

Касна појава тешког степена тромбоцитопеније код болеснице с хроничном инфекцијом вирусом хепатитиса С током лечења пегилованим интерфероном

Јелена Хајдер¹, Наташа Станисављевић², Оливера Марковић³, Драгомир Марисављевић⁴
Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Тромбоцитопенија је чест налаз у хроничним болестима јетре и посредована је различитим патофизиолошким механизмима. Идиопатска тромбоцитопенија (ИТП) у инфекцији вирусом хепатитиса С (HCV) је посебан клинички ентитет. Способност HCV да индукује аутоимуне феномене и имуномодулаторна својстава интерферона могу бити разлог тромбоцитопеније у инфекцији овим вирусом. Засада не постоје специфични лабораторијски параметри за постављање дијагнозе ИТП у оквиру HCV инфекције.

Приказ болесника Болесница стара 37 година с хроничном HCV инфекцијом лечена је пегилованим интерфероном и рибавирином 24 недеље. Након примењене терапије постигнут је делимитан терапијски одговор, а број вирусних репликација је смањен. Болесница је месец дана по завршетку лечења поново примљена у болницу са знацима хеморагијског синдрома по кожи и тешким степеном тромбоцитопеније (тромбоцити $2 \times 10^9/l$). Број и морфолошка обележја мегакариоцита у коштаном сржи су били нормални. Испитивањем кинетике тромбоцита радиоактивним обележивачем (индијум-111) утврђене су појачана деструкција тромбоцита и њихова превремена секвестрација на нивоу слезине.

Закључак Резултати студија везаних за кинетику тромбоцита у HCV инфекцији указују на појачано разарање тромбоцита у јетри. Сходно томе, најважнији параметар за постављање дијагнозе ИТП у HCV инфекцији у приказаном случају била је појачана деструкција тромбоцита и њихова превремена секвестрација на нивоу слезине. Овоме у прилог говори и повећање броја тромбоцита као резултат интравенског лечења гамаглобулинима. Код приказане болеснице број тромбоцита се током примене антивиралне терапије смањило, па се индиректно може закључити да вирусна репликација није била узрок тромпоцитопеније.

Кључне речи: идиопатска тромбоцитопенија; хепатитис С; пегиловани интерферон; лечење

УВОД

Инфекција вирусом хепатитиса С (HCV) је значајан узрочник хроничних болести јетре, цирозе и карцинома јетре [1]. HCV инфекција је повезана с различитим аутоимуним феноменима, као што су криоглобулинемија, аутоимуни тиреоидитис, реуматоидни артритис, системски еритемски лупус, аутоимуна хемолитичка анемија и аутоимуна тромбоцитопенија [2, 3].

Код болесника с хроничним болестима јетре тромбоцитопенија, као један од најчешћих хематолошких поремећаја, посредована је различитим патофизиолошким механизмима. Спленомегалија и хиперспленизам могу бити узрок поремећене дистрибуције и повећаног разарања тромбоцита у слезини [4]. Тромбоцитопенија може бити и имунолошки посредована стварањем имуних комплекса или специфичних антиромбоцитних аутоантитела [5]. Такође, смањено стварање тромбоцита може настати услед смањене синтезе тромбопоетина, који се примарно синтетиче у јетри [6]. Вируси, услед токсичног дејства, могу директно супримирати мегакариоцитопоезу [7]. Још један незаобилазни етиолошки фактор је тромбоцитопенија изазвана лечењем интерфероном,

јер је уочено да имуномодулаторна својства интерферона могу довести до погоршања различитих аутоимунних процеса [8, 9, 10].

Идиопатска тромбоцитопенија (ИТП) је болест у којој је повећано разарање тромбоцита условљено антиромбоцитним аутоантителима који су усмерени на гликопротеинске рецепторе тромбоцитне мембране. Болест може бити примарна или секундарна, те удружена са системским еритемским лупусом, HIV, HCV инфекцијом, лимфолифферативном болешћу или другим болестима [11, 12]. Примењено је да се ИТП чешће јавља у имунолошки посредованим болестима јетре, као што је HCV инфекција, него у другим хроничним болестима овог органа [2].

