

АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА УЗРОКОВАНА ТИАМАЗОЛОМ (FAVISTAN®)

Рајко МИЛОШЕВИЋ¹, Марина БОГУНОВИЋ¹, Небојша АНТОНИЈЕВИЋ²

1. Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Антитиреоидни лекови су познати узрочници агранулоцитозе, а у ретким случајевима и апластичне анемије. Приказујемо болесницу са секундарним обликом апластичне анемије која је настала две године од почетка употребе лека тиамазола (Favistan®). На пријему је имала панцитопенију са концентрацијом хемоглобина од 75 g/l, бројем леукоцита од $1,0 \times 10^9/l$ и $7 \times 10^9/l$ тромбоцита. Испитивање претходника хематопоезе у *in vitro* условима показало је скоро потпун изостанак раста у оквиру свих крвних лоза. Лечење је започето лековима преднизолом и даназолом. С обзиром на то да није било побољшања здравља болеснице током двадесет једног дана, у терапију је уведен циклоспорин А. Тада наступа постепен опоравак. Два месеца касније отпуштена је са стабилном крвном сликом на амбулантно лечење, уз доживотну забрану употребе тиамазола. Након опоравка од акутне фазе болести поновљена је култура *in vitro* претходника хематопоезе из костне сржи, која је показала да је раст CFU-E при плато стимулацији 1 IU EPO и даље снижен у односу на контролне вредности. После примене тиамазола од 100 μ/l (концентрација од 5 μ/ml , тј. око 500 μg по култури) потпуно је спречен раст CFU-E, уз веома изражене знаке цитотоксичности. Лечење је настављено применом циклоспорина А у дози од 5 mg/kg ТТ дневно. Годину дана касније налази на крвној слици су показивали нормалну концентрацију хемоглобина – 120 g/l, нормалан број леукоцита – $4,3 \times 10^9/l$ и мању тромбоцитопенију – $72 \times 10^9/l$. Испитивањем *in vitro* доказана је цитотоксичност тиамазола, а циклоспорин А се показао као користан лек захваљујући имunosупресивном дејству.

Кључне речи: апластична анемија, тиамазол, лечење, циклоспорин А.

УВОД

Апластична анемија је болест матичне ћелије хематопоезе која се манифестује панцитопенијом у периферној крви и смањењем целуларности у костној сржи. Уз то постоји инфилтрација костне сржи масним ћелијама, а све у одсуству другог хематолошког обољења [1]. Учесталост јављања је мања од три случаја на милион становника годишње, те представља ретко обољење [2]. Антитиреоидни лекови су познати узрочници агранулоцитозе, у ретким случајевима и апластичне анемије, хуморалним, највероватније аутоимуним, механизмом. Приказујемо болесницу са тешким обликом апластичне анемије која је настала после употребе тиамазола.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 67 година, домаћица, разболела се средином октобра 1999. године, са симптомима малаксалости, брзог замарања и обилног крварења из носа. Од 1997. године болује од хипертиреозе и лећи се фавистаном.

Физичким прегледом на пријему утврђени су бледило коже и видљивих слузница, хеморагијски синдром у виду петехија и већих хематома на кожи тела. Фебрилност до 39°C. Периферне лимфне жлезде нису палпабилне. ТА је био 105/70 mmHg. Палпаторно је био лако увећан десни режањ јетре, а величина слезине је била нормална. Аускултаторни налаз на срцу и плућима је био нормалан. Остали физички налази такође нормални.

Лабораторијским испитивањем у периферној крви нађено је: Hb 75 g/l, MCV 87 fl, Ht 0,21, ERC 2,35-

$\times 10^{12}/l$, LKC $1,0 \times 10^9/l$, Ly 91%, Мо 1%, seg 8% (80 seg/ μl), TRC $7 \times 10^9/l$.

Биохемијска анализа крви показала је следеће вредности: SE 100, фибриноген 8,0 gr/l, гликемија 10,8 mmol/l (3,9-6,1 mmol/l), уреа 6,7 mmol/l, креатинин 88 $\mu mol/l$, билирубин \emptyset , AST 13 U/l, ALT 15 U/l, AF 71 U/l, LDH 247 U/l, TP 69 g/l, PTT 37,7 sec, PV 11,8 sec, INR 0,99, T4 120 nmol/l, T3 2,1 nmol/l, TSH 1,0 IU/l.

