

İdiopatik Trombositopenik Purpuralı Bir Olguda Eltrombopag Kullanımı ile İlişkili İskemik İnme

An Ischemic Stroke Related to Eltrombopag Use in a Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Demet Arslan¹, Engin Kelkitli²

ÖZET

İdiopatik trombositopenik purpura (ITP) tedavisinde kullanılmakta olan eltrombopag gibi trombopoetin reseptör (TpoR) agonistlerinin iskemik serebrovasküler hastalık oluşturma riski nadir görülmektedir. 5 yıldır ITP tanısı ile takip edilen sağ hemiparezi ve afazi kliniği ile acil servise başvuran hastaya yapılan tetkikler sonucunda iskemik serebrovasküler hastalık tanısı konuldu. Olguda serebrovasküler hastalığın etyolojisi eltrombopag ile ilişkilendirildi. Bu olgunun nadir görülmesi nedeniyle literatür eşliğinde tartışıldı.

Anahtar kelimeler: İdiopatik trombositopenik purpura, Trombopoetin reseptör agonistleri, eltrombopag, İskemik inme

GİRİŞ

İnme beyin fonksiyonlarının kaybına hatta ölüme yol açabilen acil bir durumdur. Batı dünyasında ikinci en sık ölüm sebebidir [1]. İdiopatik trombositopenik purpura (ITP) platelet yıkımının olduğu otoimmün bir hastalıktır. [2] ITP hastalarında kanamanın yanı sıra tromboembolik olaylar da görülebilir. ITP hastaları ITP olmayan hastalarla karşılaştırıldığında venöz tromboembolik olay riski daha yüksek bulunmuştur. Tıpkı kanamalar gibi tromboembolik olaylar da düşük platelet sayısı ile ilişkilendirilmiştir [3,4]. ITP tedavisinde Eltrombopag gibi TpoR agonistleri kullanılmaktadır [5]. Eltrombopag tedavisi ile ilişkili iskemik inme nadir olarak görülebilmektedir. Hastanın eltrombopag doz artışı ile eş zamanlı iskemik inme bulgularının ortaya çıkması

ABSTRACT

Thrombopoetin receptor agonists like eltrombopag, used for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura treatment rarely cause to the ischemic cerebrovascular disease. In this report, a patient, have been followed by ITP diagnosis for 5 years, admitted to the emergency service for right hemiparesis and aphasia. It was diagnosed as ischemic cerebrovascular disease. Etiology of patient's cerebrovascular event was associated with eltrombopag. Because of this rare seen situation, it was argued by in the light of the literature.

Key words: Idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombopoietin receptor agonist, eltrombopag, ischemic stroke

nedeniyle ITP'li bu olgu nadir görülmesi nedeniyle sunuldu.

OLGU

62 yaşında bayan hasta ani gelişen sağ tarafta güç kaybı ve konuşamama nedeniyle acil servise başvurdu. Hastanın özgeçmişinde hipertansiyon mevcuttu. ITP tanısıyla 5 yıldır takipliydi. 4 yıl önce splenektomi yapılmış. 1 yıl remisyondan sonra refrakter ITP nedeniyle medikal tedavi olarak 64 mg/gün metil prednizolon ve 75 mg/gün eltrombopag kullanıyordu. Soy geçmişinde özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde bilinci açık, total afazik ve sağ hemiparezisi mevcuttu. Acil serviste beyaz küre: 19.000/ mm³, Hb: 10,5g/dl, trombosit: 152.000/

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Diyarbakir, Türkiye

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji AD, Samsun, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Demet Arslan,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, 21080 Diyarbakir, Türkiye Email: demet08@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 07.01.2016, Kabul Tarihi / Accepted: 15.02.2016

