

АГРАНУЛОЦИТОЗА И АКУТНИ КОРОНАРНИ СИНДРОМ У АПАТИЧНОЈ ХИПЕРТИРЕОЗИ

Миомира ИВОВИЋ¹, Биљана РАДОЈКОВИЋ², Зорана ПЕНЕЗИЋ¹, Мирјана СТОЈКОВИЋ¹,
Милина ТАНЧИЋ¹, Светлана ВУЈОВИЋ¹, Андрија БОГДАНОВИЋ³, Милка ДРЕЗГИЋ¹

1. Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд;
3. Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Приказан је случај шездесетдвогодишње пацијенткиње са рецидивом хипертиреозе и агранулоцитозом као компликацијом примене тиреосупресивне терапије. Након лечења агранулоцитозе обустављањем тиамазола и применом фактора раста за гранулоцитну лозу, *G-CSF*, преведена је на Институт за ендокринологију ради терапије основне болести. Вредности тироксина (укупног и слободног) биле су веома повишене, уз транзиторни пораст трансминаза, креатин киназе и лактат дехидрогеназе, као и перзистирајућу хипокалијемiju. Фиксација штитасте жлезде ¹³¹I показала је високе вредности, па је примењена терапијска доза ¹³¹I (5 mCi). При пријему су ЕКГ налазом регистровани дубоки негативни Т талас у свим стандардним одводима, AVF и V3-V6, а плитко негативни Т у V1 и V2. Током хоспитализације ЕКГ налази показују продубљивање негативних Т таласа уз благу елевацију ST сегмента, те је пацијенткиња лечена бета блокаторима и коронарним дилататорима, као non-Q инфаркт. Увођењем у еутироидно стање (клинички и лабораторијски), долази до потпуне нормализације ЕКГ налаза, а учињена коронарографија два месеца касније показује нормалан налаз на коронарним крвним судовима. Акутни коронарни синдром код приказане пацијенткиње би се могао објаснити хиперметаболичким стањем, као и последицама агранулоцитозе (инфекција, фебрилност, анемија, хипокалијемija), које су довеле до повећаних метаболичких захтева.

Кључне речи: Грејвсова болест, компликације терапије, агранулоцитоза, акутни коронарни синдром.

УВОД

Тиреотоксикоза представља клинички синдром, који настаје као резултат изложености ткива дејству високих концентрација хормона штитасте жлезде. У већини случајева она је последица појачане активности тироидне жлезде, тј. хипертиреозе. Код пацијената који имају више од 60 година клиничком сликом хипертиреозе преовлађују симптоми кардиоваскуларног система и миопатске манифестације. Неки од ових пацијената могу у клиничкој слици имати само губитак тежине, благо увећану штитасту жлезду, депресију, без клиничких карактеристика повећане активности симпатичког нервног система, што представља апатичну форму хипертиреозе. Око 50% пацијената са преобладањем кардиоваскуларних манифестација у хипертиреози нема доказа о претходно верификованој или већ постојећој болести срца, а лечењем тиреотоксикозе и увођењем у еутироидно стање кардиоваскуларни проблеми нестају.

Медикаментна тиреосупресивна терапија се најчешће користи у лечењу хипертиреозе. Нежељени ефекти ове терапије се јављају у око 5% болесника и имају распон од благих, као што су горак укус, мучнина, које не захтевају прекид лечења, преко израженијих ефеката, као што су: кожне ерупције, уртикарија, дифузни еритем, артралгија, када се лек искључује, па до агранулоцитозе, која се јавља у 0,1-1% пацијената и представља ретку, врло озбиљну и по живот опасну компликацију.

