

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Αιματολογικές διαταραχές που προκαλούνται από φάρμακα B. Διαταραχές της κοκκιώδους σειράς

Ανασκοπούνται οι διαταραχές της κοκκιώδους σειράς που μπορεί να προκληθούν από τη θεραπευτική χορήγηση διαφόρων φαρμάκων και ουσιών. Είναι γεγονός ότι διάφορα φάρμακα είναι δυνατόν να προκαλέσουν διαταραχές στην παραγωγή, την ωρίμανση, τη λειτουργία και τη μορφολογία των κυττάρων της κοκκιώδους σειράς και ειδικότερα των πολυμορφοκυττάρων, ενώ αρκετά –κυρίως κυτταροστατικά– φάρμακα προδιαθέτουν στην εμφάνιση δευτεροπαθών μυελικών νεοπλασμάτων. Η έγκαιρη διερεύνηση και διάγνωση των συγκεκριμένων διαταραχών θα βοηθήσει στη σωστότερη χρήση των εν λόγω φαρμάκων στην καθημερινή κλινική πρακτική.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα διάφορα αιματολογικά νοσήματα οφείλονται σε ποικίλα αίτια, ενώ οι μηχανισμοί πρόκλησής τους είναι συχνά πολύπλοκοι και πολυπαραγοντικοί. Εκτός από τα πρωτογενή αιματολογικά νοσήματα –κληρονομικά ή επίκτητα– η ιατρική θεραπευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση του αιματολογικού νοσήματος (κακοήθους ή όχι), αλλά και η χορήγηση διαφόρων φαρμάκων για νοσήματα της γενικής παθολογίας, συνοδεύεται συχνά από πολλές και μερικές φορές σημαντικές αιματολογικές διαταραχές. Οι διαταραχές αυτές αφορούν σε όλο σχεδόν το φάσμα των αιματολογικών νοσημάτων και μπορεί να επηρεάζουν τόσο την ερυθρά, την κοκκιώδη ή τη μεγακαρυοκυτταρική σειρά, όσο και την πήξη και την αιμόσταση. Τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι οι εν λόγω διαταραχές είναι συχνές με την εισαγωγή και χρήση νέων –συμβατικών ή ανασυνδυασμένων– φαρμάκων που χρησιμοποιούνται όλο και πιο συχνά από ιατρούς κάθε ειδικότητας. Έτσι, απαιτείται σαφής γνώση των συγκεκριμένων διαταραχών για καλύτερη αξιολόγηση, αλλά και για έγκαιρη διάγνωση

ση και αντιμετώπιση, καθώς και για την αποφυγή τυχόν σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση των διαφόρων φαρμάκων.

2. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΚΟΚΚΙΩΔΟΥΣ ΣΕΙΡΑΣ

2.1. Ουδετεροπενία-ακοκκιοκυτταραιμία

Για την εμφάνιση ουδετεροπενίας ευθύνονται ένας ή περισσότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μεμονωμένοι ή σε συνδυασμό (πίν. 1).¹⁻⁶

Ουδετεροπενία από φάρμακα μπορεί να εμφανιστεί μετά τη λήψη διαφόρων μη στεροειδών αναλγητικών (διπυρόνη), αντιθρομβωτικών (καρβιμαζόλη), αντιαιμοπεταλιακών (τικλοπιδίνη), ψυχοφαρμάκων (φαινοθειαζίνες), νευροληπτικών και αντιεπιληπτικών (διφαινυλδαντοΐνη), αντιισταμινικών, αντιρευματικών, αντιμικροβιακών (β-λακτάμες, κοτριμοξαζόλη, σουλφασαλαζίνη), αντιαρρυθμικών (προκαϊναμίδη), αντιυπερτασικών (καπτοπρίλη) και κυτταροστατικών φαρμάκων (πίν. 2).^{1-10,17-26} Φαίνεται ότι η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία και πιθανόν εξαρτάται

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(4):585-593
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(4):585-593

Γ.Χρ. Μελέτης,
Κ. Κωνσταντόπουλος

Α΄ Παθολογική Κλινική, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»,
Αθήνα

Hematologic dyscrasias caused by
medication – B. Dyscrasias of the
white blood cell series

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ακοκκιοκυτταραιμία
Ηωσινοφιλία
Λευχαιμία σχετιζόμενη με την αγωγή
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σχετιζόμενο
με την αγωγή
Ουδετεροπενία
Ουδετεροφιλία
Φάρμακα

Υποβλήθηκε 10.10.2009
Εγκρίθηκε 22.10.2010

Πίνακας 1. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για την εμφάνιση ουδετεροπενίας.

