

**Manuscript Type: Case Report**

**DOI: 10.5152/kd.2018.56**

**Antitiroid İlaçla İlişkili Agranülositoz Sonrası Gelişen Yumuşak Doku İnfeksiyonu**

*Soft Tissue Infection after Antithyroid Drug-Associated Agranulocytosis*

Ömer Karaşahin, Sibel İba-Yılmaz

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

**Cite this article as:** Karaşahin Ö, İba-Yılmaz S. [Soft tissue infection after antithyroid drug-associated agranulocytosis]. *Klinik Derg.* 2018; DOI: 10.5152/kd.2018.56. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Ömer Karaşahin, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

**E-posta/E-mail:** mrkrshn@hotmail.com

(Geliş / Received: 1 Ocak / January 2018; Kabul / Accepted: 6 Ağustos / August 2018)

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Karaşahin Ö, İba-Yılmaz S. [Soft tissue infection after antithyroid drug-associated agranulocytosis]. *Klinik Derg.* 2018; DOI: 10.5152/kd.2018.56

© Copyright 2018 by Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Available on-line at [www.klimikdergisi.org](http://www.klimikdergisi.org)

## Özet

Agranülositoz, metimazol ve propiltiourasil gibi antitiroid ilaçların nadir ancak hayatı tehdit eden sonuçlara yol açabilen yan etkisidir. Literatürde, kadın cinsiyet, 40 yaşın üzerinde olmak ve antitiroid ilaç başlangıcındaki ilk üç ay, agranülositoz gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir. Olgumuzda, belirtilen bütün risk faktörleri bulunmaktadır.

Antitiroid ilaç izlemi sırasında rutin hemogram takibi önerilmemekle beraber, agranülositoz için risk faktörü olan asemptomatik hastaları saptamak için tedavinin ilk 2 ayında 2 haftada 1 kez hemogram takibi de literatürde yer almaktadır. Ayrıca, kullandığı ilaç ve oluşabilecek yan etkiler açısından bilgilendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Olgumuza ilaç başladıktan sonra hemogram takibi yapılmamıştır.

Hipertiroidi nedeniyle 3 aydır metimazol kullanan, 73 yaşında kadın, ateş yüksekliği, nötropeni ve paronişiyle başvurmuştur. Agranülositoz iyileşme sürecinde tırnak yatağıyla distal falanksta iskemik nekroz, ön koldaysa selülit gelişerek komplike olmuştur. Üç hafta antibiyotik tedavisi ve kısmi parmak amputasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Bu sunumdaki amacımız; nadir görülen metimazolle ilişkili agranülositozla komplike olan yumuşak doku enfeksiyonu ve antitiroid ilaçla ilişkili agranülositoz sıklığı, risk faktörleri ve komplikasyonlarını irdelemektir.

**Anahtar Sözcükler:** Metimazol, agranülositoz.

## Abstract

Agranulocytosis is a rare but life-threatening side effect of antithyroid drugs like methimazole and propiltiourasil. Female gender, age >40 and first 3 months of antithyroid drug use are shown as risk factors of agranulocytosis in literature. Our case had all the risk factors above.

Although it is not recommended to follow routine hemogram during antithyroid medication follow-up, it is also included in the literature that hemogram follow-up should be done once

every 2 weeks in the first 2 months of treatment to detect asymptomatic patients, which is a risk factor for agranulocytosis. Informing of patient about the drug and possible side effects is also emphasized. In our case, hemogram follow-up was not done after introduction of drug.

A 73-year-old woman who had been using methimazole for 3 months due to hyperthyroidism, applied with fever, neutropenia and paronychia. Agranulocytosis was complicated due to ischemic necrosis of the distal phalanx with nail bed and cellulite in the forearm in the healing process. She was treated successfully with antibiotic for three weeks, and partial finger amputation.

Our aim in this presentation is to investigate the soft tissue infection complicated with rare methimazole-associated agranulocytosis and the frequency of antithyroid drug-related agranulocytosis, its risk factors and complications.

**Key Words:** Methimazole, agranulocytosis.

## Giriş

Antitiroid ilaçlar (ATİ) 1941'de piyasaya sürüldükten sonra, Graves hastalığı ve diğer hipertiroidi bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Agranülositoz, metimazol (MMI) ve propiltiourasil (PTU) gibi ATİ'lerin, nadir ancak hayatı tehdit eden sonuçlara yol açabilen yan etkisi olarak tanımlanmaktadır (2-5). Agranülositoz mekanizması belirsiz olsa da, kompleman aracılı immünite ilişkisi literatürde bildirilmiştir (6).

