

CASO CLINICO

CASE REPORT

Anafilassi ad una preparazione steroidea somministrata per via sistemica in un paziente asmatico

Anaphylaxis due to systemic administration of steroid preparation in an asthmatic patient

C. LOMBARDI, F. GANI*, G. SENNA**

Servizio di Allergologia ed Immunologia Clinica, Unità Operativa di Medicina Generale, Ospedale «S. Orsola», Brescia;

* Servizio di Allergologia, Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera «San Luigi», Orbassano, Torino; ** Unità Operativa di Allergologia, Azienda Ospedaliera di Verona

Parole chiave

Carbossimetilcellulosa • Corticosteroidi • Shock anafilattico • Asma bronchiale

Key words

Carboxymethylcellulose • Corticosteroids • Anaphylactic shock • Bronchial asthma

Riassunto

Viene descritto il caso di un paziente asmatico che ha presentato una reazione anafilattica dopo somministrazione di un preparato steroideo e la cui causa eziologia risultò essere la sensibilizzazione ad un conservante (carbossimetilcellulosa) contenuto nella preparazione iniettabile.

Il caso clinico offre lo spunto per una disamina dell'allergia agli steroidi ed ai loro conservanti, puntualizza le procedure diagnostiche e i provvedimenti terapeutico-preventivi da adottare in tali condizioni patologiche, che spesso mettono a rischio la vita stessa dei pazienti.

Summary

The exacerbation of asthma is a problem frequently encountered by physicians. In addition to other drugs, oral and systemic corticosteroids administration are increasingly being used to alleviate bronchospasm and to prevent recurrence of dyspnea.

We present the case of a 66-year-old-male asthmatic, who experienced anaphylaxis, with respiratory failure, angioedema and urticaria within 2 hours of receiving a preparation with triamcinolone acetonide. The results of allergological tests demonstrated a sensitisation to carboxymethylcellulose.

Immediate hypersensitivity reactions to parenteral steroids are rare but often serious and life-threatening. The pathomechanism may be immunological or non-immunological in nature and the reaction can be due to the steroid itself or to the additives-excipients. Previous literature is briefly reviewed and discussed.

Introduzione

Come è noto i Glucocorticosteroidi (GCS) rappresentano un fondamentale punto di riferimento nell'armamentario terapeutico del trattamento delle malattie immuno-allergiche. Le varie possibilità di somministrazione (topica, orale, parenterale) ne hanno ulteriormente esteso l'impiego clinico in numerose branche specialistiche della medicina riducendone peraltro, come per le formulazioni topiche nasali e bronchiali, i temuti effetti collaterali.

Proprio l'uso estensivo dei GCS ha però fatto emergere un problema sempre più frequente nella pratica clinica connesso alla possibilità, solo all'apparenza

ritenuta molto remota o paradossale, dello sviluppo di reazioni avverse complesse, spesso a carattere sistemico, sia immunologiche di tipo I, II e IV secondo Coombs e Gell che pseudoallergiche, secondarie all'utilizzo clinico dei GCS¹⁸.

Si tratta di quadri clinici di non facile identificazione eziologia proprio per la preconcetta e diffusa opinione che i GCS non possano in alcun modo divenire essi stessi agenti causali di reazione allergica.

Non sempre peraltro le reazioni allergiche, pseudoallergiche o idiosincrasiche alle preparazioni contenenti steroidi dipendono necessariamente da questi farmaci. Il fatto che la reazione avversa immediata da GCS si verifichi talvolta alla prima somministrazione, che

non si trovino sempre livelli elevati di IgE specifiche per i GCS e che i test cutanei per i GCS risultino non sempre positivi ha posto il problema della possibile implicazione dei conservanti contenuti nelle preparazioni iniettabili di GCS. Tra i conservanti, quelli più frequentemente implicati sono la carbossimetilcellulosa e il povidone o polivinilpirrolidone.

