



Aspetti internistici Reazioni Avverse a Farmaci (ADR)

Dott. Andrea Zancanaro

U.O.C. Medicina Interna

Ambulatorio Allergologia e Immunologia Clinica

Ospedale dell'Angelo - Mestre

Manifestazioni cliniche ADR



- Molto eterogenee
- Mimano processi infettivi o autoimmuni
- Prevalentemente cutanee, ma possono essere misconosciute se interessano organi interni

ADR e Medicina Interna



- Competenze multidisciplinari
- Continua immissione di nuove molecole appartenente a classi note o del tutto nuove
- Assistenza a soggetto con pluripatologie, con terapie composite

ADR da ipersensibilità: localizzate



Cute

- Orticaria angioedema
- Esantemi maculo-papulari
- Fotoallergia
- Vasculite
- Eritema fisso
- Eritema multiforme
- Dermatite esfoliativa
- Eritrodermia
- Sindrome S-J
- Necrolisi epidermica tossica
- Dermatite da contatto

Fegato

- Epatite (colestatica e non)

Rene

- Glomerulonefrite
- Nefrite interstiziale

Polmone

- Polmonite interstiziale
- Alveolite estrinseca
- Fibrosi

Cuore

- Miocardite
- Pericardite

Sangue

- Eosinofilia
- Anemia aplastica
- Anemia emolitica
- Leucopenia
- trombocitopenia

ADR da ipersensibilità sistemiche

Anafilassi

Vasculiti

Malattia da siero

Malattie autoimmuni

febbre



Tempo di comparsa



Shock anafilattico

Orticaria/angioedema/asma bronchiale/febbre

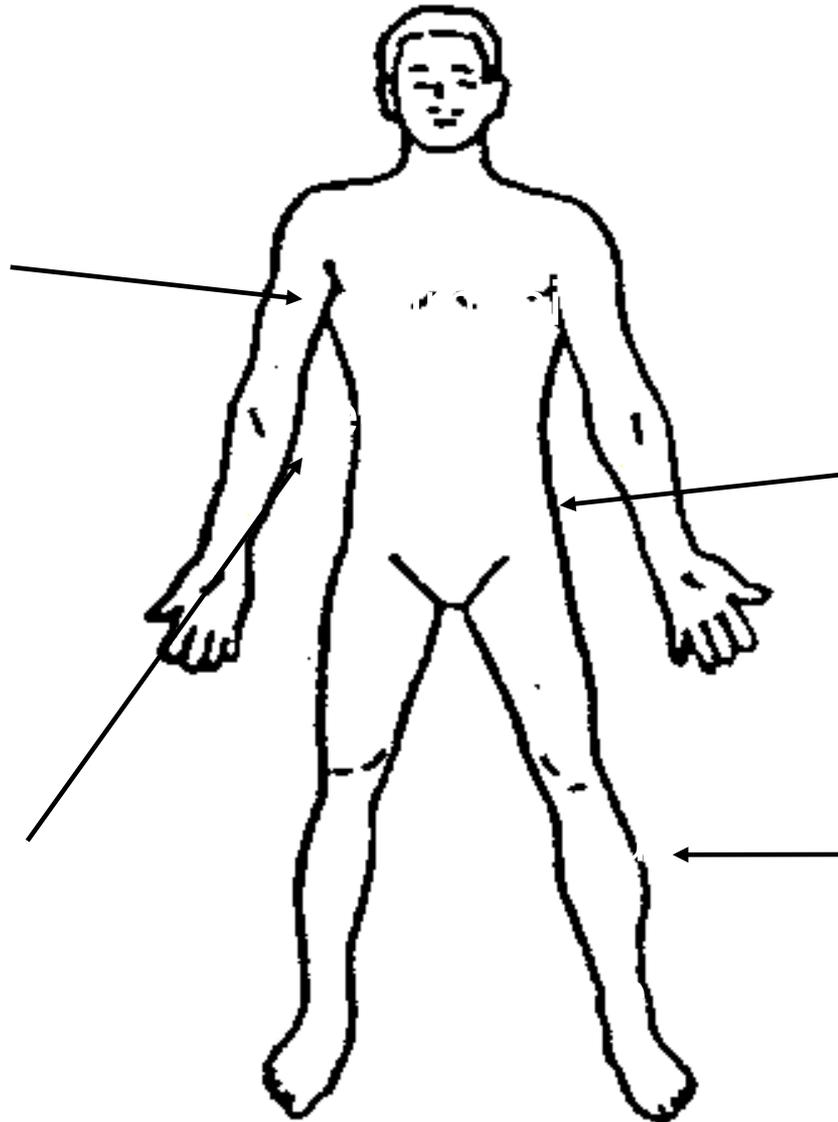
Esantema, porpora vascolare, pneumopatie agranulocitose, trombocitopenia, malattia da siero, angioite allergica

