

## Agranulocytoza po stosowaniu klozapiny – opis przypadku *Agranulocytosis after clozapine – a case report*

Katarzyna Korzeniowska<sup>1</sup>, Karolina Majewska<sup>1</sup>, Magdalena Pawlaczyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Pracownia Neuropsychobiologii, Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

**Wstęp.** Agranulocytoza polekowa to rzadkie powikłanie leków przeciwpsychotycznych. Podczas terapii klozapiną diagnozowane jest u około 1% stosujących lek pacjentów, a największe ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego obserwuje się w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia (ok. 80% przypadków). Patomechanizm tej reakcji idiosyncratycznej jest ciągle słabo poznany. **Opis przypadku.** W artykule przedstawiono przypadek wystąpienia tego powikłania u 65-letniego pacjenta leczonego klozapiną z powodu schizofrenii. (*Farm Współ 2018; 11: 188-191*)

*Słowa kluczowe: agranulocytoza, klozapina*

### Abstract

**Background.** Drug-induced agranulocytosis is a rare complication of antipsychotic drugs. It is diagnosed in approximately 1% of patients on clozapine therapy, and the highest risk of this adverse effect is observed in the first 18 weeks of treatment (about 80% of cases). The pathomechanism of this idiosyncratic reaction is still poorly understood. **Case report.** The article presents the case of this complication in a 65-year-old patient treated with clozapine due to schizophrenia. (*Farm Współ 2018; 11: 188-191*)

*Keywords: agranulocytosis, clozapine*

### Opis przypadku

Pacjent 65-letni od wielu lat leczony psychiatrycznie z powodu schizofrenii, został przyjęty do Oddziału Chorób Wewnętrznych z powodu agranulocytozy wykrytej podczas rutynowych badań krwi rekomendowanych w trakcie leczenia klozapiną. Podawanie leku rozpoczęto 9 tygodni wcześniej z powodu braku skuteczności dotychczasowej terapii psychiatrycznej. Zgodnie z zaleceniami przed zastosowaniem klozapiny wykonano badanie krwi, które wykazało liczbę leukocytów ( $\geq 3,5 \times 10^9/l$ ) i granulocytów obojętnochłonnych ( $\geq 2,0 \times 10^9/l$ ) wymaganą do rozpoczęcia terapii. U pacjenta wykonywano regularne cotygodniowe oznaczenia liczby krwinek białych we krwi (ang. *white blood cel*; WBC) i całkowitej liczby neutrofilii (ang. *absolute neutrophil counts*; ANC). Badanie krwi wykonane w 9 tygodniu leczenia klozapiną (dawka – 400 mg/dobę) wykazało agranulocytozę: ANC –  $0,02 \times 10^9/l$ . Zakończono poda-

wanie leku, a chorego skierowano do szpitala, w którym został umieszczony w izolatce. Przy przyjęciu do oddziału odnotowano prawidłowe wartości temperatury i ciśnienia tętniczego. W badaniach krwi zaobserwowano nieprawidłowe wartości WBC ( $1,05 \times 10^9/l$ ) oraz CRP (25,69 mg/l), badanie laryngologiczne nie wykazało zmian w obrębie jamy ustnej i gardła. W drugim dniu hospitalizacji pacjent zaczął gorączkować. Rozpoczęto podawanie paracetamolu, ceftriaksonu, amikacyny, flukonazolu, risperidonu oraz perazyny. Liczba leukocytów i granulocytów początkowo zmniejszała się, ich prawidłowe wartości stwierdzono po raz pierwszy w ósmym dniu terapii: WBC –  $6,31 \times 10^9/l$ ; ANC –  $7,79 \times 10^9/l$ . Pacjent został wypisany z oddziału w dobrym stanie ogólnym w 14. dniu leczenia szpitalnego.

### Dyskusja

Agranulocytoza w ujęciu klinicznym oznacza zmniejszenie liczby dojrzałych granulocytów obojęt-

nochłonnych (neutrofilów) we krwi obwodowej poniżej  $0,5 \times 10^9/l$ . Wartość ta ustalona arbitralnie obowiązuje w większości podręczników i publikacji medycznych. U niektórych pacjentów liczba neutrofilów może nawet osiągnąć wartości poniżej  $0,1 \times 10^9/l$ . Obniżony poziom neutrofilów może prowadzić do poważnych i czasami śmiertelnych infekcji. W etiologii agranulocytozy uwzględnia się różne czynniki etiologiczne:

- wrodzone – spowodowane mutacjami genów kodujących białka istotne w czynności neutrofilów, postaciami takiej agranulocytozy są np. cykliczna neutropenia i ciężka wrodzona neutropenia; forma ta częściej występuje u dzieci,
- nabyte, np. pierwotne i wtórne auto- i alloimmunologiczne, nieimmunologiczne przewlekłe idiopatyczne neutropenie dorosłych oraz wywołane działaniem leków, substancji chemicznych, autoprzeciwciał przeciw neutrofilom i czynników infekcyjnych; postać ta częściej obserwowana u osób starszych, także niedobory witamin (np. kwasu foliowego, witaminy B12) mogą być przyczyną neutropenii [1-7].

