

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Κλινικές εκδηλώσεις λόγω διαταραχής της κινητικής των κυττάρων της κοκκιώδους σειράς Ιδιοσυστασιακή ακοκκιοκυτταραιμία

Περιγράφεται η κινητική των κυττάρων της κοκκιώδους σειράς, οι λειτουργίες και η απόπτωση των πολυμορφοκυττάρων, ο μεταβολισμός διαφόρων φαρμάκων από τα κύτταρα της κοκκιώδους σειράς, καθώς και διάφορα φάρμακα που προκαλούν διαταραχές των πολυμορφοκυττάρων. Επίσης, γίνεται αναφορά στους μηχανισμούς πρόκλησης ιδιοσυστασιακής ακοκκιοκυτταραιμίας από αμινοπυρίνη, κλοζαπίνη και αμιωδαρόνη.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(4):439-449
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(4):439-449

Γ.Χρ. Μελέτης,
Λ. Παπαγεωργίου

Αιματολογική Κλινική και Μονάδα
Μεταμοσχεύσεως Μυελού των Οστών,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Λαϊκό», Αθήνα

Clinical manifestations of
disturbances in granulopoiesis
kinetics: Idiosyncratic
agranulocytosis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ακοκκιοκυτταραιμία
Αμινοπυρίνη
Αμιωδαρόνη
Κινητική κοκκιώδους σειράς
Κλοζαπίνη

Υποβλήθηκε 20.5.2010
Εγκρίθηκε 2.7.2010

1. ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Ο μυελός των οστών είναι ο τόπος παραγωγής όλων των αιμοποιητικών κυττάρων ενώ πρόκειται για σημαντικό όργανο του σώματος, αφού αποτελεί περίπου το 4% του βάρους του σώματος. Είναι ο ιστός που βρίσκεται αποκλειστικά σε ολόκληρο το διάστημα του εσωτερικού όλων των οστών. Η κύρια λειτουργία του είναι όχι μόνο η παραγωγή των κυττάρων όλων των αιμοποιητικών σειρών αλλά και η διατήρηση μιας σταθερής κατάστασης παραγωγής των κυττάρων, καθώς και η αύξηση της παραγωγής τους σε αυξημένες απαιτήσεις στην περιφέρεια.¹⁻⁷ Υπολογίζεται ότι η ημερήσια παραγωγή κυττάρων στον ενήλικα ανέρχεται περίπου σε 6 δισεκατομμύρια κύτταρα ανά kg σωματικού βάρους.⁸ Ο μυελός μπορεί να διακριθεί στον ερυθρό μυελό, που βρίσκεται κυρίως στα πλατιά οστά και στις επιφύσεις των μακρών οστών, όπου είναι και ο τόπος παραγωγής ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, και τον κίτρινο (λιπώδη) μυελό, που βρίσκεται στις διαφύσεις των μακρών οστών. Τα στοιχεία του μυελού είναι τα πολλαπλασιαζόμενα και ώριμα αιμοποιητικά κύτταρα, καθώς και το εξωκυττάριο περιβάλλον των

κυττάρων (matrix), που αποτελείται από τα κύτταρα του μυελικού στρώματος (ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, λιποκύτταρα, μακροφάγα, οστεοβλάστες και οστεοκλάστες), καθώς και από κολλαγόνο, γλυκοπρωτεΐνες (φιμπρονεκτίνη, τεναςκίνη, λαμίνη, αιμονεκτίνη, θρομβοσπονδίνη) και πρωτεογλυκάνες (θειική ηπαράνη, θειική δερματάνη, θειική χονδροϊτίνη).⁹ Η ικανότητα πολλαπλασιασμού των διαφόρων κυτταρικών δεξαμενών του μυελού τελεί υπό διαρκή αλληλορρύθμιση μέσω χυμικών και κυτταρικών μηχανισμών με τα περιφερικά όργανα-στόχους, μέσω μηχανισμών κυττάρων προς κύτταρα ή και μέσω μηχανισμών κυττάρων με το μυελικό στρώμα.¹⁻⁸ Έτσι, στο μυελό των οστών φαίνεται ότι υπάρχουν περιοχές (φωλιές), οι οποίες έχουν ιδιαίτερη λειτουργία στην ωρίμανση κυττάρων των διαφόρων αιμοποιητικών σειρών.⁹⁻¹¹

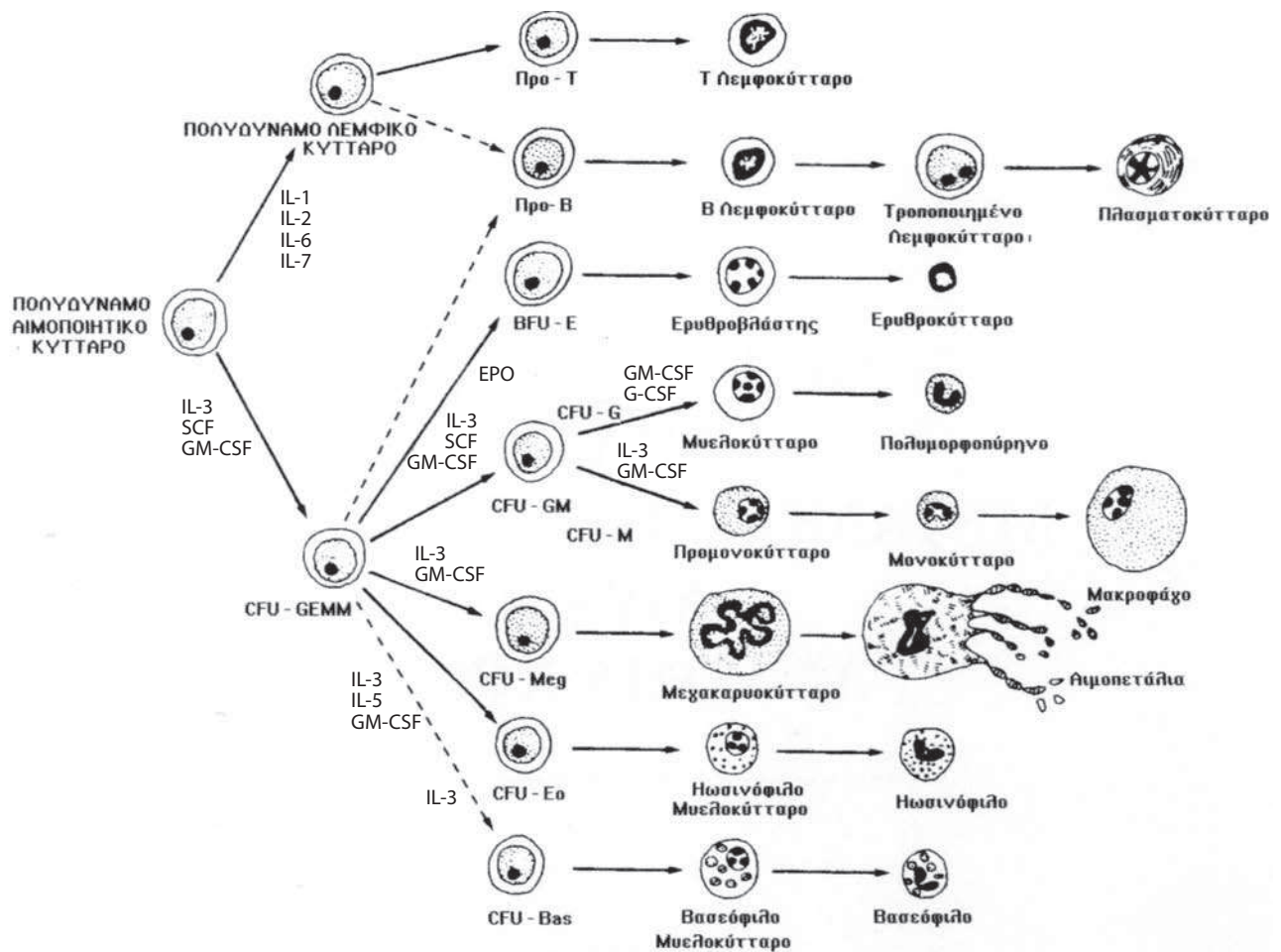
2. ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Τα λευκά αιμοσφαίρια διακρίνονται σε κύτταρα με κοκκία (κοκκιοκύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα) και σε μονοπύρρηνα κύτταρα χωρίς κοκκία (μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα). Όλα τα κύτταρα των