Malattie di organo, dermatiti

Eosinofilie d'organo

Sulfamidici
Nitrofurantoina
Penicillina
Methotrexate
Azatioprina
Bleomicina
Naprossene
Atitubercolari
Clorpropamide.
tolbutamide

Fenotiazine
Carbamazepina
Sulfaniluree
Allopurinolo
ASA



Penicilline
Sulfamidici
amfotericina B
Cimetidina
FANS
Allopurinolo
Fenitoina
fenilbutazone

Penicilline
Antimicotici
Antiblastici
ACE-i
Anticoagulanti
allopurinolo

Eosinofilie da farmaci



- Generalmente regrediscono alla sospensione
- Spesso difficile individuare il responsabile
- Incidenza 0,1% (aureotiomalato 20-50%)
- Si sviluppano dopo settimane o mesi
- Spesso associate a febbre, linfoadenopatia, splenomegalia, disturbi d'organo
- Predispongono lo stato di "Acetilatore lento"

Eosinofilie da farmaci



- Cefalosporine, eritromicina, INI, kanamicina, acido nalidixico, penicillina, nitrofurantoina, rifampicina, streptomina, sulfonamidi, tetracicline, antimicotici
- Fenitoina
- Fenindione, clorindione
- FANS
- antiproliferativi
- Ipoglicemizzanti orali
- Potassio ioduro
- MdC
- abiciximab

DRESS - DiHS

- Grave condizione; inizia con esantema maculopapulare e coinvolge organi interni
- Tipico edema/eritema centrofacciale; febbre, malessere, linfadenopatia per la maggior parte presenti.
- Eosinofilia, leucocitosi con linfociti atipici; saltuaria agranulocitosi e anemia
- Epatite con aumento enzimi epatici (valori doppi il normale in almeno due giorni differenti) è più comune.
- Meno spesso nefrite, polmonite, coliti, pancreatite o artrite
- L'esantema inizia relativamente tardi dopo la prima dose di farmaco (2-12 settimane); di solito durante la prima somministrazione continuativa del farmaco responsabile
- Mortalità variabile, di solito correlata ad insufficienza epatica, risulta 2%
- Decorso prolungato e riacutizzazioni, anche dopo la sospensione, sono comuni; ciò è stato attribuito a riattivazione di herpes virus (HHV 6/7, EBV, CMV).
- Farmaci ad elevato rischio includono antiepilettici (e.g. carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital) minociclina, allopurinolo, dapsone



DRESS

(Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

- Ipereosinofilia, rash maculopapulare, febbre, artromialgie, coinvolgimento multiviscerale (fegato, polmoni, cuore, rene), linfocitosi atipica
- Sulfamidici, Ca-antagonisti, beta bloccanti, allopurinolo, ranitidina, talidomide, nevirapina, sulfasalazina, fenobarbital, carbamazepina, valproato, lamotrigina, sali d'oro, captopril, ciclosporina, minociclina





Sindrome Samter Widal

Triade:

- Asma bronchiale
- Poliposi nasale
- Intolleranza all'aspirina e ai FANS (insorge 30' – 3 h dopo l'assunzione)
...eosinofilia ematica.

