

Choroba zakaźna czy reakcja alergiczna na karbamazepinę? Trudności diagnostyczne

Infection or allergic reaction to carbamazepine? Diagnostic complications

Monika Szewczuk-Bogusławska¹, Joanna Suchecka-Bembnista²,
Elżbieta Trypka¹

¹ Katedra i Klinika Psychiatrii AM we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Kiejna

² Specjalistyczny Zespół Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej we Wrocławiu

Dyrektor: mgr L. Dudek-Dudkowski

Summary

The paper presents the case report of a patient diagnosed with borderline personality disorder, treated with carbamazepine. During the treatment symptoms of the infection of upper respiratory tract appeared, which evolved to allergic symptoms and then to morbilli-like and mumps-like symptoms. The patient was hospitalized due to this disorder for two weeks, in the beginning on an isolation ward and then was diagnosed and treated on a dermatological ward. The diagnosis of the disorder was doubtful due to polymorphic symptoms and their evolution. Detailed course of the disease, diagnostic process and laboratory results were presented in the case report. The authors also attempt to classify these symptoms and to analyse the relationship between the observed symptoms and drugs used during the treatment.

Słowa klucze: karbamazepina, objawy niepożądane, reakcja alergiczna

Key words: carbamazepine, adverse events, allergic reaction

Wstęp

Stosowanie wielu leków wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznych ze zmianami skórnymi – pojawiają się one u ok. 30% hospitalizowanych pacjentów [1]. Spośród leków psychotropowych dotyczy to szczególnie leków przeciwpadaczkowych, zwłaszcza o budowie pierścieniowej, przy czym najczęściej reakcje takie wywołuje karbamazepina, rzadziej pochodne fenytoiny i lamotrygina [2]. Przebieg reakcji alergicznej może być łagodny, przyjmować postać osutki skórnej, niekiedy ma charakter ciężki, a nawet zagrażający życiu. Do ciężkich zespołów nadwrażliwości na leki, z towarzyszącymi zmianami skórnymi, należy zaliczyć zespół Stevensa–Johnsona

(ZSJ), toksyczną nekrolizę naskórka (TNN) oraz opisany stosunkowo niedawno zespół nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe (hypersensitivity syndrome – HSS) lub DRESS (drug reaction with eosinophilia and systematis symptoms), tj. reakcję na leki z eozynofilią i objawami narządowymi [3, 4].

O ile łagodne osutki skórne zdarzają się często w przypadku karbamazepiny (dotyczą ponad 10% pacjentów), o tyle ciężkie reakcje alergiczne występują na szczęście bardzo rzadko – u 1–10 osób na 10 000 leczonych tym lekiem [2]. Opisano także pojedyncze przypadki HSS u pacjentów stosujących walproinianę [5]. Jak dotąd nie stwierdzono poważnych przypadków zespołów nadwrażliwości podczas stosowania topiramatu, gabapentyny czy lewetiracetamu [2].

Diagnostyka reakcji alergicznej na lek może powodować wiele trudności ze względu na następujące przyczyny:

- 1 – objawy reakcji alergicznej mogą imitować chorobę zakaźną,
- 2 – infekcje, a szczególnie wirusy Herpes simplex oraz Mycoplasma są często przyczyną chorób, w których zmiany skórne (zwłaszcza w postaci rumienia wielopostaciowego) przypominają pod względem morfologicznym reakcje alergiczne [6],
- 3 – reakcje alergiczne mogą być spowodowane przez różne leki, skutkuje to trudnościami w określeniu leku, który wywołał reakcję w przypadku stosowania politerapii [7],
- 4 – objawy stwierdzane u pacjenta nie spełniają żadnej kategorii diagnostycznej należącej do polekowych reakcji alergicznych.

Wymienione wyżej przyczyny wzbudziły wątpliwości diagnostyczne także w przypadku naszej pacjentki.

Opis przypadku

19-letnia kobieta, niezamężna, bezdzietna, zgłosiła się do izby przyjęć szpitala psychiatrycznego bez skierowania lekarskiego, za radą psychologa zaniepokojonego wielokrotnie powtarzanymi przez nią w trakcie terapii groźbami samobójczymi. Była uczennicą klasy maturalnej liceum muzycznego, mieszkała z rodzicami, babcią i dwojgiem młodszego rodzeństwa w trudnych warunkach. Z wywiadu z pacjentką wynikało, iż od wczesnego dzieciństwa wychowywana była w rodzinie dysfunkcyjnej – ojciec, uzależniony od alkoholu, używał przemocy wobec żony i dzieci, między rodzicami często dochodziło do awantur. Matka pacjentki przeczyła informacjom o przemocy w domu, podkreślała staranne wychowanie dzieci i należyłą opiekę, jaką zawsze otrzymywały, jednocześnie jednak ojciec kilkakrotnie zjawiał się w szpitalu u córki w stanie świadczącym o spożyciu alkoholu. Pacjentka od grudnia 2005 r. leczyła się psychiatrycznie w trybie ambulatoryjnym z rozpoznaniem osobowości chwiejnej emocjonalnie, typu „borderline”, korzystała też z pomocy psychologicznej. Do poszukiwania pomocy specjalistycznej skłoniły ją trudności w utrzymaniu satysfakcjonujących relacji z innymi ludźmi, impulsy autoagresywne, których doznawała od dzieciństwa – ich skutkiem były liczne samouszkodzenia o charakterze nacięć i nakłuć skóry, nawracające uczucie pustki wewnętrznej i bezsensu angażowania się

