

Ασθενής 52 ετών με
εμπύρετο
πανκυτταροπενία



Άννα Ναξάκη
Επιμελήτρια Α' Γ' Παθολογική Κλινική

ΑΝΤΙΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ



ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΘΕΙΟΥΡΙΑΣ(ΠΡΟΠΥΛΟ ΚΑΙ
ΜΕΘΥΛΟΘΕΙΟΥΡΑΚΙΛΗ)

ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΙΜΙΔΑΖΟΛΗΣ(ΚΑΡΒΙΜΑΖΟΛΗ
ΚΑΙ ΘΕΙΑΜΑΖΟΛΗ)



- ❧ -Αναστολή της οργανικής σύνδεσης του ιωδίου που προσλαμβάνεται από το θυρεοειδή αδέννα
- ❧ -Ανοσοκατασταλτική δράση με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής των θυρεοδιεγερτικών αυτοαντισωμάτων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιθυρεοειδικών

- ❧ Κνιδωτικά εξανθήματα
- ❧ Αρθραλγίες
- ❧ Γαστρεντερικές διαταραχές
- ❧ Ακκοκιοκυτταραιμία
- ❧ Ηπατοτοξικότητα
- ❧ Αγγειίτις
- ❧ Φαρμακευτικός Ερυθηματώδης Λύκος

Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιθυρεοειδικών

- ❧ -Ακοκκιοκυτταραιμία (<500/ μ l) 0,2-0,5% που οφείλεται σε τοξική δράση του φαρμάκου και σε αυτοάνοσο μηχανισμό.
- ❧ Εναρξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας (μεσα σε 90 ημέρες έως 1 έτος) και πλήρης υποχώρηση αυτής σε ένα μήνα από τη διακοπή του φαρμάκου.
- ❧ Επανεμφάνιση με την επανέναρξη
- ❧ Κριτήρια αποκλεισμού (ιστορικό συγγενούς ή αυτοανόσου λευκοπενίας, πρόσφατες λοιμώξεις ιδιαίτερα ιογενείς, πρόσφατη ΧΜΘ, ραδιοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία, υποκείμενο ανοσολογικό νόσημα)
- ❧ ΑΙΦΝΙΔΙΑ ΕΝΑΡΞΗ
- ❧ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ
- ❧ ΙΔΙΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΑ ΔΥΟ ΦΑΡΜΑΚΑ
- ❧ ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 50%
- ❧ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ G-CSF .

Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιθυρεοειδικών

- ❧ Απλαστική αναιμία από μεθιμαζόλη πολύ σπάνια διαταραχή με σποραδικές βιβλιογραφικές αναφορές.(bmj 32 περιπτώσεις ως 2010)
- ❧ Ορίζεται ως πανκυτταροπενία με υποκυτταρικό μυελό ως αποτέλεσμα σοβαρής καταστροφής των αιμοποιητικών κυττάρων.
- ❧ Θεωρείται ως αυτοάνοση αντίδραση κατά του προγονικού αιμοποιητικού κυττάρου (σε δύο από τις αναφερόμενες περιπτώσεις παρατηρήθηκαν πλασματοκύτταρα στο μυελό) αν και δεν μπορεί να αποκλεισθεί και απ ευθείας τοξική δράση στο μυελό (έχει παρατηρηθεί σε υψηλές δόσεις μεθιμαζόλης) με παρόμοιο μηχανισμό με αυτόν της ακοκκιοκυτταραιμίας.
- ❧ Παρατηρείται σε γυναίκες
- ❧ Ανεξάρτητη από την ηλικία
- ❧ Δεν υπάρχουν σαφείς θεραπευτικές οδηγίες πλήν της απόσυρσης του φαρμάκου και υποστηρικτική αγωγή με μεταγγίσεις και ευρέος φάσματος αντιβιοτικά.
- ❧ Έχουν χρησιμοποιηθεί γλυκοκορτικοειδή , αυξητικοί παράγοντες , ανδρογόνα και ανοσοσφαιρίνη.
- ❧ Η πρόγνωση εξαρτάται από το βαθμό της υποπλασίας του μυελού αλλά η επιβίωση είναι περίπου 90% με τους ασθενείς να ανακάμπτουν σε 9-35 ημέρες

1^ο ερώτημα



❧ Η απλαστική αναιμία οφείλεται στο φάρμακο ή συνυπάρχει υποκείμενη διαταραχή (αιματολογικό νόσημα ή αυτοάνοση νόσος)?



- ❧ Η ασθενής έχει λάβει ήδη αυξητικό των λευκών παράγοντα και αντιμικροβιακή αγωγή ευρέος φάσματος χωρίς υποχώρηση του πυρετού
- ❧ Έχει σταδιακά εγκαταστήσει πανκυτταροπενία με υποπλαστικό μυελό, που δεν ταυτοποιεί αιματολογικό νόσημα
- ❧ Πιθανά υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα δεδομένου του ιστορικού της αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου, του εμπυρέτου, των εξανθημάτων και των αρθραλγιών .
- ❧ Εναρξη κορτικοειδών με μερική ανταπόκριση (ύφεση εμπυρέτου και αύξηση λευκών ενώ παρέμενε σοβαρή θρομβοπενία)

2^ο ερώτημα



❧ Η σοβαρή εμμένουσα θρομβοπενία οφείλεται σε αργή ανταπόκριση του μυελού ή σε υποκείμενο νόσημα?



