

RUBRICA SPECIALISTULUI

Reacțiile de hipersensibilitate la antiinflamatoare nesteroidiene**Hypersensitivity reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs**

Camelia Elena Berghea

First published: 16 noiembrie 2017**Editorial Group:** MEDICHUB MEDIA**DOI:** 10.26416/Aler.1.1.2017.1243**Abstract**

Drugs can induce several different types of immunological reactions that, together with nonallergic drug hypersensitivity reactions comprise 15% of all adverse drug reactions. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most frequent triggers of drug hypersensitivity in adults, with NSAIDs-induced urticaria/angioedema being the most common phenotype, and the second most commonly involved drug group in pediatric population. The European Network on Drug Allergy (ENDA) report define five clinical entities according to clinical manifestation, the presence of concomitant disease, and cross-reactivity with other COX-1 inhibitors:

Immunologically mediated (non-cross-reactive) reactions:

- IgE-mediated, immediate hypersensitivity reaction - NSAID-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis;
- T-cell-mediated single-NSAID-induced delayed hypersensitivity reactions.

Nonimmunologically mediated reactions, possibly caused by COX-1 enzyme inhibition (cross-reactive NSAID hypersensitivity):

- NSAID-exacerbated respiratory disease;
- NSAID-exacerbated cutaneous disease;
- NSAID-induced urticaria/angioedema.

Proper classification of reactions support rational diagnostic procedures and adequate patient management. Detailed history, in vivo and in vitro tests not necessarily sensitive, specific, and reproducible enough to be recommended for routine practice and with particularities age-related, and drug provocation tests are all useful in identification of the culprit drug, of cross-reactivity and of therapeutical solution for the adult and pediatric patients.

Keywords

NSAIDs, hypersensitivity reactions

Rezumat

Medicamentele pot induce câteva tipuri diferite de reacții adverse cu mecanism imun și, alături de reacțiile de hipersensibilitate nonalergice, constituie 15% din totalul reacțiilor adverse induse de medicamente. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) reprezintă cel mai frecvent factor declanșator al reacțiilor de hipersensibilitate la adulți, fenotipul cel mai des întâlnit fiind cel de urticarie/angioedem induse de AINS, și al doilea cel mai frecvent factor declanșator la populația pediatrică. Raportul ENDA (European Network on Drug Allergy) definește cinci entități clinice în funcție de manifestările clinice, de prezența unei boli concomitente și de reactivitatea încrucișată cu alți inhibitori COX-1:

Reacții imun mediate (fără reactivitate încrucișată):

- reacții de hipersensibilitate imediată, IgE-mediate – urticaria/angioedemul/anafilaxia AINS-induse;
- reacții de hipersensibilitate tardivă induse de un AINS, T-celular mediate.

Reacții nonimun mediate, posibil determinate de inhibiția COX-1 (hipersensibilitate încrucișată AINS):

- boală respiratorie AINS-exacerbata;
- boli cutanate AINS-exacerbate;
- urticarie/angioedem AINS-induse.

Clasificarea corectă a reacțiilor reprezintă fundamentul pentru o abordare diagnostică rațională și pentru un management corect al pacientului. Istoricul detaliat, teste in vivo și in vitro nu neapărat cu sensibilitate, specificitate și reproductibilitate suficiente pentru a putea fi recomandate de rutină și, de asemenea, cu particularități dependente de vârstă, alături de testele de provocare reprezintă toate metode de folos în identificarea medicamentului implicat, a reacțiilor încrucișate și a soluțiilor

Introducere

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) reprezintă una dintre cele mai folosite clase de medicamente, ceea ce a condus inevitabil și la o frecvență crescută a reacțiilor adverse, date epidemiologice situând AINS pe primul loc sau al doilea după antibiotice drept cauză a reacțiilor de hipersensibilitate induse medicamentos, în funcție de populația studiată⁽¹⁾. În termeni generali, sub umbrela reacțiilor adverse la medicamente sunt incluse toate reacțiile nedorite asociate cu ingestia unui medicament. Conform definiției Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), reacțiile adverse medicamentoase reprezintă „un răspuns nociv și neintenționat care apare la administrarea unor doze normal utilizate la om pentru profilaxia, diagnosticul sau tratamentul unei boli ori pentru modificarea unei funcții fiziologice”. Cele mai multe dintre reacțiile AINS-induse fiind rezultatul acțiunii farmacologice a medicamentului, sunt reacții de tip A, predictibile, corelate cu doza administrată și care pot apărea la oricare dintre pacienții tratați. Reacțiile de hipersensibilitate AINS-induse sunt reacții de tip B (reacții reproductibile declanșate de doze tolerate de subiectul sănătos). În cazul AINS aceste reacții îmbracă un tablou clinic polimorf, mecanismul subiacent este unul imunologic sau neimunologic, ceea ce transformă diagnosticul corect al reacțiilor AINS-induse într-o mare provocare.



