

TROMBOCITOPENIE IZOLATĂ PROVOCATĂ DE VALPROAT ÎN URMA EPISOADELOR FEBRILE ACUTE DE ORIGINE NECUNOSCUTĂ

VALPROATE INDUCED ISOLATED THROMBOCYTOPENIA AFTER ACUTE FEBRILE EPISODES OF UNKNOWN ORIGIN

Knežević-Pogančev M.¹, Kolarević J.², Konstantinis N.³, Creparević V.⁴

REZUMAT

Introducere: Valproatul este medicamentul antiepileptic cel mai folosit la copii în Serbia. Trombocitopenia este unul dintre rarele efecte adverse cunoscute ale valproatului. Un semn clinic frecvent la copii este febra de origine necunoscută.

Studiu de caz: Prezentăm trei cazuri de trombocitopenie rezistentă la copii care sunt în terapie antiepileptică (cu valproat). Trombocitopenia a apărut după un episod febril scurt de origine necunoscută prezentând doar puține pete roșii hemoragice (purpura Werlhof) pe piele. Ea durează mai mult de 4 săptămâni, nu reacționează la imunoglobuline intravenoase și nici la corticosteroizi. Trombocitopenia a răspuns în mod dramatic la retragerea valproatului. Toți copiii au avut un nivel de valproat situat în zona inferioară al celui de al treilea interval terapeutic.

Concluzii: Pe baza reacției adverse cunoscute dintre valproat și trombocitopenie, normalizarea completă a trombocitelor după retragerea VPA au dovedit această asociere.

Cuvinte cheie: copil, valproat, trombocitopenie

ABSTRACT

Introduction: Valproate is the most used antiepileptic drug in children of Serbia. Thrombocytopenia is one of the rare but known adverse effects of valproate. Fever of unknown origin is a frequent clinical sign in children.

Case report: We present three cases of resistant thrombocytopenia in children on antiepileptic therapy (valproate). Thrombocytopenia appeared after a short febrile episodes of unknown origin, presenting with only few petechial skin spots. It lasts longer than 4 weeks, not reacting to intravenous immunoglobulins, neither to corticosteroids. Thrombocytopenia responded dramatically to withdrawing of valproate. All of the children had valproate drug level in the lower third of therapeutic range.

Conclusion: Based on the known adverse drug reaction between valproate and the thrombocytopenia, complete platelet normalization after VPA withdrawal proved this association.

Key words: child, valproate, thrombocytopenia

¹ Profesor Universitar Doctor, Medic Neurologie pediatrică, Novi Sad, Serbia
^{2,3,4} Medic neurologie pediatrică, Novi Sad, Serbia

¹ Professor, MD Pediatric Neurology, Novi Sad, Serbia
^{2,3,4} MD Pediatric Neurology, Novi Sad, Serbia

Adresa de corespondență:
Marija Knežević-Pogančev
Institutul de Îngrijire a Sănătății Copilului și Adolescentului, Departamentul de
Neurologia Dezvoltării și de Epileptologie
Hajduk Veljkova 10, 21000, Novi Sad, Serbia
mkp.marija@gmail.com

Correspondence:
Knežević-Pogančev Marija
Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina,
Department for developmental neurology and epileptology
Novi Sad, Hajduk Veljkova 10, 21000, Novi Sad, Serbia
mkp.marija@gmail.com

INTRODUCERE

Valproatul aparține unui grup de medicamente anticonvulsivante și este eficient în controlul unei game largi de convulsii. În mod obișnuit este folosit ca și anticonvulsivant. În Serbia, VPA se găsește sub formă de tablete cu eliberare prelungită și de sirop. VPA poate cauza toxicitate hematologică și hepatică, care depinde de obicei de mărimea dozei sau a nivelului din sânge (1). Trombocitopenia asociată valproatului a fost raportată ca fiind extinsă între 1 și 21%, dar, trombocitopenia severă, semnificativă din punct de vedere clinic, este rară (2). Corelarea negativă semnificativă între nivelurile VPA în plasmă și numărul trombocitelor este foarte răspândită (3). În timpul infecțiilor virale sau al bolii febrile acute, o astfel de reacție poate să apară chiar și la niveluri normale ale sângelui. Această stare ar trebui anticipată la copii cu stări febrile de origine diferită (4).

În acest studiu dorim să prezentăm trei copii aflați în monoterapie cu VPA care au avut trombocitopenie după episoade febrile acute de origine necunoscută.

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazurile a trei copii aflați sub monoterapie cu VPA care au dezvoltat trombocitopenie rezistentă în urma unor episoade febrile acute de origine necunoscută, cu normalizare promptă a trombocitelor după retragerea VPA (Tabelul 1).

