



Provincia Religiosa di San Pietro  
dell'Ordine Ospedaliero di San Giovanni di Dio  
OSPEDALE «SACRO CUORE DI GESÙ» Fatebenefratelli  
UOC PEDIATRIA-NEONATOLOGIA-UTIN



**A.N.M.I.R.S.**  
ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI  
ISTITUTI RELIGIOSI SPEDALIERI



Con il patrocinio di:



Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi  
e degli Odontoiatri di Benevento

## Integrazione ospedale territorio: percorsi diagnostico-terapeutici

a cura del "Journal Club of Pediatrics" 2017

Responsabile Scientifico Maria Carmen Verga

Ideatrice e Coordinatrice del Progetto Iride Dello Iacono

Segreteria Scientifica Antonella Casani

## Allergie agli antibiotici

### Autore

Dott.ssa Iride Dello Iacono

UOS Pediatria ed Allergologia Ospedale Fatebenefratelli Benevento

**Relatori del corso** Dott.ssa Iride Dello Iacono. UOS Pediatria ed Allergologia Ospedale Fatebenefratelli Benevento

### Principali cambiamenti da indurre

La necessità della definizione di un percorso diagnostico-terapeutico, sulla base delle più aggiornate linee guida, scaturisce dall'analisi di alcune problematiche della locale offerta assistenziale relative a:

- definizione degli elementi di sospetto e precoce identificazione dei casi a rischio;
- definizione degli elementi di sospetto per i quali è un iter diagnostico risultati appropriato;
- appropriata gestione del bambino con reazione avversa ad antibiotici in PS ed a domicilio
- criteri di invio al Centro di 3° livello

### Destinatari ed obiettivi del percorso

I destinatari di questo documento sono i pediatri di famiglia, i pediatri ospedalieri, i medici di medicina generale.

### Strategie di implementazione

Il documento sarà proposto e discusso negli incontri del corso "Journal Club of Pediatrics in Benevento 2017".

Ne verrà data ampia diffusione ai corsi di formazione per neuropsichiatri infantili, pediatri di famiglia, pediatri ospedalieri e medici di medicina generale

## Indicatori di qualità

Qualche indicatore essenziale sottoposti a verifica periodica:

- N° di casi correttamente identificati, confermati presso il Centro di riferimento in Campania
- Diminuzione di test diagnostici inappropriati ed a rischio come il *pomfo di prova*
- Numero di casi gestiti dal pediatra e dallo specialista allergologo

## Linee Guida, documenti di Consensus ed evidenze scientifiche

I principali documenti di riferimento sono:

1. International Consensus on drug allergy<sup>1</sup>.
2. Guida pratica sulle allergie: documento di consenso SIPPS-SIAIP<sup>2</sup>.

L'International Consensus on drug allergy è un documento multidisciplinare, peer-reviewed, in cui sono indicati livelli di evidenze e grading delle raccomandazioni. Non è riportata la strategia di ricerca delle evidenze.

La Guida pratica sulle allergie è un documento italiano di rapida consultazione nella pratica clinica, che riporta le raccomandazioni dei documenti di riferimento.

### **Popolazione e il setting di cura a cui è principalmente rivolto il percorso.**

La popolazione di riferimento è rappresentata da pazienti in età pediatrica e adolescenziale

Il percorso è applicabile all'attività ambulatoriale del pediatra di famiglia, che, solitamente, gestisce il bambino, all'ambiente ospedaliero ed ai Centri specialistici di 2° e 3° livello

## DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONI

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce RAF "tutte le conseguenze non terapeutiche di un farmaco, ad eccezione dei fallimenti terapeutici, degli avvelenamenti intenzionali o accidentali, degli errori di somministrazione e dell'abuso".

Le RAF si distinguono in **prevedibili e non prevedibili** (Tab. 1).

Allo specialista devono essere inviati e deve indagare solo bambini con RAF non prevedibili, che costituiscono circa il 25% di tutte le RAF e, tra queste, in particolare quelle da ipersensibilità (allergiche e non allergiche).

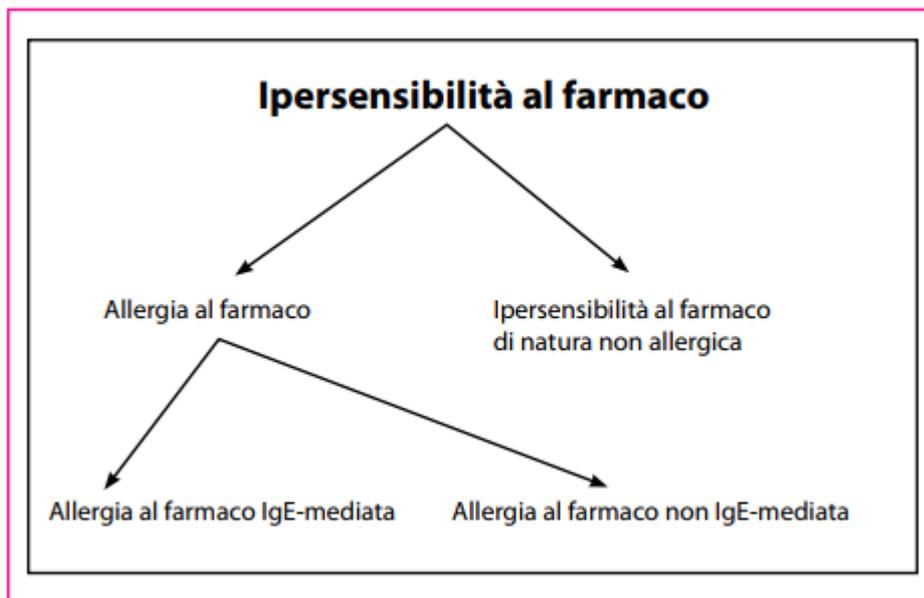
**Tabella I**

Classificazione delle reazioni avverse a farmaci (RAF)	
<p><b>Prevedibili o di tipo "A" (<i>Augmented</i>):</b> dose dipendenti, correlate all'azione farmacologica e che si verificano in soggetti normali</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>effetti collaterali:</b> correlati all'azione farmacologica principale, il loro manifestarsi dipende dalla grande variabilità della tolleranza individuale (esempi: sonnolenza da antistaminici, emorragia gastroenterica da aspirina);</li> <li>▶ <b>effetti secondari:</b> conseguenza indiretta della principale azione farmacologica (esempio: candidosi da antibiotici o corticosteroidi);</li> <li>▶ <b>da sovradosaggio o concentrazione eccessiva del farmaco a livello recettoriale</b> (esempi: morfina ed epatopatie, aminoglicosidici e insufficienza renale);</li> <li>▶ <b>da interazioni farmacologiche;</b></li> <li>▶ <b>da correlazioni specifiche farmaco/malattia</b> (esempio: <i>rash</i> da ampicillina-amoxicillina in corso di mononucleosi infettiva).</li> </ul>	<p><b>Non prevedibili o di tipo "B" (<i>Bizarre</i>):</b> dose indipendenti, non correlate all'azione farmacologica, ma in rapporto con la risposta individuale di soggetti predisposti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>da idiosincrasia:</b> da difetti metabolici, di escrezione, biodisponibilità, ad es. deficienze enzimatiche geneticamente determinati che si evidenziano solo dopo l'assunzione di particolari farmaci come l'emolisi da primachina e altri farmaci ossidanti in soggetti con deficit di G6PDH;</li> <li>▶ <b>da intolleranza:</b> da abbassamento della soglia alla normale azione farmacologica del farmaco con un effetto quantitativamente aumentato, ma qualitativamente normale (esempio: tinnitus da chinino o salicilati);</li> <li>▶ <b>da ipersensibilità allergica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● IgE-mediata</li> <li>● non IgE-mediata;</li> </ul> </li> <li>▶ <b>altro:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● attivazione metabolismo acido arachidonico</li> <li>● attivazione metabolismo bradichinina.</li> </ul> </li> </ul>

