

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Αντίδραση υπερευαισθησίας σε χορήγηση Ρανιτιδίνης

Σταμάτιος Βαρθολομαίος
Αλλεργιολόγος

Σκοπός: Η Ρανιτιδίνη είναι ένας ανταγωνιστής H₂ υποδοχέων και είναι συνήθως καλά ανεκτή. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε Ρανιτιδίνη, ή άλλα H₂ αντισταμινικά φάρμακα έχουν σπάνια περιγραφεί. Αναφέρουμε την περίπτωση γυναίκας 19 ετών, η οποία ανέπτυξε σοβαρή αναφυλακτική αντίδραση στην ενδοφλέβια χορήγηση Ρανιτιδίνης. Το ιστορικό της ασθενούς αποκάλυψε ότι η προηγούμενη χρήση από του στόματος Ρανιτιδίνης ήταν καλά ανεκτή. Οι επιδερμικές δοκιμασίες δια νυγμού με Ρανιτιδίνη σε συγκέντρωση 2.5 mg/ml έδωσε έντονη θετική αντίδραση, ενώ ήταν αρνητικές σε πέντε μάρτυρες. Ο κίνδυνος άμεσων αντιδράσεων υπερευαισθησίας μετά από χορήγηση των ανταγωνιστών H₂-υποδοχέων αν και σπάνιος παραμένει πιθανός και πρέπει να είμαστε σε ετοιμότητα για τη σωστή του αντιμετώπιση.

Λέξεις κλειδιά:

Αντίδραση υπερευαισθησίας, Ρανιτιδίνη, Δερμοαντιδράσεις δια νυγμού.

Εισαγωγή

Η Ρανιτιδίνη είναι ένα ανταγωνιστής H₂ υποδοχέων με ευρύτατη χρήση παγκοσμίως στη θεραπεία του πεπτικού έλκους, της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, της οισοφαγίτιδας και διαταραχών, που σχετίζονται με υπερέκκριση πεπτικών οξέων. Συχνά χορηγείται μαζί με αντιεμετικό (Μετοκλοπραμίδη) στην επείγουσα αντιμετώπιση της γαστρεντερίτιδας για την αποφυγή ελκών από στρες. Επίσης χορηγείται πριν από χειρουργικές επεμβάσεις, διότι μειώνει τη συχνότητα της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου, καθώς και τον κίνδυνο της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και της χημικής πνευμονίας από εισρόφηση.^{1,2} Επιπλέον χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με H₁ αντισταμινικά και / ή κορτικοστεροειδή για την προφύλαξη αλλεργικών ή ψευδοαλλεργικών αντιδράσεων πριν από τη χορήγηση ανα-

σθητικών και ραδιοσκιαγραφικών ουσιών.^{3,4} Εδώ περιγράφουμε το περιστατικό ασθενούς 19 ετών, φύλου θηλυκού, που εμφάνισε βαρύτατη αντίδραση υπερευαισθησίας σε ενδοφλέβια χορήγηση Ρανιτιδίνης μαζί με αντιεμετικό (μετοκλοπραμίδη) για αντιμετώπιση οξείας γαστρεντερίτιδας.

Περιγραφή περιστατικού

Ασθενής 19 ετών, φύλου θηλυκού, παραπέμφθηκε για διερεύνηση βαρύτατης αναφυλακτικής αντίδρασης, που συνέβη ένα μήνα νωρίτερα. Η ασθενής επισκέφθηκε το ιατρείο επειγόντων ενός Κέντρου Υγείας, για αντιμετώπιση οξείας εμπύρετης γαστρεντερίτιδας, συνοδευόμενης από ήπιο κνιδωτικό εξάνθημα. Αμέσως (σε χρόνο 1-2 λεπτών) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση Ρανιτιδίνης μαζί με αντιεμετικό (Μετοκλοπραμίδη) η ασθενής παρουσίασε γενικευμένο κνησμό, δύσπνοια, βράγχος φωνής και απώλεια αισθήσεων, τα οποία συνοδεύονταν από ταχυκαρδία και απροσδιόριστη αρτηριακή πίεση. Επίσης αναφέρονταν έντονη ερυθρότητα στο σημείο της έγχυσης και γενίκευση της κνίδωσης. Η ασθενής δεν ανταποκρίθηκε άμεσα στη χορήγηση επινεφρίνης ενδομυϊκά και ανατάχθηκε με δυσκολία μόνο μετά από χορήγηση επινεφρίνης ενδοφλέβια. Κατά την άφιξή της, εντός 30 λεπτών, στο ΤΕΠ του Νοσοκομείου είχε αναταχθεί πλήρως με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα. Παρέμεινε για 24ωρη παρακολούθηση και αναχώρησε με οδηγίες για την αποφυγή της Ρανιτιδίνης και της Μετοκλοπραμίδης και τη διερεύνηση της αναφυλακτικής της αντίδρασης από Αλλεργιολόγο.

