

Stefano Pantano¹, Francesca Mori², Elio Novembre²

¹ Clinica Pediatrica, Università dell'Aquila; ² SOD Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer", Firenze

Anafilassi da azitromicina: descrizione di tre casi

Azithromycin anaphylaxis: a report of three cases

Parole chiave: azitromicina, anafilassi

Keywords: azithromycin, anaphylaxis

Riassunto. I macrolidi sono antibiotici di uso comune nei confronti specialmente di *Mycoplasma*, micobatteri, *Uroplasma*, spirochete e altri microrganismi. L'allergia ai macrolidi è tuttavia un evento poco comune, specie per quello che riguarda le reazioni gravi. Al momento sono stati riportati solo due casi di reazioni anafilattiche conseguenti all'assunzione di eritromicina e claritromicina. Non vi sono lavori in Letteratura su reazioni allergiche da azitromicina. In questo studio sono descritti tre casi di anafilassi da azitromicina, diagnosticati in base alla storia clinica, dai test in vivo (skin prick test ed intradermoreazione) ed in vitro (ricerca di immunoglobuline E sieriche specifiche). In due casi su tre è stata evidenziata la presenza di cross-reattività clinica o immunologica con altri macrolidi, suggerendo che anche l'allergia ai macrolidi possa essere un'allergia di classe.

Accettato per la pubblicazione il 2 ottobre 2012.

Corrispondenza: Elio Novembre, SOD Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer"
Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze;
e-mail: elio.novembre@unifi.it

Introduzione

I macrolidi sono un gruppo di composti correlati tra loro dal punto di vista strutturale, costituiti da un anello lattonico macrolidico (dai quattordici ai sedici atomi) legato ad una o più molecole di desossizuccheri [1].

Oltre a svolgere un'attività batteriostatica e battericida, alcuni di essi possono avere un ruolo benefico nel trattamento dell'asma per il loro effetto antinfiammatorio ed immunomodulante, avendo la capacità di ridurre la secrezione di muco nelle vie aeree, inibire l'adesione batterica all'epitelio delle vie aeree, ridurre la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, inibire l'attivazione e la mobilitazione dei neutrofili tramite un'accelerazione del processo di apoptosi e bloccare l'attivazione dei fattori di trascrizione nucleare [2].

I macrolidi sono ampiamente usati in campo broncopneumologico grazie ad uno spettro d'azione

comprendente tutti i batteri gram-positivi, compresi gli stafilococchi penicillinasi-produttori e alcuni batteri gram-negativi; risultano attivi, inoltre, contro microrganismi del genere *Mycoplasma* e *Chlamydia* [3-4].

L'allergia ai macrolidi è un evento poco comune (0,4-3% dei trattamenti) [5]. Raramente si sono osservate reazioni gravi correlate a questi composti, come l'anafilassi nel caso dell'eritromicina e della claritromicina [6-7]. Riguardo l'azitromicina, macrolide introdotto nel 1994 e caratterizzato da un anello lattonico a quindici atomi [8], non sono state descritte in Letteratura reazioni allergiche sistemiche, ma esclusivamente reazioni da contatto [9-10].

Va segnalato tuttavia l'aumento che c'è stato negli ultimi dieci anni del consumo dei macrolidi ed particolare dell'azitromicina, da parte della

popolazione generale [11], che potrebbe spiegare la recente evidenziazione di reazioni allergiche specifiche. In questo studio presentiamo tre casi di reazioni anafilattiche da azitromicina, occorse in bambini valutati presso la Struttura di Allergologia dell'Ospedale "A. Meyer" di Firenze tra il 2008 e il 2012.

Casi clinici*

LL, bambino di sette anni e otto mesi di età, con anamnesi allergologica clinica negativa per malattie allergiche, venuto alla nostra osservazione poiché, quattro mesi prima, in corso di profilassi antibiotica per via endovenosa con azitromicina, somministrata in seguito a frattura di omero, dopo meno di trenta minuti dalla seconda infusione di antibiotico aveva lamentato nausea, dolore epigastrico ed erano comparsi eritema diffuso ed angioedema a livello del braccio sede dell'accesso venoso. La terapia era stata immediatamente interrotta ed effettuato un trattamento con antistaminico. Il giorno seguente la terapia antibiotica è stata ripresa con roxitromicina, senza problemi.

GS, bambina di nove anni e otto mesi di età, con anamnesi allergologica positiva per asma ed oculorinite allergica, venuta alla nostra osservazione poiché un anno prima, in corso di bronchite, a distanza di circa venti-trenta minuti dall'assunzione della terza dose di claritromicina in compressa da 250 mg, aveva manifestato angioedema del volto e dispnea con tosse e sibili respiratori. Un analogo episodio si era verificato dopo circa otto mesi, all'assunzione della seconda dose di azitromicina in sospensione orale da 200 mg/5 ml; in tale occasione l'azitromicina veniva sostituita dalla doxiciclina senza reazioni avverse.

