

Reakcja polekowa na lamotryginę – opis przypadku

Lamotrigine-induced drug reaction – case report

Magdalena Studenna ^{B,E,F}, Marcin Olajosy ^{A,D}, Maryla Kuczyńska ^E

II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Cel. Celem pracy jest opis przypadku pacjenta, u którego wystąpiła reakcja polekowa na lamotryginę, którą zgodnie ze skalą niepożądanych reakcji skórnych grupy RegiSCAR można określić jako prawdopodobny zespół DRESS (jego główne cechy to wysypka, eozynofilia i objawy układowe), powikłany występowaniem w formie rzadko opisywanych w literaturze masywnych zmian błon śluzowych jamy ustnej i gardła.

Metoda. Analiza przypadku klinicznego i dokumentacji medycznej pacjenta.

Wyniki. U pacjenta lat 52, leczonego od 4 lat z powodu ChAD typu I za pomocą kwasu walproinowego i/lub litu, po 3 tygodniach od zmiany leczenia, wystąpiła gorączka, wysypka rumieniowo – grudkowo - krwotoczna, leukopenia, limfopenia z atypowymi limfocytami, eozynofilia oraz zapalenie jamy ustnej i gardła, w odpowiedzi na wprowadzenie lamotryginy lub na interakcję lamotryginy z poprzednio dobrze tolerowanym kwasem walproinowym i kwetiapiną.

Wnioski. Masywne zapalenie jamy ustnej i gardła jest rzadko opisywanym powikłaniem stosowania lamotryginy.

Dotychczas nie znaleziono swoistych wskaźników pozwalających trafnie przewidzieć wystąpienie ciężkiej reakcji polekowej, dlatego wprowadzając kolejną substancję do terapii pacjenta musimy zachować ostrożność i oszacować potencjalne korzyści i czynniki ryzyka w trosce o jego dobro.

Słowa kluczowe: lamotrygina, zapalenie gardła, reakcja polekowa

Abstract

Aim. The objective is to analyze the lamotrigine-induced drug reaction, which, according to the Regi-SCAR-Group Diagnosis Score for DRESS can be classified as possible DRESS syndrome (drug hypersensitivity syndrome consisting of drug rash, eosinophilia and systemic symptoms), complicated by rarely described in literature severe pharyngitis.

Method. The analysis of the clinical case and medical documentation.

Results. Patient aged 52, diagnosed with type I bipolar disorder, has been treated with valproic acid and/or lithium for 4 years. Three weeks after the beginning of lamotrigine therapy, he developed an erythematous maculopapular rash with fever, hypereosinophilia, leucopenia, lymphopenia with atypical lymphocytes, stomatitis and pharyngitis.

Conclusions. Severe stomatitis and pharyngitis are rarely reported symptoms of the lamotrigine-induced drug reaction.

No predictive factors for serious adverse drug reactions have yet been identified. Therefore, an individual risk-benefit assessment should be performed carefully before introducing the new medication into the patient's therapy.

Keywords: lamotrigine, pharyngitis, adverse drug reaction

Wstęp

Lamotrygina jest stosunkowo nowym lekiem przeciwpadaczkowym, zarejestrowanym w 2003r. przez FDA (w Polsce refundowanym od 2011 r.) do leczenia osób dorosłych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi w celu zapobiegania wystąpieniu epizodów depresyjnych lub mieszanych. Wśród objawów ubocznych powodujących najczęściej przerwanie leczenia lamotryginą możemy wyróżnić wystąpienie wysypki skórnej, pojawiającej się od pierwszego do ósmego (najczęściej od pierwszego do połowy czwartego) tygodnia leczenia. Może ona mieć różne nasilenie, począwszy od łagodnej postaci rumieniowo-grudkowej, rzadziej pęcherzowej, występującej (wg różnych autorów) u od 4% do 13% pacjentów pod-

czas pierwszych tygodni leczenia aż do bardzo rzadko występującego (1/1000 lub 1/10.000 przypadków) zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka [1,2]. Do czynników ryzyka występowania alergicznej reakcji skórnej po lamotryginie (oraz innych objawów ubocznych) zalicza się: wiek poniżej 13 r.ż, leczenie skojarzone z kwasem walproinowym, wystąpienie wysypki podczas poprzednich terapii lekami przeciwpadaczkowymi, szybsze niż zalecane podnoszenie dawek lamotryginy [3]. Wyżej wymienionym reakcjom mogą towarzyszyć objawy ogólnoustrojowe tworząc tzw. zespół DRESS - „DRESS syndrome - Drug Rash, Eosinophilia, Systemic Symptoms”, określane także jako zespół nadwrażliwości na leki („AHS, DHS, DIHS, anti-

convulsant/ drug hypersensitivity/ drug induced hypersensitivity syndrome”).

Celem pracy jest opis przypadku pacjenta, u którego wystąpiła reakcja polekowa na lamotryginę, którą zgodnie ze skalą niepożądanych reakcji skórnych grupy RegiSCAR można określić jako prawdopodobny zespół DRESS, powikłany występowaniem w formie rzadko opisywanych w literaturze masywnych zmian błon śluzowych jamy ustnej i gardła.

