

Idiosinkratske nuspojave na aromatske antiepileptike

Lucija Lujić¹, Vlatka Mejaški Bošnjak¹, Vlasta Đuranović¹, Ivana Đaković¹, Agneza Marija Kapović¹, Zoran Barčot², Irena Ivković Jureković¹

Idiosinkratske nuspojave ne mogu se objasniti poznatim farmakološkim mehanizmima djelovanja lijekova. Čine oko 10% svih nuspojava. Pojavljuju se nepredvidljivo kod osjetljivih osoba, u prvih nekoliko tjedana od primjene lijeka i nisu ovisne o dozi. Relativno su česte u bolesnika liječenih antiepilepticima. Mogu biti posljedica izravne citotoksičnosti ili imunološki posredovane. Kožne reakcije preosjetljivosti najčešće su idiosinkratske nuspojave na aromatske antiepileptike. Manifestiraju se kao blagi eritematozni ili makulopapulozni osip, a mogu se razviti teške, za život opasne nuspojave: Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom i DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sindrom. Aromatski antiepileptici metaboliziraju se u jetri pomoću citokroma P450, pri čemu se stvaraju intermedijarni arenski oksidi. Ako se tijekom metabolizma aromatskih antiepileptika ne uklanjaju, oni mogu uzrokovati direktnu citotoksičnost ili djelovati kao antigeni i pokrenuti imunološki odgovor. Genetska predispozicija igra važnu ulogu u razvoju idiosinkratskih reakcija, a odnosi se na HLA sustav. Prikazujemo četvero bolesnika, u dobi 5-14,5 godina, koji su nakon uzimanja aromatskih antiepileptika razvili idiosinkratske nuspojave opasne za život. Iako se rijetko javljaju, zbog težine bolesti potrebno je postupno uvođenje antiepileptika, a ako se razviju, treba ga ukinuti. Zbog postojanja križne preosjetljivosti (40-80%) među aromatskim antiepilepticima, ne preporuča se primjena lijekova iz iste skupine bolesnicima koji su već imali idiosinkratske nuspojave.

Ključne riječi: antikonvulzivi; sindrom; Stevens-Johnson sindrom; epidermalna nekroliza, toksična; dijete, predškolsko; dijete

UVOD

Prema mehanizmu nastanka nuspojave lijekova dijele se u dvije osnovne skupine. Većina su nuspojave tipa A i posljedica su pretjeranog farmakološkog učinka primijenjenog lijeka. One su predvidljive, ovisne o dozi i niskog su mortaliteta (1). Idiosinkratske nuspojave (IN) tipa B ne mogu se objasniti poznatim farmakološkim mehanizmima. Čine oko 10% svih nuspojava. Pojavljuju se nepredvidljivo samo kod osjetljivih osoba u prvih nekoliko tjedana od primjene lijeka, nisu ovisne o dozi, a ako se razviju, lijek je potrebno ukinuti (1). Reakcije preosjetljivosti dva su puta češće na aromatske nego na nearomatske antiepileptike (2). Aromatski antiepileptici u kemijskoj strukturi sadrže najmanje jedan aromatski benzenski prsten, a to su: karbamazepin, okskarbamazepin, fenobarbital, fenitoin, lamotrigin, felbamat i zonisamid (2). IN na antiepileptike mogu zahvatiti kožu, izazvati eozinofiliju i/ili se prezentirati sistemnim simptomima. Klinička slika može varirati od blagog eritematoznog ili makulopapuloznog osipa, do nuspojava opasnih za život kao što su:

DRESS sindrom (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (1, 3, 4). Procjenjuje se da je incidencija teških IN-a od 1:1000 do 1:10000 onih koji uzimaju antiepileptike (5). Klinički simptomi se obično pojavljuju dva do osam tjedana nakon uzimanja antiepileptika, ali i drugih lijekova, a uključuju povišenu temperaturu, osip, limfadenopatiju, zahvaćanje unutrašnjih organa, eozinofiliju i druge promjene u krvnoj slici. RegiSCAR (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*) radna skupina donijela je uključujuće kriterije za DRESS sindrom (Tablica 1) (6). Kod SJS-a i TEN-a karakteristični

¹ Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb

² Klinika za dječju kirurgiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prim. mr. sc. Lucija Lujić, dr. med., Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb, e-mail: lucija.lujic@kdb.hr

Primljeno/Received: 12. 3. 2013., Prihvaćeno/Accepted: 26. 3. 2013.

