

İmmun trombositopeni tedavisinde kullanılan bir ilaç olan eltrombopag pseudotrombositopeni nedeni olabilir mi ? Olgu sunumu

Eltrombopag, a drug used in the treatment of immune thrombocytopenia, might be cause of pseudothrombocytopenia? A case report

Mehmet Hilmi Doğu, Sibel Hacıoğlu, İsmail Sarı, Ali Keskin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD., Denizli

Özet

Refrakter İTP hastalarında trombosit yıkımındaki artış nedeniyle kemik iliğinde megakaryositler artmıştır. Bu artış ile birlikte megakaryositler ve trombositlerdeki morfolojik anormallikler örneğin; immatür megakaryosit sayısında artış, nükleus ve sitoplazmada dejeneratif değişiklikler mikroskopik incelemede saptanır. Bu nedenle periferik yayma incelemesi yanlış tedavilere yol açılmaması açısından önemlidir. Burada, hemogram cihazının saydığı trombosit değeri ile periferik yaymada sayılan trombosit değerinin farklı olduğu bir refrakter İTP olgusu sunulmuştur.

Pam Tıp Derg 2014;7(1):83-85

Anahtar sözcükler: Trombositopeni, Trombopoetin.

Abstract

In refractory ITP patients, megakaryocytes increase in the bone marrow because of accelerated platelet destruction. Together with this increase in megakaryocytes, morphological abnormalities in megakaryocytes and platelets, e.g. an increase of immature megakaryocytes, degenerative changes of the nucleus and cytoplasm, are also observed in the peripheral blood smear. Therefore, peripheral blood smear examinations are important in preventing the wrong treatment. A refractory ITP case is presented here; where the automated haematological evaluation of the thrombocyte count differs from the thrombocyte count of the peripheral blood smear.

Pam Med J 2014;7(1):83-85

Key words: Thrombocytopenia, Thrombopoietin.

Giriş

İmmun trombositopeni (İTP), myeloid ve eritoroid serinin etkilenmediği izole trombositopeni ile seyreden otoimmün edinsel bir hastalıktır [1]. Trombositlere karşı otoantikorların B hücre disfonksiyonuna ikincil olarak trombosit yüzeyinde bulunan glikoprotein yapıda GPIIb/IIIa ve GPIb/IX'a karşı geliştiği bilinmektedir [2]. Trombositopeni dalakta makrofajlar tarafından otoantikor bağımlı yıkımın yanında kemik iliğinde otoantikor ve/veya sitotoksik T hücrelerine bağlı megakaryosit hasarına bağlı gelişmektedir [3,4]. Refrakter İTP tanımı kortikosteroid uygulanmış ve splenektomi yapılmış olan, splenektomi sonrası

trombositopenik seyreden hastada kullanılır [5]. Refrakter İTP' de tedavi ise trombositopeni derecesine göre kanama bulguları (sıklıkla purpurik deri lezyonları, mukoza kanamaları; nadiren iç organ kanamaları ve hayatı tehdit eden kanamalar) varlığında başlanır. Ayrıca tedaviyi gerektirecek klinik koşulların (ileri yaş, geçirilmiş kanama öyküsü, aktif gastrointestinal sorunlar, antikoagülan ilaç kullanım mecburiyeti, hemostazı bozacak ek hastalık olması, cerrahi girişim, doğum vb.) olması durumunda da başlanabilir. Kronik/refrakter İTP' de trombosit yıkımını karşılamak için kemik iliğinde megakaryositler artmıştır. Ancak bu artış ile birlikte megakaryositler ve trombositlerde

Mehmet Hilmi Doğu

Yazışma Adresi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD., Denizli

e-mail: mhdogu@yahoo.com

Gönderilme tarihi: 29.07.2013

Kabul tarihi: 19.09.2013

morfolojik anormallikler gözlenmektedir. Bu anormallikler immatür megakaryosit sayısında artışa, nukleus ve sitoplazmada dejeneratif değişikliklere bağlıdır. Bunların sonucunda dolaşıma çıkan trombosit hacim ve şekillerinde farklılıklar görülebilmektedir [2,6]. Bu farklılıktan dolayı hemogram cihazının saydığı trombosit değeri ile periferik yaymada sayılan trombosit değerinin farklı olabileceğini kendi kliniğimizde takip ettiğimiz bir olguyu paylaşarak periferik yaymanın bu hastalarda önemini hatırlatmak istedik.

