

Dorota KLIMASZYK<sup>1</sup>  
Magdalena ŁUKASIK-GŁĘBOCKA<sup>1,2</sup>

## Pancytopenia w przebiegu ostrego zatrucia kwasem walproinowym - opis przypadku

### Pancytopenia in the course of acute valproic acid poisoning - case report

<sup>1</sup>Oddział Toksykologii z Ośrodkiem Informacji Toksykologicznej, ZOZ Poznań Jeżyce  
Ordynator: Lek. Magdalena Łukasik-Głębocka

<sup>2</sup>Zakład Medycyny Ratunkowej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik: Dr n. med. Maciej Naskręt

#### Dodatkowe słowa kluczowe:

pancytopenia  
ostre zatrucie  
kwas walproinowy.

#### Additional key words:

pancytopenia  
acute poisoning  
valproic acid

Zaburzenia funkcji szpiku kostnego są rzadkim, ale bardzo poważnym objawem niepożądanym długotrwałej terapii oraz ostrych zatruc kwasem walproinowym. Najczęściej obserwuje się przemijającą, nie ujawniającą się klinicznie małopłytkowość. Zdecydowanie rzadziej zaburzeniu ulega linia krwinek białych i czerwonych. W pracy przedstawiono przypadek pancytopenii w przebiegu ostrego zatrucia kwasem walproinowym u 58-letniej pacjentki, przewlekłe leczonej tym lekiem z powodu organicznych zaburzeń nastroju. W chwili przyjęcia chorej do Oddziału Toksykologii liczba krwinek białych i czerwonych oraz wartości hemoglobiny były prawidłowe, jedynie liczba płytek była obniżona (36 tys./ $\mu$ l). Stężenie kwasu walproinowego we krwi osiągnęło najwyższe stężenie w pierwszej dobie leczenia i wynosiło 668  $\mu$ g/ml. W trakcie hospitalizacji obserwowano stopniowe obniżanie się liczby płytek krwi, krwinek białych i czerwonych do wartości minimalnych, wynoszących odpowiednio: 10 tys./ $\mu$ l, 1,97 tys./ $\mu$ l, 1,71 mln/ $\mu$ l. Zaburzeniom tym towarzyszyło intensywne krwawienie z nosa, do którego doszło w drugiej dobie leczenia. W wyniku zastosowanej terapii objawowej, w tym przetaczania koncentratu płytek krwi (25 jednostek) oraz koncentratu krwinek czerwonych (2 jednostki) stan chorej poprawiał się. Tendencję do normalizacji parametrów morfologii krwi zaobserwowano jednak dopiero w 197 godzinie hospitalizacji.

Hematological disturbances are rare, but potentially serious complication of chronic valproate therapy. Transient asymptomatic thrombocytopenia is most frequently described. Less common toxicities include neutropenia and anemia. 58 years old female with pancytopenia in the course of acute valproic acid intoxication was described. She had been treated with unknown dose of valproic acid for eight years. At admission leucocytes and erythrocytes counts were normal, but platelets were diminished ( $36 \times 10^9/L$ ). Maximum serum concentration of valproic acid reached 668  $\mu$ g/mL in first 24 hours of treatment, and had dropped into the therapeutic range during following 12 hours. Thrombocytopenia, leucopenia and anemia with minimal values that reached  $10 \times 10^9/L$ ,  $1,97 \times 10^9/L$  and  $1,71 \times 10^9/L$  were observed. These disturbances were accompanied by spontaneous nasal bleeding that required tamponade. Symptomatic treatment with platelets (25 units) and red blood cells (2 units) transfusions were effectively applied. After 197 hours of treatment trend in blood parameters improvement was seen.

