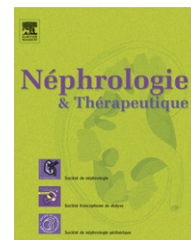




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



ARTICLE ORIGINAL

Nécrose corticale rénale bilatérale induite par la quinine[☆]

Quinine-induced renal bilateral cortical necrosis

F. Leroy^{*}, F. Bridoux, R. Abou-Ayache, S. Belmouaz, E. Desport, A. Thierry, M. Bauwens, G. Touchard

Service de néphrologie et transplantation rénale, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers cedex, France

Reçu le 10 août 2007 ; accepté le 24 janvier 2008

MOTS CLÉS

Coagulation intravasculaire disséminée ; Microangiopathie thrombotique ; Nécrose corticale ; Quinine ; Insuffisance rénale aiguë

Résumé La nécrose corticale bilatérale est une cause rare d'insuffisance rénale aiguë compliquant les coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) d'origine obstétricale, infectieuse ou toxique. Nous rapportons une observation de CIVD avec nécrose corticale bilatérale après ingestion d'un comprimé d'Hexaquine[®]. Une femme de 41 ans avec un antécédent d'œdème de Quincke à la chloroquine (Nivaquine[®]) présente brutalement des douleurs abdominales fébriles, une diarrhée sanglante, des vomissements et une anurie deux heures après la prise d'un comprimé d'Hexaquine[®] (quinine, thiamine) et de piroxicam administrés en raison de crampes des membres inférieurs. À l'admission, l'examen clinique est normal. Le bilan biologique révèle une insuffisance rénale aiguë et une anémie hémolytique sans schizocytose associée à une CIVD. Les anticorps antiplaquettes sont négatifs. La nécrose corticale est évoquée devant l'absence de perfusion rénale à l'échodoppler. Le diagnostic est confirmé par la scintigraphie rénale au MAG3 et le scanner abdominal injecté. Avec les échanges plasmatiques au plasma frais congelé débutés dès l'admission, la CIVD se corrige rapidement. La patiente est prise en charge en hémodialyse chronique. Les microangiopathies thrombotiques et les coagulopathies de consommation sont des complications rares de l'exposition à la quinine, survenant classiquement chez des sujets sensibilisés antérieurement à la quinine. Dans la majorité des observations décrites, il existe une insuffisance rénale aiguë, de mauvais pronostic en cas de lésions de nécrose corticale. Ces complications sévères nécessitent une vigilance particulière lors de la prescription des dérivés de la quinine, qui doivent être contre-indiqués définitivement en cas d'hypersensibilité.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Abréviations: CIVD, coagulation intravasculaire disséminée; Mat, microangiopathie thrombotique; Shu, syndrome hémolytique et urémique; PTT, purpura thrombotique thrombocytopénique; FDA, Food and Drug Administration.

[☆] Abstract 6^e réunion commune de la Société de néphrologie et de la Société francophone de dialyse Marseille, 2004.

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jul.laine@wanadoo.fr (F. Leroy).

KEYWORDS

Disseminated intravascular coagulation; Thrombotic microangiopathy; Renal cortical necrosis; Quinine; Acute renal failure

Summary Acute bilateral renal cortical necrosis is a rare cause of renal failure frequently induced by disseminated intravascular coagulation (Dic) following obstetrical complications, sepsis and drugs. We describe a case of Dic with bilateral cortical necrosis after ingestion of only one tablet of quinine. A 41-year-old woman was admitted for severe abdominal pain, melaena, fever and anuria two hours after quinine tablet intake for nocturnal leg cramps. Her medical history included angioneurotic edema caused by chloroquine for malaria prevention. Physical examination was normal. Laboratory data showed acute renal failure, hemolytic anemia without schistocytes and Dic. Platelet antibodies were negative. Ultrasonographic examination showed a complete defect of renal perfusion with permeable renal arteries. Results of abdominal CT scan and MAG3 scintigraphy led to the diagnosis of bilateral renal cortical necrosis. The patient underwent plasma exchanges with fresh frozen plasma which induced rapid resolution of Dic. She remained dependent on chronic hemodialysis. Quinine-induced microangiopathic hemolytic anemia and Dic is a rare described entity. These complications occur typically in quinine-sensitized subjects. The presence of acute renal failure is generally associated with poor prognosis in case of bilateral renal cortical necrosis. Caution is required for the prescription of quinine derivatives, which should be avoided in patients experienced on adverse reaction to the drug.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

