

Parole chiave

Ipersensibilità a farmaci • Allergia a farmaci • Manifestazioni extracutanee

Reazioni da ipersensibilità a farmaci. Parte II. Manifestazioni extracutanee

A. CIOFFI, M.C. SIANI, F. RIVELLESE, G. SPADARO, A. GENOVESE

Cattedra e Scuola di Specializzazione in Immunologia Clinica ed Allergologia, Centro Interdipartimentale di Ricerca in Scienze Immunologiche di Base e Cliniche (CISI), Università di Napoli "Federico II"

Riassunto

L'estrema eterogeneità delle manifestazioni da ipersensibilità a farmaci riflette la complessità dei meccanismi patogenetici che ne sono alla base. Le reazioni allergiche a farmaci sono determinate dall'attivazione dell'immunità adattativa. Esse prevedono quindi meccanismi di sensibilizzazione (sensibilizzazione di linfociti T, sensibilizzazione di linfociti B, cross-reattività) e meccanismi effettori, nella maggior parte dei casi riconducibili ad un tipo specifico di reazione immunopatogena secondo la classificazione di Gell e Coombs. La maggior parte delle reazioni allergiche coinvolge IgE anti-farmaco (reazioni di tipo I) o cloni cellulari T anti-farmaco (reazioni di tipo IV). Le reazioni di tipo II coinvolgono meccanismi di citotossicità IgG-mediata e sono responsabili di discrasie ematiche farmaco-correlate. La formazione di immunocomplessi capaci di depositarsi nella parete dei piccoli vasi con attivazione del complemento è alla base delle reazioni di tipo III, attualmente raramente responsabili di reazioni allergiche a farmaci. Nell'ambito delle reazioni di tipo IV, relativamente recente è lo sviluppo del p-i concept, secondo cui l'attivazione dei linfociti T farmaco-specifici avverrebbe per interazione diretta del farmaco con il TCR.

Dal punto di vista clinico le eruzioni cutanee rappresentano la manifestazione più frequente di ipersensibilità farmacologica. In questo articolo vengono descritti i meccanismi patogenetici e le manifestazioni extra-cutanee di ipersensibilità a farmaci a prevalente espressione a carico di crasi ematica, sistema epato-biliare, rene ed apparato respiratorio.

Introduzione

Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, la "reazione avversa a farmaci" è una risposta nociva, non intenzionale ed indesiderata ad un farmaco che si verifica alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia¹.

Le reazioni avverse a farmaci rappresentano un importante problema sociale e di sanità pubblica. Esse si presentano in circa il 10% dei pazienti ospedalizzati e in circa il 7% di quelli ambulatoriali². Le reazioni avverse a farmaci vengono distinte in reazioni dose-dipendenti (tipo A) e dose-indipendenti (tipo B). Quelle del primo gruppo (tipo A) costituiscono l'80% delle reazioni avverse, sono conseguenza delle proprietà farmacologiche di un composto, sono prevedibili e possono verificarsi in qualsiasi soggetto. Le reazioni di tipo B sono invece più rare, imprevedibili e si presentano soltanto in soggetti predisposti. Le allergie a farmaci, in particolare, sono reazioni avverse imprevedibili (di tipo B) sostenute da un mecca-

smo patogenetico immuno-mediato. Alla luce di questa definizione le allergie a farmaci sono relativamente rare, costituendo appena il 10% di tutte le reazioni avverse. Nel 30% delle reazioni avverse a farmaci immunomediate le manifestazioni sono di tipo cutaneo. Nel restante 70% possono essere sistemiche o colpire in maniera specifica singoli organi e/o apparati. È impossibile prevedere lo sviluppo di ipersensibilità a farmaci, tuttavia alcuni fattori sono stati messi in correlazione con un'aumentata probabilità di sviluppare tali reazioni. Tali fattori di rischio possono essere correlati al farmaco oppure al paziente (Tab. I)^{3,4}.

Meccanismi patogenetici delle reazioni allergiche a farmaci

Le reazioni allergiche a farmaci sono reazioni di tipo B determinate dall'attivazione dell'immunità adattativa nei confronti di un farmaco⁵. Il paradigma secondo cui una reazione allergica ad un farma-

Tab. I. Fattori di rischio di allergia a farmaci.*Correlati al farmaco*

- Natura del farmaco
- Grado di esposizione (durata e frequenza di somministrazione)
- Modalità di somministrazione

Correlati al paziente

- Età e sesso
- Fattori genetici (aplotipo HLA, stato di acetilatore)
- Patologie concomitanti (infezione da Epstein-Barr o HIV, asma)
- Precedente reazione avversa a farmaci
- Allergia multipla a farmaci (Multiple drug allergy)

co possa manifestarsi clinicamente solo ad una riesposizione alla molecola o per esposizione prolungata (almeno 3 giorni) deriva dalla necessaria fase di sensibilizzazione, asintomatica, prevista dall'attivazione dell'immunità specifica. In realtà recenti evidenze sottolineano come l'esposizione ripetuta ad un farmaco non sia prerequisito per il manifestarsi di reazioni di ipersensibilità^{6,7}.

Meccanismi di sensibilizzazione

Possono essere classificati in 3 tipologie: sensibilizzazione di linfociti T; sensibilizzazione di linfociti B; cross-reattività.

Un farmaco può essere immunogeno solo se legato ad una proteina di maggiori dimensioni, in altri termini rappresenta un aptene. La sensibilizzazione dei linfociti T avviene quando i complessi aptene-carrier (farmaco-proteina) sono fagocitati da una cellula presentante l'antigene (CPA) e trasportati nei linfonodi loco-regionali, dove vengono processati e presentati in associazione a complessi MHC. Il complesso MHC-antigene può quindi essere riconosciuto da linfociti T specifici, determinando l'espansione clonale di almeno tre diversi subset: cellule T effettrici (T_{eff}), cellule T effettrici di memoria (T_{em}) e cellule T di memoria centrale (T_{mc}). Alternativamente i peptidi antigenici presentati dalle CPA possono essere riconosciuti da cellule B specifiche, determinando espansione clonale delle stesse e differenziazione in plasmacellule, con produzione di anticorpi specifici anti-farmaco delle classi di IgE, IgG o IgM.

Il terzo meccanismo di sensibilizzazione, la cross-reattività, spiega la possibilità di reazioni anafilattiche in seguito alla prima esposizione ad un farmaco. L'ipotesi della cross-reattività è supportata da alcune recenti evidenze. In 17 (68%) di 25 pazienti con anafilassi da cetuximab, sono state rilevate IgE anti-farmaco in campioni pre-trattamento. Le IgE erano specifiche per il galattosio- α -1,3-galattosio, presente sul frammento Fab della catena pesante del cetuximab e molto simile a molecole del sistema ABO⁶.

