



Ipersensibilità multipla ad antibiotici

Isabella Del Corso

Immuno-Allergologia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Multiple antibiotics allergy syndrome

Le prime segnalazioni relative a ipersensibilità multipla ad antibiotici risalgono agli anni '60 , quando, con l'introduzione delle cefalosporine si osservava che alcuni paziente con allergia alla penicillina avevano anche reazione avversa alle cefalosporine.

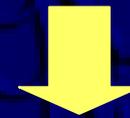
Inizialmente definita come una “ipersensibilità clinicamente compatibile con una reazione IgE mediata a due o più antibiotici non correlati, confermata da test cutanei o dosaggio di IgE specifiche”

Sullivan è stato tra i primi a descrivere la sindrome
(*Sullivan TJ et al. J Allergy Clin Immunol 1989*)

Multiple antibiotics allergy syndrome



Multiple drug hypersensitivity (MDH)



Multiple drug intolerance syndrome (MDIS)

Ipersensibilità multipla a farmaci

Definizione

Ipersensibilità a due o più farmaci chimicamente non correlati

Ipersensibilità multipla a farmaci

Si distinguono due tipi di ipersensibilità multipla a farmaci:

- ipersensibilità che si sviluppa per farmaci diversi somministrati contemporaneamente
- reazioni da ipersensibilità che compaiono per farmaci diversi somministrati in tempi diversi, talvolta a distanza di anni

Clinicamente l'ipersensibilità multipla a farmaci si può presentare con reazioni da ipersensibilità di tipo immediato o ritardato

Gex-Collet C et al J Investig Allergol Clin Immunol 2005

Atanaskovic-Marcovic M et al. Pediatric Allergy and Immunology 2012

Sindrome da intolleranza multipla a farmaci

Definizione

Sindrome caratterizzata da reazione avversa ad almeno tre farmaci chimicamente, farmacologicamente e immunologicamente non correlati, che si manifesta in almeno tre diverse occasioni e con test allergologici negativi (SPT, patch test; IgE specifiche)

I sintomi riferiti sono spesso “soggettivi” e di tipo neurovegetativo

- donne
- elevato livello di ansia
- depressione
- elevato grado di alessitimia
- peggiore qualità di vita

Ipersensibilità multipla a farmaci

Esiste realmente?/quanto è frequente?/ quali le caratteristiche dei pazienti?

I dati provengono da:

- Studi in cui la reazione da ipersensibilità/da intolleranza multipla a farmaci è self-reported
- Studi in cui la reazione da ipersensibilità multipla da farmaci è “dimostrata”

Multiple drug intolerance syndrome: prevalence, clinical characteristics, and management

Eric Macy, MD; * and Ngoc J. Ho, PhD †

** Southern California Permanente Medical Group, Department of Allergy, San Diego Medical Center, San Diego, California*

† Kaiser Permanente Healthcare Program, Department of Research and Evaluation, Pasadena, California

Metodo:

Dati raccolti e registrati di pazienti assicurati dalla Kaiser Permanente Southern California health plan che avessero eseguito almeno una visita nel 2009 e con una copertura assistenziale di almeno 11 mesi nel 2009 (2.375.424 pazienti)

Dati registrati: demografici, diagnosi, farmaci prescritti/assunti; “allergie” a farmaci.

Multiple drug intolerance syndrome: prevalence, clinical characteristics, and management

Eric Macy, MD; * and Ngoc J. Ho, PhD †

* Southern California Permanente Medical Group, Department of Allergy, San Diego Medical Center, San Diego, California

† Kaiser Permanente Healthcare Program, Department of Research and Evaluation, Pasadena, California

Risultati:

- MDIS presente nel 2%
 - i pazienti con riferita MDIS sono significativamente più vecchi (età 62.4+/- 16.1 anni)
 - più grassi
 - sono prevalentemente donne (84.9%)
 - maggior consumo di farmaci
 - maggiore incidenza di nuove reazioni
 - MDIS si associa a disturbi d'ansia
 - MDIS non si associa a reazioni allergiche IgE mediate o reazioni allergiche severe
- (confronto con la media dei pazienti)

[Indian J Dermatol Venereol Leprol.](#) 2010 Jul-Aug;76(4):382-6.

Patient-reported multiple drug reactions: clinical profile and results of challenge testing.

[Ramam M](#), [Bhat R](#), [Jindal S](#), [Kumar U](#), [Sharma VK](#), [Sagar R](#), [Chadda RK](#).