L'attuale nomenclatura distingue le RAF non prevedibili a seconda del meccanismo implicato in:

- **Reazioni Allergiche**, la maggior parte delle quali sono forme IgE-mediate e Non IgE-mediate (ritardate)
- **Ipersensibilità ai farmaci non allergica** per le quali non sono stati dimostrati meccanismi immunologici alla loro base, ma che mimano le reazioni allergiche sia immediate che ritardate. I meccanismi patologici suggeriti per queste reazioni sono i seguenti:
  - a) rilascio non specifico di istamina dalle mastcellule e dai basofili (ad es. oppiacei, mezzi di contrasto radioopaco e vancomicina)
  - b) accumulo di bradichinina (inibizione degli enzimi che convertono l'angiotensina)
  - c) attivazione del complemento (ad es. protamina)
  - d) una possibile alterazione del metabolismo dell'acido arachidonico (ad es. aspirina e FANS)
  - e) azione farmacologica di alcune sostanze che inducono broncospasmo, ad es. beta-bloccanti, diossido di zolfo

Ciò è sinteticamente espresso nello schema sottostante



## EPIDEMIOLOGIA

Le reazioni avverse a farmaci (RAF) sono in costante aumento in tutti i Paesi occidentali, anche per il sempre maggior consumo di farmaci, nonostante ciò non vi sono dati certi sulla reale prevalenza di tali reazioni. Il 10-15% dei pazienti ospedalizzati può presentare una RAF. Accessi al pronto soccorso da RAF variano tra il 3-6%.

Negli USA sono segnalati decessi da RAF nel 3.2/1.000 pazienti ospedalizzati e in Danimarca sei morti per milione/anno.

La prevalenza ed il carattere delle RAF nei bambini tedeschi, età media 43 mesi<sup>3</sup>, giunti in ospedale o per accessi pianificati o per accessi in pronto soccorso, eseguita nell'arco di 6 mesi, su 1447 questionari raccolti ha dimostrato che:

- La prevalenza delle RAF basata sulle informazioni raccolte dai genitori era del 7,5% (108/1447). Sei reazioni erano state severe, tre bambini avevano sperimentato una Anafilassi
- In 61 casi, pari al 4,2% i genitori avevano posto il sospetto di un meccanismo potenzialmente allergico a causa di una reazione cutanea immediata o ritardata. In questo gruppo i farmaci sospetti erano stati gli antibiotici nell'85% dei casi (nel 32,7% le amino penicilline, nel 29,5% altre penicilline, nell'11,5% il cefaclor, nell'8,2% i macrolidi e nel 18% altri). I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) ed i farmaci per l'apparato respiratorio erano responsabili ciascuno nel 4,9% dei casi, i vaccini ed i mezzi di contrasto nel 3,3% dei restanti casi.

## EZIOLOGIA

Nel bambino i farmaci che più frequentemente provocano reazioni da ipersensibilità sono gli antibiotici (in particolare i beta-lattamici), i FANS e i farmaci usati durante il periodo peri-operatorio; altri farmaci quali antiepilettici, antitumorali, eparina, insulina, protamina, farmaci polipeptidici, i mezzi di contrasto radiografico e i biologici (anticorpi monoclonali) possono comunque determinare reazioni da ipersensibilità.

Non vi sono molti dati relativi ad un ruolo specifico dell'atopia nel favorire le reazioni allergiche a farmaci. Uno studio recente ha evidenziato una possibile correlazione tra la presenza di sensibilizzazione allergica e reazioni allergiche a beta-lattamici, senza però identificarne il meccanismo patogenetico<sup>3</sup>. Nonostante ciò la familiarità per reazioni avverse a farmaci viene spesso addotta come motivo di valutazione allergologica anche in bambini che non hanno presentato reazioni allergiche.

Per quanto riguarda la familiarità alcuni studi hanno correlato la presenza di determinati assetti HLA con un aumentato rischio di reazioni allergiche alle aminopenicilline ed altre classi di farmaci, evidenziando come vi possa essere un ruolo della genetica nel favorire le reazioni avverse a tali farmaci (Romano A, De Santis A,

Romito A et al. Delayed hypersensitivity to aminopenicillins is related to major histocompatibility complex genes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:533-37).

In alcune patologie, comunque, vi è un rischio aumentato di reazioni allergiche agli antibiotici, come accade nei pazienti affetti da fibrosi cistica (30% dei pazienti) (Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in cystic fibrosis. *Thorax* 2005;60:517-20).

## PATOGENESI E PATOFISIOLOGIA

Per via del loro peso molecolare (< 500 daltons) i BL agiscono come apteni, potendo indurre tutti i tipi di reazioni immunologiche della classificazione di Gell e Coombs

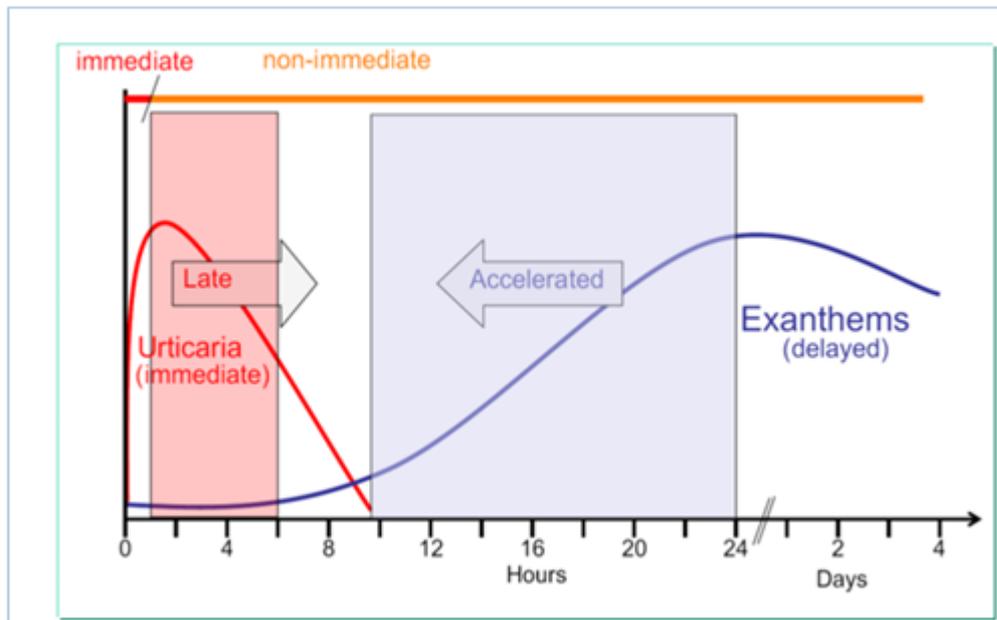
**Tabella 2. Classificazione delle reazioni allergiche a farmaci secondo Gell e Coombs (modificata)**

