

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

Özet

Agranülositoz, metimazol ve propiltiourasil gibi antitiroid ilaçların, nadir ancak sonuçları hayatı tehdit edebilen bir yan etkisidir. Literatürde, ≥ 40 yaşında ve kadın olmak ve antitiroid ilaç tedavisinin ilk üç ayı, agranülositoz gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bu yazıda, belirtilen bütün risk faktörleri bulunan ve metimazolla ilişkili agranülositoz/nötropeni gelişmiş bir hastada ortaya çıkan bir yumuşak doku infeksiyonu olgusu, antitiroid ilaçla ilişkili agranülositoz sıklığı, risk faktörleri ve komplikasyonlarına dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur. Hipertiroidi nedeniyle 2.5 aydır metimazol kullanan 73 yaşında kadın, ateş, nötropeni ve paronişiyle başvurdu. Antitiroid ilaç başlandıktan sonra hemogram takibi yapılmadığı öğrenilen hastaya agranülositoz/nötropeni tanısı konuldu. Hastada iyileşme döneminde sol el başparmak tırnak yatağıyla distal falanksta iskemik nekroz ve ön kolda selülit gelişti. Üç hafta antibiyotik tedavisi ve kısmi parmak amputasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. *Klinik Dergisi 2018; 31(3): 235-8.*

Anahtar Sözcükler: Metimazol, agranülositoz.

Giriş

Antitiroid ilaç (ATİ)'ler, 1941'de piyasaya sürüldükten sonra, Graves hastalığı ve hipertiroidi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (1). Agranülositoz, metimazol ve propiltiourasil gibi ATİ'lerin, nadir ancak sonuçları hayatı tehdit edebilen bir yan etkisidir. (2-5). Mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da, agranülositozun dolaşan nötrofillerin ilacın uyardığı antikorlarla immün aracılı yıkıma uğraması ya da ilaçların kemik iliğindeki granülositlerin öncülleri üzerindeki direkt toksik etkileri sonucunda ortaya çıktığı kabul edilir (6).

ATİ tedavisinin ilk üç ayı, yüksek doz metimazol kullanımı, ≥ 40 yaşında ve kadın olmak, antitiroid ilaçla ilişkili agranülositozun gelişimi açısından risk faktörleri olarak gösterilmiştir (2,3,5,7). ATİ başlandıktan sonra hemogram takibi genel olarak önerilmemektedir (8,9).

Abstract

Agranulocytosis is a rare but life-threatening side effect of antithyroid drugs such as methimazole and propylthiouracil. Female gender, age >40 years and first 3 months of antithyroid drug use are shown as risk factors for development of agranulocytosis in the literature. We reported a case of soft tissue infection occurring in a patient who has all above mentioned risk factors and developed agranulocytosis/neutropenia associated with methimazole in an attempt to notice the frequency of antithyroid drug-associated agranulocytosis, its risk factors and complications. A 73-year-old female using methimazole due to hyperthyroidism for 2.5 months admitted with fever, neutropenia and paronychia. Patient who was not followed hematologically after starting antithyroid drug was diagnosed agranulocytosis/neutropenia. During her recovery period, an ischemic necrosis in nail bed and distal phalanx of left thumb and a cellulitis on left forearm developed. She was successfully treated with a 3-week antibiotic therapy and partial thumb amputation. *Klinik Dergisi 2018; 31(3): 235-8.*

Key Words: Methimazole, agranulocytosis.

Ancak, literatürde ATİ'nin ciddi kan diskrazisi yan etkilerinin belirlenmesi amacıyla ve agranülositozun infeksiyon riski nedeniyle, özellikle asemptomatik hastalarda tedavinin ilk iki ayında iki haftada bir kez hemogram takibi önerisi de 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 arasında gösterilmiştir (5,7,11).

Bu yazıda, metimazolla ilişkili agranülositoz/nötropeni gelişmiş bir hastada ortaya çıkan bir yumuşak doku infeksiyonu olgusu, antitiroid ilaçla ilişkili agranülositoz sıklığı, risk faktörleri ve komplikasyonlarına dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Cite this article as: Karaşahin Ö, İba-Yılmaz S. [Soft tissue infection after antithyroid drug-associated agranulocytosis]. *Klinik Derg.* 2018; 31(3): 235-8. 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)

