

## Olgu Sunumu

# Entekavir Tedavisi Sırasında Gelişen İlaç İlişkili Trombositopeni Olgusu\*

Selda ASLAN<sup>1</sup>, Serda GÜLSÜN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Avukat Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, GAZİANTEP

<sup>2</sup>Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, DİYARBAKIR

\*Bu çalışma 5<sup>th</sup> APASL Single Topic Conference, 17-20 Mayıs 2009, İstanbul'da poster olarak sunulmuştur.

### ÖZET

*Kronik hepatit B hastası olup entekavir tedavisi almakta olan bir hastada gelişen ilaç ilişkili trombositopeni olgusunun sunulması ve bu konuda yayınlanan yurtiçi ve yurtdışı makalelerin araştırılması amaçlanmıştır. Hastaneye başvurmadan 4-5 gün önce peteşi ve purpuraları ortaya çıkan, kronik hepatit B hastalığı için 19 aydır entekavir tedavisi almakta olan, HBsAg ve anti-HBe pozitif, 27 yaşında, erkek hasta olgu olarak sunuldu. Olgunun tanısında ileri mikrobiyolojik ve biyokimyasal tetkikler, görüntüleme teknikleri ve kemik iliği aspirasyonu kullanıldı. Ayrıca, ilaç ilişkili trombositopeni hakkında literatür araştırması yapıldı. Purpura nedeni olarak entekavir tedavisi düşünüldü. Olgu, kortikosteroid tedavisi ile düzeldi, semptomlar geriledi. Altı ay boyunca takip edilen hastanın döküntüleri ve şikayetleri geçince tedavi kesildi. Kronik hepatit B tedavisi sırasında ilaca bağlı trombositopeni gelişmesi nadir bir durum olup ispatlanması zordur. Tanı diğer sebeplerin dışlanması ile konulmaktadır.*

**Anahtar kelimeler:** Trombositopenik purpura, kronik hepatit B, entekavir

### SUMMARY

#### Drug Related Thrombocytopenia during the Entecavir Treatment: A Case Report

*To report a case of drug-related thrombocytopenia during hepatitis B treatment with entecavir and to review the literature related to this case. A twenty-seven year-old male patient with HBsAg and anti-HBe positive who were receiving entecavir treatment for 19 months for chronic hepatitis B and presented with petechiae and purpuric lesions on his legs and arms four or five days prior to admission to hospital was presented. Further microbiologic and biochemical tests, imaging techniques and bone marrow aspiration were performed in the diagnosis of the case. A review of the literature about antiviral treatment related to drug-related thrombocytopenia was conducted. The entecavir treatment was considered as the probable cause of purpuric lesions. The patient was recovered and the symptoms were improved by the steroid therapy. The therapy was discontinued after the six-month follow up and the complete improvement of the symptoms. The drug-related thrombocytopenia during chronic hepatitis B treatment is a rarely encountered disease and the diagnosis is relatively difficult as well. The diagnosis is based on the exclusion of other possible causes.*

**Keywords:** Thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia, chronic hepatitis B, entecavir

## GİRİŞ

Kronik hepatit B hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de halen önemli bir sağlık sorundur. Dünyada yaklaşık olarak 350 milyon kişi hepatit B virusu ile enfekte iken, ülkemizdeki HBsAg taşıyıcılık oranı %4-5 olarak belirlenmiştir (1, 2). Taşıyıcı olan kişilerin %15-%40'ı zamanla ciddi komplikasyonlarla karşılaşmakta ve kronikleşmektedir (3). Günümüzde interferon alfa (İnterferon alfa 2a ve 2b ve bunların pegile formları), lamivudine, adefovir dipivoksil, entakavir, telbivudine kronik hepatit B tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır (4). Biz burada entekavir tedavisi kullanırken ilaç ilişkili trombositopeni gelişen bir olguyu literatür bilgileri ışığında sunmak ve tartışmak istedik.

