

# Reacții de hipersensibilitate la antiinflamatorii nesteroidiene: scurtă actualizare

Roxana Silvia

Bumbăcea<sup>1,2</sup>,

Sandra Olariu<sup>2</sup>,

Dragoș Bumbăcea<sup>3,4</sup>,

Irina Strâmbu<sup>3,5</sup>

1. U.M.F. „Carol Davila” București,  
Disciplina de Dermatologie  
Oncologică și Alergologie

2. Spitalul Universitar de Urgență  
„Elias” București, Compartimentul  
Alergologie

3. U.M.F. „Carol Davila” București,  
Disciplina de Pneumologie

4. Spitalul Universitar de Urgență  
„Elias” București, Departamentul  
Pneumologie

5. Institutul de Pneumoftiziologie  
„Marius Nasta” București

Correspondență:  
Roxana Bumbăcea,  
e-mail: roxana.bumbacea  
@gmail.com

## Abstract

### **Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): short update**

Hypersensitivity reactions to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a challenge to the clinicians, due to their severity. In susceptible individuals, NSAIDs induce a wide spectrum of reactions with various timing and organ manifestations, involving immunological and non-immunological mechanisms. Diagnosis of hypersensitivity to NSAID is based on characteristic symptoms precipitated with ASA/NSAIDs. Oral challenge with NSAID is the “gold standard” for the diagnosis and can be performed in order to confirm hypersensitivity to the culprit drug or to confirm or exclude tolerance to an alternative drug. Diagnosis process includes understanding of the underlying mechanism, and is mandatory for prevention of future events.

**Keywords:** hypersensitivity, NSAIDs, aspirin, asthma

## Rezumat

Reacțiile de hipersensibilitate induse de aspirină și alte AINS reprezintă o provocare pentru clinician, din cauza severității potențiale. La indivizi susceptibili, AINS pot genera un spectru larg de reacții, având interval de debut variabil și manifestări clinice diverse. Mecanisme imunologice și non-imunologice pot fi implicate. Diagnosticul hipersensibilității la AINS se bazează pe recunoașterea simptomelor caracteristice precipitate de aspirină sau de alte AINS. Testul de provocare orală este standardul de aur în diagnostic; el poate fi efectuat pentru confirmarea hipersensibilității la medicamentul incriminat, dar și pentru a confirma sau exclude toleranța la un alt drog alternativ. Diagnosticul implică înțelegerea mecanismelor subiacente și este indispensabil pentru prevenția reacțiilor viitoare.

**Cuvinte-cheie:** hipersensibilitate, AINS, aspirină, astm

Descoperite în urmă cu două secole, antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt încă extrem de frecvent utilizate în practica clinică, reprezentând a doua cauză a reacțiilor de hipersensibilitate (HS) induse de medicamente<sup>1</sup>. Reacțiile de HS induse de AINS pot fi extrem de severe, sunt imprezicibile<sup>2</sup> și afectează pacienții susceptibili.

## Definiții și clasificare

Clasificarea reacțiilor de HS la AINS în funcție de momentul de debut al simptomelor distinge: *reacții imediate* (până la câteva ore după expunere) și *reacții tardive* (mai mult de 24 de ore după expunere). În funcție de organul afectat, ele se pot manifesta prin rinită, astm, urticarie, angioedem, anafilaxie (reacțiile imediate), respectiv eritem fix postmedicamentos, exantem maculo-papulos, exantem bulos, dermatită de contact și de fotocontact (reacțiile tardive)<sup>3</sup>.

O nouă clasificare a fost elaborată de grupul de experți European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) în noua *Position Paper* publicată în octombrie 2013<sup>4</sup>. În această nouă configurare, rinita și astmul exacerbate de AINS (NERD- *NSAIDs exacerbated respiratory disease* sau BREA - boala respiratorie exacerbată de AINS) constituie un sindrom clinic distinct ce afectează atât căile respiratorii superioare, cât și inferioare, caracterizat prin rinosinuzită cronică, polipoză nazală și astm (tabelul I).

