



Ipersensibilità ai farmaci anticonvulsivanti

a cura della Commissione
Farmaci e Allergia al Lattice
della SIAIP

Silvia Caimmi¹

Carmelo Pistone¹

Paolo Bottau²

Fabrizio Franceschini³

Giuseppe Crisafulli⁴

Lucia Liotti⁵

Diego G. Peroni⁶

Francesca Saretta⁷

Mario Vernich⁸

Carlo Caffarelli⁹ (coordinatore)

¹ Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ² UOC Pediatria, Ospedale di Imola; ³ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; ⁴ UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ⁵ Pediatria, Ospedale di Senigallia; ⁶ Clinica Pediatrica, Università di Ferrara; ⁷ Pediatria, ASS 5 "Bassa Friulana", Ospedale di Palmanova; ⁸ UOC Pediatria, Ospedale di Bollate; ⁹ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma

Parole chiave: *ipersensibilità ai farmaci, antiepilettici, reazioni cutanee severe*

Questo articolo, nella versione estesa, è disponibile su www.riaponline.it al seguente link: <https://goo.gl/7ugMBQ>



Corrispondenza

Silvia Caimmi

IRCCS Policlinico San Matteo. S.C. Pediatria, Università di Pavia
E-mail: s.caimmi@smatteo.pv.it

Abstract

Le reazioni di ipersensibilità nei confronti dei farmaci antiepilettici sono molto frequenti anche nella popolazione pediatrica. Importante per il clinico riconoscere i primi sintomi ed essere in grado di sostituire la molecola in causa con un'alternativa che non cross-reagisca con la molecola stessa, riuscendo tuttavia a trattare la patologia di base.

Per definizione sono reazioni non prevedibili e attivano uno specifico meccanismo del sistema immunitario, che nel caso degli antiepilettici è nella maggior parte dei casi un meccanismo ritardato tramite i linfociti T. La gravità delle manifestazioni è variabile, con delle possibili sequele a lungo termine o con la necessità di trasferimento anche dei piccoli pazienti nei centri Grandi Ustionati per la gestione in acuto di alcune forme severe.

È necessaria un'accurata valutazione allergologica per definire la causa della molecola, soprattutto nel caso di politerapie e nelle forme meno gravi è possibile sottoporre il paziente a desensibilizzazione nei confronti della molecola in causa.

Introduzione

Le reazioni avverse causate dai farmaci antiepilettici sono molto comuni, interessano fino al 61% dei pazienti trattati e rappresentano la causa principale del fallimento della terapia essendo responsabili del 40% dei casi di interruzione ¹. Perucca e Gilliam hanno distinto tali reazioni in 5 tipi (Tab. I, vedi <https://goo.gl/7ugMBQ>): acute e correlate alle proprietà del farmaco (tipo A), idiosincrasiche (tipo B), croniche (tipo C), ritardate (tipo D), secondarie alle interazioni farmacologiche (tipo E). Nella maggior parte dei casi si tratta di manifestazioni benigne, sotto forma di esantemi morbilliformi generalizzati (50-95% dei casi) e di orticaria (5-22% dei casi) e regrediscono spontaneamente nel giro di pochi giorni dopo la sospensione del trattamento ³. In alcuni casi (1 su 10000), tuttavia, insorgono reazioni mucocutanee avverse severe con potenziale coinvolgimento d'organo e rischio per la vita dell'individuo.

Nonostante gli effetti avversi a PHT, PB e CBZ siano ben documentati e siano disponibili farmaci più moderni con un miglior profilo di tollerabilità, il loro basso costo e la loro efficacia ne giustificano l'uso tuttora esteso. In aggiunta, gli antiepilettici di seconda e terza generazione sono attualmente approvati solo nella terapia di pazienti in età adulta e, nonostante sia crescente l'evidenza della loro potenziale efficacia nei bambini, soprattutto in quelli di età superiore ai 12 anni, l'utilizzo di tali farmaci nella popolazione pediatrica rimane tuttora off-label ⁴ (Tab. II, vedi <https://goo.gl/7ugMBQ>).