Η ασθενής δεν είχε ιστορικό ατοπίας και ανέφερε ότι πριν δύο χρόνια είχε λάβει ξανά την ίδια αγωγή για γαστρεντερίτιδα χωρίς πρόβλημα. Από το πρόσφατο του συμβάντος ιστορικό της προέκυψε ότι η κνίδωση εμφανίστηκε μία ώρα πριν την επίσκεψη της στο Κέντρο Υγείας μετά τη λήψη ενός δισκίου Ρανιτιδίνης, το οποίο έκανε αμέσως εμετό. Το γεγονός αυτό συσχετίστηκε τότε με την γαστρεντεριτιδά της.

Οι επιδερμικές δοκιμασίες δια νυγμού με Μετοκλοπραμίδη ήταν αρνητικές, ενώ με Ρανιτιδίνη σε συγκέντρωση 0.25 mg/ml εμφάνισε πομφό διαμέτρου 5mm, και σε συγκέντρωση 2.5 mg/ml εμφάνισε έντονη θετική αντίδραση με πομφό διαμέτρου 20mm και έντονη ερυθρότητα διαμέτρου περί τα 10cm. Η ασθενής ανέφερε δυσφορία και αίσθημα παλμών κατά τη διάρκεια των δερματικών δοκιμασιών με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση. Αντικειμενικά είχε μικρή πτώση της αρτηριακής πίεσης (από 110/75 mmHg σε 95/70 mmHg) και αύξηση της καρδιακής συχνότητας (από 78/min σε 98/min), ενώ η λουπή κλινική εξέταση ήταν κατά φύση. Χορηγήθηκε υποδόρια (sc) 0,15 ml επινεφρίνης διαλύματος 1mg/ml και

1 δισκίο Σετιριζίνης 10 mg. Η ασθενής εντός 10 λεπτών αισθάνθηκε καλύτερα, ενώ η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε 125/80 mmHg και η καρδιακή συχνότητα 72/min. Οι επιδερμικές δοκιμασίες δια νυγμού με Ρανιτιδίνη σε συγκεντρώσεις 0.25 mg/ml και 2.5 mg/ml ήταν αρνητικές σε πέντε μάρτυρες. Μετά δέκα πέντε ημέρες έγινε στην ασθενή μονή τυφλή πρόκληση με μετοκλοπραμίδη και απέβη αρνητική.

Συζήτηση

Η Υδροχλωρική Ρανιτιδίνη είναι ένας ανταγωνιστής των H₂ υποδοχέων και η χορήγηση της είναι συνήθως καλά ανεκτή.⁵ Η χρήση της έχει σπάνια συσχετισθεί με δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως λειηνοειδής δερματίτιδα,⁶ φωτοευαισθησία,^{7,8} αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής επαγγελματική ή μη επαγγελματική,^{9,10,11,12} τοξική επιδερμική νεκρόλυση^{13,14} και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP).¹⁵ Λίγες αναφορές υπάρχουν για αμέσου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη Ρανιτιδίνη, οι οποίες συνίστανται σε άσθμα και ρινίτιδα,¹⁶ κνίδωση και αναφυλαξία.¹⁷⁻²⁶ Οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία είτε από του στόματος, είτε με ενδοφλέβια Ρανιτιδίνη, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που τους χορηγήθηκε Ρανιτιδίνη πριν από χημειοθεραπεία ή γενική αναισθησία βάσει συγκεκριμένων πρωτοκόλλων. Είναι ενδιαφέρον ότι πολλές αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις στη Ρανιτιδίνη περιγράφονται σε μαιευτικούς ασθενείς.^{18,19,21,22} Λίγες εργασίες τεκμηριώνουν ότι το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας μέσω IgE -μεσολαβούμενου μηχανισμού, όπως στην περίπτωση μας, επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα με τη θετικότητα επιδερμικών δοκιμασιών δια νυγμού στη Ρανιτιδίνη,^{20,23-27} ενώ ειδική IgE ορού για Ρανιτιδίνη εντοπίστηκε σε έναν ασθενή και με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA).²³ Η συχνότητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων από ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μαζί έχει υπολογιστεί 0,7%, με μόνο δύο περιπτώσεις αναφυλαξίας στη Ρανιτιδίνη κατά τη διάρκεια μιας μελέτης, που περιέλαβε 8.304 ασθενείς και διήρκησε 13 χρόνια.²⁴