#### Wstęp

Zaburzenia hematologiczne są rzadkim objawem ubocznym długotrwałej terapii kwasem walproinowym lub jego pochodnymi (walproinianem sodu, wapnia, magnezu, diwalproinianem sodu, amidem kwasu walproinowego). Najczęstszym z nich jest przemijająca trombocytopenia, zaburzenia funkcji płytek, rzadziej neutropenia, niedokrwistość makrocytarna, czy też aplazja czerwonych krwinek. Następstwa toksycznego oddziaływania walproinianów na szpik i elementy morfotyczne krwi przedstawiono w tabeli 1 [1,8]. Zaburzenia te często przebiegają bezobjawowo, bywają niezauważo-

ne i zostają ujawnione przypadkowo [7].

Dysfunkcję szpiku obserwuje się przede wszystkim u pacjentów leczonych przewlekłe wysokimi dawkami walproinianów [1]. Rozwija się ona pomimo przestrzegania zasad dawkowania leku. Za stężenia obciążone wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań hematologicznych uważa się wartości przekraczające 100  $\mu$ g/ml [1, 10], mimo, że za górną granicę stężenia terapeutycznego przyjęto 150  $\mu$ g/ml [13]. Maya i wsp. stwierdzili zaburzenia hematologiczne aż u 55% pacjentów, u których przekroczone tę krytyczną wartość stężenia leku [1,9]. Pomimo zaobserwowanej przez badaczy zależności

Adres do korespondencji:  
Magdalena Łukasik-Głębocka  
Oddział Toksykologii z Ośrodkiem Informacji Toksykologicznej  
Szpital im. F. Raszei, ZOZ Poznań-Jeżyce  
60-834 Poznań, ul. Mickiewicza 2  
tel./fax: +48 61 848 13 51  
e-mail: magda.glebocka@op.pl

pomiędzy występowaniem zaburzeń hematologicznych a poziomem walproinianu we krwi, poważne odchylenia obrazu krwi obwodowej w przebiegu ostrych zatruc tym lekiem opisywane są bardzo rzadko [2,12].

### Opis przypadku

58-letnią pacjentkę przyjęto do Oddziału Toksykologii w Poznaniu z powodu samobójczego zatrucia kwasem walproinowym i etanolem. Chora była leczona preparatem kwasu walproinowego i karbamazepiny z powodu organicznych zaburzeń nastroju, jakie rozwinęły się po zatrzymaniu krążenia 8 lat wcześniej. Czasu zażycia leku, ani jego dokładnej dawki nie udało się ustalić.

W chwili przyjęcia do oddziału pacjentka była nieprzytomna, z zachowaną reakcją na ból. W badaniu neurologicznym fizjologiczne odruchy były zachowane, nie stwierdzono objawów patologicznych. Średnio-szerokie źrenice prawidłowo reagowały na światło. Chora była wydolna oddechowo (16 oddechów/min, SpO<sub>2</sub> 98%) i krążeniowo (czynność serca miarowa 84/min, ciśnienie tętnicze 130/70 mmHg). Nie stwierdzono odchyłań w badaniu przedmiotowym klatki piersiowej i brzucha. Obserwowano okresowe pobudzenie psychoruchowe wymagające stosowania farmakosedacji (diazepam).

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono prawidłową liczbę leukocytów (4,2 tys./ $\mu$ l) i erytrocytów (4,04 mln/ $\mu$ l), stężenie hemoglobiny (14,0 g/dl), wartość hematokrytu (38,9%) i średniej objętości krwinki czerwonej (96,3 fl). Liczba płytek krwi była obniżona i wynosiła 36 tys./ $\mu$ l. Nie stwierdzono odchyłań od normy w badaniach biochemicznych krwi. Analizy toksykologiczne wykazały wysokie stężenie kwasu walproinowego w surowicy (powyżej 600  $\mu$ g/ml) oraz etanolu we krwi (1,6 promille). Nie wykryto obecności innych ksenobiotyków we krwi chorej.