Meccanismi effettori

La fase di sensibilizzazione è seguita, generalmente per seconda esposizione al farmaco, da una fase effettrice in cui i linfociti T sensibilizzati, o gli anticorpi prodotti da cellule B sensibilizzate, determinano una reazione clinicamente rilevabile.

Gran parte delle reazioni immuno-mediate a farmaci riconosce meccanismi di tipo I o IV secondo la classificazione delle reazioni immunopatogene di Gell e Coombs. Di gran lunga meno frequenti le reazioni di tipo II e III.

Quando la sensibilizzazione ad una molecola determina la sintesi di IgE specifiche, una nuova esposizione, anche a minime quantità del farmaco, può scatenare i sintomi. La straordinaria sensibilità dei "sensori" IgE risiede nella presenza ubiquitaria nell'organismo di mastociti che esprimono in superficie il recettore ad alta affinità per le IgE (Fc ϵ RI), cui le IgE specifiche per l'allergene sono legate. Il legame contemporaneo da parte del farmaco (allergene) di 2 o più IgE "caricate" sull'Fc ϵ RI determina attivazione e degranulazione dei mastociti, con rilascio di numerose sostanze pro-infiammatorie e vasoattive, quali istamina, leucotrieni, prostaglandine e citochine. Queste molecole determinano vasodilatazione, aumento della permeabilità vasale, ipersecrezione di muco, broncocostrizione e reclutamento di eosinofili. Sebbene le reazioni IgE-mediate si manifestino il più delle volte come orticaria-angioedema, esse possono determinare sintomi respiratori e cardiovascolari, fino al quadro severo dello shock anafilattico. Farmaci frequentemente implicati in reazioni di tipo I sono le penicilline, le cefalosporine ed i miorilassanti.

Le reazioni di tipo II coinvolgono meccanismi di citotossicità IgG-mediata diretta contro le membrane di eritrociti, piastrine, leucociti e probabilmente precursori midollari. Farmaci prototipici sono eparina (piastrinopenia), metamizolo (neutropenia), metildopa (anemia emolitica). Le cellule bersaglio, rivestite di anticorpi, vengono sequestrate nel sistema reticolo-endoteliale epatico e splenico dal legame a recettori per Fc o per il complemento. Meno frequentemente si verifica una distruzione intravasale da lisi complemento-mediata^{8,9}.

La formazione di immunocomplessi capaci di depositarsi nella parete dei piccoli vasi con attivazione del complemento è alla base delle reazioni di tipo III, attualmente raramente responsabili di reazioni allergiche a farmaci. Il quadro clinico comprende la malattia da siero (β -lattamici, ecc.), il LES da farmaci (chinidina, ecc.), le vasculiti (minociclina, ecc.).

I meccanismi di tipo IV (mediati da linfociti T) non sono stati ancora chiariti del tutto, ma possono essere spiegati dal concetto aptene/proaptene e dal concetto dell'interazione dei farmaci con i recettori del sistema immunitario (p-i concept).

I farmaci ed i loro metaboliti sono chimicamente reattivi ed in grado di legarsi covalentemente a proteine. Questi complessi aptene-carrier (farmaco-proteina) vengono processati e presentati in forma stabile come complessi aptene-peptide dalle CPA linfonodali e residenti nei tessuti. Alla riesposizione al farmaco i complessi sono riconosciuti dalle T_{eff} e T_{em} nei tessuti coinvolti o dalle T_{mc} nei linfonodi drenanti il tessuto esposto al farmaco. Una nuova stimolazione delle T_{eff} e T_{em} si traduce in un'inflammatione cellulo-mediata del tessuto esposto, mentre la ristimolazione delle T_{mc} determina linfadenomegalia, spesso presente in alcuni quadri di severa reazione d'ipersensibilità sistemica a farmaci¹⁰. Il concetto aptene/proaptene non può comunque spiegare le reazioni di ipersensibilità indotte da somministrazione sistemica di un farmaco. Secondo tale teoria infatti, il farmaco viene presentato prevalentemente nel sito di somministrazione (farmaci aptene) o nel sito di metabolizzazione (farmaci proaptene). In tal modo il sistema gastroenterico (farmaci aptene) ed il fegato (farmaci proaptene) dovrebbero rappresentare siti preferenziali di ipersensibilità T-mediata¹⁰. Gastroenterite o epatite da ipersensibilità T-mediata farmaco-indotta sono in realtà entità di raro riscontro nella pratica clinica.

Studi condotti su cloni T-cellulari (CTC) farmaco-specifici, derivanti da pazienti allergici a farmaci, hanno evidenziato reattività degli stessi verso il farmaco responsabile in forma nativa, non processata o legata a proteine carrier. La piena reattività dei CTC veniva osservata nell'arco di minuti solo in presenza di farmaco e CPA con appropriato MHC⁷. La valutazione combinata della reattività immunologica di CTC farmaco-specifici e del meccanismo di riconoscimento del farmaco, ha portato allo sviluppo del p-i concept¹¹, secondo cui l'attivazione dei linfociti T farmaco-specifici avverrebbe per interazione diretta del farmaco con il TCR. Se in vivo un farmaco raggiunge una sufficiente concentrazione, può non solo

esplicare la sua azione farmacologica (bloccando un recettore o un'attività enzimatica per esempio) ma anche interagire con cellule T dotate di un TCR altamente polimorfo. Secondo il p-i concept le cellule T dovrebbero possedere 3 caratteristiche per essere attivate: esprimere un TCR che possa legare il farmaco e trasmettere un segnale stimolatorio; avere una bassa soglia di attivazione, che permetta la loro attivazione in risposta ad un segnale debole come il legame del farmaco; interagire, attraverso il TCR, con molecole dell'MHC espresse dalle CPA. L'esatto meccanismo dell'interazione farmacologica del farmaco in forma nativa con uno specifico TCR non è stato comunque ad oggi definitivamente chiarito.

Aspetti clinici

EMOPATIE

Piastrinopenia, anemia emolitica e neutropenia costituiscono le principali manifestazioni ematologiche di reazione da ipersensibilità a farmaci. Meno frequente è l'aplasia midollare.

Piastrinopenia

Le piastrine rappresentano il bersaglio preferenziale di distruzione immunologica farmaco-indotta.

Esistono almeno sei meccanismi immunologici implicati nelle trombocitopenie da farmaci¹² (Tab. II).

Il farmaco sensibilizzante si comporta da aptene, divenendo immunogenico solo dopo il legame covalente a glicoproteine della membrana piastrinica. Il complesso aptene-carrier stimola la produzione di autoanticorpi responsabili della distruzione piastrinica. Questo meccanismo è attualmente ritenuto responsabile solo di una piccola percentuale di piastrinopenie da farmaci immuno-

Tab. II. Classificazione patogenetica delle piastrinopenie da farmaci immuno-mediate.

