



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 è la versione
estesa dell'articolo pubblicato
nella RIAP 2017;31(04):8-15.**

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 interruzione¹. Perucca e Gilliam hanno distinto tali reazioni in 5 tipi² (Tab. I): acute e correlate alle proprietà del farmaco (tipo A), idiosincrasiche (tipo B), croniche (tipo C), ritardate (tipo D), secondarie alle interazioni farmacologiche (tipo E). Le reazioni avverse agli antiepilettici rappresentano un problema di difficile gestione all'interno della popolazione pediatrica per l'elevato rischio di reazioni di ipersensibilità e per il profilo di tossicità farmacologica che comporta maggiore vulnerabilità agli eventi avversi nel confronto con la popolazione adulta. Nel 3% degli individui che ricevono farmaci antiepilettici si verificano reazioni cutanee, che compaiono generalmente durante le prime settimane dall'inizio del trattamento (3-20 giorni) e sono perlopiù di ipersensibilità immunomediata (di tipo B, secondo la classificazione di Perucca e Gilliam). 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 trattamento³. In alcuni casi (1 su 10000), tuttavia, insorgono reazioni mucocutanee avverse severe con potenziale coinvolgimento d'organo e rischio per la vita dell'individuo. Queste ultime si associano più frequentemente all'assunzione di antiepilettici aromatici, cioè contenenti nella struttura chimica un'ammina aromatica – fenitoina (PHT), fenobarbital (PB), carbamazepina (CBZ), oxcarbazepina (OXC) –, e di lamotrigina (LTG), nonostante quest'ultima presenti differenze strutturali rispetto ai primi³. Anche etosuccimide, primidone e zonisamide possono indurre rash o gravi reazioni cutanee.

Le reazioni cutanee severe possono manifestarsi come sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (Toxic Epidermic Necrolysis – TEN) o reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – DRESS). Queste reazioni si verificano nella maggior parte dei casi (90%) nel corso dei primi 2 mesi dall’inizio del trattamento ³ e sono tipiche di chi avvia per la prima volta una terapia anticonvulsivante ⁴. Il rischio relativo di sviluppare reazioni cutanee severe è differente per ogni singolo anticonvulsivante: 15% per il PB, 13% per la PHT, 11% per la CBZ, meno del 5% per l’OXC ³. Il tasso di mortalità stimato per queste reazioni severe

equivale a circa il 10% ed è più frequentemente nei bambini un esito infausto ⁵.

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* ⁶ (Tab. II).

Tabella I. Classificazione delle reazioni avverse ai farmaci antiepilettici (da Perucca et al., 2012 ², mod.).

	Caratteristiche	Esempi
Tipo A	Correlate al meccanismo d’azione del farmaco	Sonnolenza, astenia, insonnia, vertigini, atassia, diplopia, tremore, deficit cognitivi, irritabilità, comportamento aggressivo, depressione, sintomi gastrointestinali, iponatriemia, parestesie
	Comuni (1-10%) o molto comuni (> 10%)	
	Acute	
	Dose- e/o concentrazione-dipendenti	
	Prevedibili	
	Reversibili	
Tipo B	Reazioni di ipersensibilità immunomediata: correlate alla vulnerabilità individuale (meccanismi immunologici, genetici o di altra natura)	Rash cutanei; reazioni mucocutanee severe (DRESS, TEN, sindrome di Stevens-Johnson); anemia aplastica; agranulocitosi; epatotossicità; pancreatite; glaucoma ad angolo chiuso; meningite asettica
	Infrequenti (0,1-1%) o rare (< 0,1%)	
	Si sviluppano durante le prime settimane di trattamento	
	Imprevedibili	
	Alcune ad alta morbilità e mortalità	
	Reversibili	
Tipo C	Correlate alla dose cumulativa del farmaco	Riduzione della densità ossea, incremento/decremento ponderale, disturbi del tessuto connettivo, deficit di acido folico, irsutismo, ipertrofia gengivale, alopecia, perdita del campo visivo
	Comuni	
	Croniche (1-10%)	
	Per la gran parte reversibili	
Tipo D	Teratogenesi, carcinogenesi	
	Infrequenti (0,1-1%)	
	Ritardate	
	Dose-dipendenti	
	Irreversibili	
Tipo E	Reazioni non immunomEDIATE correlate alle interazioni tra farmaci	Aumentato rischio di rash cutanei aggiungendo lamotrigina alla terapia con valproato, ridotto controllo delle crisi aggiungendo la pillola contraccettiva alla terapia con lamotrigina, riduzione dell’efficacia del warfarin aggiungendo la carbamazepina
	Comuni (1-10%)	
	Prevedibili	
	Reversibili	

