

CASO CLINICO

CASE REPORT

Lupus eritematoso sistemico farmaco-indotto: un caso clinico insorto dopo 7 anni di terapia con carbamazepina

Drug-induced systemic Lupus erythematosus after 7 years of therapy with carbamazepine

L. PELIZZA
P. DE LUCA
M. LA PESA
A. MINERVINO

Unità Operativa di Psichiatria 25,
Casalmaggiore (CR), Azienda
Ospedaliera di Cremona, Italy

Summary

Aim of this work is to describe a late-onset of carbamazepine-induced systemic lupus erythematosus in a 38-year-old female patient who had been treated with daily carbamazepine for 7 years an account of a bipolar I disorder. When carbamazepine was discontinued, symptoms rapidly improved and antinuclear antibodies disappeared. So far, only a few cases have been reported of carbamazepine-induced systemic lupus erythematosus within months after the beginning of treatment. This is the second (first Italian) case report in the literature regarding carbamazepine-induced SLE with serological confirmation after years of treatment without previous side-effects.

Key words

Carbamazepine • Systemic Lupus Erythematosus • Bipolar Disorder • Epilepsy

Correspondence: Dr. Pelizza Lorenzo c/o Presidio Ospedaliero "Oglio Po", via Staffolo 51, 26040 Vicomosciano (CR), Italy
Tel. +39 0375 281414
Fax +39 0375 281416
anolino@yahoo.it

Introduzione

La carbamazepina (CBZ) è un anticonvulsivante comunemente utilizzato nel trattamento dell'epilessia, delle sindromi da dolore cronico e di alcune patologie psichiatriche (es. disturbo bipolare, depressione maggiore resistente, stati *borderline*)^{1,2}. I suoi effetti collaterali più frequenti includono segni e sintomi per lo più transitori e localizzati (quali stanchezza, vertigini, atassia, diplopia, nausea e vomito); tra quelli più gravi e potenzialmente fatali (rare reazioni sistemiche da ipersensibilità), vale la pena di ricordare le discrasie ematiche (anemia aplastica, agranulocitosi), l'insufficienza epatica acuta e le dermatiti desquamative (eritrodermia, sindrome di

Steven-Johnson, Lupus Eritematoso Sistemico – LES)^{2,3}.

Sebbene il LES indotto da CBZ dopo mesi di trattamento sia stato ampiamente documentato in letteratura⁴⁻¹³, esso resta, tuttavia, confinato nella categoria dei "casi isolati", essendo la sua prevalenza ben inferiore rispetto a quella naturale del LES idiopatico (meno dello 0,001% dei soggetti trattati)¹⁴. In questo articolo, gli autori descrivono un caso clinico di LES ad esordio tardivo indotto dalla CBZ 7 anni dopo l'inizio della terapia, con rapida risoluzione delle sue manifestazioni cliniche e sierologiche (rash cutaneo, linfadenopatia, poliartrite, mialgia, febbre, linfopenia e positività degli anticorpi antinucleari – ANA) alla sospensione dell'antiepilettico.

Case report

Al momento dell'osservazione clinica, la paziente (una donna di 38 anni) presentava da circa tre settimane una sintomatologia caratterizzata da poliartralgia (con sensazione soggettiva di "impaccio doloroso" [*stiffness*] a carico delle articolazioni dei polsi, dei gomiti e delle ginocchia) e rash cutaneo diffuso (più evidente alla cute delle mani, delle gambe e delle guance), cui si associavano (da alcuni giorni) intensi fenomeni di fotosensibilità dermica, febbre (temperatura corporea superiore a 38,5° C), mialgia ed astenia generalizzate. Ella era in trattamento giornaliero con 1,2 g di CBZ da più di 7 anni (per un disturbo bipolare I) e non aveva mai manifestato prima alcun evento avverso imputabile a tale farmaco. Al momento della descrizione clinica, i livelli plasmatici dell'anticonvulsivante erano all'interno del *range* terapeutico (9,5 mg/ml) ^{2,3}.

L'esame obiettivo ha confermato la presenza di un eritema vasculitico papulare (con interessamento follicolare) diffuso (particolarmente visibile al derma del palmo delle mani ed alle guance [con tipico risparmio delle pieghe naso-labiali]) e di tumefazione, dolorabilità (*tenderness*), rigidità articolare e limitazione funzionale a carico di polsi, gomiti ed anche, cui si associavano ipotonia muscolare flessoria generalizzata (con innalzamento della concentrazione plasmatica delle CPK [175 U/L]), poli-linfoadenomegalia (cervicale ed ascellare), in assenza di deficit neurologici clinicamente apprezzabili e di dati laboratoristici indicativi di un interessamento epatico e renale.

Gli esami di laboratorio hanno rilevato una concentrazione emoglobinica di 10,3 g/dl, un ematocrito del 29,5%, una linfopenia (700 cellule per ml) con neutrofilia relativa (84% neutrofili *vs.* 11% linfociti), una VES di 78 mm alla prima ora, una riduzione delle componenti C3 e C4 del complemento ed un aumento delle immunoglobuline sieriche (23%). I valori plasmatici degli elettroliti, della creatinina e dell'urea erano nei limiti della norma così come gli indici di funzionalità epatica, la radiografia standard del torace e l'ECG. È stata, inoltre, evidenziata una chiara positività dei test anticorpali ANA anti-istone ([H2A-DNA] ad una diluizione di 1:640), mentre negativi sono risultati quelli relativi agli anticorpi anti-Ro/SSA ed anti-dsDNA.

