

## AGRANULOCITOSI DA TIREOSTATICI

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

L'agranulocitosi da tireostatici, e più in generale da farmaci, è una condizione potenzialmente fatale. Il **rischio** che questo evento si verifichi durante la terapia con tionamidi è di **circa 0.2-0.5%** ed è **più frequente nei primi 3 mesi di trattamento**. Studi condotti su pazienti di etnia cinese provenienti da Taiwan e Hong Kong hanno evidenziato un aumento di tale rischio in presenza degli alleli HLA-DRB1\*08:03 e HLA-B\*38:02 (il secondo anche in pazienti giapponesi).

Recentemente alcuni ricercatori europei, riuniti nel gruppo EuDAC (*European Drug-induced Agranulocytosis Consortium*), hanno condotto uno **studio multicentrico di associazione genome-wide** allo scopo di identificare, in una popolazione caucasica proveniente da Svezia, Spagna, Francia e Germania, varianti geniche associate con l'aumento del rischio di agranulocitosi da tireostatici. Sono stati inclusi per la genotipizzazione **234 pazienti e 5170 controlli**, e sono stati testati per l'associazione 9.380.034 SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) e 180 alleli del sistema HLA.

### Criteri di inclusione:

- sviluppo di agranulocitosi (definita come una conta di neutrofili  $\leq 500/\mu\text{L}$ ) durante la terapia con farmaci (diversi dai chemioterapici) o entro 7 giorni dalla loro sospensione;
- completo recupero dopo la sospensione della terapia, dimostrato da una conta di neutrofili  $> 1000/\mu\text{L}$  o aspirato o biopsia midollari compatibili.

### Criteri di esclusione:

- chemioterapia anti-blastica o radioterapia nel mese precedente l'agranulocitosi;
- terapia in atto con farmaci immunosoppressori citotossici;
- pregresso trapianto di midollo osseo;
- infezione in atto da EBV, HAV, HIV, CMV, parvovirus B19;
- sepsi o tubercolosi miliare in atto;
- neutropenia cronica ciclica o idiopatica;
- malattie ematologiche, LES.

In **39 pazienti l'agranulocitosi era stata indotta da tireostatici** (metimazolo nel 74% dei casi, carbimazolo nel 13%, propiltiouracile nel 13%).

### Risultati

L'allele **HLA-B\*27:05** è risultato significativamente associato con l'agranulocitosi da tireostatici, con *Odds Ratio* (OR) di 7.30 (IC95% 3.81-13.96) vs i controlli e di 16.91 (3.44-83.17) vs un gruppo di controllo di 49 pazienti ipertiroidei. Tre SNPs sono risultati significativamente associati con l'agranulocitosi da tireostatici: **rs652888** (OR 4.73, IC95% 3.00-7.44), **rs199564443** (OR 17.42, IC95% 7.38-41.12) e **rs1071816** (OR 5.27, IC95% 3.06-9.10), quest'ultimo in *linkage disequilibrium* con HLA-B\*27:05.

Secondo un nomogramma elaborato dagli autori, la **probabilità di sviluppare agranulocitosi da tireostatici nei portatori eterozigoti** di tutti questi SNPs è di **circa il 30%** (OR 753, IC95% 105-6812).

In conclusione, l'agranulocitosi da tireostatici in pazienti europei caucasici si associa all'allele HLA-B\*27:05 e ad altri SNPs sul cromosoma 6.

### Commento

Lo studio ha il **merito** di compiere un ulteriore passo in avanti verso una "medicina di precisione", auspicabile anche se ancora relativamente lontana. Le tionamidi sono farmaci efficaci e ben tollerati, con rari effetti collaterali maggiori, tra cui l'agranulocitosi è tra i più temibili, potenzialmente fatale. Sarebbe dunque molto utile disporre di parametri in grado di predire il rischio che tale evento si verifichi in un determinato paziente, in modo da poter intensificare la sorveglianza o proporre terapie alternative (chirurgia o radioiodio).



I principali **limiti** dello studio risiedono nel numero limitato di pazienti e nel peso predominante di quelli di origine svedese, che pone dei dubbi sull'estensibilità dei risultati alla popolazione europea generale. Oltre all'associazione con particolari aplotipi indagata da questo studio, sarebbe importante la ricerca sui possibili meccanismi patogenetici dell'agranulocitosi da tionamidi, per disporre di elementi di maggior impatto pratico, atti a mettere a punto strategie preventive e terapeutiche efficaci, oltre che economicamente sostenibili.

#### **Bibliografia**

1. Hallberg P, et al. Genetic variants associated with antithyroid drug-induced agranulocytosis: a genome-wide association study in a European population. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2016, 4: 507-16](#).
2. Chen PL, et al. First step towards precision medicine for antithyroid drug-induced agranulocytosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2016, 4: 473-4](#).
3. Chen PL, et al. Genetic determinants of antithyroid drug-induced agranulocytosis by human leukocyte antigen genotyping and genome-wide association study. *Nat Commun* [2015, 6: 7633](#).