



Psoriasi pustolosa generalizzata indotta da Ciprofloxacina: utilità della terapia con Ciclosporina-A

Gloria Roveda, Giorgia Ronzi, Vincenzo Grasso, Vincenzo Barbaccia,
Andrea Carugno, Arianna Alborghetti, Giambattista Manna, Luisa Fornara,
Riccardo Borroni, Raffaello Cananzi, Valeria Brazzelli

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Psoriasi pustolosa generalizzata indotta da Ciprofloxacina: utilità della terapia con Ciclosporina-A

Descriviamo il caso di una donna di 42 anni affetta da psoriasi volgare in remissione clinica completa da 15 settimane, che ha presentato l'insorgenza di un'eruzione pustolosa diffusa su gran parte della superficie cutanea, con febbre e condizioni generali scadenti dopo l'assunzione di Ciprofloxacina per il trattamento di un'infezione delle vie urinarie. In base al quadro clinico ed all'anamnesi di una pregressa eruzione cutanea da Ciprofloxacina è stata posta diagnosi di psoriasi pustolosa generalizzata indotta da Ciprofloxacina. Dopo il trattamento sistemico con Ciclosporina-A si è ottenuta la remissione del quadro clinico in poche settimane. La terapia con Ciclosporina-A risulta una valida opzione terapeutica nel trattamento della forma acuta e grave di psoriasi pustolosa generalizzata.

Generalized pustular psoriasis induced by ciprofloxacin: utility of Cyclosporin-A therapy

A 42-year-old patient affected by plaque psoriasis with cutaneous remission from 15 weeks presented generalized pustular eruption with fever, general malaise occurred after a treatment with Ciprofloxacin for bladder infection. The clinical picture and anamnesis of cutaneous eruption induced by Ciprofloxacin same years ago was suggestive for generalized pustular psoriasis triggered by Ciprofloxacin. After the systemic treatment with steroid and Cyclosporin-A achieved clinical remission in few weeks. Cyclosporin-A therapy is an effective therapeutic option for treatment of acute and severe generalized pustular psoriasis.

Introduzione

La psoriasi pustolosa generalizzata (GPP), descritta per la prima volta da Von Zumbusch, è una rara forma di psoriasi con prognosi potenzialmente grave [1], che si può presentare come forma di esordio o come complicanza di una psoriasi preesistente. È caratterizzata da esordio improvviso, con febbre elevata (40°C), alterazione dello stato generale ed eruzione cutanea con pustole superficiali nell'ambito di ampie chiazze eritematose localizzate in particolare al tronco. Le pustole possono con-

fluire formando dei laghi pustolosi. Le mucose possono essere coinvolte, quella orale con lesioni erosive o francamente pustolose (lingua a carta geografica o fissurata), quella oculare con congiuntiviti, iriti ed uveiti. L'eruzione è seguita da una desquamazione scarlattiniforme ad ampi brandelli con risoluzione della febbre. L'andamento è ad episodi subentranti, con una rapida successione di nuove gittate eritemato-pustolose accompagnate da febbre, che conferiscono alla malattia un aspetto polimorfo. Sono frequenti le manifestazioni reumatologiche (poliartrite) che possono esacerbarsi in concomitanza con le gittate pustolose. Il quadro clinico è accompagnato da leucocitosi neutrofila, proteinuria ed a volte anche da ipocalcemia [1-2].

Generalmente la psoriasi pustolosa insorge in seguito a fattori scatenanti, come infezioni [3], gravidanza [4], assunzione di farmaci (sulfonamidi, aminopenicilline, morfina, potassio iodato, propranololo, amiodarone, litio, salicilati), frequentemente in seguito alla sospensione di una terapia steroidea sistemica o all'utilizzo di terapie topiche irritanti [3, 5-9].