Manifestazioni cliniche

Rash cutanei

Le eruzioni cutanee benigne correlate all'assunzione degli antiepilettici sono solitamente descritte come puntiformi, non confluenti, di aspetto morbilliforme o ma-

culopapulare e pruriginose. Compaiono tipicamente tra il quinto giorno e l'ottava settimana dall'inizio della terapia. Il coinvolgimento del viso è solitamente minore e non si associa edema facciale o del collo. Questi rash sono più comuni con gli antiepilettici aromatici e con la LTG. Nel 40-80% dei casi si verificano in seguito al passaggio da un antiepilettico a un altro; da ciò si può dedurre che sia presente un elevato livello di cross-reattività³.

Eruzioni fisse

Le eruzioni fisse da farmaci sono reazioni cutanee relativamente comuni, che ricorrono rapidamente (nel giro di poche ore) a livello del medesimo sito cutaneo o mucoso a d ogni tentativo di reintroduzione del farmaco

responsabile. Appaiono spesso come placche rotonde o ovali, nettamente demarcate, da rosse a bluastre, leggermente rilevate e dal diametro che va da pochi millimetri a diversi centimetri. L'intervallo in cui le eruzioni fisse da farmaci si manifestano è tipicamente di 1-2 settimane dall'esposizione, ma possono presentarsi più rapidamente in seguito ad una riesposizione allo stesso farmaco. Localizzazioni anatomiche comuni includono labbra, mani e genitali (specialmente negli uomini). Con riferimento ai farmaci antiepilettici, le eruzioni fisse da farmaci si verificano di solito in seguito all'assunzione di CBZ.

SJS, TEN e DRESS (Tabb. III, IV)

Tabella III. Principali caratteristiche delle reazioni mucocutanee avverse severe (da Darlenski et al., 2015⁵, mod.).

	SJS	SJS/TEN	TEN	DRESS
Esordio	Da alcuni giorni a 3 settimane			Da 3 a 8 settimane
Lesioni cutanee	Eritema scuro e lesioni a bersaglio (< 10% della superficie totale) Erosioni mucose	Eritema scuro e lesioni a bersaglio (11-29% della superficie totale) Erosioni mucose	Eritema scuro e lesioni a bersaglio, erosioni, distacco bolloso dell'epidermide (> 30% della superficie totale; segno di Nikolsky positivo) Coinvolgimento mucoso severo	Rash maculopapulare generalizzato, edema facciale, esfoliazione, bolle
Coinvolgimento sistemico	Spesso: febbre, malessere, artralgie, laringite, faringite, uretrite, proctite, tracheobronchite, nefrite tubulare		Sempre: febbre, malessere, artralgie, bronchite, polmonite, coinvolgimento oculare (congiuntivite, cheratite, ulcerazioni, ectropion ed entropion, simblefaron), sanguinamento gastrointestinale, esofagite	Febbre, linfadenopatia, epatite, nefrite interstiziale, polmonite interstiziale, miosite, cardite, pancreatite, encefalite, meningite, colite, tiroidite
Dati di laboratorio	Infrequente elevazione di PCR, VES e transaminasi		Fattori prognostici negativi: neutropenia e linfopenia, VES elevata, ipoproteinemia, ipoalbuminemia	Eosinofilia, leucocitosi con linfociti atipici, transaminasi elevate, positività sierologica per HHV-6

Tabella IV. Manifestazioni cliniche della DRESS causata da assunzione di farmaci antiepilettici (da Peyrière et al., 2006⁷, mod.).

