

Editoriali

Reazioni allergiche e pseudoallergiche ai farmaci

Giampiero Patriarca

Summary. *Allergic and pseudoallergic reactions to drugs.* As the phenomenon of drug intolerance is becoming increasingly observed, the etiopathogenetic and clinical aspect of allergy reactions (immunologically mediated) and of pseudoallergic reactions (extramunologic) are studied. These latter ones are the great majority. Beta-lactamic antibiotics are mainly responsible for true allergic reactions, whereas NSAIDs usually cause pseudoallergic reactions. Modern in vivo and in vitro diagnostic techniques and the actual prevention and therapeutical trends are reviewed. Physicians should be aware of this complex progress-related pathology.

Key words: Aspirin, drug allergy, penicillin, pseudo-allergy.

Indubbiamente nel campo dell'immunopatologia le reazioni di tipo «allergico» ai farmaci occupano un ruolo singolare; ciò sia per il fatto che si tratta di una patologia in espansione tipica dei paesi industrializzati, sia perché è provocata da fattori ben definiti chimicamente (molecole farmacologiche e loro derivati o metaboliti), sia infine perché solo una minoranza di casi (comunque non superiore al 15-20% del totale) riconosce un meccanismo immunologico identificabile e solo questi sono da considerarsi propria-

mente «allergici»; nella maggior parte dei casi infatti il meccanismo è sconosciuto, verosimilmente extramunologico (reazioni «pseudo-allergiche», tabella I).

Si calcola che il 3-5% dei pazienti ospedalizzati vadano incontro a reazioni di tipo allergico ai farmaci e ciò dà un'idea dell'importanza che deve assumere un moderno approccio conoscitivo a questa patologia.

Pochi farmaci (per esempio gli ormoni) sono in grado, per il loro alto peso molecolare, di indurre da soli una risposta immunologica; la stragrande maggioranza invece (penicillina, sulfamidici, ecc.) per il loro basso peso molecolare si comporta da apteni ed ha bisogno perciò di legarsi ad una molecola vettore per acquisire potere antigene (processo di aptenazione).

Il coniugato risultante, presentato dai macrofagi ai linfociti T, induce la sensibilizzazione e la conseguente produzione da parte dei linfociti B di IgE specifiche (immunoreazioni di I tipo: orticaria, shock anafilattico, ecc.) o IgG o IgM di tipo citotossico (immunoreazioni di II tipo: leucopenie, piastrinopenie, ecc.) o di immunocomplessi (immunoreazioni di

Tabella I - Classificazione delle reazioni di tipo allergico ai farmaci.

	Reazioni allergiche «sensu stricto»	Reazioni Ex-allergiche	Reazioni da intolleranza o pseudoallergiche o allergosimili
Esame immuno-allergologico	Positivo	Negativo	Negativo
Sesso prevalente	Femminile	Femminile	Femminile
Incidenza	Bassa (15-20%)	Bassa	Alta (80-85%)
Dose-dipendenza	No	?	Si
Necessità di un periodo di induzione	Si	Si	No
Possibilità di desensibilizzazione	Si	Si	Si (tolleranza clinica)
Trasferibilità	Si	?	No
Farmaci prevalenti	Penicillina	Penicillina, (pirazolonici)	FANS

III tipo: vasculiti, malattia da siero, ecc.); si può avere infine una risposta di IV tipo: cellulo-mediata (eczema, ecc.); più tipi di immunoreazioni possono a volte coesistere¹.

Le nostre conoscenze sui meccanismi immunopatologici dell'allergia ai farmaci² si basano essenzialmente sugli studi riguardanti la penicillina. L'apertura dell'anello tetra-atomico beta-lattamico (denominatore comune chimico ed antigenico di tutte le penicilline naturali e semisintetiche e delle cefalosporine) e il successivo aggancio (di tipo amidico) ad una macromolecola proteica (in genere di tipo polilisinoico), danno luogo alla formazione del gruppo penicilloile che è considerato, per la frequenza con cui lo si trova implicato, il determinante antigenico maggiore della penicillina; altre forme di aptenazione della penicillina danno luogo ai cosiddetti «determinanti antigenici minori» (detti minori perché presenti in quantità molto inferiore al penicilloile): penicillenate, penicillamina, penamaldato, ecc.

