

Síndrome de hipersensibilidade múltipla a fármacos

Multiple drug hypersensitivity syndrome

Data de receção / Received in: 08/12/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 02/02/2010

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (2): 107-116

Ana Teresa Silva¹, Emília Faria²

¹ Consulta de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Membro do Grupo de Interesse de "Alergia a Fármacos" (GIAF) da SPAIC / *Immunoallergy Unit, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Member of the Drug Allergy Interest Group (GIAF) of the Portuguese Society of Allergy and Clinical Immunology (SPAIC)*

² Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra. Membro do Grupo de Interesse de "Alergia a Fármacos" (GIAF) da SPAIC / *Immunoallergy Department, Hospitais da Universidade de Coimbra. Member of the Drug Allergy Interest Group (GIAF) of the Portuguese Society of Allergy and Clinical Immunology (SPAIC)*

RESUMO

A síndrome de hipersensibilidade múltipla a fármacos (SHMF) define-se pela presença, no mesmo doente, de reacções de hipersensibilidade a pelos menos dois fármacos, química e estruturalmente diferentes. Os fármacos mais frequentemente implicados pertencem ao grupo dos antibióticos e dos anti-inflamatórios não esteróides (AINE). São considerados como doentes de risco: doentes com patologias graves, polimedicados, com história anterior de reacção de hipersensibilidade grave a um fármaco e indivíduos de sexo feminino. Discute-se actualmente a possível associação de SHMF com doenças autoimunes. São apresentados alguns métodos laboratoriais e estudos *in-vivo* que mostraram utilidade no diagnóstico de SHMF e algumas particularidades na realização de provas de provocação. Destaca-se por fim a importância da prevenção de infecções e a atitude perante futuras prescrições terapêuticas.

Palavras-chave: Alergia a fármacos, reacções cutâneas adversas a fármacos, síndrome de hipersensibilidade múltipla a fármacos, teste de transformação linfocitária.

ABSTRACT

Patients with multiple drug hypersensitivity syndrome (MDHS) develop hypersensitivity reactions to two or more distinct and chemically unrelated drugs. The more frequently implicated drugs are antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Risk factors for the development of this syndrome are patients with severe diseases, poly-medication, prior history of severe drug reaction and female gender. Possible association with autoimmune diseases is currently the subject of debate. We describe some laboratory methods and *in vivo* studies that have proven to be useful in the diagnosis of MDHS, and some particular aspects of the challenge tests. Finally, we draw attention to the importance of preventing infection and of judicious drug prescription in the follow-up of these patients.

Key-words: Adverse drug reactions, drug allergy, lymphocyte transformation test, multiple drug hypersensitivity syndrome.

INTRODUÇÃO

A síndrome de hipersensibilidade múltipla a fármacos (SHMF) define-se pela presença, no mesmo doente, de reacções de hipersensibilidade a dois ou mais fármacos, química e estruturalmente diferentes.

As primeiras descrições foram feitas por Sullivan em 1989¹ e hoje considera-se uma entidade nosológica independente. Desde logo se distingue dos fenómenos de reactividade cruzada, nos quais a presença de determinantes antigénicos comuns a alguns grupos de fármacos é responsável pela ocorrência de manifestações clínicas de hipersensibilidade.

Os fármacos mais frequentemente implicados, como acontece nas reacções de hipersensibilidade em geral, pertencem ao grupo dos antibióticos e dos anti-inflamatórios não esteróides (AINE). Embora não se consiga ainda determinar padrões de associação entre fármacos, na maioria das descrições estão implicados AINE em conjunto com antibióticos, com β -bloqueantes ou analgésicos², presumindo-se que a hipersensibilidade a AINE possa ser favorecedora do desenvolvimento concomitante de hipersensibilidade a outro fármaco.

INTRODUCTION

Multiple drug hypersensitivity syndrome (MDHS) is defined by the presence, in the same patient, of hypersensitivity reactions to two or more distinct and chemically unrelated drugs.

