

Le reazioni di ipersensibilità agli antibiotici beta-lattamici

a cura della Commissione Farmaci Latice della SIAIP

Fabrizio Franceschini¹, Silvia Caimmi², Carlo Caffarelli³,
Diego G. Peroni⁴, Giuseppe Crisafulli⁵, Roberto Bernardini⁶ (coordinatore)



Parole chiave: ipersensibilità ai farmaci, antibiotici beta-lattamici, test di provocazione, desensibilizzazione

Abstract

Le penicilline e le cefalosporine sono gli antibiotici più utilizzati per il trattamento di infezioni comuni e sono le due principali classi di farmaci beta-lattamici. Sulla base del tempo di comparsa della reazione dopo la somministrazione del farmaco e per scopi diagnostici, le reazioni di ipersensibilità ai beta-lattamici sono state classificate come immediate o non immediate. Se un paziente riferisce una sospetta reazione avversa, è necessario confermare o meno la natura immuno-mediata di tale reazione. L'iter diagnostico si basa principalmente sull'analisi dettagliata della storia clinica, sui test cutanei e se necessario sui test di provocazione oltre che sui test *in vitro*. In caso di dimostrata reazione da ipersensibilità allergica a un beta-lattamico, tale farmaco deve essere evitato. Tuttavia, in alcuni casi, non esiste nessun trattamento alternativo, per cui è necessario sottoporre il paziente a procedure di desensibilizzazione.

Introduzione

Gli antibiotici β -lattamici (BL) (Tab. I) rappresentano i farmaci più comunemente causa di allergia IgE e non IgE-mediata nel bambino. Sono classificati in quattro gruppi principali, a cui devono essere aggiunti gli inibitori delle beta-lattamasi (acido clavulanico, sulbactam) associati a BL in alcune preparazioni commerciali¹:

1) **Penicilline**: rappresentano i BL di più antica data, scoperti da Alexander Fleming, che nel 1928 estrasse

la prima penicillina dal micete *Penicillium Notatum*. La molecola delle penicilline è costituita da un "core" centrale, formato dall'acido 6 aminopenicillanico e da una catena laterale in posizione 6. L'acido 6 aminopenicillanico, la cui integrità è essenziale per la azione antibatterica, è a sua volta formato da un anello pentaatomico tiazolidinico (T) e da un anello tetraatomico β -lattamico (Beta Lactam Ring: BLR). La composizione della catena laterale determina importanti caratteristiche farmacologiche delle penicilline (emivi-

¹ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; ² Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia; 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

ta, biodisponibilità, spettro antibatterico) e al tempo stesso consente una classificazione chimica delle varie molecole di questo gruppo ².

2) **Cefalosporine:** anche le prime cefalosporine sono state estratte da muffe, del genere *Cephalosporium*. Il nucleo centrale è in questo caso formato dall'acido 7-aminocefalosporanico (costituito da un BLR unito a un anello esaatomico diidrotiazinico: DHT), a cui si legano due catene laterali (R1 e R2) in posizione 3 e 7. La classificazione delle cefalosporine si basa sulla generazione di scoperta (I-IV generazione).

3) **Carbapenemi:** sono costituiti da un BLR, da un anello penta-atomico (che differisce dal tiazolidinico per l'assenza dell'atomo di zolfo e per la sostituzione dell'azoto con un atomo di carbonio) e da due catene laterali. La diversa composizione dell'anello pentaatomico aumenta la stabilità della molecola e determina la resistenza alle beta-lattamasi batteriche. L'imipenem, farmaco più attivo di questo gruppo, è commercializzato assieme alla cilastatina (Tienam), enzima che ne ritarda la degradazione a livello renale.

4) **Monobattami:** sono costituiti da una semplice struttura beta-lattamica monociclica; l'unico farmaco di questo gruppo attualmente in commercio è l'aztreonam.

Epidemiologia

Gli antibiotici rappresentano la causa del 40% delle reazioni allergiche IgE e non IgE-mediate a farmaci; i più allergizzanti risultano i BL, molto meno lo sono i macrolidi, i sulfamidici e le tetracicline. L'amoxicillina, per il suo largo uso, costituisce l'antibiotico più spesso implicato ³. L'esatta prevalenza delle reazioni allergiche a BL non è conosciuta: quella che emerge dai dati anamnestici dei pazienti risulta alta (10-20% dei casi), mentre minore è la prevalenza dopo un corretto iter diagnostico (0,7-1% dei casi); la prevalenza dell'anafilassi varia dal 0,015% al 0,004% ^{4,7}. Le ragioni di tali discrepanze sono attribuibili a diverse cause:

- Mancanza della dimostrazione di allergia IgE e non IgE-mediata: molti bambini che presentano

reazioni in seguito alla assunzione di farmaci vengono spesso identificati come allergici senza eseguire un adeguato "workup" allergologico. Questo comportamento non solo determina la sovrastima delle reazioni allergiche a BL, ma comporta l'uso frequente di farmaci alternativi non sempre altrettanto efficaci, quasi sempre più costosi, a volte più tossici e non di prima scelta per molte patologie.

- Errore diagnostico: molte manifestazioni cutanee che insorgono in corso di infezioni virali o batteriche (esempio rash cutanei, orticarie, esantemi) causate dall'agente eziologico possono facilmente essere confuse con reazioni allergiche a farmaci. Tale errore è particolarmente frequente nei bambini, dove più spesso insorgono eruzioni cutanee in corso di infezioni.
- Perdita della sensibilizzazione allergica nel tempo: la risposta IgE ai BL è un fenomeno limitato nel tempo, in quanto dopo un iniziale "plateau" la produzione delle IgE specifiche decresce. Tale fenomeno si correla alla alta probabilità di negativizzazione dei test allergologici qualora questi vengano eseguiti dopo più di 6 mesi dalla reazione ⁸.
- Interazione tra antibiotico e alcune malattie virali: in soggetti con infezione da virus di Epstein Barr l'assunzione di aminopenicilline può determinare la comparsa di eruzioni cutanee che non si sarebbero manifestate se il paziente non avesse in atto l'episodio infettivo (Fig. 1), e appare verosimile che il meccanismo immunologico che attiva



Fig. 1. Reazione cutanea in paziente affetto da mononucleosi infettiva in erranea terapia con amoxicillina + acido clavulanico.