w jakiegokolwiek działania czy głębsze relacje z przyjaciółmi lub rodziną. W szkole osiągała przeciętne wyniki, nie przykładając się do nauki oraz nie odczuwając satysfakcji z nabywanej wiedzy i umiejętności. W czasie lekcji często sprawiała kłopoty swoim zachowaniem (głośne rozmowy, dowcipkowanie, wychodzenie z zajęć), miała problemy ze skupieniem uwagi. Często rozmyślała o śmierci, o sposobach dokonania samobójstwa. Kilkakrotnie podejmowała próby samobójcze, które sama określała jako „igranie ze śmiercią” – zażywanie dużej ilości leków, wchodzenie na jezdnię pod jadące samochody. Ponadto relacjonowała okresowe nadużywanie alkoholu, nie upatrując w tym istotnego problemu. Działania autoagresywne, nadużywanie alkoholu, wyżej opisane zachowania w szkole, a także częste fantazjowanie o niecodziennych lub niebezpiecznych sytuacjach, w jakich mogłaby się znaleźć, stanowiły dla niej sposób na zagłuszenie uczucia pustki, nudy. Przedstawianie znajomym owych fantazji jako faktów z własnego życia było formą rozrywki, prowokacji, a jednocześnie stałym elementem jej związków z ludźmi. Poza tym skarżyła się na przewlekłe zaburzenia snu w postaci trudności z zasypianiem i częstych wybudzeń w ciągu nocy, oraz bóle głowy, utrzymujące się od wielu lat. Zaprzeczała używaniu narkotyków, poważnym schorzeniom somatycznym i urazom głowy w przeszłości. Psychoterapia indywidualna oraz próba leczenia przeciwdepresyjnego (fluoksetyna przez 8 tyg.) nie przyniosły istotnej poprawy.

Przy przyjęciu stan psychiczny opisano, jak następuje: świadomość jasna, orientacja wszechstronnie zachowana; kontakt rzeczowy, mało spontaniczny; wypowiedzi lakoniczne, ograniczające się do odpowiedzi na pytania; nastrój obniżony, afekt lękowy, widoczny niepokój manipulacyjny, trudności z koncentracją uwagi; tok myślenia bez zaburzeń, nie wypowiada urojeń, przeczy omamom; potwierdza utrzymujące się od dawna myśli samobójcze, impulsy autoagresywne, dokonywanie samouszkodzeń.

Na podstawie badania fizykalnego stwierdzono liczne blizny po nacięciach skóry na przedramionach i udach oraz niewielkiego stopnia hirsutyzm, poza tym – bez odchyłań od normy. Pacjentka potwierdziła, że od ponad roku jest pod kontrolą lekarza endokrynologa z powodu nieregularnego miesiączkowania oraz hirsutyzmu, przyjmuje preparat hormonalny (Diane 35) – z poprawą.

Na oddziale potwierdzono rozpoznanie osobowości chwiejnej emocjonalnie. Obserwowano dużą zmienność stanu psychicznego: okresy dobrego samopoczucia – podczas których pacjentka wchodziła w intensywne relacje towarzyskie, angażowała się w sprawy oddziału, chętnie dzieliła się z lekarzem swoimi przeżyciami psychicznymi, występowały naprzemiennie z okresami płytkiego, reaktywnego obniżenia nastroju lub niepokojem, lęku, dysforii – wtedy chora przejawiała tendencję do izolacji, bezczynności, mówiła o uczuciu wewnętrznego napięcia, obserwowano zachowania przyciągające uwagę, impulsywne działania autoagresywne (nacinanie skóry, uderzanie pięścią w ścianę aż do obrzęku dłoni). Podstawowym (pierwszym) celem postępowania terapeutycznego była redukcja zachowań autoagresywnych, impulsywnych oraz myśli samobójczych.

Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA) – lekiem pierwszego rzutu w terapii zachowań impulsywnych są leki z grupy SSRI [8].

