

DERMATOLOGIA PER IL PEDIATRA

Accade in estate...

Reazioni a FANS

Dott.ssa Mori Francesca

Meyer Children's Hospital IRCCS

Florence, Italy



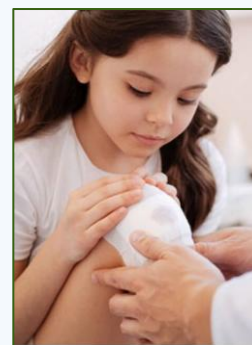
Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei (FANS)

- FANS sono una classe di farmaci utilizzati per l'effetto analgesico, antipiretico ed antinfiammatorio
- FANS sono tra i principali responsabili di reazioni da ipersensibilità a farmaci in età pediatrica
- Prevalenza di ipersensibilità a FANS 6% nella popolazione generale 0.3% in età pediatrica (self-reported 19.4-27.5%)



*FANS possono
essere
somministrati:*

Via topica



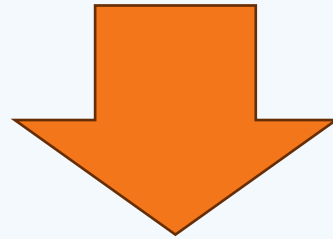
Via sistemica



FANS per uso topico:



Le linee guida pediatriche per la gestione del dolore non raccomandano l'uso topico di FANS per la mancanza di dati di efficacia e sicurezza nel bambino.



“Topical non-steroidal anti-inflammatory drug use for pediatric acute musculoskeletal pain: a scoping review”

2 trial randomizzati + 1 trial non randomizzato: totale 467 pazienti (6-18 anni)

- Ketoprofene gel
 - Meltisalicylato patch
 - Diclofenac epolamina (180 mg) patch
- } Dolore articolare o traumi minori dei tessuti molli



Durata del trattamento: 30 minuti-14 giorni

54 eventi avversi da *lievi* a *moderati* in 32 partecipanti:

14 eventi avversi in 9 bambini dovuti a Diclofenac epolamina

Gli eventi avversi più comuni erano prurito, nausea, cefalea, dermatite esfoliativa, secchezza cutanea, eritema.

Nessun evento avverso *grave* è stato riportato nei vari studi.

FANS



Fotosensibilità farmaco-indotta (8% DRUG ADVERSE SKIN EFFECTS)



CARATTERISTICA

• Fototossicità

• Fotoallergia

INCIDENZA

1° ESPOSIZIONE

LATENZA

ASPETTO
CLINICO

DISTRIBUZIONE

ESITI

SOSTANZE
COMUNI

TRIGGER

PATOGENESI

ALTA (CHIUNQUE SE ESPOSTO A DOSI
SUFFICIENTI)

ALLA 1° ESPOSIZIONE

MINUTI-POCHE ORE

SIMILE *Scottatura Solare*
GRAVE (eritema, edema, bolle, bruciore)

Rigorosamente confinata alle
aree esposte alla luce

+++ Iperpigmentazione post-
infiammatoria

Farmaci (tetracicline, FANS, diuretici)
psoraleni (piante)

QUALUNQUE FARMACO CHE
ARRIVA ALLA CUTE

 DANNO AL DNA ATTRAVERSO
SOSTANZE REATTIVE CON L'OSSIGENO

BASSA (SOLO IN INDIVIDUI
GENETICAMENTE PREDISPOSTI O
SENSIBILIZZATI)

RICHIEDE PRECEDENTE
SENSIBILIZZAZIONE

RITARDATA 24-72 ORE

Simile ECZEMA/DERMATITE
(papule, vescicole, forte prurito)

Estesa anche a zone non
esposte

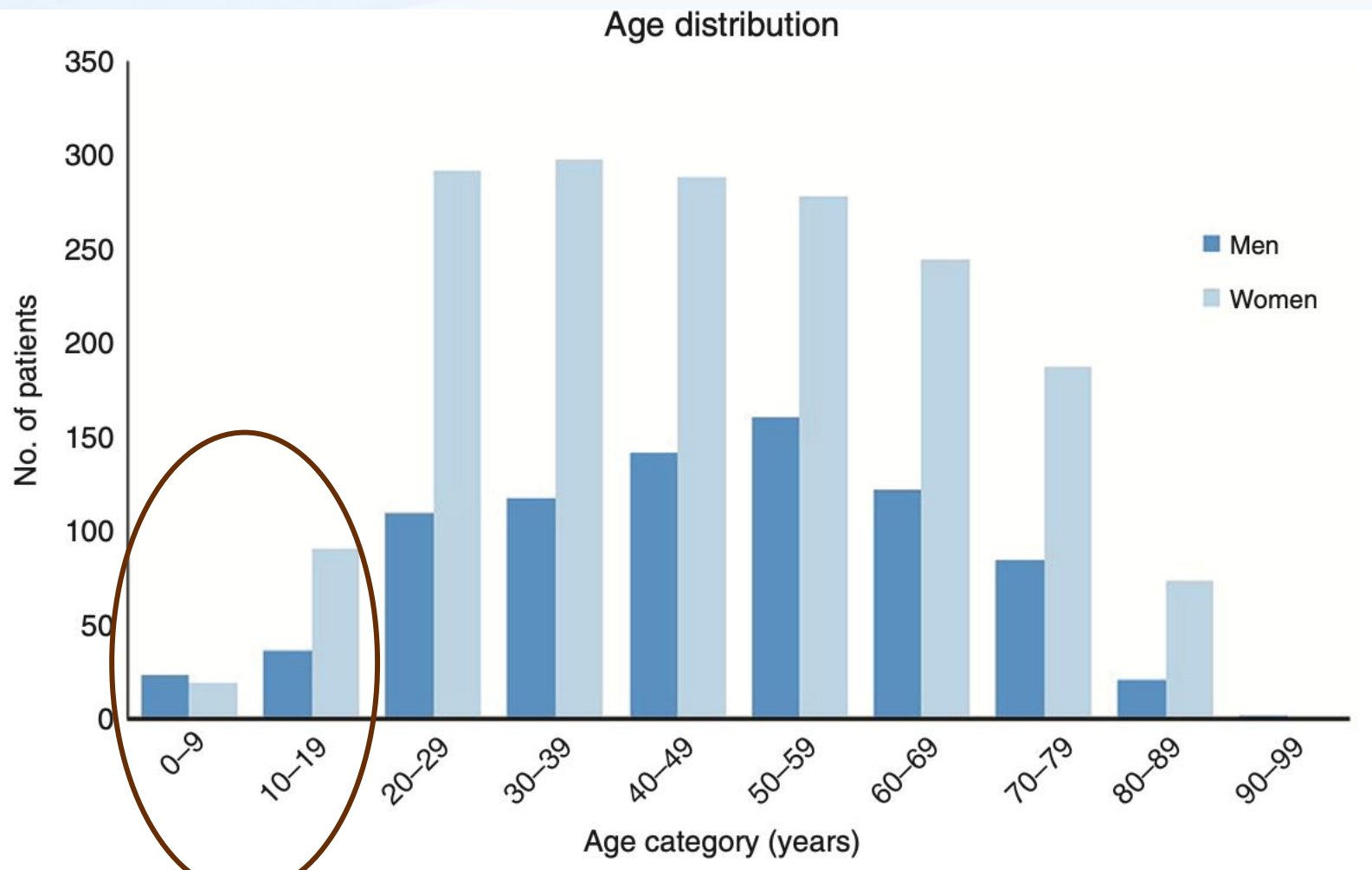
- Iperpigmentazione, possibile
lichenificazione