Tabella II. Farmaci antiepilettici utilizzati nella popolazione pediatrica (da Rosati et al., 2015⁶, mod.).

	Farmaco	Indicazioni
Prima generazione	Carbamazepina	Crisi focali, crisi tonico-cloniche generalizzate
	Clobazam	Ampio spettro
	Clonazepam	Ampio spettro
	Etosuccimide	Assenze
	Fenobarbital	Crisi focali, crisi tonico-cloniche generalizzate, crisi miocloniche
	Fenitoina	Crisi focali, crisi tonico-cloniche generalizzate
	Acido valproico	Ampio spettro
	Sultiame	Crisi focali
Seconda generazione	Felbamato	Crisi atoniche, crisi toniche, assenze atipiche nella sindrome di Lennox-Gastaut
	Gabapentin	Crisi focali
	Vigabatrìn	Crisi focali, spasmi infantili
	Levetiracetam	Crisi focali, crisi tonico-cloniche generalizzate, crisi miocloniche
	Lamotrigina	Crisi focali, crisi tonico-cloniche generalizzate, assenze, spasmi infantili
	Oxcarbazepina	Crisi focali, crisi tonico-cloniche generalizzate
	Pregabalin	Crisi focali
	Tiagabina	Crisi focali
	Topiramato	Crisi focali, crisi tonico-cloniche generalizzate, crisi miocloniche, spasmi infantili
	Zonisamide	Crisi focali
Terza generazione	Eslicarbazepina acetato	Crisi focali
	Lacosamide	Crisi focali
	Perampanel	Crisi focali
	Retigabina	Crisi focali
	Rufinamide	Crisi focali, crisi atoniche, crisi toniche nella sindrome di Lennox-Gastaut
	Stiripentolo	Epilessia mioclonica severa dell'infanzia o sindrome di Dravet

Le reazioni di ipersensibilità sono imprevedibili, ma la prevenzione, l'accurato monitoraggio della risposta clinica, l'identificazione precoce e un corretto management sono i punti chiave per evitare l'insorgenza di gravi conseguenze.

Manifestazioni cliniche

Rash cutanei

Le eruzioni cutanee benigne correlate all'assunzione degli antiepilettici sono solitamente descritte come puntiformi, non confluenti, di aspetto morbilliforme o maculopapulare 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 ad ogni tentativo di reintroduzione del farmaco responsabile. Appaiono spesso come placche rotonde

Tabella III. Principali caratteristiche delle reazioni mucocutanee avverse severe (da Darlenski et al., 2015¹⁴, 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	

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 CBZ⁷.

SJS e TEN (Tab. III)

SJS e TEN sono reazioni bollose che consistono in un esantema vescicolare in rapida evoluzione con macule purpuriche e lesioni a bersaglio, accompagnato da coinvolgimento mucoso e distacco dell'epidermide dal derma, inferiore al 10% della superficie totale nella SJS, superiore al 30% nella TEN. Un distacco cutaneo compreso tra il 10 e il 30% prende il nome di sindrome da *overlap* SJS/TEN. Le lesioni a bersaglio possono esordire come lesioni a coccarda a tre anelli ed evolvono in lesioni purpuriche a due anelli. Lesioni mucose dolorose possono coinvolgere labbra, cavità orale, congiuntiva, cavità nasale, uretra e vagina; il coinvolgimento corneale, quando presente, può risultare in ulcerazione, perforazione e lesioni sclerotiche⁶. Il coinvolgimento sistemico è variabile; talora può essere interessato il tratto gastrointestinale mentre le vie respi-