Аутори приказују болесницу с хроничном HCV инфекцијом код које је тромбоцитопенија тешког степена дијагностикована месец дана по завршеном лечењу интерфероном и рибавирином.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Жена стара 37 година примљена је у јуну 2006. године на болничко лечење у Клиничко-болничком центру „Бежанијска коса“ у Београду због спонтаних модрица по кожи.

Код болеснице је 2003. године патохистолошком анализом биоптата јетре постављена дијагноза хроничне *HCV* инфекције. Квалитативном и квантитативном *PCR* анализом потврђена је репликација вируса (*HCV-RNA* 185894 *k/ml*) и утврђен генотип *1b*. Поуздан пут *HCV* инфекције није био познат. У анамнези је постојао податак о томе да је болесница добијала трансфузије концентрованих еритроцита након порођаја. Новембра 2005. године започето је лечење пегилованим интерфероном у дози од 180 μg недељно и рибавирином у дози од 1000 *mg* дневно. Друге лекове болесница није примала. Двадесете недеље лечења забележено је смањење броја тромбоцита на $66 \times 10^9/l$ и, с обзиром на постигнути делимични одговор (*HCV-RNA* 73875 *k/ml*), терапија је настављена до 24. недеље (април 2006. године) без смањења дозе интерферона. Подаци о промени броја тромбоцита од почетка лечења интерфероном до 20. недеље нису били доступни, јер је болесница лечење почела у другој установи и није приложила одговарајућу медицинску документацију о томе. У анализи крвне слике урађеној месец дана по обустави примене интерферона, током којег је болесница самоиницијативно наставила да узима рибавирин у дози од 1000 *mg* на дан, откривен је тежак степен тромбоцитопеније.

У објективном налазу, при пријему у нашу установу, по кожи трупа и екстремитета болеснице уочен је велики број хематома (величине до 5×5 *cm*). Нису уочене екстрахепатичке имунолошке манифестације *HCV* инфекције, као што су аутоимуни тироидитис, *lichen planus*, гломерулонефритис, васкулитис коже, Сјегренов (*Sjögren*) синдром и криоглобулинемија. У крвној слици је забележена тромбоцитопенија тешког степена ($2 \times 10^9/l$) и леукопенија ($2,9 \times 10^9/l$) с нормалном леукоцитном формулом. Прегледом периферног размаза крви уочен је повећан број мегатромбоцита, док су вредности *MPV* биле у референтном опсегу. У биохемијским анализама била је повишена само вредност *ALT* (100 *U/l*), док су остале анализе биле у границама референтних вредности. Налази имунолошких анализа (антинуклеарна антитела, реуматоидни фактор, циркулишући имуни комплекс, комплемент *C3* и *C4*, антикардиолипинска антитела, *IgG* и *IgM*, антитела на ДНК, анти тироидна антитела) су били негативни. Антиглаткомишићна антитела, анти-*LKM1*, криоглобулини и парапротеини нису одређивани, а није рађен ни Кумбсов (*Coombs*) тест. Налази *HbsAg* и *HIV* су били негативни. Брисеви из грла и носа и узорак спутума нису показали раст патогених бактерија. Уринокултура је остала стерилна. Радиограм плућа и ултразвучни преглед абдомена су показали нормалан налаз, а промер слезине је био 11 *cm*. Доплер ултрасонографија портне циркулације и езофагогастродуоденоскопија нису рађени. Патохистолошким и имунохистохемијским прегледом биоптата коштане сржи уочена је благо хиперцелуларна коштане срж с мегакариоцитима уобичајене заступљености и нормалне морфологије. Резултат испитивања кинетике тромбоцита радиоактивним обележивачем индијумом-111 указао је на

појачану деструкцију тромбоцита, чије је преживљавање у крвотоку било краће од два дана, и превремену секвестрацију на нивоу слезине, уз њихово повећано стварање, с вредношћу индекса продукције 2,3, што је све говорило у прилог ИТП.