BREA (boala respiratorie exacerbată de AINS) reprezintă un sindrom clinic ce afectează 5-10% dintre pacienții astmatici. Clinic, se manifestă prin: accese de dispnee paroxistică, însoțite frecvent de simptome nazale (congestie, rinoree), cu debut în primele 2 ore după administrarea de AINS<sup>5</sup>. În mod caracteristic, pacienții au rinosinuzită cronică, frecvent severă, cu polipoză nazală recurentă și nu tolerează AINS puternic inhibitoare ale ciclooxigenazei-1 (COX-1). Acest sindrom a purtat de-a lungul timpului variate denumiri: astm indus de aspirină, triada Widal, triada Samter, astm intolerant la aspirină<sup>4</sup>. Aproximativ 70% dintre pacienții cu BREA pot fi atopici. BREA este asociat cu astm sever, dificil de controlat, exacerbări frecvente și risc crescut de moarte subită<sup>6</sup>.

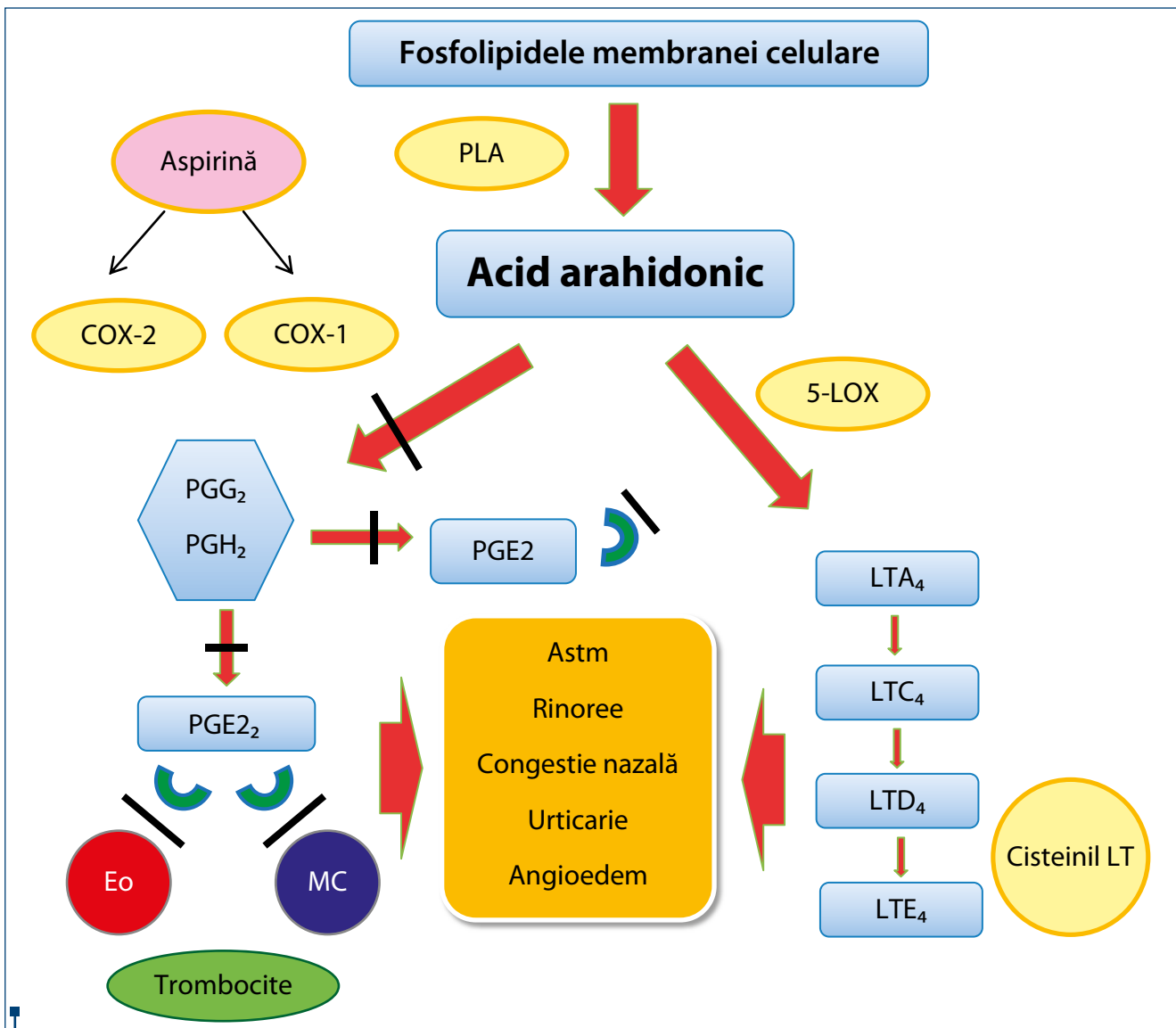
## Patogeneză

Mecanismul reacțiilor de HS la AINS la pacienții astmatici este non-imunologic, mediat de inhibiția COX-1, enzima ce convertește acidul arahidonic, derivat din fosfolipidele membranei celulare, în prostaglandine, prostaciline și tromboxani<sup>3</sup>. Conform acestei „teorii a prostaglandin/ ciclooxigenazei”, se realizează scăderea nivelurilor de prostaglandină E2 (PGE2) și devierea căii metabolice spre producerea în exces de mediatori pro-inflamatori de tipul cisteinil-leucotrienelor (figura 1). În mod caracteristic, pacienții cu BREA prezintă inflamație eozinofilică la nivelul mucoasei căilor respi-

