

Aspetti clinici e diagnostici dell'allergia ai macrolidi nel bambino

Lisa Pecorari, Francesca Mori, Simona Barni, Sara Tucci, Neri Pucci, Elio Novembre



Parole chiave: macrolidi, diagnosi di allergia, cross-reattività

Abstract

I macrolidi sono antibiotici indicati nel trattamento di numerose infezioni e rappresentano un'importante alternativa alla terapia antibiotica con i beta-lattamici nei soggetti allergici alla penicillina. Sono farmaci di uso comune nel bambino e, anche se molto meno frequentemente rispetto ai beta-lattamici, possono dare luogo a reazioni allergiche. Sono state dimostrate reazioni sia immediate che tardive ma la diagnosi è spesso difficoltosa per la mancanza di test in vivo ed in vitro sufficientemente validati. Studi recenti hanno dimostrato una buona sensibilità e specificità dei test cutanei per la claritromicina. Il test di provocazione orale rimane il gold standard per la diagnosi di allergia.

Introduzione

I macrolidi sono un gruppo di composti strettamente correlati dal punto di vista strutturale e chimicamente costituiti da un anello lattonico macrociclico (variano dai 14 ai 16 atomi) al quale sono legate una o più molecole di desossizuccheri.

L'eritromicina, derivante dallo *Streptomyces Erytheus*, è il primo antibiotico della famiglia dei macrolidi messo sul mercato, all'inizio del 1952. È stato utilizzato come alternativa agli antibiotici beta-lattamici (penicillina) per il trattamento delle infezioni da cocchi Gram positivi (*Stafilococco* spp e lo *Streptococco* spp tra cui lo *Streptococco pneumoniae*) ed è anche un'importante alternativa alla terapia antibiotica con beta-lattamici nei soggetti allergici alla penicillina. I macrolidi più nuovi sono stati introdotti nel 1990: la claritromicina nel 1992 e l'azitromicina nel 1994. Questi macrolidi

presentano alcuni vantaggi rispetto all'eritromicina: un più ampio spettro d'azione, la possibilità di una o due somministrazioni/die ed una riduzione degli effetti a livello gastrointestinale.

I macrolidi sono indicati nel trattamento delle infezioni che coinvolgono l'apparato respiratorio, la cute, i tessuti molli, le infezioni sessualmente trasmesse da *Chlamydia trachomatis* e l'ulcera peptica¹⁻³.

Classificazione

I macrolidi possono essere classificati in 4 classi a seconda del numero di atomi nell'anello lattonico. L'eritromicina è costituita da un anello macrolidico legato agli zuccheri desosamina e cladinio, è poco solubile in acqua ma si dissolve completamente in solventi

Struttura Dipartimentale di Allergologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria A. Meyer

f.mori@meyer.it

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

organici, perde rapidamente d'attività a 20°C e a pH acido. La claritromicina deriva dall'eritromicina per aggiunta di un gruppo metile all'ossidrilico in posizione C6; questo gruppo metossile aumenta la stabilità in ambiente acido e conseguentemente ne migliora l'assorbimento orale rispetto a quello dell'eritromicina. L'oleandomicina ottenuta da *Streptomyces antibioticus*, presenta in posizione 8 dell'anello lattonico un gruppo epossidico; gli zuccheri legati sono l'oleandrosio in posizione 5 e la desossamina in posizione 3. In terapia viene utilizzato il suo triacetilderivato, detto troleandomicina, profarmaco preferito per le sue migliori caratteristiche farmacocinetiche. L'azitromicina (azalide) è un composto lattonico con un anello macrolidico a 15 atomi, deriva dall'eritromicina per aggiunta di un azoto metilato all'anello lattonico. La spiramicina è ottenuta da *Streptomyces ambofaciens*, presenta oltre al disaccaride micamiosio-micariosio in posizione 5, un aminozucchero quale la furosamina in posizione 9 (Tab. I).

Meccanismo d'azione e resistenza

I macrolidi e gli azalidi esercitano la loro attività antimicrobica inibendo la sintesi proteica tramite il legame all'RNA ribosomiale 50S. La sintesi proteica è interrotta a causa del blocco delle reazioni di traslocazione aminoacidica e della formazione di complessi di inibizione⁴. I macrolidi sono considerati farmaci batteriostatici, tuttavia l'attività battericida è stata dimostrata in vitro contro alcuni ceppi di *S. pyogenes* e di *S. pneumoniae*. Inoltre la claritromicina e l'azitromicina hanno mostrato attività battericida contro l'H.influenzae^{5,6}.

I macrolidi possono essere classificati in 4 classi a seconda del numero di atomi nell'anello lattonico; esercitano la loro attività antimicrobica inibendo la sintesi proteica tramite il legame all'RNA ribosomiale 50S.