La presenza dell'anello beta-lattamico rende ragione della reattività crociata che esiste fra la penicillina e le penicilline semisintetiche e fra queste e le cefalosporine. Anche se per qualche penicillina di recente introduzione come l'aztreonam, l'imipenem e le cefalosporine di III generazione (cefotassina, ceftriazone, ecc.) tale fenomeno sembra sia di entità inferiore, in linea di massima l'allergia ad un antibiotico betalattamico controindica l'uso di tutti gli altri. L'allergia crociata può riguardare altre categorie di antibiotici come il cloramfenicolo ed il tiamfenicolo, oppure il gruppo delle cosiddette streptidine (streptomina, gentamicina, neomicina, kanamicina, amminosidina, tobramicina), oppure il cosiddetto gruppo «para», caratterizzato da un gruppo aminico in posizione «para» (ac. paraminosalicilico, procaina, sulfamidici, ecc.). Da notare comunque che al processo di aptenazione si oppone quello di deaptenazione³ che consiste nella scissione enzimatica del vettore dall'aptene e che dallo squilibrio fra le due fasi, a favore della prima, può originare la tendenza a formare molecole antigenicamente attive.

Recentemente sono state effettuate interessanti osservazioni sull'aptenazione dei sulfamidici⁴; la principale via di trasformazione metabolica di questi farmaci è l'acetilazione ma in alcuni casi (per esempio acetilatori lenti) può avvenire attraverso l'idrosilazione; quest'ultima dà luogo a dei metaboliti altamente reattivi nei riguardi delle proteine: uno di questi «N4-sulfonamidoile» costituirebbe il determinante antigenico maggiore dei sulfamidici.

Sembrerebbe inoltre che molecole relativamente piccole come quelle dei miorilassanti contenenti due gruppi ammonici quaternari (succinilcolina, pancuronio, ecc.) possano avere potere antigenico — senza bisogno di legarsi a un vettore proteico — qualora la distanza fra i due gruppi ammonio non sia inferiore a 6,2 Å⁵.

Per quanto riguarda le reazioni pseudoallergiche, che come si è detto costituiscono la maggioranza (> 80%), le conoscenze patogenetiche sono piuttosto scarse. Per ciò che concerne i mezzi iodati di contrasto (che solo eccezionalmente causano reazioni IgE mediate) sono state avanzate varie ipotesi:

attivazione complementare (generazione di anafilossine), degranulazione mastocitaria provocata dall'iperosmolarità di tali composti, reazioni colloidoclastiche, ecc.

Un problema particolare è costituito dai FANS^(*) (aspirina, pirazolonici, indometacina, ibuprofen, diclofenac, ecc.) i quali tra l'altro sono i farmaci che più frequentemente causano fenomeni di ipersensibilità (figura 1). Essi costituiscono come è noto una

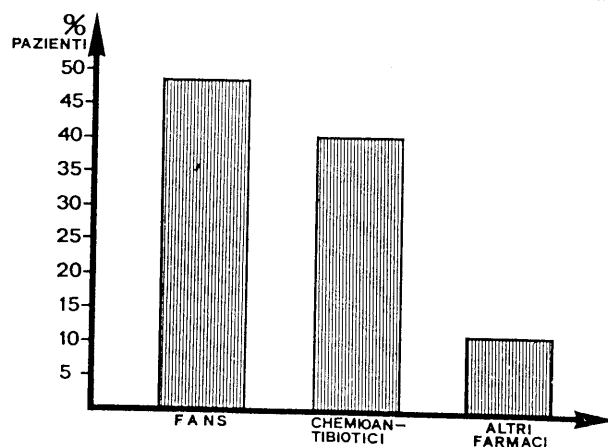


Figura 1. - Farmaci responsivi di effetti indesiderati di tipo reattivo (allergici e pseudoallergici).

categoria quanto mai eterogenea chimicamente e farmacologicamente, ma sono accomunati dall'influenza inibitrice (in varia misura) sulla sintesi delle prostaglandine (con clivaggio verso la via lipossigenasica e conseguente iperproduzione di leucotrieni). Non è ben chiaro tuttavia come tali proprietà biochimiche possano spiegare i fenomeni di ipersensibilità (orticaria, angioedema, asma, shock anafilattico) causati da questi farmaci nei soggetti ipersensibili. Se si eccettuano i pirazolonici infatti^{6,7}, che in una piccola parte dei casi possono causare reazioni IgE mediate, per il resto le reazioni da FANS avvengono con un meccanismo che ignoriamo (reazioni pseudoallergiche).

