



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



RUBRICA DISCIPLINEI MEDICINA DE FAMILIE UMF "Iuliu Hațieganu" CLUJ-NAPOCA ȘI A ASOCIAȚIEI MEDICILOR DE FAMILIE CLUJ

PRACTICA MEDICALĂ

Cazuistică

Agranulocitoza cu determinare medicamentoasă: prezentare de caz

Asist. univ. dr. Bianca Olivia Cojan Mînzat^{1,2,3}, Dr. Mihai Columban^{1,2,3}, Asist. univ. dr. Sorina Rodica Pop^{1,2,3}, Șef de lucr. univ. dr. Codruța Mărginean^{1,4}, Șef de lucr. univ. dr. Sorina Livia Pop^{1,4}, Șef de lucr. univ. dr. Radu Revnic^{1,2,3}, Dr. Ioana Trifescu^{1,2,3}, Conf. univ. dr. Aida Puia^{1,2,3}

¹Universitatea de Medicina și Farmacie Cluj-Napoca, România, ²Cabinet Medical Medicină de Familie, Cluj-Napoca România, ³Medicină de familie, ⁴Medicină internă

Primit: 10.11.2023 • Acceptat pentru publicare: 30.11.2023

Rezumat

Agranulocitoza reprezintă un eveniment advers sever cunoscut în literatură ca fiind asociat cu agenții antitiroidieni și necesită diagnostic precoce și tratament rapid instituit. Deși dezvoltarea agranulocitozei are de obicei o relație cu doza administrată, uneori chiar o doză mică de agent antitiroidian poate declanșa această afecțiune. De obicei, agranulocitoza apare în primele 3 luni de la începerea tratamentului, dar există și situații în care pacienții dezvoltă această afecțiune după un tratament pe termen lung. Întreruperea și apoi reluarea aceleiași terapii cu medicamente antitiroidiene pot, de asemenea, să constituie un factor de risc pentru agranulocitoză, așa cum s-a întâmplat în acest caz. Tratamentul implică întreruperea medicamentului, administrarea de antibiotice cu spectru larg în cazul suspiciunii de infecție și terapie cu factor stimulant al coloniilor de granulocite (G-CSF). Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 51 de ani, care se prezintă la medic, acuzând febră, disfație și dispnee, simptome debutate cu o zi anterior prezentării. Din antecedentele personale patologice amintim faptul că aceasta suferea de boala Graves, diagnosticată în urmă cu 13 ani, sub tratament cu tiamazol 10-20 mg/zi și administrare frecventă de metamizol 500mg pentru dureri dentare. Corelând simptomatologia clinică și analizele de laborator care au decelat leucopenie cu neutropenie și hiperfuncția tiroidiană, s-a ridicat suspiciunea de agranulocitoză apărută în contextul terapiei cu medicamente antitiroidiene și uzul frecvent de metamizol. Date anamnestice ulterioare, au relevat faptul că pacienta a întrerupt medicația antitiroidiană, reluând-o recent înainte de prezentarea la medic, fapt ce a dus la confirmarea diagnosticului de agranulocitoză post-medimentoasă. După ajustarea dozelor tratamentului cu tiamazol și inițierea tratamentului cu factor G-CSF și Ceftriaxonă 2g/zi (pentru febra neutropenică), starea generală a pacientei s-a ameliorat, cu normalizarea consecutivă a numărului de leucocite, cu monitorizarea atentă, fără repetarea agranulocitozei.