Παρά το γεγονός ότι η Ρανιτιδίνη σπάνια δύναται να προκαλέσει αντιδράσεις άμεσης υπερευαισθησίας, είναι η πιο συχνά υπεύθυνη για αναφυλακτικές αντιδράσεις μεταξύ όλων των H₂ αντισταμινικών με Σιμετιδίνη και Νιζατιδίνη να συμμετέχουν μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις σε αναφυλακτικές αντιδράσεις.^{27,28,29}

Δεν μπορεί να αποκλειστεί επίσης ότι αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, που οφείλονται στη Ρανιτιδίνη, είναι πιο συχνές από ότι αναμένουμε. Για παράδειγμα, μια αντίδραση υπερευαισθησίας σε

Ρανιτιδίνη κατά τη διάρκεια πρωτόκολλου χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής (χημειοθεραπείας ή γενικής αναισθησίας) είναι πιθανό να αποδοθεί λανθασμένα σε άλλα φάρμακα, που περιέχονται στο ίδιο πρωτόκολλο και χορηγούνται μετά την προκαταρκτική αγωγή. Επιπλέον ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών και / ή H1 αντισταμινικών, που χρησιμοποιούνται συνήθως σε τέτοιες περιπτώσεις, θα μπορούσε να μετριάσει ή ακόμα και να αποτρέψει εν μέρει τα συμπτώματα της αντίδρασης άμεσης υπερευαισθησίας, δημιουργώντας όμως δυσκολίες στη σωστή ταυτοποίηση του υπεύθυνου φαρμάκου για την αντίδραση υπερευαισθησίας.

Συμπέρασμα

Ο κίνδυνος άμεσων αντιδράσεων υπερευαισθησίας μετά από χορήγηση των ανταγωνιστών H₂-υποδοχέων, κυρίως Ρανιτιδίνης, αν και σπάνιος, είναι πιθανός και ίσως συχνότερος από το αναμενόμενο. Πρέπει να είμαστε σε ετοιμότητα για τη σωστή αντιμετώπιση των άμεσων αντιδράσεων υπερευαισθησίας με χορήγηση επινεφρίνης, όπως σωστά αντιμετωπίστηκε η ασθενής, που περιγράψαμε στο τμήμα επειγόντων του Κέντρου Υγείας.

Summary

Hypersensitivity reaction to Ranitidine. Case report and review of the literature

Vartholomaïos St.

Ranitidine is an H₂ receptor antagonist which is usually well tolerated. Hypersensitivity reactions to ranitidine or other H₂ antihistamines are rarely described. We report the case of a female aged 19, who developed severe anaphylactic reaction to intravenous ranitidine. The history of the patient revealed that the previous use of oral ranitidine was well tolerated with no side effects. The skin prick test with ranitidine 2.5 mg/ml dilution gave a strong positive reaction and was negative in 5 controls. The risk of immediate hypersensitivity reactions to administration of H₂-receptor antagonists, although it is rare, remains possible and we should be always prepared to give the patient proper treatment.