Caso clinico

È giunto alla nostra osservazione un paziente di sesso maschile (età: 66 anni), affetto da tosse cronica quale equivalente asmatico, che era stato trattato ambulatorialmente con terapia steroidea (1 f. im di triamcinolone acetone) in seguito ad esacerbazione dei sintomi respiratori. Tale farmaco era stato assunto anche in passato con beneficio sintomatico. Il paziente negava assunzione contemporanea di altri farmaci, in particolare β -bloccanti, ACE-inibitori o FANS.

Dopo circa 2 ore dalla somministrazione il paziente aveva presentato una dispnea sibilante con severo broncospasmo, alterazione dei parametri cardioventilatori (FC: 120/m; PA: 110/70; Saturazione di O₂% in aria ambiente: 89%; misurazione del picco di flusso: 220 lt/min). In Pronto Soccorso vennero somministrati un β 2-agonista short acting mediante MDI e ossigenoterapia, con parziale miglioramento. Dopo 5 ore, il paziente presentò comparsa di orticaria generalizzata con angioedema del volto, ripresa del broncospasmo ed iniziale edema della glottide. Vennero allora somministrati i seguenti farmaci: adrenalina (0,5 cc al 1/1000 im), clorfeniramina (10 mg im), ossigenoterapia (3 lt/min). Non venne invece utilizzato alcun steroide nel sospetto di una sensibilizzazione del paziente a questa classe di farmaci. In seguito le condizioni cardioventilatorie si stabilizzarono e, nelle settimane successive, il paziente venne sottoposto a numerosi accertamenti diagnostici che non evidenziarono positività Prick e RAST per i comuni aeroallergeni stagionali e perenni o per i più frequenti allergeni alimentari. Un dosaggio delle IgE totali (PRIST) risultò modificatamente aumentato (150 U/ml). Anche il profilo autoimmunitario, il controllo radiografico del torace e la laringoscopia risultarono negativi. Una pH-metria confermò invece un significativo numero di reflussi gastroesofagei ponendo il sospetto eziologico di una forma asmatica intrinseca da reflusso gastroesofageo.

Nell'ipotesi clinico-anamnestica di una sensibilizzazione al preparato steroideo utilizzato vennero analizzati i componenti della preparazione farmaceutica ed eseguiti, in base ai dati disponibili in letteratura, skin prick test (1/10 diluizione) per triamcinolone e per l'eccipiente associato (carbossimetilcellulosa). Venne confermata una significativa prick positività

(++++ con pseudopodi) per la carbossimetilcellulosa, mentre lo SPT per lo steroide risultò negativo.

Discussione

L'incidenza delle reazioni allergiche agli steroidi varia, anche in modo significativo, dalla via di somministrazione e dal tipo di steroide impiegato.

In soggetti con rilievo di dermatite allergica da contatto una patch-positività per differenti steroidi topici è comune ed è stata osservata dal 2,9 al 5,8% dei casi^{34 10 9 31}.

In un recente studio multicentrico europeo (EEC-DRG o European Experimental Contact Dermatitis Research Group), condotto su soggetti affetti da dermatite allergica da contatto, è stata osservata una patch-positività in 110 pazienti su un totale di 5432 (2,0%)¹⁶. È stato rilevato che i derivati steroidei topici non-alogenati sensibilizzano più frequentemente degli alogenati¹¹.

L'incidenza di reazioni di tipo sistemico da ipersensibilità immediata è stata invece rilevata in percentuali più basse, intorno allo 0,3%, nei pazienti ricevuti steroidi per via orale o parenterale^{20 32 12 35}. Tali reazioni possono però essere, sebbene meno frequenti rispetto a quelle da applicazione topica, decisamente più severe, anche mortali.

Sono stati identificati alcuni fattori di rischio favorenti lo sviluppo di una dermatite da sensibilizzazione all'applicazione topica di steroidi riconducibili a:

- decorso clinico cronico di dermatite atopica, psoriasi e lichen planus;
- dermatite da contatto prevalente a livello distale degli arti superiori ed inferiori;
- dermatite da stasi secondaria a insufficienza venosa cronica;
- ripetuta applicazione su mucose (come nel caso dell'applicazione spray endonasale di tixocortolo pivalato o budesonide).

