

CONTINUING MEDICAL EDUCATION

Considerazioni generali sui test cutanei nella diagnosi d'ipersensibilità ai farmaci

General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity

A. ROMANO^{1,2}, M. VIOLA¹, M.R. PERRONE¹, F. GAETA¹, P. CAMPI³, G. MARONE⁴ E L'END⁵

¹ Istituto di Medicina Interna e Geriatria UCSC, Complesso Integrato "Columbus", Roma; ² Oasi "Maria S.S.", Troina; ³ Nuovo Ospedale "S. Giovanni di Dio", Firenze; ⁴ Cattedra di Immunologia Clinica e Allergologia, Università "Federico II" di Napoli; ⁵ European Network for Drug Allergy, Gruppo di Studio sull'Allergia a Farmaci dell'EAACI*

Parole chiave

Farmaci • Ipersensibilità • Test epicutanei • Test cutanei

Key words

Drugs • Hypersensitivity • Patch tests • Skin tests

Le procedure adottate nella diagnosi allergologica prevedono un'accurata anamnesi e l'effettuazione di test cutanei, di laboratorio e di provocazione¹⁻³. In caso d'ipersensibilità ai farmaci, è particolarmente difficile formulare una diagnosi certa. L'anamnesi non è sempre affidabile dal momento che spesso vengono assunti contemporaneamente più preparati. I reagenti utilizzati non sono standardizzati né per i test *in vitro* né per quelli *in vivo* e i test di provocazione sono di difficile realizzazione, talvolta pericolosi per il paziente, talvolta non abbastanza sensibili dato che durante la procedura diagnostica potrebbero venir meno cofattori essenziali. Dunque, il quadro clinico dell'ipersensibilità ai farmaci è molto eterogeneo perché può riflettere un gran numero di eventi fisiopatologici. Quando si evidenziano meccanismi immunologici, sia anticorpo- sia cellulo-mediati, le reazioni sono definite allergiche⁴. L'allergia ai farmaci è dovuta nella maggior parte dei casi a reazioni IgE mediate di tipo pronto oppure a reazioni linfocito-mediate di tipo ritardato. In un gran numero di pazienti non si può diagnosticare alcuna allergia, sia per l'inadeguatezza di reagenti o procedure sia per l'eventuale coinvolgimento di un meccanismo patogenetico di tipo non allergico. Perciò per la diagnosi

spesso ci si basa sull'anamnesi e sulle indicazioni di manuali di riferimento senza tentare di dimostrare la relazione tra l'assunzione del farmaco e i sintomi o di chiarire il meccanismo patogenetico alla base della reazione avversa. Un approccio di questo tipo porta a interpretare erroneamente l'epidemiologia e la fisiopatologia in un campo così importante.

Per la diagnosi di ipersensibilità a farmaci possono essere usati i test cutanei^{2,3,5-8}. Il loro significato diagnostico non è stato pienamente valutato e negli ultimi decenni le occasioni di scambio d'esperienza tra i diversi centri non sono state frequenti. Pertanto, generalmente mancano test cutanei attendibili ai fini diagnostici e, per molti farmaci, le concentrazioni utilizzate nei test non sono note o sono poco standardizzate.

I test devono essere effettuati in caso di sospetto meccanismo patogenetico dell'ipersensibilità². Nell'allergia di tipo immediato ai betalattamici, si può dimostrare un meccanismo IgE mediato sulla base di una positività di un prick test e/o di un test intradermico dopo 20 minuti⁹⁻¹¹. Le reazioni non immediate, invece, che si manifestano con sintomi cutanei dopo più di un'ora dall'ingestione del farmaco, sono spesso mediate da linfociti T e la positività di un patch test e/o di un test intradermico a lettura ritardata si riscontra dopo alcune ore o alcuni giorni^{10,12,13}. Inoltre, i test cutanei possono fornire ulteriori ragguagli sul meccanismo patogenetico immunologico.

Per uniformare le procedure diagnostiche sull'ipersensibilità ai farmaci in Europa, i membri dell'ENDA (European Network for Drug Allergy, la sezione cardine dell'interest group sull'ipersensibilità ai far-

* Membri: K. Brockow, M. Blanca, J. Ring, W.J. Pichler, P. Demoly, W. Aberer, B.K. Ballmer-Weber, A. Barbaud, A. Bircher, J. Birnbaum, A. de Weck, M. Drouet, J. Fernandez, T. Fuchs, J.L. Guéant, C. Guetgesell, A. Kapp, M. Kowalski, H. Merk, D. Moneret-Vautrin, C. Pascual-Marcos, B. Przybilla, E. Rebelo-Gomes, F. Rueff, A. Sabbah, J. Sainte Laudy, M.J. Torres, D. Vervloet, B. Wedi.

maci nell'ambito dell'EAACI, European Academy of Allergology and Clinical Immunology) hanno già elaborato un questionario basato su una descrizione dettagliata delle reazioni ¹⁴. Esso include anche alcune procedure per i test cutanei, i test di provocazione e i test biologici. È disponibile in diverse lingue, compresa quella italiana ¹⁵, ed è quindi utilizzato in vari Paesi d'Europa. Il prossimo obiettivo dell'EN-DA è di sviluppare procedure efficaci per la diagnosi di ipersensibilità ai farmaci, che siano semplici e si possano applicare anche in centri non specializzati. Nel presente documento, inizialmente, definiamo i principi generali riguardanti i test cutanei con i farmaci e stabiliamo le concentrazioni più adatte da usare per le sostanze già ben studiate; per altri composti, avvalendoci di studi effettuati in collaborazione, cercheremo di fornire dati sulla sensibilità e sulla specificità riguardo a ciascun farmaco e a ciascuna concentrazione.