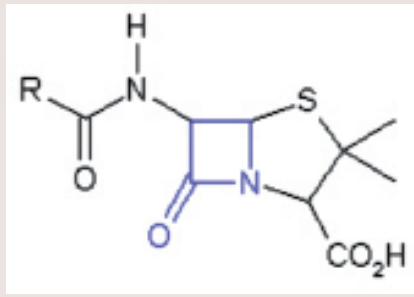
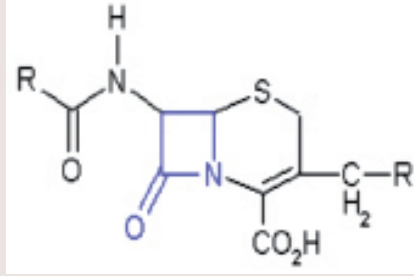
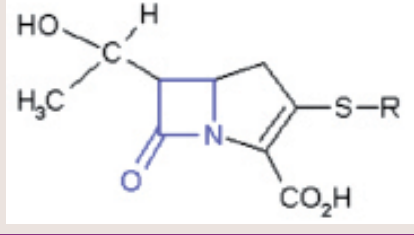
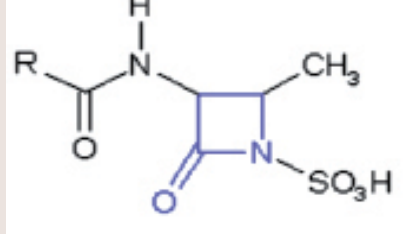
L'amoxicillina, per il suo largo uso, costituisce l'antibiotico più spesso implicato nelle reazioni allergiche a farmaci.

la reazione cutanea al farmaco sia favorito dalla stessa infezione virale. La stessa cosa si verifica nei pazienti con infezione da HIV, che sviluppano reazioni cutanee da cotrimossazolo con una frequenza da 10 a 50 volte maggiore di quella presente nella popolazione generale ⁹.

Fisiopatologia

Per via del loro peso molecolare (< 500 daltons) i BL agiscono come apteni, potendo indurre tutti i tipi di reazioni immunologiche della classificazione di Gell e Coombs ¹⁰ (Tab. II).

Tab. I. Principali antibiotici beta-lattamici (da Torres et al., 2010 ², mod.).

Gruppo	Principali molecole	Struttura chimica di base
PENNICILLINE		
Naturali	Penicillina G, penicillina V	
Aminopenicilline	Amoxicillina, ampicillina, bacampicillina	
Penicillasi resistenti	Meticillina, oxacillina, cloxacillina, nafcillina, dicloxacillina	
Carbossipenicilline	Carbenicillina, ticarcillina	
Acilaminopenicilline	Azlocillina, mezlocillina, piperacillina	
CEFALOSPORINE		
I generazione	Cefadroxile, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefazolina, cefprozil, cefradine	
II generazione	Cefaclor, cefamandolo, cermetazolo, cefminox, cefonicid, ceforadine, cefotetan, cefotiam, cefoxitin, cefuroxime, loracarbef	
III generazione	Cefnidir, cefetamet, cefixime, cefodizime, cefoperazone, cefotaxime, cefpodoxime, ceftizoxime, cefpiramide, cefsulodin, ceftazidime, ceftibuten, ceftriaxone	
IV generazione	Cefepime, ceftiprome	
CARBAPENEMI	Imipenem, meropenem	
MONOBATTAMI	Aztreonam	

Tab. II. Classificazione di Gell & Coombs (da Pichler, 2003 ¹⁰, mod.).

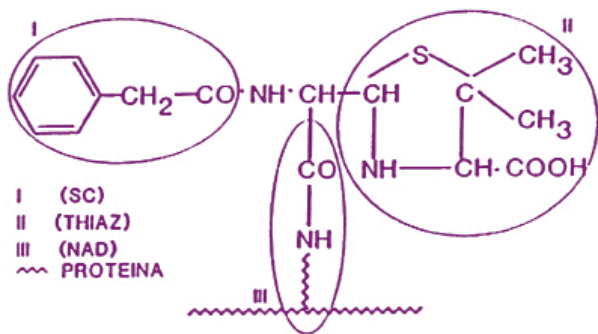
Classificazione di Gell e Coombs adattata	Tipo di risposta immunitaria	Caratteristiche fisiopatologiche	Segni clinici	Intervallo normale di comparsa dei sintomi
Tipo I	Ig E	Attivazione di mastociti e basofili	Shock anafilattico, angioedema orticaria, broncospasmo	Da qualche minuto a 1 ora dall'ultima assunzione (necessaria una sensibilizzazione)
Tipo II	IgG e FcR	Citotossicità dipendente della FcR	Citopenia	Da 5 a 15 giorni
Tipo III	IgG o IgM e complemento o FcR	Deposito di immunocomplessi	Malattia sierica, orticaria, vasculite lupus-indotta	7-8 gg per la m.sierica 7-21 gg per le vasculiti
Tipo IV a	Th1 (IFN- γ)	Attivazione di monociti	Eczema	*5-21 giorni
Tipo IV b	Th2 (IL-4 e IL-5)	Infiammazione eosinofila	Esantema maculo-papuloso e bolloso	*2-6 settimane per le sindromi di ipersensibilità (DRESS)
Tipo IV c	Linfociti T citotossici (perforine, granzima B, FasL)	Lisi dei cheratinociti mediata dai linfociti T CD4- o CD8-	Esantema maculo-papuloso e bolloso e pustoloso	*Meno di 2 gg per l'EPF 7-21 gg per le sindromi di Stevens-Johnson e di Lyell
Tipo IV d	Linfociti T (IL-8/CXCL8)	Reclutamento e attivazione dei neutrofili	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)	*Meno di 2 giorni