La quinine est un alcaloïde naturel issu de l'écorce du quinquina aux propriétés analgésiques et antipaludiques. La quinine et ses dérivés sont utilisés essentiellement dans la prévention et le traitement du paludisme et sont fréquemment utilisés pour le traitement symptomatique des crampes des membres inférieurs. Plusieurs préparations pharmacologiques à base de quinine sont disponibles sous prescription médicale [Tableau 1], mais cette molécule est également présente dans certaines boissons gazeuses de type « tonic ». De nombreux effets indésirables imputables à la quinine ont été rapportés dans la littérature [1]. Les plus courants sont des réactions d'hypersensibilité (urticaire, rash, photosensibilisation, choc anaphylactique) [2] ou des effets secondaires hématologiques (thrombopénie). Quelques cas de microangiopathie thrombotique (Mat) et de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ont été décrits chez des patients traités par quinine pour des crampes des membres inférieurs ou après consommation de boissons contenant de la quinine [3,4]. Ces manifestations s'observent classiquement chez des sujets antérieurement exposés à la quinine. Elles s'accompagnent dans la plupart des cas d'une insuffisance rénale aiguë généralement réversible, dont le mécanisme physiopathologique reste incertain en l'absence de preuve histologique dans la majorité des observations. En effet, seuls quelques patients ont bénéficié d'une biopsie rénale objectivant des lésions de Mat ou de nécrose corticale, de pronostic défavorable. Les autres complications rénales sont exceptionnelles : une seule observation de néphropathie interstitielle immunoallergique prouvée histologiquement et d'évolution favorable après corticothérapie a été décrite [5].

Nous décrivons un cas de CIVD compliquée de nécrose corticale bilatérale avec insuffisance rénale terminale, survenu quelques heures après la prise d'un comprimé d'Hexaquine®, chez une patiente ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité à la chloroquine plusieurs années auparavant.

Observation

Une patiente de 41 ans est admise aux urgences pour de violentes douleurs abdominales, des vomissements, une diarrhée aiguë sanglante, une fébricule à 38 °C et une anurie. La symptomatologie est apparue brutalement, deux heures après la prise simultanée d'un comprimé d'Hexaquine® (quinine, thiamine) et de piroxicam (Feldène®), prescrits par son médecin traitant pour des crampes des membres inférieurs. Les antécédents de la patiente se résument à un œdème de Quincke survenu à l'âge de 17 ans, consécutif à la prise de chloroquine® dans le cadre d'une prophylaxie antipaludéenne. À l'admission, la pression artérielle est à 120/70 mmHg, la température à 38 °C. Il n'y a pas d'œdème des membres inférieurs, l'examen cutané est normal sans purpura, sans ecchymoses ni ictère. L'abdomen est souple et indolore à la palpation, sans hépatosplénomégalie, les fosses lombaires sont indolores. Le bilan biologique révèle une insuffisance rénale sévère : créatinine à 315 µmol/L, urée 13 mmol/L, kaliémie 5,1 mmol/L, bicarbonates 22 mmol/L, avec syndrome inflammatoire (CRP 113 mg/L), et cytolysé hépatique (transaminases à dix fois la normale). Il s'y associe une anémie (Hb 7 g/dL) régénérative hémolytique (LDH 7900 UI/L, haptoglobine < 0,08 g/L, bilirubine totale à 49 mmol/L) sans schizocytose avec une thrombopénie à 24 000 par millimètre cube. Le test de Coombs direct est négatif. Le bilan de coagulation montre l'existence d'une CIVD : TP 23 pour cent, TCA 116/33, facteur V dix pour cent, complexes solubles positifs, D-dimères 32 000 ng/mL, fibrinogène 0,4 g/L. Un bilan infectieux exhaustif s'avère négatif. Le complément est normal, les facteurs antinucléaires, les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles et les anticorps anti-ADN natif sont négatifs. L'échodoppler rénal ne révèle pas d'anomalie de taille ni d'échogénicité du parenchyme rénal, mais l'absence de tout signal doppler intrarénal. Le scanner abdominopelvien réalisé avec injection de produit de contraste met en évidence l'absence de perfusion corticale rénale bilatérale, sans