Узимајући у обзир налазе наведених испитивања и тежак степен тромбоцитопеније уз изражен хеморагијски синдром, започето је лечење интравенском применом гамаглобулина (0,4 *mg/kg*) током пет дана. Лечење кортикостероидима није примењено због бојазни од реактивације *HCV*. Три дана по започетом лечењу забележено је повећање броја тромбоцита ($19 \times 10^9/l$), који се током даљих контрола постепено повећао и напослетку нормализовао. С обзиром на то да болесница није долазила на редовне заказане контролне прегледе, не знамо тачно када је дошло до нормализације броја тромбоцита. На последњем контролном прегледу (осамнаест месеци након обустављања примене интерферона) болесница се добро осећала, број тромбоцита је био $150 \times 10^9/l$, док су вредности *AST* и даље биле повишене као и при пријему на болничко лечење. Све време клиничког праћења болесница није добијала специфичну терапију за хепатитис (интерферон и рибавирин). Контролном квантитативном и квантитативном *PCR* анализом није установљен повећан број репликација *HCV-RNA* у односу на контролне вредности (< 10000 *k/ml*).

ДИСКУСИЈА

Код приказане болеснице са *HCV* инфекцијом месец дана по завршетку лечења пегилованим интерфероном дијагностикована је тромбоцитопенија тешког степена са знацима хеморагијског синдрома. Тромбоцитопенија у оквиру *HCV* инфекције може бити посредована различитим патофизиолошким механизмима. Имајући у виду ту чињеницу, пре потврде дијагнозе ИТП у оквиру *HCV* инфекције неопходно је размотрити све разлоге и механизме који могу изазвати тромбоцитопенију, као и друге болести које могу бити удружене са ИТП. Не постоје специфични лабораторијски параметри за постављење дијагнозе ИТП, али индиректни параметри који говоре у прилог повећаном разарању тромбоцита, месту разарања, повећаном стварању или откривању антиромбоцитних антитела могу помоћи при постављању дијагнозе овог обољења.

ИТП је екстрахепатичка имунолошка компликација *HCV* инфекције коју прати настанак антиромбоцитних антитела управљених против гликопротеинских рецептора на тромбоцитној мембрани или стварањем имуних комплекса (тзв. механизам *innocent bystander*). ИТП у оквиру *HCV* инфекције је посебан клинички ентитет [3]. Према подацима из литературе, учесталост ИТП у оквиру *HCV* инфекције је повећана [7] и некада само позитиван одговор на интравенско лечење гамаглобулинима или кортикостероидима може указати на њихову повезаност. ИТП код болесника с обољењем јетре је најчешће повезана с *HCV*, којем се

приписује способност да индукује различите аутоимуне феномене [2]. Уочено је да *HCV* инфекција има значајну улогу у патогенези тромбоцитопеније након откривања *HCV-RNA* у опраним тромбоцитима код болесника са *HCV* инфекцијом и тромбоцитопенијом, а познато је да и други вируси, попут *HIV*, имају способност везивања за тромбоците. Ова истраживања указују на то да тромбоцити имају улогу и у ширењу вирусне инфекције и у елиминацији вируса [2]. Везивање вируса за тромбоците може да изазове настаanak неoантигена на њиховој површини или да промени конформацију гликопротеина на тромбоциту, а оба доводе до настанка аутоантитела који могу да изазову преурањену секвестрацију тромбоцита [13]. Тромбоцитна аутоантитела одговорна за превремено разарање тромбоцита и њихов скраћен век су, осим у ИТП, описана и у аутоимуном хепатитису, примарној билијарној цирози и *HCV* инфекцији. Директан серолошки доказ о њиховом постојању код болесника с хроничном болећу јетре није од велике помоћи при диференцијалној дијагнози, јер је показано да је степен стварања тромбоцитних аутоантитела код болесника с хроничним болестима јетре исти као и код болесника с ИТП [14]. Стога је стварање антиромбоцитних антитела у болестима јетре означено као неспецифична реакција [14]. С друге стране, код 10-30% болесника с хроничном ИТП бележе се анти-*HCV* антитела [15].