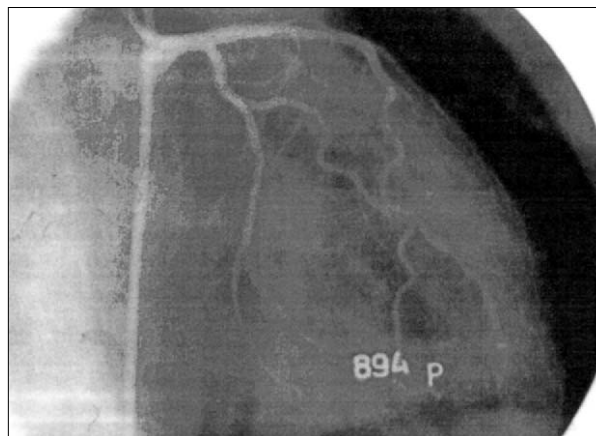
ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 62 године преведена је са Института за хематологију Клиничког центра Србије, где је лечена због агранулоцитозе проузроковане применом тиамазола (*Favistan*) у терапији хипертиреозе. Анамнезно, неколико месеци уназад осећа изразиту слабост, малаксалост, уз лушање и прескакање срца и губитак у тежини. На основу клиничке слике и повишених вредности FT 4 констатован је (амбулантно) рецидив хипертиреозе од које се лечила и пре петнаестак година (четири године тиреосупресивима – фавистаном) и уведен је поново исти лек у терапију. Након месец дана, због фебрилности (до 39°C), малаксалости, главобоље, мучнине, повраћања, болова у гуши и отежаног гутања, прегледана је у амбуланти Ургентног центра, где је регистрована леукопенија са агранулоцитозом, и хитно примљена на VIII одељење Института за инфективне и тропске болести. Поред поменуте агранулоцитозе, у лабораторији су тада забележени и анемија средње тешког степена, уз нормалан број тромбоцита, изражен запаљенски синдром, хипокалијемiju и лако повишене трансминазу, креатин киназу (CK) и лактат-дехидрогеназу (LDH) (Табела 1). Тада у ЕКГ-у: користаст ST у V5-V6. Одмах је обустављено давање фавистана и започета је примена антибиотика парентерално (цефтазидим 2x1 g два дана, а затим цефтриаксон 2 g, амикацин 1 g) уз хидрацију и корекцију калијума. Након четири дана преведена је на Институт за хематологију КЦС. У тренутку пријема хематолошки налази су покази-

вали тежак степен анемије ($Hb\ 87\ g/l$, $MCV\ 80\ fl$, $MCH\ 24\ pg$, $MCHC\ 310\ g/l$), јасну агранулоцитозу са леукоцитима ($Le\ 1,6 \times 10^9/l$) без гранулоцитних елемената у диференцијалној формули (3 % бласта и промијелоцита, 5 % моноцита и 94 % лимфоцита). У мијелограму је нађена хипоцелуларност са присутним еритробластима и мегакариоцитима у свим фазама развоја, са свега неколико елемената G лозе. Болесница је лечена рекомбинантним фактором раста за гранулоцитну лозу ($G-CSF$, *Neupogen*, Roche) током три дана по три $MIU\ s. c.$ и уз интензивну антибиотску терапију: амикацин, цефтриаксон, а потом цефпирон *i. v.* и ципрофлоксацин и миконазол *per os*. Због погоршања анемије, болесница је примила и једну трансфузију концентрованих еритроцита. Четвртог дана од почетка примене $G-CSF$ долази до нормализације броја неутрофила ($Le\ 6 \times 10^9/l$, неутрофили $> 2 \times 10^9/l$) и побољшања општег стања, али уз одржавање малаксости, па је преведена на Институт за ендокринологију у циљу лечења основне болести. На пријему болесница је била свесна, оријентисана, афебрилна, еупноична у миру, теже покретна, потхрањена, бледе коже, дехидрирана. Слузница усне дупље инфламрана дифузно, уз хипертрофију тонзила, који су прекривени беличастим наслагама. Обострано увећане субмандибуларне лимфне жлезде до 2 cm , покретне, безболне. Тиреоидеја дифузно увећана, *gradus. Ia*, покретна, безболна. Налаз на плућима: везикуларно дисање уз продужен експиријум, без визинга и пукота. Срчана акција је била ритмична, тонови јасни, без шумова.

ТА: 110/70 $mmHg$, *fr* 88/*min*. Јетра и слезина се нису палпирале. Нормалан налаз на екстремитетима. ЕКГ налаз: на пријему синусни ритам, *fr* 88/*min*, нормограм, дубоки негативан T у свим стандардним одводима, AVF и $V3-V6$, а плитко негативни T у $V1$ и $V2$. У биохуморалном синдрому налаз у крвнјој слици показивао је нормоохромну, нормоцитну анемију, уз уредан број леукоцита и нормалну диференцијалну формулу, позитиван запаљенски синдром, хипокалијемију која је коригована парентерално а затим *per os*, без других поремећаја у електролитном статусу, без ретенције азотних материја и све време нормалне вредности трансминаза, CK и LDH . Од хормонских налаза $T4$ је показао високе вредности, као и $FT\ 4$ (Табела 1). RTG плућа и срца: знаци емфизема плућа уз смањену транспаренцију обострано, у средњим и доњим плућним пољима. Ултразвук трбуха: нормалан налаз.

