

LEUKOPENIJA KAO JEDINI SIMPTOM KOVID-19 KOD PACIJENATA OBOLELIH OD SHIZOFRENIJE NA TERAPIJI KLOZAPINOM

ALEN GREŠ¹, DIJANA STAVER², MARINA ŠAGUD¹

¹ Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska;

² Poliklinika za zaštitu djece i mladih Grada Zagreba, Zagreb, Hrvatska

SAŽETAK

Pacijenti koji boluju od kovida-19 često imaju leukopeniju, najčešće limfopeniju, kao prateću laboratorijsku manifestaciju kliničkog sindroma, ali postoje indicije da na početku obolenja imaju i blagu neutropeniju. Klozapin može imati hematološke neželjene efekte u smislu leukopenije – najčešće neutropenije.

U radu je prikazan pacijent sa shizofrenijom koji je na dugogodišnjoj terapiji klozapinom. U trenutku kada se detektovala leukopenija u krvnoj slici, bio je psihički stabilan i telesno asimptomatski. Imao je smanjen broj leukocita kao jedini simptom infekcije novim koronavirusom SARS CoV 2, kojega smo potvrdili PCR-om. U ovom radu prikazujemo kliničku sliku kovida-19 u vezi sa mogućom etiologijom preklapanja leukopenije koja se takođe može pojaviti i kao zaseban simptom infekcije koronavirusom SARS CoV 2 i biti hematološki neželjeni efekat lečenja klozapinom.

Ključne reči: COVID-19, SARS CoV 2, klozapin shizofrenija, leukopenija, neutropenija, asimptomatski

Korespondencija : Alen Greš, dr med., Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb. Email: alengres@gmail.com

Primljeno: 22. mart 2022.; prihvaćeno: 6. septembar 2022.; onlajn : 7. septembar 2022.

DOI 10.5937/engrami44-37247

UVOD

Kovid-19 uzrokovan je korona virusom SARS-CoV-2 te izaziva asimptomatsku ili manifestnu kliničku sliku. Simptomi obuhvataju povišenu telesnu temperaturu, iscrpljenost, suvi kašalj, otežano disanje, respiratorni distres, pneumoniju, otkazivanje bubrega, a u određenom procentu slučajeva dovodi do smrti i neposredni je uzrok nove globalne pandemije^[1]. Simptomi se javljaju u periodu od 2 do 14 dana od infekcije. Infekcija se prenosi kapljicama^[2]. U akutnoj fazi bolesti laboratorijski nalazi pokazuju smanjen broj belih krvnih zrnaca (leukopenija i limfopenija)^[3]. Infekcija Kovid-19 dovodi do smanjenja broja belih krvnih zrnaca od $<4,0 \times 10^9 / l$ kod 9- 45% bolesnika^[4]. Limfocitopenija (limfociti $<1,5 \times 10^9 / l$) je posebno česta i beleži se u 33–83% bolesnika. Teže abnormalnosti koreliraju sa težinom bolesti. Smanjen broj je zabeležen kod onih čija je infekcija letalna^[5]. Nasuprot tome, studije na bolesnicima sa Kovid-19 otkrile su da su neutrofili u normalnom rasponu ($3,0-7,5 \times 10^9 / l$)^[6].

Prema našim saznanjima u dostupnoj literaturi do sada nema objavljenih podataka koji bi opisali broj neutrofila kod pacijenata pozitivnih na Kovid-19 koji su uzimali klozapin.

Klozapin je atipični antipsihotik, multipli antagonist neurotransmiternih receptora (MARTA), koji pokazuje velik afinitet za serotoninske 5-HT_{2A}, histaminske H₁, holinergičke M₁, dopaminske D₄, alfa -1 adrenergičke i serotoninske 5-HT_{1C} receptore, umeren afinitet za alfa -2 adrenergičke, serotoninske 5-HT₃ i dopaminske D₁ receptore te mali afinitet za D₂ i D₃ receptore^[7]. U terapijskim dozama blokira od 80-90 % D₂ receptora u limbičkom sistemu, a samo 40-50 % receptora u strijatumu. Indikovano je kod rezistentnih i suicidalnih pacijenata sa shizofrenijom te rezistentnim bipolarnim afektivnim poremećajem, nasilnim i agresivnim ponašanjem sa psihotičnim elementima kod tardivne diskinezije^[7].

