

Infektion nach zahnärztlichem Eingriff

Zahnärztliche oder allgemeinmedizinische Ursache?

Ein Fallbericht

Schlüsselwörter: Dentogene Infektion, Abszess, Agranulozytose, Neutropenie

THOMAS GANDER
ALPEREN SABRI BINGOEL
LUANA MASCOLO
KLAUS W. GRÄTZ
HEINZ-THEO LÜBBERS

Klinik und Poliklinik für Mund-,
 Kiefer- und Gesichtschirurgie
 Zentrum für Zahnmedizin
 der Universität Zürich

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Dr. med. dent.
 Heinz-Theo Lübbers
 Klinik für Mund-, Kiefer- und
 Gesichtschirurgie
 Zentrum für Zahnmedizin
 der Universität Zürich
 Plattenstrasse 11
 8032 Zürich
 Tel. 044 255 50 64
 Fax 044 255 41 79
 E-Mail: Heinz-Theo.Luebbers@usz.ch

Bild oben: Radiologische Situation
 bei Eintritt



Zusammenfassung Infektionen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich sind häufig dentogener Ursache, können jedoch auch ungewöhnliche (Mit-)Ursachen haben. Liegt beispielsweise eine entsprechende Begleiterkrankung oder -medikation vor, können sich Entzündungen deutlich schneller ausbreiten und trotz «korrekter» Therapie weiter verschlechtern. Für solche Situationen soll der vorliegende Fallbericht sensibilisieren und die erforderliche interdisziplinäre Zusammenarbeit aufzeigen.

Eine 76-jährige Patientin wurde in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie vorstellig, nachdem ihr zwei Zähne extrahiert wurden und sich daraufhin eine schmerzhafte Schwellung

entwickelte. Die durch den Zahnarzt eingeleitete Therapie mit Ponstan® (Mefenaminsäure) und Clamoxyl® (Amoxicillin) führte nicht zur gewünschten Besserung. Ein Blutbild brachte dann die Diagnose einer Agranulozytose, woraufhin alle potenziell myelosuppressiven Medikamente abgesetzt und ein myeloproliferatives Medikament verordnet wurden. Die Patientin konnte ohne chirurgische Massnahmen geheilt werden.

Die Herausforderung für den Behandler liegt bei Infektionen darin, Patienten mit ungewöhnlichen, schnell progredienten oder therapieresistenten Verläufen frühzeitig zu erkennen und eine weiter gehende, auch allgemeinmedizinische, Abklärung durchzuführen.

Einleitung

Infektionen und Abszesse sind seltene Komplikationen nach zahnärztlichen Eingriffen. Aufgrund der zentralen Versorgungsposition werden sie in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie jedoch regelmässig beobachtet. Die Ursache lässt sich in der Regel eruieren. Meist handelt es sich um eine Exazerbation lokaler, dentogener Infekte, seltener um direkte Folgen von zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen (HUANG ET AL. 2004; BOSCOLO-RIZZO & DA MOSTO 2009).

Die Frage, warum es im Einzelfall zur Infektion nach «Routineeingriffen» kam, lässt sich hingegen selten zufriedenstellend beantworten. Ratschläge zur Prophylaxe sind entsprechend schwierig abzugeben. Eine Ausnahme stellt der vorliegende Fallbericht dar, in dem eine hämatologische Veränderung zur Infektion führte.

Fallbericht

Eine 76-jährige Patientin wurde zur Abklärung an die Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Zürich überwiesen. Die Patientin klagte über Schmerzen und eine progrediente Schwellung im Bereich des rechten Unterkiefers. Die Mundöffnung war schmerzhaft eingeschränkt. Vorausgegangen waren die «problemlosen» Entfernungen der Zähne 48 und 47 alio loco.

Anamnese

Relevante allgemeine Anamnese

Status nach Ablatio mammae rechts bei Mammakarzinom vor drei Jahren. Anschliessende Tamoxifentherapie mit darauf folgender Panzytopenie unklarer Genese. Eine adjuvante Radio- oder Chemotherapie wurde nicht durchgeführt.

