

# ΒΡΑΧΕΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΛΕΜΦΟΪΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ ΑΠΟ ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ

Θεοχάρης Κυζιρίδης

ΓΨυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ»

## Περίληψη

**Σκοπός:** Από το 2018, η Αμερικανική Επιτροπή Τροφίμων και Φαρμάκων έχει προειδοποιήσει για τον κίνδυνο αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστιοκυττάρωσης (ΑΛ) από λαμοτριγίνη. Σκοπός της εργασίας είναι να απαντήσει, μέσα από τη μελέτη τέτοιων περιπτώσεων, στο κατά πόσο η λήψη λαμοτριγίνης σχετίζεται με την εμφάνιση ΑΛ.

**Υλικό-Μέθοδος:** Ακολούθησαν οι οδηγίες PRISMA για την εκπόνηση συστηματικής ανασκόπησης. Οι εργασίες ταυτοποιήθηκαν με αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Science Direct με συμπληρωματική αναζήτηση στο Google Scholar. Χρησιμοποιήθηκαν οι όροι («Lamotrigine» OR «Lamotrigine-induced») AND («Hemophagocytic Lymphohistiocytosis» OR «Hemophagocytic Syndrome») και αναζητήθηκαν αναφορές περιπτώσεων και πρακτικά συνεδρίων. Ελέγχθηκαν τίτλοι και περιλήψεις όλων των εργασιών και βρέθηκαν τα πλήρη κείμενα όσων τελικά συμπεριλήφθηκαν στο άρθρο.

**Αποτελέσματα:** Ανευρέθηκαν 81 εργασίες από τις οποίες 49 ήταν διπλότυπες. Από τις υπόλοιπες 32 εργασίες οι μισές αφαιρέθηκαν μετά από ανάγνωση τίτλου και περίληψης (οι 10) ή του πλήρους κειμένου (οι 6). Από τις 16 μελέτες στις οποίες περιγράφονται ισάριθμες περιπτώσεις ασθενών, οι 4 αφορούσαν άτομα παιδικής-εφηβικής ηλικίας και οι υπόλοιπες 12 ενήλικους ασθενείς. Από την πρώτη ομάδα η δόση της λαμοτριγίνης αναφέρθηκε σε 2 από τις 4 περιπτώσεις και θεωρήθηκε υψηλή για παιδιά. Το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την έναρξη του φαρμάκου μέχρι την εκδήλωση των συμπτωμάτων ΑΛ ήταν 18,25 ημέρες. Από τους ενήλικους ασθενείς, η δόση της λαμοτριγίνης που οδήγησε στην εμφάνιση ΑΛ αναφέρθηκε σε 3 από τις 12 περιπτώσεις και ήταν χαμηλή (25-50 mg). Το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μέχρι την εμφάνιση ΑΛ αναφέρθηκε σε 10 από τις 12 περιπτώσεις και ήταν κατά μέσο όρο 11,3 ημέρες.

**Συμπεράσματα:** Η ΑΛ από λαμοτριγίνη είναι σπάνια αλλά απαιτεί έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη αντιμετώπιση αλλιώς μπορεί να οδηγήσει ακόμη και στον θάνατο. Η δόση του φαρμάκου δεν φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο και η εμφάνιση της διαταραχής γίνεται συνήθως μέσα στις πρώτες 3 εβδομάδες από την έναρξή του.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση, Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, Λαμοτριγίνη, Φαρμακοεπαγόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

## BRIEF SYSTEMATIC REVIEW OF LAMOTRIGINE-INDUCED HEMOPHAGOCYTYC LYMPHOHISTIOCYTOSIS

Theocharis Chr. Kyziridis

3rd University Department of Psychiatry, «AHEPA» University Hospital of Thessaloniki

### Abstract

**Aim:** Since 2018 FDA has issued a warning concerning the risk of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HL) induced by lamotrigine. The aim of this article is to answer, through the study of such cases, whether lamotrigine administration is related to HL.