αιμοποιητικών σειρών προέρχονται από το ίδιο προγονικό αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο (pluripotent stem cell),^{1-8,12,13} το οποίο έχει δύο θαυμάσιες και πολύ σημαντικές ικανότητες, την αυτοανανέωση και τη διαφοροποίηση. Έτσι, όταν διαιρούνται, μερικά από τα θυγατρικά κύτταρα παραμένουν ως αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα (διατήρηση της δεξαμενής των αρχέγονων κυττάρων), ενώ τα υπόλοιπα μετατρέπονται είτε σε μυελικά (ερυθρά, κοκκιώδη, μονοκυτταρική, μεγακαρυοκυτταρική σειρά) (colony forming unit, CFU) είτε σε λεμφικά πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα, δέσμευση που σχετίζεται με διάφορους αυξητικούς παράγοντες και λεμφοκίνες ανάλογα με τις ανάγκες της περιφέρειας. Τα πολυδύναμα κύτταρα με τη διαφοροποίησή τους μετατρέπονται σε τριδύναμα, διδύναμα και μονοδύναμα δεσμευμένα κύτταρα ανάλογα των σειρών (εικ. 1). Στην κοκκιώδη σειρά, τα CFU-GM μεταπίπτουν σε CFU-G και στη συνέχεια διαφοροποιούνται σε μορφολογικά αναγνωρίσιμα κύτταρα της κοκκιώδους σειράς που αποτελούν τη διαιρούμενη δεξαμενή (mitotic pool) (μυελοβλάστες, προμυελοκύτταρα, μυελοκύτταρα

κ.λπ.), ενώ μετά από το μεταμυελοκύτταρο τα κύτταρα ωριμάζουν χωρίς να διαιρούνται περαιτέρω και ακολουθεί το στάδιο του ραβδοπύρηνου (μη διαιρούμενη δεξαμενή, post-mitotic pool). Σπανίως, ραβδοπύρηννα (<6-8%) μπορεί να κυκλοφορούν στο αίμα, ενώ ο αριθμός τους αυξάνεται κατά τη διάρκεια λοίμωξης ή άλλου αιμοποιητικού stress.^{1-6,14,15}

Οι παράγοντες που διεγείρουν την παραγωγή και τη δέσμευση των κυττάρων ονομάζονται αυξητικοί παράγοντες (colony stimulating factors, CSFs). Διάφορες κυτταροκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-3 (IL-3) και ο αυξητικός παράγοντας της κοκκιώδους και μονοκυτταρικής σειράς (GM-CSF), προάγουν τη διαφοροποίηση των αρχέγονων κυττάρων προς κύτταρα της κοκκιώδους/μονοκυτταρικής σειράς (CFU-GM). Ο GM-CSF προάγει επίσης τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των πολυμορφοπυρήνων, των μονοκυττάρων και των ηωσινοφίλων, ενώ ο G-CSF και, ειδικά, ο M-CSF προάγουν την παραγωγή των πολυμορφοπυρήνων ή των μονοκυττάρων στα τελικά στάδια ωρίμανσής τους.^{1-6,12-15}



Εικόνα 1. Αιμοποίηση και κυτταροκίνες που τη ρυθμίζουν.

3. ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ

Φυσιολογικά, το ποσοστό τους στο περιφερικό αίμα είναι 50–70% και ο απόλυτος αριθμός τους κυμαίνεται από $2,5-7,5 \times 10^9/L$. Χρωματίζονται ροδεύρυθρα με τις χρωστικές αιματοξυλίνη και ηωσίνη, ο πυρήνας τους έχει 2–5 λοβούς, ενώ το πρωτόπλασμα είναι γεμάτο με τα ειδικά κοκκία τους.¹⁻⁶

3.1. Κινητική της κοκκιδώδους σειράς

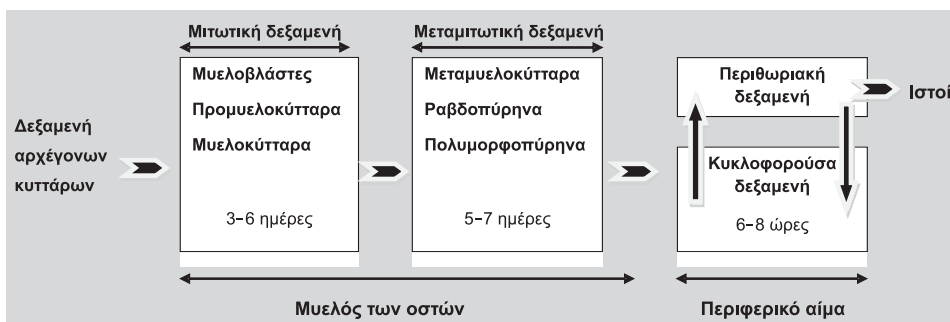
Φυσιολογικά, και χωρίς παρουσία λοίμωξης, μόνο λειτουργικά ώριμα πολυμορφοπύρηνα απελευθερώνονται από το μυελό των οστών και σπανιότατα πολύ χαμηλός αριθμός ραβδοπυρήνων, ενώ σε περιπτώσεις stress ο χρόνος ωρίμανσης της κοκκιδώδους σειράς ενδέχεται να βραχυυνθεί. Οι ουσίες που παράγονται κατά τη διάρκεια stress, όπως κατεχολαμίνες, κορτικοειδή, κλάσματα ή παράγοντες του συμπληρώματος, μπορεί να προάγουν την απελευθέρωση πολυμορφοπυρήνων ή και ραβδοπυρήνων από το μυελό στην κυκλοφορία.^{1-6,12-16} Φυσιολογικά, στο μυελό υπάρχει η δεξαμενή των ώριμων πολυμορφοπυρήνων, που αποτελεί και την κύρια πηγή απελευθέρωσης πολυμορφοπυρήνων προς την κυκλοφορία σε περιπτώσεις άμεσης ανάγκης. Μετά την απελευθέρωση των πολυμορφοπυρήνων από το μυελό μειώνεται ο χρόνος ζωής τους, ενώ ο μέσος χρόνος επιβίωσής τους στην κυκλοφορία κυμαίνεται από 6–8 ώρες.^{15,17} Στο περιφερικό αίμα, τα πολυμορφοπύρηνα κατανέμονται στην κυκλοφορούσα και στην περιθωριακή δεξαμενή (marginal pool). Στην περιθωριακή δεξαμενή, τα πολυμορφοπύρηνα προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των μικρών τριχοειδών μέσω υποδοχέων και αυτή η δεξαμενή περιλαμβάνει περίπου το 50% των πολυμορφοπυρήνων στην κυκλοφορία. Η εν λόγω δεξαμενή, φυλετικά (νέγροι) ή λόγω ορμονικών επιδράσεων (γυναίκες στην κλιμακτήριο), μπορεί να αποτελεί έως και το 75% των πολυμορφοπυρήνων στην κυκλοφορία. Η δεξαμενή αυτή είναι εύκολα μετακινούμενη με τις ουσίες του stress, την ταχυκαρδία ή και την άσκηση. Τα πολυμορφοπύρηνα της περιθωριακής

δεξαμενής, όταν ενεργοποιούνται, είτε μέσω της σελεκτίνης διέρχονται από το αγγειακό επιθήλιο είτε μέσω της ιντεγκρίνης μεταναστεύουν προς τους ιστούς, όπου ζουν περίπου 1–2 ημέρες.^{15,18} Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα γηρασμένα πολυμορφοπύρηνα καθαίρονται από την κυκλοφορία, από το σπλήνα, το ήπαρ και το μυελό των οστών. Σε περιπτώσεις λοίμωξης ή φλεγμονής αυξάνεται η παραγωγή και η απελευθέρωση πολυμορφοπυρήνων από το μυελό των οστών με τη δράση διαφόρων κυτταροκινών και χυμοκινών όπως οι TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 κ.ά. Η κινητική των κυττάρων της κοκκιδώδους σειράς φαίνεται στην εικόνα 2.

3.2. Λειτουργίες πολυμορφοπυρήνων

Τα πολυμορφοπύρηνα αποτελούν ουσιαστικό στοιχείο μιας ολοκληρωμένης ανοσιακής αντίδρασης τόσο για την καταστροφή αρκετών μικροβίων, όσο και για την έναρξη και τη διατήρηση μιας φλεγμονώδους αντίδρασης. Διαθέτουν ικανότητα χημειοταξίας, που προκαλεί μετανάστευσή τους στις διάφορες θέσεις της φλεγμονής ή της λοίμωξης. Η χημειοταξία προκαλείται μέσω διαφόρων χημειοτακτικών ουσιών, όπως το C5a κλάσμα του συμπληρώματος, της IL-8, της ιντερφερόνης- γ (IFN- γ), διαφόρων λευκοτριενίων ή και πεπτιδίων των διαφόρων μικροβίων.^{1-6,14,15,19} Έτσι, τα πολυμορφοπύρηνα της περιθωριακής δεξαμενής μεταναστεύουν από το διάμεσο των ενδοθηλιακών κυττάρων στις θέσεις λοίμωξης. Η συγκεκριμένη μετανάστευση μεσολαβείται από τη β_2 -ιντεγκρίνη (C11b/CD18) που υπάρχει φυσιολογικά στην επιφάνεια των ώριμων πολυμορφοπυρήνων.^{18,20}

Τα πολυμορφοπύρηνα έχουν ικανότητα πέψης των μικροοργανισμών ή των διαφόρων σωματιδίων μετά από τη φαγοκυττάρωσή τους. Αυτή μεσολαβείται από τους Fc υποδοχείς και τους υποδοχείς του συμπληρώματος, που αναγνωρίζουν οψωνιοποιημένες πρωτεΐνες όπως οι ανοσοσφαιρίνες, το κλάσμα C3b του συμπληρώματος και η λεκτίνη.¹⁹ Μετά από τη φαγοκυττάρωση, τα πολυμορφοπύρηνα μέσω οξειδωτικών μηχανισμών, κατά τους οποίους απελευθερώνεται ταχύτατα ενεργό οξυγόνο,



Εικόνα 2. Κινητική κυττάρων της κοκκιδώδους σειράς.