Cuvinte cheie: *agranulocitoză, reacții adverse, complianța la tratament*

MEDICAL PRACTICE

Case presentation

Drug-induced agranulocytosis: case presentation

Abstract

Agranulocytosis is associated with an adverse event related to antithyroid agents and requires prompt diagnosis and treatment. Although the development of agranulocytosis is usually related to the administered dose, sometimes even a low dose of antithyroid agent can trigger this condition. Agranulocytosis usually occurs within the first 3 months after starting treatment, but also patients may develop this condition after long-term treatment. Interruption and then resumption of the same antithyroid therapy may also be a risk factor for agranulocytosis, as occurred in this case. Treatment involves discontinuation of the drug, administration of broad-spectrum antibiotics if infection is suspected, and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) therapy. Symptoms, i.e. fever, dysphagia, and dyspnea, started a day before presenting to the doctor. From personal pathological antecedents we recall that she suffered from Graves' disease, diagnosed 13 years ago, under treatment with thiamazole 10-20 mg/day and frequent use of metamizole 500 mg for toothache. By correlating the clinical symptomatology and laboratory tests that revealed leukopenia with neutropenia and thyroid hyperfunction, the suspicion of agranulocytosis, arising in the context of antithyroid drug therapy and also due to the use of metamizole, was raised. Subsequent anamnestic data revealed the fact, that the patient stopped the antithyroidian medication, resuming it recently before the onset of symptoms, which led to the confirmation of the diagnosis of post-drug agranulocytosis. After adjusting the doses of thiamazole, initiating of G-CSF therapy and Ceftriaxone 2g/day (for neutropenic fever), the patient's general condition improved, with the subsequent normalization of the leukocyte count, with careful monitoring, without recurrence of agranulocytosis.

Keywords: *agranulocytosis, side effects, treatment compliance*

Introducere

Agranulocitoza reprezintă o condiție medicală care se caracterizează prin numărul scăzut de neutrofile sub 100 per microlitru în sânge, și poate fi clasificată în congenitală (primară) și secundară (dobândită). Este asociată cu risc vital dacă terapia medicamentoasă este temporizată. Un diagnostic cât mai prompt și un tratament ținută sunt imperios necesare pentru a evita o posibilă septicemie sau chiar decesul. Agranulocitoza se poate manifesta clinic prin febră, frisoane, faringe uscat, și alte simptome nespecifice ce apar de exemplu în diferite infecții.

Etiologia congenitală este dată de codarea aberantă a genei responsabile pentru neutrofil-elastaza, sau ELA2. Etiologia dobândită poate fi cauzată de o anumită medicație, substanțe chimice, boli autoimune sau infecții.

O parte din terapiile medicamentoase care produc agranulocitoză se numără terapia antitirodiană (carbimazole, propylthiouracil) (1) alături de chimioterapie, terapie antireumatică, antidepresivă, anticonvulsivantă, antibioterapie, antihipertensivă, analgezică, antiinflamatorie.

Agranulocitoza este o condiție patologică rară, astfel că prevalența este foarte mică, dar poate să apară la orice vârstă, astfel încât numărul de cazuri de agranulocitoză la un milion de oameni este de 6-8 cazuri pe an (2). Din acestea 70% dintre cazuri sunt dobândite prin terapie

medicamentoasă, cu o predispoziție mai mare la sexul feminin.

Pacientul cu agranulocitoză, în mod normal prezintă în istoric o schimbare a planului de tratament farmacologic, sau de o inițiere a unui nou medicament în cadrul planului terapeutic. În acest sens, o anamneză riguroasă poate să ridice o suspiciune atunci când se impune. Simptomele inițiale cuprind stare generală alterată, febră, frisoane uneori infecții prezente sub formă de ulcerații sau țesut necrozant în zona mucoasei gingivale, sublinguale, bucale, și/sau alte zone ale cavității bucale (3). Faringita este prezentă în unele cazuri și face ca ingestia să fie dificilă și dureroasă, și de-asemenea prezența unor abcese pe tegument poate fi o manifestare a agranulocitozei. Când agranulocitoza este în curs de agravare, sepsisul poate prelua noua formă a bolii. În cursul examinării se pot evidenția febră, care în mod normal este mai mare sau egală cu 40 grade Celsius, tahicardie, tahipnee și hipotensiune.

Agranulocitoza este o condiție patologică serioasă în care tratamentul trebuie inițiat cât mai precoce. Odată ce diagnosticul este documentat și se descoperă factorul declanșator/cauzator, acesta va fi înlăturat indiferent dacă pacientul prezintă simptome sau nu. Dacă factorul cauzator este reprezentat de un medicament sau de un agent chimic, după înlăturarea acestuia agranulocitoza se vindecă în 2-3 săptămâni, timp în care manifestările generale trebuie tratate simptomatic.

Studiu de caz

Vă prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 51 de ani care se prezintă la cabinetul medicului de familie prezentând febră, disfație, odinofagie, dificultăți în respirație, simptomatologie debutată cu o zi anterior prezentării. Pacienta menționează că deși experimentase o stare de agitație, palpitații, tremor ale extremităților și tulburări de somn cu două luni anterior prezentării, nu solicitase asistență medicală.