È da sottolineare poi la reattività crociata che si riscontra fra i vari FANS per cui ad un paziente che ha avuto una reazione, per esempio all'aspirina (ASA), sarà bene sconsigliare per il futuro l'uso degli altri FANS essendo egli da considerare «a rischio» nei loro confronti. L'intolleranza pseudo-allergica all'ASA (ed ai FANS in genere) si accompagna spesso ad una patologia delle alte e basse vie aeree, venendo a configurare quella che è chiamata malattia da aspirina o triade da aspirina, in cui, accanto all'intolleranza all'aspirina (ed ai FANS in genere) ritroviamo la poliposi nasale (e relativa rinite) e l'asma bronchiale; tale associazione è tipica di questi

(*)Farmaci antiinfiammatori non steroidei.

pazienti (si riscontra in circa l'8% dei pazienti con intolleranza ai FANS) e va considerata una patologia piuttosto grave. Basti osservare, a questo proposito, che in tali soggetti le reazioni da ASA sono a volte di tipo asfittico, la poliposi nasale richiede numerosi interventi e tende quasi sempre a recidivare, l'asma è generalmente di tipo intrinseco e spesso cortisone-resistente. D'altro canto l'intolleranza ai FANS si riscontra molto spesso anche in un'altra categoria di pazienti, quelli affetti da intolleranza polimedica-mentosa⁸: questi soggetti presentano fenomeni di ipersensibilità a molti e svariati farmaci, diversi fra loro chimicamente e farmacologicamente, in genere senza un meccanismo immunologico dimostrabile (sono di solito degli pseudo-allergici) ed arrivano a considerarsi "allergici a tutte le medicine": è ovvia la complessa problematica che caratterizza questi pazienti sia dal punto di vista diagnostico sia, soprattutto, dal punto di vista terapeutico. A questo punto viene logico domandarsi che cosa si è in grado di fare per loro dal punto di vista diagnostico. Una attenta anamnesi rimane sempre l'irrinunciabile e fondamentale approccio al problema: dovrà mirare tra l'altro ad identificare il più esattamente possibile la natura della reazione (orticaria, rash eritematopapuloso, angioedema, semplice eritema, reazione respiratoria, ecc.) e del farmaco somministrato, la correlazione temporale con l'assunzione del o dei farmaci, la pregressa eventuale assunzione di questi ultimi ed eventuali (anche lievi) disturbi da essi provocati, la possibile esistenza di altre cause dei sintomi rilevati, eventuali pregresse reazioni di ipersensibilità ad altri farmaci. È ovvia l'importanza dell'esame obiettivo sia per definire la natura della reazione (se in atto) sia per identificare altre patologie (per esempio asma bronchiale, poliposi nasale) che possono aiutarci nella definizione eziopatogenetica del paziente; basti ricordare che spesso durante malattie virali le penicilline semisintetiche (come per esempio l'ampicillina e l'amoxicillina) possono causare dei rash maculopapulosi per lo più con un meccanismo pseudoallergico probabilmente tossico. Va sottolineato comunque che generalmente le reazioni allergiche richiedono un preventivo contatto con il farmaco o per lo meno alcuni giorni di terapia per manifestarsi e non sono dose-dipendenti, mentre quelle pseudo-allergiche possono avvenire alla prima somministrazione e sono generalmente dose-dipendenti. Per quanto riguarda l'importanza dell'atopia come fattore predisponente o favorente l'allergia ai farmaci, nonostante qualche parere controverso, i lavori più recenti⁹ tenderebbero ad escludere che le reazioni ai farmaci siano più frequenti negli atopici. Sarà però solo l'esame allergologico condotto dallo specialista a porre, laddove possibile, una diagnosi eziopatogenetica precisa e di conseguenza delle indicazioni prognostiche e terapeutiche efficaci. Le cutireazioni rimangono pur sempre il cardine della diagnostica nella farmaco-allergia, ma richiedono grande perizia e un ambiente protetto, per la loro delicatezza di esecuzione e di