Sono stati identificati due principali meccanismi di resistenza ai macrolidi: modificazione del sito di legame ribosomiale tramite mutazione cromosomica o metilasi e ridotta permeabilità della membrana cellulare o efflusso attivo. L'efflusso si riferisce alla capacità del patogeno di trasportare fuori dalla cellula l'agente antimicrobico rendendo insufficiente la concentrazione del farmaco e rendendo l'organismo resistente¹.

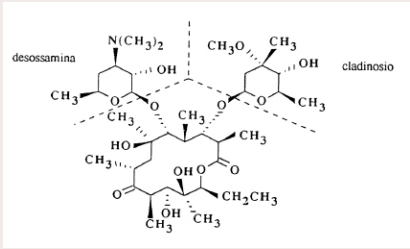
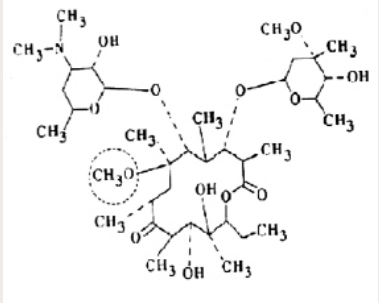
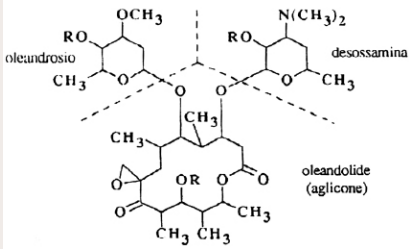
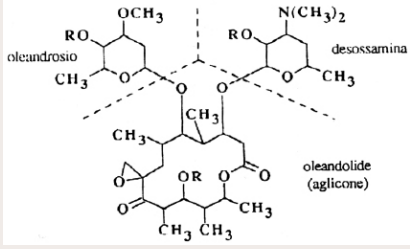
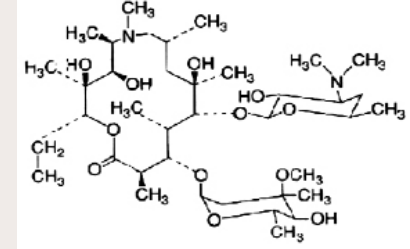
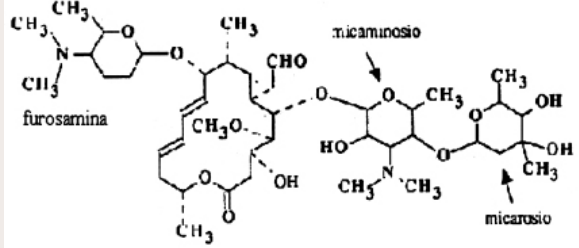
Farmacocinetica

I macrolidi sono composti lipofili ed hanno un basso grado di ionizzazione⁶, ciò permette loro un'elevata diffusione nei tessuti e nei fluidi e di conseguenza un ampio volume di distribuzione. A differenza degli antibiotici beta-lattamici e degli aminoglicosidi penetrano all'interno delle cellule di difesa, soprattutto i macrofagi ed i leucociti polimorfonucleati⁷. I macrolidi hanno una biodisponibilità medio-bassa (30-55%) fatta eccezione per la roxitromicina (72-80%)⁸. La biodisponibilità orale dell'eritromicina è modificabile dalla presenza di cibo e dalla formulazione somministrata, inoltre la eritromicina viene rapidamente degradata dall'ambiente acido producendo composti privi di attività antimicrobica. Al contrario la claritromicina e l'azitromicina sono stabili in ambiente acido². Il grado d'assorbimento dei macrolidi è variabile; eritromicina, claritromicina, roxitromicina, azitromicina, josamicina e fluritromicina raggiungono il picco sierico in 2 ore circa, gli altri macrolidi in 4 ore. Il cibo ritarda la concentrazione di picco sierico della claritromicina ma non ha effetti sul grado di assorbimento⁹⁻¹¹. L'emivita d'eliminazione dell'eritromicina, claritromicina ed azitromicina sono rispettivamente 2, 4 e 68 ore dopo una singola somministrazione di 500 mg di farmaco¹¹. I macrolidi sono escreti principalmente tramite la via biliare e fecale¹², l'escrezione renale è relativamente limitata alla claritromicina essendo l'unico macrolide che esibisce un'elevata concentrazione urinaria¹³.

Reazioni avverse

Una reazione avversa ai farmaci o *Advers Drug Reaction* (ADR) è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come una reazione indesiderata o nociva che si verifica in seguito alla somministrazione di un farmaco alla dose utilizzata come profilassi, terapia o

Tab. I. Struttura chimica dei macrolidi.

