

# Guillain-Barre Sendromlu Hastada İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi Sonrası Gelişen Trombositopeni

## Thrombocytopenia Due to Intravenous Immunglobulin Therapy in a Patient with Guillain Barre Syndrome: Case Report

Ali KUTLUCAN,<sup>a</sup>  
Murat ERDOĞAN,<sup>a</sup>  
Süber DİKİCİ,<sup>b</sup>  
Yusuf AYDIN,<sup>a</sup>  
Hülya COŞKUN,<sup>a</sup>  
Gökhan CELBEK,<sup>a</sup>  
Görkem SUCU,<sup>a</sup>  
Nurten ERCAN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Nöroloji AD,  
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

Geliş Tarihi/Received: 23.02.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 06.10.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Yusuf AYDIN  
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD, Düzce,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dryusufanh@yahoo.com.tr

**ÖZET** Trombositopeni tanısı sık rastlanan, çeşitli sebeplere dayanan bulgudur. Sık görülen ve geri döndürülebilir sebeplerden birisi de ilaç ilişkili trombositopenidir. Bu olgu sunumunda; Guillain-Barre sendromu tanısıyla intravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavisi uygulanmasını takiben, trombositopeni tespit edilen bir olgu sunulmuştur. Bir buçuk yıl önce immün trombositopenik purpura öyküsü olan 36 yaşında kadın hastaya, ayaklarında kuvvetsizlik nedeni ile başvurduğu hastanemizde, Guillain-Barre tanısı ile 5 gün 30 g/gün İVİG tedavisi uygulandı. Hastanın başlangıçta  $193 \times 10^3/\mu\text{L}$  olan trombosit sayısı tedaviyi takiben  $62,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ye ve daha sonra  $5,74 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ye düştü. Pulse metilprednizolon tedavisine yanıt vermeyen hastaya siklosporin tedavisi başlandı. Siklosporin tedavisinden sonra hastanın trombosit değerleri normal aralıklara yükseldi.

**Anahtar Kelimeler:** Guillain-Barre sendromu; immünoglobulinler, intravenöz; trombositopeni

**ABSTRACT** Thrombocytopenia is a common disease and diagnosis is based on the findings in a variety of reasons. One of the major and reversible cause of thrombocytopenia is drug-induced thrombocytopenia. We herein report a Guillain-Barre case developed thrombocytopenia after intravenous immunoglobulin (IVIG) administration. A 36-year-old female patient, who diagnosed as Guillain-Barre and had an idiopathic thrombocytopenic purpura attack 18 month ago, treated 5 day course of 30 g/day dose of IVIG. Initial thrombocyte level of the patient was  $193 \times 10^3/\mu\text{L}$ , but its level was observed on further days after IVIG administration as  $62,8 \times 10^3/\mu\text{L}$  and  $5,74 \times 10^3/\mu\text{L}$ , respectively. Platelet counts did not respond to the pulse methylprednisolone so cyclosporine therapy was applied. Patient's platelet counts became to normal ranges after cyclosporine treatment.

**Key Words:** Guillain-Barre syndrome; immunoglobulins, intravenous; thrombocytopenia

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2013;25(2):75-7

İlaç ilişkili trombositopeni; geniş etkili medikal tedavi sonrası ortaya çıkan yan etkidir. Şüpheli ajanlar; kemoterapötikler ve immün sistemi düzenleyen ilaçlar olup, bu ilaçlar hematopoezisi baskılar ve pansitopeniye neden olabilirler. Sık olarak ilaç ilişkili trombositopeniye yol açan ilaçlar; heparin, absiksimab, kinin ve kuanidin, sulfonamidler, vankomsin, altın tuzları, beta-laktam antibiyotikler, valproik asit, kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı ve karbamezapindir.<sup>1-4</sup> Çalışmamızda, Guillain-Barre tanısı ile hastaneye başvuran ve tedavisinde intravenöz immünoglobulin (İVİG) kullanılan 3. günde tedavi sonrası trombositopeni gelişen bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Otuz yedi yaşında kadın hasta, iki gündür devam eden vücudunda yaygın halsizlik ve ayaklarında güç kaybı şikâyeti ile hastanemize başvurdu. Hastanın geliş fizik muayenesinde alt ekstremitelerde kas gücü sağda 3/5, solda 2/5 olup, üst ekstremitelerde gücü tamdı. Üst ekstremitedeki derin tendon refleksi (DTR) alınırken alt ekstremitelerde DTR iki yanlı alınmıyordu. Hastanın umblikulus alt hizasına kadar ulaşan hipoestezi mevcuttu. Hastanın diğer nörolojik muayene bulguları doğaldı. Fizik muayenede başka bir özellik saptanmayan hastanın geçmiş tıbbi öyküsünde, 1,5 yıl önce idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) tanısı almış olup hastaya 9 ay önce İTP sebebiyle splenektomi yapılmıştı. Hastanın hikâyesi, fizik muayenesi, elektromiyografi (EMG) bulguları ve lomber (lumbar) ponksiyon bulguları sonucu Guillain-Barre sendromu ön tanısı ile yatırıldı.

