



Integrazione ospedale territorio: percorsi diagnostico-terapeutici

a cura del "Journal Club of Pediatrics" 2018

Responsabili del corso

Dott.ssa Iride Dello Iacono
Dott.ssa Antonella Casani
Dott.ssa Maria Carmen Verga

Allergie ai FANS

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 risulta appropriato;
- appropriata gestione del bambino con reazione avversa ai FANS 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 2018". 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 Allergy¹.
2. Guida Pratica sulle Allergie: documento di consenso SIPPS-SIAIP².

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).

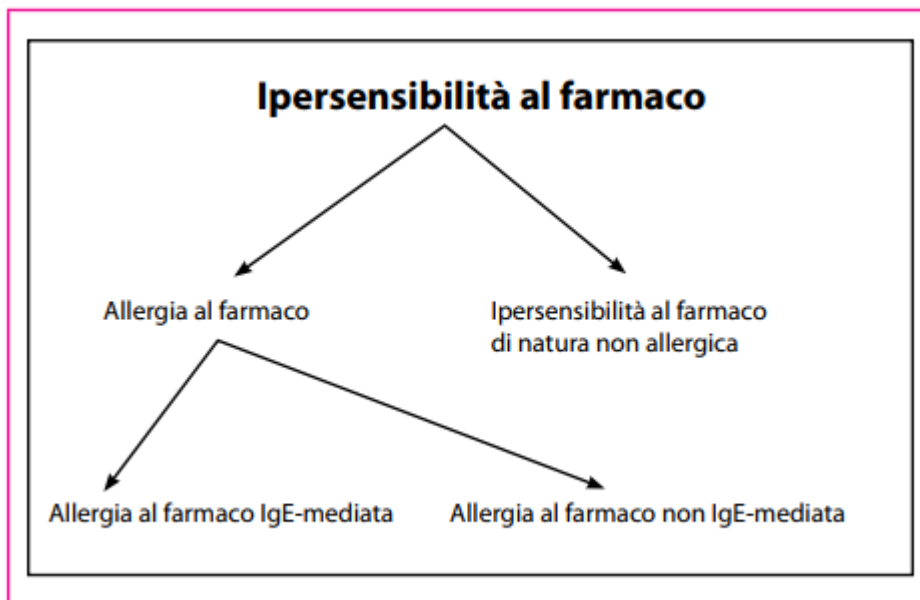
Tabella I

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

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 DELLE RAF

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 mesi³, 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 DELLE RAF

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 patogenetico³. 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

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)

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO IN BAMBINO CON IPERSENSIBILITÀ A FARMACO

Lo scopo del percorso è di individuare il farmaco responsabile dell'ipersensibilità e di individuare ed eventualmente testare farmaci alternativi da utilizzare in caso d'ipersensibilità allergica confermata oppure, se non possibile somministrare farmaci alternativi e il farmaco verso il quale il bambino è allergico è indispensabile, somministrarlo tramite desensibilizzazione.

Il percorso diagnostico-terapeutico delle ipersensibilità allergiche prevede i seguenti punti:

1. anamnesi,
2. esame obiettivo,
3. test in vitro,
4. test cutanei,
5. test di tolleranza,
6. desensibilizzazione,
7. prevenzione/educazione del paziente.

Anamnesi

E' auspicabile che lo specialista abbia un colloquio preliminare, anche telefonico, con il pediatra di famiglia che deve inviare a consulenza solo bambini con RAF allergica, in tal modo si evitano accessi impropri.

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), il gruppo d'interesse sulle reazioni avverse ai farmaci dell'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) tradotto anche in italiano.

Utile sapere:

- a) presenza o meno di allergia alimentare, asma bronchiale, rinite, congiuntivite, orticaria, angioedema, dermatite atopica;
- b) presenza o meno di quadri autoimmuni e le patologie per le quali il paziente ha assunto il farmaco ritenuto responsabile dell'ipersensibilità e le patologie per le quali dovrà assumere i farmaci. I dati anamnestici principali riguardanti la sospetta ipersensibilità allergica sono riassunti in tabella

- 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).**

REAZIONI AVVERSE AI FANS

I farmaci antiinfiammatori, analgesici ed antipiretici, sono un gruppo eterogeneo di composti, spesso chimicamente non correlati (sebbene molti di essi siano acidi organici), che tuttavia condividono alcune azioni terapeutiche ed effetti collaterali. Il prototipo è l'aspirina; pertanto, questi composti sono spesso considerati aspirina-simili.

Vengono frequentemente chiamati FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI o FANS.

EPIDEMIOLOGIA DELLE REAZIONI AVVERSE AI FANS

I FANS sono stati segnalati come la seconda causa più comune di reazioni di ipersensibilità indotte da farmaci. È stato riportato che i FANS sono il principale o il secondo gruppo di farmaci responsabili di reazioni anafilattiche. La prevalenza di ipersensibilità ai FANS è stata stimata tra lo 0,5 e l'1,9% della popolazione generale, mentre i FANS sono responsabili del 21-25% di tutte le reazioni avverse ai farmaci

Negli adulti asmatici l'intolleranza all'aspirazione si verifica nel 4,3-11% dei pazienti e nei pazienti con asma e poliposi nasale nel 25,6%.

Le reazioni di ipersensibilità ai FANS nei bambini, sebbene riportate meno frequentemente che negli adulti, sono al secondo posto tra le RAF auto-segnaledate e tra i primi tre farmaci che inducono più frequentemente reazioni avverse nei pazienti pediatrici.

