

# SAMF em doente com hipersensibilidade a contraste iodado (iodixanol)

*Multiple drug allergy syndrome in a patient with hypersensitivity to an iodinated contrast medium (iodixanol)*

Data de receção / Received in: 11/05/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 20/06/2009

Rev Port Imunoalergologia 2009; 17 (4): 369-377

Andreia Ferrão, Elza Tomaz, Regina Viseu, Filipe Inácio

Serviço de Imunoalergologia / *ImmunoAllergy Unit* – Centro Hospitalar Setúbal, Hospital São Bernardo, EPE.

## RESUMO

A síndrome de alergia múltipla a fármacos (SAMF) é uma entidade clínica caracterizada pela propensão do indivíduo a reagir a dois ou mais fármacos quimicamente não relacionados. A maioria dos SAMF estão associados exclusivamente a reacções entre diferentes antibióticos e/ou anti-inflamatórios não esteróides. Os autores descrevem um caso de SAMF numa doente com hipersensibilidade ao iodixanol (meio de contraste radiológico), cotrimoxazol e antibióticos betalactâmicos, confirmada por testes cutâneos (TC) e teste de transformação linfocitária (TTL). Nesta doente um mecanismo de hipersensibilidade retardada poderá estar envolvido.

**Palavras-chave:** Contrastes iodados, síndrome de alergia múltipla a fármacos, teste de transformação linfocitária.

## ABSTRACT

*Multiple drug allergy syndrome (MDAS) is a clinical entity characterised by a propensity to react against two or more chemically unrelated drugs. Most MDAS are exclusively associated with antibiotics and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The authors describe a case of MDAS in a woman with hypersensitivity to iodixanol, cotrimoxazole and beta-lactams, documented by skin tests (ST) and lymphocyte transformation test (LTT). In this patient, a delayed hypersensitivity mechanism may be involved.*

**Key-words:** Iodinated contrast media, multiple drug allergy syndrome, lymphocyte transformation test.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de alergia múltipla (SAMF) é uma entidade clínica bastante rara. Encontra-se descrita na literatura com uma prevalência de 1 a 5% numa população de doentes com hipersensibilidade medicamentosa<sup>1</sup>. A prevalência de hipersensibilidade medicamentosa representa 1/3 do total das reacções adversas a medicamentos, que afectam cerca de 7,8% da população adulta em geral<sup>2</sup>.

A SAMF caracteriza-se pela propensão do indivíduo a reagir a antibióticos estruturalmente diferentes ou a antibióticos e outros fármacos de grupos distintos<sup>1,3</sup>.

A maioria dos casos de SAMF inclui apenas casos de reacções de hipersensibilidade a antibióticos de classes distintas<sup>4</sup>. No caso que apresentamos, a hipersensibilidade a dois grupos de antibióticos associa-se à hipersensibilidade a um contraste iodado, o iodixanol. O mecanismo fisiopatológico envolvido no SAMF permanece um tema controverso e difícil de estabelecer por ser, provavelmente, multifactorial<sup>1,4,5</sup>.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 45 anos, doméstica, viúva, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial e hipercolesterolemia, medicada desde há 5 anos com furosemida, atorvastatina e lisinopril. Negava história familiar ou pessoal de asma ou atopia.

A doente foi enviada à nossa consulta de alergia medicamentosa pela sua médica assistente devido a quadro de angioedema facial exuberante (lábios e pálpebras), mãos e genitais, com início doze horas após a realização de angiografia coronária com contraste iodado (iodixanol). Foi observada na nossa consulta quatro dias após o início da reacção, mantendo queixas de prurido facial e discreto edema palpebral e labial. A médica assistente descreveu o quadro clínico como exuberante, justificando a administração de prednisolona oral (40 mg/dia, 3 dias) e anti-histamínicos (cetirizina 10mg/dia, 8 dias). Colocava a questão de

## INTRODUCTION

Multiple drug allergy syndrome (MDAS) is a fairly rare clinical condition. The literature cites a prevalence of 1-5% in a population of patients with drug hypersensitivity<sup>1</sup>. Drug hypersensitivity represents a third of all adverse drug reactions, which affect 7.8% of the general adult population<sup>2</sup>.

