

POJAV ČISTE APLASTIČNE ANEMIJE MED ZDRAVLJENJEM Z RIFAMPICINOM

RIFAMPICIN INDUCED PURE RED CELL APLASIA

Marija Čeh

Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Kandijska 3, 8000 Novo mesto

Izvleček

- Izhodišča** Čista aplastična anemija (ČAA) je redka oblika anemije, za katero je značilna odsotnost eritroblastov v kostnem mozgu, močno znižano število retikulocitov ter normalno število levkocitov in trombocitov. Bolezen je prirojena ali pridobljena, kronična ali akutna. Kronična oblika se lahko pojavi v poteku avtoimunskih bolezni ali kot zaplet malignih limfoproliferativnih bolezni, pri 5 % bolnikov pa ugotovimo timom. Akutna pridobljena oblika je prehodni zaplet v poteku nekaterih hemolitičnih stanj. Pojavi se pri okužbah, lahko pa jo izzovejo tudi različna zdravila.
- Prikaz primera** Prispevek opisuje 53-letnega bolnika, ki je v času zdravljenja artritisa z antibiotikoma vankomicinom in rifampicinom razvil hudo anemijo z retikulopenijo. Ker ima bolnik končno odpoved ledvic in se zdravi s hemodializo, je bil hkrati zdravljen z eritropoetinom. Okužen je tudi s hepatitisom C. Ob pregledu kostnega mozga nismo našli rdeče vrste, zaradi česar smo posumili na ČAA. Nismo našli protiteles proti eritropoetinu in protiteles Ig M proti parvovirusu B 19, s čimer smo izključili druge možne vzroke za nastanek te anemije. Po ukinitvi zdravljenja z antibiotikoma in uvedbi zdravljenja z imunoglobulini je bolnik pousem okreval in nima več anemije.
- Zaključki** Pri bolniku, ki se zdravi zaradi okužbe, moramo ob pojavu anemije med drugim pomisliti tudi na jatrogene vzroke, kot so antibiotiki in druga zdravila. Diagnozo potrdimo s preiskavami, predvsem punkcijo kostnega mozga.
- Ključne besede** čista aplastična anemija; rifampicin; eritropoetin

Abstract

- Background** Pure red cell aplasia (PRCA) is a rare condition of severe anemia characterized by an absence of erythroid precursor in the bone marrow, severe reticulocytopenia and normal platelet and leukocyte count. This condition appears as an acquired defect of either acute or chronic type, and a congenital form. The acquired form occurs in association with autoimmune or lymphoproliferative disorders, and we discover thymoma in 5 % of patients. The acute acquired form is associated with some hemolytic disorders, infections and may occur with the use of certain drugs.
- Patient and methods** The article presents a 53-year old patient who developed a severe form of anemia with reticulocytopenia while he was being treated with vancomycin and rifampicin antibiotics. Because of the end stage renal failure he is on chronic hemodialysis and is treated with erythropoietin. He is also infected by hepatitis C virus. The virtual absence of erythroid precursor in the bone marrow lead us to presume a PRCA. The other causes of anemia were ruled out with the absence of antibodies against erythropoietin and Ig M antibodies to parvovirus B 19. After withdrawal of treatment with antibiotics and introduction of treatment with immunoglobulins the patient completely recovered and is anemia – free.
- Conclusions** During the course of infections anemia could be the consequence of treatment with antibiotics and other drugs. The diagnosis is confirmed predominantly by bone marrow examination.
- Key words** pure red cell aplasia; rifampicin; erythropoietin
-

Uvod

Čista aplastična anemija (ČAA) je redka huda oblika anemije, za katero je značilna skoraj popolna odsotnost eritroidnih predstopenj v kostnem mozgu združena z retikulopenijo in normalnimi vrednostmi levkocitov in trombocitov.¹