La selezione dei pazienti per i test cutanei

Nella Tabella I è riportato un elenco dei più comuni sintomi clinici per i quali è consigliato il test cutaneo. I test cutanei con prick test, test intradermici e/o patch test sono raccomandati in special modo nelle reazioni avverse ad antibiotici betalattamici (soprattutto penicilline e cefalosporine). I prick test e i test intradermici sono spesso positivi per miorilassanti, insulina, protamina, eparina, streptochinasi e chimopapaina. Si consiglia anche di eseguire i patch test e i test intradermici in caso di reazioni ritardate locali o esantematiche ad altri antibiotici, a carbamazepina, a practololo, a pirazonoline e a tetrazepam. Si dovrebbero eseguire anche i test cutanei e i test di provocazione con anestetici locali; tuttavia, in questo caso, lo scopo è di escludere una reazione a un qualsiasi preparato usato nel test piuttosto che confermare l'ipersensibilità al farmaco.

I sintomi e i segni che generalmente indicano un'allergia ai farmaci, a differenza di quanto accade nelle reazioni avverse non mediate da un meccanismo immunologico, sono: la presenza di un periodo di sensibilizzazione, la reazione a bassi dosaggi e una sintomatologia tipica come l'orticaria e l'anafilassi, immediatamente dopo la somministrazione (Tab. I). Tuttavia, nelle reazioni avverse ai farmaci, questo schema generale è spesso inattendibile, dal momento che la sensibilizzazione potrebbe non essere evidente e alcune reazioni potrebbero mimare i sintomi allergici. Pertanto, i centri con interesse specifico per l'allergia ai farmaci vengono incoraggiati a testare i pazienti con altre categorie di farmaci rispetto a quelle precedentemente citate al fine di acquisire nuove conoscenze e divulgare l'esperienza sul valore dei test cutanei in differenti condizioni.

Ci sono altre manifestazioni reattive a farmaci a possibile patogenesi immunologica, ma i test cutanei generalmente non sono di grande aiuto ai fini diagnostici; per esempio, nel corso di una reazione generalizzata possono presentarsi manifestazioni renali o epatiche (come nella DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Tuttavia, il valore diagnostico dei test cutanei nelle manifestazioni ematologiche (anemia, trombocitopenia, leucopenia), renali (glomerulonefriti) o epatiche (epatiti) non è stato dimostrato. Tali test non sono considerati di grande aiuto neppure nelle malattie autoimmuni come il LES, il pemfigoide bolloso, il pemfigo volgare e la malattia interstiziale del polmone.

Nella Figura 1 è riportato un algoritmo per l'uso dei test cutanei. I prick test e i test intradermici sono raccomandati in caso di sintomi immediati dovuti con buona probabilità ai farmaci, come l'orticaria/angioedema, la rinite, la congiuntivite, il broncospasmo o altri sintomi anafilattici. Tuttavia, si deve considerare il fatto che nel corso dei test cutanei potrebbero

Tab. I. Le comuni indicazioni cliniche per i test cutanei nella diagnosi d'ipersensibilità ai farmaci.

I patch test possono essere eseguiti come indagini di prima linea	Prick test e test intradermici
Pustolosi esantematica acuta generalizzata	Anafilassi
Dermatite da contatto	Broncospasmo
Eritema multiforme	Congiuntivite
Eruzione esantematica da farmaci	Rinite
Eruzione fissa da farmaci	Orticaria/angioedema
Reazioni fotoallergiche	
Porpora/Vasculite leucocitoclastica	
Sindrome di Stevens-Johnson	
Necrolisi tossica dell'epidermide	

occorrere reazioni sistemiche (si veda *infra*, *I test sui pazienti ad alto rischio*).

I patch test e/o la lettura ritardata dei test intradermici dopo 24/48 ore e 72 ore sono invece indicati nelle reazioni non immediate, come dermatiti da contatto, fotodermatiti, eruzioni esantematiche, orticaria/angioedema, porpora pigmentosa progressiva, vasculite leucocitoclastica, esantema fisso da farmaci (testando sulle zone cutanee precedentemente coinvolte e su cute sana), sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme e necrolisi tossica dell'epidermide^{5-8 10 12 13 16-19}. Anche nelle reazioni non immediate sono segnalate manifestazioni sistemiche in seguito ai test cutanei²⁰. Tali test cutanei devono essere eseguiti con prudenza specialmente in situazioni gravi (si veda *infra*, *I test sui pazienti ad alto rischio*). In letteratura non è stata descritta la comparsa di necrolisi tossica dell'epidermide in seguito ai test cutanei.

