

Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Inmaculada Doña | Natalia Pérez-Sánchez | Ibon Eguiluz-Gracia, Rosa Muñoz-Cano | Joan Bartra | María José Torres, José Antonio Cornejo-García

Allergy. 2019;00:1–15. <https://doi.org/10.1111/all.14032>

Abstract. Gli antinfiammatori non steroidei (NSAIDs - FANS), i farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento di dolore e infiammazione, sono i principali responsabili di reazioni di ipersensibilità a farmaci.

La più recente classificazione di queste reazioni da parte di EAACI differenzia tra reazioni di ipersensibilità con cross-reattività (CRs), associate a COX-1 inibizione e reazioni selettive, associate a meccanismi immunologici.

Tre fenotipi rientrano nel primo gruppo: malattia respiratoria esacerbata da FANS, malattia cutanea esacerbata da FANS e orticaria-angioedema indotti da FANS. Due fenotipi sono compresi nel secondo gruppo: orticaria/angioedema/anafilassi e reazioni ritardate indotte da singolo FANS. La diagnosi di ipersensibilità a FANS è ostacolata da diversi fattori, incluse mancanza di validi biomarcatori in vitro e inutilità dei test cutanei. I progressi raggiunti negli ultimi anni raccomandano una rivalutazione della classificazione EAACI, in quanto essa non considera altri fenotipi quali le reazioni miste (coesistenza di sintomi cutanei e respiratori) o l'anafilassi indotta da FANS ma dipendente da allergia alimentare. Inoltre, non vengono considerati la naturale evoluzione dei fenotipi nel tempo e la loro potenziale interconversione, lo sviluppo di tolleranza nel tempo e il ruolo dell'atopia. Tutti argomenti trattati in questo studio, insieme ad uno stato dell'arte sui meccanismi sottostanti e sugli approcci verso l'identificazione di biomarcatori, nonché gli studi genetici e le informazioni disponibili su transcriptomica e metabolomica.

Commento. La review riguarda un argomento fondamentale per tutti gli allergologi, non soltanto per chi si occupa quotidianamente di reazioni da farmaci. Infatti, la classe di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rappresenta la più frequente causa di reazioni di ipersensibilità a farmaci. Conoscendo le caratteristiche distintive delle diverse possibili reazioni, il medico può essere in grado di fornire alcune indicazioni utili al paziente, al fine di prevenire successive reazioni, anche quando non ci sia la possibilità di eseguire specifici test.

Lo studio, pubblicato da parte dal gruppo spagnolo di Malaga che storicamente si è sempre occupato dell'argomento, riprende l'ultima versione della classificazione prodotta dalla EAACI allo scopo di mettere ordine, razionalizzare e aiutare gli specialisti nell'inquadramento dei pazienti con reazioni di ipersensibilità ad antinfiammatori. Come tutte le classificazioni però, anche questa dimostra alcuni limiti che vengono qui ben individuati e discussi riguardanti sia alcuni fenotipi particolari sia l'evoluzione naturale della patologia. Dopo una parte introduttiva riguardante i meccanismi delle reazioni immediate e non immediate causate dalla classe di farmaci in oggetto, vengono passati in rassegna in maniera sintetica e schematica i cinque diversi fenotipi inquadrati nella classificazione EAACI in base a tempi di reazione, numero di farmaci coinvolti, sintomi e meccanismi, cross-reattività, patologia sottostante. Per ciascuno di essi viene precisata anche la possibile diagnostica allergologica.

Vengono poi riportate le caratteristiche di alcuni fenotipi non compresi nella classificazione, quali le reazioni miste (cutanee e respiratorie) e le reazioni anafilattiche da allergia alimentare scatenate da assunzione contemporanea di FANS (food-dependent NSAIDs-induced anaphylaxis), che rappresentano casi di riscontro sempre più frequente nella pratica clinica. Una ulteriore possibilità, forse più rara, è quella del paziente che presenta reazioni di ipersensibilità multiple a singoli FANS, pur tollerando ASA che rappresenta teoricamente il marcatore delle reazioni multiple.

La parte successiva è dedicata all'analisi della possibile naturale evoluzione nel tempo dei vari fenotipi, sia rispetto alla gravità delle manifestazioni, sia la possibile interconversione di un fenotipo nell'altro o addirittura il ritorno alla tolleranza. In sostanza viene sottolineata la non immutabilità della situazione clinica, da cui deriva l'opportunità pratica di una rivalutazione nel tempo (consigliata dopo 5-6 anni) di tali pazienti, in particolare quelli con reazioni soltanto di tipo cutaneo che in molti casi dimostrano di recuperare la tolleranza ai farmaci dopo un periodo variabile. Ciò rappresenta un dato particolarmente importante, che può offrire a molti pazienti la possibilità di non escludere una categoria di farmaci di indubbia utilità.

L'ultima parte della review descrive in maniera accurata gli endotipi dei pazienti con ipersensibilità a FANS, mettendo in rilievo anche i rapporti con l'atopia, finora poco considerati. Gli studi sulle caratteristiche genetiche, la ricerca sui possibili biomarcatori e sulla applicazione di transgenomica e metabolomica completano il quadro, aprendo prospettive future anche di tipo diagnostico e preventivo.

Infine una bibliografia aggiornata di oltre 200 voci rappresenta un valore aggiunto inestimabile, testimoniando la grande professionalità degli autori.