This condition is characterised by a propensity to react against structurally different antibiotics or against antibiotics and other types of drugs<sup>1,3</sup>. The majority of MDAS cases only include cases of hypersensitivity reactions to different classes of antibiotics<sup>4</sup>.

We present a case of hypersensitivity to two groups of antibiotics associated to hypersensitivity to an iodinated contrast medium, iodixanol. The pathophysiological mechanism involved in MDAS is still the subject of debate and its possible multifactorial nature makes it difficult to establish<sup>1,4,5</sup>.

## CASE REPORT

A 45-year-old widow, housewife with a medical history of arterial hypertension and hypercholesterolaemia was treated with furosemide, atorvastatin and lisinopril for five years; she had no family or personal history of asthma or atopy.

The patient's general practitioner referred her to our Drug Allergy Clinic because she exhibited exuberant angioedema of the face (lips and eyelids), hands and genitalia, which had started twelve hours after undergoing a coronary angiography with an iodinated contrast medium (iodixanol). The patient was examined by us, 4 days after onset of the reaction and still complained of facial pruritus and some oedema of the eyelids and lips. Her general practitioner described the reaction as exuberant, justifying the administration of oral prednisolone (40 mg/day, 3 days) and antihistamines (cetirizine

qual a atitude a seguir relativamente à eventual realização de futuros exames com contraste nesta doente.

Na anamnese foi também apurada a ocorrência de exantema máculo-papular pruriginoso dois dias após o início de terapêutica com amoxicilina/ácido clavulânico, para tratamento dentário (cerca de 2 anos antes), e exantema de iguais características no terceiro dia de cotrimoxazol (por quadro de infecção urinária, 10 anos antes). Em ambas as ocasiões a doente negava queixas de febre, hiperestésias cutâneas, odinofagia, conjuntivite, rouquidão, disfonía, adenomegalias, ou outra sintomatologia geral.

A doente negava história de hipersensibilidade a outros fármacos ou alimentos.

Negava outras queixas de órgãos ou sistemas e não apresentava outras alterações ao exame objectivo.

Efectuou hemograma, VS, função renal e hepática, determinação do complemento (C3, C4, CI inibidor, CI inibidor funcional e CIq), que não revelaram alterações.

Quatro semanas após a exposição ao iodixanol efectuámos a seguinte metodologia diagnóstica:

### Investigação das reacções de hipersensibilidade não imediatas aos antibacterianos

À semelhança do que é recomendado para investigação das reacções não imediatas aos beta-lactâmicos<sup>1</sup> efectuamos os seguintes testes cutâneos, de acordo com as concentrações indicadas pelo *European Network for Drug Allergy (ENDA)*<sup>(6,7)</sup>. Como se tratava de uma doente com cardiopatia isquémica, optamos por iniciar os testes intradérmicos com concentrações de 1/100 das doses recomendadas.

- I. Testes cutâneos por picada ao alergénio *major* da penicilina, *penicilloyl-polysine* (PPL,  $5 \times 10^{-5}$ , Alergopharma<sup>®</sup>) e à mistura de determinantes *minor* da penicilina (MDM,  $2 \times 10^{-5}$ , Alergopharma<sup>®</sup>). Estes testes foram efectuados em 2006. Nessa altura, o nosso departamento dispunha de kits de diagnóstico da Alergopharma<sup>®</sup>, encomendados no final de 2004.

10mg/day, 8 days), and he wanted to know what to do should she ever need any exam using an iodinated contrast medium.

Clinical history revealed an episode of pruriginous maculopapular exanthema two days after starting dental treatment with amoxicillin/clavulanic acid approximately 2 years earlier and a similar exanthema on day three of taking cotrimoxazol for a urinary infection, 10 years previously. The patient did not have fever, cutaneous hyperesthesia, odynophagia, conjunctivitis, dysphonia, adenomegaly or any other general symptoms on either occasion.

