

PECHINO

Coronavirus, medici cinesi si risvegliano dal coma con la pelle nera: ecco cosa è accaduto

Sarebbe l'effetto di un danno al fegato dovuto all'interazione tra farmaci usati.

L'iperpigmentazione è descritta con l'uso della cloroquina, ma solitamente si tratta di colore giallastro, più scuro, tipico dell'ittero

Silvia Turin

Due dottori cinesi gravemente malati di Covid-19 si sono risvegliati dal coma con la pelle di colore scuro. [Lo racconta in un video la televisione di stato cinese, ripresa da altri media internazionali.](#)

FARMACI O FEGATO I protagonisti sono il dottor Yi Fan e il dottor Hu Weifeng, entrambi di 42 anni, medici in prima linea nei primi tempi del focolaio all'ospedale centrale di Wuhan a gennaio, colleghi di Li Wenliang, colui che per primo aveva dato l'allarme e poi è rimasto vittima del virus il 7 febbraio. I due medici sono stati dichiarati positivi il 18 gennaio. A causare l'anomalo colore della pelle potrebbe essere stato un farmaco o squilibri ormonali dovuti all'interessamento del fegato da parte del virus. I loro medici si aspettano che il colore della pelle di entrambi torni alla normalità quando saranno ripristinate le normali funzioni del fegato.

IL DECORSO Il dottor Yi, un cardiologo, è stato attaccato alla macchina di supporto vitale chiamata ECMO per 39 giorni. Ora sta bene anche se non cammina ancora e soffre di incubi. Le condizioni del dottor Hu sono state più gravi. L'urologo è stato costretto a letto per 99 giorni e la sua salute generale è ancora precaria.

IOTESI Abbiamo chiesto che cosa può essere successo a **Gianni Sava**, docente di Farmacologia all'Università di Trieste ed esperto della Società Italiana di Farmacologia. «Siamo nel mondo delle ipotesi: tra i farmaci che probabilmente sono stati usati in Cina l'unico che si sa che può dare un'iperpigmentazione della pelle è la cloroquina. Quando mi muovo in emergenza e associo alcuni farmaci tra loro, si possono generare "eventi avversi" che possono comportare danni al fegato: allora si parla di "ittero epatico", la pelle diventa più giallastra, più scura, più colorata, ma non così nera come si vede in quelle foto. Senza sapere che cosa sia stato fatto è impossibile dare maggiori particolari».

QUALI FARMACI Quali farmaci potenzialmente utilizzati nel trattamento di pazienti con Covid-19 possono avere causato iperpigmentazione? Ci risponde il professor **Gianluca Trifirò** della SIF, docente presso l'Università di Messina: «Sulla base della *Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment* (7th edition) le terapie raccomandate per il trattamento dei pazienti ospedalizzati con Covid-19 includono, oltre ad ossigenoterapia praticata in base alla saturazione di ossigeno, anche terapie antivirali (fino ad un massimo di tre contemporaneamente) a base di alfa-interferon, lopinavir-ritonavir, ribavirina, umifenovir o l'antimalarico cloroquina. A ciò vanno aggiunte altre terapie di supporto o per prevenzione delle complicanze della polmonite, quali antibiotici ed anticoagulanti, e, nei pazienti critici, anche corticosteroidi e tocilizumab.

Tra le terapie raccomandate come antivirali è riportato in scheda tecnica il rischio di alterazioni della colorazione della cute soltanto per la cloroquina. Tuttavia, diversi case report/case series di iperpigmentazione sono stati riportati anche per altri antivirali quali ribavirina-interferon alfa. Uno studio francese ha riportato la comparsa di iperpigmentazione, però a livello della mucosa orale, in 16 pazienti (21% del totale) con epatite C trattati con peginterferone alfa-2b e ribavirina, entrambi noti per essere farmaci fototossici (Tsilika K et al. *JAMA Dermatol.* 2013;149:675-7).

Dall'altro lato, tra i farmaci noti come causa di iperpigmentazione (riportati nel sito di farmacovigilanza della SIF: <https://www.farmacovigilanzasif.org/sezioni/patologie-iatrogene/2016/03/02/alterazione-della-pigmentazione-cutanea-aggiornato-al-2522016/>) non rientrano quelli che presumibilmente sono stati impiegati nei due pazienti per prevenzione di

complicanze o terapia di supporto, né rientrano corticosteroidi e tocilizumab. Infine nelle linee guida Cinesi è raccomandato uso di medicine tradizionali cinesi quali Huoxiang Zhengqi, Lianhua Qingwen e Shufeng Jiedu, di cui non è possibile escludere effetti collaterali a carico della cute o rischio di interazione con antivirali somministrati nei pazienti con Covid-19».

IL MECCANISMO Attraverso quale meccanismo di azione si può verificare iperpigmentazione? «La maggior parte dei casi di alterata pigmentazione dovuta a farmaci non è mediata dal sistema immunitario, ma è riconducibile a tre differenti meccanismi: deposizione di farmaci e/o loro metaboliti nel derma e nell'epidermide; incremento nella produzione di melanina con o senza aumento del numero di melanociti attivi; cambiamenti post-infiammatori della cute indotti da farmaci. Specificamente, l'esame istologico delle aree interessate da iperpigmentazione in pazienti trattati con cloroquina evidenzia un aumento della melanina epidermica e deposito di emosiderina nel derma. L'effetto pigmentante conferito da questi farmaci tende ad essere reversibile, con una lenta risoluzione dalla sospensione del farmaco (Koranda FC. Antimalarials. J Am Acad Dermatol 1981; 4: 650-5).

In generale, informazioni fondamentali per l'attribuzione della causalità dell'iperpigmentazione ad un dato farmaco in uno specifico paziente sono rappresentate tra l'altro dalla correlazione temporale tra l'assunzione del farmaco e lo sviluppo dell'anomalia nella pigmentazione. È riportato che servano almeno tre mesi di terapia con cloroquina per la manifestazione dell'iperpigmentazione (Sawalha AH. Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation of the skin. The Journal of Rheumatology. 2015;42(1):135-36.). Considerando che i pazienti sono rimasti ricoverati per periodo molto lunghi (uno per 99 giorni), ciò sarebbe compatibile con i casi riportati. Inoltre, poiché l'iperpigmentazione da cloroquina è verosimilmente dose-dipendente, a supporto del ruolo svolto da tale farmaco nell'insorgenza di questa reazione avversa cutanea, non è escluso che siano stati utilizzati elevati dosaggi nei due pazienti critici o che interazioni con altri farmaci da un lato e/o ridotta capacità di metabolizzare ed eliminare la cloroquina dall'altro ne abbiano determinato un incremento delle concentrazioni ematiche».

ALTRE CAUSE? In alternativa ai farmaci quali possono essere state le cause dell'iperpigmentazione? «È difficile da dire. I due pazienti potrebbero avere sviluppato ittero come manifestazione di danno epatico (anche indotto da farmaci quali tocilizumab) che però causa colorazione giallastra della cute, a causa della deposizione nel derma della bilirubina, ma non è una vera e propria iperpigmentazione. Dall'altro lato, la produzione di melanina con conseguente

iperpigmentazione della cute può aumentare come conseguenza di variazioni ormonali, ma non con il quadro mostrato dai due pazienti ed in condizioni non ascrivibili ai due pazienti (ad esempio si verifica nel morbo di Addison, e cioè insufficienza corticosurrenalica primitiva, o nella gravidanza o durante l'uso di contraccettivi ormonali)».

Silvia Turin

22 aprile 2020 | 10:05

© RIPRODUZIONE RISERVATA