

Rassegne

Reazioni cutanee da farmaci antinfiammatori non steroidei: dati etio-patogenetici e revisione della letteratura

Paolo Lisi, Luca Stingeni

Riassunto. I FANS, composti largamente utilizzati nel mondo da circa 100 anni per la loro più o meno spiccata attività antinfiammatoria, analgesica e antipiretica, rappresentano, insieme agli antimicrobici, una delle cause più comuni di reazioni cutaneo-mucose da farmaci in Italia. I dati della letteratura e quelli personali su incidenza, manifestazioni cliniche, etiologia, patogenesi, diagnosi, terapia, prevenzione degli effetti indesiderati cutanei da FANS e sulle reazioni crociate tra alcuni dei componenti di questa classe farmacologica vengono rielaborati e discussi.

Parole chiave: farmaci antinfiammatori non steroidei, FANS, reazioni cutaneo-mucose da farmaci, manifestazioni cliniche, etio-patogenesi, diagnosi, terapia, prevenzione.

Summary. *Cutaneous adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Etiopathogenetic data and review of the literature.* The nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), widely used compounds since 1899 for their more or less marked anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity, as well as the chemotherapeutic antimicrobial agents, are the most common causes of drug-induced cutaneous and mucous reactions in Italy. These reactions are often triggered off by administration of salicylates (acetylsalicylic acid) and pyrazolones (feprazone, metamizole). The salicylates more often induce acute urticaria, whereas the pyrazolones cause morbilliform exanthem and fixed eruption, and both produce itching. With the exception of benoxaprofen which, in the past, frequently caused phototoxic reactions, the propionic acid derivatives are usually well tolerated, while indolics (and particularly sulindac) may trigger a large variety of severe skin rashes including exfoliative erythroderma, serum sickness,

Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. The latter was also commonly observed in subjects treated with isoxicam which resulted in the withdrawal of this drug from the market. Undesirable side-effects from paracetamol, nimesulide, arylacetic acids (diclofenac, fen-tiazac) and arylanthranilic acids are rare; only sodium meclofenamate is often reported to produce maculopapular eruptions, purpuric vasculitis, and petechiae.

Cross-reactions may occur among NSAIDs, but only those between acetylsalicylic acid and anti-inflammatory drugs which inhibit cyclooxygenase or between pyrazolone derivatives are clinically relevant. Choline salicylate, natrium salicylate, paracetamol, imidazatum, glafenine, nimesulide, etodolac, and benzydamine however are usually well tolerated.

Frequency and/or severity of NSAID side-effects are conditioned by pharmacokinetic characteristics and lipophilia of each compound, but also by patient conditions which could modify absorption, metabolism and excretion of anti-inflammatory drugs. Nevertheless, drug interactions and, above all, those causing drug displacement phenomena in the plasma must never be underestimated.

The cutaneous reactions to NSAIDs are generally pseudoallergic and are due to a blockade of the enzymes involved in the metabolism of arachidonic acid. However, in some cases other pathogenetic mechanisms may be implicated, such as those involving IgE- and/or circulating immune complex-mediated reactions.

The task of recognizing cutaneous and mucous eruptions caused by NSAIDs as well as identifying the offending drug(s) is a difficult one especially since the currently available *in vivo* and *in vitro* methods are not very dependable. A careful evaluation of patient history and clinical data, as well as the performance of the oral or inhalative provocation test when it is justified, and in certain cases skin tests may help to overcome many of the present difficulties.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, cutaneous and mucous reactions, clinical features, etiology, pathogenesis, diagnosis, therapy, prevention.

Premessa

La medicina moderna ha imparato a controllare il dolore e la flogosi grazie alle conoscenze che si sono accumulate sulla natura biochimica di questi fenomeni. A ciò ha contribuito grandemente una composita categoria di farmaci che sono stati accolti e adottati con entusiasmo, spesso poco controllato all'inizio. Ne è derivato un contenzioso molto rilevante di effetti collaterali indesiderati sui quali è necessaria una riflessione e uno studio interpretativo e classificativo. A questo ho messo mano da anni e ora posso presentare una prima esegesi redatta insieme a un mio Collaboratore, Luca Stingeni.

Le reazioni cutanee da farmaci, insieme a nausea, sonnolenza, diarrea e vomito, rappresentano ancora uno degli effetti indesiderati più comuni in corso di terapia sistemica¹. Tra i medicamenti in causa, un ruolo non trascurabile è sostenuto dai farmaci antinfiammatori non steroidei, i cosiddetti FANS, che tra l'altro costituiscono una delle classi farmacologiche più largamente prescritte nel mondo occidentale. Si ritiene, infatti, che oltre 10 milioni di persone utilizzino ogni giorno queste sostanze, il cui impiego è triplicato negli ultimi 15 anni², anche nella nostra Nazione. I dati relativi alle vendite italiane degli ultimi 12 mesi del 1990-'91 sono impressionanti: 22 milioni di confezioni di acido acetilsalicilico (ASA), 59 milioni di pirazolonici e di altri FANS, 60 milioni di FANS per uso topico.

Forse anche in considerazione di ciò, la letteratura è andata progressivamente arricchendosi di pubblicazioni nelle quali vengono discussi i meccanismi di azione e la farmacologia dei FANS, le indicazioni terapeutiche, i risultati clinici conseguiti e i possibili effetti collaterali. Tra questi ultimi, però, quelli cutanei sono stati oggetto di revisione solo occasionalmente e le informazioni sull'argomento sono per lo più ricavate da segnalazioni di singoli casi, che pertanto non consentono di precisare la reale rilevanza del problema. Gli studi epidemiologici, infat-

ti, sono poco numerosi e in genere si riferiscono a salicilici, pirazolonici e indometacina³⁻⁵. Più recentemente, comunque, sono state edite alcune recensioni⁶⁻¹⁰ nelle quali vengono tratteggiate le reazioni cutanee indotte anche dai nuovi farmaci antinfiammatori.

Definizione

I FANS costituiscono una vasta ed eterogenea classe di sostanze che, pur chimicamente diverse e dotate di differenti meccanismi di azione, hanno in comune una più o meno spiccata attività antinfiammatoria, analgesica e antipiretica. Essi, pertanto, vengono principalmente impiegati per trattare disordini reumatologici di natura infiammatoria e/o degenerativa (quali artrite reumatoide, osteo-artrite, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, artrite gottosa, malattia di Reiter), ma anche per alleviare la dismenorrea primaria e il dolore post-operatorio. Recenti osservazioni, inoltre, sembrano indicare altre possibili utilizzazioni dei FANS, soprattutto nella terapia di malattie dermatovenereologiche nelle quali si realizza un'augmentata sintesi di leucotrieni e/o prostaglandine, come ad esempio nella psoriasi, nell'eritema solare, nell'orticaria vasculitica, nell'eritema nodoso, nell'acne nodulo-cistica, nella prurigo nodulare e nelle pustolosi palmo-plantari¹¹⁻¹³. Al momento, comunque, i risultati favorevoli spesso segnalati necessitano di verifica su casistiche più ampie.

Cenni storici

I FANS sono stati ufficialmente introdotti nella pratica medica nel 1899, allorquando venne commercializzato dalla Bayer l'acido acetilsalicilico, che è ancora largamente utilizzato in tutto il mondo. La sperimentazione dei salicilati di sintesi (salicina, saligenina, acido salicilico), comunque, risale all'inizio della seconda metà del secolo XIX e già nel 1874 MacLagan¹⁴ constatava che l'acido

salicilico «benefited the rheumatism, but caused at the same time so much irritation of the throat and stomach that I abandoned it in favour of salicin». In effetti, però, la prima segnalazione di effetti indesiderati da salicilati è del 1798, quando Longmore¹⁵ descrisse alcuni sintomi (vertigine, vomito, diarrea, ambascia respiratoria, etc.) presentati da 14 uomini della Royal Artillery del Quebec che avevano bevuto un tè contenente un'erba ricca di metilsalicilato, la *Gaultheria*.

Intorno agli anni '60, poco dopo l'immissione in commercio del fenilbutazone e dell'indometacina, sono stati riscontrati invece i primi effetti collaterali da FANS sulla crasi ematica¹⁶. Da allora, la ricerca farmaceutica ha avuto come obiettivo principale la sintesi di nuove molecole che consentissero una spiccata azione antinfiammatoria e una migliore tollerabilità, soprattutto a livello gastro-enterico. Sono state così sperimentate e commercializzate numerose sostanze, ma la distribuzione di alcune di queste (benoxaprofene, fenclofenac, ibufenac, isoxicam, zomepirac, etc.) è stata poi sospesa essendo state segnalate gravi reazioni, a volte letali. A titolo esemplificativo, ricorderemo l'epatite colostatica, l'insufficienza renale e le fotodermatiti da benoxaprofene; le reazioni anafilattoidi e la necrolisi epidermica tossica da zomepirac sodico.

Classificazione

Tra le varie classificazioni proposte, quella che raggruppa i FANS in classi chimicamente correlate (tabella 1) sembra essere la più idonea, anche da un punto di vista pratico. Essa, infatti, consente al medico non solo di evitare successive prescrizioni di sostanze antinfiammatorie a struttura chimica simile, e pertanto dotate di attività terapeutica e tossicità più o meno sovrapponibili, ma anche gli fornisce utili informazioni sui possibili farmaci alternativi da consigliare ai pazienti con pregresse reazioni indesiderate. Nella tabella sopracitata sono stati elencati solo i principi attivi dei preparati antinfiammatori attualmente utilizzabili in Italia per

via sistemica; i sali di questi, infatti, sono stati omessi.

Meccanismi di azione

I FANS esplicano attività antinfiammatoria con modalità varia ma tutti, indipendentemente dalla loro struttura chimica, riducono la sintesi delle prostaglandine, come fu prospettato nel 1971 da John Vane¹⁷ del St. Bartholomew Hospital Medical College di Londra. Successivi studi sperimentali hanno documentato che questi farmaci sono potenti inibitori della ciclo-ossigenasi (figura 1), enzima che catalizza la conversione dell'acido arachidonico in endoperossidi (PGG₂), dai quali derivano i trombossani (TxA₂, TxB₂), la prostaciclina PGI₂ e le prostaglandine (PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}). Queste ultime inducono vasodilatazione, aumentano la permeabilità vasale e potenziano gli effetti infiammatori dell'istamina e della bradichinina¹⁸.

Meno definita è l'azione inibitrice esercitata dai FANS sulla 5-lipo-ossigenasi¹⁹, che trasforma l'acido arachidonico in leucotrieni, sostanze ad azione chemiotattica per i neutrofili (LTB₄) e vasodilatatrice (LTC₄, LTD₄, LTE₄). Inibitori certi della lipo-ossigenasi sono il benoxaprofene e il lonapalene.

Per i FANS, comunque, sono stati prospettati anche altri meccanismi di azione, tra i quali l'inibizione dell'attivazione dei neutrofili²⁰ e l'inibizione della fosfodiesterasi²¹, a cui consegue un aumento della concentrazione intracellulare di AMP-ciclico. Quest'ultimo, stabilizzando le membrane dei lisosomi dei neutrofili, riduce la liberazione di enzimi lisosomiali flogogeni, ma anche la produzione di radicali liberi dell'ossigeno da parte dei fagociti²².

Ricerche più recenti indicano infine che i FANS sono in grado di modificare la risposta immunitaria, agendo sia direttamente sulle cellule immunocompetenti che indirettamente attraverso l'inibizione della biosintesi delle prostaglandine; queste ultime, infatti, possono modulare la risposta cellulare agli stimoli antigenici. Goodwin²³, ad esempio, ha dimostrato che la somministrazione di indo-

Tabella I - Classificazione dei principali FANS utilizzabili in Italia per via sistemica.

Salicilici	acido acetilsalicilico benorilato diflunisal salicilamide salicilato di lisina		flunoxaprofene flurbiprofene ibuprofene ibuproxam ketoprofene ketorolac nabumetone naprossene
Pirazolonici	aminofenazone dipirone fenazone (antipirina) fenilbutazone feprazone metamizolo (noramidopirina) niapirina nifenazone pirasanone propifenazone sulfenazone	Imidazolici Indolici	imidazato acemetacina cinmetacina glucametacina indometacina oxametacina proglumetacina sulindac tolmetina
Anilini	paracetamolo (acetaminofene)		
Arilacetici	diclofenac fentiazac	Oxicam	cinnoxamicam piroxicam tenoxicam
Arilantranilici	acido meclofenamico acido mefenamico acido niflumico glefenina meclofenamato di sodio	Sulfonanilidi	nimesulide
Arilpropionici	acido tiaprofenico fenbufene fenoprofene	Altri	benzidamina diacereina difenpiramide etodolac orgoteina

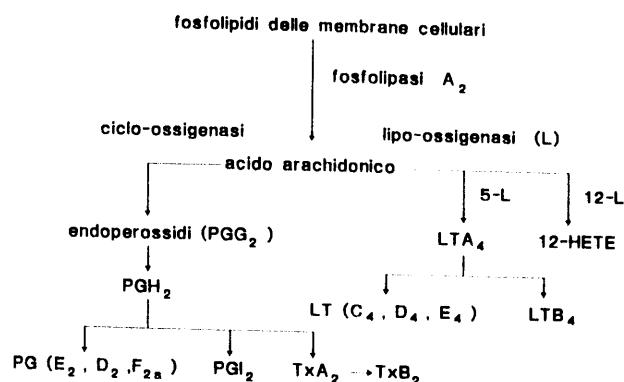


Figura 1. - Vie di trasformazione dell'acido arachidonico.

metacina amplifica le reazioni ritardate ad allergeni saggiate per via intradermica e abbrevia, negli animali da esperimento, la sopravvivenza dei trapianti. I farmaci antinfiammatori, inoltre, esaltano l'inibizione esercitata dai linfociti soppressori CD8+ sulla produzione di immunoglobuline.

Effetti indesiderati

Nell'ultimo decennio molto è stato scritto sull'aumentata incidenza e gravità degli effetti secondari causati da analgesici, antinfiammatori e antipiretici, ma merita di essere subito sottolineato che nella valutazione dei dati epidemiologici sulle reazioni avverse da farmaci non dovrebbe essere sottovalutato il fatto che molti dei FANS vengono utilizzati giornalmente, ad alte dosi e per lunghi periodi di tempo, da un numero rilevante di reumatici. Risulta difficile pertanto precisare la reale incidenza degli effetti indesiderati che, tra l'altro, sono spesso attribuiti ai farmaci solo sulla base di un rapporto temporale con la somministrazione del prodotto. Ciò nonostante si ritiene che i bersagli preferiti dalle reazioni avverse da FANS siano l'apparato gastro-enterico, la cute, il sistema nervoso centrale, ma anche il rene, il fegato e il midollo osseo.

a) Incidenza

I FANS, insieme agli antibiotici antibatterici e ai sulfamidici, rappresentano una delle cause più comuni di dermopatie iatrogene²⁴⁻²⁹, la cui reale incidenza non è però nota in quanto gran parte delle informazioni disponibili derivano da singole osservazioni che per lo più non consentono di precisare l'andamento epidemiologico delle manifestazioni cliniche. Molti dei casi pubblicati in letteratura, infatti, descrivono solo le reazioni cutanee conseguenti all'uso di farmaci da poco immessi in commercio o quelle di aspetto morfologico meno usuale.