**Material-Method:** We followed the PRISMA guidelines and we conducted a systematic search of PubMed and Science Direct, with complementary search of Google Scholar, including case reports and congress abstracts, using the terms («Lamotrigine» OR «Lamotrigine-induced») AND («Hemophagocytic Lymphohistiocytosis» OR «Hemophagocytic Syndrome»). All titles and abstracts were screened, and the full texts of relevant studies were obtained.

**Results:** We found 81 papers of which 49 were duplicate. Among the 32 papers, half were removed based

on title and abstract (10) or full text reading (6). From the 16 papers which describe 16 case reports, 4 concerned children and adolescents and the remaining 12 concerned adult patients. Among children and adolescents, the dose of lamotrigine was mentioned in 2 cases and was considered to be high. The time interval between lamotrigine initiation and LH manifestation was 18.25 days. Among the adult patients, the lamotrigine dose that induced HL was low (25-50 mg) and mentioned in only 3 cases. The time interval between lamotrigine initiation and LH manifestation was on average 11.3 days.

**Conclusions:** Lamotrigine-induced HL is rare but timely diagnosis and proper treatment is essential, otherwise it may even lead to death. The dose of the drug does not seem to play a role and the manifestation of HL usually takes place within the first 3 weeks.

**Key words:** Drug-induced side-effects, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Hemophagocytic syndrome, Lamotrigine

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση (ΑΛ) ή αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο είναι σπάνια, οξεία, ταχέως εξελισσόμενη συστηματική φλεγμονώδης διαταραχή της οποίας διακρίνονται δύο μορφές: μια πρωτοπαθής, με γενετικό υπόβαθρο, και μια δευτεροπαθής, με εκλυτικούς παράγοντες κακοήθεις νεοπλασίες, λοιμώξεις, αυτοάνοσες διεργασίες ή, λιγότερο συχνά, φάρμακα. Χαρακτηρίζεται από παγκυτταροπενία, αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και αυξημένα επίπεδα φερριτίνης (Πίνακας 1).<sup>[1,2]</sup> Παθοφυσιολογικά πρόκειται για μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι εκλυτικοί παράγοντες στη δευτεροπαθή μορφή της διαταραχής πιστεύεται ότι ενεργοποιούν τα μακροφάγα τα οποία φαγοκυτταρώνουν κύτταρα του αίματος και απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες προφλεγμονωδών κυτταροκινών με αποτέλεσμα καταίγιδα κυτταροκινών που προκαλεί πολλές βλάβες και μπορεί να οδηγήσει ακόμη και στον θάνατο.<sup>[3]</sup>

Πρόκειται για δύσκολη, στη διαχείρισή της, διαταραχή αφενός λόγω της αλληλεπικάλυψης που παρουσιάζει με πολλές άλλες κλινικές καταστάσεις και αφετέρου λόγω της αναγκαιότητας για έγκαιρη διάγνωση. Η έκβαση της νόσου στους ενήλικους ποικίλλει όμως η πρώιμη διάγνωση και η κατάλληλη αντιμετώπιση διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της.<sup>[4]</sup> Παρά τη θεραπευτική αντιμετώπιση, εκτιμάται πως, στους ενήλικους, τα ποσοστά θνητότητας αγγίζουν στην πρώιμη φάση περίπου το 20% και μπορούν συνολικά να φθάσουν το 40-50%.<sup>[1]</sup>

Πρόσφατα, στη βιβλιογραφία έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις φαρμακοεπαγόμενης ΑΛ από φάρμακα όπως η λαμοτριγίνη, ενώ, από το 2018, η Αμερικανική Επιτροπή Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) έχει προειδοποιήσει για ΑΛ από λαμοτριγίνη ζητώντας να προστεθεί προειδοποίηση στις συνταγογραφικές πληροφορίες του φαρμάκου και καλώντας τους επαγγελματίες υγείας να επαγρυπνούν με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και πρώιμη αντιμετώπιση του συνδρόμου ώστε να βελτιωθεί η έκβασή του και να ελαττωθεί η θνητότητα.<sup>[5]</sup>