I test cutanei

I test cutanei standardizzati considerati nel presente documento sono il prick test, il test intradermico, il patch test, il fotopatch test. In alcuni centri vengono usati i test di scarificazione (scratch test), che in questa sede non verranno trattati.

PRICK TEST E TEST INTRADERMICI

Procedura

Il prick test si esegue pungendo la cute con una lancetta attraverso una soluzione allergenica²¹. È il test più sicuro e più facile, ma solo moderatamente sensibile, in caso di reazioni immediate a farmaci. Il test intradermico si realizza iniettando 0,02-0,05 ml di un al-

lergene nel derma, creando un piccolo sollevamento della cute di 3 mm di diametro. Tale test è più sensibile del prick test, ma comporta anche un rischio più alto di indurre una reazione irritativa, falsamente positiva, e potrebbe anche condurre a una manifestazione anafilattica in caso di reazioni IgE mediate. Al momento del test il paziente non dovrebbe essere affetto da malattie infettive, febbre o reazioni infiammatorie, a meno che tale test non si debba effettuare con urgenza. Alcuni farmaci devono essere sospesi prima dell'esecuzione delle prove diagnostiche (Tab. II). Per esempio, l'assunzione di beta-bloccanti dovrebbe essere interrotta (di solito per 48 ore), in base alla loro emivita – qualora il farmaco da testare abbia causato una reazione anafilattica – poiché essi possono interferire col trattamento di una possibile reazione sistemica causata dal test cutaneo. Si dovrebbe eseguire il prick test sulla superficie flessoria dell'avambraccio. Se il test è negativo dopo 15-20 minuti, si può procedere a un test intradermico sulla stessa zona, sebbene altre regioni possano essere scelte come sede dell'esame (anche se non c'è riscontro per quanto riguarda al-lergeni farmacologici). Il dolore causato dai test intradermici può limitare la loro esecuzione nei bambini. Generalmente essi sono ben tollerati, ma in pazienti molto sensibili potrebbero manifestarsi sintomi sistemici (orticaria e anafilassi).

Documentazione e risultati

In caso di reazioni immediate, si procede alla lettura dopo 15-20 minuti, in caso di reazioni non immediate (ritardate) dopo 24 e 72 ore. Qualche volta, in casi selezionati, si raccomandano ulteriori letture (per esempio dopo 96 ore), dal momento che l'intervallo di tempo intercorso tra l'esecuzione del test e il suo esito positivo può variare.

Tab. II. Intervallo di tempo libero da farmaci necessario affinché la reattività ai test cutanei non venga diminuita dal farmaco (da ²¹, mod.).

Farmaci	Via di somministrazione	Reazioni immediate	Reazioni non immediate	Intervallo libero
Antiistaminici-antiH1,				
Imipramina, Fenotiazina	Orale, endovena	+	–	5 giorni
Farmaci β-adrenergici	Orale, endovena	+	–	5 giorni
Glucocorticosteroidi***	Orale, endovena	±	–	**
a lunga durata d'azione	Orale, endovena	±	+	3 settimane
a breve durata d'azione, ad alte dosi	Orale, endovena	±	+	1 settimana
a breve durata d'azione, < 50 mg di prednisolone*	Orale, endovena	±	–	3 giorni
Corticosteroidi topici	Topica****	±	+	> 2 settimane

* = Prednisolone equivalente; ** = Nessuna rilevanza clinica; *** = La sospensione può non essere possibile; **** = Solo nella zona del test.

Le reazioni immediate ai test si documentano misurando il diametro medio del pomfo (e dell'eritema) provocato dal reagente e dal controllo negativo immediatamente dopo l'iniezione e dopo 15-20 minuti. Nei vari centri sono disponibili e utilizzati diversi sistemi qualitativi di valutazione delle risposte ²¹. Per paragonare i risultati, si dovrebbe applicare anche un punteggio morfologico, favorendo il successivo confronto dei differenti sistemi. Il metodo di documentazione maggiormente adottato consiste nel riportare su nastro adesivo trasparente le dimensioni dell'area iniettata e l'entità della reazione dopo 15-20 minuti. Il criterio di positività utilizzato nella diagnosi di allergia alle penicilline e applicabile sperimentalmente anche per altri farmaci stabilisce che le reazioni siano considerate positive quando il diametro del pomfo iniziale aumenta di 3 mm o più dopo 15-20 minuti ed è presente un eritema ². Il diametro medio si calcola misurando il diametro maggiore e quello minore, sommandoli e dividendoli per due. L'area può essere determinata con altri metodi: il peso del nastro adesivo, la planimetria e la scansione computerizzata. Le reazioni ritardate dovrebbero essere sempre esaminate. Esse sono testimoniate dal diametro dell'eritema, dalla presenza di papule/infiltrato e dalla descrizione morfologica (per esempio, pomfo eritematoso, infiltrato eritematoso, eritema, eczema con papule e/o vescicole). Ogni eritema con infiltrato rappresenta una reazione positiva. Per un confronto successivo e a scopo di ricerca, si raccomandano la documentazione fotografica e, se possibile, l'esame istologico.