Klozapin može imati hematološke neželjene efekte. Najčešća je neutropenija (2,7% pacijenata), koja može dovesti do agranulocitoze (0,4% pacijenata)^[8]. Zbog toga je obavezno praćenje krvne slike belih krvnih zrnaca. Krvna slika se kontroliše pre uvođenja klozapina, tokom prvih šest meseci jednom nedeljno, a narednih šest do dvanaest meseci svake dve nedelje. Nakon toga preporuča se praćenje krvne slike jednom mesečno ^[9].

Preko 80% slučajeva agranulocitoze javlja se u prvih 18 nedelja lečenja. Do kraja prve godine lečenja rizik od agranulocitoze je uporediv sa rizikom kod drugih antipsihotika ^[10].

Broj neutrofila je $0,5-1,5 \times 10^9 / l$ (blaga do umerena neutropenija) nije povezan sa značajno povećanim rizikom od infekcije ^[11]. Agranulocitoza se u ovom kontekstu definiše kao broj neutrofila $<0,5 \times 10^9 / l$, gde je stopa mortaliteta između 2% i 4% ^[12].

CILJ RADA

Cilj rada je prikaz slučaja kovid infekcije praćene leukopenijom kod pacijenta koji je na terapiji klozapinom i opisom dijagnostičkih procedura koje su imale za cilj utvrđivanje uzroka leukopenije.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent je rođen 1983. godine i potiče iz disfunkcionalne porodice. Otac je napustio porodicu kada je pacijent imao četiri godine. Otac je bio sklon alkoholu, a o našem pacijentu su tokom detinjstva uglavnom brinule majka i baka. Pacijent je neoženjen, bez dece, nezaposlen, po zanimanju grafički tehničar. Lišen je poslovne sposobnosti, a staratelj mu je majka. Nikada nije bio u romantičnoj vezi. Živi sa majkom i očuhom. Pozitivnog je psihijatrijskog herediteta, deda

i pradeda po ocu počinili su samoubistvo. Od psihotičnog poremećaja oboleo je u 17. godini, a dijagnoza shizofrenije verifikuje se u 26. godini. Do sada je u više navrata bio hospitalizovan u Klinici za psihijatriju i psihološku medicinu KBC-a Zagreb i u Klinici za psihijatriju Vrapče.

On je na redovitom lečenju psihofarmacima, no zbog nesaradnje su uvedeni i depot preparati.

Od 2012.g. do 2015.g je na terapiji olanzapin pamoata amp. 405mg i.m. svake 4 nedelje., a od 2015. do 2018.g. na olanzapin pamoatu 300mg i.m. svake 4 nedelje. Zbog pogoršanja stanja terapija se od 2018.g. zamenjuje za paliperidon depot a 350 mg i.m. svake 4 nedelje, a od jula 2018.g. u terapiji se primenjuje paliperidon palmitat u dozi od 100 mg i.m. svake četiri nedelje.

Klozapin je uveden u terapiju za tvrdoglave slušne obmane čula i kontinuisano se primenjuje od 2014.g. do danas u dozi od 100 do 150mg. uveče i diazepam 10mg 1 do 2 tbl po potrebi.

Tokom 2018.g. dva puta je bio hospitalizovan u Klinici za psihijatriju i psihološku medicinu KBC Zagreb. Prvi put u februaru 2018.g zbog pogoršanja osnovne bolesti isprovociranog prestankom uzimanja ordinirane terapije, a drugi put u julu zbog primene elektrostimulativne terapije (EST) i uvođenja paliperidona palmitata. Dobio je ukupno tri aplikacije EST-a što rezultira delimičnim poboljšanjem. Međutim, nakon treće primene EST-a pacijent više ne želi da prima tretmane EST-a navodeći kao razlog da se sada oseća dobro i da mu više nisu potrebne. Takođe zahteva otpuštanje sa bolničkog lečenja navodeći kao razlog odlazak na odmor.