Poco attendibili sono anche i dati forniti dai sistemi di segnalazione volontaria adottati nelle diverse nazioni, in quanto molti dei sintomi lievi e transitori non vengono riferiti al medico dai pazienti o non sono segnalati dai sanitari. Si ritiene, infatti, che solo il 15-20% di questi notificchi gli effetti collaterali riscontrati nell'esercizio professionale³⁰. Nonostante ciò, il Swedish Adverse Drug Reaction Advisory Committee ha potuto constatare un progressivo incremento degli effetti secondari gastro-intestinali e cutanei da FANS tra il 1965 e il 1984, con un picco massimo nel 1982 correlato con l'uso di diclofenac, piroxicam e sulindac³¹.

Alcune indagini epidemiologiche effettuate con il metodo del monitoraggio intensivo, ospedaliero e non, documentano comunque una bassa incidenza delle reazioni cutanee, generalmente inferiore al 4%. Negli Stati Uniti d'America, infatti, Arndt e Jick³² e Bigby e Coll³³ hanno riscontrato effetti collaterali rispettivamente nello 0,05% di 2.171 pazienti e nello 0,07% di 2.920 soggetti seguiti nel tempo. Un'incidenza sovrapponibile (0,3%) è stata segnalata in Svizzera da Kaiser e Coll.³⁴ nel 1987, mentre in Inghilterra gli effetti indesiderati cutanei sarebbero più comuni, essendo stati osservati nel 4,1% dei 3.711 pazienti monitorati da Cox e Doherty³⁵ e nell'1,6% di quelli (15.100) controllati da Inman e Rawson³⁶.

Un recente studio²⁹ sulle reazioni cutanee da farmaci indagate in alcune sedi del GIRDCA (Bari, Bergamo, Firenze, Napoli, Nuoro, Ra-

venna, Terni) e nella divisione dermatologica di Cesena ha documentato che in 400 pazienti che presentavano o riferivano manifestazioni cliniche da FANS gli effetti collaterali erano più comuni nelle donne (237 *versus* 163), nella 3^a-4^a decade della vita (figura 2) ed erano prevalentemente causati (tabella II) da acido acetilsalicilico, feprazone e metamizolo. È risultata inoltre evidente la minore rilevanza etiologica del propifenazone e dell'aminofenazone, verosimilmente in rapporto al loro attuale ridotto impiego. Merita di essere rimarcata anche l'incidenza delle reazioni cutanee da ketoprofene e da diclofenac che, seppure non elevata, non deve essere sottovalutata.

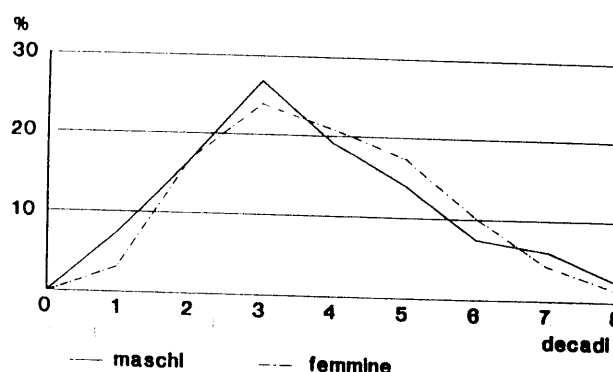


Figura 2. - Distribuzione percentuale delle reazioni cutanee da FANS nelle diverse decadi esaminate.

Tabella II - FANS più frequentemente in causa nei 400 pazienti con reazioni cutanee esaminate dal GIRDCA.

Farmaci	Pazienti	
	No.	%
Pirazolonici	172	43,0
feprazone	90	22,5
metamizolo	44	11,0
propifenazone	24	6,0
aminofenazone	12	3,0
Salicilici	124	31,0
acido acetilsalicilico	124	31,0
Arilpropionici	36	9,0
ketoprofene	18	4,5
naprossene	10	2,5
Arilacetici	13	3,2
diclofenac	13	3,2
Fenetidinici	9	2,2
paracetamolo	9	2,2

b) *Manifestazioni cliniche*

Nella gran maggioranza dei casi i FANS causano lesioni cutaneo-mucose che esordiscono in modo eruttivo, hanno morfologia ed estensione varia, per lo più risolvono in pochi giorni dopo la sospensione del medicamento in causa e, solo raramente, hanno esito letale. Gli effetti indesiderati di natura esclusivamente funzionale o la esacerbazione di dermatopie in atto sono infatti meno comuni.

Tra le reazioni cutaneo-mucose da FANS (tabella III), quelle più frequenti sono la sindrome orticaria/angioedema, l'eritema fisso e le eruzioni esantematiche²⁹. Queste ultime, per lo più morbilliformi e scarlattiniformi, possono associarsi ad edema palpebrale e ad eosinofilia, che sarebbero più comuni nei soggetti rispettivamente trattati con pirazolonici e con acido acetilsalicilico³⁷.

Tabella III - Reazioni cutaneo-mucose da FANS nei 400 pazienti studiati dal GIRDCA.

Reazioni cutaneo-mucose	Pazienti	
	No.	%
Orticaria/angioedema	273	68,25
Eritema fisso	55	13,75
Eruzioni esantematiche	26	6,50
Prurito senza rash	13	3,25
Eritema multiforme	12	3,00
S. di Stevens-Johnson	4	1,00
Altre	17	4,25

Le reazioni fototossiche e quelle fotoallergiche, invece, sono divenute meno frequenti negli ultimi anni, da quando forse non è più disponibile il benoxaprofene e si è ridotto l'uso di alcuni arilpropionici (acido tiaprofenico, naprossene, carprofene) e del piroxicam durante i mesi estivi. Le manifestazioni cliniche, che per lo più esordiscono dopo pochi giorni dalle prime fotoesposizioni, sono caratterizzate da eritema e/o pomfi, associati a prurito e cociore, e, nei casi più gravi, da eruzioni eritemato-papulose e/o vescico-bollose.

Più rari, ma non eccezionali, sono i casi di eritema polimorfo (figura 3), di sindrome di Stevens-Johnson (figura 4) e di necrolisi epidermica tossica, la cui frequenza ha contri-



Figura 3. - Eritema polimorfo da metamizolo.

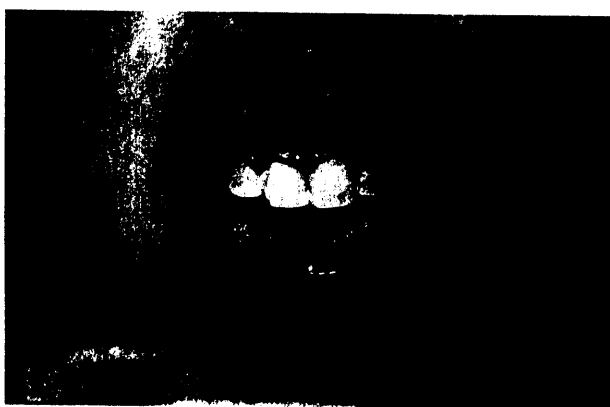


Figura 4. - Sindrome di Stevens-Johnson in corso di somministrazione di feprazone.

buito a far ritirare dal commercio i prodotti a base di benoxicam, isoxicam e zomepirac.

Gli altri quadri clinici causati dai FANS hanno incidenza molto modesta, tanto che è difficile preciserne l'andamento epidemiologico. Accanto ai casi di eritema nodoso³⁷ (figura 5), vasculite cutanea^{37,38} (figura 6), porpora trombocitopenica³⁷, eruzione eczematiforme^{37,39}, eritrodermia³⁷, malattia da siero^{40,41}, eruzione lichenoidale⁴²⁻⁴⁴, meritano di essere citati alcuni casi di eritema anulare centrifugo da salicilati⁴⁵ e da piroxicam⁴⁶, di necrosi asettica in sede di iniezione intramuscolare di fenilbutazone e forse di indometacina⁴⁷, di dermatopie bollose. Tra queste ultime, ricorderemo la pseudoporfiria in pazienti trattati a lungo con naprossene⁴⁸⁻⁵² o con ketoprofene⁵³, la dermatosi bollosa a IgA-lineari da diclofenac^{54,55}, il pemfigo volgare da pirazolonici⁵⁶ e da piroxicam⁵⁷ e il pemfigo seborroico sempre da piroxicam⁵⁸.



Figura 5. - Eritema polimorfo-nodoso da fenbufene.

Nelle reazioni cutaneo-mucose da FANS possono coesistere anche alterazioni degli annessi cutanei che, in alcuni casi, rappresentano l'unica manifestazione collaterale in corso di terapia con antinfiammatori. Sono state segnalate ipertricosi da benoxaprofene^{59,60}, caduta diffusa e transitoria dei capelli da salicilati, arilpropionici (ibuprofene, naprossene) e indolici (indometacina, sulindac)^{37,61}, ma soprattutto onicopatie di natura varia, per lo più indotte da benoxaprofene. Queste si presentano in forma di coilonichia⁶², di emorragie subungueali³⁷ e, più spesso, di foto-onicolisi⁶³⁻⁶⁶ che è stata riscontrata nel 12,5% dei soggetti che avevano utilizzato il farmaco⁶⁷. Lo scollamento delle unghie inizia distalmente, non è quasi mai completo, risolve lentamente in alcuni mesi dopo la sospensione della terapia^{67,68} e può essere prevenuto utilizzan-

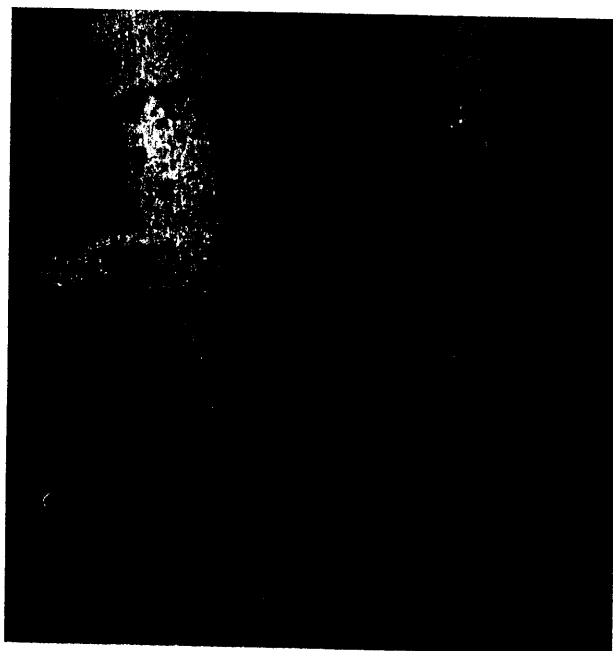


Figura 6. - Porpora vasculitica in corso di terapia con ibuprofene.

do smalti contenenti acido *p*-amino-benzoico o ossibenzene⁶⁹.

Tra gli effetti indesiderati cutanei di natura esclusivamente funzionale, quello più comunemente riferito dai pazienti è il prurito che in genere è diffuso, anche se può essere localizzato alla sola superficie volare degli avambracci e alle gambe. Per lo più è indotto da acido acetilsalicilico e da arilpropionici (fenoprofene, flurbiprofene, ibuprofene)³⁷ che possono causare colestasi; nella maggior parte dei casi, però, i meccanismi patogenetici non sono noti⁷⁰.

In corso di terapia con FANS non è raro osservare edema flogistico e asintomatico del volto, che è più cospicuo alle palpebre, spesso si estende al collo e, a differenza dell'edema angioneurotico, è simmetrico. I farmaci in causa sono soprattutto i pirazolonici (fenilbutazone, ossifenbutazone) e il piroxicam³⁷.

In una piccola percentuale di pazienti, inoltre, l'acido acetilsalicilico, il naprossene e gli oxicam (piroxicam, tenoxicam) inducono iperidrosi^{5,37,71} e il sulindac xerostomia³⁷.

I FANS, infine, possono riacutizzare dermo-

atie in atto o, più raramente, slatentizzarne altre silenti (tabella IV), quali orticaria cronica ⁷²⁻⁷⁵, psoriasi ⁷⁶⁻⁷⁸, LES ^{37,79}, porfiria acuta intermittente ^{37,80} e pemfigo ^{56,57}. In particolare si ritiene che l'orticaria cronica sia esacerbata dall'acido acetilsalicilico nel 25% circa dei casi e che questo farmaco costituisca causa frequente di sindrome orticaria/angioedema nei pazienti con asma bronchiale e soprattutto in quelli con poliposi nasale. L'«ASA triad syndrome», proposta nel lontano 1967 da Samter e Beers ⁸¹, è caratterizzata da polipi nasali recidivanti, asma e orticaria, ma può accompagnarsi a eosinofilia, aumento del tempo di coagulazione, ridotta tolleranza al glucosio ⁸². La sindrome, comunque, è scatenata anche da altri FANS (aminofenazone, indometacina, acido mefenamico, acido flufenamico, paracetamolo, etc.) e dal giallo di tartrazina.

c) Etiologia

I FANS più frequentemente implicati nelle reazioni cutanee da farmaci e le relative manifestazioni cliniche più comuni sono riportati nella tabella V.

Salicilici

L'orticaria acuta e il prurito rappresentano le reazioni indesiderate più comuni ai salicilici e in particolare all'acido acetilsalicilico ³⁻⁵

Tabella IV - Dermopatie riacutizzate o slatentizzate dai FANS

FANS	Orticaria cronica	Psoriasi	LES	Porfiria acuta intermittente	Pemfigo
ASA	*				
Pirazolonici	*	*	*	*	*
Diclofenac				*	
Ibuprofene		*	*		
Ketoprofene				*	
Indometacina		*			
Piroxicam			*		*

che, tra l'altro, è noto provocare lesioni ulcerative nel cavo orale, riscontrate più frequentemente negli Stati Uniti d'America, forse per la diffusa abitudine di sciogliere le compresse di ASA tra la mucosa geniena e i denti a scopo antalgico ⁸³. L'aspirina causa spesso anche porpora ⁵, mentre più rari sono l'eritema fisso ^{25,84}, l'eritema nodoso, la necrolisi epidermica tossica, le eruzioni esantematiche e la sindrome di Stevens-Johnson ³⁻⁵. Questi ultimi due quadri sono invece più comuni nei pazienti trattati con diflunisal ^{85,86}.

Le reazioni cutanee da salicilici sono spesso associate ad effetti collaterali extracutanei, di origine prevalentemente gastro-enterica (da gastro-duodenite, erosioni, ulcera, sanguinamento) ⁸⁷⁻⁸⁹ e/o otoiatrica (acufeni, tinnito, ipoacusia) ⁹⁰, quasi sempre dose-dipendenti e comunque reversibili. Al pari degli altri FANS, l'acido acetilsalicilico può inoltre causare attacchi asmatici di natura non immunitaria, più frequenti in soggetti con rinite vasomotoria, poliposi nasale o asma ^{87,88}. Sono state riportate an-

Tabella V - Reazioni cutanee più comunemente indotte dalle singole classi di FANS.

Manifestazioni cutanee più comuni	Salicilici	Pirazolonici	Anilini	Arilacetici	Arilantranilici	Arilpropionici	Indolici	Oxicam
Orticaria/angioedema	*	*	*	*		*	*	
Eruzioni esantematiche	*	*			*	*	*	
Eritema fisso		*						
Prurito senza rash	*	*		*	*	*	*	*
Eritema multiforme						*		
S. di Stevens-Johnson	*	*				*		
Necrolisi epidermica tossica		*				*	*	*
Vasculiti purpuriche	*				*			*
Fotodermatiti						*		*
Anafilassi							*	
Pseudoporfiria						*		
Stomatiti	*						*	

che transitorie riduzioni della funzionalità renale (albuminuria, cilindruria) ⁹¹ o epatica (aumento delle transaminasi) ⁹² e, solo eccezionalmente, discrasie ematiche ⁹³. L'ASA, infine, riduce l'aggregazione delle piastrine, inibendo la ciclo-ossigenasi dei trombociti e bloccando la sintesi del trombossano A₂.

