

# Kronik viral Hepatit B hastasında pegile interferon alfa-2b ile tetiklenen Evans sendromu: Vaka sunumu

Induction of Evans' syndrome with pegylated interferon alpha-2b in a patient with chronic viral Hepatitis B: A case report

Fehmi ATEŞ<sup>1</sup>, Mehmet YALNIZ<sup>1</sup>, Zeynep ZENGİN<sup>2</sup>

Malatya Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği<sup>1</sup>, İç Hastalıkları Kliniği<sup>2</sup>, Malatya

Trombositopeni, kronik viral hepatitlerin tedavisinde kullanılan pegile interferonların neden olduğu komplikasyonlardan birisidir. İnterferonlar ayrıca immün sistem üzerinden, hayatı tehdit edici kanamalara neden olabilecek otoimmün trombositopeniye, daha nadiren de hemolitik anemiye neden olabilirler. Literatürde pegile interferonlarla tetiklenmiş Evans sendromu sadece bir olguda bildirilmiştir. Bu olguya kronik viral hepatit C nedeniyle PEG-İFN tedavisi verilmiştir. Literatürde PEG-İFN tedavisi sırasında Evans sendromu gelişen, başka bir hepatit B'li olguya rastlanmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik Hepatit B, pegile interferon alfa2b, Evans sendromu

Pegylated interferons used in the treatment of chronic viral hepatitis may lead to thrombocytopenia. Interferons also affect immune system and cause to either autoimmune thrombocytopenia (AIT) that can cause life-threatening bleedings, and rarely to autoimmune hemolytic anemia. In the literature, there is only one case of Evans syndrome, AIT plus autoimmune hemolytic anemia, induced by pegylated interferon in a chronic viral hepatitis C. Here, we present induction of Evans syndrome in a patient with chronic viral hepatitis B.

**Key words:** Chronic hepatitis B, pegylated interferon alfa-2b, Evans syndrome

## GİRİŞ

Kronik hepatit B ve C enfeksiyonları sırasında gelişen trombositopenilerden Hepatit B ve C virüslerinin kendileri ve/veya tedavide kullanılan ilaçlar sorumlu olabilir. Hepatit B ve C virüslerinin çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesi dikkate değer bulunmuş ve daha önce yapılan çalışmalarda bu virüslerin otoimmün olayları tetikleyebileceği gösterilmiştir (1). Hepatit C virüsünün otoimmün olaylarla ilişkisinin daha güçlü olduğu bilinmekle birlikte, Hepatit B virüsü de immün tolerans kaybına yol açarak otoimmün olayları alevlendirebilir veya yeni otoimmün olaylara neden olabilir (2).

Trombositopeni, kronik viral hepatitlerin tedavisinde kullanılan standart ve pegile (PEG) interferonların (İFN) iyi bilinen yan etkilerindedir. Bu durumlarda görülen trombositopeni, genellikle hafiftir ve sıklıkla İFN'nin kemik iliğini baskılamasına bağlıdır (3). Diğer yandan İFN'ler immün sistem üzerine de etki eder ve otoimmünitenin uyanılmasına neden olabilirler. Standart ve PEG-İFN tedavisi sırasında, nadir görülmekle birlikte, hayati tehdit oluşturan kanamalarla seyreden

otoimmün trombositopeni (OİT) olguları bildirilmiştir (4). Bu olguların çoğunluğu kronik viral Hepatit C'li hastalardır. Literatürde sadece iki kronik Hepatit B'li hastada bu yan etki bildirilmiştir (5, 6).

İFN'lar OİT indüklenmesinin yanı sıra eritroid seriyi de etkileyerek otoimmün hemolitik anemiye neden olabilir (7, 8). Literatürde sadece bir kronik viral Hepatit C hastasında PEG-İFN ile hayatı tehdit edici Evans sendromu (OİT ile hemolitik anemi) geliştiği bildirilmiştir (9).

PEG-İFN tedavisi sırasında Evans sendromu gelişen olgumuz, literatürde yer alacak ilk kronik Hepatit B'li olgudur.