La prevalenza della ipersensibilità ai FANS tra i bambini normali è di circa lo 0,3% e la prevalenza della sensibilità all'aspirina nei bambini asmatici è di circa il 5%, come valutato mediante test di provocazione.

I composti arilacetici sembrano i maggiori responsabili di reazioni anafilattiche, mentre gli inibitori selettivi delle COX-2 rappresentano i farmaci più sicuri, essendo in causa solo nello 0.008% dei casi.

MECCANISMO DI AZIONE DEI FANS

I FANS sono in grado di provocare uno shunt del metabolismo dell'acido arachidonico, inibendo l'attività enzimatica delle **ciclossigenasi (COX)** e provocando di conseguenza l'aumento della attività delle 5-lipossigenasi. Gli effetti finali sono la diminuita sintesi di prostaglandine (PG) e di trombossani (importanti mediatoridell'infiammazione) e l'aumentata produzione di leucotrieni e di acido 5-idrossieicosatetraenoico (HETE). Le COX nell'organismo sono presenti in due differenti isoforme: **una forma costitutiva (ciclossigenasi 1: COX-1)**, presente fisiologicamente nella mucosa gastrica, bronchiale, parenchima renale e sangue, **e una forma inducibile (ciclossigenasi 2: COX-2)**, la cui produzione viene indotta nei macrofagi, fibroblasti, cellule endoteliali e monociti durante i processi flogistici (Fig. 1).

L'acido acetilsalicilico (ASA) inibisce entrambe le COX mediante inattivazione irreversibile e la sua durata d'azione è correlata al turnover di tali enzimi, diverso nei vari tessuti (Fig. 2).

Gli altri FANS invece inibiscono le COX competitivamente: tale azione è reversibile e in questo caso la durata dell'effetto terapeutico è correlata alla farmacocinetica di ciascun farmaco.

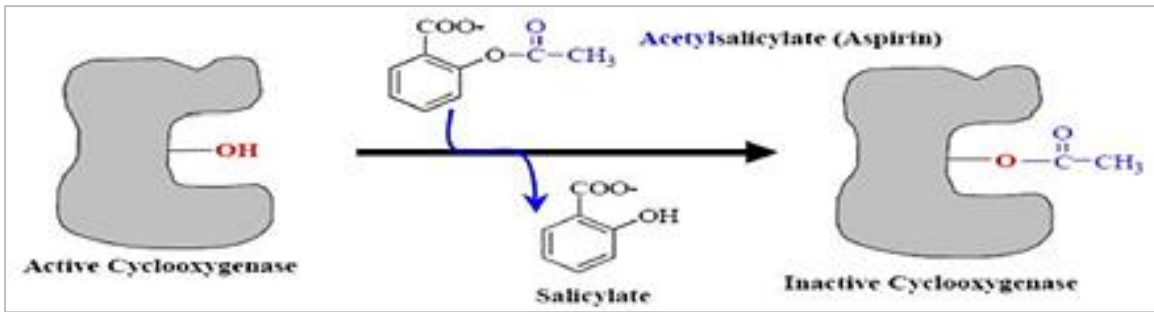


Fig. 1 Meccanismo d'azione dell'aspirina e FANS (tratta da RIAP 04/2012; p.4-12)

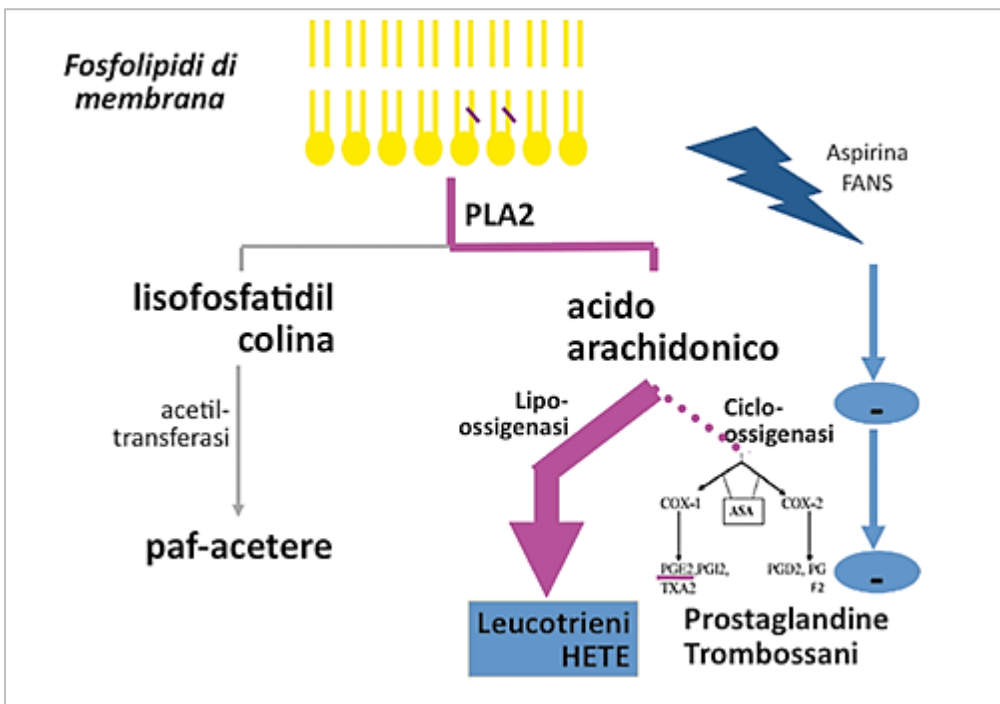


Fig. 2 Meccanismo d'azione dell'acido acetilsalicilico

I FANS possono essere classificati sia in base alla struttura chimica che in base alla selettività di azione (Tab. 1 e II).