Tabelul 1 Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate AINS-induse(2)

(/image/3978/0/tabelul_1_clasificarea_reactiilor_de_hipersensibilitate_ains_induse_2_3978.jpg)

Forme clinice ale reacțiilor de hipersensibilitate AINS-induse

Reacțiile de hipersensibilitate la antiinflamatoare nesteroidiene pot determina simptome respiratorii, cutanate, sistemice, de tip anafilactic, pot apărea la diverse intervale de timp după administrare și se subdivid în *reacții încrucișate*, care implică răspuns similar la mai mulți compuși AINS, rezultat al inhibiției ciclooxygenazei 1 (COX-1), și *reacții selective*, care constau în reacții de hipersensibilitate cu mecanism imun IgE sau T celular mediate, induse de un singur compus AINS.

Reacții încrucișate AINS-induse

Boala respiratorie AINS-exacerbată apare la pacienți cu suferință respiratorie cronică de tip astm, rinosinuzită, polipoză nazală, se caracterizează prin declanșarea obstrucției bronșice posibil acompaniate de simptome nazale (rinoree, congestie), oculare, cutanate (flush al toracelui superior, urticarie și/sau angioedem) sau gastrice, la 30-180 de minute după ingestia de aspirină/AINS. De obicei, diagnosticul de astm/rinosinuzită cronică/polipoză nazală precede dezvoltarea hipersensibilității la AINS, dar există și posibilitatea ca un AINS să precipite prima criză de astm a pacientului⁽⁴⁾. Reacția de hipersensibilitate la AINS din această categorie este una nonimunologică, pacientul poate reacționa la aspirină și alte AINS care inhibă COX-1 și poate tolera inhibitorii slabi ai COX-1 și inhibitorii preferențiali ai COX-2^(5,6). Mecanismul subiacent se consideră a fi producția scăzută de prostaglandine secundară inhibiției COX-1, stimularea mastocitelor și eozinofilelor care eliberează mediatorii inflamatori responsabili de generarea simptomelor. Mediatorii dominanți eliberați în timpul reacției AINS-induse sunt cisteinil-leucotrienele; pacienții care dezvoltă o astfel de reacție prezintă în mod particular niveluri bazale mai mari de cisteinil-leucotriene și s-a dovedit că unele polimorfisme genice ale căii cisteinil-leucotrienelor (5-lipooxygenaza, LTC4S, receptori leucotriene etc.) sunt asociate cu dezvoltarea reacțiilor de hipersensibilitate la AINS⁽⁷⁾.

Boală cutanată AINS-exacerbată – este un tip de hipersensibilitate întâlnită la pacienții cunoscuți cu urticarie cronică. Exacerbările apar la 15-30 de minute până la 6 ore după administrarea unui AINS, severitatea reacției este doză-dependentă, potențial mai severă dacă apare în perioadele de activitate a urticariei cronice și poate fi modulată suplimentar de factori infecțioși asociați, antibiotice, factori fizici sau stres⁽²⁾. AINS poate să fie un factor agravant la 10-30% dintre pacienții cu urticarie cronică⁽³⁾. La fel ca în cazul reacțiilor respiratorii AINS-exacerbate, mecanismul pare să fie inhibiția COX-1 și generarea amplificată de cisteinil-leucotriene; pacienții dezvoltă reacție încrucișată la inhibitorii COX-1 și majoritatea tolerează inhibitorii COX-2 selectivi⁽⁸⁾.

Urticaria/angioedemul AINS-induse – reacții de hipersensibilitate induse de AINS la subiecți sănătoși, fără istoric de urticarie cronică sau angioedem; mecanismul este mai puțin cunoscut, se presupune că este tot un efect al inhibiției COX-1⁽⁸⁾.

