

# Rekombinant Hepatit B Aşısı Sonrası Gelişen İmmün Trombositopenik Purpura

## IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA AFTER RECOMBINANT HEPATITIS B VACCINE: CASE REPORT

Dr. Faruk İNCECİK,<sup>a</sup> Dr. Yusuf ÖNLEN,<sup>b</sup> Dr. Kenan ÖZCAN<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Pedatri ABD, <sup>b</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, HATAY

<sup>c</sup>Pedatri ABD, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ADANA

### Özet

Dünyada yaygın olarak kullanılan rekombinant hepatit B aşısının, lokal yan etkilerinin yanı sıra nadiren de olsa poliradikülönörit, santral sinir sistemi demiyelinizasyonu, hepatik disfonksiyon, otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni gibi sistemik yan etkiler de bildirilmiştir. Biz de rekombinant hepatit B aşısının 3. dozundan 3 hafta sonra trombositopenik purpura gelişen 10 aylık olan 1 olgu saptadık. Olgunun şikayetleri öncesinde enfeksiyon geçirme ya da ilaç alım öyküsü yoktu. Otoimmün hastalığı ve malignensiyi düşündürecek klinik ve laboratuvar bulgu saptanmadı. Kemik iliği aspirasyonu normaldi. Rekombinant hepatit B aşısı sonrası trombositopeni gelişebileceğini vurgulamak amacı ile bu olgu sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** Suçiçeği; immün trombositopenik purpura

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:797-799**

### Abstract

Recombinant hepatitis B vaccine, which is used throughout the world, rarely has systemic adverse events like polyradiculoneuritis, demyelination of central nervous system, otoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia, as well as local side effects. We diagnosed thrombocytopenic purpura in a 10 months-old case, which developed 3 weeks after the 3<sup>rd</sup> dose of the recombinant hepatitis B vaccine. There was no drug history or prior infection. Clinical and laboratory findings of autoimmune or malignant disorders were negative and the bone marrow aspirate was normal. We presented this case to emphasize that thrombocytopenia may develop after recombinant hepatitis B vaccine and thus should be taken into consideration.

**Key Words:** Chickenpox; purpura, thrombocytopenic, idiopathic

**R**ekombinant hepatit B aşısı, dünyada çok yaygın olarak kullanılan ve yüksek immünojenik özelliğe sahip olan bir aşıdır. Rekombinant hepatit B aşısının yan etkileri genel olarak lokal reaksiyonlar şeklinde olup, poliradikülönörit, serebellar ataksi, demiyelinizasyon, poliartrit, sistemik lupus eritematozus, Evan's sendromu, immün trombositopenik purpura (İTP), otoimmün hemolitik anemi, hepatik disfonksiyon ve DNA antikorları gibi sistemik yan etkiler de bildirilmiştir.<sup>1-4</sup>

İTP, çocuklarda görülen akkiz trombositopeninin en sık nedenlerinden biri olup, trombosit antijenlerine bağlanan otoantikorların retiküloendotelial sistemde, özellikle dalakta trombositlerin erken harabiyetine neden olması ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.

Rekombinant hepatit B aşısı sonrası gelişen İTP, ilk defa 1994 yılında Poullin ve Gabriel tarafından bildirilmiştir.<sup>4</sup> Biz de rekombinant hepatit B aşısı sonrası İTP gelişen bir olguyu sunmak istedik.