Caratteristiche cliniche	Frequenza di presentazione
Lesioni cutanee, tipicamente rash infiammatorio maculopapulare diffuso o eritrodermia	80-100%
Febbre	60-100%
Eosinofilia	58-100% dei casi di assunzione di PB, PHT e CBZ 0-21% dei casi di assunzione di LTG
Interessamento epatico (prevalentemente necrosi epatocellulare)	> 60%
Interessamento cardiaco (pericardite, tachicardia)	< 10% dei casi di assunzione di PHT e CBZ
Lesioni cutanee tipiche di SJS, TEN o eritema multiforme	Rare
Coinvolgimento renale e polmonare	Raro

Patogenesi

I meccanismi patogenetici delle reazioni avverse ai farmaci possono generalmente essere distinti in 3 tipi ⁶: 1) tossicità diretta da parte del farmaco o di un suo metabolita; 2) reazioni da ipersensibilità; 3) meccanismi farmacologici *off-target*, cioè causati dall'interazione del farmaco o di un suo metabolita con un sistema differente da quello verso cui il farmaco stesso sarebbe originariamente diretto (Tab. V, vedi <https://goo.gl/7ugMBQ>).

Reazioni da ipersensibilità

Le reazioni da ipersensibilità rappresentano il meccanismo patogenetico più frequentemente coinvolto nelle reazioni avverse ai farmaci antiepilettici. Secondo la classificazione classica di Gell e Coombs, esse sono distinte in 4 tipi (Tab. VI, vedi <https://goo.gl/7ugMBQ>). A differenza di quanto si pensasse in passato, solo una parte delle reazioni avverse ai farmaci antiepilettici è da ascrivere a reazioni da ipersensibilità di tipo I e III, mentre sembra che gran parte di esse sia mediata da reazioni da ipersensibilità cellulo-mediata (tipo IV). L'esame istopatologico delle lesioni cutanee, infatti, mostra una predominanza di cellule T, con la sottopopolazione CD4+ preponderante nel derma e la sottopopolazione CD8+ preponderante nell'epidermide ⁵. Le reazioni da ipersensibilità cellulo-mediata comportano che linfociti T CD4+ vergini siano attivati da un antigene – ambientale o self – localizzato sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene (*Antigen Presenting Cells*, APCs). In risposta a tale attivazione, i linfociti T maturano in cellule della memoria immunologica. In seguito all'esposizione ripetuta allo stesso antigene, i linfociti T maturi secernono quindi citochine e chemochine che attivano i macrofagi e i neutrofili e amplificano la risposta infiammatoria. Tuttavia, composti di basso peso molecolare (< 1000 D) come i farmaci, non sono in grado, da soli, di scatenare una risposta immunitaria. Secondo l'*ipotesi dell'aptene*, tali composti (apteni), si legano a proteine o peptidi formando strutture antigeniche che sono processate ed esposte in superficie dalle APCs e che sono riconosciute dai linfociti T, scatenando, in seguito ad esposizione ripetuta, la risposta immunitaria precedentemente descritta. Per quei farmaci che non presentano caratteristiche di aptene, è stato recentemente proposto un meccanismo alternativo, che prende il nome di *p-i concept* (*Pharmacological Interaction with immune receptors*), attra-

verso cui uno specifico composto sarebbe in grado di legarsi direttamente e reversibilmente a particolari recettori dei linfociti T maturi stimolandone in maniera immediata la secrezione di citochine, la proliferazione e la citotossicità. Il *p-i concept* spiegherebbe la comparsa rapida (entro poche ore) dei sintomi, senza una precedente sensibilizzazione, in risposta all'esposizione ad alcuni farmaci – antiepilettici compresi – che in precedenza era stata ascritta alle reazioni IgE-mediate (o di ipersensibilità immediata).

La ragione per cui la pelle sia l'organo più comunemente colpito da queste reazioni non è chiara, ma sembra che un ruolo chiave nell'epidermotropismo dei linfociti sia svolto dalle cellule di Langerhans, che agiscono come APCs a livello epidermico. Inoltre, la presenza di molecole *skin-homing* come l'antigene linfocitario cutaneo (CLA) è stata riportata nelle cellule mononucleate del sangue periferico di pazienti con reazioni da ipersensibilità sia alla CBZ sia alla LTG ⁵. Reazioni da ipersensibilità cellulo-mediata sono implicate anche nella patogenesi della SJS/TEN. In questo caso, tuttavia, l'attivazione da parte dell'antigene interessa i linfociti CD8+ citotossici (CTL), i quali uccidono direttamente la cellula presentante l'antigene. La citolisi mediata dai CTL utilizza come effettori le perforine, i granzimi, la granulicina, il TNF e Fas-ligando espresso sulle cellule bersaglio. A conferma di tale ipotesi patogenetica è la dimostrazione di infiltrati di CTL e cellule NK nelle lesioni cutanee di pazienti con TEN ⁸.