DOI: 10.5152/kd.2018.56



Olgu

Ateş, titreme ve sol el başparmak tırnağı etrafında kızarıklık, ağrı ve şişlik yakınmalarıyla Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran 73 yaşında kadın, nötropenik ateş ve paronişi ön tanılıyla yönlendirildiği Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'ne yatırıldı. Altı yıl önce kolesistektomi geçiren hastaya, iki buçuk ay önce hipertiroidi tanısıyla 3x5 mg/gün metimazol başlanmıştı. Metimazolün yan etkileri konusunda bilgi sahibi olmayan hasta, iki buçuk ay içinde kontrole gelmemişti. Bu tedaviden önceki laboratuvar bulguları, hemoglobin 12.2 gr/dl, trombosit sayısı 255 000/µl, lökosit sayısı 6 160/µl, nötrofil 3 550/µl, C-reaktif protein (CRP) 1.3 mg/dl ve serbest T4 1.95 ng/dl (normali 0.7-1.48 ng/dl), tiroid uyarıcı hormon 0.0001 µlÜ/ml (normali 0.35-4.94 µlÜ/ml) olarak saptanmıştı. Tiroid ultrasonografisi (USG)'nde her iki tiroid lobunda minimal büyüme ve en büyüğü sol lobda 16x17 mm izoekoik karakterde olmak üzere multipl nodüller olduğu bildirilmişti. Bilinen başka bir hastalığı ve kullandığı ilaç yoktu.

Fizik muayenesinde, sol el başparmak birinci distal falanksda kızarıklık, sıcaklık artışı, ödem ve hassasiyet saptandı. Vücut sıcaklığı 38.9°C, kalp hızı 115 atım/dakika, tansiyon arteriyel 120/80 mm/Hg, solunum sayısı 22/dakika idi. Hemoglobin 11.7 gr/dl, trombosit 227 000/µl, lökosit 240/µl, nötrofil 30/µl ve CRP 19.4 mg/dl olarak tespit edildi. Elektrokardiyogram sinüs takikardisini gösterdi. Göğüs radyografisinde infiltrasyon saptanmadı. Abdominal ultrasonografide safra kesesinin izlenmesi dışında bir bulgu yoktu. Metimazole bağlı agranülositoz/nötropeni düşünülerek metimazol tedavisi kesildi. Periferik yayması agranülositoz/nötropeni ile uyumlu bulundu ve patolojik hücre saptanmadı. Nötropenik ateş ve komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu tanılılarıyla piperasilin-tazobaktam 4x4.5 gr başlandı. Vücutta yaygın döküntü gelişmesi üzerine tedavi meropenem 3x1 gr ve tigesiklin 100 mg yükleme sonrası 2x50 mg olarak değiştirildi. Alınan iki set kan kültüründe

üreme olmadı. *Brucella* tüp aglütinasyon testi negatif olarak saptandı. Hastaneye yatışının 4. gününde lökosit 2320/µl, nötrofil 1340/µl, 5. gününde ise 4860/µl, nötrofil 3250/µl ve 7. gününde lökosit 18990/ml ve CRP 11.9 mg/dl olarak saptandı.

Antibiyotik tedavisinin 5. gününde ateş yanıtı alınmakla birlikte sol el başparmak birinci falanks distal ucundan pürülan akıntı başladı. Tırnak yatağı etrafından cerrahi drenajla alınan pürülan akıntının kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üredi. Tigesiklin kesilerek tedaviye suşun duyarlı olduğu meropenemle devam edildi. Sol el başparmak birinci falanks distalinde nekroz, ayrıca sol ön kolda kızarıklık, sıcaklık artışı ve şişlikle birlikte selülit tablosu gelişti (Resim 1). Yüzeysel USG'de sol kol mediyal kesiminde 25x13 mm boyutlarında lenfadenopati ve selülitte uyumlu bulgular saptandı; apse lehine bulgu yoktu. Hastanın yatışının 15. gününde, parmak ucundaki nekrotik doku ampüte edildi (Resim 2). Patoloji sonucunda, 3.5 cm uzunluğunda parmak ampütasyonu kesitlerinde yoğun subakut inflamasyon, ülserasyon ve nekrozla uyumlu bulgular saptandı. Meropenem tedavisi üç haftaya tamamlandı. Gündük yerinde akıntı ve kızarıklık gelişmedi (Resim 3). Laboratuvar bulguları, hemoglobin 10.4 gr/dl, trombosit 289 000/µl, lökosit 7480/µl, nötrofil 5840/µl ve CRP 0.09 mg/dl olan hasta taburcu edildi.