Filtri solari (ossibenzone), fragranze,
farmaci topici (KETOPROFENE)

RISPOSTA IMMUNE
SPECIFICA FARMACO+UV

IPERSENSIBILITA' DI TIPO IV

DERMATITE IATROGENA:



anti inflammatory drug induced photoallergy and children [Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#) [User Guide](#)

Sort by: Most recent

6 results Page 1 of 1

anti inflammatory drug induced phototoxicity and children [Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#) [User Guide](#)

Sort by: Most recent

9 results Page 1 of 1

FANS per uso topico

UNA ATTENTA ANAMNESI FARMACOLOGICA E' MANDATORIA

TRA TUTTI I FANS PER
APPLICAZIONE TOPICA
IMPLICATI NELLE DERMATITI
FOTOALLERGICHE IL
KETOPROFENE E' REPOSABILE
DELL'82% DEI CASI

IL TEMPO MEDIO DI INSORGENZA
SONO 8 GIORNI



**Ketoprofen
Application**

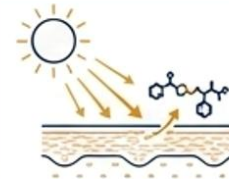
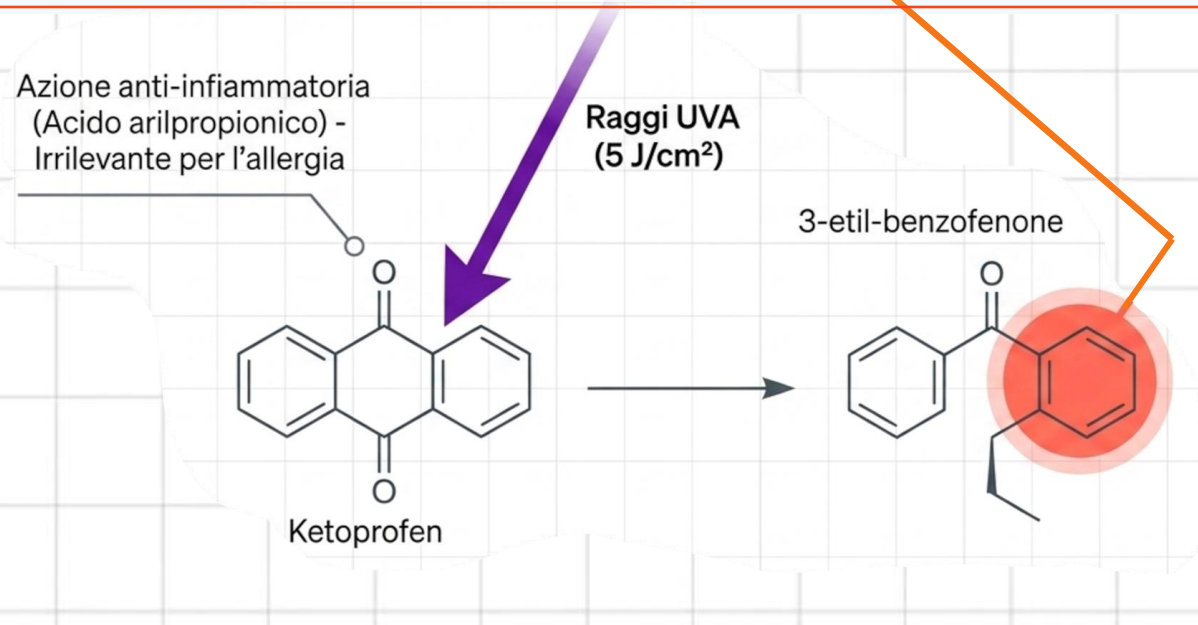


**UV Exposure
(e.g., Sandals)**



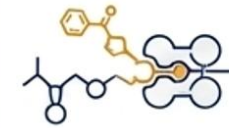
**Type IV Immune
Response**

Struttura che innesca la risposta infiammatoria dei linfociti T



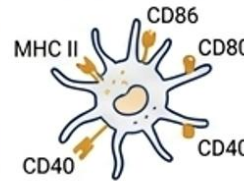
1. Esposizione

KP + Raggi UVA. Il ketoprofene topico applicato sull'epidermide assorbe i raggi UVA e si modifica strutturalmente.



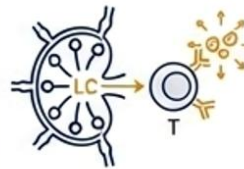
2. Formazione del Foto-Aptene

La molecola modificata si lega **in modo covalente** ai peptidi self situati nel solco delle molecole MHC.



3. Maturazione Cellulare

Attivazione Epidermica: Le Cellule di Langerhans (LC) cambiano morfologia ed esprimono molecole MHC di classe II, CD86, CD80 e CD40.



4. Migrazione e Risposta

Le LC migrano nei linfonodi drenanti, presentando il foto-antigene ai **Linfociti T** specifici, innescando la dermatite clinica.

DIAGNOSI E MANAGEMENT

Direttive per il Paziente

- Cessazione immediata degli agenti causali.
- Evitamento totale dell'esposizione solare durante e dopo l'uso.
- Divieto di utilizzo su aree esposte durante la primavera e l'estate.



Intervento Medico

- Applicazione topica di glucocorticosteroidi (risoluzione tipica in 2 settimane).
- Uso di corticosteroidi sistemici per presentazioni gravi.
- Ospedalizzazione necessaria per reazioni bollose diffuse.



Effetti a Lungo Termine

- Rischio elevato di iperpigmentazione post-infiammatoria residua.
- Rari casi documentati di leucomelanoderma intrattabile.
- Potenziale sensibilizzazione permanente.