The patient denied hypersensitivity to any other drugs or foods.

She did not have any complaints of other organ or systems and the physical examination did not reveal any other abnormalities.

Differential blood count, ESR, kidney and liver function tests and complement assay (C3, C4, CI inhibitor, functional CI inhibitor and CIq), were normal.

Four weeks after exposure to iodixanol, the diagnostic methodology described below was used:

### Investigation of non-immediate hypersensitivity reactions to antibacterial drugs

As is recommended for investigation of non-immediate reactions to beta-lactams<sup>1</sup>, we performed the following skin tests (ST), according to the concentrations recommended by the *European Network for Drug Allergy (ENDA)*<sup>(6,7)</sup>. Since the patient had an ischemic cardiopathy, we initiated the intradermal (ID) tests with concentrations of 1/100 of the recommended doses.

- I<sup>st</sup>) Skin prick tests to the major allergen in penicillin, penicilloyl-polylysine, (PPL,  $5 \times 10^{-5}$ , Alergopharma<sup>®</sup>) and to the mix of minor determinants in penicillin (MDM,  $2 \times 10^{-5}$ , Alergopharma<sup>®</sup>). These tests were carried out in 2006. At that time our

Em ambas as situações efectuamos primeiro uma diluição de 1:10 e depois a solução pura. Os testes cutâneos por picada foram seguidos da realização de testes intradérmicos (ID) ao PPL e MDM;

2. Testes cutâneos por picada e ID à amoxicilina (AX) e à ampicilina (AM) nas diluições de 1/100, 1/10 e 1/1 da solução de amoxicilina na concentração de 20mg/ml e da solução de ampicilina na concentração de 20mg/ml<sup>6,7</sup>;
3. Testes cutâneos por picada e ID ao cotrimoxazol (CTZ.), de acordo com as concentrações referidas como não irritativas<sup>8</sup>. Testámos ainda a diluição de 1/10 da solução de cotrimoxazol (80 mg/mL), dada a baixa sensibilidade que temos obtido, na nossa consulta, na concentração anterior.

Realizamos ainda testes epicutâneos para cada um dos antibacterianos (1/1).

### Investigação da reacção de hipersensibilidade ao iodixanol

Utilizámos o protocolo do ENDA Task Force on Contrast Media Hypersensitivity (ENDA CMH)<sup>9</sup>, efectuando testes cutâneos por picada e ID nas diluições de 1/100, 1/10 e 1/1 dos seguintes meios de contraste:

*Contrastes iónicos:* Testámos o amidotrizoato (Gastrografina<sup>®</sup>, amidotrizoato de Na/amidotrizoato de meglumina: 660mg/ml+100 mg/ml);

*Contrastes não iónicos:* Como representante da classe dos dímeros, testámos o iodixanol (Visipaque<sup>®</sup>, 652mg/ml) e como representante da classe dos monómeros testámos o ioversol (Optyray<sup>®</sup>, 741 mg/ml) e a iopromida (Ultravist<sup>®</sup>; 769 mg/ml).

Realizámos ainda testes epicutâneos para cada um dos meios de contraste (1/1).

De acordo com o protocolo (ENDA CMH)<sup>9</sup>, realizou-se teste em picada ao látex Bial<sup>®</sup> na concentração de 36,35UBE/mL.

unit used Alergopharma<sup>®</sup> diagnosis kits, ordered at the end of 2004. In both situations, we first used a 1:10 dilution and then the pure solution. The skin prick tests were followed by ID tests to PPL and MDM;

2<sup>nd</sup>) Skin prick tests and ID tests to amoxicillin (AX) and ampicillin (AM) in dilutions of 1/100, 1/10 and 1/1 of amoxicillin solution in a 20mg/ml concentration and ampicillin solution in a 20mg/ml concentration<sup>6,7</sup>;

3<sup>rd</sup>) Skin prick tests and ID tests to cotrimoxazol (CTZ.), according to the concentrations stated as being non-irritant<sup>8</sup>. We also tested a 1/10 dilution of cotrimoxazol solution (80 mg/mL), given the low sensitivity we had previously obtained to the former concentration.

