

Indukcija sistemskog lupus eritematodesa u bolesnika s epilepsijom liječenog karbamazepinom

S. Hajnšek, B. Radić, S. Nanković

SAŽETAK- Prikazan je slučaj 35-godišnje bolesnice koja se od svoje 8. godine liječi od epilepsije koja se manifestira generaliziranim toničko-kloničkim atakama, a od 19. godine zbog pojave drugog kliničkog fenotipa- kompleksnih parcijalnih ataka temporalnog ishodišta - u terapiju je uključen karbamazepin (CBZ). Nakon 4 godine primjene lijeka dolazi do prvih kliničkih znakova sistemskog lupus eritematodesa (SLE) - kožni osip, afte, malaksalost, leukopenija, hipergamaglobulinemija, pozitivan titar antinuklearnog faktora (ANF) koji se normaliziraju nakon ukidanja liječenja karbamazepinom uz primjenu klorokina.

Ključne riječi: antiepileptik, lijekom inducirani SLE

UVOD

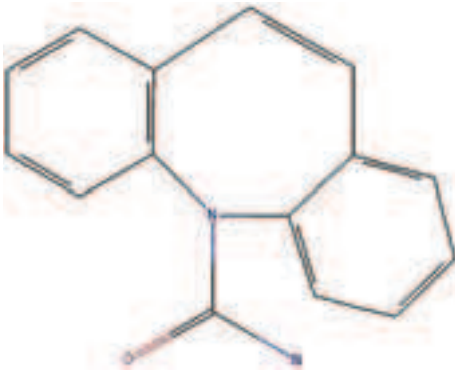
Antikonvulzivi kao što su fenitoin, etosuksimid i karbamazepin mogu inducirati sistemski lupus eritematodes (1). Karbamazepin (sl.1) je antiepileptik s izrazitom antikonvulzivnom i psihotropnom aktivnošću. Smanjeno oslobađanje glutamata i stabiliziranje neuronske membrane osnova je antiepileptičkog djelovanja, a smanjenje dopaminergičnog i noradrenergičnog provođenja impulsa odgovorno je za antimanična obilježja karbamazepina. Karbamazepin također inhibira ponavljana izbijanja neurona i smanjuje sinaptičko širenje ekscitacijskih impulsa. Pretpostavlja se da je mehanizam djelovanja karbamazepina blokiranje ovoltaži ovisnih natrijevih ionskih kanala. Primjenjuje se u liječenju epilepsije, kroničnih bolnih sindro-

ma, trigeminalne neuralgije i psihijatrijskih bolesti [bipolarni poremećaj, rezistentna depresija, granični („borderline“) sindrom].

Većina bolesnika dobro podnosi uzimanje lijeka. Kao nuspojave se mogu javiti gubitak apetita, mučnina, ataksija, dvoslike, povraćanje, uz mogućnost rijetkih nuspojava kao agranulocitoza, aplastična anemija, pseudolinfom, sistemski lupus eritematodes (SLE).

Karbamazepinom inducirani SLE nastaje najranije unutar nekoliko mjeseci od početka primjene

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za epilepsiju, Zagreb, Hrvatska



Sl.1. Strukturna formula karbamazepina

lijeka. Ova je nuspojava je izrazito rijetka i javlja se kao „izolirani slučaj“ (manje od 0,001%).

Sistemska eritemski lupus (SLE) je kronična progresivna bolest kod koje nastaju negnojne upale u organima i tkivima (npr. krvne žile, serozne opne, sinovija, bubrezi, mozak, koža) zbog obaranja cirkulirajućih imunokompleksa i djelovanja antitijela. SLE je češći u žena (oko 90%) pretežno generativne dobi, a rjeđi u muškaraca, djece i starijih osoba. Etiologija nije poznata a smatra se da u nastanku i razvoju bolesti sudjeluju nasljedni i vanjski čimbenici (virusna infekcija, ultraljubičaste zrake, prehrana, hormoni).

U središnjem živčanom sustavu može se klinički očitovati kao psihijatrijski ili neurološki poremećaj. Kao najčešće neurološke komplikacije javljaju se epileptički napadaji, dvoslike, nistagmus, vizualne halucinacije, kortikalna sljepoća (2).

