Penicillin desensitization in allergic pregnant women with syphilis. Report of two cases

ALBERTO FICA1,2, DANIEL MUÑOZ3,4,a, TAMARA ROJAS5, CATALINA SANZANAB, CAMILA MUÑOZb

ABSTRACT

Syphilis during pregnancy has a high risk of congenital transmission with disastrous fetal consequences. Penicillin (PNC) is the only effective antimicrobial for the treatment of pregnant women with syphilis. Chilean guidelines do not consider desensitization to PNC in these women. We report two cases of pregnant women aged 32 and 23 years, with immediate allergy to PNC and syphilis who were safely and successfully desensitized using a four-hour intravenous protocol in the critical care unit and who subsequently received benzathine G PNC. An electronic survey was conducted among approximately 100 Clinical Pharmacists (CP) in the country. Of these, 16 answered and 13 reported having experience in drug desensitization, in at least five cases with PNC and none reported deaths or cardiorespiratory arrest. Desensitization to PNC can be carried out safely and in Chile, this alternative should be incorporated to the management of pregnant women with syphilis and immediate allergy to PNC, instead of using erythromycin.

Key words: Desensitization, Immunologic; Hipersensitivity; Penicillins; Pregnant Women; Syphilis.

Desensibilización a penicilina en mujeres embarazadas alérgicas. Informe de dos casos

La sífilis durante el embarazo tiene un alto riesgo de transmisión congénita con consecuencias desastrosas para el feto. La penicilina (PNC) es el único compuesto efectivo para el tratamiento de sífilis en una mujer embarazada. En Chile, ante alergias de tipo inmediata, no se considera la desensibilización a la PNC en mujeres embarazadas por norma ministerial. Se comunican dos casos de mujeres embarazadas con alergia tipo inmediata y sífilis durante la gestación que fueron desensibilizadas a este compuesto con un protocolo endovenoso de 4 horas en la unidad de pacientes críticos, sin observar complicaciones, recibiendo posteriormente PNC G Benzatina. Se efectuó una encuesta electrónica a farmacéuticos clínicos del país que incluyó más de 100 profesionales. De ellos, 16 contestaron y 13 declararon poseer experiencia en desensibilización de fármacos, en al menos cinco casos con PNC y ninguno reportó muertes o paro cardiorrespiratorio. La desensibilización a PNC puede ser efectuada en forma segura en embarazadas con alergia de tipo inmediata a PNC que cursan con sífilis. En Chile se debería incorporar esta alternativa en el manejo de mujeres embarazadas con sífilis y alergia inmediata a PNC en lugar de solo considerar por norma el uso de eritromicina.

Palabras clave: Desensibilización Inmunológica; Hipersensibilidad a las Drogas; Mujeres Embarazadas; Penicilinas; Sífilis.
Sífilis durante la gestación tiene un alto riesgo de transmisión congénita, especialmente durante los primeros estadios de la infección. Consecuencias incluyen aborto, prematuro, retraso del crecimiento intrauterino, muerte perinatal y sífilis congénita1,2. Penicilina (PNC) es el único compuesto efectivo para el tratamiento de una madre embarazada con sífilis sin resistencias identificadas así como con terapias poco eficaces3. En caso de alergia al penicilina, las opciones para el tratamiento de una mujer embarazada con sífilis son contraindicadas como tetraciclina o fallan para prevenir la infección congénita como macrólidos4-8. Debido a la evidencia inequívoca de la eficacia del penicilina en el tratamiento de mujeres embarazadas con sífilis y la ausencia de alternativas, las guías de USA, Europa, Reino Unido, España, Canadá, Australia y otros países recomiendan que en el caso de alergia se lleve a cabo una desensibilización a esta sustancia cuando sea posible9-11. En contraste con estas recomendaciones, en Chile no se considera la desensibilización como una opción y se impone el uso de eritromicina, un compuesto reconocido como fallido12. Debido a que esta opción fue publicada como reglas y no como recomendaciones, no queda espacio para aplicar protocolos de desensibilización13. El reciente informe de un serio caso de sífilis congénita tras el uso de macrólidos en una mujer embarazada con sífilis en Chile, demuestra el riesgo de estas regulaciones y el imperativo de incorporar la desensibilización como una opción terapéutica14.

