

Le reazioni di ipersensibilità agli antinfiammatori non steroidei

a cura della Commissione Farmaci e Latice della SIAIP

Silvia Caimmi¹, Fabrizio Franceschini², Carlo Caffarelli³, Diego G. Peroni⁴, Giuseppe Crisafulli⁵, Roberto Bernardini⁶ (coordinatore)



Parole chiave: ipersensibilità ai farmaci, antinfiammatori non steroidei, aspirina, test di provocazione orale

Abstract

Le reazioni di ipersensibilità agli antinfiammatori non steroidei (FANS) costituiscono, dopo quelle agli antibiotici, la principale causa di ipersensibilità a farmaci. Le più comuni manifestazioni cliniche coinvolgono il solo tratto respiratorio (rinosinusite, asma) o cutaneo (orticaria e angioedema) o sono generalizzate (anafilassi). I pazienti affetti spesso presentano quadri clinici respiratori o cutanei sottostanti e la concomitante assunzione di FANS può favorire la comparsa di sintomi riferiti a tali quadri clinici. Alcune classi di FANS possono causare tossidermie, che sottendono una base immuno-allergica. Una diagnosi precoce, associata a un'adeguata terapia, una valutazione medica e di uno specialista allergologo sono necessarie al fine di diminuire la morbilità e il rischio di potenziale mortalità, legato a tali reazioni avverse.

Introduzione

I Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) rappresentano una categoria di farmaci non correlati chimicamente ma accomunati dalle proprietà terapeutiche antinfiammatorie, analgesiche, antipiretiche e di inibizione piastrinica.

Già nel '400 a.C. Ippocrate considerava le foglie di salice un rimedio per le partorienti alle quali consigliava, per vincere il dolore delle doglie, di bere un infuso di tali foglie o la linfa estratta dalla corteccia dell'albero. Nel 1828 Johann Andreas Buchner, professore di farmacologia, estrasse dalla corteccia del salice un

composto che chiamò salicina; negli anni successivi si dimostrò che nell'organismo la salicina viene trasformata in acido salicilico. Nel 1893 Felix Hoffman, chimico della Bayer, esterificò il gruppo fenolico dell'acido salicilico creando l'acido acetil-salicilico che, testato in trials clinici, dimostrò di presentare la stessa efficacia dell'acido salicilico con meno effetti collaterali. A questo farmaco nel 1899 venne dato il nome di Aspirin ("a" = acetilazione, "spir" = fiore da cui si ricava l'acido salicilico *Ulmeria Spiroea*, "in" = suffisso usato per i farmaci di quell'epoca). Il meccanismo di azione dei FANS è stato scoperto solo nel 1970¹.

¹ Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia; ² UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; ³ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Parma; ⁴ Dipartimento di Pediatria, Università di Verona; ⁵ UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ⁶ UOC Pediatria, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Empoli

Oggi i FANS rappresentano i medicinali maggiormente usati nel mondo; molti di essi sono considerati farmaci per automedicazione e risultano pertanto esenti da ricetta medica. È possibile classificare i FANS sia in base alla struttura chimica sia in base alla selettività di azione (Tab. I) ².

Fisiopatologia

Nonostante siano generalmente ben tollerati, i FANS possono provocare una serie di reazioni avverse, distinguibili in effetti collaterali e reazioni di ipersensibilità.

Gli effetti collaterali sono reazioni prevedibili, dose dipendenti e riconducibili all'azione farmacologica. Il più comune effetto collaterale dei FANS riguarda la attività lesiva sulla mucosa gastrica, che può provocare nausea, dolore o bruciore epigastrico, ulcere peptiche: è però possibile mitigare tali conseguenze assumendo il farmaco a stomaco pieno o in associazione con antiacidi o gastro-protettori. Altri effetti collaterali dei FANS possono essere nefriti interstiziali, epatiti, anemia. Nei bambini questi farmaci possono determinare, qualora vengano somministrati in concomitanza di infezioni delle prime vie aeree, una rara forma di encefalopatia acuta associata a degenerazione epatica (Sindrome di Reye).

Le reazioni di ipersensibilità avvengono in soggetti predisposti, sono imprevedibili e indipendenti dalla dose. L'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) ha suggerito di classificare tali reazioni in ipersensibilità allergica (nei casi in cui si dimostrano anticorpi e/o linfociti T diretti contro il farmaco o i suoi metaboliti) e in ipersensibilità non allergica (qualora i meccanismi sopra descritti non siano implicati) ³.

Ipersensibilità non allergica – Rappresentano le reazioni di ipersensibilità più frequenti e l'esempio tipico è il broncospasmo indotto dall'aspirina ⁴. L'insorgenza immediata di tale complicanza dopo l'assunzione del farmaco ha fatto ritenere per molto tempo che fosse in causa una reazione IgE mediata, anche se tale ipotesi contrastava col fatto che la stessa reazione poteva insorgere anche con FANS chimicamente molto diversi tra loro. La scoperta del meccanismo patogenetico della maggior parte delle reazioni di ipersensibilità non allergica è dovuto a Szczeklik, che scoprì che i FANS erano in grado di provocare uno shunt del metabolismo dell'acido arachidonico, inibendo l'attività enzimatica delle ciclossigenasi (COX) e provocando di conseguenza l'aumento della attività delle 5-lipossigenasi. Gli effetti finali sono la diminuita sintesi di prostaglandine (PG) e di trombossani (importanti mediatori

Tab. I. Classificazione dei FANS ².