Reacții selective AINS-induse

Urticaria/angioedemul sau anafilaxia induse de un AINS – reacții cu mecanism imun posibil IgE mediat care apar după administrarea unui AINS sau a mai multor AINS, dar care aparțin aceleiași clase structurale. Până la 30% dintre reacțiile cutanate AINS-induse pot să fie reacții selective, iar factorul declanșator este frecvent din categoria pirazolone, ibuprofen, paracetamol, diclofenac, aspirină⁽⁹⁻¹¹⁾. Pacienții tolerează obișnuit compuși AINS neînrușiți structural cu agentul incriminat⁽⁸⁾. Simptomele apar în prima oră după administrarea unui AINS și variază de la urticarie ușoară la angioedem cu localizare glotică sau anafilaxie. În cazul administrării intravenoase, simptomele se pot dezvolta în minute sau chiar secunde⁽¹²⁾. Reacțiile apar la pacienți fără altă patologie asociată, spectrul de simptome și cronologia lor sugerează mecanism de tip I, dar anticorpii de tip IgE nu pot fi demonstrați pentru orice AINS suspionat ca factor declanșator⁽¹³⁾.

Reacții de hipersensibilitate tardivă AINS-induse – reacții care apar la mai mult de 24 de ore după administrarea unui AINS.

Cele mai frecvente modele clinice descrise în literatură sunt reacțiile de tip erupții maculo-papulare, erupții fixe medicamentoase, reacții de fotosensibilitate, erupții urticariene tardive, dermatite de contact⁽²⁾. Mai rare, dar deloc lipsite de

importantă sunt reacțiile tardive severe (DRESS, pustuloza acută exantematoasă generalizată, sindrom Stevens-Johnson, TEN), reacțiile de organ (pneumonite, nefrite, meningită aseptică etc.). Mecanismul imunologic presupus implică stimularea limfocitelor T CD4+ și CD8+ medicament-specifice prin intermediul receptorilor T celulari⁽¹⁴⁾.

Tabelul 2 Clasificarea AINS conform structurii chimice(2,3)

(/image/3987/0/tabelul_2_clasificarea_ains_conform_structurii_chimice_2_3_3987.jpg)

Reacții de hipersensibilitate AINS-induse în situații particulare

Reacții de hipersensibilitate AINS-induse la copii – ocupă locul al doilea în lista de medicamente suspectate drept cauză de hipersensibilitate la medicamente la copii. Cele mai folosite AINS la copil sunt ibuprofenul și paracetamolul, iar reacțiile clinice cel mai frecvent întâlnite sunt de tip cutanat și respirator. Frecvența reacțiilor AINS-induse este mai mare la copiii atopici⁽¹⁵⁾. În categoria reacțiilor tardive, AINS sunt printre cele mai frecvente cauze de sindrom Stevens-Johnson la copii⁽¹⁶⁾. Nevoia unui diagnostic ferm este mult mai ridicată la copii, unde alternativele terapeutice sunt limitate în absența indicației de administrare a inhibitorilor COX-2 la această categorie de pacienți.

Reacții de hipersensibilitate AINS-induse la pacienții cu mastocitoză/boli proliferative monoclonale ale mastocitului – recomandările de precauție a utilizării AINS la pacienții cunoscuți cu tulburări de proliferare clonală mastocitară se bazează pe relativ puține raportări de caz de intoleranță la AINS la pacienți cu mastocitoză (anafilaxie indusă de aspirină, reacții de intoleranță induse de metamizol, diclofenac, naproxen, ibuprofen, pirazolone). Conform unor autori, reacțiile par să fie mai frecvente la pacienții cu mastocitoză comparativ cu populația generală, fără ca severitatea reacției să fie corelată cu nivelul triptazei⁽¹⁷⁾. Concluziile grupului de lucru ENDA/EAACI sunt că AINS pot declanșa anafilaxia la unii pacienți cu mastocitoză, însă pacienții cu toleranță cunoscută pentru un AINS pot continua tratamentul, în timp ce, în cazul unui istoric de reacție AINS indusă în antecedente, este nevoie de aplicarea unui algoritm de diagnostic pentru identificarea unui compus care poate fi tolerat⁽¹⁸⁾.