Fattori di rischio

Fattori genetici

La concordanza delle reazioni avverse ai farmaci antiepilettici in gemelli monozygoti o in membri della stessa famiglia suggerisce che sussista una predisposizione geneticamente determinata, verosimilmente trasmessa con un pattern di ereditarietà di tipo autosomico. In particolare, è stato calcolato che parenti dei soggetti che hanno presentato reazioni da ipersensibilità a un antiepilettico aromatico abbiano fino al 25% di probabilità di sviluppare una simile reazione quando sono esposti a un farmaco della stessa classe ⁵.

La predisposizione genetica allo sviluppo di reazioni avverse agli antiepilettici consiste prevalentemente in

Tabella VII. Meccanismi patogenetici identificati in pazienti geneticamente predisposti allo sviluppo di reazioni avverse a farmaci antiepilettici.

Meccanismo	Dimostrazioni
Deficit di detossificazione dei metaboliti reattivi	Cellule dei pazienti con reazioni avverse indotte da PHT e CBZ e dei loro parenti mostrano aumentata tossicità (Gennis et al., 1991)
	Reazioni cutanee indotte da PHT sono associate alla variante allelica CYP2C9*3, che codifica per un enzima CYP ad attività ridotta coinvolto nella conversione di PHT in pHPH (Lee et al., 2004)
Alterazione della risposta immuno-infiammatoria	Un polimorfismo nella regione promotrice (posizione -308) del gene del TNF-alfa predispone all'ipersensibilità a CBZ tramite un'aumentata produzione della citochina (Pirmohamed et al., 2001)
	Specifici polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) del cluster genico della <i>Heat Shock Protein 70</i> (HSP70) si associano a reazioni da ipersensibilità indotte da CBZ (Alfirevic et al., 2006)

un'alterazione dei meccanismi di detossificazione dei metaboliti reattivi dei farmaci e di risposta immuno-infiammatoria (Tab. VII). Per quanto riguarda le reazioni cutanee, in particolare, un ruolo preponderante è svolto dai geni HLA (*Human Leukocyte Antigen*), coinvolti nel processo di presentazione dell'antigene e nella regolazione delle cellule NK³.

Iniziali risultati ottenuti dalla popolazione Asiatica di discendenza Cinese Han avevano suggerito una forte associazione tra l'allele HLA-B*1502 e il rischio di sviluppare SJS e TEN in seguito all'assunzione di CBZ; tale dato non veniva confermato per quanto riguardava le reazioni maculopapulari e la DRESS. Successivamente, la stessa evidenza è stata riscontrata in altre popolazioni Asiatiche, incluse quelle di Thailandia, Malesia e India, ma non nella popolazione Giapponese. A ulteriore supporto dell'associazione tra HLA-B*1502 e SJS/TEN è stato osservato che l'utilizzo di un farmaco alternativo alla CBZ in Taiwan aveva considerevolmente ridotto l'incidenza di tali reazioni avverse⁹. L'allele HLA in questione è piuttosto raro (prevalenza < 2%) nelle popolazioni Europee: ciò spiegherebbe la minore incidenza di SJS e TEN rispetto alle popola-

zioni Asiatiche. Queste osservazioni hanno permesso, su indicazione della FDA, l'introduzione nella pratica clinica dello screening per HLA-B*1502 esteso a tutti gli individui Asiatici prima dell'avvio di una terapia con CBZ.