Próba leczenia citalopramem w dawce 20 mg/d. przez 2 tygodnie nie przyniosła poprawy. Decyzja o odstawieniu leku była związana z eskalacją zachowań impulsywnych i autoagresywnych, które mogły stanowić zagrożenie dla życia pacjentki. Prognozowano, że kontynuacja leczenia citalopramem (być może przez kilka następnych tygodni) będzie się wiązała z koniecznością stosowania bądź przymusu bezpośredniego, bądź też leków z grupy benzodiazepin lub przeciwpsychotycznych. Uznano, że żadne z wymienionych wyżej rozwiązań nie jest rozwiązaniem korzystnym; w pierwszym przypadku spodziewaliśmy się znaczącego utrudnienia pracy psychoterapeutycznej po zastosowaniu tak drastycznych środków terapeutycznych, w drugim staraliśmy się uniknąć stosowania jakichkolwiek leków powodujących uzależnienie. Przeciwno stosowaniu neuroleptyków przemawiał wówczas brak objawów psychotycznych. Zgodnie z zaleceniami APA, w celu redukcji zachowań impulsywnych w zaburzeniu osobowości typu „borderline” można stosować leki stabilizujące nastrój (karbamazepinę, walproinianę) w razie braku skuteczności leków pierwszego rzutu [8]. W związku z powyższym do leczenia włączono karbamazepinę, początkowo w dawce 400 mg/d. w ciągu 3 dni zwiększając ją do 800 mg/d. Lek był dobrze tolerowany przez pacjentkę, uzyskano kilkudniową poprawę, głównie w zakresie zaburzeń snu i kontroli impulsów autoagresywnych. Wobec ponownego wystąpienia stanu dysforii, pobudzenia psychoruchowego, gróźb samouszkodzenia lub samobójstwa z towarzyszącymi doznaniem omamowymi (trwające kilka minut omamy słuchowe, powtarzające się kilkakrotnie w ciągu dnia), zastosowano octan zuklopentiksolu w dawce 50 mg, uzyskując szybką redukcję niepokoju i wewnętrznej potrzeby dokonania samookaleczenia a także ustąpienie doznań omamowych. Po trzech dniach powtórzono iniekcję octanu zuklopentiksolu, podając jednocześnie 100 mg zuklopentiksolu w formie depot. Wybór zuklopentiksolu w formie depot, a nie zuklopentiksolu w formie doustnej, był podyktowany specyfiką zaburzeń: zmienność w zakresie przekonań, sądów, motywacji tak duża i trudna do przewidzenia, iż musieliśmy wziąć tę cechę zaburzenia pod uwagę, myśląc o perspektywie leczenia w warunkach ambulatoryjnych. Jakkolwiek najlepsze efekty terapii osiągnęliśmy stosując politerapię (karbamazepina + zuklopentiksol w formie depot), w tym momencie leczenia uznaliśmy, że jeśli w warunkach ambulatoryjnych pacjentka nie będzie regularnie zażywała leku stabilizującego nastrój, to być może dostatecznie skuteczny okaże się neuroleptyk w formie depot.

W następnych dniach obserwowano wyraźną, subiektywną i obiektywną, poprawę: uspokojenie, wyrównanie nastroju, ustąpienie wewnętrznego napięcia, impulsów autoagresywnych i myśli suicydalnych. Pacjentka spontanicznie nawiązywała kontakt z lekarzem, deklarowała dalszą współpracę w terapii. Nie stwierdzano objawów niepożądanych stosowanych leków.

Pacjentka pod opieką matki wyszła na trzydniową przepustkę do domu. W czasie przepustki, po 10 dniach stosowania karbamazepiny, nastąpiło pogorszenie samopoczucia; w kolejnych dniach obserwowano stopniowe nasilenie się objawów, związanych prawdopodobnie z niepożądanym działaniem leku.

Dzień I (11 dzień stosowania karbamazepiny): wystąpił stan podgorączkowy, ból gardła, suchy kaszel. Podczas konsultacji lekarz rodzinny rozpoznał zapalenie gardła, zlecił doksycylinę i dekstrometorfan. Pacjentka powróciła na oddział.

Dzień II (12 dzień stosowania karbamazepiny): chora zgłosiła pogorszenie samopoczucia – ogólne osłabienie, ból głowy, nasilający się ból gardła, wzrost temperatury do 38,2 st. Lekarz dyżurny utrzymał dotychczasowe zlecenia, podając ponadto jednorazowo 1 tabl. metamizolu.

Dzień III (13 dzień stosowania karbamazepiny): pacjentka skarżyła się na utrzymujące się objawy zapalenia gardła oraz obrzęk i zaczerwienienie twarzy. W badaniu fizykalnym stwierdzono temperaturę ciała 37,1 st. C, zaczerwienienie gardła bez nalotów, powiększenie migdałków podniebiennych, osłuchowo nad płucami szmer pęcherzykowy, ponadto niebolesny obrzęk obejmujący policzki, okolice oczu i wargi, złewne plamy rumieniowe na skórze policzków. Biorąc pod uwagę możliwość reakcji alergicznej (w wywiadzie uczulenie na niektóre, bliżej nieokreślone leki w okresie dzieciństwa), wprowadzono klemastynę 3 x 1 mg i 3 x 500 mg wapnia glukonianu, odstawiono doksycylinę, w zamian zlecając roksytromycynę.