ratorie sono colpite in un terzo dei casi. Tipici sintomi precoci di un esordio brusco includono febbre, faringite e malessere generale, seguiti dal rapido sviluppo dell'esantema caratteristico. La leucocitosi è un reperto relativamente comune all'esordio e può essere associata all'espansione clonale, farmaco-specifica, di linfociti CD8+ citotossici. Nei casi avanzati, la presenza di neutropenia, linfopenia e trombocitopenia è indicativa di una cattiva prognosi. Occasionalmente si rilevano alte concentrazioni seriche di enzimi epatici. La mortalità è correlata all'estensione del coinvolgimento cutaneo, essendo superiore per la TEN (30-40%). La prognosi è migliore quando il farmaco responsabile ha un'emivita breve e viene eliminato dall'organismo non oltre il giorno in cui compaiono le vescicole e le lesioni mucose³.

Nella popolazione generale l'incidenza annuale della SJS e della TEN è compresa tra 0,4 e 1,2 casi per milione, con l'80% dei casi di TEN e il 50% dei casi di SJS causati da farmaci⁸. I farmaci antiepilettici sono tra quelli più comunemente coinvolti. Nei primi anni dopo la sua introduzione, la LTG era stata associata a un rischio relativamente alto di SJS, specie nei bambini, nei quali l'incidenza stimata era di 1:100⁹. Tali reazioni erano verosimilmente correlate in parte all'uso di alti dosaggi d'inizio e alla rapida titolazione. Dati successivi hanno suggerito che il rischio di SJS e TEN durante i primi 2 mesi di terapia fosse compreso tra 1 e 10 su 10000 nuovi pazienti che cominciano la terapia

con LTG, PHT e PB, e molto più basso per il valproato (VPA). Per la CBZ il rischio di sviluppare SJS o TEN in individui Europei è di circa 1-6 casi su 10000 pazienti esposti³. Casi rari di SJS o TEN sono stati riportati con altri antiepilettici (etosuccimide, felbamato, gabapentin, primidone, tiagabina, topiramato, zonisamide)¹⁰.

DRESS (Tab. III)

La DRESS è una reazione a farmaci acuta e severa caratterizzata da febbre, eruzione cutanea, eosinofilia, linfocitosi atipica, artralgie, linfadenopatia e coinvolgimento multiorgano (discrasia ematica, epatite, nefrite, miocardite, tiroidite, polmonite interstiziale ed encefalite). Altre caratteristiche che possono essere presenti sono edema facciale, tonsillite essudativa, faringite, ulcere orali, epatosplenomegalia, sintomi simil-influenzali, miopatia e coagulazione intravascolare disseminata. L'incidenza della DRESS nella popolazione generale è di 0,4 casi per milione¹¹. Il periodo tipico d'insorgenza è compreso tra 1 e 12 settimane dall'inizio della terapia³; il decorso è protratto anche dopo la sospensione del farmaco responsabile: tra 1 e 6 mesi¹⁰. Un esito fatale è stato riportato nel 10-40% degli individui colpiti¹². A causa della diversità delle eruzioni cutanee e degli organi coinvolti, la DRESS pone significative difficoltà nella diagnosi. L'eosinofilia ematica può aiutare la diagnosi differenziale con altre patologie e suggerisce un meccanismo di tipo immunitario mediato da linfociti T, sorgente molto importante di IL-5, che stimola proliferazione, differenziazione e attivazione degli eosinofili.