La prognosi della psoriasi pustolosa generalizzata è grave [10]. Le cause di morte più frequenti sono la grave compromissione sistemica e complicanze legate alle terapie immunosoppressive. Negli ultimi anni, con l'introduzione di nuovi farmaci immunosoppressori (Ciclosporina-A, Methotrexate) e con i retinoidi (Etretinato, Acitretina), si è ottenuto un netto miglioramento della prognosi anche in queste gravi forme di psoriasi. Descriviamo il caso clinico di una paziente che ha presentato una GPP indotta da Ciprofloxacina che ha risposto rapidamente alla terapia con Ciclosporina-A.

Caso clinico

È giunta alla nostra osservazione, presso la Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, una donna caucasica di 42 anni, obesa, ipertesa, fumatrice, diabetica non insulino-dipendente, affetta da psoriasi volgare dal 1990 caratterizzata da grosse placche eritemato-desquamanti diffuse al tronco, agli arti ed al cuoio capelluto. La psoriasi era associata ad un'artropatia psoriasica con dolore e limitazione funzionale delle piccole articolazioni delle mani e piedi. Negli anni la psoriasi era stata trattata con numerose terapie topiche e sistemiche (Acitretina, Ciclosporina, Methotrexate, Foto-fotochemioterapia) tutte con benefici parziali o temporanei. Per questo alla luce dell'estensione, della gravità della psoriasi, dell'artropatia, delle terapie precedenti, delle comorbidità e della valutazione degli esami ematochimici e strumentali (criteri Psocare per impiego dei biologici soddisfatti) fu iniziata una terapia con farmaci biologici, Etanercept 50 mg 2 fl s.c. alla settimana per 12 settimane poi ridotto a 25 mg 2 fl s.c. alla settimana con il raggiungimento della remissione clinica completa (PASI 0) e sospensione della terapia con Etanercept.

Dopo 15 settimane dalla sospensione di Etanercept in remissione clinica completa della psoriasi, la paziente ha presentato un'infezione delle vie urinarie da *E. Coli* per la quale il medico curante ha prescritto una terapia antibiotica sistemica con Ciprofloxacina cpr da 500 mg per 2 volte al giorno per 7 giorni.

Dopo 2 giorni dall'assunzione della terapia antibiotica la paziente ha presentato la comparsa di un'eruzione eritemato-pustolosa diffusa a tutta la superficie corporea comprese le regioni palmo-plantari, accompagnata da malessere generale, febbre elevata (>38°C) ed artralgie diffuse (Figura 1).

Vista la diffusione e la gravità della sintomatologia e le condizioni generali scadenti la paziente è stata ricoverata presso il reparto di degenza. Durante il ricovero al momento della raccolta dell'anamnesi patologica remota la paziente ha segnalato l'insorgenza alcuni anni prima di un rash eritematoso acuto e diffuso dopo l'assunzione di un antibiotico (probabilmente la Ciprofloxacina).

Sulla base delle manifestazioni cutanee e dell'anamnesi di una pregressa reazione da farmaci viene posta diagnosi di una psoriasi pustolosa indotta da Ciprofloxacina.

La terapia antibiotica con Ciprofloxacina per l'infezione delle vie urinarie è stata immediatamente sospesa e sostituita con Amoxicillina + Acido clavulanico 1 gr ogni 8 ore, inoltre è stata somministrata terapia steroidea sistemica con Betametasone disodio fosfato 4 mg i.m. a scalare per tre giorni, e terapia antistaminica per il prurito/bruciore con Clorfenamina maleato 1 fl in 100 cc di fisiologica e.v. 2 volte al giorno ed è stata iniziata terapia con Ciclosporina-A 100 mg 3 cpr al giorno.

Con l'introduzione della terapia con Ciclosporina-A il quadro pustoloso ha cominciato a risolversi rapidamente. La paziente è stata dimessa proseguendo a domicilio la terapia con Ciclosporina-A 300 mg/die.

In circa un mese si è ottenuta la remissione clinica completa delle lesioni pustolose e la terapia con Ciclosporina-A è stata ridotta a 200 mg/die a causa di un aumento degli indici di funzionalità renale ed epatica e della pressione arteriosa. Purtroppo con la riduzione della posologia di Ciclosporina-A la paziente ha presentato la comparsa di chiazze eritemato-desquamanti psoriasiche per cui si è resa necessaria di nuovo la ripresa della terapia con Etanercept 25 mg s.c. 2 volte alla settimana che ha portato la paziente di nuovo in remissione completa.