Dzień IV (14 dzień stosowania karbamazepiny): chora zgłosiła narastające osłabienie, obserwowano obrzęk twarzy, rumień okolicy policzków, dłoni i stóp z towarzyszącym świądem, zaczerwienienie spojówek z silnym łzawieniem i światłowstrętem. W badaniu fizykalnym, oprócz zaczerwienienia gardła i powiększenia migdałków, nie stwierdzano istotnych odchyleń od normy, temperatura ciała wynosiła 37,5 st. C. Zlecono badanie morfologii krwi z rozmazem oraz OB, uzyskując następujące wyniki: OB – 4 mm/godz., HCT – 39%, HGB – 13,5 g/dl, RBC – 4880000/ul, WBC – 4900/ul, MCHC – 34 g/dl, MCH – 27,5 pg, MCV – 81 l, rozmaz krwi obwodowej: granulocyty podzielone – 69%, granulocyty kwasochłonne – 3%, limfocyty – 25%, monocyty – 3%. Podejrzewając reakcję alergiczną lub alergiczno-toksyczną, odstawiono wszystkie stosowane leki z wyjątkiem klemastyny i wapnia glukonianu, zlecono hydrokortyzon 100 mg dożylnie, 500 ml PWE dożylnie, 1 amp. wit. C dożylnie, a ponadto stały nadzór oraz pomiar RR i tętna. Po kilku godzinach od włączenia wlewu kroplowego pacjentka odczuła subiektywną poprawę, przedmiotowo jednak jej stan somatyczny nie zmieniał się.

Aby zapobiec nawrotowi zachowań autoagresywnych, wprowadzono kwas walproinowy w dawce 300 mg wieczorem. Decyzja poprzedzona była dokładnym rozważeniem wskaźnika ryzyka/korzyści płynących z zastosowania innego stabilizatora nastroju. Uznano, że korzyści związane z redukcją działań autoagresywnych podczas leczenia stabilizatorem nastroju przewyższają ryzyko poważnej reakcji alergicznej o charakterze zespołu nadwrażliwości (rzadko obserwowanej podczas leczenia walproinianami).

Dzień V (15 dzień stosowania karbamazepiny): nad ranem chora zgłosiła pogorszenie samopoczucia – nasilenie się bólu głowy, gardła, światłowstrętu, świądu dłoni i stóp. Przedmiotowo stwierdzono, co następuje: temperatura ciała 37,5 st. C, nasilony obrzęk twarzy, rozlany rumień obejmujący policzki, część czoła i bródki, obrzęk powiek, przekrwienie spojówek, silne łzawienie, zmiany nadżerkowe czerwieni wargowej, sinoczerwony obrzęk z obecnością pęcherzyków i nadżerek błon śluzowych jamy ustnej, znaczne powiększenie migdałków podniebiennych i zaczerwienienie gardła z obecnością białych nalotów. Ponadto na skórze pojawiły się rozsiane zmiany o charakterze rumieniowo-grudkowym, obejmujące szyję, klatkę piersiową, brzuch i plecy.

Konsultujący pacjentkę lekarz dermatolog wysunął podejrzenie zakaźnej etiologii opisywanych zmian. Chorą przewieziono na oddział chorób zakaźnych, gdzie została przyjęta w celu obserwacji w kierunku odry.

W trakcie 7-dniowej hospitalizacji zaobserwowano nasilenie się zmian na śluzówkach jamy ustnej, czerwieni wargowej i migdałkach podniebiennych, pojawienie się gruboplamistej wysypki na kończynach górnych i dolnych z jednoczesnym ustępowaniem zmian na skórze twarzy. Ponadto pojawił się przejściowy obrzęk ślinianek przyusznych z towarzyszącym wzrostem aktywności amylazy: w surowicy do 1268 U/l (norma: 25–125 U/l), w moczu do 934 U/l (norma: poniżej 650 U/l), który typowo pojawia się w schorzeniach ślinianek, m.in. w przebiegu świnki, patologiiach trzustki (ze szczególnym uwzględnieniem ostrego zapalenia), dróg żółciowych, niedrożności jelit, ostrym zapaleniu nerek. Biorąc pod uwagę wywiad epidemiologiczny (dwukrotnie rozpoznawana świnka w dzieciństwie) oraz krótki czas trwania obrzęku, wykluczono epidemiczne zapalenie ślinianek. Wykluczono także ostre schorzenie jamy brzusznej. Ponadto wykonano badania serologiczne w kierunku zakażenia wirusami HCV, HIV, CMV, uzyskując ujemne wyniki, oraz badanie w kierunku mononukleozy zakaźnej (odczyn lateksowy), również z wynikiem ujemnym. W badaniu morfologii krwi uzyskano następujące wyniki: WBC – 6990/uł, RBC – 4980000/uł, HGB – 13,6 g/dl, HCT – 42%, MCV – 84,3 fl, MCH – 27,3 pg, MCHC – 32,4 g/dl, RDW – 14,5 %, PLT – 209000/uł; rozmaz krwi obwodowej: granulocyty podzielone – 70,2%, granulocyty kwasochłonne – 2,43%, granulocyty zasadochłonne – 0,537%, limfocyty – 17,8%, monocyty – 8,97%. Stężenie białka C-reaktywnego wynosiło 21,9 mg/l (norma – poniżej 10 mg/dl), co potwierdziło proces zapalny. W badaniach biochemicznych krwi uzyskano następujące wyniki: GOT – 20 U/l (norma 5–40 U/l), GPT – 21 U/l (norma 5–40 U/l), mocznik – 15 mg/dl (norma 15–39 mg/dl), glukoza – 87,4 mg/dl (norma 70–110 mg/dl), sód – 135,7 mmol/l (norma 135–145 mmol/l), potas – 4,78 mmol/l (norma 3,5–5 mmol/l), chlorek – 96,4 mmol/l (norma 98–107 mmol/l). Rtg klatki piersiowej wykazał brak zmian ogniskowych w polach płucnych, cień środkowy prawidłowy. Chora nie gorączkowała. Stwierdzono, iż obserwacja szpitalna i wykonane badania dodatkowe pozwalają na wykluczenie infekcyjnego tła zmian; w szczególności za wykluczeniem odry przemawiały – oprócz obserwacji – wyniki badania morfologicznego krwi. W przypadku odry w obrazie krwi charakterystyczna jest leukopenia ze względną limfocytozą i neutropenią, w wykonanych badaniach stwierdzano zaś prawidłową liczbę leukocytów oraz wzór krwinek białych w granicach normy. Całość obrazu klinicznego przemawiała za alergotoksykodermią, najprawdopodobniej po zażywanej wcześniej karbamazepinie. W leczeniu stosowano – z częściową poprawą – hydrokortyzon, klemastyne, metamizol, miejscowo na zmiany śluzówkowe nystatynę, dospojówkowo sulfacetamid, ponadto doraźnie oksazepam, klonazepam, diazepam oraz zlecony na tutejszym oddziale kwas walproinowy. W celu dalszego leczenia chorą przekazano na oddział dermatologiczny.