Pacjentkę leczono według zasad intensywnej terapii objawowej - stosowano m.in. heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej. Monitorowano zarówno stan przedmiotowy chorej, jak i wartości wybranych parametrów laboratoryjnych. W oznaczonej po 12 godzinach morfologii krwi stwierdzono wyraźne obniżenie liczby płytek krwi (21 tys./ $\mu$ l), erytrocytów (3,42 mln/ $\mu$ l) i leukocytów (1,97 tys./ $\mu$ l). Zauważono także nieznacznie zwiększoną aktywność transaminaz (AspAt 109 U/l, AlAt 108 U/l), wzrost INR do 1,41 (norma do 1,25) i stężenia amoniaku we krwi do 75  $\mu$ mol/l (norma do 60). Oznaczony wówczas poziom kwasu walproinowego w surowicy wyniósł 668  $\mu$ g/ml.

W kolejnych analizach obserwowano systematyczne zmniejszanie się liczby płytek krwi: 21 tys./ $\mu$ l (po 11 h), 19 tys./ $\mu$ l (po 19 h), 13 tys./ $\mu$ l (po 31 h), 14 tys./ $\mu$ l (po 34 h). Liczba erytrocytów utrzymywała się w tym czasie na zbliżonym poziomie - 3,42  $\mu$ l (po 11h), 3,6 (po 19 h), 3,24 (po 31h), 3,12 (po 34 h), a krwinek białych - rosła: 1,97 tys./ $\mu$ l (po 11 h), 2,34 (po 19 h), 4,63 (po 31 h), 5,63 (po 34 h). Obserwowano także stopniowy spadek stężenia kwasu walproinowego w surowicy, do wartości terapeutycznej 137,3  $\mu$ g/ml (po 31 h). Zmiany wartości poszczególnych parametrów morfologii krwi w trakcie leczenia chorej przedstawiono na rycinie 1.

Niewielkiemu wzrostowi liczby leukocytów towarzyszyły stopniowo nasilające się kliniczne objawy infekcji w dolnych drogach oddechowych. Początkowo obserwowano przyspieszenie oddechu i spadek saturacji poniżej 94%. W badaniu przedmiotowym uwagę zwracała duża ilość gęstej zapalnej wydzielinny oraz fuczenia i rżenia stwierdzone osłuchowo nad polami płucnymi. Z powodu ostrej niewydolności oddechowej pacjentkę zaintubowano przez usta, a następnie stosowano mechaniczne wspomaganie oddechu (CPAP, FiO<sub>2</sub>=30%, PSV=13, PEEP 5,5) i antybiotykoterapię (amoksylicyna z kwasem klawulanowym) według wyników posiewu wydzielinny oskrzelowej. Ze względu na znaczną trombocytopenię (14 tys./ $\mu$ l), po około 34 godzinach leczenia zdecydowano się przetoczyć chorej 5 jednostek koncentratu płytek.

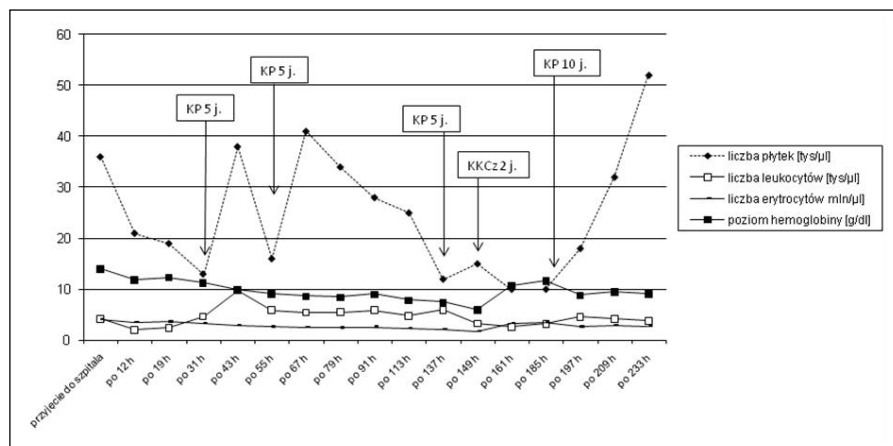
W kolejnym badaniu morfologii krwi obwodowej (po 43 godzinach od przyjęcia do szpitala) liczba leukocytów mieściła się w zakresie normy (9,78 tys./ $\mu$ l), erytrocytów natomiast obniżyła się do 2,84 mln/ $\mu$ l (Hb-9,8 g/

Tabela 1

### Skutki toksycznego działania walproinianów na szpik kostny i komórki krwi.

Toxic effects of valproates on bone marrow and blood cells.

