



I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2010

*Data di pubblicazione:
Luglio 2011*

FANS 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, chinoloni, 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 calcio¹.

I dati della segnalazione

Al 31/12/2010 nella banca dati della segnalazione italiana sono presenti 12 casi di insorgenza di AGEP associata a farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Il dettaglio delle segnalazioni è riportato nella tabella sottostante.

Anno	Principio attivo (via di somm.)	Fonte	Grave	Farmaci concomitanti	Insorgenza (gg.)	Esito
2002	Diclofenac (i.m.)	dermatologo	si	Si*	2	non ancora guarito
2002	Nimesulide (os)	dermatologo	si	No	1	risoluzione
2004	Ac. acetilsalicilico (os)	dermatologo	si	Si*	6	risoluzione
2004	Naproxene (os)	dermatologo	si	Si*	1	non ancora guarito
2004	Nimesulide (os)	dermatologo	si	Si*	3	non ancora guarito
2005	Nimesulide (os)	dermatologo	si	Si*	5	nd
Anno	Principio attivo (via di somm.)	Fonte	Grave	Farmaci concomitanti	Insorgenza (gg.)	Esito
2008	Ac. acetilsalicilico (os)	farmacista osp	no	No	14	nd
2008	Ketoprofene (os)	dermatologo	si	No	2	risoluzione
2008	Nimesulide (os)	dermatologo	no	Si*	1	miglioramento
2008	Ibuprofene (os)	dermatologo	si	no	1	miglioramento
2010	Ibuprofene (os)	dermatologo	si	No	2	nd
2010	Ketoprofene (os)	dermatologo	si	Si*	14	Miglioramento

* Tra cui principi attivi per i quali è stata riportata l'associazione con l'AGEP

Altre fonti di informazioni

Nella scheda tecnica delle specialità contenenti i FANS segnalati e nella banca dati di Micromedex non viene riportata l'AGEP tra le reazioni a carico del sistema cutaneo.

Al contrario, in letteratura sono stati pubblicati numerosi case report in cui si ipotizza una relazione tra l'assunzione di FANS e l'insorgenza della patologia cutanea: la prima segnalazione risale al 2004 e descrive la comparsa di sintomi tipici della reazione in questione in seguito ad assunzione di ibuprofene; un altro caso associato ad ibuprofene è stato pubblicato nel 2009. Altri FANS associati ad insorgenza di AGEP sono: celecoxib, valdecoxib, etoricoxib, nimesulide, naprossene e bufexamac. Recentemente, in seguito ad una revisione scientifica che ha identificato un elevato rischio di gravi reazioni allergiche da contatto, il Comitato dei medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato che le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali contenenti bufexamac siano revocate. Dai risultati dello studio multicentrico caso-controllo EuroSCAR² è emerso un rischio significativo associato all'assunzione di oxicami (OR: 8.4; CI: 1.7-42), mentre non si sono evidenziate associazioni con gli altri farmaci antinfiammatori.

Nella banca dati mondiale sono presenti solo 15 report di AGEP associata a FANS.

Perché accade

La patogenesi dell'AGEP 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 AGEP 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 grave³.

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. Sidoroff A, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007 157, 989-96
3. Schmid S, et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Role of Cytotoxic T Cells in Pustule Formation. *Am J Pathol.* 2002; 161(6):2079-86