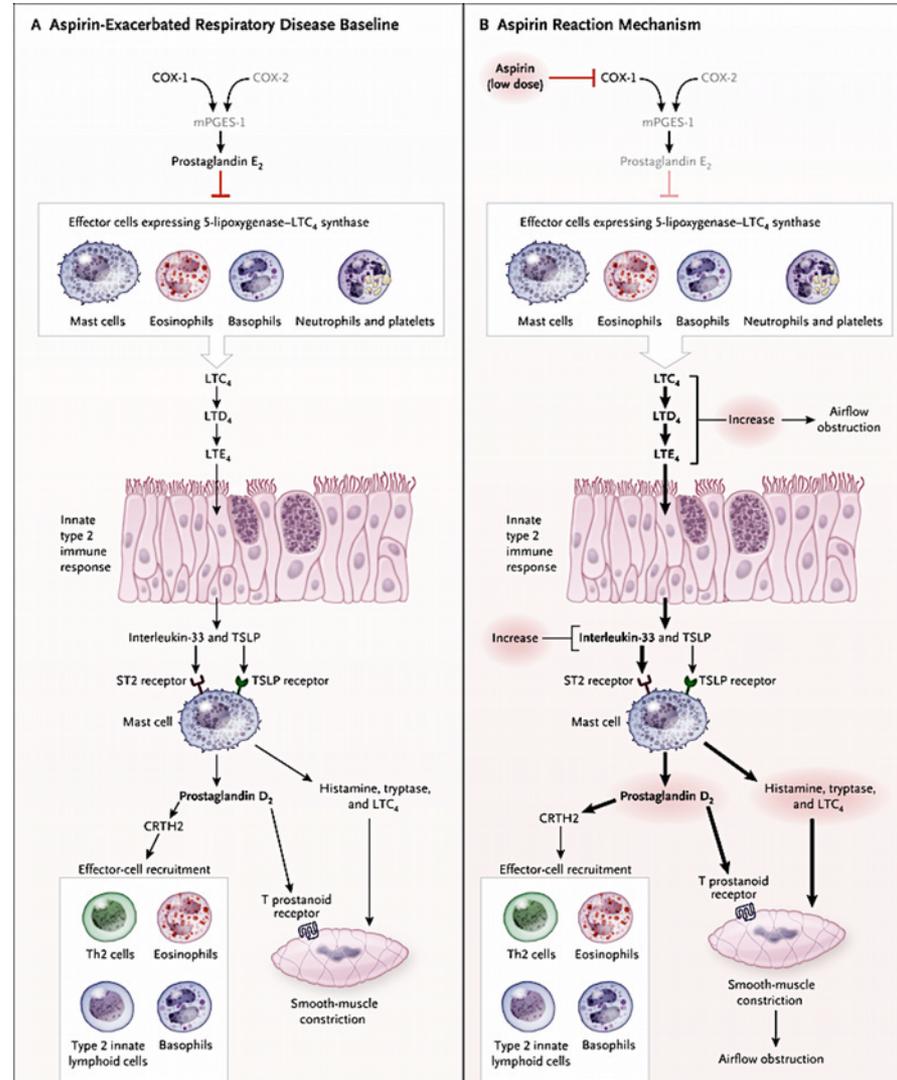




Sindrome Samter Widal

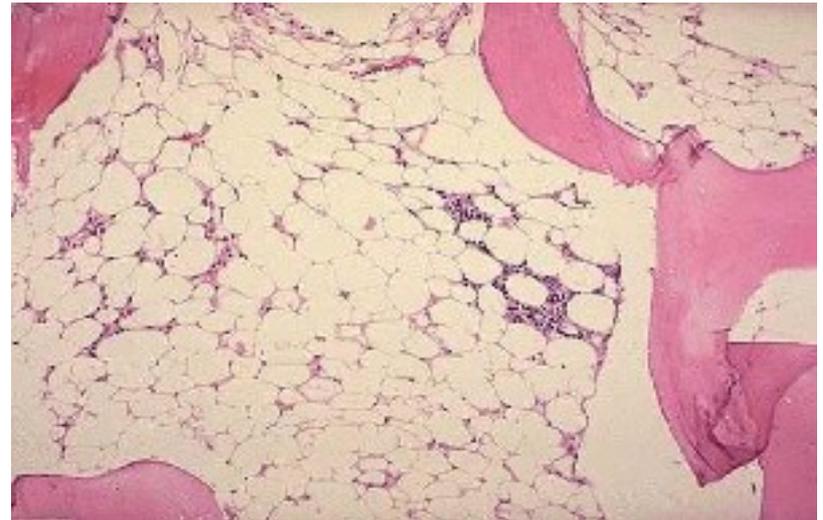
AERD/N-ERD

- Circa il 10-20% degli adulti con asma
- Circa il 30% dei pazienti con asma + polipi nasali
- La prevalenza aumenta con la gravità dei sintomi (14.9% di pazienti con asma grave, 24% degli asmatici ricoverati in Terapia Intensiva)
- Insorge improvvisamente nell'adulto 20 – 50 anni
- circa il 75% sviluppa sintomi respiratori lievi/moderati con ingestione di alcol



Anemia aplastica da farmaci

- Poco frequente, picchi prima dei 30 e dopo i 60 anni
- Alfa metil-dopa, cefalotina, indometacina
- IgG anti:
 - eritroblasti,
 - eritropietina,
 - CFU-E
- Linfociti T anti:
 - eritroblasti





Anemia emolitica da farmaci

Meccanismo	Farmaci	Dose/durata prima dell'emolisi	Clinica emolisi	Sierologia (Coombs)
Autoimmune	Metildopa, Levodopa Acido mefenamico	Standard per 3-6 mesi	Graduale ingravescente	+ IgG
Aptene alta affinità	Penicillin Cefalosporine Tetracicline Tolbutamide	Elevate per giorni o settimane	Extravascolare subacuta per 7-10 giorni; grave se continua esposizione	+ IgG e frazioni complemento
Aptene bassa affinità	Chinidina	Basse o normali per alcuni giorni	Acuto, intravascolare	+ frazioni complemento, talora IgG o IgM
Adsorbimento proteine non immunologico	Cefalosporine	Elevato per settimane	Non rilevante	+ IgG, frazioni complemento, altre proteine

Neutropenie immuni da farmaci

- Dopo esposizione ripetuta ed intermittente
