

Open Acces



DESMUNTANT MITES: L'AL·LÈRGIA A FÀRMACS ÉS FAMILIAR/HEREDITÀRIA?

Olga Estesó, M. Teresa Dordal, Maria Rueda, Blanca Andrés, Victoria Cardona, Carolina Elduque, Diana Garnica, Johana Gil-Serrano, Nora Hernández, Jaume Martí, Paula Ribó, Ramon Lleonart

Adreça per a correspondència:

Ramon Lleonart

Adreça electrònica:
rllleonart@gmail.com

RESUM

Així com en l'atòpia i en algunes manifestacions al·lèrgiques com la rinitis, l'asma o l'al·lèrgia a aliments existeix una clara associació familiar, en general les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs mitjançades per IgE no són hereditàries. En el cas de les reaccions al·lèrgiques retardades, les associacions detectades depenen del fàrmac, del tipus de reacció i de la població estudiada. En el nostre entorn, s'ha trobat una associació genètica clara amb l'abacavir en el cas de reaccions al·lèrgiques cutànies greus. Tanmateix, calen més estudis en poblacions properes a la nostra..

RESUMEN

Así como en la atopia y en algunas manifestaciones alérgicas como la rinitis, el asma o la alergia a alimentos existe una clara asociación familiar, en general las reacciones alérgicas a fármacos mediadas por IgE no son hereditarias. En el caso de reacciones alérgicas tardías, las asociaciones dependen del fármaco, del tipo de reacción y de la población estudiada. En nuestro entorno se ha encontrado una asociación genética clara entre abacavir y reacciones alérgicas cutáneas graves. No obstante, se necesitan más estudios en poblaciones como la nuestra.

ABSTRACT

There is a clear family association in atopy and some allergic diseases as rhinitis, asthma and food allergy. However, IgE-mediated drug allergic reactions are not hereditary. In delayed type allergic drug reactions, genetic associations depend on the drug itself, the specific type of reaction and the studied population. In Caucasians there is a strong association between abacavir and severe cutaneous allergic reactions. However, more studies are needed in populations like ours.

DESCRIPCIÓ DEL MITE

A vegades pot coincidir que les reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs apareguin en membres d'una mateixa família. Existeix la idea de què això és degut a algun tipus de transmissió hereditària que predisposaria a que individus amb relació de parentesc les patissin. Aquesta suposició pot portar a sol·licitar estudis d'al·lèrgia a fàrmacs a membres d'una mateixa família, sense que hagin patit mai cap reacció adversa medicamentosa, només pel fet que algun familiar està diagnosticat d'al·lèrgia a un medicament.

INTRODUCCIÓ AL MITE

Existeix una clara associació familiar pel que fa a l'atòpia i a certes manifestacions al·lèrgiques com la rinitis, l'asma o l'al·lèrgia a aliments i, per similitud, es considera que també podria haver-hi algun tipus d'associació en el cas de l'al·lèrgia a medicaments. En aquest sentit, s'han fet diversos estudis per valorar la possible implicació d'algun mecanisme genètic. Concretament, en el cas de les reaccions de tipus I (Immunoglobulina E [IgE] dependents) s'han investigat fonamentalment els polimorfismes genètics relacionats amb l'eix IgE/interleucina (IL)4 i 13 i els relacionats amb la presentació antigènica (HLA-DRA)¹⁻³.

Pel que fa a les reaccions de tipus IV (reaccions retardades amb participació de limfòcits T activats), s'han estudiat els polimorfismes en el sistema HLA que intervenen en la codificació de les proteïnes que configuren l'MHC-I, implicat en la presentació de pèptids al sistema immune¹⁻⁴. D'altra banda, en els cas de les reaccions d'hipersensibilitat no immune a l'aspirina i als antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), s'ha estudiat la genètica dels mecanismes que intervenen en la malaltia respiratòria exacerbada per AINE (MREA) i en la urticària induïda per AINE (UIA)¹⁻².

A continuació s'exposen les principals evidències a favor i en contra segons els fàrmacs, les poblacions estudiades i els tipus de reaccions immunològiques. S'han limitat les referències

bibliogràfiques a les principals revisions i a les publicacions més rellevants, per la qual cosa remetem els lectors interessats en algun aspecte concret als articles originals.

DESCRIPCIÓ DEL MITE

A vegades pot coincidir que les reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs apareguin en membres d'una mateixa família. Existeix la idea de què això és degut a algun tipus de transmissió hereditària que predisposaria a que individus amb relació de parentesc les patissin. Aquesta suposició pot portar a sol·licitar estudis d'al·lèrgia a fàrmacs a membres d'una mateixa família, sense que hagin patit mai cap reacció adversa medicamentosa, només pel fet que algun familiar està diagnosticat d'al·lèrgia a un medicament.

