

# Alvarlegar aukaverkanir kíníns: Sjö sjúkratilfelli

## Ágrip

Porvarður R.  
Hálfðanarson<sup>1</sup>

Ásbjörn  
Sigfússon<sup>2\*</sup>

Vilhelmlína  
Haraldsdóttir<sup>1</sup>

Sigurður B.  
Porsteinnsson<sup>1</sup>

Runólfur Pálsson<sup>1</sup>

**Inngangur:** Kínín er lyf sem nú er einkum notað til að fyrirbyggja vöðvakrampa í ganglimum að næturlagi. Á síðustu árum hefur verið lýst svænum aukaverkunum af völdum lyfsins, svo sem blóðkornafæð og blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni. Við greinum frá sjö tilfellum alvarlegra aukaverkana kíníns.

**Efniviður og aðferðir:** Lýst er sjö sjúklingum sem voru lagðir inn á sjúkrahús vegna aukaverkana kíníns á árunum 1978-2000. Aflað var upplýsinga úr sjúkraskrá um klínísk einkenni og niðurstöður rannsókna. Hjá þremur sjúklingum var gerð leit að kínínháðum mótefnum gegn blóðflögum og/eða kleyfkyrningum í sermi með flæðisfrumugreiningu.

**Niðurstöður:** Allir sjúklingarnir voru konur á aldri 52-79 ára sem tóku kínín vegna vöðvakrampa í ganglimum. Fimm kvennanna fengu endurtekin skammvinn köst að næturlagi með hita, hrolli, ógleði og uppköstum og voru þrjár einnig með kviðverki. Tvær höfðu enn fremur blóðkornafæð og hafði önnur þeirra merki um blóðstorkusótt. Þá var ein kvennanna með fækkun á blóðflögum og hvítum blóðkornum. Tvær kvennanna fengu blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni ásamt blóðstorkusótt. Svæsin nýrnabilun annarrar konunnar var óafturkræf og fékk hún blóðskilunarmæðferð um tíma en gekkst síðar undir nýrnaígræðslu með góðum árangri. Allir sjúklingarnir reyndust hafa tekið kínín fáeinum klukkustundum fyrir upphaf einkenna. Hjá tveimur sjúklingum voru klínísk einkenni framkölluð með gjöf kíníns. Þá fundust kínínháð IgG mótefni gegn blóðflögum hjá tveimur sjúklingum og gegn kleyfkyrningum hjá einum.

**Ályktanir:** Þau tilfelli sem hér er lýst endurspeglar vel þær alvarlegu aukaverkanir sem kínín getur valdið. Hjá fimm sjúklingum var sýnt fram á aukaverkun kíníns með traustum rökum og hjá tveimur voru sterkar vísbendingar um tengsl við lyfið. Með hliðsjón af lífshættulegum aukaverkunum lyfsins verður það að teljast skynsamleg ráðstöfun að heimila ekki sölu þess án ávísunar læknis. Mikilvægt er að læknar ígrundi vel hverja ábendingu fyrir ávísun kíníns og séu á varðbergi gegn hættulegum aukaverkunum þess.

## Inngangur

Kínín er lyf sem áður fyrr var einkum notað við mæðferð malaríu en hefur á síðari árum aðallega verið beitt gegn vöðvakrampa í ganglimum að nætur-

## ENGLISH SUMMARY

Hálfðanarson PR, Sigfússon Á, Haraldsdóttir V, Porsteinnsson SB, Pálsson R

### Severe adverse effects of quinine: Report of seven cases

Læknablaðið; 88; 2002: 717-22

**Objective:** Quinine is a drug which is mainly used for prevention of nocturnal leg cramps. Serious side effects of this drug have been described in recent years, including cytopenias and the hemolytic-uremic syndrome. We report seven cases of severe adverse effects of quinine.

**Material and methods:** Seven patients who were hospitalized with adverse effects of quinine during the period 1978-2000 are described. Medical records were reviewed with respect to clinical and laboratory features. Serum samples from three patients were tested for quinine-dependent antibodies against platelets and/or granulocytes by flow cytometry.

**Results:** All patients were females aged 52 to 79 years, who were taking quinine for nocturnal leg cramps. Five of the patients experienced recurrent episodes of fever, chills, nausea and vomiting, and three had abdominal pain as well. Two of these patients had pancytopenia, one of whom had evidence for disseminated intravascular coagulation. One had leukopenia and thrombocytopenia. Two patients developed hemolytic-uremic syndrome associated with disseminated intravascular coagulation. One of them suffered irreversible renal failure requiring maintenance hemodialysis. One year later she underwent successful kidney transplantation. All patients had taken quinine several hours prior to the onset of symptoms. In two cases the clinical findings were reproduced by the administration of quinine. Quinine-dependent IgG antibodies against platelets were detected in two patients and against granulocytes in one patient.