	Tipo di risposta immune	Meccanismo d'azione	Segni/sintomi	Legame del farmaco	Tipo cellulare
Tipo I	IgE	Degranulazione dei mastociti	Orticaria, anafilassi	Covalente	B/Ig
Tipo II	IgG e FcR	Lisi cellulare FcR dipendente	Discrasia ematica	Covalente	B/Ig
Tipo III	IgG/ C o FcR	Deposizione immunocomplessi	Vasculite	Covalente	B/Ig
Tipo IV a	Th1 (IFN-gamma)	Attivazione monociti	Eczema	Covalente e non covalente	T
Tipo IV b	Th2 (IL4/IL5)	Flogosi eosinofilia	Rash maculopapulare o bolloso	Covalente e non covalente	T
Tipo IV c	Linfociti TC (perforine e Granzyme B)	Killing CD4 o CD8 mediato	Rash maculopapulare o bolloso, pustoloso; eczema	Covalente e non covalente	T
Tipo IV d	Linfociti T	Attivazione e reclutamento neutrofili	Rash, pustoloso	Covalente e non covalente	T
Tipo IV c	Linfociti TC (perforine e Granzyme B)	Killing CD4 o CD8 mediato	Rash maculopapulare o bolloso, pustoloso; eczema	Covalente e non covalente	T
Tipo IV d	Linfociti T	Attivazione e reclutamento neutrofili	Rash, pustoloso	Covalente e non covalente	T

Cronologia delle RAF: La classificazione in:

- Reazioni immediate (quelle che compaiono entro 1 ora)
- Reazioni ritardate (quelle che compaiono dopo 1 ora)

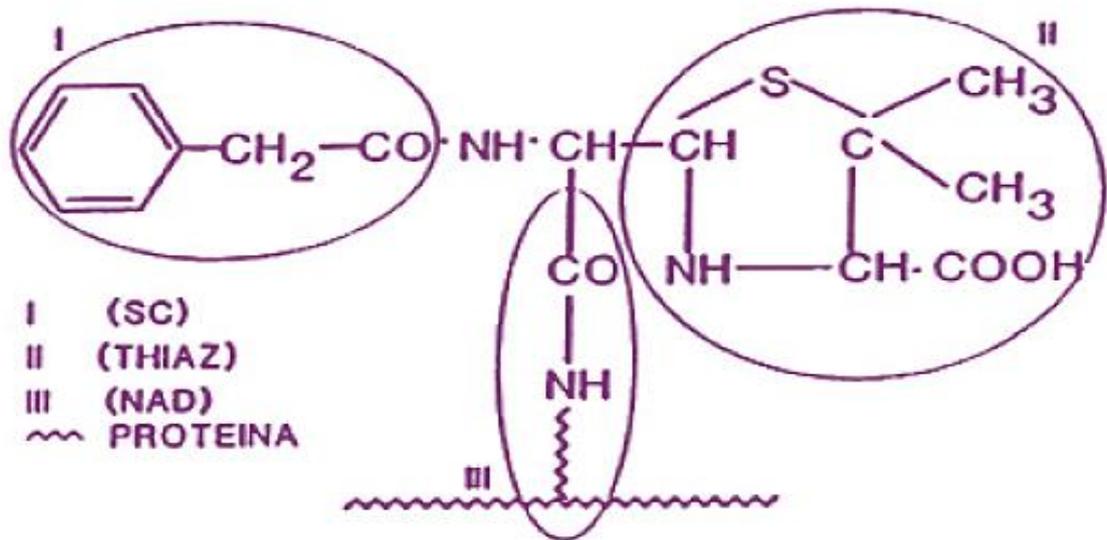
non riflette sufficientemente l'ampiezza della patofisiologia; pertanto le reazioni immediate possono comparire anche nell'arco di 6 ore (rallentate) e quelle ritardate possono occasionalmente iniziare entro le prime 8-12 ore (accelerate).



**Reazioni immediate:** In genere compaiono entro 1 ora dall'ultima somministrazione dell'antibiotico. Il meccanismo alla base di queste reazioni può essere di tipo immunologico, IgE-mediato o non immunologico, determinato dall'azione diretta del farmaco sui mastociti e sui basofili. Nel caso di reazioni IgE-mediate è richiesto un periodo di sensibilizzazione e, pertanto, tali reazioni non si verificano alla prima dose a meno che non vi sia stata una precedente sensibilizzazione. Non sempre è comunque agevole identificare con certezza quando è avvenuta la assunzione della prima dose: la sensibilizzazione a penicilline, infatti, può avvenire molto precocemente, perfino in epoca neonatale (ad esempio tramite il latte materno) e a volte si verifica in forma occulta, ad esempio per ingestione di alimenti contenenti tracce di BL, come carni o surgelati. Le reazioni immediate, non IgE-mediate, sono determinate dall'azione diretta del farmaco sui mastociti e, pertanto, possono insorgere anche all'assunzione della prima dose. I segni clinici sono quelli tipici delle reazioni immediate, cioè orticaria/angioedema, rinocongiuntivite, broncospasmo fino alla anafilassi.

Classificazione di Gell e Coombs adattata	Tipo di risposta immunitaria	Caratteristiche fisiopatologiche	Segni clinici	Intervallo normale di comparsa dei sintomi
Tipo I	Ig E	Attivazione di mastociti e basofili	Shock anafilattico, angioedema orticaria, broncospasmo	Da qualche minuto a 1 ora dall'ultima assunzione (necessaria una sensibilizzazione)

**Epitopi allergenici delle penicilline e delle cefalosporine:** L'apertura del BLR e il successivo legame al carrier proteico comporta la formazione del gruppo penicilloile (PL), detto anche determinante antigenico maggiore, in quanto rappresenta il 95% dei metaboliti della penicillina. Una percentuale corrispondente a circa il 5% della molecola della penicillina forma invece legami diversi con le proteine dell'ospite, dando luogo ad altri tipi di NAD (penicillenato, penicilloato, penaldeide, penilloato e altri) denominati determinanti antigenici minori (MDM)



\* oltre un'ora dall'ultima somministrazione  
 SC = Catena laterale.  
 THIAZ = Anello tiazidico o tiazolidinico.  
 NAD = Nuovi determinanti antigenici.

**Reazioni non immediate:** Nelle reazioni non immediate sono principalmente in causa meccanismi di ipersensibilità cellulo-mediata, (tipo IV), ma sono possibili anche reazioni di tipo II e III della classificazione di Gell e Coombs.