ATİ başlandıktan sonraki ilk üç aylık süre, kadın cinsiyet, 40 yaşın üzerinde olmak ve yüksek doz MMI kullanımı antitiroid ilaçla ilişkili agranülositoz (AİA)'un gelişimi açısından risk faktörleri olarak gösterilmiştir (2,3,5,7). ATİ başlandıktan sonra hemogram takibi genel olarak önerilmemektedir (8,9). Ancak, agranülositozun infeksiyon riski ve ATİ'nin ciddi kan diskrazisi yan etkilerinin belirlenmesi amacıyla özellikle asemptomatik hastalarda tedavinin ilk

2 ayında 2 haftada 1 kez hemogram takibi önerisi de literatürde yer almaktadır. Ayrıca, hastalara kullandığı tedavi ve yan etkileri konusunda bilgi verilmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (2,5,7,10). Literatürde mortalite için risk faktörleri analizi, nadir görülen bir yan etki olması ve çalışmaların retrospektif kurgulanması nedeniyle yeterli değildir. Ancak, pnömoni, alt solunum sistemi infeksiyonu ve sepsis gibi ciddi infeksiyon hastalıkları ölüm nedenleri içerisinde gösterilmiştir (5,7,11).

Olgumuz, paronişi ve ateş yüksekliğiyle başvurmuştur. Paronişi, el ve ayak parmak tırnaklarını çevreleyen yumuşak dokunun inflamasyonudur (12). Parmak ucu pulpası, dikey olarak çok sayıda küçük kompartımanlara ayrılmıştır. Bu kompartımanlarda meydana gelen infeksiyon, kapalı boşlukta apse oluşumu, ödem ve artan basınç gelişmesine yol açabilir. Bu artan basınç, kan akışını tehlikeye atabilir ve ciltle pulpanın nekrozuna neden olabilir (13). Olgumuzdaysa, metimazol tedavisi kesildikten sonra artan granülosit sayısı ve inflamasyonla ilişkili olarak, sol el 1. parmak tırnak yatağı ve distal falanksta iskemik nekroz, sol ön koldaysa selülit gelişimi gözlenmiştir. Sonuçta, üç hafta antibiyotik tedavisi ve kısmi parmak amputasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilerek taburcu edilmiştir. Bu sunumdaki, amacımız nadir görülen MMI ilişkili agranülositozla komplike olan yumuşak doku infeksiyonu ile birlikte AİA sıklığını, risk faktörlerini ve komplikasyonlarını irdelemektir.

### **Olgu**

73 yaşında kadın, ateş yüksekliği, titreme ve sol el 1. parmak tırnağı etrafında kızarıklık, ağrı ve şişlik yakınmalarıyla Eylül 2017 tarihinde hastanemiz dermatoloji polikliniğine başvurmuştur. Nötropenik ateş ve paronişi ön tanılarıyla tarafımıza yönlendirilmiş ve infeksiyon hastalıkları servisine yatırılmıştır. Özgeçmişinde, 6 yıl önce kolesistektomi operasyonu geçirme öyküsü mevcuttur. İki buçuk ay önce hipertiroidi tanısıyla günde 3 kez, 5 mg MMI tedavisi başlanmıştır. Bu tedaviden önceki laboratuvar bulguları; hemoglobin 12.24 gr/dl (referans aralığı 11.9-16.9 gr/dl), trombosit sayısı  $255 \times 10^3/\mu\text{L}$  (referans aralığı 166-390

10<sup>3</sup>/µL), lökosit sayısı 6.16 10<sup>3</sup>/µL (referans aralığı 3.91-12.68 10<sup>3</sup>/µL), nötrofil 3.55 10<sup>3</sup>/µL; C-reaktif protein (CRP) 1.3 mg/dl ve serbest T4 1.95 ng/dl (referans aralığı 0.7-1.48 ng/dl), tiroid uyarıcı hormon 0.0001 µİÜ/ml (referans aralığı 0.35-4.94 µİÜ/ml) olarak saptanmıştır. Tiroid ultrasonografi (USG)'sinde, bilateral tiroid lobu boyutları minimal büyük ve multipl sayıda ve büyüklükte nodüller mevcut olup en büyüğü sol lobda 16x17 mm ebatlı izoekoik karakterinde olduğu raporlanmıştır. Bilinen başka bir hastalığı ve kullandığı ilaç tedavisi yoktur.