Key words: Hypersensitivity reaction, Ranitidine, Skin prick tests

Βιβλιογραφία

1. Doenicke, A.W., Hoernecke, R., Celik, I. Premedication with H₁ and H₂ blocking agents reduces the incidence of postoperativenausea and vomiting. *Inflamm. Res.* 2004,53 (Suppl 2), S154–S158.
2. Gouda, B.B., Lydon, A.M., Badhe, A., Shorten, G.D. A comparison of the effects of ranitidine and omeprazole on volume and pH of gastric contents in elective surgical patients. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2004, 21 (4), 260–264.
3. Kimura, K., Adachi, M., Kubo, K. H₁- and H₂-receptor antagonists prevent histamine release in allergic patients after the administration of midazolam-ketamine. A randomized controlled study. *Inflamm. Res.* 1999, 48 (3), 128–132.
4. Liccardi, G., Lobefalo, G., Di Florio, E., Di Iorio, C., Occhiochiuso, L., Romano, L., Savoia, G., Massa, R.M., D'Amato, G., Cardarelli Hospital Radiocontrast Media and Anesthetic-Induced Anaphylaxis Prevention Working Group. Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008, 18 (1), 1–11.
5. Mills, J.G., Koch, K.M., Webster, C., Sirgo, M.A., Fitzgerald, K., Wood, J.R. The safety of ranitidine in over a decade of use. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997, 11 (1), 129–137.
6. Horiuchi, Y., Katagiri, T. Lichenoid eruptions due to the H₂-receptor antagonists roxatidine and ranitidine. *J. Dermatol.* 1996, 23 (7), 510–512.
7. Todd, P., Norris, P., Hawk, J.L., Du Vivier, A.W. Ranitidine-induced photosensitivity. *Clin. Exp. Dermatol.* 1995, 20 (2), 146–148.
8. Kondo, S., Kapeya, M., Yamada, Y., Matsusaka, H., Jimbow, K. UVB photosensitivity due to ranitidine. *Dermatology* 2000, 201(1), 71–73.
9. Goh, C.L., Ng, S.K. Allergic contact dermatitis to ranitidine. *Contact Dermatitis* 1984, 11 (4), 252.
10. Juste, S., Blanco, J., Garcés, M., Rodríguez, G. Allergic dermatitis due to oral ranitidine. *Contact Dermatitis* 1992, 27 (5), 339–340.
11. Gielen, K., Goossens, A. Occupational allergic contact dermatitis from drugs in healthcare workers. *Contact Dermatitis* 2001, 45 (5), 273–279.
12. Ryan, P.J., Rycroft, R.J., Aston, I.R. Allergic contact dermatitis from occupational exposure to ranitidine hydrochloride. *Contact Dermatitis* 2003, 48 (2), 67–68.
13. Miralles, E.S., Núñez, M., del Olmo, N., Ledo, A. Ranitidine-related toxic epidermal necrolysis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995, 32 (1), 133–134.
14. Vélez, A., Moreno, J.C. Second case of ranitidine-related toxic epidermal necrolysis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000, 42 (2 Pt 1), 305.
15. Martínez, M.B., Salvador, J.F., Aguilera, G.U., Mas, I.B., Ramírez, J.C. Acute generalized exanthematous

- pustulosis induced by ranitidine hydrochloride. *Contact Dermatitis* 2003, 49 (1), 4.
16. Martínez, A.J., Callejo Melgosa, A., Fuentes, G.M., Martín García, C. Rhinitis and asthma due to ranitidine. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2006, 16 (2), 142–143.
17. Picardo, M., Santucci, B. Urticaria from ranitidine. *Contact Dermatitis* 1983, 9 (4), 327.
18. Greer, I.A., Fellows, K. Anaphylactoid reaction to ranitidine in labour. *Br. J. Clin. Pract.* 1990, 44 (2), 78.
19. Barry, J.E.S., Madan, R., Hewitt, P.B. Anaphylactoid reaction to ranitidine in an obstetric patient. *Anaesthesia* 1992, 47 (4), 360–361.
20. Lazaro, M., Compaired, J.A., de la Hoz, B., Igea, J.M., Marcos, C., Dávila, I., Losada, E. Anaphylactic reaction to ranitidine. *Allergy* 1993, 48 (5), 385–387.
21. Powell, J.A., Maycock, E.J. Anaphylactoid reaction to ranitidine in an obstetric patient. *Anaesth. Intensive Care.* 1993, 21 (5), 702–703.
22. Kaneko, K., Maruta, H. Severe anaphylactoid reaction to ranitidine in a parturient with subsequent fetal distress. *J. Anesth.* 2003, 17 (3), 199–200.
23. Koh, Y.I., Park, H.S., Choi, I.S. Ranitidine-induced anaphylaxis: detection of serum specific IgE antibody. *Allergy* 2006, 61 (2), 269–270.
24. Demirkan, K., Bozkurt, B., Karakaya, G., Kalyoncu, A.F. Anaphylactic reaction to drugs commonly used for gastrointestinal system diseases: 3 case reports and review of the literature. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2006, 16 (3), 203–209.
25. Thurot-Guillou, C., Bourrain, J.L., Jacquier, J.P., Beani, J.C. Anaphylactic reaction to ranitidine and dexchlorpheniramine. *Eur. J. Dermatol.* 2007, 17 (2), 170–171.
26. Rethnam, U., Yesupalan, R.S. Anaphylactic reaction associated with ranitidine in a patient with acute pancreatitis: A case report. *J. Med. Case Reports* 2007, 1, 75.
27. Knapp, A.B., Grimshaw, R.S. Jr, Goldfarb, J.P., Farkas, P.S., Rubin, M., Rosenstreich, D.L. Cimetidine-induced anaphylaxis. *Ann. Intern. Med.* 1982, 97 (3), 374–375.
28. Whalen, J.P. Hypersensitivity to cimetidine. *J. Clin. Pharmacol.* 1985, 25 (8), 610.
29. Mira-Perceval, J.L., Ortiz, J.L., Sarrió, F., Miralles, J.C., Hernández, J., Negro-Alvarez, J.M., López-Sánchez, J.D., García-Sellés, F.J., Pagán, J.A.. Nizatidine anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, 97 (3), 855–856.