Pirazolonici

Rappresentano la causa più frequente di reazioni cutanee da FANS, molte delle quali gravi (eritema polimorfo, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritrodermia, shock anafilattico) e ad esito spesso letale, specialmente quando indotte da fenilbutazone, ossifenbutazone e aminofenazone ^{3,7,31,94-97}. I pirazolonici, comunque, sono stati associati con l'intera gamma degli effetti indesiderati da farmaci, ma più comunemente con il prurito, le eruzioni morbilliformi ^{3,5} e l'eritema fisso ^{84,98-100}. Non rara è l'orticaria, che è spesso accompagnata da angioedema, soprattutto nei pazienti sensibilizzati anche all'acido acetilsalicilico ³; peculiare, inoltre, è la necrosi asettica in sede di iniezione intramuscolare con fenilbutazone ⁴⁷. Negli ultimi anni, infine, sono stati segnalati numerosi casi di fotodermatite da azopropazone, composto chimicamente correlato con i butazoni e ritenuto il maggiore responsabile di fotosensibilità da FANS ¹⁰¹; il prodotto non è in vendita in Italia.

Tra gli effetti secondari extracutanei da pirazolonici, e da fenilbutazone e ossifenbutazone in particolare, meritano di essere citati per la loro frequenza i disturbi gastrici (epigastralgie, eruttazioni acide, dispepsia; talora, vomito, nausea, ematemesi, melena) ⁸⁷ e per la loro rilevanza clinica le reazioni avverse a carico del sistema emopoietico, estrinsecantesi come anemia aplastica ^{102,103}, leucopenia o agranulocitosi ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, trombocitopenia ^{104,107}, a volte fatali. Meno comuni sono gli effetti indesiderati sul sistema nervoso centrale (vertigine, insonnia), così come la ritenzione di sodio e di acqua con conseguente aumento del volume plasmatico e possibile comparsa o aggravamento di insufficienza cardiaca; rara è l'insorgenza di un danno epatico.

Anilini

Il paracetamolo o N-acetil-*p*-aminofenolo è uno dei FANS più utilizzati nel mondo e meglio tollerati; solo raramente, infatti, è stato ritenuto indurre orticaria, eruzioni maculopapulose, eritema fisso ^{100,108-111} e necrolisi epidermica tossica ⁹⁷.

Arilacetici

Anche gli arilacetici (diclofenac, fentiazac) non causano effetti indesiderati degni di nota ¹¹² e quelli cutanei in particolare sono irrilevanti ¹¹³. In un'ampia casistica esaminata da Wilkins ¹¹⁴, infatti, solo lo 0,4% dei pazienti trattati con diclofenac aveva accusato prurito o presentato un rash cutaneo. Sono stati comunque segnalati un caso di «trisympôme de Gougerot» ¹¹⁵, uno di sindrome di Stevens-Johnson ¹¹⁶ e rari casi di anemia aplastica ¹¹⁷, sindrome nefrosica, epatite, ulcera gastrica e/o duodenale.

Arilantranilici

Di questi farmaci, quello che più frequentemente provoca eruzioni cutanee è il meclofenamato di sodio ^{118,119}. Nei 2/3 circa dei soggetti trattati si osservano eruzioni esantematiche intensamente pruriginose, vasculiti purpuriche ed eruzioni petecchiali ¹²⁰, ma sono stati descritti anche casi di eritema polimorfo, eruzioni vescico-bollose, eritema fisso, fotodermatite ¹¹⁹⁻¹²⁰.

Le reazioni avverse agli altri FANS arilantranilici sono invece rare e solo l'eritema fisso da acido mefenamico ¹²¹⁻¹²³, l'orticaria ¹²⁴ e la necrolisi epidermica tossica ⁹⁷ da glafenina sembrano avere una qualche rilevanza.

Piuttosto comuni, al contrario, sono gli effetti secondari extracutanei e tra questi soprattutto quelli gastro-intestinali: nel 12-15% dei pazienti trattati con acido mefenamico, infatti, si realizza diarrea grave ^{87,88} e nel 30% circa steatorrea ^{125,126}, che impongono una brusca interruzione della somministrazione del farmaco. Possibili sono anche il sanguinamen-

to gastro-enterico, l'anemia emolitica con test di Coombs diretto per lo più positivo ^{127,128}, la trombocitopenia ¹²⁹ e, nei soggetti anziani, l'insufficienza renale ^{87,88}.

Arilpropionici

Gli arilpropionici costituiscono un gruppo eterogeneo di FANS, ben noti ai dermatologi per l'elevata incidenza di effetti secondari, causati soprattutto da alcuni composti che sono stati ritirati dal commercio, quali l'alclofenac, il fenclofenac e il benoxaprofene. Quest'ultimo, in particolare, causava reazioni avverse cutanee in oltre il 60% dei pazienti trattati ⁶⁰ che per lo più presentavano fotosensibilità e foto-onicolisi ^{59,60,64,67,120}, ma anche cisti subepidermiche (milia) ^{60,64,130}, ipertricosi ^{59,60}, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica ^{59,60,120,131,132}; non rari, il prurito e l'orticaria ^{133,134}.

Le fotoreazioni possono essere indotte anche dagli altri FANS arilpropionici e soprattutto dall'acido tiaprofenico ¹³⁵⁻¹³⁸ e dal carprofene ¹³⁹⁻¹⁴¹. Quest'ultimo, comunque, può essere responsabile di altri effetti secondari, quali prurito, eritema e, più raramente, orticaria ¹³⁹.

Piuttosto frequenti sono anche le reazioni cutanee da fenbufene, la cui somministrazione può causare prurito e rash maculopapulosi ¹⁴², ma anche necrolisi epidermica tossica ⁹⁷ ed eritema polimorfo ¹⁴³.

Il ketoprofene, l'ibuprofene e il naprossene, FANS largamente utilizzati nella pratica medica, non provocano invece rilevanti effetti indesiderati cutanei. Quelli più comuni sono il prurito, con o senza rash ^{5,7,139,144}, e la sindrome orticaria/angioedema ^{5,120}. L'ibuprofene, però, è stato ritenuto responsabile della sintomatologia osservata in alcuni casi di vasculite leucocitoclasica, eritema fisso, eritema polimorfo ⁷, sindrome di Stevens-Johnson ¹⁴⁵ e, a volte, delle eruzioni maculopapulose che si possono osservare nei pazienti con LES ^{146,147}. Il naprossene, incriminato in un soggetto con lichen planus ⁴³ e in pochi casi di necrolisi epidermica tossica ³¹, può indurre invece pseudoporfiria ⁴⁸⁻⁵².

Il flurbiprofene e il fenoprofene, infine, non sembrano creare problemi dermatologici consistenti e solo del secondo sono segnalate in letteratura sporadiche reazioni avverse cutanee, quali prurito, orticaria, eruzioni vescicobollose ¹²⁰, necrolisi epidermica tossica ¹⁴⁸.

La tollerabilità sistemica degli arilpropionici oggi prescrivibili è relativamente buona e tutti sembrano avere tossicità gastro-enterica minore di quella dell'acido acetilsalicilico e dell'indometacina ¹⁴⁹⁻¹⁵³. Rispetto agli altri FANS, più frequenti sono invece gli effetti collaterali sul sistema nervoso centrale (cefalea, vertigine, sonnolenza, sensazione di «testa vuota») in corso di terapia prolungata con naprossene o ibuprofene ^{87,88,154} e quelli renali (nefrosi lipoidea, nefrite interstiziale) durante la somministrazione di fenoprofene ¹⁵⁵.

L'impiego degli arilpropionici può causare anche effetti dannosi sulla matrice emopoietica, ma nel complesso i casi di agranulocitosi, trombocitopenia, anemia emolitica o aplastica, per lo più indotti da ibuprofene ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸, fenoprofene ¹⁵⁹⁻¹⁶¹ e naprossene ^{162,163}, sono rari. L'ibuprofene, infine, è stato riferito indurre, soprattutto in pazienti con lupus eritematoso sistemico ^{164,165} o con malattia mista del connettivo ¹⁶⁶, reazioni febbrili associate a dolore addominale, nausea, vomito, aumento degli enzimi epatici e, a volte, cefalea, rash cutaneo, artralgie e mialgie. La sintomatologia in genere regredisce rapidamente con il trattamento steroideo.

Indolici

Gli effetti indesiderati cutanei da indolici sono divenuti meno comuni da quando è stato proibito l'uso dello zomepirac nel 1983 e ridimensionato quello del sulindac.

In uno studio a lungo termine condotto su 405 pazienti che avevano assunto zomepirac, Honig ¹⁶⁷ ha registrato eruzioni cutanee nel 6,4% dei soggetti: la manifestazione clinica più comune era la sindrome orticaria/angioedema, ma non rara è risultata l'anafilassi. Sono stati segnalati anche alcuni casi di necrolisi epidermica tossica, eritema polimorfo ed eruzioni esantematiche ¹²⁰.

Il sulindac causa invece una gran varietà di reazioni avverse cutanee, alcune delle quali gravi, che spesso richiedono l'ospedalizzazione¹²⁰. Tra queste meritano di essere ricordate l'eritrodermia, la malattia da siero, ma soprattutto la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica^{31,168-170}. Le eruzioni morbilliformi, comunque, rappresentano il quadro clinico più comune, sovente associato a epatite tossica^{171,172}; l'eritema fisso non è raro¹⁷³⁻¹⁷⁵.

Gli effetti collaterali cutanei da indometacina, e in particolare quelli allergici, non sono frequenti^{3,5,120,176}, anche se sono stati documentati casi di eruzione morbilliforme, orticaria, angioedema, prurito^{3,5}. La stomatite è invece rara⁵; la porpora trombocitopenica^{3,5}, quella vasculitica¹⁷⁷ e la necrolisi epidermica tossica^{31,97,178} sono poco comuni.

La tolmetina, infine, non sembrerebbe essere causa rilevante di effetti indesiderati cutanei, come risulta anche dai dati forniti da Stern e Bigby¹²⁰ nel 1984. Questi Autori, che hanno rielaborato la casistica raccolta mediante un sistema di segnalazione spontanea (Adverse Drug Reaction Reporting System) adottato dall'American Academy of Dermatology, hanno riportato solo quattro casi di reazioni avverse al farmaco (orticaria, porpora, necrolisi epidermica tossica, eruzione maculosa).

La somministrazione di indolici, che rappresenta ancora il trattamento di scelta per l'attacco acuto dell'artrite gottosa, non è esente da effetti collaterali extracutanei, soprattutto nei soggetti che assumono indometacina. Ormai ben documentata è l'elevata incidenza di epigastralgie e di cefalea frontale, spesso accusate dai pazienti già nelle prime settimane di somministrazione del farmaco^{176,179,180}. Non sono comunque rare altre manifestazioni di tipo neurologico, quali vertigine e sensazione di instabilità, che possono essere pericolose per chi debba guidare un'automobile¹⁷⁶; possibili sono pure sonnolenza, confusione ideativa, depressione, allucinazioni, sincope¹⁸¹.

Non mancano inoltre segnalazioni di riduzione temporanea della funzione escretoria del rene, caratterizzata da aumento dell'azotemia,

della creatininemia e della potassiemia¹⁸²; di epatite tossica^{88,183}, più comune nei soggetti di età avanzata; di diarrea^{184,185} e di enterite ulcerosa¹⁸⁶; di discrasie ematiche (anemia aplastica, trombocitopenia) a prognosi a volte infausta^{93,187,188}; di *pseudotumor cerebri* in pazienti con sindrome di Bartter¹⁸⁹. Contrastanti invece sono le opinioni sulle reazioni avverse cardio-vascolari, ma per lo più si ritiene che l'indometacina non causa né aggrava l'angina e non riduce l'efficacia della nitroglicerina^{190,191}.

Tra gli indolici, molto utilizzati sono il sulindac e la tolmetina, meglio tollerati dell'indometacina e dell'acido acetilsalicilico, provocando meno frequentemente effetti collaterali a carico dello stomaco e del sistema nervoso centrale^{7,87,88}. Costipazione, astenia e sensazione di bocca secca sono comunque comuni durante la somministrazione di sulindac¹⁹² che, oltre alla sopramenzionata epatite tossica spesso associata a rash morbilliforme^{171,172,193}, può causare pancreatite¹⁹³⁻¹⁹⁶. Entrambi i farmaci sono stati inoltre incriminati in alcuni casi di reazioni anafilattoidi¹⁹⁷⁻²⁰⁰, di discrasie ematiche²⁰¹⁻²⁰⁴ e di meningite asettica, in pazienti con LES^{205,206}.

Oxicam

Questi antinfiammatori possono indurre reazioni avverse cutanee, ma la loro incidenza sembra essere elevata solo nei pazienti trattati con isoxicam²⁰⁷, responsabile tra l'altro di numerosi casi di necrolisi epidermica tossica^{96,97,208,209} per i quali il farmaco è stato ritirato dal commercio nel 1986.

Le eruzioni cutanee da piroxicam sono invece rare, essendo state riscontrate solo nello 0,8% di oltre centomila soggetti che assumevano questo farmaco²¹⁰. Tra i suoi effetti indesiderati più comuni, Pitts²¹¹ segnala il prurito, riferito dallo 0,9% dei soggetti, e i rash cutanei, osservati nel 2,4% dei casi. Questi ultimi, generalmente vescico-bollosi, possono essere anche maculo-papulosi e lichenoidi, si accompagnano a prurito e/o cociore, sono per lo più localizzati sulle sedi foto-esposte, esordiscono rapidamente già dopo i primi 3-4 gior-

ni di assunzione del farmaco ^{120,212-216} e, a volte, si associano ad un'eruzione disidrosiforme delle mani ^{214,217}. Sono stati segnalati, comunque, alcuni casi di porpora di Henoch-Schönlein ^{218,219}, di eritema polimorfo ^{120,215,220}, sindrome di Stevens-Johnson ^{120,221}, necrolisi epidermica tossica ^{31,97}, pemfigo volgare ⁵⁸, pemfigo seborroico ⁵⁷, orticaria ²²² e alopecia ^{120,215}.

I dati della letteratura sulle reazioni cutanee causate dagli altri oxicam (cinnoxicam, tenoxicam) sono ancora scarsi, verosimilmente anche in rapporto all'uso clinico piuttosto limitato degli stessi. Effetti collaterali, quali eruzioni esantematiche e orticaria, sono stati però riscontrati nell'1-2% dei pazienti trattati con tenoxicam ²²³.

Tra gli effetti secondari extracutanei meritano di essere sottolineati, per la loro elevata incidenza, quelli gastro-duodenali, indotti soprattutto dal piroxicam, specie quando questo farmaco è associato all'acido acetilsalicilico. Sono state infatti riportate lesioni ulcerative nel 16-33% dei casi ^{219,224,225}.