Denominazione	Meccanismo	Esempi
Anticorpi anti-aptene	Il farmaco (aptene) si lega covalentemente a proteine di membrana inducendo una risposta immune farmaco-specifica	Penicilline, Cefalosporine
"Quinine type"	Il farmaco induce anticorpi che si legano a proteine di membrana in presenza di farmaco libero in circolo	Chinino, antibiotici sulfamidici, FANS
Induzione di autoanticorpi	Il farmaco induce anticorpi anti-piastrine che agiscono anche in assenza di farmaco in circolo	Sali d'oro, procainamide
Piastrinopenia da Fibani	Il farmaco reagisce con la glicoproteina IIb/IIIa determinando, attraverso una modificazione conformazionale, l'esposizione di un neoepitopo	Tirofiban, eptifibatide
Anticorpi farmaco-specifici	L'anticorpo riconosce la porzione murina di un frammento Fab chimico specifico per la glicoproteina di membrana III	Abciximab
Immunocomplessi	Il farmaco si lega al fattore piastrinico 4 generando anticorpi specifici per tale complesso; l'immunocomplesso derivante attiva le piastrine attraverso i recettori Fc	Eparina

mediate, essendo implicato nei rari casi di piastrinopenia acuta da antibiotici β -lattamici¹².

Almeno 100 diversi farmaci possono determinare una piastrinopenia acuta, spesso severa, in pazienti sensibilizzati da una precedente esposizione al farmaco per 6-8 giorni, o esposti in maniera intermittente per un lungo periodo di tempo¹³.

Il chinino, farmaco anti-malarico, è probabilmente la molecola più frequentemente implicata in questa tipologia di piastrinopenia da farmaci. Tuttavia numerosi altri farmaci possono esserne responsabili¹⁴⁻¹⁵: antibiotici sulfamidici (Sulfametossazolo, Sulfisossazolo), antibiotici di altre classi (vancomicina, ceftriaxone, rifampicina, levofloxacina, teicoplanina, trimethoprim, meticillina), farmaci antinfiammatori non steroidei (ibuprofene, diclofenac, naprossene, paracetamolo), farmaci anti-epilettici (fenitoina, carbamazepina, diazepam), chemioterapici/immunosoppressori (oxaliplatino, irinotecano, ciclofosfamide, ciclosporina), anti-aritmici (amiodarone), antistaminici anti-H2 (ranitidina).

Una volta avvenuta la sensibilizzazione, una nuova esposizione al farmaco determina l'insorgenza di una sintomatologia caratterizzata da cefalea, vertigini, nausea e febbre accompagnata a brividi. Le emorragie, nei casi severi interessanti la cute, la mucosa orale ed i tratti gastro-enterico ed urinario, compaiono solitamente dalle 6 alle 24 ore dopo l'esordio della sintomatologia. Raramente emorragie intra-craniche o polmonari possono determinare la morte del paziente. La sospensione dell'agente causale determina una graduale ripresa della conta piastrinica, generalmente nell'arco di 4-5 giorni. In rari casi la trombocitopenia può persistere per 1-2 settimane, anche nel caso di farmaci a rapida eliminazione.

Alcuni farmaci possono indurre la sintesi di autoanticorpi anti-piastrine, determinando un quadro clinico indistinguibile dalla piastrinopenia autoimmune idiopatica¹⁶. I farmaci più frequentemente implicati includono: sali d'oro, molto utilizzati in passato per la terapia dell'artrite reumatoide, levodopa, procainamide, penicillamina e sulfametossazolo.

L'attivazione da parte di segnali intracellulari del complesso glicoproteico IIb/IIIa, espresso sulla membrana piastrinica, ne determina una variazione conformazionale che lo rende capace di legare il fibrinogeno, promuovendo in tal modo l'aggregazione piastrinica, una tappa essenziale nel normale processo coagulativo. I Fibani esplicano azione anti-aggregante grazie alla capacità di legare il complesso GPIIb/IIIa e di inibire in tal modo l'interazione con il fibrinogeno.

Eptifibatide e Tirofiban, due farmaci appartenenti alla classe dei Fibani, sono ampiamente utilizzati per prevenire recidive trombotiche in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica.

Una caratteristica unica di questa classe di farmaci è che lo 0,2-2% di pazienti trattati sviluppa una piastrinopenia acuta entro poche ore dalla prima esposizione. La trombocitopenia da Fibani può decorrere del tutto asintomatica o con lievi segni emorragici,

persino in caso di conta piastrinica estremamente ridotta. Sono tuttavia descritti casi di gravi emorragie, talvolta fatali¹⁷.

Abciximab è un frammento Fab chimerico (umano-murino) che, analogamente ai Fibani, compete con il fibrinogeno per il legame con il complesso GPIIa/IIIb attivato. Abciximab è solitamente somministrato in infusione endovenosa durante le 12-24 ore successive a un'angioplastica coronarica, al fine di ridurre il rischio di recidiva della stenosi. Circa il 2% dei pazienti trattati con Abciximab per la prima volta, e più del 10% dei pazienti alla seconda esposizione, sviluppa una piastrinopenia nell'arco di poche ore dall'inizio del trattamento¹⁸. La maggior parte dei pazienti, persino in caso di severa trombocitopenia (conta < 10000/ μ l), non presenta sintomi o segni di sanguinamento. Con la sospensione di Abciximab, la conta piastrinica torna alla normalità in alcuni giorni. Il 2-5% dei pazienti trattati con eparina non frazionata sviluppa una piastrinopenia dopo 5-7 giorni di terapia. La caduta della conta piastrinica è generalmente di grado moderato (fino a 50.000-100.000/ μ l) e generalmente asintomatica. In alcuni pazienti si manifestano tuttavia trombosi venose e/o arteriose¹⁹. I pazienti che sviluppano piastrinopenia da eparina hanno anticorpi circolanti diretti contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4. Gli immunocomplessi che si formano sulla superficie piastrinica o nelle vicinanze, legano i recettori Fc delle piastrine, causandone la distruzione e in parte l'attivazione, responsabile dei fenomeni trombotici.

Anemia emolitica

Analogamente alle piastrinopenie, l'anemia emolitica da farmaci immuno-mediata si sviluppa in pazienti sensibilizzati da una precedente esposizione al farmaco stesso per 6-8 giorni, o esposti in maniera intermittente per un lungo periodo di tempo. Il quadro clinico è estremamente proteiforme, e va dall'assenza di sintomi fino alla emolisi acuta, potenzialmente fatale, associata ad ipossia, ipotensione, ematuria ed insufficienza renale acuta. Tipici reperti laboratoristici sono rappresentati da anemia, elevata conta reticolocitaria, iperbilirubinemia indiretta, riduzione dei livelli sierici di aptoglobina ed incremento dei livelli di LDH.

