

# Clozapinegeïnduceerde agranulocytose en het syndroom van Sweet bij een 74-jarige patiënte

J. M. P. KLEINEN, F. BOUCKAERT, J. PEUSKENS

**SAMENVATTING** Bij een 74-jarige psychotische patiënte die behandeld werd met clozapine ontwikkelden zich achtereenvolgens het syndroom van Sweet en agranulocytose. Uiteindelijk overleed zij aan de gevolgen van de agranulocytose. Een verband tussen beide ziektebeelden lijkt minder waarschijnlijk. Het syndroom van Sweet wordt gekenmerkt door acuut ontstane koorts, leukocytose en erythemateuze plaques met een dicht infiltraat van neutrofielen. Bij het ontstaan van huidafwijkingen tijdens behandeling met clozapine is frequente bepaling van het aantal neutrofielen aangewezen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)2, 119-123]

**TREFWOORDEN** agranulocytose, clozapine, syndroom van Sweet

De incidentie van door clozapine geïnduceerde agranulocytose (CGA) is in verschillende landen onderzocht en bedraagt ongeveer 0,8% (Atkin e.a. 1996). Bij ouderen is de incidentie vier- tot vijfmaal zo hoog (Barak e.a. 1999). De pathofysiologie is nog onvoldoende opgehelderd, maar een op genetische factoren gebaseerde immunotoxische reactie lijkt een aannemelijke verklaring (Güzelcan & Scholte 2006).

Wij beschrijven een 74-jarige patiënte die overlijdt aan de gevolgen van CGA. Vóór het ontstaan van agranulocytose kreeg patiënte bovendien een huiduitslag, gekenmerkt door erythemateuze tot paarsrode plaques ter hoogte van het gelaat, de hals, de armen en de romp. De diagnose luidde 'syndroom van Sweet' (acute febriele neutrofiële dermatose). Wij vragen ons af of het ontstaan van het syndroom van Sweet verband houdt met de behandeling met clozapine. Daarnaast gaan wij na of CGA en het syndroom van Sweet mogelijk het gevolg zijn van eenzelfde onderliggend mechanisme.

## GEVALSBESCHRIJVING

Een 74-jarige patiënte werd verwezen wegens een sinds 6 maanden bestaand psychotisch toestandbeeld met toenemende vergiftigingswanen, auditieve hallucinaties en incoherente gedachtegang. Er waren geen psychiatrische antecedenten. De somatische voorgeschiedenis vermeldde arteriële hypertensie (waarvoor zij atenolol 50 mg per dag gebruikte), coeliakie, atrofische gastritis, hysterectomie, intraductaal papilloom van de linker borst en allergie voor penicilline en co-trimoxazol. Een CT-scan van de hersenen toonde geen afwijkingen. Laboratoriumonderzoek bij opname toonde eosinofilie ( $0,45 \times 10^9/l$ ; referentiewaarde: 0-0,4) en een eeg toonde een licht vertraagd tracé zonder duidelijke tekenen van lateralisatie of localisatie.

Wegens fysieke agressie en medicatieweigering gingen wij bij opname over tot afzondering van patiënte. De twee daaropvolgende dagen kreeg zij 5 mg dehydrobenzperidol en 150 mg zuclopentixolacetaat intramusculair toegediend, waarna

zij rustiger werd en behandeling gestart kon worden met olanzapine 20 mg oraal per dag.

Aangezien de psychotische symptomen onvoldoende opklaarden, schakelden wij elf weken na opname over naar risperidon en zes weken later naar clozapine. Bij een langzaam tot 150 mg per dag verhoogde dosis zagen wij een partiële respons.