Tabelul 3 Toleranța la AINS la pacienții cu reacții încrucișate de hipersensibilitate la aspirină(23)

(/image/3986/0/tabelul_3_toleranta_la_ains_la_pacientii_cu_reactii_incrucisate_de_hipersensibilitate_la_aspirina_23_3986.jpg)

Algoritm de diagnostic

Diagnosticul unei reacții adverse AINS-induse se bazează pe istoricul clinic, examenul obiectiv al pacientului și, ori de câte ori este posibil și potrivit, teste *in vitro* sau *in vivo*, urmate de teste de provocare. M.L. Kowalski și colaboratorii au propus recent un algoritm de diagnostic al hipersensibilității la AINS în șapte pași⁽²⁾:

1. Evaluarea tipului de reacție – predictibilă (tip A) sau impredictibilă (tip B)

Diferențierea între o reacție de tip A și tip B are la bază datele de istoric. O reacție de tip A poate fi sugerată de un tablou clinic care include simptome gastrice, hemoragii sau nefrotoxicitate și este asociată cu tratamentul cronic și cu administrarea de doze mari de AINS. Exacerbarea sau inducerea unor simptome cutanate ori respiratorii corelate cu administrarea unuia sau mai multor tipuri de AINS sugerează reacții de tip B și se aplică pașii următori de evaluare.

2. Debutul reacției

Reacția este încadrată ca imediată dacă simptomele au apărut în 1-2 ore (până la 24 de ore) post-administrare, fără să se poată preciza însă și tipul de mecanism implicat. Reacțiile care apar în minute până la 1 oră după administrarea medicamentului pot să fie reacții IgE mediate, dar același interval scurt de timp poate fi înregistrat și în cazul reacțiilor de exacerbare a urticariei cronice sau a astmului induse încrucișat prin inhibiția COX-1. Reacțiile care apar la mai mult de 24 de ore de la administrarea AINS sunt, cu mare probabilitate, reacții tardive de hipersensibilitate cu mecanism imunologic.

3. Modelul clinic al simptomelor și patologia asociată

Dacă simptomele declanșate sunt de tip dispnee, wheezing, tuse, rinoree sau congestie nazală, reacția este probabil o reacție de hipersensibilitate încrucișată de tip exacerbare a unei boli respiratorii cronice. Istoricul de astm sau polipoză nazală susține diagnosticul tipului de reacție de hipersensibilitate. Dispneea în context de bronhoconstricție trebuie diferențiată de dispneea eventual indusă de edemul laringian, în contextul unei reacții presupus IgE mediate induse de un AINS. Un puseu de urticarie la un pacient cu urticarie cronică sugerează o reacție de tip încrucișat, în timp ce apariția unei reacții cutanate imediate asociate cu semne/simptome sugestive de reacție anafilactică sugerează o reacție selectivă posibil IgE mediată.

4. Evaluarea toleranței la alte AINS

Un istoric de reacție similară indusă de un alt AINS COX-1 sau COX-2 (de exemplu, aspirină la un pacient cu reacție respiratorie sau cutanată indusă de ibuprofen) pledează pentru o reacție încrucișată. Istoricul de administrare și tolerare a unui AINS puternic inhibitor COX-1 după o reacție la un alt compus AINS sugerează reacție selectivă, și nu una încrucișată. Cu toate acestea, un astfel de pacient poate dezvolta reacții la alți compuși cu structură similară (de exemplu, un pacient cu istoric de anafilaxie la metamizol va tolera ibuprofenul, dar poate reacționa la aminofenazonă, compus din clasa pirazolone, același grup chimic ca și metamizolul).

În sprijinul clasificării reacțiilor induse de AINS s-a propus ca istoricul de trei sau mai multe episoade de reacție la două AINS diferite să fie încadrat ca istoric predictiv de reacție încrucișată de hipersensibilitate, iar istoricul de două sau mai multe reacții la același AINS cu istoric concomitent de lipsă a reactivității la un alt AINS puternic inhibitor COX-1 să fie încadrat ca istoric predictiv pentru reacție selectivă⁽¹⁹⁾.