Bolezen je lahko prirojena ali pridobljena, kronična ali akutna.² Pri 60 % bolnikov ne najdemo vzroka za nastanek ČAA.¹ Kronična ČAA se pojavi v poteku nekaterih avtoimunskih bolezni (revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematoses, myasthenia gravis) ali pa je zaplet limfoproliferativnih bolezni (kronična limfocitna levkemija, multipli mielom) in solidnih tumorjev.³ V 5 % vseh primerov ugotovimo timom.¹

Akutna oblika je lahko prehodni zaplet v poteku nekaterih hemolitičnih anemij kot hereditarna sferocitoza, lahko se pojavi pri povsem zdravih ljudeh, lahko je posledica okužb (infekcijska mononukleoza, mumps, virusni hepatitis B in C, parvovirus B 19), ali pa jemanja zdravil.³ Z zdravili povzročena ČAA je redka in predstavlja manj kot 5 % vseh primerov, vendar je do sedaj opisanih že več kot 30 zdravil, ki so bila vpletena v njen nastanek.²

Med najpogostejše povzročitelje ČAA spadajo izoniazid, kloramfenikol, sulfonamidi, cefalotin, antiepileptiki (difenilhidantoin, karbamazepim, natrijev valproat), protivnetna zdravila (fenoprofen, sulfasalazin), rifampicin, azatioprin, alopurinol, penicilamin, fenobarbital, klorpropamid ter rekombinantni eritropoetin (EPO).⁴

Opis bolnika

53-letni bolnik se je leta 1981 prvič zdravil v naši bolnišnici. Tedaj je zbolel z znaki okužbe dihal, ki jo je spremljala hemoptiza ter hitro potekajoča odpoved ledvic. Zaključili so, da ima Goodpasturjev sindrom, zaradi česar se je pričel zdraviti s hemodializo. Odpoved ledvic je spremljala huda anemija, zaradi česar je potreboval pogoste transfuzije koncentriranih eritrocitov. Zaradi adenoma so desno ledvico pozneje odstranili, leta 1997 je utrpel še možgansko krvavitev, po kateri ni imel posledic. Leta 1989 so odkrili, da je okužen s hepatitisom C.

Od leta 1986, ko so bolnika pričeli zdraviti z eritropoetinom (EPO), ni več potreboval transfuzij krvi.

Spomladi 2005 je zbolel za pljučnico desno bazalno, zaradi česar je bil zdravljen z antibiotikom. Štirinajst dni kasneje je dobil bolečine in oteklino desnega kolena. Z UZ pregledom kolena je bil potrjen izliv. Opravljena je bila punkcija kolena. Z biokemično preiskavo smo ugotovili eksudat (LDH 24,0 μ kat/L, proteini 57g/L, levkociti $22,4 \times 10^9/L$ - pretežno nevtrofilci), bakteriološko nismo ugotovili prisotnosti bakterij ali gliv, dvolomnih kristalov nismo našli. Pri preiskavi krvi smo ugotavljali: CRP 173 mg/L, prokalcitonin (PCT) 1,29 μ g/L, blago anemijo (Hb 102 g/L, Ht 0,29, MCV 91 fL,) in normalne vrednosti levkocitov ter trombocitov ($L 6,6 \times 10^9/L$, Trb $256 \times 10^9/L$). Glede na klinično sliko in izsledke laboratorijskih preiskav narave artritisa desnega kolena nismo mogli opredeliti. Bolnika smo zdravili z nesteroidnim antirevmatikom. Kljub temu pa se je njegovo splošno počutje slabšalo, težko je hodil, ni imel teka, občasno je imel visoko telesno temperaturo do 38 °C. Štirinajst dni kasneje so bili vnetni parametri še vedno zviša-

ni (CRP 196 mg/L, PCT 1,38 μ g/L, SR > 150 mm/h), prisotna je bila anemija (Hb 91 g/L) in normalne vrednosti levkocitov ter trombocitov ($L 7,8 \times 10^9/L$, Trb $328 \times 10^9/L$).