## OLGU

Halsizlik, yorgunluk şikayetleri ile Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran 27 yaşında erkek hastada karaciğer enzim yüksekliği ve HBsAg ve Anti-HBe pozitifliği tespit edildi ve takibe alındı. Kronik hepatit B tanısı; karaciğer enzimlerinin altı ay boyunca normalin iki katından yüksek olması, HBsAg ve Anti-HBe pozitifliği ve HBV-DNA değerinin  $10^4$  kopya/mL üzerinde olması ile konuldu. Hasta karaciğer biyopsisi yaptırmak istemedi ve entekavir 0.5 mg/gün oral olarak tedavi başlandı. Tedavinin başlangıcında serum alanin aminotransferaz (ALT) değeri 133 IU/mL, lökosit sayısı  $9600/\text{mm}^3$ , trombosit sayısı  $170 \times 10^9/\text{L}$  ve HBV DNA düzeyi  $5.11 \times 10^6$  IU/mL idi. Ondokuz ay boyunca düzenli olarak entekavir tedavisi kullanan hastada herhangi bir yan etki gözlenmedi, HBV DNA negatifti. Tedavinin 19. ayında, hasta kollarda ve bacaklarda yaygın peteşi ve purpurik lezyonlar nedeni ile hastaneye başvurdu. Daha önceden hepatik veya hematolojik bir hastalığa ait öyküsü yoktu. Fizik bakıda alt ve üst eksteremiterde yaygın olarak purpurik ve peteşiyal lezyonlar ile yer yer ekimotik lezyonlar saptandı. Hepatosplenomegali yoktu. Karaciğer fonksiyon testleri, alkalin fosfataz, gamaglutamil transferaz, bilirubin, total protein, albumin, protrombin zamanı, aktive parsiyel protrombin zamanı, fibrinojen ve D-dimer değerlerinin normal sınırlar içinde olduğu belirlendi. Tam kan sayımında hemoglobin değeri 13.7 g/dL, lökosit sayısı  $8.4 \times 10^9/\text{L}$ , trombosit sayısı  $5.2 \times 10^9/\text{L}$  idi. Periferik yaymada %58 nötrofil, %27 lenfosit ve %15 monosit saptandı, blast ya da atipik hücre görülmedi ve trombositlerin nadir, tekli oldu-

ğu saptandı. Serolojik analizde anti-HAV IgG pozitif, hepatit C, Epstein-Barr virus, sitomegalovirus, toksoplasma, rubella, salmonella *Gruber-Widal* testi ve brusella *Wright* tüp agglutinasyon testlerinin negatif olduğu saptandı. Ayrıca direkt ve indirekt *Coombs* testleri, anti-nükleer antikor, anti-dsDNA, antikardiyolipin ve antifosfolipid IgM ve IgG antikorları, kantitatif serum immunoglobulin ve kompleman (C3 ve C4) değerleri normal aralıktaydı. Tiroid otoantikörleri, anti-nükleer antikorlar, romatoid faktör, anti-düz kas antikorları ve karaciğer mitokondriyal antikorlarının negatif olduğu belirlendi. Kemik iliği aspirasyonunun değerlendirilmesinde kemik iliğinin normosellüler olduğu, megakaryositik hiperplazi yanında matür ve immatür megakaryositler görüldü. Olguda viral belirteçlerin, otoimmün panelin negatif olması, kemik iliği incelemesinde hemafagositozun ve malign infiltrasyonun olmaması, megakaryositik seride artış nedeniyle olgu öncelikli olarak immün trombositopenik purpura (ITP) düşünüldü. Puls steroid tedavisi ilk üç gün verildi, daha sonra 1 mg/kg dozunda oral metilprednizolon tedavisi günlük olarak başlandı. Ancak puls steroid tedavisi sonrası trombosit sayımı  $84 \times 10^9/\text{L}$  olarak saptandı. Uluslar arası ITP çalışma grubunun ortak bildirisine göre hasta remisyonda olarak değerlendirildi (5). Ancak; takiplerinde trombosit sayımları  $60-80 \times 10^9/\text{L}$  arasında seyretti. Olgunun tam remisyona ulaşmadığı, trombosit sayımlarının sürekli remisyonda seyrettiği gözlemlendi. Olgunun HBV DNA değerlerinin negatif olması ve tedaviden yanıt alınması nedeniyle entekavir tedavisi kesildiğinde kronik hepatit B nedeni alevlenme ve karaciğer enzimlerinde hızlı bir yükselme olabileceği düşünülerek entekavir tedavisi sürdürüldü. Ayrıca steroid tedavisine tam cevap alınmadığından entekavir tedavisine düşük doz steroid tedavisi ile birlikte devam edilmesine karar verildi. Altı aylık takip periyodunda doz azaltılarak tedavi sonlandırıldı. Takibinde trombositopeni gözlenmedi ve trombosit değerlerinin normal sınırlar içinde olduğu belirlendi.