Tableau 1 Principaux produits contenant de la quinine.

Médicaments pour le traitement symptomatique des crampes	Hexaquine [®] (quinine, thiamine) Quinisédine [®] (quinine, aubépine) Quinine Vitamine C Grand [®] (quinine, acide ascorbique)
Antipaludéens	Nivaquine [®] , Savarine [®] , Surquina [®] Quinimax [®] (quinine, quinidine, cinchonine) Quinine sulfate Lafran [®] Quinine chlorhydrate Lafran [®] Quinoforme [®]
Antiarythmique de classe IA	Serecor [®]
Aliments contenant de la quinine	Boissons « Tonic water » Schweppes [®] , Gini [®] Marmelade au zeste d'orange
Congestion des voies aériennes supérieures	Dinacode crème [®] (quinine sulfate)
Fissure anale, sclérose hémorroïdaire	Kinurée [®] (quinine, urée)

anomalie des gros vaisseaux [Fig. 1]. Il persiste, cependant, une vascularisation du cortex corticis par les artères perforantes. La scintigraphie rénale au MAG3 [Fig. 2] ne montre aucune fixation du traceur au niveau des deux reins, confirmant le diagnostic de nécrose corticale bilatérale. Devant la négativité du bilan infectieux, l'histoire clinique et les antécédents d'hypersensibilité, le diagnostic de CIVD secondaire à la prise d'Hexaquine[®] est suspecté. Les anticorps antiplaquettes sont négatifs ainsi que les anticorps antiérythrocytes. La réalisation d'échanges plasmatiques avec plasma frais congelé (cinq séances à j0, j1, j2, j3, j4), initiés dès l'admission, permet une évolution rapidement favorable de la CIVD avec normalisation du TP et négativation des complexes solubles dès le second jour. La patiente est prise en charge en hémodialyse chronique dès l'admission, en dépit de la reprise progressive d'une diurèse d'environ un litre par jour. Douze mois après son admission, elle est inscrite sur liste d'attente de transplantation rénale.



Figure 1 Scanner abdominal avec injection de produit de contraste, absence de rehaussement des cortex rénaux après injection, persistance d'une vascularisation résiduelle du cortex corticis.

Discussion

À notre connaissance, 25 observations de complications vasculaires imputables à la prise de quinine ont été rapportées depuis 1975 [1,6–20]. En fonction du tableau clinique et biologique, le diagnostic retenu était variable : syndrome hémolytique et urémique (Shu) (12 cas), CIVD (huit cas), purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (trois cas) [14,15], un tableau mixte de CIVD et Shu (deux cas) [7,17].