TABLICA 1. Uključujući kriteriji za potencijalni DRESS sindrom (RegiSCAR) (6)

Hospitalizacija
Reakcija za koju se sumnja da je potaknuta lijekom
Akutni osip
Vrućica > 38°C*
Limfadenopatija (u minimalno dvije regije)*
Zahvaćenost barem jednog unutarnjeg organa*
Poremećaji u KKS*
Limfocitoza ili limfopenija
Eozinofilija
Trombocitopenija

*za dijagnozu su potrebna 3 od 4 kriterija

na je progresija osipa u bule s opsežnom deskvamacijom epidermisa kože i sluznica ako su zahvaćene. Incidencija SJS-a je oko 6 oboljelih, a TEN-a oko 2 oboljela na milijun osoba na godinu (7). Osip je najčešća klinička prezentacija reakcije preosjetljivosti na antiepileptike, koji se javlja u oko 3:100 njihovih korisnika. Tipično se pojavljuje između pet dana i osam tjedana od početka liječenja (1, 8). Istraživanja su pokazala da se križna osjetljivost između aromatskih antiepileptika pojavljuje u 40-80% (9, 10). To upućuje na to da bolesnici s razvijenom reakcijom preosjetljivosti na neki aro-

matski antiepileptik ne bi trebali dobiti drugi iz iste skupine (3). Uočena je obiteljska predispozicija. Ako postoji potreba za antiepileptičkom terapijom u članova obitelji, preporuča se primijena antiepileptika iz nearomatske skupine (9, 11).

Cilj rada je prikazati četvero bolesnika koji su nakon primjene aromatskih antiepileptika razvili idiosinkratske nuspojave opasne za život.

OPIS BOLESNIKA

Bolesnik 1

Djevojka je uredne perinatalne anamneze i ranog psihomotornog razvoja. Boluje od parcijalne epilepsije s generalizacijom koja se razvila nakon preboljelog meningoencefalitisa u dobi od 10 godina. Unatoč antiepileptičkoj terapiji napadaji su povremeno recidivirali, najčešće pojedinačno, a zbog serije napadaja 2-3 puta na godinu je hospitalizirana. U dobi od 14,5 godina serija napadaja je progredirala u epileptički status. Zbog recidiva serije parcijalnih napadaja, valproatu je dodan okskarbamazepin (OXC), a napadaji su prestali nakon četiri dana. Bolest je počela 14. dan od uvođenja OXC-a pojavom makulopapuloznog osipa na licu i ekstremitetima, koji se proširio na vrat, prsni koš i prepone. Drugi dan je dobila visoku temperaturu koja je perzistirala 3 dana. Bolesnica je bila inapetentna, klonula, imala faringitis i povećane limf-



A)



B)

SLIKE 1 A, B. a) Makulopapulozni osip na koži leđa bolesnika sa Stevens-Johnsonovim sindromom; b) Progresija osipa, ragade usana s krustama



A)



B)

SLIKE 2 A, B. a) Generalizirani makulopapulozni osip bolesnika s toksičnom epidermalnom nekrolizom; b) Erupcija bula i deskvamacija kože

ne čvorove na vratu. U krvnoj slici je imala eozinofiliju (23%) i povišene transaminaze (AST 80 U/L, ALT 78 U/L, Gama-GT 111 U/L). Nakon ukidanja OXC-a normalizirali su se laboratorijski parametri kao i klinički status. Na temelju kliničke slike koja se razvila nakon uzimanja aromatskog antiepileptika i karakterističnih laboratorijskih nalaza dijagnosticiran je DRESS sindrom.