Η λαμοτριγίνη είναι φάρμακο που χρησιμοποιείται

τόσο στη νευρολογία όσο και στην ψυχιατρική. Είναι παράγωγο φαινυλτριαζίνης που αρχικά περιγράφηκε ως αντιεπιληπτικό φάρμακο. Είναι εγκεκριμένη ως θεραπεία σε διαταραχές όπως η εστιακή επιληψία, οι πρωτοπαθείς γενικευμένοι τονικο-κλονικοί σπασμοί, οι γενικευμένοι τονικο-κλονικοί σπασμοί του συνδρόμου Lennox-Gastaut, και ως θεραπεία συντήρησης στη διπολική διαταραχή Ι. Ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι πλήρως κατανοητός αλλά πιθανώς οι κύριες δράσεις της σχετίζονται με προσυναπτικό ανταγωνισμό των τύπου 2 τασεοεξαρτωμένων διαύλων νατρίου.<sup>[6]</sup>

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση των περιπτώσεων φαρμακοεπαγόμενης ΑΛ από λαμοτριγίνη. Ακολουθήθηκαν οι οδηγίες PRISMA για την εκπόνηση της συστηματικής ανασκόπησης (Γράφημα 1).<sup>[7]</sup> Οι εργασίες ταυτοποιήθηκαν με αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Science Direct με συμπληρωματική αναζήτηση στο Google Scholar. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε τον Μάρτιο 2022 με τη χρήση των όρων («Lamotrigine» OR «Lamotrigine-induced») AND («Hemophagocytic Lymphohistiocytosis» OR «Hemophagocytic Syndrome»). Τέθηκε περιορισμός όσον αφορά το είδος των μελετών (αναφορές περιπτώσεων και πρακτικά συνεδρίων) αλλά όχι ως προς την ημερομηνία ή τη γλώσσα δημοσίευσης. Συμπεριλήφθηκαν περιπτώσεις για τις οποίες υπήρχε αιτιολογική σχέση μεταξύ λαμοτριγίνης και εκδήλωσης ΑΛ. Περιπτώσεις συνδρόμου DRESS ή φαρμακοεπαγόμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιελάμβαναν φύλο και ηλικία, ατομικό ψυχιατρικό και λοιπό αναμνηστικό, φαρμακευτική αγωγή, εκτός από τη λαμοτριγίνη, δόση της λαμοτριγίνης και χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση ΑΛ, κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα από την εκδήλωση του συνδρόμου.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ανευρέθηκαν 81 εργασίες από τις οποίες 49 ήταν διπλότυπες. Από τις υπόλοιπες 32 εργασίες οι μισές

αφαιρέθηκαν μετά από ανάγνωση τίτλου και περίληψης (οι 10) ή του πλήρους κειμένου (οι 6) λόγω μη συνάφειας με το περιεχόμενο αυτής της εργασίας. Οι υπόλοιπες 16 συμπεριλήφθηκαν στην εργασία και το πλήρες κείμενο ανευρέθηκε από όλες (Πίνακας 2).<sup>[8-23]</sup>

Από τις 16 μελέτες στις οποίες περιγράφονται ισάριθμες περιπτώσεις ασθενών, οι 4 αφορούσαν άτομα παιδικής-εφηβικής ηλικίας<sup>[8-11]</sup> και οι υπόλοιπες 12 ενήλικους ασθενείς.<sup>[12-23]</sup> Τα άτομα της πρώτης ομάδας περιελάμβαναν 3 άρρηνες και 1 θήλυ με μέση ηλικία 9 ετών (4-16 ετών). Τα 2 άτομα έπασχαν από επιληψία και τα άλλα 2 από ψυχιατρικές διαταραχές. Η δόση της λαμοτριγίνης αναφερόταν μόνο σε 2 από τις 4 περιπτώσεις και θεωρήθηκε υψηλή για παιδιά. Το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την έναρξη του φαρμάκου μέχρι την εκδήλωση των συμπτωμάτων ΑΛ ήταν 18,25 ημέρες (14-24 ημέρες).

