

Tossicodermia indotta da oxcarbazepina

Descrizione di un caso

P. GISONDI, I. ROMANO, E. SASSO*, M. GUADAGNI, A. ALINOVI

CUTANEOUS DRUG ERUPTION INDUCED BY OXCARBAZEPINE: CASE REPORT

Oxcarbazepine (OCBZ), a 10-keto derivative of carbamazepine (CBZ) has been reported to have a similar range of efficacy and fewer side effects than CBZ because its biotransformation in humans is quite different. Because of its pharmacokinetic advantages and efficacy, OCBZ is considered the drug of first choice for epileptic disorders in which CBZ is currently indicated. Allergic skin reactions are rare with OCBZ and cross reactivity is seen only in about a fourth of patients hypersensitive to CBZ. A case of skin drug eruption induced by OCBZ is reported.

KEY WORD: Drug eruptions - Anticonvulsants - Carbamazepine, adverse effects.

L'oxcarbazepina (OXC), un 10-keto derivato della più nota carbamazepina (CBZ), è un farmaco antiepilettico di recente introduzione che presenta caratteristiche di spettro di efficacia e di profilo terapeutico sovrapponibili a quello del CBZ.

OXC è rapidamente e completamente metabolizzata a 10,11-idrossicarbamazepina che rappresenta la sostanza attiva e rispetto alla CBZ ha un più basso legame proteico e non porta alla formazione di epossidi. Queste differenti caratteristiche dovrebbero creare un più basso rischio d'interazioni medicamentose

Accettato il 10 aprile 2001.

Indirizzo per la richiesta degli estratti: P. Gisondi - Università degli Studi di Parma, Istituto di Dermatologia Medica e Chirurgica, Via Gramsci, 14 - 43100 Parma.

Università degli Studi - Parma
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Istituto di Dermatologia Medica e Chirurgica
*Istituto di Clinica Neurologica

rispetto alla CBZ, nonché un vantaggio complessivo in ragione del migliore profilo di tollerabilità.

I dati sin qui prodotti sulla farmacologia clinica di OXC^{1,2} indicano nel confronto con la CBZ un minore rischio complessivo di rush cutaneo, una più spiccata capacità di indurre iponatremia, una più ridotta capacità di induzione enzimatica ed una pressoché comparabile potenzialità di interazione con i contraccettivi estro-progestinici. Nella sperimentazione condotta in Italia nel 1992 dall'Italian Oxcarbazepine Research Group³, su 50 pazienti epilettici reclutati ed esposti a OXC, soltanto 4 pazienti (8%) hanno manifestato problemi di rush cutaneo, generalmente di modesta entità, e senza aspetti di dose dipendenza.

Per gli aspetti illustrati di minore incidenza di rush cutaneo OXC è considerato farmaco di riferimento nel procedimento di conversione per i casi precedentemente risultati intolleranti alla CBZ.

Caso clinico

Paziente di 66 anni, di sesso maschile, affetto da epatopatia cronica attiva HCV relata dall'età di 61 anni, e da epilessia parziale complessa tardiva criptogenica da almeno 4

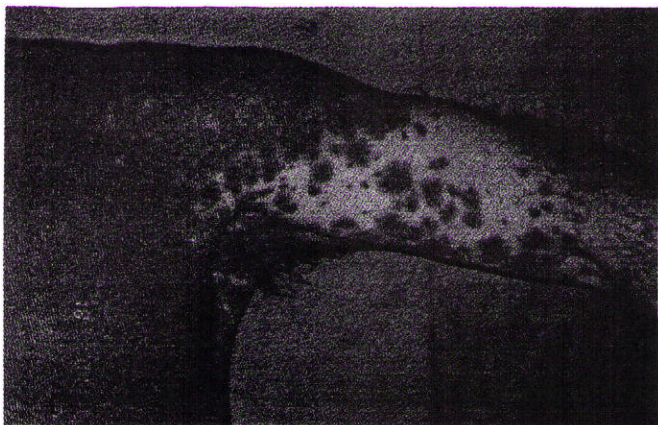


Fig. 1. — Rush eritemato-purpurico del tronco e braccio sinistro.