Na oddziale dermatologicznym początkowo obserwowano przemijający obrzęk oraz zasinienie dłoni i stóp, zlewanie się zmian skórnych na tułowiu i kończynach z pozostawianiem niewielkich obszarów niezmienionej skóry. Pacjentkę konsultował laryngolog, który stwierdził zmiany typu aftozy w jamie ustnej, oraz okulista, opisujący wydzielinę

formującą się w błony rzekome na spojówkach powierzchniowych – błony usunięto w trakcie badania. W leczeniu stosowano przeciwuczuleniowo i przeciwświądowo antazolinę oraz hydroksyzynę (uzyskując dodatkowo doraźne ustąpienie napięcia i niepokoju psychoruchowego, które zauważono u chorej). W czasie 8-dniowej hospitalizacji stwierdzono stopniową regresję zmian skórnych, które ustępowały z pozostawianiem brązowych przebarwień i drobnopłatowego złuszczenia się. Najdłużej utrzymywały się zmiany czerwieni wargowej, pod postacią licznych pęknięć i nadżerek.

Pacjentkę wypisano do domu z rozpoznaniem toksykodermii wg ICD-10: L 27.9, tj. „zapalenie skóry wywołane nieokreślonymi substancjami wprowadzonymi do ustroju” (spowodowane prawdopodobnie karbamazepiną), w stanie ogólnym i zewnętrznym dobrym, z zaleceniem stosowania zewnętrznie na czerwień wargową roztworu polikrezulenu i maści Pimafucort, kontroli dermatologicznej i dalszego leczenia specjalistycznego w poradni zdrowia psychicznego. W warunkach ambulatoryjnych pacjentka stosowała kwas walproinowy przez 6 miesięcy – podczas terapii nie zaobserwowano reakcji alergicznych.

Omówienie przypadku

Potwierdzenie związku pomiędzy objawami niepożądanymi a stosowaną terapią wymaga stwierdzenia związku przyczynowo-skutkowego, tj. związku danego leku z obserwowanymi objawami klinicznymi. Należy także określić, czy reakcję niepożądaną należy traktować jako poważny objaw niepożądany leczenia danym lekiem.

Ostatni wymieniony punkt nie budzi wątpliwości; poważne reakcje niepożądane na leki wg WHO mogą skutkować: śmiercią, potrzebą lub wydłużeniem hospitalizacji, utrzymującą się lub znaczącą niesprawnością, lub inwalidztwem, lub zagrożeniem dla życia [9]. W przypadku omówionym wyżej niezbędna okazała się hospitalizacja, początkowo na oddziale chorób zakaźnych (7 dni), następnie na oddziale dermatologicznym (7 dni). Można zatem ocenić, że opisywana reakcja kwalifikuje się do poważnych reakcji niepożądanych.

W omawianym przypadku nietypowy obraz kliniczny spowodował znaczące trudności w diagnostyce obserwowanego zespołu objawów. Pojawiające się kolejno po sobie objawy sugerowały początkowo infekcję górnych dróg oddechowych, następnie reakcję alergiczną, dołączające się kolejno objawy – chorobę zakaźną: początkowo odrę, a potem świnkę. Nietypowy był rozwój obserwowanych zmian: zmiany na śluzówkach ewoluowały w kierunku zmian charakterystycznych dla zespołu Stevensa–Johnsona, zmiany skórne przypominały wysypkę odropodobną. Na podstawie wywiadu, obserwacji, laboratoryjnych badań dodatkowych wykluczono chorobę zakaźną. Należy jednak podkreślić, że nie wykonano badań serologicznych w kierunku odry i świnki. Zatem nie można z całą pewnością wykluczyć infekcyjnego tła obserwowanego zespołu lub współwystępowania choroby zakaźnej i reakcji alergicznej na leki. Z drugiej jednak strony wydaje się mało prawdopodobne niemal jednoczesne zakażenie wirusem odry i świnki ze współwystępującymi równocześnie objawami niecharakterystycznymi dla żadnej z tych chorób, np.: zmianami na śluzówkach jamy ustnej i brakiem typowych dla infekcji wirusowych zmian w morfologii i rozmazie krwi. Z kolei w opisach reakcji