Dans la plupart des cas, la présentation clinique initiale est dominée par un tableau abdominal pseudo-chirurgical souvent fébrile, associant nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale, cette symptomatologie trompeuse conduisant parfois à une laparotomie exploratrice [10]. D'autres symptômes liés aux troubles de la coagulation peuvent être associés : purpura, ecchymoses ou hématomes spontanés [11,13,16], hémoptysie, hématomène et méléna (7,11). Des signes généraux sont également fréquents :

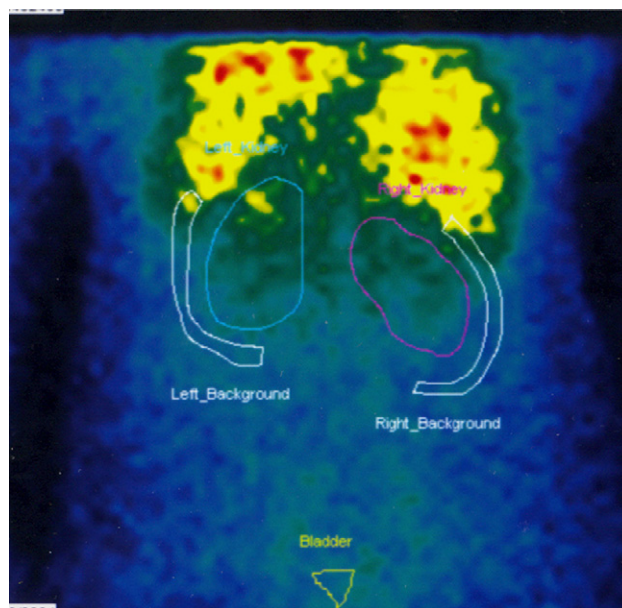


Figure 2 Scintigraphie rénale au MAG3 : absence de fixation du traceur au niveau des deux reins.

Tableau 2 Résumé de l'atteinte rénale, des anticorps retrouvés, traitement et résultat des cas reportés de CIVD et/ou Mat secondaire à la quinine.

Référence	Sexe/âge	Diagnostic	Délai SF/h	Atteinte rénale	Traitement	Résultat	Anticorps
Knower	F/41	CIVD	< 4	IRA Hématurie micro	HD ATIII Héparine	IRCT	NR
Elliot	F/41	CIVD	8–10	Hématurie macro IRA (créat = 512)	Héparine	Normal	NR
Spearing	F/74	CIVD	< 4	IRA	Plaquettes	Normal	Antiplaquettes
	F/18	CIVD + Shu	< 1	Hématurie macro IRA anurique	HD EP	Normal	Antiplaquettes
	F/17	CIVD	4	Lupus-IRCT	HD Transfusion	Décès	Antiplaquettes Anti-E
Stroncek	F/23	Shu	NR	IRA	HD	Normal	Antiplaquettes Anti-E, AntiGB
Hagley	F/46	Shu	2	IRA anurie	HD EP	IRC (créat = 221)	Antiplaquettes
Blayney	F/20	Shu	NR	Hématurie micro IRA	Corticoides HD EP	Normal	NT
Kedia	F/79	CIVD	< 12	Normale	EP Plaquettes		Antiplaquettes
McDonald	F/57	Shu	1–4	IRA oligurie	HD EP	Normal	Anti-E
Gotshall	H/66	Shu	< 48	IRA oligurie	Corticoides HD EP	Normal	Antiplaquettes AntiGB
	F/21	Shu	< 96	Hématurie micro IRA	Corticoides HD EP	Normal	Antiplaquettes Anti-E, AntiGB
	F/51	PTT	< 24	Hématurie IRA (créat = 786)	EP	Normal	Antiplaquettes Anti-E, AntiGB
	F/75	Shu	< 96	IRA oligurie	HD EP	Normal	Antiplaquettes Anti-E, AntiGB
	H/63	Shu	24	IRA (créat = 477)	EP	Normal	Antiplaquettes Anti-E, AntiGB
	F/33	Shu	24	IRA	HD EP	Normal	Antiplaquettes AntiGB
	H/72	Shu	24	IRA	HD EP	Normal	Antiplaquettes
	F/46	PTT	24	IRA	HD EP	Normal	AntiGB
Maguire	F/41	CIVD	24	IRA oligurie	HD	Normal	Antiplaquettes Anti-E, AntiGB
	F/65	PTT	NR	IRCT	HD EP	DP	Antiplaquettes Anti-E, AntiGB
Barr	F/63	CIVD	36	IRA anurie	HD	IRC (créat = 363)	NT
Morton	F/78	CIVD + Shu	3	Hématurie IRA anurique	HD EP	IRC (créat = 170)	NR
Rabetoy	F/50	Shu	24	HTA	HD	IRC	Antiplaquettes
				Hématurie micro IRA (créat = 841)	EP	(créat = 230)	
Story	F/54	Shu		IRA	EP Plaquettes	Normal	NT
Schattner	H/67	CIVD	2	IRA (créat = 132)	EP	Normal	AntiGB