Questa sindrome è stata per la prima volta descritta in

associazione a un farmaco antiepilettico e pertanto nominata sindrome da ipersensibilità agli antiepilettici¹³. La DRESS si osserva più frequentemente con la PHT e la CBZ (1 caso su 5000)¹⁴. Diversi casi sono stati osservati dopo assunzione di LTG, seppur con una maggiore incidenza di rash cutanei severi e una minore di eosinofilia e linfadenopatia. Il quadro clinico appare variabile, anche a seconda del farmaco antiepilettico coinvolto (Tab. IV).

Accanto agli antiepilettici aromatici, altri farmaci comunemente responsabili di DRESS sono i sulfonamidici, l'allopurinolo, la minociclina, l'azatioprina e la terbinafina¹⁵.

Patogenesi

I meccanismi patogenetici delle reazioni avverse ai farmaci possono generalmente essere distinti in 3 tipi¹⁶: 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).

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 tipi¹⁷ (Tab. VI).

Tabella IV. Manifestazioni cliniche della DRESS causata da assunzione di farmaci antiepilettici (da Peyrière et al., 2006¹¹, 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

Tabella V. Principali meccanismi patogenetici responsabili delle reazioni avverse ai farmaci antiepilettici.

Meccanismo patogenetico	Descrizione	Correlato clinico
Tossicità diretta	Effetto citotossico diretto del farmaco o di un suo metabolita senza mediazione da parte del sistema immunitario	Epatotossicità indotta da VPA Tossicità indotta da FBM nei confronti di fegato e midollo osseo
Reazioni da ipersensibilità	Tipo I, II, III, IV secondo Gell e Coombs	Manifestazioni cutanee minori SJS/TEN
Meccanismi farmacologici off-target	Interazione del farmaco o di un suo metabolita con un sistema differente da quello verso cui il farmaco stesso sarebbe originariamente diretto	Reazioni coreoatetoidi indotte da PHT Sintomi parkinsoniani indotti da VPA

Tabella VI. Reazioni da ipersensibilità secondo la classificazione di Gell e Coombs.

Tipo di reazione	Malattia prototipica	Patogenesi
Ipersensibilità immediata (tipo I)	Anafilassi; allergie; asma bronchiale (forme atopiche)	Presentazione dell'antigene ai linfociti T helper CD4+ vergini → generazione di linfociti TH2 → produzione di citochine che inducono la produzione di IgE, la maturazione e l'attivazione degli eosinofili e il reclutamento di leucociti nel focolaio infiammatorio → rilascio immediato di amine vasoattive e di altri mediatori dei mastociti
Ipersensibilità mediata da anticorpi (tipo II)	Anemia emolitica autoimmune; sindrome di Goodpasture	Produzione di IgG e IgM che si legano all'antigene sulle cellule bersaglio e nei tessuti → fagocitosi e lisi delle cellule bersaglio per opera del complemento attivato o dei recettori Fc; reclutamento dei leucociti
Ipersensibilità mediata da immunocomplessi (tipo III)	LES; alcune forme di glomerulonefrite, malattia da siero; reazione di Arthus	Deposizione di immunocomplessi → attivazione del complemento → reclutamento dei leucociti per opera del complemento e dei recettori Fc → rilascio di enzimi e altre molecole tossiche
Ipersensibilità cellulo-mediata (tipo IV)	Dermatite da contatto; sclerosi multipla; diabete di tipo 1; artrite reumatoide; malattie infiammatorie intestinali; tubercolosi	Linfociti T attivati dall'antigene → (i) secrezione di citochine e attivazione dei macrofagi; (ii) citotossicità mediata da CTL

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'epidermide¹⁵. 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 (aptene), 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* (*Phar-*

macological Interaction with immune receptors)¹⁸, attraverso 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 LTG¹⁵. 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 granulosina, 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 TEN¹⁹.

Fattori di rischio

Fattori genetici

La concordanza delle reazioni avverse ai farmaci antiepilettici in gemelli monozigoti 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 classe¹⁵.