Da bi se nastanak SLE proglasio posljedicom indukcije lijekom potrebno je ispuniti sljedeće kriterije:

- nastanak SLE tijekom uzimanja lijeka
- prestanak simptoma SLE unutar tjedan dana od prestanka uzimanja lijeka
- nepostojanje kliničkih i biokemijskih znakova SLE prije uzimanja lijeka
- prisutnost antihistonskih antitijela s odsutnošću visokog titra anti-DNA antitijela (3).

Klinička manifestacija SLE iskazuje se kao osip, povišena tjelesna temperatura, bolovi u zglobovima s nalazom leukopenije, uz pozitivna antinuklearna antitijela (ANA). Nakon ukidanja liječenja karbamazepinom dolazi do normalizacije leukopenije i titra ANA.

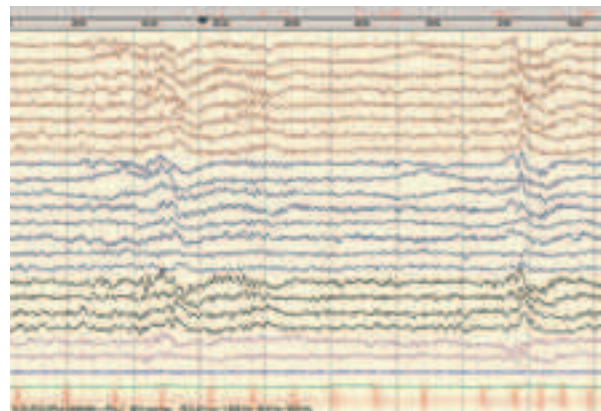
Kod kliničke manifestacije idiopatskog SLE i karbamazepinom inducirano SLE postoje kliničke raznolikosti:

- kožne promjene su učestalija klinička manifestacija kod idiopatskog SLE
- simptomi od strane mozga i bubrega su znatno rjeđi kod SLE inducirano karbamazepinom nego kod idiopatskog SLE
- antihistonska antitijela su prisutna u 95% bolesnika s karbamazepinom inducirano SLE, dok su kod idiopatskog prisutna samo u 50% bolesnika, a anti-DNA antitijela su bez povišenog titra kod karbamazepinom inducirano SLE, dok je kod idiopatskog povišen titar u 85% bolesnika.

PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica rođena 1974. god. liječi se od epilepsije od svoje 8. godine života. Rođena je kao prvo dijete iz uredne trudnoće. Porod i rani psihomotorni razvoj protekli su uredno. Hereditet je negativan. Inicijalno se radilo o generaliziranoj toničko-kloničkoj ataci te je u liječenje uključen valproat. Nalaz elektroencefalograma (EEG) bio je izrazito difuzno disritmički promijenjen sa žarišnim promjenama desno frontotemporalno s paroksizmalnom tendencijom sporije varijante šiljak-val kompleksa, uz vulnerabilnost na metode provokacije. Tijekom EEG poligrafskog monitoriranja opserviraju se promjene u elektrokardiogramu (EKG) u smislu sindroma bradikardija-tahikardija, a njihova pojava povremeno korelira s paroksizmalnim izbijanjima u EEG-u (sl. 2). Neuroradiološka dijagnostika (CT) nije pokazala organskih promjena mozgovine.

Na primijenjeni antiepileptik klinički je stabilno do dobi od 15 godina kada se javlja druga, a zatim u 18. god. i treća ataka, a tijekom 1992. god. 3 atake kliničkog fenotipa grand mal te je učinjena korekcija antiepileptičke terapije i uveden metilfenobarbiton (MPB) i fenitoin (PHT). Tijekom iduće



