: letto e commentato da

Francesca Saretta

SOC Pediatria, Ospedale di Palmanova (UD), ASS 5 "Bassa Friulana"

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

04/2014 • 34-39

Hypersensitivity reactions to non-betalactam antibiotics in children: an extensive review

S. Kuyucu, F. Mori, M. Atanaskovic-Markovic, et al.

pai

La review in esame [1] presenta in modo dettagliato informazioni epidemiologiche, cliniche e diagnostiche sulle reazioni da ipersensibilità ad antibiotici non beta-lattamici (aNBL). Sebbene gli studi presenti in letteratura siano principalmente incentrati sugli antibiotici beta-lattamici, i più frequentemente utilizzati in età pediatrica, preme sottolineare che alcuni aNBL rappresentano ancora una terapia insostituibile in specifiche condizioni cliniche. Citiamo, ad esempio, i macrolidi (prima alternativa nei pazienti allergici ai beta- lattamici), gli antitubercolari o i sulfamidici (per le infezioni opportunistiche nell'AIDS).

Epidemiologia e aspetti clinici

Dal punto di vista epidemiologico, l'incidenza complessiva delle reazioni da ipersensibilità ad aNBL è stata stimata intorno allo 1-3% della popolazione generale. L'incidenza e la classe di aNBL maggiormente coinvolta dipende dai gruppi di pazienti analizzati. In un recente studio statunitense, che comprendeva anche un 25% di pazienti in età pediatrica, è stato evidenziato come le penicilline siano la prima causa di reazioni da ipersensibilità riferite dai genitori, ma che al secondo posto venivano riportati i sulfamidici (da 0 a 9 anni per lo 0,5%, e da 10 a 19 anni per il 2,2%) seguiti dai macrolidi (da 0 a 9 anni per lo 0,4%, e da 10 a 19% per lo 0,7%). Rare sono, invece, le reazioni a chinoloni e tetracicline.
Le reazioni da ipersensibilità da aNBL comprendono una vasta gamma di quadri clinici che vanno da lievi eruzioni cutanee a reazioni sistemiche severe, talvolta fatali, specialmente in gruppi ad alto rischio, come i pazienti affetti da neoplasie, quelli HIV positivi e i fibrocistici (Tab. I).

Sulfamidici

Le reazioni da ipersensibilità a sulfamidici sono di particolare importanza: colpiscono dal 2 al 4% della popolazione generale, il 12-40% dei pazienti con neoplasie ematologiche e fino al 30-60% dei pazienti con AIDS. Se consideriamo che la quasi totalità di pazienti HIV positivi sviluppano polmoniti da *Pneumocystis carinii* (che viene comunemente trattato con il sulfamidico trimetroprim-sulfametoxazolo), una così alta incidenza di ipersensibilità a questo farmaco rende fondamentale una corretta diagnosi e indispensabili i protocolli di desensibilizzazione. Raramente i sulfamidici causano reazioni IgE mediate, ma sono spesso responsabili di reazioni cutanee severe come la sindrome di Steven Johnson (SJS), la necroepidermolisi tossica (TEN) e la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). In particolare l'analisi comparata di due studi multicentrici (lo SCAR study e l'EuroSCAR study) ha evidenziato come i sulfamidici siano uno dei quattro farmaci più associati alla SJS/TEN nei pazienti con età inferiore a 15 anni.

Macrolidi

Le manifestazioni cliniche riportate sono in genere lievi e raramente vengono riportate reazioni gravi e in età pediatrica. Si ricordi che l'incidenza di anafilassi con la claritromicina è particolarmente bassa (1 su 1 milione). Tuttavia uno studio retrospettivo pediatrico spagnolo ha dimostrato che i macrolidi sono la causa più frequente di SJS/TEN, a causa del loro frequente uso.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Tab. I. Spettro clinico delle reazioni da ipersensibilità ad antibiotici non beta-lattamici [1].