În ceea ce privește condițiile de viață și de muncă, reținem că pacienta era casnică, nu a avut un loc de muncă niciodată, trăia singură, într-un mediu precar, într-o locuință insalubră, aproximativ la limita subzistenței, în condiții socio-economice foarte modeste, câștigându-și greu existența fiind "lucrător cu ziua". Din istoricul medical al pacientei reținem diagnosticul de boală Graves, stabilit cu 13 ani în urmă, pentru care urma un tratament cu Tiamazol 10 mg/zi. Nu avea alte antecedente personale patologice sau heredocolaterale semnificative, dar era cunoscută cu o complianță mai scăzută la tratament și pacienta recunoaște că și-a întrerupt tratamentul patologiei tiroidiene în urmă cu o lună.

Examinarea fizică în cabinetul medicului de familie a decelat o temperatură corporală periferică de 36.7°C; puls 130 bătăi/minut; tensiune arterială de 182/96 mm Hg; frecvență respiratorie de 26 respirații/minut și o saturație a oxigenului de 98% în aerul atmosferic.

La examenul obiectiv al cavității orale, se observă carii dentare, edentație parțială, eritem faringian accentuat, cu amigdale hiperemice, fără depozite pultacee. Examenul aparatului respirator relevă MV fiziologic, cu sonoritate pulmonară normală, fără raluri supraadăugate, fără modificări patologice, iar din punct de vedere cardiac, zgomote cardiace echidistante, echipotente, fără sufluri cardiace supraadăugate. Pacienta mai prezenta tremor la nivelul mâinilor, sensibilitate ușoară la palparea glandei tiroide și de-aseamenea, exoftalmie ușoară. Nu s-au observat alte elemente patologice în examenul obiectiv.

Pe baza anamnezei și a examenului obiectiv, s-a stabilit diagnosticul clinic de faringită acută cel mai probabil virală, hipertiroidie (posibil mixtă, boala Graves+context infecțios), tulburări de somn, HTA în puseu, tahicardie sinusală. Se inițiază tratament antihipertensiv cu o combinație de perindopril/indapamidă 5/1.25 mg, bisoprolol 5mg, tratament simptomatic al faringitei acute cu un spray cu efect analgezic, anestezic, antiinflamator și antiseptic local. Se fac recomandările privind tratamentul non-farmacologic, respectiv regimul alimentar, optimizarea stilului de viață și încercarea creșterii complianței pacientei, și ulterior este direcționată către medicul specialist endocrinolog în vederea reevaluării clinico-biologice dpdv endocrinologic.

Testele de laborator din clinică indicau hiperfuncția glandei tiroide, cu un nivel de hormon tiroidian stimulator (TSH) < 0,01 μ IU/mL (interval normal, 0,5-5 μ IU/mL); nivel de T3 liber, 4,87 pg/mL (interval normal, 2,3-4,3 pg/mL); și nivel de T4 liber, 2,97 ng/dL (interval normal, 0,9-1,7 ng/dL).

Pacienta avea, de asemenea leucopenie cu un număr de leucocite de 1020 celule/ μ L (interval normal, 3500-9000 celule/ μ L) și neutropenie severă cu un număr de neutrofile de 95 celule/ μ L (interval normal, 1500-6500 celule/ μ L). Ceilalți indici sanguini erau în limite normale, exudat faringian negativ, hemoculturi negative, urocultură negativă, iar radiografia toracică a fost fără modificări. De asemenea, nu existau dovezi care să indice malignitate la nivel hematologic sau neutropenie congenitală (pacienta neavând în istoric menționat).

Diagnosticul bazat pe numărul redus de leucocite și neutrofile ale pacientului, respectiv agranulocitoză, a ridicat suspiciunea cauzatoare drept rezultatul terapiei cu molecula antitiroidiană, mai ales datorită faptului că ani de zile pacienta nu s-a prezentat la controalele medicale, putându-și autoadministra doze inadecvate. Totuși, având în vedere istoricul de 13 ani de terapie, la reluarea anamnezei, pacienta recunoaște că și-a întrerupt tratamentul de foarte multe ori, iar când redevenea simptomatică, relua terapia câteodată și în doze mai mari, chiar doză dublă (20mg/zi) și recunoaște un alt aspect deosebit de important, și anume, că pentru durerea dentară pe care o experimenta foarte des, își autoadministra metamizol 500mg.