Es besteht eine reaktive depressive Verstimmung sowie eine Ein- und Durchschlafstörung.

Es liegt explizit keine bekannte Allergie oder Medikamentenunverträglichkeit vor.

Spezielle Anamnese

Der Zahn 48 war drei Tage zuvor unter Zuhilfenahme von bukkaler und intraalveolärer Ostektomie entfernt worden. Anlass für die Zahnentfernung war eine lokale Schmerzsymptomatik, die ursächlich dem Zahn 48 zugeschrieben wurde. Zwei Tage darauf erfolgte bei fehlender Besserung der Lokalsymptomatik die Extraktion des Zahnes 47. Es wurde ein Terracortril®-Drain (Oxytetracyclin/Polymyxin) eingelegt. Eine Antibiotikatherapie mittels Clamoxyl® (Amoxicillin) 3×750 mg per os (p.o.) war durch den behandelnden zahnärztlichen Kollegen ebenfalls eingeleitet worden. Zur Schmerzkontrolle war Ponstan® 3×500 mg p.o. verordnet worden.

Die zunehmende Schwellung in Kombination mit progredienten Schmerzen sowie einer Mundöffnungseinschränkung führten zur Überweisung mit «Verdacht auf Wangenabszess» rechts. Der Zahn 38 war drei Wochen zuvor problemlos extrahiert worden.

Aktuelle Medikation

– Tamoxifen Farnos® (Tamoxifen) 20 mg p.o.	1-0-0	(vorbestehend)
– Tolvon® (Mianserin) 30 mg p.o.	0-0-0-1	(vorbestehend)
– Mogadon® (Nitrazepam) 5 mg p.o.	0-0-0-1	(vorbestehend)
– Ponstan® (Mefenaminsäure) 500 mg p.o.	1-1-1	(aktuell verordnet)

Befund

Allgemein

76-jährige Patientin in altersentsprechendem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Gewicht 57 kg, Körpergrösse 162 cm. Temperatur aurikulär 37,8 °C. Blutdruck RR 110/80 mmHg, normale Herzöne, Puls 78/min. Keine Atem- oder Schluckbeschwerden.

Extraoral

Rötung im Bereich der rechten Wange bis nach submandibulär reichend. Begleitende, diskrete Schwellung ohne Fluktuation und mit durchgehend gut abgrenzbarem Unterkieffrand. Druckdolenz im Bereich der Mandibula rechts.

Seitengleich intakte Sensomotorik im Versorgungsgebiet der Hirnnerven V und VII. Nervenaustrittspunkte indolent. Keine Lymphknoten in Level I–IV palpabel.

Kleine, 2×2 mm durchmessende, leicht indurierte, schmerzlose Hautveränderung im Bereich des Nasenrückens.

Intraoral

Maximaler Schneidekantenabstand 15 mm, habituelle Okklusion, parodontal stark geschädigtes Gebiss mit erhöhten Sondierungswerten und erhöhter Zahnbeweglichkeit sowie generalisiertem bleeding on probing. Regio 47 und 48 mit druckdolentem Vestibulum, jedoch ohne Schwellung, Rötung oder Fluktuation. Extraktionsalveolen 47 und 48 mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial verschlossen. Nach Nahtentfernung und Spülung klare Spülflüssigkeit.

Radiologischer Befund

Abbildung 1 zeigt das Orthopantomogramm vor den durchgeführten Zahnextraktionen, Abbildung 2 die Situation bei Aufnahme in unsere Klinik. Die Orthopantomographien zeigen ein parodontal geschädigtes Lückengebiss mit Status vor respektive kurz nach Entfernung der Zähne 38, 47 und 48.