Antibiotico	Reazioni ipersensibilità
Sulfamidici	Esantema maculo-papulare, eritema multiforme, sindrome Steven-Johnson, necroepidermolisi tossica, eritema fisso da farmaci, febbre da farmaci, orticaria, angioedema, anafilassi, pustolosi acuta generalizzata esantematosa, reazioni simil-malattia da siero, dermatite esfoliativa, discrasie ematiche, miocardite allergica, vasculite simil-periarterite nodosa, reazioni fotosensibilità, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Macrolidi	Orticaria, angioedema, esantema maculo-papulare, eritema fisso da farmaci, dermatite da contatto, reazioni fotosensibilità, sindrome Steven-Johnson, necroepidermolisi tossica, anafilassi, pustolosi acuta generalizzata esantematosa, epatite, vasculite, DRESS
Fluorchinoloni	Orticaria, angioedema, anafilassi, flushing, febbre, reazioni fotosensibilità, eritema nodoso
Vancomicina	Anafilassi, eruzioni cutanee, dermatite esfoliativa, sindrome di Steven-Johnson, necroepidermiolisi tossica, febbre da farmaci, vasculite
Aminoglicosidi	Dermatite da contatto, anafilassi, orticaria, esantema maculo-papulare, dermatite esfoliativa, DRESS
Tetracicline	Eritema fisso da farmaci, orticaria, angioedema, DRESS
Antibiotico	**Reazioni ipersensibilità**
Antitubercolari	Esantema maculo-papulare, eritema fisso da farmaci, reazioni fotosensibilità, orticaria, fotodermatite, DRESS, pustolosi acuta generalizzata esantematosa, sindrome di Steven-Johnson, necroepidermolisi tossica

Aminoglicosidi

L'ipersensibilità ad aminoglicosidi sistemici è relativamente poco comune, ma è importante in determinati gruppi a rischio, come i pazienti affetti da fibrosi cistica, specialmente dopo ripetuti cicli di terapia. È invece più comune l'allergia da contatto, in particolare alla neomicina, tanto che la sensibilizzazione a questo aminoglicoside è stata dimostrata anche nel 5% di bambini con età inferiore ai 3 anni [2]. Nella casistica citata veniva rilevata una differenza nella prevalenza di sensibilizzazione da contatto, maggiore tra i bambini affetti da dermatite atopica (7%) rispetto a quelli senza dermatite atopica (3,3%). Inoltre gli Autori hanno rilevato una maggiore prevalenza nei bambini con età compresa tra i 24 e i 36 mesi (6.1%) rispetto a quelli con meno di 24 mesi (2,2%). Va evidenziato che l'ipersensibilità alla neomicina è più frequente negli Stati Uniti (10-11,8%) che in Europa (1,2-5,4%) dove probabilmente viene meno utilizzata. Sarebbe pertanto interessante verificare la prevalenza di ipersensibilità alla gentamicina nei paesi Europei dove viene più frequentemente utilizzata rispetto alla neomicina. Un aspetto particolare dell'ipersensibilità alla neomicina riguarda la presenza di questo aminoglicoside nei vaccini, anche se finora è stato riportato un solo caso di anafilassi. Nei pazienti con precedente anafilassi da neomicina (sia per via topica che sistemica) non devono pertanto essere utilizzati vaccini contenenti tale farmaco, che possono invece essere usati in caso di reazioni di tipo ritardato, poiché il contenuto di questo aminoglicoside non è sufficiente per scatenare la reazione.

Glicopeptidi

I glicopeptidi sono particolarmente importati nel trattare le infezioni severe da Gram positivi nei pazienti con precedenti ipersensibilità a beta-lattamici o in caso di resistenza batterica ai beta-lattamici. La vancomicina è soprattuto associata a reazioni modeste, tra cui ricordiamo la "red-man syndrome" (RMS) che si pensa sia correlata a una degranulazione aspecifica di istamina. I dati pediatrici a questo proposito sono scarsi: un recente studio in pazienti con età compresa tra 6 mesi e 21 anni ha rilevato un incidenza di RMS del 14.1% dei pazienti trattati. Gli autori hanno inoltre individuato alcuni fattori di rischio per la RMS: etnia caucasica, età ≥ 2 anni, precedenti RMS, dose vancomicina ≥10 mg/kg, concentrazioni di vancomicina ≥ 5 mg/mL e precedente uso di antiistaminico.

Fluorchinoloni

Al giorno d'oggi vi è un aumento dell'utilizzo e delle reazioni da ipersensibilità a fluorchinoloni anche nei bambini, specialmente quelli affetti da fibrosi cistica con infezioni da *Pseudomonas Aeruginosa*. In Spagna i fluorchinoloni sono la terza causa di reazioni da ipersensibilità, dopo gli antiinfiammatori e i beta-lattamici,

osservando un aumento dallo 0,53% nel 2005 al 5,96% nel 2009; non sono tuttavia disponibili dati analoghi in età pediatrica.

Tetracicline

L'uso infrequente di questi aNBL nei bambini determina un'incidenza molto bassa di reazioni da ipersensibilità. Tuttavia questi farmaci vengono utilizzati nell'adolescente per il trattamento dell'acne. Le tetracicline con causa di FDE (più nell'adulto che nel bambino) e in particolare la minociclina viene segnalata come causa frequente di DRESS.