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2016, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

mm³ olarak saptandı. Periferik yaymada atipik hücre izlenmedi, trombositler normal sayıda idi. Kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Kranial bilgisayarlı tomografi normaldi. Hasta iskemik inme ön tanısıyla servise yatırıldı. Rutin kan tetkiklerinde hiperlipidemi saptandı. Kolesterol 301mg/dl, trigliserid 383 mg/dl, LDL 172 mg/dl, beyaz küre 18.000 / mm³, hemoglobin 10,7 g/dl ve trombosit 311.000/ mm³. Çekilen kranial MRI'da sol paryetal bölgede diffüzyon kısıtlanması görüldü. Etiyolojiye yönelik yapılan tetkiklerden Karotis-Vertebral Arter Doppler; normal sınırlarda saptandı. Kardiyolojik inceleme yapıldı. EKG normal sinüs ritminde ve akut değişiklikler yoktu. Ekokardiyografi normal sınırlarda saptandı. (EF %58, kalp boşlukları normal, ventrikül fonksiyonları normal, trombus saptanmadı). Beyin ve Boyun BT anjiografisinde patoloji saptanmadı. Hastanın etyolojiye yönelik incelemelerinde hipertansiyon ve hiperlipidemi dışında patoloji saptanmadı. Doppler ve BT Anjiografi'de de ateroskleroz saptanmaması nedeniyle etyolojinin hastanın kullanmış olduğu Eltrombopag adlı ilaca bağlı olabileceği düşünüldü. Olgunun nörolojik yakınmalarından 5 gün öncesi 50 mg eltrombopag kullanırken diş eti kanaması nedeniyle hematoloji bölümüne başvurmuş ve trombosit sayısı 8.000mm³ olan hastanın ilaç dozu 75 mg/gün'e çıkarılmıştı ve prednol tedavisinde değişiklik yapılmamış. Hastanın eltrombopag doz artışı ile eş zamanlı iskemik inme bulgularının ortaya çıkması nedeniyle iskemik inme eltrombopag kullanımı ile ilişkili olarak düşünüldü.

TARTIŞMA

ITP antiplatelet antikorumları aracılığıyla platelet yıkımının olduğu megakaryositlerde trombosit üretiminin azaldığı kazanılmış otoimmün bir hastalıktır [2]. İTP'de trombositopeniye bağlı kanama riskinde ciddi artış olmasının yanısıra paradoksik olarak hastalarda tromboembolizm riski de yüksektir. Yapılan çalışmalarda venöz tromboembolizm arteriyel embolizme göre daha sık görülmüştür ve bu risk düşük platelet sayılarında daha yüksek olarak saptanmıştır [4,6].

ITP tedavisinde birinci basamak tedavi kortikosteroidler, anti D immünglobülin, intravenöz immünglobülin veya splenektomiye kapsar. Birinci

basamak tedaviye dirençli İTP'de TpoR agonistleri kullanılmaktadır [5].

Eltrombopag trombopoetin reseptörünün non-peptid yapıda agonistidir. Megakaryosit diferansiyasyonu, proliferasyonu ve platelet üretimini doza bağımlı olarak artırır. Avrupa Birliği'nde tromboembolik komplikasyon riski nedeniyle endikasyonu diğer tedavilere dirençli vakalarla sınırlandırmıştır [7,8]. Eltrombopag platelet sayısını artırmasının yanısıra platelet aktivasyonuna da yol açarak platelet adezyonunu artırmaktadır. Bu adezyon artışı özellikle ilaçla indüklenmiş olan platelet artışı sırasında saptanmıştır [9]. İTP'de trombositler genç ve aktiftir. Bu genç ve aktif olan trombositlerin sayısındaki hızlı artış tromboza yol açabilir. Tedavide hedef trombosit sayısını 30.000 /mm³ – 50.000 /mm³ aralığında tutarak, kanama riskini minimale indirmek ve hastayı trombozdan korumak olmalıdır. Üreticiler de trombosit sayısı 150.000 /mm³ üzerine çıktığında ilacın kesilmesini önermişlerdir [10]. Bizim hastamızda trombosit sayısı 5 günde hızlı bir artış gösterip 8.000 /mm³'den 152.000 /mm³'e yükseldi ve bu süre içerisinde inme gelişti. Bussel ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada da eltrombopag kullanan kronik İTP'li 446 hastanın analizinde 20 hastada (%4,5) tromboembolik olay saptanmış. Bunlardan 5 tanesinde geçici veya kalıcı serebral iskemik görülmüştür [3].