INTRODUCCIÓ AL MITE

Existeix una clara associació familiar pel que fa a l'atòpia i a certes manifestacions al·lèrgiques com la rinitis, l'asma o l'al·lèrgia a aliments i, per similitud, es considera que també podria haver-hi algun tipus d'associació en el cas de l'al·lèrgia a medicaments. En aquest sentit, s'han fet diversos estudis per valorar la possible implicació d'algun mecanisme genètic. Concretament, en el cas de les reaccions de tipus I (Immunoglobulina E [IgE] dependents) s'han investigat fonamentalment els polimorfismes genètics relacionats amb l'eix IgE/interleucina (IL)4 i 13 i els relacionats amb la presentació antigènica (HLA-DRA)¹⁻³.

Pel que fa a les reaccions de tipus IV (reaccions retardades amb participació de limfòcits T activats), s'han estudiat els polimorfismes en el sistema HLA que intervenen en la codificació de les proteïnes que configuren l'MHC-I, implicat en la presentació de pèptids al sistema immune¹⁻⁴. D'altra banda, en els cas de les reaccions d'hipersensibilitat no immune a l'aspirina i als antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), s'ha estudiat la genètica dels mecanismes que intervenen en la malaltia respiratòria exacerbada per AINE (MREA) i en la urticària induïda per AINE (UIA)¹⁻².

A continuació s'exposen les principals evidències a favor i en contra segons els fàrmacs, les poblacions estudiades i els tipus de reaccions immunològiques. S'han limitat les referències bibliogràfiques a les principals revisions i a les publicacions més rellevants, per la qual cosa remetem els lectors interessats en algun aspecte concret als articles originals.

EVIDÈNCIA en reaccions de tipus I (IgE): limitades als β-lactàmics

a. A FAVOR:

S'han detectat polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP) als gens que codifiquen per al receptor de la IL-13 i la IL-4 així com per al gen que codifica per a una proteïna que intervé en la unió de la IgE amb el seu receptor, relacionats amb la

presència d'IgE específica per a β-lactàmics en població espanyola i italiana^{5,6}. També s'han identificat SNP als gens que codifiquen per a *nucleotide-binding oligomerization domain-2* (NOD2) associats a risc de reaccions al·lèrgiques immediates en població espanyola⁷. Altres estudis han trobat associacions estadísticament significatives entre variants en el gen de l'HLA-DRA i positivitat en proves cutànies a amoxicil·lina i a penicil·lina (però no a cefalosporines) en població espanyola i italiana⁸. En pacients pediàtrics tailandesos que havien presentat reaccions amb β-lactàmics es va trobar una associació amb l'HLA-B*48:01 en el cas de reaccions immediates i amb HLA-C*08:01/HLA-DRB*04:06 en reaccions retardades (majoritàriament exantemes).

b. EN CONTRA:

Els estudis s'han fet en mostres petites, grups independents, no extrapolables a d'altres poblacions, i no s'han reproduït a les mateixes regions^{2,3}.

EVIDÈNCIA en reaccions retardades de tipus IV:

Principalment s'ha estudiat la relació en casos de síndrome d'Stevens-Johnson (SSJ) / necròlisi epidèrmica tòxica (NET) i en casos de reacció adversa a fàrmacs amb eosinofília i símptomes sistèmics (DRESS).

a. A FAVOR:

- **Al·lopurinol:** s'ha descrit una associació entre HLA-B*58:01 i SSJ/NET en població del sud-est asiàtic amb un valor predictiu (VP) negatiu del 100%².

Antiretrovirals:

- **Abacavir:** s'ha descrit una associació entre HLA-B*57:01 i DRESS en individus caucàsics i afroamericans, amb una sensibilitat del 72-94,4%, una especificitat del 97.6-100%, un VP positiu del 77,8-100% i negatiu del 96,9-99,4%, segons els estudis^{1,2}.
- **Nevirapina:** s'ha descrit una associació entre HLA-DRB1*01 i exantema maculopapular, SSJ i NET en caucàsics⁹. Un altre estudi troba associació amb HLA-B*35:05 en població de Tailàndia i Índia.
- **Antiepilèptics:** S'han trobat diferents polimorfismes en l'HLA-B associats amb l'aparició de SSJ/ NET en poblacions asiàtiques²⁻⁴:

- HLA-B*15:02 i carbamazepina en xinesos d'ètnia Han i tailandesos (en menor mesura amb fenitoïna i oxcarbamazepina), però no en europeus o japonesos.

- HLA-B*15:11 sembla ser un factor de risc de reaccions cutànies greus amb carbamazepina en població del sud-est asiàtic.

- HLA-B*13:01 ifenobarbital en nens Thai.

▪ HLA-A*68:01, B*58:01, DQB1*0609 i DRB1*1301 en el DRESS induït per lamotrigina en pacients europeus, però no relacionats amb SSJ/ NET¹⁰.

b. EN CONTRA:

Els resultats obtinguts avalen la utilitat d'aquest tipus de cribratge genètic a la població d'una part d'Àsia, però no seria extrapolable a d'altres poblacions ni races exceptuant el cas de l'abacavir, que sí que ha demostrat una associació més globalitzada^{1,2}.