διευκολύνουν τη θανάτωση των μικροβίων. Το ένζυμο οξειδάση NADPH υπάρχει και ενεργοποιείται στη μεμβράνη του πολυμορφοπυρήνου, περιέχει κυτοσολικές (cytosolic) πρωτεΐνες (p67^{phox}, p47^{phox}, p40^{phox}), μια G-πρωτεΐνη, Rac, καθώς και πρωτεΐνες που συνδέονται με τη μεμβράνη (φλαβοκυτόχρωμα b₅₅₈).^{21,22} Στα φυσιολογικά μη ενεργοποιημένα πολυμορφοπύρηνα η NADPH οξειδάση είναι ανενεργός, ενώ μετά την ενεργοποίηση των υποδοχέων επιφανείας τους από μεσολαβητές της φλεγμονής τα cytosolic συστατικά της μεταναστεύουν στο πλάσμα ή στη μεμβράνη του φαγοσώματος, όπου συναρμολογείται το σύμπλεγμα του ενζύμου.²²

Οι διάφοροι μεσολαβητές της φλεγμονής (N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine, fMLP κ.ά.) δρουν επί των υποδοχέων της πρωτεΐνης G, παράγοντας μέσω της φωσφολιπάσης Cβ τριφωσφορική ινοσιτόλη (InsP₃), η οποία ενεργοποιεί την απελευθέρωση του ενδοκυττάρου Ca⁺⁺, η μείωση του οποίου έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη είσοδο στο κύτταρο εξωκυττάρου Ca⁺⁺ που ευοδώνει και ενεργοποιεί διάφορες πρωτεΐνες, οι οποίες μέσω της NADPH οξειδάσης ελαττώνουν το εξωκυττάριο οξυγόνο και σχηματίζονται ανιόντα υπεροξειδίου, τα οποία μετατρέπονται σε H₂O₂ μέσω της δισμουτάσης. Παρουσία ιόντων χλωρίου, η μυελοϋπεροξειδάση (MPO) των αζουρόφιλων κοκκίων καταλύει την παραγωγή υποχλωρικού οξέος από το H₂O₂,²¹ το οποίο έχει έντονη οξειδωτική και βακτηριοκτόνο δράση. Εκτός από την MPO, τα αζουρόφιλα κοκκία περιέχουν διάφορες πρωτεΐνες που αυξάνουν τη διαπερατότητα της μεμβράνης των μικροβίων και έχουν μικροβιοκτόνο δράση, καθεψίνες, πρωτεάσες σερίνης, ελαστάση και καθεψίνη G.²³ Τα αζουρόφιλα κοκκία δημιουργούνται πρώιμα στην κοκκιοποίηση κατά τη διάρκεια της μιτωτικής φάσης, ενώ τα ειδικά κοκκία που δεν περιέχουν MPO σχηματίζονται στο τέλος της συγκεκριμένης φάσης και κυρίως στη μεταμιτωτική φάση. Η οξειδωτική ικανότητα των πολυμορφοπυρήνων επηρεάζεται σημαντικά από τη συγκέντρωση διαφόρων κυτταροκινών του ορού, όπως ο TNF-α, ο G-CSF και ο GM-CSF.²³

3.3. Απόπτωση των πολυμορφοπυρήνων

Η απόπτωση συμμετέχει σημαντικά στην ομοίωση όλων των αιμοποιητικών κυττάρων. Είναι υπεύθυνη για το φυσιολογικό θάνατο των πολυμορφοπυρήνων, καθώς και άλλων κυττάρων διαφόρων οργάνων. Αυτός ο προγραμματισμένος θάνατος των κυττάρων προκαλεί αρκετές μορφολογικές αλλοιώσεις στα κύτταρα, όπως προσεκβολές της μεμβράνης, κατακερματισμό του πυρήνα, συμπύκνωση της χρωματίνης, συρρίκνωση του κυττάρου και θραύση του DNA των χρωμοσωμάτων. Οι παραπάνω μεταβολές μειώ-

νουν τη διαπερατότητα προς το περιβάλλον των διαφόρων ενδοκυττάρων συστατικών από τα θνήσκοντα κύτταρα, σε αντίθεση με τη νέκρωση των κυττάρων λόγω βλάβης, η διόγκωση και η λύση των οποίων έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση των συστατικών του κυττάρου και την πρόκληση βλάβης στους γύρω ιστούς. Οι μηχανισμοί απόπτωσης προάγονται τόσο από εξωγενείς όσο και από ενδογενείς παράγοντες. Η έναρξη της απόπτωσης αφορά σε διάφορους υποδοχείς της οικογένειας του TNF (TNF-R), που δρουν είτε μέσω της οδού του TNF [έναρξη με τον TNF-R1 με ενεργοποίηση της κασπάσης μέσω του TRADD (TNF receptor-associated death domain) και του FADD (Fas-associated death domain)] είτε μέσω του Fas [δημιουργία του DISC (death-inducing complex), που περιέχει FADD, κασπάση-8 και -10].^{24,25}

Η απόπτωση είναι πολύ σημαντική διαδικασία για τη μείωση των πολυμορφοπυρήνων από τους φλεγμαίνοντες ιστούς, αλλά και για τη διατήρηση της ομοιοστασίας του αριθμού των πολυμορφοπυρήνων σε φυσιολογικές συνθήκες. Τα πολυμορφοπύρηνα με απόπτωση φαγοκυτταρώνονται ταχέως από τα φαγοκύτταρα. Η έναρξη του προγράμματος της απόπτωσης τόσο στα γηρασμένα πολυμορφοπύρηνα της κυκλοφορίας όσο και στη φλεγμονή θεωρείται ότι μεσολαβείται από οδού του Fas/CD95/Apo-1. Φαίνεται ότι τα χαμηλά επίπεδα TNF-α στον ορό αναστέλλουν την απόπτωση, ενώ τα υψηλά επίπεδα είναι προαποπτωτικά, αυξάνοντας το μόριο προσκόλλησης CD11b/CD18 και προάγοντας την οξειδωτική δράση των πολυμορφοπυρήνων.²⁶ Αρκετές κασπάσες (1, 3, 8 και 9) προάγουν την απόπτωση μέσω του υποδοχέα Fas. Στην όλη διεργασία φαίνεται ότι διάφορα μέλη της οικογένειας Bcl-2 διαδραματίζουν ρόλο προαποπτωτικά (Bax, Bak, Bid, Bim) ή αντιαποπτωτικά (Bcl-X_L, A1, Mcl-1). Μείωση του φαινομένου της απόπτωσης μπορεί να προκληθεί από αρκετούς προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως G-CSF, GM-CSF, C5a, λευκοτριένιο B₄, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-6, IL-15, IFN-γ κ.ά.²⁷

4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΩΝ

Οι διαταραχές των πολυμορφοπυρήνων μπορεί να οφείλονται είτε σε διαταραχή του αριθμού είτε σε διαταραχή των λειτουργιών τους. Όταν ο αριθμός τους μειωθεί <500/μL, τότε πρόκειται περί ακοκκιοκυτταραιμίας. Ο χαμηλός αριθμός των πολυμορφοπυρήνων μπορεί να οφείλεται σε συγγενείς διαταραχές όπως η συγγενής ουδετεροπενία, η κυκλική ουδετεροπενία, η μυελοκάθεξη και το σύνδρομο Schwachman-Diamond και είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης και ωρίμανσης των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων στο μυελό ή και μη απόδοσής τους στην κυκλοφορία.^{1-6,28-32} Σε αρκετές από

αυτές τις περιπτώσεις συνυπάρχει και αυξημένη απόπτωση των πρόδρομων κυττάρων της κοκκιδώδους σειράς.