PATCH TEST E FOTOPATCH TEST

Procedura

Nel patch test l'allergene di solito è applicato sulla schiena del paziente per 1-2 giorni e il risultato si legge dopo un giorno e/o 2-3 giorni ²². Il fotopatch test è una variante usata in caso di sospette reazioni fotoallergeniche o fototossiche. Dopo 24 ore si ri-

muove il patch test e la cute viene irradiata con raggi ultravioletti UVA di 5 o 10 J per centimetro quadrato ¹⁶. La lettura avviene dopo 2, 3 e 4 giorni.

Tale procedura diagnostica non si dovrebbe effettuare in pazienti con una precedente forte esposizione ai raggi UV (per esempio, dopo le vacanze al mare), poiché la reattività cutanea solitamente risulta ridotta. Nella Tabella II sono riportati gli intervalli di tempo richiesti tra la sospensione di alcuni farmaci e l'effettuazione del test. Elevate dosi di glucocorticosteroidi locali applicate lontano dalla zona del test possono avere gli stessi effetti di piccole dosi di glucocorticosteroidi per via sistemica. Inoltre, al momento del test il paziente non dovrebbe essere affetto da malattie infettive, febbre o reazioni infiammatorie.

I patch test si applicano sulla parte superiore della schiena, su cute sana, non trattata e non pulita (in particolare non precedentemente preparata con alcool), usando "Finn Chambers" o un equivalente fissato con un cerotto ipoallergenico. L'anamnesi dovrà escludere eventuali reazioni immediate al farmaco prima che i patch test vengano effettuati. Il patch test si dovrebbe applicare per 2 giorni finché sia possibile paragonare i risultati. Inoltre, in casi speciali potrebbero essere indicati patch test con più lunga durata di applicazione.

Documentazione e risultati

La lettura si dovrebbe fare almeno in due tempi successivi: 48 e 72 ore. Si deve ancora stabilire se l'applicazione dei patch test per 24 ore e la lettura dopo 24 e 72 ore diano gli stessi risultati. In alcuni casi, per esempio in pazienti ricoverati, potrebbero essere utili ulteriori letture, dopo 96 ore e più. Qualche volta le reazioni si manifestano prima o molto dopo le 48-72 ore (come nel caso di corticosteroidi e di fenilefrina). I pazienti dovrebbero essere allertati a segnalare al medico eventuali reazioni in qualsiasi momento. La valutazione dei risultati viene effettuata in base agli standard dello European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (Tab. III) ^{2 16 22}.

Tab. III. Il punteggio delle reazioni dei patch test (da ²², mod.).

Quadro clinico	Punteggio	Conclusioni
Solo debole eritema	? o + ?	Reazione dubbia
Eritema, infiltrato, possibili modeste papule	+	Debole reazione positiva
Eritema, infiltrato, papule, vescicole	++	Forte reazione positiva
Eritema intenso, infiltrato, vescicole confluenti	+++	Estrema reazione positiva
	-	Reazione negativa
	RI	Differenti reazioni irritative
	NT	Non testato

+, ++, +++ sono considerate come reazioni positive al test cutaneo e - come reazione negativa al test cutaneo.

Il migliore intervallo di tempo tra la reazione d'ipersensibilità al farmaco e l'effettuazione dei test cutanei

Si è concordi sul fatto che i test cutanei dovrebbero essere effettuati dopo un intervallo di tempo che permetta la risoluzione della sintomatologia clinica e la rimozione dal circolo ematico dei farmaci incriminati e dei farmaci antiallergici. Comunque, nel caso in cui i test cutanei vengano effettuati subito dopo la reazione, vale a dire entro pochi giorni, non è noto se la reattività possa essere maggiore (per esempio, iperreattività cellulare) o minore (per esempio, iniziale deplezione di istamina dei mastociti o tolleranza). Non si conosce neppure con quale modalità la sensibilizzazione a un farmaco diminuisca nel tempo. Perciò, molti gruppi effettuano i test dopo un intervallo di tempo minimo, per esempio di tre settimane, ma se possibile non superiore ai tre mesi.