Opis przypadku

Pacjent lat 52, żonaty, dwoje dzieci, wykształcenie wyższe, przedsiębiorca, obecnie bezrobotny, leczony w trybie ambulatoryjnym od czterech i pół roku na chorobę afektywną dwubiegunową typu I, pierwszy raz hospitalizowany 4 lata temu z powodu epizodu depresji ciężkiej. U pacjenta stosowano leczenie farmakologiczne normotymikami (lit i kwas walproinowy – stężenia we krwi w terapeutycznych granicach) i lekami przeciwdepresyjnymi (mianseryna, citalopram, amitryptylina, wenlafaksyna) oraz serię 14 zabiegów elektrowstrząsów z powodu epizodu depresji ciężkiej z objawami psychozy, po których nastąpiła częściowa poprawa stanu zdrowia psychicznego. Pacjent kontynuował leczenie przez 3 lata w trybie ambulatoryjnym głównie za pomocą litu i/lub kwasu walproinowego (max. 2000 mg/d) oraz jednego z wyżej wymienionych leków przeciwdepresyjnych, jednakże utrzymywała się labilność nastroju z przewagą fazy depresyjnej.

Podczas ostatniego epizodu depresji umiarkowanej z powodu nasilającego się drżenia rąk odstawiono lit, pozostawiając kwas walproinowy w dawce 1200 mg/d, a także z powodu przedłużającej się fazy depresyjnej i ryzyka samobójczego rozpoczęto wprowadzanie lamotryginy – w pierwszym, drugim, trzecim tygodniu odpowiednio 25mg/d, 50mg/d i 75mg/d oraz zredukowano dawkę leku przeciwdepresyjnego. Według charakterystyki produktu leczniczego w ciągu pierwszych 2 tygodni dawka lamotryginy w połączeniu z kwasem walproinowym powinna wynosić 25 mg co drugi dzień, a przez następne 2 tygodnie być zwiększona do codziennej dawki równej 25 mg. Kwas walproinowy jest inhibitorem glukozydazy – głównych enzymów metabolizujących lamotryginę [1]. Po dwóch tygodniach wobec pojawienia się objawów fazy hipomaniakalnej - podwyższenia nastroju, pobudzenia psychoruchowego, niepokoju, drażliwości, postawy wielkościowej i skrócenia snu, zdecydowano o dołączeniu kwetiapiny w początkowej dawce 100mg/d. Z późniejszego wywiadu wynikało, że jeszcze przed dołączeniem kwetiapiny do lamotryginy i kwasu walproinowego pojawił się ból gardła, połączony z niewielkimi stanami podgorączkowymi, jednakże pacjent nie zwracał na nie uwagi. Trzy tygodnie po zainicjowaniu terapii lamotryginą nastąpiło gwałtowne pogorszenie stanu zdro-

wia somatycznego pacjenta - pojawiła się gorączka 38,5°C, wysypka rumieniowo - grudkowa zlokalizowana na twarzy, szyi, ramionach, plecach, powłokach brzusznych i kończynach dolnych bez świądu oraz znacząco nasiliły się zmiany na błonach śluzowych jamy ustnej i gardła. Pacjent został przyjęty do Oddziału Alergologii i Chorób Płuc z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej – fazy maniakalnej, toksyczo – alergicznego zapalenia skóry oraz ropnego zapalenia migdałków podniebiennych. Konsultacja laryngologiczna przy przyjęciu brzmiała „Jama ustna, gardło, migdałki podniebienne żywoczerwone, pokryte ropnymi nalotami, języczek nieznacznie obrzęknięty. Krtań, gardło dolne – przekrwienie błony śluzowej wnętrza krtani, bez cech obrzęku, szpara głośni szeroka, oddechowo wydolna. Na skórze twarzy, ramion, brzucha i kończyn dolnych wykwyty grudkowo – plamiste, ewoluujące w kierunku zmian rumieniowo – grudkowo - krwotocznych”. W badaniach laboratoryjnych wystąpiła leukopenia, limfopenia i eozynofilia – WBC 3,71x10³/uL, Neu 2,28x10³/uL, Limf 0,48x10³/uL, Mono 0,245x10³/uL, Bazo 0,0037x10³/uL, Eoz 0,7x10³/uL, w ręcznym rozmazie atypowe limfocyty, CRP 39,15mg/l, kreatynina 1,45mg/dL, pozostałe wyniki morfologii, parametrów wątrobowych, nerkowych, elektrolitów, układu krzepnięcia, analiza moczu, rtg kłp, spirometria płuc i antygenu kapsydowego IgM w kierunku mononukleozy zakaźnej były prawidłowe. W dokumentacji nie było wyników posiewu z jamy ustnej i gardła. W leczeniu zamieniono kwas walproinowy i lamotryginę na diazepam i haloperidol, ponadto stosowano sterydy i antybiotykoterapię. Uzyskano częściową remisję zmian skórnych i ustąpienie zmian w obrębie migdałków podniebiennych, normalizację parametrów układu białokrwinkowego, jednakże nie osiągnięto poprawy stanu zdrowia psychicznego.