## OLGU

Yirmi üç yaşındaki kadın hasta, 5 yıl önce başka bir hastanede HBeAg(+) kronik hepatit B tanısı ile tedavisiz izleme alındığını ancak kontrollere düzenli olarak gitmediğini bildirerek polikliniğimize başvurdu. Beş yıllık süre içinde düzensiz aralıklarla yapılmış olan tetkiklerinde HBV-DNA'sının

yüksek (>milyon kopya/ml) ve aminotransferaz seviyelerinin dalgalı (normalin iki katından yüksek değerlere çıkıp inen) seyrettiği görüldü. Bu dönemde yapılan tetkiklerde trombosit sayısı  $100-150 \times 10^3/\mu\text{L}$  arasında değişmekteydi. Bizim polikliniğimizden başvuru anında istenen tetkiklerde HbsAg (+), Anti Hbc (+), Anti Hbc IgM (-), HBeAg (+), Aspartat transferaz (AST): 170 U/L, alanin transferaz (ALT): 210 U/L ve HBV DNA (7 milyon kopya/ml) saptandı. Fizik muayenesi ve batin ultrasonografisi normal olan hastanın bazal tam kan sayımı, hafif trombosit düşüklüğü ( $103 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) dışında normaldi. Tedavi öncesinde yapılan tarama testlerinde tiroid fonksiyon testleri normal değerlerde bulundu. Otoantikolar negatifti. Bu verilerle hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biopsi patolojisi kronik aktif Hepatit B, Knodell hepatit aktivite skoru: 10/18, modifiye stage: 2-3/6, portal fibröz genişleme olarak rapor edildi. Hastaya PEG-İFN alfa2b tedavisi başlandı. Hasta PEG-IFN alfa 2b tedavisinin 2.dozunu yaptığı gün hematüri, menoraji, gingival kanama ve epistaksis ile hastanemize başvurdu. Tam kan sayımında; Hemogloblin 8.7 gr/dL, hematokrit: %24 ve trombosit sayısı:  $28 \times 10^3/\mu\text{L}$  olarak bulundu, beyaz küre sayısı normaldi. Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal sınırlarda idi. Bu durumda, PEG-İFN tedavisi hemen durduruldu. Sonraki iki gün içinde trombosit sayısı düşmeye devam etti ve  $5 \times 10^3/\mu\text{L}$  değerine kadar indi. Laktat dehidrogenaz (738 U/L), total bilirubin (1.88 mg/dl) ve indirekt bilirubin (1.47mg/dl) seviyeleri de yüksek olarak saptandı. Direkt coombs testi pozitif bulundu. Periferik kan yaymasında hemolitik anemi ve trombositopeni ile uyumlu bulgular belirlendi. Bu verilerle hastaya Evans sendromu tanısı konuldu. Hastanın öyküsü yeniden sorgulandığında dört yıl önce benzer bulgularla farklı bir hastaneye başvurduğu ve orada tedavi edildiği öğrenildi. Ancak dört yıldır herhangi bir kanama semptomu olmayan, tedavi almayan ve herhangi bir sağlık kurumu tarafından Evans sendromu nedeniyle takip edilmeyen hastanın dört yıl önceki hastalığını unuttuğu anlaşıldı. Evans sendromu tanısı konduktan sonra hastaya hemen steroid tedavisi başlandı. On günlük steroid tedavisiyle trombosit, hemogloblin, hematokrit, laktat dehidrogenaz ve bilirubin değerleri normale döndü. AST ve ALT alevlenmesi olmadı, GGT ve ALP yüksekliği görülmedi. Steroid dozu tedricen azaltılıp tedavi 15. günde sonlandırıldı. PEG-İFN tedavisine tekrar başlanmadı. Kronik viral Hepatit B tedavisine PEG-IFN alfa 2b

tedavisinin başlangıcından 1 ay sonra entekavir ile devam edildi. Hasta takiplerinde Evans sendromu bakımından remisyonda seyretti.

## TARTIŞMA

Bizim olgumuz, literatürde yer alacak kronik viral hepatitlerde PEG-İFN tedavisiyle alevlenen ikinci Evans sendromu olgusudur. İFN alfa'nın, trombositopeniye neden olabilecek otoimmün hastalıkları tetikleyebildiği bilinmektedir. Ancak İFN tedavisi nedeniyle ortaya çıkan otoimmün hemolitik anemi (7, 8) ve/veya Evans sendromu (9) oldukça nadir görülmektedir.