**Conclusions:** These cases illustrate the severe adverse effects that can be caused by quinine. Five patients had solid evidence for side effects of quinine being the cause of their illness and strong suggestions of association with the drug were present in two patients. In view of potentially life-threatening side effects, it appears prudent to prohibit the availability of quinine over the counter. Furthermore, it is important that physicians thoroughly consider the indication for each prescription of quinine and remain vigilant toward its side effects.

**Key words:** quinine, adverse effects, pancytopenia, hemolytic-uremic syndrome.

**Correspondence:** Runólfur Pálsson, runolfur@landspitali.is

<sup>1</sup>Lyflækningsdeild og  
<sup>2</sup>Ónæmisfræðideild  
Landspítala Hringbraut.  
Fyrirspurnir og bréfaskipti:  
Runólfur Pálsson, Nýrnadeild  
Landspítala Hringbraut,  
101 Reykjavík. Sími 543-6461,  
bréfsími 560-1287,  
runolfur@landspitali.is

\*Ásbjörn Sigfússon lést hinn  
8. september 2001.

**Lykilord:** kínín, aukaverkanir,  
blóðkornafæð, blóðlýsu- og  
nýrnabilunarheilkenni.

**Table I.** Clinical and laboratory features of the patients (the most abnormal laboratory values are shown).

Patient no.	Age (yrs)	No. of hospital admissions	Clinical presentation	Hb (g/L)	WBC/ PMN (x10 <sup>9</sup> /L)	Platelets (x10 <sup>9</sup> /L)	PT (sec)	APTT (sec)	FDP/D-dimer (mg/L)	LDH (U/L)	Creatinine (μmol/L)	Quinine-dependent antibodies
1	79	3	Fever, nausea, vomiting, abdominal pain	107	1.2	79	-	-	-	-	-	-
2	53	1	Fever, nausea, vomiting	127	17.2/16.7	166	-	-	-	607	89	-
3	60	3	Nausea, vomiting, abdominal pain	103	2.0	87	21.2	57.8	>40/-	656	102	-
4	65	2	Fever, chills, nausea, abdominal pain	130	6.7/6.2	151	-	-	-	527	81	-
5	75	1	Fever, nausea, vomiting, diarrhea	158	0.7	62	-	-	-	245	64	Granulocytes
6	52	2	Fever, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, anuria	108	0.9/0.7	95	19	52	-/32-64	10940	750	Platelets
7	69	1	Fever, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, oliguria	61	3.2/1.95	28	18.5	29	-/6.5	5383	963	Platelets

Abbreviations are: Hb, hemoglobin; WBC, white blood cells; PMN, polymorphonuclear leukocytes; PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; FDP, fibrin degradation products; LDH, lactate dehydrogenase.

lagi sem er algengt vandamál, sérstaklega meðal aldri. Vöðvakrampi sem oftast er nefndur sinadráttur getur verið mjög sársaukafullur og geta tíð köst haft slæm áhrif á lífsgæði. Meðferð hefur miðað að því að fyrirbyggja eða lina einkennin og er kínín það meðferðarúrræði sem mest hefur verið beitt frá því byrjað var að nota það í þessum tilgangi fyrir 60 árum (1). Verkunarmáti lyfsins er óviss en það virðist auka torleiðnitíma hreyfiendaplötu þverráköttra vöðva og minnka þannig samdráttarhæfni þeirra (2).

Kínín getur haft margvíslegar alvarlegar aukaverkanir í för með sér. Meðal þeirra er svonefnt kínbarkarheilkenni (cinchonism) sem orsakast af beinni eiturverkun lyfsins og einkennist af ógleði, uppköstum, niðurgangi, eyrnasúði, heyrnarskerðingu, andlitsroða, svitamyndun og höfuðverk (3). Við alvarlegar eitranir koma fyrir sjónskerðing, blóðsykurfall, lífshættulegar hjartsláttartruflanir, lágbrýstingur, meðvitundarleysi og krampar.

Kínín getur einnig valdið aukaverkunum sem stafa af ofnæmisviðbrögðum gegn lyfinu og er ónæmisblóðflagnafæð (immune thrombocytopenia) þekktust þeirra (4). Á síðustu árum hefur verið lýst tilfellum af blóðkornafæð (pancytopenia), blóðstorkusótt (disseminated intravascular coagulation, DIC) og blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni (hemolytic-uremic syndrome, HUS) (5-7). Fundist hafa kínínháð mót efni gegn blóðflögum, kleyfkyrningum og rauðum blóðkornum í sermi slíkra sjúklinga (7, 8).

Hér er greint frá sjö tilfellum alvarlegra aukaverkana kíníns sem uppgötvast hafa hérlendis á undanförnum árum.