Antitubercolari

Gli antitubercolari (antiTB) più utilizzati sono l'isoniazide (INH), la rifampicina (RIF), la pirazinamide (PZA), la streptomicina e l'etambutolo (EMB), anche se quest'ultimo viene meno utilizzato in età pediatrica per le possibili reazioni avverse. Per questi aNBL studi pediatrici hanno dimostrato tassi di reazioni avverse dall'11% al 65,7% nelle diverse popolazioni analizzate; gli studi evidenziano inoltre che i soggetti HIV positivi, sia adulti che bambini, presentano un rischio aumentato di reazioni avverse. Gli antiTB danno prevalentemente reazioni di tipo cutaneo, soprattutto MPE, ma vengono segnalati anche quadri cutanei più severi (SJS/TEN, DRESS, vasculiti). I meccanismi patogenetici sottostanti le reazioni da ipersensibilità agli antiTB non sono ancora ben conosciuti e anche i test diagnostici sono poco utilizzati. Nella pratica clinica infatti è spesso difficile lasciare il paziente senza uno o più farmaci per poter eseguire dei test allergologici che potrebbero non dare esito utile e pertanto è più pratico procedere direttamente con una desensibilizzazione. Tuttavia per tale procedura vi sono pochi casi riportati in età pediatrica, limitati alla RFA.

Clindamicina

In età pediatrica la clindamicina non viene comunemente usata, tranne alcune situazioni particolari, quali la profilassi chirurgica in caso di ipersensibilità ai beta-lattamici, nelle infezioni cutanee severe, nelle infezioni da anaerobi e nel trattamento delle infezioni da Stafilococco aureo multiresistente. Le reazioni avverse immediate da clindamicina sono poco comuni, con rari casi di anafilassi e per lo più di tipo cutaneo, più frequentemente MPE, anche se sono stati riportati quadri clinici più severi (AGEP, SJS/TEN, DRESS) [4]. Per la clindamicina i test cutanei non si sono finora dimostrati di utilità diagnostica e pertanto il DPT è l'unico test consigliato.

Approccio diagnostico

L'iter diagnostico non differisce rispetto a quello suggerito per altre classi di antibiotici [1]. È fondamentale raccogliere una dettagliata storia clinica, evidenziando fattori di rischio e condizioni concomitanti (infezioni, altre terapie, comorbidità), ed effettuare un accurato esame obiettivo.
Nel sospetto di una *reazione IgE mediata* vanno effettuati i test cutanei sia a lettura immediata (prick e reazione intradermica -IDT-) che ritardata (IDT e patch test).
Nel sospetto di una reazione cellulo-mediata, come gli esantemi maculo-papulari (MPE), l'eritema fisso da farmaci (*fixed drug eruption*, FDE), la pustolosi esantematosa generalizzata acuta (*acute generalized exanthematous pustolosis*, AGEP), la SJS, la TEN e la DRESS, va effettuata la lettura ritardata a 24-72 ore sia dei prick che dell'IDT, e per i FDE è importante applicare il patch test nella zona di comparsa del rash. Va ricordato che per le reazioni cutanee severe come la SJS, TEN e DRESS i test cutanei devono essere eseguiti con molta cautela, perché potrebbero riprodurre l'eruzione cutanea osservata durante la reazione. Per alcuni antibiotici NBL sono state proposte delle concentrazioni non irritanti da utilizzare per i test cutanei, ma non sono state confermate in età pediatrica (Tabb. II, III).

Tab. II. Concentrazioni per test cutanei per antibiotici non beta-lattamici [1].

Antibiotico	Concentrazione non diluita (mg/mL)	Concentrazione massima per test cutaneo (mg/mL) *	Concentrazione massima per test intradermico (mg/mL) *
Tobramicina	40	Non diluita	4 (diluizione 1/10)
Gentamicina	40	Non diluita	4 (diluizione 1/10)
Clindamicina	150	Non diluita	15 (diluizione 1/10)
Levofloxacina §	25	5 (diluizione 1/5)	0,025 (diluizione 1/1000)
Ciprofloxacina	2	Non disponibile	0,006 (diluizione 1/300)
Eritromicina §	10-50	Non diluita	0,01-0,05 (diluizione 1/1000)
Claritromicina	50	Non diluita	0,05 (diluizione 1/1000) o 0,5 (diluizione 1/100)
Azitromicina §	100	Non diluita	0,01 (diluizione 1/10000)
Vancomicina	50	Non diluita	0,005 (diluizione 1/10000)
Cotrimoxazolo	80	Non diluita	0,8 (diluizione 1/100)
Nafcillina	250	Non diluita	0,0025 (diluizione 1/10000)
Rifampicina	60	Non disponibile	0,002 (diluizione 1/30000)

* Concentrazioni massime non irritanti. In ogni caso iniziare con un concentrazione da 10 a 1000 volte più diluita, in base alla severità della reazione osservata/riferita
§ Farmaci con potenziale attività irritante non specifica

Tab. III. Concentrazioni per patch test per antibiotici non beta-lattamici [1].