Електрофореза протеина је показала снижене албумине – 35,5 (54-66)↓, $\alpha 1$ глобулини 1,9 ↓, $\alpha 2$ глобулини 4,5 ↓, β глобулини 10,9 и γ глобулини 47,3 ↑. У урину је нађена хематурија. Хамов тест и хемосидерин у урину били су негативни. Антитела на вирусе хепатитиса В и С била су такође негативна.

Цитолошки налаз аспириата костне сржи у два маха је показивао изразиту хипоцелуларност уз присуство једног мегакариоцита и ретких елемената гранулоцитне лозе; препаратом су доминирали мали лимфоцити (скоро 95% елемената). Еритроцитна лоза је чинила 3% ћелија еритробластног типа.

Хистопатолошким прегледом нађена је изразита хипоцелуларност од 10%. Медуларни простори су били испуњени масним ткивом, а хематопоезски елементи мрљасто заступљени у неколико медуларних простора, паратрабекуларно, без мегакариоцита. Гранулоцитна лоза је била заступљена изузетно оскудном целуларном популацијом, лоцираном паратрабекуларно, очуваног континуитета сазревања, уз нешто више еозинофилних гранулоцита.

Испитивање претходника хематопоезе у култури *in vitro* показало је скоро потпун изостанак раста у оквиру свих крвних лоза.

На радиографским прегледима срца и плућа нису нађене промене.

Ултрасонографским прегледом абдомена нађена је изеохогена структура јетре у целости кранио-каудалног (кк) промера од 165 mm; слезина је била нормалне величине.

У хемокултурама изолован је *Staphylococcus aureus*. Лечење је започето антибиотикима (пиперацлин и гарамицин), даназолом и преднизолом. Болесница је примала интензивну супституциону терапију са концентрованим еритроцитима (укупно 4430 ml), концентрованим тромбоцитима (укупно 99 доза) и пулираним тромбоцитима (укупно 2170 ml).

И поред примењеног лечења јавља се обилно крварење из носа, које је захтевало тампонаду и трансфузије концентрованих еритроцита и тромбоцита. Уочени су мелена и тежак облик херпеса усана и десни. С обзиром на то да није било битног побољшања здравља у току двадесет једног дана, терапији је додат циклоспорин А (*Neoral*[®]) 2×150 mg per os (5 mg/kg ТТ дневно).

Током лечења пронизолом, дановалом и циклоспорином А дошло је до постепеног опоравка следећих параметара у крвној слици: Hb 83 g/l, LK 4,6×10⁹/l, TRC 30,0×10⁹/l. Отпуштена је на амбулантно лечење са препоруком да свакодневно узима циклоспорин А (*Neoral*[®]) 2×150 mg per os, пронизол од 10 mg, уз инсулин ленте 12 јединица ујутру и инутрал 8 јединица s.c. пре ручка. Доживотно јој је забрањена употреба тиамазола (*Favistan*[®]).

Након опоравка болеснице од акутне фазе, поновљено *in vitro* испитивање претходника хематопоезе из костне сржи показало је снижен раст CFU-E при плато стимулацији 1 IU EPO. После додавања тиамазола од 100 ml (концентрација 5 mg/ml, тј. око 500 mg по култури) потпуно је спречен раст CFU-E уз изражене знаке цитотоксичности. У културама није регистрован раст BFU-E, па је због тога било немогуће пратити ефекат тиамазола на раст ових еритроидних претходника.

Годину дана касније болесница је имала нормалну концентрацију хемоглобина – 120 g/l, нормалан број леукоцита – 4,3×10⁹/l, и лакшу тромбоцитопенију – 72×10⁹/l.

ДИСКУСИЈА

У раду је приказана болесница са тешким обликом апластичне анемије, која је настала током употребе лека фавистана. Према критеријумима за поделу апластичне анемије [3, 4], у питању је био врло тежак облик болести.

Секундарна апластична анемија може настати после употребе хемијских средстава, јонизујућег зрачења или неких лекова [5].