Altri FANS

Al momento è difficile trarre conclusioni sulla tollerabilità all'imidazato, alla nimesulide e agli altri FANS riportati nella tabella I (benzidamina, diacereina, difenpiramide, etodolac, orgoteina), soprattutto perchè l'impiego terapeutico di alcuni di questi è ancora poco diffuso. L'etodolac, la nimesulide, l'imidazato e la benzidamina, in particolare, non sembrano causare reazioni avverse cutanee degne di nota, anche se sono stati segnalati alcuni casi di fotodermatite vescicolare allergica da benzidamina ^{226,227} e rash cutanei nel 3% di 1379 pazienti che assumevano etodolac ²²⁸.

Reattività crociata tra FANS

Un problema ancora molto dibattuto è quello relativo alla reattività crociata tra FANS, sollevato nel 1967 da Vanselow e Smith ²²⁹

che segnarono i primi casi di cross-reazioni tra ASA e indometacina. Da allora sono comparse in letteratura numerose altre pubblicazioni che hanno focalizzato l'attenzione non solo sulla possibile allergia crociata tra ASA e FANS, ma anche su quella tra composti pirazolonici o tra sostanze arilpropioniche.

Attualmente è opinione diffusa che le cross-reazioni tra l'acido acetilsalicilico e alcune classi di FANS inibenti la ciclo-ossigenasi (indolici, arilantranilici, arilpropionici) siano molto comuni, anche se la maggior parte degli effetti indesiderati non sarebbe di origine immunitaria, in quanto dose-dipendente. Si ritiene inoltre che l'incidenza delle reazioni cutanee sia direttamente proporzionale al grado di lipofilia dei FANS ²³⁰ che può condizionare, almeno in parte, la biodisponibilità degli antinfiammatori (tabelle VI e VII). Quelli più liposolubili, infatti, si disperderebbero più facilmente nella cute e provocherebbero effetti secondari più persistenti, anche in rapporto all'emivita più prolungata di questi composti ²³¹. Tutto ciò consentirebbe di spiegare, ad esempio, la minore incidenza di reazioni cutanee all'indometacina e all'acido mefenamico, sostanze meno liposolubili dei loro analoghi chimici sulindac e meclofenamato.

Tabella VI - Velocità di assorbimento dei FANS più utilizzati in Italia.

	< 2 h	2-4 h	> 4 h
Feprazone	acido acetilsalicilico	salicilato di lisina	
Metamizolo	fenilbutazone	cinnoxicam	
Paracetamolo	acido mefenamico	orgoteina	
Diclofenac	fenbufene		
Meclofenamato di sodio	nabumetone		
Acido tiaprofenico	naprossene		
Fenoprofene	indometacina		
Flunoxaprofene	sulindac		
Flurbiprofene	piroxicam		
Ibuproxam	benzidamina		
Ketoprofene			
Ketorolac			
Imidazato			
Tolmetina			
Tenoxicam			
Nimesulide			
Diacereina			

Tabella VII - Emivita plasmatica dei FANS più utilizzati in Italia.

Breve (<5 h)	Media (5-10 h)	Lunga (>10 h)
Acido acetilsalicilico	feprazone	salicilato di lisina*
Salicilato di lisina	metamizolo	diflunisal
Paracetamolo	flunoxaprofene	fenilbutazone
Diclofenac	ketorolac	fenbufene
Acido mefenamico	etodolac	nabumetone
Meclofenamato di sodio		naprossene
Acido tiaprofenico		sulindac
Fenoprofene		cinnoxicam
Flurbiprofene		piroxicam
Ibuprofene		tenoxicam
Ibuproxam		diacerein
Ketoprofene		
Imidazato		
Indometacina		
Tolmetina		
Nimesulide		
Benzidamina		

* ad alte dosi.

Le reazioni crociate tra l'acido acetilsalicilico e i FANS che non inibiscono la ciclo-ossigenasi (benoxaprofene, lonapalene) o tra ASA e paracetamolo, propossifene, salicilato di sodio sono invece considerate sporadiche od occasionali^{6,232,233}. Queste sostanze, pertanto, possono essere consigliate ai soggetti che hanno presentato effetti collaterali durante la somministrazione di antinfiammatori che bloccano la ciclo-ossigenasi.

Nonostante ciò, è prevalente l'opinione che «l'intolleranza a un FANS in linea di massima controindica l'uso di tutti gli altri»²³⁴. Secondo noi, però, la sensibilizzazione crociata tra FANS utilizzabili per via sistemica non è molto comune ed è solo in parte legata al meccanismo di azione degli antinfiammatori. In 50 pazienti con pregresse reazioni avverse da FANS (tabella VIII), infatti, il test di tolleranza orale, eseguito con due o più dei farmaci previsti nella nostra serie standard (tabella IX), ha causato effetti indesiderati solo 8 volte e per lo più nei confronti di sostanze a struttura chimica diversa da quella del preparato in causa. La sintomatologia cutanea, in particolare, è recidivata (tabella X) in 4 dei 22 pazienti che riferivano pregresse eruzioni da acido acetilsalicilico (in 2 dopo ketoprofene e in uno, rispettivamente, dopo paracetamolo e dopo propifenazone) e in 3 dei 9 soggetti sensibilizzati al propifenazone (rispet-

tivamente, dopo metamizolo, dopo nimesulide e dopo piroxicam e tenoxicam).

Un cenno infine alla cosiddetta pseudo-cross-reattività tra acido acetilsalicilico e tartrazina, evidenziata da Samter e Beers⁸¹ nel 1967 e poi confermata da altri²³⁵⁻²³⁷ nel 20-30% dei pazienti con orticaria cronica. In effetti non si tratta di vere reazioni crociate in quanto la tartrazina, colorante pirazolonico presente in numerosi prodotti farmaceutici e alimentari, e il suo principale metabolita, l'acido sulfanilico²³⁸, non sono in grado di inibire gli enzimi implicati nella degradazione dell'acido arachidonico.

Tabella VIII - Farmaci in causa in 50 casi di reazioni cutanee da FANS.

Farmaci	No. casi
Salicilici	
acido acetilsalicilico	22
	22
Pirazolonici	
aminofenazone	19
feprazone	2
metamizolo	3
propifenazone	5
	9
Arilacetici	
diclofenac	4
	4
Arilantranilici	
meclofenamato di sodio	1
	1
Arilpropionici	
acido tiaprofenico	4
ketoprofene	1
	3

Tabella IX - Serie standard di FANS utilizzati per il test di tolleranza orale.

Paracetamolo	ketoprofene
Glafeina*	metamizolo
Nimesulide	indometacina
Imidazato	tolmetina
Etodolac	piroxicam
Acido acetilsalicilico	diclofenac

* recentemente sostituita con acido meclofenamico.

Le reazioni crociate tra pirazolonici sono invece di natura allergica, ma riteniamo che sia utile ricordare che ben documentate sono solo quelle tra ossifenbutazone e fenilbutazone, cioè tra derivati del gruppo pirazolidinico al quale appartengono anche il seprazone e il fenilprenazone²³⁹. Questi composti, però, non sembrano cross-reagire con i derivati del pirazolone (fenazone, aminofenazone, propifenazone, dipirone, metamizolo)²⁴⁰, anche se il dato meriterebbe di essere verificato su casistica più ampia.

Recentemente Correia e Barros²⁴¹ hanno riferito sulle possibili reazioni crociate tra FANS arilpropionici, ma dobbiamo sottolineare che la maggior parte di quelle riportate in letteratura sono state riscontrate in pazienti che avevano presentato una dermatite allergica da contatto dopo uso di topici conte-

nenti acido tiaprofenico²⁴², ketoprofene²⁴³, ibuprofene^{244,245} o ibuproxam²⁴⁶.

Desideriamo ricordare infine la elevata incidenza di patch test positivi a piroxicam, thimerosal in soggetti con fotodermatite o piroxicam^{214,247,248}, in pazienti con dermatite allergica da contatto per uso locale o sistemico del FANS sopracitato²⁴⁸ e in molti sensibilizzati al thimerosal che non avevano mai assunto questo antinfiammatorio²⁴⁹. La sensibilizzazione crociata tra piroxicam e thimerosal è verosimilmente dovuta all'acido tirosalicylico²⁴⁸⁻²⁵⁰; nei soggetti allergici alla componente mercuriale del thimerosal ma non a quella tiosalicylica, infatti, le fotoreazioni da piroxicam sarebbero molto rare²⁴⁹.

Patogenesi delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da FANS hanno patogenesi varia e spesso non nota ma, al pari di quelle causate dagli altri farmaci utilizzati per via sistemica, possono essere di tipo A o di tipo B^{251,252}. Le prime, prevedibili e dose dipendenti, sono correlate con il meccanismo d'azione del farmaco e pertanto possono essere dovute a sovradosaggio intenzionale, a sovradosaggio accidentale da anomala metabolizzazione o escrezione del prodotto, a effetti

Tabella X - Risultati del test di tolleranza orale in 50 soggetti con pregresse reazioni cutanee da FANS.

Farmaci sostitutivi	Farmaci in causa				
	ASA	Pirazolonici	Diclofenac	Meclofenamato Na	Arilpropionici
Acido acetilsalicilico		0/7	0/1	0/1	0/1
Metamizolo	0/3	1/5	0/1	0/1	0/1
Propifenazone	1/2				
Paracetamolo	1/15	0/16	0/3		0/3
Diclofenac	0/2	0/1			
Glafeina	0/5	0/8			
Ibuprofene	0/1			0/1	
Ketoprofene	2/5	0/4		0/1	
Ketorolac	0/1				
Naprossene	0/1		0/1		0/1
Imidazato	0/5	0/2	0/1		0/1
Indometacina	0/2	0/1	0/2	0/1	0/2
Tolmetina	0/5	0/1			
Piroxicam	0/1	1/5			
Tenoxicam		1/1			
Nimesulide	0/3	1/3	0/2	0/1	0/2
Etodolac	0/7	0/5	0/1		0/1

collaterali o secondari collegati all'azione farmacologica principale, a interazioni farmacologiche di natura farmacocinetica o farmacodinamica.

Tra le interazioni farmacocinetiche, quelle da spiazzamento sono frequentemente indotte dai FANS, composti a basso peso molecolare che hanno elevata capacità di legarsi alle albumine plasmatiche e/o tissutali. In ragione di ciò, i FANS esercitano azione competitiva, per lo più transitoria e in genere clinicamente poco rilevante, nei confronti di altri farmaci che possono essere spiazzati dai siti di legame delle proteine, soprattutto quando hanno un basso range di concentrazione plasmatica terapeutica. Pertanto, se viene somministrato un FANS ad un paziente che già assume altri medicinali, si può verificare un aumento della frazione libera di questi, cioè della frazione farmacologicamente attiva in quanto non legata alle proteine; ne consegue un potenziamento dei loro effetti biologici.

Esempi ormai classici di questo processo sono l'incremento dell'azione ipoglicemizzante degli antidiabetici orali quando si associa la somministrazione di salicilici (acido acetilsalicilico ²⁵³), pirazolonici (fenilbutazone ²⁵⁴), aril-antranilici (acido mefenamico, acido niflumatico ²⁵⁵); la più frequente insorgenza di ecchi-

mosi e di emorragie nei soggetti trattati per via orale con anticoagulanti e FANS ^{256,257}; il potenziamento degli effetti terapeutici e, a volte, di quelli tossici della fenitoina nei pazienti che assumono contemporaneamente azopropazone ²⁵⁸.

Tra le possibili interazioni farmacologiche da spiazzamento ricorderemo anche quelle tra i sali di litio e il diclofenac ²⁵⁹, l'indometacina ²⁶⁰ o l'ibuprofene ²⁶⁰, quelle tra il methotrexate, la 6-mercaptopurina o le sulfonamidi e i salicilici ²⁶¹, quelle tra i cortisonici e l'indometacina ²⁶¹ e, non ultime, quelle tra FANS di classi diverse (salicilici, indometacina, naprossene, fenoprofene, tenoxicam) ²⁶².

I FANS, comunque, possono essere coinvolti anche in altri tipi di interazioni farmacocinetiche che modificano l'assorbimento, la metabolizzazione e/o l'eliminazione dei farmaci, così come in interazioni farmacodinamiche, non sempre dannose per i pazienti. I principali effetti biologici che ne derivano sono riportati nella tabella XI.

Le reazioni di tipo B, meno frequenti ma più pericolose di quelle di tipo A in quanto non prevedibili né dose-dipendenti, possono essere dovute a intolleranza o essere idiosincrasiche, allergiche o pseudo-allergiche ²³⁴.

Le reazioni cutanee da FANS sono per lo più di natura pseudo-allergica e sono da rife-

Tabella XI - Effetti biologici delle più comuni interazioni farmacologiche tra FANS e altri medicinali.

FANS	Effetti biologici	Altri farmaci
<i>Interazioni farmacocinetiche</i>		
Acido acetilsalicilico	inibizione del metabolismo epatico della	fenitoina
Acido acetilsalicilico, ibuprofen, indometacina		
Salicilici	diminuzione della clearance plasmatica della loro diminuita escrezione renale se associati a	digitale
Salicilici		
Fenilbutazone	diminuito effetto uricosurico di	sulfonpirazone
Fenilbutazone		
Diclofenac, indometacina	induzione del metabolismo epatico del	probenecid, sulfonpirazone
Indometacina, naprossene		
Indometacina	inibizione del metabolismo epatico del	warfarin (polimero R)
Indometacina		
Indometacina	diminuita escrezione renale dei loro diminuito assorbimento gastrico se associati a	sali di litio
Indometacina		
Indometacina	sua diminuita escrezione renale se associata a	antiacidi
Indometacina		
Indometacina	insufficienza renale acuta se associata a	probenecid
Indometacina		
Indometacina	ridotto effetto antipertensivo dei	triamterene
Indometacina		
Indometacina, flurbiprofene	ridotto effetto diuretico della	β-bloccanti
Indometacina		
Indometacina	ipertensione se associata a	furosemide
Indometacina		
Indometacina	ridotto effetto antipertensivo di	fenilpropanolamina
Indometacina		
Indometacina	ridotto effetto antipertensivo di	captopril, idralazina, furosemide, diuretici tiazidici
Indometacina		

rire a liberazione diretta dei mediatori dai mastociti e dai basofili, ad attivazione del sistema complementare o, soprattutto, a blocco degli enzimi che intervengono nella metabolizzazione dell'acido arachidonico.

La inibizione della ciclo-ossigenasi, in particolare, determina uno spostamento dell'acido arachidonico dalla via ciclo-ossigenasica a quella lipo-ossigenasica (figura 1), a cui segue un'eccessiva produzione di leucotrieni ad azione vasodilatatrice e chemiotattica per i neutrofili ^{6,232,263}. Il concomitante arresto della sintesi delle prostaglandine provoca inoltre riduzione dell'AMP-ciclico e, di conseguenza, liberazione dei mediatori dai basofili ⁸².

È stato pure prospettato che gli effetti indesiderati cutanei da FANS, almeno in alcuni casi, possano essere riconducibili ad attivazione della via classica e/o alterna del complemento, con formazione dell'anafilotossina C3a che causa degranulazione dei mastociti ⁶.

Nel 5% circa dei soggetti con reazioni cutanee da acido acetilsalicilico e nella gran maggioranza di quelli con effetti indesiderati da pirazolonici (fenilbutazone escluso) è possibile però documentare anche una patogenesi di natura reaginica ³⁷. Si ritiene comunque che nelle reazioni allergiche da ASA le IgE non siano rivolte solo verso la sostanza, ma soprattutto verso alcuni contaminanti quali l'anidride acetilsalicilica, l'acido acetilsalicilico, talvolta presenti come impurità nei preparati commerciali ^{264,265}.