Tipo IV a	Th1 (IFN- $\gamma$ )	Attivazione di monociti	Eczema	* 5-21 giorni
Tipo IV b	Th2 (IL-4 e IL-5)	Infiammazione eosinofila	Esantema maculo-papuloso e bolloso	* 2-6 settimane per le sindromi di ipersensibilità (DRESS)
Tipo IV c	Linfociti T citotossici (perforina, granzima B, FasL)	Lisi dei cheratinociti mediata dai linfociti T CD4- o CD8-	Esantema maculo-papuloso e bolloso e pustoloso	* Meno di 2 gg per l'EPF 7-21 gg per le sindromi di Stevens-Johnson e di Lyell
Tipo IV d	Linfociti T (IL-8/CXCL8)	Reclutamento e attivazione dei neutrofili	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)	* Meno di 2 giorni

## PRINCIPALI QUADRI CLINICI DELLE FORME NON IgE-MEDIATE

**Esantema maculo-papulare (Maculo-Papular Exantem, MPE)** Rappresenta la manifestazione clinica più frequente e meno grave tra le RAF da antibiotici, appartenente alle reazioni allergiche non IgE-mediate. Si tratta di un esantema maculo-papulare, rash cutaneo di tipo scarlattiniforme, rubeoliforme o morbilliforme, caratteristicamente non pruriginoso, particolarmente frequente con le aminopenicilline, che insorge nel 95% dei casi entro sei ore dall'ultima somministrazione del beta-lattamico. Il ritardo nella comparsa dell'esantema rispetto all'introduzione del farmaco costituisce uno dei fattori che rende difficile la diagnosi differenziale con un'eruzione virale. Inoltre, le caratteristiche dell'eruzione allergica e di quella virale sono spesso sovrapponibili, basti pensare alle manifestazioni orticarioidi in corso di infezione da virus di Epstein-Barr (EBV). Le sospette allergie ad antibiotici manifestatesi con solo rash maculo-papulare in età pediatrica vengono confermate solo nel 3% dei casi. L'abuso di antibiotici in corso di infezioni virali può, pertanto, facilitare l'errata diagnosi di allergia al farmaco.



Unica terapia da attuare è la sospensione del farmaco e l'invio del paziente a un Centro esperto in allergia ai farmaci per eseguire un workup allergologico.

**Eruzione fissa da farmaco (Fixed Drug Eruption, FDE)** Rappresenta una reazione allergica non IgE-mediata da farmaco, non grave, la cui caratteristica è il continuo ripetersi dell'eruzione eritematosa o bollosa sempre nello stesso distretto cutaneo. Il ripetuto danno epidermico, in particolare dello strato basale, spiega l'abbondante deposizione di melanina nel derma e il caratteristico colore bruno-nerastro intensamente pigmentato delle macule. La placca si presenta di forma variabile, in genere nummulare, di dimensioni di alcuni centimetri, a limiti non molto netti, solitamente asintomatica. Inizialmente può apparire molto congesta, con un colore che è stato paragonato al mercurocromo, ma con una sfumatura centrale blu cobalto; l'aspetto congesto sbiadisce in pochi giorni, ma la pigmentazione bruno-violacea può rimanere per molte settimane e anche parecchi mesi, soprattutto in chi ha la pelle scura; la riassunzione del farmaco offendentente determina la riaccensione della lesione e l'espressione molto rapida delle caratteristiche della precedente fase acuta. Vi è inoltre un'altra caratteristica peculiare dell'eritema fisso da farmaci che è la predilezione per alcune sedi: infatti, sebbene il tronco e gli arti siano una localizzazione molto frequente vi sono sedi che sembrano particolarmente interessate da questo tipo di reazione cutanea che sono i genitali, la mucosa orale, compresa la lingua (con possibili erosioni), le labbra, la zona periorale e perigenitale.



**Sindrome da ipersensibilità a farmaci (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome, DHIS-DRESS)** È una forma severa di RAF non IgE-mediata, che può insorgere dopo 2-6 settimane dall'inizio dell'assunzione del farmaco (in media 21 giorni). Si ritiene trattarsi di un'immunoreazione di tipo IV b che coinvolge, quindi, le cellule Th2 e, in particolare, la produzione di IL4 e 5. Le molecole più spesso incriminate sono gli anticonvulsivanti e le sulfonamidi, ma la manifestazione clinica può seguire all'assunzione di qualunque farmaco e, quindi, anche degli antibiotici beta-lattamici. I segni clinici sono rappresentati da febbre, malessere generale, edema del volto e periorbitale, linfadenopatia e faringite (sindrome simil-mononucleosica). Il rash compare come un eritema maculare o come un esantema morbilliforme che interessa volto, parte superiore del tronco e radici degli arti e può evolvere in una eritrodermia. Il coinvolgimento sistemico può essere più o meno grave e interessare vari organi, condizionando la terapia da effettuare una volta individuato il farmaco responsabile e averne interrotta l'assunzione Tab. 3).



**Tab. 3: Coinvolgimento sistemico nella Sindrome da ipersensibilità a farmaci**

<b>Fegato</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epatite solitamente anitterica</li> <li>• Epatite necrotica fulminante</li> </ul>
<b>Reni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischemia da ipotensione o ipoperfusione</li> <li>• Nefrite interstiziale</li> </ul>
<b>Polmoni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polmonite interstiziale di grado variabile</li> <li>• Sindrome da distress respiratorio</li> <li>• Vasculiti del circolo polmonare</li> </ul>
<b>Cuore</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miocardite (segni di pancardite all'ECG)</li> </ul>
<b>Muscoli</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miosite</li> </ul>
<b>Sistema nervoso centrale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalite</li> <li>• Meningite asettica</li> </ul>
<b>Sistema emopoietico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipereosinofilia</li> <li>• Linfocitosi atipica</li> <li>• Leucopenia</li> <li>• Agranulocitosi</li> <li>• Anemia emolitica Coombs-negativa</li> <li>• Anemia aplastica</li> <li>• Ipogammaglobulinemia</li> <li>• Reazione leucemoide</li> </ul>
<b>Altri</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiroidite autoimmune</li> <li>• Pancreatite</li> <li>• Epididimite</li> </ul>

**Eritema polimorfo (EP), sindrome di Steven-Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET)**  
 Queste tre patologie sono considerate RAF correlate a un'immunoreazione non IgE-mediata di tipo IV c con coinvolgimento di cellule T citotossiche. Ancora oggi si discute sulla possibilità che esse rappresentino i diversi gradi di una stessa malattia o che siano tre distinte entità cliniche.

**Eritema polimorfo:** si manifesta, in genere, in un arco di tempo di 12- 24 ore dall'assunzione del farmaco ed è usualmente autolimitante e benigno. Sulla base dell'estensione delle lesioni e dell'interessamento muco-cutaneo viene suddiviso in una forma minor e una major che, in sostanza, corrisponderebbe alla SSJ. Circa una settimana prima dell'eruzione possono esserci sintomi prodromici come malessere, iperpiressia, cefalea, rinorrea e tosse. L'eruzione è caratterizzata da

elementi eritemato-papulosi di colore rosso acceso, isolate o confluenti in chiazze a contorni policiclici, con una tipica estensione centrifuga; al centro appaiono appiattite e violacee, tipicamente “a coccarda” e possono assumere un aspetto vescicolo-bollosa. Le lesioni, bilaterali e simmetriche, si localizzano perlopiù su superfici estensorie delle estremità, dorso delle mani, volto e in regione palmo-plantare; possono, inoltre, essere coinvolte le mucose: in questo caso l'eritema e l'edema vengono subito seguiti da erosioni intensamente dolorose.



L'EP si risolve spontaneamente in circa 5-15 giorni se viene interrotta l'assunzione del farmaco.

