

ТЕШКА ПИОГЕНА ИНФЕКЦИЈА КАО ПОСЛЕДИЦА ЛЕУКОПЕНИЈЕ УЗРОКОВАНЕ ПРЕОСЕТЉИВОШЋУ НА ТИРЕОСУПРЕСИВНЕ ЛЕ- КОВЕ

Г. Цвијовић, Д. Мицић, С. Зорић, М. Шумарац - Думановић,
А. Кендерешки, Ђ. Мацут

За терапију појачане функције штитасте длезде данас се користе тиреосупресивни лекови, терапија радиоактивним јодом и хируршка депривација тироидног ткива (1). Избор терапије зависи од етиологије обољења, клиничке презентације болести, старости болесника и бројних других фактора. Ипак, антитироидни лекови представљају најчешћи вид терапије хипертиреозе у свету (изузев у САД, где је прва линија терапије радиојод) (1). У ову групу лекова спадају:

- а) препарати тиоуреје (Metimazol, Karbimazol, Propiltiouracil),
- б) калијум јодид (у преоперативној припреми, тиреотоксичној кризи),
- в) perchlorati (у амјодаронској тиреотоксикози)(2,3),
- г) литијум (понекад у терапији амјодаронске тиреотоксикозе)(4).

Иако ретко, ови лекови могу изазвати недељене ефекте, углавном имунолошки посредоване, који се могу и фатално завршити. Приказујемо случај болеснице код које је након увођења терапије са Karbimazolом дошло до појаве леукопеније и последичне тешке пиогене инфекције.

Приказ случаја

Болесница, стара 29 година, јавила се у наш Институт због појачаног знојења, дрхтавице, лупања срца и дијареје. Објективно, болесница је деловала хиперметаболично (кода топла, владна, присутан тремор руку). Штитаста длезда лако дифузна увећана, покретна при гутању, палпаторно неосетљива и без палпабилних нодуса. Срчана акција ритмична, $fr.=108$ /мин. Вредности $T_4>300$ nmol/l и $TSH<0.15$ IU/l су указале да се ради о хипертиреози. Уведена је терапија Karbimazolом (Favistan) у дози од 60 mg на дан. Након нешто више од 6 недеља болесница постаје фебрилна и дали се на болове у грлу. Код инфектолога је дијагностикован тонзилитис са перитонзиларним апсцесом, лабораторијски верификована леукопенија (2.9×10^9). Искључено је постојање инфективног узрока леукопеније (инфективна мононуклеоза,...). Инфекција је санирана тек по увођењу комбиноване антибиотске терапије (Longacerph, Gentamycin), док је перитонзиларни апсцес решен инцизијом. Обзиром да је тиреосупресивна терапија била прекинута, болесница је на следећој контроли поново хиперметаболична ($T_4=238,9$ nmol/l). Број леукоцита је нормализован, а имунолошким анализама искључено је постојање системских болести као могућег узрока леукопеније. Урађен је тест фиксације радиоактивним јодом (3x-56%, 24x-64%), након чега је апликована и терапијска доза радиоактивног јода.

Дискусија

Препарати тиоуреје представљају најчешћи облик терапије Graves-ове болести. Након ингестије се активно накупљају у штитастој длезди, противно концентрацијском градијенту (5). Ту се јодирају посредством тироидне пероксидазе (ТРО) и на тај начин одвлаче оксидоване јо-

диде од потенцијалних места за јодинацију на тиреоглобулину. Јодирани антитироидни лекови се десулфонују и даље оксидују у неактивне метаболите (2,6). Сам Propiltiouracil (PTU) је потентни инхибитор дејодиназе, присутне у периферним ткивима и штитастој длезди и на тај начин инхибира конверзију T4 у T3 (7).

Показано је да током терапије долази до повећања броја супресорских Т лимфоцита и смањење титра анти-TSH рецепторских антитела, али није разјашњено да ли је овај ефекат последица дејства самог лека или побољшања хипертироидног стања (2).

Истовремено, терапија овим лековима може бити удружена са имунолошки посредованим недељеним реакцијама. Када је у питању доза лека, показано је да се при терапији Metimazolom недељени ефекти чешће јављају при већим дозама лека, док код терапије са PTU доза лека није битан фактор (8).