Wpływ na szpik kostny	Niedokrwistość aplastyczna Cytopenia w jednej lub więcej liniach komórkowych Zespół mielodysplastyczny Obraz sugerujący ostrą białaczkę promielocytową Niewydolność szpiku z aplazją erytrocytów
Wpływ na erytrocyty	Niedokrwistość makrocytarna Nabyta aplazja czysto czerwono krwinkowa Przemijająca erytroblastopenia
Wpływ na leukocyty	Neutropenia Anomalia Pelger- Huet
Skaza krwotoczna	Małopłytkowość Zaburzenia funkcji płytek Hipofibrynogenemia Nabyta choroba von Willebrandta



Rycina 1

Wartości elementów morfotycznych i hemoglobiny we krwi obwodowej w kolejnych godzinach leczenia. Na wykresie zaznaczono również podaż preparatów krwiozastępczych [KP - koncentrat płytek, KKCz - koncentrat krwinek czerwonych].

Blood cells counts and hemoglobin level in the course of hospital treatment. Platelets (KP) and erythrocytes (KKCz) transfusions are also arrowed.

dl, Ht- 29,3%, MCV- 103 fl). Wartość trombocytów (38 tys./ $\mu$ l) i brak klinicznych wykładników skazy krwotocznej pozwoliły na wstrzymanie decyzji o kolejnej transfuzji płytek.

W trzeciej dobie hospitalizacji zaobserwowano intensywne krwawienie z prawej jamy nosowej, wymagające założenia tamponady przedniej. Pacjentkę sedowano midazolalem i kontynuowano wspomaganie oddechu. Liczba erytrocytów wynosiła wówczas 2,6 mln/ $\mu$ l (Hb 9,1 g/dl), leukocytów 5,86 tys./ $\mu$ l, a płytek 16 tys./ $\mu$ l. Chorej przetoczono wówczas kolejne 5 jednostek płytek krwi. Na przełomie czwartej i piątej doby leczenia stan pacjentki poprawił się. Ustąpiły patologiczne objawy osłuchowe i niewydolność oddechowa. Ustąpiły zaburzenia świadomości. Nie obserwowano świeżego krwawienia. Usunięto rękę intubacyjną oraz tamponadę przednią. W kontrolnym badaniu laryngologicznym stwierdzono obecność strupów w prawym przewodzie nosowym, ślad po krwawieniu z miejsca typowego po stronie prawej. Liczba płytek krwi utrzymywała się wówczas na poziomie 34-28 tys./ $\mu$ l, leukocytów - 5,47-5,86 tys./ $\mu$ l, a erytrocytów - 2,4 - 2,57 mln/ $\mu$ l (Hb 9,0 g/dl).

W badaniu wykonanym po 137 godzinach od przyjęcia pacjentki do szpitala ponownie stwierdzono istotne zmniejszenie liczby płytek krwi do 16 tys./ $\mu$ l i zdecydowano o przetoczeniu kolejnych 5 jednostek płytek. Liczba leukocytów wynosiła 4,77 tys./ $\mu$ l, erytrocytów 2,6 mln/ $\mu$ l, hemoglobina 9,1 g/dl, a hematokryt 26,5%. Utrzymywało się jeszcze podwyższone stężenie CRP - 35,24

mg/l. Stwierdzono zwiększoną aktywność kinazy fosfo kreatynowej -1866 U/l.