I test sui pazienti ad alto rischio

Ci sono alcuni pazienti che manifestano reazioni sistemiche dopo i test cutanei ed epicutanei. I pazienti che sono stati ospedalizzati a causa di una reazione allergica e/o che hanno avuto una grave reazione d'ipersensibilità a un farmaco con pericolo di vita, comprese l'anafilassi e le reazioni cutanee severe (per esempio, necrolisi tossica dell'epidermide, esantema bolloso grave, vasculiti, sindrome di Stevens-Johnson) o le reazioni sistemiche (per esempio, sindrome da ipersensibilità), sono a rischio anche se è intercorso un lungo intervallo di tempo tra la reazione e i test cutanei²³. Per valutare con precisione i reali fattori di rischio sono necessari studi caso-controllo che raccolgano più dati provenienti da centri diversi. In tali pazienti è fondamentale una valutazione rischio-beneficio: il test cutaneo è necessario? Sono state prese tutte le precauzioni qualora si verificasse qualche reazione? La valutazione rischio-beneficio deve essere fatta dall'allergologo in base alla reazione clinica, alla possibilità di trattamento in caso di reazioni avverse, al rischio per il paziente e all'importanza del farmaco. Se possibile, non si dovrebbero sottoporre alle prove cutanee le donne in gravidanza. All'inizio il farmaco dovrebbe essere testato con la maggiore tra le diluizioni utilizzate (per esempio, 1/10-1/100.000). Anche se ciò non è ben codificato, si può utilizzare inizialmente una diluizione libera qualora si sia verificata una reazione immediata molto grave. Si procede con la concentrazione successiva solo se la diluizione maggiore ha dato un risultato negativo. Nelle reazioni gravi non immediate è consigliabile allungare l'intervallo di tempo tra i test ed eseguire i test intradermici con concentrazione più alta solo dopo aver effettuato i patch test.

Le preparazioni, i solventi e le soluzioni per i test

Reagenti specifici standardizzati per i test cutanei sono disponibili in commercio solo per le penicilline. La penicilloil-polilisina (PPL) e la miscela dei determinanti minori (MDM) (Allergopen, Allergopharma, Steinbeck, Germany) sono state introdotte in maniera specifica per i test cutanei in caso di sospetta allergia alle penicilline ed esistono al riguardo procedure diagnostiche validate. Comunque, quando questi reagenti utilizzati secondo le indicazioni dei produttori risultano negativi ai prick test e ai test intradermici, si raccomanda di testare anche il farmaco betalattamico incriminato facendo ricorso alle molecole disponibili in commercio. Sono da preferire i preparati per uso parenterale che consentono una migliore standardizzazione dei test cutanei. Se la reazione è avvenuta con un preparato orale, questo dovrebbe essere testato anche con patch test e prick test poiché potrebbe contenere componenti diversi dal principio attivo. Il test iniziale, che utilizza un'opportuna diluizione, può essere effettuato con l'intero preparato che si sospetta abbia causato la reazione d'ipersensibilità (si veda *infra Le concentrazioni dei reagenti*). Nel caso di una reazione positiva al test, è possibile che un principio attivo o un additivo del farmaco siano responsabili della reazione, perciò entrambi devono essere testati separatamente. Si dovrebbe tentare di identificare il componente principale del preparato farmacologico causa di una reazione. Per i patch test, i test intradermici e i prick test, i preparati per via parenterale (soprattutto endovenosa) dovrebbero essere diluiti in soluzione fisiologica. Non sono noti i dati farmacologici concernenti l'applicazione cutanea di preparati per via parenterale. Per i test intradermici sono obbligatorie soluzioni sterili. Per i farmaci non idrosolubili si può preparare una soluzione madre in dimetil-solfossido (DMSO) e successivamente diluirla con soluzione fisiologica. In questi casi è necessario un controllo negativo con la stessa concentrazione di DMSO. Per i prick test e i patch test dei farmaci non disponibili in forma solubile, le compresse, le capsule o i confetti possono essere ridotti in polvere in un mortaio e diluiti con soluzione fisiologica o con vaselina²; alcuni gruppi hanno esperienza riguardo a tale metodica¹⁸. Sarebbe necessario pesare i preparati non in soluzione iniettabile e determinare la concentrazione del principio attivo nonché esprimere le concentrazioni dei reagenti in mg di farmaco/ml di soluzione e calcolare per il futuro le concentrazioni ottimali di ciascun farmaco.

Per i patch test, si dovrebbero diluire le sostanze in soluzione fisiologica o in vaselina, a seconda della solubilità e della tossicità del preparato. Non ci sono dati in letteratura che confrontino sistematicamente

entrambi i solventi perciò non sappiamo se la reattività di un soggetto sensibilizzato testato con il farmaco al 5% in vaselina sia equivalente a quella provocata dallo stesso farmaco alla concentrazione di 50 mg/ml di soluzione fisiologica.

Le concentrazioni dei reagenti

Una positività cutanea a un farmaco testato a una concentrazione che non produce reazioni in un numero sufficiente di controlli è indicativo di allergia. Talvolta si possono trovare in letteratura le concentrazioni dei test per alcuni farmaci (Tab. IV). Altrimenti, si può iniziare a testare il composto in una concentrazione simile a quella di un farmaco correlato per il quale ci sono dati in letteratura. Da un punto di vista teorico si possono fornire le concentrazioni molari del farmaco, ma ai fini pratici sono usate più spesso le concentrazioni in mg di farmaco/ml di soluzione.

La concentrazione ottimale di un farmaco corrisponde a quella più alta che non abbia provocato alcuna

reazione cutanea (le reazioni irritative non sono rare) in un gruppo di controllo comprendente soggetti che non hanno assunto il farmaco in precedenza e altri trattati senza aver accusato reazioni (si veda *infra*, *I controlli*), ma possa provocare reazioni positive in pazienti con allergia al farmaco.