Οι Yang et al.<sup>[8]</sup> περιέγραψαν ότι χορηγήθηκε λαμοτριγίνη λόγω μη καλού ελέγχου σπασμών με τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά. Η δόση του φαρμάκου ελαττώθηκε αρχικά στα 50 mg ενώ, αργότερα κατά τη νοσηλεία, διακόπηκαν τελείως τόσο η λαμοτριγίνη όσο και το βαλπροϊκό. Οι Gumus et al.<sup>[9]</sup> ανέφεραν επίσης ότι προστέθηκε λαμοτριγίνη, λόγω μη καλού ελέγχου επιληπτικών σπασμών με τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά, η οποία ελαττώθηκε σταδιακά μέχρι τα 50 mg. Στην περίπτωση του 16χρονου έφηβου των Kita et al.,<sup>[10]</sup> είχε τεθεί αρχικά η διάγνωση φαρμακοεπαγόμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας ενώ σε αυτή των Bechtel & Joyce<sup>[11]</sup> τέθηκε το διαγνωστικό ερώτημα της συνύπαρξης νόσου Kawasaki. Σε αυτή την τελευταία περίπτωση, η πορεία της 8χρονης ασθενούς παρουσίασε επιπλοκή με αρτηριακή υπέρταση και αναπνευστική καταστολή για την οποία χρειάστηκε μηχανικός αερισμός.

Από τους 12 ενήλικους ασθενείς, 7 ήταν άνδρες και 5 γυναίκες και η μέση ηλικία τους ήταν περίπου 35 έτη (26-47 έτη). Από αυτούς, 4 έπασχαν από επιληψία και 8 από ψυχιατρικές διαταραχές. Σε έναν ασθενή υπήρχε συνύπαρξη επιληψίας-ψυχιατρικών διαταραχών. Η δόση της λαμοτριγίνης που οδήγησε στην εμφάνιση ΑΛ αναφέρθηκε μόνο σε 3 από τις 12 περιπτώσεις και ήταν χαμηλή (25-50 mg). Το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μέχρι την εμφάνιση ΑΛ αναφέρθηκε σε 10 από τις 12 περιπτώσεις και ήταν κατά μέσο όρο 11,3 ημέρες (6-17 ημέρες). Σε 1 περίπτωση δεν αναφέρθηκε καθόλου και σε άλλη 1 αναφερόταν ότι ήταν λίγες ημέρες.

Οι Grenouillet et al.<sup>[12]</sup> περιέγραψαν περίπτωση που αρχικά έμοιαζε με αντίδραση υπερευαισθησίας ενώ ταυτόχρονα διαγνώστηκε και συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος (ΣΕΛ). Η λαμοτριγίνη διακόπηκε τη 17η ημέρα νοσηλείας. Ταυτόχρονη συνύπαρξη ΣΕΛ λύκου διαγνώστηκε και στην περίπτωση των Felzer et al.<sup>[20]</sup> κατά την οποία οι συγγραφείς έκαναν λόγο για σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων, ένα δευτεροπαθές σύνδρομο ΑΛ, επειδή απουσίαζε από τα

εργαστηριακά ευρήματα η κλασική παγκυτταροπενία. Τα συμπτώματα του ασθενούς επέμεναν παρά τη διακοπή της λαμοτριγίνης και η πορεία του παρουσίασε επιπλοκές με οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, εμβολή, οξεία παγκρεατίτιδα και ντελίριο ενώ χρειάστηκε για κάποιες ημέρες και αιμοκάθαρση.