14 atomi	Eritromicina	 <p>The structure shows the 14-atom erythromycin molecule. It features a central 14-membered macrolide ring with a ketone group at C2 and a methyl group at C3. Attached to the ring are two deoxysamyl (desossamina) units at C4 and C5, and a cladinose unit at C6. The cladinose unit is a 6-membered ring with a methyl group at C1 and a hydroxyl group at C2.</p>
14 atomi	Clarithromicina	 <p>The structure shows the 14-atom clarithromycin molecule. It has a 14-membered macrolide ring with a ketone at C2 and a methyl group at C3. It is substituted with a trimethylamino group at C4 and a methyl group at C5. At C6, it has a methoxy group and a methyl group. At C7, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C8, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C9, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C10, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C11, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C12, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C13, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C14, it has a methyl group and a hydroxyl group.</p>
14 atomi	Roxitromicina Derivato etero-oxima dell'eritromicina	 <p>The structure shows the 14-atom roxithromycin molecule. It is a hetero-oxime derivative of erythromycin. It features a 14-membered macrolide ring with a ketone at C2 and a methyl group at C3. It is substituted with a trimethylamino group at C4 and a methyl group at C5. At C6, it has a methoxy group and a methyl group. At C7, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C8, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C9, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C10, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C11, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C12, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C13, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C14, it has a methyl group and a hydroxyl group. The structure also shows an oleandrosyl unit at C6 and a desossamyl unit at C5.</p>
14 atomi	Oleandomicina	 <p>The structure shows the 14-atom oleandomycin molecule. It is a 14-membered macrolide with a ketone at C2 and a methyl group at C3. It is substituted with a trimethylamino group at C4 and a methyl group at C5. At C6, it has a methoxy group and a methyl group. At C7, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C8, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C9, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C10, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C11, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C12, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C13, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C14, it has a methyl group and a hydroxyl group. The structure also shows an oleandrosyl unit at C6 and a desossamyl unit at C5.</p>
15 atomi	Azitromicina	 <p>The structure shows the 15-atom azithromycin molecule. It features a 15-membered macrolide ring with a ketone at C2 and a methyl group at C3. It is substituted with a trimethylamino group at C4 and a methyl group at C5. At C6, it has a methoxy group and a methyl group. At C7, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C8, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C9, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C10, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C11, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C12, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C13, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C14, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C15, it has a methyl group and a hydroxyl group.</p>
16 atomi	Spiramicina	 <p>The structure shows the 16-atom spiramicin molecule. It features a 16-membered macrolide ring with a ketone at C2 and a methyl group at C3. It is substituted with a trimethylamino group at C4 and a methyl group at C5. At C6, it has a methoxy group and a methyl group. At C7, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C8, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C9, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C10, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C11, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C12, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C13, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C14, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C15, it has a methyl group and a hydroxyl group. At C16, it has a methyl group and a hydroxyl group. The structure also shows a furosamyl unit at C6 and a micarosyl unit at C5.</p>

diagnosi¹⁴. La maggior parte delle ADR fa parte delle reazioni di tipo A; sono le forme più comuni, dose-dipendenti e causate dall'azione farmacologica del composto, includendo la tossicità e gli effetti collaterali¹⁵. Le reazioni allergiche ai farmaci (RAF) appartengono alle reazioni di tipo B, meno comuni ed imprevedibili. Le RAF sono su base immunologica e si distinguono dalle altre ADR per diverse caratteristiche: 1) richiedono una prima esposizione al farmaco o a farmaci chimicamente correlati, 2) la reazione si può verificare alcuni giorni dopo la prima esposizione oppure può verificarsi subito dopo la successiva esposizione al farmaco, 3) la reazione allergica si verifica a dosi molto più basse di quelle terapeutiche, 4) le reazioni in genere regrediscono con la sospensione del farmaco 5) sono rare nella popolazione generale^{16 17}.

Le RAF possono essere suddivise in forme immediate o ritardate; quelle immediate si verificano entro un'ora dall'assunzione del farmaco incriminato, mentre quelle ritardate compaiono dopo un'ora dalla somministrazione¹⁸.

I casi di ADR comprendono il 3-6% degli ingressi in ospedale ed 1/3 è rappresentato dalle RAF^{19 20}.

I macrolidi sono tra gli antibiotici più sicuri per il trattamento delle infezioni acquisite in comunità di lieve e media entità. Complessivamente sono state descritte nel bambino reazioni avverse dal 7 al 26% dei trattamenti per l'eritromicina, dal 14 al 26% per la claritromicina e dal 6 al 27% per l'azitromicina^{21 22}. I sintomi gastrointestinali sono quelli più frequentemente riportati, infatti i macrolidi hanno un effetto procinetico sul tratto gastroenterico tramite la stimolazione dei recettori della motilità. Si pensa che l'eritromicina abbia un'elevata affinità per tali recettori rispetto alla claritromicina e all'azitromicina, risultando in una più alta incidenza di sintomi gastrointestinali osservati durante l'assunzione di tale farmaco. I sintomi sono in genere nausea, diarrea, dolori addominali. Le tromboflebiti si presentano in genere con la somministrazione dell'eritromicina per via parenterale e potrebbero essere prevenute riducendo la concentrazione e/o la dose d'infusione. L'azitromicina endovena sembra essere meglio tollerata con un'incidenza di reazioni dal 3 al 6%. Altri effetti avversi riportati sono cefalea, disfunzione epatica, alterazione della conta leucocitaria e rash cutaneo. È stata inoltre segnalata alterazione del gusto nel 2% dei pazienti che hanno assunto claritromicina. L'ototossicità neurosensoriale bilaterale è stata riscontrata con tutti i derivati dei macrolidi, è tipicamente transitoria e regredisce con la sospensione