Sl.2. Nalaz EEG-a opisane bolesnice

Tablica 1. Slučajevi karmabazepinom induciranog SLE u literaturi

Autor i godina objavljivanja	Dob/spol	Klinički znakovi	FANA	anti-DNA	Antihistonska antitijela
Simpson (5) 1966.	63/Ž	osip	NU	NU	NU
Livingston <i>et al.</i> (6) 1967.	46/Ž	osip, temperatura, artritis	NU	NU	NU
Takigawa <i>et al.</i> (74) 1976.	25/Ž	osip, afte, leukemija, artritis	LE(+)	NU	NU
Kolstee (8) 1983.	25/M	artritis	NU	NU	NU
Bateman (9) 1985.	30/Ž	artritis, osip, pleuritis, vaskulitis	poz. 1:1280	94 U/ml (n<25U/ml)	NU
McNicholl (10) 1985.	14/Ž	artritis, osip	poz.	58U/ml (n<25 U/ml)	NU
Alballa <i>et al.</i> (11) 1987.	23/Ž	artritis, osip	poz.	neg. (Sm, RNP, SSA neg.)	poz.
Ken <i>et al.</i> (12) 1987.	12/Ž	osip, temperatura	poz. 1:20	neg.	NU
Drory <i>et al.</i> (13) 1989.	18/M	artritis, temperatura, pleuritis	poz.	74% (n<14%)	NU
Oner <i>et al.</i> (14) 1990.	20/Ž	artritis, temperatura, bol	poz. 1:160	100 U/ml (n<25 U/ml)	NU
De Giorgio <i>et al.</i> (15) 1991.	16/Ž	osip, temperatura, artritis	poz. 1:160	neg.	NU

FANA: fluorescentni ANA test; NU: neupotrebljiv

godine pojavili su se i drugi klinički fenotipovi - kompleksne parcijalne epileptičke atake temporalnog ishodišta uz difuzne mioklonizme.

Antiepileptičko liječenje koje je započeto metilfenobarbitonom i fenitoinom sada se korigira i u liječenje uvede karbamazepin.

Nakon 4 godine primjene karbamazepina (1998. god.) dolazi do prvih kliničkih znakova SLE u obliku kožnog osipa, afta po bukalnoj sluznici, umora i malaksalosti. Krvni nalazi su pokazali ubranu sedimentaciju od 34 mm/h s leukopenijom od 3.600 mm³ s padom limfocita ispod 18%. Ostali krvni nalazi pokazali su uredan nalaz glukoze, ureje, kreatinina, mokraćne kiseline, elektrolita, amilaze, AST (aspartat aminotransferaze), ALT (alanin aminotransferaze), gama GT (gama glutamiltransferaze), bilirubina, elektroforeze bjelancevina, protrombinskog vremena. Bjelancevine u urinu bile su pozitivne (1+). C- reaktivni protein bio je povišen (8,6 mg/dl), a reumatoidni čimbenik (RF) pozitivan (66 IU/mL) uz nalaz hipergamaglobulinemije i pozitivnog titra ANF (antinuklearni faktor). Započeto je liječenje klorokinom, a iz liječenja isključen karbamazepin. Nakon prestanka

primjene karbamazepina dolazi tijekom 2 tjedna do regresije osipa, nestanka afti i malaksalosti s normalizacijom leukocita (5.400/mm³).

U daljnjem tijeku bolesti provodi se kombinirana antiepileptička terapija iz koje su isključeni karbamazepin i fenitoin te uvedeni tijekom vremena klobazam, klonazepam, topiramet i lamotrigin, ali s nedovoljnom kontrolom epileptičkih ataka te rjeđim relapsima u kojima je primijenjena kortikosteroidna terapija (prednisolon) i dužim remisijama SLE tijekom kojih dolazi do normalizacije krvne slike. Nalaz ADNA (antitijela na dvolančanu DNA), ANF, ENA (antitijela na ekstrahirani nuklearni antigen), aCL (antikardiolipinska antitijela) su negativni. Antihistonska antitijela nisu određivana.

RASPRAVA

Karbamazepinom inducirani SLE je iznimno rijetka nuspojava i javlja se kao „izolirani slučaj“ s prevalencijom 2-3/100 000 bolesnika koji uzimaju karbamazepin (4). Nastaje najranije nekoliko mjeseci nakon početka uzimanja karbamazepina. Prvi slučaj u literaturi opisan je 1966. g. (4), a do 1992.

opisano je 11 slučajeva. Kliničko-serološki znakovi tih slučajeva prikazani su u tablici 1.

Karbamazepinom inducirani SLE javlja se pretežno u mladih žena, a klinički se manifestira povišenom tjelesnom temperaturom, bolovima u zglobovima, osipom, leukopenijom, s komplikacijama na bubrežima i mozgu. Prvi klinički znakovi javljaju se jedan mjesec do 3 godine nakon početka primjene, a nakon ukidanja karbamazepina i primjene prednizolona dolazi do brze regresije kliničkih znakova i normalizacije seroloških nalaza.