Chimica	
Salicilici	Ac. Acetilsalicilico, acetilsalato di lisina, diflusina, imidazolo 20H benzoato, benorilato
Pirazolonici	Fenilbutazone, aminofenazone, ossifenilbutazone pirsanone, metamizolo, bumadizone, feprazone
Indolici	Indometacina, glucometacina, proglucometacina, sulindac, tolmetin, oxametacina, protacina
Fenamati (derivati fenil antranilici)	Ac. flufenamico, ac. mefenamico, ac. Meclofenamico, ac. niflumico
Arilpropionici	Ibuprofene, ketoprofene, fenprofene, pirprofene, naprossene, suprofene, flurbiprofene, flumoxaprofene, pirprofene, pirrossene, ac. tiaprofenico, ibuproxan, piperazina propionato
Oxicam	Piroxicam, cinnoxiam, tenoxicam, meloxicam
Para-aminofenolici	Paracetamolo
Aril-acetici	Diclofenac, fentiazac
Piranocarbossilici	Etodolac, ketorolac
Sulfanilamidi	Nimesulide
Coxib	Etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib

Tab. I Classificazione chimica dei FANS

Inibizione delle COX	
COX-1 + COX-2	Piroxicam, indometacina, sulindac, tolmetina, diclofenac, naprossene, ibuprofen, ketoprofen, flubiprofen, ketorolac, fenilbutasone
COX-1 +COX-2 (debole)	Paracetamolo
COX-2 selettivi	Rofecoxib, celecoxib, etoricoxib
COX-2 relativi	Nimesulide, meloxicam

Tab. II Classificazione dei FANS in base alla selettività di azione

EFFETTI COLLATERALI DEI FANS

Nonostante siano ben tollerati, i FANS possono provocare una serie di effetti collaterali, legati all'azione di inibizione delle COX.

Queste sono reazioni prevedibili, dose-dipendenti e riconducibili all'azione farmacologica. Bisogna considerare che la COX-1 è un enzima costitutivo, sempre attivo nell'organismo, responsabile della sintesi delle prostaglandine ed in particolare della conversione dell'acido arachidonico in prostaglandina H₂.

La COX-2 è una delle forme isoenzimatiche della prostaglandina-endoperossidosintasi, conosciuta come prostaglandina-endoperossidosintasi 2. Al contrario della Cox-1 è un enzima inducibile, non costitutivo, presente solo nei tessuti colpiti da infiammazione.

L'inibizione della COX-1 causa vasodilatazione, ridotta perfusione renale, ridotta aggregazione piastrinica, broncocostrizione ed attività lesiva sulla mucosa gastrica che rappresenta l'effetto collaterale più comune dei FANS. Si manifesta con nausea, dolore o bruciore epigastrico, ulcera peptica che possono essere mitigati dall'assunzione a stomaco pieno o in associazione con antiacidi o gastro-protettori.

Altri effetti collaterali dei FANS possono essere nefriti interstiziali, epatiti, anemia. Inoltre, nei bambini, qualora vengano somministrati in concomitanza di infezioni delle prime vie aeree, possono determinare una rara forma di encefalopatia acuta associata a degenerazione epatica (Sindrome di Reye).

I farmaci che **inibiscono selettivamente le COX-2**, riducendo la sintesi di prostaglandine e proteasi, posseggono potente azione antidolorifica ed antinfiammatoria ma il loro uso è gravato da un umentato rischio di trombosi e di eventi cardiovascolari, benché posseggono un migliore profilo di tolleranza gastrica.

Il **Paracetamolo** è un debole inibitore di COX 1-2 ma è in grado di inibire la COX-3, presente a livello del SNC, l'ultima delle forme di COX identificate che si considera una variante della COX -1. Queste isoforme sono codificate dallo stesso gene ma l'RNAm subisce uno splicing alternativo per dare origine, con il processo di traduzione, alla COX-3. Il Paracetamolo, pertanto, ha un debole effetto antinfiammatorio, non determina irritazione gastrica, non interferisce sulla funzione piastrinica, non è associato con la sindrome di Reye, ha una emivita di 2-3 ore ed ha una tossicità epatica.

REAZIONI DA IPERSENSIBILITA' AI FANS

Le reazioni da ipersensibilità ai FANS si verificano dopo l'esposizione a dosi di farmaco normalmente tollerate da soggetti non ipersensibili e **sono imprevedibili**. L'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) ha suggerito di classificare tali reazioni in:

A) REAZIONI DA IPERSENSIBILITA' ALLERGICA. Si tratta di reazioni in cui è implicato un meccanismo immunologico e si distinguono in:

- IgE-MEDIATE (immediate)
- Non IgE- MEDIATE (ritardate)

B) REAZIONI DA IPERSENSIBILITA' NON ALLERGICA in cui non è possibile dimostrare anticorpi e/o linfociti T diretti contro il farmaco o i suoi metaboliti.