del farmaco. Essa sembra essere correlata all'elevata concentrazione sierica del farmaco dopo dose aggressiva ed in caso di disfunzione epatica o renale².

Allergia ai macrolidi

In uno studio italiano è stato dimostrato che gli antibiotici sono i farmaci prescritti più frequentemente nei bambini (52% della popolazione), seguiti dagli antiasmatici (26%), i corticosteroidi sistemici (8%) e gli antistaminici (6%). Tra gli antibiotici le penicilline sono la classe di antimicrobici più somministrati (65%), seguiti dalle cefalosporine (39%) e dai macrolidi (37%)²³.

L'allergia ai macrolidi è un evento poco comune (0,4-3% dei trattamenti)²⁴. Le reazioni allergiche ai macrolidi più frequenti sono quelle causate dall'eritromicina, seguite dalla spiramicina e dall'azitromicina. L'orticaria è la manifestazione più comune³. Si sono osservate raramente reazioni gravi correlate a questi composti, come l'anafilassi nel caso dell'eritromicina²⁵ e della claritromicina²⁶.

Le reazioni alla spiramicina sono rare, con manifestazioni cutanee tipo prurito e orticaria²⁷, porpora di Schonlein-Henoch²⁸, e rinocongiuntivite ed asma di tipo occupazionale²⁹⁻³¹. Ricordiamo per contro che alcuni macrolidi possono avere un ruolo benefico nel trattamento dell'asma per il loro effetto antinfiammatorio ed immunomodulante. È stato infatti dimostrato sia in vivo che in vitro che questi composti hanno un'azione antinfiammatoria, riducono la secrezione di muco nelle vie aeree, inibiscono l'adesione batterica all'epitelio delle vie aeree, riducono la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, inibiscono l'attivazione e la mobilitazione dei neutrofili tramite un'accelerazione del processo d'apoptosi ed inoltre bloccano l'attivazione dei fattori di trascrizione nucleare³².

Per quanto riguarda la claritromicina le reazioni descritte in letteratura sono: un caso di anafilassi in un bambino di 4 anni²⁶, un caso di broncospasmo presumibilmente IgE-mediato³³, vasculiti leucocitoclastiche^{34 35}, porpora di Schonlein-Henoch³⁶ e rash maculopapulari³⁷.

I macrolidi probabilmente cross-reagiscono poco o non cross-reagiscono con gli antibiotici della stessa famiglia; tuttavia questo aspetto non è ancora studiato sufficientemente in letteratura. Igea et al. hanno descritto un caso di cross-reattività tra spiramicina ed eritromicina²⁷ mentre Kruppa et al. hanno descritto un caso di sensibilizzazione tra roxitromicina, claritromicina ed eritromicina³⁸ (Tabb. II, III).

Le più frequenti reazioni allergiche sono quelle causate dall'eritromicina, seguite dalla spiramicina e dall'azitromicina. L'orticaria è la manifestazione più comune e raramente sono state osservate reazioni gravi correlate a questi composti.

Presso la nostra Struttura di Allergologia sono stati valutati, da gennaio 2008 a dicembre 2011, 132 pazienti per sospetta reazione a macrolidi; 93 (70,5%) bambini hanno riferito reazioni dopo somministrazione di claritromicina, 48 (36,3%) con l'azitromicina, 3 (2,3%) con l'eritromicina, 2 (1,5%) con la roxitromi-

cina e, di questi pazienti, 12 hanno riferito reazioni dopo l'assunzione di diversi macrolidi. La maggior parte dei pazienti ha presentato manifestazioni di tipo cutaneo (52,7% orticaria, 18,5% eruzione maculopapulare, il 15% angioedema) e 3 bambini (1,9%) hanno avuto anafilassi (2 con azitromicina ed 1 sia con azitromicina che claritromicina). Quindi, fra tutti i macrolidi la claritromicina è quella più frequentemente usata e quindi causa spesso di reazioni, ma l'azitromicina risulta il macrolide più frequentemente coinvolto nelle reazioni anafilattiche. Inoltre in tutti i casi di anafilassi da azitromicina era possibile documentare la reazione IgE mediata semplicemente con il prick test.