Οι λειτουργικές διαταραχές των πολυμορφοκυττάρων μπορεί να αφορούν σε διαταραχές της χημειοταξίας, της προσκόλλησης, της φαγοκυττάρωσης ή σε διαταραχή των λειτουργιών οξειδωσης. Συχνά είναι συγγενείς, όπως στη χρόνια κοκκιωματώδη νόσο που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *CYBB* στο χρωμόσωμα X, με αποτέλεσμα διαταραχές της NADPH οξειδάσης και μείωση της οξειδωτικής ικανότητας των πολυμορφοκυττάρων. Τόσο η μείωση όσο και η διαταραχή των λειτουργιών των πολυμορφοκυττάρων έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις. Διαταραχή των λειτουργιών οξειδωσης μπορεί να προκύψει από διάφορες εξωγενείς ή ενδογενείς ουσίες που ευοδώνουν ή αναστέλλουν την εν λόγω διαδικασία. Διέγερση της διαδικασίας οξειδωσης μπορεί να προκληθεί από ουσίες όπως το χημειοτακτικό πεπτιδίο fMLP, την οψωνινοποιημένη ζυμοζάνη,^{33,34} την PMA (phorbol 12-myristate-13-acetate) ή το Ca.^{21,35} Διάφορα φάρμακα, όπως η ινδομεθακίνη και η προκαΐνη, δρουν συνεργικά με την fMLP, αυξάνοντας την οξειδωτική λειτουργία των πολυμορφοκυττάρων, ενώ τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs), οι ενώσεις της φαινοθειαζίνης και τα φάρμακα που συνδέονται με τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς την αναστέλλουν.^{33,36-39}

4.1. Φάρμακα που προκαλούν διαταραχές των πολυμορφοκυττάρων

Οι αιματολογικές διαταραχές από φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν όλα τα κύτταρα των αιμοποιητικών σειρών. Το συχνότερο παράδειγμα είναι η ακοκκιοκυτταραιμία, με αποτέλεσμα αύξηση του κινδύνου λοιμώξεων, η θρομβοπενία, με συνέπεια αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία, και η απλαστική αναιμία. Η αιματολογική δυσκρασία από φάρμακα μπορεί να είναι οξεία και προβλέψιμη (μυελοτοξικότητα από τα περισσότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα) ή όψιμη και ιδιοσυστασιακή (ακοκκιοκυτταραιμία από κλοζαπίνη).^{1-6,29,30,32}

Μολονότι ο στόχος της χορήγησης αντινεοπλασματικών φαρμάκων είναι η καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων, τα περισσότερα από αυτά δεν δρουν εκλεκτικά στα νεοπλασματικά κύτταρα και έτσι προκαλούν οξεία τοξικότητα στα μυελικά κύτταρα λόγω του μικρού χρόνου πολλαπλασιασμού τους. Η μυελοτοξικότητα μπορεί να υπολογιστεί εκ των προτέρων με βάση τη φαρμακολογική δράση αυτών των φαρμάκων και τον υπολογισμό των ασφαλώς χορηγούμενων δόσεων τους.

Οι ιδιοπαθείς αιματολογικές δυσκρασίες είναι συχνές και ο μηχανισμός τους όχι πάντα καλά γνωστός, ενώ η δράση τους αφορά στη βιοδραστικότητα των φαρμάκων στο

αίμα και τα μυελικά κύτταρα. Οι σχηματιζόμενοι ενεργοί μεταβολίτες μπορεί να δρουν είτε άμεσα τοξικά είτε μέσω ανοσολογικών μηχανισμών. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν ικανές *in vitro* δοκιμασίες για την ανίχνευση των εν λόγω ιδιοσυστασιακών δράσεων.^{1-6,29,30,32}

4.1.1. Ιδιοσυστασιακή ακοκκιοκυτταραιμία από φάρμακα. Η ακοκκιοκυτταραιμία αποτελεί μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να εμφανιστεί κατ'εκτίμηση σε 1-9 άτομα περίπου ανά εκατομμύριο ατόμων ετήσια, γεγονός που οφείλεται σε ποσοστό 70-90% και πλέον στα φάρμακα^{1-6,29,30,32,40-48} (πίν. 1).

Χαρακτηρίζεται από πτώση των πολυμορφοκυττάρων (<500/μL) χωρίς επηρεασμό της αιμοσφαιρίνης ή και των αιμοπεταλίων. Το μυελόγραμμα μπορεί να δείξει πλήρη απουσία της κοκκιδώδους σειράς, υποπλαστική κοκκιδώδη σειρά, αναστολή ωρίμανσής της ή υπερπλαστική κοκκιδώδη σειρά με αύξηση των πρόδρομων κυττάρων της κοκκιδώδους σειράς και μειωμένη ωρίμανση στην περίπτωση της περιφερικής καταστροφής των πολυμορφοκυττάρων.^{1-6,29,30,32,40-48} Συνήθως, ο αριθμός των πολυμορφοκυττάρων αποκαθίσταται μετά από έγκαιρη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου. Η πρόγνωση έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια λόγω της καλύτερης υποστήριξης των ασθενών σε μονάδες εντατικής νοσηλείας και της καλύτερης γνώσης των θεραπειών, με μείωση της θνητότητας, σε ποσοστό <5%.^{1-6,29,30,32,40}

Η παθογένειά της δεν είναι πλήρως γνωστή, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για ακοκκιοκυτταραιμία λόγω ιδιοσυστασίας. Σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχει ταχύτατη έναρξη, γεγονός που μάλλον ενισχύει τη συμμετοχή ενός ανοσολογικού μηχανισμού και την ανεύρεση ειδικών αντισωμάτων κατά του υπεύθυνου φαρμάκου. Αυτές οι περιπτώσεις αφορούν κυρίως στην αμινοπυρίνη, στην αμοδιακίνη, στην πενικιλίνη, στην προπυλοθειουρακίλη, στη σουλφαμεθοξαζόλη, στη σουλφασαλαζίνη και στην τριμεθοπρίμη, ενώ για την κλοζαπίνη, τη μιανσερίνη, την καπτοπρίλη, τα άλατα χρυσού και τις φαινοθειαζίνες δεν έχουν βρεθεί τέτοια αντισώματα, οπότε γι' αυτά μπορεί να ενοχοποιηθούν και άλλοι μηχανισμοί (τοξικότητα).^{29,30,32,40-48}

4.1.1.1. Ακοκκιοκυτταραιμία από κλοζαπίνη. Το αντιψυχωσικό φάρμακο κλοζαπίνη είναι μια τρικυκλική βενζοδιαζεπίνη, εμφανίζει σημαντική συγγένεια με τον D₄ ντοπαμινεργικό υποδοχέα και ανταγωνισμό με τον D₂ υποδοχέα, ανταγωνίζεται τη σεροτονίνη, καθώς και διάφορους αδρενεργικούς, χολινεργικούς και ισταμινικούς υποδοχείς.⁴⁹ Η αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας και η απουσία εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών περιορίζεται λόγω της εμφάνισης ακοκκιοκυτταραιμίας.⁵⁰ Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ουδετεροπενία, η αναιμία, η ηωσινοφιλία, η λευκοκυττάρωση, η

Πίνακας 1. Ουσίες που ευθύνονται για την πρόκληση ακοκκιοκυτταραιμίας.

Αναλγητικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, αμινοπυρίνη, αμινοφαιναζόνη, δικλοφενάκη, διπυρόνη, διφλουνιζάλη, ιβουπροφαίνη, ινδομεθακίνη, κινσοφαίνη, μπενεξοπροφαίνη, πιροξικάμη, τολμετίνη, τενοξικάμη, σουλινδάκη, φαινοπροφαίνη, φαινυλβουταζόνη

Αντιψυχωσικά, ηρεμιστικά, αντικαταθλιπτικά

Αλοπεριδόλη, αμοξαπίνη, διαζεπάμη, ιμιπραμίνη, ινδαλπίνη, κλοζαπίνη, μεπροβαμάτη, μιανσερίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, τιπραρίδη, φαινοθειαζίνες, χλωροδιαζεποξείδη

Αντιεπιληπτικά

Αιθουσουξιμίδη, βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη, τριμεθαδιόνη, φαινοτοΐνη

Αντιθυρεοειδικά

Θειοκυανικά, θειουρακίλη, καρβιμαζόλη, μεθιμαζόλη, υπερχλωρικό κάλιο

Φάρμακα καρδιαγγειακού

Απρινδίνη, θειαζιδικά διουρητικά, καπτοπρίλη, κινιδίνη, λισινοπρίλη, μεθυλτόπα, νιφεδιπίνη, προκαϊναμίδη, προπαφαινόνη, προπρανολόλη, σπειρονολακτόνη, τικλοπιδίνη, υδραλαζίνη, φαινινδιόνη, φθοριοιβιπροφαίνη, φουροσεμίδη

Βαρέα μέταλλα

Ενώσεις αρσενικού, υδραργυρικά διουρητικά, χρυσός

Θειούχες ενώσεις

Ακεταζολαμίδη, δαψόνη, θειούχα αντιβιοτικά, μεθαζολαμίδη, σουλφασαλαζίνη, σουλφοναμίδες, υπογλυκαιμικά από το στόμα

Αντιβιοτικά

Ακυκλοβίρη, βανκομυκίνη, εθαμβουτόλη, θειακαεταζόνη, ισονιαζίδη, κεφαλοσπορίνες, κινακρίνη, κλινδαμυκίνη, κοτριμοξαζόλη, λεβαμιζόλη, λινκομυκίνη, μεβενδαζόλη, νιτροφουραντοΐνη, νοβοβιοκίνη, πενικιλίνες, πυριμεθαμίνη, ριφαμπικίνη, σιπροφλοξασίνη, στρεπτομυκίνη, τερβιναφίνη, τετρακυκλίνες, τινιδαζόλη, υδροξυχλωροκίνη, φλουκυτοσίνη, χλωραμφαινικόλη, χλωροκίνη