## TARTIŞMA

İlaça bağlı trombositopeni birçok nedenle oluşabilir. Tipik olarak aniden ortaya çıkabilmekte olup sıklıkla şiddetlidir. Aşırı kanama ve ölüme neden olabilir. Çoğunlukla ilaç etiyolojisi başlangıçta tanımlanamaz, daha önceden asemptomatik olan kişilere yanlış tanı ve tedaviye neden olabilir (6).

İlaç ilişkili trombositopeni tanı kriterleri; trombo-sitopeni oluşturabilecek bilinen diğer nedenlerin dışlanması, ilaç alımı sırasında trombositopeni oluşması, ilaç kesiminden sonra trombositopeninin düzelmesi ve ilacın tekrar başlanması ile trombositopeninin tekrar gözlemlenmesidir (7). İlaça bağlı trombositopeni ilaç başlandıktan sonra erken dönemde çıkabileceği gibi geç dönemde de ortaya çıkabilmektedir. İlaça bağlı trombositopenide bazen trombosit sayısı çok düşük düzeylerde saptanmakta olup bu durum ITP ile karışmasına yol açmaktadır (7). Ayrıca düşük trombosit sayımlarında kanama, özellikle de intrakranial kanama riskinin olması hastalarda ilaç kesilmesi yanında ek tedavi yöntemlerine de ihtiyaç duyulmasına neden olmaktadır. Bu durumda etkinlikleri tam olarak gösterilemese de plazmaferez, kortikosteroid, intravenöz immunoglobulin ve trombosit transfüzyonları denenmektedir (8). Bizim olgumuzda da yapılan analizler sonucunda altta yatan herhangi bir neden gösterilememiş olması, ilaç alımıyla birlikte trombositopeninin saptanması, gelişen trombositopeninin ilaca bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak trombosit sayısının  $5.2 \times 10^9/L$  gibi intrakranial kanama riskini artıracak düzeyde olması, klinik ve laboratuvar değerlendirmelerinin ITP ile örtüşmesi nedeniyle hastamıza kortikosteroid tedavisi başlanmıştır. Olgumuzda entekavir tedavisi ile HBV DNA düzeyinin negatifleşmesi, kesildiğinde relaps riskinin olması entekavir tedavisine devam edilmesinin en önemli nedenleridir. İlaça bağlı trombositopeni gelişiminde immun mekanizmaların ön planda olması ilaç değişikliği yapılsa bile çapraz reaksiyonlar dolayısıyla duyarlılaşan bireylerde diğer ilaçlara karşı da reaksiyon gelişimine neden olabilmektedir. Bu nedenle hastamızda ilaç değişikliğine gidilmesi düşünülmüştür. Steroid tedavisi ile parsiyel cevap elde edilmesi, ilacın devam edilmesine karar verilmesi nedeniyle, oral düşük doz steroid tedavisi entekavir tedavisi ile birlikte sürdürülmüştür.

Entekavir kronik hepatit B tedavisi için son yıllarda kullanılan bir ilaç olup 2-deoksiguanozin'in karbosiklik analogudur. Hepatit B replikasyonunu üç aşamada inhibe eder: HBV DNA polimerazın oluşması sırasında, pregenomik RNA'dan HBV DNA negatif ipliğinin revers transkripsiyonu sırasında, ve HBV DNA pozitif ipliğinin sentezi sırasında etki eder (9). Erişkin dozu daha önce nukleozid analogu almamış hastalarda 0.5 mg/gün, lamivudin dirençli olgularda ise 1 mg/gün olarak önerilir. Yan etkileri ise baş ağrısı, halsizlik,

yorgunluk, bulantı, laktik asidoz, hepatomegalidiri (10). Bilgilerimiz ışığında, bugüne kadar entekavir tedavisi alan hastalarda trombositopeni bildirilmemiş olup olgumuz entekavir tedavisi altında iken trombositopeni gelişen ilk olgu olması nedeniyle dikkat çekicidir.