In base al tempo che intercorre tra assunzione e insorgenza dei sintomi, le reazioni di ipersensibilità a β lattamici possono essere distinte in immediate (comparsa dei sintomi entro 1 ora) e ritardate (comparsa dopo 1 ora). Tale distinzione, molto utile nella pratica quotidiana, non è da tutti accettata. Infatti, in alcuni casi l'insorgenza di orticaria può avvenire dopo diverse ore dalla somministrazione (in genere tra 1 e 6 ore, ma a volte anche più tardivamente). Al tempo stesso alcune reazioni ritardate, che nella maggior parte dei casi insorgono dopo 24 ore dalla somministrazione, possono iniziare entro poche ore dalla assunzione del farmaco (reazioni definite "accelerate"). Quindi nel periodo che va dalla prima alla 24^a ora ci può essere la comparsa sia di reazioni cutanee immediate che ritardate ¹¹. Nel valutare la tempistica delle reazioni di ipersensibilità a farmaci devono essere attentamente considerati diversi elementi: la storia clinica con cui non sempre si riescono a valutare i tempi esatti della insorgenza delle reazioni, la via di somministrazione (alcuni farmaci come antibiotici e antinfiammatori non steroidei determinano reazioni anafilattiche entro pochi minuti dalla somministrazione parenterale e dopo diverse ore da quella orale), la presenza di cofattori (esempio alcuni alimenti o terapie concomitanti) capaci di influire sui tempi di reazione e in alcuni casi responsabili della reazione allergica.

Le reazioni immediate possono essere IgE mediate o determinate dall'azione diretta del farmaco sui mastociti. Nel primo caso è richiesto un periodo di sensibilizzazione (e pertanto tali reazioni non si verificano alla prima dose a meno che non vi sia stata una precedente sensibilizzazione), nel secondo caso invece i sintomi possono insorgere anche alla assunzione della prima dose. Non sempre è comunque agevole identificare con certezza quando è avvenuta la assunzione della prima dose: la sensibilizzazione a penicilline, infatti, può avvenire molto precocemente, perfino in epoca neonatale (ad esempio tramite il latte materno) e a volte si verifica in forma occulta, ad esempio per ingestione di alimenti contenenti tracce di BL, come carni o surgelati ¹².

Nella molecole di penicilline e cefalosporine sono stati evidenziati tre principali epitopi per le IgE ¹³ (Fig. 2):

- *anello tiazinico nelle penicilline (THIAZ)* o *diidrotiazinico delle cefalosporine (DHT)*;
- *catene laterali* (R1 e R2 nelle cefalosporine, R nelle penicilline). Cambiamenti anche minimi della struttura delle catene laterali, non determinanti per l'azione farmacologica, sono spesso sufficienti a modificare significativamente l'allergenicità della molecola;
- *nuovi determinanti antigenici (NAD)*: si tratta di epitopi che si formano "ex novo", in seguito al legame del BL con proteine endogene. Nel caso



* oltre un'ora dall'ultima somministrazione
SC = Catena laterale.
THIAZ = Anello tiazidico o tiazolidinico.
NAD = Nuovi determinanti antigenici.

Fig. 2. Epitopi allergenici di penicilline e cefalosporine.

delle penicilline l'apertura del BLR e il successivo legame al carrier proteico comporta la formazione del gruppo penicilloile (PL), detto anche determinante antigenico maggiore, in quanto rappresenta il 95% dei metaboliti della penicillina. Una percentuale corrispondente a circa il 5% della molecola della penicillina forma invece legami diversi con le proteine dell'ospite, dando luogo ad altri tipi di NAD (penicillenato, penicilloato, penaldeide, penilloato e altri) denominati determinanti antigenici minori (MDM) (Fig. 2).

I determinanti maggiori e minori sono frequentemente causa di reazioni allergiche IgE mediate alle penicil-

Le reazioni immediate possono essere IgE-mediate o determinate dall'azione diretta del farmaco sui mastociti. Nel primo caso è richiesto un periodo di sensibilizzazione, nel secondo caso i sintomi possono insorgere anche alla assunzione della prima dose.

line, con reazioni clinicamente più severe quando le IgE sono dirette contro i determinanti minori. La formazione di NAD avviene anche durante il metabolismo delle cefalosporine.

Nelle reazioni non immediate sono principalmente in causa meccanismi di ipersensibilità cellulo mediata, (tipo IV), ma sono possibili anche reazioni di tipo II e III della classificazione di Gell e Coombs.

Manifestazioni cliniche

La cute rappresenta l'organo più spesso coinvolto nelle reazioni di ipersensibilità a BL e a volte tale coinvolgimento si accompagna a sintomi sistemici. In una minore percentuale di casi le reazioni possono non coinvolgere la cute, ma colpire altri organi come fegato, polmone, rene, sistema emopoietico. La diversità dei quadri clinici dipende dal meccanismo della ipersensibilità, dalla dose del farmaco, dalla durata del trattamento.