SF : signes fonctionnels ; HTA : hypertension artérielle ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; créat : créatininémie maximale (μmol/L) ; IRC : insuffisance rénale chronique ; IRCT : insuffisance rénale chronique terminale ; DP : dialyse péritonéale ; HD : hémodialyse ; EP : échanges plasmatiques ; ATIII : antithrombine III ; Anti-E : antiérythrocytes ; AntiGB : antiglobules blancs ; NT : non retrouvé ; NR : non renseigné.

fièvre, frissons, céphalées, myalgies. Des symptômes neurologiques centraux sont possibles : l'existence d'un syndrome confusionnel sans signes neurologiques focaux associés aux stigmates biologiques de Mat a conduit au diagnostic de PTT dans deux observations [13,14].

L'insuffisance rénale s'associe au tableau clinique rapporté chez la quasi-totalité des patients, sauf dans un cas [11]. Comme dans notre observation, la présentation la plus fréquente est une insuffisance rénale aiguë d'emblée oligoanurique ou d'une insuffisance rénale rapidement progressive, nécessitant le recours à l'hémodialyse dans les jours suivant l'admission. Il s'y associe fréquemment une hématurie microscopique initiale, plus rarement macroscopique [6]. La pression artérielle est le plus souvent normale.

La plupart des cas étudiés surviennent chez des sujets sensibilisés antérieurement à la quinine. La prescription de quinine est motivée dans la majorité des observations par l'existence de crampes des membres inférieurs, mais parfois seule la consommation antérieure de boissons gazeuses contenant de la quinine est retrouvée à l'interrogatoire [7,13,16]. Le délai d'apparition entre la prise de quinine et les premiers signes fonctionnels est le plus souvent inférieur à 24 heures et au maximum de 96 heures [13,14]. Chez les sujets ayant présenté antérieurement une réaction d'hypersensibilité à la quinine, le délai d'apparition des symptômes peut être très court et le tableau clinique très sévère, pouvant aboutir au décès en moins de 24 heures [7].

Dans notre observation, il s'agit d'un cas de CIVD compliquée d'une nécrose corticale bilatérale brutale, survenant quelques heures après la prise de quinine chez une patiente présentant une hypersensibilité connue à la chloroquine. Si les échanges plasmatiques avec plasma frais congelé pratiqués précocement se sont avérés rapidement efficaces sur la CIVD, ils n'ont pas permis d'éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Nous n'avons pas complété les explorations étiologiques par une biopsie rénale à la recherche de lésion de Mat associée en raison des troubles de l'hémostase et du diagnostic de nécrose corticale établi grâce à l'imagerie. Dans la littérature, les lésions rénales sous-jacentes sont rarement documentées, du fait de la sévérité des anomalies hématologiques. Une biopsie rénale a été réalisée chez quatre patients, mettant en évidence des lésions de nécrose corticale dans trois cas [1,9,16] et des lésions de Mat dans un cas [12]. Pour les autres patients, il n'y a pas eu de diagnostic histologique, ni même d'explorations morphologiques à la recherche d'un défaut de perfusion rénale. Parmi les trois cas de nécrose corticale prouvée histologiquement, deux sont secondaires à une CIVD et un s'associe à un Shu [9]. Dans cette observation, comme chez notre patiente, la scintigraphie rénale au MAG3 s'est avérée utile en montrant un défaut de perfusion évocateur de nécrose corticale bilatérale partielle. Le pronostic rénal des patients atteints de nécrose corticale bilatérale induite par la quinine apparaît particulièrement défavorable avec un recours à l'hémodialyse chronique dans un cas [1] et une récupération partielle avec persistance d'une insuffisance rénale chronique pour les deux autres patients [9,16]. Dans la dernière observation, la biopsie rénale révélait des lésions de Mat sans nécrose corticale, dans un contexte de Shu d'évolution favorable avec normalisation de la fonction rénale après corticothérapie et échanges plasmatiques [12].