interpretazione e per il possibile verificarsi di reazioni indesiderate (1-2%). Le cutireazioni possono essere utili sia per identificare soggetti a rischio sia per identificare la natura del farmaco responsabile di una reazione: ciò a volte si pone in termini di necessità quando il fenomeno reattivo si sia verificato in corso di terapia polifarmacologica e non sia possibile con la sola anamnesi identificare il farmaco responsabile. Inoltre definire la natura allergica o pseudoallergica di una reazione ad un farmaco può essere utile ai fini prognostici. Infatti se il paziente risulta allergico ad un dato antibiotico, poiché è eccezionale che un paziente si allergizzi (immunologicamente parlando) a più di un farmaco, per il futuro basterà evitare quell'antibiotico (e quelli eventualmente ad esso correlati) per non correre rischi; al contrario, se la reazione risulterà pseudoallergica per il futuro bisognerà usare una certa cautela anche nei confronti degli altri farmaci.

Potrà sembrare che il problema sia eccessivamente complesso: ebbene lo è! Bisogna infatti considerare che solo per pochissimi farmaci disponiamo di composti perfettamente affidabili per la diagnosi; in particolare per la diagnosi dell'allergia alle penicilline possiamo usare la penicilloil-polilisina (PPL) che rappresenta il determinante antigenico maggiore e la MDM che è una miscela di determinanti minori (benzil-penicillina e benzil-pencilloato di sodio). Praticando le cutireazioni con questi reattivi noi possiamo porre diagnosi di «allergia» nel 20-40% (a seconda delle casistiche)¹⁰ dei pazienti che non tollerano la penicillina. Per cui, anche se vi sono pareri contrastanti, in presenza di una anamnesi positiva, pur con cutireazioni negative, sarà prudente evitare, se possibile, l'uso della penicillina. E ciò è tanto più valido in quanto sia le cutireazioni sia il RAST (che ha una sensibilità notevolmente più bassa delle cutireazioni) tendono col passare del tempo a negativizzarsi (il secondo più rapidamente delle prime), per cui è possibile che un paziente il quale inizialmente risultava positivo, in seguito, in assenza di contatto con l'antigene, diventi negativo: se esaminato solo in questa ultima fase, il paziente verrebbe considerato uno pseudoallergico mentre in realtà si tratta di un ex-allergico; sottoposto infatti ad un nuovo ciclo terapeutico col farmaco in questione egli ripresenterebbe i sintomi della reazione allergica¹¹ (tabella I). Altri test in vitro, come la blastizzazione linfocitaria, il test della degranolazione dei basofili, quello della liberazione di istamina dai leucociti ed il più recente dosaggio del livello ematico di triptasi mastocitaria, non possono entrare nella routine in quanto di esecuzione delicata, di interpretazione difficile e con una resa insoddisfacente.

Un discorso a parte meritano i test di provocazione (orale, bronchiale, nasale) i quali indubbiamente in questi ultimi tempi sono andati assumendo sempre maggiore importanza. Nel campo delle reazioni «allergiche» (immunologiche) il test di provocazione orale (TPO) o di tolleranza va usato soprattutto per

provare dei farmaci alternativi ad altri considerati pericolosi; solo in particolari casi di necessità saranno usati per identificare il farmaco responsabile (va ricordato a questo proposito che nel caso di reazioni pseudoallergiche essi costituiscono l'unica possibilità diagnostica). Tuttavia per la loro potenziale pericolosità vanno eseguiti da personale specializzato ed in ambiente protetto.

Nel caso dei FANS e dell'ASA, in particolare, essi hanno contribuito notevolmente a metterne a fuoco la dinamica fisiopatologica. Va ricordato che il TPO con ASA è stato codificato nel 1976 da Zeiss e Lockey¹², i quali osservarono anche l'esistenza (in pazienti che reagivano con l'asma all'ASA), dopo una risposta positiva, di un periodo cosiddetto refrattario o di desensibilizzazione variante da uno a più giorni, in cui i pazienti tolleravano l'ASA senza disturbi. Analoga osservazione veniva in seguito compiuta con il test di provocazione bronchiale (TPB) (con acetilsalicilato di lisina) e con il test di provocazione nasale o TPN (sempre con acetilsalicilato di lisina)¹³. Questi due test possono senz'altro fornire un ottimo ausilio nella diagnosi di ipersensibilità all'aspirina e presentano una minore incidenza di effetti collaterali rispetto al TPO; necessitano però di particolare attrezzatura e competenza.

