

Неуроборелиоза код болесника с апластичном анемијом леченим тиклопидином

Наташа Чоловић¹, Љиљана Бумбаширевић², Вук Палибрк¹, Ана Видовић¹, Милица Чоловић¹

¹Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Апластична анемија је ретка, али потенцијално смртоносна компликација лечења тиклопидином. Аутори приказују болесника код којег се ова компликација јавила услед примене овога лека.

Приказ болесника Код болесника старог 55 година јавила се апластична анемија након примене 200 mg тиклопидина током 45 дана ради превенције коронарне тромбозе. Примена овога лека је обустављена, а дати су антибиотици широког спектра дејства, трансфузије еритроцита и тромбоцита и гранулоцитни фактор раста. Две недеље од почетка тегаба смањили су се број леукоцита ($0,5 \times 10^9/l$), концентрација хемоглобина и број тромбоцита. Потом су се јавили слабост мускулатуре лица због парализе оба фаџијална нерва и Белов феномен, а затим и слабост мишића екстремитета и знаци полирадикулонеуритиса. *Western blot* анализом крви и ликвора утврђена је висока концентрација *IgM* и *IgG* антитела на борелију бургдорфери (*Borrelia burgdorferi*). Након лечења цефтриаксоном болесникова телесна температура се нормализовала, а неуролошки знаци су се постепено изгубили. Крвна слика се нормализовала два месеца од почетка болести.

Закључак Лечење тиклопидином може изазвати разне хематолошке компликације, као што су агранулоцитоза и неутропенија, тромбозна тромбоцитопенијска пурпура и ретко апластична анемија. Због ових компликација мора се брижљиво пратити крвна слика болесника на овој терапији, а у случају појаве компликација примену тиклопидина треба обуставити и применити одговарајуће терапијске поступке у зависности од врсте компликације и клиничке слике.

Кључне речи: тиклопидин; апластична анемија; неуроборелиоза; парализа фаџијалног нерва; полирадикулонеуритис

УВОД

Тиклопидин се примењује у превенцији артеријских тромбоза јер је његово главно дејство инхибиција агрегације тромбоцита код болесника са цереброваскуларним инсултом, пролазним исхемијским нападима, коронарном болешћу, обољењима периферних артерија, за превенцију тромбозе стента и сл. Лекар може имати и тешка нежељена дејства, као што су агранулоцитоза, неутропенија, панцитопенија, апластична анемија и др. [1-6]. Када се јави неутропенија или агранулоцитоза, често долази до инфекција разним врстама бактерија, па чак и спирохетама из рода *Borrelia*, која је крајње неуобичајена, због чега приказујемо болесника.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 55 година прележао је инфаркт миокарда средином априла 2006. године, а почетком маја уграђен му је стент. Препоручена му је антиагрегациона терапија: ацетилсалицилна киселина у дози од 100 mg и тиклопидин у дози од 200 mg дневно. Почетком јуна 2006. године појавиле су се висока температура и дијареја, а у крвној слици се јавила неутропенија.

У време пријема у Институт за хематологију Клиничког центра Србије у Београ-

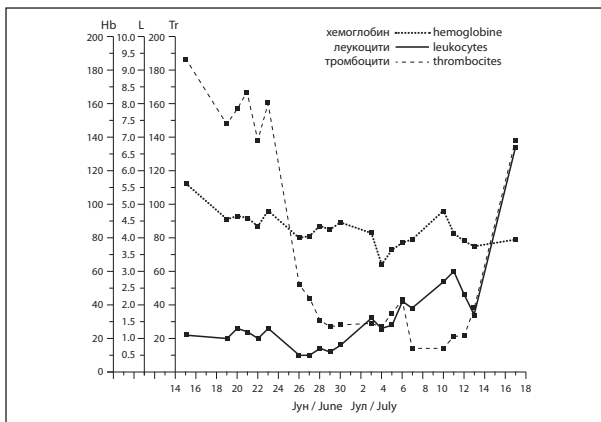
ду болесник је био високофебрилан, нормалне боје коже и слузокоже, без хеморагијског синдрома, а налаз на плућима био је нормалан. Срчана радња била је ритмична, тонови су били јасни, а шумова није било. Крвни притисак је био 135/85 mm Hg, пулс 92 откуцаја у минути, а јетра и слезина се нису палпирале.