Bolesnik 2

Dječak je visokoperinatalno neurorizično dijete koje je razvilo tešku spastičnu cerebralnu paralizu. U dobi od 8 godina dječak je dobio parcijalni epileptički napadaj s generalizacijom. EEG je bio fokalno promijenjen obostrano CPT s generalizacijom. Bolest je počela 24. dan od uvođenja OXC-a povišenom temperaturom, tresavicom, sekrecijom iz nosa, oteklinom vjeđa i usana, konjuktivitisom sa sekrecijom žutog sadržaja. Drugi dan je temperatura porasla na 39,6° C, pojavio se generalizirani makulopapulozni osip, oteklina vjeđa i konjuktiva bila je izraženija, usne crvene i otečene. Otežano je uzimao hranu i tekućinu. Došlo je do progresije simptoma: pojavilo se nekoliko vezikula na koži, po sluznici usne šupljine brojne afte, na usnama ragade i kruste (Slike 1a, b). Na temelju karakteristične kliničke slike postavljena je dijagnoza SJS-a. Okskarbamazepin je isključen iz terapije. Liječen je humanim intravenskim imunoglobulinom (IVIG), nadoknadom tekućine i elektrolita, u oči su stavljane anti-biotke kapi i mast. Došlo je do potpunog oporavka kože i sluznica kao i normalizacije kliničkog statusa. Uveden je valproat, kad je dječak nakon 10 mjeseci dobio tonički napadaj, na koji tijekom četverogodišnjeg praćenja nije imao nuspojava.

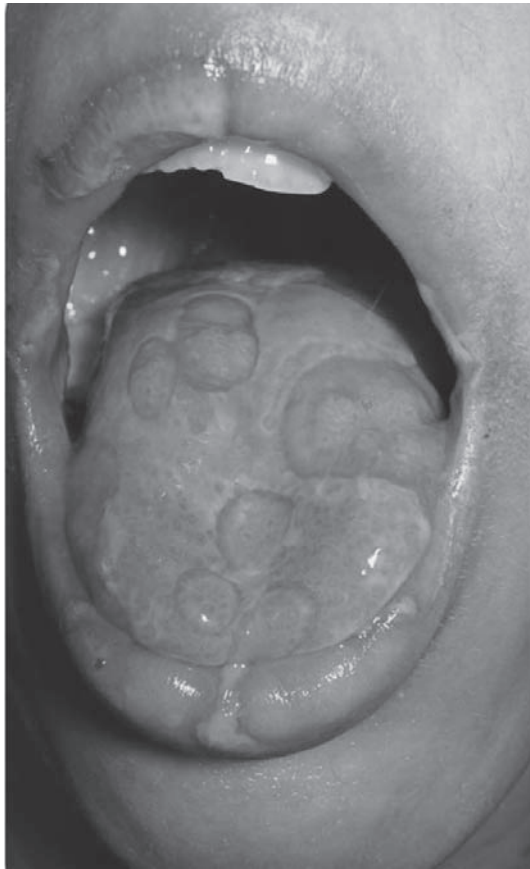
Bolesnik 3

U dječakovoj obitelji nema oboljelih od epilepsije. Perinatalna anamneza kao i psihomotorički razvoj bili su uredni. Nije

bio teže bolestan do dobi od pet godina, kad je hospitaliziran u vanjskoj ustanovi zbog napadaja koji se javio u spavanju: imao je nagon na povraćanje, jedan put je povratio, zagledao se u jednu točku, trzao lijevom rukom i izgubio svijest u trajanju od 30-tak minuta. Uveden je lamotrigin (LTG) s povećanjem doze tijekom 8 dana na 75 mg na dan. Jedanaesti dan od uvođenja LTG-a dobio je povišenu temperaturu. Dva dana poslije pojavio se makulozni osip po tijelu koji se proširio na ekstremitete, mjestimice je konfluirao. Kožne promjene su vrlo brzo progredirale u bule koje su pucale, uške i konjunktive su bile hiperemične (Slike 2a, b). Usne i sluznica usne šupljine bile su hiperemične s mjestimičnim krvarenjem. Opće stanje se pogoršalo, perzistirala je visoka temperatura, bio je nepokretan. Lamotrigin je isključen iz terapije. Dječak je premješten u Jedinicu intenzivnog liječenja naše Klinike s dijagnozom TEN-a. Oko 90% ukupne površine kože bilo je zahvaćeno promjenama. Liječenje se sastojalo od nadoknade vode i elektrolita, primjene IVIG-a i antibiotika. Tek nakon uvođenja ciklosporina prestale su izbijati nove bule. Kožne promjene su liječene prema preporukama za liječenje opekline. Koža i sluznice su se oporavile, bez ožiljaka. Tijekom liječenja nije imao recidiva napadaja, EEG je bio uredan, nije bilo potrebe za drugim antiepileptikom. Tijekom četverogodišnjeg praćenja nije imao epileptičkih napadaja.

