Test farmacogenetici per predire le reazioni gravi cutanee ai farmaci

Data 11 luglio 2010
Categoria dermatologia

Lo sceening per l'identificazione di aplotipi correlati al rischio di insorgenza di gravi reazioni cutanee farmaco indotte, quali la sindrome di Stevens-Johnson e di Lyell è appropriato solo in gruppi etnici particolari ad elevato rischio, nella popolazione normale si può solo esere rigorosi nella verifica dell'effettiva necessità di trattare specie se si deve impiegare allopurinolo e carbamazepina.

In questo lavoro, gli autori identificano il ruolo che può avere (in alcuni paesi è già operativo) lo screening farmacogenetico teso ad evitare reazioni cutanee avverse a farmaco severe e talora anche minacciose per la vita, pur se a bassa incidenza, specialmente legato a due farmaci: la carbamazepina e l'allopurinolo. La prima è prevalentemente coinvolta in reazioni gravi presso etnie Cinesi, il secondo in reazioni diffuse tra varie etnie, tra cui anche quella Europea

Casoclinico

Un uomo di 35 anni di etnia cinese si presentò ad un reparto di emergenza con febbre, rash, dolore alla bocca e visione alterata, dopo due settimane di terapia con allopurinolo. All'esame clinico, il paziente aveva un rash maculo papulare generalizzato, ulcerazioni oro labiali, cheratocongiuntivite con formazione di pseudomembrane e uretrite. Gli furono date immunoglobuline per via intravenosa e fu sospeso l'allopurinolo. Una biopsia cutanea mostrò successivamente separazione dermo-epidermica ed un infiltrato linfocitario del derma, compatibile con la sovrapposizione della sindrome di Stevens–Johnson con la necrolisi tossica dell'epidermide. Il rash, la mucosite e l'uretrite si risolsero completamente dopo due settimane di terapia. Dopo 18 mesi, il paziente aveva ancora un indebolimento della vista e secchezza dell'occhio per le ulcere corneali per le quali aveva continuato a ricevere un trattamento con corticosteroidi topici, vitamina A e lubricanti. Il genotipo mostrò la presenza dell'antigene leucocitario umano (HLA) allele-B*5801, che è stato dimostrato avere una forte associazione con ipersensibilità allopurinolo-indotta, specialmente tra i Cinesi.

SuscettibilitàGenetica

Questo scenario indica un ruolo potenziale per lo screening genetico per la identificazione di pazienti a rischio di severe reazioni cutanee avverse a farmaco. Queste reazioni sono minacciose per la vita ed idiosincrasiche ed includono la sovrapposizione della sindrome di Stevens-Johnson con la necrolisi tossica dell'epidermide (Sindrome di Lyell), e con la sindrome da ipersensibilità farmaco-indotta (anche conosciuta come reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, o DRESS).

[b]Per visualizzare immagini delle sindromi cutanee descritte accedere a questo indirizzo:[/b]
[url]http://www.farmacovigilanza.org/reazioni_cutanee/0212.01.asp[/url]

La sindrome di Stevens–Johnson e la necrolisi tossica epidermica sono considerate due forme della stessa malattia. Si distinguono arbitrariamente per l' estensione dell'interessamento dell'epidermide: dal 10% al 30% nella sovrapposizione di sindrome di Stevens–Johnson e necrolisi tossica epidermica, e superiore al 30% nella necrolisi tossica epidermica. Le erosioni vescicolari della pelle e le membrane mucose derivano dalla apoptosi dei cheratinociti. La reazione in genere inizia da una a tre settimane dopo l'inizio del trattamento. L'incidenza di sovrapposizione di sindrome di Stevens–Johnson e necrolisi tossica epidermica è bassa ed è stimata in 1 o 2 pazienti ogni milione di abitanti l'anno, ma la mortalità è alta: dal 10% per la sindrome di Stevens–Johnson al 50% per la necrolisi tossica epidermica. Anche la sindrome da ipersensibilità farmaco-indotta è una reazione rara, ma potenzialmente fatale. La sindrome è caratterizzata da febbre, rash, linfadenopatia, epatite ed anormalità dei leucociti che possono essere cronicamente attaccati da herpes virus quali l'HHV-6.7.

