Carbamazepina: sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica e HLA-B*1502

Data 22 marzo 2009
Categoria dermatologia

Prima di iniziare un trattamento in pazienti asiatici, in cui è più frequente l'allele HLA B*1502, è opportuno effettuare unoscreening per ridurre il rischio di gravi reazioni avverse cutanee.

La carbamazepina (CBZ), comunemente prescritta come antiepilettico, è causa relativamente comune di reazioni avverse cutanee (cADR) che vanno da una lieve eruzione maculo-papulare (MPE) a, con gravità crescente, sindrome di ipersensibilità (HSS: può manifestarsi come patologia multi-organo in associazione a rash cutanei), sindrome di Steven-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), la cui mortalità può essere del 40%.
Il meccanismo con cui la CBZ determina cADR non è ben chiaro: si è ipotizzato un difetto degli enzimi metabolizzanti, ma anche un coinvolgimento di reazioni immunitarie, poiché nelle lesioni cutanee sono state trovate cellule proinfiammatorie infiltranti e la risomministrazione accorcia il periodo di incubazione, con manifestazioni più gravi.
La probabilità di sviluppare SJS/TEN è bassa; diversi studi hanno evidenziato come alcune popolazioni possano avere un maggior rischio di sviluppare SJS/TEN: in Paesi con popolazione prevalentemente caucasica l'incidenza è di 1-6 ogni 10000 nuovi utilizzatori di CBZ, mentre in alcuni Paesi asiatici il rischio è 10 volte più alto.
In particolare, Hung et al. hanno dimostrato come la suscettibilità genetica alle cADR indotte da CBZ sia fenotipo-specifica (Hung et al. Pharmacogenetics and Genomics 2006; 16: 297-306). Gli autori hanno confrontato il genotipo di 91 pazienti che hanno sviluppato MPE (n=18), HSS (n=13), SJS e TEN (SJS/TEN n= 60) con il genotipo di 237 pazienti che hanno assunto CBZ per almeno 3 mesi senza sviluppare ADR; tutti i pazienti, arruolati in centri di Taiwan, Hong Kong e USA tra il 1997 e il 2004, erano Cinesi Han o discendenti Cinesi. Sono stati studiati 278 polimorfismi a singolo nucleotide, che coprono la regione del complesso maggiore di istocompatibilità, il TNF-alfa, le heat shock protein e enzimi coinvolti nel metabolismo della CBZ, come CYP3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 1A2 e la epossido-idrossilasi1.
Lo studio ha evidenziato una forte associazione tra la SJS/TEN e HLA-B*1502 nei pazienti cinesi: questo allele era presente nel 98,3% (59/60) dei pazienti con SJS/TEN e solo nel 4,2% (6/144) degli altri pazienti trattati; l'unico paziente che non presentava questo allele, aveva un'altra variante di HLA-B15, HLA-B15*1558, non trovata nei controlli. L'allele HLA-B*4001 è invece negativamente associato a SJS/TEN. Lo studio ha dimostrato inoltre come la MPE e la HSS non siano associate al marker HLA-B*1502, ma rispettivamente a HLA-A*3101 e alla regione terminale del MHC II; i polimorfismi di geni che codificano per enzimi del metabolismo non sono associati in modo significativo alle cADR indotte da CBZ. Gli autori hanno ipotizzato che HLA-B*1502 sia funzionalmente coinvolto nella risposta citotossica mediata dall'attivazione dei linfociti T nella SJS da CBZ: il farmaco o i suoi metaboliti potrebbero legare peptidi che sono poi presentati dall'allele HLA-B e riconosciuti dai linfociti T.

I dati di Hung sono stati confermati da uno studio condotto in Europa su 150 pazienti con SJS e TEN esposti a farmaci sospetti di indurre SJS/TEN, tra questi 12 (8 europei, 4 asiatici) in terapia con carbamazepina (Lonjou C. et al. Pharmacogenomics J 2006; 6: 265-8; Lonjou C. et al. Pharmacogenetics and Genomics 2008, 18: 99-107). I 4 pazienti positivi per HLA-B*1502 erano tutti asiatici e nessuno dei caucasici è risultato positivo per questo allele. HLA-B*1502 non può quindi essere considerato un marker predittivo nella popolazione europea, a differenza di quella asiatica.

Sulla base di questi studi, l'FDA ha valutato il rischio di pazienti asiatici di sviluppare SJS/TEN valutando i dati su HLA-B*1502, razza e etnia e i report post-marketing di SJS-TEN indotte da CBZ.
Secondo l'allele frequency database (www.allelefrequencies.net), diverse popolazioni asiatiche (Cinesi Han, Filippini, Indonesiani, Malesiani, Taiwanesi, Indiani) hanno una maggiore frequenza del fenotipo HLA-B*1502, meno comune nei Giapponesi. Dati forniti all'FDA dall'WHO e dalle case produttrici di CBZ riportano un numero maggiore di casi di SJS/TEN in alcuni paesi asiatici, se confrontato con la popolazione caucasica.
Tutti questi dati sono di consistenza tale da concludere che persone positive a HLA-B*1502 abbiano un rischio maggiore di sviluppare reazioni avverse pericolose e potenzialmente letali alla CBZ.
Negli USA circa il 4-5% della popolazione (12 milioni) è di origine asiatica; di questi si stima che il 10% possa essere positivo a HLA-B*1502.

Il rischio potenziale di SJS e TEN in individui con l'allele HLA-B* 1502 è ora descritto in un boxed warning e nelle sezioni avvertenze e precauzioni, test di laboratorio e uso geriatrico del foglietto illustrativo. Si raccomanda di sottoporre a screening per l'allele HLA-B*1502 i pazienti di origine asiatica prima di cominciare il trattamento con carbamazepina; se positivi, la somministrazione del farmaco non deve cominciare a meno che il beneficio atteso sia chiaramente superiore al rischio di reazioni cutanee gravi. Pazienti che assumono carbamazepina da più di qualche mese senza aver sviluppato reazioni cutanee sono a basso rischio.
Queste nuove informazioni farmacogenetiche possono permettere al personale sanitario di meglio identificare e screenare persone a rischio di sviluppare SJS/TEN.

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 18/11/2026 alle ore 18:48 | Pagina 1 di 2

Parole chiave: carbamazepina, farmacogenetica, SJS/TEN.

Dottoressa Valentina Boscaro

Riferimentibibliografici

Lonjou C et al. A European study of HLA-B in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenetics and Genomics 2008; 18: 99-107.
FDA Drug Safety Newsletter 1(3), spring 2008.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]