W 149 godzinie hospitalizacji stan ogólny chorej był dobry. Nie stwierdzano istotnych odchyłań od stanu prawidłowego w badaniu przedmiotowym, w tym cech infekcji. Odnotowano zmniejszenie stężenia CRP (14,5 mg/l). W badaniach morfologii krwi zaobserwowano pancytopenię: erytrocyty 1,71 mln/ $\mu$ l (Hb- 5,9 g/dl, Ht- 16,5%), leukocyty 2,26 tys./ $\mu$ l, płytki- 15 tys./ $\mu$ l. Zdecydowano o przetoczeniu 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych, włączono także dojelitową podaż żelaza oraz kwasu foliowego. W 185 godzinie leczenia szpitalnego odnotowano wzrost wartości hemoglobiny krwi do poziomu 11,6 g/dl oraz tendencję wzrostową liczby erytrocytów do 3,45 mln/ $\mu$ l, liczba płytek nadal jednak była znacznie obniżona - 10 tys./ $\mu$ l. Z tego względu przetoczono 10 jednostek koncentratu płytek.

Poprawę parametrów morfologii krwi stwierdzono w 209 godzinie od przyjęcia (9 doba leczenia). Liczba leukocytów wynosiła wówczas 4,13 tys./ $\mu$ l, erytrocytów 2,82 mln/ $\mu$ l (Hb-9,4 g/dl, Ht- 25,9%), a płytek 32 tys./ $\mu$ l. W 10 dobie pacjentka została wypisana ze szpitala w stanie ogólnym dobrym z następującymi wartościami elementów morfotycznych krwi: leukocyty 3,71 tys./ $\mu$ l, erytrocyty 2,68 mln/ $\mu$ l, Hb-9,1 g/dl, Ht- 25%, płytki- 52 tys./ $\mu$ l) z zaleceniem kontroli u lekarza rodzinnego.

### Omówienie

Zaburzenia hematologiczne są rzadkim

efektem toksycznego działania walproinianów [12,13]. Ryzyko wystąpienia tego rodzaju odchyłań próbowano ocenić w badaniach wieloośrodkowych prowadzonych przez amerykańskie Ośrodki Kontroli Zatruc. Analizowano w nich korelację pomiędzy objawami zatrucia kwasem walproinowym, a jego stężeniem w surowicy 335 pacjentów. Najczęstszą nieprawidłowością w zakresie liczby elementów morfotycznych krwi była przemijająca trombocytopenia (<150 tys/ $\mu$ l.), którą stwierdzono u 11 badanych (8%). U wszystkich tych chorych stężenie kwasu walproinowego przekraczało wartość 450  $\mu$ g/ml [12]. W innej serii badań analizujących ryzyko wystąpienia małopłytkowości, za czynniki jej sprzyjające uznano wysokie stężenie kwasu walproinowego w surowicy, płci żeńską oraz wyjściowo niską liczbę płytek [10]. U przedstawionej w niniejszej pracy chorej stwierdzono wszystkie te okoliczności.

Za przyczynę większości przypadków trombocytopenii indukowanej lekami uznaje się powstawanie autoprzeciwciał przeciw płytkowych. *Smith* i *Boots* zaobserwowali jednak, że u pacjentów leczonych kwasem walproinowym, mechanizmem prowadzącym do rozwoju małopłytkowości częściej jest bezpośrednia supresja szpiku [8,11]. Różnicowanie postaci trombocytopenii jest poważnym problemem klinicystów [3,7]. W ciężkich zatruciach kwasem walproinowym, oprócz bezpośredniej supresji szpiku, zaburzenie to mogą powodować także dodatkowe czynniki, tj. terapia innymi lekami indukującymi małopłytkowość, np. heparyną, zarówno drobnocząsteczkową jak i niefrakcjonowaną, paracetamolem, cymetydyną, sulfonamidami, wankomycyną czy też współistniejące zatrucie lekami, tj. karbamazepiną, diklofenakiem, naproksenem czy fenytoiną [3,7]. Trombocytopenia może także wystąpić w przebiegu ciąży czy hiperplenizmu w marskości wątroby [7]. Wykrycie przeciwciał odpowiedzialnych za wystąpienie małopłytkowości indukowanej lekami jest możliwe tylko w przypadku heparyny, w odniesieniu do innych leków nie dysponujemy odpowiednimi testami laboratoryjnymi [3,7].