Per ciò che concerne la terapia delle reazioni vere e proprie essa dipende ovviamente dalla gravità. In caso di shock anafilattico l'adrenalina i.m. è il farmaco di prima scelta (ogni medico dovrebbe esserne dotato), seguita (e non preceduta!) da antiistaminici (anti-H1: clorfenamina, anti-H2: cimetidina) per via e.v. e quindi da cortisonici in bolo, sempre per via e.v. Se la reazione è più modesta potrà bastare l'uso degli anti-istaminici e dei cortisonici per via i.m. o (nei casi lievi) per os. Ma più importante è l'approccio del medico atto a prevenire l'insorgenza delle reazioni allergiche in pazienti a rischio (che cioè riferiscono di essere sensibili ad uno o più farmaci) nel caso in cui, ovviamente, non sia possibile inviarlo dall'allergologo. A tale proposito, con una attenta anamnesi (come si è già detto) si cercherà di identificare il farmaco o i farmaci responsabili di precedenti reazioni. In caso positivo questo o questi farmaci andranno ovviamente evitati e con essi quelli cross-reagenti (reattività crociata immunologica: betalattamici, streptidine, farmaci del gruppo «para»; reattività crociata extra-immunologica: FANS); per ciò che concerne questi ultimi si potrà ricorrere (possibilmente effettuando prima un test di tolleranza per os) a farmaci alternativi come: glafenina, nimesulide, paracetamolo, benzydamina, che secondo la nostra ed altrui esperienza sono ben tollerati in circa il 95% di questi pazienti. Ciò comunque può non bastare in quanto ci si può trovare di fronte a pazienti con intolleranza polimedamentosa ed allora qualsiasi farmaco potrebbe essere pericoloso. In questa ultima evenienza, oppure nell'impossibilità di individuare i farmaci responsabili delle pregresse reazioni, converrà effettuare

un trattamento profilattico o premedicazione. Nel caso di terapia orale converrà far assumere al paziente 20 min prima di ogni somministrazione 250-500 mgr (a seconda dell'età) di disodiocromoglicato per bocca, aggiungendo eventualmente nei casi più gravi anche una copertura antistaminica (per esempio astemizolo 10 mgr/die o terfenadina 60 mgr $\times$ 2/die o cetirizina 10 mgr/die); se la terapia è parenterale o rettale si adotterà la sola copertura antistaminica (associata eventualmente nei casi più gravi a dei cortisonici per os o i.m.: per es. deflazacort 30 mgr/die o metilprednisolone 40 mgr i.m./die). Dovendo sottoporre il paziente a rischio ad anestesia generale o a contrastografia, converrà iniziare una premedicazione già tre giorni prima con antiistaminici e 24 h prima con cortisonici (tabella II); è dimostrato che così facendo l'incidenza e la gravità delle reazioni indesiderate viene significativamente

Tabella II - Protocollo di premedicazione in pazienti a rischio, consigliato per anestesia generale o contrastografie (Servizio di Allergologia UCSC, Roma).

1) Da 3 gg. prima: (a 3 gg. dopo)	anti H1 (terfenadina 60 mgr $\times$ 2/die astemizolo 10 mgr/die cetirizina 10 mgr/die)
	anti H2 (cimetidina 400 mgr la sera; ranitidina 300 mgr la sera)
2) 24 ore prima: 12 ore prima: 1 ora prima:	metilprednisone 40 mgr IM metilprednisone 40 mgr IM metilprednisone 40 mgr IM
3) 30 min. prima:	clorfeniramina maleato 10 mgr IM

ridotta. È sconsigliabile effettuare da parte del medico non allergologo (ed a maggior ragione da parte del personale infermieristico!) il cosiddetto «pomfo di prova» prima di somministrare il farmaco, in quanto tale manovra può essere non solo inutile ma anche controproducente e pericolosa: inutile perché una risposta negativa non esclude uno stato di pseudo-allergia; controproducente perché una risposta falsamente positiva per dosaggio incongruo o per esecuzione imperfetta può privare il paziente di un farmaco a volte indispensabile; pericolosa perché la cutireazione se eseguita senza gli opportuni criteri può essa stessa scatenare una reazione.