**Sindrome di Steven-Johnson (SSJ):** in questa sindrome le manifestazioni cutanee, simili a quelle dell'EP, si associano a evidente interessamento delle mucose (orale, congiuntivale, genitale, anale) e compromissione dello stato generale (iperpiressia, artralgie, astenia, complicanze broncopolmonari, renali, gastrointestinali e soprattutto oculari). Le lesioni mucosali danno subito origine a erosioni o ulcerazioni superficiali ricoperte da un indulto fibrinoso e da croste ematiche che precedono di circa 1-2 giorni l'eruzione cutanea. Nuove lesioni continuano a comparire per circa 6 settimane e si risolvono in tempi più o meno lunghi a seconda della gravità. Può persistere per mesi un'iperpigmentazione diffusa. Si tratta di una reazione caratterizzata da ampia necrosi dei cheratinociti, determinata dalla azione dei linfociti T citotossici con attivazione dei recettori di apoptosi (FAS e FAS ligando).



**Necrolisi epidermica tossica (NET) o sindrome di Lyell:** è preceduta da segni prodromici aspecifici; compare, quindi, a distanza di 24 ore un rash morbilliforme o un eritema maculare che diventa in breve tempo generalizzato, su cui insorgono bolle rapidamente estensive con ampi distacchi epidermici. Nella TEN c'è un interessamento della superficie cutanea superiore al 30%. Il segno di Nikolsky (distacco dell'epidermide in seguito alla pressione laterale, eseguita con un dito) è indicativo della TEN. Lo stato generale è notevolmente compromesso, con il rischio di terribili complicanze oculari, polmonari, ematologiche, renali. Nel 25-50% dei casi può sopraggiungere l'exitus per sepsi, collasso cardiocircolatorio o squilibri idroelettrolitici, nonostante una precoce terapia di supporto e l'immediata sospensione del farmaco.



**Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP):** è una rara RAF non IgE-mediata in cui è implicata un'immunoreazione di tipo IV d. Essa è caratterizzata da improvvisa insorgenza di iperpiressia e rash scarlattiniforme, localizzato inizialmente al volto e alle pieghe, che rapidamente da origine a eritema diffuso seguito dalla comparsa di numerosissime lesioni pustolose sterili, superficiali e non follicolari. I pazienti possono lamentare prurito o bruciore. La risoluzione è spontanea, entro 7-10 giorni, e viene preceduta da una fase desquamativa. Si può associare leucocitosi, eosinofilia, ipocalcemia, insufficienza renale e ulteriori manifestazioni cutanee a tipo EP o vasculitiche.



**In tutte le RAF non IgE-mediate è controverso l'impiego di corticosteroidi sistemici.**

## Valutazione allergologica nel bambino con sospetta allergia a farmaci

1

**Anamnesi**

2

**Test cutanei:(prick, intradermo,patch)**

3

**Test in vitro (IgE sieriche, BAT, LTT)**

4

**Test di tolleranza ,quando indicato**

1

**Anamnesi**

### Dati anamnestici principali

1. Patologia per la quale è stato assunto il farmaco.
2. Descrizione dei sintomi con momento di comparsa, andamento e durata ed eventuale trattamento farmacologico.
3. Correlazione temporale con l'assunzione del farmaco o dei farmaci e comparsa dei sintomi.
4. Farmaci eventualmente assunti al momento della comparsa dei sintomi, con dosaggio e durata del trattamento.
5. Descrizione di precedenti RAF e in particolare reazioni da ipersensibilità.
6. Farmaci assunti e tollerati sia prima che dopo l'episodio o gli episodi di sospetta RAF.
7. Circostanze in cui è avvenuto l'episodio (ad es. stato febbrile o infettivo, alimenti assunti, esercizio fisico, esposizione al sole).

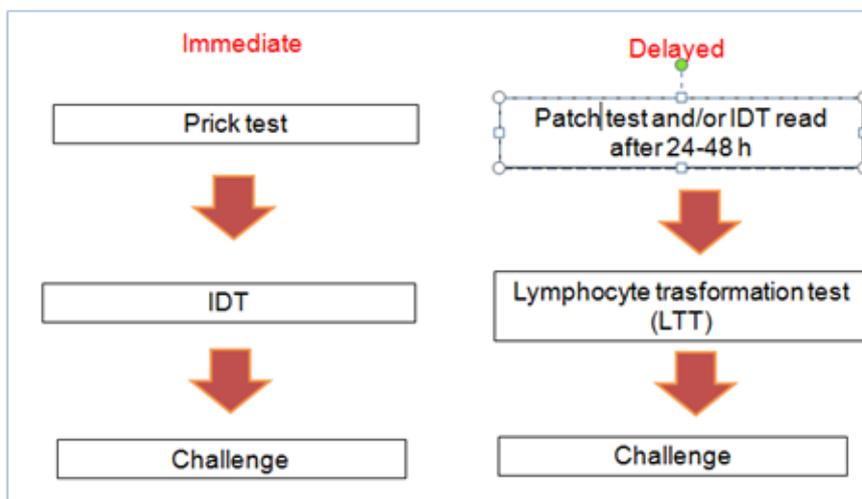
La Società Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) ha riunito un gruppo di lavoro multidisciplinare (*European Network for Drug Allergy: ENDA*) per *standardizzare la diagnosi di allergia a farmaci*, allestendo un questionario ed elaborando raccomandazioni diagnostiche (2004)

In allegato la traduzione italiana dell'ENDA Questionnaire EAACI.



## Test cutanei:(prick, intradermo,patch)

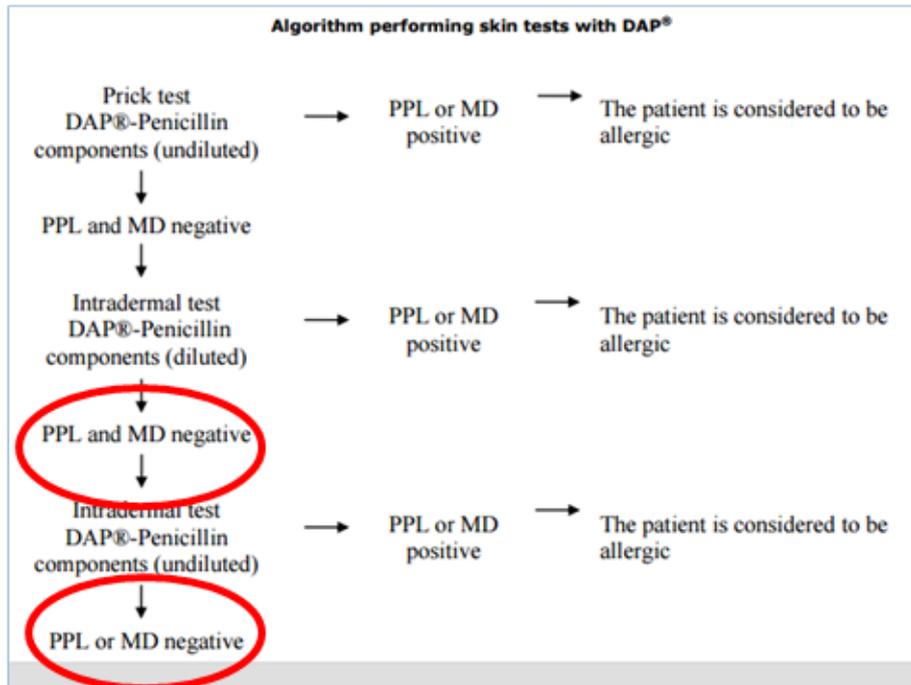
Nel caso di reazioni immediate i tests cutanei (prick test, intradermoreazioni a lettura immediata) rappresentano l'approccio diagnostico validato. Vanno realizzati dopo almeno 4-6 settimane dalla manifestazione allergica e in assenza di assunzione di farmaci che possano interferire con i risultati (es: antistaminici).