È stato inoltre osservato che la somministrazione orale o parenterale di steroidi in individui sensibilizzati può talvolta causare una esacerbazione nelle sedi delle precedenti lesioni cutanee^{8 9}.

Dall'analisi dei fattori di rischio appare ipotizzabile che «di per sé» la lunga e ripetuta applicazione delle preparazioni steroidee, necessaria per il trattamento di patologia cutanea cronica, potrebbe probabilmente favorire la sensibilizzazione.

Per le reazioni sistemiche da somministrazione orale o parenterale di GCS i fattori di rischio identificati sarebbero invece rappresentati da: sesso femminile, età tra i 30 e i 60 anni, intolleranza all'acido acetilsalicilico, somministrazione endovenosa, background atopico (controverso), asma bronchiale e trapianto di rene.

Le manifestazioni cliniche indotte da reazione allergica agli steroidi appaiono molto variegata e polimorfe potendo andare da una dermatite allergica da contatto a quadri gravi, talvolta mortali, come lo shock anafilattico.

Si possono schematicamente distinguere le seguenti condizioni cliniche:

- reazioni immediate: shock anafilattico, orticaria, angioedema, asma bronchiale;
- reazioni sistemiche ritardate: dermatite generalizzata, rash esantematici con bolle focali e porpora;
- dermatite allergica da contatto.

Per quest'ultima andrà sempre ricercata una sensibilizzazione agli steroidi qualora si rilevino: un ritardo di guarigione o un peggioramento della dermatite; una dermatite perinasale (ad es., nell'uso degli steroidi topici nasali), un peggioramento di una rinite perenne, ecc. La diagnosi è peraltro resa difficoltosa dal fatto che i GCS, esercitando un'azione antinfiammatoria sulle lesioni cutanee, possono ritardarla o farla misconoscere. Quest'ultimo punto è particolarmente importante perché sono possibili situazioni in cui da un quadro di dermatite allergica da contatto a GCS si passi a reazioni da ipersensibilità di tipo I o ad una recidiva della dermatite stessa qualora il paziente si riesponga a steroidi per via sistemica^{8 17 27 24}. È possibile che la sintomatologia venga indotta dallo stesso steroide – monosensibilizzazione: ad es., idrocortisone (idrocortisone)¹⁷ – o da un altro steroide – polisensibilizzazione: betametazone topico (deflazacort)²⁴.

L'inizio dei sintomi può variare da pochi minuti/ore a 2-3 giorni dopo un'esposizione acuta; è stata anche riportata insorgenza di sintomi dopo 6 mesi dall'inizio dell'esposizione cronica. Gli steroidi per uso parenterale/orale più frequentemente implicati sono: metilprednisolone, prednisolone, prednisone, desametasone, idrocortisone, betametazone, triamcinolone e deflazacort.

Come è stato in precedenza segnalato nell'elencazione dei fattori di rischio implicati nello sviluppo di reazione allergica agli steroidi rientra anche l'intolleranza all'acido acetilsalicilico (ASA). Dai lavori sinora pubblicati appare però più probabile l'implicazione di reazioni pseudoallergiche. La maggior parte degli studi che hanno correlato il legame tra allergia a steroide e ASA si riferiscono infatti all'idrocortisone emisuccinato. Dopo pochi minuti dalla somministrazione endovenosa di questo steroide in pazienti asmatici ASA-sensibili è stata osservata insorgenza di asma, spesso grave⁷.

Szcezeklik et al. hanno dimostrato che la reazione broncospastica avveniva unicamente dopo somministrazione ev di idrocortisone emisuccinato ma non con il metilprednisolone, il betametazone o il desametasone²⁹.

Venne in seguito ipotizzato che l'effetto broncocostrittivo fosse selettivamente riferibile al sale succinato perché non si verificava quando l'idrocortisone era complessato con sali di fosfato sodico, mentre si ripresentava quando si somministrava sale succinato legato ad una molecola diversa dall'idrocortisone (cloramfenicolo)³⁰.