Παρατεταμένη νοσηλεία είχαν οι ασθενείς των Ignaszewski et al.<sup>[13]</sup> και Organti et al.<sup>[14]</sup> Στον πρώτο, ασθενή με χρόνια ψύχωση, η λαμοτριγίνη διακόπηκε κατά τη νοσηλεία ενώ η δεύτερη, ασθενής με κατάθλιψη, τη διέκοψε αυτοβούλως προ της εισαγωγής λόγω κεφαλαλγίας. Επιπλέον, χρειάστηκε νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) λόγω πιθανής μνιγγίτιδας και υποογκαιμικού shock.

Σε ΜΕΘ νοσηλεύτηκε και η ασθενής των Aggarwal et al.<sup>[15]</sup> λόγω σοβαρής υπότασης. Στον ασθενή των Hancock & Galvez<sup>[16]</sup> έγινε αντικατάσταση της λαμοτριγίνης με λακοσαμίδα ενώ σε αυτήν των Tora et al.<sup>[17]</sup> η λαμοτριγίνη διακόπηκε. Η τελευταία διασωληνώθηκε καθώς παρουσίασε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

Η ασθενής των Zhou et al.,<sup>[18]</sup> στην οποία η λαμοτριγίνη διακόπηκε κατά την εισαγωγή, εισήχθη για σήψη και οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Κατά την πορεία της νόσου, παρουσίασε μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo και οξεία νεφρική ανεπάρκεια για την οποία χρειάστηκε αιμοκάθαρση. Ο ασθενής των Boustani et al.<sup>[19]</sup> ξεκίνησε διαδικασία για μεταμόσχευση λόγω σοβαρής ηπατικής βλάβης. Στον ασθενή των Suleman et al.<sup>[22]</sup> η λαμοτριγίνη διακόπηκε κατά την 1η ημέρα νοσηλείας, στον ασθενή των Koning et al.<sup>[21]</sup> διακόπηκε κατά τη νοσηλεία και των Velu et al.<sup>[23]</sup> κατά την εισαγωγή.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, πρακτικά όλοι οι ασθενείς είχαν πολυήμερες νοσηλείες, με πολλαπλές εξετάσεις και, σε αρκετές περιπτώσεις, σοβαρές επιπλοκές. Η ΑΛ είναι σοβαρή νόσος και είναι απαραίτητη η συνεχής επαγρύπνηση ώστε να ανιχνευτούν έγκαιρα και να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά περιπτώσεις του συνδρόμου.

Η λαμοτριγίνη σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοολογικής φύσης, όπως είναι το σύνδρομο Stevens Johnson, το σύνδρομο DRESS, αιματολογικές δυσκρασίες και άσηπτη μνιγγίτιδα.<sup>[24]</sup> Ο ακριβής μηχανισμός είναι μάλλον άγνωστος αλλά το φάρμακο φαίνεται ότι μπορεί να εκλύει ανοσοολογικές αποκρίσεις μέσω ενεργοποίησης των Τ κυττάρων.<sup>[25]</sup> Έτσι, σε περιπτώσεις όπως αυτές που περιγράφηκαν παραπάνω, η λήψη λαμοτριγίνης θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη και το, αν και σπάνιο, σύνδρομο ΑΛ θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση ώστε να αντιμετωπιστεί όσο το δυνατόν πιο έγκαιρα. Μάλιστα, από τις 16 αναφορές περίπτωσης που ανευρέθηκαν, οι 11 δημοσιεύτηκαν από το 2018 και έπειτα, κάτι που μπορεί να δείχνει πως η προειδοποίηση του FDA για

τη σύνδεση λαμοτριγίνης και ΑΛ μπορεί να βοήθησε στην αύξηση της επαγρύπνησης των γιατρών.

Η δόση του φαρμάκου δεν φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο αν και οι πληροφορίες που παρασχέθηκαν σχετικά με αυτό ήταν ελλιπείς. Το χρονικό διάστημα εκδήλωσης της ΑΛ μετά την έναρξη λαμοτριγίνης είναι το αρχικό διάστημα και, πιο συγκεκριμένα, οι πρώτες 3 εβδομάδες.