Zbog toga se pacijent otpušta kući uz preporuku sledeće psihofarmakoterapije: klozapin a 100mg 0, 0, 1.5 tbl, uz redovne kontrole krvne slike (KKS), lamotrigin a 25mg 2, 0, 2 tbl, diazepam a 10mg 1/2, 0, 1 tbl uz depot preparat paliperidon a 100mg i.m./svake četiri nedelje.

Tokom poslednje hospitalizacije 2018.g. urađena je sledeća komplementarna dijagnostika: CT mozga: kod MSCT mozga koji je urađen nativno ne vide se akutne ishemije, hemoragije niti fokalni parenhimski ekspanzivni proces. Ventrikularni sistem je centralno smešten, primerene širine. Bazalne cisterne izgledaju slobodne. Manje mukozne reakcije etmoidnih ćelija. EEG:

nalaz je blago difuzno disritmički promenjen, ne ukazuje na epileptiformne promene. EKG: sinus 103/min., intermed. el. os , RR 140/90 mm Hg.

Laboratorija izvedena tokom bolničkog lečenja na psihijatrijskom odeljenju 2018.g., krvna slika: Erc=5.62, Lkc=6.0, Eo=0.12, Ba=0.02, Ly=1.87, Mo=0.52, Trc=218. Posle poslednjeg hospitalnog lečenja 2018.g. pacijent je redovito kontrolisan u ambulantnim uslovima svakog meseca i sa tom učestalošću kontrolisani su laboratorijski parametri KKS i DKS. Pacijent je bio psihički stabilan, a nalazi KKS i DKS su uvek bili unutar referentnih vrednosti. Od terapije uzimao klozapin u dozi od 100 mg uveče i paliperidon palmitate a. 100mg i.m. svake četiri nedelje.

Na kontroli u septembru 2020.g. razmatra se zamena paliperidon palmitata depoa za aripiprazol depot zbog seksualnih neželjenih efekata. Tada su u laboratorijskom nalazu leukociti bili $7,4 \times 10^9/L$. Na kontroli 27.10.2020.g. pacijent donosi nalaz KKS-a od 26.10.2020.g. na uvid sa vrednostima leukocita $3,7 \times 10^9/L$. Prvo se posumnjalo na laboratorijsku grešku te se na dan kontrole ponavlja krvna slika, a broj leukocita je nastavio da se smanjuje na $3,5 \times 10^9/L$. U DKS-u su neutrofilni 62.0% monociti 13,6%, trombociti $150 \times 10^9/L$, limfociti 23,3 %. Urađen je PCR test na koronavirus SARS-CoV-2, te je nalaz pozitivan na virus. Pacijent je asimptomatski i upućen je u samoizolaciju. Nismo menjali terapiju te je i nadalje ordiniran klozapin 100 mg uveče i paliperidon palmitat a. 100 mg i.m. jednom mesečno uz redovite KKS. Tokom dve nedelje samoizolacije klinički tok bolesti kovid-19 je potpuno asimptomatski. Posle 2 nedelje samoizolacije urađen je kontrolni PCR koji je bio negativan. Pacijent je do danas u redovnim kontrolama psihijatra, nastavlja da uzima klozapin uz depot preparat paliperidona. Nakon zabeležene leukopenije tokom bolesti kovid-19 leukopenija se više nije evidentirala u krvnoj slici.

DISKUSIJA

Virusne infekcije, uključujući grip, često uzrokuju neutropeniju, bilo suzbijanjem stvaranja kosne srži ili ubrzavanjem periferne destrukcije ^[13].

Objavljeni radovi o infekciji sa kovidom-19 govore u prilog leukopenije zbog prvenstveno smanjenog broja limfocita. Limfocitopenija kod bolesnika sa kovidom-19 predviđa napredovanje bolesti korelirajući sa visokim nivoima interleukina 6 i 8 i teškim ili letalnim ishodom ^[14].