Nei casi di reazioni immediate, vanno usate concentrazioni gradualmente crescenti sino a individuare quella che provoca una reazione positiva al test. La diluizione iniziale (a volte elevata come 1/100.000) deve tener conto anche della gravità della reazione (si veda *supra*, *I pazienti ad alto rischio*). Di solito si inizia con un prick test eseguito con la diluizione 1/100 del preparato per uso endovenoso. In caso di negatività, la concentrazione viene progressivamente incrementata di 10 volte finché non si verifica una reazione positiva. Se non si evidenzia una reazione al prick test, si avvia il test intradermico utilizzando una diluizione di 1/100 della concentrazione del prick test stesso aumentandola in scala logaritmica (1/10, 1/1) fino a quando non si raggiunge la concentrazione finale che dà una reazione positiva alla lettura do-

Tab. IV. Le concentrazioni dei patch test usate nella letteratura e nella pratica.

Antibiotico	DKG*	De Groot ²⁴	Barbaud ⁸	Altri ^{12 25}
Penicillina G	5% in vas	Pura	Pura in polvere con citrato di sodio**	Romano: 5.000 Ui/g in vas
		1% in vas		Bruynzeel: 20% in s.a.
		10.000 Ui in vas		
Altre penicilline	5% in vas	Pure	Pure in polvere**	Romano: 5% in vas (20 controlli)
		1% vas		Bruynzeel: 20% in s.a.
Cefalosporine	5% in vas	20% in vas o pure	Pure in polvere**	Bruynzeel: 20% in s.a.
		0,5 in acqua		
Trimetoprim	5% in vas		80 mg/ml in acqua	
Sulfametossazolo	5% in vas	5% in vas		
Tetraciclina-HCl	2% in vas	3% in vas	Doxiciclina:	
		5% in vas	20 mg/ml in acqua	
Gentamicina solfato	20% in vas	20% in vas		
Ciprofloxacina,	5% in vas		Norfloxacina:	
Ofloxacina			in polvere da pillola**	
Eritromicina	1% in vas	1% in vas	Pura in polvere**	
		5% in vas		
		10% in vas		
Pristinamicina			Pura in polvere**	
Carbamazepina			Pura in polvere**	

* DKG = Gruppo tedesco sull'allergia da contatto (concentrazioni dei test nella pratica tedesca); ** = Tutte queste preparazioni sono state testate pure e diluite al 30% in acqua e in vaselina; vas = Vaselina; s.a. = Soluzione acquosa.

po 20 minuti. Tale concentrazione dovrebbe essere validata (si veda *infra*, I controlli). Per gli antibiotici betalattamici esistono e sono state pubblicate le concentrazioni standardizzate per i test cutanei^{8 9 11-13}, così come i dati su sensibilità, specificità e quelli riguardanti il confronto con i risultati dei test *in vitro*. Nei casi di reazioni non immediate, i patch test possono essere eseguiti con i solventi e le concentrazioni riportate nella Tabella IV; comunque, è necessaria una ulteriore standardizzazione del solvente e delle concentrazioni ottimali. Nella Tabella IV vengono altresì elencate solo le concentrazioni sufficientemente sperimentate^{8 12 24 25}. Se poi vengono utilizzate più concentrazioni e inoltre un solvente acquoso, si devono validare le concentrazioni più elevate e la soluzione acquosa onde escludere quelle che producono reazioni aspecifiche in soggetti di controllo.

I controlli

Tutte le metodiche per i test possono causare reazioni aspecifiche, non indicative di un'allergia, ma che riflettono un potere irritante del farmaco e del suo preparato. Per studiare la specificità del preparato e della procedura del test, si dovrebbero presentare i dati di quanti più pazienti possibile che tollerano il farmaco (individui già esposti, non allergici). Si raccomanda anche di testare un numero di soggetti che non hanno mai assunto il farmaco (almeno 10) per escludere la reazione irritativa, dopo l'approvazione del comitato etico. Il risultato più importante consiste nel definire la più elevata concentrazione di un farmaco utilizzabile per i test cutanei senza che si produca una reazione positiva aspecifica. Dall'esperienza clinica sui farmaci che causano sensibilizzazione da contatto, risulta esistere una remota possibilità che alcuni individui si sensibilizzino con l'esecuzione dei test. Questa possibilità va comunque considerata anche se i farmaci assunti per via orale hanno minore capacità sensibilizzante rispetto a quelli per uso topico, poiché molti farmaci sono chimicamente non reattivi.

L'interpretazione dei risultati dei test

Il valore predittivo negativo dei test cutanei è generalmente basso. Ciò può essere parzialmente dovuto al fatto che responsabili della reazione siano i metaboliti piuttosto che il farmaco stesso, oltre al fatto che molti farmaci si comportano da apteni, i quali devono essere coniugati con una proteina carrier prima di diventare allergeni. Perciò, un test cutaneo negativo per la molecola originaria non è sufficiente al fine di poter escludere un'allergia a farmaci. In tal caso si dovrebbe prendere in considerazione l'ipotesi di effettuare un test di provocazione dopo

aver accuratamente valutato rischi e benefici conseguenti (Fig. 1).