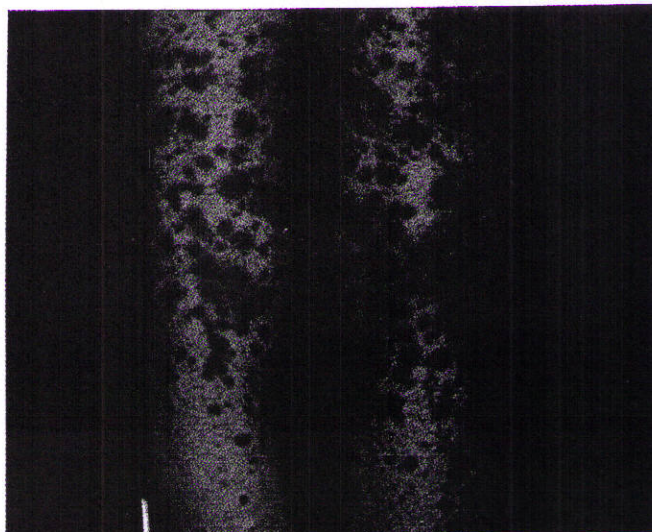


Fig. 2. — Rush eritemato-purpurico degli arti inferiori.

anni. Il paziente non aveva tollerato CBZ anche a posologie estremamente basse, a causa della comparsa di sedazione, sonnolenza e disturbi di equilibrio. Per tale motivo si era decisa una precoce conversione del farmaco in fenitoina (PHT), sino alla dose/die di 200 mg, somministrata in modo frazionato nel corso della giornata.

Dopo un periodo di circa 3 anni di relativo benessere, vale a dire di pieno controllo antiepilettico, veniva riferita nuovamente la comparsa di brevi e frequenti episodi parziali, in forma di assenze atipiche o fenomeni confusionali, e di più rari episodi di secondarie crisi generalizzate.

In base al riscontro di corretti valori di concentrazione sierica di PHT (17,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$), si decideva di introdurre addizionalmente OXC, allo scopo di restaurare un controllo adeguato dei disturbi critici. La somministrazione del farmaco veniva effettuata con gradualità, sino a raggiungere una posologia di 450 mg/die, posologia da ritenersi modesta rispetto alle dosi abituali indicate.

A distanza di circa 12 giorni dall'introduzione del farmaco insorgeva una reazione cutanea che dal tronco diffondeva rapidamente a gran parte della superficie corporea.

Al momento della nostra osservazione il paziente era astenico, febbrile (39°C) e presentava un rush eritemato-purpurico, localizzato al volto, al tronco e agli arti superiori (fig. 1). Si obiettivava, inoltre, una linfadenomegalia laterocervicale bilaterale. Gli indici ematochimici eseguiti all'atto del ricovero evidenziavano le seguenti alterazioni:

WBC $24.510 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrofili=82.8%; GOT=68U/L; GPT=124U/L; G-GT: 534U/L; PHT sierica: 20.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

In ragione del quadro esposto veniva sospesa la somministrazione di OXC, e praticata terapia sistemica a base di metilprednisolone (60 mg *i.m./die*), paracetamolo (1 g *per os*) e trattamento topico a base di idratanti ed emollienti.

Durante il periodo di degenza si assisteva ad una progressiva estensione dell'eruzione agli arti inferiori (fig. 2) e alla desquamazione lamellare del tronco e degli arti superiori.

Non si osservavano, nel corso del ricovero, fenomeni critici comiziali a seguito della sospensione di OXC. La terapia cortisonica veniva somministrata per un periodo di 2 settimane, con riduzione graduale della posologia.

Il paziente veniva dimesso in condizioni di netto miglioramento clinico con normalizzazione dell'esame emocromocitometrico.

Discussione e conclusioni

L'oxcarbazepina è un farmaco antiepilettico che per profilo di efficacia trova impiego nelle epilessie parziali. Le capacità di scarsa induzione enzimatica, la mancata formazione di epossidi, la minore frequenza di interazioni medicamentose, sono tuttavia proprietà che distinguono questo farmaco dalla più nota carbamazepina e che possono, in generale, giustificare una maggiore complessiva tollerabilità.