The first descriptions are those of Sullivan *et al.*¹, in 1989, and MDHS is today seen as a nosologically independent entity. It is distinct from cross-reactivity phenomena, in which particular antigens common to some classes of drugs give rise to clinical hypersensitivity manifestations.

As in hypersensitivity reactions in general, the most frequently implicated drugs in MDHS are antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). While patterns of associations between drugs remain to be elucidated, the majority of descriptions refer to NSAIDs in conjunction with antibiotics, beta-blockers or analgesics², and it is presumed that hypersensitivity to NSAIDs can lead to concomitant hypersensitivity to another drug.

It is estimated that 5-10% of all patients with a history of drug sensitivity could have MDHS^{3,4}.

Estima-se que, de todos os doentes com história de hipersensibilidade a fármacos, 5-10% possam incluir o diagnóstico de SHMF^{3,4}.

Pichler e colaboradores propuseram a subdivisão da SHMF em dois subgrupos⁵:

- a) SHMF em que os fenómenos de hipersensibilidade se desenvolvem para diferentes fármacos, administrados simultaneamente;
- b) SHMF em que a sensibilização é sequencial a diferentes fármacos ao longo do tempo.

Quanto à evolução temporal da SHMF, serão necessários estudos prospectivos de longa duração para determinar a associação de novas sensibilizações ou de reacções de hipersensibilidade.

FACTORES DE RISCO

Consideram-se como indivíduos de maior risco para desenvolvimento de SHMF doentes com doenças graves e polimedicados, como são exemplos o grupo de doentes com infecção VIH sob terapêutica antirretroviral e com tuberculostáticos, e doentes com o diagnóstico de fibrose quística sujeitos a sucessivos cursos de antibióticos⁵.

A presença de uma reacção de hipersensibilidade grave a um fármaco parece constituir um factor de risco para uma nova reacção a outro fármaco não relacionado, sendo os mais referidos os antiepilépticos e alguns antibióticos².

São ainda tidos como factores de risco: reacção de hipersensibilidade anterior a um antibiótico, a hipersensibilidade a AINE e a coexistência de doença autoimune, onde se inclui a urticária crónica auto-imune.

Tal como acontece na hipersensibilidade a fármacos em geral, também na SHMF o género feminino parece ser o mais atingido^{6,7}. A atopia não é apontada, na maioria dos estudos, como um factor de risco para o desenvolvimento da SHMF.

Pichler *et al.* suggested subdividing MDHS into two subgroups⁵:

- a) MDHS in which hypersensitivity develops to different drugs administered simultaneously,
- b) MDHS in which hypersensitivity occurs sequentially to different drugs over the course of time.

In terms of MDHS development over time, long-duration prospective studies are needed to determine the association of new sensitivities or hypersensitivity reactions.

RISK FACTORS

Individuals with severe diseases and poly-medicated are considered to be at greater risk of developing MDHS. Examples of this group are patients with HIV infection under medication with anti-retroviral and tuberculostatic drugs, and those diagnosed with cystic fibrosis undergoing successive courses of antibiotics⁵.

A severe hypersensitivity reaction to a drug appears to be a risk factor for a new reaction to another nonrelated drug, with anti-epileptic drugs and some antibiotics the most frequently cited². Further risk factors are: a prior hypersensitivity reaction to an antibiotic, hypersensitivity to NSAIDs and any coexisting autoimmune disease, which includes autoimmune chronic urticaria.

The female gender is more affected by MDHS, as in overall drug hypersensitivity^{6,7}. The majority of studies do not describe atopy as a risk factor for developing MDHS.

CLINICAL MANIFESTATIONS

Immediate-onset reactions (appearing within an hour of drug administration) are the most frequent. Histamine

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As reacções imediatas (surgem no período de uma hora que se segue à administração do fármaco) são as mais frequentes. Nestas reacções, a histamina desempenha um papel preponderante e as manifestações clínicas vulgarmente encontradas são a urticária aguda, com ou sem angioedema, e a anafilaxia.