Parmi les 24 patients ayant présenté une insuffisance rénale aiguë, 18 (75 %) ont nécessité une prise en charge temporaire en hémodialyse à la phase initiale. Néanmoins, le pronostic global reste favorable avec un retour à une fonction rénale normale dans 17 cas (70 %), quatre patients (16,6 %) gardent une insuffisance rénale chronique séquellaire [Tableau 2]. Trois patients (10 %) sont en dialyse chronique [1,7,15]. Parmi eux, une patiente hémodialysée chronique pour une néphropathie lupique est décédée d'un arrêt cardiaque dans un contexte de CIVD massive, après la troisième prise de quinine par automédication pour crampes des membres inférieurs [7].

La nécrose corticale bilatérale est une cause rare d'insuffisance rénale aiguë anurique, correspondant à une destruction complète ou partielle du cortex rénal d'origine ischémique. Son pronostic est souvent très péjoratif, nécessitant un recours à l'hémodialyse chronique, en dehors des cas de nécrose corticale segmentaire où une récupération rénale retardée et partielle peut être observée. Si les pathologies causales sont multiples (Mat, syndrome des antiphospholipides [21], pancréatite aiguë, ingestion de toxiques [22], piqûres de serpent), les CIVD compliquant les urgences obstétricales (pré-éclampsie, hématome rétroplacentaire, hémorragie de la délivrance) et les sepsis sévères demeurent les plus fréquentes. Parmi les médicaments responsables de nécrose corticale, les plus fréquents sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (zomepirac, ibuprofène) [23], la rifampicine et certains antibiotiques. Dans notre observation, la prise simultanée d'un anti-inflammatoire non stéroïdien a pu représenter un facteur aggravant l'atteinte rénale. Néanmoins, l'imputabilité de la quinine reste la plus probable devant les antécédents d'hypersensibilité à la Nivaquine® et le tableau clinique typique. La CIVD résulte d'une activation diffuse des voies intrinsèques et extrinsèques de la coagulation pouvant aboutir à une défaillance multiviscérale et à un syndrome hémorragique. Cette activation anormale de la coagulation entraîne une consommation des inhibiteurs de la coagulation (protéine C et S, antithrombine III), majore la formation de thrombine, et aboutit à la formation de microthrombi prédominant dans les capillaires, responsables d'insuffisance fonctionnelle de certains organes cibles (rein, foie, cerveau) et de nécroses cutanées [24]. Le mécanisme physiopathologique des Mat et des CIVD secondaire à la prise de quinine reste incertain. Il est établi que la thrombopénie induite par la quinine résulte de la formation d'auto-anticorps réagissant avec les complexes glycoprotéiques GpIb/IX et GpIIb/IIIa, présents à la surface de la membrane plaquettaire [8]. La quinine participerait aussi à la formation d'anticorps dirigés contre les érythrocytes, les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes B et T et les cellules endothéliales. Après exposition à la quinine, l'activation des cellules endothéliales, médiée par des anticorps spécifiques, pourrait jouer un rôle dans l'initiation des lésions de microangiopathie thrombotique [25].