Nell'ipersensibilità allergica IgE mediata le manifestazioni cliniche sono principalmente rappresentate dall'orticaria-angioedema, più raramente da anafilassi. Nelle forme non IgE mediate i sintomi insorgono in genere dopo diverse ore dalla somministrazione del farmaco e questo rende spesso difficile la diagnosi differenziale con esantemi virali o altre manifestazioni dermatologiche, che insorgono durante l'infezione per la quale l'antibiotico è stato prescritto. La manifestazione clinica più frequente è rappresentata dall'esantema maculo-papulare, rash cutaneo di tipo scarlattiniforme, rubeoliforme o morbilliforme, caratteristicamente non pruriginoso, particolarmente frequente con le aminopenicilline, che insorge nel 95% dei casi entro 6 ore dalla somministrazione del BL¹⁴. Talora si evidenziano eruzioni papulose, più raramente macule estese, policicliche. Reazioni meno comuni, ma più severe, comprendono esantemi bollosi (Sindrome di Stevens Johnson, Sindrome di Lyell). Altri possibili quadri cutanei sono gli esantemi fissi e la dermatite da contatto.

La più comune reazione ematologica indotta da BL è l'anemia emolitica, inizialmente riportata per l'assunzione di penicillina, ma in seguito evidenziata anche con l'uso di cefalosporine, piperacillina e di inibitori delle beta-lattamasi. Meno frequentemente può insorgere neutropenia o piastrinopenia, che si associano in genere a lunghi trattamenti (> 14 giorni) con BL ad alte dosi.

Nelle forme non IgE mediate la manifestazione clinica più frequente è l'esantema maculopapulare, caratteristicamente non pruriginoso, particolarmente frequente con le aminopenicilline, che insorge nel 95% dei casi entro 6 ore dalla somministrazione del BL.

Il coinvolgimento epatico, riportato con l'uso di vari farmaci come amoxicillina associata o meno ad acido clavulanico o di flucoxacillina, può indurre colestasi, epatite granulomatosa, danno epatocellulare e insufficienza epatica.

Nefrite acuta interstiziale, pancreatite, polmonite, miocardite sono altre possibili sedi di reazioni ritardate a BL in forma isolata o associata alla cosiddetta "Drug Reaction Eosinophilic Systemic Syndrome" (DRESS). Si tratta di una grave patologia sistemica, che può essere indotta da vari farmaci (e.g. anticonvulsivanti, antibiotici, immunosoppressori, antipertensivi, allopurinolo) e che insorge tra 2 e 6 settimane dall'assunzione (media 21 giorni). Si manifesta con febbre, rash cutaneo generalizzato, linfadenopatia, coinvolgimento multi-organo, eosinofilia, linfocitosi con linfociti atipici ¹⁵.

Nelle forme non IgE mediate la manifestazione clinica più frequente è l'esantema maculopapulare, caratteristicamente non pruriginoso, particolarmente frequente con le aminopenicilline, che insorge nel 95% dei casi entro 6 ore dalla somministrazione del BL.

Procedure diagnostiche

In Figura 3 sono rappresentati due diversi iter diagnostici per reazioni immediate a BL; il primo ha il vantaggio di essere eseguibile in una sola giornata, il secondo di dimostrare la diversa reattività verso il core centrale della molecola o le catene laterali. Occorre ricordare che, a causa della frequente perdita della sensibilizzazione nel tempo, nel caso di reazioni

immediate insorte da più di 6 mesi, è consigliabile ripetere l'intera procedura diagnostica a distanza di 1 settimana. Nel caso di reazioni ritardate sembra che la sensibilizzazione permanga nel tempo, anche se esiste la possibilità di una sua progressiva diminuzione. Nelle reazioni cutanee gravi (necrosi, dermatiti bollose) o anemie emolitiche o nefriti i test diagnostici non sono indicati ².

Nel caso delle formulazioni orali andrebbe sempre considerata l'eventualità di reazioni a eccipienti, uno dei più importanti dei quali è rappresentato dal sodio benzoato. In uno studio recente condotto su 89 bambini affetti da storia di reazioni avverse ad amoxicillina/clavulanato, il test di provocazione orale con tale eccipiente era positivo nel 13% dei casi, quello con i farmaci attivi nell'11%, mentre il 3% dei bambini presentava doppia positività (farmaco attivo + eccipiente) ¹⁶.

Anamnesi – L'anamnesi rappresenta il cardine fondamentale per la diagnosi e deve essere mirata ad accertare: precedenti allergici personali o familiari, tipo di farmaco assunto e modalità di assunzione, posologia, durata del trattamento, precedenti assunzioni del farmaco o di farmaci correlati (con eventuali reazioni avverse) e i farmaci tollerati. Vanno verificate inoltre le caratteristiche cliniche delle manifestazioni, la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e comparsa dei sintomi, la loro durata e il tempo di remissione. La Società Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) ha riunito un gruppo di lavoro multidisciplinare (*European Network for Drug Allergy: ENDA*) per standardizzare la diagnosi di allergia a farmaci, allestendo un questionario ed elaborando raccomandazioni diagnostiche ¹⁷⁻²⁰.

Test cutanei – L'importanza diagnostica dei test cutanei per le reazioni ritardate (patch test, intradermoreazioni a lettura ritardata) è scarsa, in quanto gravata da scarsa sensibilità (4-9%) ²¹.

Nel caso di reazioni immediate i tests cutanei (prick test, intradermoreazioni a lettura immediata) rappresentano invece l'approccio diagnostico validato. Vanno realizzati dopo almeno 4-6 settimane dalla manifestazione allergica e in assenza di assunzione di farmaci che possano interferire con i risultati (esempio: antistaminici).