Similmente a quanto avviene per le piastrinopenie, esistono almeno tre meccanismi immunologici implicati nelle anemie emolitiche da farmaci²⁰: formazione di anticorpi anti-aptene, "Quinine type", induzione di autoanticorpi. Il primo tipo di anemia emolitica da farmaci (penicilline, cefalosporine) è considerata attualmente molto rara, essendo associata all'utilizzo di penicilline ad alti dosaggi, non convenzionali. Più grave, talvolta letale, può essere l'emolisi immuno-mediata indotta con meccanismo "Quinine type" (chinino, chinidina, ceftriaxone, etodolac, clorpropamide, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, piperacillina, probenecid). In tal caso gli anticorpi reagiscono con le emazie solo quando il farmaco sensibilizzante è presente in circolo. Con la sospensione del farmaco re-

sponsabile la maggior parte dei pazienti supera l'episodio in pochi giorni. La riesposizione alla molecola implicata può determinare crisi emolitiche di maggiore gravità, fino alla morte del soggetto. Infine, numerosi farmaci (α -metildopa, levodopa, procainamide) sono in grado di indurre la sintesi di auto-anticorpi capaci di riconoscere gli eritrociti anche in assenza del farmaco stesso. L' α -metildopa, molto utilizzata in passato per la terapia dell'ipertensione arteriosa, rappresenta il capostipite di questo gruppo di farmaci. Circa il 2% dei pazienti trattati con tale molecola per alcuni mesi sviluppa emolisi, solitamente di grado moderato.

Neutropenia

Circa il 75% delle neutropenie idiosincrasiche è causato da ipersensibilità a farmaci. Almeno due sono i meccanismi attualmente conosciuti: uno non immunologico ed uno immunologico²¹. Nel primo caso il farmaco, in maniera più o meno dose-correlata, interferisce con una funzione cellulare essenziale, come la sintesi delle proteine o la mitosi: ne sono esempi la clozapina, un antipsicotico appartenente al gruppo delle fenotiazine, ed il farmaco anti-tiroideo propiltiouracile.

I meccanismi immunologici, dose-indipendenti, sono probabilmente simili a quelli descritti per le piastrinopenie e le anemie emolitiche: il farmaco propiltiouracile ne rappresenta un esempio. Dal punto di vista clinico il paziente, dopo aver assunto il farmaco responsabile per 1 settimana o più, si presenterà con infezioni di varia gravità, da faringiti e stomatiti fino a polmoniti e sepsi.

Anemia aplastica

L'anemia aplastica farmaco-indotta è una condizione patologica rara, ma spesso fatale, caratterizzata da insufficienza midollare globale.

Così come per la neutropenia, i farmaci sembrano essere in grado di causare anemia aplastica attraverso meccanismi non immunologici ed immunologici²².

Il quadro clinico è caratterizzato da astenia associata ad anemia, complicanze infettive legate alla neutropenia ed emorragie dovute alla piastrinopenia. L'insorgenza dei sintomi è generalmente preceduta da un'esposizione al farmaco "trigger" per settimane o mesi. Nella Tabella III sono riportati i farmaci più frequentemente responsabili di anemia aplastica.

Epatopatie

Il danno diretto dell'epatocita e l'attivazione di reazioni immunitarie nel contesto dell'immunità innata e specifica sembrano essere i principali meccanismi coinvolti nella patogenesi delle epatopatie da farmaci. In genere la bioattivazione dei farmaci dà avvio al danno dell'epatocita attraverso la produzione di metaboliti che interagiscono con macromolecole cellulari a livello epatico (proteine, lipidi, acidi nucleici, ecc.) fino a condurre alla disfunzione cellulare e alla conseguente alterazione della funzionalità d'organo. È piuttosto difficile, in taluni casi, distinguere tra azione tossica diretta del farmaco e danno immunomediato: la disfunzione cellulare indotta dal farmaco, infatti, può attivare risposte immunitarie sia dell'immunità innata che dell'immunità specifica. In conseguenza al danno cellulare l'epatocita rilascia dei segnali che stimolano l'attivazione di cellule dell'immunità innata (cellule di Kupffer, NK, NKT) e tali cellule contribuiscono alla progressione del danno epatico con la produzione di citochine pro-infiammatorie e di chemochine. Più precisamente le cellule dell'immunità innata attivate dal danno cellulare producono sia citochine ad azione antinfiammatoria quali IL-10 e IL-16 ed alcune prostaglandine con azione epatoprotettiva, sia citochine proinfiammatorie come IL-12 e IL-18 (in grado di attivare cellule NK e NKT), TNF- α , IFN- γ e IL-1 β , tipicamente prodotte in corso di "Drug-induced liver injury (DILI)". Un'alterazione del delicato equilibrio tra fattori pro-infiammatori ed epatoprotettivi potrebbe quindi essere indotta da taluni farmaci, in

Tab. III. Farmaci responsabili di neutropenia idiosincrasica (non prevedibile) e anemia aplastica.

Classe farmacologica	Neutropenia	Anemia aplastica
Analgesici/antinfiammatori	Diclofenac, ibuprofene, indometacina, fenilbutazone, sulfasalazina	Diclofenac, naprossene, indometacina, fenilbutazone, sulfasalazina, piroxicam
Antibiotici	Ampicillina, cefotaxime, caftazidina, ciprofloxacina, meticillina, sulfametossazolo	Cefalosporine, cloramfenicolo, meticillina, sulfamidici
Anti-epilettici	Carbamazepina, felbamato, fenitoina, valproato	Carbamazepina, fenitoina
Antistaminici	Cimetidina, ranitidina	Cimetidina, ranitidina, clorfeniramina
Antimalarici	Chinino, cloroquina	Cloroquina, chinacrina
Antipsicotici/sedativi	Clozapina, clorpromazina	Clorpromazina, procloperazina
Anti-tiroidei	Propiltiouracile	Propiltiouracile, metimazolo
Altri	Procainamide, sali d'oro, ticlopidina	Allopurinolo, clorpropamide, sali d'oro, penicillamina, tolbutamide

