



Terapia con colchicina in dermatologia: caso clinico e revisione della letteratura

Alessandra Cerica, Vincenzo Grasso, Sara Grassi, Camilla Vassallo, Olga Ciocca

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

Terapia con colchicina in dermatologia: caso clinico e revisione della letteratura

La colchicina, alcaloide estratto dalla pianta *Colchicum autumnale*, è un farmaco noto fin dall'antichità per le sue proprietà antiinfiammatorie. Oggi le sue principali indicazioni cliniche sono il trattamento della gotta e dell'amiloidosi AA associata a febbre mediterranea familiare. La colchicina si è inoltre dimostrata efficace nel trattamento di numerose patologie dermatologiche, ed in particolar modo le vasculiti e le dermatosi neutrofiliche data la sua attività biologica sui neutrofili. Si descrive il caso di un uomo di 75 anni affetto da *Neutrophilic urticarial dermatitis* che ha tratto beneficio dalla terapia con colchicina, con risoluzione completa del quadro clinico cutaneo. Discutiamo inoltre le applicazioni di tale farmaco nella pratica dermatologica, con revisione della letteratura.

Colchicine in dermatology: a case report and review of the literature

Colchicine, an alkaloid extracted from *Colchicum autumnale*, is an ancient drug widely used for its anti-inflammatory effects. Its main indications are treatment of gout and AA amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. Colchicine has also been demonstrated to be an effective treatment for a number of skin diseases, mainly cutaneous vasculitis and neutrophilic dermatitis. We report the case of a 75 years old man affected by *Neutrophilic urticarial dermatitis* successfully treated with colchicine, with rapid and complete resolution of skin lesions. Dermatological applications of colchicine are discussed.

Introduzione

La colchicina è alcaloide estratto dalla pianta *Colchicum autumnale*, le cui proprietà antiinfiammatorie sono note fin dagli albori della medicina [1]. Una prima descrizione delle sue proprietà curative si ritrova all'interno del Papiro di Ebers, documento egizio risalente al 1500 a.C. circa, nel quale sono contenute un gran numero di prescrizioni mediche tra cui l'utilizzo dell'estratto del *Colchicum* nel trattamento delle affezioni di natura reumatica. Intorno al I secolo d.C., il medico-farmacologo-botanico greco Pedanius Dioscorides descrive le applicazioni della colchicina quale rimedio contro la gotta e i reumatismi nel suo "*De Materia Medica*", enciclopedia sulle piante medicinali che rimase in

uso per più di mille anni sia nel mondo latino che nel mondo arabo. Altri illustri personaggi della storia della medicina ad aver descritto e sfruttato le proprietà curative del *Colchicum* furono Avicenna, intorno all'anno mille, e Ambroise Paré, chirurgo reale francese del XVI.

Il *Colchicum* è citato anche nella *London Pharmacopoeia* del 1618.

Nel 1820 i due chimici francesi P.S. Pelletier e J. Caveton estrassero l'alcaloide attivo dal bulbo del *Colchicum*, mentre nel 1833 P.L. Geiger purificò ed identificò l'alcaloide tricyclico a cui diede il nome di colchicina.

Caso clinico

Un uomo di 75 anni di razza caucasica si è presentato in agosto 2010 presso la Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia per la presenza di lesioni fisse pruriginose ed urenti, insorte da circa due anni. Le lesioni erano esordite ai glutei e successivamente erano comparse anche ai gomiti, a un fianco e ad una coscia. Nel sospetto di un'infezione da herpes virus, il paziente era stato trattato per oltre un anno con farmaci antivirali presso un altro Centro, senza alcun beneficio.

Al momento della visita presso il nostro Centro il paziente presentava una chiazza di tinea alla gamba destra (confermata con esame micologico diretto) ed una dermatite pruriginosa caratterizzata da chiazze di aspetto eczematoso alle braccia, ai fianchi e ai glutei. Nel sospetto di un dermatofitide o di una allergia di origine alimentare, al paziente veniva prescritta terapia anti-staminica per os, cortisonici ed antisettici topici e dieta priva di conservanti e coloranti; veniva inoltre prescritta terapia antimicotica per la chiazza di tinea.

Al controllo (dicembre 2010) la chiazza di tinea si era del tutto risolta, ma persisteva la dermatite, con lesioni in papule e placche, in parte figurate ed escoriate, localizzate ai glutei e alla parte inferiore del tronco. Il paziente veniva quindi sottoposto ad ulteriori accertamenti, con riscontro di lieve eosinofilia periferica relativa, presenza di anticorpi anti-nucleo (ANA) titolati 1:160. A causa della particolare localizzazione delle lesioni, inoltre, nel sospetto di dermatite erpetiforme di Dühring è stata eseguita ricerca degli anticorpi anti-endomisio e anti-transglutaminasi, risultati negativi.

Il paziente è stato quindi sottoposto, con il suo consenso, a biopsia cutanea in anestesia locale da una lesione al gluteo. L'esame istologico del preparato bioptico ha evidenziato alterazioni compatibili con una diagnosi clinica di *Neutrophilic urticarial dermatitis*, entità clinica un tempo inquadrata all'interno delle orticarie croniche ed oggi inserita nello spettro delle vasculiti cutanee.

