Clinical manifestations and impact on daily life of allergy to polyethylene glycol (PEG) in ten patients
Maria A. Bruusgaard-Mouritse, | **Jeanne D. Johansen, Lene H. Garvey**
Clin Exp Allergy. 2021;00:1–8.

I PEG o macrogol sono largamente usati come eccipienti in prodotti farmaceutici, cosmetici e prodotti per la casa. I PEG sono aggiunti per ottimizzare le proprietà dei prodotti, sono usati comunemente come rivestimento di superficie di compresse o addensanti di pillole, come lubrificanti, basi di unguenti e creme come pure nei preparati per medicazioni e fasciature, nel cemento osseo, nei sigillanti durali e nei farmaci PEGilati. Sono prodotti in genere considerati a bassa tossicità e biologicamente inerti. Benchè l'allergia al PEG sia rara, sono stati descritti casi di reazioni allergiche IgE-mediate anche con anafilassi severa e rischio di vita con frequenza aumentata negli ultimi due decenni, in seguito ad un aumentato interesse verso questo "allergene nascosto". Finora non sono stati riportati in letteratura reazioni allergiche a PEG contenuti negli alimenti. La recente introduzione di vaccini anti COVID a base di mRNA ha focalizzato l'attenzione sul PEG come possibile bersaglio delle reazioni allergiche al vaccino. I PEG e derivati sono difficili da evitare a causa del loro uso esteso per cui i pazienti con questa allergia a sono a rischio importante di riesposizione per la mancanza di una nomenclatura standardizzata e/o per una insufficiente etichettatura dei prodotti.
I PEG sono polimeri dell'ossido di etilene. A seconda dei prodotti in cui sono contenuti viene riportato il numero medio di unità di ossido di etilene (come nei prodotti cosmetici) oppure sono descritti in base al peso molecolare totale (come nei farmaci) e con l'uso frequente del sinonimo macrogol. In questo modo PEG 100 e macrogol 4400 sono la stessa sostanza espressa in modo diverso a seconda del prodotto considerato. I pesi molecolari dei PEG variano da circa 200 a 50.000 g/mol con denominazione diversa nei vari paesi.
Queste variabili portano ad una scarsa conoscenza dell'allergia a sostanze per lo più sottovalutate con rischio di ripetute reazioni anafilattiche nei pazienti allergici. I pazienti con allergia a PEG possono anche presentare cross reazioni ai farmaci PEGilati (quali sono molti antitumorali e biologici) e polimeri simili dal punto di vista strutturale quali i polisorbati ed i polossameri.
Al di là del rischio di ripetuti episodi anafilattici, i pazienti sono anche a rischio di sottotrattamento per paura di reazioni allergiche a famaci non usati in precedenza.
In questo studio è stato valutato l'impatto sulla vita quotidiana dell'allergia ai PEG in dieci pazienti già diagnosticati, da cui risulta un buon miglioramento valutato con scala Likert, dopo una corretta diagnosi e le corrette istruzioni, per quanto le limitazioni (e una certa paura) nell'uso di farmaci rimangano.
Nessuno dei pazienti era a conoscenza dell'allergia al PEG prima della diagnosi, benchè un paziente avesse sospettato il ruolo degli eccipienti dopo due episodi di anafilassi con due farmaci diversi. In totale, dieci pazienti avevano presentato 31 reazioni che rientrano nella definizione di anafilassi. Dopo la diagnosi, si erano presentate altre reazioni lievi in sette pazienti, nonostante la stretta osservanza delle indicazioni. I prodotti sospettati come causa di allergia erano rappresentati da analgesici, antibiotici e antiacidi per os, farmaci iniettivi come il Depomedrol e inoltre lassativi, prodotti di toilette, bechici e prodotti per la casa anche se non tutti avevano dato luogo a anafilassi.
I pazienti con pesante sospetto clinico erano stati studiati con l'esecuzione di prick test verso la sostanza ritenuta scatenante (nell'articolo ci sono le tabelle con i dati completi) o con preparati di PEG a diverso peso molecolare. Nel caso specifico di anafilassi a Depomedrol (PEG 3350) il prick test era risultato positivo sia al farmaco che al PEG di svariati pesi molecolari. In un caso di dubbia positività a ASA il prick test era risultato positivo al PEG di vari pesi molecolari con negatività al test di provocazione orale con il farmaco. Un paziente era risultato positivo al polisorbato 80 e al polossamero 407.
L'articolo termina con alcune raccomandazioni pratiche su quando sospettare un'allergia/anafilassi al PEG, come studiarla, come istruire e educare i pazienti positivi e come seguirli nel tempo.
Per quanto riguarda la diagnosi, gli autori suggeriscono l'esecuzione di prick test eseguito da personale istruito, con un pannello standardizzato di PEG di diverso peso molecolare e a questo proposito riportano ad un loro lavoro citato nella bibliografia ma per ora solo submitted.
Si ricorda che I vaccini anti COVID-19 sia Pfizer/BioNtech che Moderna contengono PEG 2000. Inoltre si sottolinea che per alcuni gruppi di farmaci, quasi tutte le preparazioni contengono PEG come ad esempio i PPI in Danimarca e che anche la maggior parte degli antistaminici contiene PEG.
COMMENTO
Si è insistito particolarmente sui contenuti di questo articolo perché molto completo dal punto di vista clinico e diagnostico. Per noi allergologi (o almeno per una parte) la possibile allergia al PEG o ai suoi derivati era quasi sconosciuta e forse se andiamo a scavare nei nostri ricordi allergologici, ci vengono in mente alcuni casi in cui sentivamo che qualcosa ci sfuggiva ma non riuscivamo a metterla a fuoco, soprattutto casi di sospetta dermatite da contatto o modeste reazioni orticaroidi. In questi casi forse non abbiamo pensato al PEG così presente e così sfuggente. Forse un'anamnesi ancora più approfondita o la visione delle schede tecniche dei farmaci e/o prodotti, ci avrebbe condotti ad una diagnosi di allergia ai PEG. Questo articolo, al di là delle implicazioni per la vaccinazione anti

COVID-19, può quindi aiutarci nella nostra pratica clinica quotidiana facendoci pensare a un possibile allergene nascosto in più.
Si ricorda inoltre che molte delle osservazioni generali, ampliate e approfondite, di questo articolo sono presenti nel documento AAIITO SIAAIC che ci è stato inviato, corredato dagli elenchi aggiornati fino alla stesura dei prodotti contenenti PEG, polisorbati e polossameri.
Nel documento, la diagnostica di sospetta allergia al vaccino anti COVID è effettuata con prick test e intradermoreazioni con uso di depomedrol (PEG 3500) che è la sostanza attualmente a disposizione che più si avvicina al PEG 2000.
Questo documento e gli eventuali i futuri aggiornamenti, ci saranno utili sotto molti punti di vista.