<p>I. Ανεπάρκεια κοκκιοποίησης, «απλασία ή δυσπλασία» <i>Μείωση της συνολικής μυελικής παραγωγής</i> (υποπλασία της κοκκιάδους σειράς). Ιδιοπαθής ή λόγω τοξικής δράσης των φαρμάκων (κυτταροστατικά, αντιμεταβολίτες, φαινοθειαζίνες κ.λπ.) ή αναστολή από φάρμακα μέσω ενός μηχανισμού υπερευαισθησίας <i>Μείωση της αποδοτικής μυελικής παραγωγής πολυμορφοκυττάρων</i> (υπερπλασία της κοκκιάδους σειράς) με διαταραχές ωρίμανσης και ενδείξεις ενδομυελικής καταστροφής (στερητικές αναιμίες, φάρμακα όπως αντιμεταβολίτες, ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος κ.ά.). Η ανεπαρκής κοκκιοποίηση –μείωση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων, πρόωρη ενδομυελική καταστροφή, αναστολή εξόδου ώριμων πολυμορφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα– μπορεί να αφορά στα ίδια τα κύτταρα της κοκκιάδους σειράς ή να οφείλεται σε εξωκυτταρικά αίτια Κυτταρικά αίτια: Βλάβη των CFU-C ή των CFU-S (κληρονομική ή επίκτητη, ιονίζουσες ακτινοβολίες, βενζόλιο, φάρμακα, ιδιοπαθείς) Μη κυτταρικά αίτια: Αναστολείς των CFU-C (αυτοαντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα, T-λεμφοκύτταρα, ιντερφερόνη, LIA, NIA: (leucocyte neutrophil inhibiting activity). Αναστολείς των CSF (λακτοφερίνη, ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂, φυλλικού οξέος, σιδήρου, χαλκού, λοιμώξεις από βακτηρίδια ή ιούς, τοξίνες, ανοσοσφαιρίνες)</p> <p>II. Μείωση της επιβίωσης των πολυμορφοκυττάρων λόγω αυξημένης περιφερικής χρησιμοποίησης (υποξείες λοιμώξεις), αυξημένης κατακράτησης ή καταστροφής στο σπλήνα (υπερσπληνισμός) ή αυξημένης καταστροφής από ανάπτυξη αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων ή από φάρμακα που προκαλούν παραγωγή «απτινών» και αντιδράσεις τύπου πυραμιδόνης (φάρμακο+απτίνη+ πολυμορφοκυττάρων) Κυτταρικά αίτια: Δυσκοκκιοποιήσεις (συγγενείς, επίκτητες) Μη κυτταρικά αίτια: Ανοσολογικά: Αυτοαντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα Μικροβιακές τοξίνες; Σπληνομεγαλία: Συνάθροιση και φαγοκυττάρωση Καλοήθης ή κακοήθης ιστιοκυττάρωση (αύξηση φαγοκυτταρικού συστήματος)</p> <p>III. Δυσκολία στην απελευθέρωση των πολυμορφοκυττάρων από το μυελό των οστών Κληρονομικές Επίκτητες (δυσκοκκιοποιήσεις) Ανεπάρκεια αιμοποιητικών παραγόντων Χημικές ουσίες Ανοσολογικές Ιδιοπαθείς (μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα)</p> <p>IV. Αύξηση της περιθωριακής δεξαμενής. Ανώμαλη κατανομή στο κυκλοφορούν και περιθωριακό διαμέρισμα των πολυμορφοκυττάρων και μερικές φορές και στο μυελικό διαμέρισμα των κατά τα άλλα φυσιολογικά παραγόμενων και επιβιούντων πολυμορφοκυττάρων (ψευδείς ουδετεροπενίες, στις οποίες αποδίδονται πολλές οικογενείς ουδετεροπενίες) Κληρονομική Επίκτητη Ρευματοειδής αρθρίτιδα Κίρρωση Μονοκλωνικές παραπρωτεΐναιμίες Υποθυρεοειδισμός Λοιμώξεις από βακτηρίδια και ιούς Επίκτητες αιμοποιητικές δυσπλασίες Κλιμακτήριος</p> <p>V. Μείωση της συνολικής παραγωγής πολυμορφοκυττάρων ή μη αποδοτική κοκκιοποίηση σε συνδυασμό με μείωση της επιβίωσης στην περιφέρεια. Λευχαιμίες και άλλα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα που συνδυάζονται με υπερσπληνισμό, σηψαιμία ή ύπαρξη λευκοσυγκολλητινών, καθώς και μετά από μακρά χορήγηση αντιμεταβολιτών (μείωση της παραγωγής ή και παραγωγή μη φυσιολογικών πολυμορφοκυττάρων που καταστρέφονται ταχέως στην περιφέρεια)</p> <p>VI. Μη καλή απελευθέρωση από το μυελό των οστών. Κληρονομική ή επίκτητη δυσκοκκιοποίηση (ανεπάρκειες αιμοποιητικών παραγόντων, χημικά προϊόντα, ανοσολογικά αίτια και ιδιοπαθής, όπως συμβαίνει στα προλευχαιμικά σύνδρομα κ.λπ.)</p>	<p>Σε άλλες περιπτώσεις αυξάνεται η απόπτωση των πολυμορφοκυττάρων (κλοζαπίνη) ή η καταστροφή τους με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος (προπυλοθειουρακίλη), ενώ μερικά φάρμακα προκαλούν μια δόσοεξαρτώμενη καταστολή της κοκκιοποίησης (β-λακτάμες, καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ) ή δρουν τοξικά στις προβαθμίδες της</p>
---	--

από τη μεγαλύτερη χρήση φαρμάκων, ενώ ενδεχομένως είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες.

Σε μερικές περιπτώσεις ο μηχανισμός είναι ανοσολογικός, όπως συμβαίνει στις πενικιλίνες, που δρουν ως απτίνες για δημιουργία αντισωμάτων κατά των πολυμορφοκυττάρων.

Πίνακας 2. Φάρμακα και ουσίες που ενοχοποιούνται με άλλοτε άλλη συχνότητα για πρόκληση λευκοπενίας ή ακοκκιοκυτταραιμίας.

