

Caso clinico Può il clopidogrel causare neutropenia?

Fauzia Vendrametto¹, Walter Pitscheider², Rainer Oberhollenzer², Michele Moretti¹, Gian Luigi Nicolosi¹

¹U.O. di Cardiologia, A.O. S. Maria degli Angeli, Pordenone, ²Divisione di Cardiologia, Azienda Sanitaria, Bolzano

Key words:
Clopidogrel;
Neutropenia.

We describe a case of neutropenia in an 80-year-old female patient. After a coronary intervention procedure with stent implantation, therapy with clopidogrel was started. Thirty-eight days after the beginning of this therapy, a serious lowering of neutrophil levels was found. Common causes of neutropenia were excluded and, after clopidogrel withdrawal, neutrophil levels normalized within a few days.

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (1): 74-76)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 20 giugno 2005; nuova stesura il 2 novembre 2005; accettato il 3 novembre 2005.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Fauzia Vendrametto

U.O. di Cardiologia
A.O. S. Maria degli Angeli
Via Montereale, 24
33170 Pordenone
E-mail:
fauzia.v@tiscalinet.it

Introduzione

Dopo una procedura di angioplastica coronarica che prevede l'impianto di stent, è indicata una doppia terapia antiaggregante costituita da acido acetilsalicilico e un farmaco appartenente alla classe delle tienopiridine (ticlopidina o clopidogrel)¹. Il clopidogrel, avendo un'efficacia pari alla ticlopidina ma minori effetti collaterali^{1,2}, viene largamente utilizzato.

Descriviamo un caso di neutropenia verosimilmente secondario a terapia con clopidogrel.

Caso clinico

Una donna di 80 anni, ipertesa, con familiarità per cardiopatia ischemica, è giunta alla nostra osservazione per un'indagine emodinamica programmata. In anamnesi c'era solo un ricovero il mese precedente per angina instabile, stabilizzata con terapia medica, con dimostrazione di ischemia inducibile a medio-basso carico ad un test ergometrico predimissione. La coronarografia ha evidenziato una coronaropatia monovasale, con interessamento critico del primo tratto dell'arteria discendente anteriore, in corrispondenza dell'origine di un ramo diagonale di buon calibro, trattata con angioplastica e stenting (3 × 18 mm, Cypher, Cordis Corporation, Miami Lakes, FL, USA) e successiva angioplastica semplice dell'arteria discendente anteriore e del ramo diagonale mediante tecnica "kissing balloon". La degenza nel nostro reparto è stata priva di complicanze e la paziente è stata dimessa il

giorno seguente alla procedura con programma di doppia terapia antiaggregante (acido acetilsalicilico 100 mg/die, che la paziente già assumeva a domicilio, e clopidogrel 75 mg/die, avviato con iniziale carico orale di 300 mg in Sala di Emodinamica) per 6 mesi, in aggiunta a nitrato, calcioantagonista, statina e inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (tutti farmaci che già aveva in corso). Alla dimissione, fatta eccezione per una lieve anemia ipocromica, gli esami ematochimici risultavano nella norma. Dopo 38 giorni di riferito benessere, la paziente si è recata in Pronto Soccorso per nausea, dolori addominali e febbre (temperatura corporea 37.6°C). In tale occasione si è riscontrato un quadro di agranulocitosi per cui la paziente è stata ricoverata in un Reparto di Medicina. In particolare gli esami ematochimici di ingresso hanno evidenziato: globuli bianchi 1760/μl (neutrofili 1%, 20/μl), emoglobina 11.5 g/dl, piastrine 199 000/μl. La funzionalità epatica, renale e tiroidea risultavano nella norma. All'esame obiettivo non è stata riscontrata linfadenopatia, splenomegalia, epatomegalia. Un'ecografia addominale è risultata negativa. È stata eseguita una biopsia midollare che ha evidenziato la presenza di un quadro citologico compatibile con "aplasia selettiva della granulopoiesi, verosimilmente iatrogena, con aspetti di midollo reattivo". Emocolture seriate, urinocolture sono risultate negative. La ricerca di autoanticorpi anti-DNA nativo, anticitoplasma dei neutrofili, anti-antigeni nucleari estraibili è risultata negativa, mentre positiva è risultata quella degli autoanticorpi antinucleo (titolo 1:160). La determinazione dei marker tu-

morali e degli anticorpi antitiroide è risultata nella norma. Non sono stati effettuati ulteriori test di laboratorio.