Podczas ponownej próby stabilizacji fazy maniakalnej pacjenta ambulatoryjnie, a następnie w Klinice Psychiatrii (przy przyjęciu 42 pkt w skali Younga), 5 dni po zaprzestaniu sterydoterapii oraz zastosowaniu kwetiapiny w dawce docelowej 300mg/d i kwasu walproinowego w dawce 1800 mg/d pojawiły się „masywne zmiany błony śluzowej jamy ustnej i gardła, przechodzące na krtań i usta przełyku” (konsultacja laryngologiczna) i nasilenie się wysypki rumieniowo - grudkowej skóry. W wymazie z gardła stwierdzono obfity wzrost *Candida albicans*. Ponadto u pacjenta pojawiły się trudności z połykaniem pokarmów stałych i okresowy bezgłos. Parametry układu białokrwinkowego wynosiły: WBC 4,13x10³/uL, Neu 2,57x10³/uL, Limf 0,67x10³/uL, Mono 0,72x10³/uL, Bazo 0,02x10³/uL, Eoz 0,15x10³/uL. Pozostałe parametry podstawowe morfologii i biochemii krwi były prawidłowe. Wobec ciężkiego stanu maniakalnego pacjenta (35 punktów w skali manii Younga) i pogłębiającej się neutropenii do wartości 1,33x10³/uL przy stężeniu kwasu walproinowego w surowicy

równym 97,53 ug/ml zdecydowano się zamienić kwetiapinę na olanzapinę w dawce 20mg/d oraz zredukować dawkę kwasu walproinowego z 1800 mg/d do 1200 mg/d uzyskując poziom terapeutyczny we krwi 64,14 ug/ml. Równolegle prowadzono doustne leczenie przeciwgrzybicze i stosowano zawiesinę z nystatyną do pędzlowania jamy ustnej. Po miesiącu intensywnego leczenia uzyskano ustąpienie leukopenii z limfopenią i neutropenią, wyżej opisanych zmian na skórze i błonach śluzowych oraz normalizację stanu psychicznego pacjenta.

Dyskusja

Przebieg choroby pacjenta jest typowy dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I. Proces leczenia wikła późny początek leczenia w wieku 48 lat, trudna sytuacja osobista pacjenta, jego problemy finansowo – prawne oraz występowanie objawów ubocznych po stosowaniu kolejnych leków zarówno w monoterapii, jak i w politerapii, utrudniające dobór preparatów zapewniających trwałą eutymię. Pierwsze zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, gardła i migdałków podniebiennych, rzadko wymieniane wśród objawów ubocznych stosowania aromatycznych leków przeciwpadaczkowych lub kwetiapiny, nie notowane dotąd przy lamotryginie w Europie, mogło być częścią reakcji polekowej lub być też związane z obniżeniem odporności spowodowanym zaburzeniami hematologicznymi [4,5]. W literaturze są także spotykane opisy wystąpienia neutropenii przy włączaniu kwasu walproinowego i kwetiapiny u pacjentów, którzy musieli przerwać stosowanie lamotryginy ze względu na ciężką reakcję nadwrażliwości [6]. Należy przy tym zauważyć, że pacjent dotychczas dobrze tolerował kwas walproinowy przez 3 lata leczenia, a także po wyjściu ze szpitala. Natomiast nigdy wcześniej nie próbowano u niego stosować lamotryginy. Niewykluczone, iż drugie grzybicze zapalenie jamy ustnej, gardła i krtani o zdecydowanie cięższym przebiegu było spowodowane osłabieniem odporności wywołanym poprzednio stosowaną sterydoterapią, reakcją polekową na lamotryginę, powtórnym włączeniem walproinianu lub kombinacją wszystkich tych czynników. Powyżej opisane zmiany z rzadka osiągają nasilenie wymuszające odstawienie wyżej wymienionych leków [5]. Toksyczno – alergiczne zapalenie skóry pod postacią wysypki rumieniowo – grudkowo - krwotocznej, gorączki, eozynofilii i zapalenia jamy ustnej i gardła rozpoczęło się dopiero po 20 dniach po wprowadzeniu lamotryginy i trwało około 5 tygodni. Późny początek zmian i długi czas ich trwania, pomimo intensywnego leczenia, jest charakterystyczny dla zespołu DRESS. Jeśli dojdzie do poważniejszego uszkodzenia narządów w wyniku tego typu reakcji polekowej, proces leczenia może trwać nawet pół roku [7].