La desensibilización a PNC es un procedimiento seguro cuando se aplica de manera controlada y observada15-18. Desafortunadamente, la desensibilización a PNC parece estar principalmente restringida a los países desarrollados con apenas una pequeña serie reportada en Brasil en América Latina15. Esto crea una inequidad en el manejo de mujeres embarazadas con sífilis y alérgicas a este compuesto en países en desarrollo. Recientemente, aplicamos protocolos de desensibilización en dos mujeres embarazadas con sífilis y alérgicas a este compuesto en países en desarrollo. Recientemente, aplicamos protocolos de desensibilización en dos mujeres embarazadas con sífilis y alérgicas a este compuesto en países en desarrollo. Los detalles del protocolo utilizado se discuten a continuación. La comunicación posteriormente se complementa con una encuesta a farmacéuticos clínicos acerca de su experiencia con protocolos de desensibilización. Los pacientes dieron su consentimiento informado.

**Case 1.** En junio de 2019, una paciente de 32 años de edad (10 semanas) ingresó por una prueba reactiva VDRL (+) y prueba reactiva MHA-TP. La paciente tenía un historial de 1:2 de prueba reactiva VDRL 18 meses antes sin haber recibido tratamiento. La paciente no presentaba lesiones cutáneas o mucosas, por lo que se clasificó como sífilis latente. Dos meses antes, recibió tratamiento oral cloxacilina por paroniquia en un dedo, presentando una reacción cutánea con prurito generalizado y edema facial que ocurrió después de media hora del primer dosis y duró varias horas. El tratamiento se interrumpió. La reacción sugirió una alergia de tipo inmediato y se indicó una protocolo de desensibilización a PNC. Se la transferió a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para monitoreo y tratamiento de posibles complicaciones. Se aplicaron dosis crecientes de PNC por vía intravenosa (Figura 1, Tabla 1)18. Durante el protocolo, se mantuvo asintomática y en hemodinamia estable. El protocolo se finalizó en 4 horas y se administró la primera dosis de benjacilina G (2.4 millones de unidades). Se la observó durante 48 horas y se despidió. La paciente recibió su segunda y tercera dosis de benjacilina G durante hospitalizaciones breves de 48 horas para seguridad, sin complicaciones. Debido al largo tiempo de vida del compuesto, no se aplicó el protocolo de desensibilización. El pareja de la paciente fue tratado concurrentemente. El estudio de la paciente no reveló coinfección con HIV o virus hepatitis B.

**Case 2.** Una mujer de 23 años, multiparida de 1, con una 22-SEM (condyloma lata) y una prueba VDRL 1:16 antes del parto. Presentaba una historia de alergia a amoxicilina en la infancia de 8 años de edad con angioedema, eritema y compromiso respiratorio en pocos minutos de la primera dosis (tipo inmediato). Debido a su alergia, recibió tetraciclina por 15 días con exponer accidentalmente al embrio durante los primeros días de la gestación. Su pareja fue tratado con benjacilina G. A pesar de la reducción de los titulares de VDRL titulares en meses siguientes (VDRL reactiva en la 22-SEM y VDRL undiluted reactivo en el 4to mes), se decidió aplicar un protocolo de desensibilización PNC debido a la posibilidad de un tratamiento subóptimo de la sífilis materna con tetraciclina. Se la transferió al CCU y recibió el mismo protocolo que en el caso anterior, sin complicaciones. Después de que...
Table 1. Intravenous PNC desensitization protocol and follow up of clinical parameters in a pregnant woman with syphilis

| Stage | Solution | Infusion rate | Accumulated PNC units | Blood pressure mm/Hg | Pulse rate/ min | Respiratory rate /min | Pulse oximetry |
|-------|----------|---------------|------------------------|----------------------|-----------------|---------------------|----------------|
| Basal |          |               |                        |                      |                 |                     |                |
| 1     | Sol C    | 10 ml/h       | 50 U                   | 120/76               | 70              | 16                  | 96%            |
| 2     | Sol C    | 20 ml/h       | 100 U                  | 127/79               | 72              | 16                  | 96%            |
| 3     | Sol C    | 40 ml/h       | 200 U                  | 120/73               | 75              | 17                  | 97%            |
| 4     | Sol C    | 80 ml/h       | 400 U                  | 118/69               | 73              | 19                  | 97%            |
| 5     | Sol C    | 160 ml/h      | 800 U                  | 119/67               | 72              | 17                  | 96%            |
| 6     | Sol B    | 30 ml/h       | 1.500 U                | 114/73               | 80              | 16                  | 97%            |
| 7     | Sol B    | 60 ml/h       | 3.000 U                | 120/69               | 75              | 16                  | 96%            |
| 8     | Sol B    | 120 ml/h      | 6.000 U                | 114/69               | 69              | 15                  | 96%            |
| 9     | Sol B    | 240 ml/h      | 12.000 U               | 109/68               | 67              | 16                  | 96%            |
| 10    | Sol A    | 50 ml/h       | 25.000 U               | 113/64               | 67              | 17                  | 97%            |
| 11    | Sol A    | 100 ml/h      | 50.000 U               | 115/75               | 71              | 15                  | 95%            |
| 12    | Sol A    | 200 ml/h      | 100.000 U              | 113/79               | 90              | 13                  | 95%            |
| 13    | Standard Solution | 40 ml/h | 200.000 U | 115/76 | 75 | 14 | 97% |
| 14    | Standard Solution | 80 ml/h | 400.000 U | 112/74 | 77 | 16 | 97% |
| End   |          |               |                        |                      |                 |                     |                |