- *Οινόπνευμα*
- *Αλκυλιούντες παράγοντες:* Χλωραμβουκίλη κ.λπ.
- *Άλλα κυτταροστατικά*
- *Βενζόλιο και παράγωγα*
- *Αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη:* Ακεταμινοφαίνη, αμινοπυρίνη και παράγωγα, ασπιρίνη, διπυρόνη, δικλοφενάκη, διφλουιζάλη, βουπροφαίνη, ινδομεθακίνη, καρβαμαζεπίνη, μεταμιζόλη, μεφαιναμικό οξύ, μπενοξεπροφαίνη, μπουκλαμίνη, ναπροξένη, πενταζοκίνη, πιροξικάμη, σουλινδάκη, τενοξικάμη, τολμετίνη, φαιμοπροφαίνη, φαινακετίνη, φαινυλβουταζόνη κ.ά.
- *Ανταρρυθμικά:* Αζμαλίνη, αμιωδαρόνη, απρινδίνη, δισοπυραμίδη, κινιδίνη, προκαϊναμίδη κ.ά.
- *Αντιαμοπεταλικά:* Τικλοπιδίνη
- *Αντιβιοτικά – φάρμακα κατά λοιμώξεων:* Αβακαβίρη, ακυκλοβίρη, αμοδιακίνη, αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ, αμπικιλίνη, ατοβακόνη, βανκομυκίνη, γενταμικίνη, δαψόνη, εθαμβουτόλη, ερυθρομυκίνη, ζιδοβουδίνη, θειακαταζόνη, ιμιπενέμη, ινδιναβίρη, ισονιαζίδη, καρμπενικιλίνη, κετοκοναζόλη, κεφαλεξίνη, κεφαλοθίνη, κεφμανδόλη, κεφαπυρίνη, κεφεπίμη, κεφοταξίμη, κεφουροξίμη, κεφραδίνη, κεφταζιδίμη, κεφτριαξόνη, κινίνη, κλαριθρομυκίνη, κλινδαμυκίνη, κλοξακιλίνη, λεβαμιζόλη, λινκομυκίνη, λινεζολίδη, μακρολίδες, μεβενδαζόλη, μεθικιλίνη, μεπακρίνη, μετρονιδαζόλη, μινοκυκλίνη, ναφσιλίνη, νιτροφουραντοΐνη, νιφουροξαζίδη, νοβοβιοκίνη, νορφλοξασίνη, ογκμεντίνη, οξακυκλίνη, πενικιλίνες, πιπερακιλίνη, πυριμεθαμίνη, ρισσοσετίνη, ριφαμυκίνη, σιπροφλοξασίνη, στρεπτομυκίνη, σουλφασαλαζίνη, σουλφοναμίδες, τερβιναφίνη, τετρακυκλίνη, τικαρκιλίνη, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, υδροξυχλωροκίνη, φλουκοναζόλη, φλουκυτοσίνη, φουσιδικό οξύ, χλωραμφαινικόλη, χλωρογουανίδη, χλωροκίνη κ.ά.
- *Αντιεπιληπτικά:* Βαλπροϊκό οξύ, διφαινυλδαντοΐνη και άλλα παράγωγα υδαντοΐνης, αιθοσουξιμίδη, καρβαμαζεπίνη, λαμοτριγίνη, λαμπτριγίνη, μεσαντοΐνη, τριδιόνη, τριμεθαδιόνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη κ.ά.
- *Αντιθυρεοειδικά:* Θειουρακίλη, καρβιμαζόλη, μεθιμαζόλη, θειαμαζόλη, προπυλοθειουρακίλη, υπερχλωρικό κάλιο, θεοκυανικό κάλιο κ.ά.
- *Αντιδιαβητικά:* Γλιβενκλαμίδη, καρβουταμίδη, τολβουταμίδη, χλωροπροπαμίδη κ.ά.
- *Αντινεοπλασματικά:* Αμινογλουτεθιμίδη, αμυγδαλίνη, ετανερσέπτη, ιματινίμη, νιλουταμίδη, ριτουξιμάμη, ταμοξιφένη, φλουταμίδη
- *Αντιρευματικά:* Άλατα χρυσού, ινφλιξιμάμη, λεβαμιζόλη, πενικιλαμίνη, σουλφασαλαζίνη κ.ά.
- *Αντισταμινικά:* Θεναλιδίνη, μεθαφενιλίνη, τριπελεναμίνη, χλωροφενιραμίνη κ.ά.
- *Σουλφοναμίδες:* Αζουλφιδίνη, σουλφαναμίδη, σουλφαγουανιδίνη, σουλφαδιαζίνη, σουλφαθειαζόλη, σουλφαμεθοξυπυριδαζίνη, σουλφαπυριδίνη, σουλφασαλαζίνη, σουλφισοξαζόλη, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη κ.ά.
- *Φάρμακα καρδιαγγειακού:* Ακετυλδιγοξίνη, αμιωδαρόνη, απρινδίνη, βεραφιβράτη, διγοξίνη, βεσαρινόνη, θειαζιδικά διουρητικά, καπτοπρίλη, κινιδίνη, κλοπιδογρέλη, λισινοπρίλη, μεθυλντόπα, μετολαζόνη, μπριπιδίλη, προκαϊναμίδη, προπαφαινόνη, προπρανολόλη, ραμπρίλη, σπειρονολακτόνη, τικλοπιδίνη, υδραλαζίνη, φαινινδιόνη, φλουμπιπροφαίνη, φουροσεμίδη κ.ά.
- *Φάρμακα γαστρεντερικού:* Μεσαλαζίνη, μετιαμίδη, μετοκλοπραμίδη, ομπεπραζόλη, πιρενζεπίνη, ραντιδίνη, σιμετιδίνη, φαμοτιδίνη κ.ά.
- *Ψυχοτρόπα φάρμακα:* Αλοπεριδόλη, αμοξαπίνη, δεσιπραμίνη, διαζεπάμη, δοθειπίνη, δοξεπίνη, ζιπρασιδόνη, θειοριδαζίνη, ιμιπραμίνη, ινδαπίνη, κλοζαπίνη, κυαναμίδη, λεβοπρομαζίνη, μαπροτιλίνη, μεθοτριμεπραζίνη, μεπαζίνη, μεπροβαμάτη, μιανσερίνη, ολανζαπίνη, προμαζίνη, προχλωροπεραζίνη, ρισπεριδόνη, τιαπρίδη, φαινοθειαζίνες, φλουοξετίνη, χλωριμπραμίνη, χλωροπρομαζίνη, χλωροδιαζεποξίδη κ.ά.
- *Άλλα φάρμακα:* Ακεταζολαμίδη, ακετυλοκυστεΐνη, ακετοσουλφόνη, ακιρετίνη, αλλοπουρινόλη, αμινογλουτεθιμίδη, απρινδίνη, βρωμοφαιριραμίνη, γ-σφαιρίνες IV, δαψόνη, δεφεριπρόνη, δινιτροφαινόλη, διπυριδαμόλη, δοβειλικό ασβέστιο, εθακρυνικό οξύ, ενώσεις αντιμονίου, ενώσεις αρσενικού, κινίνη, κουμαρινικά, λεβοντόπα, μεσαλαζίνη, μεθαπυριλένη, μεθαζολαμίδη, μεμπυδρολίνη, μπεζαφιμπράτη, ολανζαπίνη, πενικιλαμίνη, πλασμοκίνη, πρεδνιζόνη, προκαϊναμίδη, προμεθαζίνη, προπρανολόλη, ρετινοϊκό οξύ, ριλουζόλη, ριτοδρίνη, τολβουταμίδη, τριπελεναμίνη, φαινινδιόνη, υδραργυρικά διουρητικά, υοχιμβίνη, φλουταμίδη, DDT κ.ά.

κοκκιδούς σειράς (βουσουλφάνη, μεταμιζόλη, τικλοπιδίνη, εθοσουξιμίδη, χλωροπρομαζίνη).^{18,27-31} Αρκετά συχνά δεν ενοχοποιείται το ίδιο το φάρμακο αλλά οι ενδιάμεσοι μεταβολίτες του.⁷⁻¹⁰ Πολλές φορές, η παθογένεια είναι εξαιρετικά ετερογενής και όχι πάντα γνωστή. Σε αρκετές περιπτώσεις η ουδετεροπενία εμφανίζεται μετά από παρατεταμένη λήψη του φαρμάκου (μείωση των GM-CFU, πιθανότατα μείωση της κοκκιδούς σειράς και υποπλαστικός μυελός),^{26,31,32} σε άλλες περιπτώσεις προκαλείται μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση (πιθανότατα ανοσολογικός μηχανισμός), ενώ αρκετές φορές ενοχοποιείται βλάβη του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των

οστών.^{30,31} Πολλές φορές εμπλέκονται άλλοι μηχανισμοί, όπως τα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα, οι απτίνες, η αυτοανοσία και οι οξειδωτικές δράσεις του φαρμάκου ή των μεταβολιτών του,^{26,31-33} όπως σε διαταραχές της μυελοϋπεροξειδάσης, της NADPH-οξειδάσης, σε μείωση του ATP ή και της γλουταθειόνης, που προκαλούν ουδετεροπενία λόγω αυξημένης απόπτωσης.³⁴ Για μερικά φάρμακα πιθανότατα υπάρχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου, όπως είναι το HLA (συσχέτιση κλοζαπίνης με το HLA-B27 και το HLA-B38), τα υποκείμενα νοσήματα (καπτοπρίλη σε ρευματοειδή αρθρίτιδα), η νεφρική ανεπάρκεια ή η συνδυασμένη θεραπεία με προβενεσίδη.^{21,34}

Τα τελευταία χρόνια, η χρήση του αντι-CD20 αντισώματος ριτουξιμάμπη σε λεμφοϋπερπλαστικά και αυτοάνοσα νοσήματα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ουδετεροπενίας, συνήθως όψιμης.³⁵

Αρκετά συχνά η ουδετεροπενία εμφανίζεται οξεία, είναι σοβαρή με σχεδόν εξαφάνιση των πολυμορφοκυττάρων και λαμβάνει χαρακτήρα ακοκκιοκυτταραιμίας. Στο μυελό, υπάρχει αναστολή της κοκκιδώδους σειράς σε κάποιο στάδιο ωρίμανσης –συνήθως στο στάδιο του προμυελοκυττάρου– ή πλήρης απουσία κυττάρων της κοκκιδώδους σειράς¹⁻¹⁰ (πίν. 3).