L'importanza diagnostica dei test cutanei per le reazioni ritardate (patch test, intradermoreazioni a lettura ritardata) è scarsa, in quanto gravata da scarsa sensibilità (4-9%)

---

## SKIN PRICK TEST ed INTRADERMOREAZIONI A LETTURA IMMEDIATA PER LE FORME IgE-MEDIATE



In caso di negatività del prick test per PPL ed MDM si procede, in base alla anamnesi, testando altre penicilline (penicillina G, amoxicillina, ampicillina) ed eventualmente anche una cefalosporina. In caso di negatività del prick test si procede con le intradermoreazioni utilizzando gli stessi farmaci a diluizioni scalari della dose soglia (1:100, 1:10 e non diluiti). Infine, qualora il soggetto abbia presentato una reazione immediata alla combinazione amoxicillina-acido clavulanico e sia negativo ai test cutanei per penicilline/ amoxicillina, è necessario testare il preparato contenente l'associazione dei due farmaci (per la mancanza di formulazioni commerciali contenenti esclusivamente l'acido clavulanico).

## Test cutanei per antibiotici betalattamici (concentrazioni soglia consigliate ENDA)

Sensibilità per le penicilline = 70%

	Prick test	Intradermal test	Patch test
PPL	$5 \times 10^{-5}$ mM	$5 \times 10^{-5}$ mM	NA
MDM	$2 \times 10^{-2}$ mM	$2 \times 10^{-2}$ mM	NA
Benzilpenicillina	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicillina	20 mg/mL	20 mg/mL	5%
Ampicillina	20 mg/mL	20 mg/mL	5%
Cefalosporine	2 mg/mL	2 mg/mL	5%

Durante l'esecuzione dei test cutanei per BL sono possibili reazioni sistemiche. Per i soggetti a particolare rischio occorre ridurre le concentrazioni da 100 a 1000 volte, testare ciascun farmaco separatamente e essere attrezzati per fronteggiare eventuali reazioni anafilattiche.

È fortemente sconsigliabile l'esecuzione del cosiddetto "pomfo di prova" (pratica ancora molto diffusa) che consiste nella somministrazione sottocutanea di una quantità non standardizzata di un BL poco prima della dose terapeutica; tale metodica non solo risulta priva di valore diagnostico, ma espone il paziente allergico al rischio di reazioni gravi.



### Test in vitro (IgE sieriche, BAT, LTT)

Ricerca delle IgEs con CAP system: possibile solo per pochi farmaci (Penicillina V, Penicillina G, Ampicillina, Amoxicillina, Cefaclor) Specificità = 90% Sensibilità = 50%

Test di attivazione dei basofili (Basophil Activation Test: BAT) in cui si valuta l'espressione di CD63 e/o di CD203c nei basofili incubati *in vitro* con il farmaco sospetto Specificità = 79-100% Sensibilità = 33-67%

Entrambi hanno un valore complementare ai test cutanei, nonostante la bassa sensibilità, poiché esistono soggetti negativi ai test cutanei, ma positivi a quelli in vitro.

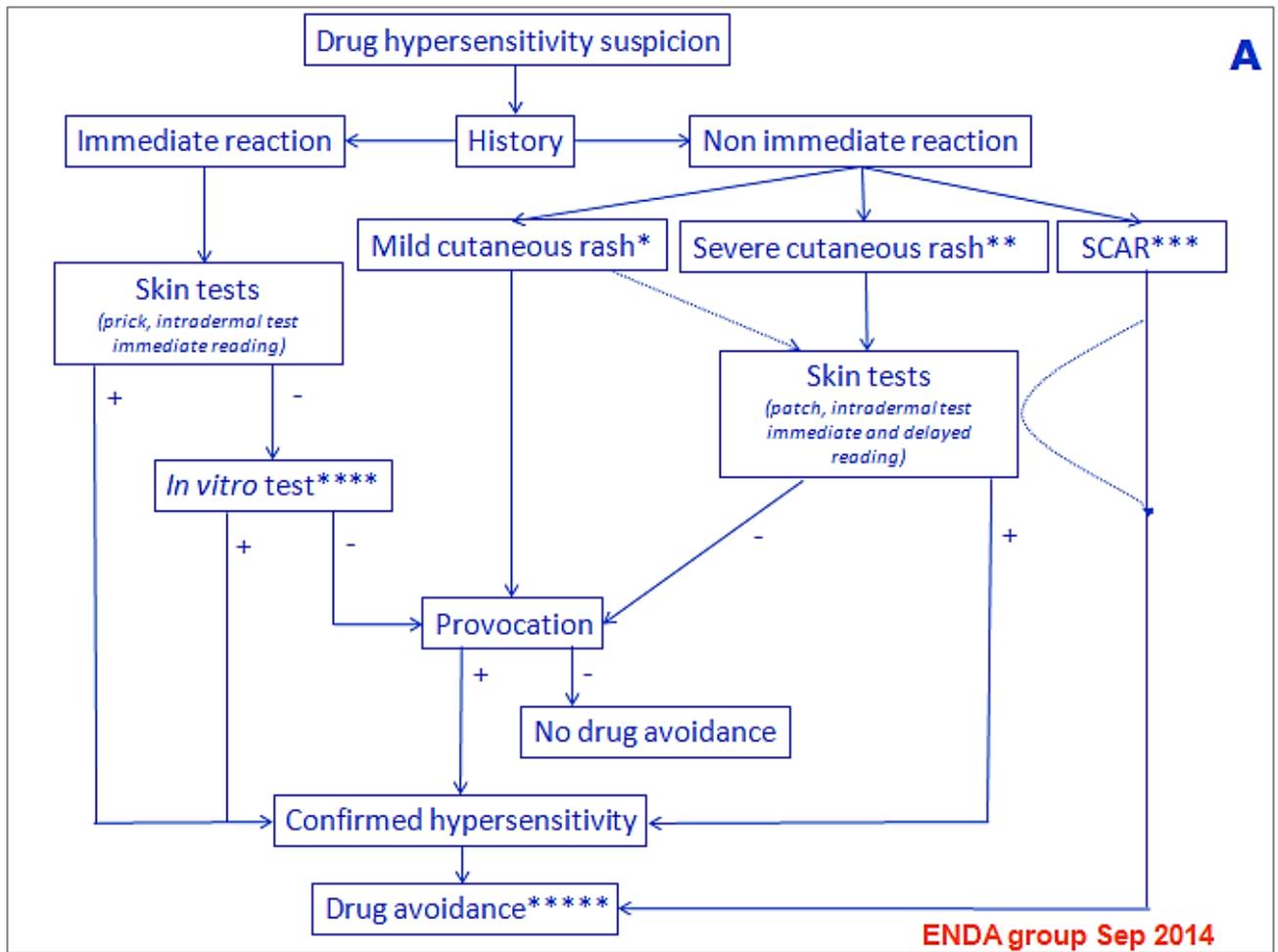


### Test di tolleranza ,quando indicato

- Il test di provocazione con BL (*Challenge o Drug Provocation Test: DPT*) rappresenta il *gold standard diagnostico*, sia per le reazioni immediate sia per le ritardate.
- Deve essere eseguito a distanza dall'episodio acuto (almeno di un mese), con il farmaco sospetto, utilizzando la stessa via di somministrazione e in centri specializzati associati a un reparto di rianimazione.
- È indicato nei pazienti con anamnesi suggestiva di allergia a BL e negatività dei test in vivo e in vitro.