Muitas outras reacções estão descritas na literatura, em doentes com SHMF: exantemas maculopapulares, eritema multiforme/síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantemática generalizada aguda, erupções cutâneas fixas, citopenias imunes e ainda casos de vasculite².

A SHMF em pediatria também está descrita na literatura, embora não seja possível estimar a sua incidência. A forma de apresentação mais frequente é igualmente a urticária. Em idades pediátricas, uma história pessoal ou familiar de doença alérgica parece constituir factor de risco para o desenvolvimento da SHMF^{8,9}.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Os mecanismos fisiopatológicos não são conhecidos, mas teoriza-se que nestes doentes há uma falência dos mecanismos de tolerância a pequenos compostos moleculares. As células T reguladoras, T-reg e Tr1 produtoras de IL-10/TGF- β , podem, por falência, estar implicadas no desenvolvimento de reacções imunológicas a diferentes fármacos. Pensa-se que a deficiente função destas células possa, para além de favorecer o desenvolvimento da SHMF, contribuir para fenómenos de autoimunidade^{4,7}.

Há estudos que documentam diferentes tipos de reacções imunológicas possíveis: reacções de hipersensibilidade do tipo imediato, nas quais se encontram factores libertadores de histamina circulantes^{10,11,12}, e reacções de hipersensibilidade não imediata, em que é possível demonstrar a proliferação de diferentes clones de linfócitos T (CD4+/CD8+) mostrando padrões heterogéneos de produção de citocinas^{13,14}.

plays a pivotal role here and the most commonly found clinical manifestations are acute urticaria, with or without angioedema, and anaphylaxis.

Many other reactions are described in the literature in patients with MDHS: maculopapular exanthema, erythema multiforme / Stevens-Johnson syndrome, acute generalised exanthematous pustulosis, skin eruptions, immune cytopaenias and vasculitis².

MDHS in paediatric age patients is also described in the literature, although it is not possible to estimate its incidence. The most common form of presentation is also urticaria. In paediatric patients, personal or family histories of allergic disease seem to be risk factors for developing MDHS^{8,9}.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS

The pathophysiological mechanisms are unknown but it is believed that these patients lack tolerance mechanisms to small molecular compounds. The regulatory T-cells, T-reg and Tr1, IL-10/TGF- β producers can, by failure, be implicated in the development of immunological reactions to different drugs. It is believed that the impaired function of these cells may favour the development of MDHS and contribute to autoimmune phenomena^{4,7}.

There are studies documenting different types of possible immunological reactions: immediate-onset hypersensitivity reactions, in which there are circulating histamine-releasing factors^{10,11,12}, and delayed-onset hypersensitivity reactions, in which the proliferation of different T lymphocyte clones (CD4+/CD8+) showing heterogeneous patterns of cytokine production can be seen^{13,14}.

In recent years it has been described that 30-50% of chronic urticaria patients have circulating histamine-releasing antibodies directed against the alpha subunit of the IgE receptor and the IgE molecule¹⁵. These his-

Nos últimos anos tem sido descrito que 30-50% dos doentes com urticária crónica têm em circulação auto-anticorpos libertadores de histamina, dirigidos quer contra a subunidade alfa do receptor da IgE, quer contra a molécula IgE¹⁵. A presença destes autoanticorpos libertadores de histamina pode ser demonstrada *in-vivo* pela injeção intradérmica de soro autólogo e, *in-vitro*, pelo doseamento da histamina libertada pelos basófilos estimulados¹⁶.

Muitos doentes com SHMF e mais de um terço dos doentes com história de hipersensibilidade a um único antibiótico apresentam teste do soro autólogo positivo¹⁰. Os fármacos em questão podem favorecer a actividade de factores libertadores de histamina circulantes, conduzindo a episódios de urticária, embora estes isoladamente não desencadeiem manifestações clínicas.

DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico de SHMF é necessário que se documente fenómenos de hipersensibilidade a pelos menos dois fármacos, não quimicamente relacionados, no mesmo indivíduo.