Оптимални приступ у лечењу *HCV* инфекције је комбинована терапија пегилованим интерфероном и рибавирином. Постоји уска повезаност броја репликација *HCV* и настанка тромбоцитопеније, која се огледа у нормализацији вредности тромбоцита након примене интерферона, који инхибира репликацију вируса [3]. Стога лечење интерфероном може довести до повећања броја тромбоцита уколико је узрок тромбоцитопеније болест јетре или аутоимуна реакција у оквиру *HCV* инфекције. С друге стране, познато је да је лечење интерфероном праћено високом инциденцијом хематолошких нежељених ефеката, и то најчешће дозно зависним смањењем свих параметара крвне слике [16]. Благ степен тромбоцитопеније је чест нежељени ефекат терапије интерфероном, док је тежак, по живот опасан степен тромбоцитопеније описан код само 4-6% болесника лечених пегилованим интерфероном алфа-2а [16]. Касна појава тромбоцитопеније тешког степена након примене интерферона је веома ретка и досада су у литератури објављена свега чети-

ри таква случаја [17]. Сматра се да тромбоцитопенија током примене интерферона настаје због супресије мегакариоцитопоезе услед интерфероном инхибиране пролиферације и диференцијације матичних ћелија у коштаном сржи [14, 18, 19]. Такође, интерферон својим имуномодулаторним својствима може провоцирати настаanak различитих аутоимуних обољења и утицати на повишење титра различитих аутоантитела, укључујући и антиромбоцитна антитела [2].

Ставови о лечењу ИТП у склопу *HCV* инфекције су неусаглашени, а ефикасност примењених терапијских модалитета (смањење дозе интерферона, кортикостероиди, интравенска примена гамаглобулина) је променљива. Најновије студије су показале терапијску ефикасност и задовољавајући безбедносни профил нових лекова – агониста тромбоцитних рецептора који стимулишу тромбозу (елтромбопаг, ромплостим) и олакшавају лечење болесника антивирусном терапијом заснованом на интерферону [20, 21].

Разликовање ИТП као посебног клиничког ентитета од других облика тромбоцитопенија у оквиру *HCV* инфекције јетре захтева исцрпно разматрање свих патфизиолошких механизма који би могли бити укључени у настаanak овог обољења. Оно је битно због доношења одлуке о даљем лечењу хепатитиса с једне стране и лечења тромбоцитопеније с друге. Код приказане болеснице је дошло до смањења броја тромбоцита током примене антивирусне терапије, па се индиректно може закључити да вирусна репликација није узрок тромбоцитопеније. Испитивања кинетике тромбоцита радиообележивачем су доказала појачану деструкцију тромбоцита у слезини. Резултати студија везаних за кинетику тромбоцита у *HCV* инфекцији указују на повећано разарање тромбоцита на нивоу јетре. Имајући у виду тај податак, најважнији параметар за постављање дијагнозе ИТП у *HCV* инфекцији у приказаном случају била је појачана деструкција и превремена секвестрација тромбоцита на нивоу слезине. Овоме у прилог говори и повећање броја тромбоцита након интравенског лечења гамаглобулинима.

ЗАХВАЛНИЦА

Аутори посебну захвалност дугују др Мили Тирнић из Клиничког центра Србије, која је обавила испитивање кинетике тромбоцита за потребе овога рада.