Trombositopeni kronik karaciğer hastalıkları sırasında de sıklıkla görülür ve birçok immün ve non-immün mekanizma bundan sorumlu tutulabilir. Her ne kadar çeşitli olgu sunumlarında OİT'nin HCV ile enfekte bireylerde sık görüldüğü bildirilse de (4), İFN'nin, immünomodülatör etkiye sahip olduğu ve otoimmün hastalıklara yol açabileceği unutulmamalıdır. Daha az sıklıkla da olsa OİT'nin kronik hepatit B hastalarında da görülmesi (5, 6) de İFN'nin bu komplikasyon üzerindeki etkisini destekler.

Kronik viral hepatitli olgularda belirlenen hafif-orta şiddette trombositopeni, özellikle de İFN tedavisi ile birlikte görülür. Düşük trombosit sayıları, genellikle iyi tolere edilir, tedavinin kesilmesine neden olmaz ve bazen sadece İFN'nin dozu ayarlanarak kontrol altında tutulur. İFN tedavisi sırasında gelişen OİT önceden tahmin edilemez, aniden gelişir ve oldukça düşük trombosit seviyelerine yol açarak hayatı tehdit edebilir. Biz bu olguda Evans sendromu tanısı koyar koymaz PEG-İFN tedavisini hemen kesip kortikosteroid tedavisine başladık. Hastanın anormal klinik ve laboratuvar bulguları düzeldikten sonra, İFN gibi otoimmün aktivasyona neden olmayacağını düşündüğümüz entekavir ile kronik hepatit B tedavisine devam ettik. Takiplerimizde hastada herhangi bir soruna rastlamadık.

OİT, İFN tedavisi esnasında de novo olarak gelişebileceği gibi, daha önce mevcut olup tedavi ile yeniden ortaya da çıkabilir. İFN tedavisi subklinik OİT semptomlarını ortaya çıkarır veya daha ağır seyretmesine neden olur. Bizim olgumuz iyice irdelendiğinde, Evans sendromunun daha önce mevcut olduğu ve PEG-İFN tedavisine başlandığında remisyonda olduğu anlaşıldı. Başvuru anında bazal kanama ve pıhtılaşma testleri normaldi. Sadece trombosit sayısı düşüktü

( $103 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ). Hastanın hiçbir kanama öyküsünden bahsetmemesi, beraberinde getirdiği son beş yıl içinde düzensiz aralıklarla yapılmış tetkiklerinde  $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 'nin altında trombosit sayımına rastlanmaması nedeniyle trombositopeni nedeninin araştırılması ihmal edildi. Ancak bu vaka bize IFN tedavisi başlanacak hastalarda hafif bile olsa trombositopeni nedenlerinin araştırılmasının önemini tekrar hatırlattı. Trombositopeni, hafif bile olsa mutlaka dikkate alınması gereken bir bulgudur. Bizim vakamızda olduğu gibi trombositopenisi olan hastalarda altta yatan otoimmün bir hastalık bulunduğu, en uygun tedavinin başlanması ve sıkı izleme gelişebilecek komplikasyonlar önlenabilir.

Burada standart ve PEG-İFN'lerin inaktif OİT hastalarındaki güvenilirliği de tartışılabilir. Her ne kadar çoğu olguda IFN tedavisi durdurulmuşsa da, iki kronik viral hepatitli OİT hastasında IFN tedavisi güvenle uygulanmıştır (5, 10). Bunun yanında OİT tedavisinde IFN kullanıldığını bildiren yayınlarda mevcuttur (9, 10). Fakat bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazıları IFN tedavisinin OİT'de yararlı olduğunu iddia ederken (11), diğerleri yararsız olduğunu bildirmektedir (12). PEG-İFN tedavisi ile bizim hastamızda şiddetli trombositopeni, hemolitik anemi ile birlikte hematüri, menoraji, gingival kanama ve epistaksis meydana gelmiştir. Bu nedenle kronik hepatit tedavisine karar vermeden önce OİT mutlaka araştırılmalıdır. Çünkü OİT indüksiyonu her zaman hafif seyirli olmayıp, serebral hemoraji gibi hayatı tehdit edici ciddi komplikasyonlarla seyredebilir.