We also performed patch tests for each of the antibacterial agents (1/1).

### Investigation of hypersensitivity reaction to iodixanol

We used the ENDA Task Force on Contrast Media Hypersensitivity (ENDA CMH)<sup>9</sup>, protocol for skin prick and ID tests using the dilutions of 1/100, 1/10 and 1/1 of the following contrast media:

*Ionic contrast media:* We tested amidotrizoate (Gastrografina<sup>®</sup>, sodium amidotrizoate/ meglumine amidotrizoate, 660mg/ml+100 mg/ml);

*Non-ionic contrast media:* As an example of a dimer, we tested iodixanol (Visipaque<sup>®</sup>, 652mg/ml) and as an example of a monomer, we tested ioversol (Optyray<sup>®</sup>, 741 mg/ml) and iopromide (Ultravist<sup>®</sup>, 769 mg/ml).

We also performed patch tests to each contrast media (1/1).

According to the (ENDA CMH) protocol<sup>9</sup> we performed Bial<sup>®</sup> skin prick test to latex in a 36.35UBE/mL concentration.

**Resultado dos testes cutâneos**

Considerou-se como teste cutâneo positivo se reactividade cutânea maior que a histamina ou maior que 5mm<sup>4,6</sup>. O Quadro I apresenta os resultados dos testes cutâneos efectuados.

Foram positivos os testes ID à amoxicilina 2 e 20mg/ml às 48 horas – pápula com 9mm de diâmetro e os testes ID ao cotrimoxazol aos 20 minutos e às 48 horas (pápulas de 7 e 5 mm de diâmetro em diferentes concentrações. Foi igualmente positivo o teste ID I/I com iodixanol aos 20 minutos e às 48 horas – pápulas de 7 e 5mm de diâmetro. Todos os restantes testes cutâneos (TC) foram negativos, incluindo o teste ao látex.

Para estudo *in vitro* foram realizados testes de transformação linfoblástica (TTL)<sup>10,11</sup>. À semelhança do que é feito por outros grupos, e para aumentar a sensibilidade do teste, utilizámos o método de 24 poços, para o controlo e para cada uma das concentrações de cada fármaco estudado (amoxici-

**Skin test results**

We considered a ST positive if the cutaneous reaction was greater than that with histamine or larger than 5mm<sup>4,6</sup>. Table I shows the results of the ST performed.

The ID tests to 2 and 20mg/ml amoxicillin were positive at 48 hours (9mm diameter wheal) and the ID tests to cotrimoxazol were positive at 20 minutes and at 48 hours (7mm and 5mm diameter wheals at different concentrations). The I/I ID test to iodixanol was also positive at 20 minutes and at 48 hours (7mm and 5mm diameter wheals). All the other STs, including the test to latex, were negative.

We performed lymphocyte transformation tests (LTT) as *in vitro* study<sup>10,11</sup>. As with other groups, in order to increase the test's sensitivity, we used the 24 wells method for the control and for each concentration of each drug studied (amoxicillin, cotrimoxazol, iodixanol, iopromide, ioversol and amidotrizoate)<sup>10,11</sup>. We calculated a stimula-

**Quadro I.** Resultados dos testes cutâneos efectuados  
**Table I.** Skin test results

[ ]	PPL			MDM			AX			AP			CTZ			IOD			IOV			IOP			AMID					
<b>Prick</b>																														
(I/I0)	Neg			Neg			NR			NR			NR			NR			NR			NR			NR					
(I/I1)	Neg			Neg			Neg			Neg			Neg			Neg			Neg			Neg			Neg					
<b>Intradérmico / Intradermal</b>																														
Leituras / Readings	I	2	3	I	2	3	I	2	3	I	2	3	I	2	3	I	2	3	I	2	3	I	2	3	I	2	3			
(1x10 <sup>-2</sup> )	Neg			Neg			Neg			Neg			Neg			Neg			Neg			Neg			Neg					
(1x10 <sup>-1</sup> )	Neg			Neg			Neg	9mm	5mm	Neg			5mm			Neg	Neg			Neg			Neg			Neg				
(I/I1)	Neg			Neg			Neg	9mm	7mm	Neg			7mm	5mm	Neg	7mm	5mm	5mm	Neg			Neg			Neg			Neg		
<b>Epicutâneos / Epicutaneous</b>																														
(I/I1)	Neg			Neg			Neg			Neg			Neg			Neg			Neg			Neg			Neg			Neg		

