

## **DECIPHERING IMMUNE ENDOTYPES WITHIN DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS(DRESS) SYNDROME**

*von Wachter C, Ameri M, Chimbete T, Pedretti S, Ziadlou R, Selim R, Nägeli M, Fehr D, Möhrenschrager M, White A, Li N, Mitamura Y, Peter J, Brügggen MC. Deciphering Immune Endotypes Within Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. Allergy. 2025 Jun 23. doi: 10.1111/all.16615. Epub ahead of print. PMID: 40551570.*

*Recensione a cura di: Giulia Costanzo; Allergologa ed Immunologa Clinica, Ricercatrice in Medicina Interna, Università degli Studi di Cagliari*

La reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici ( DRESS ) appartiene alle reazioni cutanee a farmaco severe di tipo ritardato e ha una incidenza di 2-5 casi per milione di abitanti ogni anno. Avviene in un lasso temporale fino a due mesi dall'inizio della terapia con il farmaco che nella maggior parte dei casi si tratta di: sulfamidici, antiepilettici, allopurinolo e antibiotici. I sintomi più spesso riportati sono febbre, eosinofilia e segni a seconda del danno d'organo riportato. Tipicamente la DRESS rientra tra le SCAR ( severe cutaneous adverse reaction ) con un grado di severità che varia a seconda del tipo di coinvolgimento da forme lievi sino a forme potenzialmente letali. La patogenesi non è ancora chiarita, si ritiene abbia un ruolo la riattivazione dell'Herpes Virus 6 e del CMV; con un coinvolgimento finale dei linfociti T citotossici e degli eosinofili, responsabili poi dell'infiltrato cellulare causativo di danno d'organo. In questo studio gli autori hanno voluto esaminare due coorti di pazienti affetti d DRESS: una coorte di 16 pazienti provenienti dal Sud Africa ed una coorte di 10 pazienti provenienti dalla Svizzera con lo scopo di valutare una corrispondenza tra indice di severità e profilo infiammatorio.

Dai dati emerge che i pazienti con DRESS avessero una conta eosinofila media di 1540/mcl; la classe di farmaci "culprit " più frequentemente rilevata fosse quella degli anti tubercolari e degli antibiotici poi a seguire anticonvulsivanti, inibitori delle chinasi, antiretrovirali ed allopurinolo. Tempo di latenza medio dall'esposizione 22 giorni con una tempo di ricovero medio di 21.5 giorni. Dall'analisi proteomica del siero dei pazienti rispetto ai controlli, la proteina più espressa era la CXCL9 ( chemochina coinvolta nel reclutamento dei linfociti e degli NK nel sito di azione ) ma anche IL - 6; INF- gamma e le citochine tipiche delle risposte Th2 ( IL 4, IL 5 e IL 13 ). A questo punto gli autori hanno voluto clusterizzare il profilo proteomico dei pazienti secondo la gravità della DRESS lieve, moderata o severa.

L'ipotesi degli autori era che la forma severa avesse un profilo di espressione proteomica diverso rispetto a quello rilevato nelle forme lievi e moderate. Dall'analisi dei gruppi invece è emerso che il profilo proteomico espresso fosse comune a tutti i gruppi a prescindere dalla gravità clinica. Tuttavia nelle forme severe di DRESS è stato rilevata un'espressione più elevata di citochine coinvolte nella risposta Th1 come IL12, IL18, e IFN- $\gamma$ . A latere, seppur non statisticamente significato l'espressione di IL-5 era maggiore nelle forme severe rispetto ai controlli ed alle forme moderate- lievi. Un altro dato inatteso emerso è stato individuare come una minore conta eosinofila fosse presente nelle forme più gravi che gli autori hanno interpretato come spia del fatto che gli eosinofili nelle forme più gravi siano gli effettori del danno d'organo e pertanto risultino nei tessuti piuttosto che in circolo.

Indipendentemente dalla forma clinica, gli autori hanno rilevato tre profili immunologici distinti: nel primo gruppo era presente un'elevata espressione di IL-7 che si associa a riattivazione virale; nel secondo gruppo era presente un'elevata espressione di citochine tipiche dell'immunità tipo III ed era presente associazione con pregressa infezione Tubercolare o HIV; infine gruppo III

caratterizzato da un'elevate espressione delle citochine dell'immunità tipo II. Questi dati avrebbero un'implicazione nella scelta della gestione terapeutica nell'ottica di una terapia sempre più sartoriale e personalizzata.