Diagnosi di allergia ai macrolidi

La diagnosi di reazione avversa ai farmaci è in genere difficile, a causa di diversi fattori: 1) la variabilità delle manifestazioni cliniche; 2) l'insufficiente comprensione della fisiopatologia delle reazioni avverse a numerosi farmaci; 3) la classificazione delle reazioni allergiche di Gell e Coombs, utili per comprendere il meccanismo immunologico di molte reazioni allergi-

Tab. II. Reazioni Immediate ai macrolidi: caratteristiche cliniche e diagnostiche.

Farmaco	Autore	Clinica	SPT	ID	TPO	IgE specifiche	Altri macrolidi tollerati	Cross reattività
Eritromicina	Jorro G et al. 1996 (1 caso) ²⁵	Anafilassi	Neg 5-50 mg/ml	Neg 0,05 mg/ml	Pos			
	Pascual C et al. 1995 (1 caso) ³⁹	Orticaria generalizzata 2 episodi	Pos 10 mg/ml			Sefarosio Pos		
Claritromicina	Ben-Shoshan M et al. 2009 (1 caso; 4 aa) ²⁶	Anafilassi						
	Gangemi S et al. 2001 (1 caso) ³³	Tosse, dispnea, broncospasmo						
Spiramicina	L. Sanchez Morillas et al. 2007 (1 caso) ⁴⁰	Edema del volto (1° dose); orticaria generalizzata (2° dose)	Pos	Pos 0,1-1-10 mg/ml			C E	
	Igea JM et al. 1991 (1 caso) ²⁷	Esantema maculopapulare		Pos				E
Roxitromicina	Kruppa A et al. 1998 (1 caso) ³⁸	Orticaria generalizzata	Pos					C E
Telitromicina	Bottenberg MM et al. 2007 (1 caso) ⁴¹	Anafilassi					A E	

Tab. III. Reazioni Tardive ai macrolidi: caratteristiche cliniche e diagnostiche.

Farmaco	Autore	Clinica	SPT	ID	TPO	Patch test	Altri macrolidi tollerati	Cross reattività
Claritromicina	Igea JM et al. 1998 (1 caso) ⁴²	Rash maculopapulare, angioedema labbra	Neg 10 mg/ml	Neg 1 mg/ml	Pos		S E M	
	Baylor P et al. 1999 (1 caso) ⁴³	Nefrite interstiziale, trombocitopeni epatite, ↑ amilasi						
	Alonso JC et al. 2005 (1 caso) ⁴⁴	Eruzione iperpigmenta fissa della lingua				Neg	A E	
	Clayton TH et al. 2007 (1 caso; 2 aa) ⁴⁵	Necrolisi epidermica tossica						
	Mori et al. 2010 (3 casi) ⁴⁶	Orticaria/angioedema	Neg 50 mg/ml	Pos 0,5 mg/ml	Pos			
Spiramicina	Igea JM et al. 1991 (1 caso) ²⁷	Porpora di Schonlein-Henoch						
	Benahmed S et al. 2004 (6 casi) ⁴⁷	Orticaria, angioedema, febbre, esantema maculopapulare			Pos			
Eritromicina	Florido-Lopez J et al. 1991 (1 caso) ⁴⁸	Eritema pigmentato fisso			Pos	Pos		
Azitromicina	Cascaval RI et al. 2001 ⁴⁹	Sindrome da ipersensibilità						
Roxitromicina	Benahmed S et al. 2004 (1 caso) ⁴⁷	Orticaria/angioedema			Pos			

C: Claritromicina; E: Eritromicina; A: Azitromicina; S: Spiramicina; M: Midecamicina

che ma insufficienti a spiegare completamente altri tipi di manifestazioni cliniche (es. necrolisi epidermica tossica, DRESS o sindrome da ipersensibilità); 4) la limitazione e/o la mancanza di test standardizzati in vivo o in vitro per individuare le reazioni d'ipersensibilità ai farmaci ³. Questo ultimo punto è particolarmente importante nella diagnosi d'allergia ai macrolidi sia per la scarsa standardizzazione dei test cutanei che per la mancanza di validi test in vitro per la ricerca delle IgE specifiche. L'approccio diagnostico nella sospetta allergia ai macrolidi si basa su un'accurata anamnesi, sull'uso combinato di test cutanei ed in vitro (quando disponibili) e sul test di provocazione (TP). I test cutanei per l'eritromicina secondo le linee guida dell'EAACI ⁵⁰ suggeriscono il prick test alla concentrazione di 10 mg/ml, seguiti dall'intradermoreazione (ID) alla concentrazione di 0,1 mg/ml, successivamente 1 mg/ml ed infine 10 mg/ml se i test precedenti risultano negativi ⁴⁷. Per quanto riguarda la

claritromicina i test cutanei non sono ancora standardizzati e non esiste accordo sulla dose non irritante. In un nostro studio 64 pazienti con storia di reazione alla claritromicina hanno eseguito prick test (50 mg/ml), ID alla concentrazione di 0,5 mg/ml e 0,05 mg/ml ed il test di provocazione orale (TPO) (Tab. IV). È stato riscontrato che la diluizione di 0,5 mg/ml è la concentrazione limite non irritante utilizzabile per la ID e la correlazione tra i risultati dell'ID e del DPT ha dimostrato una sensibilità ed una specificità dell'ID rispettivamente del 75% e 90% ⁴⁶.