Legenda: [ ] – diferentes concentrações; Leituras 1 – 20 minutos; 2 – 48 horas; 3 – 96 horas; PPL – alergénio major da penicilina, penicilloyl-polysine; MDM – determinantes minor da penicilina; AX – amoxicilina; AP – ampicilina; CTZ – cotrimoxazol; IOD – Iodixanol; IOV – Ioversol; IOP – Iopromida; AMID – amidotrizoate; (1x10<sup>-2</sup>) – teste intradérmico na diluição de 10<sup>-2</sup> da solução considerada como não irritativa; (1x10<sup>-1</sup>) – teste intradérmico na diluição de 10<sup>-1</sup> da solução considerada como não irritativa; (I/I1) – teste intradérmico da solução considerada como não irritativa; Neg – negativo; NR – não realizado

Legend: [ ] – different concentrations; Readings 1 – 20 minutes; 2 – 48 hours; 3 – 96 hours; PPL – major allergen of penicillin, penicilloyl polylysine; MDM – minor determinants of penicillin; AX – amoxicillin; AP – ampicillin; CTZ – cotrimoxazol; IOD – Iodixanol; IOV – Ioversol; IOP – Iopromide; AMID – amidotrizoate; (1x10<sup>-2</sup>) – intradermal test in 10<sup>-2</sup> dilution in a solution considered non-irritant; (1x10<sup>-1</sup>) – intradermal test in 10<sup>-1</sup> dilution in a solution considered non-irritant; (I/I1) – intradermal test of a solution considered non-irritant; Neg – negative; NR – not performed

**Quadro 2.** IS obtidos no TTL com as diferentes concentrações de cada um dos fármacos

**Table 2.** SI obtained in LTT with different concentrations of each drug

[ ]	AX	AP	[ ]	CTZ	IOD	IOV	IOP	AMID
(20µg/ml)	0,6	0,6	(200µg/ml)	1,1	1,5	0,0	0,0	1,2
(2µg/ml)	1,1	0,8	(20µg/ml)	2,6	17,6	0,4	0,4	0,7
(0.2µg/ml)	3,0	0,9	(2µg/ml)	1,9	2,9	0,4	0,4	1,8
(0.02µg/ml)	1,9	0,8	(0.2µg/ml)	1,2	0,5	0,8	0,8	1,6

Legenda: [ ] – diferentes concentrações utilizadas no TTL para cada um dos fármacos estudados; **AX** – amoxicilina; **AP** – ampicilina; **CTZ** – cotrimoxazol; **IOD** – iodixanol; **IOV** – ioversol; **IOP** – iopromida; **AMID** – amidotrizoato

Legend: [ ] – different concentrations used in the LTT to each drug studied; **AX** – amoxicillin; **AP** – ampicillin; **CTZ** – cotrimoxazol; **IOD** – iodixanol; **IOV** – ioversol; **IOP** – iopromide; **AMID** – amidotrizoate

lina, cotrimoxazol, iodixanol, iopromida, ioversol e amidotrizoato)<sup>10,11</sup>. Calculámos um índice de estimulação (IS) baseado na análise dos valores *outlier*<sup>10,11</sup>. Obtivemos IS para amoxicilina, cotrimoxazol, iodixanol de 3, 2,6 e 17,6, respectivamente.

O Quadro 2 ilustra os diferentes IS obtidos no TTL com diferentes concentrações dos fármacos estudados.

Neste caso foi diagnosticado SAMF com hipersensibilidade ao iodixanol.