- **REAZIONI IMMEDIATE:** Il farmaco va somministrato a dosi crescenti a intervalli di 30 minuti; la tolleranza viene confermata in caso di assenza di reazioni cliniche al raggiungimento di una dose cumulativa del farmaco corrispondente alla dose terapeutica
- **REAZIONI RITARDATE:** Nel caso di *reazioni ritardate il DPT*, anche se rappresenta l'unico test validato e spesso anche il solo test attuabile nella pratica clinica, presenta l'importante limite della metodologia non standardizzata e quindi della mancanza di protocolli univoci. Questo fa sì che nella pratica clinica si seguano comportamenti differenti.

Di seguito, la flow-chart che esprime il **PERCORSO DIAGNOSTICO** da attuare nel sospetto di ipersensibilità ai farmaci in generale ed agli antibiotici in particolare



Un problema particolarmente rilevante è quello della **cross-reattività** Beta-lattamici e Cefalosporine.

Di seguito, un prospetto delle situazioni possibili.

**Tab. IV. Cross-reattività tra catene laterali di beta lattamici (da Pichichero, 2005<sup>39</sup>, mod.).**

Struttura chimica catena laterale -7						
Catena laterale simile			Catena laterale diversa			
Penicillina G Cefaloridina Cefalotina Cefoxitin	Amoxicillina Ampicillina Cefaclor Cefalessina Cefradina Cefproxil Cefatrizina Cefadroxil	Cefotaxime Ceftizoxime Ceftriaxone Cefpodoxime Cefpirome Cefepime Cefetamet Cefteram	Cefuroxime Cefoperazone Cefdinir Cefotetan Cefonocid Cefazolina Cefsulodin	Ceftazidime Cefixima Ceftibuten Cefotiam Cefamandolo Cefmetazolo Cefapirina Moxalactam		
Struttura chimica catena laterale -3						
Cefadroxil Cefalessina Cefradina	Cefmetazolo Cefoperazone Cefotetan Cefamandolo	Cefotaxime Cefalotina Cefapirina	Ceftibuten Ceftizoxime	Cefuroxime Cefoxitin	Cefixima Cefdinir	Cefpodoxime Cefproxil Ceftibuten Ceftriaxone Cefepime Cefpirome Cefazolina Cefaclor Ceftazidime

In passato veniva riportata una frequenza di cross reazioni del 10% dei casi: questi studi erano però gravati da evidenti "bias". Una recente metanalisi evidenzia che, in presenza di allergia a penicilline o ad amoxicillina, l'aumentato rischio di cross reazioni con le cefalosporine riguarda solo alcune molecole come cefalotina, cefaloridina e cefalessina (tutte di prima generazione), ma non è dimostrato per altre ( Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340-7).

Studi eseguiti utilizzando anticorpi monoclonali hanno inoltre evidenziato che per le cefalosporine, i determinanti antigenici maggiori sono rappresentati dalle catene laterali, per cui per cefalosporine con catene laterali diverse da quelle delle penicilline o della amoxicillina non è dimostrato un maggior rischio di reazioni crociate. Per lo stesso motivo, il rischio di cross reattività tra cefalosporine con catene laterali diverse è molto basso. ( Lagacè-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to beta lactam antimicrobials. *Exp Opin Drug Saf* 2012;11:381-99.

A conferma di quanto detto, la cefuroxima (cefalosporina di seconda generazione) si è rivelata spesso sicura in pazienti con provata ipersensibilità ad altri beta-lattamici, in quanto le cross-reazioni riguardano solo il 6,3 % dei casi (Caimmi S, Galera C, Bousquet-Rouanet L, et al. Safety of cefuroxime as an alternative in patients with a proven hypersensitivity to penicillins: a DAHD cohort survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:53-60).

## ALLERGIA AI MACROLIDI

I macrolidi possono essere classificati in 4 classi a seconda del numero di atomi nell'anello lattonico. L'eritromicina è costituita da un anello macrolidico legato agli zuccheri desosamina e cladinio, è poco solubile in acqua ma si dissolve completamente in solventi organici, perde rapidamente d'attività a 20°C e a pH acido. La claritromicina deriva dall'eritromicina per aggiunta di un gruppo metile all'ossidrilico in posizione C6; questo gruppo metossile aumenta la stabilità in ambiente acido e conseguentemente ne migliora l'assorbimento orale rispetto a quello dell'eritromicina.

L'oleandomicina ottenuta da *Streptomyces antibioticus*, presenta in posizione 8 dell'anello lattonico un gruppo epossidico; gli zuccheri legati sono l'oleandrosio in posizione 5 e la desossamina in posizione 3. In terapia viene utilizzato il suo triacetilderivato, detto troleandomicina, profarmaco preferito per le sue migliori caratteristiche farmacocinetiche.

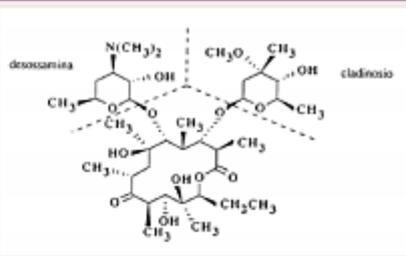
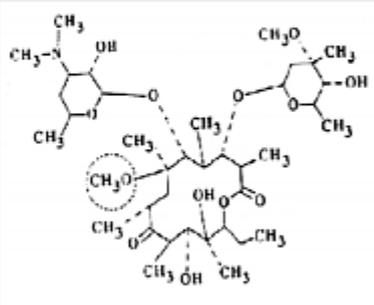
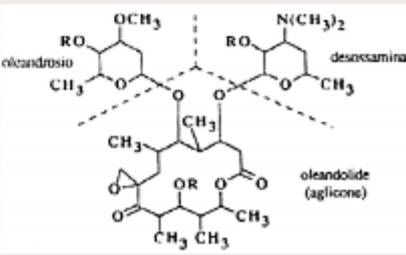
L'azitromicina (azalide) è un composto lattonico con un anello macrolidico a 15 atomi, deriva dall'eritromicina per aggiunta di un azoto metilato all'anello lattonico.

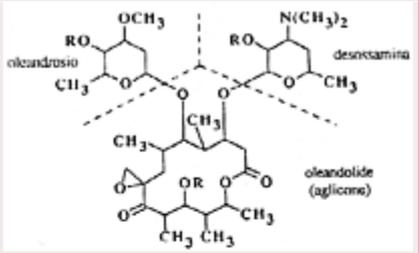
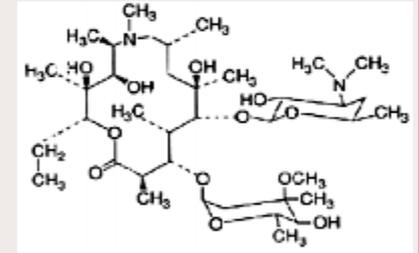
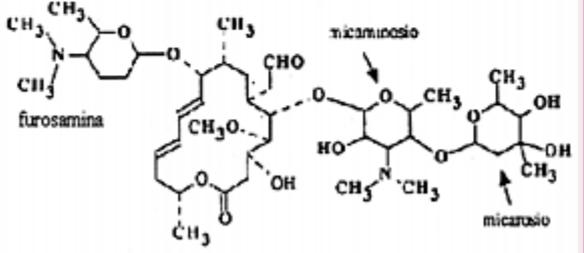
La spiramicina è ottenuta da *Streptomyces ambofaciens*, presenta oltre al disaccaride micamiosio-micariosio in posizione 5, un amminozucchero quale la furosamina in posizione 9.