In caso di manifestazioni ritardate da macrolidi possono essere utilizzati i patch test e/o la lettura tardiva dell'ID.

Per la diagnosi in vitro è stata talvolta utilizzata la ricerca delle IgE specifiche usando come fase solida il sefarosio epossi attivato ³⁹, sostanza particolarmente adatta ad evidenziare le IgE specifiche verso farmaci a basso peso molecolare. I risultati sono espressi

Tab. IV. Diagnosi di allergia alla Claritromicina.

Storia clinica	
Tests cutanei	1) Prick test 50 mg/ml ↓ 2) ID 0,05 mg/ml ↓ 3) ID 0,5 mg/ml
Ricerca IGE specifiche	
Test di provocazione	

come percentuale di legame della radioattività alla fase solida, rispetto alla radioattività totale introdotta nel test. Vengono considerati positivi i valori di radioattività pari ad almeno 3 volte i livelli di riferimento del siero normale⁵¹. Non vi sono peraltro studi sulla sensibilità e specificità di questo esame.

Il test di trasformazione dei linfociti (LTT) permette di evidenziare una sensibilizzazione cellulo-mediata ai farmaci, indipendentemente dai meccanismi effettori finali e dal fenotipo clinico della reazione. Questo test viene utilizzato solo in laboratori specializzati nella dimostrazione dei meccanismi patogenetici alla base delle reazioni verso particolari farmaci, oppure a scopo di ricerca^{52,53}.

Come per altri antibiotici, il gold standard nella diagnosi d'allergia ai macrolidi rimane il test di provocazione, che consiste nella somministrazione controllata del farmaco, allo scopo di individuare eventuali reazioni d'ipersensibilità. Il test dovrebbe comunque essere effettuato solo quando non è possibile raggiungere un'esauriente conclusione con le altre metodiche⁵⁴. In generale, con l'uso del TPO l'allergia ai macrolidi viene confermata in una netta minoranza dei casi indagati (6,2% nella nostra casistica per quello che riguarda la claritromicina)⁴⁶.

Presso il nostro Centro il test di provocazione orale con macrolidi viene eseguito calcolando la dose cumulativa terapeutica giornaliera che viene suddivisa in 3 somministrazioni crescenti rispettivamente di 1/10, 2/10 e 7/10. Tra una dose e l'altra si attendono 20-30 minuti e dopo l'ultima somministrazione si tiene in osservazione il paziente per almeno 2 ore. Il test può essere completato e confermato con la somministrazione dell'intera dose per 4-5 giorni.

Prima di eseguire il DPT bisogna sempre valutare il rapporto rischio/beneficio. Il challenge non deve essere effettuato nel caso di anafilassi grave, necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Steven-Johnson, DRESS, AGEP, sindromi vasculitiche, malattie autoim-

muni indotte da farmaci ed è controindicato nell'asma non controllato, gravi malattie epatiche, renali e cardiache, gravidanza ed infezioni acute⁵⁴.

Il DPT può essere effettuato tramite diverse vie di somministrazione, incluse quella orale, parenterale, topica o cutanea e dovrebbe essere preferita la stessa via di somministrazione con cui il farmaco ha determinato la reazione. Quando possibile viene scelta la via orale poiché in questo caso l'assorbimento è più lento e la reazione avversa che eventualmente si sviluppa può essere trattata prontamente⁵⁴.

Alcuni farmaci possono interferire con il challenge (soprattutto antistaminici, alcuni antidepressivi e steroidi sistemici) e devono pertanto essere sospesi alcuni giorni prima del test.

Il DPT con macrolidi si esegue in regime di Day Hospital o ricovero ospedaliero per permettere una stretta osservazione del paziente da parte del personale medico ed infermieristico che monitorizza l'eventuale comparsa di sintomi sistemici e cutanei. Inoltre, devono sempre essere preparati i farmaci per l'emergenza e a seconda della gravità della reazione allergica e dell'anamnesi deve essere preso un accesso venoso prima dell'esecuzione del test. Ancora non è stato raggiunto un consenso sulla durata del challenge. Nello studio di Caubet et al. è stato dimostrato che nei bambini con manifestazioni cutanee in assenza di altri sintomi dopo assunzione di beta-lattamici, un DPT orale in due giornate può essere sufficientemente sicuro per escludere la presenza di ipersensibilità al principio attivo⁵⁵. Attualmente è oggetto di discussione se un challenge di durata così breve sia sufficiente nel caso di reazioni che si verificano solo dopo 4-5 giorni di trattamento.