Αντιισταμινικά

Βρωμοφενιραμίνη, θεναλιδίνη, μεθαφενιλίνη, ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη, τριπελεναμίνη, χλωροφενιραμίνη

Διάφορα φάρμακα

Ακεταζολαμίδη, αλλοπουρινόλη, αμινογλουτεθιμίδη, δεφεριπρόνη, κολχικίνη, μετοκλοπραμίδη, μπεζαφιμπράτη, πενικιλαμίνη, ρετινοϊκό οξύ, ταμοξιφένη, φενινδιόνη

Διάφορες χημικές ουσίες

Αζωθιπερίτης, δινιτροφαινόλη, DDT, διάφορα βότανα, ουσίες βαφής μαλλιών

λεμφοπενία, η θρομβοπενία, η θρομβοκυττάρωση, καθώς και η ηπατική και καρδιακή τοξικότητα.^{51,52}

Μετά από την εισαγωγή της το 1971 στην Ευρώπη, αποσύρθηκε το 1975 εξ αιτίας της αναφοράς αρκετών θανάτων οφειλόμενων σε ακοκκιοκυτταραιμία.⁵³ Λόγω

της αποτελεσματικότητάς της, το 1990 το FDA επέτρεψε την κλινική της χρήση μόνο σε περιπτώσεις σχιζοφρένειας ανθεκτικής σε άλλα φάρμακα.⁵⁴ Εξ αιτίας του κινδύνου εμφάνισης ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας (3% και 0,8%, αντίστοιχα), οι ασθενείς που λαμβάνουν κλοζαπίνη είναι αναγκαίο να υποβάλλονται σε γενική εξέταση αίματος κάθε εβδομάδα για τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και σε μακρότερα χρονικά διαστήματα στη συνέχεια. Ο κίνδυνος εμφάνισης είναι συχνότερος τις πρώτες 6–18 εβδομάδες της θεραπείας και οι περισσότερες αναφερθείσες περιπτώσεις εμφανίζονται τους πρώτους 6 μήνες, ενώ ο κίνδυνος υποχωρεί στο 0,08% μετά από τον πρώτο χρόνο.⁵⁰ Η κατάσταση μπορεί να αποκατασταθεί μετά από διακοπή της θεραπείας και ο αριθμός των πολυμορφοπυρήνων επανέρχεται στα φυσιολογικά μετά την πάροδο 2–3 εβδομάδων⁵⁵ ή και νωρίτερα μετά από τη χορήγηση G-CSF. Εκτός από την ακοκκιοκυτταραιμία, περίπου το 20–25% των ατόμων υπό κλοζαπίνη εμφανίζει παροδική ουδετεροπενία (0,5–1,5×10⁹/L).^{55–57} Μερικοί ασθενείς στην αρχή της θεραπείας μπορεί να παρουσιάσουν ήπια παροδική λευκοκυττάρωση και ηωσινοφιλία.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλοζαπίνη φαίνεται ότι υπάρχουν διαταραχές διαφόρων κυτταροκινών, όπως αύξηση των TNF-α, IL-6, G-CSF και λεπτίνης, που έχουν ως αποτέλεσμα εμφάνιση πυρετού, αύξηση σωματικού βάρους, μυοκαρδίτιδα και παγκρεατίτιδα.^{58,59}

Η κλοζαπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το P450 και έχει ημίσεια ζωής 6–17 ώρες. Ο μηχανισμός πρόκλησης ακοκκιοκυτταραιμίας δεν είναι σαφής. Φαίνεται ότι συνδέεται ομοιοπολικά με τα πολυμορφοπύρηνα και πιθανόν έχει τοξική δράση ή ίδια ή οι μεταβολίτες της μέσω αναστολής των CFU-GM ή προαγωγής της απόπτωσης.^{60–63} Επίσης, ενοχοποιείται και ανοσολογικός μηχανισμός πρόκλησης ακοκκιοκυτταραιμίας μέσω τροποποίησης T-λεμφοκυττάρων και δημιουργίας αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων.⁶⁴ Αρκετοί υποστηρίζουν την ύπαρξη γενετικών ή ατομικών παραγόντων που ευθύνονται για την ακοκκιοκυτταραιμία από κλοζαπίνη (απλότυπος HLA-B38, DR4 και DQ3 σε Εβραίους Ashkenazi).⁶⁵

4.1.1.2. *Ακοκκιοκυτταραιμία από αμινοπυρίνη.* Η αμινοπυρίνη και η διπυρόνη χρησιμοποιήθηκαν ευρέως στα τέλη του 19ου αιώνα ως αντιπυρετικά, αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ενώ η κυκλοφορία τους περιορίστηκε αργότερα λόγω του γεγονότος ότι ήταν από τα πρώτα φάρμακα που ευθύνονταν για την εμφάνιση ακοκκιοκυτταραιμίας.^{1–6,29–32,66} Εν τούτοις, κυκλοφορούν ακόμη σε μερικές χώρες είτε ως φαρμακευτικά προϊόντα είτε περιεχόμενα σε διάφορα φυτικά σκευάσματα. Σε διάφορες μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης ακοκκιοκυτταραιμίας

κυμαίνεται ευρέως από 1:2.000–1:1.000.000.^{29–32,67,68}

Η αμινοπυρίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το P450 σε 4-μεθυλαμινοαντιπυρίνη, 4-αμινοαντιπυρίνη, 4-αφετυλοαμινοπυρίνη και 4-φορμυλοαμινοπυρίνη και οξειδώνεται από τις υπεροξειδάσες και το υποχλωρικό οξύ με παραγωγή ριζών κατιόντων από τα ενεργοποιημένα πολυμορφοπύρηνα, που πιθανότατα ευθύνονται για την εμφάνιση ακοκκιοκυτταραιμίας.⁶⁹

Εκτός από την τοξική δράση, η ακοκκιοκυτταραιμία φαίνεται ότι μπορεί να είναι ανοσολογικής αρχής μέσω αντισωμάτων κατά των πολυμορφοπυρήνων παρουσία του φαρμάκου. Επίσης, έχει βρεθεί ότι ο ορός ευαισθητοποιημένων ατόμων στο φάρμακο αναστέλλει τα CFU-GM, πιθανότατα όχι από το ίδιο το φάρμακο αλλά από ενεργούς μεταβολίτες του φαρμάκου, με τον ίδιο μηχανισμό των ριζών κατιόντων.⁷⁰

4.1.1.3. *Ακοκκιοκυτταραιμία από αμοδιακίνη.* Η αμοδιακίνη είναι παράγωγο της αμινοκινολόνης με ανθελονοσιακή δράση σε ανθεκτικά στη χλωροκίνη πλασμώδια. Η εμφάνιση ιδιοσυστασιακής ακοκκιοκυτταραιμίας μετά από τη χορήγησή της περιόρισε σημαντικά τη χρήση της. Η συχνότητα της ακοκκιοκυτταραιμίας από την προφυλακτική χρήση του φαρμάκου είναι περίπου 1:2.000, ωστόσο το φάρμακο χρησιμοποιείται ευρέως ως προφυλακτική αγωγή στις αφρικανικές χώρες.^{1–6,29–32,71,72}

Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός πρόκλησης ακοκκιοκυτταραιμίας είναι η τοξική δράση μεταβολιτών του φαρμάκου άμεσα ή μετά τη σύνδεσή τους με διάφορες πρωτεΐνες, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ανοσιακής καταστροφής των πολυμορφοπυρήνων μέσω αντισωμάτων κατά του φαρμάκου.^{73–75}

4.1.2. *Ιδιοσυστασιακή απλαστική αναιμία από φάρμακα.* Η απλαστική αναιμία εκδηλώνεται με ανεπάρκεια παραγωγής όλων των μυελικών σειρών και χαρακτηρίζεται από απουσία όλων των προγονικών κυττάρων στο μυελό και αντικατάσταση από λιπώδη ιστό. Οφείλεται σε άμεση τοξικότητα στα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα, σε διαταραχή του μυελικού στρώματος που είναι αναγκαίο για την καλή τους λειτουργία, σε διαταραχή ή απελευθέρωση των αυξητικών παραγόντων της αιμοποίησης και σε κυτταρική ή χυμική ανοσολογική καταστολή των προγονικών αρχέγονων κυττάρων.^{1–6,76–81} Παράδειγμα φαρμακευτικής καταστολής της αιμοποίησης είναι η απλαστική αναιμία από φελλπαμάτη, ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο, η χρήση του οποίου περιορίστηκε λόγω της εμφάνισης απλαστικής αναιμίας ή και ηπατοτοξικότητας (1:10.000 ασθενείς).⁸² Η τοξικότητα οφείλεται στην τοξική δράση του μεταβο-