À semelhança do que acontece quando é necessário confirmar ou infirmar uma suspeita de hipersensibilidade a um fármaco isoladamente, há que ter em consideração a dualidade fármacos / reacções clínicas reportadas e, em função destas, seleccionar os testes *in-vivo* e/ou *in-vitro* que poderão vir a ser úteis para o diagnóstico.

Em 2005 foi publicado por Pichler e colaboradores uma revisão de uma série de sete doentes com o diagnóstico clínico de SHMF e reacções cutâneas não imediatas: exantemas maculopapulares, exantema bolhoso, síndrome de DRESS e dermatite de contacto⁵. Nestes indivíduos foram realizados testes de sensibilidade cutânea em oclusão para os diferentes fármacos suspeitos e, simultaneamente, foi efectuado um estudo *in-vitro* com testes de transformação linfocitária. Foi possível confirmar, em todos os doentes incluídos, a presença de sensibilização múltipla a fármacos, maioritariamente antibióticos. Por apresentarem reacções cutâneas graves não

tamine-release antibodies can be demonstrated *in vivo* by intradermal injection of autologous serum and, *in vitro*, by measuring the histamine released by stimulated basophils¹⁶.

Many patients with MDHS and over a third of patients with a history of hypersensitivity to a single antibiotic have a positive autologous serum skin test¹⁰. The drugs in question can favour the activity of circulating histamine-releasing factors, leading to outbreaks of urticaria, although these in isolation do not trigger clinical manifestations.

DIAGNOSIS

Documented hypersensitivity to at least two chemically unrelated drugs in the same individual is needed for a diagnosis of MDHS.

Similarly to what happens when suspected hypersensitivity to an isolated drug needs confirmation, the drugs and reported clinical reactions must be taken in tandem into consideration and *in vivo* and/or *in vitro* tests selected accordingly, in as much as they can be of use in diagnosis.

In 2005, Pichler *et al.*⁵ published a review of a series of seven patients with clinical diagnosis of MDHS and delayed skin reactions: maculopapular exanthemas, bullous exanthema, DRESS syndrome and contact dermatitis. These patients underwent patch testing to the different suspected drugs with an *in vitro* study with lymphocyte transformation tests simultaneously performed. Multiple drug sensitivity was confirmed in all patients, mainly to antibiotics. Because they presented severe skin reactions, challenge tests were not performed, but sensitivities were seen which reinforced the suspected diagnosis. Curiously, in some of these patients, patch tests and/or the lymphocyte transformation test were positive up to 10 years after the initial clinical reaction.

foram realizadas provas de provocação, mas documentaram-se sensibilizações que reforçaram a suspeita diagnóstica. Curiosamente, em alguns destes doentes, os testes cutâneos em oclusão e/ou o teste de transformação linfocitária foram positivos até 10 anos depois da reacção clínica inicial.

Em 2008 foi publicado, por Halevy e colaboradores, um estudo com 12 doentes que apresentaram reacções cutâneas adversas coincidentes com a toma de fármacos: vasculite, urticária, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, erupção cutânea fixa e erupção psoriasiforme². Os autores referem a utilidade do doseamento de IFN- γ libertado pelos linfócitos do sangue periférico após 24h de incubação com os fármacos suspeitos. As classes de fármacos com teste positivo foram AINE (8 doentes), antibióticos (8) e analgésicos (7), fármacos cardiovasculares (5) e outros fármacos (4). A comparação dos resultados obtidos neste teste com as provas de provocação realizadas aos doentes permitiu determinar os seguintes valores para a técnica: sensibilidade 80%, especificidade 62%, VPP 44% e VPN 89%. A utilização deste teste pode facilitar a identificação dos fármacos envolvidos nas reacções clínicas, contribuindo para o diagnóstico.

Estes testes em conjunto suportam a hipótese fisiopatológica do envolvimento de clones de células T no desenvolvimento da SHMF.

Para além dos testes *in-vitro* e testes cutâneos específicos disponíveis, o diagnóstico da SHMF poderá passar pela realização de provas de provocação oral, sempre que o quadro clínico inicial não o contraindique.