Chimica	
Salicilici	Ac. Acetisalilico, acetilsalato di lisina, diflusina, imidazolo 20H benzoato, benorilato
Pirazolonici	Fenilbutazone, aminofenazone, ossifenilbutazone pirasanone, metamizolo, bumadizone, feprazone
Indolici	Indometacina, glucametacina, proglucometacina, sulindac, tolmetin, oxametacina, protacina
Fenamati (derivati fenil antranilici)	Ac. flufenamico, ac. mefenamico, ac. Meclofenamico, ac. niflumico
Arilpropionici	Ibuprofene, ketoprofene, fenprofene, pirprofene, naprossene, suprofene, flurbiprofene, flumoxaprofene, pirprofene, pirrossene, ac. tiaprofenico, ibuproxan, piperazina propionato
Oxicam	Piroxicam, cinnoxiam, tenoxicam, meloxicam
Para-aminofenolici	Paracetamolo
Aril-acetici	Diclofenac, fentiazac
Piranocarbossilici	Etodolac, ketorolac
Sulfanilamidi	Nimesulide
Coxib	Etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib
Inibizione delle COX	
COX-1 + COX-2	Piroxicam, indometacina, sulindac, tolmetina, diclofenac, naprossene, ibuprofen, ketoprofen, flubiprofen, ketorolac, fenilbutasone
COX-1 +COX-2 (debole)	Paracetamolo
COX-2 selettivi	Rofecoxib, celecoxib, etoricoxib
COX-2 relativi	Nimesulide, meloxicam

dell'infiammazione) e l'aumentata produzione di leucotrieni ⁵. Le COX nell'organismo sono presenti in due differenti isoforme: una forma *costitutiva* (ciclossigenasi 1: COX-1), presente fisiologicamente nella mucosa gastrica, bronchiale, parenchima renale e sangue, e una forma *inducibile* (ciclossigenasi 2: COX-2), la cui produzione viene indotta nei macrofagi, fibroblasti, cellule endoteliali e monociti durante i processi flogistici (Fig. 1). L'acido acetilsalicilico (ASA) inibisce entrambe le COX mediante inattivazione irreversibile e la sua durata d'azione è correlata al turnover di tali enzimi, diverso nei vari tessuti. Gli altri FANS invece inibiscono le COX competitivamente: tale azione è reversibile e in questo caso la durata dell'effetto terapeutico è correlata alla farmacocinetica di ciascun farmaco.

Ipersensibilità allergica IgE mediata – Sono rari i casi in cui si riscontrano reazioni di ipersensibilità IgE me-

diata nei riguardi di singoli FANS, anche se in tali occasioni le reazioni possono essere molto gravi. Oltre a poter causare anafilassi, l'aspirina può facilitare l'anafilassi indotta da alimenti, in particolare se scatenata dallo sforzo. Questi effetti potrebbero essere dovuti all'aumentata permeabilità intestinale indotta dal farmaco, che comporta un maggior passaggio degli allergeni alimentari dalla mucosa alla sottomucosa intestinale, ricca di cellule immuno-competenti ⁶⁻⁹.

Ipersensibilità allergica non IgE mediata – Le reazioni ritardate a FANS sono mediate dalla attivazione di meccanismi citotossici di tipo cellulo mediato (tipo IV), di cui sono stati descritti diversi sottotipi (IVa, IVb, IVc and IVd) in base alle cellule effettrici coinvolte nella reazione (monociti, eosinofili, linfociti CD4 o CD8, neutrofili) ¹⁰. La attivazione di cellule T farmaco specifiche comporta sia una attività citotossica nei confronti dei