2.2. Πολυμορφοκυττάρωση

Η αύξηση των κυκλοφορούντων πολυμορφοκυττάρων οφείλεται σε αρκετούς παθογενετικούς μηχανισμούς που αφορούν στην παραγωγή, την ωρίμανση, την απελευθέρωση από το μυελό των οστών, την κυκλοφορία στο περιφερικό αίμα και τη μετανάστευσή τους προς τους ιστούς^{1-10,36} (πίν. 4). Στην κλινική πράξη, συνήθως αυτή η κατάσταση δεν μπορεί να εφαρμοστεί με ακρίβεια και οι εμφανιζόμενες πολυμορφοκυττάρωσεις προκαλούνται από περισσότερους του ενός μηχανισμούς.

Η πολυμορφοκυττάρωση συνήθως συνοδεύει διάφορα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, καθώς και φλεγμονώδη νοσήματα και λοιμώξεις.

Οι αδρενεργικοί αγωνιστές, η επινεφρίνη και τα κορτικοειδή προκαλούν πολυμορφοκυττάρωση μέσω ανακατανομής της περιθωριακής δεξαμενής προς την κυκλοφορούσα δεξαμενή. Η αιτιοχολανολόνη, τα κορτικοειδή και οι μικροβιακές ενδοτοξίνες μέσω της ταχείας εξόδου και κυκλοφορίας στο περιφερικό αίμα των πολυμορφοκυττάρων των «αποθηκών» του μυελού.^{37,38} Οι συγκεκριμένες πολυμορφοκυττάρωσεις είναι άμεσες και οφείλονται σε μεταφορά των πολυμορφοκυττάρων από την περιθωριακή στην κυκλοφορούσα δεξαμενή και πιο καθυστερημένες –μετά από μερικές ώρες– όταν οφείλονται στην απελευθέρωση πολυμορφοκυττάρων από τις αποθήκες του μυελού. Συνήθως, η πολυμορφοκυττάρωση σε αυτές τις περιπτώσεις είναι παροδική και υποχωρεί μετά από απομάκρυνση του υπεύθυνου αιτίου (σωματική άσκηση, ηλεκτροπληξία, πόνος, τραυματισμός, χειρουργική επέμβαση, σπασμοί κ.λπ.) ή διαρκεί περισσότερο (δηλητηριάσεις, λοιμώξεις, υποξία, θεραπεία με κορτικοειδή κ.λπ.). Εξάλλου, τα κορτικοειδή εμποδίζουν επιπλέον, όπως αναφέρθηκε, την έξοδο των πολυμορφοκυττάρων από το αίμα προς τους ιστούς, ενώ όταν χορηγούνται για μακρύ χρονικό διάστημα έχουν διεγερτική δράση στην κοκκιοποίηση.

Ουδετεροφιλία επίσης προκαλείται από το λίθιο³⁹

Πίνακας 3. Μηχανισμοί πρόκλησης ακοκκιοκυτταραιμίας – ενοχοποιούμενα φάρμακα.

Ανοσο-αλλεργικός μηχανισμός

- Καθήλωση των συμπλεγμάτων αντιγόνου (φάρμακο)-αντισώματος κατά του φαρμάκου στην επιφάνεια των πολυμορφοκυττάρων και των πρόδρομων μορφών τους, που έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή τους (οξεία εμφάνιση ουδετεροπενίας)
- Προηγούμενη ευαισθητοποίηση
- Σύμβαμα που δεν συνδέεται με τη δόση (για την πρόκληση ακοκκιοκυτταραιμίας αρκεί μια ελάχιστη δόση του φαρμάκου)
- Μπορεί να αφορά έως και στις πρόδρομες μυελικές προβαθμίδες των πολυμορφοκυττάρων (π.χ. αμινοπυρίνη)
- Μπορεί να αφορά μόνο στα ώριμα πολυμορφοκύτταρα (π.χ. κινιδίνη)

Τοξικός μηχανισμός

- Άμεση κυτταροτοξικότητα του φαρμάκου στα κύτταρα της κοκκιδώδους σειράς (προοδευτική εγκατάσταση της ουδετεροπενίας)
- Όχι προηγούμενη ευαισθητοποίηση
- Σύμβαμα που συνδέεται με τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου
- Φάρμακα τοξικά για όλα τα άτομα (κυτταροστατικά)
- Φάρμακα τοξικά για μερικά άτομα (εμπλέκονται ενζυμικές διαταραχές στο μεταβολισμό του φαρμάκου) (φαινοθειαζίνες, σουλφοναμίδες, αντιφλεγμονώδη)

Ενοχοποιούμενα φάρμακα

- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (φαινυλβουταζόνη, ινδομεθακίνη)
- Σκευάσματα που περιέχουν αμινοπυρίνη και νοραμινοπυρίνη
- Σουλφοναμίδες: Αντιβιοτικά (σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη), υπογλυκαιμικά ή θειαζιδικά παράγωγα
- Αντιβιοτικά: Αμπικιλίνη, κεφαλοθίνη, νοβοβιοκίνη κ.λπ.
- Συνθετικά αντιθυρεοειδικά (καρβιμαζόλη)
- D-πενικιλαμίνη
- L-dopa
- Φαινυλινδανεδιόνη
- Βαρβιτουρικά
- Φαινοθειαζίνες (χλωροπρομαζίνη, προμεθαζίνη)
- Υδαντοΐνες
- Καπτοπρίλη
- Χλωραμφαινικόλη
- Ψυχοτρόπα (κλοζαπίνη)

και μετά από χορήγηση αυξητικών παραγόντων (G-CSF, GM-CSF), ηπαρίνης και ισταμίνης. Η χρήση διαφόρων αντιβιοτικών, G-CSF και τριμεθοπρίνης/σουλφαμεθοξαζόλης μπορεί, εκτός από την πολυμορφοκυττάρωση, να συνοδεύεται και από επώδυνες δερματικές εκδηλώσεις και πυρετό (σύνδρομο Sweet).⁴⁰

2.3. Ηωσινοφιλία

Η ηωσινοφιλία μπορεί να οφείλεται σε μια ιδιαίτερη αι-

Πίνακας 4. Παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης πολυμορφοφυρήνωσης.