Contudo, a ansiedade gerada pela história de vários episódios de reacções de hipersensibilidade faz com que estes doentes apresentem maior possibilidade de desenvolver reacções de placebo positivas. Atendendo a este facto, há vantagem na utilização de provas em dupla ocultação ou provas em ocultação simples com duas tomas de placebo.

Os diferentes métodos auxiliares de diagnóstico na SHMF, publicados por diferentes autores, sob a forma de séries de casos, e respectivas apresentações clínicas, estão sumarizados no Quadro I.

Halevy *et al.*² published, in 2008, a study with 12 patients with adverse skin reactions which occurred with drug intake: vasculitis, urticaria, TEN, erythema multiforme, skin eruption and psoriasiform eruption. These authors describe the usefulness of measuring IFN- γ released by peripheral blood lymphocytes after 24h of incubation with the suspected drugs. The classes of drugs with a positive test were NSAIDs (8 patients), antibiotics (8 patients) and analgesics (7 patients), cardiovascular drugs (5 patients) and other drugs (4 patients). Comparing the results obtained in this test with the challenge test performed on the patients showed sensitivity 80%, specificity 62%, PPV 44% and NPV 89% for this technique. This test can help to identify the drugs involved in the clinical reactions, adding to the diagnosis.

Used together, these tests support the pathophysiological hypothesis of the involvement of T-cell clones in the development of MDHS.

In addition to the available specific *in vitro* and skin tests, MDHS can be diagnosed via oral challenge tests if the patient's clinical picture allows performing them.

However, as their history of hypersensitivity reactions causes anxiety, these patients are very likely to experience a positive reaction to a placebo. Accordingly, there is an advantage in performing double-blind or single-blind tests, with at least two placebos taken.

Table I summarises the different ancillary methods for diagnosing MDHS which different authors have published in case-series and their respective clinical presentations.

APPROACH TO MDHS PATIENTS

Once the diagnosis is established it is important to adopt measures which promote the prevention of infections and osteoarticular disorders. Patients should always be given a written treatment plan describing in detail any medication they may or may not take, suggested alternative drugs or tolerance induction plans with their respective schemes¹⁷.

QUADRO I. Métodos de diagnóstico na SHMF, listagem de séries de casos

Referência	N	Manifestações clínicas	Métodos de diagnóstico preferenciais						
			TSC Prick/ID	TSC patch	TAB	IFN- γ	TTL	PP	TSA
Halevy S e col ²	15	Vasculite Urticária Exantema TEN Eritema multiforme Erupção cutânea fixa Erupção psoriasiforme Síndrome de Sweet				X		X	
Pichler WJ e col ⁵	7	Dermatose bolhosa linear Exantema Exantema bolhoso DRESS Dermatite de contacto		X			X		
Asero R ⁶	36	Urticária/angioedema Anafilaxia Agudização de asma SSJ						X	
Colombo G e col ⁷	28	Urticária/angioedema	X						X
Asero R e col ¹⁰	18	Urticária			X				X
Faria E e col ¹⁸	13	Urticária/angioedema Anafilaxia Exantema	X					X	X

Legenda: TSC – testes de sensibilidade cutânea; TAB – teste de activação de basófilos; IFN- γ – interferon gama; TTL – teste de transformação linfocitária; PP – prova de provocação; TSA – teste de soro autógeno.

Table I. MDHS diagnostic methods, listed by case series

Reference	N	Clinical signs	Preferred diagnostic methods						
			ST Prick/ID	Patch ST	BAT	IFN- γ	LTT	CT	AST
Halevy S et al. ²	15	Vasculitis Urticaria Rash TEN Erythema multiforme Skin eruption Psoriasisiform rash Sweet syndrome				X		X	
Pichler WJ et al. ⁵	7	Linear bullous dermatosis Exanthema Bullous exanthema DRESS Contact dermatitis		X			X		
Asero R ⁶	36	Urticaria/angiooedema Anaphylaxis Asthma exacerbation SJS						X	
Colombo G et al. ⁷	28	Urticaria/angiooedema	X						X
Asero R et al. ¹⁰	18	Urticaria			X				X
Faria E et al. ¹⁸	13	Urticaria/angiooedema Anaphylaxis Enxanthema	X					X	X

Legend: ST – skin tests; BAT – basophil activation test; IFN- γ – interferon gamma; LTT – lymphocyte transformation test; CT – challenge test; AST – Autologous serum test.