Povećanje inflamatornih citokina uzrokuje porast neutrofila kao deo početnog antivirusnog toka i imunološkog odgovora. Početni mali pad broja neutrofila je u skladu sa očekivanim odgovorima na virusnu infekciju. Infekcija kovidom-19 ne uzrokuje značajnu ili produženu neutropeniju kod bolesnika koji uzimaju klopazin, ali neutropenija može da bude prvi simptom zaraze koronavirusom SARS Cov 2. Imajući u vidu da tok psihotičnih poremećaja zahteva redovito ambulantno praćenje pacijenata u remisiji kako bi se na vreme uočilo moguće pogoršanje. Navedeno ukazuje da bi isključivanje klopazina pod ovim uslovima bi moglo dovesti do pogoršanja simptomatologije kod pacijenata kod kojih je remisija postignuta i održavana terapijom klopazinom ^[15].

Leukopenija ili agranulocitoza je stanje kada kostna srž proizvodi manje odnosno prestaje da proizvodi leukocite, a organizam je tada više izložen infekcijama ^[10]. Pre ordiniranja klopazina obavezno treba proveriti krvnu sliku pacijenta, a ne ordinirati klopazin kada je broj leukocita manji od 3500 mm^3 ili kada su neutrofilii ispod 1500 mm^3 . Rizik od razvoja leukopenije je najveći u prva tri meseca lečenja, veći je kod žena, a povećavaju ga i godine starosti. Prvih šest meseci nakon uvođenja klopazina u terapiju preporučuje se da se krvna slika prati jednom nedeljno, sledećih šest meseci na svake dve nedelje, a nakon toga preporuča se praćenje jedanom mesečno ^[16].

Klozapin može da uzrokuje blagu do umerenu neutropeniju kada je broj neutrofila između 500 i 1500 mm³. Pacijenti se oporavljaju u roku nedelju dana od ukidanja klozapina i takvi su pacijenti uglavnom asimptomatični. Kod 0.8% pacijenta lečenih tokom jedne godine teži oblik neutropenije, agranulocitoza će se razviti kada je apsolutan broj neutrofila ispod 500mm³ [17]. Takvi pacijenti zahtevaju lečenje u hematoloških odeljenja, a kod lečenja se mogu koristiti stimulatori hematopoeze. U slučaju febriliteta neophodna je i hospitalizacija pacijenta na hematološkom odeljenju, antibiotska terapija i ordiniranje stimulatora hematopoeze [18].

Obzirom na sve navedeno važno je pridržavati se mera predostrožnosti. Obavezna je provera leukocitnog statusa pacijenta pre uvođenja klozapina. Treba proveriti stanje leukocita u obolelog i obvezano nastaviti sa redovitim praćenjem krvne slike nakon uvođenja klozapina kako bi se na vreme otkrile promene u krvnoj slici i omogućilo optimalno lečenje pacijenata [19].

ZAKLJUČAK

Shizofrenija kao i bolest uzrokovana kovidom-19 teške su bolesti koje mogu ostaviti trajne i ozbiljne posledice po zdravlje pacijenata. Zbog toga je optimalno lečiti oba stanja. Klozapin je lek koji je indikovano kod pacijenata sa shizofrenijom kod kojih je izražena suicidalnost. Kod nelečenog pacijenta može da bude i lek prvog izbora. Takođe, u literaturi postoje brojne reference o preispitivanju stava da klozapin ne treba da bude prva linija tretmana u pojedinim slučajevima, iako se ne radi o terapijskoj rezistenciji i suicidalnosti [20]. Leukopenija je mogući neželjeni efekat klozapina i preporuča se redovito praćenje krvne slike. Bolest kovid-19. je teška sistemska bolest koja može da zahvati bilo koji organski sistem i dovesti do različitih kliničkih manifestacija. Moguća je blaga prezentacija bolesti kovid-19 sa leukopenijom u

laboratorijskom nalazu kao jedinim simptomom bolesti. To se dogodilo kod našeg pacijenta koji je istovremeno bio i na terapiji klozapinom. Prikazani pacijent je bio u stabilnoj remisiji u vreme infekcije virusom SARS CoV 2 i nije imao značajniju funkcionalnu onesposobljenost. Važno je prepoznati ovu bolest, kovid-19, za optimalno lečenje kada želimo održati remisiju shizofrenije uz istovremeno lečenje somatskog stanja. Na ovaj način se pristupa odgovarajućem lečenju kovid-19, a istovremeno se nastavlja održavanje remisije shizofrene psihoze odgovarajućim dozama klozapina i drugih lekova i može se očekivati da će pacijent i nakon oporavka od bolesti kovid-19 biti u stanju stabilne kliničke remisije shizofrenije.