Nel caso illustrato non deve sorprendere la comparsa di manifestazioni cutanee, che sono peraltro, seppure con bassa frequenza, riportate²⁻⁴, bensì la severa tossicodermia associata alla imponente reazione sistemica febbrile, linfadenopatica e leucocitaria.

La reazione cutanea non sembra correlarsi alla modalità di incremento posologico del farmaco, tenuto conto che, in accordo a quanto segnalato in Letteratura⁵, era stato adottato un programma di lento incremento, allo scopo di prevenire l'insorgenza di rush cutanei.

Non si può, d'altro canto, affermare se l'effetto tossicodermico sia correlabile all'OXC come sostanza madre o piuttosto al suo metabolita attivo monoidrossidico (MHD), in ragione del fatto che nel trial di confronto ⁶ le due sostanze hanno rivelato un profilo di efficacia e tossicità del tutto sovrapponibile.

Un altro aspetto da considerare potrebbe essere ricondotto alla possibile interazione farmacocinetica con la fenitoina, anche se in teoria, sulla scorta di quanto noto, OXC avrebbe dovuto rappresentare un rischio in tal senso a bassa potenzialità. Sulla base di quanto emerso, tuttavia, piuttosto che un incremento dell'induzione enzimatica si può sospettare un problema di inibizione enzimatica, tenuto conto dell'incremento registrato nelle concentrazioni sieriche della fenitoina nel corso del ricovero.

Un ultimo, ma non trascurabile aspetto, può essere costituito dalla presenza, nel caso illustrato, di epatopatia cronica attiva HCV relata, che può aver condizionato una ridotta capacità di tollerare la OXC, farmaco a prevalente, se non esclusivo metabolismo epatico.

In conclusione, sebbene sia richiesta una più estesa osservazione dei casi esposti a trattamento con OXC, ed una migliore definizione dei fenomeni di cross reazione con la CBZ, segnaliamo la possibilità di tossicodermia da OXC, tenuto conto che il farmaco risulta da pochi anni in commercio, ciò comportando una bassa capacità di stima percentuale delle popolazioni esposte alla monoterapia.

L'argomento di bassa potenzialità di interazione nel caso di impiego additivo del farmaco con altri medi-

camenti, merita, inoltre, di essere meglio approfondito per prevenire i rischi di reazioni sfavorevoli, allorché si sia prudentemente adottato uno schema di graduale incremento posologico del farmaco.

Riassunto

L'oxcarbazepina (OXC), un 10-keto derivato della più nota carbamazepina (CBZ), è un farmaco antiepilettico di recente introduzione che presenta caratteristiche di spettro di efficacia e di profilo terapeutico sovrapponibili a quello della CBZ. Reazioni allergiche cutanee alla OXC sono rare. Riportiamo un caso di severa tossicodermia da OXC illustrandone gli aspetti clinici.

PAROLE CHIAVE: Tossicodermia - Oxcarbazepina - Effetti collaterali - Carbamazepina.

Bibliografia

1. Dam M, Ekberg R, Loynig Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;3:70-6.
2. Houtkooper MA, Lammertsman A, Meyer JW, Goedhart DM, Meinardi H, van Oorschot CA *et al.* Oxcarbazepine: a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987;28:693-8.
3. The Italian Oxcarbazepine Research Group. Comparative efficacy and tolerability of oxcarbazepine and phenobarbital in newly diagnosed patients with epilepsy: a double blind trial. *Arch Int Ciba* 1993;53:1-18.
4. Beran RG. Cross-reactive skin eruption with both carbamazepine and oxcarbazepine. *Epilepsia* 1993;34(1):163-5.
5. Watts D, Bird J. Oxcarbazepine sensitivity treated by desensitisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(4):376.
6. Comparative efficacy/tolerability of oxcarbazepine and its metabolite MHD: a double-blind study. Ciba-Geigy internal report, 1989.