Procedure (adapted from reference 18): Drug solution C drug is administered for 15 minutes at the indicated infusion rate. After completing 15 minutes, the next dose is continued, in this case twice the previous infusion rate. Next doses are continued every 15 minutes. Observe carefully when the next dose jumps to a new solution (B, A or Standard). Observe appearance of rash, bronchoconstriction, bradycardia, hypotension or arrhythmia on the monitor. If a flow meter is available, maximum expiratory flow can be measured. In case of adverse reaction, immediately stop the infusion, administer chlorphenamine 10 mg IV and reevaluate. If necessary, apply hydrocortisone 100 mg IV or epinephrine. Once the event is resolved, restart with the previous tolerated dose.
she received the first dose of benzathine G PNC. An obstetric ultrasound was performed showing a single live fetus in a cephalic presentation, with normal amniotic fluid, morphology, and estimated weight of 497 g. After being discharged, she was shortly admitted in the next week to receive the second dose of benzathine PNC G without complications. HIV and hepatitis B serology was negative.

**Questionnaire about PNC desensitization protocols by Clinical Pharmacists in Chile**

During June 2019, an electronic questionnaire was sent to a network of CP in Chile that include near 140 members. Sixteen of them answered the poll including 7 that work in the Metropolitan Region, 6 in the Southern Chile and 3 that not indicated their workplace. Thirteen declared to have experience in drug desensitization protocols (range 1 to > 10 times). Desensitization to sulfonamides (12 events), penicillins (5 events), cephalosporins and carbapenems (3 each one) were declared. The group also declared isolated experiences with vancomycin (twice), NSAIDS, cancer drugs and amphotericin B (one in every case). None of the CP that answered the poll indicated death or anaphylactic shock during protocol application. Transitory rash and fever were commented by 5 and 3 professionals, respectively.

**Discussion**

Cases and background presented in this paper demonstrate that PNC desensitization in pregnant women with syphilis and beta-lactams immediate type allergy is a safe and fast procedure, which can be carried out in public hospitals, and has a protocol and trained professionals available to perform it. Despite being a safe therapeutic strategy reported several decades ago in developed countries, the experience published in Latin America is scarce and restricted to Brazil\textsuperscript{15}. Absence of related literature in developing countries limits its application and creates inequities during women healthcare. This bias is amplified in Chile by a rule that does not consider PNC desensitization for immediate type allergic among pregnant women with syphilis in clear contrast with policies in developed regions and countries\textsuperscript{10-12}. Our group recently reported the serious consequences of the use of macrolides in the management of a pregnant woman with syphilis and the need for PNC desensitization protocols\textsuperscript{14}. This type of protocols is even more necessary considering the current epidemiological situation with an increase of syphilis rates in the Chilean population. It can also be applied in allergic patients with enterococcal endocarditis.

A desensitization protocol allows a temporary tolerance to the compound involved but not to cure the allergy. Progressive exposure to increasing concentrations of the compound avoids activation of intracellular cascade that allows mast cell degranulation. The release of histamine mediators, tumor necrosis factor, lipid mediators (leukotrienes), cytokines and intracellular calcium influx is blocked\textsuperscript{17,19,20}.

We choose to apply these protocols in the CCU for safety but the place of application can be simplified according to the experience of the group, maintaining close monitoring and resources for the management of an eventual anaphylaxis. In any case, they were executed in few hours facilitating the release of CCU beds.

Desensitization to PNC is not advised in patients with asthma, in those with poor cardiovascular reserve and in patients unable to suspend beta-blockers. It is also contraindicated in patients with vasculitis or vesicular skin lesions, Stevens-Johnson syndrome or DRESS\textsuperscript{17,19,20}. For mild non-immediate type allergies, ceftriaxone can be used, which in a meta-analysis has been shown to be therapeutically equivalent to penicillin in adult patients with syphilis\textsuperscript{21}.

