



Rumień wielopostaciowy jako objaw niepożądany stosowania Topiramatu

Erythema multiforme as an adverse side effect of Topiramate treatment

Elżbieta Szczepanik

Klinika Neurologii, Epileptologii i Zaburzeń Snu u Dzieci i Młodzieży
Kierownik: doc. dr hab n. med Elżbieta Szczepanik
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie
Dyrektor: S. Janus

Streszczenie

Słowa kluczowe: padaczka, leczenie przeciwpadaczkowe, objawy niepożądane, topiramatu, rumień wielopostaciowy

Abstract

Key words: epilepsy, antiepileptic treatment, adverse side effects, Topiramate, erythema multiforme

W pracy przedstawiony jest opis przypadku wystąpienia rumienia wielopostaciowego jako objawu niepożądanego leczenia topiramatem w terapii dodanej do walproinianu. Pacjentem był 15-letni chłopiec z padaczką częściową skrytopochodną, z wywiadem obciążonym alergią i z otyłością. Z powyższych względów topiramatu wydawał się lekiem z wyboru.

This case report describes erythema multiforme as an adverse side effect in a patient using Topiramate (TPM) as an adjunctive treatment to valproate. The patient was a 15-year-old boy with cryptogenic partial epilepsy, and he had a medical history significant for allergy and obesity. These characteristics had been taken into account when Topiramate had been considered as a drug of choice.

Topiramatu (TPM) postrzegany jest w piśmiennictwie jako lek niepowodujący wystąpienia reakcji alergicznych [1–3]. Wyrazem tego jest również treść ulotki dodawanej do leku, która nie zawiera informacji o możliwości wystąpienia objawów niepożądanych o typie skórnej reakcji alergicznej. Tak sformułowana charakterystyka leku przyczyniła się do opisanych poniżej powikłań terapeutycznych, zasługujących na doniesienie.

Sprawa dotyczyła 15-letniego chłopca, który od 12. roku życia choruje na padaczkę. Jest dzieckiem z ciężką pierwszą o prawidłowym przebiegu, urodzonym przez cięcie cesarskie. Wywiad rodzinny chłopca ze strony ojca obciążony jest alergią. Objawy alergii ma też jego młodsza siostra. Chłopiec rozwijał się prawidłowo, aktualnie jest uczniem II klasy gimnazjum, uczy się bardzo dobrze. W 11. roku życia u chłopca pojawiło się atopowe zapalenie skóry (rozpoznano alergię spowodowaną pyłkami traw i zbóż). Leczony od 2002 r., po wystąpieniu drugiego napadu padaczkowego, Depakiną chrono (VPA). Lek stosowano w dawce docelowej 1100 ug/dobę. Mimo to jednak napady występowały nadal, 2-3 razy/rok, przy poziomie VPA

60–90 ug/ml w surowicy krwi. W 2004 roku dołączono, jako drugi lek, Neurotop w dawce – od pierwszego dnia leczenia – 600 mg/dobę. Jednak w 5 dobie leczenia u chłopca wystąpiła wysypka uczuleniowa na skórze w okolicy stawów łokciowych i „owrzodzenie” wargi dolnej. Zmiany te ustąpiły po odstawieniu Neurotopu.

Ze względu na trudności terapeutyczne skierowany został w styczniu 2005 roku do Poradni Neurologicznej Instytutu Matki i Dziecka. W badaniu przedmiotowym poza otyłością i rozstępami na skórze nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. Badanie EEG w czuwaniu i śnie wykazywało zmiany zlokalizowane w okolicy czołowo-przednioskroniowej lewej o napadowym charakterze. Badanie MR + angio MR głowy – w granicach normy. Rozpoznano padaczkę skrytopochodną z napadami padaczkowymi o morfologii z płata skroniowego. Ze względu na pojawiające się napady (od marca 2005 do lutego 2006 łącznie wystąpiły 4 napady wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne), w lutym 2006 podjęliśmy próbę ponownego wprowadzenia monoterapii alternatywnej. Ze względu na wywiad obciążony alergią, a także znaczną otyłość chłopca [masa ciała 95,3 kg (powyżej 97 percentyla)