Bolesnik 4

Djevojčica u čijoj obitelji s očeve strane dva člana boluju od epilepsije. Perinatalna anamneza je uredna kao i psihomotorički razvoj. U dobi od 11,5 godina dobila je prvi toničko-klonički napadaj. EEG je bio fokalno promijenjen lijevo s generalizacijom. Prvi MR mozga pokazao je redukciju periventrikularne bijele tvari. EEG učinjen nakon mjesec dana bio je fokalno promijenjen lijevo CP. Bolest je počela 14. dan od uvođenja karbamazepina, s temperaturom do



SLIKA 3. Eksfolijacija sluznice usne šupljine u bolesnice s toksičnom epidermalnom nekrolizom

40°C, grloboljom i crvenilom konjunktiva. Nakon dva dana pojavio se generalizirani makulopapulozni osip koji je progredirao u bule, imala je promjene i na sluznici usne šupljine (Slika 3). Karbamazepin je isključen zbog TEN-a. Započeto je liječenje u drugoj ustanovi, ali zbog vrlo teškog općeg stanja premještena je u Jedinicu intenzivnog liječenja naše Klinike. Tijekom liječenja, 80% površine kože zahvaćeno epidermolizom potpuno je regeneriralo. Kako nije imala recidiva napadaja, iako je EEG bio epileptogeno promijenjen, nije uveden drugi antiepileptik. MR mozga na aparatu od 3T pokazao je polimikrogiriju lijevo temporalno te heterotopiju sive tvari. Djevojčica je dobila toničko-klonički napadaj nakon 16 mjeseci. Uveden je levetiracetam koji dobro podnosi.

RASPRAVA

Idiosinkratske nuspojave mogu biti posljedica izravne citotoksičnosti lijeka ili njegovog metabolita te imunološki posredovane reakcije preosjetljivosti. Kod izravne citotoksičnosti lijek ili metabolit lijeka, vežući se kovalentno za makromolekule stanice, uzrokuje njenu smrt (1). Imunološki posredovane reakcije preosjetljivosti uključuju humoralni ili

stanično posredovani odgovor, a prema mehanizmima oštećenja tkiva prema Coombsu i Gellu, dijele se u četiri tipa (12). Većina lijekova i njihovih metabolita su male molekule, tzv. hapteni, koji mogu potaknuti imunološki odgovor nakon kovalentnog vezanja s proteinskim nosačem. Lijek - protein kompleks, koji stanice prepoznaju kao strano tijelo, bude prerađen od strane antigen prezentirajućih stanica i potiče B- ili T- stanicama posredovane imunološke odgovore. Mnoge imunološke reakcije potaknute antiepilepticima, uključujući većinu onih koje zahvaćaju kožu, odgođene su (tip IV.) reakcije preosjetljivosti, a posredovane su različitim subpopulacijama T-stanica (13). Aromatski antiepileptici metaboliziraju se u jetri pomoću citokroma P450, pri čemu se, kao intermedijarni produkti, stvaraju toksični arenski oksidi (2, 3). Oni se razgrađuju u netoksične metabolite pomoću epoksid hidrolaze (EH) ili glutathion transferaze. U slučaju da nema njihovog uklanjanja zbog nedostatka, snižene koncentracije ili smanjene aktivnosti EH-a, nastali arenski oksidi mogu izravno uzrokovati citotoksičnost različitih stanica ili kao hapteni pokrenuti T-stanicama posredovanu imunološku reakciju (1, 2, 3). U razvoju SJS-a/TEN-a važnu ulogu ima genska predispozicija vezana za HLA sustav (1, 3). Tako HLA-B*1502 čvrsto korelira s razvojem SJS-a/TEN-a induciranog karbamazepinom u Han Kineza i drugih azijskih populacija, dok je u Europljana nađena povezanost razvoja SJS-a/TEN-a induciranog karbamazepinom s HLA-A*3101 alelom (14, 15).