Антитиреоидни лекови (натријум перхлорат, пропилиуроацил и тиамазол) јесу средства која ретко изазивају аплазију или хипоплазију костне сржи [3, 6]. У једном од малобројних приказа болесника са секундарним обликом апластичне анемије узроковане метимазолом лечење је успешно спроведено кортикостероидним леком и рекомбинантним, гранулоцитно-макрофагним фактором раста. Аутори тврде да *in vitro* испитивања више указују на хуморални, нај-

вероватније аутоимуни, механизам пре него на токсични ефекат лека на преосетљиве ћелије хематопоезе [7]. Чини се да активирани аутореактивни Т лимфоцити индукују апоптозу хематопоезских матичних ћелија, што узрокује хипоцелуларност у костној сржи [15]. Иако је код наше болеснице тек након два месеца дошло до повлачења клиничких знакова болести и нормализације параметара у крвној слици, *in vitro* раст CFU-E и BFU-E и даље је био снижен у односу на контролне резултате. Претпостављамо да су и даље постојали (хуморални) фактори инхибиције њиховог раста у циркулацији.

Као главни лек користили смо циклоспорин А (*Neoral*[®]). Уведен је после двадесет једног дана релативно неуспешног лечења дановалом и пронизолом. Тек после овога је дошло до стабилног опоравка у крвној слици и побољшања клиничког стања болеснице.

Циклоспорин А је уведен у лечење апластичне анемије у касним осамдесетим годинама прошлог века као алтернативни имуносупресивни лек антилимфоцитном глобулину у случајевима када овај потоњи није имао ефекта [8-10].

Лек се примењује орално у максималној дози од 12 mg/kg ТТ дневно, са поступним смањењем до минималне дозе од 5 mg/kg ТТ. У току примене лека неопходно је одређивати ниво циклоспорина А у крви. У једној студији он се кретао од 200-400 ng/ml одређен методом RIA.

Најозбиљнији нежељени ефекти лека су нефротоксичност и хепатотоксичност. Ова оштећења су минимална чак и код дуже употребе уколико се користи доза од 5 mg/kg дневно. Већина оболелих који одговоре на лечење циклоспорином А имају дуготрајне ремисије, премда се болест може јавити после укидања лека. По поновном увођењу лека успоставља се позитиван, секундарни одговор. Своје дејство циклоспорин А испољава преко блокаде пролиферације Т ћелија и лимфоцитне функције [11]. Лечење овим леком се препоручује када су болесници неподобни за трансплантацију костне сржи, било због старости, било због немогућности да се пронађе подударан далаца сржи [8, 12]. Такође се препоручује код болесника који у првом акту нису позитивно одговорили на лечење антилимфоцитним глобулином. Циклоспорин А омогућава чак и до 50% позитивних одговора у тим случајевима [13].

ЗАКЉУЧАК

И други аутори саветују лечење апластичне анемије протоколима са антилимфоцитним глобулином и циклоспорином А као првом терапијском линијом [13, 16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Young NS, Maciejewski JP. Aplastic anemia. In: Hematology, basic principles and practice, 3rd edition. Ronald Hoffman et al. eds. Churchill Livingstone, New York, 2000; 304-8.
2. International agranulocytosis and aplastic anemia study. Incidence of aplastic anemia: The relevance of diagnostic criteria. Blood 1987; 70(6):1718-21.