In soggetti portatori di HLA-B*1502 il rischio di sviluppare SJS e TEN è risultato aumentato anche in correlazione con l'assunzione di OXC, PHT e LTG, i quali condividono un anello aromatico con la CBZ. Inoltre, è stato osservato un certo grado di associazione tra lo stesso allele e la cross-reattività agli antiepilettici aromatici, in particolare tra CBZ e PHT in 2 pazienti Tailandesi che avevano mostrato esantema maculopapulare, tra CBZ e OXC in una paziente Cinese che aveva mostrato esantema maculopapulare e tra PHT, PB e CBZ in una paziente Cinese che aveva mostrato SJS.

Diversi altri alleli HLA sono stati associati a reazioni cutanee avverse ai farmaci antiepilettici, soprattutto nelle popolazioni Giapponese ed Europea (Tab. VIII).

La fenitoina è metabolizzata nella forma inattiva idrosifenitoina e 4'idrossi-5fenildantoina (p-HPH) primariamente dal citocromo P450 (CYP)2C9. La formazio-

Tabella VIII. Altri alleli HLA implicati nella predisposizione genetica alle reazioni cutanee avverse causate da farmaci antiepilettici.

Allele	Reazioni avverse	Dimostrazioni
HLA-A*3101	Reazioni maculopapulari e SJS/TEN causate da CBZ nelle popolazioni Giapponese ed Europea	Hung SI et al., 2006 McCormack M et al., 2011 Niihara H et al., 2012
HLA-B*4801	DRESS causata da CBZ	Kano Y et al., 2008
HLA-A*0206	SJS/TEN (complicanze oculari) causata da CBZ nella popolazione Giapponese	Chung WH, Hung SI, 2010
HLA-B*5901	SJS causata da CBZ nella popolazione Giapponese	Ikeda et al., 2010

ne di p-HPPH determina reazioni di ossido-riduzione, le quali sono state proposte come determinati un'ipersensibilità alla fenitoina. In uno studio condotto da Wen-Hung Chung et al. sulla popolazione asiatica (Taiwan, Giappone e Malesia) studi di associazione genomica wide hanno mostrato un cluster di 16 SNP-p nel gene, identificando varianti *missense*, inclusa la CYP2C9*3, che mostravano una forte associazione con reazioni cutanee severe PTH-relate, con un *odds ratio* di 12. Tali anomalie sarebbero correlate con una riduzione della *clearance* della PHT dal 93 al 95%, mostrandosi come un importante fattore genetico delle reazioni cutanee severe al farmaco. Inoltre si è visto come i pazienti con SJS-TEN presentassero un più ridotto metabolismo e una maggiore associazione con i SNP-s di CYP2C rispetto a coloro che andavano incontro a DRESS. Tuttavia un'alterata *clearance* è stata notata anche in pazienti non presentanti CYP2C9*3, suggerendo l'azione di fattori non genetici¹⁰.

Età

Molte reazioni avverse a farmaci presentano un rischio età-dipendente, prevalentemente correlato a un deficit relativo nei processi di metabolismo dei farmaci. Un classico esempio è rappresentato dall'aumentata produzione di metaboliti reattivi nei bambini causata da una ridotta glucoronidazione e da un'aumentata velocità delle reazioni CYP-mediate⁵. La glucoronidazione infatti è una reazione di esterificazione dei gruppi OH con acido glucuronico, con lo scopo di rendere le molecole maggiormente solubili in acqua permettendone l'eliminazione. Per quanto riguarda i farmaci antiepilettici, è stata osservata una maggiore incidenza di rash cutanei e di SJS nei bambini trattati con LTG; per la seconda l'incidenza equivaleva a 1:50- 1:100 contro 1:1000 negli adulti. Questi dati, tuttavia, potrebbero essere stati falsati da un alto dosaggio iniziale della LTG rispetto agli schemi correntemente utilizzati.

Dosaggio iniziale e velocità di titolazione

Esiste una relazione direttamente proporzionale tra dosaggio iniziale e velocità di titolazione del farmaco antiepilettico da un lato e incidenza di reazioni cutanee dall'altro, in particolare per quanto riguarda LTG, CBZ e PHT⁵. Tale relazione è stata osservata anche in occasione di reazioni avverse a carico del SNC. Queste osservazioni giustificerebbero il ricorso alle procedure di desensibilizzazione che, tuttavia, non es-

sendo completamente scevre da rischi, dovrebbero essere effettuate solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche.