Лабораторијски резултати су били следећи: хемоглобин 91 g/l, леукоцити $1,0 \times 10^9/l$, тромбоцити $148 \times 10^9/l$, ретикулоцити 0,1% (леукоцитна формула: еозинофилни 8%, базофили 1%, лимфоцити 91%, моноцити 1%, неутрофили 0%), седиментација еритроцита 120 mm/h, CRP 27,2 mg/l, фибриноген 8,91 g/l, протромбинско време 106%, парцијално тромбoplastинско време 30,5 s (нормално до 28,2 s), билирубин 7,9 $\mu\text{mol/l}$ (директни 4,5 $\mu\text{mol/l}$), AST 41 UI/l, ALT 86 UI/l, лактатдехидрогеназа 424 UI/l, алкална фосфатаза 157 UI/l, гама-ГТ 208 UI/l, укупни протеини 52 g/l, албумини 25 g/l, вирусолошке анализе HIV, HCV, HbsAg и EBV негативне. Радиограм плућа је био нормалан.

У аспиранту коштане сржи није било хелијских елемената. Патохистолошким анализом биоптата коштане сржи нађена је масна коштана срж са свега 10% хематопоетских хелија. Међу хелијама хематопоезе уочено је неколико ситних, мрљавих лимфоидних инфилтрата локализованих централно-дуларно, састављених од малих лимфоид-

Correspondence to:

Nataša ČOLOVIĆ
Institut za hematologiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 2
11000 Beograd
Srbija
marcolov@sbb.rs



Графикон 1. Кретање вредности крвних ћелија током болести
Graph 1. Showing variations of blood cells during the disease

них ћелија које су већим делом биле Т-имунофенотипа ($CD3+$), док је $CD20+$ лимфоцита било мање. Због изостанка гранулоцита у крви и ћелија гранулоцитне лозе у аспирату и биоптату коштане сржи, закључено је да је код болесника, као последица примене тиклопидина, настала апластична анемија.

Упркос примени тинама и ванкомицина, током наредних десет дана болесник је био високофебрилан, а налаз у периферној крви се погоршавао, па је, поред ниског нивоа леукоцита ($0,5 \times 10^9/l$), дошло и до смањења концентрације хемоглобина ($63 g/l$) и тромбоцита ($14 \times 10^9/l$), због чега су се морале применити трансфузије еритроцита и тромбоцита (Графикон 1). Потом су се јавили грозница, одузетост мишића лица и слабост ногу, па је болесник постао непокретан. Неуролошким прегледом установљена је обострана парализа мускулатуре лица због оштећења фацијалног нерва са Беловим феноменом. Менингеални и Лазаревићев знак били су негативни. Електромиографски налаз одговарао је полирадикулонеуритису. Лумбалном пункцијом добијен је бистар ликвор са протеинорахијом од $3,5 g/l$, гликорахијом од $3,6 mmol/l$ и 17 ћелија. У крви и ликвору тестом ELISA утврђена су IgG антитела на Грам-негативну бактерију *Borrelia burgdorferi* ($A=0,388$, позитиван налаз $A>0,221$). У ликвору и серуму су Western blot анализом установљена IgM и IgG антитела на борелију бургдорфери, па је закључено да је неуролошка симптоматологија последица неуроборелиозе. Тада је примењено лечење цефтриаксоном, након чега је дошло до клиничког опоравка болесника. Уз примену гранулоцитног фактора (G-CSF) број леукоцита се постепено нормализовао и болесник се после два месеца потпуно опоравио. Током наредних месец и по дана потпуно се нормализовао и налаз периферне крви.