La predisposizione genetica allo sviluppo di reazioni avverse agli antiepilettici consiste prevalentemente in 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^{20,21}. Successivamente, la stessa evidenza è stata riscontrata in altre popolazioni Asiatiche, incluse quelle di Thailandia, Malesia e India, ma non nella popolazione Giapponese²²⁻²⁴. A ulteriore supporto dell'associazio-

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 ⁴⁷)
	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 pHPPH (Lee et al., 2004 ⁴⁸)
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 ⁴⁹)
	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 ²⁵)

ne 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 avverse²⁵. L'allele HLA in questione è piuttosto raro (prevalenza < 2%) nelle popolazioni Europee: ciò spiegherebbe la minore incidenza di SJS e TEN rispetto alle popolazioni Asiatiche²⁶⁻²⁹. Queste osservazioni hanno permesso, su indicazione della FDA³⁰, 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^{28,31}.

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 CBZ³². Inoltre, è stato osservato un certo grado di associazione tra lo stesso allele e la cross-reattività agli antiepilettici aromatici²², 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 SJS³³.

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 idrossifenitoina e 4'idrossi-5fenildantoina (p-HPPH) primariamente dal citocromo P450 (CYP)2C9³⁴. La formazione di p-HPPH determina reazioni di ossidoriduzione, le quali sono state proposte come determinanti un'ipersensibilità alla fenitoina³⁵⁻³⁸. In uno studio condotto da Wen-Hung Chung et al. sulla popolazione asiatica (Taiwan, Giappone e Malesia) studi di associazione genoma 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 *odd 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 genetici³⁹.

Età

Molte reazioni avverse a farmaci presentano un rischio età-dipendente, prevalentemente correlato a un deficit relativo nei processi di metabolismo dei farmaci⁴⁰. Un classico esempio è rappresentato dall'aumentata produzione di metaboliti reattivi nei bambini causata da una ridotta glucuronidazione e da un'aumentata velocità delle reazioni CYP-mediate¹⁵. La glucuronidazione 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 adulti⁸. Questi dati, tuttavia, potrebbero essere stati falsati da un alto dosaggio iniziale della LTG rispetto agli schemi correntemente utilizzati⁴.

Dosaggio iniziale e velocità di titolazione

Esiste una relazione direttamente proporzionale tra dosaggio iniziale e velocità di titolazione del farmaco

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 et al., 2006 ²⁰ McCormack et al., 2011 ¹³ Niihara et al., 2012 ⁵⁰
HLA-B*4801	DRESS causata da CBZ	Kano et al., 2008 ⁵¹
HLA-A*0206	SJS/TEN (complicanze oculari) causata da CBZ nella popolazione Giapponese	Chung, Hung, 2010 ⁵²
HLA-B*5901	SJS causata da CBZ nella popolazione Giapponese	Ikeda et al., 2010 ⁵³

antiepilettico da un lato e incidenza di reazioni cutanee dall'altro, in particolare per quanto riguarda LTG, CBZ e PHT¹⁵. 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 essendo 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 15}.

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 comparsa¹⁵.

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 rimuovere 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 avversa¹⁵.

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 15}.

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 allergico (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.

I punti chiave della gestione del paziente con reazioni avverse ai farmaci antiepilettici sono schematizzati nella Tabella IX.

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 ⁴¹.

Il patch test viene eseguito posizionando piccole quantità di farmaco da testare in cellette di plastica o alluminio adese a un supporto (cerotto o patch), il patch viene quindi applicato sulla cute del paziente, solitamente a livello del dorso, e mantenuto in sede per 48-72 ore. I risultati vengono letti a 20 minuti dalla applicazione, in terza e in quarta giornata. Se i Patch test risultassero negativi in quarta giornata, con una storia suggestiva, o con un esordio della reazione riferita in anamnesi superiore ai 7 giorni, si effettua una lettura in settima giornata.

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

Sebbene i test di provocazione orali risultino un importante step diagnostico, non possono essere effettuati

nei casi di ipersensibilità a farmaci antiepilettici con reazioni sistemiche severe.