PROGNOSI & CROSS-REATTIVITA'



Il rischio di ricorrenza è alto e circa 1/3 dei pazienti riportano una prolungata fotosensibilità con recidive* che vanno da 1 a 14 anni dopo l'interruzione del FANS

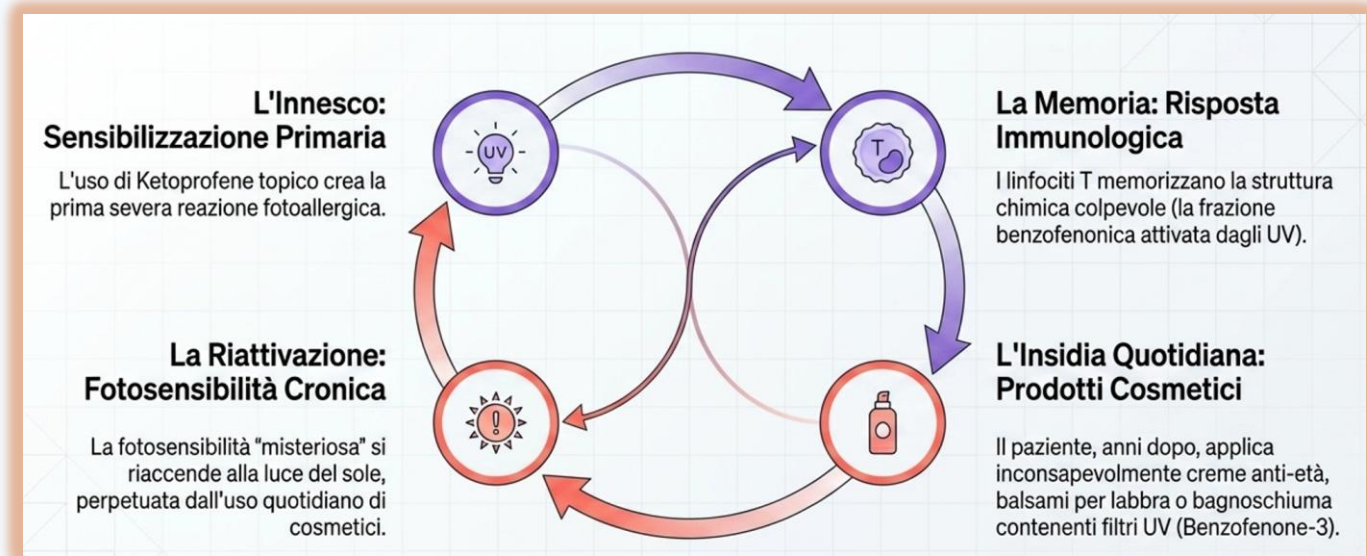
Ipotesi Patofisiologiche per la sensibilità prolungata:

RITENZIONE (max 17 giorni)

CONTAMINAZIONE

CONTATTO INDIRETTO

REAZIONI CROCIATE



* Fotodermatiti causate da ketoprofene per via orale in pazienti con storia di dermatite fotoallergica da contatto al ketoprofene

PSEUDOPORFIRIA INDOTTA DA NAPROSSENE

L'Incidenza

10-20%

Percentuale di bambini che sviluppano pseudoporfiria dopo 4-6 settimane di terapia con Naprossene (*Meta-analisi Krämer* su ~100 casi, di cui il 74% pediatrici).

Il Rischio Relativo

6x

Rischio sei volte superiore di sviluppare cicatrici facciali rispetto all'uso di altri FANS nella stessa popolazione (*Studio Wallace et al.*, 250 pazienti).

Fattore Farmacologico

Terapia con Naprossene (formazione di metaboliti fototossici 6-demetilati).



Fattore Ambientale

Esposizione ai raggi UV (anche dosi cumulative normali o pregresse insolazioni). **Non è richiesta un'anomala fotosensibilità di base.**



Fattore Genetico/Fenotipico

Predisposizione farmacogenetica. Alta incidenza in pazienti di **discendenza celtica** (Fototipo Fitzpatrick I-II).



Danno Fototossico Subclinico → Vescicolazione → Pseudoporfiria Indotta da Naprossene (NIP)

Aree Fotoesposte

LESIONI PRIMARIE:

Vescicole e macule eritematose crostose.

EVOLUZIONE:

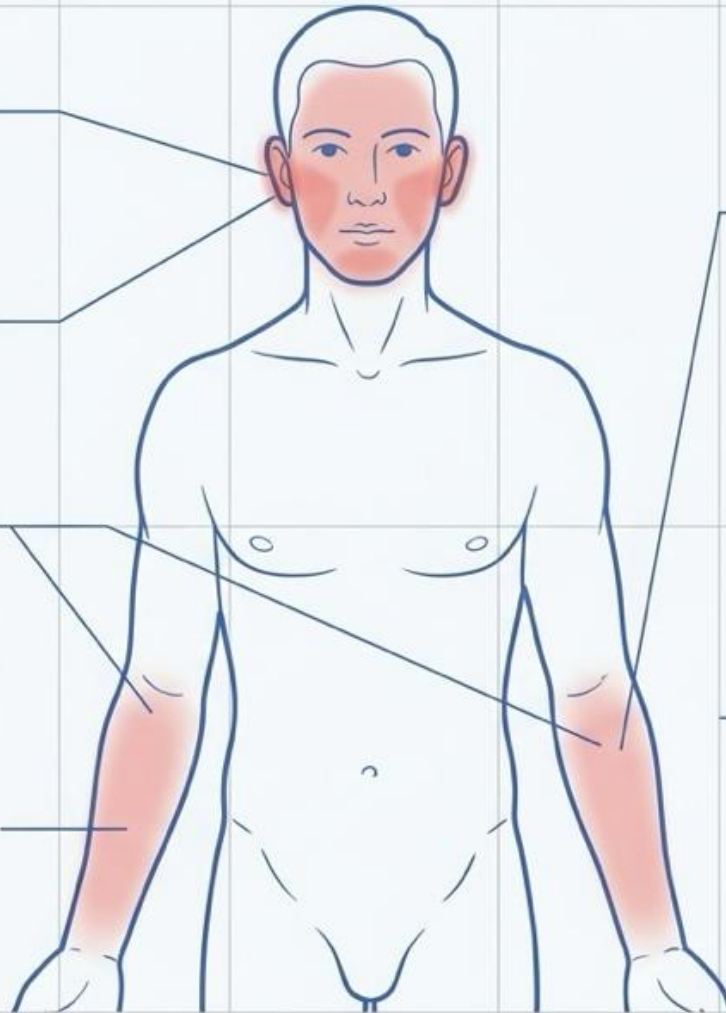
Fragilità cutanea marcata.