- Da Ac anti-neutrofili (opsonizzazione), da Ic o da “spettatore innocente”
- Lisi diretta, agglutinazione, sequestro splenico
- Aminopirina, cefalotina, cloralio idrato, CAF, clorpromazina, clorpropamide, fenacetina, fenilbutazone, fenitoina, fenotiazine, ibuprofen, metildopa, metimazolo, penicillina, prometazina, propanololo, propiltiouracile, salacilazosulfapiridina, sulfametossipiridazina, sulfapiridina, vancomicina



Piastrinopenia immune da farmaci



- Meccanismo autoimmune (può autoperpetrarsi dopo la sospensione):
 - alfa metildopa, valproato, chinidina, procainamide, paracetamolo
- Farmaco indotte
 - Decorso variabile, con ricadute
 - Generalmente documentata precedente esposizione
 - Non coinvolte serie rossa e bianca
 - Megacariociti normali o aumentati
 - Diminuita sopravvivenza piastrinica
 - Ac anti-complesso farmaco-piastrina (o PF4-piastrina) o Ic farmaco-proteina plasmatica (VW)-anticorpo

Piastrinopenia immune da farmaci



- Antibiotici:

- penicillina sodica, ampicillina, carbenicillina, meticillina; cefalexina, cefalotina, cefamandolo, moxalactam; streptomina, gentamicina; rifampicina; novobiocina, trimetoprim, sulfaalazina

- FANS:

- indometacina, ASA, noramidopirina, paracetamolo, fenilbutazone, piroxicam, ibuprofene, diclofenac

- Cloroquina, idrossicloroquina

- Cardiovascolari:

- chinidina, digitale, amiodarone, digossina, digitossina, metildopa, diltiazem, captopril, oxprenololo, procainamide