La presenza di linfociti T specifici per quel farmaco gioca un ruolo importante nella patogenesi della maggior parte delle reazioni di ipersensibilità a farmaci. Il più comune test *in vitro* usato, il dosaggio della popolazione linfocitaria (LPA), si propone di dimostrare le *T-cells* farmacospicifiche 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 si può escludere e 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 ⁴².

Infine, Adachi et al. suggeriscono test combinati usando il test di attivazione dei basofili (BAT) più 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% ⁴³.

Desensibilizzazione

La desensibilizzazione viene definita come l'induzione di uno stato di temporanea tolleranza di un prodotto

Tabella IX. Gestione del paziente con reazioni avverse ai farmaci antiepilettici (da Zaccara et al., 2007 ¹⁵, mod.).

TAKE-HOME MESSAGES
Un adeguato riconoscimento della reazione avversa e la sospensione del farmaco responsabile sono essenziali
La maggior parte dei pazienti necessita di controlli clinici e laboratoristici almeno ogni 3 mesi
I pazienti con DRESS richiedono l'ospedalizzazione per la terapia sintomatica e di supporto; i pazienti con SJS o TEN necessitano di ricovero in Unità Ustioni
Il trattamento con corticosteroidi deve essere valutato sulla base della reazione avversa
Nella scelta del farmaco alternativo devono essere evitati antiepilettici potenzialmente responsabili di cross-reattività o a elevato potenziale allergenico
In caso di indisponibilità di alternative terapeutiche possono essere considerate le procedure di desensibilizzazione

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 ⁴⁴.

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 0,05mg/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 attività ⁴⁵.

Precedente a tale studio è quello condotto da Besag et al. nel 2000 provando la desensibilizzazione alla lamotrigina su 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 ⁴⁶.

Conclusioni

I farmaci antiepilettici, in particolare quelle aromatici e la LTG, sono comunemente responsabili di reazioni avverse, eterogenee per gravità (da rash cutanei autolimitantesi 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 Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005;64:1134-8.
- 5 Clarkson A, Choonara I. Surveillance for fatal suspected adverse drug reactions in the UK. *Arch Dis Child* 2002;87:462-6.
- 6 Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *CNS Drugs* 2015;29:847-63.
- 7 Khan DA. Cutaneous drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1225-1225.