Metodi:

- 23 pts con storia di ipersensibilità a due o più farmaci
- Esclusi dallo studio i pts con anafilassi
- Farmaci responsabili del maggior numero di reazioni: antibiotici e NSAID
- Tipo di reazione più frequentemente riferita: orticaria-angioedema
- Tutti sottoposti a challenge con i farmaci presunti colpevoli

Risultato:

- 3 pts challenge positivo per più NSAID
- n7 pts hanno sviluppato sintomi giudicati non riferibili a “vere” reazioni da ipersensibilità

Conclusioni: **in nessuno dei pazienti è stata dimostrata una MDH**

Diagnosing multiple drug hypersensitivity in children

Marina Atanasković-Marković^{1,2}, Francesco Gaeta³, Marija Gavrović-Jankulović⁴, Tanja Čirković Veličković⁴, Rocco Luigi Valluzzi³ & Antonino Romano^{3,5}

¹Department of Allergology and Pulmonology, University Children's Hospital, Belgrade, Serbia; ²Medical Faculty, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ³Allergy Unit, Complesso Integrato Columbus, Rome, Italy; ⁴Department of Biochemistry, Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ⁵IRCCS Oasi Maria S.S., Troina, Italy

Metodi:

- Bambini di età 2-14 anni, valutati ipersensibilità a farmaci dal Gennaio 2005 al Dicembre 2010 presso University Children's Hospital Belgrado (928); selezionati i bambini con storia di MDH
- Test cutanei allergologici (SPT, i.d), patch test
- IgE spec (quando possibile)
- Test di provocazione con i farmaci presunti colpevoli se negativi gli altri accertamenti allergologici (secondo indicazioni – controindicazioni Position Paper ENDA)

Ipersensibilità multipla a farmaci

Risultati

Su 928 bambini con storia di ipersensibilità a farmaci, 292 (32.1%) presentavano storia di MDH, lo studio è stato completato in 279 soggetti.

Di questi:

- in 69 bambini (24.7%) è stata diagnosticata ipersensibilità ad un solo farmaco
- in 7 bambini (2.5%) è stata diagnosticata una MDH
- nei restanti 203 bambini (72,8%) i test allergologici in vitro e in vivo e la provocazione sono risultati negativi.

Farmaci responsabili

- Beta-lattamici (penicilline e cefalosporine) in 5 episodi
- Ibuprofene e anticonvulsivanti in 3 episodi
- eritromicina, fentanyl, metilprednisolone e cotrimoxazolo in 1 episodio

Reazioni più frequenti: eruzioni maculo-papulari; orticaria

Solo in un bambino è stata dimostrata una ipersensibilità a due antibiotici

Ann Dermatol Venereol. 2012 May; 139(5)

Does Hypersensitivity to multiple drugs really exist?

Studer M, Waton J, Bursztejn AC, Aimone-Gastin I, Schmutz JL, Barrbaud A

Materiali e metodi:

pazienti valutati per reazione avversa a farmaci con manifestazioni cutanee dal 2000 fino al 2010, selezionati i pts con ipersensibilità multipla ad almeno due farmaci chimicamente non correlati, confermati da test cutanei o test di provocazione, esclusi pts con malattie ematologiche, HIV, sensibilizzazioni a eccipienti

Risultati:

su 1925 pazienti , 11 (0.6%) sono stati classificati come polisensibili (8 donne, 3 uomini, età media 62 anni, 2.5 episodi di ipersensibilità a paziente, 4 casi di DRESS)

Ipersensibilità multipla a farmaci

esiste realmente?/quanto è frequente?/ quali le caratteristiche dei pazienti?

- esiste, ma è rara
- interessa prevalentemente le donne
- più frequente tra chi fa uso di molti farmaci
- ipersensibilità multipla a antibiotici:MDH a farmaci antitubercolari e infezione HIV, fibrosi cistica
- il 10% circa dei pts con grave reazione da ipersensibilità immuno-mediata sviluppa una MDH *
- Farmaci responsabili:
 - antibiotici
 - NSAIDs
 - anticonvulsivanti
 - anestetici locali

* Pichler WJ et al. *Journal of Dermatology* 2001

Ipersensibilità multipla a farmaci

Patogenesi

Gli studi dimostrano che nella MDH le reazioni T-cell mediate sono più frequenti delle reazioni IgE mediate

Riscontro di positività:

test in vivo (patch test, letture ritardate delle intradermoreazioni)

test in vitro (test di trasformazione linfocitaria; rilascio farmaco-indotto di IFNgamma)

Recentemente Daubner ha dimostrato che in pts con MDH e test di trasformazione linfocitaria positivo per i farmaci, i linfociti T reattivi al farmaco sono contenuti in un frazione di linfociti T che si trovano in uno stato di “pre-attivazione”; con conseguente possibilità di una riduzione della soglia di attivazione, da parte del farmaco

Gex-Collet et al. Investig Allergol Clin Immunol 2005

Daubner B et al. Allergy 2012

Ipersensibilità multipla a farmaci

Patogenesi

E' stato ipotizzato che nella MDH la risposta immunologica esagerata nei confronti dei farmaci, fosse in relazione ad una difettosa o ridotta attività soppressiva delle Treg

Daubner ha dimostrato, studiando un gruppo di pts con MDH e test di trasformazione linfocitario positivo per i farmaci, che non vi è deficit funzionale delle Treg

Sera from Patients with Multiple Drug Allergy Syndrome Contain Circulating Histamine-Releasing Factors