L'approccio diagnostico nella sospetta allergia ai macrolidi si basa su un'accurata anamnesi, sull'uso combinato di test cutanei ed in vitro (quando disponibili) e sul test di provocazione (TP).

Conclusioni

I macrolidi sono farmaci di uso comune nel bambino e, anche se molto meno frequentemente rispetto ai beta-lattamici, possono dare luogo a reazioni allergiche. Sono state dimostrate reazioni sia immediate che tardive, tuttavia la diagnosi è spesso difficoltosa per la mancanza di test in vivo ed in vitro sufficientemente validati. I test cutanei a concentrazioni massime di 0,5 mg/ml sembrano avere una buona sensibilità e specificità limitatamente alla diagnosi di allergia alla claritromicina. Il test di provocazione orale rimane comunque il gold standard per la diagnosi di allergia ai macrolidi. Le manifestazioni cliniche sono le stesse riportate per altri farmaci antibiotici, e coinvolgono principalmente la cute, ma anche l'apparato respiratorio, e sono stati descritti anche casi di anafilassi. A differenza della allergia ai beta-lattamici, l'allergia ai macrolidi non sembra accompagnarsi ad un elevato grado di cross-reazione. Questo aspetto è importante da un punto di vista clinico in quanto può consentire di utilizzare un macrolide differente da quello che ha causato reazione, in particolar modo nelle patologie causate da germi sensibili solo ai macrolidi.

Bibliografia

- 1 Blondeau JM, DeCarolis E, Metzler KL, et al. *The macrolides*. Expert Opin Investig Drugs 2002;11:189-215.
- 2 McKenna S, Evans G. Macrolides. A *Canadian Infectious Disease Society position paper*. Can J Infect Dis 2001;12:218-31.
- 3 Araújo L, Demoly P. *Macrolides allergy*. Curr Pharm Des 2008;14:2840-62.
- 4 Brisson Noel A, Trieu Cuot P, Courvalin P. *Mechanism of action of spiramycin and other macrolides*. J Antimicrob Chemother 1988;22(Suppl.B):13-23.
- 5 Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. *Clarithromycin and azithromycin: new macrolides antibiotics*. Clin Pharm 1992;11:37-152.
- 6 Peters DH, Friedel HA, McTavish D. *Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy*. Drugs 1992;44:750-99.
- 7 Jain R, Danziger LH. *The macrolide antibiotics: a pharmacokinetic and pharmacodynamic overview*. Curr Pharm Des 2004;10:3045-53.
- 8 Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ, et al. *Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections*. Drugs 2001;61:443-98.
- 9 LeBell M. *Clinical pharmacokinetics of clarithromycin*. Can J Infect Dis 1993;4 (Suppl A):10A-12A.
- 10 Peters DH, Clissold SP. *Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential*. Drugs 1992;44:117-64.
- 11 Cornish P. *The new macrolides: azithromycin and clarithromycin*. Can J Clin Pharmacol 1995;2:153-66.
- 12 Williams JD, Sefton AM. *Comparison of macrolide antibiotics*. J Antimicrob Chemother 1993;31(Suppl C):11-26.
- 13 Nightingale CH. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides*. Pediatr Infect Dis J 1997;16:438-43.
- 14 *International drug monitoring: the role of the hospital*. World Health Organ Tech Rep Ser 1969;425:5-24.
- 15 Rawlins MD, Thomson JW. *Mechanisms of adverse drug reactions*. In: Davies DM, ed. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. 4th ed. New York: Oxford University Press 1991, pp. 18-45.
- 16 DeShazo RD, Kemp SF. *Allergic reactions to drugs and biologic agents*. JAMA 1997;278:1895-905.
- 17 Gruchalla R. *Understanding drug allergies*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:S637-44.
- 18 Romano A. *Allergia da farmaci*. In: Zanussi C, ed. *Trattato italiano di allergologia*. Pavia: Selecta Medica 2002, vol 2, pp. 779-802.
- 19 Demoly P, Bousquet J. *Epidemiology of drug allergy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1:305-10.
- 20 Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA 1998;279:1200-5.
- 21 Treadway G, Pontani D. *Paediatric safety of azithromycin: worldwide experience*. J Antimicrob Chemother 1996;37(Suppl C):143-9.
- 22 Arguedas A, Loaiza C, Rodriguez F, et al. *Comparative trial of 3 days of azithromycin versus 10 days of clarithromycin in the treatment of children with acute otitis media with effusion*. J Chemother 1997;9:44-50.
- 23 Clavenna A, Berti A, Gualandi L, et al. *Drug utilisation profile in the Italian paediatric population*. Eur J Pediatr 2009;168:173-80.
- 24 Demoly P, Benahmed S, Valembos M, et al. *Allergy to macrolide antibiotics. Review of the literature*. Presse Med 2000;29:321-6.