Recenti progressi nella ricerca genomica hanno condotto all' identificazione di geni che conferiscono suscettibilità alle reazioni avverse a farmaco di tipo severo, che sembrano essere specifiche per il farmaco, il fenotipo e l'etnia. Più di 100 farmaci sono stati implicati come possibile causa di sindrome di Stevens–Johnson, necrolisi tossica epidermica e sindrome da ipersensibilità farmaco-indotta, ma la maggior parte di queste reazioni sono confinate ad un piccolo numero di farmaci. I farmaci più comunemente dannosi variano tra le diverse popolazioni.

Nei paesi occidentali i farmaci più comunemente implicati quali agenti della sovrapposizione di sindrome di Stevens–Johnson e necrolisi tossica epidermica sono i farmaci antinfiammatori non steroidei e le sulfonamidi. Di contro, la **carbamazepina** è la causa più importante di sindrome di Stevens–Johnson nei **paesi del Sud Est Asiatico** , compresa l'India, la Mailesia, Singapore, Taiwan e Hong Kong. La carbamazepina nei paesi dell'ovest causa più casi di ipersensibilità farmaco-indotta che sindromi di sovrapposte sindrome di Stevens–Johnson e necrolisi tossica epidermica. Anche **l'allopurinolo è anche una causa frequente di sovrapposizione di sindrome di Stevens–Johnson e necrolisi tossica epidermica e di sindrome da ipersensibiltà farmaco-indotta** , ma non

sembra sussistere un correlato etnico.

[b]Punti chiave[/b]

• Sta emergendo l'evidenza di una forte predisposizione genetica a severe reazioni cutanee avverse a farmaco, quali la sindrome di Stevens–Johnson e la sindrome da ipersensibiltà farmaco-indotta.

• L'antigene leucocitario umano (HLA) allele-B*1502 conferisce un rischio molto elevato di sindrome di Stevens–Johnson carbamazepino-indotta a persone di etnia del sudest asiatico.

• La FDA degli Stati Uniti e l'Health Canada advise scrinano per l' HLA-B*1502 i pazienti di etnia sud est asiatica prima di iniziare una terapia con carbamazepina.

• L'HLA-B*5801 conferisce un rischio di severe reazioni cutanee allopurinolo-indotte a persone di varie etnie, ma uno screening pretrattamento non è ancora disponibile.

HLA-B*1502 e carbamazepina

L'associazione genetica più forte è stata scoperta in una coorte di Cinesi Han a Taiwan, dove l'allele HLA-B*1502 è stato trovato nel 100% delle persone con sovrapposte sindrome di Stevens–Johnson e necrolisi tossica epidermica indotte da carbamazepina e solo nel 3% delle persone che tolleravano la carbamazepina. Queste scoperte sono state riprodotte in una coorte estesa di partecipanti di discendenti Cinesi originari di diverse aree geografiche (China, Taiwan, e Stai Uniti). Comunque, questa associazione con la sovrapposizone di sindrome di Stevens–Johnson e necrolisi tossica epidermica indotta da carbamazepina non è stata riscontrata in persone di discendenza Europea. L'allele pertanto sembra rilevante nel contesto etnico.
La Health Canada e la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti hanno emanato un warning per la carbamazepina che indica che le persone con discendenza da popolazioni geneticamente a rischio dovrebbero essere screenate per la presenza dell'HLAB* 1502 prima di iniziare il trattamento. Lo screening genetico per l'HLA-B*1502 nelle popolazioni ad alto rischio quali I Cinesi Han ha il 100% di sensibilità e il 97% di specificità e la sua presenza conferisce un 7.7% di valore predittivo positivo per la sovrapposizione di sindrome di Stevens-Jhonson e necrolisi tossica epidermica, mentre la sua assenza ha un 100% di valore predittivo negativo.
La odds ratio dell'associazione sindrome di Stevens-Jhonson e necrolisi tossica epidermica carbamazepino-indotta nei pazienti cinesi positivi al test rispetto ai pazienti negativi è > 3200. Nel 3% dei pazienti che sono positivi al test, la malattia può non svilupparsi mai con l'esposizione alla carbamazepina. Comunque, l'esclusione dell'uso della carbamazepina per tutti i pazienti riscontrati positivi al test è giustificata dalle conseguenze serie e minacciose per la vita della associazione sindrome di Stevens–Johnson e necrolisi tossica epidermica e dalla disponibilità di terapie alternative. La mancanza di prevalenza dell' HLA-B*1502 in popolazioni non-Asiatiche può limitare il rapporto costo-efficacia del suo utilizzo come strumento di screening in queste popolazioni e quindi non può essere raccomandato correntemente. Molti laboratori hanno sviluppato test genetici ad latta risoluzione usando un'analisi di innesco sequenza speciifica per svelare questo allele da campioni di sangue raccolti in 7–10 ml di sangue intero (in tubo di tetra-acetati di etilendiamina) o da un campione orale (fornito da test di laboratorio).I risultati sono in genere disponibili in sette giorni. Questa strategia non è nuova ed ha avuto successo nell'abolire virtualmente l'incidenza di ipersensibilità HLA-B*5701-associata all'abacavir in pazienti HIV-positivi. In particolare, l'allele HLA-B*1502 non predispone alla ipersensibilità carbamazeppino-indotta, alle eruzioni maculo papulari, o ad altre reazioni avverse. Si deve mantenere una attenta vigilanza ai sintomi di severe reazioni cutanee se si è iniziato il trattamento.

