

KLINIKINIS ATVEJIS: VAISTŲ SUKELTA AGRANULOCITOZĖ

**TOMAS JANUŠONIS^{1,2}, ARMANTAS GINTAUTAS¹, RIČARDAS SLAVINSKAS¹,
AUDRIUS SVEIKATA²**

*¹Klaipėdos universitetinė ligoninė, ²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos
Fiziologijos ir farmakologijos institutas*

Raktažodžiai: *agranulocitozė, tiamazolas, nepageidaujama reakcija į vaistą.*

Santrauka

Agranulocitozė gali sukelti sunkią gyvybei pavojingą ir kartais mirtiną infekciją, todėl labai svarbu agranulocitozė kuo anksčiau atpažinti ir pradėti tinkamą gydymą. Aprašytas sunkios agranulocitozės, pasireiškusių 20 metų moteriai, vartojusiai tiamazolą, atvejis. Klinikinė agranulocitozės išraiška buvo febrilinė neutropenija ir sisteminio uždegiminio atsako sindromas su daugybiniu organų nepakankamumu. Po vaisto, kuris galėjo sukelti tokią reakciją, nutraukimo ir tinkamo gydymo, įskaitant filgrastimo vartojimą, agranulocitozė išnyko, pacientė visiškai pasveiko.

IVADAS

Agranulocitozė yra ryškus neutrofilų kiekio sumažėjimas periferiniame kraujyje (mažiau kaip $0,5 \times 10^9/l$) [1]. Vaistų sukelta agranulocitozė yra idiosinkrazinė nepageidaujama vaisto sukeliama reakcija, pasireiškianti dėl neutrofilų gamybos slopinimo kaulų čiulpuose, irimo periferiniame kraujyje arba abiejų veiksnių [2]. Nustatyta, kad nuo 70 iki > 90% atvejų agranulocitozė sukelia vaistai [3-4]. Vaistų sukelta agranulocitozė yra retas sutrikimas: jos paplitimas yra 2-5 atvejai/milijonui žmonių [5]. Europoje tokios nepageidaujamos reakcijos dažnis yra 1,6 – 9,2 atvejai/milijonui žmonių. Agranulocitozė pacientams didina gyvybei pavojingos ir kartais mirtinos infekcijos riziką, todėl labai svarbu ją kuo anksčiau atpažinti ir pradėti tinkamą gydymą, įskaitant sutrikimą sukėlusio vaisto vartojimo nutraukimą.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

20 metų moteris buvo paguldyta į Klaipėdos universitetinės ligoninės intensyviosios terapijos skyrių dėl sepsinės būklės, įtariant pūlingas komplikacijas po stuburo fiksacijos operacijos. Prieš 10 dienų pacientė buvo operuota dėl skeveldrinio stuburo slankstelio lūžimo. Atlikta fiksacija

plokštele ir sraigtais. Kraujo tyrime prieš operaciją leukocitų buvo $4,98 \times 10^9/l$. Taikytas perioperacinis gydymas: infuzoterapija, ketoprofenas, tramadolis, cefuroksimas, diazepamai. 7 parą po operacijos išrašyta į namus ir kitą dieną sukarščiojo $>39^\circ C$. Dar po trijų dienų pacientė stacionarizuota į rajoninę ligoninę dėl įtariamo sepsio. Po stuburo operacijos iki guldymo į rajoninę ligoninę ligonė didesnėmis nei rekomenduojama dozėmis vartojo paracetamolio (tikslios dozės pacientė nurodyti negalėjo).

Rajoninėje ligoninėje atlikti kraujo, šlapimo pasėliai – patogenų augimo nerasta. Iš tonzilių apnašo pasėlio išskirtas β hemolizinis streptokokas. Kraujo tyrimai: Hb – 81-86 g/l, Ht – 0,252 → 0,264, trombocitai – $172-11 \times 10^9$, leukocitų – $1,4 \rightarrow 0,7 \rightarrow 0,4 \times 10^9$ (leukogramoje jaunų formų nėra). CRP – 136,3 → 297,2 mg/l, prokalcitoninas > 10 ng/ml, bendras bilirubinas – 51,8 μ mol/l, tiesioginis bilirubinas – 44,5 μ mol/l. Diagnozuota hepatosplenomegalija, ascitas, abipusis eksudacinis pleuritas, dešinės pusės pneumonija, galimas paravertebrinis pooperacinis abscesas. Diagnozės patikslinimui ir tolimesniam gydymui pacientė perkelta į Klaipėdos universitetinę ligoninę.