In base all'intervallo temporale tra assunzione del farmaco e insorgenza della sintomatologia, le reazioni di ipersensibilità a FANS possono essere distinte in **immediate e ritardate**.

Le **reazioni immediate** si verificano da pochi minuti fino a 24 ore dopo l'ingestione del farmaco, quelle **ritardate** insorgono dopo 24 ore, spesso dopo giorni o settimane dall'assunzione. Sono descritte reazioni immediate "late" e reazioni ritardate "accelerated" (Fig.3).

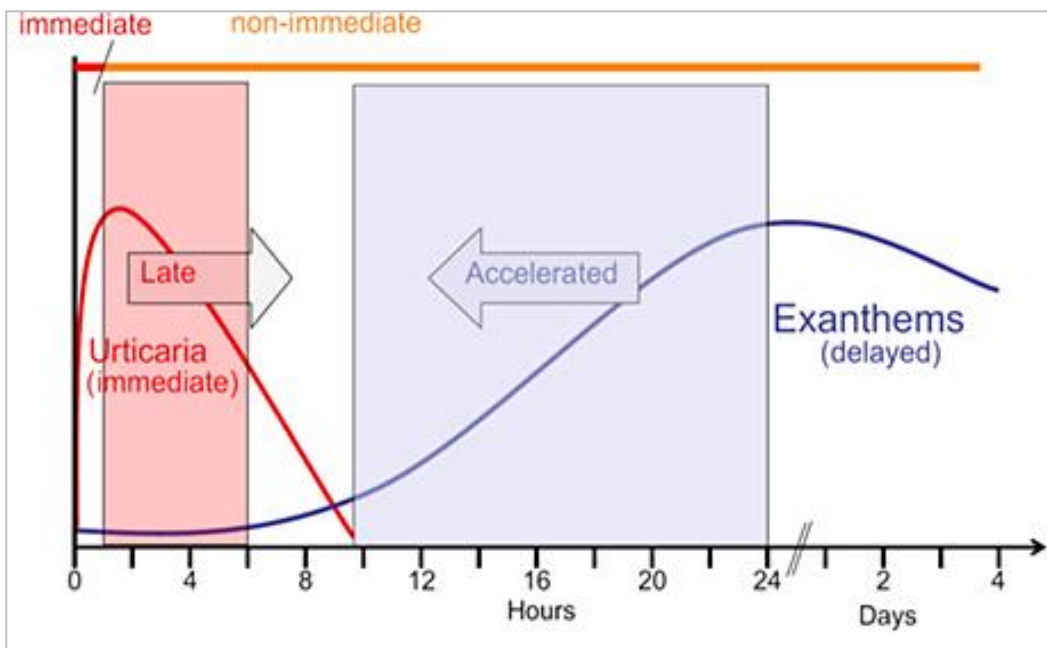


Fig.3: Schema rappresentativo delle reazioni avverse ai FANS in relazione al tempo di comparsa dei sintomi dopo l'assunzione del farmaco.

A) REAZIONI DA IPERSENSIBILITA' ALLERGICA

Reazioni IgE-mediate

Sono rari i casi in cui si riscontrano reazioni di ipersensibilità IgE-mediata nei riguardi di singoli FANS, anche se in tali occasioni le reazioni possono essere molto gravi. Le manifestazioni cliniche possono essere **orticaria/angioedema, rino-congiuntivite, difficoltà respiratoria** fino alla **anafilassi**.

Una tipica reazione IgE-mediata è il broncospasmo da aspirina

Non vi è cross-reattività tra i vari FANS.

Oltre a poter causare anafilassi, l'aspirina può facilitare l'anafilassi indotta da alimenti, in particolare se scatenata dallo sforzo. Questi effetti potrebbero essere dovuti all'aumentata permeabilità intestinale indotta dal farmaco, che comporta un maggior passaggio degli allergeni alimentari dalla mucosa alla sottomucosa intestinale, ricca di cellule immuno-competenti.

Le reazioni da ipersensibilità immediate a FANS rappresentano la seconda causa più comune di reazioni di ipersensibilità a farmaci, dopo quelle ad antibiotici. La prevalenza di tali reazioni negli adulti va dal 4,3% all'11% nei pazienti con asma e dal 27 al 35% in quelli con orticaria cronica. La prevalenza delle reazioni all'ASA nella popolazione generale va dallo 0,5% all'1,9% e può arrivare al 25% nei pazienti con asma associata a poliposi nasale. I dati epidemiologici per l'età pediatrica non sono molto differenti, in quanto variano dallo 0,3% della popolazione normale al 4% degli atopici, mentre in bambini con asma la prevalenza di reazioni di ipersensibilità indotte da ASA è superiore al 10%.

I composti arilacetici sembrano i maggiori responsabili di reazioni anafilattiche, mentre gli inibitori selettivi delle COX-2 rappresentano farmaci più sicuri, essendo in causa solo nello 0.008% dei casi.