Sulla base di alcuni dei suddetti dati clinici e laboratoristici (poliartrite, eritema vasculitico, fotosensibilità cutanea, linfopenia e positività dei test anticorpa-

li ANA), è stata posta diagnosi di LES indotto da CBZ; si è, quindi, deciso di sospendere l'anticonvulsivante (e di sostituirlo con l'acido valproico) ed, allo stesso tempo, di somministrare prednisolone (40 mg/die) ed ibuprofene (2 x 400 mg/die). In poche settimane, la paziente è rapidamente migliorata ed i segni clinici del LES si sono gradualmente ridotti fino a scomparire completamente nell'arco dei successivi tre mesi (solo i titoli anticorpali ANA anti-istone sono rientrati nei limiti della norma 15 settimane dopo la sospensione del farmaco). In seguito, ella ha goduto di buona salute psicofisica per più di 10 mesi consecutivi, senza dover mai più ricorrere ad alcun trattamento antinfiammatorio od immunosoppressivo.

Conclusioni

Con questo lavoro, gli autori hanno voluto sottolineare: a) come un LES farmaco-indotto ad esordio tardivo possa svilupparsi anche dopo 7 anni di trattamento con alti dosaggi di CBZ (e senza che vi siano stati precedenti effetti collaterali), b) come i suoi sintomi vadano incontro ad una rapida risoluzione dopo sospensione dell'antiepilettico ed introduzione di farmaci antiflogistici (la persistenza di tale sintomatologia, al contrario, supporterebbe la diagnosi di LES idiopatico) e c) come, nella diagnostica differenziale fra LES idiopatico e LES farmaco-indotto, la positività agli anticorpi anti-istone (in assenza di elevati titoli anticorpali anti-dsDNA) sia da considerarsi un test di conferma valido ed attendibile per avvalorare la diagnosi di LES secondario all'assunzione di una specifica terapia farmacologica (tali anticorpi sono, infatti, presenti solo nel 50% dei pazienti affetti da LES idiopatico, contro il 95% di quelli con LES farmaco-indotto) ^{15,16}. Pertanto, in accordo con quanto affermato nel 1998 da Toepfer et al. ¹² (il cui caso clinico non mostra, rispetto a quello qui descritto, sostanziali differenze in termini clinici e sierologici), questo *case report* (il secondo segnalato in letteratura [primo in Italia] che denuncia il possibile sviluppo di un LES indotto da CBZ dopo anni di trattamento) vuole ribadire come il LES debba essere considerato un importante e grave evento avverso della terapia a lungo termine con CBZ, e come una diagnosi precoce di questa sindrome sia cruciale nella risoluzione del quadro clinico, rispondendo, infatti, quest'ultimo molto bene alla sospensione della terapia anticonvulsivante in atto ed alla somministrazione di un adeguato dosaggio di farmaci antiflogistici.

Bibliografia

- ¹ Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB. *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill 1996.
- ² Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Cambridge: University Press 1998.
- ³ Schatzberg A, Nemeroff C. *Textbook of Psychopharmacology*. Washington, DC: American Psychiatric Press 2000.
- ⁴ Alballa S, Fritzler M, Davis P. *A case of drug-induced lupus due to carbamazepine*. J Rheumatol 1978;14:599-600.
- ⁵ Oner A, Topaloglu R, Besbas N, Topaloglu H. *Carbamazepine-induced systemic lupus erythematosus. Another warning*. Clin Neurol Neurosurg 1990;92:261-2.
- ⁶ De Giorgio CM, Rabinowicz AL, Olivas RD. *Carbamazepine-induced antinuclear antibodies and systemic lupus erythematosus-like syndrome*. Epilepsia 1991;32:128-9.
- ⁷ Kanno T, Miyata M, Kazuta Y, Sato Y, Nishimaki T, Kasukawa R. *Carbamazepine-induced systemic lupus erythematosus-like disease*. Intern Med 1992;31:1303-5.
- ⁸ Schmidt S, Welcker M, Greil W, Schattenkirchner M. *Carbamazepine-induced systemic lupus erythematosus*. Br J Psychiatry 1992;161:560-1.
- ⁹ Ohashi T, Fujimoto M, Shimizu H, Atzumi T. *A case of carbamazepine-induced lupus with myositis*. Rinsho Shinkeigaku 1993;33:1094-6.
- ¹⁰ Boon DM, Van Parys JA, Swaak AJ. *Disseminated lupus erythematosus induced by carbamazepine*. Ned Tijdschr Geneesk 1992;136:2085-7.
- ¹¹ Milesi-Lecat AM, Schmidt J, Aumaitre O, Kemeny JL, Moinard J, Piette JC. *Lupus and pulmonary nodules consistent with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia induced by carbamazepine*. Mayo Clin Proc 1997;72:1145-7.
- ¹² Toepfer M, Sitter T, Lochmuller H, Pongratz D, Muller-Felber W. *Drug-induced systemic lupus erythematosus after 8 years of treatment with carbamazepine*. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:193-4.
- ¹³ Verma SP, Yunis N, Lekos A, Crausman RS. *Carbamazepine-induced systemic lupus erythematosus presenting as cardiac tamponade*. Chest 2000;117:597-8.
- ¹⁴ Jain KK. *Systemic lupus erythematosus (SLE) - like syndrome associated with carbamazepine therapy*. Drug Saf 1991;6:350-60.
- ¹⁵ Epstein A, Barland P. *The diagnostic value of anti-histone antibodies in drug-induced lupus erythematosus*. Arthritis Rheum 1985;28:158-62.
- ¹⁶ Todesco S, Gambari PF. *Malattie Reumatiche*. Milano: McGraw Hill 2002.