Урађена фиксација J^{131} и због високих вредности (49 и 52%) дата терапијска доза J^{131} од 5 mCi . Истога дана урађен и ехокардиограм: аорта нормалних промера. Нормалан изглед и покретљивост свих срчаних залистака. Нормалне димензије свих срчаних шупљина. Лева комора нормалног облика и величине, нормалне дебљине зидова, са нормалном кинетиком сегмената и нормалним параметрима системне функције (ејекциона фракција 65%). Дискретно интензивнији ехо перикарда који се раслојава само у систоли. Два дана касније, због перзистирања већ



СЛИКА 1. Нормалан налаз леве коронарне артерије.
FIGURE 1. Normal left coronary artery.

описаних промена у контролним ЕКГ налазима, болесница је преведена на одељење Института за кардиоваскуларне болести као суспектни *non-Q* инфаркт. Следећих 12 дана третирана је бета блокери-ма, као стање након *non-Q* инфаркта, а затим поново преведена на Институт за ендокринологију ради даљег посматрања и лечења. У следеће четири недеље клинички и лабораторијски настаје еутиреоидно стање, те је учињена планирана коронарографија, која је показала нормалан налаз на коронарним артеријама (Слика 1).

ДИСКУСИЈА

Агранулоцитоза представља ретку и једну од најтежих компликација примене тионамида у терапији хипертиреозе. Открива се у 0,1-1% болесника, у прва три месеца терапије и најчешће код старијих особа. Неки аутори указују на то да гранулоцитопенија претходи појави агранулоцитозе, али већина сматра да агранулоцитоза настаје изненада, без претходно смањеног броја гранулоцита. Има карактеристике идиосинкразије а у серуму се често региструју и антигранулоцитна антитела. Изненадна појава ангине са повишеном температуром треба да побуди пажњу лекара на проверу броја леукоцита и гранулоцита, а пожељно је научити болеснике да се одмах јаве лекару чим се појаве наведени симптоми [1-5]. Када се докаже агранулоцитоза (апсолутни број гранулоцита мањи од $0,2 \times 10^9/l$) одмах се тионамиди искључују из терапије, уз обавезну хоспитализацију, протективну изолацију болесника и примену антибиотика. Примена фактора који стимулишу гранулоцитопоезу убрзава опоравак. У студији Тамаија (*Tamai*) и сарадника [7] у 34 болесника постигнути су значајно бољи резултати при примени $rhG-CSF$ у поређењу са применом кортикостероида. Недавни резултати Томин Д. и сарадника [4] показали су да рекомбинантни фактор који стимулише гранулоцитопоезу ($G-CSF$) значајно скраћује време опоравка и ризик од тешких инфекција у току агранулоцитозе, што одговара и подацима из светске литературе [5]. Хематолошке про-

ТАБЕЛА 1.

TABLE 1.

Лабораторијски налази <i>Laboratory findings</i>	Институт за инфективне болести <i>Institute of Infective diseases</i>	Институт за хематологију <i>Institute of Hematology</i>	Институт за ендокринологију <i>Institute of Endocrinology</i>				
SE	118/h	-	40/h				
Er/Rbc $\times 10^{12}/l$	-	3.5	4.12	3.7	4.01		
Le/Wbc $\times 10^9/l$	1.8	1.6	4.6	6.2	4.6		
Gr/granulocyte $\times 10^9/l$	-	<0.2	>1.5				
Hb/hemoglobine g/l	102.5	87	107	95	104		
MCV FL	-	80	82	83	82		
Tr/platlets $\times 10^9/l$	157	153	163	159	192		
K+ mmol/l	2.9	2.4	2.7	3.7	3.7	4.6	4.4
Na+ mmol/l	139	143	142	144	142	137	140
Cl mmol/l	-	-	103	100	100	100	100
HCO ₃ mmol/l	-	-	32	30	30	28	-
Ca mmol/l	-	-	2.1	-	-	-	-
Ca ⁺⁺ (1.18-1.29)	-	-	-	-	1.25	-	-
PO ₄ ⁺⁺ mmol/L	-	-	1.4	-	-	-	-
AF/alkaline phosphatase U/l	-	88	63	-	-	-	-
gamma GT U/l	28	-	24	-	-	-	-
CK/creatin kinase U/l	176	-	23	9	6	19	-
LDH/lactat dehydrogenase U/l	364	-	207	299	-	-	-
SGOT/AST U/l	41	23	47	42	38	25	-
SGPT/ALT U/l	80	31	55	62	68	40	-
Hol./holesterol mmol/l	3.7	-	3.0	-	-	3.8	-
Tra./trygliceride mmol/l	-	-	1.9	-	-	1.1	-
T4/tiroxine nmol/l	-	-	413	-	-	-	-
FT4/ Free tiroxine pmol/l	-	-	184	-	-	-	-