Aconselhou-se o uso da iopramida ou do ioversol, sob corticoterapia e anti-H1, caso houvesse necessidade de usar novo meio de contraste iodado.

### Discussão

Nas três situações, a clínica da doente é bastante sugestiva de uma reacção de hipersensibilidade não imediata com manifestações cutâneas. Os testes intradérmicos positivos às 48 horas para a amoxicilina, para o cotrimoxazol (1/10) e para o iodixanol sugerem igualmente este diagnóstico. Não obtivemos qualquer positividade nos testes epicutâneos, à semelhança do que se encontra descrito em outras séries<sup>12</sup>. Os testes epicutâneos são particularmente úteis no diagnóstico das reacções não imediatas com quadros cutâneos exuberantes, nomeadamente exantemas descamativos<sup>12</sup>. Admitimos que as positividades encontradas nas soluções de 1/1 do cotrimoxazol e de 1/1 do iodixanol aos 20 minutos poderão traduzir apenas fe-

tion index (SI) based on analysis of outlier values<sup>10,11</sup> and obtained an SI of 3 for amoxicillin, 2.6 for cotrimoxazol and 17.6 for iodixanol.

Table 2 shows the different SI obtained in the LTT with different concentrations of the drugs studied.

In the present case, MDAS with hypersensitivity to iodixanol was diagnosed. Iopramide or ioversol under corticosteroid and anti-H1 therapy was recommended should there ever be a need to use an iodinated contrast medium at a later date.

### Discussion

In these three situations, the patient’s clinical course strongly suggests a non-immediate hypersensitivity reaction with cutaneous manifestations. The positive ID tests at 48 hours to amoxicillin, to cotrimoxazol (1/10) and to iodixanol were also indicative of this diagnosis. We did not obtain positive patch tests, similar to the situation described in other series<sup>12</sup>. Patch tests are particularly useful in diagnosing non-immediate reactions with exuberant skin symptoms, namely desquamative exanthema<sup>12</sup>. We admit that the positive tests seen at 20 minutes to the 1/1 cotrimoxazol and iodixanol solutions could merely be irritant phenomena and not an immediate hypersensitivity underlying MDAS.

nómenos irritativos e não uma hipersensibilidade imediata subjacente à SAMF.

A síndrome de alergia a múltiplos fármacos foi pela primeira vez descrita em 1989 por Sullivan *et al.*<sup>4,5</sup>, descrevendo a existência de alergia medicamentosa a dois ou mais fármacos quimicamente não relacionados. As manifestações clínicas são variáveis: exantema maculopapular, urticária e/ou angioedema, anafilaxia e, menos frequentemente, asma, rinite, síndrome de Stevens-Johnson, doença do soro-like ou citopenias autoimunes.

O sexo feminino, a hipersensibilidade a beta-lactâmicos e a polimedicação, que se verificavam no caso apresentado, têm sido apontados como factores de risco para o desenvolvimento de sensibilizações a múltiplos fármacos<sup>5</sup>. A não existência de atopia é comum nos casos de SAMF.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na SAMF não estão definidos e são difíceis de estabelecer, provavelmente por serem múltiplos. À excepção da alergia aos antibióticos betalactâmicos, a maioria dos autores tem sugerido que os mecanismos envolvidos seriam de hipersensibilidade inespecífica. Factores libertadores de histamina presentes no soro, associações ao HLA, alterações no metabolismo dos fármacos, nomeadamente da capacidade de acetilação e oxidação, têm sido apontados como possíveis factores na génese da SAMF<sup>13</sup>. Outros autores propõem, no entanto, uma maior intervenção de mecanismos imunológicos<sup>9</sup>.