ATITUDE PERANTE DOENTES COM SHMF

Uma vez estabelecido o diagnóstico, é importante a adopção de medidas que promovam a prevenção das infecções e de patologia osteoarticular. Os doentes devem dispor de um plano escrito, onde constem os condicionantes em relação à futura toma de fármacos, nomeadamente os fármacos a tomar, a evitar, fármacos alternativos ou planos de indução de tolerância com os respectivos esquemas¹⁷.

Considerando a especificidade desta síndrome, na qual os doentes apresentam a possibilidade de sensibilização a diferentes grupos de fármacos, é legítimo considerar a hipótese desses doentes virem a apresentar futuras reacções de hipersensibilidade a moléculas até então bem toleradas ou ainda não experimentadas.

Para avaliar esta hipótese, Asero publicou um trabalho onde procurou identificar os doentes com factores de risco para posteriores reacções⁶. Estudou uma população de 120 doentes, 20 com SHMF e 100 com alergia a um só antibiótico, ocorrida nos seis meses anteriores. Com o objectivo de encontrar alternativas terapêuticas dentro das diferentes classes de antibióticos, foram programadas provas de provocação oral (PPO). A prioridade na escolha dos antibióticos teve em consideração o espectro antimicrobiano (do antibiótico não tolerado) e os possíveis efeitos adversos do antibiótico em prova. A maioria das provas foi efectuada com macrólidos e quinolonas. As sulfonamidas foram testadas só em casos seleccionados, devido à elevada percentagem e gravidade de reacções alérgicas. A vancomicina e os aminoglicosidos não foram incluídos, pela possibilidade de libertação de histamina e pela necessidade de administração parentérica. Todas as PPO foram realizadas com duas tomas administradas com 2 horas de intervalo, permanecendo o doente em vigilância por mais 2 horas. Os 120 doentes foram sujeitos a 253 PPO. Quarenta e três provas foram positivas em 23 doentes (7/20 (35%) no grupo de SHMF e 16/100 (16%) no grupo de alergia a um antibiótico. As reacções positivas foram de urticária, resolvidas com terapêutica convencional⁶. Uma das legítimas preocupações foi a possibilidade de estes procedimentos de PPO poderem induzir sen-

As this syndrome is so specific, with patients likely to be hypersensitive to different classes of drugs, it is valid to consider that these patients may develop future hypersensitivity reactions to molecules until then well tolerated or untried.

To evaluate this hypothesis, Asero published a study which aimed to identify patients with risk factors for subsequent reactions⁶. He studied 120 patients, 20 with MDHS and 100 with allergy to just one antibiotic, which had occurred within the previous six months. Oral challenge tests (OCT) were scheduled, aiming to find alternative treatments within the different classes of antibiotics. The choice of antibiotics took into consideration the antimicrobial spectrum of the non-tolerated antibiotic and the possible adverse effects of the antibiotic being tested. The majority of the tests were to macrolides and quinolones. Sulfonamides were only tested in selected cases due to the high percentage and severity of allergic reactions. Vancomycin and the aminoglycosides were not included due to the possibility of histamine release and the need for parenteral administration. All the OCT were performed in two doses administered two hours apart, with the patient monitored for two further hours. The 120 patients underwent 253 OCT. Forty-three tests were positive in 23 patients: 7 (35%) in the MDHS group and 16 (16%) in the group with allergy to just one antibiotic. The positive reactions were urticaria, resolved with conventional treatment⁶. A legitimate concern was the possibility of the OCT inducing sensitivity to the drugs being tested. Five years after the study ended, only one patient reported an urticaria outbreak on the fifth day of treatment with an antibiotic of the quinolone group. This working group concluded that performing OCT with antibiotics is a safe method with high sensitivity and specificity, sparing patients further severe hypersensitivity reactions during future courses of antibiotics.