Discussione

La psoriasi pustolosa generalizzata è una patologia cutanea rara e grave per la possibile compromissione sistemica [10]. Come si evidenzia infatti nella casistica di Baker, Ryan *et al.* un terzo dei pazienti con GPP è deceduto a causa della malattia o delle complicazioni dovute al trattamento [3].

L'insorgenza acuta di GPP può quindi essere difficile da controllare e richiede la scelta terapeutica di farmaci a rapida azione per prevenire l'insorgenza di complicanze pericolose per la vita.

Nel trattamento della GPP è fondamentale la ricerca e l'eliminazione di eventuali fattori scatenanti (farmaci, infezioni, alterazioni endocrine), un attento monitoraggio delle condizioni generali e di laboratorio del paziente. Le attuali terapie sistemiche per il trattamento della GPP quali l'Etretinato [11], la Ciclosporina-A [12], fotochemioterapia (PUVA) [2, 7] il Methotrexate [13] e i corticosteroidi [2] hanno migliorato la prognosi della malattia ma nessuna di queste terapie si è dimostrata essere maggiormente efficace [14-15], inoltre vista la rarità della patologia risulta difficile effettuare studi di comparazione delle differenti modalità terapeutiche [15].

In particolare nella nostra paziente abbiamo deciso di trattare la psoriasi pustolosa con la Ciclosporina-A inizialmente associata ad un breve ciclo di Betametasone disodio fosfato in relazione alla nota rapidità d'azione dei due farmaci, in seguito si è preferito proseguire il trattamento solamente con la Ciclosporina-A per l'evitare l'effetto iperglicemizzante dello steroide, poiché la paziente era affetta da diabete mellito di tipo II. La Ciclosporina-A, isolata all'inizio degli anni Settanta da estratti di funghi geofili degli altipiani norvegesi (*Tolypocladium inflatum* Gams), è un peptide ciclico lipofilo con proprietà immunosoppressive sui linfociti T CD4 impedendone l'attivazione da parte dell'antigene e la produzione di citochine (interleuchina 2) attraverso l'inibizione della calcineurina.

Gli effetti collaterali più importanti sono la nefrotossicità e l'aumento della pressione arteriosa, soprattutto diastolica, che si verificano in seguito all'azione di vasocostrizione delle arteriole renali. Tali effetti sono dosi dipendenti e reversibili con la sospensione della Ciclosporina-A [16].

Come indicato dalle linee guida è quindi fondamentale il controllo periodico, durante tutto il periodo di trattamento con Ciclosporina-A, della pressione arteriosa e della creatininemia poiché gli effetti collaterali del farmaco possono manifestarsi anche dopo più di 3 mesi di trattamento.

L'efficacia della Ciclosporina-A nella psoriasi volgare grave è stata ampiamente dimostrata da diversi studi controllati, mentre in letteratura vengono riportati solo pochi casi che dimostrano il suo utilizzo nella GPP.

Meinardi *et al.* descrissero per primi nel 1987 l'efficacia dell'utilizzo della Ciclosporina-A (12 mg/kg al giorno) in un paziente che aveva sviluppato GPP in seguito alla sospensione di Methotrexate. Un significativo miglioramento della malattia fu notato già dal terzo giorno di terapia con il raggiungimento della remissione completa dopo 4 mesi [12].

Hunt *et al.* dimostrarono l'efficacia della terapia con Ciclosporina-A (6 mg/kg al giorno) in combinazione con la PUVA terapia in un paziente con GPP, con un mantenimento della remissione clinica fino a 12 settimane dopo la sospensione del trattamento [14]. L'utilizzo della PUVA terapia in nel trattamento della GPP acuta deve essere molto attento in quanto può esacerbare la malattia [15], solitamente la fotochemioterapia viene iniziata più tardivamente rispetto altre terapie sistemiche.