alergicznym na leki bardzo często podkreśla się ich nietypowy, trudny do zaklasyfikowania przebieg (także pod względem morfologii zmian skórnych). Czy zatem istnieje opisany wcześniej zespół objawów charakterystyczny dla stosowanych u pacjentki leków? Wydaje się, że należy także rozważyć, czy opisane objawy i przebieg choroby nie odpowiadają opisowi zespołu nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe. Co prawda nie ustalono jak dotąd precyzyjnych kryteriów diagnostycznych zespołu (brak jednostki chorobowej w klasyfikacji ICD-10), jednak uważa się, że rozpoznanie to można postawić, gdy podczas stosowania leków przeciwpadaczkowych:

- 1 – obecne są zmiany narządowe (najczęściej w wątrobie, rzadziej w nerkach lub innych narządach wewnętrznych) i skórne podobne do stwierdzanych w zespole Stevensa–Johnsona (ZSJ) lub w toksycznej nekrolizie naskórka (TNN) [2, 3]
- 2 – jednocześnie nie stwierdza się rozległych zmian na błonach śluzowych lub spękania naskórka [2, 10]
- 3 – często współwystępują: limfadenopatia oraz eozynofilia [3].

Zespół Stevensa–Johnsona charakteryzuje się następującymi objawami: objawy prodromalne są bardzo niecharakterystyczne; występują objawy grypopodobne, ból gardła, kaszel, nudności i/lub biegunka, bóle głowy, bóle stawów i mięśni, gorączka, katar, wysypka grudkowa odropodobna, może wystąpić wysypka pęcherzowa (na twarzy, szyi, policzkach i środkowej części tułowia), zapalenie płuc, zapalenie nerek i mięśnia serca. Objawy te trwają od 1 do 14 dni. Faza progresji objawów może trwać 4 dni lub dłużej, w zależności od okresu biologicznego półtrwania leku. Szczyt nasilenia objawów trwa od kilku dni do 2 tygodni, mogą mu towarzyszyć: sepsa, poważne zaburzenia hemodynamiczne, a nawet zawał serca [11]. Objawy skórne to początkowo uczucie bólu i pieczenia, które poprzedzają wystąpienie obrzęku i rumienia, następnie pojawiają się pęcherze, które pękając tworzą krwotoczne nadżerki lub płytkie, podobne do aft, wrzody [12]. Występuje obrzęk powiek i zmiany krwotoczne, może się pojawić towarzyszące zapalenie spojówek [13] – objaw ten może mieć charakter łagodnego zapalenia, ale także znaczącego obrzęku ze zmianami pęcherzowo-krwotocznymi. Pojawiają się rozległe zmiany (odwarstwienie nabłonka) na błonach śluzowych ust, oczu, gardła, przelyku, skóry, narządów płciowych i odbytu, rozprzestrzeniające się na skórę kończyn i pozostałej części ciała [12]. Zmiany skórne są płaskie, atypowe punktowe lub plamiste, zajmują mniej niż 10% powierzchni skóry, niekiedy są wypukłe i zlewają się [14]. Zmiany skórne spelzające dotyczą mniej niż 10% powierzchni ciała. Do momentu, gdy zaczną się zlewać, mogą być mylnie diagnozowane jako uogólniona polekowa wysypka odropodobna [11]. TNN charakteryzuje się bardziej rozległymi zmianami o charakterze nadżerek i pęcherzy i cięższym przebiegiem.

W opisywanym przypadku nie stwierdzono nadżerek ani pęcherzowych zmian skórnych typowych dla ZSJ, stwierdzono jednak zmiany tego typu na błonie śluzowej jamy ustnej i czerwieni wargowej. Wystąpiło zapalenie spojówek z tworzeniem się błon rzekomych oraz zmiany narządowe pod postacią zapalenia ślinianek przyusznych z towarzyszącym wzrostem amylazy. Nastąpił także niecharakterystyczny początek reakcji z objawami grypopodobnymi i gorączką oraz wysypką odropodobną. Powyższy obraz kliniczny odpowiada zatem proponowanym przez Kraussa kryteriom rozpoznania

zespołu nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe. Jakkolwiek nie można określić obserwowanego zespołu objawów jako typowego dla zespołu nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe (brak dysfunkcji wątroby i nerek, limfadenopatii), rozpoznanie to jest również prawdopodobne.

Oceniając objawy niepożądane, należy zgodnie z zaleceniami WHO sprawdzić ich związek ze stosowanymi lekami. WHO sugeruje, aby określać związek między stwierdzonym obrazem klinicznym a stosowanym lekiem jako jeden z następujących: pewny, prawdopodobny, możliwy, nieprawdopodobny, warunkowy/niesklasyfikowany i nieokreślony/niesklasyfikowany [15].