λίτη του φαρμάκου, της ατροπαλδεϋδης, στο μυελό.⁸³ Μειονωμένη τοξικότητα για την αιμοπεταλιακή σειρά μέσω περιφερικής ανοσολογικής καταστροφής προκαλεί η ηπαρίνη μέσω σύνδεσής της με τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4, που σε αρκετούς ασθενείς έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων κατά του συμπλέγματος με συνέπεια τη συνάθροιση και τη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων.⁸⁴

5. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΗΣ ΚΟΚΚΙΩΔΟΥΣ ΣΕΙΡΑΣ

Εκτός από τον κύριο μεταβολισμό διαφόρων φαρμάκων από τα ενζυμικά συστήματα του ήπατος, παρατηρείται και μεταβολισμός τους από τα λευκά αιμοσφαίρια.⁸⁵ Τα λευκά αιμοσφαίρια του περιφερικού αίματος αλλά και τα αωρότερα κύτταρα της κοκκιδώδους σειράς στο μυελό των οστών περιέχουν ένζυμα που μεταβολίζουν διάφορα φάρμακα όπως το σύστημα P450 αλλά σε πολύ χαμηλές πυκνότητες που δεν αποτελούν την κύρια οδό μεταβολισμού φαρμάκων.⁸⁶ Τα πολυμορφοπύρηνα και τα μακροφάγα περιέχουν συνθετάση του NO, η οποία μετατρέπει την αργινίνη σε NO, που απελευθερώνεται κατά την ενεργοποίησή τους και μπορεί να αντιδράσει με το ανιόν υπεροξειδίου (O₂⁻) και σχηματισμό υπεροξειδίου του αζώτου, το οποίο μπορεί να προκαλέσει οξείδωση των θειολών και να διασπαστεί σε άλλους οξειδωτικούς παράγοντες, όπως HO· και διοξειδίου του αζώτου.⁸⁷

Επίσης, η ενδούπεροξειδική συνθετάση της προσταγλανδίνης είναι ένα άλλο ένζυμο μεταβολισμού φαρμάκων που βρίσκεται σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις στα λεμφοκύτταρα, στα μονοκύτταρα, στα πολυμορφοπύρηνα και στα αιμοπετάλια, το οποίο παρουσία του αραχιδονικού οξέος οξειδώνει διάφορα φάρμακα, όπως η ακεταμινοφαίνη και η φαινοτοϊνη.^{88,89}

Ο πιο σημαντικός παράγοντας οξείδωσης διαφόρων φαρμάκων στα πολυμορφοπύρηνα και τα μονοκύτταρα είναι η μυελοϋπεροξειδάση (MPO), ιδιαίτερα όταν επιτελούν φαγοκυττάρωση, οπότε απελευθερώνεται από τα πρωτογενή κοκκία των πολυμορφοπυρήνων στο φαγόσωμα. Τα διεγερμένα πολυμορφοπύρηνα μετατρέπουν το εξωκυττάριο οξυγόνο σε O₂⁻ μέσω της NADPH, ενώ μέσω της δισμουτάσης του υπεροξειδίου το οξυγόνο μετατρέπεται σε H₂O₂, απ' όπου μαζί με τα ιόντα χλωρίου παράγεται HOCl μέσω της MPO, το οποίο είναι πολύ ισχυρό οξειδωτικό.^{91,92} Με όλους τους παραπάνω μηχανισμούς μπορεί να μεταβολιστούν αρκετά φάρμακα από τα ενεργοποιημένα λευκά αιμοσφαίρια (πίν. 2).

Πίνακας 2. Φάρμακα που μπορεί να μεταβολιστούν από ενεργοποιημένα λευκά αιμοσφαίρια.

Αρωματικές αμίνες	Θειούχες ενώσεις
Αμινοσαλικυλικό οξύ	Μεθιμαζόλη
Δαψόνη	Προπυλθειουρακίλη
Προκαϊναμίδη	Τενοξικάμη
Σουλφadiaζίνη	
Σουλφαμεθοξαζόλη	Με δακτύλιο άνθρακα
Χλωραμφαινικόλη	Βενζοϊκό οξύ
	Διαθυλστιλβεστρόλη
Φάρμακα με λειτουργικές ομάδες αζώτου	Καρβαμαζεπίνη
Ακεταμινοφαίνη	Σαλικυλικό οξύ
Αμινοπυρίνη	Φαινόλη
Αμοδιακίνη	Φαινυλβουταζόνη
Βεσαρινόνη	
Δικλοφενάκη	Άλλα
Ισονιαζίδη	Άλατα χρυσού
Κλοζαπίνη	
Ολανζαπίνη	
Υδραλαζίνη	
Φαινυλδραζίνη	
Φαινυτοΐνη	
Χλωροπρομαζίνη	

6. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Στο μέλλον, είναι αναγκαία η διεξαγωγή μελετών για την ακριβή δράση των φαρμάκων στην κινητική των κυττάρων της κοκκιδώδους σειράς. Προς το παρόν, φαίνεται ότι η δράση της κλοζαπίνης ή παρόμοιων φαρμάκων, όπως η ολανζαπίνη, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συνολικής διακίνησης των πολυμορφοκυττάρων. Η μελέτη των θεραπευτικών δόσεων του φαρμάκου θα δώσει απάντηση στη δράση του στην αλλαγή τόσο της κινητικής όσο και της απόπτωσης των πολυμορφοκυττάρων, αφού στη χρόνια χορήγηση του φαρμάκου η ταχεία μείωση των πολυμορφοκυττάρων οφείλεται στην αύξηση της

απόπτωσης. Έτσι, θα είναι σημαντική η διερεύνηση των μηχανισμών αναστολής των διαφόρων ισοενζύμων της πρωτεϊνικής κινάσης C (α , δ , β_{II}) από την κλοζαπίνη. Επίσης, πρέπει να διευκρινιστεί η ακριβής δράση των φαρμάκων στο μικροπεριβάλλον του μυελού ή και στην έκφραση διαφόρων υποδοχέων της επιφάνειας των κυττάρων. Επί πλέον, θα πρέπει να διερευνηθεί ο λόγος για τον οποίο μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό των ατόμων που λαμβάνουν κλοζαπίνη εκδηλώνει ακοκκιοκυτταραιμία. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι τα εν λόγω άτομα εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα ή στο ότι το φάρμακο συσσωρεύεται εντός των πολυμορφοκυττάρων ενώ τα επίπεδά στο πλάσμα κυμαίνονται μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα. Ο ρόλος αυτός πρέπει να διερευνηθεί στο μέλλον, αφού ενδέχεται να ενοχοποιούνται διάφοροι γενετικοί πολυμορφισμοί στην πρωτεΐνη μεταφοράς του φαρμάκου στα κύτταρα.⁹²⁻⁹⁵ Απαιτούνται μοντέλα πειραματοζώων για τη μελέτη της δράσης πολλών φαρμάκων, ιδιαίτερα της ιδιοσυστασιακής ακοκκιοκυτταραιμίας από φάρμακα, καθώς και για την ακριβή διερεύνηση όλων των άλλων μηχανισμών πρόκλησής της.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σήμερα, η ερευνητική προσπάθεια κατευθύνεται προς την ανάπτυξη και τη χρήση μοντέλων πειραματοζώων για τη μελέτη των μηχανισμών δράσης των διαφόρων φαρμάκων στην κοκκιδώδη σειρά, καθώς και για τη διερεύνηση της ιδιοσυστασιακής δράσης των φαρμάκων αναφορικά με την πρόκληση ουδετεροπενίας ή ακοκκιοκυτταραιμίας. Η εφαρμογή των συγκεκριμένων τεχνικών είναι δύσκολη, αφού ο φυσιολογικός αριθμός των πολυμορφοκυττάρων διαφέρει σημαντικά στα διάφορα είδη και δεν μπορεί να καθοριστεί επακριβώς η εμφάνιση ακοκκιοκυτταραιμίας όπως στον άνθρωπο. Τελικά, για την αξιολόγηση της δράσης διαφόρων φαρμάκων στην κοκκιδώδη σειρά χρησιμοποιείται η μείωση των πολυμορφοκυττάρων (<20%) σε σχέση με τα επίπεδά τους πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου.

ABSTRACT

Clinical manifestations of disturbances in granulopoiesis kinetics: Idiosyncratic agranulocytosis

J. MELETIS, L. PAPAGEORGIOU

First Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Laiko" General Hospital of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(4):439-449

This review covers the kinetics of granulopoiesis, the functions and apoptosis of the granulocytes and the metabolism of the granulocyte series, along with a report of the various different drugs that cause alterations in the num-

bers of granulocytes. The mechanisms of drug induced idiosyncratic agranulocytosis are described, especially those activated after treatment with aminopyrine, amiodarone and clozapine.