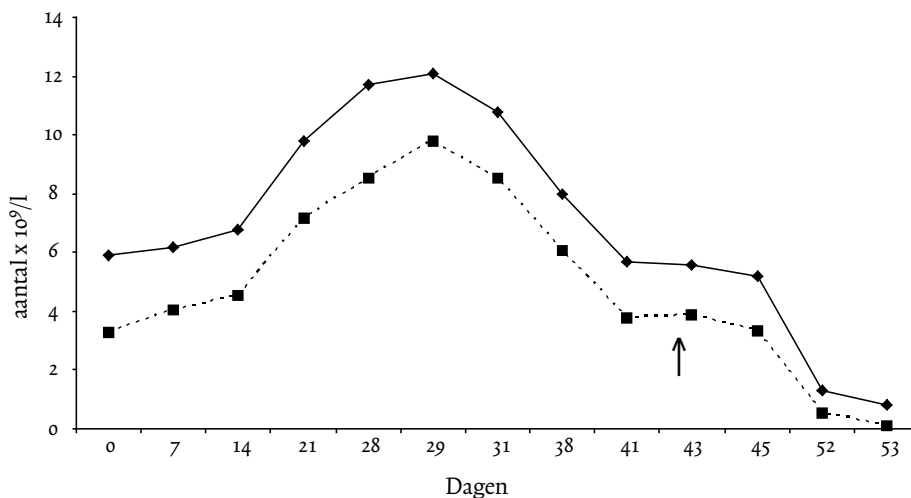
Het laboratoriumonderzoek vóór de start van de behandeling met clozapine toonde een normaal leukocyten- en neutrofielenaantal (figuur 1); na vier weken waren er leukocytose ( $11,7 \times 10^9/l$ ; referentiewaarde: 4-10) met een normaal aantal neutrofielen ( $8,54 \times 10^9/l$ ) en eosinofilie ( $1,17 \times 10^9/l$ ). Patiënte had op dat moment een temperatuur van  $38,0^\circ C$ . Een gediagnosticeerde urineweginfectie werd behandeld met levofloxacin 500 mg per dag gedurende 10 dagen. In de loop van de twee weken die daarop volgden, klaarde het infectieuze beeld op en normaliseerde het leukocyten- en neutrofielenaantal (figuur 1).

Patiënte kreeg toen, zes weken na de start van de behandeling met clozapine, last van een erythemateuze eruptie ter hoogte van de hals, die in de loop van enkele dagen uitbreidde naar de rechter helft van het aangezicht en de rechter bovenarm en die bovendien verheven werd. Daarom besloten

wij, zeven weken na het starten ervan, de behandeling met clozapine af te bouwen en te starten met toediening van quetiapine 50 mg per dag. De erythemateuze eruptie breidde ondertussen verder uit naar de borstkas en de benen en werd paarsrood van kleur. Vier dagen na het starten van de afbouw van clozapine toonde een laboratoriumonderzoek leukocytopenie ( $1,3 \times 10^9/l$ ) en neutropenie ( $0,52 \times 10^9/l$ ). Het gebruik van clozapine en quetiapine werd onmiddellijk gestopt. Daags nadien waren het aantal leukocyten en het aantal neutrofielen verder gedaald ( $0,80 \times 10^9/l$  en  $0,12 \times 10^9/l$  respectievelijk), waarna patiënte werd overgeplaatst naar een algemeen ziekenhuis.

Wegens de agranulocytose werd behandeling gestart met filgrastim (recombinant-methionyl humane granulocyt-koloniestimulerende factor; G-CSF). Een biopt van de eruptie toonde een beeld dat verenigbaar was met het syndroom van Sweet. Hiervoor werd behandeling gestart met indometacin 150 mg per dag. Patiënte bleef klinisch verder goed en had geen koorts ondanks een oplopende concentratie C-reactief proteïne zonder duidelijke infectiefocus. Geleidelijk trad er echter verdere aplasie op met ook een weerslag op de rode reeks en de trombocyten. Acht dagen na de overplaatsing overleed patiënte ten gevolge van een

FIGUUR 1 Het verloop van het leukocyten- (—◆—) en neutrofielenaantal (---■---) bij de beschreven patiënte, na de start van clozapine; de pijl geeft het moment aan waarop het syndroom van Sweet ontstond



cardiovasculaire collaps, wellicht secundair aan een septische shock.

#### LITERATUURONDERZOEK

Wij zochten in PubMed over de periode 1966–oktober 2006 met als zoektermen ‘Sweet’s syndrome’ en ‘clozapine’, ‘drug-induced’ of ‘agranulocytosis’. Daarnaast werd er in de *Cochrane Database of Systematic Reviews* gezocht naar reviews in verband met clozapine. Bovendien werd er gebruikgemaakt van een handboek voor dermatologie (Moschella 2003). De literatuurlijsten van de gevonden artikelen werden nagekeken.

Er werd één gevalsbeschrijving van een door clozapine geïnduceerd syndroom van Sweet gevonden (Schönfeldt-Lecuona & Connemann 2002). De auteurs beschrijven een 44-jarige patiënte die tijdens de behandeling met clozapine het syndroom van Sweet en polyserositis krijgt. Hoewel bij deze patiënte een samenhang met een lymfoom wordt vermoed, achten zij een ideosyncratische reactie niet uitgesloten, temeer daar stoppen van de behandeling met clozapine leidde tot snel herstel van het syndroom van Sweet.

Een zoekopdracht naar door medicatie geïnduceerde vormen van het syndroom van Sweet levert vrijwel alleen gevalsbeschrijvingen op. Sáez e.a. (2004) geven een kort overzicht van 49 gevallen van door medicijngebruik geïnduceerd syndroom van Sweet. De betrokken stoffen zijn: trimethoprim-sulfamethoxazol, ethinylestradiol en levonorgestrel, minocycline, tretinoïne, G-CSF, hydralazine, diclofenac, carbamazepine, nitrofurantoïne en diazepam.