мене нестају у току 7-10 дана од престанка примене тионамида, уз опоравак болесника у следеће две до три недеље, али су описани и смртни исходи упркос примени терапије [1-5].

Тиреоидни хормони имају директно дејство на рад срца, али и индиректно смањивање отпора у периферној циркулацији [9]. Њихова прекомерна секреција повећава срчану Na, K-активирани мембранску АТП-азу, као и Ca-активирани АТП-азу у саркоплазматском ретикулуму, што доводи до повећане контрактилности миокарда [6, 9]. Тахикардија представља један од најзаступљенијих кардиоваскуларних поремећаја у хипертиреозидизму, а није редак ни налаз екстрасистола, пароксизмалне атријалне тахикардије и атријалне фибрилације [6]. Ово се објашњава чињеницом да је у тиреотоксикози повећана фреквенца срца, ударни и минутни волумен, уз скраћено време циркулације, повећани коронарни проток и потрошња кисеоника по сваком срчаном удару. То потврђује и студија Бенгела (*Bengel*) и сарадника [8] на 10 тиреоидектомисаних пацијената пре и на супституцији тиреоидним хормоном (уз помоћ *PET* и *MRI*). Болесници са коронарном атеросклерозом развијају ангину пекторис током тиреотоксикозе, што се објашњава нескладом између метаболичких потреба и могућности кардиоваскуларног система. Оштећење миокарда настаје код тиреотоксичних пацијената са хроничном срчаном инсуфицијенцијом, а инфаркт миокарда може настати и код тиреотоксичних пацијената са нормалним коронарним крвним судовима [2, 6]. Конгестивна срчана инсуфицијенција и фибрилација преткомора су релативно резистентне на при-

мену дигиталиса из два разлога: убрзаног метаболизма лека и појачане иритабилности миокарда у тиреотоксикози [6]. У болесника старијих од 60 година преовлађују кардиоваскуларне и миопатске манифестације, а у мањем проценту знаци хиперметаболизма могу бити врло слабо изражени [1-3]. Апатична хипертиреоза означава тиреотоксично стање, које карактеришу умор, апатија, екстремна слабост, конгестивна срчана инсуфицијенција и блага грозница. Овакви болесници често имају мале струме, умерену тахикардију и хладну, чак суву кожу и понеки позитиван очни знак [6]. Болесници са супклиничким хипертиреозидизмом имају повећан ризик од атријалне фибрилације [9].

Нестабилна ангина и инфаркт миокарда без *ST* елевације (често окарактерисан као *non-Q* инфаркт) јесу акутне манифестације коронарне болести. Акутни коронарни синдром нестабилне ангине, *non-Q* инфаркта миокарда и инфаркта миокарда имају заједнички патогенетски супстрат – атеросклеротску лезију коронарних артерија. Руптуром или ерозијом атеросклеротичног плака почиње патофизиолошки процес који резултира формирањем тромба на месту оштећене артерије. Формирање тромба доводи до значајне редукције или прекида у протоку кроз захваћени крви суд [10, 11]. Клиничке манифестације нестабилне ангине и *non-Q* инфаркта миокарда су сличне у представљању па се дијагноза *non-Q* инфаркта поставља на основу пораста маркера срчане некрозе измерених у периферној циркулацији. Много ређе акутни коронарни синдром може настати у особа са нормалним коронарним артеријама, углавном као последица

несклада између могућности и потребе ткива за киеоником. Такав налаз се описује у болесника са хиперметаболичним стањем [2, 6].