### Efniviður og aðferðir

#### Sjúklingar

Lýst er sjö sjúklingum sem greindust með alvarlegar aukaverkanir af völdum kíníns á Landspítala eða

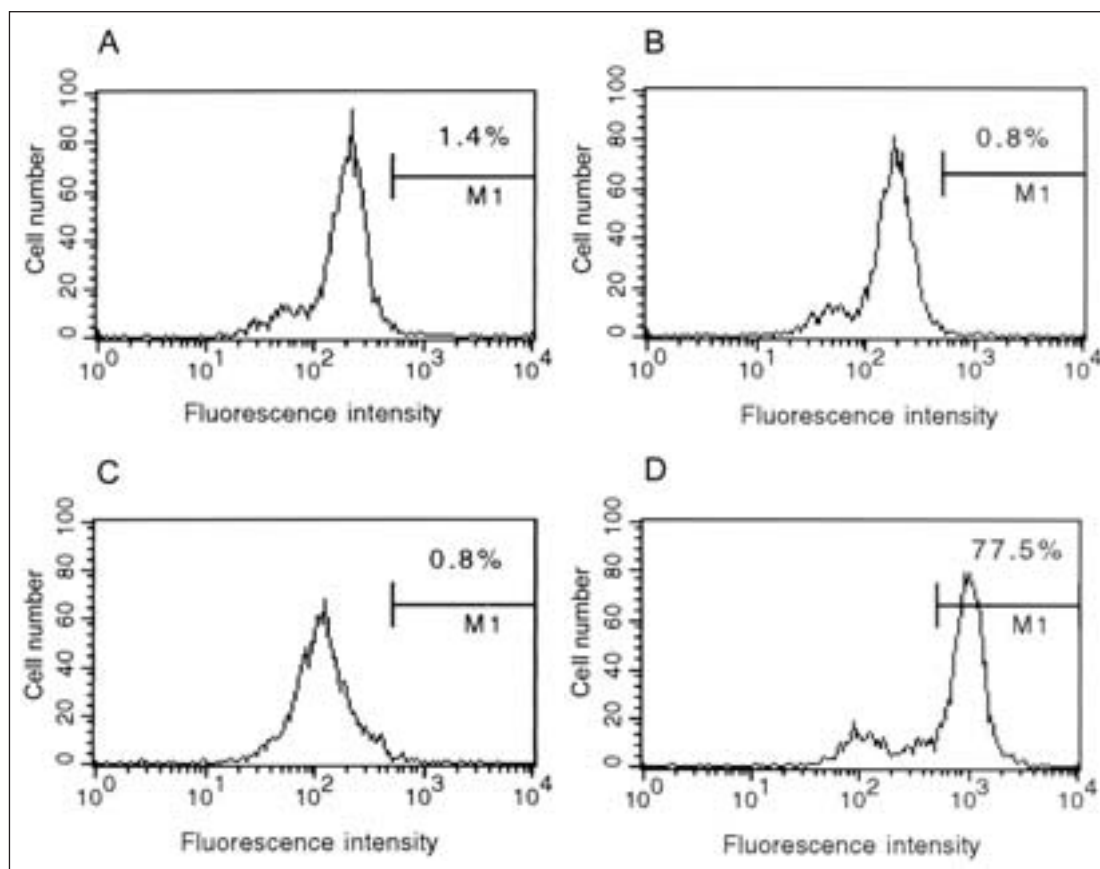
Sjúkrahúsi Reykjavíkur á tímabilinu 1978-2000. Upplýsinga um klínísk einkenni og niðurstöður rannsóknna var aflað úr sjúkkraskrá. Sérstaklega var kannað hvort merki væru um blóðkornafæð, blóðlýsu af völdum smáæðakvilla (microangiopathic hemolysis), blóðstorkusótt og skerta nýrnastarfsemi. Þá var athugað með hvaða hætti sýnt var fram á að um aukaverkun kíníns væri að ræða, magn kíníns sem tekið var inn og tímallengd frá töku þess til upphafs einkenna. Loks var athugað hvaða meðferð sjúklingarnir fengu og hver afdrif þeirra urðu.

#### Greining kínínháðra mót efna í sermi

Hjá þremur sjúklingum var leitað að kínínháðum mót efnum gegn blóðflögum og/ eða kleyfkyrningum í sermi með flæðisfrumugreiningu. Blóðflögur og kleyfkyrningar voru einangraðir úr blóðsýnum frá heilbrigðum gjöfum. Kíníni (0,3 mmól/l) var blandað saman við frumurnar og þær láttnar standa við 20°C í 15 mínútur. Sermi sjúklings, þynnt 1/10, var bætt saman við og frumurnar láttnar standa við 20°C í 15 mínútur. Til samanburðar voru blóðflögur og kleyfkyrningar sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir með kíníni og sermi frá heilbrigðum einstaklingi. Að loknum þvotti var frumunum brugðið við flúrskestengdu kanínúmót efni, sértæku fyrir IgG mót efni úr mönnum (DAKO a/s, Glostrup, Denmark), á ís í 30 mínútur í myrkri. Að því búnu voru frumurnar þvegnar og meðhöndlaðar með 0,5% formaldehýði í fimm mínútur við 20°C. Að lokum voru frumurnar rannsakaðar í flæðisfrumusjá (FACScan, Becton, Dickinson and Company, San Jose, CA, USA).