I test cutanei per i beta-lattamici consistono nel testare inizialmente con il prick test i determinanti maggiori e minori della penicillina: nelle preparazioni commerciali, per riprodurre *in vitro* il determinante antigenico maggiore il gruppo penicilloile (PL) viene coniugato con un carrier proteico (la polilisina) formando la penicilloil-

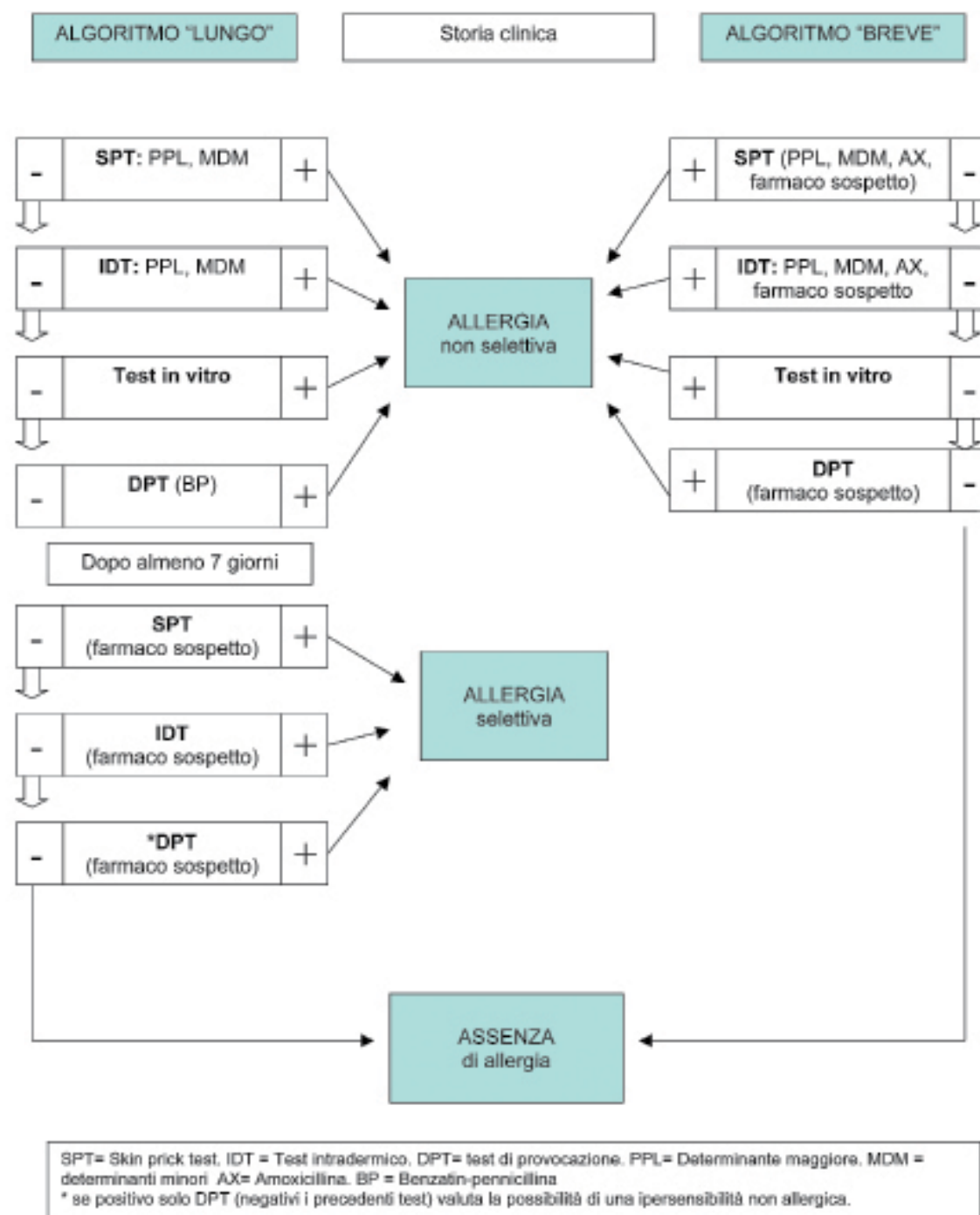


Fig. 3. Algoritmi diagnostici per allergia a BL (da Blanca et al., 2009 ²², mod.).

polilisina (PPL) ²². In caso di negatività del prick test per tali allergeni si procede, in base alla anamnesi, testando altre penicilline (penicillina G, amoxicillina, ampicillina) ed eventualmente anche una cefalosporina. In caso di negatività del prick test si procede con le intradermoreazioni, utilizzando gli stessi farmaci a diluizioni scalari della dose soglia (1:100, 1:10 e non diluiti).

È stato segnalato che in caso di sospetta allergia a penicilline, testare la benzatin penicillina (BP) può aumentare la sensibilità del *work up* diagnostico ²³. Infine, qualora il soggetto abbia presentato una reazione immediata alla combinazione amoxicillina-acido clavulanico e sia negativo ai test cutanei per penicilline/ amoxicillina, è necessario testare il preparato conte-

Tab. III. Concentrazioni soglia per antibiotici per test cutanei (Prick e ID)* (da Romano et al., 2004²⁰, mod.).

Aptene	Dose	Unità
Ampicillina	20-25	mg/ml
Amoxicillina	20-25	mg/ml
Amoxicillina + acido clavulanico	20-25	mg/dl
Benzatin-penicillina (BPN)	10.000	UI/ml
Cefalosporine	2	mg/ml
PPL**	5×10^{-5}	mMol/l
MDM***	2×10^{-2}	mMol/l

*Nei soggetti con storia di anafilassi i test cutanei vanno iniziati con soluzioni più diluite.

**PPL = *polylysine producing beazylpenicillin-polylysina* – determinante maggiore.

*** MDM = *minor determinant mixture*– insieme di determinanti minori.

nente l'associazione dei due farmaci (per la mancanza di formulazioni commerciali contenenti esclusivamente l'acido clavulanico)²⁴. Le concentrazioni soglia per i test cutanei sono riportate in Tabella III. Per i test cutanei a lettura immediata per penicilline (PPL, MDM, BP, amoxicillina) è riportata una sensibilità che non supera il 70%. Per quanto riguarda invece le cefalosporine, 3 studi effettuati su casistiche di bambini, bambini e adulti e adulti, hanno evidenziato rispettivamente valori del 32%, 30% e 69%²⁵.