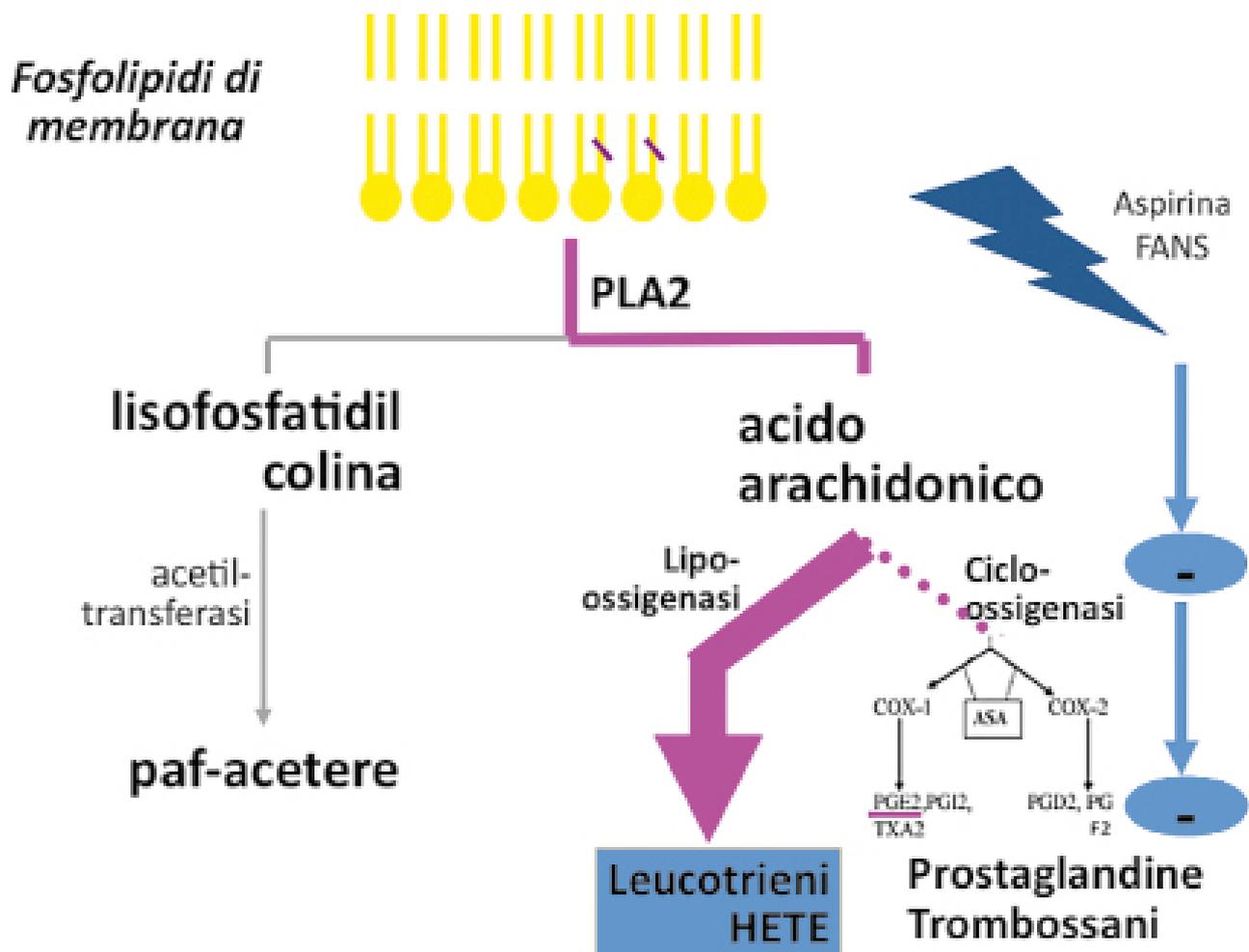


Fig. 1. Meccanismo di azione dell'aspirina e FANS.

cheratinociti, sia una flogosi cutanea, mediata dalla produzione di citochine.

Lo sviluppo di una reazione ritardata prevede una fase iniziale di sensibilizzazione (che dura 3-4 giorni e avviene a livello linfonodale) e altre tre fasi successive: presentazione del peptide antigenico nell'ambito del sistema di istocompatibilità (MHC), attivazione di cellule T in grado di riconoscere il complesso MHC/farmaco, un addizionale segnale di pericolo o di stress cellulare. La necessità di quest'ultimo segnale deriva dalla osservazione che le reazioni di tipo ritardato a farmaci sono molto più frequenti in corso di virusi o di malattie autoimmuni sistemiche ¹¹. L'interessamento prevalentemente cutaneo durante queste reazioni è dovuto alla frequente espressione da parte delle cellule T attivate del recettore di *homing* cutaneo (CLA: cutaneous lymphocyte associated antigen), che polarizza la reazione immunitaria a livello dell'epidermide.

Epidemiologia e fattori di rischio

Le reazioni di ipersensibilità immediate a FANS rappresentano la seconda causa più comune di reazioni di ipersensibilità a farmaci, dopo quelle ad antibiotici. La prevalenza di tali reazioni negli adulti va dal 4,3% all'11% nei pazienti con asma e dal 27 al 35% in quelli con orticaria cronica. La prevalenza delle reazioni all'ASA nella popolazione generale va dallo 0,5% all'1,9% e può arrivare al 25% nei pazienti con asma associata a poliposi nasale ¹². I dati epidemiologici per l'età pediatrica non sono molto differenti, in quanto variano dallo 0,3% della popolazione normale al 4% degli atopici, mentre in bambini con asma la prevalenza di reazioni di ipersensibilità indotte da ASA è superiore al 10% ¹³. I composti arilacetici sembrano i maggiori responsabili di reazioni anafilattiche, mentre gli inibitori selettivi delle COX-2 rap-

presentano i farmaci più sicuri, essendo in causa solo nello 0.008% dei casi ¹⁴. Non è conosciuta la prevalenza delle reazioni di ipersensibilità ritardate ai FANS.