3. Gordon-Smith EC. Acquired aplastic anemia. In: Hematology, basic principles and practice, 2nd edition. Ronald Hoffman et al. eds. Churchill Livingstone, New York, 1995; 337-49.
4. Björkholm M. Aplastic anemia: pathogenetic mechanisms and treatment with special reference to immunomodulation. *Journ Intern Med* 1992; 231:575-82.
5. Adamson JW, Alan JE. Hemopoietic stem cell disorders: aplastic anemia. In: Hematology, 4th edition. Williams JW, et al. eds. Graw-Hill, New York, 1990; 158-74.
6. Williams DM. Pancytopenia, aplastic anemia, and pure red cell aplasia. In: Wintrobe's clinical hematology, 9th edition. Lee RG, et al. ed. Lea Febiger, New York, 1993; 911-43.
7. Lopez-Karpowitch X, Ulloa Aguirre A, von Eiff C, Hurtado-Monroy R, Alanis A. Treatment of methimazole-induced severe aplastic anemia with recombinant GM-CSF and glucocorticosteroids. *Acta Haematol* 1992; 87(3):148-50.
8. Sleijfer S, Lugtenburg PJ. Aplastic anemia: a review. *Neth J Med* 2003; 61(5):157-63.
9. Kojima S, Fukuda M, Miyajima Y, et al. Cyclosporine and recombinant granulocyte colony-stimulating factor in severe aplastic anemia. *New Engl Journ Med* 1990; 323(13):920-1.
10. Jacobs P, Wood L, Martell R. Cyclosporin A in the treatment of severe acute aplastic anemia. *Brit Journ Hemat* 1985; 61:267-72.
11. Stryckmans PA, Dumont JP, Velu TH, et al. Cyclosporine in refractory severe aplastic anemia. *New Engl Journ Med* 1984; 310(10):655-6.
12. Young NS. Aplastic anemia. *Lancet* 1995; 346:228-32.
13. Rosenfeld JS, Kimball J, Vining D, et al. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 5(11):3058-65.
14. Young NS, Barrett AJ. The treatment of severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85(12):3367-77.
15. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Losasciulli A, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European group for blood and marrow transplantation (EBMT) working party on severe aplastic anemia and the gruppo italiano trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000; 95(6):1931-4.
16. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long term outcome. *JAMA* 2003; 289(9):1130.

APLASTIC ANAEMIA CAUSED BY THIAMAZOLE – A CASE REPORT

Rajko MILOSEVIC¹, Marina BOGUNOVIC¹, Nebojsa ANTONIJEVIC²

1. Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Antithyroid drugs are known causative agents of agranulocytosis and, in rare cases, aplastic anaemia as well. This is a case report of a female patient with secondary aplastic anaemia developed two years after continual use of thiamazole. She suffered from exhaustion and massive epistaxis. Physical examination revealed pale skin and mucous membranes, skin hematomas (body and legs) and high body temperature – 39°C. At admission, her blood film revealed pancytopenia with 75 g/l hemoglobin concentration, $1.0 \times 10^9/l$ leukocytes and severe thrombocytopenia – $7.0 \times 10^9/l$. Differential count showed 91% of lymphocytes, 1% of monocytes and only 8% of neutrophils. Bone marrow cytology and pathohistologic findings revealed severe hypocellularity, replaced with fat cells and only 10% of active hematopoietic tissue. In the acute phase of illness, in vitro growth of bone marrow progenitors was completely absent. Treatment was initiated with prednisone and danazol. During that time, she suffered from epistaxis, gastro-intestinal bleeding and herpes infection. Due to therapeutic failure cyclosporine A was added after 21 days. Thereupon, slow recovery ensued. After two months, she was discharged from hospital with stable blood film findings (HB 83 g/l, WBC $4.6 \times 10^9/l$, and PLT $30.0 \times 10^9/l$).

She was forbidden thiamazole for her life time. After recovery from the acute phase of illness, in vitro haematopoietic precursor cells examination was repeated. The number of CFU-E colonies stimulated with 1 IU EPO was decreased in comparison with the control values. Upon adding 100 µl of thiamazole (5 mg/ml concentration e.g. 500 mg per culture), the growth of CFU-E was completely prevented, followed by marked cytotoxicity signs. The treatment including low doses (5 mg/kg body weight daily) of cyclosporine A administration was continued on outpatient basis. After one year, blood film showed almost normal results with 120 g/l hemoglobin concentration, $4.3 \times 10^9/l$ leukocytes and mild thrombocytopenia $72.0 \times 10^9/l$. She was transfusion free.

Key words: aplastic anaemia, thiamazole, treatment, cyclosporine A.

Rajko MILOŠEVIĆ
 Institut za hematologiju
 Klinički centar Srbije
 Koste Todorovića 2, 11000 Beograd
 Tel: 361 77 77 / lokal 3387
 E-mail: drrajko@yubc.net