Fizik muayenesinde, sol el birinci distal falanksta kızarıklık, ısı artışı, ödem ve hassasiyet saptanmıştır. Vital bulguları, ateş 38.9°C; kalp hızı 115 atım/dakika, tansiyon arteryel 120/80 mm/Hg, solunum sayısı 22 olarak saptanmıştır. Laboratuvar bulguları hemoglobin 11.7 gr/dl, trombosit sayısı 227 10<sup>3</sup>/µL, lökosit sayısı 0.24 10<sup>3</sup>/µL, nötrofil 0.03 10<sup>3</sup>/µL ve CRP 19.4 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Elektrokardiyogramın sonucu sinüs taşikardisini göstermiştir. Göğüs radyografisinde infiltrasyon saptanmamıştır. Abdominal ultrasonografideyse safra kesesinin izlenmemesi dışında patolojik bulgu görüntülenmemiştir.

Nötropenik ateş ve komplike cilt-yumuşak doku infeksiyonu ön tanılarıyla piperasilin tazobaktam 4.5 gr (günde 4 kez) başlanmıştır. Vücutta yaygın döküntü gelişmesi nedeniyle tedavi kesilmiş ve meropenem 1 gr (günde 3 kez) ve tigesiklin 100 mg yükleme sonrası 50 mg (günde 2 kez) başlanmıştır. Metimazolün agranülositoz yan etkisi düşünülerek kesilmiştir. Metimazol yan etkileri konusunda bilgi sahibi olmayan hasta, iki buçuk aylık süreçte kontrole gelmemiştir. Periferik yayması nötropeniyle uyumlu bulunmuş ve patolojik hücre saptanmamıştır. Alınan iki set kan kültüründe bakteri üremesi olmamıştır. *Brucella* tüp aglütinasyon testi negatif saptanmıştır.

Hastaneye yatışının 4. gününde lökosit sayısı 2.32 10<sup>3</sup>/µL, nötrofil sayısı 1.34 10<sup>3</sup>/µL, 5. gününde ise 4.86 10<sup>3</sup>/µL, nötrofil sayısı 3.25 10<sup>3</sup>/µL ve 7. gününde lökosit sayısı 18.99 10<sup>3</sup>/ml ve CRP 11.9 mg/dl olarak saptanmıştır. Antibiyotik tedavisinin 5. gününde ateş yanıtı

alınmıştır. Sol el 1. falanks distal ucundan pürülan akıntı başlamıştır. Tırnak yatağı etrafında cerrahi drenaj yapılarak, pürülan akıntıdan alınan kültürde *Pseudomonas aeruginosa* üremiştir. Meropeneme duyarlı olması nedeniyle tedaviye devam edilmiş ve tigesiklin tedavisi kesilmiştir. Sol el 1. falanks distalinde nekroz ve sol ön kolda kızarıklık, ısı artışı ve şişlik gelişmiştir (Resim 1). Selülit olarak düşünülmüş ve apseyi ekarte etmek için yüzeysel USG ile görüntülenmiştir. Sol kol medial kesiminde 25x13 mm ebadında lenfadenopati ve selülitte uyumlu bulgular görüntülenmiş ve apse tespit edilmemiştir. Hastanın yatışının 15. gününde, parmak ucundaki nekrotik doku ampüte edilmiştir (Resim 2). Patoloji sonucunda, 3.5 cm uzunluğunda parmak amputasyonu kesitlerinde yoğun subakut inflamasyon, ülserasyon ve nekrozla uyumlu bulgular saptanmıştır. Meropenem tedavisi 3 haftaya tamamlanmıştır. Güdük yerinde akıntı, kızarıklık gelişmemiştir (Resim 3). Laboratuvar bulguları, hemoglobin 10.4 gr/dl, trombosit sayısı  $289 \times 10^3/\mu\text{L}$ , lökosit sayısı  $7.48 \times 10^3/\mu\text{L}$ , nötrofil  $5.84 \times 10^3/\mu\text{L}$  ve CRP 0.09 mg/dl olan hasta taburcu edilmiştir.



