

Proven immunologically-mediated drug hypersensitivity in children with a history of multiple drug intolerances

Guvenir H, Misirlioglu DE , Toyran M , Civelek E , Buyuktiryaki B , Ginis T, Kocabas CN.  
Ann Allergy Asthma Immunol, 2019; 122: 73–78

## **INTRODUZIONE**

Intolleranza multipla e ipersensibilità multipla a farmaci sono patologie in cui i pazienti riferiscono reazioni a più di un farmaco. Nella intolleranza multipla sono in causa reazioni non immunologiche, nella ipersensibilità multipla (*Multiple Drug Hypersensitivity: MDH*) sono invece in causa reazioni immunologiche a due o più farmaci tra loro chimicamente diversi. Nelle MDH si può trattare di reazioni a farmaci somministrati in contemporanea o che si sviluppano in sequenza, a distanza a volte di anni. I principali farmaci responsabili sono antibiotici e antiinfiammatori non steroidei (FANS) e le manifestazioni cliniche possono essere immediate o ritardate.

La patogenesi dell'MDH, pur non essendo ancora chiarita, sembra legata alla attivazione di una risposta T cellulare. In molti casi nella stimolazione T cellulare che si verifica durante la reazione a un farmaco giocano un ruolo importante le infezioni virali; tali infezioni abbassando la soglia di reazione delle cellule T favoriscono la risposta immunitaria a farmaci somministrati successivamente. Sono disponibili dati limitati sulla MDH nel bambino e pertanto rimane tuttora sconosciuta la sua attuale prevalenza in età pediatrica. Esiste attualmente un solo studio eseguito in bambini con sospetta MDH in cui si è riscontrato che dopo l'esecuzione di un corretto iter diagnostico la vera ipersensibilità a più farmaci viene confermata solo nel 2,5% dei casi (1).

Lo scopo dello studio presentato è riportare i risultati di un work up allergologico in bambini con storia di ipersensibilità multipla a farmaci.

## **METODI**

Questo studio è stato condotto nel dipartimento di allergologia e immunologia pediatrica dell'Ospedale di Ankara. Sono stati arruolati bambini con età inferiore a 18 anni, con storia di reazione di ipersensibilità a farmaci nel periodo compreso tra gennaio 2011 e luglio 2016. I genitori hanno compilato il questionario standardizzato dell'ENDA (2) indicando farmaci sospetti (specificando se usati contemporaneamente o in sequenza), tipo e tempistica dei sintomi, dose e via di somministrazione dei farmaci, trattamenti concomitanti, malattie croniche coesistenti e la storia familiare di malattie allergiche. Le reazioni che si verificavano entro la prima ora sono state definite "immediate" e i sintomi includevano principalmente orticaria, angioedema, rinite, broncospasmo e anafilassi. Le reazioni che si verificavano successivamente (dopo 1 ora) sono state definite "non immediate" e i sintomi erano soprattutto eruzioni cutanee, di tipo maculopapulare o orticarioide a comparsa ritardata. Sono stati eseguiti i seguenti accertamenti.

*Tests cutanei con farmaci.* I bambini sono stati sottoposti a skin prick test e test intradermici con i farmaci sospetti utilizzando le concentrazioni non irritanti. Tutti i farmaci sono stati inizialmente testati con il prick test e successivamente in caso di negatività con tests intradermici a lettura immediata (dopo 20 minuti). Come controlli positivi e negativi sono stati usati rispettivamente istamina a 10 mg/ml e NaCl allo 0,9%. In caso di test cutaneo positivo il paziente è stato considerato ipersensibile al farmaco testato e la procedura è stata interrotta. Nel caso in cui il farmaco sospetto era un FANS, sono stati eseguiti test cutanei con il farmaco sospetto usando la concentrazione suggerita (paracetamolo 10 mg/mL, metamizolo 0,1 mg/mL). Se si sospettava una ipersensibilità immediata a un beta-lattamico sono stati testati con test cutanei benzilpenicilloilpoli-L-lisina, miscela di determinanti minori, penicillina G (10.000 UI/mL), amoxicillina-clavulanato (20 mg / mL) e il farmaco sospetto. Se il farmaco sospetto era una cefalosporina sono stati eseguiti test cutanei utilizzando la concentrazione suggerita di 2 mg/mL.