### Βιβλιογραφία

- [1] Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Türköz S, Sıcak G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int* 2021, 41: 7–18
- [2] Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004. Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 48: 124-131
- [3] George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014, 5: 69–86
- [4] Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med* 2022, 146: 507–519
- [5] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious immune system reaction with seizure and mental health medicine lamotrigine (Lamictal). 04/25/2018. Accessed at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-serious-immune-system-reaction-seizure-and-mental-health>, on March 11, 2022
- [6] Rissardo JP, Fornari Caprara AL. Lamotrigine-associated movement disorder: A literature review. *Neurol India* 2021, 69: 1524-1538
- [7] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021, 372: n71
- [8] Yang Y-C, Jou S-T, Chang Y-H, Liang J-S, Lee W-T. Hemophagocytic syndrome associated with antiepileptic drug. *Pediatr Neurol* 2004, 30: 358-360
- [9] 9. Gümü H, Kumanda S, Per H, Karakükçü M. Hemophagocytic syndrome associated with high-dose lamotrigine. *Pediatr Int* 2007, 49: 672-673
- [10] 10. Kita K, Takeshita T, Matsuishi E, Furue M. A case of drug-induced hypersensitivity syndrome with hemophagocytic syndrome associated with lamotrigine. *Nishi Nihon Hifuka* 2014, 76: 324-329
- [11] Bechtel AS, Joyce M. A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis and Kawasaki disease: Concurrent or overlapping diagnoses? *J Pediatr Hematol Oncol* 2018, 40: e32-e33
- [12] Grenouillet M, Camou F, Guisset O, Etienne G, Carmoi T, Dilhuydy MS, et al. Syndrome d'hypersensibilite et lupus induit par la lamotrigine. *Rev Med Interne* 2003, 24 (Suppl 4): 486s
- [13] Ignaszewski M, Ignaszewski MJ, Kohlitz P. Lamotrigine-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Ther* 2017, 24: e493
- [14] Organti NK, Patolia S, Naydenov S. Rare case of hemophagocytic lymphohistiocytosis due to lamotrigine. *Crit Care Med* 2019, 47: 223
- [15] Aggarwal M, Aggarwal D, Azharuddin S, Buirkle E. Inciting a storm in depression. *Chest* 2019, 156 (Suppl): A2135
- [16] Hancock CL, Gálvez A. Lamotrigine-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2019, 133: 1165
- [17] Tora I, Rhea L, Holbrook M, Ershler W, Gami Y. Lamictal® and hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). *Blood* 2019, 134 (Supplement 1): 4880
- [18] Zhou JY, Martinez JA, Shen JP. Lamotrigine-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis with Takotsubo cardiomyopathy: a case report. *J Med Case Rep* 2019, 13: 345
- [19] Boustani CH, Stone BS, Patti A, Rangnekar AS. Drug induced liver injury and concurrent hemophagocytic lymphohistiocytosis after lamotrigine exposure. *Am J Gastroenterol* 2020, 115: S1318
- [20] Felzer J, Kashani K, Odeyemi Y. Lamotrigine-induced lupus and macrophage activation syndrome: A diagnostic dilemma. *Chest* 2021, 160 (Suppl): A1
- [21] Koning MT, Janmaat CJ, Peltenburg HG, Tiren-Verbeet NL. Lamotrigine-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Psychopharmacol* 2021, 41: 498-499
- [22] Suleman N, Ozdemirli M, Weisman D. Lamotrigine-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *BMJ Case Rep* 2021, 14: e238183
- [23] Velu D, Kantamneni L, Batool SS, Hachem A. Lamotrigine-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) confounded with underlying rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep* 2022, 15: e245835
- [24] GlaxoSmithKline. Lamictal (lamotrigine) prescribing information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2015
- [25] Naisbitt DJ, Farrell J, Wong G, Depta JpH, Dodd CC, Hopkins JE, et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111: 1393-1403

Πίνακας 1. Διάγνωση αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστιοκυττάρωσης<sup>2</sup>