Obraz kliniczny reakcji polekowej na lamotryginę często imituje różne zaburzenia, co opóźnia prawidłowe rozpoznanie, prowadząc do pogorszenia stanu pacjenta. Do innych objawów zaliczamy powiększenie węzłów chłonnych szyi oraz wzrost enzymów wątrobowych w postaciach średnio nasilonych, aż do zespołu Stevensa – Johnsona, piorunującego zapalenia wątroby, anemii aplastycznej, obrazu psuedolymphoma, niewydolności nerek, ostrego zapalenia trzustki, zapalenia mózgu i innych objawów narządowych w postaciach ciężkich. Po zakończeniu procesu leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy [8]. Reakcja polekowa na lamotryginę przypomina reakcje niepożądane na inne leki przeciwdrgawkowe (najczęściej karbamazepinę i fenytoinę), ale eozynofilia i limfadenopatia występuje statystycznie rzadziej, a poważne zmiany skórne są znacznie częstsze [7]. Ciekawy przypadek zespołu DRESS powikłanego piorunującą niewydolnością wątroby wymagającą jej przeszczepu zgłosili lekarze z Argentyny [9], którzy zauważyli, że rozwój niewydolności poprzedzał ból gardła i gorączka w 18 dobie stosowania lamotryginy oraz wystąpienie rumienia skóry w 25 dobie leczenia, który przypisano stosowaniu amoksyliny. Lamotryginę odstawiono dopiero w 38 dobie terapii, gdy wyniki badań pokazały wzrost poziomu enzymów wątrobowych i bilirubiny, co nie uchroniło przed rozwojem niewydolności wątroby.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględniać: ostre zakażenia wirusowe (grypa, mononukleozę zakaźną, wirusowe zapalenie wątroby), chłoniaki złośliwe, chorobę posurowiczą, toczeń rumieniowaty, idiopatyczną eozynofilię [10]. Choć wykonanie skórných testów płatkowych na lamotryginę (pozytywnych w około 80% przypadków), biopsji ze zmian skórnych (najczęściej obraz rumienia wielopostaciowego lub leukoklastycznego zapalenia naczyń) i diagnostyka zakażeń niektórymi wirusami (HHV6 i wirus opryszczki) mogą być przydatne, zespół DRESS nadal rozpoznajemy głównie na podstawie objawów klinicznych i związku czasowego z przyjmowaniem nowego leku [11].

W procesie diagnostyki pomagają także skala poważnych niepożądanych reakcji skórnych opracowana przez międzynarodową grupę RegiSCAR (the Regi-SCAR-Group Diagnosis Score for Drug Reaction with Systemic Symptoms – DRESS), który dzieli przypadki zespołu DRESS na pewne (>5pkt), prawdopodobne (4-5pkt) i możliwe (2-3pkt) stosując 7 kryteriów i sumując otrzymany wynik punktowy [12]. Omawiany przykład można określić jako prawdopodobny zespół DRESS. Natomiast japońscy dermatolodzy wymagają spełnienia wszystkich 7 kryteriów, aby reakcję polekową określić jako zespół DRESS lub 5, 6 kryteriów, aby nazwać go atypowym zespołem DRESS [13].

Wymagane kryteria to:

1. Późny początek wysypki (najczęściej około 3 tygodni po wprowadzeniu leku, zwłaszcza, jeśli zajmuje powy-

- żej 50% powierzchni ciała, występują obrzęki, wybroczyny krwotoczne, łuszczenie)
2. Długo trwające objawy (najczęściej powyżej 2 tygodni po odstawieniu leku)
 3. Gorączka ($>38^{\circ}\text{C}/38,5^{\circ}\text{C}$)
 4. Zmiany w narządach wewnętrznych (np. w przypadku wątroby minimum dwukrotne przekroczenie prawidłowego stężenia enzymów ALAT, ASPAT)
 5. Eozynofilia ($>0,7 \times 10^3/\text{uL}$ lub $>10\%$ WBC, a zwłaszcza $>1,5 \times 10^3/\text{uL}$)
 6. Aktywacja limfocytów (powiększenie węzłów chłonnych w więcej niż 2 obszarach o średnicy powyżej 1 cm lub atypowe limfocyty w rozmazie)
 7. Częsta aktywacja wirusa HHV6/CMV/EBV, a także negatywny wynik 3 innych badań wykluczający inną przyczynę.

Powyżej opisywane kryteria są to tylko wstępne narzędzia, spełniające rolę pomocniczą, które z pewnością będą dalej modyfikowane w miarę zwiększania się naszej wiedzy o patogenezie zespołu nadwrażliwości. Obecnie najczęściej wymieniane hipotezy obejmują nagromadzenie toksycznych metabolitów, zaburzenia w produkcji przeciwciał i współistniejące infekcje wirusowe [8,11].

Stosowanie sterydoterapii jest dyskusyjne ze względu na zwiększone ryzyko infekcji, jednakże w części opisywanych przypadkach przynosiła ona bardzo dobre efekty. W niektórych ciężkich postaciach podawano z dobrym skutkiem dożylnie duże dawki immunoglobulin zawierających znaczny odsetek przeciwciał przeciw wirusowi HHV6 [14].