Famiglia	Antibiotico	Concentrazione
Sulfonamidi	Cotrimaxozolo	5-30% in vaselina, 80 mg/mL in acqua, 10-50% in DMSO (dimethyl sulfoxide)
Macrolidi	Eritromicina	1-30% in vaselina Puro in polvere
Glicopeptidi	Vancomicina	10% in acqua
Aminoglicosidi	Neomicina Gentamicina, amikacina, tobramicina Streptomicina	20% in vaselina 20% in vaselina 1% in acqua
Chinoloni		10-25% in vaselina
Antituberculari	Rifampicina, etambutolo, isoniazide	Fino al 50% in vaselina o acqua

I test in vitro disponibili sono pochi e quasi tutti ancora di tipo sperimentale. Il dosaggi delle IgE specifiche non è disponibile per questa classe di antibiotici; il test di attivazione dei basofili (BAT) ha dato qualche risultato interessante [5] ma i dati devono essere confermati in età pediatrica. Il test di trasformazione linfocitaria (LTT) e il test di attivazione linfocitaria (LAT) possono essere di qualche ausilio diagnostico nelle reazioni cellulo- mediate [6].
Un test cutaneo negativo, tuttavia, non esclude una possibile ipersensibilità per cui va eseguito il *test di provocazione orale* (*drug provocation test*, DPT) sul quale si basa frequentemente la diagnosi di ipersensibilità agli antibiotici NBL. Viene suggerito di effettuare un DPT per quadri clinici di moderata gravità con test cutanei negativi; va invece evitato il DPT per i quadri clinici severi, come ad esempio SJS, TEN e DRESS, in caso di manifestazioni ematologiche, autoimmuni o con coinvolgimento d'organo.
Se invece i test cutanei risultano positivi, viene suggerito di sospendere l'iter diagnostico e di cercare invece un'alternativa farmacologica. Anche in età pediatrica in caso di necessità specifica di quell'aNBL è possibile effettuare una desensibilizzazione [7]. Questa procedura è stata proposta ed effettuata in quasi tutti gli aNBL, in

particolare quelli in cui si osserva una maggiore cross-reattività, come gli aminoglicosidi. La desensibilizzazione viene comunque sconsigliata in caso di reazioni cutanee severe (SJS, TEN e DRESS).