I. Ανακατανομή της περιθωριακής δεξαμενής και της κυκλοφορούσας δεξαμενής των πολυμορφοφυρήνων που έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της δεύτερης

Πολυμορφοφυρήνωση στις οξείες ή τις χρόνιες δηλητηριάσεις, ανοξία, λοιμώξεις, έντονη άσκηση, καταστάσεις stress και κατά τη χορήγηση φαρμάκων τύπου αδρεναλίνης

II. Ταχεία έξοδος και κυκλοφορία στο περιφερικό αίμα των πολυμορφοφυρήνων των «αποθηκών» του μυελού

Πολυμορφοφυρήνωση ως οξεία απάντηση μετά από τη χορήγηση ενδοτοξίνης, κορτικοειδών ή αιτιοχολανολόνης, καθώς και στις καταστάσεις stress

III. Αναστολή της εξόδου των πολυμορφοφυρήνων προς τους ιστούς

Πολυμορφοφυρήνωση που παρατηρείται στη χρόνια λήψη κορτικοειδών

IV. Αύξηση της μυελικής παραγωγής

Πολυμορφοφυρήνωση που αφορά σε όλα τα διαμερίσματα κατανομή τους και συνήθως παρατηρείται κατά τη διάρκεια λοιμώξεων και φλεγμονών, νεοπλασμάτων, ενδοκρινικών νοσημάτων, κατά τη φάση της αναγέννησης του μυελού και στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (στη μυελοσκληρίνωση προστίθεται και η σπληνική παραγωγή) ή τη χορήγηση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων

V. Αύξηση της μυελικής παραγωγής και σύγχρονη αύξηση της επιβίωσης των πολυμορφοφυρήνων στο περιφερικό αίμα

Πολυμορφοφυρήνωση στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία

ματολογική διαταραχή ή να είναι δευτεροπαθής σε διάφορα νοσήματα, παρασιτώσεις, έκθεση σε αλλεργιογόνα ή και μετά από λήψη φαρμάκων.^{1-10,41-49} Τα συχνότερα ενοχοποιούμενα φάρμακα είναι οι πενικιλίνες, οι σουλφοναμίδες, τα άλατα χρυσού, η αλλοπουρινόλη, η φαινοτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη (πίν. 5). Με τη λήψη φαρμάκων φαίνεται ότι σχετίζονται διάφορα ηωσινοφιλικά σύνδρομα, με εκδηλώσεις από διάφορα όργανα και συστήματα (πίν. 6).⁴¹⁻⁴⁹ Συνήθως, μετά από λήψη αντιβιοτικών, αντιεπιληπτικών αλλά και σπανιότερα από άλλα φάρμακα η ηωσινοφιλία μπορεί να συνοδεύεται από εκτεταμένο εξάνθημα, πυρετό, γενικά συμπτώματα και προσβολή διαφόρων οργάνων, όπως εμφάνιση πνευμονίτιδας, ηπατίτιδας, νεφρίτιδας ή περικαρδίτιδας (σύνδρομο DRESS)⁵⁰ (πίν. 7). Το σύνδρομο δυνητικά είναι θανατηφόρο και πιθανότατα ενοχοποιείται η επανενεργοποίηση του HHV6.⁵¹

3. ΜΥΕΛΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

3.1. Πολυκυτταραιμία

Η πολυκυτταραιμία μπορεί να είναι πρωτοπαθές νόσημα (ιδιοπαθής πολυκυτταραιμία) ή να οφείλεται δευτεροπαθώς σε χρόνια υποξαιμία, βαρύ κάπνισμα, να συνοδεύει ποικίλους όγκους (ωοθηκών, αιμαγγειοβλάστωμα παρεγκεφαλίδας,

Πίνακας 5. Αντιδράσεις σε φάρμακα που συνοδεύονται από ηωσινοφιλία (φάρμακο ως αλλεργιογόνο συνδεόμενο με κάποιο άλλο μεγαλύτερο μόριο που δρα ως απτίνη).

• Άλατα χρυσού	• Παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ
• Αλλοπουρινόλη	• Πενικιλίνη
• Αμεθοπτερίνη	• Ριφαμπικίνη
• Αμινογλυκοσίδες	• Σουλφοναμίδες
• Ασπιρίνη	• Τετρακυκλίνες
• Βεκλομεταζόνη	• Υλικό λεμφαγγειογραφίας
• Ηπαρίνη	• Φαινοθειαζίνες
• Καρβαμαζεπίνη	• Φαινινδιόνη
• Κεφαλοσπορίνες	• Χλωροπρομαζίνη
• Μεφαινεσίνη	• Χλωροπροπαμίδη
• Νιτροφουραντοΐνη	

Πίνακας 6. Ηωσινοφιλικά σύνδρομα από φάρμακα.

Γενικευμένο εξάνθημα με ή χωρίς πυρετό

Οποιοδήποτε φάρμακο, κυρίως αντιβιοτικά

Διάμεση νεφρίτιδα με ηωσινοφιλουρία

Αντιβιοτικά, χρυσός, αλλοπουρινόλη

Πνευμονικά διηθήματα

Νιτροφουραντοΐνη, μινοκυκλίνη, ναπροξένη, φαινυλβουταζόνη, πιροξικάμη, σουλινδάκη, σουλφοναμίδες, νιμεσουλίδη, τολφαιναμικό οξύ

Πλευροπνευμονικές εκδηλώσεις

Δαντρολένιο νατριούχο, μπλεομυκίνη, μεθοτρεξάτη

Ηπατίτιδα

Φαινοθειαζίνες, πενικιλίνες, τολβουταμίδη, αλλοπουρινόλη, μεθοτρεξάτη, φθοριοκινολόνες

Λευκοκυτταροκλαστική αγγειΐτιδα

Αλλοπουρινόλη, φαινοτοΐνη

Χρόνια παραρινοκολπίτιδα-πολύποδες-άσθμα

Ασπιρίνη

Σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας

L-τροπτοφάνη

Σύνδρομο DRESS

ηπάτωμα) ή να οφείλεται σε λήψη διαφόρων φαρμάκων, όπως είναι τα αναβολικά στεροειδή και η ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη (λήψη από αθλητές).^{1-6,52,53} Ψευδοπολυκυτταραιμία μπορεί να εμφανιστεί μετά από χρόνια λήψη διουρητικών λόγω της αιμοσυμπύκνωσης, ενώ η μάζα των ερυθρών παραμένει στα φυσιολογικά όρια.

3.2. Μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα – λευχαιμίες

Τα μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα/σύνδρομα (ΜΔΣ)

Πίνακας 7. Φάρμακα που σχετίζονται με το σύνδρομο DRESS.