ДИСКУСИЈА

Тиклопидин инхибира агрегацију тромбоцита, те се примењује у превенцији поновљених артеријских тромбоза. Студија TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) је показала да је тиклопидин ефикаснији антиагрегаци-

они лек од ацетилсалицилне киселине [7, 8]. Тиклопидин има и протраховано дејство које траје 7-10 дана након што се примена лека обустави. Нажалост, тиклопидин може изазвати тешка нежељена хематолошка дејства, као што су агранулоцитоза, апластична анемија, неутропенија, панцитопенија, тромбоцитопенија и тромбозна тромбоцитопенијска пурпура [9]. Описани су спорадични случајеви у којима су се анемија и леукопенија, односно леукопенија и тромбоцитопенија развијале истовремено [10]. Агранулоцитоза обично настаје од једног до три месеца од почетка узимања тиклопидина, а број леукоцита се најчешће нормализује три недеље након обуставе примене лека [7]. Неутропенија се јавља код 2% болесника који су примали тиклопидин.

Код приказаног болесника агранулоцитоза се јавила месец дана након почетка примене тиклопидина, а током наредних десет дана развиле су се анемија и тромбоцитопенија. Иако је болесник истовремено узимао аспирин и холипин, промене крвне слике нису биле последица примене ових лекова, јер је након опоравка од апластичне анемије настављена њихова примена без икаквих компликација.

Механизам оштећења коштане сржи тиклопидином није сасвим јасан, али се претпоставља да он има директно токсично дејство на прекурсоре хематопоезе [1].

Агранулоцитоза је потенцијално смртоносна компликација примене тиклопидина, нарочито код особа старије животне доби, код којих се овај лек најчешће и примењује. Када се агранулоцитоза јави, увек је праћена инфекцијом. Примена тиклопидина се мора трајно обуставити, а болесника треба упутити на болничко лечење, пре свега да би се открио узрочник инфекције и тако применила одговарајућа антибиотска терапија. У литератури има приказа о ефикасном дејству G-CSF, који стимулише раст колонија код болесника с агранулоцитозом или панцитопенијом [11, 12]. G-CSF убрзава опоравак неутрофилних гранулоцита, чиме се скраћује како период неутропеније, тако и боравак у болници. Приказани болесник је најпре лечен антибиотцима широког спектра и G-CSF, али је упркос томе дошло до развоја неуролошких симптома, због чега је пребачен на Неуролошку клинику, на којој је испитивањем крви и ликвора доказана неуроборелиоза.

Само 12 сати након продора у крвоток борелија бургдорфери се може наћи у цереброспиналној течности. Акутни неуролошки проблеми у лајмској болести јављају се код 15% нелечених болесника. Могућ је читав низ неуролошких поремећаја. Чест је губитак тонуса мускулатуре обе стране лица (Белова парализа), што је била и прва клиничка манифестација обољења и код приказаног болесника. Други чест неуролошки поремећај је менингитис праћен тешком главобољом, укоченим вратом и фотофобијом. Радикулонеуритис изазива болове у ногама, поремећаје сна и патолошке сензације на кожи. Благ енцефалитис може изазвати слабо памћење, поремећај сна и промене у афективном понашању. Код ране неуроборелиозе обично се бележи само блага промена менталног

стања. Како борелија бургдорфери има способност брзе дисеминације у ткива и органе, тако се током болести спирохете налазе у кожи, срцу, зглобовима, периферним нервима и централном нервном систему [13, 14]. Многи симптоми и знаци лајмске болести су последица запаљењског одговора на спирохете у ткивима. Мањи број особа с овом болешћу који приме предвиђену куру антибиотика и даље има симптоме обољења, као што су тешка малаксалост, поремећаји сна и когнитивне сметње. Неки аутори сматрају да је „хронична“ лајмска болест, поред уобичајених клиничких знакова обољења, одговорна за многе необјашњиве медицинске симптоме, па је код тих болесника

неопходно наставити с протрахованом применом антибиотске терапије [15].

Иако је приказани болесник од почетка болести лечен антибиотцима, јавила се клиничка слика акутне неуроборелиозе, која је, срећом, повољно реаговала на цефтриаксон. Код овог болесника је било тешко утврдити пут инфекције. Иако нису добијени подаци о уједу крпеља, то се ипак могло десити знатно раније, тако да болесник чак није ни морао знати за њега. Лајмска болест може бити у латентном стању дуг временски период, тако да се симптоми могу јављати у циклусима и трајати месецима, па чак и годинама, након инфекције [13].