Alcune nostre recenti indagini, intraprese per verificare eventuali variazioni quantitative delle IgE sieriche totali e degli immunocomplessi circolanti durante il decorso delle eruzioni cutanee indotte da FANS a struttura chimica varia o prima e dopo il test di scatenamento orale, hanno documentato un modesto aumento delle IgE in 9 dei 34 pazienti esaminati (tabella XII). Due di questi avevano assunto acido acetilsalicilico, 4 pirazolonici, 2 ketoprofene e uno diclofenac.

In un quarto circa dei nostri pazienti (tabella XIII), inoltre, il dosaggio immunoenzimatico del C1q ²⁶⁶ ha documentato un transitorio e lieve incremento degli immunocomplessi circolanti, che è risultato indipendente dalla morfologia delle reazioni cutanee e dal tipo di farmaco in causa.

Tabella XII - Incremento delle IgE sieriche totali in 34 pazienti con reazioni cutanee da FANS.

Manifestazioni cliniche	Farmaci in causa		
	ASA	Pirazolonici	Altri FANS
Orticaria/angioedema	2/9	3/11	2/7
Eritema fisso	0/1	0/1	
Eruzione polimorfosimile			1/3
S. di Stevens-Johnson		1/1	
Prurito localizzato			0/1
	2/10	4*/13	3°/11

* propifenazone (2), feprazone (1), metamizolo (1)

° ketoprofene (2), diclofenac (1)

Tabella XIII - Relazioni tra incremento del titolo degli immunocomplessi circolanti, manifestazioni cliniche e farmaci in causa.

Manifestazioni cliniche	Farmaci in causa		
	ASA	Pirazolonici	Altri FANS
Orticaria/angioedema	2/9	2/11	1/7
Eritema fisso	0/1	1/1	
Eruzione polimorfosimile			1/3
S. di Stevens-Johnson		1/1	
Prurito localizzato			0/1
	2/10	4*/13	2°/11

* propifenazone (2), feprazone (1), metamizolo (1)

° ketoprofene (2)

Negli ultimi anni sono stati pure indagati i meccanismi patogenetici delle fotodermatiti indotte da alcuni FANS, ma le opinioni sull'argomento sono spesso contrastanti, forse in relazione anche alla inadeguatezza dei modelli sperimentali attualmente disponibili. Ciò nonostante si ritiene che la fotosensibilità al benoxaprofene e ad altri arilpropionici (naprossene, nabumetone) sia di natura fototossica, come risulta documentato da alcuni dati clinici, istologici e sperimentali, sia *in vivo* che *in vitro*. La rapida insorgenza delle lesioni dopo fotoesposizione ^{60,133}, la degranulazione dei mastociti ²⁶⁷, la reazione fototossica immediata dopo esposizione a UVA sia in volonta-

ri^{134,268,269} che in animali di laboratorio²⁷⁰, la fotoemolisi e l'inibizione della crescita del *Bacillus subtilis*^{134,271} sembrano confermare questa ipotesi.

È opinione diffusa, inoltre, che le reazioni fototossiche da arilpropionici siano dovute a degranulazione dei mastociti, sperimentalmente osservata a livello del peritoneo di ratti trattati con benoxaprofene e irradiati con UV²⁷². La degranulazione mastocitaria, del resto, è indirettamente confermata dall'aumento dell'istaminemia riscontrato in soggetti che avevano assunto benoxaprofene e manifestato orticaria dopo esposizione a UVA²⁷³.

I risultati degli studi clinico-sperimentali sulla più volte segnalata fotosensibilità al carprofene¹³⁹ e all'acido tiaprofenico^{136-138,274} sono invece discordanti e non consentono di trarre conclusioni sui meccanismi fototossici o fotoallergici implicati.

Le fotodermatiti da piroxicam, invece, sembrano di natura fotoallergica, anche se la rapida comparsa delle manifestazioni cliniche dopo pochi giorni dall'inizio della terapia, il loro aspetto morfologico solo occasionalmente vescicolare e i risultati di alcune ricerche sperimentali²¹⁵ contrastano con questa ipotesi. L'aspetto istologico eczematoso delle lesioni²¹³, i fotopatch test spesso positivi²¹⁴ e la non fototossicità da UVA in volontari o in animali da esperimento^{213,269,275} sono però indicativi di fotoallergia che, secondo Kochevar e Coll.²⁷⁵, sarebbe sostenuta da un metabolita del piroxicam, che probabilmente si coniuga con la L-cisteina²⁴⁹. La presenza di questo nuovo composto chimico, a struttura simile a quella dell'acido tiosalicilico, potrebbe giustificare non solo le sopraricordate reazioni crociate tra piroxicam e thimerosal, ma anche la frequente breve durata del periodo di latenza delle fotodermatiti indotte dal piroxicam nei soggetti sensibilizzati al thimerosal. L'allergia a questo conservante è infatti molto comune, anche se spesso non rilevante da un punto di vista clinico²⁷⁶.

Diagnosi

Nelle reazioni cutanee da farmaci, e in quelle da FANS in particolare, la diagnosi si ba-

sa sull'obiettività clinica e soprattutto sui dati anamnestici, che pertanto dovranno essere raccolti e rielaborati con molta accuratezza. Le metodiche diagnostiche *in vivo* e *in vitro* attualmente disponibili, infatti, non sono specifiche e il test di scatenamento orale non è sempre esente da rischi²⁷⁷. Le capacità cliniche del medico e le sue conoscenze sulle caratteristiche chimico-biologiche dei medicinali, comunque, consentiranno di prospettare non solo l'etiologia ma anche, in molti casi, la patogenesi allergica o pseudo-allergica delle lesioni cutanee. Gli effetti indesiderati pseudo-allergici infatti, pur non avendo morfologia clinica e strutturale diversa da quelli allergici, sono dose-dipendenti, non necessitano di un periodo di induzione, non hanno una latenza ridotta quando viene risomministrato il farmaco sospetto, non recidivano dopo assunzione di composti a struttura chimica simile¹. Nei pazienti con orticaria allergica da pirazolonici, in particolare, la coesistenza di asma è rara, l'intradermoreazione con metamizolo è quasi sempre positiva, il test dose con ASA è per lo più negativo, l'intolleranza agli altri FANS non è comune (tabella XIV).

Tabella XIV - Patogenesi dell'orticaria da pirazolonici.

	Allergica	Pseudo-allergica
Asma	rara	frequente
Eosinofilia	assente	frequente
Test intradermico con metamizolo	positivo	negativo
Test dose con ASA	negativo	positivo
Intolleranza ai FANS	assente	presente

I test cutanei con i FANS (patch, fotopatch e prick test, test intradermico), anche quando correttamente eseguiti (tabella XV), non forniscono in genere risultati affidabili, salvo forse nei soggetti con reazioni anafilattiche e in alcuni di quelli con orticaria²⁷⁸. Questi test, infatti, sono risultati positivi solo in un quinto circa dei 65 pazienti da noi selezionati (tabella XVI), nei quali la rilevanza etiologica dei FANS era stata documentata dal test di scatenamento orale positivo o dal dato anam-

Tabella XV - Concentrazioni e veicoli consigliati per l'esecuzione dei test cutanei con FANS.

FANS	Test		
	patch	prick	intradermico
	(in vaselina) %	(soluzione idro-glicerica) %	(soluzione fisiologica) %
Salicilici			
acido acetilsalicilico	10	1 (°)	0,1
Pirazolonici			
aminofenazone	10	10 (°°)	1
fenilbutazone	10	2,5 (*)	
metamizolo sodico	10	10	1
Anilini			
paracetamolo	10	10 (**)	1
Anilacetici			
diclofenac	10	2,5 (*)	
Anilantranilici			
glafenina	10	10	1
Anilpropionici			
ibuprofene	10	10 (*)	
ketoprofene	10	10 (*)	
naprossene	10	5 (*)	
Indolici			
indometacina	5	1 (*)	
tolmetina	10	10	1
Oxicam			
piroxicam	10	2 (+)	
Sulfonanilidi			
nimesulide	10		
Altri			
benzidamina	10	10	1

(°) soluzione acquosa; (*) etanolo; (+) diossano; (°°) soluzione idro-alcolica; (**) soluzione fisiologica.

Tabella XVI - Risultati dei test cutanei in 65 pazienti con documentata reazione cutanea da FANS.

FANS	Casi (No.)	Test		
		patch	prick	intradermico
Pirazolonici	29	1	1	7
Salicilici	17	1	—	1
Ketoprofene	7	2	—	NE
Diclofenac	6	—	—	NE
Altri	6	1	—	NE

NE=non eseguibile.

nestico di recidiva della sintomatologia dopo riassunzione fortuita del medicamento in causa o di sostanze immunochimicamente correlate. Il numero maggiore di positività, tra l'altro, è stato riscontrato ai pirazolonici e al metamizolo in particolare, verosimilmente perché

molte delle sostanze antinfiammatorie non sono saggiabili con questa metodica, in quanto solubili solo in veicoli irritanti per la cute.

I test cutanei, inoltre, non sono sempre esenti da rischi, soprattutto nei pazienti con asma bronchiale nei quali il prick test e/o il test intradermico, anche quando negativi, possono scatenare crisi broncospastiche. In alcuni casi, infine, sono state segnalate reazioni anafilattiche^{279,280} e orticaria da contatto²⁸¹ dopo patch test con derivati pirazolonici.

Il test di scatenamento orale con FANS, nonostante l'opinione predominante che ne sconsiglia l'esecuzione, può essere somministrato a numerosi pazienti ma in ospedale, da dermatologi o allergologi esperti, dopo la remissione della sintomatologia e con dosaggi opportunamente scelti di volta in volta. Sarà in genere opportuno iniziarlo con 1/50-1/10 della singola dose terapeutica che verrà poi progressivamente aumentata fino a raggiungere, in due giorni e secondo lo schema riportato nella tabella XVII, la singola dose massima. Nei pazienti con anamnesi indicativa di pregressa reazione avversa da salicilici, comunque, preferiamo eseguire prima un test di scatenamento orale con tartrazina (mg 5 e 10) e, se negativo, quello con acido acetilsalicilico.

Tabella XVII - Dosi di ASA o di altri FANS da utilizzare durante il test di scatenamento orale.

Orario	giorno		
	I	II	III
8,00	1/50	1/2	1
11,00	1/10	—	—
14,00	1/5	1	1

Le recidive della sintomatologia sono per lo più lievi, quasi sempre dose-dipendenti e pertanto meglio controllabili di quelle allergiche. Il test, tuttavia, non dovrà essere effettuato in soggetti con pregressa anafilassi, edema angioneurotico, eritema polimorfo, sindrome di Stevens-Johnson, eritrodermia, porpora trombocitopenica.

I test *in vitro*, infine, hanno scarsa rilevanza, in quanto non forniscono maggiori infor-

mazioni rispetto a quelle dei test cutanei ²⁸², verosimilmente in rapporto alla carenza di conoscenze sulla natura dei metaboliti allergenici. Anche i risultati del RAST per ASA, aminofenazone, diclofenac, ibuprofen e piroxicam sono infatti poco attendibili, prevalendo quelli falsamente negativi.

Terapia

Di primaria importanza nel trattamento delle reazioni avverse cutanee da FANS sono, ovviamente, la diagnosi precoce delle stesse, la rapida sospensione del farmaco sospetto e, se ritenuta indispensabile, la sua sostituzione con preparati alternativi. Si eviterà così di prolungare la durata della sintomatologia e, soprattutto, di favorire l'insorgenza di effetti indesiderati più gravi a carico di altri organi o apparati. Il paziente, inoltre, dovrà essere tenuto sotto stretta sorveglianza monitorando accuratamente il ritmo respiratorio e la pressione arteriosa, al fine di evidenziare gli eventuali sintomi di esordio dell'anafilassi.

La successiva condotta terapeutica sarà con-

dizionata dall'entità del quadro clinico che, se acuto e ingravescente, si avvarrà di alcuni dei farmaci riportati nella tabella XVIII. In caso di shock anafilattico, di sindrome orticaria/angioedema grave o di asma bronchiale acuto la terapia dovrà inizialmente mirare ad aumentare l'ossigenazione (tabella XVIII: 1-4) e a ridurre l'ipotensione (tabella XVIII: 1, 5-6). Superata la fase acuta si instaurerà per alcuni giorni un trattamento antistaminico-cortisonico per via orale a dosi scalari, allo scopo di evitare possibili recidive della sintomatologia.

Gli antistaminici, eventualmente associati a piccole dosi di corticotropina (tetracosactide esacetato), trovano invece indicazione nella gran maggioranza delle altre reazioni cutanee da FANS. Inizialmente è preferibile ricorrere a preparati a breve emivita (clorfenamina maleato, idrossizina, oxatomide, etc.), la cui concomitante azione sedativa è spesso utile; successivamente possono essere utilizzati i più recenti anti-H₁ (astemizolo, terfenadina, dicloridrato di cetirizina, loratadina) che hanno il vantaggio di non superare la barriera emato-encefalica o di attraversarla in quantità molto modeste.

Tabella XVIII - Terapia d'urgenza delle reazioni cutanee da FANS.

Shock anafilattico, sindrome orticaria/angioedema ingravescente, asma bronchiale acuto

1. Simpaticomimetici: adrenalina 1:1.000 (0,5-1 mg, sottocute, im o ev); noradrenalina (1 mg, ev); dopamina (5-20 mcg/kg/min per infusione lenta); isoproterenolo (0,1-0,2 mg/h, diluendo 1 mg in 500 ml di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%)
2. Ossigenoterapia: con catetere nasale
3. Aminofillina: se broncospasmo (500 mg in 250 ml di soluzione glucosata al 5% o di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% in 20-60 min)
4. Intubazione endotracheale o, se necessario, tracheostomia
5. Infusione di liquidi: soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%, plasma
6. Cortisonici: idrocortisone emisuccinato (50-75 mg/kg), metilprednisolone (10-15 mg/kg) o betametasona (2-3 mg/kg), ev

Orticaria acuta

1. Cortisonici: metil-prednisolone (40-80 mg) o betametasona (1,5-4 mg), ev o im
2. Corticotropina: tetracosactide esacetato (mg 0,25, per infusione lenta o im)
3. Antistaminici: clorfenamina maleato (10-20 mg) o desclorfeniramina maleato (5-10 mg), ev o im

L'uso sistemico dei cortisonici è invece controverso, ma questi composti sono indispensabili nella terapia delle eruzioni più gravi, quali la necrolisi epidermica tossica, la sindrome di Stevens-Johnson e l'eritrodermia esfoliativa.

Qualche risultato favorevole è stato ottenuto con la «desensibilizzazione», ma solo nei pazienti che avevano presentato crisi di asma dopo assunzione di acido acetilsalicilico. Questa pratica, non priva di complicità, deve essere però riservata a quei casi nei quali l'indicazione all'uso del farmaco è assoluta e deve essere effettuata in ambiente ospedaliero attrezzato per ogni emergenza, anche perché l'attuale casistica non consente di trarre conclusioni neppure sulle modalità di esecuzione.

Il tempo necessario per la desensibilizzazione, comunque, sembra proporzionale al dosaggio di ASA tollerato al test di scatenamento orale: tanto maggiore è la dose, tanto più rapida è infatti la desensibilizzazione⁶. Quando questa è raggiunta, la tolleranza all'acido acetilsalicilico e agli altri FANS permane per 6-7 giorni²⁸³, ma sembrerebbe persistere a tempo indeterminato se al paziente vengono giornalmente somministrati 600 mg di ASA^{6,284}.