Hastaya lumbal ponksiyon (LP) yapıldı. Hastanın LP sonucu hücrenin olmayışı, beyin omurilik sıvısı (BOS) albümin 370 mg/L referans aralığı (110-350) ve BOS total protein 443 mg/L referans aralığı (150-440) değerlerinin yüksek olması tanıyı destekledi. Ayrıca EMG yapıldı. Motor ileti hızlarında her iki alt ekstremitelerde belirgin yavaşlama ve duysal aksiyon potansiyellerinde uzama saptandı. Bu bulgularla Guillain-Barre tanısı kesinleşen hastaya 5 gün 30 g/gün İVİG tedavisi verildi. Yatışının üçüncü gününden itibaren her iki alt ekstremitedeki kas gücü artarak 4/5'e ulaştı.

Son 9 aydır herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmayan hastanın İVİG tedavisi öncesi tam kan sayımında beyaz küre: 10500/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 11,2 g/dL, trombosit 193x10<sup>3</sup>/µl idi. Hastaya 5 gün 30 g/gün İVİG tedavisi verildi. İVİG tedavisi sonrası 3. gün bakılan tam kan sayımı değerlerinde beyaz küre: 5710/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 11,1 g/dL, trombosit değeri 62,8x10<sup>3</sup>/µL, 5. gün ise beyaz küre: 8450/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 11,4 g/dL, trombosit 5,74x10<sup>3</sup>/µL bulundu. Hastada trombositopeni sonrası ayak ön yüzünde peteşial lezyonlar izlendi. Periferik yaymada trombosit görülmemiş olup, tam kan sayımı sonucu ile uyumlu idi. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde; megakaryotik seride artış

olması ve ayrıca herhangi bir malign infiltrasyon da olmaması üzerine hastaya İVİG nedeni İTP tanısı konuldu. Hastaya metilprednizolon 60 mg/gün intravenöz başlandı ve tedavi sonrası 7. günde trombosit seviyesi 20x10<sup>3</sup>/µL'yi geçmedi. Daha sonra hastaya 3 gün boyunca 500 mg/gün metilprednizolon pulse tedavisi uygulandı ve bu tedavi ile trombosit seviyesi 38,8x10<sup>3</sup>/µL'ye ulaştı. 60 mg/gün metilprednizolon idame tedavisine devam edildi. Pulse steroid tedavisi bitiminde 3 gün sonra trombosit sayısı tekrar 10x10<sup>3</sup>/µL değerinin altına düştü. Hastaya 200 mg/gün siklosporin tedavisi başlandı, metilprednizolon 40 mg/gün'e düşüldü. Tedavinin 5. gününde trombosit sayısı 30x10<sup>3</sup>/µL'nin üzerine çıktı. Tedavinin 10. gününde trombosit sayısı 80x10<sup>3</sup>/µL olması üzerine hasta önerilerle taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Birçok ilaç ve toksik ajanlar megakaryositopoezisi inhibe ederek izole trombositopeni yapabilir.<sup>4</sup> Ayrıca birçok ilaç trombosit klirensini immün veya non-immün (daha nadir) mekanizma ile artırarak da trombositopeniye yol açar.<sup>5,6</sup> Yeni tedavi sonrası 1. ve 2. hafta içinde gelişen akut trombosit düşüşü görüldüğü zaman immün aracılı trombosit parçalanmasından şüphelenilmelidir.

İTP tedavisinde özellikle steroidlere yanıtız durumlarda veya akut trombositopeniye bağlı kanamalarda, hızlı tedavi yanıtı alınması için tercih edilen İVİG tedavisinin sık yan etkileri; baş ağrısı, bulantı ve kusmadır. Aynı zamanda intrakraniyal hemorajide görülebilir.<sup>7</sup> Literatürde trombositopeniye yol açtığı ile ilgili bir veri ve bilgiye rastlanılmamıştır.