pazienti suscettibili, in seguito alla attivazione delle cellule dell'immunità innata. In merito al ruolo dell'immunità specifica nel danno epatico indotto dai farmaci, l'ipotesi aptenica²³ e il "concetto p-i (pharmacological interaction of drugs with immune receptors)" precedentemente descritti sono oggi principalmente utilizzati per spiegare il coinvolgimento dell'immunità specifica nelle epatopatie da farmaci. Suggestiscono tale coinvolgimento anche alcune possibili caratteristiche cliniche della DILI (rash cutanei, febbre ed eosinofilia), l'insorgenza ritardata dei sintomi ad 1-8 settimane, la ricorrenza della tossicità con la riesposizione al farmaco. Per alcuni farmaci, infine è stata dimostrata la capacità di indurre forme "autoimmuni" di epatopatia che sono caratterizzate dalla produzione di anticorpi specifici diretti contro proteine epatiche native o modificate dal farmaco stesso. È il caso, ad esempio, dell'alotano, in grado di indurre una forma di epatite caratterizzata dalla produzione di anticorpi diretti contro proteine epatiche legate al trifluoroacetato²³, il diclofenac²⁴, la diidralazina²⁵, l'acido tienilico²⁶, la fenitoina e la carbamazepina²⁷, caratterizzati dalla capacità di produrre autoanticorpi diretti contro proteine epatiche native. Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche, poiché il danno può coinvolgere sia la parte parenchimale che non parenchimale del fegato, le possibili manifestazioni cliniche sono estremamente varie e vanno dall'epatite acuta e cronica alla cirrosi/fibrosi, alla colestasi, alla steatosi e al danno vascolare. Le forme più frequenti

sono comunque rappresentate dall'epatite acuta, con riscontro laboratoristico di aumento degli indici di necrosi epatica, dalla colestasi, dai pattern misti (epatite + colestasi). Le forme a carattere autoimmune per lo più variano da semplici alterazioni degli indici di funzionalità epatica in assenza di altri segni o sintomi (epatite acuta asintomatica), all'epatite acuta sintomatica, alla sindrome colestatica, alla steatosi epatica, all'epatite granulomatosa, all'epatite cronica, all'epatite fulminante, fino all'insufficienza epatica. In Tabella IV sono riportati i principali farmaci in grado di indurre danno epatico (immuno- e non immuno-mediato) e le forme cliniche correlate più frequenti²⁸.

Va ricordato, infine, anche l'interessamento epatico (da danno immuno-mediato) in corso di reazioni sistemiche al farmaco come nella Sindrome di Stevens-Johnson (sulfonamidi, fenitoina e carbamazepina, phenobarbital, lamotrigina, penicilline e allopurinolo)²⁹ o nella DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)^{30 31}.

Nefropatie

Il coinvolgimento renale nelle reazioni allergiche ai farmaci varia imprevedibilmente dalle isolate alterazioni degli indici di funzionalità renale al quadro clinico della nefrite interstiziale acuta (NIA) a sindromi sistemiche da ipersensibilità (febbre, rash, eosinofilia,

Tab. IV. Forme di epatopatia da reazione avversa a farmaci.

<i>Epatite acuta dose-dipendente</i>	<i>Acetaminofene, salicilati (ad alte dosi)</i>
Epatite Acuta dose-indipendente	Acebutolo, allopurinolo, carbamazepina*, dantrolene, diclofenac*, etambutolo, etionamide, enflurano, fenelzina, fenindione, fenobarbital, fenitoina*, fenilbutazone, alotano*, ibuprofene, indometacina*, isoniazide, ketoconazolo, labetalolo, maprotilina, metoprololo, mianserina, naprossene, acido para-amminosalicilico, piroxicam, pirazinamide, chinidina, penicilline*, ranitidina, sulfonamidi*, sulindac, antidepressivi triciclici, trimetoprim-sulfametossazolo, acido valproico, verapamil
Steatosi epatica	Steroidi surrenalici, fenitoina*, salicilati, amiodarone, asparaginasi, ibuprofene, ketoconazolo, metildopa, indometacina*, naprossene, nifedipina, acetaminofene, ferexelina, rifampicina, sulindac, tetracicline, acido valproico, zidovulina
Sindrome colestatica	Amoxicillina-acido clavulanico, azatioprina, captopril, carbamazepina*, carbamazolo, cefalosporine, clordiazepossido, clorpropamide, cloxacillina, ciclosporina, danazolo, disopiramide, enalapril, eritromicina, flecainide, flucoxacillina, flurazepam, flutamide, sali d'oro, griseofulvina, gliburide, imipramina, aloperidolo, ketoconazolo, megestrol, mercaptopurina, metimazolo, metiltestosterone, nifedipina, nitrofurantoina, noretandrolone, FANS, contraccettivi orali, fenotiazina, fenitoina*, penicillamine, propoxifene, sulfonamidi*, tamoxifene, tiabendazolo, tolbutamide, antidepressivi triciclici, trolenadomicina, verapamil
Granulomi epatici	Allopurinolo, aspirina, carbamazepina*, clorpromazina, diltiazem, Sali d'oro, idralazina, nitrofurantoina, penicillina*, fenilbutazone, fenitoina*, pirazinamide, chinidina, sulfasalazina*
Tumori epatici	Steroidi anabolizzanti
Cirrosi/Fibrosi	Metotrexate, nitrofurantoina, terbinafina
Epatopatia cronica	Acetaminofene, dantrolene, isoniazide, metildopa, fenitoina*
Reazioni vascolari	Steroidi anabolizzanti, azatioprina, ciclofosfamide, dacarbazina, contraccettivi orali, tioguanina, vincristina
Epatite fulminante	Lamotrigina, nimesulide, carbamazepina*, levotiracetam, isoniazide, claritromicina, ecstasy

* Evidenza di possibile meccanismo immuno-mediato.

Tab. V. Farmaci potenzialmente responsabili di nefrite interstiziale acuta.

Antibiotici	ampicillina, ciprofloxacina ⁷ , moxifloxacina (meticillina, penicillina, rifampicina, sulfonamidi
Farmaci antiinfiammatori non steroidei	acido acetil-salilico, fenoprofene, ibuprofene, indometacina, naprossene, fenilbutazone, piroxicam, tolmetin, zomepirac
Farmaci antiacidi	omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, cimetidina
Miscellanea	fenitoina, furosemide, allopurinolo, fenindione, etanercept