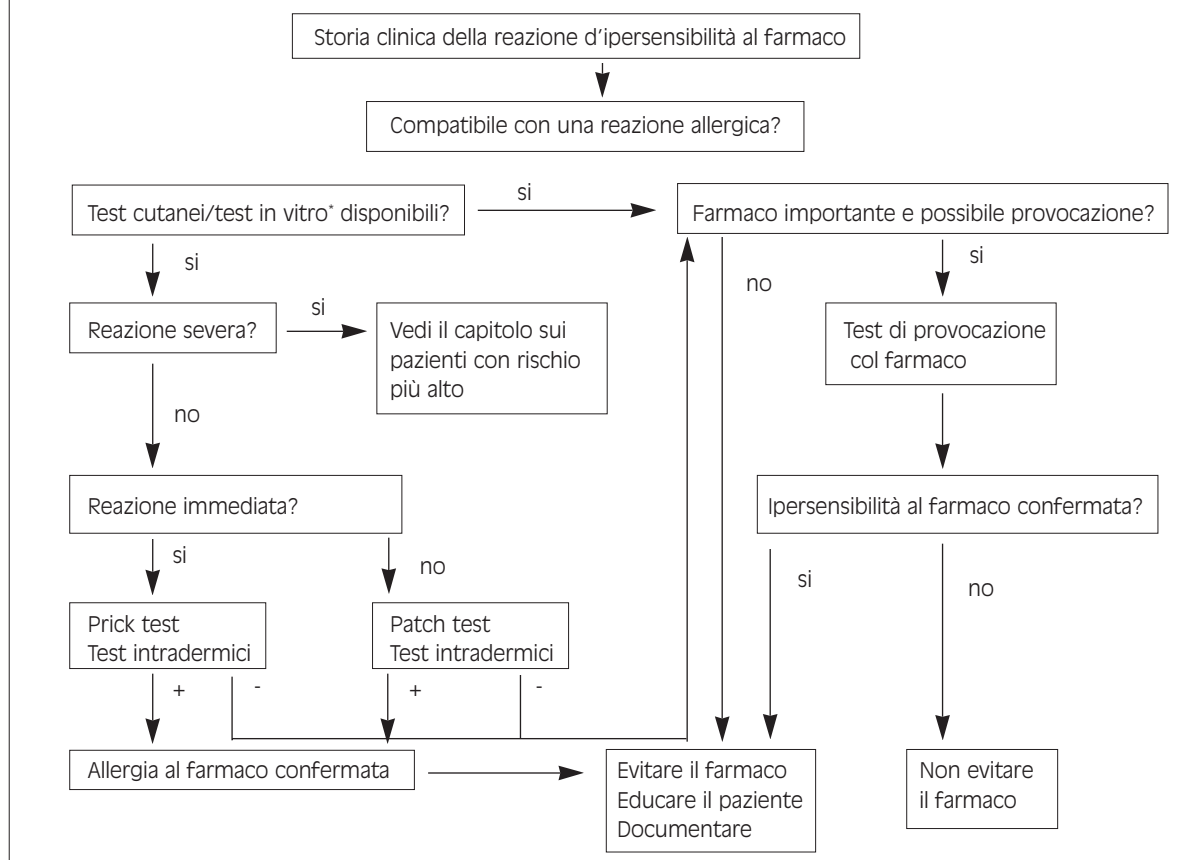
Quando invece si utilizzano una tecnica appropriata e adeguati reagenti, un risultato positivo del test cutaneo di norma è sufficiente per formulare la diagnosi. Il valore predittivo positivo di un test cutaneo tende a essere alto, considerato che un numero sufficiente di controlli è stato testato con risultati negativi usando la stessa metodica⁹. Come per i test cutanei positivi con allergeni non farmacologici, il risultato dovrebbe essere sempre valutato insieme all'anamnesi e ai risultati del test *in vitro* qualora disponibili. Quando è presente una reazione specifica a un test cutaneo, in aggiunta a una storia clinica significativa, si avvisa il paziente di evitare nel futuro il farmaco responsabile e quelli potenzialmente crossreagenti (Fig. 1) e può essere rilasciato un "certificato di allergia". Comunque, nei centri altamente specializzati per le allergie ai farmaci, anche in presenza di un test cutaneo positivo, è prudente confermare la diagnosi con l'utilizzo del test di provocazione, per raccogliere e divulgare informazioni sui falsi positivi e negativi ai test cutanei, così come sui valori predittivi positivi e negativi per specifici farmaci e manifestazioni cliniche. Anche i test di provocazione o i protocolli di desensibilizzazione al farmaco incriminato o la provocazione con farmaci alternativi possono essere effettuati in casi specifici quando non sono disponibili alternative valide o in pazienti con "sindrome da intolleranza polimedicaumentosa".