sibilização aos fármacos em prova. Após 5 anos do estudo terminado, apenas um doente reportou uma reacção de urticária ao 5.º dia de terapêutica com um antibiótico do grupo das quinolonas. Este grupo de trabalho concluiu que a realização programada de provas de tolerância com antibióticos é um método seguro e com elevada sensibilidade e especificidade, poupando aos doentes possíveis reacções de hipersensibilidade mais graves durante futuros cursos de antibioterapia.

PATOLOGIA ASSOCIADA A SHMF

Na abordagem da SHMF, para além da documentação de alergia pelos métodos de estudo *in-vitro* e *in-vivo* disponíveis, é importante questionar especificamente o doente sobre manifestações clínicas que levantem a suspeita de eventual doença autoimune associada.

O grupo de trabalho de Faria e colaboradores procurou caracterizar uma população de 13 doentes com SHMF: a todos foi realizado o teste de soro autólogo, determinação sérica de hormonas tiroideias, autoanticorpos antinucleares e complemento. Em 4 dos 13 doentes o teste de soro autólogo foi positivo, sendo que nestes 4 doentes se concluiu pela presença de dois casos de tiroidite autoimune, um de síndrome de Sjögren e um de lúpus eritematoso sistémico¹⁸. Esta associação de SHMF, teste de soro autólogo positivo e doença autoimune, no caso urticária crónica autoimune, foi também descrita em 4 de uma série de 28 casos por Colombo e colaboradores, em 2009⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SHMF é uma entidade clínica independente no capítulo da hipersensibilidade a fármacos. A confirmação diagnóstica passa pela realização de testes *in-vivo* e *in-vitro* e por provas de provocação, quando indicadas, tendo sempre em consideração a possibilidade de existirem reacções positivas aos placebos. É importante ter em conta a possibilidade de estes doentes virem a apresentar futuras

PATHOLOGY ASSOCIATED TO MDHS

In approaching MDHS, beyond documenting allergy via the available *in vitro* and *in vivo* methods, the patient must be carefully questioned as to clinical signs which raise suspicion of possible associated autoimmune disease.

The Faria *et al.* working group sought to characterise a population of 13 patients with MDHS. The patients underwent autologous serum skin testing and serum thyroid and anti-nuclear auto-antibodies and complement count. Four of the 13 patients had a positive autologous serum skin test with two cases of autoimmune thyroiditis, one case of Sjögren syndrome and one of systemic lupus erythematosus diagnosed.¹⁸ This association of MDHS, positive autologous serum skin test and autoimmune disease, in the case of chronic autoimmune urticaria, was also described in four of a series of 28 cases by Colombo *et al.*, in 2009⁷.

FINAL CONSIDERATIONS

MDHS is a clinically independent entity within drug hypersensitivity. Confirmation of diagnosis is made by performing *in vivo* and *in vitro* tests and oral challenge tests, when indicated, always taking into consideration the likelihood of positive reactions to placebos. It must be borne in mind that these patients could develop future adverse reactions to drugs introduced *de novo*, or even to those that had been previously well tolerated.

Scientific and clinical research in this area has brought fresh understanding of the pathophysiological mechanisms and there are now new promising *in vitro* methods for these patients' diagnostic evaluation and follow-up.

It is particularly important to be alert to co-morbidities in MDHS, namely the possible co-existence of autoimmune diseases and recurrent infectious diseases. Early diagnosis of the former is recommended as is the prevention of infection which would lead to frequent antibiotic prescription.

reações adversas a fármacos introduzidos *de novo* ou mesmo aos anteriormente bem tolerados.

A investigação científica e clínica nesta área tem trazido novos conhecimentos quanto aos mecanismos fisiopatológicos e têm surgido novos métodos de estudo *in vitro*, promissores na avaliação diagnóstica e no seguimento destes doentes.