*Test di provocazione con farmaco (Drug Provocation Test: DPT).* Rispettando le linee guida dell'ENDA il farmaco sospetto è stato somministrato a frazioni di dosi ogni 30 minuti fino a raggiungere una dose cumulativa corrispondente alla dose giornaliera calcolata per età e peso, interrompendo il test in caso di reazione. Il DPT è stato condotto in aperto da un medico con supporto di rianimazione e il risultato è stato considerato positivo in base alla comparsa di sintomi o segni obiettivi di reazione di ipersensibilità. Il paziente è stato trattenuto in osservazione per almeno 2 ore dopo l'ultima dose senza reazione. In caso di reazioni ritardate è stato chiesto di contattare il medico per informare se i bambini presentassero una reazione dopo il test.

*Test di provocazione con aspirina (ASA test).* Il primo giorno sono state somministrate tre capsule di placebo a intervalli di un'ora e mezzo. Il secondo giorno sono stati somministrate quattro dosi crescenti (27 mg, 44 mg, 117 mg e 312 mg) ad intervalli di 1,5 ore fino al raggiungimento di una dose massima di 500 mg o finché non è stata raggiunta una dose cumulativa di 10 mg/kg. È stato misurato il FEV1 mediante spirometria all'inizio del test e durante, ogni 30'.

*Tests cutanei per valutazione di atopia.* Sono stati eseguiti test cutanei per allergeni respiratori come acari (*D. pteronyssinus* e *D. farinae*), muffe (*Alternaria*, *Cladosporidium* e *Aspergillus*), pollini (mix di erba, mix di cereali, erbe infestanti e alberi), scarafaggio ed epiteli di cane e gatto (Stallergenes, Parigi, Francia).

*Definizione di MDH.* I bambini positivi al test di ipersensibilità per almeno due farmaci con differente struttura chimica sono stati definiti come affetti da MDH. Nel caso in cui si verificavano reazioni a due farmaci con strutture chimiche simili la reazione è stata considerata espressione di una singola ipersensibilità. Nel caso dei FANS i bambini con reazioni a più di un FANS sono stati definiti ipersensibili genericamente a questo gruppo di farmaci e non affetti da MDH, in quanto in questa categoria di farmaci esiste la possibilità di reazioni enzimatiche non immunomediate.

## **RISULTATI**

Durante il periodo di studio sono stati valutati 886 bambini per ipersensibilità a farmaci in regime ambulatoriale. Di questi 98 (11%) avevano storia suggestiva di reazioni di ipersensibilità a farmaci e 73 (8,2%) riferivano una reazione a due o più farmaci chimicamente diversi. Pertanto in questo gruppo di bambini si è considerata la possibilità di MDH.

L'età media dei bambini studiati era di 7,8 anni (min-max: 2,5-16,4) e il 59% (n = 43) era di sesso maschile. Quattordici (19,2%) bambini avevano una malattia allergica (8 asma, 2 asma + rinite allergica, 2 riniti allergiche, 1 dermatite atopica e 1 allergia a imenotteri), 8 (11%) avevano una familiarità allergica. Non c'era una storia familiare di MDH nel gruppo di studio. I farmaci sospetti più frequentemente coinvolti sono risultati amoxicillina clavulanato (30%, n = 51), paracetamolo (15,8%, n = 27), claritromicina (15,3%, n = 26) e ibuprofene (14,7%, n = 25).

Sessantasei (90,4%, 66/73) avevano storia di reazioni a due farmaci chimicamente diversi mentre 7 bambini (9,6%, 7/73) avevano storia di reazioni a tre farmaci differenti chimicamente. Nel 50,7% (n = 37) dei bambini i farmaci sospetti sono stati somministrati in contemporanea, nel 49,3% (n = 36) in momenti diversi. Tutti i 73 bambini con sospetta MDH sono stati valutati con test allergologici (SPT e/o test di provocazione con il farmaco sospetto). Ipersensibilità a farmaci è stata confermata in 7 (9,6%) bambini. Due di questi (2,7%) hanno ricevuto la diagnosi di MDH, negli altri cinque è stata diagnosticata ipersensibilità a un singolo farmaco. Entrambi i bambini con MDH avevano usato questi farmaci in tempi diversi. Tra i bambini che avevano usato simultaneamente i farmaci in nessuno è stata confermata la MDH; solo in uno di questi bambini è stata confermata l'ipersensibilità a un singolo farmaco.

## **DISCUSSIONE**

Anche se reazioni di ipersensibilità a un singolo farmaco sono più comuni, sono segnalate reazioni a due o più gruppi di farmaci chimicamente non correlati ed in questi casi è importante determinare la effettiva presenza di MDH. Le reazioni a più di un FANS devono essere considerate come un gruppo a parte in quanto sono generalmente correlate alle proprietà farmacologiche del farmaco (inibizione della cicloossigenasi). Quindici bambini hanno riportato una reazione a più di un FANS e due (13,4%) hanno presentato un DPT positivo a più di un FANS.