Приказан је случај болеснице са рецидивом хипертиреозе након 15 година у апатичној форми и агранулоцитозом, једном од најозбиљнијих компликација тиреосупресивне терапије тионамидима. Акутни коронарни синдром верификован у току хоспитализације могао би се објаснити хиперметаболичним стањем, као и последицама агранулоцитозе (инфекција, фебрилност, анемија, хипокалијемја), које су довеле до повећаних метаболичких захтева. То потврђује и учињена коронарографија након уласка пацијенткиње у еутиреоидно стање и опоравка гранулоцитне лозе, која је показала нормалан налаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Utiger RD. The thyroid: Physiology, Thyrotoxicosis, Hypothyroidism, and the Painful Thyroid. Baxter & Felig, Endocrinology, 1995, 275-9.
2. Trbojević B. Hipertiroidizam glava IV, Tiroidna žlezda, patofiziološke osnove i klinički pristup. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998, 187-203.
3. Greenspan FS. The thyroid gland, Chapter 7, Basic & Clinical Endocrinology, 6th edition. Lange medical Books, McGraw-Hill, 2001, 147-56.
4. Tomin D. Neutropenija i agranulocitoza. U Urgentna medicina, Obeležja. Beograd, 2002, 947-952.
5. Curnutte JT, Coates TD. Disorders of phagocyte function and number. U Hoffman R i sar. (ur) Hematology, Basic principles and practice, 3rd ed. Churchill Livingstone New York, 2000, 720-762.
6. De Groot LJ. Graves Disease and the manifestations of Thyrotoxicosis, Chapters 10, 11, 12. The Thyroid and its Diseases, Thyroid Disease manager, last revised 1st March 2001.
7. Tamai H, Mukuta S, Matsubayashi S et al. Treatment of methimazol induced agranulocytosis using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF). JCEM 1993, Vol 77, 1356-1360.
8. Bengel FM, Nekolla SG et al. Effect of Thyroid hormones on cardiac function, geometry and oxidative metabolism assessed noninvasive by Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance. JCEM, 2000, Vol 85, No 5 1822-1827.
9. Klein I, Ojamaa K. Mechanisms of Disease: Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. New England Journal of Medicine, February 2001, Vol 344, No 7, 501-509.
10. Jarkin M, Vasiljević-Pokrajčić Z. Akutni non Q infarkt miokarda. U Nedeljković S, Kanjuh V, Vukotić M (ured.) Kardiologija, II izdanje, 2000; strane 1141-1146.
11. Elliot M, Kim M, Samuel L. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-Wave myocardial infarction: proposed revisions. American Heart Journal 2000, 139(3): 461-475.

AGRANULOCYTOSIS AND ACUTE CORONARY SYNDROM IN APATHETIC HYPERTHYREOIDISM

Miomira IVOVIĆ¹, Biljana RADOJKOVIĆ², Zorana PENEZIĆ¹, Mirjana STOJKOVIĆ¹, Milina TANČIĆ¹ Svetlana VUJOVIĆ¹, Andrija BOGDANOVIĆ³, Milka DREZGIĆ¹

1. Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Institute of Hematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

Tissue expose to excessive levels of circulating thyroid hormones results in thyrotoxicosis. In most cases, thyrotoxicosis is due to hyperactivity of the thyroid gland. Cardiovascular and myopathic manifestations are predominant clinical features in most hyperthyroid patients, aged 60 years and older. Some of patients have apathetic hyperthyroidism which presents with weight loss, small goiter, severe depression and without clinical features of increased sympathetic activity [3, 6]. About 50% of patients with cardiovascular manifestations have no evidence of underlying heart disease. Cardiac problems resolve when euthyreoid state is established [3]. Three treatment modalities are available in hyperthyroidism, namely medicament therapy, surgery and radioactive iodine. Antithyroid drug therapy complications, can be mild such as rash, which is managed without cessation of therapy by antihistamines administration. On the other hand, very serious complications such as agranulocytosis, necessitate immediate discontinuation of the medication and appropriate treatment. Although extremely rare, it is life-threatening with highly variable recovery time.