Key words: Agranulocytosis, Aminopyrine, Amiodarone, Clozapine, Granulocyte kinetics

Βιβλιογραφία

- BRETON-GORJUS J, REYES F, ROSA J, VERNAUT J-P. *L' Hematology de Bernaud Dreyfus*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1994
- LITTMAN MA, BEUTLER E, KIPPS TJ, SELIGSOHN U, KAUSHANDKY K, PRCHAL JT. *Williams' hematology*. 7th ed. McGraw-Hill Publ, Co, New York, 2006
- GREER JP, FOERSTER J, RODGERS GM, PARASKEVAS F, GLADER B, ARBER DA ET AL. *Wintrobe's clinical hematology*. 12th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2008
- ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Από το αιματολογικό εύρημα στη διάγνωση. 7η έκδοση. Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα, 2009
- ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. *Ατλας Αιματολογίας*. 2η έκδοση. Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα, 2000
- MELETIS J. *Atlas of hematology*. 3rd ed. Nereus Publ, Ltd, Athens, 2009
- ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Ο ρόλος των κυττάρων του μυελικού στρώματος στη μεταμόσχευση μυελού των οστών. *Ιπποκράτης* 1998, 1:17–22
- ABBOUD CN, LICHTMAN MA. Structure of the marrow and the hematopoietic microenvironment. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushandky K, Prchal JT (eds) *Williams' hematology*. 7th ed. McGraw-Hill, New York, 2006:29–59
- MAYANI H, GUILBERT LJ, JANOWSKA-WIECZOREK A. Biology of the hemopoietic microenvironment. *Eur J Haematol* 1992, 49:225–233
- TRENTIN JJ. Determination of bone marrow stem cell differentiation by stromal hemopoietic inductive microenvironments (HIM). *Am J Pathol* 1971, 65:621–628
- KLEIN G. The extracellular matrix of the hematopoietic microenvironment. *Experientia* 1995, 51:914–926
- ΚΥΡΙΑΚΟΥ Δ, ΑΛΞΑΝΔΡΑΚΗΣ Μ, ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ Γ. *Εισαγωγή στην αιμοποίηση*. Ιατρικές Εκδόσεις «Αιμοβιολογική», Ηράκλειο Κρήτης, 1996
- JANEWAY CA, TRAVERS P, WALPORT M, SHOMCHIK MJ. The immune system in health and disease. In: *Immunobiology*. 5th ed. Garland Publ, New York, 2001
- ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ, ΤΕΡΠΟΣ Ε. Βασικά στοιχεία που αφορούν την κοκκιοποίηση. Στο: *Διαταραχές του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων*. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2005:13–30
- ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ, ΤΕΡΠΟΣ Ε. Βασικά στοιχεία που αφορούν την κινητική των κυττάρων της κοκκίωδους σειράς. Στο: *Διαταραχές του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων*. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2005:31–36
- MAESTRONI GJ. Neurohormones and catecholamines as functional components of the bone marrow microenvironment. *Ann N Y Acad Sci* 2000, 917:29–37
- CHRISTOPHER MJ, LINK DC. Regulation of neutrophil homeostasis. *Curr Opin Hematol* 2007, 14:3–8
- GOLDE D. Neutrophil kinetics: Production, distribution and fate of neutrophils. In: *Williams' hematology*. McGraw-Hill, New York, 1990:794–800
- ENGLISH J. The remarkable neutrophil! Developing a blueprint for integrated cellular signaling. In: Gabilovich DI (ed) *The neutrophils: New outlook for old cells*. Imperial College Press, London, 2005:1–31
- HUGHES BJ, HOLLERS JC, CROCKETT-TORABI E, SMITH CW. Recruitment of CD11b/CD18 to the neutrophil surface and adherence-dependent cell locomotion. *J Clin Invest* 1992, 90:1687–1696
- BRÉCHARD S, TSCHIRHART EJ. Regulation of superoxide production in neutrophils: Role of calcium influx. *J Leukoc Biol* 2008, 84:1223–1237
- BABIOR BM, LAMBETH JD, NAUSEEF W. The neutrophil NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys* 2002, 397:342–344
- WITKO-SARSAT V, RIEU P, DESCAMPS-LATSCHA B, LESAVRE P, HALBWACHS-MECARELLI L. Neutrophils: Molecules, functions and pathophysiological aspects. *Lab Invest* 2000, 80:617–653
- CHEN G, GOEDDEL DV. TNF-R1 signaling: A beautiful pathway. *Science* 2002, 296:1634–1635
- WAJANT H. The Fas signaling pathway: More than a paradigm. *Science* 2002, 296:1635–1636
- VAN DEN BERG JM, WEYER S, WEENING JJ, ROOS D, KUIJPERS TW. Divergent effects of tumor necrosis factor alpha on apoptosis of human neutrophils. *J Leukoc Biol* 2001, 69:467–473
- SIMON HU. Neutrophil apoptosis pathways and their modifications in inflammation. *Immunol Rev* 2003, 193:101–110
- ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ, ΤΕΡΠΟΣ Ε, ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Διαταραχές του αριθμού των λευκών. Στο: *Διαταραχές του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων*. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2005:37–60
- ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Πολυμορφοπυρηνώσεις – ουδετεροπενίες. Σεμινάριο Αιματολογίας «Ερμηνεία και εφαρμογή εργαστηριακών εξετάσεων στην Αιματολογία». Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, Αθήνα, 1989:1–11
- MELETIS J, VAVOURAKIS E, ANDREOPOULOS A, YATAGANAS X, POZIOPOULOS C, LAFIONIATIS S ET AL. Recovery of carbimazole-induced agranulocytosis following recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) administration. *Haematologica* 1993, 78:329–331
- LAKSHMAN R, FINN A. Neutrophil disorders and their management. *J Clin Pathol* 2001, 54:7–19
- ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΧ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Αιματολογικές διαταραχές που προκαλούνται από φάρμακα. Διαταραχές της κοκκίωδους σειράς. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2010, 27:585–593
- KOPPRASCH S, GATZWEILER A, GRAESSLER J, SCHRÖDER HE. Beta-