Altri fattori di rischio

LES e altri disturbi del sistema immunitario, terapia corticosteroidica e una storia familiare e/o personale di rash severi sono fattori di rischio per reazioni da ipersensibilità nei confronti dei farmaci antiepilettici. Anche le malattie infettive possono essere associate a una frequenza più elevata di reazioni avverse a farmaci. In particolare, è stata identificata una relazione tra le infezioni da herpesvirus, specialmente da HHV-6, e la DRESS indotta dai farmaci antiepilettici; in questo caso, una riattivazione latente del virus causata dai processi immunologici coinvolti nell'ipersensibilità al farmaco potrebbe stimolare un'espansione massiva di linfociti T CD8- e CD4- quiescenti e causare lo sviluppo dei sintomi della DRESS^{3 5}.

Gestione del paziente con reazioni avverse ai farmaci antiepilettici

Prevenzione

Malgrado buona parte delle reazioni avverse ai farmaci sia imprevedibile, è importante tenere conto del profilo farmacologico e tossicologico della sostanza da utilizzare e delle caratteristiche del soggetto che sarà sottoposto al trattamento per, quanto meno, ridurre al minimo il rischio della loro comparsa⁵.

Nell'impostazione del piano terapeutico è necessario selezionare, in caso di più farmaci candidati alla terapia, quello con il miglior profilo di tollerabilità, prediligendo un basso dosaggio iniziale e una titolazione graduale.

Per quanto riguarda le caratteristiche del paziente, prima dell'avvio della terapia è opportuno escludere una familiarità per reazioni avverse a farmaci; nel caso di anamnesi personale sia positiva per reazioni avverse a farmaci appartenenti alla stessa categoria, è consigliato ricorrere a sostanze strutturalmente differenti.

Diagnosi precoce

Il riconoscimento tempestivo di una reazione avversa al farmaco è di fondamentale importanza al fine di ri-

muovere prontamente, se necessario, l'agente responsabile ed evitare l'insorgenza di conseguenze gravi che possano mettere a rischio la vita del paziente. Strategie utili alla diagnosi precoce sono una corretta educazione del paziente al riconoscimento dei segni e dei sintomi caratteristici delle reazioni avverse e uno stretto monitoraggio clinico e laboratoristico, quest'ultimo da eseguire: (1) prima di iniziare il trattamento, (2) nei gruppi ad alto rischio, (3) in pazienti con problemi di comunicazione, (4) in presenza di sintomi e/o segni precoci di una probabile reazione avversa ⁵.

Management

Le strategie di intervento variano sulla base delle caratteristiche del farmaco, della reazione avversa e del paziente. Ciononostante esistono alcune regole generali che devono essere rispettate ^{3 5}.

In caso di reazione avversa severa o potenzialmente tale, la sospensione del farmaco antiepilettico è perentoria; se il trattamento è indispensabile al paziente, sarà necessario scegliere un farmaco antiepilettico strutturalmente differente e/o a basso potenziale allergenico (benzodiazepine, levetiracetam, gabapentin). In caso di indisponibilità di alternative farmacologiche possono essere indicate le procedure di desensibilizzazione.

Il trattamento con corticosteroidi, seppur di dubbia efficacia, rappresenta una strategia terapeutica frequentemente utilizzata, solitamente con prednisone alla dose iniziale di 1-2 mg/kg in caso di sintomi severi.

Il trattamento con antistaminici deve essere effettuato con cautela, giacché gli antagonisti del recettore H1, attraversando la barriera ematoencefalica, possono ridurre l'effetto farmacologico degli antiepilettici.

I pazienti con DRESS devono essere ospedalizzati per ricevere terapia sintomatica e di supporto, mentre quelli con SJS e TEN necessitano il ricovero in Unità Ustioni al fine di assicurare la cura delle ferite, l'idratazione, il supporto nutrizionale, la prevenzione delle infezioni e di altre complicanze. In questa categoria di pazienti la profilassi antibiotica e la terapia steroidea sono generalmente controindicate.