İrdeleme

ATI tedavisinin indüklediği çeşitli advers olaylar tanımlanmıştır. Bunlardan agranülositoz, ciddi toksik hepatit, vaskülit ve lupus benzeri sendrom, nadir ancak ölümcül olabilirken; ürtiker (veya deri döküntüsü), eklem ağrısı ve artrit ise %1-5 sıklıkta ve selim seyirlidir (5,12,13). Granülosit sayısı <500/mm³ olarak tanımlanan antitiroid ilaçla ilişkili agranülositoz, %0.1-0.5 sıklıkta bildirilmektedir (1,2,5,10,13). Agranülositoz mekanizması belirsiz olmakla birlikte, Guffy ve arkadaşları (6), propiltiyourasil alan ve aniden agranülositoz gelişen bir hastanın serumunda granülositlere karşı komplemana bağımlı IgM antikorlarının varlığını göstererek, sürecin kompleman aracılı immüniteyle ilişkisini göstermiştir.



Resim 1. Metimazol kesildikten sonra agranülositozun iyileşme sürecinde sol el başparmak birinci falanks distalinde nekroz ve ön kola yayılan ödem ve kızarıklık.



Resim 2. Sol el başparmak birinci falanks kısmi ampütasyonu sonrası birinci gün.



Resim 3. Üç haftalık antibiyotik tedavisi sonrası durum.

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 ve ≥ 40 yaşında olmak da risk faktörü olarak bildirilmektedir (2,3,5). Antitiroid ilaçla ilişkili agranülositoz için diğer bir risk faktörü ise ATİ dozudur. Düşük doz metimazol (15 mg/gün) tedavisi alan hastalarda, yüksek doz metimazol (30 mg/gün) ve propiltiourasile kıyasla agranülositoz riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (3,4,12). Olgumuz, tedavi başlangıcının ilk üç ayında agranülositoz saptanması, kadın cinsiyeti ve yaşı itibarıyla literatürde belirtilen risk faktörleriyle uyumlu olup, düşük doz metimazol kullanımı sırasında agranülositoz gelişmesiyle farklılık göstermektedir.

Agranülositozun aniden gelişmesi, nadir görülmesi ve sıklıkla sekonder gelişen nazofaringeal infeksiyonun ateş, boğaz ağrısı gibi semptomlarıyla başvuranlarda tespit edilmesi nedeniyle rutin hemogram takibi önerilmemektedir (5). Amerika Birleşik Devletleri 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 iki ay boyunca iki 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.

Metimazol kullanımı sonrası, iyileşme (nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ üzerine çıkması) sürecinin 1-19 gün arasında (ortalama 6 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 (14,15). Olgumuzda G-CSF kullanılmamış ve iyileşme dört gün içerisinde gerçekleşmiştir.

Literatürde mortalite için risk faktörü analizi, olgu sayısının yetersiz ve çalışmaların retrospektif kurgulanması nedeniyle kısıtlıdır. Kim ve arkadaşları (7), antitiroid ilaçla ilişkili agranülositozlu 54 hastanın 4'ünde, hastane yatışının 1. ve 2. günlerinde sepsis ilişkili ölüm bildirmiştir. Etkin 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, ölüm nedenleri arasında pnömoni, alt solunum sistemi infeksiyonu ve sepsis bildirilmiştir (11).

Olgumuz, ateş ve paronişiyle başvurmuştur. 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 (16). Parmak ucu pulpası, dikey olarak çok sayıda küçük kompartmanlara ayrılmıştır. Bu kompartmanlarda meydana gelen infeksiyon, kapalı

boşlukta apse oluşumu, ödem ve basınç artmasına yol açabilir. Bu basınç, kan akışını tehlikeye atabilir; cilt ve pulpanın nekrozuna neden olabilir (17). Olgumuz, metimazol kesildikten sonraki iyileşme sürecinde artan granülosit sayısı ve inflamasyonla ilişkili olarak gelişen iskemik nekroz ve selülitte komplike olmuştur. Mortalite gelişmemiş, kısmi amputasyon ve üç haftalık antibiyotik uygulamasıyla başarıyla tedavi edilmiştir.

Sonuç olarak, ATİ'lerin nadir bir yan etkisi olsa da agranülositoz, ciddi infeksiyonlar için önemli bir risk faktörüdür. ATİ tedavisinin başlangıcında hastaların yan etkiler konusunda bilgilendirilmesi ve risk faktörleri göz önüne alınarak özellikle ilk üç ayda yakından takip edilmesi yerinde olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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)*. 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. Tiroid Çalışma Grubu. *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017*. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2017: 61.
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. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005; 352(9): 905-17.
13. 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.
14. Balkin MS, Buchholtz M, Ortiz J, Green AJ. Propylthiouracil (PTU)-induced agranulocytosis treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Thyroid*. 1993; 3(4): 305-9.
15. 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.
16. Shafritz AB, Coppage JM. Acute and chronic paronychia of the hand. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014; 22(3): 165-74.
17. Hardman J. Pulp-space infection. *Br Med J*. 1937; 2(3994): 156-60.