CASE REPORT

A 62-year-old woman with recurrent hyperthyroidism was admitted after treatment of agranulocytosis due to antithyroid drugs in another institution with G-CSF. The patient presented with clinical features of apathetic hyperthyroidism with extremely elevated thyroid hormone levels (total and free T4) and suppressed TSH. Radioactive iodine (5 mCi) was administered after increased thyroid uptake was confirmed. Echocardiography on admission was normal. ECG revealed moderately inverted T waves in standard and V1, V2 precordial leads. Laboratory analysis revealed mild normocytic anemia with normal white blood cell count, hypokaliemia and normal concentration of creatine phosphokinase, lactic dehydrogenase and mildly elevated aspartate transaminase in sera. Chest X-ray was consistent with pulmonary emphysema. Because the worsening of ECG changes she was transferred to Coronary unit. The diagnosis of non-Q myocardial infarction

was confirmed and treatment with nitrates and beta-adrenergic antagonists was instituted. Four weeks later she became euthyroid and coronarography was performed. Subepicardial coronary arteries were normal (Figure 1). She was dismissed, and still euthyroid three months later.

DISCUSSION

Agranulocytosis is very rare but very serious complication of antithyroid drug therapy. It can be detected in about 0.1-1% patients during the first three months of treatment.

Sudden appearance, heralded by sore throat and fever, prompt physicians to seek white blood cell and differential count [1-3]. Confirmation of diagnosis urges cessation of drug therapy and appropriate antibiotic treatment. Recently, it was reported that recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) is to be effective in shortening the recovery time in the neutropenic patients undergoing chemotherapy and also in patients with other types of neutropenia [5]. Tamai et al. [7] confirmed positive outcome in 34 patients treated with rhG-CSF compared to corticosteroid treatment. Hematologic laboratory abnormalities disappear 7-10 days after secession of therapy. Patients completely recover two to three weeks later. Fatal outcome was also described [1-5].

Thyroid hormones have profound effects on cardiovascular physiology, especially on heart rate, cardiac output and systemic vascular resistance. In patients with hyperthyroidism, cardiac output is much higher than in normal persons. This is the result of direct effect of thyroid hormones on cardiac muscle contractility, heart rate and decrease in systemic vascular resistance. Excessive thyroid hormone secretion increases cardiac Na-K-activated plasma membrane ATP-ase and sarcoplasmic reticulum Ca-activated ATP-ase with resultant in increase myocardial contractility [6, 9]. Sinus tachycardia is the most common rhythm disorder in hyperthyroidism, but paroxysmal tachycardia and atrial fibrillation are not rare. This can be explained by increased heart rate, cardiac output, blood volume, coronary artery flow and peripheral

oxygen consumption in thyrotoxicosis [9]. Patients with coronary arteriosclerosis can develop angina pectoris during thyrotoxic stage, which can be explained by imbalance between cardiac demand and supply. Myocardial damage is often in thyrotoxic patients with chronic heart failure, together with myocardial infarction in patients without coronary disease [2, 6]. Congestive heart failure and atrial fibrillation are relatively resistant to digitalis treatment because of high metabolic turn over of medication and excessive myocardial irritability in hyperthyroidism [6]. Cardiovascular and myopathic manifestations predominate in older hyperthyroid patients (over 60 years) and some of them can have only few symptoms of hyperthyroidism [1-3]. Thyrotoxic state characterized by fatigue, apathy, extreme weakness, low-grade fever and sometimes congestive heart failure are designated as apathetic hyperthyroidism. Such patients have small goiters, mild tachycardia and often cool and dry skin with few eye signs [6]. Patients with subclinical hyperthyroidism are at increased risk for atrial fibrillation [9].

Unstable angina and non-Q myocardial infarction (non ST elevation) are acute manifestation of coronary artery disease. The acute coronary syndrome of unstable angina, non-Q myocardial infarction and Q-wave myocardial infarction have atherosclerotic lesions of the coronary arteries as a common pathogenic substrate. Erosions or ruptures of unstable atherosclerotic plaque triggered pathophysiologic

processes, resulted in thrombus formation at the site of arterial injury. This leads to abrupt reduction or cessation through the affected vessel. Clinical manifestations of unstable angina and non-Q myocardial infarction are similar and diagnosis of non-Q myocardial infarction is made on the basis of elevated serum markers indicative of cardiac necrosis, detected in peripheral circulation. Acute coronary syndrome ranging from unstable angina to myocardial infarction an non-Q myocardial infarction represents increasingly severe manifestations of the same pathophysiologic processes [10, 11].

In conclusion, these 62-year-old woman presented with apathetic form of recurrent hyperthyroidism associated with two serious complications, life-threatening agranulocytosis and acute coronary syndrome.

Key words: Graves's disease, complication of therapy, agranulocytosis, acute coronary syndrome.

Miomira IVOVIĆ
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Dr Subotića 13, 11000 Beograd
Tel: 011 361 63 17