Piastrinopenia immune da farmaci



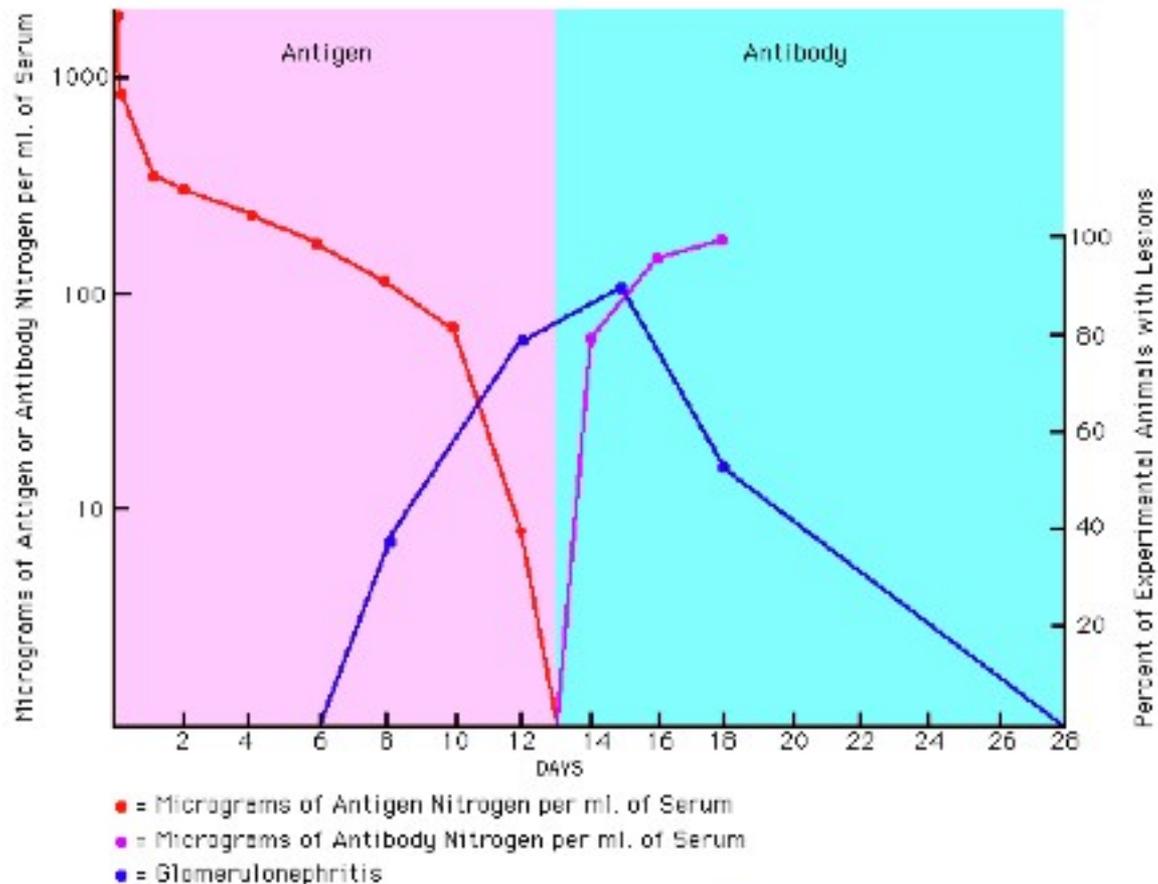
- Diuretici:
 - furosemide, clortalidone, clorotiazide, spironolattone
- Antidiabetici orali:
 - clorpropamide, glibenclamide, tolbutamide
- Neurologici:
 - carbamazepina, clorpromazina, diazepam, fenitoina, valproato, allil-isopropil-carbamide
- Cimetidina, ranitidina, eparina, ticlopidina, sali d'oro, abciximab
- Eroina

Nefropatie immunologiche da farmaci

- Frequenza relativamente elevata
- Ic dal circolo generale o in situ, Ac anti-membrana basale
 - Malattia da siero
 - GNF membranosa
 - GNF rapidamente progressiva
 - Nefriti tubulo-interstiziali acute e croniche