### Olgu Sunumu

On aylık kız hasta vücudunda döküntü ve morarma yakınması ile getirildi. Hastaneye başvurusundan önce herhangi bir ilaç alımı ve üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü olmadığı ifade edildi. Şikayetlerinin başlangıcından 3 hafta önce

Geliş Tarihi/Received: 16.06.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 24.08.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Faruk İNCECİK  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi  
Pedatri ABD, ADANA  
fincecik@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27

797

rekombinant hepatit B aşısının (Euvax-B) 3. dozunun yapılmış olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde, yüz, gövde ve ekstremitelerde peteşi ile bacaklarda ekimoz mevcuttu. Hepatosplenomegali ve lenfadenopati yoktu. Diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde, hemoglobin 11.8 g/dL, beyaz küre sayımı  $10.7 \times 10^3/\text{mm}^3$  ve trombosit sayısı  $32 \times 10^3/\text{mm}^3$  idi. Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı normal olarak bulundu. Periferik yaymada, her sahada 2-3 trombosit saptandı. Sekonder immün trombositopeni nedenlerini ekarte edebilmek için yapılan Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, herpes simplex virüs, rubella virüs, hepatit A-C virüs ve toxoplazma serolojik testleri negatifti. Otoimmün hastalık ve malignensiyi düşündürülen klinik ve laboratuvar bulgu yoktu. C3, C4, RF, ANA ve immünoglobulinler normaldi. Kemik iliği incelemesinde matür ve immatür megakaryositlerin artmış, diğer seri elemanlarının normal olduğu görüldü. Hastanın takibinde tedavi verilmeden trombosit düzeyinde yükselme görüldü. 10 gün sonraki trombosit sayımı  $76 \times 10^3/\text{mm}^3$  ve 1 ay sonraki trombosit sayımı  $170 \times 10^3/\text{mm}^3$  olarak saptandı.

### Tartışma

İTP hastalığında, trombositler otoantikolar nedeniyle erken yıkıma uğrarlar. Bu otoantikoların nedeni, sekonder enfeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif bozukluklar ve ilaçlar gibi sebepler olmasının yanı sıra, çoğu olguda etiyolojik neden saptanamamaktadır.<sup>5</sup> Tek tek ya da kombine olarak uygulandığında Hepatit B aşısı, kızamık aşısı, kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı ve difteri-tetanoz-boğmaca aşısından sonra trombositopeni geliştiği bildirilmiştir.<sup>4,6-8</sup>

Aşı sonrası gelişen trombositopeninin patogenezinde immünitinin rol oynadığı kabul edilmektedir.<sup>9</sup> Megakaryosit dejenerasyonu ve platelet üretimindeki azalma, aşı sonrası ilk bir hafta içerisinde gelişen trombositopeninin en önemli nedeni olduğu belirtilirken, patogeneizde vireminin etkili olmadığı, buna karşın viral antijen-antikor kompleksinin platelet destrüksiyonuna yol açtığı vurgulanmaktadır.<sup>10,11</sup>

Aşı kullanımı ile trombositopeni arasındaki bağlantıyı kesin olarak kanıtlamak zordur. Ancak neden olabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi, gelişen trombositopeniden sorumlu faktörün yapılan aşının sorumlu olduğunu gösterir. Poullin ve Gabriel, 1994 yılında rekombinant hepatit B aşısı sonrası trombositopeni gelişen 2 olgu bildirmişlerdir.<sup>4</sup> Trombositopeninin, hastalardan ilkinde 2. doz, diğerinde ise 3. dozdan sonra geliştiğini ve latent periyodu da (aşının yapılmasıyla trombositopeninin ortaya çıkışı arasında geçen zaman) sırasıyla 3 ve 4 hafta olarak belirtmişlerdi. Ronchi ve ark.da, rekombinant hepatit B aşısı sonrası trombositopeni gelişen 3 olgu bildirmişlerdir.<sup>9</sup> Her 3 olgunun da yaşı 6 aydan küçüktü ve aşının ilk dozundan sonra trombositopeni gelişmişti. Latent periyod sırasıyla 4, 3 ve 1 hafta idi. Kısa latent periyodu olan olguda trombosit sayımını diğerlerine göre daha düşük saptadıklarını ve bu olguda trombositopeninin daha geç düzeldiğini vurgulamışlardır. Neau ve ark. 7 olguda, Meyboom ve ark. da 8 olguda rekombinant hepatit B aşısı sonrası trombositopeni geliştiğini bildirmişlerdir.<sup>12,13</sup>