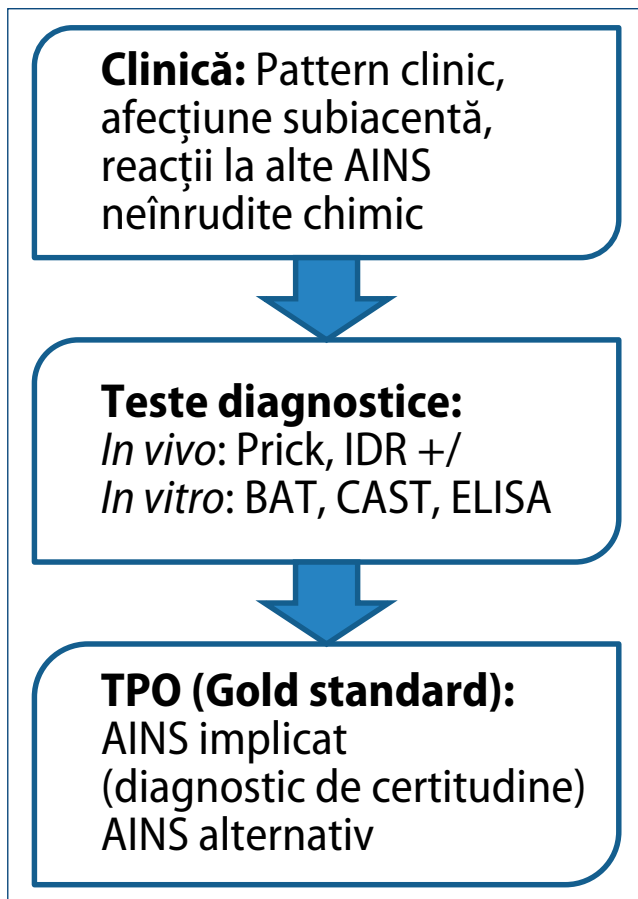
**Tabelul 1** Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate la AINS<sup>4</sup>

Manifestări clinice	Afecțiuni subiacente	Cross-reactivitate	Mecanism fiziopatologic
Rinită/Astm (NERD)	Astm/ rinosinuzită/ polipoză nazală	DA	Inhibiție COX1
Urticarie/ angioedem (NECD)	Urticarie cronică	DA	Inhibiție COX1
Urticarie/ Angioedem (NIUA)	Nu	DA	Inhibiție COX1
Anafilaxie (SNIUAA)	Nu	NU (un singur AINS)	IgE

NERD=NSAIDs - exacerbated respiratory disease; NECD=NSAIDs - exacerbated cutaneous disease;  
NIUA=NSAIDs - induced urticarial/angioedema; SNIUAA=Single NSAID - induced urticaria/angioedema or anaphylaxis



**Figura 1.** Mecanismul fiziopatologic al reacțiilor de HS induse de aspirină la pacienții cu BREA (Modificat după Kowalski ML. Diagnosis of aspirin sensitivity in aspirin exacerbated respiratory disease. Global atlas of asthma, published by EAACI, 2013)



**Figura 2.** Algoritm de diagnostic la pacienții cu reacții de HS imediate la AINS

ratorii atât superioare, cât și inferioare, în patogeneza inflamației cronice fiind implicate alterarea metabolismului acidului arahidonic (deficiența PGE2 și supra-producția de leucotriene), dar posibil și infecțiile virale și bacteriene (enterotoxinele Stafilococcului auriu) și predispoziția genetică<sup>7</sup>.