Tab. 1. Rozwój reakcji uczuleniowych pod postacią rumienia wielopostaciowego w 4 tygodniu wprowadzania topiramatu. *Developing of allergic reactions as erythema multiforme during 4-th week of Topiramate titration*

Data	TPM (dawki)	Inne leki	Charakter zmian uczuleniowych
10.03.2006 wieczorem	37,5 mg	Depakina chrono, preparat wapnia	pęcherz z następową nadżerką na wardze dolnej
11.03.2006	37,5 mg	Depakina chrono, preparat wapnia	nadżerki: na wardze dolnej i śluzówkach jamy ustnej
12.03.2006	TPM odstawiono	Depakina chrono, preparat wapnia, clarityna	jw + zmiany rumieniowe w okolicy łokcia po stronie wyprostnej
13.03.2006r.	–	Depakina chrono preparat wapnia clarityna	znaczne zmniejszenie powyższych zmian (wykonano foto)

przy wzroście 177 cm (75 percentyl)] lekiem z wyboru wydawał się topiramate. Lek rozpoczęto wprowadzać stopniowo według następującego schematu:

– 1–7 dzień: 1/4 tabl. a 25 mg./noc (tj. 6,25 mg/dobę),

– 8–14 dzień: 1/2 tabl. a 25 mg./noc (tj. 12,5 mg/dobę)

– 17–21 dzień: 25 mg./dobę (w 2 dawkach).

W 4 tygodniu wprowadzania leku, po zwiększeniu dawki do 37,5 mg./dobę pojawiły się zmiany skórne najpierw na wardze dolnej pod postacią pęcherza, którego powierzchnia uległa przerwaniu z utworzeniem nadżerki, oraz nadżerek na śluzówkach jamy ustnej (ryc. 1). Następnego dnia w okolicy łokcia po stronie wyprostnej pojawiły się zmiany rumieniowe, obrzękowe, przypominające wykwity pokrzywki (ryc. 2). Wystąpiły one w trakcie przewlekłego podawania chłopcu preparatów wapnia z powodu złamania kości śródstopia, jako leczenia wspomagającego. Matka zdecydowała o podaniu mu leku przeciwhistaminowego – clarityny (w dawce 1 tabl./dobę) i kontynuowała to leczenie przez 5 dni. Szczegółową sekwencję zdarzeń, jakie miały miejsce, podano w zestawieniu (tab. 1). Na rycinach uwidoczniło zmiany skórne. Zdjęcia wykonano już w okresie wycofywania się zmian – w 3 dobie po odstawieniu topiramatu.

Fakt ujawnienia się zmian skórnych w 4 tygodniu leczenia topiramatem, ich szybkie ustąpienie po odstawieniu leku i zastosowaniu clarityny wskazuje na reakcję alergiczną, która jak wiemy, jest niezależna od dawki. Fakt, że rodzice dość późno zasygnalizowali nam jej wystąpienie (w 3 dobie ujawnienia się wysypki) wynikało z faktu, że wybierając lek do terapii alternatywnej kierowaliśmy się jego właściwościami – niepowodowaniem reakcji alergicznych, o czym

rodzice zostali poinformowani na wstępie leczenia. Chłopiec nie był badany przez dermatologa w okresie wystąpienia zmian skórnych. Wykonane w fazie ustępowania wysypki po odstawieniu leku zdjęcie fotograficzne (ryc. 1 i ryc. 2) posłużyło nam do skonsultowania się z dr L. Ruszkowską - lekarzem Poradni Dermatologicznej w IMiD, która stwierdziła, że obraz zmian może odpowiadać rumieniowi wielopostaciowemu skąpoobjawowemu.