Els resultats obtinguts amb lamotrigina van considerar-se que no eren un risc important i que calia ampliar la mostra¹⁰.

EVIDÈNCIA en reaccions d'hipersensibilitat no immune a aspirina-AINE (MREA/UIA)

a. A FAVOR:

▪ *Estudis a nivell de la via metabòlica de l'àcid araquidònic*^{2,3}. En població espanyola s'han identificat SNP als gens que codifiquen per a *arachidonate 5-lipoxygenase A* (ALOX5) i *thromboxane A1 synthase* (TBXAS1) associats a UIA. També en població espanyola però no en asiàtica s'han trobat SNP en els gens que codifiquen per als receptors 1 i 2 de la prostaglandina (PG)E associats a MREA, així com SNP en els gens per al receptor de la PGD associats a UIA. Aquests darrers polimorfismes també s'han identificat en asmàtics americans.

▪ També s'ha trobat una associació significativa de 3 clústers genètics relacionats amb vies de senyalització de cAMP, Ca 2+ o P53 i UIA en població espanyola¹¹.

b. EN CONTRA:

▪ *Estudis a nivell de la via metabòlica de l'àcid araquidònic*^{2,3}. Contràriament al que s'ha comentat en població espanyola, en població coreana els polimorfismes d'ALOX5 estan associats a MREA i no a UIA. A més, en aquesta altra població el polimorfisme TBXAS1 és protector de MREA.

▪ En població xinesa, només un clúster genètic de les vies de senyalització estava relacionat amb UIA.

POSICIONAMENT

Actualment els estudis indiquen que les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs mitjançades per IgE no són hereditàries. Pel que fa a les reaccions al·lèrgiques retardades, en el nostre entorn només s'ha trobat una associació genètica amb abacavir en el cas de reaccions al·lèrgiques cutànies greus. Per aquest motiu de forma

sistemàtica es fa un estudi d'HLA abans de prescriure aquest fàrmac. Pel que fa als AINE, s'han trobat algunes associacions en la nostra població que no són extrapolables a les d'altres continents, però manquen més estudis en poblacions properes a la nostra.

Per tant, no procedeix fer un estudi d'al·lèrgia a fàrmacs en familiars de persones diagnosticades d'al·lèrgia a medicaments, si no han patit mai cap reacció al·lèrgica medicamentosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Böhm R, Cascorbi I. Pharmacogenetics and predictive testing of drug hypersensitivity reactions. *Front Pharmacol.* 2016 Oct 21;7:396. eCollection 2016.
2. Cornejo-García JA, Jurado-Escobar R, Doña I, Perkins JR, Agúndez JA, García-Martín E et al. The genetics of drug hypersensitivity reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26:222-32.
3. Jurado-Escobar R, Perkins JR, García-Martín E, Isidoro-García M, Doñal, Torres MJ et al. Update on the genetic basis of drug hypersensitivity reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27:336-45.
4. Wang Q, Sun S, Xie M, Zhao K, Li X, Zhao Z. Association between the HLA-B alleles and carbamazepine-induced SJS/TEN: A meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2017;135:19-28.
5. Cornejo-García JA, Gueant-Rodríguez RM, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Tramoy D, Romano A et al. Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams in Spain. *Allergy.* 2012;67:1181-5.
6. Cornejo-García JA, Romano A, Gueant-Rodríguez RM, Oussalah A, Blanca-Lopez N, Gaeta F et al. Galectin-3 lectin domain is associated with allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Pharmacogenomics J.* 2016;16:79-82.
7. Bursztejn AC, Romano A, Gueant-Rodríguez RM, Cornejo JA, Oussalah A, Chery C et al. Allergy to betalactams and nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) gene polymorphisms. *Allergy.* 2013;68(8):1076-80.
8. Gueant JL, Romano A, Cornejo-García JA, Oussalah A, Chery C, Blanca-Lopez N et al. HLA-DRA variants predict penicillin allergy in genome-wide fine-mapping genotyping. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:253-9.
9. Vitezica ZG, Milpied B, Lonjou C, Borot N, Ledger TN, Lefebvre A et al. HLA-DRB1*01 associated with

cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz. *AIDS*. 2008;22:540-1.

10. Kazeem GR, Cox C, Aponte J, Messenheimer J, Brazell C, Nelsen AC et al. High-resolution HLA genotyping and severe cutaneous adverse reactions in lamotrigine-treated patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19:661-5.
11. Cornejo-García JA, Liou LB, Blanca-López N, Doña I, Chen CH, Chou YC et al. Genome-wide association study in NSAID-induced acute urticaria/angioedema in Spanish and Han Chinese populations. *Pharmacogenomics*. 2013;14:1857-69.

Com citar l'article: Esteso O, Dordal MT, Rueda M, Andrés B, Cardona V, Elduque C, Garnica D, Gil-Serrano J, Martí J, Ribó P, Leonart R. Desmuntant mites: l'al·lèrgia a Fàrmacs és familiar/hereditària? *But At Prim Cat* 2019;37:40.