Trombocytopenia indukowana lekami ma z reguły charakter przemijający, a wartość liczby płytek spada z reguły poniżej 20 tys/ $\mu$ l [7]. Odpowiedź immunologiczna występuje z reguły po 5-7 dniach od pierwszego podania leku. Po kolejnym podaniu czynnika uczulającego - występuje już po około 12 godzinach. Zaburzenie to ustępuje po całkowitym odstawieniu leku [7]. U pacjentki opisanej w niniejszej pracy liczba płytek przy przyjęciu do szpitala wynosiła 36 tys/ $\mu$ l., a w przebiegu zatrucia zmniejszyła się jeszcze. Zdaniem autorów trombocytopenia była efektem działania walproinianu, zarówno w przewlekłej terapii, jak i w przebiegu ostrego zatrucia. Długotrwałe leczenie preparatem kwasem walproinowym mogło indukować trombocytopenię, która następnie została wzmocniona przez masywne przedawkowanie leku. Potwierdzeniem tego wydaje się być gwałtowna dynamika spadku liczby płytek w kolejnych godzinach hospitalizacji oraz dołączenie się zaburzeń w zakresie innych linii komórkowych. Zaburze-

nia te nie ustąpiły samoistnie, pomimo odstawienia leku i obniżenia się jego stężenia w surowicy i wymagały stosowania znacznych ilości preparatów krwi. Niestety niemożliwe było uzyskanie wyników morfologii krwi sprzed ostrego zatrucia.

Leukopenię (<3,5 tys/ $\mu$ l) indukowaną kwasem walproinowym obserwuje się zdecydowanie rzadziej niż trombocytopenię. W wieloośrodkowym badaniu amerykańskim stwierdzono ją tylko w 4 na 355 przypadków zatrucia walproinianem (3%). W dwóch z nich liczba leukocytów była niższa niż 1,2 tys/ $\mu$ l, a stężenie kwasu walproinowego przekraczało wartość 1200  $\mu$ g/ml. Obie te osoby zmarły, pomimo stosowania hemodializy i terapii L-karnityną [12]. Toksyczne oddziaływanie kwasu walproinowego dotyczy z reguły granulocytów obojętnochłonnych i może prowadzić do następnej neutropenii [4,6]. Podobne zaburzenia mogą wywołać antybiotyki  $\beta$ -laktamowe i karbamazepina. Nasilenie inhibicji tworzenia komórek progenitorowych kolonii granulocytów i makrofagów (CFU-GM) przez walproinian jest wprost proporcjonalne do stężenia leku w surowicy. Stwierdzono, że przy niskich stężeniach terapeutycznych (60  $\mu$ g/ml) produkcja CFU-GM ulegała obniżeniu o  $26\pm 4\%$ , przy poziomie 120  $\mu$ g/ml obserwowano redukcję o  $67\pm 4\%$ , a przy wartości 240  $\mu$ g/ml nawet o  $84\pm 27\%$  [4,14].

Dokonując oceny zaburzeń hematologicznych towarzyszących ostremu zatruciu walproinianami należy uwzględnić także możliwy niekorzystny wpływ innych leków niezbędnych w terapii, np. antybiotyków  $\beta$ -laktamowych. Z analizy piśmiennictwa wynika, że u 5-15% pacjentów leczonych cefazydymem przez okres dłuższy niż 10 dni może rozwinąć się neutropenia [4,6]. W prezentowanym przypadku konieczne było także włączenie antybiotyku z powodu zapalenia płuc. Przez 10 dni stosowano typowe dawki amoksycyliny z kwasem klawulanowym, jednakże zaburzenia hematologiczne wystąpiły zanim rozpoczęto tę terapię.