Kronik hepatit B enfeksiyon tedavisinde kullanılan lamivudin ve adefovir dipivoksil (ADV) kullanımı ile gelişen trombositopeni ile ilgili literatürde sınırlı sayıda yayın mevcuttur. İlk defa 2002 yılında lamivudin kullanımı sırasında trombositopeni gelişimi bildirilmiştir (11). Yapılan bu çalışmada trombositopeni oluşumu, trombositlerin periferik immün yıkımına bağlanmıştır. Bir diğer çalışmada, lamivudin tedavisinin çok sık kullanıldığı, ender olsa da trombositopeni yapabileceği ama bunun sebep mi yoksa tesadüf mü olduğuna karar verilemediği belirtilmiştir (13). Bir başka makalede, ADV veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda yan etki gelişimi açısından bir fark olmadığı fakat ADV tedavisi alan hastada trombositopeni geliştiği belirtilmiştir. ADV güvenli bir ilaç olmasına rağmen tedavi amacıyla kullanıldığında otoimmün trombositopeni gelişebileceği bildirilmiş, bu sebeple tedavi sırasında trombosit değerlerinin takip edilmesi önerilmiştir (12).

Kronik hepatit B hastalarında antiviral tedavi (interferonlar gibi) sırasında gelişen sitopeninin muhtemel nedenleri kemik iliğinin supresyonu, immün-aracılı ilaç toksisitesi ya da karaciğer ve dalakta artmış trombosit sekestrasyonudur (11). Olgumuzun kemik iliği aspirasyonu incelemesinde normoselüler kemik iliği elemanlarının görülmüş olması, megakaryositer seride artışın saptanması trombositopeninin myelosupresyona bağlı değil ilacın indüklediği bir immün trombositopeni olduğunu düşündürmektedir. İlaça bağlı olarak gelişen antikorlar genellikle kısa süreli olarak ortamda bulunmalarına karşın bazen daha uzun süre dolaşımda kalmakta ve trombositopeni süresinin uzamasına neden olmaktadır (14). Olgumuzda ayrıca antikorların gelişimini engellemek amacıyla steroid tedavisi tercih edilmiştir. Bu da dolaşan antikorların uzun süreli varlığını desteklemektedir.

Sonuç olarak antiviral tedaviler kullanım kolaylığı ve yan etki sıklığının azlığı nedeniyle tercih edilmektedir. Ender olarak görülse de tedavi sırasında trombositopeni gelişebileceği akıldaki tutulmalıdır. Tedavi sırasında kan değerlerinin yakın takibi önerilir.

**KAYNAKLAR**

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
2. Değertekin H. Türkiye'de HBV epidemiyolojisi ve bulaşma yolları. *Hepatit B ulusal uzlaşması kitabı*. 2003; 99-110.
3. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191-211.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *AASLD Clinical Guidelines. Hepatology* 2009; 50: 661-2
5. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-93.
6. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:153-8.
7. Andres E, Dali-Youcef N, Serraj K, Zimmer J. Recognition and management of drug-induced cytopenias: the example of idiosyncratic drug-induced thrombocytopenia. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 183-90.
8. Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 183-9.
9. Ono SK, Kato N, Shiratori Y, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest* 2001; 107: 449-55.
10. Bernard EJ. US approves new HBV drug. *IAPAC Mon* 2005; 11: 110.
11. Lebensztejn DM, Kaczmarek M. Lamivudine-associated thrombocytopenia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2687-8.
12. Selimoğlu MA, Ertekin V, Kiki I, Tan H, Altınkaynak S. Lamivudine and thrombotic thrombocytopenic purpura: cause or coincidence. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 82-3.
13. Stornaiuolo G, Amato A, Gaeta GB. Adefovir dipivoxil-associated thrombocytopenia in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 211-2.
14. Visentin GP, Liu CY. Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 685-96.

**YAZIŞMAADRESİ**

Dr. Selda ASLAN,  
Gaziantep Avukat Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği  
GAZİANTEP  
e-mail: selda.aslan@mynet.com