<b>5 από τις 8 ακόλουθες εκδηλώσεις</b>
Πυρετός
Κυτταροπενία σε δύο σειρές
Σπληνομεγαλία
Υπερτριγλυκεριδαμία
Ελαττωμένο ινωδογόνο
Αυξημένη φερριτίνη
Χαμηλή ή απύουσα δραστηριότητα κυττάρων φυσικών φονέων
Αυξημένη διαλυτή CD25
<b>Επιπλέον ευρήματα</b>
Τρανσαμινασαιμία
Διαταραχή ηπκτικού μηχανισμού
Οίδημα
Εξάνθημα
Νευρολογικά συμπτώματα

Πίνακας 2. Αναφορές περιπτώσεων αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστιοκυττάρωσης από λαμοτριγίνη

Εργασία	Δημογραφικά	Ατομικό αναμνηστικό	Φαρμακευτική αγωγή (πλην λαμοτριγίνης)	Δόση λαμοτριγίνης και χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση συμπτωμάτων	Κύρια κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα
<b>Παιδιά-έφηβοι</b>					
Yang et al. 2004 <sup>8</sup>	Αγόρι 8 ετών	Επιληψία Πορεγκεφαλία (ΔΕ)	Τοπιραμάτη Βαλπροϊκό οξύ	100 mg	Πυρετός, κνησμώδες εξάνθημα, λήθαργος, ίκτερος, κοιλιακό άλγος, αιμορραγία στοματικής κοιλότητας
				2 εβδομάδες	Παγκυτταροπενία, τρανσαμινασαιμία, πνευμονική και ασκτική συλλογή
Gumus et al. 2007 <sup>9</sup>	Αγόρι 4 ετών	Επιληψία Εγκεφαλική παράλυση	Πριμιδόνη Βαλπροϊκό οξύ	250 mg	Πυρετός, εξάνθημα, ημικωματώδης κατάσταση, γενικευμένοι τονικο-κλονικοί σπασμοί, ίκτερος, ηπατοσπληνομεγαλία
				3 εβδομάδες	Παγκυτταροπενία, διαταραχή νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας
Kita et al. 2014 <sup>10</sup>	Έφηβος 16 ετών	Διπολική διαταραχή	Βαλπροϊκό νάτριο	Δεν αναφέρεται δόση	Ερύθημα προσώπου, πυρετός, αυχενική λεμφαδενοπάθεια
				2 εβδομάδες	Ηωσινοφιλία, ηπατική δυσλειτουργία

Bechtel & Joyce 2018 <sup>11</sup>	Κορίτσι 8 ετών	Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητα Μη άλληως καθοριζόμενη συναισθηματική διαταραχή	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Πυρετός, λεμφαδενοπάθεια, νεφρική δυσλειτουργία, γενικευμένοι τονικο-κλονικοί σπασμοί και εγκεφαλοπάθεια
				24 ημέρες	Αυξημένο PT, ινωδογόνο, μηδενική δραστηριότητα NK κυττάρων, πιθανό στεφανιαίο ανεύρυσμα
<b>Ενήλικοι</b>					
Grenouillet et al. 2003 <sup>12</sup>	Άνδρας 29 ετών	Επιληψία	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Πυρετός, μηνιγγικό σύνδρομο, εξάνθημα, στοματικά έλκη, φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα
				10 ημέρες	Χολόσταση – τρανσαμινασαιμία
Ignaszewski et al. 2017 <sup>13</sup>	Άνδρας 26 ετών	Άγχος, παρανοϊκότητα	ΡΙσπεριδόνη Βενζοτροπίνη	Δεν αναφέρεται	Κακουχία, πυρετός, μώλωπες
				2 εβδομάδες	Παγκυτταροπενία, τρανσαμινασαιμία
Organti et al. 2018 <sup>14</sup>	Γυναίκα 39 ετών	Κατάθλιψη Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Κεφαλαλγίες, γενικευμένη αδυναμία, πυρετός, οσφυαλγία
				Δεν αναφέρεται	Παγκυτταροπενία, αυξημένη χοληρυθρίνη, LFTs
Aggarwal et al. 2019 <sup>15</sup>	Γυναίκα 39 ετών	Κατάθλιψη	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Πυρετός, φρίκια, υπόταση, ναυτία, έμετος, φωτοφοβία, κεφαλαλγία, αυχενάλγία
				1 εβδομάδα	Θρομβοπενία, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ελαττωμένα επίπεδα NK κυττάρων
Hancock & Galvez 2019 <sup>16</sup>	Άνδρας 47 ετών	Ανθεκτική επιληψία	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Πυρετός, εξάνθημα, σπληνομεγαλία
				Λίγες ημέρες	Τρανσαμινασαιμία, λευκοπενία
Tora et al. 2019 <sup>17</sup>	Γυναίκα 27 ετών	Διπολική κατάθλιψη Άγχος	Δεν αναφέρεται	25 mg	Εξάνθημα, λήθαργος, κεφαλαλγία, δύσπνοια, ταχυκαρδία, πυρετός, βήχας
				6 ημέρες	Αυξημένες τρανσαμινάσες και χοληρυθρίνη