Stosowanie różnych substancji leczniczych powoduje od 50% do 70% przypadków agranulocytozy (tabela I), która może wystąpić już nawet po 2 dniach

podawania leku, w większości przypadków pojawia się po ponad miesięcznej terapii lekiem. Po raz pierwszy opisana neutropenia polekowa związana była ze stosowaniem chlorpromazyny. Agranulocytoza obserwowana podczas terapii lekami onkologicznymi oraz immunosupresyjnymi w większości źródeł medycznych nieuznawana jest za agranulocytozę polekową. Częstość tego działania niepożądanego waha się w granicach 1-15 przypadków na milion osób w populacji na rok. Powikłanie to występuje najczęściej u kobiet i osób starszych, prawdopodobnie ze względu na powszechne stosowanie przez nich różnych grup leków [7-9].

U pacjenta z agranulocytozą stwierdza się przede wszystkim gorączkę (często przekraczająca  $40^{\circ}C$ , z obecnością dreszczy) oraz ból i zmiany w gardle (zaczerwienienie, białawe naloty, owrzodzenie, zmiany martwicze) oraz w jamie ustnej (rozpułchnione, bolesne, zaczerwienione dziąsła; owrzodzenia śluzówek policzków). Rzadko wykonywane badania mikrobiologiczne wskazują na udział bakterie Gram-ujemnych (głównie szczepy *Pseudomonas aeruginosa*) oraz Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus*) w rozwoju zakażeń u pacjentów z agranulocytozą [2-3,11].

Standardowe leczenie agranulocytozy polekowej polega na przerwaniu terapii danym środkiem leczni-

Tabela I. Leki indukujące agranulocytozę [3,7-8,10]

Table I. Drug-induced agranulocytosis [3,7-8,10]

GRUPA LEKÓW	PRZYKŁADY
Leki przeciwbakteryjne	cefalosporyny, chloramfenikol, doksycyklina, gentamycyna, gryzeofulwina, izoniazyd, klindamycyna, metronidazol, nitrofurantoina, penicyliny, rifampicyna, streptomycyna, sulfonamidy, wankomycyna
Tyreostatyki	karbimazol, metimazol, metylotiouracyl, propylotiouracyl, tiouracyl
Leki sercowo-naczyniowe	acetazolamid, bumetanid, chinidyna, chlorotiazyd, chlortalidon, digoksyna, dipirydamol, enalapril, flekainid, furosemid, hydralazyna, hydrochlorotiazyd, kaptopril, metazolamid, metyldopa, pindolol, prokainamid, propranolol, spironolakton, tiklopidyna, tokainid
Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy	chlordiazepoksyd, chlorpromazyna, dezypramina, fenytoina, karbamazepina, klozapina, mefenytoina, meprobamat, metoklopramid, mianseryna, prochlorperazyna, promazyna, prymidon, tiorydazyna, rifluoperazyna, trimetadion, trimeprazyna
Leki przeciwzapalne	NLPZ, sole złota, sulfasalazyna
Leki przeciwhistaminowe	bromfeniramina, cymetydyna, ranitydyna, tripelennamina, thenalidina
Leki przeciwmalaryczne	amodiachina, chinina, chlorpochina, dapson, hydroksychlorochina, pirymetamina
Leki hipoglikemizujące	chlorpropamid, tolbutamid
Leki przeciwbólowe /przeciwgorączkowe	metamizol, paracetamol
Inne leki	allopurinol, d-penicylina, etanol, kolchicina, lewamizol, lewodopa

czym i zastosowaniu leków przeciwbakteryjnych (jeśli podejrzewa się obecność zakażenia). Nową alternatywą terapeutyczną jest podawanie wraz z antybiotykami rekombinowanego ludzkiego czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), który stymuluje uwalnianie granulocytów z puli magazynowej w szpiku. Postępowanie to dotyczy przede wszystkim chorych obciążonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Choć skuteczność G-CSF nie jest jednoznacznie dowiedziona, cechuje go minimalna toksyczność i może być on korzystny w leczeniu agranulocytozy wywołanej przez leki u pacjentów w podeszłym wieku [2-3,12]. Postępowaniem niefarmakologicznym u pacjentów z agranulocytozą wydaje się być również przestrzeganie odpowiednich zaleceń dietetycznych. Sugeruje się między innymi ograniczenie pokarmów surowych, unikanie produktów zawierających bakterie lub grzyby np. serów pleśniowych, jogurtów. Pokarmy powinny być poddane obróbce termicznej oraz przygotowane z zasadami higieny, tak aby zminimalizować ryzyko poważnych infekcji. Konieczne są jednak dalsze obserwacje kliniczne – oceniające skuteczność i zalety zastosowania takiej profilaktyki [3,13-14].