Wnioski

W literaturze rośnie liczba publikowanych przypadków ciężkich reakcji polekowych nie tylko po aromatycznych lekach przeciwpadaczkowych takich, jak karmazepina, feny-

toina, fenobarbital, antybiotykach z grupy sulfonamidów, penicylin oraz minocyklinie, allopurynolu, abakawirze, ale także po kwasie walproinowym, lamotryginie, gabapentynie, które do niedawna były traktowane jako dość bezpieczne [8]. W polskiej literaturze najczęściej opisywane są poważne reakcje niepożądane po stosowaniu karbamazepiny lub kwasu walproinowego spośród wszystkich leków przeciwpadaczkowych [15,16], ostre dermatozy skóry spowodowane lamotryginą zgłaszane są znacznie rzadziej [17], pomimo stosunkowo częstego występowania wysypek. Trwają międzynarodowe programy badawcze, jak np. grupy RegiSCAR mające na celu klasyfikację reakcji polekowych w celu zgromadzenia większej ilości informacji o patogenezie, a przez to opracowanie skutecznego leczenia. W fazie badań są próby opracowania testów genetycznych, opartych głównie na allelach układu HLA, które mogłyby być czynnikami predykcijnymi reakcji nadwrażliwości na najczęściej stosowane leki przeciwpadaczkowe [18,19].

Jednakże w leczeniu reakcji nadwrażliwości nadal najważniejsze jest jak najszybsze odstawienie preparatów, które z dużym prawdopodobieństwem mogły wywołać objawy uboczne. Mimo zachowania należytej ostrożności i odpowiednich odstępów czasowych podczas wprowadzania kolejnych leków do terapii choroby afektywnej dwubiegunowej u poszczególnych pacjentów, nie możemy przewidzieć wystąpienia wszystkich interakcji, a przez to objawów ubocznych stosowanych preparatów. Z drugiej strony monoterapia nie jest często w stanie zapewnić skutecznej stabilizacji nastroju. Podczas procesu leczenia wprowadzając kolejną substancję musimy oszacować potencjalne korzyści i czynniki ryzyka w trosce o dobro pacjenta.

Introduction

Lamotrigine is a relatively new antiepileptic drug, included by the FDA in their 2003 refund list. It is used to prevent depressive or mixed episodes in adult patients diagnosed with bipolar disorder. In 2011, it was included by the NFZ (the Polish National Health Fund). There are numerous side effects, including skin rash, appearing between the first and the eighth (most often from the first until the mid-fourth) week of lamotrigine treatment, which may lead to cessation of treatment. The severity of this condition may vary, from mild erythematous papular form, through less frequent blistering lesions found in (according to different authors) 4% to 13% patients during the first weeks of treatment, to the very rare (1/1000 or 1/10,000 cases) Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis [1,2]. The risk factors for the emergence of the lamotrigine-induced allergic cutaneous reactions (as well as the other side effects) include: age below 13, combination therapy with valproic acid, development of the skin rash during previous treatment with antiepileptic agents, increasing lamotrigine dosage faster than advised [3]. The above-mentioned conditions might be accompanied by symptoms that form the DRESS syndrome – Drug Rash, Eosinophilia, Systemic Symptoms, also known as drug-induced hypersensitivity syndrome (“DIHS”, “DHS”, “AHS”, “anticonvulsant/ drug hypersensitivity”).

The aim of this paper is to present the case of a patient who suffered from lamotrigine-induced drug reaction, which, according to the Regi-SCAR-Group Diagnosis Score for DRESS, can be classified as possible DRESS syndrome, complicated by severe pharyngitis, a condition that received little attention in literature

Case report

A male patient, aged 52, married, having two children, higher education, currently unemployed, had been receiving ambulatory care for four and a half years, since the moment he was diagnosed with type I bipolar disorder. He was primarily hospitalized four years ago, during a major depressive episode. In this patient, pharmacological treatment with normothymic (lithium and valproic acid – serum levels within therapeutic range) and antidepressant (mianserin, citalopram, amitriptyline, venlafaxine) agents was implemented together with a series of 14 electroconvulsive therapy administrations, due to severe depressive episode with psychotic features. It was followed by some partial mental health recovery. The patient continued his treatment in ambulatory care setting for 3 years, mainly using lithium and/or valproic acid (max. 2000 mg/d) combined with one of the previously mentioned antidepressants, nonetheless, mood lability with dominant depression were still present.