L'atopia rappresenta il più importante fattore di rischio, sia per l'insorgenza di manifestazioni cutanee quali orticaria e angioedema, sia per le reazioni respiratorie, come l'asma da aspirina (circa un terzo dei soggetti affetti da tale patologia sono atopici). Inoltre si è rilevato che in molti pazienti l'ipersensibilità a FANS si associa alla sensibilizzazione ad acari della polvere e spesso anche all'anafilassi da alimenti contaminati da acari; sembra quindi esistere una *triade* di rischio, costituita dalla presenza di una patologia respiratoria da allergia ad acari della polvere (asma o rinite allergica), ipersensibilità a FANS e reazioni gravi ad alimenti contaminati da acari. Inoltre, l'osservazione che gli enzimi degli acari possiedono in vitro attività inibente le COX-1 ha portato a ipotizzare che nei soggetti con malattie allergiche respiratorie causate dagli acari esista, almeno in alcuni casi, una disregolazione della biosintesi dei leucotrieni ¹⁵⁻¹⁷.

Quadri clinici

In base all'intervallo temporale tra assunzione del farmaco e insorgenza della sintomatologia, le reazioni di ipersensibilità a FANS possono essere distinte in immediate e ritardate (Tab II) ¹². Le reazioni immediate si verificano da pochi minuti fino a 24 ore dopo l'ingestione del farmaco, quelle ritardate insorgono dopo 24 ore, spesso dopo giorni o settimane dall'assunzione.

Reazioni immediate

Malattia respiratoria esacerbata da Aspirina (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: AERD) – Tale pato-

Tab. II. Classificazione delle reazioni di ipersensibilità a FANS (da Kowalski et al., 2011 ¹², mod.).

Reazioni	Clinica	Patogenesi	Patologia associata
Immedieate	Rinite/asma	Inibitori di COX-1, con cross reattività	Asma/rinosinusite, poliposi nasale
	Orticaria/angioedema	Inibitori di COX-1, con cross reattività	Orticaria cronica
	Orticaria/angioedema	Inibitori di COX-1, con cross reattività	Nessuna
	Orticaria/angioedema/anafilassi	IgE mediata, senza cross reattività	Atopia, allergia alimentare o a farmaci
Ritardate	Eruzioni cutanee fisse Esantemi maculo papulari Esantemi bollosi Polmonite Meningite asettica Nefrite Dermatite da contatto	Cellulo mediate (tipo IV, cellule T citotossiche, cellule NK) Indotte da uno o più FANS	Nessuna

logia (definita anche triade di intolleranza all'aspirina, Sindrome di Widal, Sindrome di Samter) è di raro riscontro in età pediatrica. I pazienti affetti presentano storia di asma e/o di rinosinusite cronica, spesso complicata dalla presenza di poliposi nasale (la cosiddetta triade ASA: poliposi nasale, sinusite, asma). La patologia asmatica è generalmente moderata o grave, spesso steroide-dipendente. L'assunzione di aspirina o di altri FANS provoca in un tempo variabile da pochi minuti a qualche ora l'insorgenza di rinorrea, congestione nasale, congiuntivite, seguiti da un aggravamento severo dell'asma, che può richiedere un trattamento d'urgenza. In alcuni casi si associano sintomi cutanei (vampate di calore al volto, orticaria), dolori addominali, ipotensione.

L'approccio diagnostico si basa sul quadro clinico e sul test di provocazione, che può essere effettuato per via orale, nasale, bronchiale o endovenosa. I vari test possiedono analoghi sensibilità (80-90%) ma il test per via orale è considerato il "gold standard", mentre il test per via nasale va riservato ai soggetti affetti da asma severo.

Orticaria-angioedema in pazienti con orticaria cronica – Nei pazienti affetti da orticaria cronica la assunzione di FANS può provocare esacerbazioni, anche severe, dell'orticaria, sia nei pazienti in remissione sia soprattutto in quelli con malattia in fase attiva. Il fatto che le riacutizzazioni sono scatenate da FANS COX-1 inibitori porta a ritenere che il meccanismo patogenetico sia analogo a quello descritto per la AERD. Circa il 90% di questi pazienti presenta però positività al test cutaneo con siero o plasma autologo; tale evidenza depone per una associazione tra orticaria cronica, autoimmunità e ipersensibilità all'aspirina¹⁸.

Per la diagnosi spesso è sufficiente l'anamnesi, ma talvolta è necessario ricorrere al test di provocazione orale, che deve essere eseguito nei periodi di remissione dell'orticaria (se possibile di almeno 1-2 settimane). Rispetto ai pazienti con AERD sono mediamente necessarie dosi più alte di FANS per scatenare le esacerbazioni della malattia. La maggior parte di questi pazienti tollera il paracetamolo.