Klaipėdos universitetinės ligoninės intensyviosios terapijos skyriuje pacientės bendroji būklė buvo sunki. Detalus būklės aprašymas: sąmoninga, skundėsi bendru silpnumu, pilvo skausmu, spontaninis alsavimas pakankamas, kvėpavimo dažnis – 30 kartų per min., SpO_2 90%, plaučiuose alsavimas abipus vezikulinis, dešinėje kiek silpnesnis, kraujospūdis 141/80 mmHg, širdies susitraukimų dažnis 120 k./min., EKG – sinusinė tachikardija, pilvas minkštas, jautrus čiuopiant visame plote, ypač po dešiniu šonkaulių lanku, per šlapimo pūslės kateterį skyrėsi skaidrus šlapimas, meninginiai simptomai neigiami. Konsultuota specialistų, jų įvertinimai: neurochirurgo ir chirurgo - patologijos nenustatyta; ausų, nosies ir gerklės ligų gydytojo - folikulinė angina; endokrinologo - pacientė maždaug 2 metus gydoma dėl II^o difuzinės strumos, sukėlusios tireotoksikozę, nuolat vartoja 15 mg tiamazolo paros dozę (po 5 mg 3 kartus per parą); hematologo - galima ūminė leukemija arba agranulocitozė. Atlikti tyrimai ir išvados: nugaros smegenų skysčio tyrimas - patologijos nenustatyta; kaulų čiulpų punkcija

1 lentelė. Kaulų čiulpų citomorfologinis tyrimas

| Ląstelių pavadinimas | Rekomenduojamos normos ribos | Tyrimo rezultatas, % |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Limfocitai ir limfocitinės ląstelės | 4,3-13,7 | 44,2 |
| Limfoblastai | 0,1-0,2 | 0 |
| Nediferencijuoti blastai | 0,1-1,1 | 2,8 |
| Mieloblastai | 0,2-1,7 | 0 |
| Neutrofiliniai promielocitai | 0-1,0 | 7,8 |
| Neutrofiliniai mielocitai | 7,0-12,2 | 3,4 |
| Neutrofiliniai metamielocitai | 8,0-15,0 | 0,2 |
| Neutrofilai lazdeliniai | 12,8-23,7 | 0,2 |
| Neutrofilai segmentuoti | 13,1-24,5 | 0 |
| Eozinofilai (visų generacijų) | 0,5-5,8 | 0 |
| Bazofilai (visų generacijų) | 0-1,0 | 0 |
| Monocitai | 0,7-3,1 | 1,4 |
| Plazminės ląstelės | 0,1-1,8 | 6,0 |
| Retikulinės ir stromos ląstelės | 0,2-3,5 | 1,0 |
| Eritroidinės ląstelės: | | |
| eritroblastai | 0,1-1,0 | 1,4 |
| pronormoblastai | 0,1-3,5 | 0,6 |
| bazofiliniai normoblastai | 1,0-4,0 | 5,0 |
| polichromatofiliniai normoblastai | 8,9-16,9 | 19,8 |
| oksifiliniai normoblastai | 2,8-5,6 | 5,0 |
| Megakarioblastai ir megakariocitai | 0,3-2,0 | 0,8 |
| Mitozės | 0-0,4 | Pavieniuose preparatuose |
| Makrofagai | 0,2-1,6 | 0,4 |
| Osteoblastai | 0-1,6 | 0 |
| Mastocitai | 0-0,5 | 0 |
| Megaloblastai | | 0 |
| Leukopoezės ir eritropoezės santykis | 2,1-4,5 | 2,0 |