In accordo con le linee guida internazionali che prevedono il dapsons e la colchicina come farmaci di prima scelta nelle vasculiti con esclusivo interessamento cutaneo e sintomatologia persistente o ricorrente [2], veniva impostata terapia con colchicina con un dosaggio di attacco di 3 mg/die, rapidamente ridotto a 1mg/die per comparsa di diarrea, frequente effetto collaterale di questo farmaco, scomparsa alla riduzione della posologia.

Al successivo controllo (febbraio 2011) il paziente mostrava completa risoluzione del quadro clinico cutaneo e veniva quindi confermata la terapia con colchicina 1 mg/die. Per un miglior inquadramento eziopatogenetico venivano inoltre richiesti ulteriori accertamenti diagnostici, quali dosaggio della crioglobulinemia ed immunofissazione su siero ed urine per la ricerca di un'eventuale componente monoclonale, nel sospetto di Sindrome di Schnitzler o di IgA *urticarial vasculitis*.

Discussione

La colchicina è un alcaloide idrosolubile, somministrabile sia per via orale che parenterale. Raggiunge solitamente il picco di concentrazione plasmatica dopo un'ora dall'ingestione ed ha un'emivita di circa 10 ore [3]. Questo farmaco esplica la sua attività biologica attraverso diversi meccanismi d'azione [4]. Il suo effetto probabilmente più noto è quello di interferire con la crescita dei microtubuli andandosi a legare con la tubulina e inibendone così la polimerizzazione, agendo come veleno mitotico. Un'altra importante proprietà di questo farmaco è la capacità di inibire la deposizione di cristalli di urato a livello articolare, per cui è di impiego comune nella terapia della gotta. La colchicina inoltre già a basse dosi è in grado di inibire l'attività e la motilità dei granulociti neutrofili, ed è in grado:

- di ridurre le risposte da ipersensibilità ritardata;
- di ridurre l'espressione dell'antigene HLA-DR;
- di stimolare la sintesi di collagenasi con concomitante riduzione della sintesi di procollagene;
- di inibire il rilascio di istamina, insulina ed ormoni tiroidei e la secrezione di immunoglobuline e mediatori dell'infiammazione come IL-1, TNF α e leucotriene LTB $_4$.

Le principali indicazioni cliniche all'utilizzo della colchicina sono il trattamento della gotta e dell'amiloidosi AA associata a febbre mediterranea familiare [5]. Nel primo caso la colchicina si è dimostrata efficace nella riduzione del dolore e dell'infiammazione già nell'arco di 12-24 ore, grazie alle sue proprietà antiinfiammatorie e alla sua già citata capacità di ostacolare il deposito di cristalli di urato a livello articolare. Nell'amiloidosi AA risulta invece efficace, oltre che per l'attività antiinfiammatoria, per la capacità di inibire il rilascio di IL-1, citochina pro infiammatoria che media la sintesi e la secrezione della SAA da parte degli epatociti.

La capacità della colchicina di interferire con l'omeostasi del collagene è probabilmente alla base della sua attività antifibrosica [6], che trova quindi impiego in patologie come la cirrosi biliare primitiva e la fibrosi polmonare idiopatica. Relativamente al suo effetto antifibrotico, sono stati recentemente effettuati degli studi sull'utilizzo della colchicina nella prevenzione della nefrotossicità indotta dalla ciclosporina, inibendo la proliferazione interstiziale dei fibroblasti nell'interstizio [7]. Altre possibili ma meno frequenti indicazioni sono la policondrite e la pericardite ricorrente [8]. Le proprietà biologiche della colchicina ne fanno una preziosa risorsa terapeutica anche in ambito dermatologico [9].

Una possibile e importante indicazione al trattamento con questo farmaco sono senza dubbio tutti i processi patologici in cui i neutrofili giocano un ruolo eziopatogenetico centrale, data la sua capacità di inibirne l'attività. Un possibile esempio sono le vasculiti, ed in particolare le vasculiti necrotizzanti, le vasculiti leucocitoclasiche [10] e l'orticaria vasculitica [11].

La colchicina può risultare efficace anche a basso dosaggio anche in alcune malattie bollose autoimmuni in cui i neutrofili giocano un ruolo patogenetico importante, come l'epidermolisi bollosa acquisita, la dermatite erpetiforme di Duhring e le dermatosi a depositi lineari di IgA [2].

Altre affezioni dermatologiche che traggono giovamento dalla terapia con colchicina sono la malattia di Behçet, forse per l'inibizione della chemiotassi dei leucociti [13], la sindrome di Sweet [14], la dermatomiosite, in cui si ha un miglioramento sia della calcinosi che delle ulcerazioni [15], e la sclerodermia sia nella sua forma sistemica che localizzata [16].

La colchicina, infine, trova impiego anche nelle patologie in cui i neutrofili, pur non intervenendo nell'eziopatogenesi, sono in grado di perpetuare il processo infiammatorio, ed in particolare nella psoriasi, sia nella sua forma volgare più o meno associata all'artropatia, che in quella pustolosa [17].