- 25 Jorro G, Morales C, Braso JV, et al. *Anaphylaxis to erythromycin*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:456-8.
- 26 Ben-Shoshan M, Moore A, Primeau MN. *Anaphylactic reaction to clarithromycin in a child*. *Allergy* 2009;64:962-3.
- 27 Igea JM, Quirce S, de la Hoz B, et al. *Adverse cutaneous reactions due to macrolides*. *Ann Allergy* 1991;66:216-8.
- 28 Valero Prieto I, Calvo Catala J, Hortelano Martinez E, et al. *Schoenlein-Henoch purpura associated with spiramycin and with important digestive manifestations*. *Rev Esp Enferm Dig* 1994;85:47-9.
- 29 Malet A, Amat P, Valero A, et al. *Occupational hypersensitivity to spiramycin. Report of a case*. *Allergol Immunopathol* 1992;20:127-30.
- 30 Davies RJ, Pepys J. *Asthma due to inhaled chemical agents. The macrolide antibiotic spiramycin*. *Clin Allergy* 1975;1:99-103.
- 31 Moscato G, Naldi L, Candura F. *Bronchial asthma due to spiramycin and adipic acid*. *Clin Allergy* 1984;14:355-61.
- 32 Hernando-Sastre V. *Macrolide antibiotics in the treatment of asthma. An update*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38:92-8.
- 33 Gangemi S, Ricciardi L, Fedele R, et al. *Immediate reaction to clarithromycin*. Published in *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:31-2.
- 34 Gavura SR, Nusinowitz S. *Leukocytoclastic vasculitis associated with clarithromycin*. *Ann Pharmacother* 1998;32:543-5.
- 35 De Vega T, Blanco S, Lopez C, et al. *Clarithromycin-induced leukocytoclastic vasculitis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:563.
- 36 Goldberg EI, Shoji T, Sapadin AN. *Henoch-Schönlein purpura induced by clarithromycin*. *Int J Dermatol* 1999;38:706-8.
- 37 Wood MJ. *The tolerance and toxicity of clarithromycin*. *J Hosp Infect* 1991;19(Suppl A):39-46.
- 38 Kruppa A, Scharffetter-Kochanck K, Krieg T, et al. *Immediate reaction to roxithromycin and prick test cross-sensitization to erythromycin and clarithromycin*. *Dermatology* 1998;196:335-6.
- 39 Pascual C, Crespo JF, Quiralte J, et al. *In vitro detection of specific IgE antibodies to erythromycin*. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:688-71.
- 40 Sanchez-Morillas I, Laguna-Martinez JJ, Reano-Martos M, et al. *Hypersensitivity to spiramycin with good tolerance of other macrolides*. *Invest Allergol Clin Immunol* 2007;17:417-8.
- 41 Bottenberg MM, Wall GC, Hicklin GA. *Apparent anaphylactoid reaction after treatment with a single dose of telithromycin*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:89-91.
- 42 Igea JM, Lázaro M. *Hypersensitivity reaction to clarithromycin*. *Allergy* 1998;53:107-9.
- 43 Baylor P, Williams K. *Interstitial nephritis, thrombocytopenia, hepatitis, and elevated serum amylase levels in a patient receiving clarithromycin therapy*. *Clin Infect Dis* 1999;29:1350-1.
- 44 Alonso JC, Melgosa AC, Gonzalo MJ, et al. *Fixed drug eruption on the tongue due to clarithromycin*. *Contact Dermatitis* 2005;53:121-2.
- 45 Clayton TH, Barry J, Fitzgerald D, et al. *Clarithromycin suspension-associated toxic epidermal necrolysis in a 2-year-old girl*. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:755-6.
- 46 Mori F, Barni S, Pucci N, et al. *Sensitivity and specificity of skin tests in the diagnosis of clarithromycin allergy*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:417-9.
- 47 Benahmed S, Scaramuzza C, Messaad D, et al. *The accuracy of the diagnosis of suspected macrolide antibiotic hypersensitivity: results of a single-blinded trial*. *Allergy* 2004;59:1130-3.
- 48 Florido Lopez JF, Lopez Serrano MC, Belchi Hernandez J, et al. *Fixed eruption due to erythromycin. A case report*. *Allergy* 1991;46:77-8.
- 49 Cascaval RI, Lancaster DJ. *Hypersensitivity syndrome associated with azithromycin*. *Am J Med* 2001;110:330-1.
- 50 Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. *Allergy* 2002;57:45-51.
- 51 Baldo BA, Pham Nh. *Immunoglobulin E binding determinants on beta-lactam drugs*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:297-300.
- 52 Nyfeler B, Pichler WJ. *The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity*. *Clin Exp Allergy* 1997;27:175-81.
- 53 Luque I, Leyva L, José Torres M, et al. *In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions*. *Allergy* 2001;56:611-8.
- 54 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.
- 55 Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, et al. *The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge*. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.