Indukowane przez walproinianę jednoczesne obniżenie liczby elementów morfotycznych krwi w kilku liniach komórkowych obserwuje się bardzo rzadko [2, 5,8]. *Andersen* i wsp. przedstawili dwie pacjentki, u których w trakcie zatrucia walproinianem sodu doszło do niedokrwistości, leukopenii i trombocytopenii. Stężenie leku we krwi tych chorych wynosiło 482  $\mu$ g/ml i 1440  $\mu$ g/ml, a obie kobiety były nim wcześniej leczone z powodu padaczki [2]. Najniższe wartości płytek, leukocytów i hemoglobiny wyniosły odpowiednio u pierwszej: 8 tys/ $\text{mm}^3$ , 4,2 tys/ $\text{mm}^3$  i 8,7 g/dl, u drugiej natomiast 16 tys/ $\text{mm}^3$ , 1,2 tys/ $\text{mm}^3$  i 8,5 g/dl [2]. Podobnie jak w prezentowanym przypadku, pacjentki te wymagały transfuzji preparatów płytkowych. U żadnej z nich wystąpiło samoistne krwawienie [2].

Podejrzewa się, że pancytopenia indukowana przez walproinianę wynika z niewydolności szpiku, która rozwija się w następstwie supresyjnego działania leku [1,11]. Wydaje się prawdopodobne, że przebieg zaburzeń opisany w niniejszej pracy także był wynikiem tego rodzaju oddziaływania. Mechanizm toksycznego wpływu walproinianów na szpik kostny został przedstawiony

przez dwa zespoły autorów: *Watts* i wsp. [14] oraz *Kishi* i wsp. [8]. Tłumaczą oni, że kwas walproinowy powoduje inhibicję komórek progenitorowych czyli prekursorów komórek krwi w szpiku, co prowadzi do zmniejszenia liczby elementów morfotycznych we krwi obwodowej [8,14]. W pracy japońskich badaczy zaobserwowano pancytopenię u 9 miesięcznego niemowlęcia płci żeńskiej, lezonego kwasem walproinowym w dawkach zwiększanych stopniowo aż do 64 mg/kg mc/dobę. Po około miesiącu od wprowadzenia wysokich dawek leku wystąpiła bezobjawowa trombocytopenia. Stężenie leku w surowicy wynosiło wówczas 213  $\mu$ g/ml. Mimo zmniejszenia dawki kwasu walproinowego do 43 mg/kg mc/dobę, w kolejnych dniach obserwowano dodatkowo anemię i retikulocytopenię. W rozmazie szpiku stwierdzono hipoplazję erytroidalną ze zmniejszoną liczbą megakariocytów oraz anomalię *Pelgera-Hueta* dotyczącą prekursorów mieloidowych, bez neutropenii. Zaburzenia dotyczące trzech linii komórkowych ustąpiły po całkowitym odstawieniu leku. Zarówno *Kishi* i wsp., jak i zespół *Watts* i wsp. dostrzegali zależność od dawki leku inhibicję komórek wielopotencjalnych szpiku, głównie CFU-GM (jednostka tworząca kolonię granulocytów i makrofagów) i CFU-E (jednostka tworząca kolonię erytrocytów) [8,14]. Supresja szpiku wynikająca z bezpośredniego toksycznego oddziaływania walproinianu wiązała się z wysokimi stężeniami leku w surowicy (ok. 200 mg/l). *Kishi* i wsp. zauważają też, że obok trombocytopenii równie często mogą występować cytopenie w innych liniach komórkowych (neutropenia, anemia), jednak nie dają one wyraźnych następstw klinicznych [8].

Zarówno przedstawiony przypadek, jak i dane literaturowe wskazują, że ryzyko zaburzeń hematologicznych w przebiegu ostrego zatrucia walproinianami jest wyższe u osób wcześniej przewlekłe nimi leczonych. Niestety w przypadku pacjentki opisanej w niniejszej pracy niemożliwe było ustalenie dokładnych dawek kwasu walproinowego stosowanych w terapii, nie monitorowano również stężenia leku w surowicy przed incydem ostrego zatrucia.

## Wnioski

Trombocytopenia indukowana lekami może wystąpić podczas terapii wieloma farmaceutykami. Szacuje się że zjawisko to dotyczy około kilkuset leków i występuje w 1 na 100 000 ekspozycji [3]. U pacjentów przewlekłe leczonych środkami obarczonymi tym powikłaniem, należy uwzględnić ryzyko jego wystąpienia także w przebiegu ostrego zatrucia.