Izjava o sukobu interesa.

Autor izjavljuje da nema sukoba interesa

LITERATURA

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395: 507–513.
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054–1062.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1708–1720.
5. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng, Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases*. 2019; 96:131-135.
6. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323: 1061–1069.
7. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
8. Li XH, Zhong XM, Lu L. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med*. 2020; 50: 583–594.
9. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide* 6th ed. New York: Cambridge University Press; 2017.

10. Geldenhuys C, Zunza M, Tiffi N, Koen L, Decloedt EH. Clozapine-Associated Leukopenia and Agranulocytosis in Western Cape, South Africa: A 3-Year Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2021;41(3):250-254.
11. Mijovic A, MacCabe JH. Clozapine-induced agranulocytosis. *Annals of hematology*. 2020;99(11):2477-2482.
12. Myles N, Myles H, Xia S. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138:101–109.
13. Munshi, HG, Montgomery, RB. Severe neutropenia: a diagnostic approach. *West J Med*. 2000; 172: 248–252.
14. Zhang, X, Tan, Y, Ling, Y, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature*. 2020;583(7816):437-440.
15. Lowery SA, Sariol A, Perlman S. (2021). Innate immune and inflammatory responses to SARS-CoV-2: Implications for COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2021;29(7):1052-1062.
16. Elbe D, Black TR, McGrane IR, Procyshyn RM. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents*, 4th ed. Boston: Hogrefe Publishing Corporation; 2019. p.160.
17. Rajagopal S . Clozapine, agranulocytosis, and benign ethnic neutropenia. *Postgrad Med J*. 2005;81:545–546.
18. Gee S, Taylor D. The effect of COVID-19 on absolute neutrophil counts in patients taking clozapine. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2020 Jul 16 [cited 2022 Mar 16];16:10:2045125320940935. Available from: Doi: 10.1177/2045125320940935

19. Rajić Z, Dunjić B, Milivojević G, Cvetić T, Simončević M, Mirosavljević S, et al. Uspešan oporavak pacijentkinje sa razvojem granulocitopenije tokom terapije klozapinom. *Engrami*. 2008;30(1):67-72.
20. De Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G, De las Cuevas C. A rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology. *Psychother Psychosom*. 2020;89(4):200-214.

Preprint

LEUKOPENIA AS THE ONLY SYMPTOM OF COVID-19 IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA ON CLOZAPINE THERAPY

ALEN GREŠ¹, DIJANA STAVER², MARINA ŠAGUD¹

¹Department of Psychiatry and psychological Medicine, University Clinic Zagreb, Zagreb, Croatia;

²Zagreb Child and Youth Protection Center, Zagreb, Croatia

ABSTRACT

Patients suffering from Covid-19 often have leukopenia, most often lymphopenia, as an accompanying laboratory manifestation of the clinical syndrome, but there are indications that at the beginning of the disease they also have mild neutropenia. Clozapine can have hematological side effects in terms of leukopenia - most often neutropenia.

The paper presents a patient with schizophrenia who is on long-term clozapine therapy. At the time when leukopenia was detected in the blood count, he was mentally stable and physically asymptomatic. He had a reduced number of leukocytes as the only symptom of infection with the new coronavirus SARS CoV 2, which we confirmed by PCR. In this paper, we present the clinical picture of COVID-19 in connection with the possible overlapping etiology of leukopenia, which can also appear as a separate symptom of infection with the SARS CoV 2 coronavirus and be a hematological side effect of clozapine treatment.

Keywords: COVID-19, SARS CoV 2, Clozapine, Schizophrenia, Leukopenia, Neutropenia,
Asymptomatic

Preprint