Cheng ve ark.'nın 197 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada plasebo ve 50 mg/gün eltrombopag kullanan İTP hastası 6 ay süreyle izlenmiş. Eltrombopag kullanan 3 hasta (%2) da tromboembolik olay görülmüş ve bu ilactan kar zarar hesabı yapılarak splenektomiye cevap vermeyen veya ilaca dirençli vakalarda faydalanılabileceği önerilmiştir [11].

Tomiyama ve ark.'nın yaptığı steroid tedavisine ek olarak 15 tanesi eltrombopag, 8 tanesi plasebo kullanan 23 hastalık çalışmada platelet sayısı 30.000/ mm³ ün altında olan hastalara düşük doz (12,5mg) eltrombopag başlanmış. 1 hastada 9. Günde 12,5mg/gün dozda tedavi alırken geçici iskemik atak gözlenmiş. Bu hastanın 8. günde platelet sayısı 76.000/ mm³ olarak saptanmış [12].

Lopez ve arkadaşlarının toplam 1180 hastayı içine alan 8 çalışma üzerinde yaptıkları analizde tromboembolizm sıklığı eltrombopag kullananlarda %3,1, kontrol grubunda %1,7 saptanmıştır [8].

Sonuç olarak, kronik İTP tedavisinde Eltrombopag kullanımına bağlı iskemik inme görülmesi nadirdir. Vakamız 5 yıldır kronik İTP tanısı ile takip edilmekte iken 3 yıldır Eltrombopag başlanmış. Düşük dozda herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hastada doz arttırıldığında trombositler 5 günde $8000/\text{mm}^3$ 'den $152000/\text{mm}^3$ 'e çıktıktan sonra hastada iskemik inme gelişti. Kardiyemboli, büyük damar aterosklerozunun olmaması ve eltrombopag doz artışı ile eş zamanlı iskemik inme bulgularının gelişmesi nedeniyle hastamızda iskemik inme eltrombopag ve İTP ile ilişkilendirildi.

Sonuç olarak, iskemik inme eltrombopag kullanan hastalarda nadir de olsa görülebilmektedir. Klinisyenler ayırıcı tanıda mutlaka ilaç sorgulaması yapmalı, eltrombopag'ın de inme etiyolojisinde rol alabileceği unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Chen YC, Wu JS, Yang ST, et al. Stroke, angiogenesis and phytochemicals. *Front Biosci* 2012; 4:599-610.
2. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al: Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 2007; 357:2237-2247.
3. Park HK, Lee SH. Ischemic stroke associated with immune thrombocytopenia: lesion patterns and characteristics. *Neurol Sci* 2014; 35:1801-1806
4. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica* 2010; 95:1167-1175.
5. Aoki T, Harada Y, Matsubara E, et al. Thrombopoietin receptor agonists in refractory immune thrombocytopenia: differential responses to eltrombopag and romiplostim: a case report and possible explanations. *J Clin Pharm Theraps* 2012; 37:729-732.
6. Norgaard M: Thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia. *Thrombosis research*. 2012; 130:74-75.
7. Jenkins JM, Williams D, Deng Y, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood* 2007; 109:4739-4741.
8. Catala-Lopez F, Corrales I, Martin-Serrano G, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin* 2012; 139:421-429.
9. Haselboeck J, Kaider A, Pabinger I, Panzer S. Function of eltrombopag-induced platelets compared to platelets from control patients with immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2013; 109:676-683.
10. Andic N, Gunduz E, Akay OM, et al. Cardiac and pulmonary thrombosis during multidrug treatment in an idiopathic thrombocytopenic purpura patient. *Platelets* 2014; 25:69-70
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. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, et al: A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2012; 10:799-806.