L'uso della colchicina è limitato dai suoi effetti collaterali, spesso non gravi ma molto fastidiosi per il paziente, che ne condizionano la tollerabilità [18]. L'80% dei pazienti che assume una dose piena infatti lamenta sintomi gastroenterici come dolori addominali, diarrea, nausea e vomito; tali sintomi, che regrediscono del tutto alla sospensione della terapia, si osservano tuttavia solo nel 10% di tutti i pazienti trattati, includendo anche coloro che vengono trattati con una dose minima di mantenimento. Altri effetti collaterali meno comuni sono: alopecia (10%), anoressia (10%), riduzione dell'assorbimento di vitamina B12, disfunzioni ovariche e testicolari; maggiore rischio di tossicità nei pazienti con insufficienza renale. Reazioni avverse gravi si riscontrano in meno dell'1% dei pazienti e consistono in agranulocitosi, anemia aplastica, reazioni da ipersensibilità, miopatia, neuropatia periferica, porpora, eruzioni cutanee e mielosoppressione. Le reazioni gravi sono più frequenti nei pazienti con insufficienza renale.

La colchicina è metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450, isoforma CYP 3A4, per cui nei pazienti in polifarmacoterapia bisogna prestare attenzione ad eventuali interazioni farmacologiche con inibitori, induttori ed altri substrati di tale citocromo, fra cui rientrano numerosi farmaci di uso comune, non solo nella pratica dermatologica, come ciclosporina, omeprazolo, warfarin, amiodarone, nifedipina, lovastatina, lidocaina, carbamazepina, fluconazolo e diversi antibiotici [19].

I pazienti in terapia con colchicina devono essere seguiti nel tempo con monitoraggi periodici dell'emocromo per il rischio di insorgenza di pancitopenia, creatininemia per monitorare la funzionalità renale, transaminasi, aldolasi e CPK per il rischio di insorgenza di miopatie. Per migliorare la tollerabilità gastroenterica, inoltre, è importante che il farmaco venga assunto se possibile a dosi refratte, e comunque sempre a stomaco pieno.

In conclusione la colchicina è un farmaco di origine antichissima, ma è ancora di grande importanza terapeutica in dermatologia, essendo indicata in numerose affezioni ed in particolare nelle vasculiti e nelle dermatosi neutrofiliche. È un farmaco poco costoso e piuttosto maneggevole, benché il suo impiego risulti limitato dalla possibile scarsa tollerabilità gastrointestinale e dalla possibili e numerose interazioni farmacologiche.

Tabelle e figure



Figura 1. Chiazze di aspetto eczematoso al braccio destro.



Figura 2. Papule e placche in parte figurate ed escoriate in regione glutea.



Figura 3. *Colchicum autumnale*.

Bibliografia

1. <<<http://it.wikipedia.org>>>.
2. Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clin in Dermatol* 2006;24:414-429.
3. Wallace SL, Ertel NH. plasma levels of colchicines after oral administration of a single dose. *Metabolism* 1973;22:749-753.
4. Terkeltaub RA. Lichen colchicines update: 2008. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38(6):411-419.
5. Konda C, Rao AG. Colchicine in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76(2):201-205.
6. Almasio PL, Floreani A, Chiaramonte M et al. Multicentre randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with or without colchicines in symptomatic primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;14:1645-1652.
7. Sabry A, El-Dahshan K, El-Hussieni A. prevention of chronic cyclosporine nephrotoxicity in Spargue Dawely rats: role of colchicines and omega-3-fatty acids. *Int Urol Nephrol* 2007;39:271-273.
8. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E et al. Colchicines as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1987-1891.
9. Bibas R, Gaspar NK, Ramos-e-Silva M. Colchicine for dermatologic diseases. *J Drugs Dermatol* 2005;4(2):196-204
10. Callen JP. Colchicine is effective in controlling chronic cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(2):193-200.
11. Wiles JC, Hansen RC, Lynch PJ. Urticarial vasculitis treated with colchicine. *Arch Dermatol* 1985;121:802-805.
12. Zeharia A, Hodak E, Mukamel M et al. Successful treatment of chronic bullous dermatosis of childhood with colchicine. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:660-661.
13. Jorizzo JL, Hudson RD, Schmalstieg et al. Behcet's syndrome: immune regulation circulating immune complexes, neutrophil migration, and colchicines therapy. *Am Acad Dermatol* 1984;10:205-214.
14. Suehisa S, Tagami M. Treatment of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) with colchicine. *Br J Dermatol* 1981;105:483-485.
15. Fuchs D, Fruchter L, Fishel B. Colchicines suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1986;5:527-530.
16. Alarcon-Segovia D, Ramos-Niembro F, Ibanez de Kasep G et al. Long term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1979;6:705-712.
17. Wahba A, Cohen H. Therapeutic trials with oral colchicines in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1980;60(6):515-520.
18. Sullivan TP, King LE, Boyd AS. Colchicines in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(6):993-999.
19. Bhat A, Naguwa SM, Cheema GS et al. Colchicines revisited. *Ann N.Y. Acad Sci* 2009;1173:766-773.