**Resim 1.** Metimazol kesildikten sonra, agranülositoz iyileşme sürecinde sol el 1. falanks distalinde nekroz ve ön kola yayılan ödem ve kızarıklık.



**Resim 2.** Sol el 1. falanks kısmi ampütasyonu sonrası birinci gün.



**Resim 3.** Üç hafta antibiyotik ve kısmi parmak ampütasyonu tedavisi sonrası.

### **İrdeleme**

ATİ tedavisinin indüklediği çeşitli advers olaylar tanımlanmıştır. Agranülositoz, ciddi toksik hepatit, vaskülit ve lupus benzeri sendrom nadir ancak ölümcülken, ürtiker (veya deri döküntüsü), eklem ağrısı ve artrit ise %1-5 sıklıkta ve selim seyirlidir (5,14,15). Granülosit sayısı  $<500/\text{mm}^3$  olarak tanımlanan AİA, %0.1-0.5 sıklıkta bildirilmektedir (1,2,5,10,15). Agranülositoz mekanizması belirsiz olmakla birlikte, Guffy ve arkadaşları (6), PTU alan ve aniden agranülositoz gelişen bir hastanın serumunda granülositlere karşı kompleman bağımlı IgM antikorlarının varlığını göstererek, sürecin kompleman aracılı immüniteyle ilişkisini göstermiştir.

Japonya'da 30 yıl süresince bildirilen 754 ATİ kaynaklı agranülositoz olgusunun derlendiği çalışmada, agranülositozun hastaların %85'inde tedavi başlangıcından sonraki 90 gün içinde geliştiği tespit edilmiştir (5). Daha sonraki çalışmalarda da benzer sonuçlar (%76'sı ilk 90 gün içinde) gösterilmiştir (7). Kadın cinsiyet, 40 yaş ve üzerinde olmak da risk faktörü olarak bildirilmektedir (2,3,5). AİA için diğer bir risk faktörü ise ATİ dozudur. Düşük doz MMI (15 mg/gün) tedavisi alan hastalarda, yüksek doz MMI (30 mg/gün) ve PTU'ya kıyasla agranülositoz riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (3,4,14). Olgumuz, tedavi başlangıcının ilk üç ayında agranülositoz saptanması, kadın cinsiyeti ve yaşı itibarıyla literatürde belirtilen risk faktörleriyle uyumlu olup, düşük doz MMI kullanımı sırasında agranülositoz gelişmesiyle farklılık göstermektedir.

Agranülositozun aniden gelişmesi, nadir görülmesi ve sıklıkla sekonder gelişen nazofarengeal infeksiyonun ateş, boğaz ağrısı gibi semptomlarıyla başvuranlarda tespit edilmesi nedeniyle rutin hemogram takibi önerilmemektedir (5). Amerika ve Türkiye'den yayımlanan kılavuzlarda, özellikle ateş ve boğaz ağrısı gibi semptomları olan olguların hemogram incelemesinin yapılması, izlemin standard yaklaşımı olarak önerilmektedir (8,9). Buna karşın, agranülositoz gelişen hastaların sıklıkla asemptomatik olması ve semptomlar ortaya çıkıncaya kadar ATİ tedavisine devam edilmesi nedeniyle ölüme varan komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu nedenle Japonya'da tedavi başladıktan sonraki ilk 2 ay boyunca 2 haftada bir hemogram takibi yapılması önerilmektedir. (2,5,7). Ayrıca, ATİ'yi öneren hekimlerin hastalara agranülositozu, muhtemel semptomlarını, ilacın kesilmesini gerektiren durumları anlatması ve bu ifadenin ATİ reçetesine yazılması önerilmektedir (5, 9). Olgumuza, tedavi başlangıcından semptomatik olana kadar hemogram takibi yapılmamış ve kullanmakta olduğu ilacın yan etkileri hakkında bilgi verilmemiştir.

MMI kullanımı sonrası, iyileşme (nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$  üzerine çıkması) sürecinin ortalama 6 (1-19) gün olduğu saptanmıştır (7). Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) veya



granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörün (GM-CSF) agranülositozun iyileşme süresini kısalttığı, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında etkin oldukları gösterilse de bu indikasyonda kullanımı tartışmalıdır (16,17). Olgumuzda G-CSF kullanılmamış ve iyileşme 4 gün içerisinde gerçekleşmiştir.