Kljub negativnemu izsledku kužnine sinovialne tekočine smo glede na zvišane vnetne parametre in splošno stanje posumili na možnost infekcijskega artritisa. Odločili smo se za zdravljenje z intravensko obliko oxacilina, kar je odklonil, ker se ni želel zdraviti v bolnišnici. Po posvetu z infektologom smo se odločili za kombinacijo vankomicina, ki ga je lahko prejel parenteralno na hemodializi, in rifampicina v obliki tablet. Odmerek vankomicina smo prilagajali sproti glede na njegovo koncentracijo v krvi, odmerek rifampicina pa smo prilagodili ledvični prizadetosti (450 mg/dan).

Ob tem zdravljenju smo opazili hudo anemijo (koncentracija Hb se je gibala med 55 g/L in 74 g/L). Bolnik je do tega dogodka prejel EPO 2000-3000 E 2-3-krat/teden i. v. Da smo vzdrževali te vrednosti Hb, smo postopoma večali odmerke EPO do končnega odmerka 10000 E 3-krat/teden, prejel pa je tudi transfuzije koncentriranih eritrocitov.

Dodatno smo opravili preiskave, da bi ugotovili vzrok hude anemije. Ugotavljali smo pozitiven indirektni in direktni Coombsov test, prisotna so bila protitelesa anti k, anti Cw in anti Ig G. Ob tem ne klinično ne laboratorijsko ni bilo znakov za hemolizo. Prav tako ni imel protiteles proti glomerulni bazalni membrani (anti GBM). Ker smo v krvni sliki poleg hude anemije ugotavljali še hudo retikulopenijo ob sicer normalnem številu levkocitov in trombocitov, smo opravili punkcijo kostnega mozga. Rdeče vrste ni bilo, razen nekaj zgodnjih normoblastov (5 %), megakariociti so bili številnejši, kar smo pripisali trenutnemu vnetju, v granulopoezi ni bilo nepravilnosti.

Glede na prisotnost protiteles Ig G na parvovirus B19 (2,657) in odsotnost IgM smo menili, da gre za okužbo v preteklosti.

Zaključili smo, da ima bolnik akutno ČAA. Takoj smo uknili zdravila, vključno z EPO. Bolnik je prejel intravenske imunoglobuline 20 g 3 dni zapovrstjo.

Mesec dni po končanem zdravljenju se je koncentracija Hb normalizirala.

Potem ni potreboval več zdravljenja z EPO in ima normalne vrednosti hemoglobina. Artritis kolena se ni več pojavil.

Razpravljanje in zaključki

Pri našem bolniku je prišlo do hujše stopnje anemije v času okužbe, zaradi česar smo sprva sumili, da je anemija posledica te okužbe. Ker se je anemija poglabljala, smo opravili pregled kostnega mozga in odkrili odsotnost celic rdeče vrste ob normalnem razvoju in številu celic bele in trombocitne vrste. Zaključili smo, da ima bolnik akutno nastalo ČAA. Možni vzroki za anemijo so bili pri našem bolniku trije: zdravljenje z EPO in rifampicinom ter okužba z virusom hepatitisa C.

Znatno pojavljanje ČAA je bilo zaznati po letu 1998 pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, ki so prejemali podkožno EPO. Pri teh bolnikih so ugotovili protitelesa proti EPO.⁵ ČAA se lahko pojavi že 3-4 tedne po začetku zdravljenja z EPO, najpogosteje pa 6-18 mesecev po izpostavitvi zdravilu. Po 3-4 mesecih imunosupresivnega zdravljenja se pri večini bol-

nikov stanje izboljša.⁶ Naš bolnik je prejemal EPO že prek 15 let, po letu 1998 je prejemal EPO i. v., ni imel protiteles proti EPO, tako da smo to možnost izključili.