2 lentelė. Kraujo tyrimų rodmenys gydymo Klaipėdos universitetinėje lignoninėje metu

| | 1 diena | 2 diena | 2 diena | 3 diena | 4 diena | 5 diena | 6 diena | 7 diena | 8 diena |
|----------------------------|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| WBC (x10 ⁹ /l) | 0,29 | 0,36 | 1,05 | 0,86 | 1,29 | 2,43 | 3,67 | 6,76 | 6,01 |
| -NEUT | | 0,00 (0%) | 0,01 (0,9%) | 0,01 (1,2%) | 0,08 (6,2%) | 0,45 (18,5%) | 1,47 (40,1%) | 4,07 (60,3%) | 3,36 (55,9%) |
| -LYMPH | | 0,27 (75,0%) | 0,92 (87,6%) | 0,7 (81,4%) | 0,71 (55,0%) | 1,09 (44,9%) | 1,15 (31,3%) | 1,44 (21,3%) | 1,89 (31,4%) |
| -MONO | | 0,09 (25,0%) | 0,11 (10,5%) | 0,15 (17,4%) | 0,49 (38,0%) | 0,88 (36,2%) | 1,03 (28,1%) | 1,22 (18,0%) | 0,75 (12,5%) |
| RBC (x10 ¹² /l) | 3,62 | 4,32 | 4,35 | 4,64 | 5,62 | 4,42 | 4,5 | 4,68 | 4,98 |
| HGB (g/l) | 80 | 105 | 105 | 111 | 135 | 107 | 106 | 115 | 120 |
| HCT (%) | 24,9 | 31,5 | 31,2 | 33 | 39,7 | 31,9 | 32,6 | 33,7 | 36,9 |
| PLT (x10 ⁹ /l) | 155 | 154 | 195 | 184 | 174 | 135 | 145 | 141 | 170 |
| CRB (g/l) | 196,15 | 137,35 | 117,06 | 140,56 | 249,32 | 207,42 | | 116,56 | 6,72 |

(atlikta antrą gydymo Klaipėdos universitetinėje lignoninėje dieną) - duomenų už leukemiją nepakanka, segmentuotų neutrofilų tepinėliuose nėra, lazdelinių neutrofilų santykinis skaičius yra 0,2%, promielocitų – 7,8% (1 lentelė). Laboratorinių kraujo tyrimų rezultatų dinamika pateikta 2 lentelėje. Inkstų funkcijos ir kraujo krešėjimo tyrimų duomenys pateikti 3 lentelėje.

Pacientei buvo diagnozuota agranulocitozė (medikamentinės kilmės), febrilinė neutropenija, sisteminio uždegiminio atsako sindromas (SUAS) su daugybinu organų nepakankamumu (abipusės pneumonijos ir abipusio eksudacinio pleurito sukeltas kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos nepakankamumas, kraujo krešėjimo sistemos nepakankamumas), ūminis streptokokinis tonzilitas, II° difuzinė struma, recidyvuojanti tireotoksikozė.

Intensyviosios terapijos skyriuje skirtas gydymas plataus poveikio spektro antibiotikais (karbapenemu, vankomicinu, metronidazolu), infuzoterapija, eritrocitų masės,

3 lentelė. Inkstų funkcijos ir kraujo krešėjimo tyrimų rodmenys gydymo Klaipėdos universitetinėje lignoninėje metu

| | 1 diena | 2 diena | 4 diena | 5 diena | 7 diena |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Kreatininas (μmol/) | | 51,8 | | 44 | |
| Šlapalas (mol/l) | 13,2 | 13,7 | 3,7 | 2,6 | |
| SPA (%) | 44 | 42 | | 36 | 40 |
| INR | 1,51 | 1,55 | | 1,71 | 1,59 |
| APTT (sek.) | 39,7 | 34,0 | | 32,5 | 29,9 |
| Fibrinogenas (g/l) | 2,99 | 6,43 | | 4,41 | |

4 lentelė. Vaistų sukeltos agranulocitozės diagnozavimo kriterijai

| Apibrėžimas | Kriterijai |
|---|--|
| Neutrofilų kiekis 0,5×10 ⁹ /l ± karščiavimas ir (arba) bet koks infekcijos požymis | ▪ Agranulocitozės pasireiškimas gydymo laikotarpiu ar per 7 dienas nuo vaisto pavartojimo ir visiškai pasveikimas (neutrofilų kiekis kraujyje daugiau kaip 1,5×10 ⁹ /l) praėjus 1 mėnesiui po vaisto vartojimo nutraukimo |
| | ▪ Agranulocitozės pasikartojimas po to paties vaisto pavartojimo |
| | ▪ Nebuvimas buvusios įgimtos ar imuninės neutropenijos, kraujo ligos, neseniai persirgusios infekcinės ligos, neseniai taikyto gydymo chemoterapiniais preparatais |

šviežios šaldytos plazmos ir albumino tirpalo transfuzijos, simptominis gydymas (antipiretikai, analgetikai, kt.). Patvirtinus agranulocitozė nuo antros gydymo Klaipėdos universitetinėje lignoninėje dienos skirtas filgrastimas 30000000 TV kartą per parą 5 dienas.

