

## Difficile diagnosi di ipersensibilità ai farmaci

**Leonida Iannantuoni**

Medico di medicina generale, Foggia  
AIMEF, Wonca Member

Il caso clinico che segue è relativo a un assistito di 70 anni, in discrete condizioni di salute, che ha sempre seguito una dieta libera e varia, è astemio e non fuma. La particolarità del caso è il lungo iter diagnostico e le molte indagini a cui il paziente è stato sottoposto in ambito ospedaliero per arrivare alla diagnosi.

### Storia clinica

L'anamnesi del paziente è sostanzialmente silente sino al 1995, anno in cui si verifica un episodio di pneumotorace spontaneo. Nello stesso periodo viene posta diagnosi di ipertensione arteriosa, per la quale il paziente è in trattamento farmacologico con sartani.

Nel 2003, per la comparsa di rettorragia, viene sottoposto a pancoloscopia, nel corso della quale si procede a bonifica di un polipo della mucosa colica. Per la presenza di un concomitante quadro di colite infiammatoria viene sottoposto a cicli di terapia con mesalazina.

All'inizio del 2009, per un episodio vertiginoso, invio il paziente a una consulenza ORL, nel corso della quale venne formulata diagnosi di verosimile vertigine vestibolare e instaurata terapia con levosulpiride 25 mg, betaistina, omeprazolo 20 mg.

Nel giugno 2009, per il ripresentarsi di alvo diarroico con feci frammiste a sangue, dispongo il ricovero presso l'UO di Gastroenterologia, per gli accertamenti e le cure del caso.

### Prima ospedalizzazione

Nel corso del ricovero il paziente viene sottoposto a diverse indagini cliniche e strumentali.

- **Rx torace:** segni di enfisema polmonare.
- **Rx diretta dell'addome:** lieve distensione intestinale senza significativi livelli idro/aerei.
- **Ecografia addome superiore:** steatosi epatica di grado medio, litiasi renale destra, cisti semplice al rene sinistro.
- **Colonscopia:** proctosigmoidite in fase di lieve entità, di natura da defi-

nire istologicamente. Diverticoli del sigma.

➤ **Esame istologico:** frustoli di mucosa del grosso intestino con moderata infiltrazione flogistica linfoplasmacellulare e granulocitaria.

➤ **Esami ematochimici:** incremento di VES (19) e PCR (68.8), uricemia (7.9). Sulla scorta di tali dati, a distanza di quasi un mese il paziente viene dimesso con la diagnosi di proctosigmoidite di lieve entità e diverticolosi del sigma, steatosi epatica, ipertensione arteriosa, litiasi renale destra, sindrome vertiginosa. Per tali quadri clinici viene consigliata terapia con salazopirina e allopurinolo.

### Seconda ospedalizzazione

A pochi giorni dalla dimissione vengo chiamato al domicilio del paziente e constato un quadro clinico dominato da astenia ingravescente, iperpiressia, tumefazioni linfonodali, eritema cutaneo ed esacerbazione della sintomatologia vertiginosa. Dispongo un nuovo invio all'ospedale presso la Struttura Complessa di Medicina Interna del Policlinico cittadino. Nel corso del ricovero vengono eseguite altre indagini e richieste diverse consulenze specialistiche.

- **TAC cranio senza mdc:** quadro di atrofia cerebrale diffusa, con minute lesioni ischemiche non recenti.
- **RM encefalo:** modico diffuso ampliamento degli spazi liquorali, rilievo di alcune minute focalità di alterato segnale con possibile significato di esiti ischemici.
- **EMG arti inferiori:** compatibile con segni, modesti, di sofferenza neurogena cronica dei muscoli gastrocnemi mediali.
- **Consulenza dermatologica:** esantema maculo purpurico (virale? da

farmaci?) in fase di risoluzione.

➤ **Consulenza infettivologica:** paziente affetto da febbre di natura non determinata, associata a linfoadenopatia laterocervicale.

➤ **Consulenza neurologica:** si richiede rachicentesi per esame chimico-clinico del liquor e dosaggio batterica anticorpale.

➤ **Esame chimico clinico del liquor:** proteine 80 (vn<40).

➤ **Emocromo:** eosinofili 6.5.

Dopo alcuni giorni, stante un progressivo miglioramento della sintomatologia e sulla scorta degli esami e consulenze, il paziente viene dimesso con diagnosi di encefalite di verosimile natura virale, atrofia cerebrale, aterosclerosi carotidea, esantema maculo purpurico intercorrente.

### Terza ospedalizzazione

Sino ad ottobre si è assistito a un periodo di quiescenza della sintomatologia, quando compare febbre (39.5 C°), preceduta da brividi scuotenti e dermatite eritematosa desquamativa (figura 1).

L'esame obiettivo evidenzia un incremento del murmure vescicolare e del fremito vocale tattile in regione basale bilateralmente. Al fallimento della terapia antibiotica instaurata (ceftriaxone 1 g/die im + claritromicina 500 mg bid x os), ricovero nuovamente il paziente.

Nel corso del ricovero vengono effettuate ulteriori indagini e consulenze.