Orticaria-angioedema indotto da più di un FANS – Si tratta di reazioni di orticaria/angioedema indotte da più FANS in pazienti sani, senza storia anamnestica né di orticaria cronica né di altre patologie. L'angioedema facciale rappresenta la più comune manifestazione clinica. Queste reazioni si verificano più spesso in soggetti atopici affetti da rinite e/o asma, e circa

un terzo dei pazienti svilupperà orticaria cronica in futuro¹⁹. L'osservazione che orticaria e angioedema sono provocati da farmaci che condividono l'azione di inibizione delle COX-1 suggerisce che anche in questo caso sia in causa una reazione di ipersensibilità non allergica. Pertanto, per la diagnosi è spesso sufficiente la storia clinica e solo raramente è necessario il test di provocazione. Naprossene, ibuprofene e diclofenac rappresentano i FANS più spesso in causa: circa l'80% dei pazienti tollera il paracetamolo o la nimesulide.

Reazioni di ipersensibilità indotte da un singolo FANS – In alcuni casi reazioni di ipersensibilità immediata possono essere indotte da un singolo FANS, o da molecole tra loro chimicamente correlate. Nella grande maggioranza dei casi sono in causa i pirazoloni; per altri FANS quali diclofenac, paracetamolo, ibuprofene, naprossene esistono solo sporadiche segnalazioni²⁰. Si possono osservare orticaria, angioedema, edema laringeo, prurito generalizzato, rinite, broncospasmo e soprattutto anafilassi (ASA e FANS rappresentano i farmaci che causano più frequentemente reazioni anafilattiche). Nonostante alla base vi sia un meccanismo IgE mediato, le IgE specifiche possono essere dimostrate solo raramente, mediante test cutanei o *in vitro*, a causa della loro bassa validità diagnostica. La diagnosi deve essere effettuata con il test di provocazione con il farmaco sospetto; in caso di positività tale test va ripetuto con un farmaco chimicamente diverso per ricercare un'alternativa terapeutica²¹.

Reazioni ritardate

Eruzioni cutanee fisse – Sono eruzioni cutanee che tendono a persistere nelle stesse sedi nel tempo e a ricidivare sempre nel medesimo punto ogni volta che si ripete l'assunzione del farmaco responsabile, anche se può aumentare il numero delle aree colpite. Le lesioni sono rappresentate da placche eritemato-edematose rotondeggianti o ovalari spesso iperpigmentate, talora con evoluzione bollosa. Le sedi più comuni sono gli arti (in particolare in sede palmo-plantare), i genitali, le aree perineali; sono possibili localizzazioni mucose. Il meccanismo patogenetico è cellulomediato; nelle zone colpite sono presenti infiltrati perivascolari e dermo-epidermici di cellule T (CD4 e CD8). Gli agenti eziologici più frequenti tra i FANS sono i pirazoloni, anche se possono essere in causa un gran numero di altri composti tra cui nimesulide, paracetamolo, piroxicam. È stata riportata cross reattività tra piroxicam, tenoxicam e droxicam, ma non tra naprossene e altri derivati dell'acido propionico²².

Esantemi maculo papulari – Rappresentano le più comuni reazioni di ipersensibilità ritardata a FANS, anch'esse mediate da meccanismi T cellulari. Le manifestazioni cliniche sono costituite da *rash* cutanei di tipo scarlattiniforme, rubeoliforme o morbilliforme. Talora si evidenziano eruzioni papulose, più raramente macule estese, policicliche. Le mucose sono in genere rispettate. Le lesioni cutanee possono accompagnarsi a febbre, prurito, eosinofilia, trombocitopenia, leucocitopenia. La distribuzione delle lesioni è per lo più simmetrica coinvolgendo il tronco e le estremità. Ibuprofene, pirazoloni, flurbiprofene rappresentano i FANS più frequentemente in causa ¹².

Esantemi bollosi – (S. di Stevens Johnson, S. di Lyell). Si tratta di rari ma gravi quadri cutanei associati ad alta mortalità, che insorgono da una a otto settimane dopo l'assunzione del farmaco. Sono reazioni caratterizzate da ampia necrosi dei cheratinociti, determinata dalla azione dei linfociti T citotossici con attivazione dei recettori di apoptosi (FAS e FAS ligando). I FANS più spesso in causa sono rappresentati dagli oxicam, fenilbutazone e anche gli inibitori della COX-2 ²³.

Pustolosi esantematosa acuta generalizzata (Acute Generalized Exanthematous Pustolosis: AGEP) – Si tratta di una rara manifestazione cutanea caratterizzata da pustole sterili disseminate. Generalmente la pustolosi inizia al viso e alle aree flessorie delle pieghe, diventando rapidamente diffusa e complicandosi con febbre, leucocitosi massiva e talora eosinofilia. Le pustole sono intraepidermiche e contengono granulociti neutrofili, circondati da un infiltrato di T linfociti. Sono descritti casi associati a celecoxib e ibuprofene.