This work has limitations that must be considered. Only two cases without complications were included. Addition of more patients could demonstrate mild or moderate complications such as rash and urticaria. However, it is difficult to include more cases due to the current regulatory restriction in Chile that establishes the mandatory use of macrolides in these cases. Allergy was not confirmed by skin tests because they were not available at the local hospital and several substances must be included. However, the temporal relationship, rapid appearance of symptoms and type of symptoms detected strongly suggest an immediate type allergy. Ideally, a previous study should be available but if not, desensitization does not cause harm in a patient...
without hypersensitivity but opens the door to a treatment that would otherwise be forbidden. Finally, the poll was answered by few CP allowing only a preliminary impression. Clinical immunologists have also great experience in these protocols but unfortunately are not always available in regional hospitals.

In conclusion, PNC desensitization can be carried out safely in pregnant women with syphilis and immediate allergy to PNC with a rapid application protocol. The health system in Chile should incorporate this alternative in the management of pregnant mothers with syphilis instead of just considering the use of erythromycin as a rule. CP have experience in these protocols.

Acknowledgments: To Dr. Carolina Díaz Gallardo, Clinical immunologist for her critical review of the manuscript.

References

1. Cooper JM, Sánchez PJ. Congenital syphilis. Semin Perinatol 2018; 42 (3): 176-84.
2. Rac MWF, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: A preventable threat to maternal-fetal health. Am J Obstet Gynecol 2017; 216 (4): 352-63.
3. Conover CS, Rend CA, Miller GB Jr, Schmid GP. Congenital syphilis after treatment of maternal syphilis with a penicillin regimen exceeding CDC guidelines. Infect Dis Obstet Gynecol 1998; 6 (3): 134-7.
4. Holder WR, Knox JM. Syphilis in pregnancy. Med Clin North Am 1972; 56 (5): 1151-605.
5. Fenton LJ, Light II. Congenital syphilis after maternal treatment with erythromycin. Obstet Gynecol 1976; 47 (4): 492-4.
6. Zhou P, Qian Y, Xu J, Gu Z, Liao K. Occurrence of Congenital Syphilis After Maternal Treatment with Azithromycin During Pregnancy. Sex Trans Dis 2007; 34 (7): 472-4.
7. Eltabbakh GH, Elejalde BR, Broekhuizen FF. Primary syphilis and nonimmune fetal hydrops in a penicillin-allergic woman. A case report. J Reprod Med 1994; 39 (5): 412-4.
8. Ricci JM, Fojaco RM, O’Sullivan MJ. Congenital syphilis: The University of Miami/Jackson Memorial Medical Center experience, 1986-1988. Obstet Gynecol 1989; 74 (5): 687-93.
9. Hashisaki P, Wertzberger GG, Conrad GL, Nichols CR. Erythromycin failure in the treatment of syphilis in a pregnant woman. Sex Transm Dis 1983; 10 (1): 36-8.
10. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015; 64 (RR-03): 1-137.
11. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, et al. 2014 European guideline for the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28 (12): 1581-93.
12. Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. Int J STD AIDS 2016; 27 (6): 421-46.
13. Ministerio de Salud, Chile. Norma de profilaxis, diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS). 2016. available at: https://www.cemera.cl/sogia/pdf/2016/Norma%20de%20Profilaxis%20Diagnostico%20y%20Tratamiento%20de%20Infecciones%20de%20Transmision%20Sexual.pdf. Visited september 2019.
14. Fica A, Täger M, Muño D, Guerra F, Vargas J. Congenital syphilis after maternal macrolide therapy in a presumed penicillin allergic patient. Time to change the Chilean governmental normative. Rev Med Chile 2019; 147: 944-46.
15. Dalé J, Ramos MC, Jimenez MF, Escobar FG, Antonello VS. Oral desensitization to penicillin for the treatment of pregrant women with syphilis: A successful program. Rev Bras Ginecol Obstet 2018; 40 (1):43-46.
16. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infectious during pregnancy. N Engl J Med 1985; 312 (19): 1229-32.
17. Pham MN, Ho HE, Desai M. Penicillin desensitization: Treatment of syphilis in pregnancy in penicillin-allergic patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2017; 118 (5): 537-41.
18. Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, Alegro JV. Antimicrobial desensitization: A review of published protocols. Pharmacy (Basel) 2019; 7 (3). PiI: E112.
19. de las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, García-Neuer M, Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations: Mechanisms and new approaches. Int J Mol Sci 2017; 18: 1316.
20. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. Allergy 2010; 65: 1357-66.
21. Liang Z, Chen YP, Yang CS, Guo W, Jiang XX, Xu XF, et al. Meta-analysis of ceftriaxone compared with penicillin for the treatment of syphilis. Int J Antimicrob Agents 2016; 47 (1): 6-11.