Bu olguda kronik Hepatit B'nin otoimmüniteyi aktive ederek OİT ve Evans sendromunu tetiklediği de düşünülebilir. Hepatit B virüsü immün tolerans kaybına neden olarak otoimmün olayları tetikleyebilir veya yeni otoimmün olaylara yol açabilir (2). Literatürde HBV'nin bizzat kendisiyle ilişkilendirilen Evans sendromlu bir çocuk vakada lamivudin tedavisiyle Evans sendromunun düzeldiği bildirilmiştir (13). Bizim olgumuzda da Evans sendromunun altta yatan nedeni HBV olabilir. Fakat ikinci alevlenme PEG-İFN alfa2b tedavisinden sonra görüldüğünden, tetikleyici faktörün PEG-İFN alfa2b olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle kronik aktif Hepatit B'li hastalar tedavi öncesinde titizlikle incelenmeli, olası otoimmün hastalıklar ekarte edilmeli ve eğer eşlik eden otoimmün hastalık saptanırsa antiviral tedaviler öncelikli olarak tercih edilmelidir. Ayrıca genç hasta gruplarında tedaviye karar verirken acele karar verilmemeli, tedaviye başlamak için uygun zaman ve koşulların oluşması beklenmelidir. Bizim olgumuzda steroidle Evans sendromu tedavi edilmiş ve sonrasında PEG-İFN alfa2b yerine entekavir tedavisi başlanmıştır. Sekiz aydır entekavir tedavisi almakta olan hastanın kronik hepatiti kontrol altına alınmış ve herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Sonuç olarak, IFN'nin OİT'de güvenilir olduğu yönünde çeşitli yayınlar olmasına rağmen, hayatı tehdit edici kanamalara da neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, IFN tedavisi verilen hafif trombositopenili olgular dikkatlice araştırılmalı, seri trombosit sayımları ile gelişebilecek ciddi trombositopeniler hayati tehdit oluşturmadan erkenden saptanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Fujinami RS, von Herath MG, Christen U, et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev* 2006; 9: 80-94.
2. Hsu TC, Tsay GJ, Chen TY, et al. Anti-PCNA autoantibodies preferentially recognize C-terminal of PCNA in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 110-6.
3. Demirturk N, Cevik F, Demirdal T, et al. Autoimmune thrombocytopenia induced by PEG-IFN-alpha plus ribavirin in hepatitis C. *Platelets* 2006; 17: 340-3.
4. Panzer S, Seel E. Is there an increased frequency of autoimmune thrombocytopenia in hepatitis C infection? A review. *Wien Med Wochenschr* 2003; 153: 417-20.
5. Yoshida EM, Rock NR, Zeng L, et al. The use of interferon alpha 2b in the treatment of chronic viral hepatitis in patients with preexisting idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 854-5.
6. Murakami CS, Zeller K, Bodenheimer HC Jr, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura during interferon alpha 2b treatment for chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2244-5.
7. Landau A, Castera L, Buffet C, et al. Acute autoimmune hemolytic anemia during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1366-7.
8. Andriani A, Bibas M, Callea V, et al. Autoimmune hemolytic anemia during alpha interferon treatment in nine patients with hematological diseases. *Haematologica* 1996; 81: 258-60.
9. Lambotte O, Gelu-Simeon M, Maigne G, et al. Pegylated interferon alpha-2a-associated life-threatening Evans' syndrome in a patient with chronic hepatitis C. *J of Infection* 2005; 51: 113-5.
10. Durand JM, Cretel E, Retornaz F, et al. Alpha interferon therapy in thrombocytopenia associated with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1994; 21: 277-8.

## Kronik B hepatitinde Evans sendromu

11. Deng C, Niu T, Xiang X, et al. Clinical study on interferon treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2000; 31: 392-5.
12. Rapetti MC, Schwartzman G, Lavergne M et al, Alpha interferon therapy induces improvement of platelet counts in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 598-603.
13. Kalayci AG, Dagdemir A, Dilber C, Albayrak D. Evans syndrome related to hepatitis B virus infection: a case that responded only to lamivudine therapy. *J Ped Gastroenterol and Nutr* 2001; 32: 493-5.