

Hypersensitivity reactions to proton-pump inhibitors: Clinical presentation, diagnosis, and management

Seçil Kepil Özdemir and Sevim Bavbek

Allergy Asthma Proc. 2020 Mar 1;41(2):e37-e44

ABSTRACT

Background: gli inibitori di pompa protonica rappresentano uno dei farmaci più prescritti e sono generalmente ben tollerati. Tuttavia sono state riportate parecchie reazioni di ipersensibilità ritardata e immediata a questi farmaci.

Obiettivo: rivedere le caratteristiche cliniche e il trattamento delle reazioni immunomediate e delle reazioni di ipersensibilità ritardata ai PPI.

Metodi: abbiamo eseguito una ricerca sui data base di letteratura medica da gennaio 1980 a ottobre 2019 usando parole chiave che includevano "inibitori di pompa protonica" e "ipersensibilità"

Risultati: l'anafilassi è la presentazione clinica più frequente nei pazienti con reazioni di ipersensibilità ai PPI, seguita da orticaria e/o angioedema. Sono state anche riportate altre manifestazioni cutanee, quali dermatite da contatto occupazionale, eruzione maculopapulare, eritema fisso da farmaci, esantema simmetrico intertriginoso e flessurale da farmaci e anche reazioni cutanee avverse severe come sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica, rash cutaneo con eosinofilia con sintomi sistemici e pustolosi esantematica acuta generalizzata.

Conclusioni: la conoscenza attuale delle reazioni di ipersensibilità e la severità delle reazioni riportate hanno indicato l'importanza di prendere in considerazione una relazione causale tra reazioni da ipersensibilità e i PPI con la consapevolezza dell'esistenza di cross reattività tra i PPI

Riassunto

L'introduzione di potenti farmaci che sopprimono l'acidità gastrica come gli inibitori di pompa protonica (PPI) ha rivoluzionato il trattamento delle malattie correlate all'iperacidità con ormai minimo ricorso alla chirurgia per cui si è osservato un continuo aumento del loro uso negli anni. Sono generalmente ben tollerati con una bassa incidenza di effetti collaterali. Tuttavia sono state riportate reazioni anafilattiche severe come è stato anche riportato un aumento delle reazioni da ipersensibilità nell'ultima decade probabilmente correlate al loro aumentato consumo. È stato osservato che una percentuale significativa di pazienti con ipersensibilità immediata da PPI aveva presentato più di un episodio con lo stesso farmaco; questo è probabilmente correlato al fatto che questi farmaci non sono considerati causa di ipersensibilità dati i limitati effetti avversi.

Questa review è focalizzata sulle caratteristiche cliniche, l'approccio diagnostico e il trattamento delle reazioni immunomediate da ipersensibilità immediata e ritardata ai PPI.

Dal punto di vista della presentazione clinica, le reazioni da ipersensibilità ai PPI sono per lo più di tipo IgE mediato con anafilassi come sintomo più frequente (ma con notevoli differenze tra gli studi esaminati) seguita da orticaria angioedema (sintomi più frequenti secondo alcuni studi) e i farmaci più coinvolti sono lansoprazolo e omeprazolo, anche se i dati variano a seconda delle nazioni.

La diagnosi di reazioni IgE mediate è stata fatta con prick test, seguito in alcuni casi da intradermoreazioni a varie diluzioni di preparazioni per uso venoso, da test di provocazione con il farmaco incriminato e da test di tolleranza con farmaco alternativo. In alcuni degli studi esaminati, erano presenti anche gruppi di controllo risultati tutti negativi, mentre non si sono registrate false positività al farmaco.

La cross reattività dei PPI rappresenta talvolta un problema, è correlata alle loro similarità strutturali. Sono descritti quattro diversi tipi di cross reattività: ipersensibilità a tutto il gruppo, ipersensibilità a omeprazolo-esomeprazolo-pantoprazolo, ipersensibilità a lansoprazolo-rabeprazolo e ipersensibilità selettiva a un singolo PPI anche se esistono eccezioni.

In alcuni casi di sospetta cross reattività sono stati effettuati test di tolleranza con PPI alternativi a quello scatenante, in altri sono stati eseguiti patch test e in altri il BAT.

I dati raccolti sono riassunti in una tabella in cui sono stati riportati i vari studi e anche tutte le manifestazioni cliniche di ipersensibilità a questo gruppo di farmaci.

In un'altra tabella sono riportati tutti i casi di ipersensibilità ritardata, tra cui DRESS e dermatiti esfoliative severe.

Commento

Questo articolo di inizio 2020 era destinato alla newsletter del marzo scorso, superato dall'urgenza di avere dati sulla pandemia volti a una migliore comprensione della malattia da Sars-Cov-2 particolarmente nei soggetti allergici e con molti allergologi impegnati a tempo pieno sul campo. Tuttavia l'argomento è interessante e studiato nel tempo anche da gruppi italiani, riportati nella tabella. Nei gruppi italiani (*Bonadonna et al. 2012, Casciaro et al. 2019*) è riportato un solo caso di anafilassi da PPI, con orticaria e orticaria/angioedema al primo posto.

La frequenza di allergia ai PPI è modesta, tuttavia in crescita dato l'aumento di prescrizione di questi farmaci in tutto il mondo e forse molto spesso sottovalutata data l'alta percentuale di pazienti che li assume, che li considera routinari e di conseguenza non li riferisce all'allergologo.

Ma c'è un altro dato che aumenta l'interesse verso i PPI e cioè che quasi tutti contengono PEG come eccipiente e quindi vanno valutati con molta più attenzione, in particolare in questo periodo, dagli allergologi molto spesso chiamati a stabilire l'idoneità alla vaccinazione anti Sars-Cov-2 e che quindi devono indagare in modo sempre più approfondito su farmaci e eccipienti.

Un piccolo aneddoto su un paziente di tempi pre COVID con orticaria cronica regredita dopo sostituzione da parte del medico curante del PPI in uso con uno diverso e che (casualmente) non conteneva PEG, a cui si è pensato solo ora, fa venire naturale la domanda: orticaria da PPI o da PEG?

Questa review sottolinea la necessità di interrogare sempre più a fondo i nostri pazienti sull'uso di farmaci che per loro (e talvolta anche per noi) sono routinari e privi di side effects. Per noi allergologi è sempre più importante inoltre controllare gli eccipienti dei vari farmaci, non sempre facili da trovare senza il foglietto illustrativo e sempre all'ultimo posto nelle informazioni presenti nel web.

Forse, al di là dalle necessità vaccinali attuali, con uno studio attento dei farmaci assunti (anche i PPI!) e degli eccipienti potremo risolvere qualche caso in più di orticaria cronica.