### Niðurstöður

Tafla I gefur yfirlit yfir klíníska mynd og helstu niðurstöður blóðrannsóknna hjá sjúklingunum sjö sem allir voru konur á aldrinum 52-79 ára (meðalaldur 64,7



**Figure 1.** Quinine-dependent antibodies against granulocytes in the serum of patient no. 5 analyzed by flow cytometry. Granulocytes from healthy blood donors were tested against A: normal human serum; B: normal human serum plus quinine 0.3 mmol/L; C: patient serum; D: patient serum plus quinine 0.3 mmol/L. The bound immunoglobulin is expressed as mean fluorescence intensity (log scale) indicated on the horizontal axis. The vertical axis indicates the number of cells. The percentage of cells with high binding of IgG is shown. Only in the presence of the patient's serum and quinine, a marked increase in IgG binding to granulocytes is detected.

ár). Þær höfðu allar tekið kínín stöku sinnum vegna vöðvakrampa í ganglumum.

Fimm kvennanna (nr. 1-5) fengu endurtekin köst sem einkenndust af hita, hrolli, ógleði og uppköstum og voru þrjár þeirra (nr. 1, 3, 4) einnig með kviðverki. Köstin komu jafnan að næturlagi og voru skammvinn. Jafnframt höfðu tvær (nr. 1, 3) blóðkornafæð og reyndist önnur þeirra (nr. 3) enn fremur hafa brenglun á storkuprófum sem samrýmdist blóðstorkusótt. Ein (nr. 5) var með hvítkornafæð og blóðflagnafæð. Þrjár (nr. 1, 3, 4) voru endurtekið grunaðar um blóðsýkingu en blóðræktanir voru ávallt neikvæðar. Einkenni komu ætíð fram nokkrum klukkustundum eftir töku einnar kíníntöflu sem var ýmist 100 eða 250 mg. Í öllum þessum fimm tilfellum var inntaka kíníns ekki ljós fyrr en eftir endurteknar komur á sjúkrahús. Þótt ávallt væri spurt um lyfjanotkun fékkst taka kíníns ekki fram fyrr en sérstaklega var innt eftir því. Hjá tveimur af ofangreindum konum (nr. 1, 2) voru fyrri einkenni framkölluð í sjúkrahúslegunni með gjöf einnar 250 mg kíníntöflu. Hjá einni þessara kvenna (nr. 5) var sýnt fram á kínínháð IgG mótefni gegn kleyfkyrningum í sermi (mynd 1).

Meðal ofangreindra sjúklinga var 79 ára gömul kona (nr. 1) sem hafði þrisvar sinnum verið lögð inn á sjúkrahús að næturlagi vegna hita, hrolls og kviðverkja. Fyrir utan háan hita var skoðun við komu jafnan ómarkverð. Blóðrannsóknir sýndu undantekningarlaust væga blóðkornafæð sem gekk fljótt

yfir. Blóðræktanir voru ætíð neikvæðar en vegna gruns um sýkingu fékk hún jafnan sýklalyfjameðferð. Hún neitaði allri lyfjatöku. Er hún var lögð inn í fjórða sinn vegna sömu einkenna uppgötvaðist að hún hafði í öll fyrri skiptin veikst í kjölfar töku kíníns en sú vitneskja fékkst ekki fyrr en lyfið fannst við leit í eldhússkáp á heimili hennar. Henni voru gefin 250 mg af kíníni í þeim tilgangi að framkalla sjúkdóms-einkenni og fimm klukkustundum síðar fékk hún nákvæmlega sömu einkenni og breytingar á blóðmynd og greint er frá að framan.

Tvær konur (nr. 6, 7) fengu blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni. Önnur var 52 ára (nr. 6) og var hún lögð inn á sjúkrahús með tveggja daga sögu um háan hita, kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Hún reyndist hafa svæsna nýrnabilun með algerrri þvagþurrð. Hún var auk þess með hvítkornafæð, blóðflagnafæð og teikn um smáæðakvillablóðlýsu, svo sem rifin rauð blóðkorn og mikla hækkun á laktat dehydógenasa. Þá var umtalsverð hækkun á niðurbrotsafurðum fíbríns (D-dímer) en önnur storkupróf voru innan eðlilegra marka. Hún var talin hafa blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni ásamt blóðstorkusótt og var meðhöndluð með blóðvöskvaskiptum og blóðskilun. Blóðhagur hennar batnaði skjótt en nýrnabilunin reyndist varanleg og hún þurfti áfram blóðskilunarmeðferð. Mánuði síðar var konan lögð inn á sjúkrahús á ný og reyndist hún hafa teikn um smáæðakvillablóðlýsu og blóðstorkusótt sem fyrr, ásamt

hlutleysiskyrningafæð. Þessar raskanir bötнуðu fljótt án sértækrar meðferðar. Þá fyrst fékkst fram að í bæði skiptin hafði hún tekið inn eina 250 mg kíníntöflu vegna sinadráttar fáeinum klukkustundum fyrir upphaf einkenna. Við nánari eftirgrennslan kom fram að konan hafði fyrst tekið kínín 20 árum áður vegna sinadráttar en síðan varð hlé á töku lyfsins þar til ofangreind inntaka átti sér stað. Einnig kom fram að hún hafði þrívægis um ævina drukkíð blöndu af gini og tóník í litlu magni og í hvert sinn veikst hastarlega með kviðverkjum og ógleði en þrátt fyrir að hún væri flutt á sjúkrahús í öll skiptin fannst ekki viðhlítandi skýring á einkennum hennar. Eftir að konan hafði verið eitt ár í blóðskilunarmeðferð var grætt í hana nýra sem bróðir hennar gaf henni og hefur henni vegnað vel síðan.