Walker en Cohen (1996) stellen aan de hand van een casus en literatuuronderzoek vijf criteria voor (tabel 1) waaraan voldaan moet zijn om de diagnose ‘door medicijngebruik geïnduceerd syndroom van Sweet’ te kunnen stellen.

Een zoekopdracht naar het voorkomen van het syndroom van Sweet tijdens periodes van agranulocytose levert opnieuw vrijwel alleen gevalsbeschrijvingen op.

Paydas e.a. (2000) beschrijven zeven patiënten die zij behandelden voor het syndroom van Sweet bij leukemie. Bij vier patiënten vermoeden zij een verband met hoge serumwaarden voor G-CSF. Ook in de literatuur vinden zij aanwijzingen dat G-CSF en andere cytokines (o.a. interleukine-6 en interleukine-1- $\beta$ ) een rol spelen in de pathofysiologie van het syndroom van Sweet.

#### BESPREKING

Het syndroom van Sweet is een weinig voorkomend ziektebeeld. Het werd voor het eerst beschreven door Robert Sweet in 1964 en wordt gekenmerkt door acuut ontstane koorts, leukocytose en erythematuze plaques met een dens infiltraat van neutrofielen (Von den Driesch 1994). Er bestaan verschillende onderliggende etiologische mechanismen: idiopathisch (meest voorkomend), paraneoplastisch (voornamelijk hematologische maligniteiten) of inflammatoir mechanisme (auto-immuunziekten), maar ook medicatie of zwangerschap kan een etiologische factor zijn (Moschella 2003). De pathofysiologie is nog onduidelijk. Een immunologische reactie met afgifte van bepaalde cytokines lijkt een aannemelijk

TABEL 1 Criteria voor de diagnose van het door medicijngebruik geïnduceerde syndroom van Sweet (naar Walker & Cohen 1996); voor het stellen van de diagnose moet voldaan zijn aan elk van de vijf criteria

1. Acuut ontstaan van typische huidafwijkingen
2. Histopathologisch beeld dat overeenkomt met het syndroom van Sweet
3. Koorts > 38 °C
4. Tijdsverband tussen inname van het medicijn en klinische presentatie of tijdsverband tussen recidief en herstarten van het medicijn
5. Tijdsverband tussen het verdwijnen van de afwijkingen en het stoppen van het medicijn of de behandeling met systemische corticosteroiden

mechanisme (Bourke e.a. 1996; Von den Driesch 1994). G-CSF is één van de cytokines die een rol lijken te spelen bij het ontstaan van het syndroom van Sweet (Paydas e.a. 2000; White e.a. 2005). Zowel het exogeen toedienen van G-CSF als hoge waarden van endogeen G-CSF na langdurige neutropenie ten gevolge van chemotherapie zouden kunnen leiden tot het ontstaan van het syndroom van Sweet.

Het is mogelijk dat de agranulocytose bij onze patiënte eveneens leidde tot een stijging van endogeen G-CSF. Er is echter weinig bekend over het natuurlijke verloop van endogeen G-CSF tijdens CGA. Jauss e.a. (2000) beschrijven een 73-jarige patiënte die neutropenie krijgt tijdens behandeling met clozapine. Na het staken van de behandeling zien zij een afname van endogeen G-CSF met een gelijktijdige toename van het leukocytenaantal. Zij veronderstellen daarom dat het gaat om een toxische beenmergbeschadiging met een intact feedbackmechanisme van de granulocytopenie, waardoor de endogene hoeveelheid G-CSF dus toeneemt wanneer het leukocytenaantal afneemt. Deze toename van de endogene G-CSF-concentratie zou op haar beurt kunnen leiden tot het ontstaan van het syndroom van Sweet. In dat geval zou het syndroom van Sweet inderdaad een uiting kunnen zijn van een dalend aantal neutrofielen en aldus een voorbode kunnen zijn van agranulocytose. Wij bepaalden bij onze patiënte echter nooit de waarde van endogeen G-CSF en deze hypothese kan dan ook niet bevestigd worden.

Er zijn verschillende medicijnen die kunnen leiden tot het ontstaan van het syndroom van Sweet. Vaak is er bij het syndroom van Sweet geïnduceerd door medicijngebruik geen leukocytose, maar juist neutropenie (Walker & Cohen 1996). Dit is ook het geval in de door ons gepresenteerde casus.