Reazioni non IgE-mediate

Le reazioni ritardate a FANS sono mediate dalla attivazione di meccanismi citotossici di tipo cellulo mediato (tipo IV), di cui sono stati descritti diversi sottotipi (IVa, IVb, IVc e IVd) in base alle cellule effettrici coinvolte nella reazione (monociti, eosinofili, linfociti CD4 o CD8, neutrofilii). La attivazione di cellule T farmaco specifiche comporta sia una attività citotossica nei confronti dei cheratinociti, sia una flogosi cutanea, mediata dalla produzione di citochine. Lo sviluppo di una reazione ritardata prevede una fase iniziale di sensibilizzazione (che dura 3-4 giorni e avviene a livello linfonodale) e altre tre fasi successive:

- 1) presentazione del peptide antigenico nell'ambito del sistema di istocompatibilità (MHC)
- 2) attivazione di cellule T in grado di riconoscere il complesso MHC/farmaco
- 3) un addizionale segnale di pericolo o di stress cellulare. La necessità di quest'ultimo segnale deriva dalla osservazione che le reazioni di tipo ritardato a farmaci sono molto più frequenti in corso di virusi o di malattie autoimmuni sistemiche.

L'interessamento prevalentemente cutaneo durante queste reazioni è dovuto alla frequente espressione da parte delle cellule T attivate del recettore di homing cutaneo (CLA: cutaneous lymphocyte associated antigen), che polarizza la reazione immunitaria a livello dell'epidermide. Non è conosciuta la prevalenza delle reazioni di ipersensibilità ritardate ai FANS.

Le manifestazioni cliniche più frequenti sono:

a) Eruzioni cutanee fisse

L'eritema fisso da farmaci costituisce una manifestazione cutanea correlata alla somministrazione dei FANS che tende a persistere nelle stesse sedi nel tempo e a recidivare sempre nel medesimo punto ogni volta che si ripete l'assunzione del farmaco responsabile, anche se il numero delle aree colpite può aumentare nel tempo. Le lesioni sono rappresentate da placche eritemato-edematose rotondeggianti o ovalari, spesso iperpigmentate, talora con evoluzione bollosa. Le sedi più comuni sono gli arti (in particolare in sede palmo-plantare), i genitali, le aree perineali; sono possibili localizzazioni mucose. Il meccanismo patogenetico è cellulo-mediato; nelle zone colpite sono presenti infiltrati perivascolari e dermo-epidermici di cellule T (CD4 e CD8). Gli agenti eziologici più frequenti tra i FANS sono i pirazolonic, anche se possono essere in causa un gran numero di altri composti tra cui nimesulide, paracetamolo, piroxicam. È stata riportata cross reattività tra piroxicam, tenoxicam e droxicam, ma non tra naproxene e altri derivati dell'acido propionico (Fig. 4).



Fig. 4: Eritema fisso da farmaco

b) Esantemi maculo-papulari

Rappresentano le più comuni reazioni di ipersensibilità ritardata a FANS, anch'esse mediate da meccanismi T cellulari. Le manifestazioni cliniche sono costituite da rash cutanei di tipo scarlattiniforme, rubeoliforme o morbilliforme. Talora si evidenziano eruzioni papulose, più raramente macule estese, policicliche. Le mucose sono in genere rispettate. Le lesioni cutanee possono accompagnarsi a febbre, prurito, eosinofilia, trombocitopenia, leucocitopenia.

La distribuzione delle lesioni è per lo più simmetrica coinvolgendo il tronco e le estremità.

Ibuprofene, pirazoloni, flurbiprofene rappresentano i FANS più frequentemente in causa (Fig.5).



Fig. 5: Esantema maculo-papulare

c) Esantemi bollosi

Appartengono a questo gruppo di reazioni da ipersensibilità ritardata la S. di Stevens Johnson e la S. di Lyell. Si tratta di rari ma gravi quadri cutanei associati ad alta mortalità, che insorgono da una a otto settimane dopo l'assunzione del farmaco. Sono reazioni caratterizzate da ampia necrosi dei cheratinociti, determinata dalla

azione dei linfociti T citotossici con attivazione dei recettori di apoptosi (FAS e FAS ligando). I FANS più spesso in causa sono rappresentati dagli oxicam, fenilbutazone e anche gli inibitori della COX-2 (Fig. 6).



Fig. 6: Sindrome di Stevens Johnson

d) Pustolosi esantematosa acuta generalizzata (Acute Generalized Exanthematous Pustolosis: AGEP)

Si tratta di una rara manifestazione cutanea caratterizzata da pustole sterili disseminate. Generalmente la pustolosi inizia al viso e alle aree flessorie delle pieghe, diventando rapidamente diffusa e complicandosi con febbre, leucocitosi massiva e talora eosinofilia. Le pustole sono intraepidermiche e contengono granulociti neutrofili, circondati da un infiltrato di T linfociti. Sono descritti casi associati a celecoxib e ibuprofene (Fig. 7).



Fig. 7: AGEP

B) REAZIONI DA IPERSENSIBILITA' NON ALLERGICA

1) Malattia respiratoria esacerbata da Aspirina (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: AERD)

Tale patologia (definita anche triade di intolleranza all'aspirina, Sindrome di Widal, Sindrome di Samter) è di raro riscontro in età pediatrica. L'insorgenza immediata di tale complicanza dopo l'assunzione del farmaco ha fatto ritenere per molto tempo che fosse in causa una reazione IgE mediata, anche se tale ipotesi contrastava col fatto che la stessa reazione poteva insorgere anche con FANS chimicamente molto diversi tra loro. La scoperta del meccanismo patogenetico della maggior parte delle reazioni di ipersensibilità non allergica è dovuto a Szczeklik, che scoprì che i FANS erano in grado di provocare uno shunt del metabolismo dell'acido

arachidonico, inibendo l'attività enzimatica delle ciclossigenasi (COX) e provocando di conseguenza l'aumento della attività delle 5-lipossigenasi.