FN, bambino di sei anni e undici mesi di età, con anamnesi familiare positiva per allergia a farmaci (madre con storia di anafilassi da farmaci ed anamnesi allergologica personale positiva per dermatite atopica ed asma). Il bambino giunge alla nostra osservazione poiché tre anni prima (a quasi quattro anni di età), a distanza di circa tre minuti dall'assunzione della prima dose di azitromicina in sospensione orale erano comparse tosse stizzosa, orticaria generalizzata ed angioedema delle mani, trattati con successo in Pronto Soccorso con cortisonico intramuscolo ed antistaminico per via orale. Riferita buona tolleranza

dell'associazione amoxicillina-acido clavulanico, assunta in altre occasioni.

Materiali e metodi

La diagnosi di anafilassi è stata effettuata in accordo ai criteri di Sampson [11].

I tre pazienti hanno eseguito i seguenti esami:

- skin prick test (SPT) per alimenti ed inalanti mediante l'utilizzo di estratti allergenici (ALK-Abelló Laboratories), con valutazione dopo quindici minuti dell'eventuale comparsa di pomfo/eritema e misurazione dei diametri maggiori in millimetri;
- SPT ed intradermoreazione (ID) con antibiotici [12-15] con lettura immediata dopo venti minuti e lettura tardiva a 24 ore;
- dosaggio delle immunoglobuline E (IgE) totali (PRIST) e delle IgE specifiche sieriche per antibiotici; le tecniche utilizzate per la ricerca "in vitro" delle IgE specifiche per antibiotici sono state le seguenti:

- immunoCAP (RAST) per penicillina G, penicillina V, ampicillina, amoxicillina, cefaclor [16];

- sefariosio 6B epossi-attivato (utile per la ricerca di IgE specifiche verso farmaci a basso peso molecolare) per azitromicina [17-18].

Successivamente i pazienti sono stati sottoposti a test di provocazione orale (TPO) con antibiotico alternativo. Il TPO con antibiotico è stato eseguito calcolando la dose cumulativa terapeutica giornaliera del paziente, poi suddivisa in tre somministrazioni crescenti, rispettivamente di 1/10, 2/10 e 7/10. Tra una dose e l'altra si attendevano trenta minuti e dopo l'ultima somministrazione il paziente era tenuto in osservazione per almeno due ore. Il test, in caso di reazione immediata negativa, veniva completato con la somministrazione dell'intera dose in una somministrazione giornaliera per tre giorni.

Risultati

Nei tre casi esaminati, gli SPT di routine eseguiti per inalanti ed alimenti hanno evidenziato sensibilizzazione cutanea ad almeno un allergene inalatorio (pollini, acaro della polvere, epitelio di gatto). I risultati dei test cutanei ed *in vitro* per la azitromicina e le caratteristiche cliniche dei soggetti esaminati sono riassunti in *Tabella 1*. Di significativo si deve sottolineare:

- la positività alla azitromicina in tutti i casi sia dei test cutanei (due su tre positivi anche allo SPT) che di quelli *in vitro*;

Tabella 1 Aspetti clinici ed immunologici dei tre pazienti studiati. **Paz**, paziente (iniziali); **Tempo**, tempo dalla reazione riferita; **VdS**, via di somministrazione; **e.v.**, endovena; **o**, orticaria; **a**, angioedema; **v**, vomito; **b**, broncospasmo; **d**, dispnea; **SPT**, skin prick test all'azitromicina; **ID**, intradermoreazione all'azitromicina; **p/e**, pomfo/eritema; **IgE**, immunoglobulina E.

Paz	Età (anni)	Atopia	Latenza (minuti)	Tempo (mesi)	VdS	Sintomi	SPT 50 mg/ml (p/e)	ID 0,05 mg/ml (p/e)	ID 0,5 mg/ml (p/e)	Sefarosio 6B epossi-attivato	IgE totali KU/l	Cross-reattività clinica/immunologica
LL	8	Sì	30	4	e.v.	o/a/v	3/10	Neg	8/20	Pos	276	No/No
GS	9	Sì	< 60	4	per os	a/b/d	3/10	Neg	6/15	Pos	3.304	Sì/Sì
FN	7	Sì	3	36	per os	b/o/a	Neg	5/20	8/30	Pos	338	No/Sì

- la cross-reazione clinica (storia positiva per allergia ad altri macrolidi) riscontrata nel paziente GS per claritromicina;
- la cross-reattività immunologica (test cutanei o in vitro positivi per altri macrolidi oltre l'azitromicina) in due casi su tre;
- la tolleranza clinica ad altri macrolidi nel paziente LL per roxitromicina (storia clinica) e per claritromicina (TPO);

Discussione

Negli ultimi quindici anni, come documentato dallo studio ESAC (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*), è stato osservato un aumento nel consumo degli antibiotici da parte della popolazione generale europea. In particolare, in Italia, si è registrato nel 2009 un incremento del consumo di macrolidi ed in special modo di quelli a lunga emivita (azitromicina), passando da 384 dosi consumate per mille abitanti nel 1999 a 507 dosi consumate per mille abitanti nel 2009 (+32%) [19].