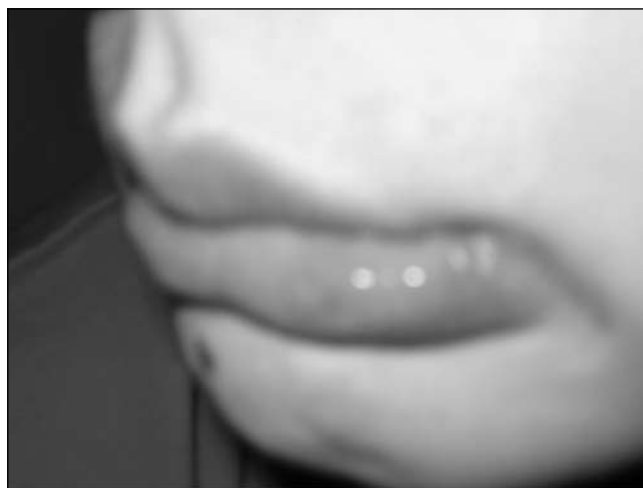
Komentując wyżej opisany przypadek reakcji alergicznej na topiramate, pragniemy zwrócić uwagę, że jest to pierwsze tego rodzaju powikłanie opisane w piśmiennictwie polskim. Szczegółowy przegląd piśmiennictwa światowego wskazuje jednak, że stosowanie TPM może powodować wystąpienie różnych zmian skórnych, w tym zmian trądzikowopodobnych, wybroczyn, przebarwień, wysypek skórnych, zmian liszajowatych, zwiększonej wrażliwości skóry na światło słoneczne, zmian rumieniowych, np. na dłoniach oraz świądu skóry [4–6].

Zmiany skórne o charakterze rumienia wielopostaciowego stanowią jeszcze jeden wariant objawów niepożądanych leczenia topiramatem. Taki właśnie ich charakter może wynikać z faktu, że dotyczyły chłopca w wieku dorastania. Rumień wielopostaciowy często bowiem dotyczy chłopców w tym wieku [7]. Uważa się, że może on być spowodowany różnymi przyczynami: zakażeniem wirusowym, bakteryjnym, a także uczuleniem na leki. Szczególnie często opisywany był przy leczeniu sulfonamidami [7].

Doniesienie nasze ma na celu zwrócenie uwagi na ten typ powikłań mogący mieć miejsce w trakcie leczenia topiramatem. U podłoża jego znajdują się reakcje typu antygen–przeciwciało, niezależne od dawki leku.



Ryc. 1. Zmiany skórne (wygląd w dniu 13.03.2006) – opis w tekście. *Dermatological findings (the appearance on 13.03.2006) – description in the text*



Ryc. 2. Zmiany skórne (wygląd w dniu 13.03.2006) – opis w tekście. *Dermatological findings (the appearance on 13.03.2006) – description in the text*

Piśmiennictwo

- [1] Bourgeois B.F.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of topiramate. *Journal of Child Neurology*, 2000;5 (suppl. 1), 27.
- [2] Salas-Humara C., Weintraub D., Buchsbaum, et al.: Comparative incidence of rash related to twelve antiepileptic drugs: results from the column antiepileptic drug database. Abstract S41.003 of the American Academy of Neurology 56th Annual Meeting, San Francisco 2004.
- [3] Shecher T., Shorer Z., Kramer U. et al.: Adverse reactions of Topiramate and Lamotrigine in children. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2005;14 (3), 187–192.
- [4] Ochoa J.G.: Pruritus, a rare but troublesome adverse reaction of topiramate. *Epilepsia*, 2000;41 (suppl. 7), 122.
- [5] Hardan A.Y., Jou R.J., Handen B.L.: A Retrospective Assessment of Topiramate in Children and Adolescents with Pervasive Developmental Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2004;3 (14), 426–432.
- [6] Sheinfeld N., Spahn C.: Palmar erythema due to topiramate. *Journal of Drugs in Dermatology*, 2004 May-June (3), 65.
- [7] Olszewska Z., Omulewska A.: Wybrane zagadnienia dermatologiczne w pediatrii. [w:] *Pediatrics*. Red. Górnicki B., Dębiec B., Baszczyńskiego J. PZWL, Warszawa 2002: 632–657.

Adres autora:

Klinika Neurologii, Epileptologii i Zaburzeń Snu u Dzieci i Młodzieży
Instytut Matki i Dziecka
01-211 Warszawa
ul. Kasprzaka 17a
mail: elzbieta.szczepanik@wp.pl