Va peraltro sottolineato che altri casi di reazione broncospastica dopo somministrazione di steroide salificato o non con emisuccinato sono stati segnalati anche con molecole diverse dall'idrocortisone^{28 5 25 26}. Nei pazienti con intolleranza all'ASA può pertanto verificarsi più facilmente una reazione broncospastica in seguito a somministrazione di steroidi, soprattutto complessati con emisuccinato, che potrebbe erroneamente essere interpretata come una scarsa risposta alla terapia steroidea ed indurre alla risomministrazione della stessa con le pericolose conseguenze che si possono immaginare.

Massima attenzione andrà anche posta a non somministrare in soggetti asmatici steroidi, come il desametasone sodio-fosfato o il betametazone disodiofosfato, contenenti conservanti come i solfiti, poiché è noto che in circa il 3-5% di questi pazienti, soprattutto se steroide-dipendenti, può verificarsi una esacerbazione, spesso grave, della sintomatologia asmatica⁴.

È stata infine riferita una reazione anafilattica in un'anziana paziente affetta da morbo di Crohn dopo assunzione orale di budesonide ma che, 2 anni prima, aveva anche avuto un'analoga reazione dopo somministrazione di mesalazina¹⁴ ed è interessante sottolineare che la mesalazina è strutturalmente simile all'acido acetilsalicilico.

Ma come insegna il caso clinico che è stato da noi riferito, non sempre le reazioni allergiche, pseudoallergiche o idiosincrasiche alle preparazioni contenenti steroidi dipendono necessariamente da questi farmaci. È stato infatti dimostrato in recenti lavori come sia in realtà possibile l'implicazione dei conservanti contenuti nelle preparazioni iniettabili di GCS. Tra i conservanti quelli più frequentemente allergizzanti sono la carbossimetilcellulosa e il povidone o polivinilpirrolidone^{5 6 23 33 13 1 21 2 15 22}.

Nella Tabella I sono riportati i principali conservanti contenuti nelle preparazioni iniettabili di GCS implicati in reazioni allergiche o pseudoallergiche.

La carbossimetilcellulosa è un derivato semisintetico idrofilico della cellulosa (sale sodico dell'etere poliacarbossimetilico della cellulosa) ad elevata viscosità, con PM tra 21.000 e 500.000, ed è ampiamente usata come agente di sospensione ed emulsionante, eccipiente per compresse e come agente di aumento della viscosità dei preparati farmaceutici. Oltre ad essere presente in numerose preparazioni iniettabili di steroidi, essa viene somministrata per os come catarattico ed è un componente delle pappe di solfato di ba-

Tab. I. Conservanti contenuti nelle preparazioni iniettabili di GCS e implicati in reazioni allergiche o pseudoallergiche.

1) conservanti implicati in reazioni pseudoallergiche:

- sodiometabisolfito
- polisorbato 80 (tween 80)
- povidone o polivinilpirrolidone

2) conservanti implicati in reazioni IgE-mediate:

- carbossimetilcellulosa
- povidone o polivinilpirrolidone
- merthiolato

3) conservanti implicati in reazioni di tipo IV cellulo-mediate:

- povidone o polivinilpirrolidone
- benzalconio cloruro
- mistril-gamma-picolinio
- glicole polietilenico
- merthiolato

rio per esami radiologici con contrasto per os o per via rettale^{1 21}.

È stata dimostrata la presenza di IgE specifiche circolanti per carbossimetilcellulosa e la positività allo Skin Prick test in pazienti che avevano avuto reazioni immediate dopo assunzione di steroidi contenenti questo eccipiente^{1 21 2 15 22}.

Il povidone o polivinilpirrolidone è un mix di poli-

meri sintetici dal PM tra 10.000 e 700.000, e viene solitamente impiegato come eccipiente in farmaci per uso sistemico o topico, come additivo alimentare o come stabilizzante negli spray. Anche per questo conservante sono state dimostrate IgE specifiche^{33 19}.