<i>Αρωματικά αντισπασμωδικά</i>	
	Καρβαμαζεπίνη
	Πριμιδόνη
	Φαινοφαρβιτάλη
	Φαινυτοΐνη
<i>Μη αρωματικά αντισπασμωδικά</i>	
	Βαλπροϊκό οξύ
	Βενζοδιαζεπίνες
	Γκαμπαπεντίνη
	Λαμοτριγίνη
<i>Αντιμικροβιακά</i>	
	Αβακαβίρη
	Ισονιαζίδη
	Μινοκυκλίνη
	Νιτροφουραντοΐνη
	Τερβιναφίνη
<i>Σουλφωναμίδες</i>	
	Δαψόνη
	Σουλφασαλαζίνη
	Σουλφωναμίδη
<i>Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη</i>	
	Θαλιδομίδη
	Οξικάμη
<i>Αντιυπερτασικά</i>	
	Διλτιαζέμη
	Καπτοπρίλη
<i>Αντιδιαβητικά</i>	
	Σορβινίλη
<i>Άλλα</i>	
	Αλλοπουρινόλη

είναι κλωνικά αιματολογικά νοσήματα που συνοδεύονται από κυτταροπενία, άλλοτε άλλου βαθμού, και μη αποδοτική αιμοποίηση. Αρκετές περιπτώσεις εξελίσσονται σε οξεία λευχαιμία, ενώ υπάρχει ένα συνεχές φάσμα μορφολογικών και κλινικών εκδηλώσεων μεταξύ των δύο νοσημάτων. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι ιδιοπαθείς, αλλά η έκθεση σε τοξίνες, ακτινοβολία και διάφορα φάρμακα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισής τους.^{1-6,54,55} Τα δευτεροπαθή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα που σχετίζονται με τη λήψη χημειοθεραπείας αποτελούν ένα πρώιμο στάδιο μιας οξείας, μη λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (επικράτηση του κακοήθους αιματολογικού κλώνου). Αν ο ασθενής επιζήσει για αρκετό χρόνο από τις επιπλοκές της «προλευχαιμικής» περιόδου (ουδετεροπενία, θρομβοπενία), είναι βέβαιη η εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία.

Οι περισσότεροι ασθενείς που αναπτύσσουν ΜΔΣ/οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) ως επακόλουθο της προηγηθείσας θεραπείας για νόσο του Hodgkin ή μη Hodgkin λεμφώματα εμφανίζουν χρωμοσωμικές διαταραχές (συχνά πλήρη ή μερική απώλεια των χρωμοσωμάτων 5 ή 7 ή και των δύο και ιδιαίτερα απώλεια της περιοχής 5q31.1, στην οποία βρίσκεται το γονίδιο *EGR1*). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς έχουν βραχύ χρόνο επιβίωσης. Το 50% των ασθενών στη φάση της μυελοδυσπλασίας εμφανίζουν μονοσωμία 7, ενώ στη φάση της οξείας λευχαιμίας μπορεί να προστεθούν και άλλες χρωμοσωμικές διαταραχές. Η εμφάνιση μονοσωμίας 7 είναι συχνή σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με υψηλές δόσεις αλκυλιούντων παραγόντων ή έχουν εκτεθεί σε βενζόλιο.¹⁻⁶

Συχνότερα ενοχοποιούνται αλκυλιούντες παράγοντες (>85% των ασθενών) (μουστάρδα, κυκλοφωσφαμίδη, μελφάλη, βουσουλφάνη, χλωραμβουκίλη). Οι παράγοντες αυτοί προκαλούν διαταραχές στις θέσεις και τη στερεομετρική διάταξη των βάσεων του DNA, με αποτέλεσμα διαταραχές αντιγραφής, απώλεια χρωμοσώματος ή μεταλλάξεις (η μελφάλη είναι περισσότερο μεταλλαξιογόνος σε σχέση με την κυκλοφωσφαμίδη).¹⁻⁶ Ανάλογη δράση εμφανίζουν και οι νιτροζουρίες, ενώ οι αντιμεταβολίτες, η δοξορουβικίνη και η μπλεομυκίνη ενοχοποιούνται σπάνια για δευτεροπαθή ΜΔΣ. Επίσης, ενοχοποιούνται οι επιποδοφυλλοτοξίνες, οι νιτροζουρίες, η προκαρβαζίνη και τα παράγωγα πλατίνας, ενώ εμφάνιση ΜΔΣ/ΟΜΛ μπορεί να εκδηλωθεί και μετά από χρόνια έκθεση σε βενζόλιο (5–20 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος), οργανικούς διαλύτες, παράγωγα πετρελαίου και μερικά εντομοκτόνα.

Ο κίνδυνος φαίνεται ότι σχετίζεται με τη συνολική δόση, τη διάρκεια της θεραπείας και από το ίδιο το φάρμακο, και εκδηλώνεται συνήθως σε διάστημα 2–10 ετών από τη χρήση, ενώ πριν από την εμφάνιση της οξείας λευχαιμίας συνήθως προηγείται η εμφάνιση μυελοδυσπλασίας. Οι συχνότερες λευχαιμίες είναι M1 ή M2 κατά FAB και συνήθως συνοδεύονται από πολλαπλές χρωμοσωμικές διαταραχές (συχνότερα διαγραφές στα χρωμοσώματα 5 και 7 ή εμφάνιση τρισωμίας 8). Σε περιπτώσεις δευτεροπαθών ΜΔΣ/ΟΜΛ εμφανίζονται επίσης διαταραχές στα χρωμοσώματα 1, 2, 4, 8, 11, 12, 14, 17, 18 και 21. Οι διαταραχές στο χρωμόσωμα 17 εμφανίζονται πιο συχνά σε δευτεροπαθή ΜΔΣ/ΟΜΛ μετά από χημειοθεραπεία για συμπαγή νεοπλάσματα. Οι ασθενείς με δευτεροπαθή ΟΜΛ λόγω χημειοθεραπείας που εμφανίζουν t(8;21), inv(16), t(8;16), t(15;17) ή μεταθέσεις που εντοπίζονται στο 11q23 αποτελούν μια ιδιαίτερη υποομάδα (απουσία προηγουμένων εικόνας ΜΔΣ και βραχεία λανθάνουσα περίοδος). Πιο συχνά, η ΟΜΛ είναι M2 [t(8;21), M3 [t(15;17)], M4Eo [inv(16)], M4 ή M5 [t(8;16)].¹⁻⁶

Οι περισσότεροι ασθενείς με δευτεροπαθή ΜΔΣ/ΟΜΛ έχουν λάβει θεραπεία με αναστολείς τοποϊσομεράσης II (επιποδοφυλλοτοξίνη ή ανθρακυκλίνες ή παράγωγα) σε συνδυασμό με αλκυλιούντες παράγοντες ή παράγωγα πλατίνης και ιονίζουσα ακτινοβολία. Η μέση διάρκεια από τη χημειοθεραπεία ή και την ακτινοβολία μέχρι τη διάγνωση της δευτεροπαθούς λευχαιμίας είναι περίπου 3–4 έτη (μεγαλύτερος κίνδυνος 24–72 μήνες μετά από τη θεραπεία). Από τα άτομα που θα αναπτύξουν λευχαιμία, σε ποσοστό 6% περίπου εμφανίζεται τον πρώτο χρόνο, ενώ το 15% των ασθενών την εκδηλώνουν 7 έτη μετά από τη χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς με μυέλωμα και θεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες, ο κίνδυνος οξείας μυελογενούς λευχαιμίας ανέρχεται σε 3–5% στα 3 έτη και σε 10–15% στα 10 έτη μετά τη θεραπεία.^{1–6}