Hin konan (nr. 7) var 69 ára og var lögð inn á sjúkrahús vegna bráðra veikinda sem byrjuðu fimm dögum fyrr með hrolli og skjálfta og síðan tók við hiti, ógleði, uppköst og niðurgangur, auk þess sem þvagútskilnaður var dræmur. Hún hafði tekið tvær 100 mg kíníntöflur um hálfri klukkustundu fyrir upphaf einkenna. Hún reyndist vera með blóðkornafæð og merki um smáæðakvillablóðlýsu ásamt svæsinni bráðri nýrnabilun. Þá var væg aukning á niðurbrotsafurðum fibríns (D-dímer). Konan var álitin hafa blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni og blóðstorkusótt. Hún var meðhöndluð með gjöf fersks blóðvökva í æð og fékk hún alls fjóra lítra. Ekki reyndist þörf fyrir skilunarmeðferð og hún náði sér að fullu. Báðar þessar konur reyndust vera með kínínháð IgG mótefni gegn blóðflögum í sermi.

Allir sjúklingarnir voru varaðir við frekari töku kíníns.

### Umræða

Þau tilfelli sem hér er greint frá endurspegla vel þær alvarlegu aukaverkanir sem kínín getur valdið. Hjá fimm sjúklingum voru sterk rök fyrir því að aukaverkun kíníns væri orsök veikinda því klínísk einkenni voru framkölluð með gjöf kíníns hjá tveimur sjúklingum og sýnt var fram á kínínháð mótefni í sermi þriggja sjúklinga. Þá gaf dæmigerð klínísk mynd í kjölfar inntöku kíníns án annarrar sýnilegrar orsakar sterka vísbendingu um tengsl við lyfið hjá tveimur sjúklingum. Í öllum tilfellum var um að ræða aukaverkanir sem grundvallast á ofnæmisviðbrögðum, svo sem hitaköst, blóðkornafæð, blóðstorkusótt eða blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni. Þessar aukaverkanir geta verið lífs-hættulegar líkt og var raunin hjá nokkrum af okkar sjúklingum. Eins og áður hefur verið lýst komu einkenni jafnan fram innan nokkurra klukkustunda frá inntöku kíníns.

Aukaverkanir kíníns sem miðlað er af ónæmis-kerfinu koma fram við lækningalega skammta lyfsins. Blóðflagnafæðarpurpuri er líklega sú af þessum auka-

verkunum sem oftast hefur verið lýst. Húðblæðingar af völdum kíníns hafa verið þekktar síðan á 19. öld (9) en það var ekki fyrr en um miðja síðustu öld að í ljós kom að orsökina er blóðflagnafæð (10, 11). Á síðasta áratug var uppgötvað að kínín getur einnig valdið fækkun kleyfkyrninga og rauðra blóðkorna (7, 8). Sýnt hefur verið fram á að myndun mótefna gegn blóðkornunum liggur að baki eyðingu þeirra í blóðrásinni (5, 7, 8). Þetta eru IgG og IgM mótefni sem bindast ýmsum ónæmisvökum á yfirborði blóðkorna í nærveru kíníns (7, 8). Í tilvikum blóðflagna bindast mótefni oftast glýkópróteinum Ib/IX og/eða IIb/IIIa (12, 13). Óljóst er með hvaða hætti þetta gerist en líklegt er talið að binding kíníns valdi formbreytingu á próteinunum þannig að nýir ónæmisvakar (neoantigens) myndast (14). Aðeins lítil hluti sjúklinga sem tekur kínín myndar slík mótefni en ekki er vitað hvers vegna það gerist. Kínínháð IgG mótefni gegn blóðflögum fundust hjá tveimur af okkar sjúklingum og gegn kleyfkyrningum hjá þeim þriðja.

Tveir af sjúklingum okkar fengu blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni en það samanstendur af þremur þáttum, blóðlýsublódleysi af smáæðakvillagerð, blóðflagnafæð og bráðri nýrnabilun (15). Náskyld því er annað heilkenni, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura), þar sem röskun á starfsemi miðtaugakerfis er áberandi. Talið er að þessi tvö heilkenni séu mismunandi birtingarform sama sjúkdóms sem nefndur hefur verið smáæðakvilli með segamyndun (thrombotic microangiopathy) og einkennist af myndun blóðflagnasega í smáæðum þeirra líffæra sem í hlut eiga. Blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni leggst fyrst og fremst á börn, oftast í tengslum við blóðugan niðurgang. Orsökina er yfirleitt sýking af völdum baktería er framleiða frumueitur (shigatoxin) sem veldur sköddun æðapelsfrumna og er einn helsti meinvaldurinn O157:H7 stofn *E. coli* bakteríu (15, 16). Blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni er mun fátíðara hjá fullorðnum og er niðurgangur yfirleitt ekki undanfari. Það getur meðal annars komið fyrir í tengslum við þungun, krabbamein eða ýmis lyf, þar á meðal sum krabbameinslyf, kýklósporín, tiklópidín og kínín (15).

Blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni af völdum kíníns var fyrst lýst 1991 (6) en áður hafði verið greint frá að minnsta kosti fimm tilfellum af nýrnabilun í tengslum við töku lyfsins sem líklega hefur verið af sama toga (5, 17, 18). Fleiri tilfellum hefur verið lýst á undanförunum árum (19-21). Nýleg rannsókn sýndi að kínín var líkleg orsök hjá 17 af 225 sjúklingum (7,5%) með blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun eða blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni sem vísað var til blóðvöskvaskeiptameðferðar (22). Athyglisvert er að allir sjúklingarnir voru konur eins og var raunin í okkar sjúklingahópi. Það kemur á óvart því þótt vöðvakrampi sé heldur algengari hjá konum en körlum (23), mætti ætla að taka kíníns væri á móta algeng



meðal einstaklinga af báðum kynjum sem hafa þennan kvilla. Þrír af þessum 17 sjúklingum létust og átta af þeim sem eftir lifðu fengu langvinna nýrnabilun, þar af þurftu tveir skilunarmeðferð til langframa. Þessi útkoma sýnir hversu alvarlegt vandamál þetta er. Engar leiðbeiningar liggja fyrir um meðferð blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkennis af völdum kíníns en almennt er álitid að blóðvöskvaskipti séu kjörmeðferð líkt og þegar aðrar orsakir eru að baki.

Meinmyndun blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkennis er óþekkt en sköddun æðapelsfrumna í nýrum er almennt talinn vera frumatburðurinn í sjúkdómsferlinu (24). Rannsóknir á sjúklingum með blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni af völdum kíníns hafa varpað nokkru ljósi á meinmyndunarferlið. Glynne og samstarfsmenn sýndu fram á margvísleg kínínháð mót efni sem bundust meðal annars við æðapelsfrumur og miðluðu virkjun þeirra (20). Þetta bendir til að kínínháð mót efni geti valdið æðapelskaða. Þá sýndu rannsóknir Stroncek og samstarfsmanna að sermi sjúklings orsakaði aukna viðloðun hlutleysiskyrninga við æðapelsfrumur í nærveru kíníns og drógu vísindamennirnir þá ályktun að sköddun æðapelsfrumnanna kunni að vera miðlað af hlutleysiskyrningum (8). Klumpun blóðflagna er einnig mikilvægur þáttur í meinmyndunarferlinu en aukin viðloðun þeirra verður fyrir tilstilli fjölliða von Willebrands-þáttar sem losna úr sködduðum æðapelsfrumum og bindast við viðtaki blóðflagna, GPIIb/IX og IIb/IIIa (25).

Þrír af sjúklingum okkar voru með blóðstorkusótt á vægu stigi. Aðeins sjö tilfellum af blóðstorkusótt af völdum kíníns hefur áður verið lýst (5, 17, 18, 26, 27) en það gefur líklega ekki rétta mynd af tíðni þessa vandamáls þar sem ekki er alltaf hugað að því. Í nokkrum tilfellum voru merki um blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni einnig til staðar. Þetta er frábrugðið dæmigerðu blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni þar sem teikn um ræsingu storkukerfis eru yfirleitt ekki fyrir hendi. Möguleg skýring á ræsingu storkukerfisins fyrir tilstilli kíníns er binding mótefna við ónæmisvaka æðapels sem hefur í för með sér losun storku- hvetjandi efna.

Töf á sjúkdómsgreiningu var algeng meðal þeirra sjúklinga sem hér er lýst, líkt og greint hefur verið frá áður (7). Það skýrist án efa af fjölbreytileika klínísku myndarinnar sem er ruglað saman við aðra sjúkdóma, til að mynda blóðsýkingu. Athyglisvert er að enginn sjúklinganna sagði frá töku kíníns við komu á sjúkrahús. Þekkt er að lausasöluluf eru iðulega ekki nefnd þegar tekin er sjúkrasaga og þarf því að spyrja sérstaklega eftir þeim. Mikilvægt er að spyrja alla sjúklinga með blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni um töku kíníns. Ef sterkur grunur er fyrir hendi en saga um töku kíníns fæst ekki fram er hægt að mæla kínín í blóði og þvagi. Einnig geta kínínháð mót efni í sermi verið hjálpleg við greiningu. Gjöf kíníns í þeim tilgangi að framkalla sjúkdómseinkenni í greiningar-

skyni, eins og gert var í tilviki tveggja af þeim sjúklingum sem hér er lýst, kemur ekki lengur til greina þar sem nú er þekkt hve hættulegar aukaverkanir lyfsins geta verið.