HLA-B*5801 e allopurinolo

Uno studio di coorte che coinvolgeva partecipanti cinesi Han in Taiwan ha mostrato la presenza dell'allele HLA-B*5801 in 51 pazienti con severe reazioni cutanee avverse farmaco indotte da allopurinolo (21 con necrolisi tossica epidermica e 30 con sindrome da ipersensibilità farmaco-indotta) paragonata al solo 15% dei partecipanti (20 di 135) che tolleravano l'allopurinolo (odds ratio 580.3, intervallo di confidenza 34.4–9780.9). L'allele HLA-B*5801, in contrasto all'HLA-B*1502 è più distribuito fra vari gruppi etnici e perciò, sono state trovate associazioni , quantunque deboli, in altri gruppi etnici quali Giapponesi del Sud e in popolazioni di razza bianca (OR 80, CI 34
157). Allo stato, non esistono raccomandazioni per lo screening genetico prima di una terapia con allopurinolo anche per la mancata disponibilità di metodi rapidi per svelare l'HLA-B*5801. Questo allele può essere identificato da genotipi HLA basati su sequenza, ad alta-risoluzione dopo aver raccolto un campione di sangue di 20 ml. Comunque, l'uso di queste tecniche diagnostiche altamente specializzate e relativamente dispendiose è limitato ad un piccolo numero di laboratori che lavorano nel settore dei trapianti e possono avere tempi molto lunghi (ad es., più di 3 o 4 settimane). Data la forte associazione di HLA-B*5801 con ipersensibilità all'allopurinolo tra varie differenti popolazioni etniche (ad es., Sud Est Asiatici, Giapponesi, Europei), si dovrebbe essere prudenti nel raccomandare di screenare tutti i pazienti prima di prescrivere la terapia. Comunque, ci sarebbe bisogno di una rapida disponibilità di metodi rapidi di indagine, sia per l'HLA-B*5701 sia per l'HLA-B*1502.

E' stata suggerita un'ipotesi di accumulo del farmaco per spiegare **l'aumento di 4-7 volte dell'incidenza di severe reazioni cutanee indotte da allopurinolo nell'insufficienza renale.** Tuttavia, aggiustando il dosaggio dell'allopurinolo non si riducono in maniera significativa le reazioni da ipersensibilità.