I pazienti affetti presentano storia di asma e/o di rinosinusite cronica, spesso complicata dalla presenza di poliposi nasale (la cosiddetta triade ASA: poliposi nasale, sinusite, asma). La patologia asmatica è generalmente moderata o grave, spesso steroideo-dipendente.

L'approccio diagnostico si basa sul quadro clinico e sul test di provocazione, che può essere effettuato per via orale, nasale, bronchiale o endovenosa. I vari test possiedono analoga sensibilità (80-90%) ma il test per via orale è considerato il "gold standard", mentre il test per via nasale va riservato ai soggetti affetti da asma severo.

2) Orticaria-angioedema in pazienti con orticaria cronica

Nei pazienti affetti da orticaria cronica la assunzione di FANS può provocare esacerbazioni, anche severe, dell'orticaria, sia nei pazienti in remissione sia soprattutto in quelli con malattia in fase attiva.

Il fatto che le riacutizzazioni sono scatenate da FANS COX-1 inibitori porta a ritenere che il meccanismo patogenetico sia analogo a quello descritto per la AERD. Circa il 90% di questi pazienti presenta positività al test cutaneo con siero o plasma autologo; tale evidenza depone per una associazione tra orticaria cronica, autoimmunità e ipersensibilità all'aspirina. Per la diagnosi spesso è sufficiente l'anamnesi, ma talvolta è necessario ricorrere al test di provocazione orale, che deve essere eseguito nei periodi di remissione dell'orticaria (se possibile di almeno 1-2 settimane). Rispetto ai pazienti con AERD sono mediamente necessarie dosi più alte di FANS per scatenare le esacerbazioni della malattia. La maggior parte di questi pazienti tollera il paracetamolo.

3) Orticaria-angioedema indotto da più di un FANS

Si tratta di reazioni di orticaria/angioedema indotte da più FANS in pazienti sani, senza storia anamnestica né di orticaria cronica né di altre patologie. L'angioedema facciale rappresenta la più comune manifestazione clinica. Queste reazioni si verificano più spesso in soggetti atopici affetti da rinite e/o asma, e circa un terzo dei pazienti svilupperà orticaria cronica in futuro. L'osservazione che orticaria e angioedema sono provocati da farmaci che condividono l'azione di inibizione delle COX-1 suggerisce che anche in questo caso sia in causa una reazione di ipersensibilità non allergica. Pertanto, per la diagnosi è spesso sufficiente la storia clinica e solo raramente è necessario il test di provocazione. Naprossene, ibuprofene e diclofenac rappresentano i FANS più spesso in causa: circa l'80% dei pazienti tollera il paracetamolo o la nimesulide.

DIAGNOSI DELLE REAZIONI AVVERSE AI FANS

Test cutanei a lettura immediata per i FANS (prick, intradermoreazione) non sono standardizzati e possiedono una sensibilità bassa e variabile da un farmaco a un altro.

Anche i **test cutanei a lettura ritardata**, (intradermoreazione e patch test), nonostante possiedano un valore diagnostico migliore, non sono validati.

Test in vitro: IgE specifiche sieriche per FANS sono state identificate solo in rari casi, per cui non è possibile determinare la sensibilità e la specificità di questo test.

Il valore diagnostico del **test di liberazione dell'istamina, del test di liberazione dei leucotrieni (CAST: cellular antigen stimulation test) e del test di attivazione dei basofili (BAT)**, è scarso. L'utilità diagnostica dei test in vitro che esplorano le reazioni di ipersensibilità ritardata, quali i test di proliferazione/trasformazione linfocitaria per i FANS non è nota.

Test di provocazione orale

Rappresenta il gold standard diagnostico.

I test di provocazione possono essere eseguiti sia per la conferma diagnostica di una sospetta reazione di ipersensibilità a un FANS, sia per la ricerca di farmaci alternativi nei pazienti con allergia documentata. Vanno effettuati in ambiente ospedaliero, per via orale nella maggior parte dei casi. Il test consiste nella somministrazione di dosi progressivamente crescenti del farmaco da testare. Nel bambino i dosaggi da utilizzare non sono standardizzati, per cui ci sembra ragionevole soprattutto nel bambino della prima infanzia utilizzare la dose cumulativa standard di 10mg/kg per ASA, paracetamolo e ibuprofene e di 2,5 mg/kg per nimesulide. Il test viene iniziato somministrando 1/10 della dose cumulativa e successivamente si procede con aumenti ogni 30 minuti pari a 2/10 e poi 7/10 della cumulativa. In caso di anamnesi di reazioni anafilattiche si parte da dosi inferiori (pari a 1/100 o a 1/1.000 della dose cumulativa) e si procede con incrementi più gradualmente. Dopo l'ultima dose è necessario tenere il bambino in osservazione per almeno 3 ore. L'anamnesi positiva per angioedema impone un periodo di osservazione più lungo (almeno 6 ore), mentre quella per reazioni asmatiche rende necessario integrare il test con la misurazione della funzionalità respiratoria. Il valore predittivo negativo del test di provocazione orale con FANS è eccellente.