Kínín finnst einnig í neysludrykkjum, einkum beiskum sítrónudrykkjum. Þekktastur slíkra drykkja hér á landi er tónik en kíníninnihald þess getur verið allt að 80 mg/L (28). Vitað um tvö tilfelli þar sem kínín í drykk framkallaði blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni (6, 18). Þá er þekkt eitt tilfelli þar sem kínín í drykk virðist hafa orsakað ofnæmi því sjúklingurinn veiktist alvarlega eftir töku sinnar fyrstu kíníntöflu (17). Þar sem flest tilfelli alvarlegra aukaverkana kíníns hafa átt sér stað eftir inntöku þess í töfluformi er talið að hærri skammtar séu líklegri til að framkalla ofnæmi. Allir þeir sjúklingar sem hér er lýst töku kínín í töfluformi (100 eða 250 mg) en auk þess hafði einn þeirra endurtekið fengið svæsin einkenni sem mögulega má rekja til kíníns í tónik.

Lýst hefur verið efasemdum um gagnsemi kíníns í meðferð vöðvakrampa í ganglimum. Fáar vel hannaðar samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar og hafa niðurstöður þeirra ekki verið samhljóða. Tvær fjölrannsóknagreiningar á niðurstöðum slembraðaðra, lyfleysustýrðra rannsókna sýndu að fyrirbyggjandi notkun kíníns dregur úr tíðni vöðvakrampa en lyfið virtist ekki koma að gagni væri það tekið eftir að vöðvakrampi hófst (29, 30). Tvær nýlegar tvíblindar lyfleysustýrðar rannsóknir, sem hvor um sig samanstóð af um 100 sjúklingum, hafa staðfest þessa niðurstöðu en báðar sýndu að kínín veldur fremur hóflegri en tölfræðilega marktækri fækkun vöðvakrampa (31, 32). Ýmsum spurningum er þó enn ósvarað, meðal annars hvað snertir skammta og meðferðarlengd. Loks er mikilvægt að rannsaka þennan kvilla nánar í þeirri von að unnt verði að þróa lyfjameðferð sem er bæði virkari og öruggari en kínín.

Erfitt er að gera sér grein fyrir tíðni alvarlegra aukaverkana kíníns, enda hefur hún ekki verið rannsökuð með markvissum hætti. Eitthvað kann að vera um ógreind tilfelli þar sem greining aukaverkana kíníns er ekki alltaf auðveld, auk þess sem óvíst er að læknum sé almennt kunnugt um tilvist þeirra. Í ljósi talsverðrar notkunar þessa lyfs er þó líklegt að alvarlegar aukaverkanir séu mjög fátíðar. Engu að síður ákvað Matvæla- og lyfjastofnun Bandaríkjanna að stöðva sölu kíníns án ávísunar læknis árið 1994 vegna alvarlegra aukaverkana þess (33). Hér á landi hefur kínín verið fáanlegt í takmörkuðu magni í lausasölu frá því um 1960 (upplýsingar frá Lyfjastofnun). Samkvæmt söluskrá hefur orðið um það bil þreföld aukning á sölu lyfsins hér á landi á síðustu tveimur áratugum og má áætla að árið 2000 hafi um 1800 einstaklingar tekið lyfið á hverjum tíma (upplýsingar frá Skrifstofu lyfjamála Heilbrigðis- og tryggingaráðuneytis). Ekkert þeirra tilfella sem hér er greint frá var tilkynnt til heilbrigðisyfirvalda er þau átta sér stað.

Höfundar þessarar greinar tilkynntu Lyfjastofnun formlega um tilfellið í janúar á þessu ári og í kjölfarið var tekin ákvörðun um að afturkalla heimild til lausasölu kíníns. Þetta verður að teljast skynsamleg ráðstöfun í ljósi þeirra alvarlegu aukaverkana sem lyfið getur valdið.

Pótt ekki sé lengur völ á kíníni í lausasölu er líklegt að notkun lyfsins verði áfram umtalsverð og er nauðsynlegt að lækna sem ávísa lyfinu til að fyrirbyggja vöðvakrampa í ganglimum ígrundi vel ávinning og áhættu og séu á verði gegn aukaverkunum þess. Sú takmörkun á aðgengi sem felst í stöðvun á lausasölu kíníns hefur þó ekki áhrif á útsetningu fólks fyrir kíníni í neysludrykkjum. Loks er mikilvægt að vara almenning við aukaverkunum kíníns og íhuga ætti prentun upplýsinga um þær á umbúðir lyfsins og á ílát drykkja sem innihalda þetta efni.

### Þakkir

Höfundar þakka Ingu Skaftadóttur líffræðingi, Ónæmisfræðideild Landspítala, fyrir greiningu kínínháðra mótefna í sermi.