Commento

Gli studi di popolazione basati sui questionari compilati da genitori hanno evidenziato una prevalenza di reazioni da ipersensibilità ad aNBL dal 2,8 al 5,4%, con dati tuttavia limitati a case-series in diverse popolazioni. Nei paesi in via di sviluppo e in gruppi ad alto rischio, le reazioni da ipersensibilità al cotrimoxazolo e agli antitubercolari sembrano più frequenti e più importanti rispetto ad altri antibiotici aNBL, mentre nei paesi sviluppati sembrerebbero più frequenti le reazioni a sulfamidici e macrolidi. Sicuramente alcune classi di aNBL sono meno utilizzate in Italia rispetto ad altri paesi (come gli antiTB). Coerentemente, la letteratura riporta dati inerenti a popolazioni extraeuropee. Altri aNBL come gli aminoglicosidi sono di fondamentale importanza per determinati gruppi a rischio, quali i bambini affetti da fibrosi cistica. Il miglioramento dell'assistenza clinica ha determinato un aumento della sopravvivenza di tali pazienti, comportando la necessità di terapie continue, che, come riportato, è un fattore di rischio per lo sviluppo di ipersensibilità. L'aumento delle reazioni da ipersensibilità a beta-lattamici e la comparsa di resistenze batteriche ai beta- lattamici, associate a una scorretta diagnosi di allergia a questi antibiotici, ha portato a un maggiore utilizzo di degli aNBL ed è possibile che nei prossimi anni si assista a un aumento delle reazioni da ipersensibilità a essi anche nei paesi sviluppati.
Studi in età pediatrica hanno dimostrato che soltanto una modesta percentuale, dal 10 al 40%, delle sospette reazioni immediate e ritardate ad antibiotici aNBL vengono confermate dai test cutanei e/o dal test di provocazione. La discrepanza osservata tra i dati riportati dai genitori e l'effettiva presenza di un'ipersensibilità è probabilmente data dalla confusione terminologica tra "reazione allergica" e "reazione avversa". Gli studi che hanno indagato l'effettiva presenza di un'ipersensibilità su popolazioni che riportavano reazioni allergiche hanno infatti evidenziato come nella maggior parte dei casi i bambini non presentavano alcuna ipersensibilità [1].
Dal punto di vista pratico le reazioni da ipersensibilità ad aNBL sono sicuramente meno frequenti rispetto a quelle ad antibiotici beta-lattamici, e la più ampia disponibilità di letteratura su questi ultimi conferma tale dato. È però da sottolineare che alcuni aNBL sono ancora una terapia insostituibile in specifiche condizioni cliniche. I macrolidi vengono spesso usati come prima alternativa nei pazienti con allergia ai beta-lattamici, i sulfamidici sono utilizzati nella terapia delle infezioni opportunistiche nei pazienti oncologici e affetti da HIV, i glicopeptidi hanno un ruolo fondamentale nel trattamento delle infezioni da Stafilococco Aureo multiresistente (MRSA).
La valutazione in un ambulatorio allergologico "standard" è inficiata sicuramente dalla scarsa fattibilità e affidabilità dei test allergologici.
Come per altre classi di farmaci, in età pediatrica l'esecuzione dell'IDT e dei patch test nella diagnosi di ipersensibilità ad antibiotici a NBL non sono ancora procedure di routine allergologica. L'IDT è un test doloroso, talora di difficile esecuzione nei bambini più piccoli, e i patch test non sono standardizzati (diversi gruppi hanno proposto concentrazioni differenti e diluenti diversi) con il rischio di comparsa di falsi positivi o falsi negativi.
Per quanto riguarda i test in vitro, la maggior parte dei centri allergologici non ha disposizione i test elencati (BAT, LLT, LAT) che, in Italia, sono ancora considerati come test sperimentali ed effettuati soltanto in pochi laboratori di ricerca. In particolare il BAT, che in altri Paesi Europei viene correntemente utilizzato in diagnostica, in Italia non è ancora stato validato come test ufficiale, e in particolare la sua applicabilità in età pediatrica non è ancora stata dimostrata.
Considerate quindi le limitazioni pratiche dei test cutanei e gli scarsi dati sui test in vitro in età pediatrica, il DPT rimane l'unico test affidabile. Tuttavia anche questo test presenta alcune difficoltà organizzative e cliniche. Infatti non tutti gli aNBL sono disponibili per via orale e di conseguenza la fattibilità del DPT rimane legata alla disponibilità di ricovero per l'esecuzione del test. A questo proposito alcuni centri allergologici non hanno a disposizione strutture idonee per l'esecuzione in sicurezza del DPT: mancanza di disponibilità di personale infermieristico istruito per tale procedura o dell'assistenza anestesiologica rapida in caso di reazioni severe o più banalmente mancanza del posto letto a regime di ricovero. In alcuni casi sono i genitori stessi a non fornire il consenso per l'esecuzione della procedura, spaventati dalla lunghezza e complessità del percorso diagnostico, non consentendo il completamento delle indagini.

Nei casi in cui si pervenga a una diagnosi positiva, la necessità di effettuare una desensibilizzazione, a volte in tempi rapidi, si scontra con l'assenza di protocolli pediatrici.
In conclusione pur essendo gli aNBL dei farmaci talora di fondamentale importanza in pediatria, vi è tuttora un vuoto diagnostico e gestionale dell'ipersensibilità a questa classe di antibiotici ed è pertanto auspicabile che vengano studiati e approvati protocolli e algoritmi diagnostici specifici per l'età pediatrica.

Bibliografia

1. Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, et al. *Hypersensitivity reactions to non- betalactam antibiotics in children: An extensive review.* Pediatr Allergy Immunol 2014;25:534-43.
2. Belloni-Fortina A, Romano I, Peserico A, et al. *Contact sensitizazion in very young children.* J Am Acad Dermatol 2011;65:772-9.
3. Thong B. *Update on the management of antibiotic allergy.* Allergy Asthma Immunol Res 2010;2:77-86.
4. Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, et al. *Hypersensitivity reactions to non beta- lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy.* World Allergy Organization Journal 2013;6:18.
5. Leysen J, Sabato V, Verweij MM, et al. *The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity.* Expert Rev Clin Immunol 2011;7:349-55.
6. Pichler WJ, Tilch J. *The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity.* Allergy 2004;59:809-20.
7. De Groot H, Mulder WMC. *Clinical pratice. Drug desensitization in children.* Eur J Pediatr 2010;169:1305-9.