Laborbefund

Es zeigen sich in der initialen Laboruntersuchung eine Agranulozytose ($0,01 \times 10^3/\mu\text{l}$) sowie nebenbefundlich eine hyporegenerative normo- bis makrozytäre Anämie mit leichter Thrombozytopenie (Tab. I, Abb. 3).

Diagnosen

1. Pterygomandibuläres Infiltrat rechts mit/bei:
 - Status nach Entfernung 47 und 48
 - Agranulozytose unbekannter Genese
2. V.a. Basalzellkarzinom des Nasenrückens (2×2 mm)

Initiale Therapie

Mit stationärer Aufnahme erfolgte die Umstellung der Antibiotikatherapie auf Augmentin® (Amoxicillin/Clavulansäure) 3×2,2 g intravenös (i.v.). Weiterhin erfolgten die präoperative Aufklärung und die erforderlichen anästhesiologischen Abklärungen für eine im Verlauf möglicherweise kurzfristig notwendige Inzision und Drainage in Intubationsnarkose.

Verlauf

Nach Vorliegen der Laborbefunde wurde die Antibiotikatherapie aufgrund der bestehenden Agranulozytose auf eine Kombination aus Maxipime® (Cefepim) 3×2 g i.v. und Flagyl® (Metronidazol) 3×500 mg i.v. umgestellt.



Abb. 1 Radiologische Ausgangssituation vor Zahnextraktion



Abb. 2 Radiologische Situation bei Eintritt

Die subkutane Gabe von Neupogen® Amgen (Filgrastim; G-CSF) 1×30 MioIE täglich zur Anregung der Granulozytenproduktion wurde in Rücksprache mit den Kollegen der Hämatologie im Hause eingeleitet (BEAUCHESNE & SHALANSKY 1999; BHATT & SALEEM 2004). Die Verabreichung von Tolvon® und Tamoxifen Farnos® wurde sistiert und Ersteres im Verlauf durch Seropram® (Citalopram) ersetzt (ANDERSOHN ET AL. 2007; GARBE 2007; ANDRES & MALOISEL 2008). Eine einmalige Gabe von Novalglin® (Metamizol) 1 g i.v. zur Analgesie wurde nach Bekanntwerden der Agranulozytose nicht wiederholt (HEDENMALM & SPIGSET 2002). Ebenso wurden alle weiteren potenziell Agranulozytose verursachenden Medikamente, wie insbesondere das

Ponstan, abgesetzt (EULER ET AL. 1980; PETZ 1980; KAUFMAN ET AL. 1996; FAIRHURST & POLLOCK 2006).

Nach zweitägiger Behandlung auf der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zeigte sich eine Verbesserung der lokalen Infektsituation, weshalb die Patientin zur Weiterbetreuung der Agranulozytose auf die Medizinische Klinik des Universitätsspitals Zürich verlegt wurde. Dort erfolgte unter anderem eine Knochenmarkspunktion, welche eine Hypoplasie der Erythro- und Myelopoese zeigte. Bei fehlenden dysplastischen Veränderungen und sich im Verlauf rasch erholender Leukozyten, sowie Granulozytenzahl konnte ein myelodysplastisches Syndrom ausgeschlossen werden. Die Patientin wurde

Tab. I Laborbefund bei Eintritt

Untersuchung	Resultat	Einheit	Referenzbereich
Blutstatus			
Hämoglobin	12,0	g/dl	11,7–15,3
Hämatokrit	35,6	%	35–46
Erythrozyten	3,64	$10^6/\mu\text{l}$	3,9–5,2
Thrombozyten	110	$10^3/\mu\text{l}$	143–400
Leukozyten	1,08	$10^3/\mu\text{l}$	3,0–9,6
Blutbild			
Neutrophile gesamt	0,01	$10^3/\mu\text{l}$	1,40–8,00
	0,5	%	40–74
Monozyten	0,01	$10^3/\mu\text{l}$	0,20–0,95
	1,0	%	2–8
Eosinophile	0,14	$10^3/\mu\text{l}$	0,00–0,70
	12,5	%	2–4
Basophile	0,00	$10^3/\mu\text{l}$	0,00–0,15
	0,0	%	0–1
Lymphozyten	0,93	$10^3/\mu\text{l}$	1,50–4,00
	86	%	25–40
Gerinnung			
PTZ (Quick)	99	%	70–100%
INR	1	1	1
PTT	23	s	25–40
Elektrolyte			
Natrium	135	mmol/l	132–146
Kalium	4,5	mmol/l	3,6–4,5
Entzündungsparameter			
CRP	138	mg/l	<5