ESITO:

~40 cicatrici piane "a tarlatura" (wurmstichtartige Narben), in parte del colore della pelle, in parte pallidamente eritematose.

ASSENZE CLINICHE CHIAVE:

Nessun milio, nessuna ipertricosi.



FOTOESPOSIZIONE AVAMBRACCIO



FOTOESPOSIZIONE VISO/ORECCHIO



ALLARME: Naprossene implicato in danno cutaneo severo irreversibile

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Segno Clinico / Laboratorio	Porfiria Vera (PCT)	Pseudoporfiria
Formazione di bolle / Fragilità cutanea	✓ Presente	✓ Presente
Cicatrici in aree fotoesposte	✓ Presente	✓ Presente
Alterazione sintesi dell'Eme (Laboratorio)	⚠ Presente	✗ Assente
Milia e Ipertricosi	✓ Frequente	✗ Assente
Sclerosi e alterazioni pigmentarie	✓ Frequente	✗ Generalmente Assente

Reazioni Sistemiche da FANS per uso topico

I BAMBINI POSSONO SVILUPPARE REAZIONI AVVERSE GRAVI A FANS DA BANCO
NORMALMENTE UTILIZZATI PER GLI ADULTI

IgE mediate [Immediate]

T- cellulommediate [ritardate]

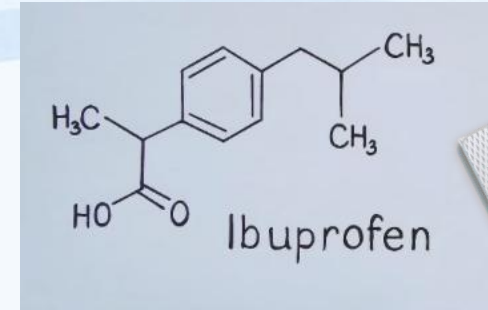
A Case Report of a 3-Year-Old Child With Anaphylactic Shock After a Diclofenac Suppository Confirmed by Serial Tryptase and a Basophil Activation Test

Autore	età (sesso)	Fans	reazione
Aghdam/2020	2yrs (F)	Diclofenac supposte	TEN
Byrom/2013	15 yrs (M)	Sulfacetamide gocce 10%	TEN
Dhavaleshwar/2019	18 yrs (F)	Moxifloxacina gocce 0.5%	SJS/TEN
Fine/2008	9 yrs (M)	Sulfacetamide gocce 10%	TEN
Maggini/2015	6 yrs (M)	Albuterolo inalatore	SJS
Ramachandra/2014	12 yrs (F)	Oxifloxacina gocce 0.3%	SJS
Sreedharan/2023	10 yrs (F)	Oxifloxacina gocce 0.3%	TEN

FANS per uso sistemico: Richiesta di valutazione allergologica

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Beta lattamici	58,6%	60%	52,8%	51,7%	48,8%	70,8%	60,8%
Macrolidi	7,8%	6,7%	4,5%	6,2%	5,1%	4,3%	5,5%
FANS	22,2%	17%	21,3%	25,9%	32,2%	17,1%	20%
Anestetici	5,4%	6,3%	7,9%	4,5%	3,4%	0,8%	6,6%
Mdc	0%	0,4%	0%	1%	0,6%	0,5%	0,8%
altro	6%	9,6%	13,5%	10,7%	9,9%	6,5%	6,3%

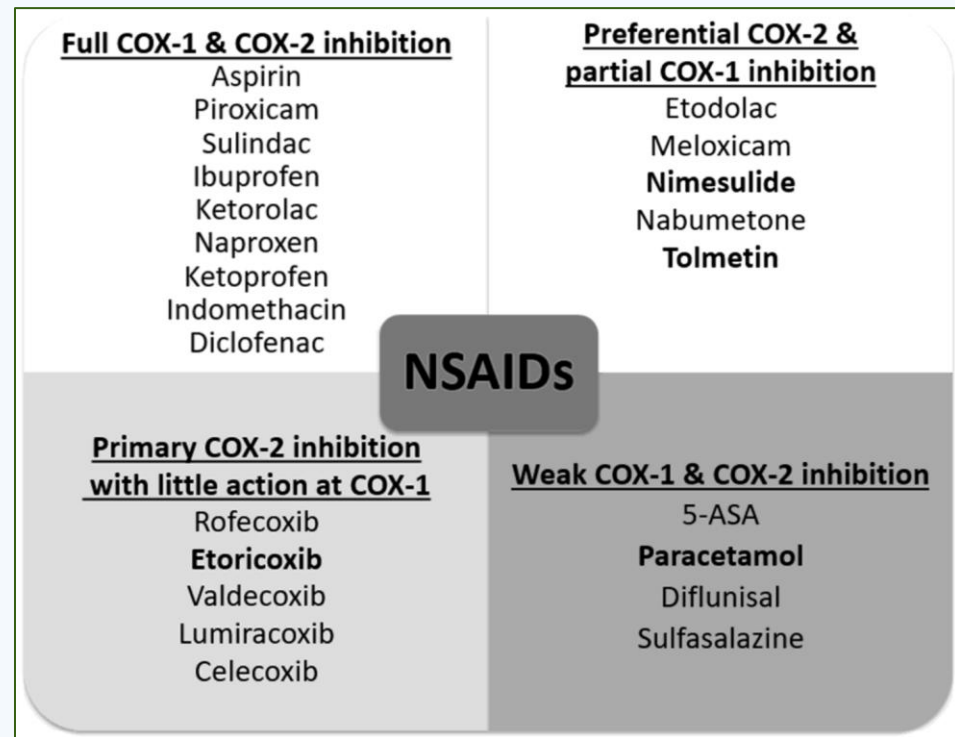
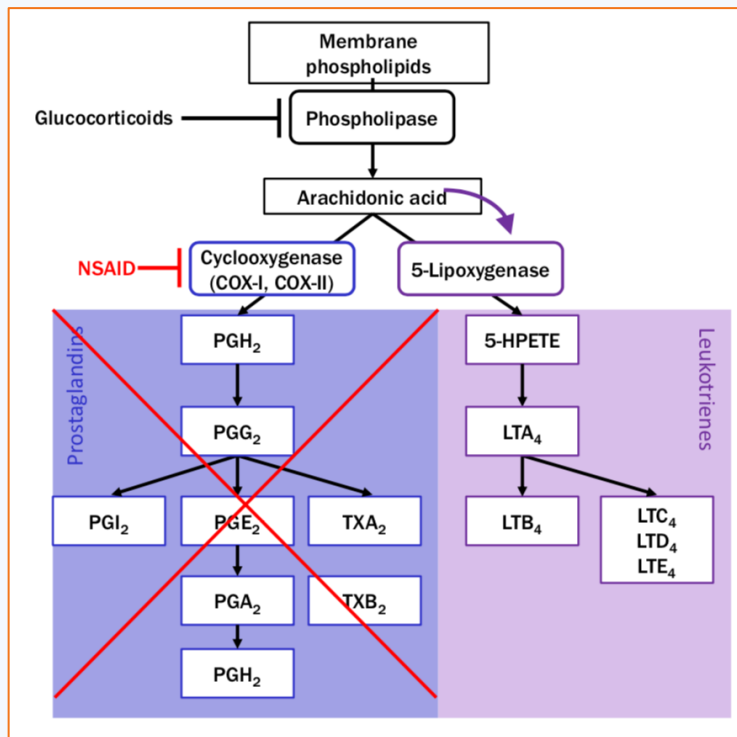
IBUPROFENE