Può avvenire però che il farmaco a cui il paziente si è dimostrato allergico sia necessario ed insostituibile (per esempio l'insulina nel diabete, la penicillina nell'endocardite streptococcica, ecc.); si potrà allora procedere a trattamenti desensibilizzanti (di cui peraltro si ignora l'esatto meccanismo) che oggi si preferisce attuare in maniera cosiddetta «rapida» o «acuta» con ottimi risultati e senza particolari effetti collaterali: va da sé che tali procedimenti andranno effettuati in ambiente ospedaliero e da personale specializzato. È da notare però che, in questi casi, l'interruzione della terapia provoca un ripristino della sensibilizzazione allergica. Un discorso a parte

merita la desensibilizzazione che si può attuare per via orale, bronchiale e nasale negli stati di intolleranza all'ASA (o FANS) specie di tipo asmatico. In quest'ultimo caso il trattamento non sembra incidere significativamente sull'asma intrinseco concomitante caratteristico di molti di questi pazienti; per quanto riguarda la poliposi nasale invece, abbiamo riscontrato che in pazienti ASA sensibili sottoposti dopo l'intervento di polipectomia a trattamento topico endonasale con dosi crescenti di acetilsalicilato di lisina, l'incidenza di recidiva dei polipi (che normalmente è quasi d'obbligo) è significativamente ridotta rispetto ai non trattati¹⁴.

È comunque auspicabile che una sempre più approfondita conoscenza dei meccanismi fisiopatologici degli stati di ipersensibilità allergica e (soprattutto!) pseudoallergica ai farmaci e una sempre maggiore presa di coscienza da parte dei medici nei confronti di questi problemi contribuisca a rendere meno ostico l'approccio clinico a questa intricata patologia.

Bibliografia

1. Patriarca G, Schiavino D, Romano A, Di Rienzo V, Nucera S, Pellegrino S et al. Status of patch and other skin test in the diagnosis of systemic penicillin allergy. *Allergol et Immunopathol* 1987; 15:1.
2. Patriarca G. Aspetti immunopatogenetici dell'allergia ai farmaci. *Rec Prog Med* 1978; 65: 391.
3. Sullivan TJ. Dehaptation of albumin substituted with benzyl-penicillin G determinants. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 222.
4. Carrington DM, Earl HS, Sullivan TJ. Studies of human IgE to a sulfonamide determinant. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 442.
5. Didier A, Cador D, Bongrand P et al. Role of the quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 578.
6. Patriarca G, Venuti A, Bonini W. Allergy to pyramidon (Aminopyrine). *Ann Allergy* 1973; 31: 84.
7. Mandallaz M, De Weck AL, Frosch P, Hausteil U, Maucher OM, Patriarca G et al. A prospective survey of allergy/intolerance to pyrazolones, salicylates and B lactams and skin-testing with polylysine conjugates. *Int Arch Allergy and Appl Immunol* 1987; 83 (suppl 1): 17.
8. Patriarca G, Venuti A, Schiavino D, Romano A, Fais G. La sindrome da intolleranza polimedamentosa. *Rec Progr Med* 1980; 68: 22.
9. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Di Rienzo V, Romano A, Pellegrino S et al. Serum IgE and atopy in drug-sensitive patients. *Ann Allergy* 1989; 62: 416.
10. Patriarca G, Schiavino D, Romano A, Nucera E, Di Rienzo V, Pellegrino S et al. Allergia alla penicillina e agli altri antibatterici. Relazione al 18° Congresso della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica. Firenze, 1987; 196.
11. Patriarca G, Romano A, Schiavino D, Nucera E, Di Rienzo V, Pellegrino S et al. New category of drug allergy. *Lancet* 1988; ii: 45.
12. Zeiss CR, Lockey RF. Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57: 440.
13. Patriarca G, Di Rienzo V, Nucera E, Pellegrino S, Venuti A, Schiavino D et al. A new test in the diagnosis of aspirin intolerance. Comunicazione al XIII Congresso dell'Accademia Europea di Allergologia ed Immunologia Clinica. Budapest: 1986; 130.
14. Patriarca G, Di Rienzo V, Nucera E, Schiavino D, Pellegrino S, Romano A et al. New findings on diagnosis and treatment of aspirin-hypersensitivity associated with nasal polyposis. Comunicazione al XIII International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Montreux: New England and Regional Allergy Proceedings 1988; 9: 337.