W omawianym przypadku reakcję alergiczną mogła wywołać karbamazepina, obarczona wysokim ryzykiem działań niepożądanych, lub doksycyklina (stosowanie tetracyklin wiąże się ze średnim ryzykiem reakcji alergicznych ze zmianami skórными). Zdecydowanie mniejsze było jej prawdopodobieństwo po zażywaniu zucklopentiksolu (spośród leków przeciwpsychotycznych najczęściej reakcje alergiczne wiążą się z leczeniem fenotiazynami, ale ich ryzyko podczas terapii jest oceniane jako niskie) [6]. Moment jej wystąpienia był typowy dla pojawiania się objawów niepożądanych podczas leczenia karbamazepiną, uważa się bowiem, że największe ryzyko reakcji alergicznych w przypadku leków przeciwpadaczkowych przypada na kilka pierwszych tygodni terapii (w 2 tygodniu leczenia u naszej pacjentki) [10]. Mimo że najbardziej prawdopodobnym czynnikiem etiologicznym opisywanej reakcji jest karbamazepina, nie można z całą pewnością wykluczyć, iż wywołał ją inny lek. Zatem, biorąc pod uwagę wątpliwości związane z niejednoznacznym obrazem klinicznym oraz stosowaną politerapią, najlepszym określeniem związku między leczeniem karbamazepiną a wywołaną reakcją byłoby określenie warunkowy/niesklasyfikowany. Takie określenie dotyczy wielu reakcji alergicznych z objawami skórными i jest uwarunkowane następującymi przyczynami: polimorfizmem objawów, które nie odpowiadają żadnej kategorii diagnostycznej reakcji alergicznych, lub nietypową ewolucją objawów, które w różnych okresach choroby odpowiadają różnym kategoriom diagnostycznym, ale także brakiem jasnych, ogólnie przyjętych kryteriów diagnostycznych, co utrudnia zaklasyfikowanie reakcji [7].

Инфекционная болезнь или же аллергическая реакция при применении кармазепина? Диагностические трудности.

Содержание

В статье представлено клиническое описание пациентки с диагнозом нарушений личности типа борделайн, у которой во время приема кармазепина появились побочные симптомы. Эты явления были похожи на инфекцию дыхательных путей с направлением в сторону аллергических реакций, а потом симптомов напоминающих корь и свинку. По этому поводу пациентка была госпитализирована на 14 дней, сначала в отделении инфекционных болезней, из которого была перенесена в дерматологическое отделение. Полиморфизм симптомов будил диагностические сомнения как среди психиатров, так специалистов инфекционных болезней и дерматологов. При описании клинической картины представлен докладный диагностический процесс с результатами лабораторных исследований, а также анализ связи наблюдаемых симптомов с примененным лечением. Предприняты пробы классификации наблюдаемых явлений.

Infektiöse Krankheit oder allergische Reaktion auf Carbamazepin? – diagnostische Probleme

Zusammenfassung

Im Artikel wurde der klinische Fall der Patientin mit der Diagnose Persönlichkeitsstörungen vom Borderline-Typ beschrieben, bei der während der Einnahme von Carbamazepin die Symptome auftreten, die auf die Infektion der oberen Atemwege hinwiesen. Die Symptome evoluierten in die Richtung der allergischen Symptome, dann der Symptome, die Masern und Mumps nachahmen. Die Patientin wurde deswegen 14 Tage lang hospitalisiert, zuerst in der Abteilung für infektiöse Krankheiten, dann wurde sie zwecks weiterer Diagnostik in die dermatologische Abteilung überwiesen. Der Polymorphismus der Symptome war diagnostisch zweifelhaft sowohl für die Ärzte als auch für Fachärzte für infektiöse Krankheiten und Dermatologen. In der Fallbeschreibung wurden der genaue Verlauf der Krankheit, der diagnostische Prozess mit Laborbefunden, und auch die Analyse des Zusammenhanges der beobachteten Symptomen mit der angewandten Behandlung besprochen. Es wurde auch versucht, die beobachtete Reaktion zu klassifizieren.

L'infection ou la réaction allergique à la carbamazépine? – difficultés diagnostiques

Résumé

L'article décrit le cas d'une patiente souffrant des troubles de personnalité du type borderline. Au cours de la thérapie de la carbamazépine chez cette patiente on observe les symptômes de l'infection de l'appareil respiratoire qui ensuite ressemblent aux symptômes allergiques et enfin ils imitent les symptômes de la rougeole et des oreillons. Cette patiente a été hospitalisée 14 jours, ensuite elle était isolée et enfin diagnostiquée par le dermatologue. Ce polymorphisme des symptômes cause l'incertitude diagnostique des spécialistes – psychiatres et dermatologues. Les auteurs de cet article décrivent le cours de maladie, le diagnostic, les résultats des examens des laboratoires, les corrélations des symptômes observés et de la thérapie appliquée ainsi qu'ils essaient de classifier les réactions observées.