Gydymo eigoje pacientės būklė gerėjo. Išnyko sisteminio uždegiminio atsako klinika, pilvo skausmas, normalizavosi kūno temperatūra, regresavo tonzilito klinika, išnyko infiltracija plaučiuose. Neutrofilų kiekis kraujyje didėjo: nuo 0 prieš gydymą filgrastimu iki 4,07×10⁹ po gydymo filgrastimu (2 lentelė). Ligonė aštuntą gydymo Klaipėdos universitetinėje lignoninėje dieną perkelta į vidaus ligų diagnostikos skyrių ir dar po septynių dienų išrašyta į namus.

DISKUSIJA

Agranulocitozė yra reta, bet grėsminga nepageidaujama vaistų reakcija, kurią būtina nedelsiant atpažinti ir pradėti tinkamai gydyti. Idiopatinės vaistų sukeltos agranulocitozės diagnozavimo kriterijai pateikiami 4 lentelėje [6]. Turimi duomenys rodo, kad idiosinkrazinę vaistų sukeltą agranulocitozė sukelia imuniniai-alerginiai ir toksiniai mechanizmai, tačiau patogenezė nėra dar iki galo išsiaiškinta [6]. Dažniausiai minėtas poveikis pasireiškia po ilgalaikės ekspozicijos [6]. Toks poveikis dažniau pasireiškia vyresniems žmonėms [7], tačiau tai gali būti susiję su didesniu vyresnių žmonių vartojamu vaistų kiekiu. Agranulocitozė

gali sukelti labai daug vaistų, tačiau dažniausiai ji stebima vartojant vaistus nuo skyd liaukės sutrikimų, tiklopidiną, klozapiną, sulfasalaziną, kotrimaksazolą ir dipironą [8]. Kliniškai vaistų sukelta agranulocitozė pasireiškia karščiavimu, septicemija ir sepsiniu šoku, gerklės skausmu ir ūminiu tonzilitu bei odos infekcija [9]. Kaulų čiulpuose paprastai bendras ląstelių kiekis yra normalus ar šiek tiek sumažėjęs, o mieloidinių prekursorių labai mažai arba nėra visai [10]. Kartais nėra jokių subrendusių mieloidinių ląstelių, o kartais randama nesubrendusių mielocitų (pastaruoju atveju agranulocitozė regresuoja greitai, t. y. per 2-7 dienas) [10]. Mirštamumas nuo šios patologijos Europoje yra 5% [8]. Gydant vaistų sukeltą agranulocitozė, nutraukiamas preparato, kuris galėjo sukelti šią patologiją, vartojimas, skiriama granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus bei antibiotikų [10]. Jei reakcijos į gydymą granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriu nebūna, palankų poveikį gali sukelti imuninę sistemą slopinantys preparatai (gliukokortikoidai, ciklosporinas) [11].