У клиничкој пракси најчешће су забележени следећи поремећаји: осип, фебрилност, уртикарија и артралгије (мног поремећаји). Поред наведених, може се јавити пролазни раст трансминаза код болесника на терапији са PTU (обично у току прва два месеца терапије), при чему и постојећи базни поремећај у функционалним тестовима јетре не предиктује последицу PTU-индуковану елевацију трансминаза (9). Може се јавити и фулминантни хепатитис, те у случају појаве дутице и тамног урина треба прекинути терапију. Код млађих особа хепатитис има теди клинички ток (2).

Полиартритис, васкулитис, гломерулонефритис и lupus-like синдром се такође могу јавити као последица терапије препаратима тиоуреје. Углавном се јављају током терапије са PTU, али могу настати и током терапије Metimazolom (2). Холестазни хепатитис је удружен са терапијом Metimazolom, ретко је леталан (10).

Агранулоцитоза је најчешћа тешка последица терапије антитироидним лековима и обично се јавља унутар 3 месеца од иницирања терапије. Старији болесници су осетљивији на развој исте (8), а публиковане су и студије које су указале и на HLA повезаност са развојем агранулоцитозе (11). Саветује се да овај облик терапије треба избегавати у болесника који имају рођаке код којих је дошло до развоја агранулоцитозе током терапије антитироидним лековима. Обзиром да је појава агранулоцитозе акутна и ретка, не саветује се рутинска контрола леукоцита током терапије. Код неких болесника долази до спонтаног побољшања броја леукоцита, док се код неких стање погоршава и након прекида терапије. Најчешће последице овог поремећаја су орофарингеалне и кодне инфекције, сепса и системске инфекције (2).

Поред наведених поремећаја изузетно ретко се могу јавити и хипопротромбинемија, хипогликемија услед настанка анти-инсулинских антитела, поремећај чула укуса (типично за Metimazol) и миалгије са грчевима мишића (2).

У случају појаве много поремећаја може се опрезно пробати са другим леком из ове групе (2), док у случају настанка хепатитиса, агранулоцитозе, васкулитиса и др. прекинути терапију и по санирању датог поремећаја апликовати терапијску дозу радиоактивног јода (1).

У случају наше болеснице, дошло је до развоја леукопеније као последице терапије Carbimazolom. По прекиду терапије леукоцити су се спонтано нормализовали. Пиогена инфекција, која је клинички презентовала леукопенију, санирана је комбинованом антибиотском терапијом и инцизијом апсцеса. Поновно настало хипертироидно стање након прекида терапије је решено апликацијом радиоактивног јода. Болесница је на редовној контроли, након терапије радиојодом, била еутиреоидна и са нормалним бројем леукоцита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Greenspan F. S.: The Thyroid Gland. In: Basic & Clinical Endocrinology. Ed: Greenspan F. S. and Strewler G. J., Appleton & Lange, Stamford, 1997.
2. Cooper D. S.: Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves disease. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 1998; 27: 225-247.
3. Martino E., Lombardi-Aghini F., Mariotti S. et al.: Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. Journal of Endocrinological Investigation, 1986; 9: 201.

4. Dickstein G., Shechner C., Adawi F. et al.: Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *American Journal of Medicine*, 1997; 102: 454.
5. Cooper D. S.: Antithyroid drugs. *New England Journal of Medicine*, 1984; 311: 1352.
6. Davidson B., Soodak M., Neary J. T. et al.: The irreversible inactivation of thyroid peroxidase by methylmercaptoimidazole, thiouracil and propylthiouracil in vitro and its relationship to in vivo findings. *Endocrinology*, 1978; 103: 871.
7. Cooper D. S., Saxe V. C., Meskell M. et al.: Acute effects of propylthiouracil (PTU) on thyroidal iodine organification and peripheral iodothyronine deiodination. Correlation with serum PTU levels measured by radioimmunoassay. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1982; 54: 101.
8. Cooper D. S., Goldminz D., Levin A. A. et al.: Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. *Annals of Internal Medicine*, 1983; 98: 26.
9. Gurlek A., Cobaukara V., Bayraktar M.: Liver tests in hyperthyroidism: Effect of antithyroid therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1997; 24: 180.
10. Arab D., Malatjalian D., Rittmaster R.: Severe cholestatic jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995; 80: 1083.
11. Tamai H., Sudo T., Kimura A. et al.: Association between the DRB1*08032 histocompatibility antigen and methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves disease. *Annals of Internal Medicine*, 1996; 124: 490.