- Ibuprofene responsabile nel 50-79% delle reazioni da ipersensibilità a FANS
- La percentuale di bambini che utilizzano Ibuprofene aumenta dal 6.5% al 36% quando suddivisi in gruppi di 5 anni, partendo da meno di 2 anni a 18 anni.
- 43% di bambini possono avere reazioni alla prima esposizione ad Ibuprofene
- La concentrazione di Ibuprofene nell'acqua di superficie è pari a 12.7 mcg/l
- L'ibuprofene è presente anche negli organismi acquatici e nel pesce che mangiamo
- C'è stata una impennata nel periodo del COVID-19
- Sebbene vengano utilizzate nuove tecnologie per eliminare questi residui organici il rilascio di ibuprofene nell'ambiente è un problema è ancora irrisolto in molti paesi

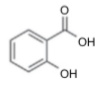
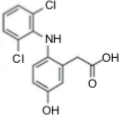
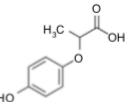
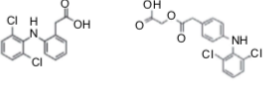
CLASSIFICAZIONE

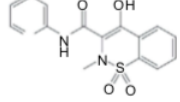
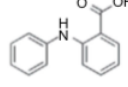
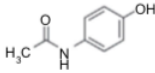
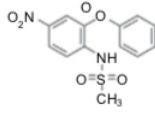
MECCANISMO D'AZIONE

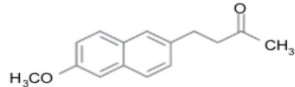
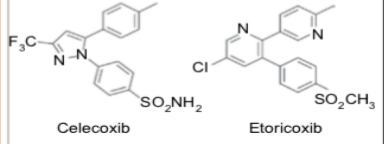
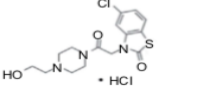


CLASSIFICAZIONE

STRUTTURA CHIMICA

Salicylic acids 	Acetyl salicylic acid (ASA), Salicylic acid, Difunisal, Salsalates
Carbo and heterocyclic acetic acids 	Indomethacin, Sulindac, Ketorolac, Etodolac, Tolmetin
Propionic acids 	Ibuprofen, Loxoprofen, Naproxen, Ketoprofen, Dexketoprofen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Indoprofen, Tiaprofenic acid, Oxaprozin
Phenylacetic acids 	Diclofenac, Aceclofenac

Enolic acids 	Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam
Fenamic acids 	Mefenamic acid, Flufenamic acid, Meclofenamate
Para-aminophenol derivative 	Acetaminophen
Pyridinic sulfonamide 	Nimesulide

Naphthyl alkanone 	Nabumetone
Pyrazolone derivatives 	Dipyrone, Propifenazone, Phenylbutazone, Oxyphenylbutazone, Azapropazone
Diaryl heterocyclic acids 	Celecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, Paracoxib, Lumiracoxib
Benzothiazoline 	Tiamide*

PATOGENESI



Hypersensitivity Reactions to NSAIDs

ALLERGY

Immediate Reactions

Urticaria, Angioedema, Anaphylaxis

MCs/Basophils

Antigenic Immune Response

IgE-mediated

Non-Antigenic Immune Response

COX-1 inhibition mediated

Non-Immediate reactions

Urticaria,
MPE, DILI,
SCARs, FDE,
SDRIFE

DRESS

AGEP

Urticaria,
MPE,
SCARs

T cells

Antigenic Immune Response

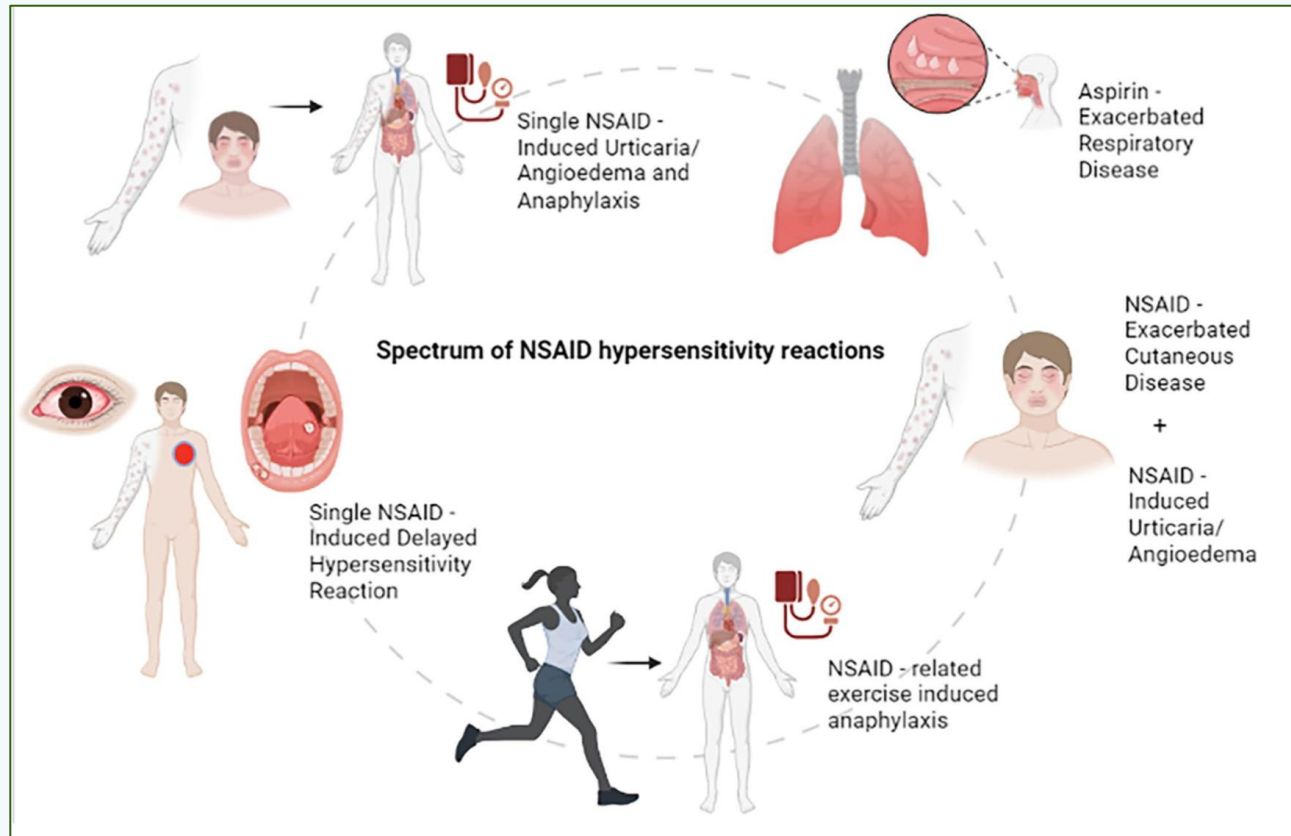
Tcell-mediated (single NSAID)