Durante l'esecuzione dei test cutanei per BL sono possibili reazioni sistemiche (1,3% del totale dei pazienti testati, 8% dei soggetti con storia clinica di anafilassi). Per i soggetti considerati a particolare rischio occorre ridurre le concentrazioni da 100 a 1000 volte, testare ciascun farmaco separatamente e essere attrezzati per fronteggiare eventuali reazioni anafilattiche²⁶. A causa di tali rischi, è raccomandata la esecuzione dei test cutanei per BL in modo standardizzato, da parte di personale esperto e in grado di variare i dosaggi in base alla anamnesi allergologica. È fortemente sconsigliabile l'esecuzione del cosiddetto "pomfo di prova" (pratica ancora molto diffusa) che consiste nella somministrazione sottocutanea di una quantità non standardizzata di un BL poco prima della dose terapeutica; tale metodica non solo risulta priva di valore diagnostico, ma espone il paziente allergico al rischio di reazioni gravi.

Test in vitro – Il metodo in vitro commercialmente più diffuso per le reazioni immediate ai BL è il *CAP system* (Phadia AB – Thermofisher): la specificità è buona (90%), ma la sensibilità bassa (50%)²⁷. Un'altra procedura diagnostica *in vitro* spesso usata è il test di attivazione dei basofili (Basophil Activation Test: BAT) in cui si valuta l'espressione di CD63 e/o di CD203c nei basofili incubati *in vitro* con il farmaco sospetto. La sensibilità

del BAT varia dal 33 al 67% e la specificità dal 79 al 100%²⁵. I test *in vitro*, anche se presentano una minore sensibilità rispetto ai test cutanei, possono avere valore complementare, in quanto sono descritti casi di soggetti negativi ai test cutanei, ma positivi a quelli *in vitro*²⁸.

Nella diagnostica delle reazioni ritardate, esiste una serie di test *in vitro*, molti dei quali sono per ora utilizzabili solo a fini di ricerca: questi comprendono il test di trasformazione linfocitaria, (Lymphocyte Transformation Test, LTT) che valuta la attivazione dei linfociti T dopo contatto *in vitro* con allergene attraverso la incorporazione di H3-timidina, (buona sensibilità in particolare nell'esantema maculo-papulare o DRESS), la valutazione della espressione del CD 69 sulla superficie dei T linfociti tramite citometria a flusso (stessi vantaggi del LTT), lo studio della sintesi e della produzione di citochine nei linfociti attivati (IL 2, IL 5, IL 13, IFN γ : test molto sensibile ma poco specifico), la valu-

Durante l'esecuzione dei test cutanei per BL sono possibili reazioni sistemiche. Per i soggetti a particolare rischio occorreridurreleconcentrazioni da 100 a 1000 volte, testare ciascunfarmacoseparatamentee essereattrezzatiperfronteggiare eventualireazionianaafilattiche.

tazione della citotossicità *in vitro* (dosaggio perforina, granzima B, granulina, CD 107a: buona sensibilità nelle gravi reazioni ritardate) ²⁹.

Test di provocazione – Il test di provocazione con BL (*Challenge o Drug Provocation Test: DPT*) rappresenta il *gold standard* diagnostico, sia per le reazioni immediate sia per le ritardate. Deve essere eseguito a distanza dall'episodio acuto (almeno di un mese), con il farmaco sospetto, utilizzando la stessa via di somministrazione e in centri specializzati associati a un reparto di rianimazione ³⁰. È indicato nei pazienti con anamnesi suggestiva di allergia a BL e negatività dei test *in vivo* e *in vitro*.

Nelle *reazioni immediate* tali condizioni si verificano in circa il 30% dei soggetti con allergia a BL, per cui il DPT rappresenta spesso un insostituibile completamento diagnostico. Il farmaco va somministrato a dosi crescenti a intervalli di 30 minuti; la tolleranza viene confermata in caso di assenza di reazioni cliniche al raggiungimento di una dose cumulativa del farmaco corrispondente alla dose terapeutica ³¹.

Nel caso di *reazioni ritardate* il DPT, anche se rappresenta l'unico test validato e spesso anche il solo test attuabile nella pratica clinica, presenta l'importante limite della metodologia non standardizzata e quindi della mancanza di protocolli univoci. Questo fa sì che nella pratica clinica si seguano comportamenti differenti: mentre in alcuni Centri viene seguito lo stesso schema del DPT per le reazioni immediate (e si conclude quindi il test in una sola giornata), in altri si pro-

cede con aumenti più gradualmente e si raggiunge la dose terapeutica frazionando il test in giornate diverse. Una volta tollerata la dose terapeutica, rimane aperta la questione dell'opportunità di proseguire o meno il trattamento antibiotico a domicilio, somministrando il farmaco secondo un normale regime terapeutico, al fine di raggiungere nei vari giorni un dosaggio cumulativo ritenuto, in molti casi, essenziale perché si possa indurre una reazione allergica ritardata ².

Cross-reattività – Provvedimenti nei riguardi di eventuali reazioni di cross reattività tra BL, in particolare tra penicilline e cefalosporine, andrebbero presi solo dopo aver accertato la reale presenza di allergia al BL sospetto.

In riferimento alle reazioni immediate, il rischio di cross reattività clinica tra penicilline e cefalosporine rappresenta un problema tuttora controverso e in molti casi sopravvalutato. Studi non recenti ³²⁻³⁴ riportavano una frequenza di cross reazioni del 10% dei casi: questi studi erano però gravati da evidenti "bias", come la definizione di allergia (basata sulla storia clinica), le preparazioni di cefalosporine di riferimento (ancora "grezze" e con la possibilità di essere contaminate da penicilline) e la mancanza della conoscenza della precisa struttura molecolare dei composti. Ulteriore elemento di confusione era rappresentato dalla frequente cross reattività penicilline/cefalosporine nei test *in vitro* (dosaggio IgE specifiche, BAT), non accompagnata da analoghi cross reattività *in vivo* ³⁵. Una recente metanalisi evidenzia che, in presenza di

Tab. IV. Cross-reattività tra catene laterali di beta lattamici (da Pichichero, 2005 ³⁹, mod.).