Smjernice za dijagnozu lijekom inducirano SLE dao je Hess (3):

- a) prije primjene lijeka nepostojanje kliničkih znakova SLE
- b) klinički znakovi SLE s pozitivnim serološkim nalazima
- c) nestanak kliničkih znakova i normalizacija seroloških nalaza nakon ukidanja lijeka

U našem je slučaju u bolesnice nakon 4 godine primjene karbamazepina došlo do kliničke manifestacije SLE s leukopenijom, pozitivnim ANF uz negativne ADNA, ENA, aCL, dok se antihistonska antitijela nije određivalo.

S obzirom na patogenezu indukcije SLE antikonvulzivom dva su moguća objašnjenja:

- a) antikonvulziv potiče promjene u DNA sa stvaranjem anti-DNA antitijela ili
- b) antikonvulziv izaziva SLE koji je prije uporabe lijeka bio u latentnoj fazi (14).

U naše bolesnice nije jasna patogeneza nastanka SLE, poglavito što je i nakon ukidanja karbamazepina dolazilo do relapsa SLE kada je primijenjena kortikosteroidna terapija.

ZAKLJUČAK

U literaturi se navodi mogućnost indukcije SLE kod liječenja karbamazepinom, kao i fenitoinom, koji je bolesnica tijekom liječenja uzimala u dualnoj terapiji s karbamazepinom. Postavlja se pitanje dolazi li uvijek nakon ukidanja antiepileptika do spontane regresije simptoma SLE ili on može prijeći u klinički oblik idiopatskog SLE s relapsima i remisijama osnovne bolesti, što mislimo da je slučaj u naše bolesnice. Budući da komorbiditet epilepsije i SLE nije rijedak, kao i s obzirom na sve češća promišljanja da je jedan od patofizioloških čimbenika epilepsije upala, potrebna je dodatna pozornost pri odabiru antiepileptičke terapije.

LITERATURA

1. Alarcon-Segovia D, Fishbein E, Reyes PA *et al.* Antinuclear antibodies in patients on anticonvulsant therapy. *Clin Exp Immunol* 1972; 12: 39.
2. Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naprijed, 1991.
3. Hess E. Drug-related lupus. *N Engl J Med* 1985; 318: 1460.
4. Oner A, Topaloglu R, Besbas N *et al.* Carbamazepine induced systemic lupus erythematosus. *Clin Neurol Neurosurg* 1990; 92: 261-2.
5. Simpson JR: Collagen disease due to carbamazepine. *BMJ* 1966; 2: 1434.
6. Livigston S, Sakata Y, Pauli LL. Carbamazepine in epilepsy. *JAMA* 1967; 200: 204.
7. Takigawa N, Kanoh T, Imamura S *et al.* IgA deficiency and systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1976; 112: 845.
8. Kolstee H. A patient with systemic lupus erythematosus brought about by the use of carbamazepine (Tegretol). *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 1588.
9. Bateman DE. Carbamazepine induced SLE- case report. *BMJ* 1985; 291: 632.
10. McNicholl B. Carbamazepine induced systemic lupus erythematosus (letter). *BMJ* 1985; 291: 1126.
11. Alballa S, Fritzler M, Davis P. A case of induced lupus due to carbamazepine. *J Rheumatol* 1987; 14: 599.
12. Ken H, Terasawa S, Kondoh N *et al.* A case of carbamazepine-induced SLE-like-syndrome. *Tōkai Ryumachi* 1987; 18: 89 (in Japanese).
13. Drory VE, Yust I, Korczyn AD. Carbamazepine-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 115.
14. Kanno T, Miyata M, Kazuta Y, Sato Y, Nishimaki T, Kasukawa R. Carbamazepine-induced systemic lupus erythematosus-like disease. *Int Med* 1992; 31: 1303-5.
15. De Giorgio CM, Rabinowicz AL, Olivas RD. Carbamazepine-induced antinuclear antibodies systemic erythematosus-like syndrome. *Epilepsia* 1991; 32: 128.

Adresa za dopisivanje: Boris Radić, dr. med., Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi za epilepsiju, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb; e-pošta: boris.radic105@gmail.com.