Având în vedere toate aceste aspecte, s-a susținut ipoteza că în acest caz, agranulocitoza s-a datorat terapiei incorecte cu tiamazol, folosirea abuzivă de metamizol și s-a formulat diagnosticul de hipertiroidism agravat de succesiuni multiple de renunțare la tratament, urmate de autoadministrare de doze mari, respectiv agranulocitoză secundară (datorată reluării tiamazolului în doze inadecvate, folosirea metamizolului și, desigur suprapunerea infecției respiratorii de căi aeriene superioare).

Pacienta a fost internată, iar administrarea de tiamazol a fost modificată imediat cu scăderea dozei la 5mg/zi. Administrarea tratamentului cu G-CSF a fost inițiată. De asemenea, a fost administrat tratament antibiotic profilactic cu ceftriaxonă 2g/zi pentru febra neutropenică și s-a continuat tratamentul inițiat de către medicul de familie, inclusiv cel antihipertensiv. Starea pacientei s-a ameliorat, iar numărul de leucocite a crescut la 1640 celule/ μ L în ziua 4 și 10,890 celule/ μ L în ziua 9. Administrarea G-CSF a fost întreruptă în ziua 12, iar cea de ceftriaxonă în ziua 10. Nu s-a efectuat aspirație de măduvă osoasă datorită îmbunătățirii valorilor de laborator și a stării generale a pacientei.

Pacientei i-au fost aduse la cunoștință importanța complianței la tratament, prezentarea periodică la medicul de familie și medicul endocrinolog, renunțarea la obiceiul de a-și autoadministra vreo medicație, i s-au explicat implicațiile și complicațiile patologiei sale, inclusiv noul diagnostic de hipertensiune, și faptul că poate beneficia de tratament stomatologic gratuit în unele unități sanitare. S-a decis să se monitorizeze în mod regulat această pacientă din cauza posibilității de reacție adversă a terapiei, dar și a complianței îndoielnice.

Inițial s-a efectuat hemoleucogramă lunar, ulterior se reface la 3 luni, și apoi la 6 luni, iar agranulocitoza nu s-a repetat în cazul pacientei.

Pe parcursul internării evoluția pacientei a fost favorabilă, cu reducerea până la remiterea simptomatologiei, cu normalizarea valorilor tensionale.

Discuții

Agranulocitoza reprezintă un eveniment advers sever asociat cu agenții antitiroidieni într-un procent mai scăzut ca număr de cazuri, și de-asemenea cu administrarea în doze mai mari și pe timp mai îndelungat a metamilazolului, motiv pentru care necesită o diagnosticare precoce și tratament rapid instituit. Într-un studiu desfășurat pe o perioadă de 26 de ani într-o clinică, s-a observat că aceasta a apărut în aproximativ 0,4% din cazurile pacienților care utilizau agenți antitiroidieni (4).

Mecanismele posibile ale agranulocitozei includ toxicitatea directă a medicamentelor (inclusiv în cazul metamilazolului) și răspunsul imun mediat (1). Se raportează că vârsta înaintată, sexul feminin și anumite genotipuri HLA sunt asociate cu o susceptibilitate crescută la agranulocitoză. Deși dezvoltarea agranulocitozei are de obicei o relație cu doza administrată, uneori o doză mică de agent antitiroidian poate declanșa această afecțiune. De obicei, agranulocitoza apare în primele 3 luni de la începerea tratamentului, dar există și situații în care pacienții dezvoltă această afecțiune după un tratament pe termen lung. Întreruperea și apoi reluarea aceleiași terapii cu medicamente antitiroidiene în doze inadecvate pot, de asemenea, să constituie un factor de risc pentru agranulocitoză, și mai ales asocierea a două sau mai multe molecule cu potențial efect agranulocitic crește semnificativ acest risc, așa cum s-a întâmplat în acest caz (5).

Tratamentul implică întreruperea medicamentului, administrarea de antibiotice cu spectru larg în cazul suspiciunii și dovedirii infecției bacteriene și instituirea terapiei cu factor stimulant al coloniilor de granulocite (G-CSF).

Prognostic

Factorii asociați cu un prognostic mai rezervat la pacienții cu agranulocitoză sunt vârsta peste 65 de ani, numărul absolut de neutrofile în momentul diagnosticului să fie sub 100/microlitru, apariția unei septicemii mai ales cu bacterii multirezistente, infecții nosocomiale și preexistentă unor comorbidități.