Asero R et al. Int Arch Allergy Immunol 2003

38 pts con storia di orticaria acuta dopo assunzione di un antibiotici: 18 pts con MDH e 20 monosensibili

controllo: 20 soggetti senza storia di allergia a farmaci

Risultati:

Test con siero autologo positivo nel 94% dei pts con MDH

Test con siero autologo positivo nel 40% dei pts monosensibili

Test con siero autologo negativo nel gruppo di controllo

Conclusioni

I pts con MDH e circa 1/3 dei pts monosensibili presentano nel siero un fattore in grado di indurre liberazione di istamina

Come gestire i pazienti con MDH/MDIS

- evitare i farmaci responsabili e eseguire tolleranza per farmaci alternativi
- dimostrare l'ipersensibilità ai farmaci
- escludere una ipersensibilità ad eccipienti
- desensibilizzazione

Multiple-drug intolerance syndrome: clinical findings and usefulness of challenge tests

Domenico Schiavino, MD; Eleonora Nucera, MD; Chiara Roncallo, MD; Emanuela Pollastrini, MD; Tiziana De Pasquale, MD; Carla Lombardo, MD; Giorgia Altomonte, MD; Alessandro Buonomo, MD; and Giampiero Patriarca, MD

Metodi:

480 pts (donne 84.4% donne; età 17-83 anni) con storia di reazione avversa a 3 o più farmaci diversi, con accertamenti allergologici negativi per i farmaci colpevoli, sono stati sottoposti a test di tolleranza orale con farmaci alternativi.

- **Gruppo A:** pts con reazioni lievi che si sono risolte spontaneamente; test di tolleranza senza premedicazione
- **Gruppo B:** pts con reazioni moderate che hanno richiesto un trattamento farmacologico con antistaminico/cortisone; tolleranza preceduta da premedicazione con sodio cromoglicato 500mg
- **Gruppo C:** pts con reazioni gravi (asma, orticaria-angioedema) o pts con il test di tolleranza per via iniettiva; test di tolleranza eseguito con premedicazione con antistaminico (loratadina o cetirizina 10 mg)

Multiple-drug intolerance syndrome: clinical findings and usefulness of challenge tests

Domenico Schiavino, MD; Eleonora Nucera, MD; Chiara Roncallo, MD; Emanuela Pollastrini, MD; Tiziana De Pasquale, MD; Carla Lombardo, MD; Giorgia Altomonte, MD; Alessandro Buonomo, MD; and Giampiero Patriarca, MD

Risultati

Gruppo A: 84% ha tollerato il farmaco alternativo

Gruppo B: 88.8% ha tollerato il farmaco alternativo

Gruppo C: 89.2% ha tollerato il farmaco alternativo

In alcuni soggetti che non avevano tollerato il farmaco alternativo, la tolleranza è stata ripetuta aggiungendo una premedicazione o modificando la premedicazione

-gruppo A: 28 tolleranze dopo premedicazione; in 19 casi il farmaco è stato tollerato

-gruppo B: 24 tolleranze, premedicati con antistaminico e non più con sodio cromoglicato; in 21 casi il farmaco è stato tollerato

Conclusioni

I PTS con MDIS possono tollerare farmaci alternativi

Dimostrare l'ipersensibilità ai farmaci nei soggetti con MDIS-MDH

- Test in vivo: SPT, intradermo reazioni, patch test
- Test in vitro: IgE specifiche, test di trasformazione linfocitaria, test di rilascio farmaco-indotto di Interferon gamma
- Test di provocazione (challenge) con il farmaco responsabile quando possibile

Questo tipo di approccio permette spesso di escludere la presenza di una MDIS/MDH; talvolta viene dimostrata l'ipersensibilità ad un solo farmaco.

Si tratta dell'approccio più utile al paziente, che non verrà etichettato a vita come affetto da allergia multipla a farmaci.

Escludere l'ipersensibilità agli eccipienti

Spesso è più complesso dimostrare l'ipersensibilità ad uno degli eccipienti che al farmaco, poiché è difficile reperire gli eccipienti per poter eseguire i test.

Tra gli eccipienti responsabili di reazioni da ipersensibilità:

- macrogol (polietilenglicole)
- parabeni

CONCLUSIONI

- ❖ La sindrome da ipersensibilità multipla a farmaci è una patologia non frequente, e, come dimostrato dagli studi, è sovrastimata sia dai pazienti che dai medici.
- ❖ Eseguire un work up allergologico completo (fino alla eventuale provocazione con il farmaco colpevole) può essere complicato ed indaginoso per noi allergologi ma permette a molti pazienti di ridimensionare il loro problema e affrontare con maggiore serenità le terapie future
- ❖ Non sempre è possibile eseguire un work up completo fino alla dimostrazione della reale ipersensibilità multipla. In questo caso il test di tolleranza con farmaci alternativi è un'opzione "sicura".
- ❖ Da valutare la possibilità di eseguire i test di tolleranza dopo un'adeguata premedicazione.