Conclusion

La nécrose corticale est une complication rare de l'exposition à la quinine, relevant le plus souvent d'un mécanisme de CIVD et se traduisant par une insuffisance rénale aiguë de mauvais pronostic. Les cas d'insuffisance rénale aiguë sec-

ondaire à la prise de quinine, liés à des lésions de Mat ou de néphrite interstitielle immunoallergique, apparaissent de pronostic plus favorable, avec normalisation habituelle de la fonction rénale avec un traitement adapté. L'origine des complications de CIVD et de Mat imputable à la quinine impliquerait un processus d'auto-immunité via l'activation des cellules endothéliales. Cette complication rare et grave est méconnue du corps médical malgré une utilisation large des dérivés de la quinine en pratique courante et mérite une vigilance particulière, à la recherche rigoureuse d'antécédents d'hypersensibilité avant toute prescription, à la quinine. La Food and Drug Administration (FDA) a proscrit l'utilisation des préparations pharmaceutiques à base de quinine dans le traitement symptomatique des crampes des membres inférieurs, en raison de la gravité potentielle des accidents d'hypersensibilité [26].

Références

- [1] Knowler MT, Bowton DL, Owen J, Dunagan DP. Quinine-induced disseminated intravascular coagulation: case report and review of the literature. *Intensive Care Med* 2003;29:1007–11.
- [2] Beyens MN, Guy C, Ollagnier M. Effets indésirables de la quinine dans l'indication de crampes musculaires. *Thérapie* 1999;54: 59–62.
- [3] 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.
- [4] Basic JR. Risks of the consumption of beverages containing quinine. *Psychological Reports* 2003;93:1022–4.
- [5] Pawar R, Jacobs GH, Smith MC. Quinine-associated acute interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 1994;24:211–4.
- [6] Elliott HL, Trash DB. Intravascular coagulation induced by quinine. *Scott Med J* 1979;24:244–5.
- [7] Spearing RL, Hickton CM, Sizeland P, Hannah A, Bailey RR. Quinine-induced disseminated intravascular coagulation. *Lancet* 1990;336:1535–7.
- [8] 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.
- [9] Hagley MT, Hosney IA, Hulisz DT, Davis HH. Hemolytic uremic syndrome associated with ingestion of quinine. *Am J Nephrol* 1992;12:192–5.
- [10] Blayney DW. Quinine-associated immune thrombopenia, neutropenia, and renal failure in a patient with Klinefelter's syndrome. *Blood* 1992;80:2686.
- [11] Kedia RK, Wright AJ. Quinine-mediated disseminated intravascular coagulation. *Postgrad Med* 1999;75:429–30.
- [12] McDonald SP, Shanahan EM, Thomas AC, Roxby DJ, Beroukas D, Barbara JAJ. Quinine-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1997;47:397–400.
- [13] Gottschall JL, Elliott 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Barr E, Douglas JF, Hill CM. Recurrent acute sensitivity to quinine. *Br Med J* 1990;301:323.
- [17] Morton AP. Quinine-induced disseminated intravascular coagulation and hemolytic uremic syndrome. *Med J Aust* 2002;176:351.
- [18] Rabetoy G, Hansen M, Brosnahan G, Hartung L. The lady who had muscle cramps and developed thrombotic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1464–7.
- [19] Story D, Hall A, Older P. Quinine-induced hemolytic uremic syndrome. *Anaesth Intensive Care* 1994;22:114–5.
- [20] Schattner A. Quinine hypersensitivity simulating sepsis. *Am J Med* 1998;104:488–500.
- [21] Vigneau C, Daugas E, Maury E, Sokol H, Offenstadt G, Rossert J. Renal cortical necrosis related to paraneoplastic antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006;47:1072–4.
- [22] Manley HJ, Bailie GR, Eisele G. Bilateral renal cortical necrosis associated with cefuroxime axetil. *Clin Nephrol* 1998;49:268–70.
- [23] Kim HJ. Bilateral renal cortical necrosis with the changes in clinical feature over the past 15 years (1980–1995). *J Korean Med Sci* 1995;10:132–41.
- [24] Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J* 2006;4:1–9.
- [25] 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.
- [26] 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.