Οι αναστολείς της τοποϊσομεράσης II, όπως οι επιποδοφυλλοτοξίνες (ετοποσίδη, τενιποσίδη), οι ανθρακυκλίνες (δαουνορουβικίνη, επιρουβικίνη, αδριαμικίνη) και η μιτοξανδρόνη μπορεί να ευθύνονται για εμφάνιση οξείας λευχαιμίας, κυρίως M4 κατά FAB με συχνή εμφάνιση ανωμαλίας 11q23.^{1–6}

Φαίνεται ότι η περίοδος για την εμφάνιση είναι βραχύτερη

και συνήθως δεν προηγείται φάση μυελοδυσπλασίας. Επίσης, την ίδια κλινική πορεία μετά από τη χορήγηση αναστολέων τοποϊσομεράσης II ακολουθεί η εμφάνιση λευχαιμίας M3 κατά FAB με χρωμοσωμικά και κυτταρογενετικά ευρήματα τύπου κλασικής οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας [PML-RARA], t(15;17), με καλή ανταπόκριση στη θεραπεία της *de novo* M3.⁵⁶

Οι ασθενείς που λαμβάνουν «συμπληρωματική» (adjunct) θεραπεία για καρκίνο του μαστού και ιδιαίτερα μετά από λήψη αλκυλιούντων παραγόντων ή και ανθρακυκλινών παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση οξείας λευχαιμίας που σχετίζεται με την ηλικία, τη βαρύτητα της θεραπείας και την ακτινοθεραπεία.^{56–60} Σε μερικές περιπτώσεις, φαίνεται ότι ο κίνδυνος αυξάνεται μετά από λήψη αυξητικού παρόντα G-CSF.^{61,62}

Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ΜΔΣ ή και οξείας λευχαιμίας εμφανίζεται επίσης μετά από ακτινοθεραπεία και ανοσολογική θεραπεία σε λεμφώματα μη Hodgkin, καθώς και μετά από μεταμόσχευση μυελού ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Στις περιπτώσεις αυτές ενοχοποιείται η ίδια η μεταμόσχευση, η προηγηθείσα χημειοθεραπεία, καθώς και η υποκείμενη νόσος.^{63,64}

ABSTRACT

Hematologic dyscrasias caused by medication – B. Dyscrasias of the white blood cell series

J. MELETIS, K. KONSTANTOPOULOS

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

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(4):585–593

This is a review of the disturbances in the white blood cell series caused by therapeutic agents and chemicals. It is now well recognized that various medicines can affect the production, maturation, function and morphology of the white blood cells, mainly the granulocytes. Some agents, especially cytostatics, predispose also to treatment-related myeloid leukemia and the myelodysplastic syndrome. Early recognition and appropriate investigation of these disturbances can permit safer application of these potentially toxic agents in everyday practice.

Key words: Agranulocytosis, Eosinophilia, Medicines, Neutropenia, Neutrophilia, Therapy-related leukemia, Therapy-related myelodysplastic syndrome

Βιβλιογραφία

1. DREYFUS B. *Hématologie*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1994
2. LICHTMAN MA, BEUTLER E, KIPPS TJ, SELIGSOHN U, KAUSHANSKY K, PRCHAL JT. *Williams hematology*. 7th ed. McGraw-Hill Co, New York, 2006
3. 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
4. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. *Από το αιματολογικό εύρημα στη διάγνωση*. 7η έκδοση. Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα, 2009
5. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. *Ατλας Αιματολογίας*. 2η έκδοση. Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα, 2000
6. ΜΕΛΕΤΗΣ J. *Atlas of hematology*. 3rd ed. Nereus Publ, Ltd, Athens, 2009

7. 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
8. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ, ΤΕΡΠΟΣ Ε. Βασικά στοιχεία που αφορούν την κινητική των κυττάρων της κοκκιδώδους σειράς. Στο: *Διαταραχές του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων*. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2005:31–36
9. 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
10. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Πολυμορφοπυρηνώσεις – ουδετεροπενίες. Σεμινάριο Αιματολογίας «Ερμηνεία και εφαρμογή εργαστηριακών εξετάσεων στην Αιματολογία». Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, Αθήνα, 1989:1–11
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
12. STRONCEK DF. Drug-induced immune neutropenia. *Transfus Med Rev* 1993, 7:268–274
13. PISCIOTTA AV. Drug-induced agranulocytosis. *Drugs* 1978, 15:132–143
14. ASTER RH. Drug-induced immune cytopenias. *Toxicology* 2005, 209:149–153
15. PISCIOTTA AV. Drug-induced agranulocytosis. Peripheral destruction of polymorphonuclear leukocytes and their marrow precursors. *Blood Rev* 1990, 4:226–237
16. HEDENMALM K, SPIGSET O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002, 58:265–274
17. ANDRÉS 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
18. JULIÁ A, OLONA M, BUENO J, REVILLA E, ROSSELLÓ J, PETIT J ET AL. Drug-induced agranulocytosis: Prognostic factors in a series of 168 episodes. *Br J Haematol* 1991, 79:366–371
19. ANONYMOUS. Anti-infective drug use in relation to the risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A report from the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Arch Intern Med* 1989, 149:1036–1040
20. IBÁÑEZ L, BALLARÍN E, PÉREZ E, VIDAL X, CAPELLÀ D, LAPORTE JR. Agranulocytosis induced by pyridylidone, a sedative hypnotic drug. *Eur J Clin Pharmacol* 2000, 55:761–764
21. ANONYMOUS. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to use of antithyroid drugs. International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study. *Br Med J* 1988, 297:262–265
22. VAN STAA TP, BOULTON F, COOPER C, HAGENBEEK A, INSKIP H, LEUFKENS HG. Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: Incidence and risk factors. *Am J Hematol* 2003, 72:248–254
23. ANDRÉS E, KURTZ JE, MALOISEL F. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: Experience of the Strasbourg teaching hospital (1985–2000) and review of the literature. *Clin Lab Haematol* 2002, 24:99–106
24. SALAMA A, SCHÜTZ B, KIEFEL V, BREITHAUPT H, MÜLLER-ECKHARDT C. Immune-mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites: Mode of sensitization and heterogeneity of antibodies. *Br J Haematol* 1989, 72:127–132
25. ANDERSON F, KONZEN C, GARBE E. Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007, 146:657–665
26. ANDRÉS E, MALOISEL F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008, 15:15–21
27. TESFA D, KEISU M, PALMBLAD J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Possible mechanisms and management. *Am J Hematol* 2009, 84:428–434
28. ANDERSON F, BRONDER E, KLIMPEL A, GARBE E. Proportion of drug-related serious rare blood dyscrasias: Estimates from the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Am J Hematol* 2004, 77:316–318
29. CLAAS FH. Immune mechanisms leading to drug-induced blood dyscrasias. *Eur J Haematol* 1996, 60(Suppl):64–68
30. GUEST I, UETRECHT J. Drugs that induce neutropenia/agranulocytosis may target specific components of the stromal cell extracellular matrix. *Med Hypotheses* 1999, 53:145–151
31. YOUNG NS. Drug-related blood dyscrasias. Introduction. *Eur J Haematol* 1996, 60(Suppl):6–8
32. MOSYAGIN I, DETTLING M, ROOTS I, MUELLER-OERLINGHAUSEN B, CASCORBI I. Impact of myeloperoxidase and NADPH-oxidase polymorphisms in drug-induced agranulocytosis. *J Clin Psychopharmacol* 2004, 24:613–617
33. PALMBLAD J, PAPADAKI HA, ELIOPOULOS G. Acute and chronic neutropenias. What is new? *J Intern Med* 2001, 250:476–491
34. DETTLING M, CASCORBI I, ROOTS I, MUELLER-OERLINGHAUSEN B. Genetic determinants of clozapine-induced agranulocytosis: Recent results of HLA subtyping in a non-Jewish Caucasian sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58:93–94
35. CHAIWATANATORN K, LEE N, GRIGG A, FILSHIE R, FIRKIN F. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *Br J Haematol* 2003, 121:913–918
36. ΒΥΝΙΟΥ Ν. Πολυμορφοπυρηνωση/μονοκυττάρωση – Διαγνωστική προσέγγιση. Στο: *Διαταραχές του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων*. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2005:61–67
37. DALE DC, FAUCI AS, GUERRY D IV, WOLFF SM. Comparison of agents producing a neutrophilic leukocytosis in man. Hydrocortisone, prednisone, endotoxin, and etiocholanolone. *J Clin Invest* 1975, 56:808–813
38. SHOENFELD Y, GUREWICH Y, GALLANT LA, PINKHAS J. Prednisone-induced leukocytosis. Influence of dosage, method and duration of administration on the degree of leukocytosis. *Am J Med* 1981, 71:773–778
39. ROATH S, CHOUDHURY D, EDWARDS JG, FRANCIS JL, GORDON A. Neutrophil mobilization in lithium-induced neutrophilia. *Hum Psychopharmacol* 2004, 2:237–241
40. COHEN PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007, 2:34
41. ΤΕΡΠΟΣ Ε, ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Ηωσινοφιλία – Διαγνωστική προσέγγιση.