In generale in letteratura l'utilizzo della Ciclosporina-A nella terapia della GPP si è dimostrato efficace al dosaggio di 3.0-5.0 mg/kg diviso in 2 somministrazioni giornaliere e poi ridotto a 0.5-1.0 mg/kg al giorno con il miglioramento della malattia con la sospensione del farmaco al raggiungimento della remissione. La terapia è stata in genere ben tollerata, con transitori aumenti della pressione arteriosa (7.4% dei pazienti) e della funzionalità renale (nel 4% dei pazienti) dopo 2-8 settimane di trattamento.

Un recente studio giapponese propone uno schema dosaggio della Ciclosporina-A in base alla severità della GPP (che viene calcolata tenendo conto delle manifestazioni cliniche del paziente per percentuale di superficie corporea interessata e dei sintomi sistemici e di alcuni valori ematochimici) consigliando la somministrazione di 3.0 mg/kg *die* nei casi di GPP lieve, di 3.5-4.5 mg/kg *die* nella GPP moderata, fino a 5.0 mg/kg *die* nei casi di GPP grave [15].

Nel nostro caso l'utilizzo di una terapia sistemica con Ciclosporina-A si è dimostrata efficace e rapida nel controllo della GPP, anche se non è stato possibile la continuazione della terapia, dopo la remissione della psoriasi pustolosa, per il trattamento della psoriasi volgare, a causa dell'aumento della pressione arteriosa e degli indici di funzionalità renale ed epatica.

Tabelle e figure



Figura 1. Psoriasi pustolosa generalizzata: (A) Eruzione cutanea con pustole superficiali nell'ambito di ampie chiazze eritematose diffuse su gran parte della superficie cutanea. (B) Le pustole possono confluire formando dei laghi pustolosi (C, D) Pustolazione presente alle mani.

Bibliografia

1. Von Zumbusch L. Psoriasis and pustolosis exanthema. *Arch F Dermatol Syphilol* 1910;99:335-346.
2. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1339-1345.
3. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis: a clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol* 1968;80:771-793.
4. Pierard GE, Pierand-Franchimont C, de la Brassine M. Impetigo herpetiformis and pustular psoriasis during pregnancy. *Am J Dermatopathol* 1983;5:215-220.
5. Shelly WB. Generalized postural psoriasis induced by potassium iodide. *Jama* 1967;201:133-138.
6. Hu CH, Miller CM, Peppercorn R, Farber EM. Generalized pustular psoriasis provoked by propranololo. *Arch Dermatol* 1985;121:1325-1327.
7. Lowe NJ, Ridgeway HB. Generalized pustular psoriasis precipitated by lithium carbonate. *Arch Dermatol* 1978;114:1788-1789.
8. Katz M, Seidenbaum M, Weinrauch L. Penicillin-induced generalized pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:918-920.
9. Spencer JM, Silvers DN, Grossaman ME. Pustular eruption after drug exposure: is it a pustular psoriasis or a pustular drug eruption? *Br J Dermatol* 1994;130:514-519.
10. Ryan TJ, Baker H. The prognosis of generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1971;85:407-411.
11. Magis NL, Blummel JJ, Kerkhof PC et al. The treatment of psoriasis with etretinate and acitretin: a follow up of actual use. *Eur J Dermatol* 2000;10:517-521.
12. Meinardi MMHM, Westerof W, Bos JD. Generalized pustular psoriasis (Von Zumbusch) responding to cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1987;116:269-270.
13. Boffa MJ, Chalmers RJ. Metotrexate for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:399-408.
14. Hunt MJ, Lee SH. Generalized pustular psoriasis responsive to PUVA and oral cyclosporin therapy. *Austr J of Dermatol* 1997;38:199-201.
15. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T et al. Therapeutic guidelines fo generalized pustular psoriasis based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res* 2003;295:S43-S54.
16. Emmi L, Chiarini F. L'impiego della ciclosporina nelle patologie autoimmuni. *Eritree*, Parigi 2008.