Non-Antigenic Immune Response

?

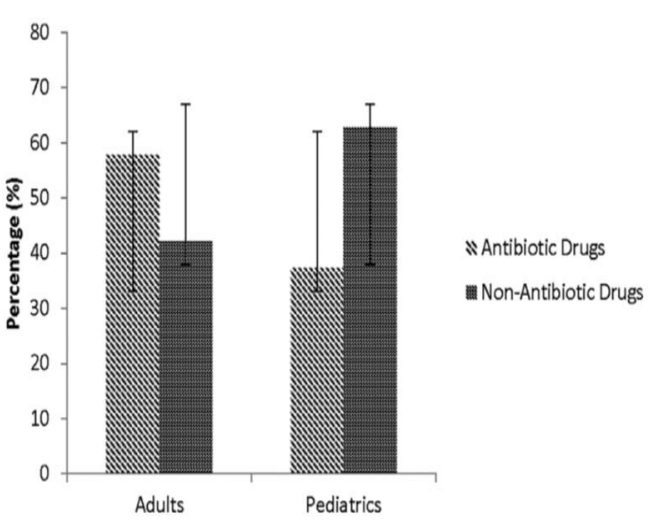
Fenotipi clinici

- *Selective*
- *Cross-Intolerance/reactors*



FENOTIPI: ANAFILASSI

(Reazioni “Selective” Immediate)



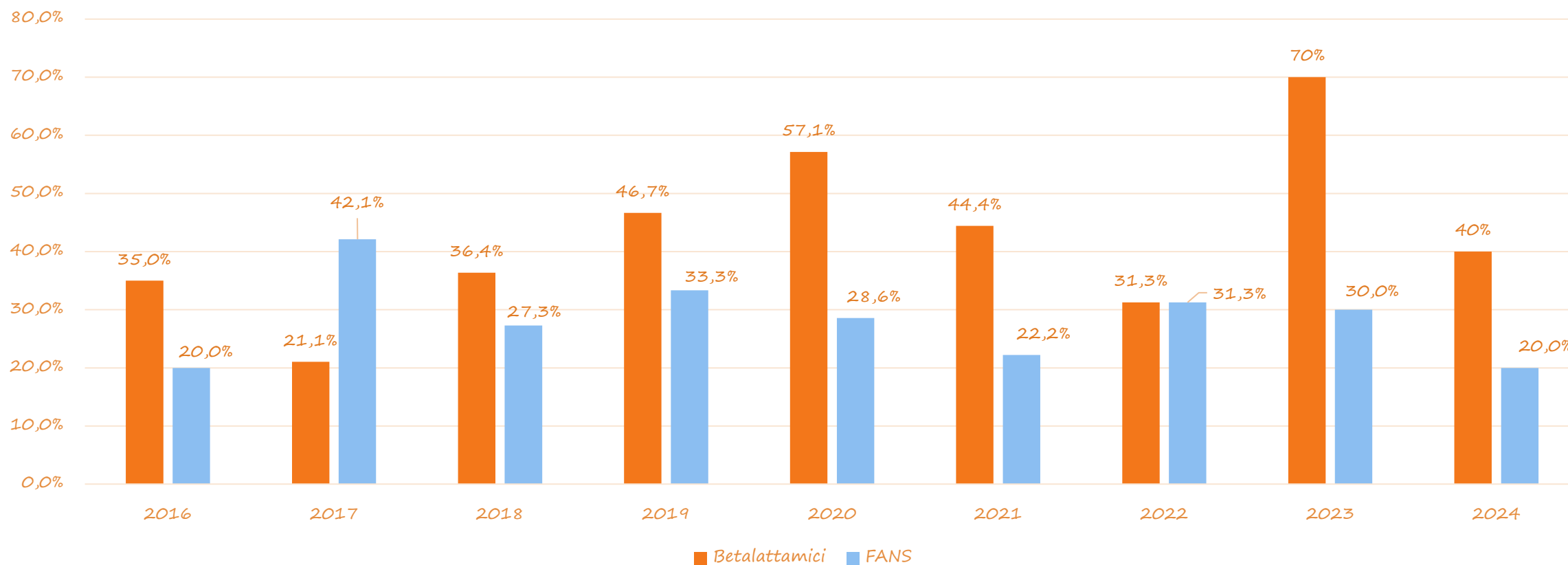
Variable (% , 95%CI)	Adult Patients (N= 64)		Pediatric Patients (N= 51)		Difference
	No. (%)	95%CI	No. (%)	95%CI	
Antibiotics	37 (57.8%)	44.8%, 69.8%	19 (37.3%)	24.5%, 51.9%	20.6% (0.8%, 40.3%)
Non-antibiotic drugs	27 (42.2%)	30.2%, 55.2%	32 (62.7%)	48.1%, 75.5%	-20.6% (-40.3%, -0.8%)
NSAIDs	13 (20.3%)	9.4%, 33.5%	11 (21.6%)	7.8%, 35.7%	-1.3% (-17.5%, 15.0%)
Contrast agents	2 (3.1%)	0%, 16.3%	2 (3.9%)	0%, 18.1%	-0.8% (-8.4%, 3.9%)
Other non-antibiotic drugs ^a	12 (18.8%)	7.8%, 31.9%	19 (37.3%)	23.5%,	-18.5% (-36.6%, -0.4%)