Struttura chimica catena laterale -7						
Catena laterale simile				Catena laterale diversa		
Penicillina G Cefaloridina Cefalotina Cefoxitin	Amoxicillina Ampicillina Cefaclor Cefalexina Cefradina Cefprozil Cefatrizina Cefadroxil	Cefotaxime Ceftizoxime Ceftriaxone Cefpodoxime Cefpirome Cefepime Cefetamet Cefteram		Cefuroxime Cefoperazone Cefdinir Cefotetan Cefonocid Cefazolina Cefsulodin	Ceftazidime Cefixima Ceftibuten Cefotiam Cefamandolo Cefmetazolo Cefapirina Moxalactam	
Struttura chimica catena laterale -3						
Cefadroxil Cefalexina Cefradina	Cefmetazolo Cefoperazone Cefotetan Cefamandolo	Cefotaxime Cefalotina Cefapirina	Ceftibuten Ceftizoxime	Cefuroxime Cefoxitin	Cefixima Cefdinir	Cefpodoxime Cefprozil Ceftibuten Ceftriaxone Cefepime Cefpirome Cefazolina Cefaclor Ceftazidime

Tab. V. Esempio di protocollo di desensibilizzazione rapida a cefalosporine (da Win et al., 2005 ⁴², mod.).

Dose	Dose cumulativa 1 g e.v.		Dose cumulativa 2 g e.v.	
	mg	mg, arrotondati	mg, arrotondati	Tempo (min)
1	0,1	0,1	0,1	15
2	0,2	0,2	0,4	15
3	0,7	1	1	15
4	2,2	2	4	15
5	6,9	10	10	15
6	21,8	20	40	15
7	69	70	140	15
8	218,1	200	400	15
9	689,7	700	1400	15
cumulativa	1008,6	1003,3	1995,5	2 h e 15

allergia a penicilline o ad amoxicillina, l'aumentato rischio di cross reazioni con le cefalosporine riguarda solo alcune molecole come cefalotina, cefaloridina e cefalexina (tutte di prima generazione), ma non è dimostrato per altre come cefprozil, cefpodoxime, ceftazidime, cefuroxime ³⁶. Studi eseguiti utilizzando anticorpi monoclonali hanno inoltre evidenziato che per le cefalosporine, i determinanti antigenici maggiori sono rappresentati dalle catene laterali, per cui per cefalosporine con catene laterali diverse da quelle delle penicilline o della amoxicillina non è dimostrato un maggior rischio di reazioni crociate ³⁷. Per lo stesso motivo, il rischio di cross reattività tra cefalosporine con catene laterali diverse è molto basso. A conferma di quanto detto, la cefuroxima (cefalosporina di seconda generazione) si è rivelata spesso sicura in pazienti con provata ipersensibilità ad altri beta-lattamici, in quanto le cross-reazioni riguardano solo il 6,3 % dei casi ³⁸. Uno schema di riferimento che riguarda la similitudine delle catene laterali è riportato in Tabella IV ³⁹.

I carbapenemi presentano importanti similitudini chimiche con le penicilline e il loro principale metabolita (carbapenoile) possiede attività aptenica analoga al benzilpenicilloile. Nonostante tali similitudini molecolari, che possono giustificare una teorica alta cross reattività tra penicilline e carbapenemi, la prevalenza di cross reazioni risulta bassa (0,9%) ⁴⁰. Per le differenze della struttura molecolare, la cross reattività tra monobattami/penicilline è rara, se si eccettua quella tra ceftazidime e aztreonam, che possiedono una identica catena laterale.

È tuttavia buona norma in soggetti con allergia dimostrata a un BL, una volta esclusa la reattività al nucleo centrale della molecola, eseguire i test cutanei

per BL con differenti catene laterali; non essendo la cuti-negatività sempre predittiva di tolleranza, è poi indispensabile completare la diagnostica con il DPT ³⁷. Nel caso delle reazioni ritardate, anche se i T linfociti sono in grado di riconoscere anche il "core" centrale della molecola, nella maggior parte dei casi (70%) le cross-reazioni sono dovute al riconoscimento delle catene laterali; di conseguenza la maggior parte delle cross reazioni ritardate tra penicilline e cefalosporine (e quelle tra cefalosporine diverse) sono evitabili usando molecole con catene laterali diverse ²². In uno studio si evidenzia che il 97,2% dei soggetti con reazioni di ipersensibilità ritardata a aminopenicilline tollerano cefalosporine con catene laterali prive di gruppi amino-benzoici ⁴¹.

Desensibilizzazione

Tale procedura può essere indicata in pazienti allergici a un BL non sostituibile, per l'efficacia clinica o per la presenza di effetti collaterali dei farmaci alternativi (ad esempio in donne in gravidanza affette da sifilide, o in pazienti affetti da fibrosi cistica). A tale scopo si somministrano dosi crescenti di un BL in un periodo di tempo relativamente breve (da ore a giorni), fino ad arrivare alla dose terapeutica. I protocolli orali e parenterali pubblicati sono numerosi, ma è essenziale, prima di effettuare tale procedura, valutare con attenzione i rischi e i benefici per il paziente. Il mantenimento della tolleranza è comunque legato alla continua assunzione del farmaco e si perde con la sua sospensione; per tale motivo in caso di nuova necessità dello stesso farmaco dovrà essere eseguita una nuova procedura di desensibilizzazione (Tab. V) ⁴².