Work up allergologico

L'iter diagnostico allergologico prevede test cutanei (Prick test, Patch test, intradermoreazioni), seguiti da test di provocazione al farmaco, se non sono presenti controindicazioni.

Gli skin test dovrebbero essere eseguiti da 6 settimane a 6 mesi dopo la completa risoluzione dei quadri di reazioni cutanee al farmaco, al massimo dopo un mese dalla sospensione della terapia sistemica con corticosteroidi e/o immunosoppressori. I test dovrebbero essere eseguiti utilizzando il farmaco commerciale assunto dal paziente, onde evitare cross-reazioni per la presenza di eccipienti diversi.

Le intradermoreazioni vengono eseguite solamente quando la lettura del Prick test sia risultata negativa, tuttavia non devono essere eseguiti su pazienti che hanno sviluppato SJS-TEN o DRESS.

I patch test vengono mantenuti in sede per 48-72 ore. I risultati vengono letti a 20 minuti dalla applicazione, in terza e in quarta giornata. Se la storia suggestiva e con un esordio della reazione riferita in anamnesi superiore ai 7 giorni, si effettua una lettura in settima giornata.

Sebbene i test di provocazione orali risultino un importante *step* diagnostico, sono controindicati nei casi di ipersensibilità a farmaci antiepilettici con reazioni sistemiche severe.

Il più comune test *in vitro* usato è il dosaggio della popolazione linfocitaria (LPA). Esso si propone di dimostrare le *T-cells* farmaco-specifiche come *marker* di sensibilizzazione. Tuttavia, sebbene, la specificità dell'LPA sia alta (fino all'85%), la sensibilità è più bassa (dal 60 al 70%), pertanto al momento una reazione di ipersensibilità non può comunque essere esclusa se il risultato del test è negativo.

Al fine di migliorare la sensibilità sono state proposte differenti strategie, per esempio l'aggiunta di anti-CTLA4 e anti-PDL1 alle colture di LPA incrementa la sensibilità, con un maggior numero di risultati positivi e un incremento dell'indice di proliferazione.

Un altro esame proposto è la citometria a flusso con fluorocromi usati in singolo o in combinazione che permettono di caratterizzare la frazione delle cellule proliferanti in LPA ¹¹.

Infine, Adachi et al. suggeriscono test combinati usando il test di attivazione dei basofili (BAT) con l'LPA senza creare *overlap*, ma piuttosto andando a compensare i falsi negativi, che i test possono dare se effettuati singolarmente. Lo stesso gruppo ha recentemente visto che il dosaggio dell'IL-6 preformata da monociti circolanti dopo 20 minuti di incubazione con 0,15-0,5 microU di farmaco mostra una sensibilità dell'85,4% e una specificità dell'82,4%.

Desensibilizzazione

La desensibilizzazione viene definita come l'induzione di uno stato di temporanea tolleranza di un prodotto noto per essere responsabile di reazioni di ipersensibilità. Si avvale della somministrazione del farmaco a dosi progressivamente crescenti fino a ottenere una dose cumulativa terapeutica in più ore o in più giorni. Poiché i pazienti sono a rischio di sviluppare reazioni allergiche, anche gravi, non dovrebbero essere sottoposti a desensibilizzazione coloro i quali abbiano presentato reazioni di tipo TEN, SJS/Sindrome di Lyell, citopenia e anemia autoimmune, vanno inoltre rispettate alcune regole di sicurezza quali esser vicini al materiale d'urgenza, interrompere i beta-bloccanti 48 ore prima del test e somministrare antistaminici a scopo preventivo.

La desensibilizzazione dovrebbe essere considerata quando non vi è alcun trattamento alternativo e il potenziale beneficio è maggiore dei rischi correlati alla procedura.

Sono stati pubblicati solamente pochi report riguardanti la desensibilizzazione in seguito a reazioni di ipersensibilità a farmaci.