Pod nazivom *Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome* (AHS) prvi put je opisan 1988. (9), a Bocquet ga je 1996. godine nazvao DRESS sindrom (16). Upotrebljavaju se i drugi sinonimi i akronimi kao: HHS (*Hypersensitivity Syndrome*), DIHS (*Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome*) i DIDMOHS (*Drug-Induced Delayed Multiorgan Hypersensitivity Syndrome*) (6). Zbog potrebe konsenzusa u terminologiji skupina RegiSCAR usvojila je termin HHS/DRESS koji priznaje elemente patogeneze (preosjetljivost), etiologiju (lijek) i kliničke karakteristike (sistemne simptome) (6). DRESS sindrom, osim aromatskih antiepileptika mogu uzrokovati i brojni drugi lijekovi (17). Može uzrokovati smrtni ishod u 10% oboljelih (13). U retrospektivnoj studiji 60-ero bolesnika s DRESS sindromom jetra je bila zahvaćena u 80%, bubrezi u 40%, pluća u 33%, srce u 15% i gušterača u 5%. Atipične limfocite imalo je 63% bolesnika, eozinofiliju 52%, limfocitopeniju 45%, trombocitopeniju i limfocitozu 25% (18). Važno ga je na vrijeme prepoznati, a uzročni lijek odmah ukinuti.

Stevensen i Johnson (1922.) prvi su opisali akutni mukokutani sindrom u dva dječaka, koji karakterizira povišena temperatura, purulentni konjunktivitis, teški stomatitis s opsežnom nekrozom i crvenkastim kožnim promjenama koje počinju na licu, šire se na trup, ekstremitete, od kojih neke progrediraju u bule s ljuštenjem kože (19). TEN, poznat i kao Lyellov

sindrom, prezentira se povišenom temperaturom, akutnom erupcijom bula, ekfolijacijom epidermisa kože zbog masivne nekroze keratinocita i teškim općim stanjem (19). Može biti zahvaćena sluznica usne šupljine, crijeva, genitourinarnog trakta i respiratorni epitel. SJS i TEN klasificiraju se u skladu s opsegom površine kože zahvaćene buloznim promjenama, koji je manji od 10% u SJS-u, a veći od 30% u TEN-u (1). Kod bolesnika u kojeg je zahvaćeno 10-30% površine tijela govori se SJS-TEN sindromu preklapanja (20). Utvrđeno je više od 100 lijekova, najčešće sulfonamidi, aromatski antiepileptici, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, neki antibiotici i alopurinol, koji su povezani s razvojem SJS-a/TEN-a (19). Smatra se da mehanizam za nastanak imunološke reakcije u SJS-u/TEN-u započinje nakon uzimanja uzročnog antiepileptika u pojedinaca koji nose specifične HLA alele. Specifične HLA molekule na keratinocitima ili antigen prezentirajućim stanicama mogu vezati antigen (lijek ili metabolit lijeka) i prezentirati ga T-staničnom receptoru, što potiče niz imunoloških reakcija. Aktivirani CD8+ citotoksični T limfociti i NK-stanice potom proizvode citokine i citotoksične proteine koji dovode do teških mukokutanih lezija u SJS-u/TEN-u (20). U liječenju SJS-a/TEN-a primjenjuju se IVIG, kortikosteroidi i ciklosporin.

Prva bolesnica ispunjavala je kriterije za dijagnozu DRESS sindroma što ih je donijela skupina RegiSCAR. Klinička slika i tijek bolesti drugog bolesnika tipični su za SJS, a trećeg i četvrtog za TEN. Svi su uzimali aromatske antiepileptike. Troje bolesnika je zbog potrebe liječenja dobilo antiepileptike iz nearomatske skupine na koje nisu razvili nuspojave.

Možemo zaključiti, iako se IN rijetko javljaju, zbog težine bolesti potrebno je postupno uvođenje antiepileptika uz stalni nadzor. Ako se razvijaju, zahtijevaju neodgodivo uklanjanje uzročnog antiepileptika.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None.

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None.