Quando e con quale farmaco procedere al test di provocazione

Se il bambino ha una storia certa di reazione avversa dopo assunzione di due o più FANS non appartenenti allo stesso gruppo chimico, la diagnosi è fortemente suggestiva di ipersensibilità farmacologica. Occorre considerare se i sintomi sono stati chiaramente descritti da un medico o dai familiari e sono legati all'assunzione di un unico farmaco entro 6 ore dalla comparsa della reazione. In questi casi, il challenge con il farmaco è spesso positivo, anche con reazioni gravi. E quindi opportuno testare un farmaco strutturalmente diverso e dotato di scarsa attività COX-

1-inibitrice o con preferenziale attività inibitrice dei COX-2 (es. come analgesico e antipiretico: paracetamolo, o negli adolescenti nimesulide e meloxicam; come antiinfiammatori dopo i 12 anni COX-2 inibitori selettivi o coxib) così da individuare molecole che possano essere usate con sicurezza in caso di necessità. L'uso di inibitore selettivo anti-COX-2 risulta essere un'alternativa sicura nella maggioranza dei pazienti con ipersensibilità multipla ai FANS. Tuttavia recentemente, Dona et al. hanno descritto una alta percentuale di ipersensibilità agli anti-COX-2 inibitori (25%) nei pazienti che presentavano ipersensibilità multipla a FANS e paracetamolo rispetto a coloro che invece tolleravano il paracetamolo (6%).

Il rischio di ipersensibilità ai FANS aumenta in maniera significativa in presenza di orticaria cronica spontanea o di malattia respiratoria esacerbata da FANS.

In tal caso il challenge con il farmaco in causa va evitato e va condotto con un farmaco alternativo con scarsa attività COX-1-inibitrice.

Quando il rapporto tra l'assunzione del farmaco e la reazione è dubbio e la reazione non è stata grave o con sintomi sistemici è indicato un test di provocazione con il medesimo farmaco.

In caso di risposta positiva può essere poi eseguito un test di provocazione con un farmaco inibitore della COX-1, che sia strutturalmente diverso. Se il test è positivo, il bambino ha una forma di ipersensibilità farmacologica a multipli FANS e dovrà essere testata la tolleranza a farmaci con scarsa attività di inibizione sulla COX-1.

Come procedere nei pazienti che reagiscono ai farmaci con scarsa attività di inibizione sulla COX-1

Un recente studio suggerisce di ripetere il challenge premedicando il paziente con un antistaminico di seconda generazione (es. cetirizina) per prevenire lievi reazioni di ipersensibilità. In caso di TPO negativo si può suggerire al paziente di limitare, per quanto possibile, l'uso dei FANS e, in caso di necessità di utilizzare il

farmaco assumendo prima un antistaminico. In alcuni casi, somministrando basse dosi di FANS, c'è la possibilità di non avere reazioni mantenendo l'efficacia terapeutica. Si può infine ricorrere a farmaci alternativi senza attività COX-1-inibitrice, come il tramadolo, analgesico ad azione sul SNC, off-label sotto i 12 anni.

In pazienti in cui sia necessario un trattamento continuativo con FANS (ad esempio in caso di malattie reumatologiche, ischemia coronarica) è possibile ricorrere a metodiche di desensibilizzazione, indicate nei pazienti affetti da AERD o da reazioni di ipersensibilità causate da un singolo FANS.

La desensibilizzazione non trova invece indicazione nei pazienti con orticaria cronica esacerbata da FANS e in quelli con orticaria indotta da più di un FANS.

Per mantenere la tolleranza sono comunque necessarie assunzioni giornaliere del farmaco, in quanto spesso la tolleranza scompare per interruzioni di somministrazione superiori a 2-5 giorni. (Fig. 8)