Într-o proporție mai mică (5-10%), reacțiile de HS de tip imediat induse de AINS (urticarie, angioedem, anafilaxie, bronhospasm) pot avea și un mecanism fiziopatologic imunologic, IgE-mediat. Aceste reacții afectează pacienții susceptibili *fără o afecțiune subiacentă* (tabelul I).

Consecutiv mecanismelor fizio-patologice deosebite, pacienții cu BREA sunt majoritar **multiplu-reactanți** (reacționează la toate AINS clasice ce acționează prin inhibiția COX1), în timp ce pacienții non-astmatici cu reacții de HS imediate IgE mediate, de tip anafilactic (incluzând bronhospasmul), sunt **mono-reactivi** (reacționează la AINS incriminat sau potențial la unul înrudit chimic).

### Diagnostic

Diagnosticul reacțiilor imediate de HS la AINS se bazează pe istoricul de simptome respiratorii exacerbate de administrarea de aspirină sau alte AINS<sup>4</sup>. Confirmarea diagnosticului se face prin testul de provocare orală; acesta reprezintă standardul de aur pentru diagnostic<sup>9</sup> (figura 2). Testul de provocare orală constă în adminis-

trarea medicamentului de testat în doze progresiv crescând până la doza cumulativă totală necesară. Intervalul de administrare este de 1,5-2 ore și durata totală 1-2 zile. Testul de provocare orală (TPO) se efectuează simplu orb, placebo-controlat, în condiții speciale de execuție (în terapie intensivă), de către personal experimentat. Scopul poate fi realizarea unui diagnostic de certitudine pentru AINS implicat sau, mai frecvent, identificarea unei alternative terapeutice sigure prin provocarea cu AINS COX2 selectiv (atunci când mecanismul suspiciat este inhibiția COX1) sau AINS neînruit chimic (atunci când mecanismul suspiciat este imunologic, IgE mediat). Sensibilitatea și specificitatea testului de provocare orală sunt 89%, respectiv 100%, cu o valoare predictivă pozitivă de 100<sup>9</sup>.

Ca alternativă de diagnostic, se poate efectua testul de provocare bronșică sau nazală.

Testarea cutanată cu medicamentul implicat în reacția de HS nu are valoare diagnostică în reacțiile cu mecanism non-imunologic (inhibiția COX 1) ce definesc pacienții polireactivi (cross-reactivi).

În reacțiile de HS cu mecanism imunologic IgE-mediat, la pacienți mono-reactivi (reacții imediate la un singur AINS sau la mai multe AINS înrudite chimic) se pot efectua teste cutanate prick și intradermice; cel mai frecvent, aceste reacții sunt cauzate de pirazolone<sup>4</sup>.

Testele de activare celulară *in vitro* nu sunt recomandate pentru diagnosticul de rutină<sup>10,11</sup>.

### Management

Evitarea aspirinei și a AINS puternic inhibitorii COX-1 este necesară pentru a preveni exacerbările astmatice. Ca și alternative, se pot folosi inhibitori slabi COX-1 (acetaminofen, nimesulid, meloxicam) sau inhibitori preferențiali/selectivi COX-2<sup>12</sup> (tabelul II). Tratamentul astmului și al rinosinuzitei în BREA va fi în acord cu recomandările ghidurilor internaționale, cu specificația că în BREA astmul poate fi mai sever și mai dificil de controlat. Glucocorticoizii inhalatori și combinația cu beta-2 agonști inhalatori sunt terapii eficiente în controlul simptomelor de astm, dar unii pacienți pot necesita tratament cronic cu corticosteroizi sistemici. Antagoniștii receptorilor de leucotriene, adăugați la terapia standard antiinflamatorie, pot ameliora controlul astmului și funcția pulmonară la pacienții cu BREA<sup>12,13</sup>.