Mūsų aprašytu atveju vaistų sukelta agranulocitozė buvo diagnozuota remiantis klinikiniais požymiais (karščiavimas, tonzilitas, sisteminio uždegiminio atsako sindromas), laboratoriniais tyrimais (agranulocitozė periferiniame kraujyje, neutrofilų nebuvimas kaulų čiulpų punktate, taip paneigiant antrinės sepsio sukeltos agranulocitozės diagnozę), teigiama reakcija į sutrikimą sukelti galėjusio vaisto vartojimo nutraukimą ir teigiama reakcija į filgrastimą. Kaulų čiulpuose buvo daug promielocitų (7,8%), tai atitinka stebėtą greitą neutrofilų kiekio atsistatymą. Labiausiai tikėtinas agranulocitozė šiai pacientei sukėlęs vaistinis preparatas yra tiamazolas, pacientės vartotas apie 2 metus. Vaistai nuo skyd liaukės sutrikimų yra vieni dažniausiai agranulocitozė sukeliančių preparatų (dažnis yra maždaug 3 atvejai 10000 tokių vaistų vartojusių žmonių) [12]. Jei vartojama didelė vaistų nuo skyd liaukės sutrikimų dozė, agranulocitozė paprastai pasireiškia po kelių mėnesių, tačiau vartojant mažesnes dozes tokia nepageidaujama reakcija gali pasireikšti ir po kelerių metų (mūsų aprašomu atveju maždaug 2 metus vartota 15 mg tiamazolo paros dozė) [13]. Lietuvoje registruotų tiamazolo preparatų charakteristikų santraukoje nurodoma, kad agranulocitozė yra nedažnas šio vaisto šalutinis poveikis (atsiranda nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$ vartojusių pacientų) [14]. Vis dėlto negalima atmesti, kad agranulocitozė galėjo sukelti ir kiti pacientės vartoti vaistiniai preparatai, pvz., paracetamolis [6].

IŠVADOS

Vaistų sukelta agranulocitozė yra reta, tačiau sunki ir pavojų gyvybei kelti galinti patologija. Pasireiškus agranulocitozei, būtina nepamiršti, kad ją galėjo sukelti vaistai, ir

esant reikalui, atlikti kaulų čiulpų punkcijos tyrimą diagnozei patvirtinti. Laiku nustatę diagnozę, nutraukus agranulocitozė sukelti galėjusio vaisto vartojimą ir paskyrus tinkamą gydymą, įskaitant granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus vartojimą, ligonis gali visiškai pasveikti.

Literatūra

- Andrès E, Kurtz JE, Maloisel F. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985–2000) and review of the literature. *Clin Lab Haematol* 2002;24:99–106.
- Salama A, Schütz B, Kiefel V, Breithaupt H, Mueller-Eckhardt C. Immune-mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites: mode of sensitization and heterogeneity of antibodies. *Br J Haematol* 1989;72:127–132.
- Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl.* 1996;60:23–30.
- Heimpel H. When should the clinician suspect a drug-induced blood dyscrasia, and how should he proceed? *Eur J. Haematol Suppl.* 1996;60:11–15.
- Garbe E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. Expert opinion on drug safety 2007; 6(3):323–35.
- Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Current Opinion in Hematology* 2008;15:15–21.
- Theophile H, Begaud B, Martin K, et al. Incidence of agranulocytosis in Southwest France. *Eur J Epidemiol* 2004;19:563–565.
- Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: A systematic review of case reports. *Ann Intern Med* 2007;146:657–665.
- Andre's E, Maloisel F, Kurtz JE, et al. Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2002;13:324–328.
- Andre's E, Zimmer J, Affenberger S, et al. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: update of an old disorder. *Eur J Intern Med* 2006;17:529–535.
- Jin JG, Gao XY, Zhang WL. Treatment of methimazole-induced agranulocytosis with low-dose prednisone and ciclosporin following failed treatment with colony-stimulating factors. *Clinical Endocrinol (Oxf)* 2010;73(3):422–4.
- International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study. Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of antithyroid drugs. *BMJ* 1988;297:262–5.
- Mutharasan P, Oatis W, Kwaan H, Molitch M. Delayed Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis. *Endocrine Practice* 2012;31:1–11.
- Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos registras. Metizol preparato charakteristikų santrauka, patvirtinta 2011-07-28.

DRUG INDUCED AGRANULOCYTOSIS: A CASE REPORT

Tomas Janušonis, Armantas Gintautas, Ričardas Slavinskas, Audrius Sveikata

Summary

Key words: agranulocytosis, tiamazol, adverse drug reaction
 Agranulocytosis may cause life-threatening infection and death, therefore prompt diagnosis and appropriate treatment are crucial. We report the case of severe agranulocytosis which occurred in 20 years woman who used tiamazol. The clinical manifestation of agranulocytosis was febrile neutropenia and systemic inflammatory reaction syndrome with multiple organs dysfunction. Following the appropriate treatment, including administration of filgrastim, and withdraw of the suspected medicinal product, agranulocytosis disappeared and the patient was discharged from the hospital.

Correspondence to: tjmail@inbox.lt

Gauta 2012-06-18