Prevenzione

L'andamento epidemiologico delle reazioni cutanee da FANS, al pari di quanto avviene in altri settori della medicina, potrebbe essere sensibilmente ridimensionato se fossero adottati idonei provvedimenti di medicina preventiva e in particolare se fossero attuate adeguate campagne di educazione sanitaria. Riteniamo infatti che soprattutto quest'ultima potrebbe contribuire a ridurre l'incidenza degli effetti indesiderati da antinfiammatori, farmaci spesso autoprescritti e assunti dai pazienti anche quando non indispensabili.

I pazienti, pertanto, dovrebbero essere informati su: a) i possibili danni derivanti da un uso non corretto dei FANS e in parte correlati con l'età e il sesso dei soggetti, con la dose e la durata della terapia, con la via di somministrazione del medicamento; b) la mag-

giore incidenza delle reazioni allergiche o pseudo-allergiche nei soggetti con anamnesi indicativa di precedenti effetti indesiderati da farmaci, in quelli con asma bronchiale, poliposi nasale o sindrome orticaria/angioedema cronica; c) le frequenti reazioni crociate tra FANS ma anche su quelle meno comuni tra acido acetilsalicilico e azocoloranti (specialmente tartrazina) o conservanti (benzoati) alimentari; d) i farmaci alternativi, la cui tolleranza, secondo noi, dovrebbe essere comunque preventivamente controllata con test dose. Tra questi, oltre agli ormai classici salicilato di colina, salicilato di sodio, paracetamolo, glafenina e benzidamina, citeremo l'imidazato, la nimesulide e l'etodolac.

Se il farmaco sospetto non è sostituibile e se per ragioni contingenti non è stato possibile eseguire gli accertamenti diagnostici, il medico dovrà procedere con estrema cautela nella somministrazione del farmaco in questione, per cercare di ridurre al minimo le probabilità di una reazione avversa grave. Sarà opportuno, ad esempio, preferire la via orale a quella parenterale, iniziare la terapia con dosaggi subterapeutici e maggiormente dilazionati nel tempo, associare eventualmente un antistaminico e/o un cortisonico.

Conclusioni

I FANS, composti largamente utilizzati nel mondo da circa 100 anni per la loro più o meno spiccata attività antinfiammatoria, analgesica e antipiretica, rappresentano, insieme agli antimicrobici, una delle cause più comuni di reazioni cutaneo-mucose a farmaci in Italia. Queste, per lo più estrinsecantesi in forma di orticaria/angioedema, eritema fisso, eruzioni esantematiche e fotodermatiti, sono indotte soprattutto da salicilici (acido acetilsalicilico) e da pirazolonici (feprazone, metamizolo). I primi provocano più spesso orticaria acuta, i secondi eruzioni morbilliformi ed eritema fisso, entrambi prurito.

Se si esclude il benoxaprofene, responsabile nel passato di eruzioni fototossiche in un numero rilevante di pazienti, gli arilpropionici sono generalmente ben tollerati mentre

gli indolici, e il sulindac in particolare, possono causare una gran varietà di reazioni avverse cutanee, alcune delle quali gravi (eritrodermia, malattia da siero, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica). Quest'ultima era comunemente osservata anche nei soggetti trattati con isoxicam che, per tale ragione, è stato ritirato dal commercio nel 1986. Gli effetti indesiderati da paracetamolo, nimesulide, arilacetici (diclofenac, fentiazac) e arilantranilici sono invece rari: il solo meclofenamato di sodio, infatti, provoca frequentemente eruzioni esantematiche, vasculiti purpuriche ed eruzioni petecchiali.

Le reazioni crociate tra FANS sono possibili, ma solo quelle tra ASA e antinfiammatori inibenti la ciclo-ossigenasi o tra pirazolonici hanno una certa rilevanza clinica. Anche in questi pazienti generalmente ben tollerate sono alcune sostanze (salicilato di colina, salicilato di sodio, paracetamolo, imidazato, glafenina, nimesulide, etodolac, benzidamina) ad azione analgesica, antinfiammatoria e/o antipiretica, che pertanto possono essere utilizzate come farmaci alternativi.

La incidenza degli effetti indesiderati da FANS è sicuramente condizionata dalla farmacocinetica e dal grado di lipofilia dei singoli composti, ma anche dalle condizioni cliniche del paziente che possono modificare significativamente l'assorbimento, la metabolizzazione e/o la eliminazione degli antinfiammatori. Non sono da sottovalutare, inoltre, le interazioni farmacologiche che per lo più causano spiazzamento e di conseguenza potenziamento degli effetti biologici di altri medicamenti eventualmente assunti dai pazienti.

Le reazioni cutanee da FANS sono per lo più di natura pseudo-allergica e sono da riferire, nella gran maggioranza dei casi, a blocco degli enzimi che intervengono nella metabolizzazione dell'acido arachidonico. Possono essere però implicati altri meccanismi patogenetici, tra i quali anche quelli immunitari, mediati da IgE e/o da immunocomplessi circolanti.

L'inquadramento etio-patogenetico delle eruzioni cutaneo-mucose da FANS non è sempre

facile, soprattutto perchè i test *in vivo* e *in vitro* oggi disponibili sono ancora poco adeguati. La valutazione accurata dei dati clinico-anamnestici, il test di scatenamento orale quando la sua esecuzione è deontologicamente giustificata e, in alcuni casi, i test cutanei, comunque, consentiranno di superare molte delle attuali difficoltà. In questo contesto le capacità cliniche del medico e l'educazione sanitaria dei pazienti potranno contribuire a ridurre sensibilmente l'incidenza degli effetti indesiderati da FANS, farmaci spesso impiegati da soggetti della cosiddetta terza età, per i quali la regola «mai prescrivere un farmaco a meno che esso non sia assolutamente necessario» dovrebbe essere a maggior ragione tenuta presente.

Il lavoro, finanziato con il fondo «Ricerca 60%» del Ministero Università e Ricerca Scientifica e Tecnologica, è stato in parte presentato sotto forma di lettura al 67° Congresso Nazionale della SIDEV (Stresa, 5-8 giugno 1991).

Bibliografia

1. Lisi P. Metodi diagnostici per la valutazione delle reazioni cutanee da farmaci: proposta di un protocollo di studio. *Ann It Derm Clin Sper* 1990; 44: 7.
2. Jick H. Incidence of serious side-effects from non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the USA. In: Rainsford KD, Velo GP, Eds. *Side effects of anti-inflammatory drugs*. Lancaster: MTP Press Limited, 1987: 47.
3. Almeyda J, Baker H. Drug reactions. XII. Cutaneous reactions to anti-rheumatic drugs. *Br J Dermatol* 1970; 83: 707.
4. Baker H, Moore-Robinson M. Drug reactions. IX. Cutaneous responses to aspirin and its derivatives. *Br J Dermatol* 1970; 82: 319.
5. Bailin PL, Matkaluk RM. Cutaneous reactions to rheumatological drugs. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 493.
6. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 617.
7. Bigby M, Stern R. Cutaneous reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A review. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 866.
8. O'Brien WM, Bagby GF. Rare adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol* 1985; 12: 1.
9. Roujeau J-C. Clinical aspects of skin reactions to NSAIDs. *Scand J Rheumatol* 1987; 65 (suppl): 131.
10. Del Favero A. Anti-inflammatory analgesics and drugs used in rheumatoid arthritis and gout. In:

- Dukes MNG, Beeley L, Eds. Side effects of drug. Annual 13/1989. Amsterdam: Elsevier, 1989: 71.
11. Binazzi M, Spera G. Impiego dei farmaci anti-infiammatori non steroidei nella terapia dermatovenereologica. Stato dell'arte, attualità, prospettive. *Ann It Derm Clin Sper* 1987; 41: 143.
 12. Greaves MW. Pharmacology and significance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 751.
 13. Lichtenstein J, Flowers F, Sherertz EF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Their use in dermatology. *Int J Dermatol* 1987; 26: 80.
 14. MacLagan TJ. The treatment of acute rheumatism by salicin and salicylic acid. *Lancet* 1879; i: 875.
 15. Longmore G. Account of fourteen men of the royal artillery at Quebec, who were nearly poisoned by drinking a decoction of certain plants. *Ann Med Edin* 1798; 3: 364.
 16. Fowler DD, Faragher EB. Drug and non-drug factors influencing adverse reactions to pyrazoles. *J Int Med Res* 1977; 5 (suppl 1): 108.
 17. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nature, New Biology* 1971; 231: 232.
 18. Trang LE. Prostaglandins and inflammation. *Semin Arthritis Rheum* 1980; 9: 153.
 19. Samuelsson B, Hammarstrom S. Nomenclature for leukotrienes. *Prostaglandins* 1980; 19: 645.
 20. Abramson S, Edelson H, Kaplan H, et al. Inhibition of neutrophil activation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1984; 77: 3.
 21. Weiss B, Hait WN. Selective cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors as potential therapeutic agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17: 441.
 22. Lehmeier JE, Johnston RB Jr. Effect of anti-inflammatory drugs and agents that elevate intracellular cyclic AMP on the release of toxic oxygen metabolites by phagocytes; studies in a model of tissue-bound IgG. *Immunol Immunopathol* 1978; 9: 482.
 23. Goodwin JS. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1984; 77 (suppl 1A): 57.
 24. Moroni P, Bisighini G, Fracchia L, et al. Considerazioni sulla patologia iatrogena osservata nel decennio 1970/79. *Chron Derm* 1981; XII: 637.
 25. Kauppinen K, Stubb S. Drug eruptions: causative agents and chemical types. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984; 64: 320.
 26. Sertoli A, Lombardi P, Giorgini S, et al. Adverse drug reactions. *Ital Gen Rev Dermatol* 1987; 24: 201.
 27. Alanko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous drug reactions: clinical types and causative agents. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 69: 223.
 28. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia. Spontaneous monitoring of adverse reactions to drugs by italian dermatologists: a pilot study. *Dermatologica* 1991; 182: 12.
 29. Lisi P, Ottaviani M, Perno P, et al. Le reazioni cutanee da farmaci: dati GIRDCA. *Boll Derm Allergol Profess* (in stampa).
 30. Weber JCP. Epidemiology in the United Kingdom of adverse drug reactions from non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Rainsford KD, Velo GP, Eds. Side effects of anti-inflammatory drugs. Lancaster: MTP Press Limited, 1987: 27.
 31. Wiholm BE, Myrhed M, Ekman E. Trends and patterns in adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs reported in Sweden. In: Rainsford KD, Velo GP, Eds. Side effects of anti-inflammatory drugs. Lancaster: MTP Press Limited, 1987: 55.
 32. Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 1976; 235: 918.
 33. Bigby M, Jick S, Jick H, et al. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256: 3358.
 34. Kaiser U, Sollberg J, Hoigné R, et al. Haut-Nebenwirkungen unter nicht-steroidalen Analgetika-Entzündungshemmern und sogenannten leichten Analgetika. *Schweiz Med Wochschr* 1987; 117: 1966.
 35. Cox NL, Doherty SM. Non-steroidal anti-inflammatories: outpatient audit of patient preferences and side-effects in different diseases. In: Rainsford KD, Velo GP, Eds. Side effects of anti-inflammatory drugs. Lancaster: MTP Press Limited, 1987: 137.
 36. Inman WHW, Rawson NSB. Prescription-event monitoring of five non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Rainsford KD, Velo GP, Eds. Side effects of anti-inflammatory drugs. Lancaster: MTP Press Limited, 1987: 111.
 37. Bork K. Cutaneous side effects of drugs. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988.
 38. Lodi A, Betti R, Bencini PL, et al. Necrotizing allergic vasculitis from pyrazolones. *Ital Gen Rev Dermatol* 1990; 27: 79.
 39. Hindson C. Contact eczema from methyl salicylate reproduced by oral aspirin (acetyl salicylic acid). *Contact Dermatitis* 1977; 3: 348.
 40. Kiani R, Kushner M. Zomepirac-induced serum sickness. *JAMA* 1982; 247: 461.
 41. Torrelo A, Soria C, Rocamora A, et al. Propyphenazone-induced serum sickness. *Int J Dermatol* 1990; 29: 384.
 42. Hamburger J, Potts AJC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral lichenoid reactions. *Br Med J* 1983; 287: 1258.
 43. Heymann WR, Lerman JS, Luftschein S. Naproxen-induced lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 299.
 44. Bharija SC. Acetylsalicylic acid may induce a lichenoid eruption. *Dermatologica* 1988; 177: 19.
 45. Hurley HJ, Hurley JP. The gyrate erythemas. *Semin Dermatol* 1984; 3: 327.
 46. Hogan DJ, Blocka KLN. Erythema annulare centrifugum associated with piroxicam. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 840.
 47. O'Brien WM. Rare adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Rainsford KD, Velo GP, Eds. Side effects of anti-inflammatory drugs. Lancaster: MTP Press Limited, 1987: 73.
 48. Howard AM, Dowling J, Varigos G. Pseudoporphyria due to naproxen. *Lancet* 1985; ii: 819.