Zhou et al. 2019 <sup>18</sup>	Γυναίκα 45 ετών	Γενικευμένο άγχος Υποτροπιάζουσα κατάθλιψη	Αμιλοδιπίνη Χοληκαλσιφερόλη Κλιοναζεπάμη Ντουλοξετίνη Πραζοσίνη	Δεν αναφέρεται	Γριππώδες σύνδρομο με πυρετό και αυχενική δυσκαμψία, ταχυκαρδία, εξάνθημα
				Περίπου 10-17 ημέρες	Αναιμία, θρομβοπενία, τρανσαμινασαιμία, ηπατοσπληνομεγαλία, πλευριτικές συλλογές
Boustani et al. 2020 <sup>19</sup>	Ανδρας 31 ετών	Επιληψία	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Πυρετός, κόπωση, εξάνθημα, εγκεφαλοπάθεια
				14 ημέρες	Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, τρανσαμινασαιμία, ελαττωμένη δραστηριότητα NK κυττάρων, ηπατομεγαλία, θρομβοπενία
Felzer et al. 2021 <sup>20</sup>	Ανδρας 34 ετών	Σύνδρομο Raynaud Διπολική κατάθλιψη	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δύσπνοια, ναυτία, πυρετός, ταχυκαρδία, υποξία, εξάνθημα, αιμορραγικές βλάβες στόματος
				10 ημέρες	Τρανσαμινασαιμία, νεφρική βλάβη-πρωτεϊνουρία
Koning et al. 2021 <sup>21</sup>	Ανδρας 43 ετών	Διαταραχή αποηρωσποίησης-αποηραγματοποίησης	Βενιλαφαξίνη	50 mg	Κεφαλαλγία, μυαλγίες, ναυτία, έμετος, πυρετός, δύσπνοια
				16 ημέρες	Τρανσαμινασαιμία, θρομβοπενία, πρωτεϊνουρία, ηπατοσπληνομεγαλία
Suleman et al. 2021 <sup>22</sup>	Ανδρας 31 ετών	Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητα Επιληψία Δ/χν χρήση αλκοόλ	Αμφεταμίνη Δεξτροαμφεταμίνη Λεβετρακετάμη	50 mg	Πυρετός, φρίκια, ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, εξάνθημα
				11 ημέρες	Αναιμία, θρομβοπενία, τρανσαμινασαιμία, ελαττωμένη δραστηριότητα NK κυττάρων
Velu et al. 2022 <sup>23</sup>	Γυναίκα, λίγο πριν τα 30	Ρευματοειδής αρθρίτιδα Μείζων κατάθλιψη	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Πυρετός, μυαλγίες, λεμφαδενοπάθεια, εξάνθημα
				12 ημέρες	Λευκοπενία, λεμφοπενία, θρομβοπενία, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, σπληνομεγαλία