Conclusioni

I corticosteroidi rappresentano farmaci fondamentali nel trattamento di molte patologie, comprese quelle allergiche e autoimmuni, per la loro nota attività antinfiammatoria e immunosoppressiva. Può quindi sembrare paradossale che essi stessi possano essere causa di reazioni allergiche. L'allergologo deve essere a conoscenza di questa evenienza ed identificare con un'adeguata anamnesi, l'esame clinico e gli strumenti diagnostici a disposizione (SPT, patch test, RAST, challenge test, test di tolleranza, ecc.) se le molecole steroidee siano state la causa di quadri immunoreattivi o pseudoallergici. Dovrà inoltre considerare la possibilità che queste reazioni abnormi possano essere dipendenti dai conservanti/eccipienti contenuti nelle preparazioni farmaceutiche. Anche l'utilizzo successivo di altre molecole steroidee dovrà tenere conto della possibilità di cross-reazioni. Infine sarà necessario identificare i soggetti a rischio (dermatiti di lunga durata, asma ASA-sensibile, ecc.).

Rimane aperto il quesito inerente la necessità di effettuare uno screening dell'allergia agli steroidi includendo, ad esempio, alcune di queste molecole (budesonide, tixocortolo pivalato) quale parte integrante delle serie standard per patch test^{11 3}.

Bibliografia

- Beaudoin E, Kenny G, Guérant JL, Moneret-Vautin DA. *Anaphylaxie à la carboxyméthylcellulose: a propos de deux cas de choc à deux corticostéroïdes injectables*. Allerg Immun 1992;24:332-55.
- Bourgeois M. *Choc anaphylactique severe après infiltration de cortivazol: allergie à la carboxyméthyl-cellulose*. Rev Franc Allergol 1989;29:143-4.
- Burden AD, Beck MH. *Contact hypersensitivity to topical corticosteroids*. Br J Derm 1992;127:497-500.
- Bush RK, Taylor SL, Holden K, Nordlee JA, Busse WW. *Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic patients*. Am J Med 1986;81:816-20.
- Caduff C, Reinhart WH, Hartmann K, Kuhn M. *Immediate hypersensitivity reactions to parenteral glucocorticoids? Analysis of 14 cases*. Schweiz Med Wochenschr 2000;130:977-83.
- Calogiuri GF, Muratore L, Truffelli T, Vallarelli M, Ventura MT, Tursi A. *Approccio critico ad un paradosso allergologico: le manifestazioni allergiche e pseudoallergiche da glucocorticosteroidi. Le reazioni immediate e semiritardate: I parte*. Giornale Italiano di Allergologia e Immunologia Clinica 2001;11:74-89.
- Dajani BM, Sliman NA, Shubair KS, Hamezh YS. *Bronchospasm caused by intravenous hydrocortisone sodium succinate (Solu-cortef) in aspirin-sensitive asthmatics*. J Allergy Clin Immunol 1981;68:201-4.
- De Corres LF, Bernaola G, Urrutia I, Munoz D. *Allergic dermatitis from systemic treatment with corticosteroids*. Contact Dermatitis 1990;22:104-5.
- de Groot AC, van Ginkel CJ, Bruynzeel DP. *Contact allergy for corticosteroids*. Ned Tijdschr Geneesk 1997;141:1559-62.
- Dooms-Goossens A, Morren M. *Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2073 patients*. Contact Dermatitis 1992;26:182-91.
- English JSC. *Corticosteroid-induced contact dermatitis: a pragmatic approach*. Clin Exp Dermatol 2000;25:261-4.
- Escribano-Rodriguez MM, Gonzalez-Pol J, Munoz-Bellido FJ, de la Calle-Toral A, Velazquez-Amor E, Conde-Hernandez J. *Immediate reaction to methylprednisolone with tolerance of other corticosteroids*. Allergy 1997;52:677-8.