Bibliografia

- ¹ Baldo BA, Pham NH, Zhao Z. *Chemistry of drug allergenicity*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1:327-35.
- ² Torres MJ, Blanca M. *The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems and clavams*. Med Clin N Am 2010;94:805-20.
- ³ Antunez C, Martin E, Cornejo-Garcia JA, et al. *Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams*. Curr Pharm Des 2006;12:3327-33.
- ⁴ Macy E, Poon KY. *Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects*. Am J Med 2009;122:178-17.
- ⁵ Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, et al. *Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults*. Clin Exp Allergy 2012;42:123-30.
- ⁶ Idsoe O, Guthe T, Wilcox RR, et al. *Nature and extent of penicillin side reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock*. Bull World Health Organ 1968;38:159-88.
- ⁷ Rebelo-Gomes E, Fonseca J, Araujo L, et al. *Drug allergy claims in children: from self reporting to confirmed diagnosis*. Clin Exp Allergy 2008;38:191-8.
- ⁸ Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lopez N, et al. *Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins*. Allergy 2009;64:242-8.
- ⁹ Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, et al. *Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity*. Br J Dermatol 2002;147:1166-70.
- ¹⁰ Pichler WJ. *Delayed drug hypersensitivity reactions*. Ann Intern Med 2003;139:683-93.
- ¹¹ Bircher AJ, Sherer-Hofmeier K. *Drug hypersensitivity reactions: inconsistency in the use of the classification of immediate and non-immediate reactions*. J Allergy Clin Immunol 2012;129:263-4.
- ¹² Raison-Peyron N, Messaad D, Bousquet J, et al. *Anaphylaxis to beef in penicillin-allergic patient*. Allergy 2001;56:796-7.
- ¹³ De Haan P, de Jonge AJ, Verbrugge T, et al. *Three epitope-specific monoclonal antibodies against the hapten penicillin*. Int Arch Allergy Appl Immunol 1985;76:42-6.
- ¹⁴ Bousquet PJ, Kvedariene V, Co-Minh HB, et al. *Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to beta-lactams*. Allergy 2007;62:872-7.
- ¹⁵ Parri N, Bernardini R, Pucci N, et al. *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms induced by lamotrigine therapy*. Int J Immunopathol Pharmacol 2007;20:643-7.
- ¹⁶ Mori F, Barni S, Pucci N, et al. *Cutaneous adverse reactions to amoxicillin-clavulanic acid suspension in children: the role of sodium benzoate*. Curr Drug Saf 2012;7:87-91.
- ¹⁷ Demoly P, Kropf R, Bircher A, et al. *Drug hypersensitivity questionnaire*. Allergy 1999;54:999-1003.
- ¹⁸ Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*. Allergy 2003;58:854-63.
- ¹⁹ Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. *Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics*. Allergy 2003;58:961-72.
- ²⁰ Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. *Diagnostic of non-immediate reactions to beta-lactam antibiotics*. Allergy 2004;59:1153-60.
- ²¹ Lammintausta K, Kortekangas- Savolainen O. *The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity*. Br J Dermatol 2005;152:968-74.
- ²² Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. *Update to evaluation of hypersensitivity reactions to beta lactams*. Allergy 2009;64:183-93.
- ²³ Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, et al. *Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins*. Allergy 2009;64:249-53.
- ²⁴ Fernandez-Rivas M, Perez Carral C, Cuevas M, et al. *Selective allergic reactions to clavulanic acid*. J Allergy Clin Immunol 1995;95:748-50.
- ²⁵ Romano A, Torres MG, Castells M, et al. *Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:S67-73.
- ²⁶ Co-Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, et al. *Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factor analysis*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:466-8.
- ²⁷ Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. *Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy*. Allergy 2001;56:862-70.
- ²⁸ Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-Garcia JA, et al. *IgE antibodies to penicillin in skin test negative patients*. Allergy 2002;57:965.
- ²⁹ Porebski G, Gschwend-Zawodniak A, Pichler WJ. *In vitro diagnosis of T cell mediated drug allergy*. Clin Exp Allergy 2011;41:461-70.
- ³⁰ Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. *Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction*. Ann Intern Med 2004;140:1001-6.
- ³¹ Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, et al. *Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity*. Clin Exp Allergy 2008;38:185-90.
- ³² Dash CH. *Penicillin allergy and the cephalosporins*. J Antimicrob Chemother 1975;1:107-18.
- ³³ Petz LD. *Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review*. J Infect Dis 1978;137:S74-9.
- ³⁴ Petz LD. *Immunologic reactions of humans to cephalosporins*. Postgrad Med J 1971;47:S64-9.
- ³⁵ Pichichero ME. *Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift*. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;57:S13-S18.
- ³⁶ Pichichero ME, Casey JR. *Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis*. Otolaryngol Head Neck Surg 2007;136:340-7.
- ³⁷ Lagacè-Wiens P, Rubinstein E. *Adverse reactions to beta lactam antimicrobials*. Exp Opin Drug Saf 2012;11:381-99.
- ³⁸ Caimmi S, Galera C, Bousquet-Rouanet L, et al. *Safety of cefuroxime as an alternative in patients with a proven hypersensitivity to penicillins: a DAHD cohort survey*. Int Arch Allergy Immunol 2010;153:53-60.
- ³⁹ Pichichero ME. *A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin allergic patients*. Pediatrics 2005;115:1048-57.
- ⁴⁰ Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, et al. *Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins*. New Engl J Med 2006;354:2835-7.
- ⁴¹ Trcka J, Seitz CS, Brocker EB, et al. *Aminopenicillin induced exanthema allows treatment with certain cephalosporins or phenoxymethyl penicillin*. J Antimicrob Chemother 2007;60:107-11.
- ⁴² Win PH, Brown H, Zankar A, et al. *Rapid intravenous cephalosporin desensitization*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:225-8.