Nefropatia da malattia da siero



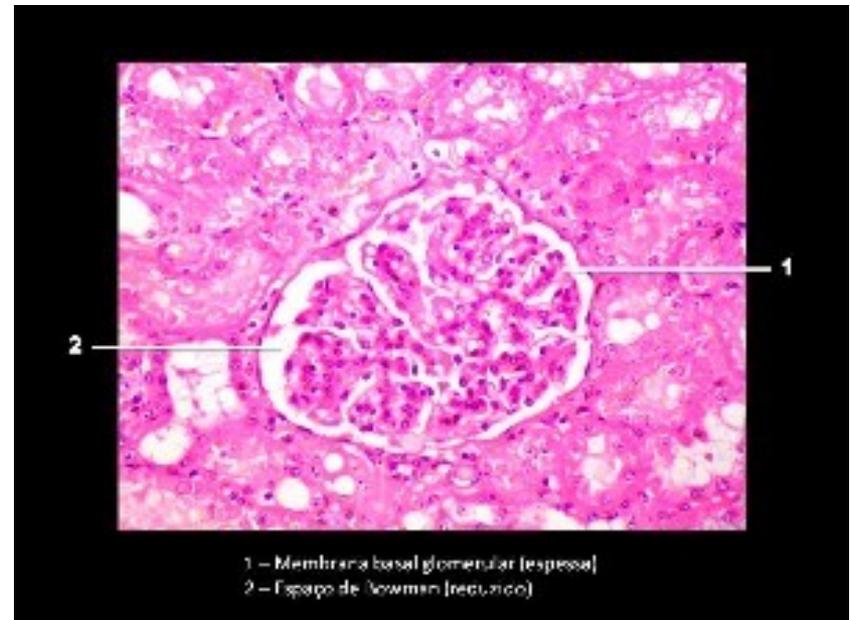
From Gernath, E.G., J. Exp. Med. 93:272, 1953

©1995 Robert C. Mellors CUMC MD/PhD



GNF membranosa da farmaci

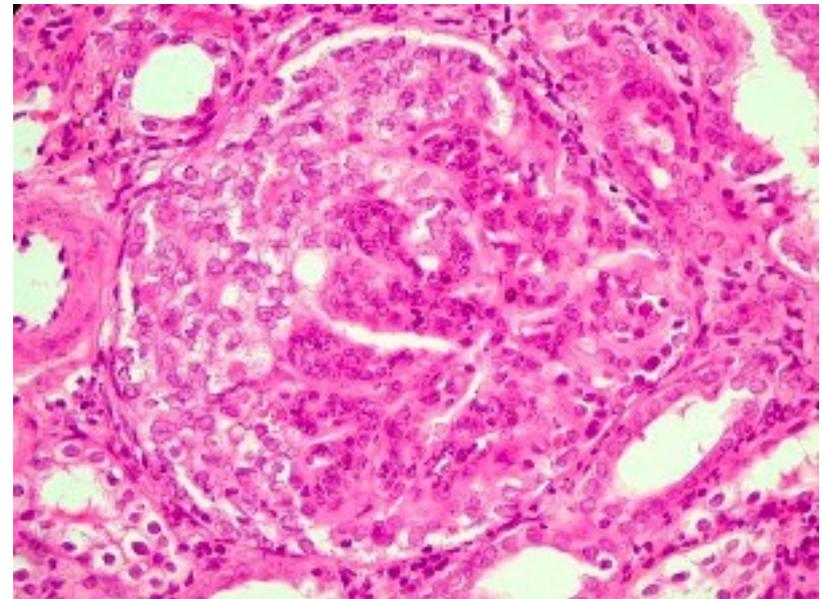
- Deposizione materiale elettrondenso versante epiteliale membrana basale
- Sindrome nefrosica
- Penicillamina, mercurio, trimetadione, probenecid, captopril, sali d'oro



GNF rapidamente progressiva



- Rapido deterioramento funzione renale
- Infiltrato “a semiluna” di macrofagi produttori IL-1 TNF, PDGF, EGF → proliferazione epitelio e fibroblasti → fibrosi
- IC, ANCA, Ac anti-membrana basale
- Penicillamina, idralazina, allopurinolo, rifampicina



Nefriti tubulo-interstiziali

Ruolo degli I_c; depositi Ig e C' in capillari peritubulari; infiltrato interstiziale mononucleato, edema → fibrosi → atrofia