Manifestazioni rare – Sono possibili casi di meningite asettica, caratterizzata da febbre, dolori addominali, artralgie, *rash* cutanei che insorgono entro poche ore dalla assunzione di un FANS (soprattutto ibuprofene e naprossene). Altra rara manifestazione è rappresentata dalla polmonite da ipersensibilità, caratterizzata da tosse, febbre, infiltrati polmonari ed eosinofilia ematica. Nei casi più gravi è necessaria la terapia steroidea.

Diagnosi

Test cutanei – I test cutanei a lettura immediata per i FANS (prick, intradermoreazione) non sono standardizzati e possiedono una sensibilità bassa e variabile

da un farmaco a un altro ²⁴. Anche i test cutanei a lettura ritardata, (intradermoreazione e patch test), nonostante possiedano un valore diagnostico migliore, non sono validati.

Test in vitro – IgE specifiche sieriche per FANS sono state identificate solo in rari casi, per cui non è possibile determinare la sensibilità e la specificità di questo test. Il valore diagnostico del test di liberazione dell'istamina, del test di liberazione dei leucotrieni (CAST: cellular antigen stimulation test) e del test di attivazione dei basofili (BAT), è scarso ^{25,26}. L'utilità diagnostica dei test in vitro che esplorano le reazioni di ipersensibilità ritardata, quali i test di proliferazione/trasformazione linfocitaria per i FANS non è nota, mentre sembra buona per altri farmaci come beta-lattamici, sulfamidici, antiepilettici e alcuni farmaci anti retro virali ^{27,28}.

Test di provocazione orale – Rappresenta il *gold standard* diagnostico. I test di provocazione possono essere eseguiti sia per la conferma diagnostica di una sospetta reazione di ipersensibilità a un FANS, sia per la ricerca di farmaci alternativi nei pazienti con allergia documentata. Vanno effettuati in ambiente ospedaliero, per via orale nella maggior parte dei casi. Il test consiste nella somministrazione di dosi progressivamente crescenti del farmaco da testare. Nel bambino i dosaggi da utilizzare non sono standardizzati, per cui ci sembra ragionevole soprattutto nel bambino della prima infanzia utilizzare la dose cumulativa standard di 10mg/kg per ASA, paracetamolo e ibuprofene e di 2,5 mg/kg per nimesulide. Il test viene iniziato somministrando 1/10 della dose cumulativa e successivamente si procede con aumenti ogni 30 minuti pari a 2/10 e poi 7/10 della cumulativa. In caso di anamnesi di reazioni anafilattiche si parte da dosi inferiori (pari a 1/100 o a 1/1.000 della dose cumulativa) e si procede con incrementi più graduali. Dopo l'ultima dose è necessario tenere il bambino in osservazione per almeno 3 ore. L'anamnesi positiva per angioedema impone un periodo di osservazione più lungo (almeno 6 ore), mentre quella per reazioni asmatiche rende necessario integrare il test con la misurazione della funzionalità respiratoria. Il valore predittivo negativo del test di provocazione orale con FANS è eccellente ²⁹.

Gestione pratica delle reazioni a FANS

I soggetti con reazioni dimostrate ad ASA o a un altro inibitore della COX-1 dovrebbero evitare tutti i farma-

ci ad attività inibente di questo enzima. Tuttavia il fatto che gli inibitori della COX-2 non sono approvati per l'uso in età pediatrica costringe il ricorso all'uso di FANS inibitori relativi delle ciclossigenasi, come paracetamolo, ibuprofene e nimesulide.

Il paracetamolo rappresenta il farmaco maggiormente utilizzato nel bambino, possedendo attività antipiretica e antinfiammatoria (ad alte dosi). Rispetto agli altri FANS possiede solo una debole azione periferica, a livello delle COX-1 e COX-2, mentre la sua principale sede di azione è l'inibizione della COX-3, presente nel sistema nervoso centrale. Per tale peculiarità di azione il paracetamolo causa minori effetti collaterali rispetto agli altri FANS e una bassa incidenza di cross reattività con altri FANS COX-1 inibitori (intorno al 7%)³⁰. Va anche considerato che le reazioni di ipersensibilità non IgE mediate al paracetamolo sono dose dipendenti e che, in genere, le basse dosi (5

mg/kg) sono tollerate anche in soggetti con storia clinica di severe reazioni a FANS³¹.

L'ibuprofene è solo raramente causa di reazioni di ipersensibilità, che si manifestano nella maggior parte dei casi con angioedema; in letteratura sono segnalati rarissimi casi di reazioni anafilattiche, mentre risultano più frequenti le reazioni broncospastiche. Per tale motivo i bambini con asma dovrebbero assumere tale farmaco con precauzione. La nimesulide è un farmaco molto usato negli adulti con reazioni ad ASA o altri FANS, in quanto solitamente ben tollerato.