Wśród leków działających na ośrodkowy układ nerwowy największe ryzyko agranulocytozy obserwuje się podczas stosowania klozapiny, karbamazepiny, klasycznych leków przeciwpsychotycznych i mianseryny. Klozapina, atypowy lek przeciwpsychotyczny, stosowana jest w leczeniu schizofrenii wykazuje działanie uspokajające, przeciwpsychotyczne i umiarkowane przeciwautystyczne [5,7]. Według danych z piśmiennictwa 50-75 % przypadków agranulocytozy zostało zdiagnozowanych w 18 tygodniu podawania leku. Uważa się największe ryzyko powikłania występuje pomiędzy 4 a 20 tygodniem terapii. Wiek pacjenta ma również istotne znaczenie – najbardziej narażone są osoby pomiędzy 40-50 rokiem życia [5].

Mechanizm powstawania agranulocytozy indukowanej klozapiną jest idiosynkratyczny, niezależny od dawki przyjmowanego leku oraz znacząco powiązany

z predyspozycją genetyczną do wystąpienia takiego powikłania [5]. Obecnie za najbardziej aktualną teorię tłumaczącą to działanie niepożądane uważa się immunologicznie modulowaną odpowiedź przeciwko haptenowanemu neutrofilom. W tym mechanizmie u podatnych pacjentów ekspozycja na terapeutyczne dawki klozapiny powoduje nasiloną proliferację komórek jednojądrzastych we krwi obwodowej. Innymi teoriami uzupełniającymi patogenezę agranulocytozy są bezpośrednie toksyczne działanie leku na komórki macierzyste szpiku oraz szkodliwy wpływ metabolitów klozapiny na błony komórkowe. Ten ostatni jest wywołany przez jon nitreniowy, wolny rodnik powstający poprzez dehydrogenację pierścienia piperazynowego klozapiny lub jej pochodnych [15]. Jednak dominujący wpływ na powstawanie agranulocytozy wydają się mieć mechanizmy autoimmunologiczne [5]. Jak dotąd nie ustalono również pojedynczego czynnika ryzyka o wystarczającej czułości i swoistości, umożliwiającego przewidzenie wystąpienia tego działania niepożądanego u pacjentów.

Opisany przypadek potwierdza konieczność monitorowania morfologii krwi w pierwszych kilkunastu tygodniach stosowania klozapiny, ponieważ agranulocytoza polekowa może występować bez typowych wczesnych objawów klinicznych. Pomimo, że jest to rzadkie powikłanie farmakoterapii, nieleczone agranulocytoza może prowadzić do istotnego pogorszenia stanu zdrowia pacjenta, a nawet jego śmierci.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Korzeniowska  
Zakład Farmakologii Klinicznej  
Katedra Kardiologii UM; 61-848 Poznań  
☎ (+48 61) 853 31 61  
✉ katakorz@wp.pl

**Piśmiennictwo**

1. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):657-65.
2. Chwałuk P, Siwek-Iwanicka J. Agranulocytozy polekowe – opis przypadków i przegląd piśmiennictwa. *Prz Lek.* 2009;66(6):343-47.
3. Pawełczyk T, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J. Hematologiczne działania niepożądane leków psychotropowych – wskazówki dla lekarza praktyka. *Psychiatria.* 2011;8(3):97-109.
4. Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. Neutropenia dorosłych jako istotny problem diagnostyczny. *Pielęg XXI w.* 2018;17(1):37-43.
5. Wiciński M, Węciewicz MW. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr Opin Hematol.* 2018;25(1):22-8.
6. Tavassoli N, Duchayne E, Sadaba B, et al. Detection and incidence of drug-induced agranulocytosis in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(3):221-8.
7. <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-neutropenia-and-agranulocytosis>.
8. Mahant S, Mahant PD, Shobhane U. How to approach drug-induced agranulocytosis in ICU. *Egypt J Haematol.* 2015;40(3):109-12.
9. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):187-93.
10. Maj S. Polekowe powikłania hematologiczne. *Post Nauk Med.* 2000;4:17-28.
11. Kurago ZB, Kerr AR, Narayana N. Clinical Pathologic Conference Case 5: Agranulocytosis. *Head Neck Pathol.* 2011;5(3):286-91.
12. Kubota Y, Toh Yoon EW. Severe Drug-Induced Agranulocytosis Successfully Treated with Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *Case Rep Med.* 2018;2018:8439791. doi: 10.1155/2018/8439791.
13. van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD006247.
14. Steven J. Jubelirer The Benefit of the Neutropenic Diet: Fact or Fiction? *Oncologist.* 2011;16(5):704-7.
15. Dragovic S, Gunness P, Ingelman-Sundberg M, et al. Characterization of Human Cytochrome P450s Involved in the Bioactivation of Clozapine. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(3):651-8.