All'ingresso la doppia terapia antiaggregante è stata sospesa, fino ad una nostra valutazione cardiologica, dopo qualche giorno, in occasione della quale abbiamo ritenuto indicato riprendere l'acido acetilsalicilico, continuando a soprassedere alla terapia con clopidogrel e mantenendo invariata la restante terapia cardiologica in corso. È stata avviata terapia con fattore di crescita granulocitario e terapia antibiotica a largo spettro, assistendo ad una normalizzazione della curva termica in concomitanza con il recupero ematologico. Alla dimissione (dopo 7 giorni di degenza) i globuli bianchi erano $15\,900/\mu\text{l}$ con $12\,960/\mu\text{l}$ di neutrofili. La conta si è mantenuta nella norma ai successivi controlli (follow-up di 6 mesi).

Discussione

Dopo una procedura di angioplastica coronarica che richiede l'impianto di uno o più stent, è indicato un periodo di doppia antiaggregazione piastrinica con acido acetilsalicilico e un farmaco appartenente alla classe delle tienopiridine (ticlopidina o clopidogrel) ai fini di ridurre l'incidenza di trombosi intrastent¹. Ticlopidina e clopidogrel hanno una pari efficacia^{1,2}, ma si diversificano sotto altri aspetti. La ticlopidina è spesso accompagnata da effetti collaterali: gastrointestinali (nausea, diarrea), rash, neutropenia, trombocitopenia, porpora trombotica trombocitopenica e alterazioni della funzionalità epatica^{3,4}. In particolare, la neutropenia indotta da ticlopidina si verifica in una percentuale che arriva al 2-3% dei pazienti trattati, solitamente al secondo-terzo mese dall'inizio del farmaco e generalmente è reversibile con la sospensione dello stesso, anche se sono stati segnalati dei casi fatali che si sono verificati nel primo mese di trattamento⁵. Il clopidogrel è un farmaco meglio tollerato¹ e, fatta eccezione per sporadici casi segnalati in letteratura⁶⁻⁸, non sembra indurre neutropenia^{2,4,9}. Nel CAPRIE⁹, un trial che ha arruolato 19 185 pazienti ai fini di valutare il clopidogrel vs l'acido acetilsalicilico in pazienti a rischio di eventi ischemici, non vi è stato un eccesso di neutropenia nel gruppo di pazienti trattati con clopidogrel e nello 0.10% dei casi in cui si è verificata, come ha precisato Dieter¹⁰, è segnalata solo un'associazione tra clopidogrel e neutropenia, senza l'evidenza dell'induzione da parte del primo della seconda.

Recentemente, tuttavia, Doogue et al.⁶ hanno pubblicato un caso in cui descrivono l'esistenza di una "sindrome da ipersensibilità" dovuta alla somministrazione di clopidogrel, che presenta una patogenesi immuno-mediata e che è caratterizzata da rash cutanei, febbre e neutropenia, reversibile con la sospensione del farmaco. Prima di questo era stato pubblicato un altro caso di neutropenia dovuta al clopidogrel in un paziente con insufficienza renale allo stadio terminale⁷ e un

altro di leucopenia verificatosi dopo 7 giorni da una procedura di angioplastica coronarica e l'avvio, come nella nostra paziente, del farmaco antiaggregante⁸. In letteratura ci sono altre due segnalazioni di un'associazione del clopidogrel con pancitopenia^{11,12}, una con anemia aplastica¹³ e una con porpora trombotica trombocitopenica¹⁴.