In pazienti in cui sia necessario un trattamento continuativo con FANS (ad esempio in caso di malattie reumatologiche, ischemia coronarica) è possibile ricorrere a metodiche di desensibilizzazione, indicate nei pazienti affetti da AERD o da reazioni di ipersensibilità causate da un singolo FANS. Nella AERD in particolare la desensibilizzazione per ASA non solo

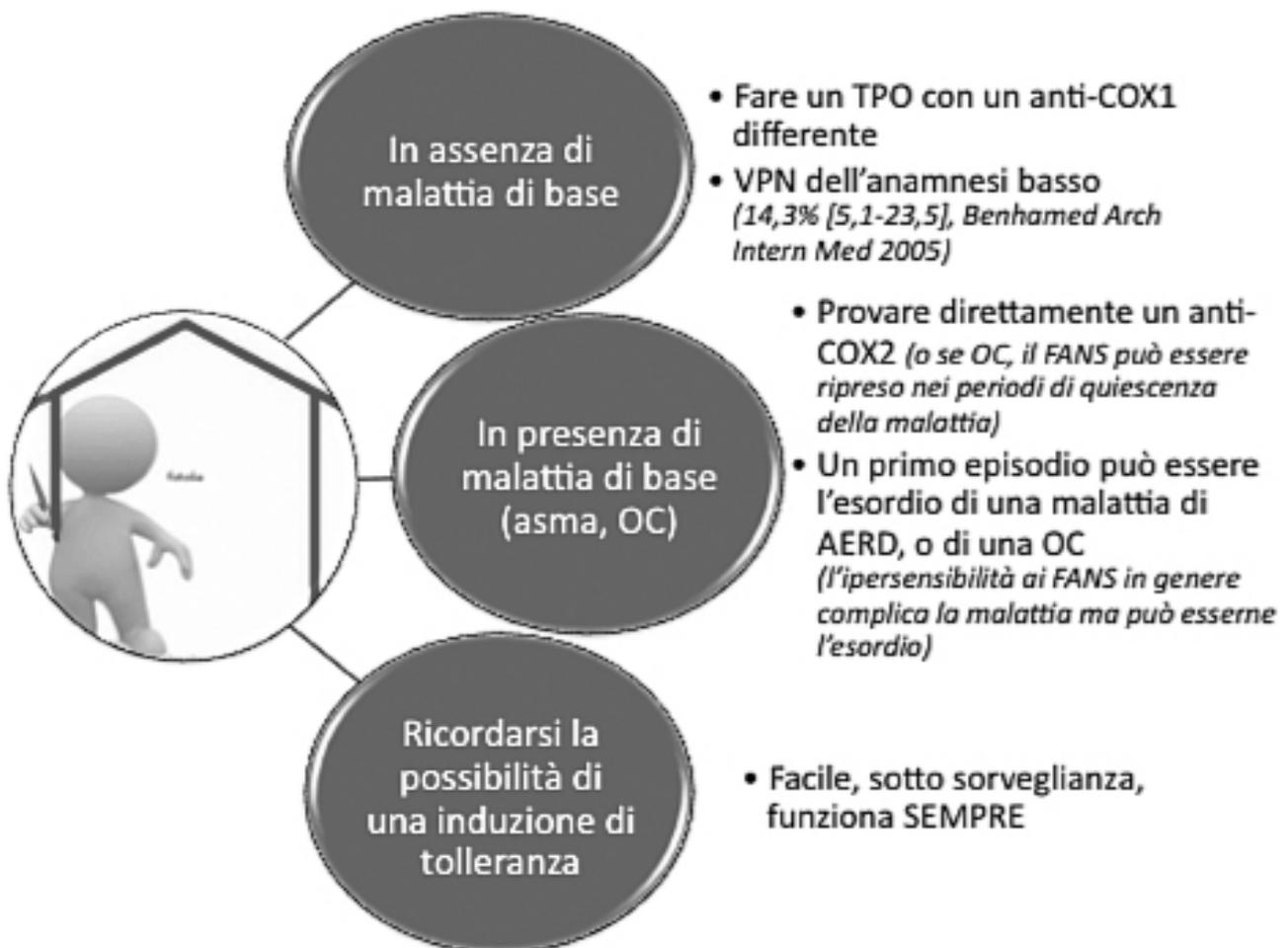


Fig. 2. Approccio diagnostico di fronte a sospetta ipersensibilità a FANS. OC = orticaria cronica. TPO = test di provocazione orale

risulta efficace nell'indurre la tolleranza al farmaco e nel migliorare la patologia asmatica o sinusitica di base, ma consente anche al paziente di poter assumere sia l'ASA che i farmaci cross reattivi con esso (cross-desensibilizzazione)¹². La desensibilizzazione non trova invece indicazione nei pazienti con orticaria cronica esacerbata da FANS e in quelli con orticaria indotta da più di un FANS³². Per mantenere la tolleranza sono comunque necessarie assunzioni giornaliere del farmaco, in quanto spesso la tolleranza scompare per interruzioni di somministrazione superiori a 2-5 giorni. Uno schema di comportamento pratico è riportato in Figura 2³³.