- Acuta

Antibiotici: meticillina, ampicillina, amoxicillina, carbenicillina, oxacillina, nafcillina, penicillina, cefalotina, cefalexina, vefradina, cefoxitina, ceotaxime, rifanpicina, cotrimossazolo, vancomicina, CAF, aztreonam, colistina, kanamicina, nitrofurantoina

Diuretici: furosemide, clortalidone, triamterene



Nefriti tubulo-interstiziali

- Acuta (continua)

FANS: fenoprofene, napossene, ibuprofene, ketoprofene, indometacina, diclofenac, fenclofenac, tolmetina, glafenina, fenilbutazone, fenazone, aminofenazone, ASA, diflunisal, mefenamato

Fenitoina, allorpurinolo, cimetidina, fenindione, captorpil, metildopa, interferon α , clofibrato

- Cronica: penicilline

(Immuno) epatopatie da farmaci

- Spettro molto ampio del danno, fino all'epatite fulminante
- Incidenza: 1/10000 - 1/100000
- Problemi in caso di uso contemporaneo di più sostanze attive, compresi farmaci da banco o erboristici
- Nel danno immunomediato frequenti eosinofilia, febbre, rush
- autoanticorpi ASMA, ANA, anti-LKM (idralazina, acido tienilico)

(Immuno) epatopatie da farmaci

Epatotossicità (NEJM 2006):

livelli di alanina-aminotrasferasi (ALT) superiori di 3 volte il limite superiore della norma

livelli di fosfatasi alcalina (ALP) superiori di 2 volte il limite superiore della norma

Oppure livelli di bilirubina totale (TBL) superiori di 2 volte il limite superiore della norma con aumento dei livelli di ALT o ALP



(Immuno) epatopatie da farmaci

Criteri diagnostici danno epatico da farmaci

- si è manifestato dopo un appropriato intervallo di tempo dalla somministrazione del farmaco e non è spiegabile da altre cause
- si era già verificato in una precedente esposizione
- È stato possibile dimostrare concentrazioni tossiche del farmaco sospetto, responsabile della ADR nel sangue (o in altri liquidi organici)
- La manifestazione clinica è già nota dalla letteratura come possibile reazione avversa al farmaco sospettato
- è migliorato o è scomparso dopo un tempo appropriato dalla sospensione del farmaco (dechallenge)



(Immuno) epatopatie da farmaci

Danno	Biochimica	Farmaci
epatocellulare	E' presente un aumento iniziale predominante di ALT, 3 volte oltre il limite superiore della norma.	Acarbose, Acido valproico, Allopurinolo, Amiodarone, Antiretrovirali, Baclofen, Bupropione, Erbe medicinali (es. camedrio, kava kava), FANS, Fluoxetina, Isoniazide, Ketoconazolo, Lisinopril, Losartan, Metotrexato, Omeprazolo, Paracetamolo, Paroxetina, Pirazinamide, Rifampicina, Risperidone. Sertralina, Statine, Tetracicline, Trazodone
colestatico	E' presente un aumento iniziale predominante di ALP, 2 volte il limite superiore della norma	Amoxicillina + acido clavulanico, Antidepressivi triciclici, Clopidogrel, Clorpromazina, Contraccettivi orali, Eritromicina, Estrogeni, Fenotiazine, Irbesartan, Mirtazapina, Steroidi anabolizzanti, Terbinafina
misto	E' presente un aumento sia di ALT che di ALP, 2 volte il limite superiore della norma	Amitriptilina, Azatioprina, Captopril, Carbamazepina, Ciproptadina, Clindamicina, Enalapril, Fenitoina, Fenobarbital, Flutamide, Nitrofurantoina, Sulfonamidi, Trazodone, Trimetoprim + sulfametossazolo, Verapamil



Pneumopatie da farmaci

● Pneumopatia interstiziale

- Alveolite/fibrosi: amiodarone, sali d'oro, nitrofurantoina, metothrexate, mexiletina, penicillamina, tocainide, sulfasalazina, fenitoina
- Malattia da ipersensibilità: β lattamici, sulfamidici, carbamazepina, fenotoina, sali d'oro, metothrexate, nitrofurantoina, FANS, penicillamina

Edema polmonare non cardiogeno:

amiodarone, FANS, oppiacei, overdose di sedativi o ipnoinduttori, fenotiazine, terbutalina, isossuprina, tocolitici