Num estudo multicêntrico europeu envolvendo 220 doentes com hipersensibilidade a contrastes iodados, um mecanismo imunológico foi sugerido, com base na positividade do teste de transformação linfocitária e de testes epicutâneos realizados com os fármacos implicados<sup>9</sup>. A intervenção das células T na fisiopatologia da SAMF foi documentada por exame histológico das pápulas resultantes de testes ID à penicilina e à betametasona, em que foram identificadas, respectivamente, células TCD8+ com perfil Th2 e células TCD4+ com perfil Th0 num doente com SAMF<sup>14</sup>. No caso que apresentamos, a positividade

Multiple drug allergy syndrome was first described, in 1989, by Sullivan *et al.*<sup>5</sup> who reported the occurrence of allergic reactions to two or more chemically unrelated drugs. The clinical manifestations are varied: maculopapular exanthema, urticaria and/or angioedema, anaphylaxis and, less often, asthma, rhinitis, Stevens-Johnson syndrome, serum-like disease or auto-immune cytopenias.

Female gender, hypersensitivity to beta-lactams and poly medication, all seen in our case, have been described as risk factors for developing sensitisation to multiple drugs<sup>5</sup>. The absence of atopy is common in MDAS cases. The pathophysiological mechanisms involved in MDAS remain to be defined and are difficult to establish, probably because they are multiple. With the exception of the allergy to beta-lactams, the majority of authors have suggested that the mechanisms involved are non-specific hypersensitivity. Serum factors releasing histamine, associations to HLA, alterations in drug metabolisms, namely of the acetylation and oxidation capacity, have been described as possible factors in the genesis of MDAS<sup>13</sup>. Other authors, however, have suggested that immunological mechanisms play a greater role<sup>9</sup>.

A multicentre European study involving 220 patients with hypersensitivity to iodinated contrast media suggested an immunological mechanism, based on positive LTT and patch tests performed with the implicated drugs<sup>9</sup>. The role of T cells in the pathophysiology of MDAS was documented by histological examination of the wheals resulting from the ID tests to penicillin and betamethasone, where TCD8+/Th2 profile cells and TCD4+/Th0 profile cells, respectively, were identified in a MDAS patient<sup>14</sup>. In our case, positive ID tests at 48 hours and positive LTT suggest this type of mechanism.

Some studies also document that 50% of patients with delayed hypersensitivity to iodinated contrast media also have a prior history of allergy to penicillin<sup>15</sup>. This factor seems to be related to an inability to develop a tolerogenic immune response to xenobiotics<sup>13</sup>. Some authors consider that this syndrome should be classed as a clinical

dos testes ID às 48 horas e a positividade dos TTL sugerem este tipo de mecanismo.

Também alguns estudos documentam que 50% dos doentes com hipersensibilidade tardia aos meios de contraste iodados apresenta história prévia de alergia à penicilina<sup>15</sup>. Este facto parece estar relacionado com uma incapacidade em desenvolver uma resposta imune tolerogénica aos xenobióticos<sup>13</sup>. Alguns autores consideram que esta síndrome deve ser considerada uma entidade clínica e encarada como uma doença específica, com provável mecanismo etiopatogénico comum não determinado, e não como um conjunto de reacções adversas a diferentes classes de fármacos que simplesmente coincidem num mesmo doente<sup>13</sup>. Deve realçar-se o facto dos doentes com SAMF apresentarem um risco de reacção a um novo fármaco muito superior ao da população em geral<sup>13,15,16</sup>.

Sempre que possível, nestes casos deve ser investigada terapêutica antibiótica alternativa segura num centro de Imunoalergologia especializado<sup>4</sup>. Nesta doente, tal não foi realizado, uma vez que a mesma referia tolerar a eritromicina e a claritromicina.

A utilidade dos TC, ID no diagnóstico da hipersensibilidade a contrastes iodados e na procura de uma alternativa segura foi demonstrada no estudo multicêntrico referido<sup>9</sup>, pelo que a negatividade dos TC, ID e do TTL à iopramida, ao ioversol e ao amidotrizoato na nossa doente, permitiram recomendar, se necessário, alternativas ao iodixanol.