- **Consulenza chirurgica:** linfoadenopatia laterocervicale palpabile. Si consiglia eventuale biopsia.
- **Consulenza ematologica:** linfoadenopatia polidistrettuale ed eosinofilia assoluta, si consiglia biopsia.
- **Consulenza dermatologica:** dermatite eritematosa desquamativa diffusa

Figura 1

### Il quadro clinico di dermatite eritematosa desquamativa del paziente



di sospetta natura paraneoplastica.

► **Agoaspirato midollare:** midollo emopoietico lievemente ipercellulare comprendente tutte le serie maturative.

► **Broncoscopia (esame istologico):** modesta fibrosi del chorion.

► **TAC collo/torace/addome con mdc:** alcuni linfonodi centimetrici in regione ascellare bilaterale e in mediastino anteriore.

► **Ecografia collo e cavo ascellare:** due formazioni linfonodali in laterocervicale sinistra di 9.2 mm e 14x7 mm. In cavo ascellare bilaterale pacchetti linfonodali dall'aspetto decisamente patologico. A destra tre formazioni rotondeggianti e a sinistra due.

► **Emocoltura:** positività per *Staphylococcus haemolyticus*.

Gli esami chimico/clinici evidenziano, a fianco di spiccata eosinofilia, solo un incremento di creatinemia, azotemia e VES.

Vengono eseguiti test cutanei ai più comuni allergeni alimentari, che danno esito sostanzialmente negativo.

Il mese dopo (siamo a novembre), il paziente viene trasferito in chirurgia, dove viene sottoposto all'asportazione di un linfonodo, il cui esame istologico così recita: "iperplasia follicolare e istiocitosi dei seni, con ritenzione di pigmento di melanina: linfadenite lipo-melanotica".

Le dimissioni avvengono in dicembre con un onesto referto: "...Non è possibile formulare una diagnosi (diagnosi differenziale tra patologia linfoproliferativa o altra patologia di tipo neo-

plastico, ipereosinofilia idiopatica, patologia allergico-autoimmune?)."

#### ■ Diagnosi definitiva

Nello scorso febbraio il paziente si sottopone a consulenza dermatologica presso un IRCCS specialistico della capitale. In corso della visita ambulatoriale, alla luce della obiettività dermatologica, della documentazione fotografica dell'esantema, della storia clinica (febbre, eosinofilia, linfadenopatia) il collega dermatologo formula la diagnosi definitiva di DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

#### ■ Sindrome "DRESS"

L'acronimo DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - reazione a farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici) fu introdotto da Bocquet solo nel 1996 (*Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 250-7). I sintomi compaiono da una a otto settimane dopo l'assunzione del farmaco e includono esantema, febbre, linfadenopatie, ipereosinofilia. Nel 50% dei casi si verificherà un cointeressamento epatico, nel 10% dei casi si instaurerà una polmonite o una nefrite. Tra i farmaci che più comunemente possono determinare la comparsa della DRESS si annoverano allopurinolo, carbamazepina, celecoxib, fenitoina, omeprazolo, ranelato di stronzio, sulfamidici. La fisiopatologia della sindrome non

è nota: sono state chiamate in causa, volta per volta, infezioni concomitanti, disordini immunologici, alterazioni del metabolismo del farmaco, ecc. La terapia si avvale dell'uso di cortisonici oltre che, naturalmente, dell'immediata sospensione della somministrazione del farmaco responsabile della comparsa della DRESS. Tale sindrome è associata a morbidità più elevata in paragone ad altre ADR ed è gravata da una mortalità pari a circa il 10% dei pazienti coinvolti.

#### ■ Considerazioni

Generalmente si usa dire che il medico più bravo è sempre l'ultimo. Ciò deriva dal fatto che, mediamente, il consulente chiamato per ultimo beneficia degli esami e delle considerazioni cliniche di chi lo ha preceduto. Nel caso clinico in esame, a ben vedere e a sapere cosa cercare, gli indizi per una corretta risoluzione erano presenti sin dall'inizio (febbre, linfadenopatia, eosinofilia, rash cutaneo), ma le caratteristiche stesse della patologia - tempo di latenza intercorrente tra la somministrazione del farmaco (probabilmente l'allopurinolo) e comparsa dei sintomi, la loro aspecificità, la globale rarità della patologia, la sua relativa recente codificazione - hanno ritardato una corretta diagnosi.

#### ► Conclusioni

Le patologie rare rappresentano una impegnativa sfida per ogni clinico che abbia la ventura di confrontarsi, per la prima volta, con una di esse. Il medico di famiglia, per il suo precuo ruolo di primo referente del cittadino/paziente per qualsivoglia patologia, per l'elevatissimo numero di contatti globali annui con i propri assistiti (10.000/12.000), per l'utilizzo pressoché completo degli strumenti messi a sua disposizione dalla farmacopea, è il professionista della salute a cui per primo, potenzialmente, tali patologie si palesano.

Tale condizione rende indispensabile un continuo aggiornamento multidisciplinare per addivenire, quantomeno, a un orientamento diagnostico.