[b]I più importanti farmaci agenti causali di
sindrome di Stevens–Johnson[/b]

• Sulfonamidi
• Oxicam NSAIDs (ad es., piroxicam, meloxicam, tenoxicam)
• Carbamazepina
• Allopurinolo
• Aminopenicilline
• Fenitoina
• Fenobarbital
• Nevirapinea
• Lamotrigina

[b]I più importanti farmaci agenti causali
di sindrome da ipersensibilità farmaco-indotta[/b]
• Carbamazepina
• Fenitoina
• Fenobarbital
• Zonisamide
• Lamotrigina
• Allopurinolo
• Dapsone
• Salazosulfapiridina
• Mexiletina
• Minociclina
• Abacavir
• Nevirapina

Patogenesi della sindrome di Stevens–Johnson

L'associazione di genotipi HLA con ipersensibilità a farmaco ha fornito delle intuizioni circa la patogenesi immuno-mediata della sovrapposizione della sindrome di Stevens–Johnson con la necrolisi tossica epidermica. La forte associazione con molecole HLA-B suggerisce che esse abbiano un ruolo diretto nel loro sviluppo. Una specifica molecola HLA-B può presentare il farmaco o i suoi metaboliti alle cellule semplici CD8. Il risultato può essere l' espansione clonale dei linfociti citotossici CD8 e l'induzione di risposte citotossiche che esitano in apoptosi dei cheratinociti. Questo processo può accadere attraverso la de granulazione dei perforina e granzime B, e l'interazione Fas-FasL. Questq vie patologiche non sono specifiche della sovrapposizione di Stevens–Johnson e necrolisi tossica epidemica. Sono anche attivate in condizioni non-apoptotiche indotte da farmaco quali l'esantema maculo papulare. Recentemente, Chung e coll. hanno riportato che la granulisina, una proteina citolitica rilasciata dale cellule CD8, è presente nella vescica liquida di pazienti con sindrome di Stevens–Johnson a concentrqazioni più elevate della perforina o del Fas-L.26
La correlazione dei livelli di questa proteina con la severità della malattia e l a misurazione della granulisina nelle vesciche liquide possono essere utili nel monitoraggio della progressione della malattia.

Conclusioni

Alcune molecole HLA-B sono associate a severe reazioni cutanee avverse a farmaco, e queste associazioni possono essere specifiche per farmaco, fenotipo ed etnia. Per ridurre al minimo l'alta morbilità e mortalità associate a severe reazioni cutanee avverse indotte da farmaci, è consigliabile lo screening genetico per gruppi ad elevato rischio (ad es. per HLA-B*1502 prima di una terapia con carbamazepina in pazienti del Sud Est Asiatico e, con minori evidenze, per HLA-B*5801 prima di una terapia con allopurinolo in pazienti del Sud Est Asiatico, Giapponesi ed Europei). Data la comune prescrizione di questi farmaci, bisogna prendere ulteriori misure per ridurre al minimo l'occorrenza di queste reazioni severe e potenzialmente minacciose per la vita. Tali misure dovrebbero includere la promozione della consapevolezza del rischio, il miglioramento dei metodi di screening costo-efficaci e la loro disponibilità. La bassa prevalenza di questi alleli in altre popolazioni etniche e la loro mancanza di associazione con severe reazioni cutanee avverse a farmaco in altre etnie suggerisce che questa strategia non dovrebbe essere costo-efficace nel predire tali reazioni in gruppi non ad alto rischio. Se in futuro si dovrà fare lo screening per altri alleli in questi gruppi resta da determinarsi attraverso studi di casi o studi di linkage genomico.

RiferimentoBibliografico
1) Suran L. Fernando, Andrew J. Broadfoot: Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening CMAJ November 23, 2009.

Commento di Patrizia Iaccarino

Nel mondo globalizzato in cui viviamo, nel quale costantemente ci affacciamo a nuovi scenari, latori di nuove conoscenze anche scientifiche, diviene sempre più importante il ruolo della farmacogenetica, quale ausilio di una corretta terapia, tesa innanzitutto al famoso “non nocere”.
Dopo aver letto il lavoro, viene spontaneo chiedersi se non sia opportuno, in attesa di uno screening semplice da praticarsi, facilmente disponibile ed anche costo-efficace, che i medici si interroghino una volta in più sulle indicazioni di questi farmaci e che intervengano esclusivamente laddove strettamente utile, ovvero laddove esistono forti evidenze di una loro reale efficacia.