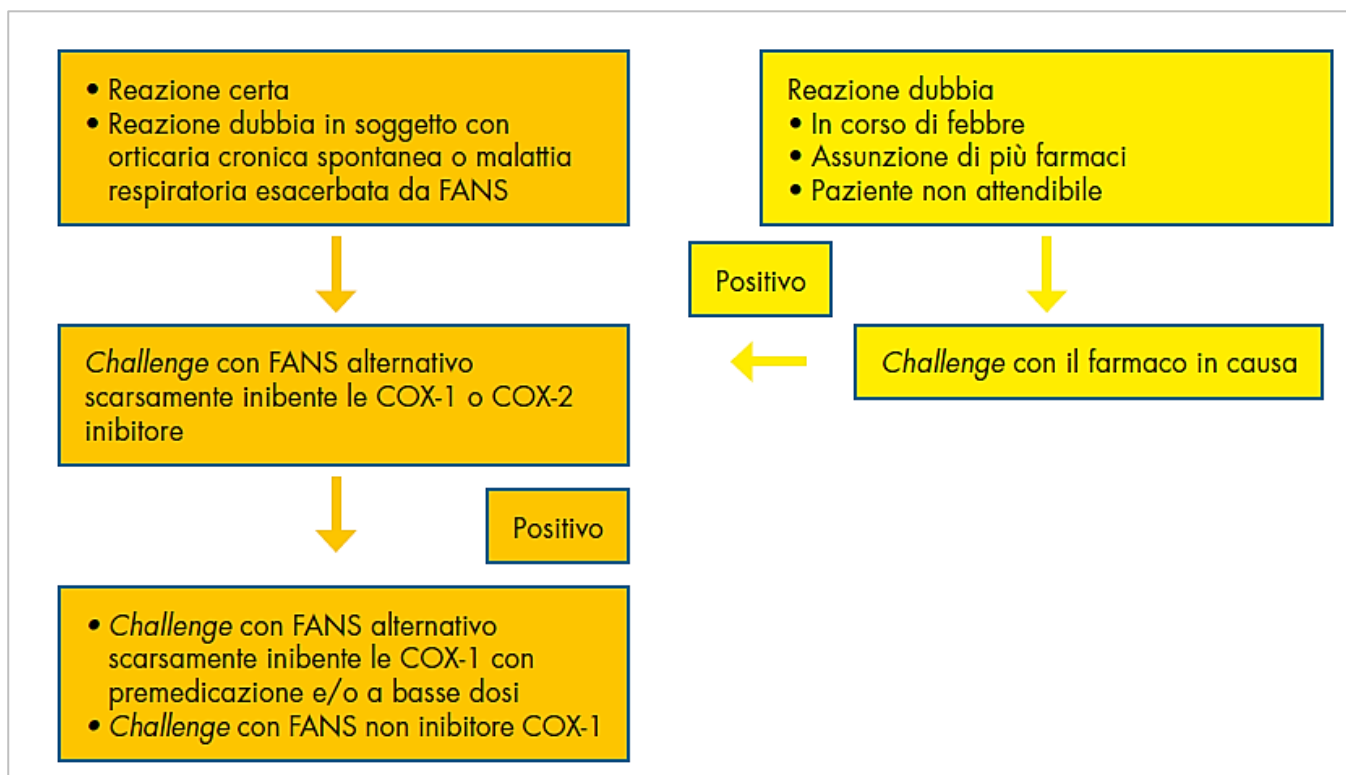
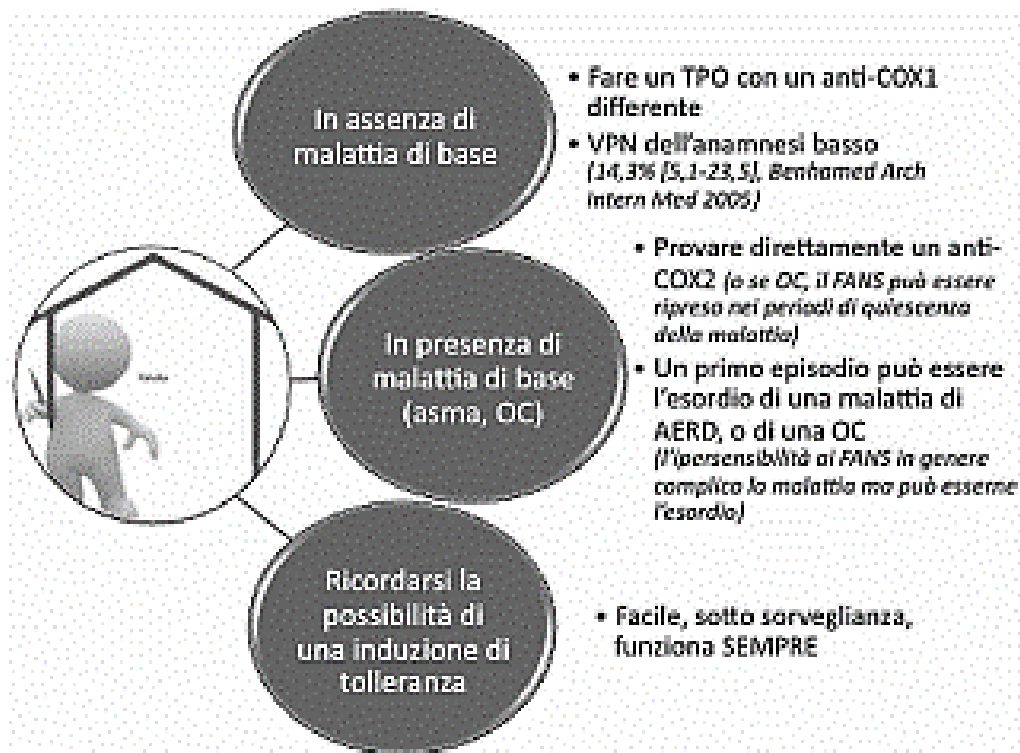


Fig. 8: Flow chart del work-up allergologico di un paziente con sospetta reazione di ipersensibilità ai FANS.



Approccio diagnostico di fronte a sospetta ipersensibilità a FANS.



PREVENZIONE/EDUCAZIONE DEL PAZIENTE

A livello di prevenzione secondaria, è opportuno che i genitori del bambino con pregressa reazione da ipersensibilità a farmaco seguano alcune semplici regole quali:

- evitare il farmaco responsabile ed eventuali farmaci correlati strutturalmente o funzionalmente;
- essere forniti dei nomi delle molecole e dei nomi commerciali dei farmaci da evitare;
- assumere farmaci solo su prescrizione medica e solo in casi di effettiva necessità;
- preferire la via orale, in quanto più sicura di quella parenterale e topica;
- in caso di alto rischio di reazione da ipersensibilità, evitare beta-bloccanti, che possono aggravare la reazione e diminuire l'efficacia della terapia con adrenalina;
- avere a disposizione le indicazioni fornite dallo specialista e presentare sempre il referto delle prove allergologiche a qualsiasi medico che prescrive farmaci o in occasione di ricoveri;
- in caso di reazione ai farmaci seguire il piano di azione fornito dallo specialista su quali farmaci di soccorso utilizzare e quale comportamento tenere.

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. Caimmi S, Bottau P, Peroni GD et al. Il bambino con ipersensibilità multipla agli antiinfiammatori non steroidei. RIAP 02/2014 • 31-38