insufficienza renale). La più frequente manifestazione renale delle reazioni avverse a farmaci è la nefrite interstiziale acuta. I farmaci più spesso coinvolti sono le penicilline, le cefalosporine, i sulfonamidi e i farmaci antinfiammatori non steroidei (Tab. V)³²⁻³³. Lo studio di numerosi casi clinici ha permesso di definire alcune caratteristiche tipiche della NIA: le manifestazioni renali si sviluppano in genere entro 3 settimane dall'inizio della terapia; in circa il 25% per cento dei casi viene descritta la comparsa di improvvisa compromissione della funzionalità renale associata a proteinuria e alterazioni urinarie. Dolore al fianco, pressione arteriosa normale e assenza di segni di edema possono completare il quadro. Nei restanti casi le presentazioni cliniche sono varie come, ad esempio, incremento della creatinemia, malessere generale, nausea, alterazioni urinarie (poliuria, polidipsia, proteinuria, piuria, ematuria, eosinofilia). In alcuni casi, come evidenziato da un'analisi retrospettiva condotta su 80 case report, le manifestazioni cliniche della NIA hanno caratteristiche specifiche legate al farmaco responsabile, come ad esempio nella NIA FANS-indotta associata con sindrome nefrosica (SN) che può svilupparsi in più del 70% dei casi in pazienti che hanno assunto il farmaco per pochi mesi. Pochi casi di NIA associata a SN sono stati riportati dopo somministrazione di ampicillina, rifampicina, litio, interferone, difenildantoina, o D-penicillamina³³⁻³⁴. Per quanto riguarda i meccanismi patogenetici della NIA, alcune osservazioni sembrano suggerire la possibilità di una base immunologica del danno renale: incidenza in una piccola percentuale di soggetti che assumono il farmaco; meccanismo dose indipendente, possibile associazione a manifestazioni extrarenali da ipersensibilità; possibile recidiva dopo riesposizione accidentale al farmaco o ad un agente dalla formula di struttura correlata. Il farmaco potrebbe indurre il danno cellulare renale attraverso diversi meccanismi, legando ad esempio una componente normale della membrana basale tubulare (MBT) e fungendo da aptene; oppure mimando un antigene normalmente presente sulla membrana basale tubulare o nell'interstizio ed inducendo quindi una risposta immunitaria diretta anche contro tale antigene. Altra possibilità è che il farmaco agisca da antigene legando direttamente la MBT o depositandosi nell'interstizio oppure, infine, stimoli la produzione di anticorpi depositandosi in forma di complesso immune.

Nella maggior parte dei casi sembra che l'immunità cellulo-mediata sia principalmente coinvolta nella patogenesi del danno. In genere, infatti, le biopsie renali non evidenziano la presenza

di complessi immuni ma di infiltrati interstiziali contenenti una discreta percentuale di cellule-T a volte formanti granulomi³⁴. Tuttavia nelle biopsie di pazienti con danno da rifampicina, meticillina, fenitoina, allopurinolo³⁵ può essere osservata occasionalmente la deposizione di anticorpi anti-membrana basale tubulare (MBT) o di complessi immuni, a dimostrazione che in alcuni casi, l'immunità umorale svolge un ruolo di rilievo nella genesi della malattia. Lo studio delle biopsie di tessuto renale umano e di rene di animali con NIA sperimentale hanno evidenziato che le reazioni infiammatorie interstiziali acute sono associate a danno delle cellule tubulari. Studi sperimentali e analisi di biopsie renali hanno dimostrato che macrofagi, linfociti e cellule tubulari attivate possono produrre citochine in grado di indurre proliferazione di fibroblasti e/o incrementare la produzione in vitro di matrice extracellulare da parte di tali cellule³⁴.

È stata, infine, riportata la presenza di eosinofili nel sedimento urinario e nell'infiltrato interstiziale dopo assunzione di cimetidina e naprossene ed è documentato che pazienti con Artrite Reumatoide trattati con Etanercept possono sviluppare patologie renali quali nefriti lupus-like (proliferativa o membranosa), glomerulonefriti (con o senza positivizzazione degli ANCA) nefropatia membranosa e NIA³⁶.

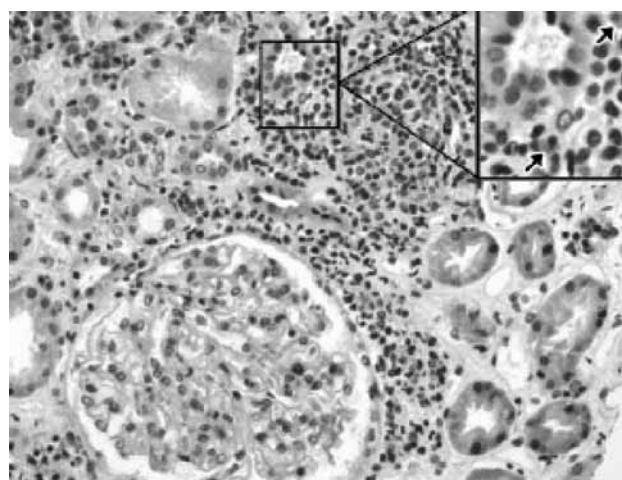


Fig. 1. Biopsia renale di paziente con nefrite interstiziale da farmaci. Nel riquadro è mostrato un dettaglio dello spazio interstiziale. Le frecce indicano alcuni eosinofili.

Pneumopatie

L'interessamento respiratorio nelle reazioni avverse a farmaci, per quanto meno comune di quello che coinvolge altri organi ed apparati, è tipico delle reazioni clinicamente più gravi, che più spesso danno esito fatale.

Studi epidemiologici mostrano che il 3-7% delle ospedalizzazioni da reazioni avverse a farmaci ed il 12% di quelle gravi presenta un coinvolgimento respiratorio.

L'interessamento dell'apparato respiratorio può avvenire a più livelli, interessando le alte e le basse vie aeree, l'interstizio polmonare e la pleura e dando origine a quadri clinici polimorfi e di diversa gravità (Tab. IV). Tuttavia, tali reazioni si presentano con sintomi poco specifici, quali tosse, sibili o dispnea. Allo stesso modo i risultati delle indagini di funzionalità respiratoria e gli esami radiografici risultano altamente aspecifici; occorre pertanto un'attenta vigilanza per riconoscere precocemente e trattare adeguatamente le reazioni avverse a farmaci con interessamento delle vie aeree³⁷.

BRONCOSPASMO

Il broncospasmo rappresenta la forma più comune di reazione avversa a farmaco con interessamento respiratorio. Dispnea da broncospasmo può insorgere a seguito dell'assunzione di aspirina ed altri FANS. In soggetti suscettibili, i farmaci antinfiammatori non steroidei possono provocare reazioni di ipersensibilità, configurando in alcuni casi una triade clinica denominata triade di Samter: asma, poliposi nasale e reazione all'aspirina^{38 39}. La broncostrizione in questi pazienti può essere severa, tale da richiedere l'ospedalizzazione e, nei casi più gravi, la ventilazione assistita. L'asma da acido acetilsalicilico è stato riconosciuto fin dal 1902, immediatamente dopo l'introduzione dell'aspirina nella pratica clinica. Particolarmente a rischio sono risultati i pazienti asmatici: un recente studio ha dimostrato che la incidenza di asma da aspirina in tali soggetti è del 21%, indipendentemente dal rilievo anamnestico di precedenti reazioni avverse ad aspirina o FANS⁴⁰. La cross-sensibilità con altri FANS è risultata essere quasi del 100%, confermando l'ipotesi di un meccanismo non strettamente immunologico. Invero, è stato dimostrato che i FANS causano reazioni avverse respiratorie da ricondurre prevalentemente all'inibizione dell'enzima COX-1, che risulta in un incremento della produzione di leucotrieni con conseguente comparsa di sintomi respiratori⁴¹. Crisi di asma bronchiale e reazioni anafilattiche sistemiche sono state descritte anche dopo somministrazione di farmaci antinfiammatori non-steroidici che inibiscono selettivamente l'enzima COX-2 (Coxib)^{42 43}. Pertanto, non sempre i Coxib rappresentano una valida alternativa terapeutica per pazienti con intolleranza all'ASA^{44 45}, a differenza di quanto avviene per il paracetamolo che è classicamente l'alternativa più sicura, in quanto presenta una cross-reattività più rara a dosi terapeutiche. Tuttavia, secondo