Glede na to, da se vrednosti jetrnih encimov niso poslabšale, smo prav tako izključili okužbo s hepatitisom C⁷ kot možni vzrok za ČAA. Dodatno smo določili še protitelesa za možno svežo okužbo s parvovirusom B 19, ki so bila negativna.

Tako nam je kot edini vzrok akutne ČAA ostalo zdravljenje z rifampicinom. Do sedaj je opisanih le malo primerov pojava ČAA med antituberkuloznim zdravljenjem. Večina ČAA nastane med zdravljenjem z izoniazidom,² le redko pa med zdravljenjem z rifampicinom,⁸ poročil o ČAA po zdravljenju z vankomicinom pa v literaturi nismo zasledili.

Tako smo takoj ukinili zdravljenje z zdravilom. V večini primerov je to dovolj in opisujejo, da običajno pride do spontane regeneracije eritroblastov v kostnem mozgu in popravka anemije.³

V primerih, ko ne pride do spontanega izboljšanja, je potrebno anemijo zdraviti. Ker je večina pridobljenih oblik ČAA imunsko pogojenih, se za zdravljenje uporabljajo imunosupresivna zdravila: kot prva izbira pridejo v poštev kortikosteroidi z drugimi imunosupresivnimi zdravili ali brez (ciklofosfamid, ciklosporin A) ali imunomodulatorna zdravila kot so imunoglobulini, antitimocitni globulin in anti monoklonalno protitelo CD20.¹ Nekateri bolniki, kot je tudi naš, dobro odgovorijo na zdravljenje z imunoglobulini, čeprav do danes ni smernic, kdaj naj z njimi pričnemo zdraviti. Velja pravilo, da ob hudi anemiji in če želimo čimprejšnji odgovor, pričnemo zdravlje-

nje z imunoglobulini v odmerku 400 mg/kg/dan 5 dni.^{9,10}

Ker število tuberkuloznih bolnikov tudi pri nas vztrajno narašča in ker tuberkulostatiki sodijo med možne sprožilce nastanka akutne ČAA, si velja zapomniti, da lahko med zdravljenjem pride do različnih hematoloških zapletov. Če nanje pomislimo in ustrezno ukrepamo, lahko bolniku hitro pomagamo.

Literatura

1. Zupančič-Šalek S, Ajdukovič R, Bilić E, et al. ATG for pure red cell aplasia: case series. *Leuk Res* 2007; 31 Suppl 2: S33.
2. Dixit R, Dixit R, Dixit K. Isoniazid induced pure red cell aplasia. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2003; 17: 93-5.
3. Andoljšek D. Bolezni krvi in krvotvornih organov. In: Kocijančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*. Druga, dopolnjena izdaja. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1998. p. 1053-4.
4. Vogel S, Rossert J. A clinical review of antibody-mediated pure red cell aplasia. *Nephrol Nurs J* 2005; 32: 17-26.
5. Cournoyer D, Toffelmire EB, Wells GA, et al. Anti-erythropoietin antibody - mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendations for minimization of risk. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2728-34.
6. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, Kruger A, Eckardt K, Macdougall I. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet* 2004; 363: 1768-71.
7. Aterini S, Fusco I, Amato M. Pure red cell aplasia in a peritoneal dialysis patient with HCV-related cryoglobulinemia in the absence of neutralizing antierythropoietin antibodies. *J Nephrol* 2004; 17: 744-6.
8. Mariette X, Mitjavila MT, Mouline JP, et al. Rifampicin - induced pure red cell aplasia. *Am J Med* 1989; 87: 459-60.
9. Marmont AM. Therapy of pure red cell aplasia. *Semin Hematol* 1991; 28: 285-97.
10. Ballester OF, Saba HI, Moscinski LC, Nelson R, Foulis P. Pure red cell aplasia: treatment with intravenous immunoglobulin concentrate. *Semin Hematol* 1992; 29 Suppl 2: 106-8.

Prispelo 2008-20-29, sprejeto 2008-03-03