Le considerazioni etiche e il consenso informato

La pubblicazione dei dati concernenti gli effetti irritanti dei farmaci sulla cute, testati in soggetti non precedentemente esposti e non allergici come descritto *supra*, richiede l'approvazione da parte dei comitati etici locali, così come la conferma dei diversi test cutanei da parte dei test di provocazione. La seconda questione di carattere etico da considerare riguarda la raccolta, l'archiviazione e la classificazione dei risultati in una banca dati contenente la documentazione relativa ai test d'ipersensibilità, inclusi i test cutanei, e la diagnosi. Sarà uno dei futuri obiettivi dell'ENDA raccogliere i dati riguardanti gli individui esposti con buona tolleranza a un farmaco per eliminare la necessità di nuovi controlli in ogni differente centro.

I test cutanei sono comunemente usati nei vari centri specialistici per determinare l'allergia ai farmaci. Essi, a causa di possibili reazioni sistemiche a un farmaco, non richiedono probabilmente l'autorizzazione da parte di un comitato etico locale, ma sicuramente il consenso informato del paziente. Si prega comunque di contattare il proprio comitato etico locale prima di procedere. Naturalmente i test cutanei

Fig. 1. Algoritmo per l'uso dei test cutanei nella diagnosi dell'ipersensibilità ai farmaci. * L'unico test *in vitro* realmente valido è il RAST per i determinanti della penicillina. I risultati dei test *in vitro* devono essere interpretati sulla base dell'anamnesi e dei test cutanei.



da effettuare nel contesto di studi clinici richiedono il consenso del comitato etico locale, considerato il fat-

to che possono verificarsi sensibilizzazione e reazioni sistemiche avverse.

Bibliografia

- Ring J. *Pseudo-allergic drugs*. In: Karenblat PE, Wedner HJ, eds. *Allergy: Theory and practice*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1992:243-64.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. *Allergy* 2002;57:45-51.
- Romano A. *Allergia da farmaci*. In: Zanussi C, ed. *Trattato Italiano di Allergologia*. Pavia: Selecta Medica 2002:779-802.
- Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. *A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force*. *Allergy* 2001;56:813-24.
- Osawa J, Naito S, Aihara M, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. *Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions*. *J Dermatol* 1990;17:235-9.
- Calkin JM, Maibach HI. *Delayed hypersensitivity drug reactions diagnosed by patch testing*. *Contact Dermatitis* 1993;29:223-33.
- Bruynzeel DP, Maibach HI. *Patch testing in systemic drug eruptions*. *Clin Dermatol* 1997;16:479-84.
- Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, et al. *The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions*. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.
- Blanca M, Vega M, Garcia J, Carmona MJ, Terados S, Avila MJ, et al. *Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to betalactams*. *Clin Exp Allergy* 1990;20:475-81.
- Romano A, Di Fonso M, Papa G, Pietrantonio F, Federico F, Fabrizi G, et al. *Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes*. *Allergy* 1995;50:113-8.
- Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. *Diagnostic evaluation of a large group of*

- patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850-6.
- ¹² Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186-90.
 - ¹³ Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by *in vivo* tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:169-74.
 - ¹⁴ Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. *Drug hypersensitivity questionnaire*. *Allergy* 1999;54:999-1003.
 - ¹⁵ Romano A, Viola M, Perrone MR, Gaeta F, Venuti A, Campi P, et al. *Diagnostica dell'allergia a farmaci: questionario europeo*. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2002;12:151-7.
 - ¹⁶ Hölzle E, Neumann n, Hausen B, Przybilla B, Schauder S, Honigsmann H, et al. *Photopatch testing: the 5-year experience of the German, Austrian, and Swiss photopatch test group*. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:59-68.
 - ¹⁷ Alanko K, Stubb S, Raitamo S. *Topical provocation of fixed drug eruption*. *Contact Dermatitis* 1994;31:25-7.
 - ¹⁸ Klein CE, Trautmann A, Zillikens D, Brocker EB. *Patch testing in an unusual case of toxic epidermal necrolysis*. *Contact Dermatitis* 1995;33:448-9.
 - ¹⁹ Wolkestein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, Paul M, Dume L, et al. *Patch testing in severe adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. *Contact Dermatitis* 1996;35:234-6.
 - ²⁰ Machet L, Vaillant L, Dardaine V, Lorette G. *Patch testing with clobazam: relapse of generalized drug eruption*. *Contact Dermatitis* 1992;26:347-8.
 - ²¹ Demoly P, Michel FB, Bousquet J. *In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation*. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, eds. *Allergy, Principles and Practice*. Fifth Edition. New York: Mosby Co. 1998:430-9.
 - ²² Fischer T, Maibach HI. *Patch testing in allergic contact dermatitis: an update*. *Sem Dermatol* 1986;5:214-24.
 - ²³ Schnyder B, Helbling A, Kappeler A, Pichler WJ. *Drug-induced papulovesicular exanthema*. *Allergy* 1998;53:817-8.
 - ²⁴ De Groot AC. *Patch testing test concentrations and vehicles for 3700 chemicals*. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier 1994.
 - ²⁵ Bruynzeel DP, Van Ketel WG. *Skin tests in the diagnosis of maculo-papular drug eruptions*. *Sem Dermatol* 1987;6:119-24.