Olgu

Otuz dokuz yaşında bayan hasta 2011 yılında peteşi ve menometroraji nedeniyle hematoloji polikliniğine başvurdu. Başvuru sırasında trombosit değeri $6000/\text{mm}^3$ olan hastaya İTP tanısı konarak steroid tedavisi başlandı. Steroid tedavisine yanıtız olması nedeniyle intravenöz immunglobulin sonrası splenektomi yapıldı. Splenektomi sonrası trombosit değeri $50.000-100.000/\text{mm}^3$ arasında seyreden ve tedavisiz izlenen hastanın iki ay sonraki menometroraji yakınmasıyla tekrar başvurusunda trombosit değeri $35.000/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Siklosporin tedavisi ile iki ay ve rituximab tedavisi ile beş ay trombosit değeri $50.000-100.000/\text{mm}^3$ arasında seyreden ve sonrasında kontrolde trombosit değeri $10.000/\text{mm}^3$ altına düşen hastaya eltrombopag 50 mg başlandı. Eltrombopag tedavisinin ikinci haftasından itibaren hemogram cihazında trombosit değeri $<30.000/\text{mm}^3$ olmasına rağmen periferik yaymasında trombositler H&E x100 büyütmede iri ve her sahada 8-10 adet izlenmekteydi. Hastanın daha önceki takiplerinde hemogram ile periferik yayma uyumlu iken eltrombopag sonrası farklı olması nedeniyle hastanın takibinin periferik yaymaya göre yapılması kararlaştırıldı. Eltrombopag tedavisinin yedinci ayında splenektomi yerinde herni nedeniyle operasyon planlanan hastanın operasyon öncesi değerlendirmesinde trombosit değeri hemogram cihazında $24.000/\text{mm}^3$ olmasına rağmen periferik yaymasında çok iri ve her sahada 7-8 adet olduğu görüldü. Bunun üzerine ilgili cerrahi ekibe bilgi verilerek operasyonun bu değerle yapılmasına onay verildi. Hastanın operasyonunda herhangi bir kanama problemi olmadı. Hasta halen eltrombopag 50 mg kullanmakta olup periferik yayma ile takip edilmektedir.

Tartışma

İmmun trombositopenide immatür trombosit yapımının genellikle arttığı bilinmektedir. Bu artışın immatür megakaryosit sayısında artış ve trombosit terminal matürasyonunda eksiklik nedeniyle geliştiği düşünülmektedir [7].

Trombopoetin reseptör agonistleri refrakter İTP hastalarında günümüzde kullanımı giderek artmaktadır. Romiplostim ve eltrombopag bu grupta yer almaktadır ve trombopoetin reseptörünü uyararak trombosit yapımını arttırmaktadır [8]. Eltrombopag, insan trombopoetin reseptörünün transmembran bölgesi ile etkileşime girmekte ve kemik iliği progenitör hücrelerinden megakaryopoezi indüklemektedir [9]. Eltrombopag kullanımının in vivo etkilerini araştıran bir klinik çalışmada eltrombopag kullanımı sonrası ortalama trombosit hacmi (MPV) ve mutlak immatür trombosit yapımının arttığı görülmüştür [10]. İTP patofizyolojisi gereği artmış olan immatür megarkosit ve trombositlerin eltrombopag kullanımı sonrası artmış uyarılma nedeniyle daha belirgin hale gelmesi beklenen bir sonuçtur.

Bu olguda da hemogram cihazının saydığı trombosit ile periferik yaymada sayılan trombosit birbirinden farklıdır. Bu farklılığın nedeni ortalama trombosit hacminde artışa ve immatür trombosit yapımının artışına bağlı hemogram cihazının bu hücreleri trombosit olarak değerlendirmemesine bağlıdır. Hemogram değerine bakılarak tedavi planlanması durumunda hastalar gereksiz yere daha yüksek doz tedavi almak zorunda kalacak, tedavi ilişkili yan etki gelişimi artacak veya yanıtız olarak değerlendirilip tedavi değişikliğine gidilmesi gerekecektir. Eltrombopag yakın trombosit değeri takibi gerektiren ve trombosit değerine göre doz ayarlaması yapılması gereken bir tedavi seçeneğidir [11,12]. Bu nedenle periferik yayma incelemesi yanlış tedavilere yol açılmaması açısından önemlidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar:

1. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
2. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007;44:3-11.
3. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic purpura. *Blood* 2007;110:2924-2930.
4. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9:1123-1124.
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;113:2386-2393.
6. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:500-506.
7. Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2013;98:24-33.
8. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007;109:4607-4616.
9. Erickson-Miller CL, DeLorme E, Tian SS, et al. Discovery and characterization of selective, nonpeptidyl thrombopoietin receptor agonist. *Exp Hematol* 2005;33:85-93.
10. Psaila B, Bussel JB, Linden MD, et al. In vivo effects of eltrombopag on platelet function in immune thrombocytopenia: no evidence of platelet activation. *Blood* 2012;119:4066-4072.
11. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6 month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377:393-402.
12. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP): results of long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013;121:537-545.