5. Confirmarea sau excluderea reactivității încrucișate cu un alt AINS prin teste de expunere controlată

Dacă pacientul a fost tratat în antecedente cu un alt AINS decât aspirina, testul de provocare orală cu aspirină este considerat standardul de aur pentru verificarea reactivității încrucișate. Un test pozitiv la aspirină va confirma reactivitatea de clasă, secundară inhibiției COX-1, iar un test negativ va confirma o reactivitate selectivă, indusă de un singur compus. Dacă istoricul pacientului este acela de reacție indusă de aspirină, testul de provocare orală controlată se va face utilizând un alt AINS puternic inhibitor COX-1⁽³⁾.

6. Teste *in vivo* și *in vitro*

Deși istoricul de hipersensibilitate la AINS este înalt sugestiv, în situația reacțiilor selective induse de un singur AINS testarea cutanată este considerată potențial utilă pentru pirazolone, cu toate că sensibilitatea testării nu este optimă, iar testarea intradermică aduce riscul de reacție sistemică⁽¹¹⁾. În cazul istoricului sugestiv de reactivitate încrucișată, testarea cutanată nu este indicată, iar în cazul reacțiilor tardive, testarea patch poate fi utilă. Testele *in vitro* (testul de activare a bazofilelor, CAST, ASPISTest etc.) nu sunt încă validate și nu sunt recomandate pentru utilizarea în practica clinică de rutină. Testul de transformare limfoblastică are o valoare limitată în diagnosticarea reacțiilor tardive și este, de asemenea, pus sub semnul precauției în stabilirea unui diagnostic de certitudine^(3,20).

7. Testul de provocare orală controlată

Testul de provocare orală controlată cu agentul considerat factor declanșator al reacției reprezintă standardul de aur pentru diagnosticul de precizie al hipersensibilității la un AINS și se recomandă să fie efectuat atunci când istoricul este neclar, după evaluarea atentă a riscurilor și beneficiilor pentru pacient⁽²¹⁾. Sensibilitatea și specificitatea testului de provocare orală depășesc 90%, totuși un test de provocare negativ în prezența unui istoric pozitiv nu exclude hipersensibilitatea AINS-indusă. La fel ca în cazul altor clase de medicamente, testul de provocare nu este recomandat atunci când istoricul este acela de reacție de hipersensibilitate tardivă severă.

Managementul reacțiilor de hipersensibilitate AINS-induse

- Regulile general aplicabile în situația de reacții adverse medicamentoase guvernează și îngrijirea pacientului cu reacții de hipersensibilitate AINS-indusă:
- Evitarea compusului AINS implicat în declanșarea reacției de hipersensibilitate.
- Informarea corectă asupra compuşilor care pot reacționa încrucișat și identificarea alternativelor sigure pentru pacient prin teste de provocare orală (inhibitori COX-2 selectivi la pacienții cu reactivitate încrucișată, alt compus AINS neînrudit structural în cazul reacțiilor selective cu mecanism imun, tolmetin la copiii cu istoric de reactivitate la ibuprofen, paracetamol, metamizol). AINS care inhibă puternic COX-1 (indometacin, ibuprofen, naproxen, diclofenac) declanșează reacții la 30-80% dintre pacienții cu istoric de hipersensibilitate la aspirină^(22,23). Ca urmare, un istoric de hipersensibilitate la un AINS puternic inhibitor al COX-1 obligă la evitarea administrării inhibitorilor moderați și puternici ai COX-1 care pot induce reacții încrucișate, în timp ce inhibitorii slabi ai COX-1 (acetaminofen) și inhibitorii selectivi ai COX-2 pot să fie tolerați⁽²⁴⁾ (tabelul 3).
- Desensibilizarea încrucișată (aspirină) atunci când este necesar⁽³⁾.

Administrarea repetată de aspirină poate induce toleranța. Menținerea toleranței impune administrarea cotidiană a medicamentului (starea de toleranță dispăre în 2-5 zile de la întreruperea tratamentului). Desensibilizarea poate fi necesară la pacienții cu boli cardiace și reumatologice cronice sau ca opțiune terapeutică în astmul indus de aspirină, unde desensibilizarea la aspirină poate ameliora simptomele de rinosinuzită, reduce numărul de recidive ale polipozei nazale a adultului și reduce necesarul de tratament sistemic cu corticosteroizi.