Desensibilizarea la aspirină este indicată mai ales la pacienții cu polipoză nazală severă, recurentă, la cei ce necesită frecvent corticoterapie sistemică și la cei care au suplimentar altă indicație pentru tratamentul cronic cu AINS. Desensibilizarea la aspirină constă în administrarea orală de doze succesive progresiv crescând, inducând toleranța la aspirină în timpul administrării continue<sup>14,15</sup>.

### Concluzii

Reacțiile HS la AINS sunt frecvent întâlnite în practica curentă, AINS reprezentând a doua cauză inductoare a reacțiilor de HS<sup>1</sup>.

Tabelul II Cross-reactivitatea AINS - exemple

Inhibitori puternici Cox-1 AINS cross-reactive la majoritatea pacienților (60-100%)	Inhibitori slabi Cox-1 AINS cross-reactive la puțini pacienți (2-10%)	Inhibitori selectivi Cox-2 AINS tolerate de majoritatea pacienților*
Acid acetilsalicilic Ibuprofen Ketoprofen Fenoprofen Flurbiprofen Piroxicam Diclofenac Metamizol Indometacin Naproxen Nabumetonă Etodolac Ketorolac Acid mefenamic	Acetaminofen (doze <1000mg) Nimesulid Meloxicam Tolmetin sodium	Etoricoxib Celecoxib Parecoxib

\*cazuri puține de HS raportate

Mecanisme fiziopatogenice: imunologice (IgE-mediate) și non-imunologice (inhibiție COX1) definesc pacienții monoreactivi, respectiv polireactivi (cross-reactivi). Pirazolonele (metamizol) sunt frecvent implicate în reacțiile la un singur AINS, iar acidul acetilsalicilic și ibuprofenul sunt frecvent implicate în reacțiile la AINS multiple<sup>3</sup>. Patternul clinic și timpul de la debut sunt esențiale în analiza tipului de reacție.

Testele diagnostice *in vitro* nu sunt relevante. Testul de provocare orală este standardul de aur în diagnosticul de certitudine (în reacțiile inițiale pot exista și cofactori!). Acesta trebuie efectuat de către personal experimentat, în condiții speciale de siguranță. Testul de provocare orală poate oferi alternative terapeutice sigure, evitând măsuri excesive de restricție a folosirii AINS la acești subiecți. ■

## Bibliografie

- Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Garcia-Campos J, Garcia-Nunez I, Gomez F et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22:363-371.
- WHO. International drug monitoring: the rol of national centers. *WHO TRS* 1972; 498:1-25
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbec S, Bochenek G, Bousquet J et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)- classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011; 66:818-829
- Kowalski ML, Asero R, Bavbec S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Romano A, Testi S, Torres MJ, Makowska J. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013; 68: 1219-1232.
- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network an Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000; 16:432-436.
- Stevenson DD, Szczeklik K. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 773-786.
- Kowalski ML, Cieslak M, Perez-Novo CA, Makowska JS, Bachert C. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. *Allergy* 2011; 66:32-38.
- Stevenson DD, Simon RA, Zuraw BL: Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs; in Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, et al: *Middleton's Allergy Principles and Practice*. Mosby, 2003, p. 1695-1710.
- Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al: EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 77:21-28.
- Kowalski ML, Ptasińska A, Jedrzejczak M, Cieslak M, Dubuske L: Aspirin triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes in a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPI Test). *Allergy* 2005; 60:1139-1145.
- Gamboa P, Sanz M, Caballero MR, Urrutia I, Antepará I, Esparza R, et al: The flow-cytometric determination of basophil activation by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1448-1457.
- Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BC, Holgate ST, Simons ER, editors. *Middleton's Allergy 7<sup>th</sup> ed.* Mosby: Elsevier, 2009, p 1227-1237.
- Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Pomari C, Dal Negro W. Montelukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs placebo. *Allergy* 2004; 59:289-294.
- Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:801-804.
- Comert S, Celebioglu E, Yuçel T, Erdogan T, Karakaya G, Onerci M, Kalyoncu AF. Aspirin 300mg/day is effective for treating aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2013; 68:1443-1451.