In letteratura, i dati relativi alla MDH provengono in gran parte da studi eseguiti in adulti. I primi dati su questo argomento sono stati pubblicati da Sullivan et al (3) che hanno mostrato che l'1% di 437 pazienti con allergia alla penicillina ha sviluppato una reazione ad antibiotici non-beta lattamici. Tuttavia questo studio è osservazionale ed è privo di valutazione allergologica. Nei recenti studi di coorte retrospettivi l'incidenza di MDH riportata è stata dello 0,6% quando valutata mediante test allergologici in pazienti adulti con storia di ipersensibilità ai farmaci (4). Esistono 4 studi che hanno valutato la MDH nei bambini, e in due di questi (5,6) la diagnosi si basava su quanto riportato dai genitori per valutare le reazioni di MDH ad antibiotici, riportando una incidenza di ipersensibilità multiple tra l'11% e il 20%. Negli studi in cui è stato eseguito un work up allergologico, sono state riportate frequenze molto più basse (1-3%).

Nello studio di Buonomo et al. (7) l'incidenza di MDH era del 2,2%, in quello condotto da Atanaskovic-Markovic et al (1) la MDH è stata confermata in 7 casi (2,5%). In conformità con i loro risultati, l'incidenza verificata di MDH nello studio in oggetto è risultata essere del 2,7%.

Cause più frequenti di MDH sono antibiotici, FANS, antiepilettici e anestetici locali. In questo studio, in uno dei 2 bambini con diagnosi confermata di MDH sono state riscontrate allergie all'amoxicillina-clavulanato e claritromicina e nell'altro all'amoxicillina-clavulanato e al paracetamolo. In 3 reazioni su 4 dei 2 bambini con accertata MDH sono state immediate e 1 non

immediata. Nello studio condotto da Atanaskovic-Markovic et al (1), 11 su 15 reazioni dei 7 bambini affetti da MDH sono state ritardate. In questo studio nel 50,7% dei bambini, i farmaci sospetti sono stati utilizzati contemporaneamente e 49,3% in periodi diversi.

### **COMMENTO**

Nel dubbio di una ipersensibilità al farmaco è compito del pediatra allergologo verificarla mediante un opportuno work up. Fondamentale resta l'anamnesi dettagliata, tenendo conto che la reale incidenza di reazioni di ipersensibilità a farmaci è molto più bassa rispetto a quanto sospettato dai genitori; tale differenza si accentua notevolmente in caso di riferita tanto doppia o plurima sensibilizzazione. Dallo studio presentato è emerso inoltre che, nei casi di MDH, dovremmo aspettarci più reazioni immediate che ritardate e più spesso riguardanti farmaci non somministrati simultaneamente. Antibiotici e FANS sono i principali farmaci incriminati. Sicuramente occorrono altri dati per definire la reale incidenza delle MDH, ma resta chiaro che la maggior parte dei casi segnalati non sono confermati se valutati con test allergologici appropriati. Eliminare aprioristicamente un farmaco, specialmente se importante per la salute del bambino, costringe spesso a ricorrere a farmaci di seconda scelta, meno attivi e più costosi. Questo comportamento nel caso degli antibiotici oltre ad aumentare la morbilità favorisce lo sviluppo di resistenze batteriche. Pertanto, è importante diagnosticare correttamente una ipersensibilità a farmaci, in particolare nel caso si sospetti una MDH.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Gavrovic-Jankulovic M et al. Diagnosing multiple drug hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 785-791.
2. Demoly P, Kropf R, Bircher A et al. Drug hypersensitivity: Questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999; 54: 999-1003.
3. Sullivan TJ, Remedios C, Ong MD et al. Studies of the multiple drug allergy syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 270.
4. Studer M, Waton J, Bursztejn AC, et al. Does hypersensitivity to multiple drugs really exist? *Ann Dermatol Venereol* 2012; 139:375–380.
5. Kamada MM, Twarog F, Leung DY. Multiple antibiotic sensitivity in a pediatric population. *Allergy Proc* 1991; 12: 347-350.
6. Park J, Matsui D, Rieder MJ. Multiple antibiotic sensitivity syndrome in children. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7: 38-41.
7. Buonomo A, Altomonte G, De Pasquale T et al. Allergic and non allergic drug hypersensitivity reactions in children *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23: 881-890

A cura della Commissione farmaci: Claudia Paglialunga\*, Fabrizio Franceschini, Annamaria Bianchi, Paolo Bottau, Silvia Caimmi, Giuseppe Crisafulli, Lucia Liotti, Francesca Mori, Francesca Saretta, Carlo Caffarelli

\*UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Consortiale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari.