

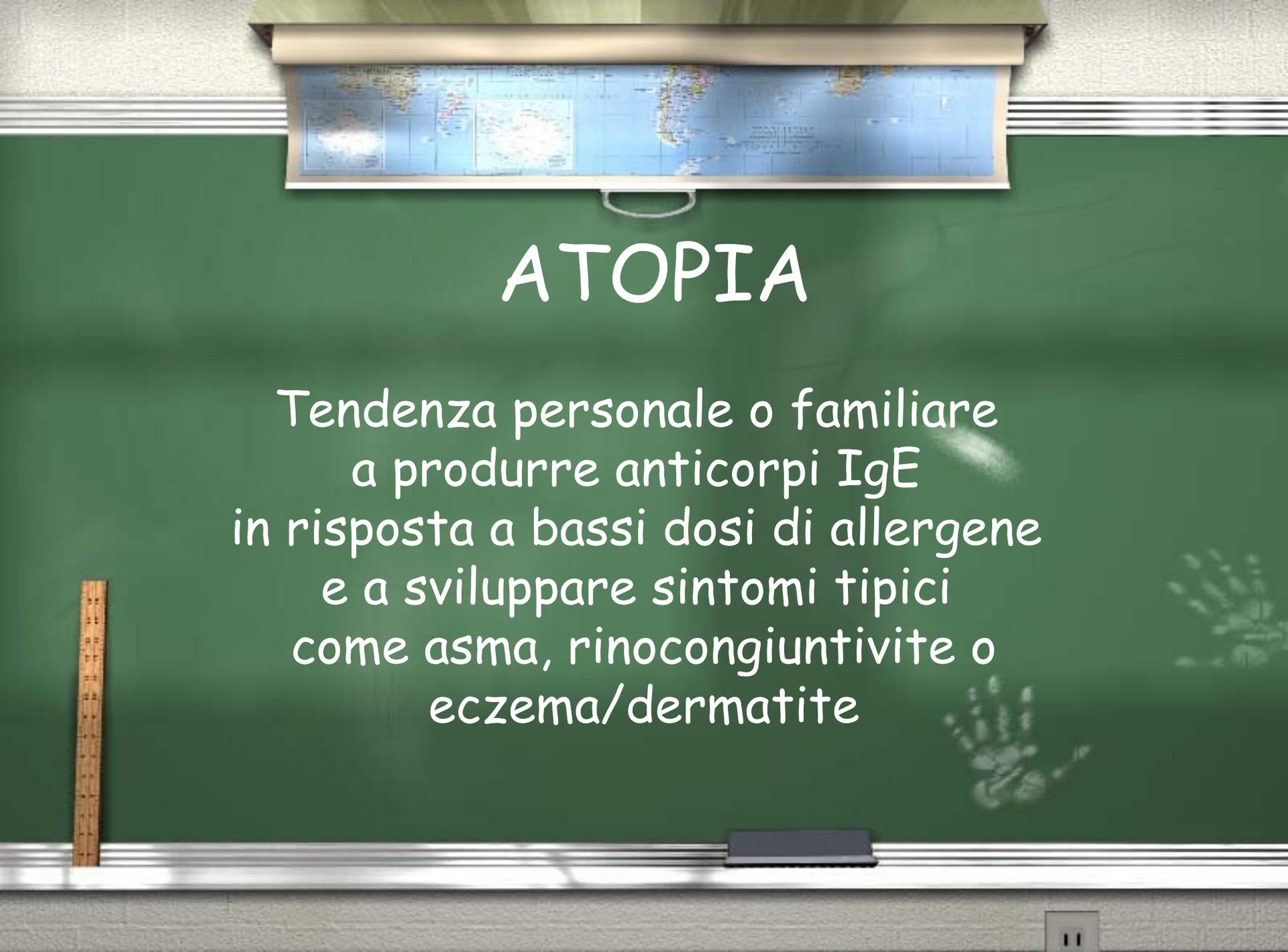


Aspetti generali di farmacoallergologia



Dott. Andrea Zancanaro
U.O. Medicina Interna
Ambulatorio Allergologia e Immunologia Clinica
Ospedale dell'Angelo - Mestre





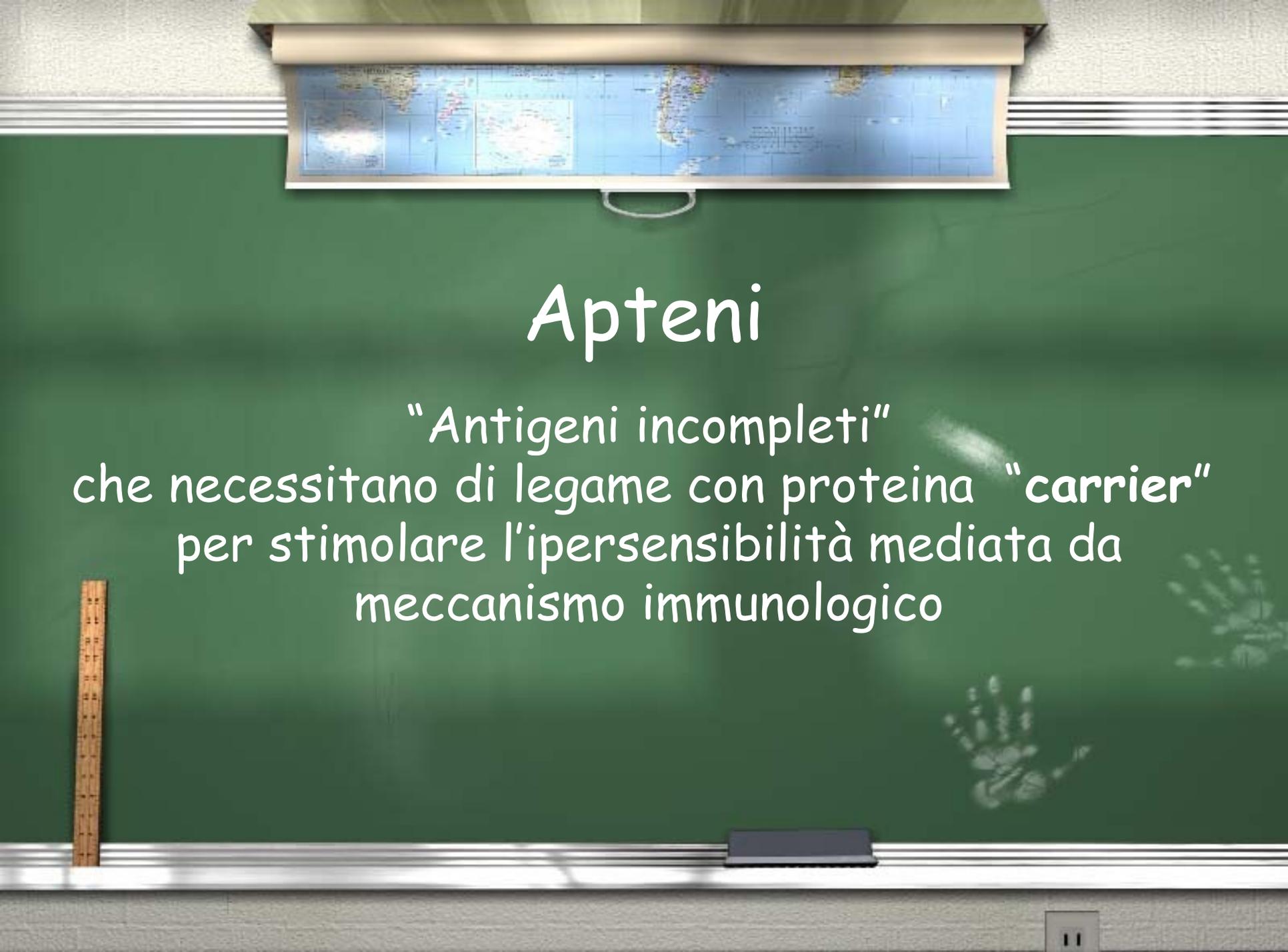
ATOPIA

Tendenza personale o familiare
a produrre anticorpi IgE
in risposta a bassi dosi di allergene
e a sviluppare sintomi tipici
come asma, rinocongiuntivite o
eczema/dermatite



Allergeni

Antigeni che stimolano
l'ipersensibilità mediata
da meccanismo
immunologico



Apteni

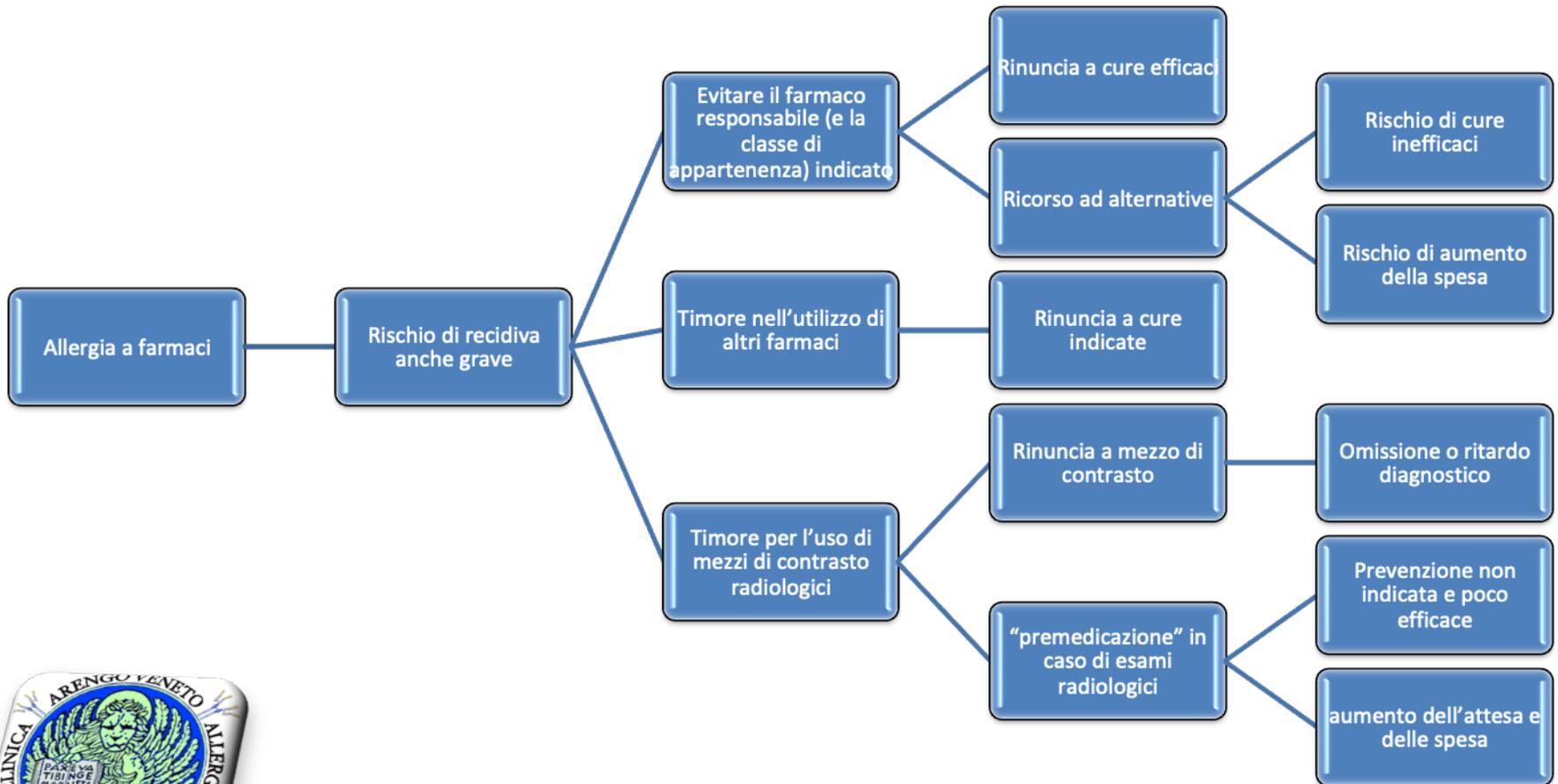
"Antigeni incompleti"
che necessitano di legame con proteina "carrier"
per stimolare l'ipersensibilità mediata da
meccanismo immunologico



Aptenizzazione e biotrasformazione

- ✎ La maggior parte dei farmaci sono apteni
 - ✎ Le reazioni possono avvenire contro il farmaco o un metabolita (ad es. sulfamidici)
- 

Conseguenze di diagnosi di farmacoallergia



Reazioni avverse a farmaci (ADR)

Tipo A (Augmented): **prevedibili**

-  Effetti collaterali
-  Sovradosaggio
-  Tossicità
-  Interazione farmacologica

Tipo B (Bizarre): **imprevedibili**

-  Non immunologiche:
deficit enzimatici,
interazioni
metaboliche,
meccanismo ignoto
-  Immunologiche

Reazioni avverse prevedibili a farmaci: alcuni esempi

Reazione	Farmaco	Meccanismo	frequenza
gastrolesività	FANS	Danno mucosa	Comune
Cefalea	Nitroderivati	Vasodilatazione	Comune
Nausea/vomito	Oppiacei	Recettori centrali	frequente
Tremori	β 2 agonisti	Recettori β 2	frequente
Colite pseudom.	antibiotici	Selezione Chlostr.	rara
Distiroidismo	Amiodarone	Accumulo iodio	raro

Reazioni avverse a farmaci

A - Prevedibili

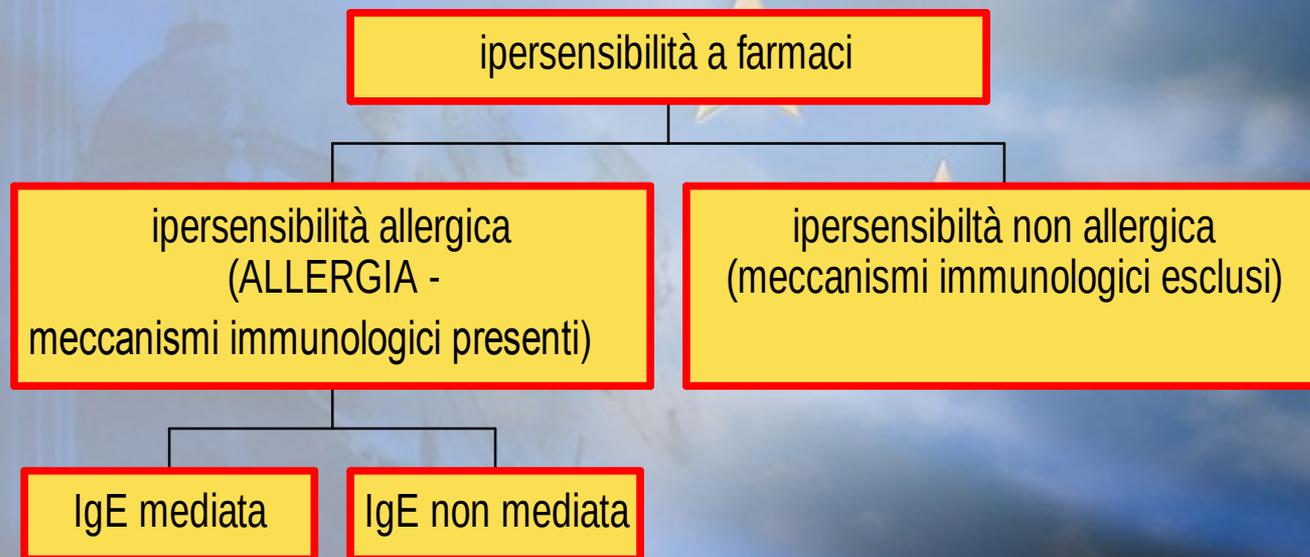
- ✎ Dipendenti dall'azione
- ✎ Dipendenti dalla dose
- ✎ Possibili teoricamente in chiunque
- ✎ Non richiedono sensibilizzazione precedente

B - Imprevedibili

- ✎ **Indipendenti dall'azione**
- ✎ **Indipendenti dalla dose**
- ✎ **Possibili in soggetti predisposti**
- ✎ **Richiedono sensibilizzazione precedente**

Nomenclatura europea

ipersensibilità ed allergia



Cenni di epidemiologia reazioni avverse a farmaci (ADR)

- Incidenza di 6,5% dei ricoverati manifestava ADR, di cui 1% fatale (Boston)
- Complessivamente, ADR causano il 3% dei ricoveri, compaiono nel 10% dei ricoverati
- Più frequenti in anziani e donne

Cenni di epidemiologia reazioni avverse a farmaci (ADR)

- ✎ Dal 6-10% al 20-30% sono da ipersensibilità
- ✎ 2-3% dei ricoverati
- ✎ Più frequenti con antimicrobici, FANS, anestetici generali, MdC, antiepilettici
- ✎ Prevalente espressione cutanea (27% secondo GIF Veneto-Lombardia-Emilia Romagna-Trentino)

Cenni di epidemiologia reazioni avverse a farmaci (ADR)

- Percentuale media ricoveri ospedalieri dovuti ad ADR risulta essere del 3.5% (sulla base di 22 studi)
- Percentuale media di pazienti con ADR durante il ricovero 10,1% (sulla base di 13 studi)
- Percentuale di ricoveri che hanno esito fatale per ADR < 0.5%

Cenni epidemiologia DHRs

- Tramite sistema di notifica elettronica e revisione in uno studio prospettico di 2 anni a Singapore, su 90910 pazienti identificati 210 casi di allergia a farmaci
- Manifestazioni cutanee 95.7%, sistemiche 30%, gravi 5.2%
- Frequenza 4.2/1000 ospedalizzazioni, mortalità 0.09/1000

Reazioni da ipersensibilità a farmaci (DHRs)

- Le DHRs costituiscono il 15% di tutte le reazioni avverse a farmaci ed interessano oltre il 7% della popolazione generale.
- Le DHRs possono essere allergiche o non allergiche.
- Nel caso di DHRs immunologicamente mediate si parla di **allergia** a farmaci.
- Tali reazioni sono in genere imprevedibili, richiedono la sospensione del farmaco e possono essere a rischio per la vita

«Ha allergie a farmaci?»



Cronache dal Paese delle Meraviglie

...Allergie:

- *A tutti i farmaci*
- *A farmaci imprecisati*
- *A tutti gli antibiotici*
- *Antibiotici ma non ricorda quali*
- *A Cortisone*
- *SI'*
- *A Iodio*
- *A Cloro*
- *FANS, penicillina, cefalosporine, macrolidi*
- *Plavix?*



26/10/14

NUMERO LETTO

61A

NOTE:

DIASPORA
AMERCA 2
PRASIL + BACRUM,
CLAMIDOTICINA,
NEFORSINA, TIOPIRIZ
CITALOPRAM,
BECLOMETASONE



AZIENDA U.L.S.S. 12 VENEZIANA

FARMACOTERAPIA

Orale

DIAMICRON 30 1 cp or 12

OTEPRAJOL 20 or 8

SPERIVA RESPIRAT 1 puff or

CYTBALTA 60 mg or 20

FOLINA 5 mg or 8

OLIO DI VASSUNA 2 capsule

LASIX 25 mg or 8

PERMOLIDAZOLO 500 mg 1 cp x 3

IVANOMICINA 500 X 4

AI PAZIENTI CON ALLERGIE
APPLICARE BRACCIALETTI ROSSI



L'ACCERTAMENTO INFERMIERISTICO
VA COMUNQUE EFFETTUATO IN
FORMA CARTACEA

E' OPPORTUNO PER GLI APPOGGI CHE
AL MOMENTO DELL'ENTRATA NEL
REPARTO DI APPARTENENZA VENGA
STAMPATO IL DIARIO DA AURORA

PER QUALSIASI DUBBIO, SONO A
DISPOSIZIONE PER CHIARIMENTI.



Allergie:

Cors
Panic attack



Pressione Arteriosa

FC

Ako

Diuresi 24 ore

Peso Dieta

SpO2

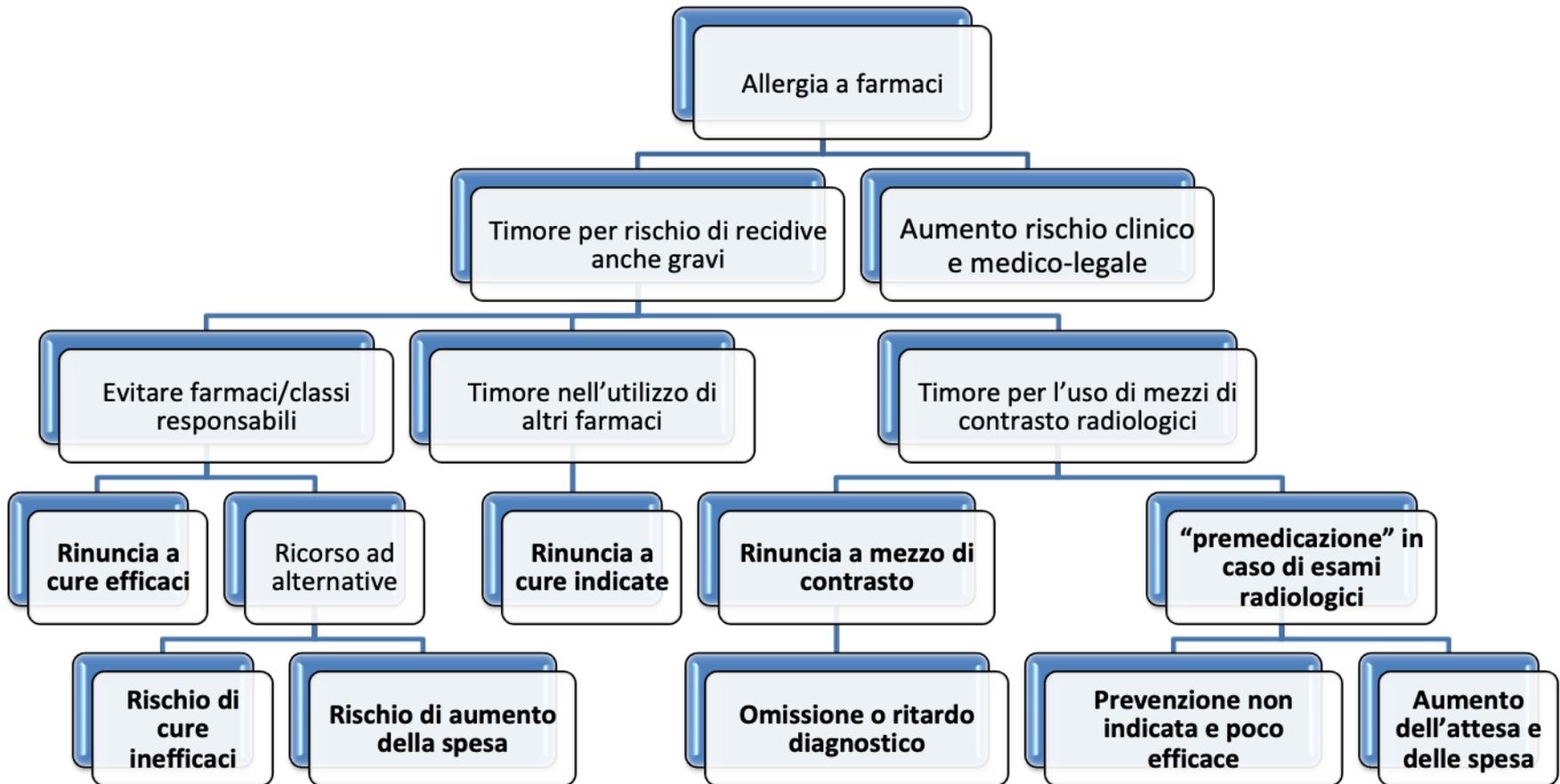
Sond / PEG

Drenaggi

Allergica a farmaci!



Conseguenze di una diagnosi di allergia a farmaci



Reazioni avverse a farmaci

- *Post hoc ergo propter hoc*: **NO!**
- Reazione avversa NON è sinonimo di allergia
- Allergia è una minoranza delle reazioni avverse
- Allergia è una reazione reazione avversa che coinvolge il sistema immunitario





Fattori di rischio - ipersensibilità a farmaci

Correlati al paziente

 Precedente reazione al farmaco

 Donne (65-70%) e anziani

 Meno gravi in bambini (esclusa lamotrigina) e anziani

 HLA

 DR4 lupus da idralazina

 DR7 e DQ3 reazione multisistemica ad abacavir (caucasici)

 S-J da CBMZ: B-1502 nei cinesi e A-3101 occidentali

 S-J da allopurinolo: B5801

 ATOPIA?



Fattori di rischio - ipersensibilità a farmaci

Correlati al farmaco

-  Immunogeno PM > 500
-  Eccipienti allergenici
-  Via di somministrazione
 -  Più immunogena la parenterale
 -  Ipersensibilità ritardata da topici
-  Dose, durata, frequenza trattamento: somministrazioni ripetute intermittenti più sensibilizzanti di trattamenti continui o con ampia latenza
-  Esposizione occulta (contaminazione)



Fattori di rischio - ipersensibilità a farmaci

Altri fattori

-  Fibrosi cistica
-  AIDS (cotrimossazolo)
-  EBV o LLC (amoxi- ampicillina)
-  LES o Sjogren (beta-lattamici, sulfamidici, eritromicina)
-  Terapie concomitanti (β bloccanti, FANS, ACE-I)

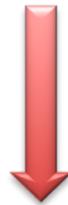
Classificazione reazioni

IMMEDIATE

- Entro 1-6 ore dopo l'ultima somministrazione del farmaco (**in genere entro la prima ora** dopo la prima somministrazione di un nuovo ciclo di trattamento).
- Generalmente **meccanismo IgE mediato**.
- Sintomi tipici** includono orticaria, angioedema, congiuntivite, rinite, broncospasmo, sintomi gastroenterici (nausea, vomito, diarrea, dolore addominale), anafilassi o shock anafilattico
- Il termine 'reazioni anafilattoidi' che indica le DHRs non IgE mediate espresse clinicamente con l'anafilassi, è stato sostituito da **DHRs non allergiche**.

NON IMMEDIATE

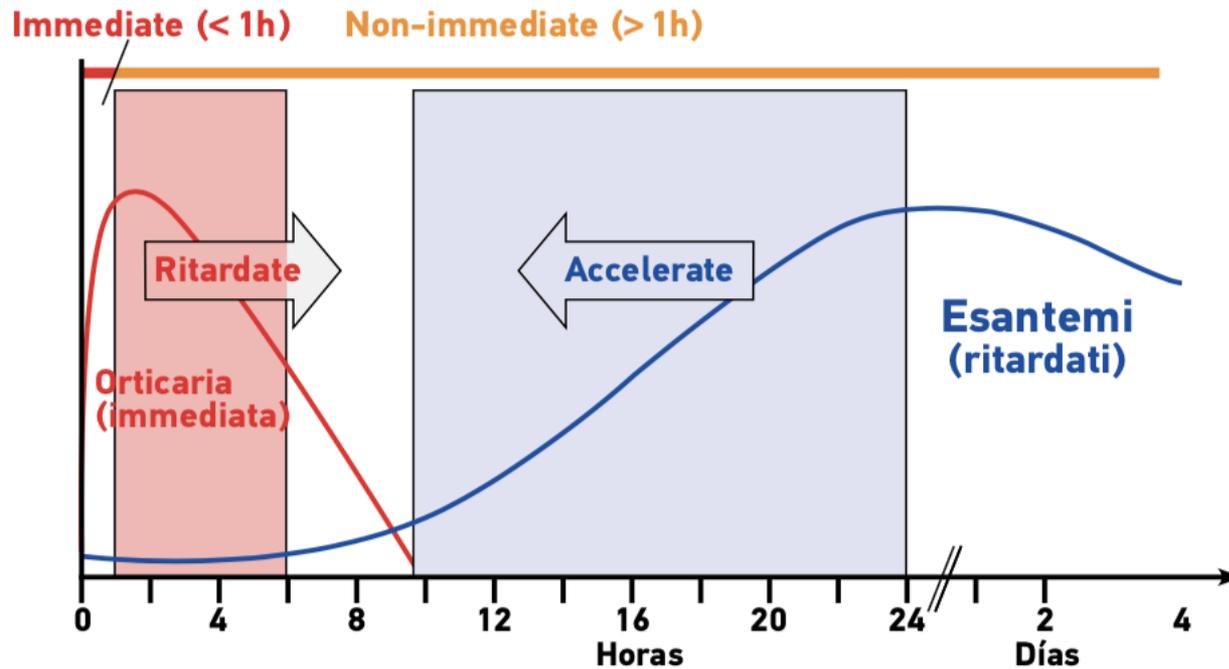
- in qualsiasi momento **a partire da un'ora** dopo la somministrazione iniziale del farmaco.
- I sintomi più comuni includono esantemi maculopapulari e orticaria a comparsa ritardata.
- Il **meccanismo allergico ritardato è mediato dalle cellule T**.



Quando si tiene conto di questa classificazione si deve valutare anche la via di somministrazione del farmaco o la presenza di co-fattori o altri farmaci assunti.



Classificazione in base al tempo di insorgenza

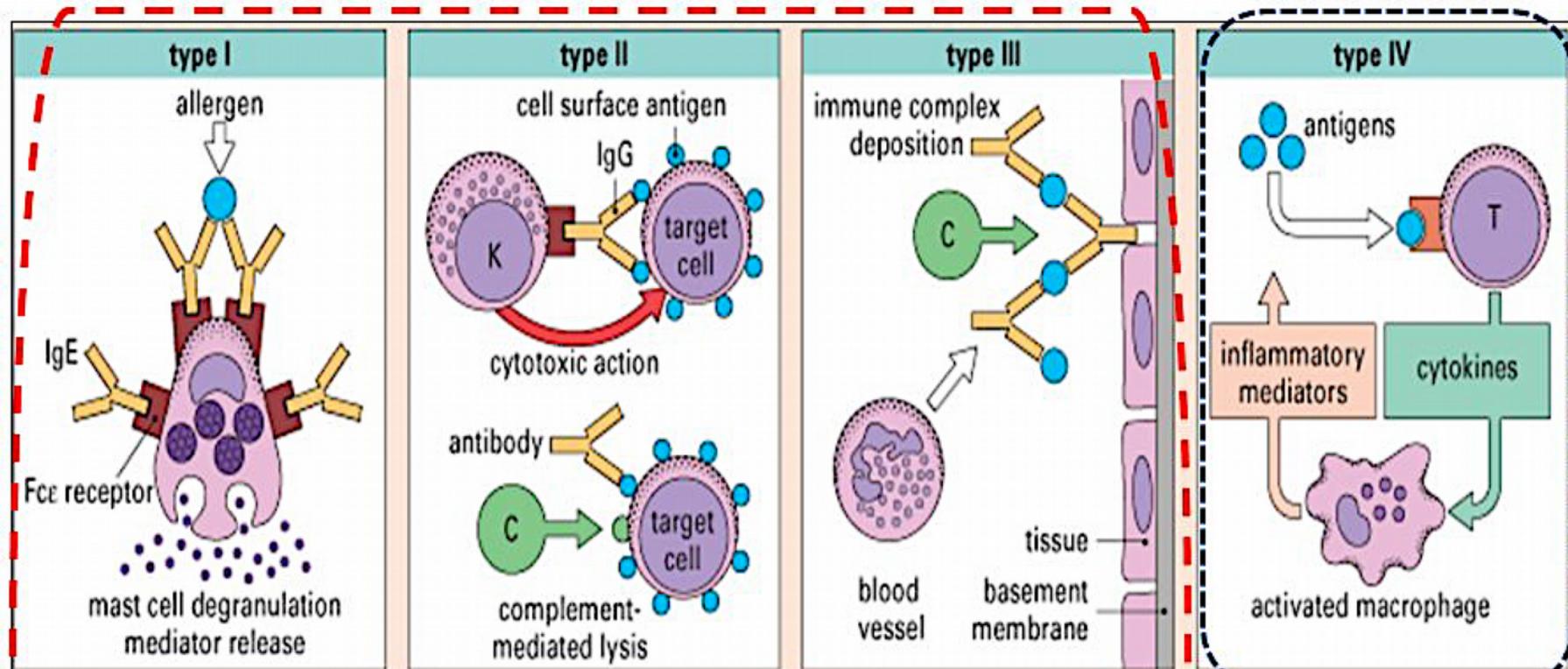


Classificazione sulla base del meccanismo

Tipo	Tipo di risposta immune	Fisiopatologia	Sintomi clinici	Cronologia tipica della reazione
I	IgE	Degranolazione di mastociti e basofili	Shock anafilattico, angioedema, orticaria, broncospasmo	Da 1 a 6 ore dopo l'ultima somministrazione del farmaco
II	IgG e complemento	IgG e complemento-citotossicità	Citopenia	5-15 giorni dall'inizio dell'assunzione del farmaco
III	IgM o IgG e complemento o FcR	Formazione di immunocomplessi	Febbre da siero, orticaria, vasculite	7-8 giorni prima della febbre da siero/orticaria 7-21 giorni dopo l'inizio della somministrazione del farmaco per la vasculite
IVa	Th1 (IFN γ)	Infiammazione monocitaria	Eczema	1-21 giorni dopo l'inizio della somministrazione del farmaco
IVb	Th2 (IL-4 e IL-5)	Infiammazione eosinofila	Esantema maculopapulare, DRESS	Da 1 a diversi giorni dopo l'inizio della somministrazione del farmaco per l'esantema maculopapulare 2-6 settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco per la DRESS
IVc	Cellule T citotossiche (perforina, granzime B, FasL)	Morte dei keratinociti mediata da CD4 o CD8	Pustolosi esantematica, SJS / TEN, esantema pustoloso	1-2 giorni dall'inizio della somministrazione del farmaco per l'eritema fisso 4-28 giorni dopo l'inizio della somministrazione del farmaco per SJS/TEN
IVd	Cellule T (IL-8/CXCL8)	Infiammazione neutrofila	Pustolosi esantematica acuta generalizzata	Tipicamente dopo 1-2 giorni dall'inizio della terapia (ma potrebbe essere più lungo)

DRESS, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici; SJS, sindrome di Stevens-Johnson; TEN, necrosi tossica epidermica; MPE, esantema maculo papulare.

Classificazione delle reazioni di ipersensibilità secondo Gell-Coombs



Tipo I

Reazioni immediate (mediate da IgE-allergie)

Tipo II

Reazioni di tipo citotossico (mediate da Ab)

Tipo III

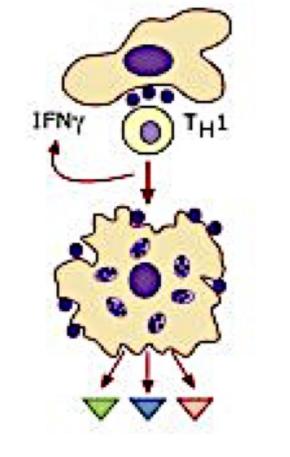
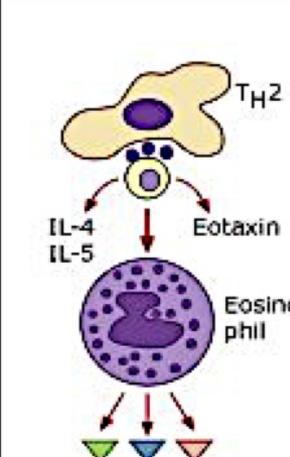
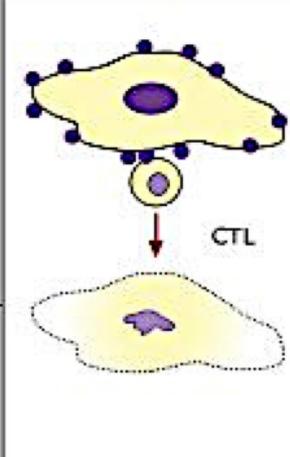
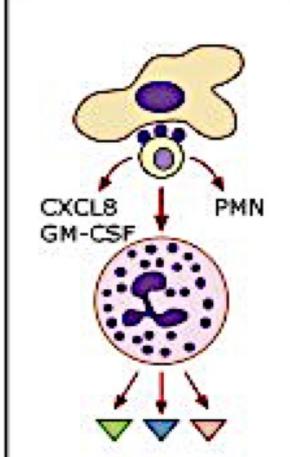
Reazioni da immunocomplessi

Tipo IV

Reazioni di ipersensibilità ritardata (sono reazioni cellulo-mediate con danni tessutali estesi)

Tipo V: ipersensibilità di tipo stimolatorio

Ipersensibilità di tipo ritardato

Type	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Cytokines	IFN γ , TNF α (T _H 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T _H 2 cells)	Perforin/granzyme B (CTL)	CXCL8, GM-CSF (T cells)
Antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Cells	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
Pathomechanism	 <p>Chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	 <p>Cytokines, inflammatory mediators</p>	 <p>CTL</p>	 <p>Cytokines, inflammatory mediators</p>
Example	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behçet disease

Reazioni immunopatologiche

Reazione	Manifestazioni	Esempi
Tipo I	Anafilassi, orticaria angioedema, asma, rinite	Penicillina, sieri eterologhi
Tipo II	Anemia emolitica, trombocitopenia, leucopenia	Metil-dopa, penicilline
Tipo III	Vasculite, malattia da siero, patologia d'organo	Destrano, idralazina, penicilline
Tipo IV	Dermatiti, S-J, Lyell, patologia d'organo	Topici, penicillina

Fisiopatologia

- **Ipotesi aptenica:** al fine di stimolare una reazione , un farmaco deve agire come un aptene e legarsi irreversibilmente alle proteine, generando antigeni.
- **Concetto “p-i”:** l’interazione farmacologica con recettore immunitario, propone che i farmaci possano interagire direttamente con recettori immunitari (recettori delle cellule T o molecole del sistema HLA) ed attivare le cellule T modificando la tasca MHC-peptide (ad esempio, Abacavir che lega l’HLA-B*5701).

Fisiopatologia

- **Le infezioni virali** possono
 - imitare le reazioni di ipersensibilità ai farmaci;
 - interagire con i farmaci portando a reazioni lievi (ad es., il rash cutaneo da ampicillina legato alla infezione da EBV) e
 - gravi (ad es., la relazione tra HHV-6 e DRESS).
- Il meccanismo patogenetico delle **reazioni di ipersensibilità ai farmaci non allergiche** può essere legato a:
 - Liberazione aspecifica di istamina dei mastociti o basofili (ad esempio, oppiacei, mezzi di contrasto e vancomicina).
 - Accumulo di bradichinina (ACE-inibitori).
 - Attivazione del complemento (ad esempio la protamina).
 - Probabilmente legati ad alterazione del metabolismo dell'acido arachidonico (ad esempio, l'aspirina e FANS).
 - L'azione farmacologica di alcune sostanze che inducono broncospasmo (ad es. zolfo biossido rilasciato da sostanze contenenti solfiti)

Interazioni farmaci-sistema immunitario

Specifiche

-  Reazioni immuni (penicillina, sulfamidici)
-  Induzione risposta autoimmune (penicillamina, procainamide)

Non specifiche

-  Simil-IgE mediata (FANS, ACE-inibitori)
-  Inteferenza con attivazione immune, segnali di trasduzione, citochine (Cs-A, talidomide)

Storia naturale

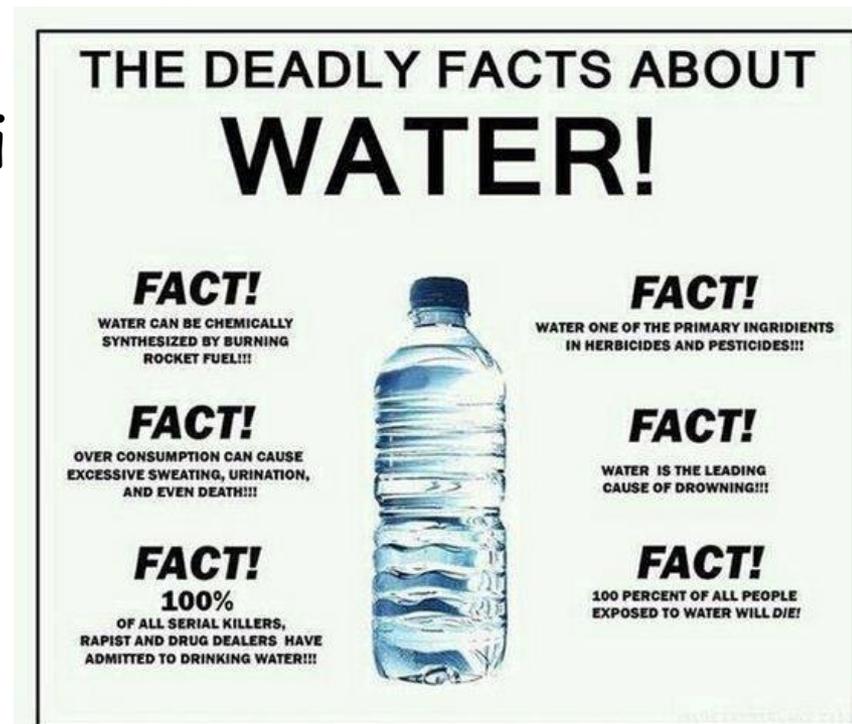
- Sebbene la risposta anticorpale IgE possa non persistere nel tempo, la sensibilizzazione allergica può persistere per anni.
- La memoria delle cellule T sembra essere ancora più marcata per le reazioni di ipersensibilità ai farmaci (DHRs) di tipo ritardato.
- In caso di allergia ai farmaci viene pertanto consigliato di evitare per tutta la vita l'assunzione del farmaco responsabile della reazione allergica e anche dei farmaci cross-reattivi.

Diagnosi

- In molti casi è necessaria una diagnosi definitiva di una DHR in modo da poter istituire misure adeguate di prevenzione.
- Una eventuale classificazione errata della DHR, effettuata soltanto sulla base della storia clinica, può avere conseguenze negative sulle scelte terapeutiche future ed essere più dannosa per i pazienti rispetto a un completo iter diagnostico per allergia ai farmaci.

Principali problemi diagnostici

- ✎ Polimorfismo clinico
- ✎ Molteplicità e sovrapposizione dei meccanismi patogenetici
- ✎ Scarsità test diagnostici
- ✎ Post hoc ≠ propter hoc



Diagnosi

- Gli strumenti clinici che consentono una diagnosi certa di allergia ai farmaci includono
 - una storia clinica accurata,
 - test cutanei standardizzati,
 - test in vitro affidabili
 - test di provocazione (orale).
- **Non è raccomandato** effettuare test diagnostici per farmaci nei soggetti **senza una precedente storia** di reazioni allergiche verso tali farmaci.

Diagnosi

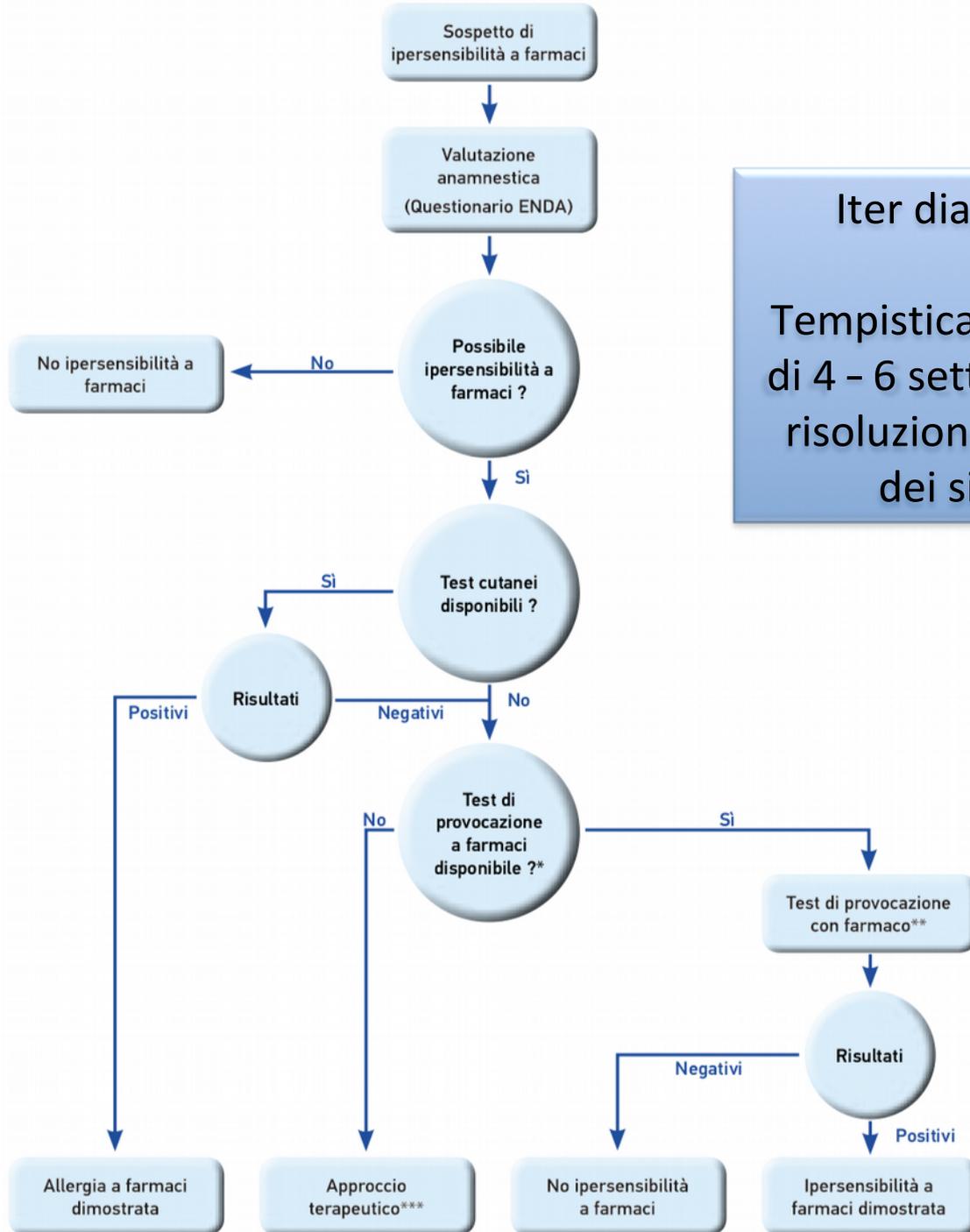
Quando valutare?

- pregressa storia clinica di DHR;
- necessario l'utilizzo del farmaco in assenza di un altro farmaco alternativo altrettanto efficace;
- assenza di un'alternativa terapeutica non correlata strutturalmente, e se il beneficio è superiore all'eventuale rischio;
- storia di precedente grave DHR per altri farmaci (il modo migliore per proteggere il paziente è quello di trovare il farmaco responsabile della reazione).

Diagnosi

Quando NON valutare?

- Casi senza causalità tra assunzione e comparsa di allergia
 - sintomatologia non compatibile,
 - cronologia non compatibile,
 - tolleranza alla successiva assunzione,
 - reazione senza aver preso il farmaco).
- Diagnosi alternativa (ad esempio, eruzione da herpes virus, orticaria cronica).
- Reazione troppo grave durante i test di provocazione; reazione non controllabile, reazioni che mettono in pericolo la vita.



Iter diagnostico

Tempistica: non prima di 4 - 6 settimane dalla risoluzione completa dei sintomi

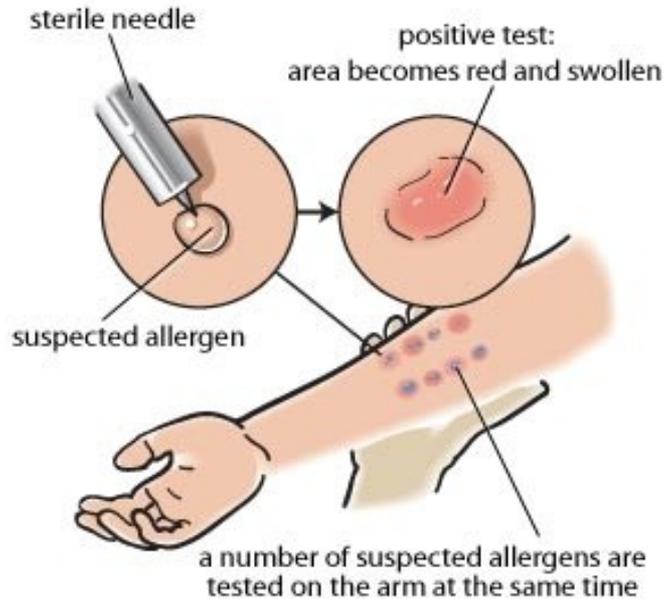
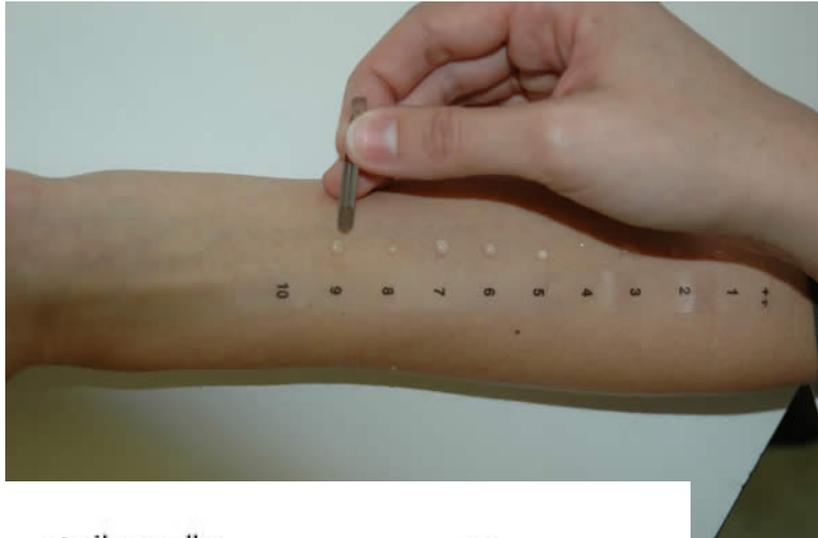
Iter diagnostico delle malattie allergiche

ANAMNESI



- ✎ I livello: prove cutanee
- ✎ II livello: esami in vitro
- ✎ III livello: test di provocazione specifica

Prove cutanee: prick test



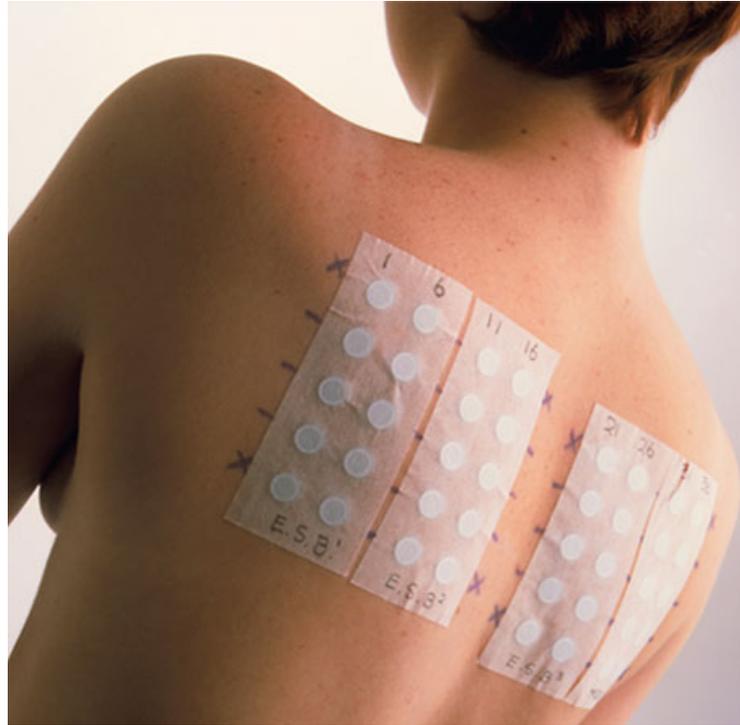
- A reattura immediata: reazioni immediate

Prove cutanee: test intradermico



- A lettura immediata: reazioni immediate
- A lettura ritardata: reazioni ritardate

Prove cutanee: patch test



- A lettura ritardata: per reazioni ritardate

Prove cutanee per farmaci

- ✎ Specificità e sensibilità diverse per molecole diverse
- ✎ Necessità di standardizzazione
- ✎ Possibile effetto irritante
- ✎ Necessaria corretta interpretazione

...Ponfo di prova?



Test in vitro

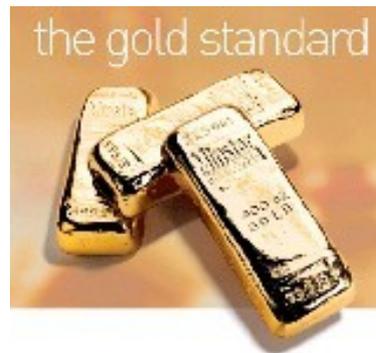
- **IgE farmaco specifiche:** spesso non disponibili o per la maggior parte manca una metodica validata; specificità > 90%, sensibilità bassa
- **Triptasi:** in caso di anafilassi, il dosaggio ematico può confermare un coinvolgimento di basofili e mastociti a prescindere dalla causa della degranolazione.
- Test di attivazione dei basofili: promettente

Test in vitro

- Reazioni allergiche a farmaci di tipo II e III: il test di Coombs, il test dell'emolisi in vitro, il dosaggio dei fattori del complemento e degli *immuno-complessi circolanti* sono raccomandati.
 - IgM e IgG farmaco-specifiche nel caso di citopenia indotta dal farmaco, DHR di tipo III ai vaccini o reazioni allergiche ai destrani (sensibilità però sconosciuta).
- Markers genetici:
 - test di screening dell' HLA B*5701 riduce il rischio di reazioni ad abacavir ed è obbligatorio prima di iniziare il trattamento (PPV 55% e NPV 100% se il patch test è negativo).
 - DHR alla carbamazepina nei Cinesi Han è associata all'HLA B*1502.
- Test sui linfociti T: promettenti

Test di tolleranza/provocazione

- Con farmaco sospetto
- Con farmaco alternativo
- In aperto
- In singolo cieco
- **In doppio cieco controllato con placebo**



Test di provocazione specifica (DPT)



- “Gold standard” per l’identificazione del farmaco che scatena una reazione di ipersensibilità.
- Permette di confermare o escludere una DHR o dimostrare la tolleranza a farmaco ritenuto meno probabilmente responsabile.
- Richiesto per i FANS, gli anestetici locali, gli antibiotici non β -lattamici e i β -lattamici quando i test cutanei sono negativi.
- Quando l’anamnesi è sufficientemente chiara, il DPT può essere effettuato direttamente con un farmaco alternativo.
- Quando possibile, la via orale è preferibile.

Test di provocazione specifica (DPT)

**Controindicati nelle reazioni di ipersensibilità non controllabili
e/o a rischio di vita:**

- Reazioni cutanee gravi (es. SJS, TEN, DRESS, vasculiti, AGEP).
- Reazioni sistemiche (es DRESS), coinvolgimento di organi interni, reazioni ematologiche.
- Nei casi di anafilassi, possono essere effettuati dopo una attenta valutazione del rischio/beneficio.

Test di provocazione specifica (DPT)

Non sono indicati quando:

- È improbabile che il farmaco implicato sia necessario ed esistono vari farmaci alternativi strutturalmente diversi.
- In corso di gravi patologie o di gravidanza (a meno che il farmaco sia necessario per la patologia in corso o richiesto durante la gravidanza o il parto).

Dovrebbero essere effettuati garantendo le maggiori condizioni di sicurezza:

- staff adeguatamente formato: consapevole del tipo di test, pronto a identificare i segni precoci di reazione e pronto a gestire reazioni a rischio di vita; avendo a disposizione attrezzatura per rianimazione

Test di provocazione specifica (DPT)

- Un DPT negativo non prova la tolleranza al farmaco nel futuro, ma il valore predittivo negativo (NPV) sembra alto (per esempio 94-98% β -lattamici; >96% FANS).
- La desensibilizzazione attraverso il test, come causa di un DPT falsamente negativo, è menzionata ma nessun riferimento è attualmente disponibile in letteratura.
- • La risensibilizzazione dopo un DPT negativo (per esempio la conversione di un test cutaneo in positivo) è descritta (tra lo 0.9% e il 27.9%).
- Effettuare un nuovo test (2 o 4 settimane più tardi) nei pazienti con reazioni immediate gravi, in caso di test negativi alla prima valutazione, è facoltativo (*opzione su cui manca il consenso*).

Gestione

Provvedimenti generali

- L'anafilassi deve essere trattata in maniera immediata e appropriata e tutti i farmaci sospettati come causa della DHR devono essere sospesi.
- Nelle reazioni non anafilattiche occorre sospendere tutti i farmaci sospettati di avere causato la DHR se il rischio di proseguire la somministrazione del farmaco è superiore al suo beneficio. Sospendere sempre il farmaco se sono presenti sintomi di reazione grave/potenzialmente fatale.
- Segnalare la DHR al comitato di sicurezza sui farmaci.

Gestione

Provvedimenti di prevenzione individuale

- Dare al paziente un elenco indicativo, da aggiornare regolarmente, dei farmaci da evitare e di quelli da assumere come alternative.
- La ricerca di farmaci alternativi potrebbe richiedere l'effettuazione di un DPT in ambiente ospedaliero qualora le molecole alternative appartenessero alla stessa categoria del farmaco della DHR.
- L'anamnesi farmacologica del paziente (allo scopo di indagare per un' allergia a farmaci) è fondamentale per il medico, prima di ogni prescrizione, per finalità cliniche e medico-legali.

Desensibilizzazione

- Induzione di uno stato temporaneo di insensibilità clinica / tolleranza nei confronti di una molecola farmacologica responsabile di una DHR.
- considerata quando il farmaco incriminato è essenziale per una patologia e non esistono alternative valide, ad esempio:
 - sulfamidici nei pazienti con HIV.
 - chinolonici in alcuni pazienti affetti da fibrosi cistica.
 - beta-lattamici, ai farmaci anti-tubercolari nelle infezioni gravi.
 - allergia alla vaccinazione antitetanica.
 - deferoxamina nell'emocromatosi.
 - agenti chemioterapici (taxani e sali di platino) nei tumori ad essi chemiosensibili.
 - anticorpi monoclonali utilizzabili in neoplasie ematologiche e non ematologiche.
 - aspirina ed ai FANS nei pazienti che necessitano di questi farmaci per il trattamento di una malattia cardiaca o reumatica

Segni di pericolo

Cerca velocemente

Segni, parametri

Diagnosi

Inizio improvviso di sintomi multi sistemici*
*(*respiratori, cutanei, mucosali)*

Caduta della pressione sanguigna

Shock anafilattico

Dispnea inspiratoria
Disfonia
Scialorrea

Edema laringeo

Dolore a livello della cute
Lesioni a bersaglio atipiche
Erosioni della mucosa
(≥2 membrane mucose)

Vescicole cutanee, bolle
Segno di Nikolsky
Emocromo (*leucopenia, trombocitopenia*)
Funzione renale (*↑ azotemia, creatininemia*)

SJS / TEN

Febbre > 38,5°C
Estensione cutanea > 50%
Edema centrofacciale

Linfoadenopatia (*≥2 sedi*)
Emocromo (*eosinofilia, linfociti atipici*)
Funzionalità epatica (*↑ transaminasi*)
Proteinuria

HSS / DRESS / DIHS

Papule purpuriche infiltrate
Necrosi

Emocromo (*escludere trombocitopenia*)
Funzione renale (*proteinuria, ↑ azotemia, creatininemia*)
Ipocomplementemia

Vasculiti

Grazie dell'attenzione

da tutto lo staff medico