- Multicenter Retrospective Study (11 centres)
- January 2017 and December 2022
- Children 1 month-18 years
- antibiotics (56.7%),
- non-steroidal anti-inflammatory drugs (25.7%)

	Patients below 6 years age n 97 (33.1%)	Patients between 6 and 18 years age n 196 (66.9%)	p-value
Culprit drugs, n (%)			
Antibiotics	65 (67%)	101 (51.5%)	0.004*
Non-steroid antiinflammatory drugs	14 (14.4%)	62 (31.6%)	

ANAFILASSI

Anafilassi da betalattamici e da FANS su totale di accessi per anafilassi



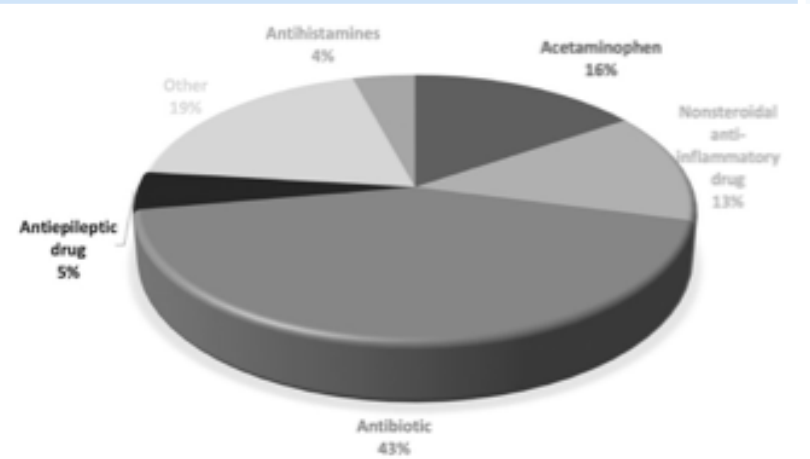
FENOTIPI: FDE (Reazioni “Selective” Ritardate)

EAACI/ENDA/GA2LEN classification

Classification according to ENDA/GA ² LEN	Type of the reaction	Timing of the reaction	Underlying disease	Clinical manifestation
SNIDR	Non-cross-intolerant	Usually more than 24 h after exposure	None	Fixed drug eruption Maculopapular exanthema Severe bullous reactions Contact/photocontact dermatitis Pneumonitis, nephritis Aseptic meningitis

FDE: 5%–22% di tutte le reazioni cutanee a farmaci in età pediatrica

ERITEMA FISSO DA FARMACI (FDE)



	<10 years old (%)	>10 years old (%)	p Value
Acetaminophen	13.7	3.3	0.037
NSAID	3.3	5.9	0.028
Antibiotics	27.5	13.1	0.291



- Si manifesta in qualunque zona del corpo (labbra, mucosa genitale e mani)
- Ricompare nello stesso punto quando il farmaco offending è di nuovo assunto
- Ben demarcato, solitario o multiple placche eritematose-violacee da; da rosso scuro a grigio nel centro
- Può essere intensamente pruriginoso
- Si sviluppa rapidamente entro 30 min a 8 h dalla somministrazione del FANS (fino a 2 settimane) e può persistere per anni

FANS: Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cutanee come l'**orticaria** e l' **angioedema** sono le manifestazioni cliniche più frequenti indotte dai FANS per via sistemica nel bambino



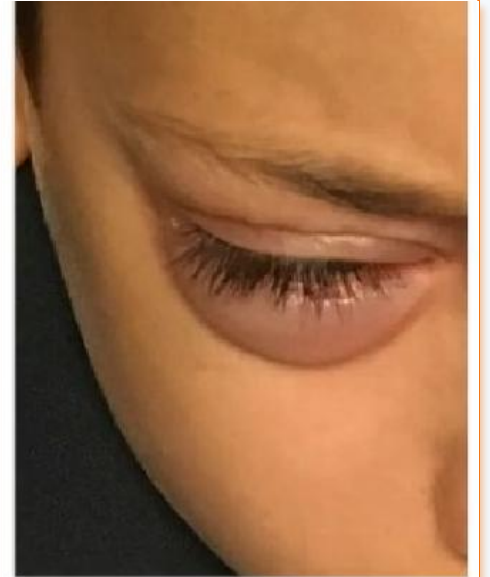
ORTICARIA & ANGIOEDEMA



Gennaio 2013 -Maggio 2021: 439 bambini
(età media 7.5)

395 DPT:

- 37.8% SR
- 62.2% CI
- 1° Ibuprofene
- 2° Paracetamolo



Storia di Orticaria indotta da Paracetamolo associata alla diagnosi SR ($P = .0005$),
Storia di Angioedema indotto da Ibuprofene ($P = .0289$) o ketoprofene ($P = .0018$) associata alla
diagnosi di CI.

Reazione a più di 1 NSAID associata alla diagnosi di CI ($P = .0035$).