Eş zamanlı olarak Guillain-Barre ve İTP'nin aynı hastada ortaya çıktığı olgu sunumları bildirilmiştir.<sup>8,9</sup> Literatürde bildirilen diğer bir olguda eş zamanlı olarak ortaya çıkan Guillain-Barre ve İTP, İVİG ile tedavi edilmiştir.<sup>10</sup> Bizim olgumuzda İTP, Guillain-Barre ile eş zamanlı olarak ortaya çıkmadı. Guillain-Barre tedavisi sırasında uygulanan İVİG tedavisi sonrasında trombositopeni gelişti. Olgunun diğer bir ilginç yönü, daha önce İTP tanısı olması bu sebeple hastaya splenektomi yapılmış olmasıdır. İTP'nin sebebi immün aracılı mekanizmalar ile

trombositlere karşı oluşan yanıt sonucu geliştiğinden splenektomi zaman zaman tedavide etki etmemektedir. Bazen de splenektomi sonrası düzelen trombositopeni daha sonra tekrar ortaya çıkabilmektedir. Bu durum bazen spontan bazen de bu durumu tetikleyen farklı sebeplerle tekrar ortaya çıkabilmektedir.<sup>11</sup> Bizim olgumuzda olduğu gibi İTP'nin, Guillain-Barre ile eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceği gibi İVİG tedavisi sonrası tekrarlayabileceği de görülmüştür. İlacın mı trombositopeniye yol açtığı yoksa Gullian-Barre sendromuna sekunder mi trombositopenin geliştiği ya da altta yatan İTP'nin eş zamanlı olarak hastalık sırasında mı tekrarladığı net olarak söylenemez. Hem Gullian-Barre hem de İTP otoimmün hastalıklar olup her ikisinin de yabancı antijenlere ön yanıt olarak moleküler

taklit sonucu ortaya çıktıkları düşünülmektedir. Çoğunlukla her iki hastalık birlikte başlar.<sup>12</sup> Fakat literatürde bizim olgumuza benzer şekilde Gullian-Barre sendromunun tedavisi kullanılan monoklonal bir antikor olan rituksimab tedavisi sırasında da İTP geliştiği bildirilmiştir.<sup>13</sup> Fakat hastanın trombositopenisi, ancak steroid tedavisine siklosporinin eklenmesi ile düzelmiştir. Siklosporin tedavisine çok hızlı yanıt alınmasının nedeni, steroid tedavisini siklosporinin potansiyalize etmesi olabilir.

Sonuç olarak, İTP'nin Guillain-Barre ile eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceği gibi, çok nadiren İVİG tedavisi sonrası da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost* 2009;7(6):911-8.
2. ten Berg MJ, Huisman A, Souverein PC, Schobben AF, Egberts AC, van Solinge WW, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a population study. *Drug Saf* 2006;29(8):713-21.
3. Boztuğ N, Kaslı B, Gürpınar F, Döşemeci L. [Heparin induced thrombocytopenia]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2001;21(3):229-344.
4. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357(6):580-7.
5. Christie DJ, Mullen PC, Aster RH. Fab-mediated binding of drug-dependent antibodies to platelets in quinidine- and quinine-induced thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1985;75(1):310-4.
6. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3-40.
7. Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr* 1997;130(2):281-3.
8. Kohli RS, Bleibel W, Bleibel H. Concurrent immune thrombocytopenic purpura and Guillain-Barre syndrome in a patient with Hashimoto's thyroiditis. *Am J Hematol* 2007;82(4):307-8.
9. Sato N, Kamata T, Akiyama N, Kuwana M, Kanda T. Acute inflammatory sensorimotor polyradiculoneuropathy associated with immune thrombocytopenic purpura. *J Intern Med* 2005;257(5):473-7.
10. Zeidman LA, Fahey CD, Grinblatt DL, Harsanyi K. Immunoglobulin for concurrent Guillain-Barré and immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Neurol* 2006;34(1):60-2.
11. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, 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(11):2386-93.
12. Zeidman LA, Fahey CD, Grinblatt DL, Harsanyi K. Immunoglobulin for concurrent Guillain-Barré and immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Neurol* 2006;34(1):60-2.
13. Jaso R, Sierra M, Calleja J, Valero C, Pascual J. Guillain-Barré syndrome after rituximab in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura: a causal association? *J Neurol* 2010;257(3):488-9.