### Heimildir

- Moss HK, Herrmann LG. The use of quinine for relief of night cramps in the extremities. *JAMA* 1940; 115: 1358-9.
- McGee SR. Muscle cramps. *Arch Intern Med* 1990; 150: 511-8.
- Goldfrank LR, Osborn H. Quinine. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland RS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Sixth ed. East Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1998: 337-40.
- Belkin G. Cocktail purpura. An unusual case of quinine sensitivity. *Ann Intern Med* 1967; 66: 583-6.
- Spearing RL, Hickton CM, Sizeland P, Hannah A, Bailey RR. Quinine-induced disseminated intravascular coagulation. *Lancet* 1990; 336: 1535-7.
- Gottschall JL, Elliot W, Lianos E, McFarland JG, Wolfmeyer K, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia associated with hemolytic-uremic syndrome: a new clinical entity. *Blood* 1991; 77: 306-10.
- Maguire RB, Stroncek DF, Campbell AC. Recurrent pancytopenia, coagulopathy, and renal failure associated with multiple quinine-dependent antibodies. *Ann Intern Med* 1993; 119: 215-7.
- Stroncek DF, Vercellotti GM, Hammerschmidt DE, Christie DJ, Shankar RA, Jacob HS. Characterization of multiple quinine-dependent antibodies in a patient with episodic hemolytic uremic syndrome and immune agranulocytosis. *Blood* 1992; 80: 241-8.
- Vipan WH. Quinine as a cause of purpura. *Lancet* 1865; ii: 37.
- Shrager J, Kean BH. Purpura as a complication of malaria. *Am J Med Sci* 1946; 212: 54-9.
- Bolton FG, Young R. Observations on cases of thrombocytopenic purpura due to quinine, sulphamezathine and quinidine. *J Clin Path* 1953; 6: 320-3.
- Chong BH, Du X, Berndt MC, Horn S, Chesterman CN. Characterization of the binding domains on platelet glycoproteins Ib-IX and IIb-IIIa complexes for the quinine/quinidine-dependent antibodies. *Blood* 1991; 77: 2190-9.

- Gottschall JL, Neahring B, McFarland JG, Wu GG, Weitekamp LA, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia with hemolytic-uremic syndrome: clinical and serological findings in nine patients and review of literature. *Am J Hematol* 1994; 47: 283-9.
- Salama A, Mueller-Eckhardt C. Immune-mediated blood cell dyscrasias related to drugs. *Semin Hematol* 1992; 29: 54-63.
- Remuzzi G, Ruggenenti P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1995; 48: 2-19.
- Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983; i: 619-20.
- Elliot HL, Trash DB. Intravascular coagulation induced by quinine: Unexpected hazard of „bitter lemon“. *Scott Med J* 1979; 24: 244-5.
- Barr E, Douglas JF, Hill CM. Recurrent acute hypersensitivity to quinine. *BMJ* 1990; 301: 323.
- McDonald SP, Shanahan EM, Thomas AC, Roxby DJ, Beroukas D, Barbara JAJ. Quinine-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1997; 47: 397-400.
- Glynn P, Salama A, Chaudhry A, Swirsky D, Lightstone L. Quinine-induced immune thrombocytopenic purpura followed by hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 133-7.
- Crum NF, Gable P. Quinine-induced hemolytic-uremic syndrome. *South Med J* 2000; 93: 726-8.
- Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1047-51.
- Abdulla AJ, Jones PW, Pearce VR. Leg cramps in the elderly: prevalence, drug and disease associations. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 494-6.
- Moake JL. Haemolytic-uraemic syndrome: basic science. *Lancet* 1994; 343: 393-7.
- Galbusera M, Remuzzi A, Benigni A, Rossi C, Remuzzi G. A novel interpretation of the role of von Willebrand factor in thrombotic microangiopathies based on platelet adhesion studies at high shear rate flow. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 695-702.
- Kedia RK, Wright AJ. Quinine-mediated disseminated intravascular coagulation. *Postgrad Med J* 1999; 75: 429-30.
- Morton AP. Quinine-induced disseminated intravascular coagulation and haemolytic-uraemic syndrome. *Med J Aust* 2002; 176: 351.
- Worden AN, Frape DL, Shephard NW. Consumption of quinine hydrochloride in tonic water. *Lancet* 1987; 1: 271-2.
- Man-Son-Hing M, Wells G. Meta-analysis of efficacy of quinine for treatment of nocturnal leg cramps in elderly people. *BMJ* 1995; 310: 13-7.
- Man-Son-Hing M, Wells G, Lau A. Quinine for nocturnal leg cramps: a meta-analysis including unpublished data. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 600-6.
- Jansen PHP, Veenhuizen KCW, Wesseling AIM, de Boo Th, Verbeek ALM. Randomised controlled trial of hydroquinine in muscle cramps. *Lancet* 1997; 349: 528-32.
- Diener HC, Dethlefsen U, Dethlefsen-Gruber S, Verbeek P. Effectiveness of quinine in treating muscle cramps: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 243-6.
- US Department of Health and Human Services. Drug products for the treatment and/or prevention of nocturnal leg muscle cramps for over-the-counter human use. Federal Register 1994; 59: 43234-52.