During the last episode of moderate depression, lithium treatment was discontinued, because of advancing tremors visible in patient’s hands, leaving the patient on a valproic acid dose of 1200 mg/d. Also, due to prolonged depression and a growing risk of a suicide attempt, lamotrigine was introduced – in the first, second and third week of treatment: 25 mg/d, 50 mg/d and 75 mg/d, respectively. Additionally, the dose of the antidepressant drug was reduced. According to the product characteristics, the dosage of lamotrigine, used in combination therapy with valproic acid, should amount to 25 mg given every other day during first 2 weeks, and should be increased for the next 2 weeks of pharmacotherapy to reach the daily dosage of 25 mg. The valproic acid is a glucuronidase – the main lamotrigine metabolizing enzyme, inhibitor [1]. The treatment lasted for two weeks and due to the appearance of the hypomanic symptoms – mood elevation, psychomotor agitation, anxiety, irritability, delusions of grandeur and sleep reduction, the doctors decided to add quetiapine to the actual therapeutic scheme at the initial dose: 100 mg/d. Further anamnesis provided information on sore throat, accompanied by mild subfebrile state that emerged before adding quetiapine to a therapeutic scheme involving lamotrigine with valproic acid, and which were ignored by the patient. Three weeks after the therapy had been initiated, a sudden deterioration of the patient’s somatic status occurred – he suffered from fever at 38.5°C, non-pruritic erythematous papular rash localized on his neck, face, shoulders, back, abdomen and lower limbs, and significantly intensified oral and pharyngeal mucosal lesions. The patient was admitted to the Department of Allergy and Lung Disease, with a diagnosis of bipolar disorder – manic phase, toxic-allergic dermatitis and purulent tonsillitis. The laryngological consultancy on admission stated: “Empurpled oral cavity, pharynx and tonsils, with purulent coating and mild edema of uvula. Larynx, lower pharynx – congested mucosa of the larynx, with no evidence of edema, wide and efficient rima glottidis. Face skin, shoulders, abdomen and lower limbs present maculopapular rash, transforming into maculopapular-hemorrhagic lesions”. The laboratory data revealed leukopenia, lymphopenia and eosinophilia - WBC $3.71 \times 10^3/\text{uL}$, NEU $2.28 \times 10^3/\text{uL}$, LYM $0.48 \times 10^3/\text{uL}$, MONO $0.245 \times 10^3/\text{uL}$, BASO $0.0037 \times 10^3/\text{uL}$, EOS $0.7 \times 10^3/\text{uL}$, atypical lymphocytes in peripheral blood smear, CRP 39.15 mg/l, creatinine 1.45 mg/dL. Further blood morphology results, liver and kidney functioning tests, electrolyte levels, coagulation tests, urinalysis, chest radiograph, spirometry results as well as viral capsid antigen IgM for infectious mononucleosis were all within normal ranges. The documentation lacked any information on oral and throat swab cultures. Regarding treatment, valproic acid and lamotrigine were replaced with diazepam and haloperidol.

In addition, steroids and antibiotics were also used. A partial remission of both the skin lesions and tonsillitis were obtained, together with normalization of leukocyte system parameters, however, there was no improvement in the patient's mental health status.

During the subsequent attempt of manic phase stabilization in ambulatory care setting, followed by further treatment in Psychiatry Clinic (42 points in YMRS scale on admission), 5 days after cessation of steroid therapy and introducing quetiapine at 300 mg/d target dose together with valproic acid at 1800 mg/d, the "massive oral and pharyngeal mucosal lesions spreading to larynx and esophageal "mouth" (laryngological consultation) appeared and the erythematous papular rash intensified. Pharyngeal smear revealed the abundant growth of *Candida albicans* cultures. Moreover, the patient started to complain about the difficulty in swallowing solid foods and intermittent aphonia. The leukocyte system parameters were as follows: WBC $4.13 \times 10^3/\mu\text{L}$, NEU $2.57 \times 10^3/\mu\text{L}$, LYM $0.67 \times 10^3/\mu\text{L}$, MONO $0.72 \times 10^3/\mu\text{L}$, BASO $0.02 \times 10^3/\mu\text{L}$, EOS $0.15 \times 10^3/\mu\text{L}$. The remaining blood morphology and biochemical findings revealed no aberrations. Due to severe manic state (35 points in YMSR scale) and progressive neutropenia reaching $1.33 \times 10^3/\mu\text{L}$, at the serum concentration of valproic acid at 97,53 ug/ml, the doctors decided to substitute quetiapine with olanzapine at 20 mg/d, as well as to reduce the dose of valproic acid from 1800 mg/d to 1200 mg/d, thereby reducing its serum levels to 64,14 ug/ml. Simultaneously, oral antifungal treatment was introduced and nystatin suspension was used for painting the oral cavity. After a month of intensive treatment, leukopenia with lymphopenia and neutropenia, along with the previously mentioned skin lesions, receded. Normalization of the patient's mental state was achieved as well.

Discussion

The course of this patient's disease is typical for type I bipolar disorder. The treatment process was complicated due to the following factors: late therapy onset at the age of 48, patient's difficult personal situation, the financial and legal problems he had encountered, as well as the appearance of subsequent side effects of pharmacotherapy, either in mono- or polytherapy, that hindered the proper drug selection providing stable euthymia. The primary inflammation of oral and pharyngeal mucosa with tonsillitis, are rarely reported side effects of aromatic antiepileptic agents or quetiapine. Until recently, they had never been associated with lamotrigine usage in Europe, even though they might have been a part of a drug-induced reaction or stayed in connection with immunity impairment, caused by hematological disorders [4,5]. There are numerous case reports in literature, describing