Piśmiennictwo

1. Rieder MJ. *Immunopharmacology and adverse drug reactions*. J. Clin. Pharmacol. 1993; 33 (4): 316–23.
2. Krauss G. *Current understanding of delayed anticonvulsant hypersensitivity reactions*. Epilepsy Curr. 2006; 6 (2): 33–37.
3. Shear NH, Knowles SR, Shapiro LE. *Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management*. Drug Saf. 1999; 21: 489–501.
4. Boquet H, Bagot M, Roujeau JC. *Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systematic symptoms: DRESS)*. Seminars in Cutaneous Med. Surg. 1996; 15: 250–257.
5. Plantin P, Cartier H, Le Bihan G, Clouard P, Lellouche F, Leroy JP. *Drug hypersensitivity syndrome during treatment with valproic acid* (letter). Press Med. 1995; 24: 1624.
6. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatologia*. Lublin. Wydawnictwo CZELEJ sp. zoo. 2002; 383–407.
7. Auquier-Dunant A i in. *Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis*. Arch. Dermatol. 2002; 138: 1019–1024.
8. APA Steering Committee on Practice Guidelines. *Treating borderline personality disorder. A quick reference guide based on practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder, 2001*. (available in the Psychiatric Section of the APA web site at www.psych.org.).

9. Edwards IR, Aronson JK. *Adverse drug reactions: definition, diagnosis, and management*. Lancet 2000; 356: 1255–1259.
10. Gruchalla R. *Understanding drug allergies*. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 637–644.
11. Fritsch PO, Sideroff A. *Drug-induced Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis*. Am. J. Clin. Dermatol. 2000; (6): 349–360.
12. Ayangco L, Rogers RS 3 rd. *Oral manifestations of erythema multiforme*. Dermatol. Clin. 2003, 21: 195–205.
13. Power WJ, Neves RA, Rodriguez A, Dutt JE, Foster CS. *Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme (Stevens–Johnson). Toxic epidermal necrolysis disease spectrum*. Ophthalmol. 1995, 102 (11): 1669–1676.
14. Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. *Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes*. Lancet 2000; 356: 1587–1591.
15. Venulet J. *Role and place of causality assessment*. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 1992; 1: 225–234.

Adres: Monika Szewczuk-Bogusławska
Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 10

Otrzymano: 5.03.2006
Zrecenzowano: 1.12.2006
Otrzymano po poprawie: 18.12.2008
Przyjęto do druku: 19.12.2008

Dofinansowanie naukowych wyjazdów zagranicznych

Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego informuje o możliwości uzyskania przez członków zwyczajnych Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dofinansowania ich udziału w zjazdach, sympozjach i konferencjach naukowych odbywających się za granicą. Zasady przyznawania dofinansowania określają załączone „Zasady”. Komitet „Konferencje Naukowe PTP” ZG PTP gromadzi na ten cel środki na koncie:

Polskie Towarzystwo Psychiatryczne Konferencje Naukowe, ul. Kopernika 21B 31-501 Kraków, w Banku PKO SA, Oddz. w Krakowie, Rynek Gł. 31, nr rachunku: 12401431-7001815-2700-401112-001.

Zarząd zachęca członków towarzystwa do korzystania z tej możliwości, a także do pozyskiwania sponsorów dla tej działalności.

Wnioski o dofinansowanie należy składać na adres komitetu na ręce prof. dr. hab. med. Jacka Bomby.

Zasady dofinansowania przez Zarząd Główny wyjazdów na zjazdy, sympozja, konferencje naukowe za granicą z funduszu „Konferencje Naukowe PTP”

1. Z refundacji kosztów udziału w zjazdach, konferencjach, sympozjach naukowych za granicą korzystać mogą członkowie zwyczajni Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.

2. Refundacja nie może przekroczyć równowartości 1000 USD

3. Refundacja może być rozliczona jako:

a. stypendium ZGPTP (tzn. jako opodatkowany przychód)

b. delegacja – przy czym jej koszty nie mogą przekroczyć kwot określonych w pkt. 2.

4. Wniosek o dofinansowanie powinien wyprzedzać termin zjazdu i zawierać:

a. potwierdzenie członkostwa zwyczajnego z datą przyjęcia do PTP, dokonane przez sekretarza oddziału, oraz opłacenia składek członkowskich dokonane przez skarbnika oddziału

b. informację o imprezie

c. kopię streszczenia zgłoszonego doniesienia

d. kopię potwierdzenia przyjęcia doniesienia do programu zjazdu

5. Dofinansowanie może być przyznane tylko jednemu autorowi w przypadku prezentacji prac zbiorowych.

6. Osoby korzystające z dofinansowania składają Zarządowi Głównemu sprawozdanie ze sponsorowanego wyjazdu w takiej formie, by mogło być opublikowane w czasopiśmie towarzystwa.

7. Niniejsze zasady zostały przyjęte przez Zarząd Główny na posiedzeniu w dniu 7 kwietnia 1995 r.

8. W dniu 6 czerwca 2006 Zarząd Główny zmienił treść pkt 2 Regulaminu. Stypendium nie może przekraczać 1000 USD, niezależnie od miejsca konferencji.