La desensibilizzazione alle reazioni ritardate, in cui la tolleranza è di solito indotta in qualche giorno o settimana, potrebbe essere eseguita in regime ambulatoriale, ricordando che la sospensione del farmaco da parte del paziente potrebbe determinare una perdita della tolleranza.

Nel Maggio 2015 Toker et al., basandosi su un protocollo di desensibilizzazione per l'allopurinolo, hanno effettuato la desensibilizzazione all'acido valproico in un paziente di 13 anni, che aveva presentato delle reazioni cutanee in seguito all'assunzione del farmaco e non era responsivo ad altri farmaci (levetiracetam, etosuccimide, lamotrigina e amantadina). Il protocollo è stato iniziato con una dose di farmaco di 0,05 mg/die, raddoppiandola ogni due settimane fino a un mese e raggiungendo la dose target di 400 mg due volte al giorno, al ventinovesimo giorno. Il protocollo

di desensibilizzazione è stato ben tollerato, in assenza di reazioni avverse, eccetto un lieve incremento delle transaminasi, per tutti i 6 mesi di follow-up successivi e il ragazzo ha ripreso le sue normali attività¹².

Precedente a tale studio è quello condotto da Besag et al. nel 2000 in cui desensibilizzarono alla lamotrigina 7 pazienti di età compresa tra i 5 e 9 anni che avevano presentato un rash dopo l'inizio della terapia. Il protocollo fu iniziato dopo un periodo di non assunzione del farmaco di 6 settimane con una dose iniziale di 0,1 mg al giorno, la dose è stata progressivamente incrementata in 12 settimane con degli intervalli di incremento di circa 15 giorni, seguendo un protocollo precedente di desensibilizzazione con carbamazepina, fino a raggiungere la dose di 50 mg al giorno. Nessuno dei sette pazienti ha presentato ricorrenza del rash o altre reazioni avverse, in 5 bambini si è inoltre osservato un miglioramento della patologia.

Conclusioni

I farmaci antiepilettici, in particolare quelle aromatici e la LTG, sono comunemente responsabili di reazioni avverse, eterogenee per gravità (da rash cutanei autolimitanti a sindromi multiorganiche potenzialmente letali). Fattori genetici e ambientali partecipano nel determinare tali reazioni e la loro conoscenza può minimizzarne il rischio di insorgenza o permetterne il tempestivo riconoscimento. Nel caso di reazioni avverse di tipo severo (SJS, TEN, DRESS), uno stretto monitoraggio clinico e una terapia sintomatica e di supporto sono punti chiave nella gestione del paziente critico. Se il trattamento antiepilettico è di estrema necessità per il paziente, la scelta di un farmaco strutturalmente differente e/o a basso potenziale allergenico oppure le procedure di desensibilizzazione rappresentano le strategie di intervento elettive.

Bibliografia

- 1 Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2005;112(Suppl 181):30-5.
- 2 Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:792-80.
- 3 Błaszczyk B, Lasoń W, Czuczwar SJ. Antiepileptic

drugs and adverse skin reactions: An update. *Pharmacol Rep* 2015;67:426-34.

- 4 Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *CNS Drugs* 2015;29:847-63.
- 5 Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N. Systemic drug reactions with skin involvement: Stevens-Johnson syndrome, toxic epider-

- mal necrolysis, and DRESS. *Clin Dermatol* 2015;33:538-41.
- 6 Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007;48:1223-44.
 - 7 Peyrière H, Dereure O, Breton H, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Therapeutics* 2006;155:422-8.
 - 8 Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1209-15.
 - 9 Chen P, Lin JJ, Lu C-S, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-33.
 - 10 Chung WI, Hung SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int* 2010;59:325-32.
 - 11 Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, et al. The predominant drug-specific T-cell population may switch from cytotoxic T cells to regulatory T cells during the course of anticonvulsant-induced hypersensitivity. *J Dermatol Sci* 2012;65:213-9.
 - 12 Toker O, Tal Y, Horev L, et al. Valproic acid hypersensitivity and desensitization. *Dev Med Child Neurol* 2015;57:1076-8.