## CONCLUSÃO

Este caso é particularmente interessante, não só por se verificar hipersensibilidade a dois antibióticos de grupos diferentes e a um meio de contraste iodado, o iodixanol, mas também porque a positividade dos testes *in vivo* e *in vitro* aponta para um mecanismo imunológico de hipersensibilidade tardia, provavelmente mediada por células T.

entity and seen as a specific disease, with a probable non-determined common aetiopathological mechanism and not as a set of adverse reactions to different classes of drugs that simply coexist in the same patient<sup>13</sup>. The fact that patients with MDAS have a much higher risk of reaction to a new drug than the general population should be stressed<sup>13,15,16</sup>.

Safe alternative antibiotherapy should be investigated in these cases at a specialised Immunoallergology centre whenever possible<sup>4</sup>. This was not the case in our patient since she already tolerated erythromycin and clarithromycin.

The abovementioned multicentre study demonstrated the usefulness of ST and ID tests in diagnosing hypersensitivity to iodinated contrast media and in the search for a safe alternative,<sup>9</sup> meaning that the negative ST, ID and LTT tests to iopramide, ioversol and amidotrizoate in our patient allowed us to recommend alternatives to iodixanol if necessary.

## CONCLUSION

This case is particularly interesting due to both the hypersensitivity seen to two antibiotics of different classes and an iodinated contrast medium, iodixanol, and since the positive *in vivo* and *in vitro* tests point to a probable T cell-mediated delayed hypersensitivity immunological mechanism.

### Contacto / Contact:

Andreia Ferreira Ferrão Couto e Vasconcelos Pinela  
Hospital S. Bernardo, Centro Hospitalar Setúbal – EPE  
Serviço de Imunoalergologia  
Rua Camilo Castelo Branco  
2910-446 Setúbal  
andreaifvasconcelos@gmail.com



## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Gulfem EC, Pichler WJ, Adkinson JNF. Drug Allergy. In: Adkinson JNF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Lemanske JRF, Simons FE, Lemamfke RF (editors). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7th ed. United States of America: Mosby; 2009:1205-26.
2. Asero R. Multiple drug allergy syndrome: A distinct clinical entity. *Current Allergy Rep* 2001;1:18-22.
3. Gomes E, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-16.
4. Faria E, Carrapatoso I, Loureiro C, Bom AT, Chieira C. Caracterização dos doentes com síndrome de alergia múltipla a fármacos. *Rev Port Imunoalergologia* 2003; 11:388-99.
5. Sullivan TJ, Ong RC, Gilliam LK. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:270.
6. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60.
7. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodrigues J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
8. Empedrad R, Darter A, Earl H, Gruchalla R. Nonirritating intradermal skin test concentration for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:629-30.
9. Brockow K, Faria E, Kanny G, Pichler WJ, Tomaz E, Demoly P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – A European multicenter study. *Allergy* 2009; 54:234-41.
10. Maria V. Mecanismos imunológicos em hepatopatias medicamentosas. Tese de Doutoramento em Medicina (Imunologia). Faculdade de Medicina de Lisboa, 1997; 49-63.
11. Ferrão A, Viseu R, Correia S, Peres MJ, Reis R, Patrício L, et al. Otimização do teste de transformação linfocitária no diagnóstico de alergia a fármacos. *Rev Port Imunoalergologia* 2006; 14 (Suppl 3):28.
12. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopes N, Fernandez TD, Cornejo-Garcia JA, Mayorga C, et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008;38:822-8.
13. Gex-Collet C, Helbing A, Pichler WJ. Multiple drug hypersensitivity – proof of multiple drug hypersensitivity by patch and lymphocyte transformation tests. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15:293-6.
14. Scala E, Giani M, Pastore S, Pallotta S, Guerra EC, Pirrotta I L, et al. Distinct delayed T-cell response to betamethasone and penicillin-G in the same patient. *Allergy* 2003;58:439-44.
15. Kanny G, Pichler W, Morisset M, Frank P, Marie B, Kohler C, et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: evaluation by skin and lymphocyte activation tests. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:179-85.
16. Park KE, Sanderson JP, Naisbitt DJ. Drug as haptens, antigens, and immunogens. In: Pichler WJ (Ed.). *Drug hypersensitivity. Clinical immunology and allergy in medicine*. 1<sup>st</sup> ed. Basel: Karger; 2007: 55-65.