- L'allergia ai macrolidi è un evento poco comune (0,4- 3% dei trattamenti).
- Le reazioni allergiche ai macrolidi più frequenti sono quelle causate dall'eritromicina, seguite dalla spiramicina e dall'azitromicina.

- L'orticaria è la manifestazione più comune. Si sono osservate raramente reazioni gravi correlate a questi composti, come l'anafilassi nel caso dell'eritromicina e della claritromicina .
- Per quanto riguarda la claritromicina le reazioni descritte in letteratura sono: un caso di anafilassi in un bambino di 4 anni, un caso di broncospasmo presumibilmente IgE-mediato , vasculiti leucocitoclastiche, porpora di Schonlein-Henoch e rash maculopapulari .
- I macrolidi probabilmente cross-reagiscono poco o non cross-reagiscono con gli antibiotici della stessa famiglia; tuttavia questo aspetto non è ancora studiato sufficientemente in letteratura. Igea et al. hanno descritto un caso di cross-reattività tra spiramicina ed eritromicina mentre Kruppa et al. hanno descritto un caso di sensibilizzazione tra roxitromicina, claritromicina ed eritromicina.

**Tab. I.** Struttura chimica dei macrolidi.

14 atomi	Eritromicina	
14 atomi	Claritromicina	
14 atomi	Roxitromicina Derivato etero-oxima dell'eritromicina	

14 atomi	Oleandomicina	
15 atomi	Azitromicina	
16 atomi	Spiramicina	

## Meccanismo d'azione e resistenza

I macrolidi e gli azalidi esercitano la loro attività antimicrobica inibendo la sintesi proteica tramite il legame all'RNA ribosomiale 50S. La sintesi proteica è interrotta a causa del blocco delle reazioni di traslocazione aminoacidica e della formazione di complessi di iniziazione. I macrolidi sono considerati farmaci batteriostatici, tuttavia l'attività battericida è stata dimostrata in vitro contro alcuni ceppi di *S. pyogenes* e di *S. pneumoniae*. Inoltre la claritromicina e l'azitromicina hanno mostrato attività battericida contro l'*H. influenzae*.

## DIAGNOSI DI ALLERGIA AI MACROLIDI

L'approccio diagnostico nella sospetta allergia ai macrolidi si basa su un'accurata anamnesi, sull'uso combinato di test cutanei ed in vitro (quando disponibili) e sul test di provocazione (TP).

I test cutanei per l'**eritromicina** secondo le linee guida dell'EAACI suggeriscono il prick test alla concentrazione di 10 mg/ml, seguiti dall'intradermoreazione (ID) alla concentrazione di 0,1 mg/ml, successivamente 1 mg/ml ed infine 10 mg/ml se i test precedenti risultano negativi.

Per quanto riguarda le reazioni avverse **da claritromicina** i test cutanei non sono ancora standardizzati e non esiste accordo sulla dose non irritante. In uno studio 64 pazienti con storia di reazione alla claritromicina hanno eseguito prick test (50 mg/ml), ID alla concentrazione di 0,5 mg/ml e 0,05 mg/ml ed il test di provocazione orale (TPO). È stato riscontrato che la diluizione di 0,5 mg/ml è la concentrazione limite non irritante utilizzabile per la ID e la correlazione tra i risultati dell'ID e del DPT ha dimostrato una sensibilità ed una specificità dell'ID rispettivamente del 75% e 90%.

Come per altri antibiotici, il **gold standard nella diagnosi d'allergia ai macrolidi rimane il test di provocazione**, che consiste nella somministrazione controllata del farmaco, allo scopo di individuare eventuali reazioni d'ipersensibilità. Il test dovrebbe comunque essere effettuato solo quando non è possibile raggiungere un'esauriente conclusione con le altre metodiche. In generale, con l'uso del TPO l'allergia ai macrolidi viene

confermata in una netta minoranza dei casi indagati (6,2% nella nostra casistica per quello che riguarda la claritromicina).

Storia clinica	
Tests cutanei	1) Prick test 50 mg/ml ↓ 2) ID 0,05 mg/ml ↓ 3) ID 0,5 mg/ml
Ricerca IGE specifiche	
Test di provocazione	

## TERAPIA

### Desensibilizzazione

Tale procedura può essere indicata in pazienti allergici a un BL non sostituibile, per l'efficacia clinica o per la presenza di effetti collaterali dei farmaci alternativi (ad esempio in donne in gravidanza affette da sifilide, o in pazienti affetti da fibrosi cistica).

**Si tratta di una pratica da riservare a Centri Allergologici di III livello.**

## MESSAGGI FINALI

1) L'abuso di antibiotici in corso di infezioni virali può facilitare l'erronea diagnosi di allergia a tali farmaci. Ne consegue un ricorso ad antibiotici non di prima linea ed un aumento dei costi.

2) Le reazioni di ipersensibilità ai  $\beta$ -lattamici si distinguono in immediate (comparsa dei sintomi entro un'ora dall'ultima somministrazione) e ritardate (dopo un'ora dall'ultima somministrazione). Il criterio temporale è importante per identificare il meccanismo immunologico responsabile della reazione avversa

3) L'anamnesi con i genitori del bambino è fondamentale perché condiziona tutto l'iter diagnostico e può durare anche un'ora.

- I genitori del bambino devono portare tutti i documenti in loro possesso utili a identificare i farmaci ritenuti responsabili dell'ipersensibilità.

- E' utile usare un questionario; ogni specialista può elaborarne uno ad hoc o adottare quello pubblicato dall'European Network of Drug Allergy (ENDA)

4) E' indispensabile la collaborazione con il PDF che, molto spesso, ha visitato il paziente durante il corso della sospetta ADR. Il PDF potrebbe agevolare il compito dello specialista contribuendo alla compilazione del questionario anamnestico e, qualora possibile, fotografando la manifestazione clinica sospetta di ADR.

5) I test cutanei vanno effettuati dopo almeno 4-6 settimane dalla reazione allergica ed in assenza di farmaci antistaminici che possano interferire con i risultati. Durante l'esecuzione dei test cutanei per  $\beta$ -lattamici sono possibili reazioni sistemiche

6) Assolutamente sconsigliata l'esecuzione del c.d. "pomfo di prova"

7) L'allergia ai farmaci è sopravvalutata, soprattutto in età pediatrica. Prima di etichettare un paziente allergico ad un farmaco è indispensabile una valutazione allergologica presso il Centro di riferimento. Una

“etichetta” sbagliata può essere vincolante per le scelte terapeutiche future di quel paziente anche per tutta la vita

## **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al..International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37.
2. GUIDA PRATICA SULLE ALLERGIE: DOCUMENTO DI CONSENSO SIPPS-SIAIP. Allergie ai farmaci pp 87-97 EDITEAM 2015
3. Pediatr Allergy Immunol. 2008 Nov;19(7):634-8
4. Cornejo-Garcia JA, Gueant-Rodriguez RM, Torres MJ et al. Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams, in Spain. *Allergy* 2012;67:1181-1185.