studio caso-controllo EuroSCAR<sup>5</sup>, condotto per valutare il rischio di diversi farmaci di causare gravi reazioni cutanee, è emerso che i chinoloni erano tra quelli maggiormente correlati ad AGEF.

### **Perché accade**

La patogenesi dell'AGEF non è stata ben compresa e potrebbe derivare da una combinazione di diversi meccanismi. Studi recenti hanno ipotizzato una possibile correlazione tra l'insorgenza di AGEF e la produzione, farmaco-indotta, di specifiche cellule T (CD4+ e CD8+) e interleukina (IL)-8/CXCL8: l'attivazione di neutrofili che ne consegue sarebbe quindi responsabile della citotossicità e della reazione cutanea di tipo

infiammatorio. Il coinvolgimento di cellule T nella patogenesi dell'AGEP è supportato anche dai risultati ottenuti dai test condotti in vitro sui farmaci ritenuti responsabili dell'insorgenza di tale reazione cutanea grave<sup>6</sup>.

Sebbene i chinoloni inducano soprattutto reazioni avverse di ipersensibilità ad insorgenza immediata (es. orticaria, angioedema, anafilassi), sono state osservate anche reazioni di ipersensibilità ritardate, in particolare varie forme di esantema, che si suppone siano mediate dall'intervento delle cellule T2.

### **Come comportarsi**

L' AGEP è nella maggior parte dei casi una patologia a prognosi favorevole. La sospensione del farmaco che si ritiene responsabile di insorgenza delle manifestazioni cutanee è il primo intervento da attuare. Inoltre, va ricordata l'importanza di una diagnosi corretta (il patch test dovrebbe essere usato per confermare la diagnosi): in letteratura sono state descritte numerose reazioni cutanee a farmaci simili all'AGEP, pertanto risulta fondamentale un approccio iniziale di diagnosi differenziale che si ponga come obiettivo quello di escludere eventuali altre patologie, prima fra tutte la psoriasi pustolosa.

### **Per saperne di più**

1. Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9(4):322-8
2. Hausermann P, et al. Ciprofloxacin-induced acute generalized exanthematous pustulosis mimicking bullous drug eruption confirmed by a positive patch test. *Dermatology.* 2005; 211:277-80.
3. Green C, Lakshmipathi T. Toxic pustuloderma related to ciprofloxacin therapy (abstract). *Eur J Dermatol* 1993; 3:505.
4. Guevara-Gutierrez E, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: report of 12 cases and literature review. *International Journal of Dermatology* 2009;48:253–8.
5. Sidoroff A, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): results of a multinational case–control study (EuroSCAR). *British Journal of Dermatology* 2007;157:989–996.
6. Schmid S., et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Role of Cytotoxic T Cells in Pustule Formation. *Am J Pathol.* 2002; 161(6):2079–86