- adrenergic modulation of FMLP- and zymosan-induced intracellular and extracellular oxidant production by polymorphonuclear leukocytes. *Mol Cell Biochem* 1997, 168:133–139
34. QUINN M. The neutrophil respiratory burst oxidase. In: Gabrilovich D (ed) *The neutrophils: New outlook for old cells*. Imperial College Press, London, 2005:35–84
 35. PONTREMOLI S, MELLONI E, MICHETTI M, SPARATORE B, SALAMINO F, SACCO O ET AL. Phosphorylation and proteolytic modification of specific cytoskeletal proteins in human neutrophils stimulated by phorbol 12-myristate 13-acetate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84:3604–3608
 36. TANIGUCHI K, URAKAMI M, TAKANAKA K. Effects of various drugs on superoxide generation, arachidonic acid release and phospholipase A2 in polymorphonuclear leukocytes. *Jpn J Pharmacol* 1988, 46:275–284
 37. BARNETT CC Jr, MOORE EE, PARTRICK DA, SILLIMAN CC. Beta-adrenergic stimulation down-regulates neutrophil priming for superoxide generation, but not elastase release. *J Surg Res* 1997, 70:166–170
 38. COHEN HJ, CHOVANIEC ME, ELLIS SE. Chlorpromazine inhibition of granulocyte superoxide production. *Blood* 1980, 56:23–29
 39. OCHS DL, REED PW. Inhibition of the neutrophil oxidative burst and degranulation by phenothiazines. *Biochem Biophys Res Commun* 1981, 102:958–962
 40. GARBE E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf* 2007, 6:323–335
 41. ANDRÈS E, ZIMMER J, AFFENBERGER S, FEDERICI L, ALT M, MALOISEL F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Update of an old disorder. *Eur J Intern Med* 2006, 17:529–535
 42. ANDERSON F, KONZEN C, GARBE E. Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007, 146:657–665
 43. YOUNG NS. Agranulocytosis. *JAMA* 1994, 271:935–938
 44. ANDRÈS E, MALOISEL F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008, 15:15–21
 45. OPGEN-RHEIN C, DETTLING M. Clozapine-induced agranulocytosis and its genetic determinants. *Pharmacogenomics* 2008, 9:1101–1111
 46. TESFA D, KEISU M, PALMBLAD J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Possible mechanisms and management. *Am J Hematol* 2009, 84:428–434
 47. PONTIKOGLOU C, PAPADAKI HA. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: The paradigm of deferiprone. *Hemoglobin* 2010, 34:291–304
 48. KESSENICH CR. Understanding idiosyncratic drug-induced neutropenia. *Nurse Pract* 2010, 35:18–19
 49. NAHEED M, GREEN B. Focus on clozapine. *Curr Med Res Opin* 2001, 17:223–229
 50. ATKIN K, KENDALL F, GOULD D, FREEMAN H, LIBERMAN J, O'SULLIVAN D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 1996, 169:483–488
 51. LAYLAND JJ, LIEW D, PRIOR DL. Clozapine-induced cardiotoxicity: A clinical update. *Med J Aust* 2009, 190:190–192
 52. MARKOWITZ JS, GRINBERG R, JACKSON C. Marked liver enzyme elevations with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1997, 17:70–71
 53. FITZSIMONS J, BERK M, LAMBERT T, BOURIN M, DODD S. A review of clozapine safety. *Expert Opin Drug Saf* 2005, 4:731–744
 54. IQBAL MM, RAHMAN A, HUSAIN Z, MAHMUD SZ, RYAN WG, FELDMAN JM. Clozapine: A clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry* 2003, 15:33–48
 55. LAMBERTENGI DELILIERI G. Blood dyscrasias in clozapine-treated patients in Italy. *Haematologica* 2000, 85:233–237
 56. HUMMER M, KURZ M, BARNAS C, SARIA A, FLEISCHHACKER WW. Clozapine-induced transient white blood count disorders. *J Clin Psychiatry* 1994, 55:429–432
 57. AHN YM, JEONG SH, JANG HS, KOO YJ, KANG UG, LEE KY ET AL. Experience of maintaining clozapine medication in patients with “red-alert zone” neutropenia: Long-term follow-up results. *Int Clin Psychopharmacol* 2004, 19:97–101
 58. POLLMÄCHERT, HAACK M, SCHULD A, KRAUS T, HINZE-SELCH D. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *J Psychiatr Res* 2000, 34:369–382
 59. DEGNER D, BLEICH S, GROHMANN R, BANDELOW B, RÜTHER E. Myocarditis associated with clozapine treatment. *Aust N Z J Psychiatry* 2000, 34:880
 60. DELILIERI GL, SERVIDA F, LAMORTE G, QUIRICI N, SOLIGO D. *In vitro* effect of clozapine on hemopoietic progenitor cells. *Haematologica* 1998, 83:882–889
 61. SPERNER-UNTERWEGER B, GAGGL S, FLEISCHHACKER WW, BARNAS C, HEROLD M, GEISLER D. Effects of clozapine on hematopoiesis and the cytokine system. *Biol Psychiatry* 1993, 34:536–543
 62. WILLIAMS DP, PIRMOHAMED M, NAISBITT DJ, MAGGS JL, PARK BK. Neutrophil cytotoxicity of the chemically reactive metabolite(s) of clozapine: Possible role in agranulocytosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, 283:1375–1382
 63. WILLIAMS DP, PIRMOHAMED M, NAISBITT DJ, UETRECHT JP, PARK BK. Induction of metabolism-dependent and -independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol* 2000, 58:207–216
 64. PISCIOTTA AV, KONINGS SA, CIESEMIER LL, CRONKITE CE, LIEBERMAN JA. Cytotoxic activity in serum of patients with clozapine-induced agranulocytosis. *J Lab Clin Med* 1992, 119:254–266
 65. YUNIS JJ, CORZO D, SALAZAR M, LIEBERMAN JA, HOWARD A, YUNIS EJ. HLA associations in clozapine-induced agranulocytosis. *Blood* 1995, 86:1177–1183
 66. MADISON F. The etiology of primary granulopenia (agranulocytic angina). *JAMA* 1934, 102:755–759
 67. GARCÍA-MARTÍNEZ JM, FRESNO VARA JA, LASTRES P, BERNABÉU C, BETÉS PO, MARTÍN-PÉREZ J. Effect of metamizol on promyelocytic and terminally differentiated granulocytic cells. Comparative analysis with acetylsalicylic acid and diclofenac. *Biochem Pharmacol* 2003, 65:209–217
 68. HEDENMALM K, SPIGSET O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002, 58:265–274
 69. UETRECHT JP, MA HM, MACKNIGHT E, McCLELLAND R. Oxidation of aminopyrine by hypochlorite to a reactive dication: Possible implications for aminopyrine-induced agranulocytosis. *Chem Res Toxicol* 1995, 8:226–233
 70. HARGIS JB, LA RUSSA VF, REDMOND J, KESSLER SW, WRIGHT DG. Agranulocytosis associated with “Mexican aspirin” (dipyrone):

- Evidence for an autoimmune mechanism affecting multi-potential hematopoietic progenitors. *Am J Hematol* 1989, 31:213–215
71. HATTON CS, PETOTE, BUNCH C, PASVOL G, RUSSELL SJ, SINGER CR ET AL. Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet* 1986, i:411–414
 72. NEFTEL KA, WOODTLY W, SCHMID M, FRICK PG, FEHR J. Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986, 292:721–723
 73. NAISBITT DJ, WILLIAMS DP, O'NEILL PM, MAGGS JL, WILLOCK DJ, PIRMOHAMED M ET AL. Metabolism-dependent neutrophil cytotoxicity of amodiaquine: A comparison with pyronaridine and related antimalarial drugs. *Chem Res Toxicol* 1998, 11:1586–1595
 74. AYMARD JP, WIOLAND C, FERRY R, NETTER P, STREIFF F. The *in vitro* effect of amodiaquine on bone marrow granulocyte-macrophage progenitor cells from normal subjects. *Fundam Clin Pharmacol* 1992, 6:1–4
 75. WINSTANLEY PA, COLEMAN JW, MAGGS JL, BRECKENRIDGE AM, PARK BK. The toxicity of amodiaquine and its principal metabolites towards mononuclear leucocytes and granulocyte/monocyte colony forming units. *Br J Clin Pharmacol* 1990, 29:479–485
 76. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Απλαστική αναιμία. Ιατρικές εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 1998
 77. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Απλαστική αναιμία. Στο: *Παθολογία, βιβλίο ΔΕΠ*. Ιατρικές Εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδης, Αθήνα, 2002:1260–1264
 78. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Απλαστική αναιμία. Στο: *Σείτανίδης ΧΒ (Συντ.). Αναμίξεις – διάγνωση και θεραπεία*. Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 1999:31–80
 79. ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΧ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Αιματολογικές διαταραχές που προκαλούνται από φάρμακα. Διαταραχές της ερυθράς σειράς. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2010, 27:439–448
 80. ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ Β, ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Απλαστική αναιμία στην παιδική ηλικία. Παθογενετικοί μηχανισμοί και σύγχρονη θεραπεία. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2010, 27:897–906
 81. SEGEL G, LICHTMAN M. Aplastic anemia. In: Lichtman MA (ed) *Williams' hematology*. McGraw-Hill Professional, New York, 2005:419–420
 82. IP J, UETRECHT J. *In vitro* and animal models of drug-induced blood dyscrasias. *Environ Toxicol Pharmacol* 2006, 21:135–140
 83. THOMPSON CD, KINTER MT, MACDONALD TL. Synthesis and *in vitro* reactivity of 3-carbamoyl-2-phenylpropionaldehyde and 2-phenylpropenal: Putative reactive metabolites of felbamate. *Chem Res Toxicol* 1996, 9:1225–1229
 84. ASTER RH. Drug-induced immune thrombocytopenia: An overview of pathogenesis. *Semin Hematol* 1999, 36(Suppl 1):2–6
 85. UETRECHT JP. The role of leukocyte-generated reactive metabolites in the pathogenesis of idiosyncratic drug reactions. *Drug Metab Rev* 1992, 24:299–366
 86. MONCADA S, PALMER RM, HIGGS EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991, 43:109–142
 87. RADI R, BECKMAN JS, BUSH KM, FREEMAN BA. Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls. The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *J Biol Chem* 1991, 266:4244–4250
 88. MOLDÉUS P, ANDERSSON B, RAHIMTULA A, BERGGREN M. Prostaglandin synthetase catalyzed activation of paracetamol. *Biochem Pharmacol* 1982, 31:1363–1368
 89. KUBOW S, WELLS PG. *In vitro* bioactivation of phenytoin to a reactive free radical intermediate by prostaglandin synthetase, horseradish peroxidase, and thyroid peroxidase. *Mol Pharmacol* 1989, 35:504–511
 90. HOFSTRA AH, UETRECHT JP. Myeloperoxidase-mediated activation of xenobiotics by human leukocytes. *Toxicology* 1993, 82:221–242
 91. KETTLE AJ, ANDERSON RF, HAMPTON MB, WINTERBOURN CC. Reactions of superoxide with myeloperoxidase. *Biochemistry* 2007, 46:4888–4897
 92. BERGEMANN N, ABU-TAIR F, ADERJAN R, KOPITZ J. High clozapine concentrations in leukocytes in a patient who developed leukocytopenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007, 31:1068–1071
 93. HENNING U, LÖFFLER S, KRIEGER K, KLIMKE A. Uptake of clozapine into HL-60 promyelocytic leukaemia cells. *Pharmacopsychiatry* 2002, 35:90–95
 94. GARDNER I, ZAHID N, MACCRIMMON D, UETRECHT JP. A comparison of the oxidation of clozapine and olanzapine to reactive metabolites and the toxicity of these metabolites to human leukocytes. *Mol Pharmacol* 1998, 53:991–998
 95. GARDNER I, LEEDER JS, CHIN T, ZAHID N, UETRECHT JP. A comparison of the covalent binding of clozapine and olanzapine to human neutrophils *in vitro* and *in vivo*. *Mol Pharmacol* 1998, 53:999–1008
- Corresponding author:*
- J. Meletis, Bone Hematology Department and Marrow Transplantation Unit, National and Kapodistrian University of Athens, "Laiko" General Hospital, Athens, Greece
e-mail: imeletis@med.uoa.gr