Într-un sondaj, aproximativ 60% dintre pacienții care iau medicamente antitiroidiene nu erau familiarizați cu simptomele agranulocitozei (6). Pentru a furniza un tratament sigur și eficient și pentru a detecta condiții precum agranulocitoza într-un stadiu incipient, medicul trebuie să comunice eficient și clar cu pacienții care suferă de hipertiroidism, la un nivel la care pacienții pot înțelege, în funcție de nivelul fiecăruia de instruire, oferind explicații suficiente și asigurându-se că pacientul își însușește

noțiunile respective. Acestea sunt elemente care duc la creșterea complianței și îmbunătățirea prognosticului.

Particularitatea cazului

Problema care se pune este cu privire la evoluția pacientei în viitor, mai ales pe termen lung. Pe durata șederii sale în spital, echipa medicală a interacționat frecvent cu pacienta, a beneficiat inclusiv de consiliere psihologică, timp în care aceasta și-a exprimat îngrijorarea cu privire la starea sa de sănătate și dificultățile pe care le-a întâmpinat în viața sa, și mai ales cele care vor veni în anii următori.

De asemenea, pacienta a primit sfaturi privind necesitatea administrării medicamentelor conform prescripției, iar în caz de febră, sau orice alt semn de infecție, i s-a recomandat să se prezinte la medicul de familie cât mai curând posibil. Aceasta a acceptat sfaturile echipei medicale și și-a exprimat cu modestie speranța pentru viitor.

Un alt aspect important a fost necesitatea implicării autorităților competente, respectiv Serviciul de Asistență Socială care să ajute pacienta, inclusiv cu posibilitatea integrării sociale, oferirea unui loc de muncă ținând cont de toleranța sa și supravegherea pentru buna desfășurare a tuturor aspectelor.

Concluzii

Deși este obișnuit ca pacienții să aibă nevoie de servicii pentru probleme socioeconomice, profesioniștii din domeniul sănătății uneori nu abordează suficient aceste aspecte cu pacienții, mai ales dacă aceștia sunt marginalizați și/sau au un statut economic mai scăzut sau poate că uneori pacienții nu divulgă în mod intenționat aceste aspecte.

Cazurile asemănătoare celui prezentat mai sus subliniază importanța de a îmbunătăți procesul de conștientizare și sensibilizare a corpului medical în ceea ce privește provocările socioeconomice și financiare ale pacienților.

Pacienții pot uneori ezita să ofere detalii despre respectarea tratamentului din foarte multe motive. Pacienții care suferă de afecțiuni cronice pot să întrerupă uneori tratamentul și să nu discute despre asta cu echipa lor medicală, mai ales dacă se confruntă cu dificultăți socioeconomice sau alte probleme în viața lor.

Medicul trebuie să ia în considerare nerespectarea tratamentului și factorii de risc asociați atunci când pacienții cu afecțiuni cronice se confruntă cu evenimente adverse neașteptate, inclusiv posibile erori datorate polipragmaziei sau unei scheme terapeutice mai complexe.

În ceea ce privește agranulocitoza, fie că este sau nu identificată rapid cauza, diagnosticarea precoce și tratamentul prompt scad rata de mortalitate și morbiditate aferente acestei patologii.

Conflict de interese: nu există

Acknowledgments: Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol

Bibliografie

1. Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs R D*. 2017;17(1):91-96. doi: 10.1007/s40268-017-0172-1. PMID: 28105610; PMCID: PMC5318340.
2. Andrès E, Federici L, Weitten T, Vogel T, Alt M. Recognition and management of drug-induced blood cytopenias: the example of drug-induced acute neutropenia and agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(4):481-9. Available from: doi: 10.1517/14740338.7.4.481. PMID: 18613811.
3. Andrès E, Zimmer J, Mecili M, Weitten T, Alt M, Maloisel F. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(2):143-51. Available from: doi: 10.1586/ehm.11.12. PMID: 21495924.
4. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid*. 2004;14(6):459-62. Available from: doi: 10.1089/105072504323150787. PMID: 15242574.
5. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review. *JAMA*. 2015;314(23):2544-54. Available from: doi: 10.1001/jama.2015.16535. Erratum in: *JAMA*. 2016 Feb 9;315(6):614. PMID: 26670972.
6. Robinson J, Richardson M, Hickey J, James A, Pearce SH, Ball SG et al. Patient knowledge of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *Eur Thyroid J*. 2014;3(4):245-51. Available from: doi: 10.1159/000367990. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25759801; PMCID: PMC4311297.