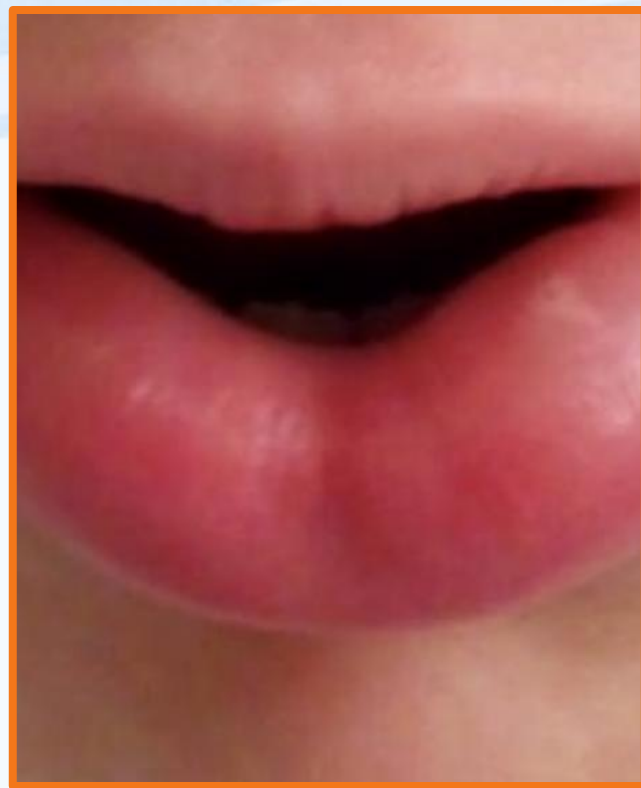


ANGIOEDEMA
ISOLATO



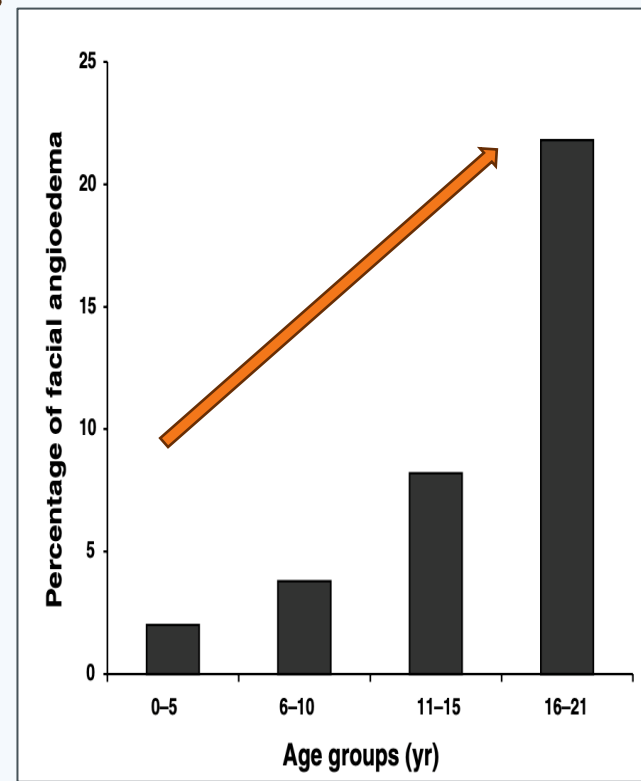


Nel bambino, è la più comune manifestazione clinica dei **FANS**: fino all'**83%** dei casi pediatrici, spesso in bambini atopici e sensibilizzati all'acaro della polvere.



La patogenesi è multifattoriale: l'inibizione della sintesi delle prostaglandine aumenta la permeabilità vascolare e l'edema tissutale.

Spesso gli episodi sono autolimitantesi



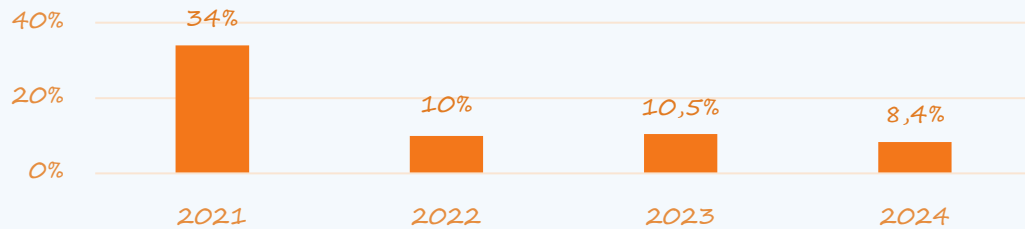
Angioedema del volto indotto da FANS in bambini atopici

Angioedema: DIAGNOSI

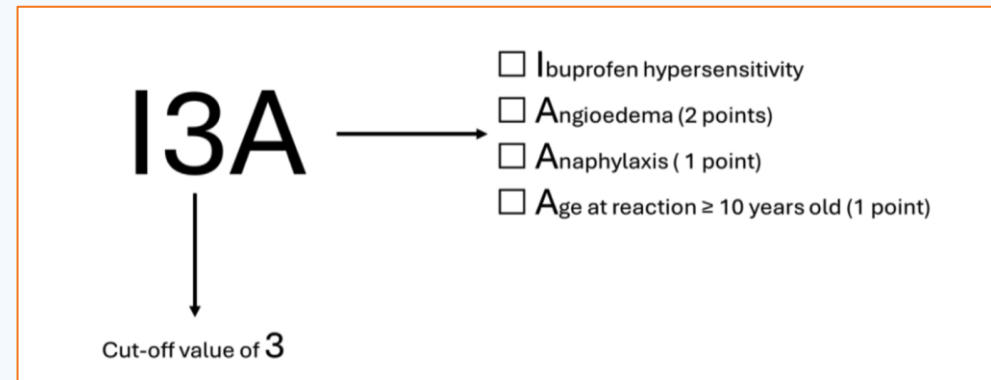
LA DIAGNOSI SI BASA SUL TEST DI PROVOCAZIONE DIRETTO



Percentuale di conferma diagnostica di allergia a FANS negli anni (test di provocazione positivi per FANS/test di provocazione a FANS effettuati)

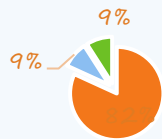


91% dei CI a FANS tollerano il Paracetamolo



cutoff <3 : pazienti a basso rischio
Score NPV $> 90\%$
Score di 3 o 4: alto rischio di reazione al DPT

Manifestazioni cliniche al test di provocazione orale dei pazienti cross-intolerant a FANS



- Angioedema isolato (9/11)
- Dolore addominale e diarrea (1/11)
- Broncospasmo e rinorrea (1/11)

CONCLUSIONI:

Il Ketoprofene è più spesso responsabile di reazioni per applicazione topica (fotoallergia)

L'ibuprofene è più spesso responsabile di reazioni per via orale (reazioni da cross-intolerance)

Una anamnesi farmacologica è sempre fondamentale

Per la diagnosi di dermatiti allergiche da contatto a FANS o dermatiti fotoallergiche sono necessari i foto PATCH tests

Per la diagnosi di ipersensibilità a FANS per via sistemica come unico strumento diagnostico abbiamo il test di provocazione

I Fans sono farmaci da banco spesso utilizzati senza prescrizione medica soprattutto nelle formulazioni per applicazione topica (cerotti premedicati, gel, spray per la gola...)

I FANS per somministrazione locale possono provocare reazioni “sistemiche”

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



Responsabile

Francesca Mori

Strutturati

Simona Barni

Giulia Liccioli

Mattia Giovannini

Laura di Grande

Lucrezia Sarti

Leonardo Tomei

Federica Baldanzi

Letizia Ciliberti

Sara Soldovieri

Specializzandi

Giulia Fissi

Niccolò Colotto

Francesco Catamerò



Associazione
Occhioalsole



associazione
CIBO AMICO
allergie alimentari ed anafilassi