- Στο: Διαταραχές του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2005:68–88
42. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Το ηωσινόφιλο κύτταρο, μορφολογία, λειτουργίες. *Ιατρική* 1981, 39:16–24
 43. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Νοσήματα που συνοδεύονται από ηωσινοφιλία. *Ιατρική* 1984, 46:323–331
 44. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ, ΤΕΡΠΟΣ Ε, ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Διαταραχές του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2005, 17:37–60
 45. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ, ΜΑΣΟΥΡΙΔΗ Σ, ΣΑΡΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Α, ΣΠΗΛΙΟΠΟΥΛΟΥ Α, ΑΣΠΡΑΔΑΚΗ Μ, ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΙΒ ΚΑΙ ΣΥΝ. Το ηωσινόφιλο κύτταρο. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2008:14–30
 46. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ, ΣΑΡΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Α, ΜΑΣΟΥΡΙΔΗ Σ, ΒΑΡΙΑΜΗ Ε, ΤΕΡΠΟΣ Ε. Ενδογενείς ηωσινοφιλίες – Νοσήματα με ηωσινοφιλία που ευθύνονται τα ίδια τα ηωσινόφιλα. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2008:104–108
 47. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ, ΜΑΣΟΥΡΙΔΗ Σ, ΣΑΡΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Α, ΒΑΡΙΑΜΗ Ε, ΤΕΡΠΟΣ Ε. Εξωγενείς ηωσινοφιλίες – Νοσήματα με ηωσινοφιλία που δεν ευθύνονται τα ίδια τα ηωσινόφιλα. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2008, 109–119
 48. KATZ JD, WAKEM CJ, PARKE AL. L-tryptophan associated eosinophilia-myalgia syndrome. *J Rheumatol* 1990, 17:1559–1561
 49. TEFFERI A, PATNAIK MM, PARDANANI A. Eosinophilia: Secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006, 133:468–492
 50. TAS S, SIMONART T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): An update. *Dermatology* 2003, 206:353–356
 51. AOUAM K, BEL HADJ ALI H, YOUSSEF M, CHAABANE A, AMRI M, BOUGHATTAS NA ET AL. Carbamazepine-induced DRESS and HHV6 primary infection: The importance of skin tests. *Epilepsia* 2008, 49:1630–1633
 52. PROMMER N, SOTTAS PE, SCHOCH C, SCHUMACHER YO, SCHMIDT W. Total hemoglobin mass – a new parameter to detect blood doping? *Med Sci Sports Exerc* 2008, 40:2112–2118
 53. LUNDBY C, ROBACH P. Assessment of total haemoglobin mass: Can it detect erythropoietin-induced blood manipulations? *Eur J Appl Physiol* 2010, 108:197–200
 54. MAURITZSON N, ALBIN M, RYLANDER L, BILLSTRÖM R, AHLGREN T, MIKOCZY Z ET AL. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and *de novo* adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976–1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974–2001. *Leukemia* 2002, 16:2366–2378
 55. SMITH SM, LE BEAU MM, HUO D, KARRISON T, SOBECKS RM, ANASTASI J ET AL. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: The University of Chicago series. *Blood* 2003, 102:43–52
 56. MISTRY AR, FELIX CA, WHITMARSH RJ, MASON A, REITER A, CASSINAT B ET AL. DNA topoisomerase II in therapy-related acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005, 352:1529–1538
 57. ONO M, WATANABE T, SHIMIZU C, HIRAMOTO N, GOTO Y, YONEMORI K ET AL. Therapy-related acute promyelocytic leukemia caused by hormonal therapy and radiation in a patient with recurrent breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008, 38:567–570
 58. SMITH RE, BRYANT J, DECILLIS A, ANDERSON S, NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT EXPERIENCE. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol* 2003, 21:1195–1204
 59. PATT DA, DUAN Z, FANG S, HORTOBAGYI GN, GIORDANO SH. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: Understanding risk. *J Clin Oncol* 2007, 25:3871–3876
 60. COLE M, STRAIR R. Acute myelogenous leukemia and myelodysplasia secondary to breast cancer treatment: Case studies and literature review. *Am J Med Sci* 2010, 339:36–40
 61. HERSHMAN D, NEUGUT AI, JACOBSON JS, WANG J, TSAI WY, McBRIDE R ET AL. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99:196–205
 62. TOUW IP, BONTENBAL M. Granulocyte colony-stimulating factor: Key (f)actor or innocent bystander in the development of secondary myeloid malignancy? *J Natl Cancer Inst* 2007, 99:183–186
 63. ROBOZ GJ, BENNETT JM, COLEMAN M, RITCHIE EK, FURMAN RR, ROSSI A ET AL. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following initial treatment with chemotherapy plus radioimmunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Res* 2007, 31:1141–1144
 64. HAKE CR, GRAUBERT TA, FENSKE TS. Does autologous transplantation directly increase the risk of secondary leukemia in lymphoma patients? *Bone Marrow Transplant* 2007, 39:59–70
- Corresponding author:*
- J. Meletis, First Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, “Laiko” General Hospital, Athens, Greece
e-mail: imeletis@med.uoa.gr