nach 13-tägigem, stationärem Aufenthalt nach Hause entlassen (Tab. II, Abb. 3).

Die zahnärztliche Sanierung konnte unter ambulanten Bedingungen problemlos beendet werden. Ebenso wurde ambulant in Lokalanästhesie die Hautveränderung am Nasenrücken in toto exzidiert und der Defekt primär verschlossen. Die Verdachtsdiagnose eines Basalzellkarzinoms wurde histopathologisch bestätigt.

Diskussion

Essenziell für die Wundheilung ist die Intaktheit des unspezifischen Immunsystems, in welchem die Granulozyten eine tragende Rolle spielen. Als Granulozytopenie wird eine Verminderung der neutrophilen Granulozyten unter $1,83 \times 10^3/\mu\text{l}$ verstanden, wobei die möglichen Ursachen vielfältig sind (Abb. 4) (ISHIZONE ET AL. 1994; CARLSSON & FASTH 2001; KAGOYA ET AL. 2010; CASTILLO-MARTINEZ ET AL. 2011; DONADIEU ET AL. 2011).

Eine Granulozytopenie kann bedingt sein durch Bildungsstörungen im Knochenmark, dies im Sinne einer aplastischen Störung bei Knochenmarksschädigung, Knochenmarksinfiltration oder Osteomyelofibrose. Die Knochenmarksschädigung kann hierbei durch Chemikalien, Medikamente (dosisabhängig versus dosisunabhängig durch pharmakogenetische Reaktion), Bestrahlung sowie durch Autoantikörper ausgelöst werden. Hin-

gegen kommt eine Knochenmarksinfiltration bei verschiedenen Malignomen, insbesondere Leukämien, vor.

Ebenso können Granulozytopenien durch Reifungsstörungen ausgelöst werden. Diese kommen bei seltenen kongenitalen Störungen der Myelopoese wie beim Kostmann-Syndrom oder der zyklischen Neutropenie vor sowie beim myelodysplastischen Syndrom und bei Mangel an Substraten wie dem Vitamin B12 und der Folsäure.^{13–14}

Eine Granulozytopenie kann jedoch auch durch gesteigerten Zellumsatz ausgelöst werden. Zu nennen sind Immuneutropenien durch Autoantikörper, welche idiopathisch oder im Rahmen von bekannten Grunderkrankungen wie dem Lupus erythematoses, nach akuten Infektionen wie der Mononukleose sowie bei malignen Lymphomen auftreten können.^{15–16} Immuneutropenien beim Neugeborenen können auch durch mütterliche Alloantikörper bedingt sein. Nichtimmunologische Granulozytopenien durch gesteigerten Umsatz können durch einen vermehrten Verbrauch bei bakteriellen Infekten, bei Verteilungsstörungen im Rahmen eines Hypersplenismus sowie bei viralen Infekten auftreten.¹⁷ Auch kombinierte Bildungs- und Umsatzstörungen können vorkommen.