ЛИТЕРАТУРА

- Rajandram RK, Ramli R, Karim F, Rahman RA, Fun LCH. Necrotizing gingivitis: a possible oral manifestation of ticlopidine induced agranulocytosis. *N Z Med J.* 2007; 120(1256):U2590.
- Patton WN, Duffull SB. Idiosyncratic drug-induced haematological abnormalities: incidence, pathogenesis, management and avoidance. *Drug Safety.* 1994; 11:445-62.
- Ito MK, Smith AR, Lee ML. Ticlopidine: a new platelet aggregation inhibitor. *Clin Pharm.* 1992; 11:603-17.
- Paradiso-Hardy FL, Angelo CM, Lancot KL, Cohen EA. Hematologic dyscrasia associated with ticlopidine therapy: evidence for causality. *CMAJ.* 2000; 163:1441-8.
- Ono K, Kurohara K, Yoshihara M, Shimamoto Y, Yamaguchi M. Agranulocytosis caused by ticlopidine and its mechanism. *Am J Hematol.* 1991; 37:239-42.
- Mallet L, Mallet J. Ticlopidine and fatal aplastic anemia in an elderly woman. *Ann Pharmacother.* 1994; 28:1169-71.
- Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1989; 321(8):501-7.
- Harbison JW. Ticlopidine versus aspirin for the prevention of recurrent stroke. Analysis of patients with minor stroke from the Ticlopidine Aspirin Stroke Study. *Stroke.* 1992; 23:1723-7.
- Frampton JE, Lee CR, Faulds D. Filgrastim: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. *Drugs.* 1994; 48:731-60.
- Carlson JA, Maesner JE. Fatal neutropenia and thrombocytopenia associated with ticlopidin. *Ann Pharmacother.* 1994; 28:1236-8.
- Korkmaz ME, Cekin AH. Bone marrow suppression and klebsiella pneumonia septicemia due to ticlopidine and successful treatment with filgrastim: a case report. *Int J Cardiol.* 1998; 66:317-8.
- Thomson LE, Stewart JT. Ticlopidine induced agranulocytosis managed with granulocyte colony stimulating factor. *N Z Med J.* 1998; 111:81-2.
- Chabria SB, Lawrason J. Altered mental status, an unusual manifestation of early disseminated Lyme disease: a case report. *J Med Case Reports.* 2007; 1:62.
- Fahrer H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *Eur J Epidemiol.* 1998; 14:117-23.
- Halperin JJ. Prolonged Lyme disease treatment: enough is enough. *Neurology.* 2008; 70:986-7.

Neuroborreliosis in Patient with Aplastic Anaemia Secondary to Therapy with Ticlopidine

Nataša Čolović¹, Ljiljana Bumbaširević², Vuk Palibrk¹, Ana Vidović¹, Milica Čolović¹

¹Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Aplastic anaemia is a rare but potentially fatal complication of treatment with ticlopidine.

Case Outline We present a 55-year-old male with aplastic anaemia which developed after 45 days of the therapy with 200 mg ticlopidine to prevent coronary thrombosis. The treatment with ticlopidine was withdrawn and broad spectrum antibiotics as well as transfusion of packed red cells, platelets and G-CSF were administered. Two weeks after the onset of the disease, the number of white blood cells dropped to $0.5 \times 10^9/l$, along with drop of both haemoglobin concentration and the number of platelets. At that time, weakness of facial muscles due to bilateral facial nerve paralysis with Bell's phenomenon and after that weakness of muscles of both legs and signs of polyradiculoneuritis were developed. Western blot analysis of blood and liquor showed a high concentration of IgG and IgM antibodies

against *Borrelia burgdorferi*. The treatment with cephtriaxone resulted in normalization of body temperature and gradual recovery of neurological findings. Blood picture became normal two months after the onset of the disease.

Conclusion The treatment with ticlopidine may result in different haematological complications such as agranulocytosis/granulocytopenia, thrombotic thrombocytopenic purpura and rarely aplastic anaemia. Due to these complications blood pictures in patients on this therapy should be closely followed up and in case of complications, the treatment with ticlopidine has to be stopped and introduce the therapeutic procedures depending on the sort of the complications and clinical presentation.

Keywords: ticlopidine; aplastic anaemia; neuroborreliosis; paralysis facialis; polyradiculoneuritis