Małopłytkowość jest również najczęstszym z zaburzeń hematologicznych obserwowanych w trakcie długotrwałej terapii kwasem walproinowym. Może mieć ona zarówno podłoże immunologiczne, jak i wynikać z bezpośredniego toksycznego działania leku na szpik kostny. Oceniając możliwe przyczyny jej wystąpienia należy także uwzględnić obecność innych czynników, które mogą mieć związek z zastosowaną terapią (antybiotyki, wlewy heparyny) lub z innymi uwarunkowaniami, tj. z płcią żeńską, dodatkowymi schorzeniami czy interakcja-

mi lekowymi. Z tych powodów, zarówno lekarze prowadzący leczenie ambulatoryjne walproinianem, jak i zajmujący się diagnostyką i terapią innych stanów chorobowych (m.in. ostrych zatruc) u pacjentów nim leczonych, powinni uwzględnić ryzyko wystąpienia trombocytopenii, szczególnie jeśli dotyczy to kobiet z wcześniejszymi nieprawidłowościami w obrazie krwi obwodowej. U pacjentów leczonych kwasem walproinowym wskazana jest okresowa kontrola morfologii krwi oraz monitorowanie stężenia leku w surowicy, zwłaszcza jeśli w terapii stosowane są wysokie dawki.

Pancytopenia jest bardzo rzadkim objawem toksycznego działania walproinianów na komórki szpiku. Jednakże, jak wskazuje przedstawiony przypadek, może stać się dominującym symptomem zatrucia, wymagającym terapii preparatami krwi. Do jej powstania przyczynić może się współistnienie czynników predysponujących (płeć żeńska i wcześniejsze przewlekłe stosowanie leku) oraz wysokie stężenie kwasu walproinowego w przebiegu ostrego zatrucia, jak to miało miejsce w opisanym przypadku.

#### Piśmiennictwo

1. **Acharya S., Bussel J.B.:** Hematologic toxicity of sodium valproate. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2000, 22, 62.
2. **Andersen G.O., Ritland S.:** Life threatening intoxication with sodium valproate. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1995, 33, 3, 279.
3. **Aster R.H., Bougie D.W.:** Drug-induced immune thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 580.
4. **Bhatt V., Saleem A.:** Drug-induced neutropenia-pathophysiology, clinical features and management. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2004, 34, 131.
5. **Bottom K.S., Adams D.M., Mann K.P. et al.:** Trilineage hematopoietic toxicity associated with valproic acid therapy. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1997, 19, 1, 73.
6. **Guest I., Uetrecht J.:** Drugs toxic to the bone marrow that target the stromal cells. *Immuno-pharmacology* 2000, 46, 103.
7. **Goldfrank L.R., Nelson L.S. et al.:** Goldfrank's toxicologic emergencies.: McGraw - Hill. New York 2010.
8. **Kishi T., Fujita N., Kawaguchi H. et al.:** Bone marrow suppression induced by high doses of valproic acid. *Arch. Dis. Child.* 1994, 71, 2, 153.
9. **May R., Sunder T.R.:** Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia* 1993, 34, 6, 1098.
10. **Nasreddine W., Beydoun A.:** Valproate-induced thrombocytopenia. *Epilepsia* 2008, 49, 3, 438.
11. **Smith F.R., Boots M.:** Sodium valproate and bone marrow suppression. *Ann. Neurol.* 1980, 8, 197.
12. **Spiller H.A., Krenzelok E.P., Klein-Schwartz W. et al.:** Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2000, 38, 755.
13. **Sztajnkrzyer M.:** Valproic acid toxicity: overview and management. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2002, 40,6, 789.
14. **Watts R.G., Emanuel P.D., Zuckerman K.S. et al.:** Valproic acid-induced cytopenias: evidence for a dose-related suppression of hematopoiesis. *J. Pediatr.* 1990, 117, 495.