Bibliografia

- 1 Vane JR, Botting RM. *Mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Am J Med 1998;104:S2-8.
- 2 Sanchez-Borges M. *NSAID hypersensitivity: respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms*. Med Clin N Am 2010;94:853-64.
- 3 Johansson SGO, Houihane JOB, Bousquet J. *An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force*. Allergy 2001;56:813-24.
- 4 Corominas M. *Mechanisms implicated in adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Clin Exp Allergy 1998;28:S41-5.
- 5 Kidon MI, Kang LW, Chin CW, et al. *Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, asian, atopic children*. Pediatrics 2005;116:e675-80.
- 6 Fujita H, Osuna H, Kanbara T, et al. *Wheat anaphylaxis enhanced by administration of acetylsalicylic acid or by exercise*. Japanese J Allergol 2005;54:1203-7.
- 7 Inomata N, Nakamura K, Yamane Y, et al. *Enhancement of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and preventive effect of antihistamines and disodium cromoglycate on wheat allergy*. Japanese J Allergol 2006;55:1304-11.
- 8 Vidal C, Bartolome B, Gonzalez-Quintela A, et al. *Prawns, barnacles, and non-steroidal anti-inflammatory drugs: effect modifiers or interaction?* J Investig Allergol Clin Immunol 2007;17:113-8.
- 9 Cant AJ, Gibson P. *Food hypersensitivity made life threatening by ingestion of aspirin*. Br Med J 1984;288:755-6.
- 10 Posadas SJ, Pichler WJ. *Delayed drug hypersensitivity reactions*. Allergy 2007;37:989-99.
- 11 Leyva L, Torres MJ, Posadas S, et al. *Anticonvulsant-induced toxic epidermal necrolysis: monitoring the immune response*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:157-65.
- 12 Kowalski LM, Makowska JS, Blanca M, et al. *Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA*. Allergy 2011;66:818-29.
- 13 Capriles-Beherens E, Caplin J, Sanchez-Borges M. *NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population*. J Invest Allergol Clin Immunol 2000;10:277-9.
- 14 Quiralte J, Blanco C, Delgado J, et al. *Challenge based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug induced reactions*. J Investig Allergol Clin Immunol 2007;35:713-6.
- 15 Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. *A novel non-IgE-mediated pathway of mite-induced inflammation*. J Allergol Clin Immunol 2010;126:403-4.
- 16 Acevedo N, Vergara C, Mercado D, et al. *The A-444C polymorphism of leukotriene C4 synthase gene is associated with IgE antibodies to dermatophagoides pteronyssinus in a colombian population*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:505-7.
- 17 Barrett NA, Maekawa A, Rahman OM, et al. *Dec-2 recognition of house dust mite triggers cysteinyl leukotriene generation by dendritic cells*. J Immunol 2009;182:1119-28.
- 18 Asero R. *Predictive value of autologous plasma skin test for multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance*. Int Arch Allergy Immunol 2007;144:226-30.
- 19 Asero R. *Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria*. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1095-8.
- 20 Sanchez-Borges M. *Clinical management of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity*. World Allergy Organiz J 2008;1:29-33.
- 21 Canto MG, Andreu I, Fernandez J, et al. *Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:294-7.
- 22 Gonzalo MG, Alvarado MI, Fernandez L, et al. *Fixed drug eruption due to naproxen; lack of cross reactivity with other propionic acid derivatives*. Br J Dermatol 2001;144:1291-2.
- 23 Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero Fonseca F. *Cutaneous hypersensitivity reactions to inhibitors of cyclooxygenase-2. Results of 302*

- oral provocation test and review of the literature.* Allergy Clinical Immunol Int – J World Allergy Org 2007;19:44-9.
- ²⁴ Del Pozzo MD, Lobera T, Blasco A. *Selective hypersensitivity to diclofenac.* Allergy 2000;55:412-3.
- ²⁵ Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, et al. *Use of CD63 expression as a marker of in vitro activation and leukotriene determination in metamizol allergic patients.* Allergy 2003;58:312-7.
- ²⁶ De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. *Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. Clinical findings and in vitro diagnosis.* J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19:355-69.
- ²⁷ Pichler WJ, Tilch J. *The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity.* Allergy 2004;59:809-20.
- ²⁸ Rozieres A, Hennino A, Rodet K, et al. *Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy.* Allergy 2009;64:534-42.
- ²⁹ Defrance C, Bousquet PJ, Demoly P. *Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* Allergy 2011;66:1410-4.
- ³⁰ Jenkins C, Costello J, Hodge L. *Systematic review of prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice.* Br Med J 2004;328:434.
- ³¹ Kindon MI, Kang LW, Chin CW, et al. *Early presentation with angioedema and urticaria in cross reactive hypersensitivity to non steroidal antiinflammatory drugs among young asian atopic children.* Pediatrics 2005;116:e675-80.
- ³² Berges-Gimeno MP, Martin-Lazaro J. *Allergic reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: is newer better?* Curr Allergy Asthma Rep 2007;7:35-40.
- ³³ Caimmi S, Caimmi D, Bousquet PJ, et al. *How can we better classify NSAID hypersensitivity reactions? – validation from a large database.* Int Allergol Arch 2012;159:306-12.