Na SHMF é especialmente importante atender às comorbilidades, nomeadamente à possível coexistência de doenças autoimunes e doenças infecciosas recorrentes, sendo útil o diagnóstico precoce das primeiras e a prevenção de quadros infecciosos que levem ao uso frequente de antibióticos.

Dos trabalhos publicados nos últimos anos, constata-se uma atenção crescente que tem vindo a ser dada a esta entidade. Até à data, é apenas possível reunir pequenas séries de casos, mas espera-se que, de futuro, se obtenha um conhecimento mais completo desta patologia que, embora pouco frequente, representa um desafio para o imunoalergologista.

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflitos de interesse: nenhum

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Sullivan TJ, Ong RC, Guillian LK. Studies of the multiple drug allergy syndrome (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:270.
2. Halevy S, Grossman N. Multiple drug allergy in patients with cutaneous adverse drug reactions diagnosed by *in vitro* drug-Induced interferon-gamma release. *IMAJ* 2008;10:865-8.
3. Faria E. Síndrome de alergia múltipla a fármacos. *Rev Port Imunoalergologia* 2002;195-6.
4. Pichler WJ (Ed.). Drug hypersensitivity reactions: Classification and relationship to T-Cell activation. *Drug Hypersensitivity*. 1st ed. Bern: Karger; 2007:187-8.
5. Gex-Collet C, Helbling A, Pichler WJ. Multiple drug hypersensitivity-proof of multiple drug hypersensitivity by patch and lymphocyte transformation tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:293-6.
6. Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:185-8.
7. Colombo G, Yacoub MR, Burastero SE, Garattini E, Girlanda S, Saporiti N, et al. Multiple drug hypersensitivity: insight into the underlying mechanism and correlation with autoimmune diseases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:50-5.
8. Park J, Matsui D, Rieder MJ. Multiple antibiotic sensitivity syndrome in children. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7:38-41.
9. Kamada R, Twarog F, Leung DYM. Multiple antibiotic sensitivity in a pediatric population. *Allergy Proc* 1991; 12: 347-50.
10. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Caldironi G, Barocci F. Sera from patients with multiple drug allergy syndrome contain circulating histamine-releasing factors. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131:195-200.
11. Scala E, Giani M, Pirrotta L, Guerra EC, De Pità O, Puddu P. Multiple drug allergy syndrome: severe anaphylactic reaction due to topical rifamycin SV in a patient with hypersensitivity to ciprofloxacin. *Int J Dermatol* 2001; 40: 603-4.
12. Tedeschi A, Lorini M, Suli C, Cugno M. Detection of serum histamine-releasing factors in a patient with idiopathic anaphylaxis and multiple drug allergy syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17:122-5.
13. Scala E, Giani M, Pastore S. Distinct delayed T-cell response to beta-methasone and penicillin-G in the same patient. *Allergy* 2003;58:439-44.
14. Scala E, Giani M, Pirrotta L, Guerra EC, Girardelli CR, De Pità O, et al. Simultaneous allergy to ampicillin and local anaesthetics. *Allergy* 2001;56:454-5.
15. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:446-52.
16. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Salimbeni R, Zanoletti T, Miadonna A. Chronic urticaria: novel clinical and serologic aspects. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1105-10.
17. Macy E. Multiple antibiotic allergy syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:533-43.
18. Faria E, Carrapatoso I, Loureiro C, Todo-Bom A, Chieira C. Caracterização dos doentes com síndrome de alergia múltipla a fármacos. *Rev Port Imunoalergologia* 2003;11:388-99.

This entity has been receiving increasing attention in studies published over the last few years. So far, only small case series have been published but it is hoped that the future will bring a fuller understanding of this pathology, which, although infrequent, poses a challenge to the imunoalergologist.

Funding: None

Conflict of interest disclosure: none

Contacto / Contact:

Ana Teresa Silva
Consulta de Imunoalergologia
Hospital de Egas Moniz
Rua da Junqueira, 126
1349-019 LISBOA
e-mail: atsilva@chlo.min-saude.pt