Unabhängig von der Ursache sind die Folgen von Neutropenien auf die Fähigkeit des Körpers zur Abwehr unspezifischer bakterieller Infekte gleich. Bei einer Zellzahl grösser $1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ sind die Patienten in der Regel bezüglich Entzündungen asym-

Tab. II Laborbefund bei Entlassung

Untersuchung	Resultat	Einheit	Referenzbereich
Blutstatus			
Hämoglobin	9,6	g/dl	11,7–15,3
Hämatokrit	29,6	%	35–46
Erythrozyten	3,01	$10^6/\mu\text{l}$	3,9–5,2
Thrombozyten	147	$10^3/\mu\text{l}$	143–400
Leukozyten	5,36	$10^3/\mu\text{l}$	3,0–9,6
Blutbild			
Neutrophile gesamt	3,16	$10^3/\mu\text{l}$	1,40–8,00
	59	%	40–74
Monozyten	0,29	$10^3/\mu\text{l}$	0,20–0,95
	5,5	%	2–8
Eosinophile	0,03	$10^3/\mu\text{l}$	0,00–0,70
	0,5	%	2–4
Basophile	0,00	$10^3/\mu\text{l}$	0,00–0,15
	0,0	%	0–1
Lymphozyten	1,77	$10^3/\mu\text{l}$	1,50–4,00
	33	%	25–40
Gerinnung			
PTZ (Quick)	80	%	70–100%
INR	1,1	1	1
PTT	26	s	25–40
Elektrolyte			
Natrium	137	mmol/l	132–146
Kalium	4,2	mmol/l	3,6–4,5
Entzündungsparameter			
CRP	7	mg/l	<5

ptomatisch. Zwischen $0,5$ und $1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ steigt das Infektrisiko zwar statistisch deutlich an, aber erst bei Zellzahlen unter $0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ werden regelmässig Infekte beobachtet. Die klassischen Entzündungszeichen sind bei diesen Patienten aufgrund der eingeschränkten Immunreaktion nur diskret ausgebildet.

Unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufes ist die Granulozytopenie im vorliegenden Fallbericht am ehesten medikamenteninduziert im Rahmen der Ponstanverabreichung zu interpretieren. Diese Form der Immungranulozytopenien wird durch zahlreiche Pharmaka ausgelöst. Durch Verbindung des Medikaments als Hapten, mit Plasmaproteinen, entsteht das Vollantigen. Die Antigen-Antikörper-Komplexe lagern sich an die Granulozytenoberfläche und führen zur Zellyse durch Aktivierung des Komplementsystems (SKATTUM ET AL. 2011).

Eine virale oder bakterielle Genese bleibt denkbar, ist jedoch v. a. auch anamnestisch weniger wahrscheinlich, da bereits vor drei Jahren eine Panzytopenie aufgetreten war, in deren Vorfeld ebenfalls Ponstan® eingenommen worden war. Weitere mögliche Ursachen aus dem in Abbildung 4 veranschaulichten Spektrum konnten während des stationären Aufenthaltes ausgeschlossen werden. Entsprechend wurde ein Allergiepass ausgestellt und im Rahmen der weiteren zahnärztlichen Sanierung wurde auf die Gabe von mefenaminsäurehaltigen Produkten verzichtet (EULER ET AL. 1980; PETZ 1980).

Eine Wiedereinleitung der Tamoxifen®-Therapie konnte nach vollständiger Erholung im Rahmen der gynäkologischen Kontrollen unter engmaschiger Überwachung des Blutbildes erfolgen.

Schlussendlich wurde noch das Basalzellkarzinom im poststationären Verlauf problemlos exzidiert. Von einer Entfernung noch während des stationären Aufenthaltes wurde aufgrund der Immunlage der Patientin Abstand genommen.

Selbstverständlich kann darüber diskutiert werden, ob eine frühzeitigere Verordnung eines Antibiotikums (schon vor der Extraktion 48) die Infektexazerbation im vorliegenden Fall verhindert hätte. Abgesehen davon, dass es für eine Antibiotikatherapie zu diesem Zeitpunkt keinerlei objektive Indikation gab, gehen wir davon aus, dass der Verlauf entscheidend durch die oben dargestellte ausgeprägte Agranulozytose geprägt war und von einer noch früheren antibiotischen Therapie unbeindruckt geblieben wäre. Eine initiale Entfernung auch von 47 – im konkreten Fall von der Patientin nicht gewünscht – hätte im vorliegenden Fall vermutlich ebenfalls keinen geänderten Verlauf zur Folge gehabt, da die als problemursächlich angenommene Einnahme von Ponstan® mit hoher Wahrscheinlichkeit dennoch stattgefunden hätte. Insofern kann der Verlauf mit gutem Recht als «schicksalhaft» bezeichnet werden. Eine Möglichkeit für Behandler oder Patientin, die Komplikation vorherzusehen und abzuwenden, bestand auch bei retrospektiver Betrachtung nicht.