Pneumopatie da farmaci

Ipoventilazione alveolare

Aminoglicosidi, polimixine, oppiacei, sedativi

● Broncospasmo/asma

- Adenosina, dipiridamolo, FANS, β bloccanti, propafenone, protamina, ecotiopato, cocaina, oppiacei, nitrofurantoina, penicilline, cefalosporina, tetracicline, rifampicina, cromoglicato, idrocortisone succinato, tartrazina, estratti pancreatici, ferro destrano, IL-2, MdC iodati, pentamidina inalatoria, beclometasone inalatorio

● Sindrome lupus-like polmonare

- Idralazina, INI, procainamide, chinidina



Pneumopatie da farmaci

Bronchiolite obliterante con polmonite organizzata (BOOP - COP)

Sali d'oro, penicillamina, amiodarone, sulfasalazina, cocaina

Emorragia alveolare

Cocaina, procainamide

- Infiltrati con eosinofilia

- B lattamici, sulfamidici, fluorochinoloni, tetracicline, macrolidi, nitrofurantoina, INI, PAS, etambutolo, FANS

- Tosse

- ACE-i, (ARB-II)

Pneumopatie da farmaci



Embolia polmonare

Contraccettivi con alto contenuto estrogeni

Ipertensione polmonare

Contraccettivi con estrogeni, aminorex

Fibrosi pleurica o mediastinica

Metisergide, practololo, ergotamina

Vasculiti da farmaci

- Almeno 1/3 delle vasculiti da ipersensibilità (leucocitoclastiche) è dovuto a farmaci
- Interessano le venule post-capillari, più raramente capillari o arteriole



Vasculiti da farmaci

Allopurinolo

ampicilina

bromuro

busulfan

chinidina

cimetidina

cloramfenicolo

clortalidone

diuretici tiazidici

clortetraciclina

colchicina

destrano

difenidramina

etionamide

fenilbutazione

fenitoina

fenotiazine

griseofulvina

idantoinici

idralazina

indometacina

ioduro potassio

isoniazide

meprobamato

metildopa

naprossene

penicilline

procainamide

propiltiouracile

propranololo

sali d'oro

spironolattone

Sulfamidici

tetracicline

vaccini



Malattie autoimmuni da farmaci

- LES da farmaci: F:M=3:1, più lieve, tende a migliorare dopo la sospensione; meno frequenti eritema malare, rash discoide, Raynaud, alopecia, ulcere mucose, nefrite, alterazioni SNC
- Predisposti gli acetilatori lenti
- Dopo 2 anni di trattamento con procainamide: il 90% sviluppa ANA, anti-istone, anti-ssaDNA; il 10-20% sviluppa LES
- D-penicillamina: LES, PDM, miastenia gravis, pemfigo, GNF membranosa, Goodpasture, SSP

Malattie autoimmuni da farmaci

Altri possibili sindromi autoimmuni

- Simil-sclerodermia: D-penicillamina, carbidopa, mazindolo, cloruro vinile, bleomicina, pentazocina
- Poliarterite: amfetamine
- Sjogren: practololo
- Simil-reumatoide: tiouracilici
- Fibrosi retroperitoneale: metisergide
- Miastenia gravis: D-penicillamina, trimetadione, fenitoina (in cronico), propranololo, litio





Malattia da siero

- Febbre; rash orticarioide, morbilliforme o scarlattiniforme; linfadenopatie, splenomegalia; artrite/artralgia; rara nefropatia; più rare miocardite, polineuropatia periferica
- Responsabili più comuni
 - Macromolecole:
 - Destrano, eparina, ormoni (ACTH, insulina), sieri eterologhi, vaccini



Malattia da siero

- Responsabili più comuni (continua)
 - Chemioterapici:
 - PAS, cefalosporine, chinino, griseofulvina, lincomicina, nitrofurantoina, penicilline, streptomina, sulfamidici, tetraciclina, INI
 - Altri
 - Barbiturici, chinidina, fenilbutazone, idantoinici, idralazina, procainamide, procarbazine, salicilati, tiouracile

Grazie ancora della pazienza