Bij onze patiënte kon niet meer nagegaan worden of er voldaan werd aan alle criteria voor het door medicijngebruik geïnduceerd syndroom van Sweet. Hoewel de typische huidafwijkingen en histopathologische afwijkingen en koorts aanwezig waren, kon niet worden vastgesteld of er een

tijdsverband was tussen het staken van de behandeling met clozapine en het verdwijnen van de huidafwijkingen, of tussen het terugkeren van deze afwijkingen en het hervatten van de behandeling. Desalniettemin blijft het zeer wel mogelijk dat clozapine verantwoordelijk was voor het ontstaan van het syndroom van Sweet.

## CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

Het is aannemelijk dat clozapine in de beschreven casus verantwoordelijk is voor het ontstaan van het syndroom van Sweet. Er is in de literatuur een toenemend aantal rapporteringen over het door medicijngebruik geïnduceerde syndroom van Sweet, maar clozapine werd slechts éénmaal eerder hiermee in verband gebracht.

De pathofysiologie van het syndroom van Sweet en CGA zijn onvoldoende opgehelderd om uit te kunnen maken of er een verband bestaat tussen deze twee bijwerkingen. Mogelijk wijst de rol van G-CSF in beide ziektebeelden op een verband.

Het lijkt dus raadzaam om de behandeling met clozapine te staken bij het verschijnen van huidafwijkingen die doen denken aan het syndroom van Sweet. In ieder geval is op dat moment frequenter laboratoriumonderzoek aangewezen ter evaluatie van het aantal neutrofielen.

## LITERATUUR

- Atkin, K., Kendall, F., Gould, D., e.a. (1996). Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *The British Journal of Psychiatry*, 169, 483-488.
- Barak, Y., Wittenberg, N., Naor, S., e.a. (1999). Clozapine in elderly psychiatric patients: tolerability, safety and efficacy. *Comprehensive Psychiatry*, 40, 320-325.
- Bourke, J.F., Jones, J.L., Fletcher, A., e.a. (1996). An immunohistochemical study of the dermal infiltrate and epidermal staining for interleukin 1 in 12 cases of Sweet's syndrome. *The British Journal of Dermatology*, 134, 705-709.
- Driesch, P. von den. (1994). Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 31, 535-556.

- Güzelcan, Y., & Scholte W.F. (2006). Door clozapine geïnduceerde agranulocytose: genetische en immunologische verklaringen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 48, 295-302.
- Jauss, M., Pantel, J., Werle, E., e.a. (2000). G-CSF plasma levels in clozapine-induced neutropenia. *Biological Psychiatry*, 48, 1113-1115.
- Moschella, S.L. (2003). Neutrophilic dermatoses. In J.L. Bologna, J.L. Jorizzo, & R.P. Rapini (Red.), *Dermatology*. (pp. 411-415). London: Mosby.
- Paydas, S., Sahin, B., & Zorludemir, S. (2000). Sweet's syndrome accompanying leukaemia: seven cases and review of the literature. *Leukemia Research*, 24, 83-86.
- Sáez, M., Garcia-Bustinduy, M., Noda, A., e.a. (2004). Drug-induced Sweet's syndrome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 18, 233.
- Schönfeldt-Lecuona, C., & Connemann, B.J. (2002). Sweet's syndrome and polyserositis with clozapine. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1947.
- Walker, D.C., & Cohen, P.R. (1996). Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 34, 918-923.
- White, J.M.L., Mufti, G.J., Salisbury, J.R., e.a. (2005). Cutaneous manifestations of granulocyte colony-stimulating factor. *Clinical and Experimental Dermatology*, 31, 206-207.

## AUTEURS

J.M.P. KLEINEN was ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot psychiater aan het Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven, campus Kortenberg en is momenteel als psychiater verbonden aan het Psychotherapeutisch Centrum De Viersprong in Halsteren.

F. BOUCKAERT is als ouderenspsychiater verbonden aan het Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven, campus Kortenberg.

J. PEUSKENS is psychiater en hoofdgeneesheer van het Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven en is als hoogleraar verbonden aan de Katholieke Universiteit Leuven.

Correspondentieadres: F. Bouckaert, Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven, Leuvensesteenweg 517, 3070, Kortenberg, België.

E-mail: filip.bouckaert@uc-kortenberg.be.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-8-2007.

## SUMMARY

Clozapine-induced agranulocytosis and Sweet's syndrome in a 74-year-old female patient. A case study – J.M.P. Kleinen, F. Bouckaert, J. Peuskens –  
*A 74-year-old psychotic female patient who was treated with clozapine developed Sweet's syndrome followed by agranulocytosis from which she later died. A link between these two conditions seems unlikely. Sweet's syndrome is characterised by an acute onset of fever, leukocytosis and erythematous plaques with dense neutrophilic infiltrates. Frequent counting of the numbers of neutrophils is advisable when skin disorders appear during treatment with clozapine.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)2, 119-123]

KEY WORDS agranulocytosis, clozapine, Sweet's syndrome