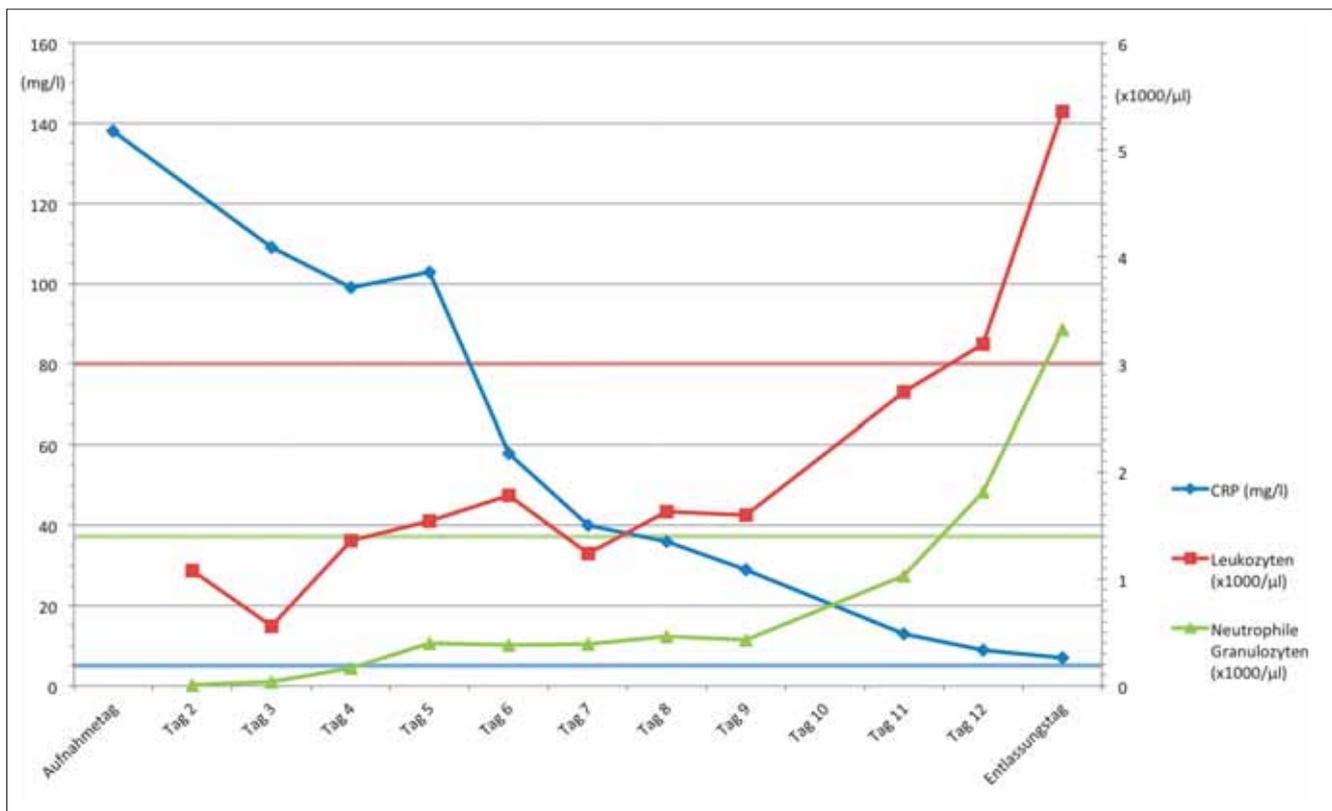


Abb. 3 Verlauf der relevantesten Laborparameter während des stationären Aufenthaltes. Die Normgrenzen sind als horizontale Linien angegeben (CRP = Obergrenze des Referenzbereiches, Leukozyten- und Granulozytenzahl = untere Grenze Referenzbereich)