49. Judd LE, Henderson DW, Hill DC. Naproxen-induced pseudoporphyria: a clinical and ultrastructural study. *Arch Dermatol* 1986; 122: 451.
50. Mayou S, Black MM. Pseudoporphyria due to naproxen. *Br J Dermatol* 1986; 114: 519.
51. Burns DA. Naproxen pseudoporphyria in a patient with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12: 296.
52. Shelley ED, Shelley WB, Burnmeister V. Naproxen-induced pseudoporphyria presenting a diagnostic dilemma. *Cutis* 1987; 100: 322.
53. Taylor BJ. Pseudoporphyria from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *NZ Med J* 1987; 100: 322.
54. Gabrielsen TØ, Staerfelt F, Thune PO. Drug-induced bullous dermatosis with linear IgA deposits along the basement membrane. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1981; 61: 439.
55. Valsecchi R, Serra M, Tornaghi A, et al. Dermatosi bollosa da farmaco a IgA lineari. *Giorn It Derm Vener* 1982; 117: 221.
56. Pisani M, Ruocco V. Farmacoinduzione di pemfigo in soggetto geneticamente predisposto. *Ann It Derm Clin Sper* 1984; 38: 297.
57. Martin RL, McSweeney GW, Schneider J. Fatal pemphigus vulgaris in a patient taking piroxicam. *N Engl J Med* 1983; 309: 795.
58. Jeanmougin M, Ribrioux A, Janier M, et al. Pemphigus séborrhéique au cours d'une polyarthrite rhumatoïde traitée par D-pénicillamine puis par piroxicam. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110: 476.
59. Fenton DA, English JS, Wilkinson JD. Reversal of male-pattern baldness, hypertrichosis, and accelerated hair and nail growth in patients receiving benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284: 1228.
60. Halsey JP, Cardoe N. Benoxaprofen: side-effect profile in 300 patients. *Br Med J* 1982; 284: 1365.
61. Meyer HC. Alopecia associated with ibuprofen. *JAMA* 1979; 242: 142.
62. Marsden JR, Dahl MGC. Side effects of benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284: 1782.
63. Fenton D. Side effects of benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284: 1631.
64. Hindson C, Daymond T, Diffey B, et al. Side-effects of benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284: 1368.
65. McCormack LS, Elgart ML, Turner ML. Benoxaprofen-induced photo-onycholysis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 678.
66. Shedden WH. Side-effects of benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284: 1630.
67. Mikulaschek WM. An uptake on long-term efficacy and safety with benoxaprofen. *Eur J Rheumatol Inflam* 1982; 5: 206.
68. Daniel CR, Scher RK. Nail changes secondary to systemic drugs or ingesters. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 250.
69. Greist MC, Ozois II, Ridolfo AS, et al. The photo-toxic effects of benoxaprofen and their management and prevention. *Eur J Rheumatol Inflam* 1982; 5: 138.
70. Stüttgen G. Physiologie und Pathophysiologie des Juckreizes. *Münch med Wschr* 1981; 123: 987.
71. Wille T, Dittrich W, Scholz H-J. Tenoxicam, ein neues Oxicam in der Behandlung der Arthrose. *Therapiewoche* 1986; 36: 3137.
72. Warren RP. Effect of aspirin in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1965; 77: 503.
73. Moore-Robinson M, Warin RP. Effect of salicylates in urticaria. *Br Med J* 1967; 4: 262.
74. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, et al. Urticaria and angio-edema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81: 588.
75. Mathison DA, Lumry WR, Stevenson DD, et al. Aspirin in chronic urticaria and/or angioedema: studies of sensitivity and desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 135.
76. Katayama H, Kawada A. Exacerbation of psoriasis induced by indomethacin. *J Dermatol (Tokyo)* 1981; 8: 323.
77. Reshad H, Hargreaves GK, Vickers CFH. Generalized pustular psoriasis precipitated by phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Br J Dermatol* 1983; 108: 111.
78. Ben-Chetrit A, Rubinow A. Exacerbation of psoriasis by ibuprofen. *Cutis* 1986; 38: 45.
79. Roura M, Lopez-Gil F, Umberto P. Systemic lupus erythematosus exacerbated by piroxicam. *Dermatologica* 1991; 182: 56.
80. Wetterberg L. Report on an international survey of safe and unsafe drugs in acute intermittent porphyria. In: Doss M, Nawrocki P, Eds. *Porphyria in human diseases*. Freiburg: Dr Falk, 1976.
81. Samter M, Beers RF Jr. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy* 1967; 40: 281.
82. Marliani A, Lombardi P, Spallanzani P, et al. Delayed reactions in the ASA syndrome. *Ital Gen Rev Dermatol* 1980; 17: 153.
83. Claman HN. Mouth ulcers associated with prolonged chewing of gum containing aspirin. *JAMA* 1967; 202: 651.
84. Pasricha JS. Drugs causing fixed eruptions. *Br J Dermatol* 1979; 100: 183.
85. Hunter JA, Dorward AJ, Knill-Jones R, et al. Diflunisal and Stevens-Johnson syndrome. *Br Med J* 1978; 2: 1088.
86. Dubois A, Malbos S, Chevreau P, et al. Erythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson après traitement par diflunisal. *Nouv Presse Méd* 1982; 11: 606.
87. Craig GL, Buchanan WW. Anti rheumatic drugs: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1980; 20: 453.
88. Simon LS, Mills JA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (First of two parts). *N Engl J Med* 1980; 302: 1179.
89. Brogden RN, Heel RC, Pakes GE, et al. Diflunisal: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in pain and musculoskeletal strains and sprains and pain osteoarthritis. *Drugs* 1980; 19: 84.
90. Miller RR. Deafness due to plain and long-acting aspirin tablets. *J Clin Pharmacol* 1978; 18: 468.
91. Kimberly RP, Sherman RL, Mouradian J, et al. Apparent acute renal failure associated with therapeutic aspirin and ibuprofen administration. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 281.
92. Barone R, Chase PH, Wallace SL. Salicylate-induced hepatic injury. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 964.
93. Cuthbert MF. Adverse reactions to non-steroidal anti-rheumatic drugs. *Curr Med Res Opin* 1974; 2: 600.
94. Stratigos JD, Bartsokas SK, Capetanakis J. Further experiences of toxic epidermal necrolysis incriminating allopurinol, pyrazolone and derivatives. *Br J Dermatol* 1972; 86: 564.

95. Huriez CL, Bergoend H, Bertez M-L. 23 toxidermies bulleuses graves avec épidermolyse. *Ann Dermatol Veneréol* 1972; 99: 493.
96. Guillaume J-C, Roujeau J-C, Revuz J, et al. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol* 1987; 123: 1166.
97. Roujeau J-C, Guillaume J-C, Fabre J-P, et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *Arch Dermatol* 1990; 126: 37.
98. Chan HL. Fixed drug eruptions. A study of 20 occurrences in Singapore. *Int J Dermatol* 1984; 23: 607.
99. Kauppinen K, Stubb S. Fixed eruptions: causative drugs and challenge tests. *Br J Dermatol* 1985; 112: 575.
100. Sehgal VN, Grangwani OP. Fixed drug eruptions: a study of epidemiological, clinical and diagnostic aspects of 89 cases from India. *J Dermatol (Tokyo)* 1988; 15: 50.
101. Olsson S, Biriell C, Boman G. Photosensitivity during treatment with azapropazone. *Br Med J* 1985; 291: 939.
102. Böttiger LE. Phenylbutazone, oxyphenbutazone and aplastic anaemia. *Br Med J* 1977; 2: 265.
103. Inman WHW. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Br Med J* 1977; 1: 1500.
104. Brownlie BE, Strang P-JH. Oxyphenbutazone (Tanderil) and blood dyscrasia. *NZ Med J* 1969; 69: 77.
105. Palva IP, Mustala O. Drug-induced agranulocytosis, with special reference to aminophenazone. *Acta Med Scand* 1970; 187: 109.
106. Pisciotto V. Drug-induced agranulocytosis. *Drugs* 1978; 15: 132.
107. Andersson DEH, Langworth S, Newmann HC, et al. Reversible bone marrow granulomas - adverse effect of oxyphenbutazone therapy. *Acta Med Scand* 1980; 207: 131.
108. Wilson HTH. A fixed drug eruption due to paracetamol. *Br J Dermatol* 1975; 92: 213.
109. Meyrick Thomas RH, Munro DD. Fixed drug eruption due to paracetamol. *Br J Dermatol* 1986; 115: 357.
110. Guin JD, Sherrod Haynie L, Jackson D, et al. Wandering fixed drug eruption: a mucocutaneous reaction to acetaminophen. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 399.
111. Filotico R, Ballarini M, Bonifazi E, et al. Eritema fisso da paracetamolo. Studio di un caso. *Boll Derm Allergol Profess* 1989; 4: 195.
112. Catalano MA. Worldwide safety experience with diclofenac. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 4B): 81.
113. Abrams GJ, Solomon L, Meyers OL. A long-time study of diclofenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis and osteo-arthritis. *SA Med J* 1978; 53: 442.
114. Wilkins RF. Worldwide clinical safety experience with diclofenac. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15 (suppl 1): 105.
115. Bonafé J-L, Mazières B, Bouteiller G. Trisymptôme de Gougerot induit par les anti-inflammatoires. Rôle du diclofenac? *Ann Dermatol Veneréol* 1982; 109: 283.
116. Morris BAP, Remtulla SS. Erythema multiforme major following use of diclofenac. *Can Med Assoc J* 1985; 133: 665.
117. Porzolt F, Heit W, Heimpel H, et al. Panmyelopathie nach einnahme von Diclofenac. *Dtsch Med Wochschr* 1979; 104: 986.
118. Preston S. Safety of meclofenamate. *Curr Ther Res* 1978; 23 (suppl): 107.
119. Harrington TM, Davis DE. Erythema multiforme induced by meclofenamate sodium (Meclomen). *Rheumatol* 1983; 10: 169.
120. Stern RS, Bigby M. An expanded profiles of cutaneous reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Reports to a specialty-based system for spontaneous reporting of adverse reactions to drugs. *JAMA* 1984; 252: 1433.
121. Watson A, Watt G. Fixed drug eruption to mefenamic acid. *Australas J Dermatol* 1986; 27: 6.
122. Wilson CL, Otter A. Fixed drug eruption associated with mefenamic acid. *Br Med J* 1986; 293: 1243.
123. Sowden JM, Smith AG. Multifocal fixed drug eruption mimicking erythema multiforme. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 387.
124. Cheymol G, Biour M, Bruneel M, et al. Bilan d'une enquête nationale prospective sur les effets indésirables de la glafénine, de l'antrafénine et de la flouafénine. *Thérapie* 1985; 40: 45.
125. Marks JS, Gleeson MH. Steatorrhea complicating therapy with mefenamic acid. *Br Med J* 1975; 4: 442.
126. Chadwick RG, Hossenbocus A, Colin-Jones DG. Steatorrhea complicating therapy with mefenamic acid. *Br Med J* 1976; 1: 397.
127. Jackson JM, Quinlan J, Goatcher P. Mefenamic acid induced haemolytic anaemia. *Br Med J* 1970; 2: 297.
128. Kennedy CC, Robertson JH. Haemolytic reaction to mefenamic acid. *Lancet* 1971; ii: 607.
129. Schimizzi GF, Graehl PM, Michalski JP. Severe, reversible thrombocytopenia associated with meclofenamate. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 359.
130. Stuart DRM. Milia due to benoxaprofen. *Br J Dermatol* 1982; 106: 613.
131. Taylor REM, Goff D, Hindson TC. Association between Stevens-Johnson syndrome and benoxaprofen. *Br Med J* 1981; 282: 1433.
132. Morgan SH, Behn AR. Association between Stevens-Johnson syndrome and benoxaprofen. *Br Med J* 1981; 283: 144.
133. Mikulaschek WM. Long-term safety of benoxaprofen. *J Rheumatol* 1980; 7 (suppl): 100.
134. Ferguson J, Addo HA, McGill PE, et al. A study of benoxaprofen-induced photosensitivity. *Br J Dermatol* 1982; 107: 429.
135. Diffey BL, Daymond TJ, Fairgreaves H. Phototoxic reactions to piroxicam, naproxen and tiaprofenic acid. *Br J Rheumatol* 1983; 22: 239.
136. Przybilla B, Ring J, Galosi A, et al. Photo-patch test reactions to tiaprofenic acid. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 55.
137. Kries R, Hölzle E, Lehmann P, et al. Routine photo-patch testing with tiaprofenic acid. *Photodermatol* 1987; 4: 306.
138. Neumann RA, Knobler RM, Lindemayr H. Tiaprofenic acid induced photosensitivity. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 270.
139. Merot Y, Harms M, Saurat J-H. Photosensibilisation au carprofène (Imadyl®), un nouvel anti-inflammatoire non stéroïdien. *Dermatologica* 1983; 166: 301.

140. Kietzmann H, Rüther TH, Scheuer B. Photosensitive Hautreaktionen auf Carprofen. *Aktuel Dermatol* 1984; 10: 17.
141. Goh CL, Kwok SF. Photosensitivity associated with carprofen (Imadyl®). *Dermatologica* 1985; 170: 74.
142. Nicolas C, Chouvet B, Cambazard F, et al. Accidents cutanés liés à un nouvel anti-inflammatoire: fenbufène. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110: 419.
143. Peacock A, Ledingham J. Fenbufen-induced erythema multiforme. *Br Med J* 1981; 283: 582.
144. Mydal D, Camerlain M, Menard H, et al. Naproxen: long-term study in rheumatoid arthritis and placebo pulse. *J Clin Pharmacol* 1975; 15: 327.
145. Sternlieb P, Robinson RM. Stevens-Johnson syndrome plus toxic hepatitis due to ibuprofen. *NY State J Med* 1978; 78: 1239.
146. Finch WR, Strottnan MP. Acute adverse reactions to ibuprofen in SLE. *JAMA* 1979; 241: 2616.
147. Shoenfeld Y, Livni E, Shakhai M, et al. Sensitization to ibuprofen in SLE. *JAMA* 1980; 244: 547.
148. Stotts JS, Fang ML, Dannaker CJ, et al. Fenoprofen-induced toxic epidermal necrolysis. *Am J Acad Dermatol* 1988; 18: 755.
149. Halvorsen L, Dotevall G, Sevelins H. Comparative effects of aspirin and naproxen on gastric mucosa. *Scand J Rheumatol* 1973; 2 (suppl): 43.
150. Roth SH, Boost G. An open trial on naproxen in rheumatoid arthritis patients with significant esophageal, gastric, and duodenal lesions. *J Clin Pharmacol* 1975; 15: 378.
151. Magnusson B, Sölvell L, Arvidsson B. A comparative study of gastrointestinal bleeding during administration of ketoprofen and naproxen. *Scand J Rheumatol* 1979; 6: 62.
152. Chernish SM, Rosenak BD, Brunelle RL, et al. Comparison of gastrointestinal effects of aspirin and fenoprofen: a double blind cross-over study. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 376.
153. Kantor TG. Ibuprofen. *Ann Intern Med* 1979; 91: 877.
154. Goodwin JS, Regan M. Cognitive dysfunction associated with naproxen and ibuprofen in the elderly. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1013.
155. Finkelstein A, Fraley DS, Stachura I, et al. Fenoprofen nephropathy: lipid nephrosis and interstitial nephritis. *Am J Med* 1982; 72: 81.
156. Gryfe CI, Rubenzahl S. Agranulocytosis and aplastic anemia possibly due to ibuprofen. *Can Med Assoc J* 1976; 114: 877.
157. Guidry JB, Ogburn CL, Griffin FM. Fatal autoimmune hemolytic anemia associated with ibuprofen. *JAMA* 1979; 242: 68.
158. De la Coussaye JE, Mourad G, Canaud B, et al. Insuffisance rénale aiguë et thrombopénie à rechute par intolérance croisée à l'ibuprofène et au fénoprofène. *Presse Méd* 1983; 12: 2764.
159. Simpson RE, Goldstein DJ, Hjelte GS, et al. Acute thrombocytopenia associated with fenoprofen. *N Engl J Med* 1978; 298: 629.
160. Katz ME, Wang P. Fenoprofen-associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1980; 92: 262.
161. Ashraf M, Pearson RM, Winfield DA. Aplastic anaemia associated with fenoprofen. *Br Med J* 1982; 284: 1301.
162. Arnold R, Heimpel H. Aplastic anaemia after naproxen? *Lancet* 1980; i: 321.
163. Hughes JA, Sudell W. Hemolytic anemia associated with naproxen. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1054.
164. Mandell B, Shen HS, Hepburn B. Fever from ibuprofen in a patient with lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1976; 85: 209.
165. Sonnenblick M, Abraham AS. Ibuprofen hypersensitivity in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1978; 1: 619.
166. Bravo JF, Jacobson MP, Mertens BF. Fatty liver and pleural effusion with ibuprofen therapy. *Ann Intern Med* 1977; 87: 200.
167. Honig S. Preliminary report: long-term safety of zomepirac. *J Clin Pharmacol* 1980; 20: 392.
168. Levit L, Pearson R. Sulindac-induced Stevens-Johnson toxic epidermal necrolysis syndrome. *JAMA* 1980; 243: 1262.
169. Husait Z, Runge L, Jabbs J, et al. Sulindac-induced Stevens-Johnson syndrome: report of 3 cases. *J Rheumatol* 1981; 8: 176.
170. Park GD, Spector R, Headstream T, et al. Serious adverse reactions associated with sulindac. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1292.
171. Anderson RJ. Severe reaction associated with sulindac administration. *N Engl J Med* 1979; 300: 735.
172. Dhand A, LaBreque D, Meteger J. Sulindac hepatitis. *Gastroenterology* 1981; 80: 585.
173. Aram H. Fixed drug eruption due to sulindac. *Int J Dermatol* 1984; 23: 421.
174. Bruce DR, Odom RB. Fixed drug eruption to sulindac. *Cutis* 1987; 38: 323.
175. Kitamura K, Karagai O. A case of drug eruption due to sulindac. *Skin Res* 1986; 28: 428.
176. Boardman PL, Dudley-Hart F. Side effects of indomethacin. *Ann Rheum Dis* 1967; 26: 127.
177. Marsh FP, Almeyda JR, Levy IS. Non-thrombocytopenic purpura and acute glomerulonephritis after indomethacin therapy. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 501.
178. O'Sullivan M, Hanly J, Molloy M. A case of toxic epidermal necrolysis secondary to indomethacin. *Br J Rheumatol* 1983; 22: 47.
179. O'Brien WM. Indomethacin: a survey of clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 1968; 9: 94.
180. Taylor RT, Huskisson EC, Whitehouse GH, et al. Gastric ulceration occurring during indomethacin therapy. *Br Med J* 1968; 4: 734.
181. Rothermich N. An extended study of indomethacin. I. Clinical pharmacology. *JAMA* 1966; 195: 531.
182. Walshe JJ, Venuto RC. Acute oliguric renal failure induced by indomethacin: possible mechanism. *Ann Intern Med* 1979; 91: 47.
183. Abramowicz M. Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med Lett Drugs Ther* 1983; 25: 15.
184. Kelly M. Treatment of 193 rheumatic patients with indomethacin, a new antirheumatic drug. *J Am Geriatr Soc* 1966; 14: 48.
185. Donnelly P, Lloyd K, Campbell H. Indomethacin in rheumatoid arthritis: an evaluation of its anti-inflammatory and side effects. *Br Med J* 1967; 1: 69.
186. Sturges HF, Krone CL. Ulceration and structure of the jejunum in a patient on long-term indomethacin therapy. *Am J Gastroenterol* 1973; 59: 162.