- ¹³ Gonzalo-Garjio MA, Duran-Quintana JA, Bobadilla Gonzalez P, Maiquez Asuero P. *Anaphylactic shock following povidone*. Ann Pharmacother 1996;30:37-40.
- ¹⁴ Heeringa M, Zweers P. *Anaphylactic-like reaction associated with oral budesonide*. Br Med J 2000;321:927.
- ¹⁵ Hunt LW, Dunn WF. *Anaphylaxis following Kenalog (triamcinolone acetonide) injections: hypersensitivity to carboxymethylcellulose*. J Allergy Clin Immunol 1991;87:277.
- ¹⁶ Isaksson M, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Diepgen T, et al. *Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicentre study of the EECDRG*. Contact Dermatitis 2000;42:27-35.
- ¹⁷ Lauerma AI. *Systemic hydrocortisone/cortisol induces allergic skin reactions in presensitized subjects*. J Am Acad Dermatol 1991;24:182-5.
- ¹⁸ Lombardi C. *Allergia agli steroidi. Quando le certezze degli allergologi vacillano*. Notiziario Allergologico, in press.
- ¹⁹ Lopez Saez MP, DeBarri M, Zubeldia JM, Olalde S, Baeza ML. *Acute IgE-mediated generalized urticaria-angioedema after topical application of povidone-iodine*. Allergol Immunopathol 1998;26:23-6.
- ²⁰ Montoro J, Valero A, Serra-Baldrich E, Amat P, Lluch M, Malet A. *Anaphylaxis to paramethasone with tolerance to other corticosteroids*. Allergy 2000;55,2:197-8.
- ²¹ Muroi N, Nishibori M, Fujii T, Yamagata M, Hosoi S, Nakaya N, et al. *Anaphylaxis from carboxymethylcellulose component of barium sulfate suspension*. N Engl J Med 1997;337:1275-7.
- ²² Murrieta-Aguttes M, Michelen M, Laynadier F, Duarte-Risselin C, Halpern GM, Dry J. *Systemic allergic reactions to corticosteroids*. J Asthma 1991;28:328-39.
- ²³ Nagel JE, Fuscaldo JT, Fireman P. *Paraben allergy*. JAMA 1977;232:1594-5.
- ²⁴ Navarro Pulido DAM, Orta JC, Buzo G. *Delayed hypersensitivity to deflazacort*. Allergy 1996;51:441-2.
- ²⁵ Peng YS, Shyur SD, Lin HY, Wang CY. *Steroid allergy: report of two cases*. J Microbiol Immunol Infect 2001;34:150-4.
- ²⁶ Polosa R, Cacciola R, Pacino G, Prosperini G. *Anaphylactic reaction to oral prednisone: a case report and review of the literature*. Ann Ital Med Int 1998;13:47-52.
- ²⁷ Rasanen L, Tarvainen K, Makinen-Kiljunen S. *Urticaria to hydrocortisone*. Allergy 2001;56:352-3.
- ²⁸ Schonwald S. *Methylprednisolone anaphylaxis*. Am J Emerg med 1999;17:583-5.
- ²⁹ Szczekjlik A, Nizankowska E, Czernianska-Mysik G, Sek C. *Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma*. J Allergy Clin Immunol 1985;76:530-6.
- ³⁰ Tanigushi M, Sato A. *Aspirin induced asthmatics have cross-reactivity with steroid succinate esters*. N Engl J Allergy Proc 1988;9:358.
- ³¹ Vestergaard L, Andersen KE. *Contact allergy to local steroids. Contact allergy to corticosteroids among consecutively tested patients with eczema*. Ugeskr Laeger 1997;159:5662-6.
- ³² Vidal C, Tomé S, Fernandez-Redondo V, Tato F. *Systemic allergic reaction to corticosteroids*. Contact Dermatitis 1994;31:273-74.
- ³³ Waran KD, Munsick RA. *Anaphylaxis from povidoneiodine*. Lancet 1995;345:1506.
- ³⁴ Wilkinson SM, Beck MH. *Patch testing for corticosteroid allergy using high and low concentrations*. Contact Dermatitis 2000;42:350-1.
- ³⁵ Wilkinson SM, English JSC. *Hydrocortisone sensitivity: clinical features of 59 cases*. J Am Acad Dermatol 1992;27:120-1.