Alcuni studi hanno inoltre dimostrato che l'azitromicina è il secondo macrolide più prescritto, dopo la claritromicina, dai pediatri di famiglia e dai medici di Medicina generale (4,7% e 6,1% di confezioni di azitromicina prescritte all'anno in Italia, rispetto a tutti gli altri farmaci) [20]; in età pediatrica l'azitromicina rappresenta l'8,8% di tutti i farmaci prescritti (10,2% nella fascia di età tra uno e sei anni, 7,3% tra sette e undici anni, 5,6% in età maggiore di dodici anni) [21].

In Letteratura l'allergia ai macrolidi viene riportata come evento poco comune (0,4-3% dei trattamenti), in un lavoro del 2000 [5]; le reazioni

allergiche ai macrolidi più frequentemente riscontrate sono state quelle causate dall'eritromicina e l'orticaria è risultata la manifestazione più comune [8]. Raramente si sono osservate reazioni gravi correlate a questi composti, come l'anafilassi nel caso dell'eritromicina e della claritromicina [6-7]. Non esistono attualmente in Letteratura segnalazioni di reazioni allergiche IgE-mediate o di anafilassi da azitromicina, ma esclusivamente di reazioni da contatto [9-10]. È possibile che i casi di anafilassi da noi riportati siano conseguenza dell'aumentato consumo di azitromicina registrato negli ultimi anni.

I macrolidi comunque devono ancora essere considerati, e a ragione, tra gli antibiotici più sicuri per il trattamento delle infezioni acquisite in comunità di lieve e media entità [1-8]. È stato riportato che i macrolidi cross-reagiscono poco o non cross-reagiscono con gli antibiotici della stessa famiglia (allergia non di classe); infatti risulta descritto da Igea e collaboratori solo un caso di cross-reattività tra spiramicina ed eritromicina dimostrato mediante TPO, in presenza di SPT e *patch test* negativi per entrambi i macrolidi [22] e da Kruppa e collaboratori un caso di sensibilizzazione tra roxitromicina, claritromicina ed eritromicina, evidenziata mediante SPT [23]. Nel nostro studio tuttavia la possibilità di una cross-reazione clinica o immunologica ad almeno un altro macrolide sembra relativamente frequente, essendo presente in due bambini su tre esaminati.

Va comunque sottolineata la relativa insufficiente sensibilità e specificità di test *in vivo* o *in vitro* per la diagnosi delle reazioni da ipersensibilità ai farmaci antibiotici [8], con l'eccezione dei beta-lattamici che complica il percorso diagnostico. Recentemente

sono state suggerite le concentrazioni diagnostiche per la sola diagnosi di reazioni d'ipersensibilità alla claritromicina [14].

La ricerca delle IgE sieriche risulta difficile nella sospetta allergia ai macrolidi, in quanto mancano test dotati di sufficiente specificità e sensibilità. In questo studio, tuttavia, tutti e tre i pazienti avevano IgE specifiche per azitromicina evidenziate con il test dell'epossiativato [17-18], anche se questo test ha bisogno di ulteriori studi di conferma. L'approccio diagnostico migliore alla diagnosi di allergia ai macrolidi si basa comunque sempre su una scrupolosa anamnesi, sull'uso combinato di test cutanei ed *in vitro* e sul test di provocazione con il farmaco.

Quest'ultimo rappresenta il *gold standard* diagnostico e consiste nella somministrazione controllata del farmaco, allo scopo di dimostrare eventuali reazioni d'ipersensibilità. Essendo potenzialmente pericoloso, va effettuato solo quando non è possibile raggiungere un'esauriente conclusione con le altre metodiche a disposizione [24], valutando preliminarmente sempre il rapporto rischio/beneficio. I tre casi presentati confermano che i macrolidi, ed in particolare l'azitromicina, possono, seppur raramente, dar vita a reazioni allergiche di tipo anafilattico, con sintomi a carico della cute, dell'apparato respiratorio e, come documentato nel primo caso, anche dell'apparato

digerente. Nel caso del primo bambino, è stato possibile effettuare un TPO con claritromicina, il cui esito negativo era già suggerito in parte dai test *in vivo* ed *in vitro*. Nel secondo caso, si è preferito effettuare un TPO con un chinolonico, dato che tutti i test effettuati per azitromicina e claritromicina avevano dato esito positivo ed era anche presente una storia clinica positiva per anafilassi evocata da entrambi i macrolidi, suggerendo una cross-reattività tra di essi. Un quadro simile era presente nel terzo caso, per cui si è scelta una cefalosporina di terza generazione da utilizzare per il TPO.

Conclusioni

In conclusione i macrolidi sono farmaci comunemente utilizzati in età pediatrica, considerati particolarmente sicuri e solo occasionalmente responsabili di reazioni allergiche gravi, descritte finora solo per la claritromicina e l'eritromicina.

In questo studio è stato evidenziato come anche l'azitromicina possa dare luogo a quadri di anafilassi lieve-moderata. In due casi su tre è stata evidenziata dai test effettuati e/o dalla storia clinica una cross-reazione con antibiotici della stessa famiglia, suggerendo che, contrariamente a quanto ritenuto finora, anche l'allergia ai macrolidi possa essere considerata un'"allergia di classe".