Concluzii

Diagnosticul reacțiilor de hipersensibilitate AINS-induse este unul laborios, clasificarea curentă a reacțiilor fiind utilă în structurarea unui algoritm de diagnostic și management adaptat fiecărui caz în parte.

Bibliografie

- Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int.* 2012;32:1491–1502.
- Kowalski ML, Makowska JS. Seven Steps to the Diagnosis of NSAIDs Hypersensitivity: How to Apply a New Classification in Real Practice? *Allergy, Asthma & Immunology Research.* 2015;7(4):312–320. doi:10.4168/aaair.2015.7.4.312
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, Makowska J. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013; 68: 1219–1232.
- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. AIANE Investigators; European Network on Aspirin-Induced Asthma. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J.* 2000;16:432–436.
- Yoshimine F, Hasegawa T, Suzuki E, Terada M, Koya T, Kondoh A, et al. Contribution of aspirin-intolerant asthma to near fatal asthma based on a questionnaire survey in Niigata Prefecture, Japan. *Respirology.* 2005;10:477–484.
- Senna G, Bilò MB, Antonicelli L, Schiappoli M, Crivellaro MA, Bonadonna P, et al. Tolerability of three selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, meloxicam, celecoxib and rofecoxib in NSAID-sensitive patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2004;36:215–218.
- Park SM, Park JS, Park HS, Park CS. Unraveling the genetic basis of aspirin hypersensitivity in asthma beyond arachidonate pathways. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5:258–276.
- Doña I, Blanca-López N, Jagemann LR, Torres MJ, Rondón C, Campo P, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2011;66:1428–1433.
- Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:293–297.
- Chaudhry T, Hissaria P, Wiese M, Hedde R, Kette F, Smith WB. Oral drug challenges in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria, angioedema and anaphylaxis. *Intern Med J* 2012;42:665–671.

11. Himly M, Jahn-Schmid B, Pitterschtscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:882–888.
12. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Woszczek G, Iwaszkiewicz J, Poniatowska M. Diagnosis of pyrazolone drug sensitivity: clinical history versus skin testing and in vitro testing. *Allergy Asthma Proc.* 1999;20:347–352.
13. Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159:60–64.
14. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139:683–693.
15. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
16. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child* 2013;98:998–1003.
17. Seitz CS, Brockow K, Hain J, Trautmann A. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: association with elevated basal serum tryptase. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:19.
18. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilo MB, Brockow K, Oude Elberink H, Garvey L, Mosbech H, Romano A, Zanotti R, Torres MJ. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 755–763. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, Ott H, Atanaskovic-Markovic M, Kidon M, Caubet J-C, Terreehorst I on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016; 71: 149–161.
19. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22:363–371.
20. Bavbek S, Ikinçioğullari A, Dursun AB, Guloğlu D, Arikian M, Elhan AH, et al. Upregulation of CD63 or CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150:261–270.
21. Stevenson DD, Kowalski ML. An epidemic of over diagnosing drug allergies. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:92–94.
22. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975;1:67–69.
23. Kowalski, M. L., Makowska, J. S., Blanca, M., Bavbek, S., Bochenek, G., Bousquet, J., Bousquet, P., Celik, G., Demoly, P., Gomes, E. R., Niżankowska-Mogilnicka, E., Romano, A., Sanchez-Borges, M., Sanz, M., Torres, M. J., De Weck, A., Szczeklik, A. and Brockow, K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy.* 2011;66: 818–829.
24. Celik G, Pasaoglu G, Bavbek S, Abadoglu O, Dursun B, Mungan D et al. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance. *J Asthma* 2005;42:127–131.

MedicHub

Acasă (/acasa)

Misiunea noastră (/misiunea-noastra)

Știri (/stiri)

Reviste (/reviste)

Contact (/contact)

Contact

+40 31 425 40 40 (tel:+40314254040)

+40 31 425 40 41

office@medichub.ro (mailto:office@medichub.ro)

MedicHub.ro (https://www.facebook.com/MedicHub.ro/)

Adresa

MEDICHUB MEDIA, Green Gate,

Bd. Tudor Vladimirescu 22, etaj 11, 050883, București, România

CUI: 16136719

Nr. Reg. Com. J40/2001/2004