recenti studi, l'uso abituale di paracetamolo risulta direttamente correlato a riacutizzazioni di asma bronchiale, probabilmente a causa di uno squilibrio esistente nelle vie aeree dei soggetti asmatici tra radicali liberi dell'ossigeno e sistemi antiossidanti^{46 47}. Pur non riconoscendo un meccanismo fisiopatologico immuno-mediato, episodi di broncospasmo possono associarsi a terapia con farmaci β -bloccanti. Per tale motivo essi sono generalmente controindicati in pazienti con bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). A tal proposito, è utile ricordare che, secondo recenti studi, i farmaci β -bloccanti selettivi per i recettori β -1 usati in pazienti cardiopatici e con BPCO accuratamente selezionati, non provocano peggioramento della patologia broncopolmonare né della qualità di vita^{48 9}.

TOSSE ED ANGIOEDEMA

Altro sintomo respiratorio comune nelle reazioni avverse a farmaci è la tosse, tipicamente associata all'utilizzo di farmaci ACE-inibitori (3-20% dei pazienti)^{50 51}.

Il meccanismo sembra in parte riconducibile all'inibizione delle peptidasi coinvolte nel metabolismo della sostanza P e della bradichinina. La tosse da ACE-inibitori è tipicamente secca, persistente e non produttiva. Si presenta in genere nelle prime settimane di terapia, ma vi sono casi ad insorgenza ritardata fino ad un anno dall'inizio della terapia. Tale sintomo scompare nel giro di alcuni giorni dalla sospensione del farmaco implicato. In questi pazienti è indicato l'utilizzo di sartani, che non inibiscono il metabolismo della bradichinina.

Mentre la tosse rappresenta una reazione avversa prevedibile, l'uso degli ACE-inibitori è stato anche associato, in soggetti suscettibili, all'insorgenza di angioedema^{52 53}. L'angioedema acquisito da farmaci, ed in particolare da ACE-inibitori, rappresenta circa un terzo dei casi di angioedema trattati in pronto soccorso, con presentazione clinica variabile, dall'edema linguale e della glottide fino al broncospasmo e al distress respiratorio^{54 55}. I farmaci ACE-inibitori sono responsabili di circa il 56% dei casi di angioedema da farmaci. In molti casi l'angioedema si osserva in pazienti in polifarmacoterapia, i quali, pur tollerando l'assunzione di ACE-inibitori, ASA o FANS somministrati separatamente, possono sviluppare angioedema in associazione ad altri farmaci. L'associazione di ACE-inibitori con ASA/FANS è la causa più frequente delle gravi forme di angioedema da farmaci che richiedono l'intubazione endotracheale⁵⁶.

INTERESSAMENTO POLMONARE PARENCHIMALE

Le reazioni avverse a farmaci con interessamento polmonare parenchimale costituiscono un gruppo eterogeneo di disordini infiammatori, infiltrativi e fibrotici. I due meccanismi principali di queste reazioni sono l'ipersensibilità e la fibrosi (quest'ultima costituente un quadro più franco di tossicità parenchimale diretta)⁵⁰. Considerata la presentazione clinica spesso indistinguibile e le

Tab. VI. Interessamento respiratorio nelle reazioni avverse a farmaci.

	ACE-inibitori Anti-infiammatori non steroidei inibitori della COX-1 Anti-infiammatori non steroidei inibitori della COX-2 ASA
Broncospasmo	Anti-infiammatori non steroidei inibitori della COX-1 Anti-infiammatori non steroidei inibitori della COX-2 β -bloccanti* Cetuximab* Paclitaxel
Pneumopatie * tipicamente associati a polmonite interstiziale # tipicamente associati a fibrosi polmonare	Amiodarone*; Bleomicina*; Busulfan* Cetuximab; Ciclofosfamide*; Methotrexate*; Minociclina; Nitrofurantoina*; Penicillina; Paclitaxel; Penicillamina*; Sulfasalazina*; Sulfonamidi; Rapamicina

* Tipicamente associati a polmonite interstiziale; # tipicamente associati a fibrosi polmonare.

caratteristiche radiologiche e fisiologiche simili, le polmoniti da ipersensibilità (talvolta definite alveoliti) e le fibrosi polmonari farmaco-indotte, sono considerate patologie strettamente correlate. In tabella VI sono elencati alcuni dei farmaci più frequentemente associati a questi disordini.

Le polmoniti da ipersensibilità riconoscono un meccanismo immunomediato, hanno tipicamente una presentazione acuta (entro una settimana dall'inizio della terapia), con una sintomatologia caratterizzata da tosse, dispnea e talvolta broncospasmo. Data la completa aspecificità dei suddetti sintomi, il riconoscimento di una reazione avversa a farmaci in tali soggetti potrebbe non essere facile. La presenza di infiltrati polmonari alla radiografia del torace e di eosinofilia periferica all'esame emocromocitometrico possono

contribuire ad indirizzare correttamente la diagnosi e portare ad una pronta sospensione della terapia in atto, onde assicurare un completo recupero clinico-funzionale⁵⁷.

I quadri di fibrosi polmonare insorgono invece a distanza di alcuni mesi dall'inizio della terapia e sembrano associati ad una tossicità di tipo diretto del farmaco. A questo proposito è stato dimostrato che alcuni dei farmaci indicati in tabella inducono la produzione di radicali liberi dell'ossigeno a livello del parenchima polmonare⁵⁸. Tuttavia, considerato che la maggior parte dei farmaci in tabella è responsabile sia di reazioni acute (polmoniti da ipersensibilità) sia di reazioni croniche (fibrosi) è ipotizzabile, come accennato in precedenza, che tali manifestazioni cliniche non rappresentino altro che i due aspetti estremi di una reazione avversa.