- 8 Chang CC, Shiah IS, Chang HA, et al. Toxic epidermal necrolysis with combination lamotrigine and valproate in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30:147-50.
- 9 Chaffin JJ, Davis SM. Suspected lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Ph Pharmacother* 1997;31:720-3.
- 10 Battino D, Dukes MNG, Perucca E. Anticonvulsants. In: Dukes MNG, Aronson JK, eds. *Meyler's side effects of drugs*. 14th ed. Amsterdam: Elsevier Science BV 2000, pp. 164-197.
- 11 Pereira de Silva N, Piquioni P, Kochen S, et al. Risk factors associated with DRESS syndrome produced by aromatic and non-aromatic antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:463-70.
- 12 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
- 13 Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998;39(Suppl. 7):S3-S7.
- 14 McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364:1134-43.
- 15 Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N. Systemic drug reactions with skin involvement: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and DRESS. *Clin Dermatol* 2015;33:538-41.
- 16 Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007;48:1223-44.
- 17 Coombs PR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell RR, ed. *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Oxford University Press 1968, pp. 575-596.
- 18 Pichler WJ. The p-i concept: pharmacological interaction of drugs with immune receptors. *World Allergy Organ J* 2008;1:96-102.
- 19 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.
- 20 Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
- 21 Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:297-306.
- 22 Ding WY, Lee CK, Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2010;49:834-41.
- 23 Lochareonkul C, Loplumert J, Limotai C, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia* 2008;49:2087-91[Erratum, *Epilepsia* 2009;50:971].
- 24 Mehta TY, Prajapati LM, Mittal B, et al. Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:579-82.
- 25 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.
- 26 Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, et al. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006;7:813-8.
- 27 Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006;6:265-8.
- 28 Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:99-107.
- 29 Ferrell PB Jr, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008;9:1543-6.
- 30 FDA Alert 12/12/2007. Dangerous or even fatal skin reactions – Carbamazepine (marketed as Carbatrol, Equetro, Tegretol, and generics) – Healthcare Professional Sheet text version. Available in URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm>.
- 31 Lochareonkul C, Shotelersuk V, Hirankarn N. HLA-B*1502 screening: time to clinical practice. *Epilepsia* 2010;51:936-8.
- 32 Hung SI, Chung WH, Liu ZS, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics* 2010;11:349-56.
- 33 Wang J, Zhang J, Wu X, et al. HLA-B*1502 allele is associated with a cross-reactivity pattern of cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs. *J Int Med Res* 2012;40:377-82.
- 34 Thorn CF, Whirl-Carrillo M, Leeder JS, et al. PharmGKB summary: phenytoin pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22:466-70.
- 35 Takanashi K, Tainaka H, Kobayashi K, et al. CYP2C9 Ile359 and Leu359 variants: enzyme kinetic study with seven substrates. *Pharmacogenetics* 2000;10:95-104.
- 36 Kesavan R, Narayan SK, Adithan C. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on phenytoin-induced neurotoxicity in Indian epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:689-96.
- 37 Depondt C, Godard P, Espel RS, et al. A candidate gene study of antiepileptic drug tolerability and efficacy identifies an association of CYP2C9 variants with phenytoin toxicity. *Eur J Neurol* 2011;18:1159-64.
- 38 Niinuma Y, Saito T, Takahashi M, et al. Functional characterization of 32 CYP2C9 allelic variants. *Pharmacogenomics J* 2014;14:107-14.
- 39 Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014;312:525-34.
- 40 Wang J, Zhang J, Wu X, et al. HLA-B*1502 allele is associated with a cross-reactivity pattern of cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs. *J Int Med Res* 2012;40:377-82.
- 41 Oliveira HS, Gonçalo M, Reis JP, et al. Fixed drug eruption to piroxicam Positive patch tests with cross-sensitivity to tenoxicam. *J Dermatol Treatment* 1999;10:209-12.
- 42 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.
- ⁴³ Baló-Banga JM, Schweitzer K, Lakatos S, et al. A novel rapid (20-minute) IL-6 release assay using blood mononuclear cells of patients with various clinical forms of drug induced skin injuries. *World Allergy Organ J* 2015 9;8:1.
- ⁴⁴ Fröscher W, Kleinhans D. Successful induction of tolerance in an epilepsy patient with phenobarbital allergy. *Nervenarzt* 1998; 69:158-61.
- ⁴⁵ Toker O, Tal Y, Horev L, et al. Valproic acid hypersensitivity and desensitization. *Dev Med Child Neurol* 2015;57:1076-8.
- ⁴⁶ Besag FM, Ng GY, Pool F. Successful re-introduction of lamotrigine after initial rash. *Seizure* 2000;9:282-6.
- ⁴⁷ Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, et al. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med* 1991;91:631-4.
- ⁴⁸ Lee AY, Kim MJ, Chey WY, et al. Genetic polymorphism of cytochrome P4502C9 in diphenylhydantoin-induced cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:155-9.
- ⁴⁹ Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, et al. TNF α promoter region gene polymorphisms in carbamazepine hypersensitive patients. *Neurology* 2001;56:890-6.
- ⁵⁰ Niihara H, Kakamu T, Fujita Y, et al. HLA-A31 strongly associates with carbamazepine-induced adverse drug reactions but not with carbamazepine-induced lymphocyte proliferation in a Japanese population. *J Dermatol* 2012;39:594-601.
- ⁵¹ Kano Y, Hirahara K, Asano Y, et al. HLA-B allele associations with certain drugs are not confirmed in Japanese patients with severe cutaneous drug reactions. *Acta Derm Venereol* 2008;88:616-8.
- ⁵² Chung WI, Hung SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int* 2010;59:325-32.
- ⁵³ Ikeda H, Takahashi Y, Yamazaki E, et al. HLA class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 2010;51:297-300.