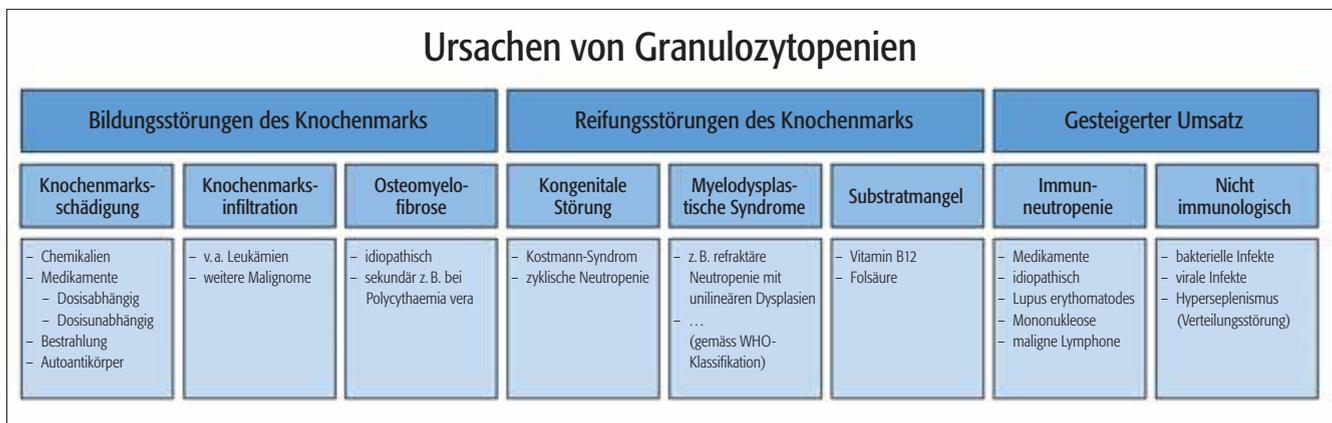


Abb. 4 Schematische Einteilung der häufigsten Ursachengruppen für Granulozytopenien

Schlussfolgerungen

Zahnärzte behandeln regelmässig Patienten, die aufgrund von verschiedensten Grunderkrankungen eine ganze Reihe von Medikamenten einnehmen. Auch scheinbar «irrelevante» Begleitmedikationen können Einfluss auf Behandlung und Heilungsverlauf nehmen. Oben geschilderter Fall zeigt die Wichtigkeit einer rechtzeitigen, interdisziplinären Zusammenarbeit bei solch komplexen Fällen und soll als Anregung zur fachübergreifenden Zusammenarbeit dienen.

Weiterhin zeigt der vorliegende Nebebefund eines Basalzellkarzinoms, dass Patienten vom Blick ihrer Behandler über das «Zentrum des Interesses» hinaus profitieren können.

Danksagung

Die Autoren danken dem erstbehandelnden und überweisenden Privatzahnarzt Hr. Dr. med. dent. Eric Moesner, Zürich, für die zusätzlichen Auskünfte zur speziellen Anamnese im Rahmen der Zusammenstellung dieses Fallberichtes.

Abstract

Whenever a dentist is dealing with abscess formation in the oral and maxillofacial region, it is mostly from dental origins. However, sometimes uncommon (co-)factors are present and responsible for major complications. Many general conditions

or medications can significantly influence the course of an inflammation. It might spread faster and wider and also be resistant to «correct» therapy. This case report should raise awareness about general conditions supporting inflammation and demonstrate the importance of interdisciplinary treatment in these situations.