ЛИТЕРАТУРА

- Lauer G, Walker B. Hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2001; 345(1):41-52.
- Panzer S, Seel E. Is there increased frequency of autoimmune thrombocytopenia in hepatitis C infection? *Wien Med Wochenschr.* 2003; 153(19-20):417-20.
- Rajan S, Espina B, Liebman H. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005; 129:818-24.
- McAllister E, Goode S, Cordista A, Rosemurgy A. Partial portal decompression alleviates thrombocytopenia of portal hypertension. *Am Surg.* 1995; 61:129-31.
- Kajiware E, Akagi K, Azuma K, Kaoru O, Fujishima M. Evidence for immunological pathogenesis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90:962-6.
- Peck Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherlj J. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood.* 2000; 95:795-801.
- Andinolfi L, Giordano M, Andreana A, Tripodi M, Utili R, Cesaro G, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol.* 2001; 113:590-5.
- Warkentin T. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia – from purpura to thrombosis. *N Engl J Med.* 2007; 356(9):891-3.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peg-interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001; 358:958-65.
- Peck Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Kraml M, Kreil A, Hofer H, Jessner W, et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard of pegylated interferon-alfa. *Gastroenterology.* 2002; 123:141-51.
- Bromberg M. Immune thrombocytopenic purpura – the changing therapeutic landscape. *N Engl J Med.* 2006; 355:1643-5.
- Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2006; 133:364-74.
- Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Takayuki A, Hitoshi T, Masatomo M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol.* 1996; 24:135-40.
- Panzer S, Seel E, Brunner M. Platelet autoantibodies are common in hepatitis C infection, irrespective of the presence of thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2006; 77:513-7.
- Sakuraya M, Murakami H, Uchiyama H, Hatsumi N, Akiba T, Yokohama A, et al. Steroid-refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura associated with hepatitis C virus infection. *Eur J Haematol.* 2002; 68:49-53.
- Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 2006; 355:2444-51.
- Dimitroulopoulos D, Dourakis SP, Xinopoulos D, Tsamakidis K, Paraskevas E. Immune thrombocytopenic purpura in patient treated with interferon alfacon-1. *J Viral Hepat.* 2004; 11:477-8.
- Balan V, Schwartz D, Wu G, Muir AJ, Ghalib R, Jackson J, et al. Erythropoietic response to anemia in chronic hepatitis C patients receiving combination pegylated interferon/ribavirin. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:299-307.
- Sata M, Zano Y, Yashizama Y, Ide T, Kumashiro R, Suzuki H, et al. Mechanisms of thrombocytopenia induced by interferon therapy for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 1997; 32(2):206-10.
- Panzer S. Eltrombopag in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and HCV-related thrombocytopenia. *Drugs today (Barc).* 2009; 45(2):93-9.
- Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008; 48(6):1000-7.

Late Onset of Severe Thrombocytopenia During Interferon Treatment for Chronic Hepatitis C Infection – Case Report

Jelena Hajder¹, Nataša Stanisavljević², Olivera Marković³, Dragomir Marisavljević⁴

Clinical Hospital Centre "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Thrombocytopenia is a common finding in chronic liver diseases and it is caused by different pathophysiological mechanisms. Immunologic thrombocytopenic purpura (ITP) in hepatitis C infection is a distinct clinical entity. Possible reasons for ITP in this case could be capability of HCV to induce autoimmune phenomena but also immunomodulatory effects of interferon that is used for HCV infection treatment. The specific laboratory parameters for ITP diagnosis during HCV infection have not been defined yet.

Case Outline A 37-year-old patient diagnosed with HCV infection was treated with PEG-interferon and Ribavirin during 24 weeks. The partial response was achieved after the therapy with reduction of viral replications. One month after therapy completion, the patient was hospitalized due to skin haemorrhagic syndrome and a serious degree of thrombocytopenia

($2 \times 10^9/l$). The number and megakaryocyte morphology in bone marrow aspirate were normal. An assay of thrombocyte kinetics by radioactive marker (Indium 111) showed rapid thrombocyte destruction and their early sequestration in the spleen.

Conclusion Results of assays about thrombocyte kinetics during HCV infection show enhanced thrombocyte destruction in the liver. Accordingly, the most important parameter for ITP diagnosis in HCV infection, in this case, was rapid thrombocyte destruction and their early sequestration in the spleen approved by Indium kinetics. Also, in support of ITP is the increment of thrombocyte number during therapy with intravenous immunoglobulins. Thrombocytopenia was developing during antiviral therapy and on indirect conclusion is that viral replication is not the reason for it.

Keywords: immunologic thrombocytopenia; hepatitis C infection; PEG-interferon; treatment