neutropenia induced by a combination of valproic acid and quetiapine in patients, who had to cease treatment based on lamotrigine, due to serious hypersensitivity response [6]. It needs emphasizing that valproic acid was well tolerated by the patient during the 3 years-long treatment, as well as the period right after he was discharged from the hospital. However, there was no previous attempt of including lamotrigine in his therapeutic scheme. Conceivably, the second, evidently more severe, fungal laryngopharyngitis with oral inflammation was evoked by steroid-induced immune deficiency, lamotrigine-induced drug reaction, valproic acid resumption or combination of all of these factors. The above-mentioned conditions rarely reach the intensity that implies a discontinuation of treatment with previously mentioned drugs [5]. Toxic-allergic dermatitis in the form of maculopapular-hemorrhagic rash, fever, eosinophilia and pharyngitis with oral inflammation had started no sooner than 20 days after introducing lamotrigine and lasted for more or less 5 weeks. The late onset together with long duration of lesions, despite intensive treatment are characteristic of DRESS syndrome. If this type of drug-induced reaction causes severe internal organs' damage, the treatment process may last even 6 months [7].

The clinical manifestation of a lamotrigine-induced adverse reaction may resemble numerous different disorders. This, in turn, delays diagnosis, leading to a deterioration of the patient's condition. Other clinical symptoms include cervical lymphadenopathy and elevation of liver enzymes in a moderate form of the reaction, through Stevens-Johnson syndrome, fulminant hepatitis, aplastic anemia, pseudolymphoma, renal failure, acute pancreatitis, encephalitis and other organ damage in severe forms. At the end of the treatment, patients may also develop hypothyroidism [8]. The lamotrigine-induced drug reaction is similar to the adverse reactions caused by other anticonvulsants (mostly carbamazepine and phenytoin), however, both eosinophilia and lymphadenopathy occur statistically less often, contrary to severe skin lesions, happening much more frequently [7]. An interesting case of DRESS syndrome complicated by fulminant hepatitis, which required a liver transplant was reported by Argentinian physicians [9], who noted that the development of hepatic insufficiency was preceded by: sore throat and fever on the 18th day of lamotrigine administration, presence of skin erythema - which was attributed to use of amoxicillin, on the 25th day of treatment. Lamotrigine was discontinued no sooner than on the 38th day of therapy, when the laboratory results revealed elevated liver enzymes and bilirubin levels, and it was impossible to protect the patient from hepatic failure occurrence. The differential diagnosis should cover: acute viral infections (influenza, infectious mononucleosis, viral hepatitis), malignant lymphomas, serum sickness, lupus

erythematosus, idiopathic eosinophilia [10]. Although performing skin patch tests for lamotrigine (positive in about 80% cases), biopsy of the skin lesions (revealing mainly erythema multiforme or leukocytoclastic vasculitis) and tests towards certain viral infections (HHV6 and HSV) may be of some importance, DRESS syndrome is still diagnosed mainly on the basis of its clinical manifestation, along with temporal relationship between the appearance of symptoms and administration of a new drug [11].

The diagnostic process may also be facilitated with the use of the scale of severe adverse skin reactions provided by the RegiSCAR Group (the Regi-SCAR-Group Diagnosis Score for Drug Reaction with Systemic Symptoms – DRESS). According to this, cases of DRESS syndrome are classified as “definite” (>5 pts), “probable” (4-5 pts) and “possible” (2-3 pts) on the bases of 7 criteria from which the points are summed up [12]. The above example may be defined as probable DRESS syndrome. Moreover, Japanese dermatologists require meeting all the 7 criteria to determine a drug reaction as DRESS syndrome, or 5-6 criteria to classify it as atypical DRESS syndrome [13].

The required criteria are:

1. Late onset of maculopapular rash (usually >3 weeks after starting with the suspected drug, especially when lesions cover over 50% of the body surface, presence of edema, petechiae and peeling is stated)
2. Prolonged clinical symptoms (over 2 weeks after discontinuation of the suspected drug)
3. Fever (>38°C/38.5°C)
4. Internal organ involvement (e.g. doubling the normal AST, ALT levels in case of liver involvement)
5. Eosinophilia (>0,7x10³/uL or >10% WBC, especially when >1,5 x10³/uL)
6. Lymphocyte activation (enlarged lymph nodes >1 cm in diameter in at least 2 sites or atypical lymphocytosis)
7. High rate of HHV6/CMV/EBV reactivation, as well as triple negative tests to rule out other possible causes

The growing knowledge of hypersensitivity syndrome pathogenesis, adds some further impact to the role of the criteria described above. It needs emphasizing, though, these criteria will certainly undergo further changes. At the moment, the most popular hypotheses comprise the accumulation of toxic metabolites, impaired antibody production and concomitant viral infections [8,11].

Despite its successful role in treating some patients, the use of steroids remains questionable, mainly due to the increased infection risk. In few severe cases, large doses of intravenous immunoglobulin rich in anti-HHV6 antibodies were administered yielded good results [14].