Nel caso da noi descritto, una possibile neutropenia indotta da farmaci è stata subito ipotizzata, considerato il quadro clinico di ingresso e il fatto che la paziente era sempre stata bene fino al mese precedente la procedura di emodinamica. Per questo motivo abbiamo deciso di soprassedere alla terapia con clopidogrel, fintanto che non si rintracciava un'eventuale causa secondaria di neutropenia, sperando che il sirolimus, farmaco con cui è rivestito lo stent che avevamo utilizzato e che a dosaggi più elevati viene usato come immunosoppressore, con nota possibile neutropenia come effetto collaterale¹⁵, non avesse alcun ruolo nell'accaduto.

Per il dimostrato rischio di neutropenia indotta da ticlopidina³⁻⁵ e per quello di un'ipotetica reazione crociata con il clopidogrel con cui risulta molto simile dal punto di vista chimico⁶, abbiamo deciso di lasciare la paziente in sola terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico nonostante il pericolo di una trombosi intrastent^{1,16} e nonostante lo stent medicato usato richieda un periodo di doppia antiaggregazione superiore ai tradizionali stent metallici¹.

Il mancato riscontro di cause secondarie di neutropenia e soprattutto il ritorno alla normalità dei valori dei leucociti neutrofili, con il benessere della paziente nell'arco di 1 settimana dalla sospensione del farmaco tienopiridinico, in linea con le precedenti segnalazioni^{7,8,12}, ha avvalorato la nostra ipotesi di un possibile quadro di neutropenia indotta dal clopidogrel. Dopo 6 mesi dall'evento descritto, la paziente continua a godere di buona salute e non ha avuto alcun evento ischemico secondario.

Riassunto

Descriviamo un caso di neutropenia verificatosi in una paziente di 80 anni sottoposta ad angioplastica coronarica con posizionamento di stent presso il nostro Centro. In tale occasione è stata avviata terapia con clopidogrel in aggiunta ad acido acetilsalicilico, che la paziente già assumeva a domicilio. Dopo 38 giorni dall'avvio del farmaco tienopiridinico è stato riscontrato un quadro di neutropenia, per cui non sono state trovate cause, eccezion fatta per la terapia con il clopidogrel stesso. Dopo la sospensione di tale farmaco, si è assistito a una normalizzazione dei neutrofili, che si è mantenuta nel tempo.

Parole chiave: Clopidogrel; Neutropenia.

Bibliografia

1. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Per-

- cutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
2. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 576S-599S.
 3. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 513S-548S.
 4. Berger PB, Bell MR, Rihal CS, et al. Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1891-4.
 5. Haushofer A, Halbmayer WM, Prachar H. Neutropenia with ticlopidine plus aspirin. *Lancet* 1997; 349: 474-5.
 6. Doogue MP, Begg EJ, Bridgman P. Clopidogrel hypersensitivity syndrome with rash, fever, and neutropenia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1368-70.
 7. Akcay A, Kanbay M, Agca E, Sezer S, Ozdemir FN. Neutropenia due to clopidogrel in a patient with end-stage renal disease. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1538-9.
 8. McCarthy MW, Kockler DR. Clopidogrel-associated leukopenia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 216-9.
 9. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
 10. Dieter RS. Risk of neutropenia with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1436-7.
 11. Comert A, Akgun S, Civelek A, et al. Clopidogrel-induced hypersensitivity syndrome associated with febrile pancytopenia. *Int J Dermatol* 2005; 44: 882-4.
 12. Andres E, Perrin AE, Alt M, Goichot B, Schlienger JL. Febrile pancytopenia associated with clopidogrel. *Arch Intern Med* 2001; 161: 125.
 13. Trivier JM, Caron J, Mahieu M, Cambier N, Rose C. Fatal aplastic anaemia associated with clopidogrel. *Lancet* 2001; 357: 446.
 14. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342: 1773-7.
 15. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, et al. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 2001; 72: 1924-9.
 16. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.