Sunulan olguda rekombinant hepatit B aşısının 3. dozundan sonra trombositopeni gelişmişti ve latent zamanı 3 hafta idi. Olguda yapılan serolojik testlerin negatif olması, trombositopenik purpuranın ortaya çıkmasından önce viral ya da bakteriyel bir enfeksiyon geçirmemiş olması, herhangi bir ilaç almamış olması, otoimmün bir hastalığı veya malignensiyi düşündürecek klinik veya laboratuvar bulgusunun olmaması ve kemik iliği incelemesinde patoloji saptanmaması trombositopeniye yol açabilecek aşı dışındaki diğer sebeplerin ekarte edildiğini göstermektedir.

İTP'nin tedavisinde kortikosteroidler, yüksek doz intravenöz immünoglobulin veya her ikisi bir arada kullanılabilir. Literatürde rekombinat hepatit B aşısı sonrası gelişen trombositopeninin tedavisinde kullanılan kortikosteroid tedavisinin oldukça etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>14</sup> Bizim hastada aktif kanamasının olmaması ve takiplerinde trombosit sayısının spontan düzelme göstermesi üzerine tedavi verilmedi. Düzenli takibe alınan hastanın 1. ayı sonunda tedavi verilmeden trombosit sayımı  $170 \times 10^3/\text{mm}^3$  olarak saptandı.

Rekombinant hepatit B aşısı ile trombositopenik purpura arasındaki ilişkiyi tanımlamak zordur. Fakat latent periyod uygun ve başka bir etiyolojik neden bulunamamışsa trombositopeni, yapılan aşı ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte aşılarla bağlı olarak trombositopeni gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G. Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991;338:1174-5.
2. Lilic D, Ghosh SK. Liver dysfunction and DNA antibodies after hepatitis B vaccination. *Lancet* 1994;344:1292-3.
3. Martinez E, Domingo P. Evans's syndrome triggered by recombinant hepatitis B vaccine. *Clin Infect Dis* 1992;15:1051.
4. Poullin P, Gabriel B. Thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1994;344:1293.
5. Levine SP. Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Praskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999. p.1583-97.
6. Alter HJ, Scanlon RT, Schechter GP. Thrombocytopenic purpura following vaccination with attenuated measles virus. *Am J Dis Child* 1968;115:111-3.
7. Nieminen U, Peltola H, Syrjälä MT, Mäkipernaa A, Kekomäki R. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatr* 1993;82:267-70.
8. Arya LS, Ghai OP, Saraya AK. Thrombocytopenic purpura following DPT vaccination. *Pediatr Hematol Oncol* 1993;10:381-3.
9. Ronchi F, Cecchi P, Falcioni F, Marsciani A, Minak G, Muratori G, et al. Thrombocytopenic purpura as adverse reaction to recombinant hepatitis B vaccine. *Arch Dis Child* 1998;78:273-4.
10. Oski FA, Naiman JL. Effect of live measles vaccine on the platelet count. *N Engl J Med* 1966;275:352-6.
11. Beeler J, Varricchio F, Wise R. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: Review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1994). *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:88-90.
12. Neau D, Bonnet F, Michaud M, Perel Y, Longy-Boursier M, Ragnaud JM, et al. Immune thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine: Retrospective study of seven cases. *Scand J Infect Dis* 1998;30:115-8.
13. Meyboom RH, Fucik H, Edwards IR. Thrombocytopenia reported in association with hepatitis B and A vaccines. *Lancet* 1995;345:1638.
14. Conesa V, Nuñez Mf, Navarro JF, Mompel A, Ruiz J, Gómez A. Thrombocytopenic Purpura after Recombinant Hepatitis B Vaccine. A rare association. *Haematologica* 2001;86:E09.