Conclusions

The literature provides a growing number of case reports on severe drug-induced adverse reactions evoked

not only by antiepileptic agents like carbamazepine, phenytoin and phenobarbital, sulfonamide antibiotics, penicillins and minocycline, allopurinol or abacavir, but also valproic acid, lamotrigine and gabapentin, which, until recently, were perceived as relatively safe compounds [8]. Most articles written by Polish authors, focus on the adverse reactions caused by carbamazepine and valproic acid from the group of antidepressants [15,16], acute lamotrigine-induced dermatoses are reported sporadically [17], despite relatively high incidence of rashes. There are numerous international scientific projects (e.g. those by RegiSCAR group), focusing on classification of drug-induced reactions. This is done in order to gather more information on their pathogenesis and would, therefore, allow for an elaboration of effective treatment schemes. The genetic tests, mainly based on HLA alleles, which could serve as predictive factors for adverse drug reactions induced by most popular antiepileptics, are currently under investigation [18,19].

Discontinuation of drug therapy remains the best approach to hypersensitive reactions. It is virtually impossible to predict every single interaction in particular patients suffering from bipolar disorders. This is true, even if the therapist is extremely cautious and keeps proper intervals between introducing subsequent medications into therapeutic schemes. On the contrary, monotherapy often fails to provide adequate mood stabilization. During the therapy, the individual benefit-risk assessment should be performed carefully before introducing any new medication.

References

1. Lamotriginum. Charakterystyka produktu leczniczego. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
2. Faught E., Morris G., Jacobson M., French J. i in. Adding lamotrigine to valproate: incidence of rash and other adverse effects. Postmarketing Antiepileptic Drug Survey (PADS) Group. *Epilepsia*, 1999; 40(8): 1135–40.
3. Hirsch L.J., Weintraub D.B., Buchsbaum R., Spencer H.T. i in. Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia*, 2006; 47(2): 318–22.
4. Adler C.M., Fleck D.E., Brecher M., Strakowski S.M. Safety and tolerability of quetiapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2007; 100 Suppl 1: S15–22.
5. Vieta E., Suppes T., Eggens J., Persson I. i in. Efficiency and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord*, 2008; 109(3): 251–63.
6. Chang L.R., Chang H.C., Lin Y.H. Quetiapine- and valproate-associated neutropenia and thrombocytopenia after lamotrigine-induced Steven-Johnson syndrome. *J Clin Psychopharmacol*, 2012; 32(1): 133–4.
7. Pereira de Silva N., Piquioni P., Kochen S., Saidon P. Risk factors associated with DRESS syndrome produced by aromatic and non-aromatic antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011; 67(5): 463–70.

8. Saczonek A., Zdrodowska-Stefanow B. Drug hypersensitivity syndrome – odczyn polekowy z objawami układowymi. *Wiad Lek*, 2005; 58(5-6): 324–30.
9. Amante M.F., Filippini A.V., Cejas N., Lendoire J., Imventarza O., Parisi C. Dress syndrome and fulminant hepatic failure induced by lamotrigine. *Ann Hepatol*, 2009; 8(1): 75-7.
10. Roujeau J.C., Allanore L., Liss Y. Severe Cutaneous Adverse Reactions to drugs (SCAR): Definition, Diagnostic Criteria, Genetic Predisposition. *Dermatol Sinica*, 2009; 27: 203–209.
11. Taillia H., Alla P., Fournier B., Bounolleau P. i in. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome and lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Rev Neurol (Paris)*, 2009; 165(10): 821–857.
12. Kardaun S.H., Sidoroff A., Valeyrie-Allanore L. i in. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exists? *Br J Dermatol*, 2007; 156: 609–11.
13. Shiohara T., Inaoka M., Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): A reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and anti drug immune responses. *Allergol Int*, 2006; 55: 1–8.
14. Kito Y., Ito T., Hashizume H, Tokura Y. High-dose intravenous immunoglobulin monotherapy for drug-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol*, 2012; 92(1): 100-101.
15. Gomułka K., Kuliczowska D., Cisło M., Woźniak Z., Panaszek B. Zespół nadwrażliwości indukowanej lekami - przegląd piśmiennictwa i opis przypadku. *Pneumonol Alergol Pol*, 2011; 79 (1): 52-56.
16. Renke J., Sobkowiak M., Wołowska E. Przypadki poważnych działań niepożądanych po zastosowaniu farmakoterapii i zaburzeń zachowania i snu u dzieci. *Forum Med. Rodz*, 2011; 5 (5): 424-428.
17. Setkowicz M., Dziunikowska A., Woroń J., Wojas-Pelc A. Lamotrygina – lek przeciwdrgawkowy nowej generacji prawdopodobną przyczyną ostrej dermatozy polekowej – opis przypadku. *Post Dermatol Alergol*, 2009; XXVI, 6: 555–560.
18. McCormack M., Urban T.J., Shianna K.V., Walley N. i in. Genome-wide mapping for clinically relevant predictors of lamotrigine- and phenytoin-induced hypersensitivity reactions. *Pharmacogenomics*, 2012; 13(4):399-405.
19. Cheung Y.K., Cheng S.H., Chan E.J., Lo S.V. i in. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese. *Epilepsia*, 2013; 54(7):1307-14.

Correspondence address

Magdalena Studenna
Katedra i Klinika Psychiatrii UM w Lublinie
20-439 Lublin, ul. Głuska 1
Tel. 81 7440967