187. Canada AT, Burka ER. Aplastic anemia after indomethacin. *N Engl J Med* 1968; 278: 743.
188. Fredrick GR, Tasaka KR. Indomethacin and aplastic anemia. *N Engl J Med* 1968; 279: 1290.
189. Konomi H, Imai M, Nihei K, et al. Indomethacin causing *pseudotumor cerebri* in Bartter's syndrome. *N Engl J Med* 1978; 298: 855.
190. Emmerson BT. Regimen of indomethacin therapy in acute gouty arthritis. *Br Med J* 1967; 2: 272.
191. McGregor M, Crelinsten GL. Possible interaction of indomethacin and nitrates in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1984; 53: 225.
192. Huskinson L, Scott J. Sulindac: trials of a new anti-inflammatory drug. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 89.
193. Klein SM, Khan MA. Hepatitis, toxic epidermal necrolysis and pancreatitis in association with sulindac therapy. *J Rheumatol* 1983; 10: 512.
194. Goldstein J, Laskin DA, Ginsberg GH. Sulindac associated with pancreatitis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 151.
195. Sieffkin AD. Sulindac and pancreatitis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 932.
196. Lilly EL. Pancreatitis after administration of sulindac. *JAMA* 1981; 246: 2680.
197. Moore ME, Goldsmith DP. Nonsteroidal anti-inflammatory intolerance. An anaphylactic reaction to tolmetin. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1105.
198. Burrish GF, Kaatz BL. Sulindac-induced anaphylaxis. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 154.
199. Rake GW, Jacobs RL. Anaphylactoid reactions to tolmetin and zomepirac. *Ann Allergy* 1983; 50: 323.
200. Jett GK, Wilson E. Anaphylactic reaction associated with sulindac. *Ann Emerg Med* 1984; 13: 462.
201. Miller JL. Marrow aplasia and sulindac. *Ann Intern Med* 1980; 92: 129.
202. Sanz MA, Martinez JA, Gomis F, et al. Sulindac-induced bone marrow toxicity. *Lancet* 1980; ii: 802.
203. Rosenbaum JT, O'Connor M. Thrombocytopenia associated with sulindac. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 753.
204. Lockhart JM. Tolmetin-induced thrombocytopenia. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1144.
205. Ruppert GB, Barth WF. Tolmetin-induced aseptic meningitis. *JAMA* 1981; 245: 67.
206. Ballas ZK, Donta ST. Sulindac-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med* 1982; 142: 165.
207. Burch FX. Evaluation of the safety of isoxicam. *Am J Med* 1985; 79 (suppl 4B): 28.
208. Guillaume J-C, Roujeau J-C, Chevais M, et al. Syndrome de Lyell et ectodermose pluriorificielle au cours de traitements par les oxicams. 11 observations. *Ann Dermatol Venereol* 1985; 112: 807.
209. Bourlond A, Dubois D, de Sélys R, et al. Syndrome de Lyell sur Vectren®. *Dermatologica* 1986; 172: 280.
210. Heynen G. Tolerant and safety of piroxicam. *Eur J Rheumatol Inflam* 1985; 8: 86.
211. Pitts N. Efficacy and safety of piroxicam. *Am J Med* 1982; 72 (suppl 2A): 77.
212. Stern RS. Phototoxic reactions to piroxicam and other nonsteroidal antiinflammatory agents. *N Engl J Med* 1983; 309: 186.
213. Serrano G, Bonillo J, Aliaga A, et al. Piroxicam-induced photosensitivity. *In vivo* and *in vitro* studies of its photosensitizing potential. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 113.
214. McKerrow KJ, Greig DE. Piroxicam-induced photosensitive dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1237.
215. Figueiredo A, Fontes Ribeiro CA, Gonçalo S, et al. Piroxicam-induced photosensitivity. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 73.
216. Halasz CLG. Photosensitivity to the nonsteroidal anti-inflammatory drug piroxicam. *Cutis* 1987; 39: 37.
217. Braunstein BL. Dyshidrotic eczema associated with piroxicam photosensitivity. *Cutis* 1985; 35: 485.
218. Goebel KM, Mueller-Brodman W. Reversible overt nephropathy with Henoch-Schönlein purpura due to piroxicam. *Br Med J* 1982; 284: 311.
219. Abramowicz M. Benoxaprofen (Oralflex) and piroxicam (Feldene): two new drugs for arthritis. *Med Lett Drugs Ther* 1983; 24: 63.
220. Faure M, Goujon C, Perrot H, et al. Accidents cutanés provoqués par le piroxicam. A propos de trois observations. *Ann Dermatol Venereol* 1982; 109: 255.
221. Bertail M-A, Cavelier B, Civatte J. Réaction au piroxicam (Feldene®) a type d'ectodermose érosive pluri-orificielle. *Ann Dermatol Venereol* 1982; 109: 261.
222. Torres H, Marti MR. Urticaria aguda por piroxicam. *Med Cut Iber Lat Am* 1982; 10: 351.
223. Gonzalez JP, Todd PA. Tenoxicam: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 34: 289.
224. Semble E, Metcalf D, Turner R, et al. Genetic predictors of patient response and side effects in the treatment of rheumatoid arthritis with a high-dose anti-inflammatory drug regimen. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 370.
225. Wiseman E, Hobbs DC. Pharmacologic studies with a new class of NSAIDs — the oxicams — with special reference to piroxicam (Feldene®). *Am J Med* 1982; 72 (suppl 2A): 77.
226. De Corres LF. Photodermatitis from benzydamine. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 285.
227. Frosch PJ, Weickel R. Photokontaktallergie durch Benzydamin (Tantum). *Hautarzt* 1989; 40: 771.
228. Lynch S, Brogden RN. Etodolac: a preliminary review of its pharmacodynamic activity and therapeutic use. *Drugs* 1986; 31: 288.
229. Vanselow NA, Smith JR. Bronchial asthma induced by indomethacin. *Ann Intern Med* 1967; 66: 568.
230. Fenner H. Hautreaktionen durch nicht-steroidale Antirheumatika. *Dtsch Apoth Z* 1985; 125: 2654.
231. Pigatto PD, Riboldi A, Morelli M, et al. Allergic contact dermatitis from oxyphenbutazone. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 236.
232. Szczeklik A. Clinical patterns of hypersensitivity to non steroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 276.
233. Mathison DA, Stevenson DD. Hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs: indications and methods for oral challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 669.

234. Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica. Diagnostica di allergia a farmaci. *Folia Allergol Immunol Clin* 1989; 36: 437.
235. Doeglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticarias. *Br J Dermatol* 1975; 93: 135.
236. Thune P, Granholt A. Provocation tests with antiphlogistica and food additives in recurrent urticaria. *Dermatologica* 1975; 151: 360.
237. Secchi L, Tribbia G, Rossi A, et al. Il problema della pseudo-cross-reattività a aspirina e tartrazina. *Giorn It Derm Vener* 1988; 123: 177.
238. Gerber JG, Payne NA, Oelz O, et al. Tartrazine and the prostaglandin system. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 289.
239. Cameli N, Vincenzi C, Morelli R, et al. Contact allergy to oxyphenbutazone. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 75.
240. De Corres LF, Bernaola G, Lobera T, et al. Allergy from pyrazoline derivatives. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 249.
241. Correia O, Barros A. Exfoliative dermatitis with etofenamate. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 264.
242. Valsecchi R, Di Landro A, Pigatto P, et al. Tia-profenic acid photodermatitis. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 345.
243. Mozzanica N, Pigatto PD. Contact and photocontact allergy to ketoprofen: clinical and experimental study. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 336.
244. Valsecchi R, Cainelli T. Contact dermatitis from ibuprofen. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 286.
245. Veronesi S, De Padova MP, Bardazzi F, et al. Contact dermatitis to ibuprofen. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 103.
246. Valsecchi R, Cainelli T. Contact dermatitis from ibuprofen. A case with cross-reactivity with ketoprofen. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 51.
247. Cirne de Castro JL, Vale E, Martins M. Mechanism of photosensitive reactions induced by piroxicam. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 706.
248. Serrano G, Bonillo J, Aliaga A, et al. Piroxicam-induced photosensitivity and contact sensitivity to thiosalicylic acid. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 479.
249. Cirne de Castro JL, Freitas JP, Menezes Brandao F, et al. Sensitivity to thimerosal and photosensitivity to piroxicam. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 187.
250. De la Cuadra J, Pujol C, Aliaga A. Clinical evidence of cross-sensitivity between thiosalicylic acid, a contact allergen, and piroxicam, a photoallergen. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 349.
251. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse reactions. In: Davies DM, Ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 2nd ed, 1981: 11.
252. DeSwarte RD. Drug allergy - problems and strategies. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 209.
253. Cherner R, Groppe CW, Rupp JJ. Prolonged tolbutamide-induced hypoglycemia. *JAMA* 1963; 185: 883.
254. Szita M, Gachalyi B, Tornyossy M, et al. Interaction of phenylbutazone and tolbutamide in man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980; 18: 378.
255. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesici-antipiretici e antiinfiammatori; farmaci usati nella terapia della gotta. In: Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F, Eds. *Le basi farmacologiche della terapia*. Bologna: Zanichelli, 1991: 622.
256. Udall JA. Drug interference with warfarin therapy. *Clin Med* 1970; 77: 20.
257. Koch-Weser J, Sellers EM. Drug interactions with coumadin anticoagulants. *N Engl J Med* 1971; 285: 487.
258. Geaney DP, Carver JG, Davies CL, et al. Pharmacokinetic investigation on the interaction of azapropazone with phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 727.
259. Reimann IW, Frölich JC. Effects of diclofenac on lithium kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 348.
260. Ragheb M, Ban TA, Buchanan D, et al. Interaction of indomethacin and ibuprofen with lithium in manic patients under a steady state lithium level. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 397.
261. Pellegrini P. I farmaci antiflogistici non steroidei (F.A.N.S.). *Collana di Aggiornamento in Reumatologia* 1989; 1: 21.
262. Miller DR. Combination use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drug Intell Clin Pharm* 1981; 15: 3.
263. Capron A, Ameisen JC, Joseph M, et al. New functions for platelets and their pathological implication. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985; 77: 107.
264. DeWerk AL. Immunological effects of aspirin anhydride, a contaminant of commercial acetyl salicylic acid preparation. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1971; 41: 393.
265. Lazary S, Toffler O, DeWerk AL. Detection of hypersensitivity to aspirin by serological and skin test techniques. In: Dash CH, Jones HEH, Eds. *Mechanism in drug allergy*. Baltimore: The Williams Wilkins Co., 1972.
266. Lisi P, Perno P, Boncio L. Gli immunocomplessi circolanti nelle reazioni cutanee da farmaci. *Ann It Derm Clin Sper* 1990; 44: 97.
267. Webster GR, Kaidbey KH, Kligman AM. Phototoxicity from benoxaprofen: *in vivo* and *in vitro* studies. *Photochem Photobiol* 1982; 125: 783.
268. Kligman AM, Kaidbey KH. Phototoxicity to benoxaprofen. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1982; 5: 124.
269. Kaidbey KH, Mitchell FN. Photosensitizing potential of certain nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Arch Dermatol* 1989; 125: 783.
270. Ljunggren B, Lundberg K. *In vivo* phototoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs evaluated by the mouse tail technique. *Photodermatol* 1985; 2: 377.
271. Przybilla B, Ring J, Schwab U, et al. Nichtsteroidale Antirheumatika mit photosensibilisierender Wirkung. *Allergologia* 1986; 1: 8.
272. Sik RH, Paschall CS, Chignell CF. The phototoxic effect of benoxaprofen and its analogs on human erythrocytes and rat peritoneal mast cells. *Photochem Photobiol* 1983; 38: 411.
273. Keahey TM, Webster GF, Kaidbey KH, et al. Photourticaria from benoxaprofen. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 355.
274. Ljunggren B, Lundberg K. *In vivo* phototoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs evaluated by the mouse tail technique. *Photodermatol* 1985; 2: 377.

275. Kochevar IE, Morison WL, Lamm JL, et al. Possible mechanism of piroxicam-induced photosensitivity. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1283.
276. Lisi P, Perno P, Ottaviani M, et al. Minimum eliciting patch test concentration of thimerosal. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 22.
277. Lisi P, Perno P, Boncio L. Undesirable cutaneous side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Panconesi E, Ed. *Dermatology in Europe*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991: 744.
278. Paul E, Hellewich M. Die Wertigkeit des intracutanen Hauttestes bei Analgetika-Unverträglichkeit im Vergleich zur oralen Provokation. *Z Hautkr* 1987; 62: 705.
279. Camarasa JMG, Alomar A, Perez M. Contact urticaria and anaphylaxis from aminophenazone. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 243.
280. Sertoli A, Marliani A, Lombardi P, et al. Immediate sensitization to methamizole verified by patch tests. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 294.
281. Maucher OM, Fuchs A. Kontakturtikaria im Epikutantest bei Pyrazolonallergie. *Hautarzt* 1983; 34: 383.
282. Lisi P. Criteri diagnostici. In: Riboldi A, Altomare GF, Pigatto PD, Eds. *Patologia cutanea da farmaci*. Bernareggio (MI): Edinava, 1988: 109.
283. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, et al. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 11.
284. Kowalsky ML, Grzelewska-Rzymowska I, Rozniecki J, et al. Aspirin tolerance induced in aspirin sensitive asthmatics. *Allergy* 1984; 39: 171.

Estratti da / Reprints from:

Paolo Lisi
 Clinica Dermatologica R
 Università degli Studi di Perugia
 Ospedale Santa Maria
 05100 Terni