Bibliografia

- Edwards IR, Aronson JK. *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management*. Lancet 2000;356:1255-9.
- Gomes ER, Demoly P. *Epidemiology of hypersensitivity drug reactions*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:309-16.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832-6.
- Gruchalla RS. *Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:475-88.
- Schnyder B, Pichler WJ. *Mechanisms of drug-induced allergy*. Mayo Clin Proc 2009;84:268-72.
- Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. *Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose*. N Engl J Med 2008;358:1109-17.
- Harboe T, Johansson SG, Florvaag E, et al. *Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents*. Allergy 2007;62:1445-50.
- Warkentin TE. *Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia - from purpura to thrombosis*. N Engl J Med 2007;356:891-3.
- Gorbachev AV, Fairchild RL. *Induction and regulation of T-cell priming for contact hypersensitivity*. Crit Rev Immunol 2001;21:451-72.
- Zanni MP, von Greyer S, Schnyder B, et al. *HLA-restricted, processing- and metabolism-independent pathway of drug recognition by human alpha beta T lymphocytes*. J Clin Invest 1998;102:1591-8.
- Posadas SJ, Pichler WJ. *Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts*. Clin Exp Allergy 2007;37:989-99.
- Michelson AD. *Platelets*. 2nd Ed. Amsterdam - Boston: Academic Press/Elsevier 2007.
- Aster RH. *Drug-induced immune cytopenias*. Toxicology 2005;209:149-53.
- George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. *Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports*. Ann Intern Med 1998;129:886-90.
- Aster RH. *Can drugs cause autoimmune thrombocytopenic purpura?* Semin Hematol 2000;37:229-38.
- Bougie DW, Wilker PR, Wuitschick ED, et al. *Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatide is associated with antibodies specific for ligand-occupied GPIIb/IIIa*. Blood 2002;100:2071-6.
- Curtis BR, Divgi A, Garratty M, et al. *Delayed thrombocytopenia after treatment with abciximab: a distinct clinical entity associated with the immune response to the drug*. J Thromb Haemost 2004;2:985-92.
- Davoren A, Aster RH. *Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis*. Am J Hematol 2006;81:36-44.
- Arndt PA, Garratty G. *The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia*. Semin Hematol 2005;42:137-44.
- Cunha PD, Lord RS, Johnson ST, et al. *Immune hemolytic anemia caused*

- by sensitivity to a metabolite of etodolac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Transfusion* 2000;40:663-8.
- ²¹ Bhatt V, Saleem A. Review: Drug-induced neutropenia - pathophysiology, clinical features, and management. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34:131-7.
 - ²² Malkin D, Koren G, Saunders EF. Drug-induced aplastic anemia: pathogenesis and clinical aspects. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:402-10.
 - ²³ Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *AAPS J* 2006;8:E48-54.
 - ²⁴ Aithal GP, Ramsay L, Daly AK, et al. Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphisms in patients with diclofenac hepatotoxicity. *Hepatology* 2004;39:1430-40.
 - ²⁵ Bourdi M, Tinel M, Beaune PH, et al. Interactions of dihydralazine with cytochromes P4501A: a possible explanation for the appearance of anti-cytochrome P4501A2 autoantibodies. *Mol Pharmacol* 1994;45:1287-95.
 - ²⁶ Lecoeur S, Andre C, Beaune PH. Tienilic acid-induced autoimmune hepatitis: anti-liver and-kidney microsomal type 2 autoantibodies recognize a three-site conformational epitope on cytochrome P4502C9. *Mol Pharmacol* 1996;50:326-33.
 - ²⁷ Cumbo-Nacheli G, Weinberger J, Alkhalil M, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: is there a role for immunomodulation? *Epilepsia* 2008;49:2108-12.
 - ²⁸ Tarantino G, Di Minno MN, Capone D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? *World J Gastroenterol* 2009;15:2817-33.
 - ²⁹ Greenberger PA. 8. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(Suppl):S464-70.
 - ³⁰ Michel F, Navellou JC, Ferraud D, et al. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2005;72:82-5.
 - ³¹ Liss G, Lewis JH. Drug-induced liver injury: what was new in 2008? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5:843-60.
 - ³² John R, Herzenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol* 2009;62:505-15.
 - ³³ Ricketson J, Kimel G, Spence J, Weir R. Acute allergic interstitial nephritis after use of pantoprazole. *CMAJ* 2009;180:535-8.
 - ³⁴ Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804-17.
 - ³⁵ Dixit MP, Nguyen C, Carson T, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs-associated acute interstitial nephritis with granular tubular basement membrane deposits. *Pediatr Nephrol* 2008;23:145-8.
 - ³⁶ Sugimoto T, Yasuda M, Sakaguchi M, et al. Acute interstitial nephritis associated with etanercept. *Rheumatol Int* 2008;28:1283-4.
 - ³⁷ Rosenow EC 3rd, Myers JL, Swensen SJ, et al. Drug-induced pulmonary disease. An update. *Chest* 1992;102:239-50.
 - ³⁸ Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
 - ³⁹ Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-83.
 - ⁴⁰ Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J* 2000;16:432-6.
 - ⁴¹ Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:155-63.
 - ⁴² Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, et al. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:219-25.
 - ⁴³ Levy MB, Fink JN. Anaphylaxis to celecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:72-3.
 - ⁴⁴ Bavbek S, Celik G, Ozer F, et al. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. *J Asthma* 2004;41:67-75.
 - ⁴⁵ Martin-Garcia C, Hinojosa M, Berges P, et al. Safety of a cyclooxygenase-2 inhibitor in patients with aspirin-sensitive asthma. *Chest* 2002;121:1812-7.
 - ⁴⁶ Fogarty A, Davey G. Paracetamol, antioxidants and asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:700-2.
 - ⁴⁷ Lawrence J, Moore E, Port L, et al. Paracetamol as a risk factor for allergic disorders. *Lancet* 2009;373:119. Author reply 120-1.
 - ⁴⁸ Shaw SM, Hasleton J, Williams SG. Beta-blocker use in heart failure patients with airways disease. *Clin Cardiol* 2009;32:393-6.
 - ⁴⁹ van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, et al. Beta-blockers and health-related quality of life in patients with peripheral arterial disease and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:177-83.
 - ⁵⁰ Ozkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease. *Cleve Clin J Med* 2001;68:782-5, 789-95.
 - ⁵¹ Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117:234-42.
 - ⁵² Molinaro G, Cugno M, Perez M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine(9)-bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:232-7.
 - ⁵³ Sarkar P, Nicholson G, Hall G. Brief review: angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema: anesthetic implications. *Can J Anaesth* 2006;53:994-1003.
 - ⁵⁴ Banerji A, Clark S, Blanda M, et al. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:327-32.
 - ⁵⁵ Banerji A, Oren E, Hesterberg P, et al. Ten-year study of causes of moderate to severe angioedema seen by an inpatient allergy/immunology consult service. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:88-92.
 - ⁵⁶ Kampitak T. Recurrent severe angioedema associated with imidapril and diclofenac. *Allergol Int* 2008;57:441-3.
 - ⁵⁷ Homma H, Todoroki Y. Drug-induced pneumonia and hypersensitivity pneumonia. *Nippon Rinsho* 1983;41:519-25.
 - ⁵⁸ Camus P, Fanton A, Bonniaud P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004;71:301-26.