A 76-year-old patient was referred to the maxillofacial surgery clinic after extraction of two teeth resulted in therapy-resistant painful swelling. Her dentist already had initiated «standard» therapy including Ponstan® (mefenamic acid) and Clamoxyl® (amoxicillin) without success. Initial blood testing

came back with severe agranulocytosis. Immediately all potentially myelosuppressing drugs were stopped while myelosuppressing drugs were prescribed. Under close interdisciplinary treatment conditions, healing was then uneventful without the necessity of surgical intervention.

The challenge in inflammation treatment is to identify patients with uncommonly severe, fast-progressing, or therapy-resistant disease as early as possible. Further examination including blood workup for several medical parameters is indispensable in those patients.

Literatur

- ANDERSON F, KONZEN C, GARBE E:** Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 146: 657–665 (2007)
- ANDRES E, MALOISEL F:** Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 15: 15–21 (2008)
- BEAUCHESNE M F, SHALANSKY S J:** Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: a review of 118 patients treated with colony-stimulating factors. *Pharmacotherapy* 19: 299–305 (1999)
- BHATT V, SALEEM A:** Review: Drug-induced neutropenia-pathophysiology, clinical features, and management. *Ann Clin Lab Sci* 34: 131–137 (2004)
- BOSCOLO-RIZZO P, DA MOSTO M C:** Submandibular space infection: a potentially lethal infection. *Int J Infect Dis* 13: 327–333 (2009)
- CARLSSON G, FASTH A:** Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: presentation of six cases from the original «Kostmann family» and a review. *Acta Paediatr* 90: 757–764 (2001)
- CASTILLO-MARTINEZ D, AMEZCUA-GUERRA L M, BOJALIL R:** Neutropenia and the risk of infections in ambulatory patients with systemic lupus erythematosus: a three-year prospective study cohort. *Lupus* 20: 998–1000 (2011)
- DONADIEU J, FENNETEAU O, BEAUPAIN B, MAHLAOUI N, CHANTELOT C B:** Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 6: 26 (2011)
- EULER H H, KLEINE L, HERRLINGER J D:** (Neutropenia induced by mephenaminic acid). *Dtsch Med Wochenschr* 105: 1192–1193 (1980)
- FAIRHURST D A, POLLOCK B:** Ecthyma gangrenosum presenting in diclofenac induced neutropenia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20: 868–869 (2006)
- GARBE E:** Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf* 6: 323–335 (2007)
- HEDENMALM K, SPIGSET O:** Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 58: 265–274 (2002)
- HUANG T T, LIU T C, CHEN P R, TSENG F Y, YEH T H, CHEN Y S:** Deep neck infection: analysis of 185 cases. *Head Neck* 26: 854–860 (2004)
- ISHIZONE S, MAKUUCHI M, KAWASAKI S, MATSUNAMI H, TERADA M, KITAHARA S, KAMADA N, NAKAHATA T, KAWARASAKI H, IWANAKA T:** Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in liver transplant recipients with hypersplenism. *J Pediatr Surg* 29: 510–513 (1994)
- KAGOYA Y, HANGAISHI A, TAKAHASHI T, IMAI Y, KUROKAWA M:** High-dose dexamethasone therapy for severe thrombocytopenia and neutropenia induced by EBV infectious mononucleosis. *Int J Hematol* 91: 326–327 (2010)
- KAUFMAN D W, KELLY J P, JURGELON J M, ANDERSON T, ISSARAGRISIL S, WIHOLM B E, YOUNG N S, LEAVERTON P, LEVY M, SHAPIRO S:** Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 60: 23–30 (1996)
- PETZ L D:** Drug-induced immune haemolytic anaemia. *Clin Haematol* 9: 455–482 (1980)
- SKATTUM L, VAN DEUREN M, VAN DER POLL T, TRUEDSSON L:** Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol* 48: 1643–1655 (2011)