PRISTANAK ISPITANIKA/PATIENT CONSENT

Ispitanici su popunili obrazac za pristanak ispitanika (dostupno na zahtjev) te pristaju na objavljivanje podataka u ovom radu/*Patient has completed the patient consent form (available on request) and agree to the publication of the data in this paper.*

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Lujčić L. – pisanje članka, pretraživanje literature, prikupljanje podataka o bolesnicima/*article writing, literature search, data collection*
Mejaški Bošnjak V. – kritička prerada sadržaja članka, prikupljanje podataka o bolesnicima/*critical revision of the draft paper, collection of patient data*
Đuranović V. – pretraživanje literature, prikupljanje podataka o bolesnicima/*literature search, data collection*
Đaković I. – pretraživanje literature, pisanje i prilagodba teksta/*literature search, article writing*

Kapović AM. – pretraživanje literature, pisanje članka/*literature search, article writing*

Barčot Z. – prikupljanje podataka o bolesnicima, oblikovanje slikovnih priloga/*data collection, image editing*

Ivković-Jureković I. – pisanje članka, kritička prerada sadržaja/*article writing, critical revision of the draft paper*

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./*All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007;48:1233-44.
2. Handoko KB, Puijenbroek EP, Bijl AH, et al. Influence of chemical structure on hypersensitivity reactions induced by antiepileptic drugs. The role of the aromatic rings. *Drug Safety*. 2008;31:695-702.
3. Bohan KH, Mansuri TF, Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1425-39.
4. Klijenak A, Striber N, Kašnar-Šamprec J, Huzjak N, Jakobović J, Bartolek F. Toksična epidermalna nekroliza izazvana karbamazepinom. *Paediatr Croat*. 2005;49:89-93.
5. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*. 2005;64:1134-8.
6. Walsh A, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:6-11.
7. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331:1272-85.
8. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2007;68:1701-9.
9. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: *in vitro* assessment of risk. *J Clin Invest*. 1988;82:1826-32.
10. Hyson C, Sadler M. Cross sensitivity of skin rashes with antiepileptic drugs. *Can J Neurol Sci*. 1977;24:245-9.
11. Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA, Spielberg SP. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med*. 1991;91:631-4.
12. Coombs PR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, editor. *Clinical aspects of immunology*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1968:576-96.
13. Krauss G. Current understanding of delayed anticonvulsant hypersensitivity reactions. *Epilepsy*. 2006;6:33-7.
14. Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2011;38:246-54.
15. Mc Cormac M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364:1134-43.
16. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996;15:250-7.
17. Criado PR, Avancini J, Santi CG, Amedeo Medrado AT, Rodrigues CE, de Carvalho FF. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

- (DRESS): A complex interaction drugs viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J.* 2012;14:577-82.
18. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol.* 2010;146:1373-9.
 19. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Our current understanding. *Allergol Int.* 2006;55:9-16.
 20. Chung WH, Hung SI, Hong HS. Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis. *J Dermatol Sci.* 2012;66:190-6.

SUMMARY

Idiosyncratic adverse reactions to aromatic antiepileptic drugs

Lucija Lujić, Vlatka Mejaški Bošnjak, Vlasta Đuranović, Ivana Đaković, Agneza Marija Kapović, Zoran Barčot, Irena Ivković Jureković

Idiosyncratic reactions are adverse effects that cannot be explained by known pharmacological mechanisms of drug action. They occur mostly unpredictably in susceptible individuals, within the first few weeks after beginning of treatment, irrespective of the dosage. They are common in patients treated by antiepileptics. Based on the underlying mechanisms, they can be differentiated into direct cytotoxicity or immune-mediated hypersensitivity. Cutaneous hypersensitivity is the most common idiosyncratic reaction to aromatic anticonvulsants. It may range from mild erythematous/maculopapular rash to severe, life-threatening disorders toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. Aromatic antiepileptics are metabolized by the hepatic cytochrome P450 enzymes. Intermediate arene oxides are subsequently formed. When normal detoxification of arene oxides does not occur, they can cause direct cellular toxicity or they can act as antigens and elicit immune response. Genetic susceptibility is important in the development of idiosyncratic reactions. It is associated with certain HLA subtypes. We present four children aged 5-14.5 years who developed life-threatening idiosyncratic reactions after administration of aromatic anticonvulsants. Although these reactions are rare, gradual administration of antiepileptics is necessary. Development of idiosyncratic reaction requires prompt discontinuation of the causative drug. Because of cross-sensitivity among aromatic anticonvulsants (40%-80%), it is recommended to avoid administering drugs from the same group to the patients that have already suffered from idiosyncratic reaction.

Keywords: anticonvulsants; syndrome; Stevens-Johnson syndrome; epidermal necrolysis, toxic; child, preschool; child