- ❧ Μετά από διαπίστωση θετικών αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων και απουσία ενδείξεων άλλης παθολογίας γίνεται έναρξη γ-σφαιρίνης
- ❧ Πλήρης και ταχεία ανταπόκριση της ασθενούς και αποκατάσταση της αιματολογικής εικόνας.



- ❧ Το αυτοάνοσο νόσημα που ήδη πληρεί σημαντικό αριθμό κριτηρίων είναι ο ΣΕΛ
- ❧ Ο ΣΕΛ είναι σπάνιο αίτιο απλαστικής αναιμίας παρά το ότι κυττοπενίες είναι συχνή διαταραχή
- ❧ Αποτέλεσμα αυτοανόσου καταστροφής αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου και χαρακτηρίζεται από ερήμωση του μυελού, συχνά αιμοφαγοκυττάρωση και πανκυτταροπενία στην περιφέρεια.
- ❧ Αυτοάνοσος θρομβοπενία στον ΣΕΛ μέσω μηχανισμού κατά τον οποίο ανοσοσφαιρίνη συνδέεται με τα αιμοπετάλια οδηγώντας τα σε φαγοκυττάρωση στο σπλήνα όπως η ITP
- ❧ Μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες (GP) είναι ο στόχος αυτών των αντισωμάτων

3^ο ερώτημα



☞ Το αυτοάνοσο νόσημα προϋπήρχε ή πυροδοτήθηκε
έξαρσή του από το φάρμακο?



- ❧ Ο ΣΕΛ είναι αυτοάνοση συστηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή διαφόρων ιστών και οργάνων συμπεριλαμβανομένου του θυρεοειδούς.
- ❧ Τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή είναι γνωστό ότι συνδυάζονται με άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού
- ❧ Οι ασθενείς με ΣΕΛ έχουν υψηλότερο τίτλο θυρεοειδικών αντισωμάτων (meta-analysis 15 μελετών 04/2015)
- ❧ Η επίπτωση της κλινικής θυρεοειδικής νόσου στους ασθενείς με ΣΕΛ είναι στο 3-19%, με συχνότερο τον υποθυρεοειδισμό
- ❧ Οι μελέτες είναι αντικρουόμενες σχετικά με την συνύπαρξη των δύο νοσημάτων

4^ο ερώτημα



- ❧ Θα μπορούσε να είναι φαρμακευτικός λύκος?
- ❧ ΦΕΛ –κλινικό σύνδρομο του οποίου τα χαρακτηριστικά είναι παρόμοια με αυτά του ιδιοπαθούς , οφείλεται στη χρήση φαρμάκων που πυροδοτούν αυτοάνοση απάντηση και υποστέφει με την απόσυρση αυτών των φαρμάκων.
- ❧ Οφείλεται σε γενετικές ιδιαιτερότητες που επηρεάζουν το μεταβολισμό του φαρμάκου καθώς και σε ανοσογενετικά χαρακτηριστικά.



- ❧ Φάρμακα που προκαλούν επιβεβαιωμένα ΦΕΛ είναι η προκαΐναμίδη, υδραλαζίνη, μινοκυκλίνη, antiTNF παράγοντες (infliximab, etanercept, IFNα)
- ❧ Φάρμακα που προκαλούν πιθανά ΦΕΛ είναι αντιεπιληπτικά, αντιθυρεοειδικά, στατίνες κλπ

ΦΕΛ



- ❧ Η διάγνωση τίθεται όταν ο ασθενής αναπτύσσει θετικά ANA και τουλάχιστον ένα κλινικό χαρακτηριστικό του ΣΕΛ
- ❧ Δεν υπάρχουν απόλυτα αποδεκτά κριτήρια
- ❧ Εκθεση τουλάχιστον ένα μήνα στο φάρμακο
- ❧ Αυτόματη ύφεση με την απόσυρση του φαρμάκου (εβδομάδες ή μήνες). Τα ANA(+) > 1 έτος
- ❧ Κανένα χαρακτηριστικό ΣΕΛ προ της έναρξης του φαρμάκου.
- ❧ Οφείλεται σε γενετικά χαρακτηριστικά

ΦΕΛ



- ☞ Αυτοαντισώματα που εξαρτώνται από το ένοχο φάρμακο
- ☞ -ANA
- ☞ -Αντι-ιστονών (υψηλή ευαισθησία ,χαμηλή ειδικότητα)-προκαΐναμίδη, υδραλαζίνη, μινοκυκλίνη
- ☞ -Αντι-ds (μόνο σε ιντερφερόνη-A και anti-TNF)

ΦΕΛ



- ❧ Συνήθως οι ασθενείς δεν πληρούν τα κριτήρια του ΣΕΛ
- ❧ Σπάνια υπάρχουν σοβαρές νευρολογικές και αιματολογικές διαταραχές
- ❧ Τα συμπτώματα υποχωρούν με την απόσυρση του φαρμάκου.



✂ Στην προκειμένη περίπτωση η ασθενής είχε πληθώρα αυτοαντισωμάτων που δεν είναι συμβατά με ΦΕΛ

Εν κατακλείδι



✂ Η διάγνωση εξόδου ήταν ΣΕΛ και απλαστική αναιμία
πιθανά στα πλαίσια εξάρσης αυτού

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!



Ερωτήσεις?