Literatürde mortalite için risk faktörü analizi, vaka sayısının yetersiz ve çalışmaların retrospektif kurgulanması nedeniyle kısıtlıdır. Kim ve arkadaşları (7), AİA'lı 54 hastanın 4'ünde, hastane yatışının 1. ve 2. günlerinde sepsis ilişkili ölüm bildirmiştir. Etken mikroorganizma olarak *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* ve *Streptococcus pneumoniae* tespit edilmiştir. Nakamura ve arkadaşları (5) ise ölen 30 (%3.97) hastanın çoğunda tedavi başlangıcından iki buçuk ay sonra ölümün gerçekleştiğini ve ateşle farenjit semptomlarının izlendiğini bildirmiştir. Başka bir çalışmada, antitiroid ilaçla ilişkilendirilen mortalite, 809 hastanın 45'inde izlenmiştir. Mortalite en sık (%69) kan diskrazisiyle ilişkilendirilmiş olup, pnömoni, alt solunum sistemi infeksiyonu ve sepsis bildirilmiş ölüm nedenleri arasında yer almıştır (11).

Paronişi, el ve ayak parmak tırnaklarını çevreleyen yumuşak dokunun inflamasyonudur. Paronişi, akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut paronişi, çoğunlukla cilt florasında bulunan patojenlerin, tırnak etrafındaki bariyerini bozan küçük mekanik veya kimyasal travmalarla periungual dokulara inokülasyonundan kaynaklanmaktadır. Nadiren kronik paronişi hastalarındaki akut ataklarda *P. aeruginosa* ve diğer Gram-negatif bakteriler saptanmaktadır (12). Parmak ucu pulpası, dikey olarak çok sayıda küçük kompartımanlara ayrılmıştır. Bu kompartımanlarda meydana gelen infeksiyon, kapalı boşlukta apse oluşumu, ödem ve artan basınç gelişmesine yol açabilir. Bu artan basınç, kan akışını tehlikeye atabilir, cilt ve pulpanın nekrozuna neden olabilir (13). Olgumuz, paronişiyle birlikte agranülositoz iyileşme sürecinde inflamasyonun artışına bağlı olarak gelişen iskemik nekroz ve selülitte komplike

olmuştur. Mortalite gelişmemiş, kısmı ampütasyon ve 3 haftalık antibiyotik uygulamasıyla başarıyla tedavi edilmiştir.

Sonuç olarak, agranülozitöz, ATİ'lerin nadir bir yan etkisi olmasına rağmen, ciddi infeksiyonlar için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Antitiroid tedavinin, başlangıcında yan etkileri konusunda bilgi verilmesi ve sonraki 3 ayda risk faktörleri göz önüne alınarak yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

### **Kaynaklar**

1. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid*. 2004; 14(6): 459-62.
2. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med*. 1990; 150(3): 621-4.
3. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, *et al*. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med*. 1983; 98(1): 26-9.
4. Takata K, Kubota S, Fukata S, *et al*. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. *Thyroid*. 2009; 19(6): 559-63.
5. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(12): 4776-83.
6. Guffy MM, Goeken NE, Burns CP. Granulocytotoxic antibodies in a patient with propylthiouracil-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med*. 1984; 144(8): 1687-8.

7. Kim HK, Yoon JH, Jeon MJ, *et al.* Characteristics of Korean patients with antithyroid drug-induced agranulocytosis: a multicenter study in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)*. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015; 30(4): 475-80.
8. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, *et al.* 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26(10): 1343-1421.
9. Ersin A, Faruk A, Betül A, Ferihan A, Göksun A, Harika B. *Tiroid Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 4 baskı. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2014: 16.8.
10. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med*. 2007; 146(9): 657-65.
11. Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(5): 589-94.
12. Shafritz AB, Coppage JM. Acute and chronic paronychia of the hand. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014; 22(3): 165-74.
13. Hardman J. Pulp-space Infection. *Br Med J*. 1937; 2(3994): 156-60.
14. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005; 352(9): 905-17.
15. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015; 4(3): 149-63.
16. Balkin MS, Buchholtz M, Ortiz J, Green AJ. Propylthiouracil (PTU)-induced agranulocytosis treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Thyroid*. 1993 Winter; 3(4): 305-9.

17. Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid*. 1999; 9(1): 29-31.

UNCORRECTED