Cazul 1 - un copil de sex masculin, cu vârsta de 16 luni, tratat cu VPA timp de 127 zile (după un episod de crize convulsivă) în doza zilnică de 22 mg/kg/zi împărțită în trei prize, a fost internat la Institutul de Îngrijire a Sănătății Copilului și Adolescentului din Vojođina (IZZZDIOV), cu pete roșii hemoragice rare (purpura Werlhof). Nivelul trombocitelor era de 86G/l. Alte rezultate hematologice, biochimice și serice (adenovirus IgM, EBV, virus Coxackie) se găseau în limite normale. Funcțiile renale și ale ficatului erau normale. Cu două zile înainte de internare, copilul era deja febril de trei zile (până la 39°C axilar) fără o cauză clară. I se administrase ibuprofen timp de două zile. Hemoleucograma a indicat trombocitopenie. Testele funcționării plachetelor au fost normale. Nivelul seric al valproatului era de 436 (345–695 mmol/L). Datorită persistenței numărului scăzut de plachete, lipsei de reacție la imunoglo-

bulină administrată intravenos 400mg/kg/zi timp de 5 zile și la methylprednisolon 1mg/kg/zi timp de 5 zile, s-a luat în considerare posibilitatea ca trombocitopenia să fie provocată de valproat și s-a decis retragerea valproatului. VPA a fost retras complet în a 21-a zi de spitalizare. Această decizie a fost urmată de o creștere marcantă a numărului de plachete în trei zile.

Cazul 2 – Un copil de sex masculin, în vârstă de 18 luni, aflat în monoterapie cu valproat pentru convulsii febrile atipice (21 mg/kg/zi împărțite în trei prize) de 183 de zile, a fost internat la IZZZDIOV cu pete roșii hemoragice (purpura Werlhof). Cu trei zile înainte de internare, copilul era febril de trei zile (cu până la 39°C axilar), fără o cauză clară. I se administra ibuprofen de 2 zile.

La internare copilul avea trombocitopenie, numărul plachetelor sanguine fiind 24G/l. Alte investigații au arătat leucocite 12G/l, neutrofile 25%, limfocite 75%, hemoglobină 8 g/dl.

Toate celelalte rezultate ale analizelor hematologice, biochimice erau în limite normale. Analizele serologice (adenovirus IgM, EBV, virus Coxackie) au fost negative. Funcția renală și cea hepatică erau normale. Hemoleucograma a indicat limfocitoză și trombocitopenie. Nivelul seric al valproatului era de 450 (345–695 mmol/L). Datorită persistenței numărului scăzut de plachete, lipsei de reacție la imunoglobulină administrată intravenos 400mg/kg/zi timp de 5 zile și la methylprednisolon 1mg/kg/zi timp de 5 zile, s-a luat în considerare posibilitatea ca trombocitopenia să fie provocată de valproat. VPA a fost retras complet în a 17-a zi de spitalizare. Această decizie a fost urmată de normalizarea numărului de plachete în cinci zile.

Cazul 3 – Un copil de sex feminin, cu vârsta de 27 de luni, aflat în monoterapie cu VPA (19 mg/kg/zi împărțite în trei prize) de 211 de zile pentru convulsii febrile atipice recurente, a fost internat la IZZZDIOV pentru trombocitopenie depistată cu ocazia unei analize de laborator de rutină ca urmare a unui episod febril cu origine necunoscută. Cu două zile înainte de internare, copilul era febril de aproximativ trei zile (cu până la 39°C axilar), fără o cauză clară. I se administra ibuprofen de 2 zile.

La internare fetița avea trombocitopenie, numărul plachetelor fiind 70G/l. Alte investigații hematologice și biochimice au avut rezultatele între limite normale. Analizele serologice (ade-

novirus IgM, EBV, enterovirus, virus Coxackie) au fost negative. Funcția renală și cea hepatică erau normale. Hemoleucograma a indicat trombocitopenie. Nivelul seric al valproatului era de 349 (345–695 mmol/L). Datorită persistenței numărului scăzut de plachete, lipsei de reacție la imunoglobulină administrată intravenos 400mg/kg/zi timp de 5 zile și la methylprednisolon 1mg/kg/zi timp de 5 zile, s-a luat în considerare posibilitatea ca trombocitopenia să fie provocată de valproat și s-a decis încetarea administrării de VPA. Terapia cu VPA a fost oprită complet în a 28-a zi de spitalizare. Această acțiune a fost urmată de normalizarea numărului de plachete în șapte zile. Primul copil a primit tratament antiepileptic (lamotrigine) la reapariția convulsiilor. Cel de-al doilea și al treilea copil sunt încă fără tratament antiepileptic.

DISCUȚII

Valproatul poate provoca trombocitopenie prin mai mult de un singur mecanism. Cel mai comun factor este prezența nivelurilor serice foarte ridicate ale VPA. Numărul plachetelor ar trebui probabil monitorizat cu mai multă grijă la pacienții despre care se știe că au niveluri serice ridicate ale medicamentului. Nivelurile serice ale pacienților noștri s-au situat în partea inferioară a treimii nivelurilor terapeutice.

Delgado et al., 1994. au relatat faptul că 8 din 64 de pacienți cu trombocitopenia asociată valproatului au dezvoltat semne de sângerare (2). Pacienții noștri nu sângerau. Ei aveau doar pete purpurii pe piele. O diateză hemoragică asociată cu utilizarea VPA poate include pe lângă funcția anormală a plachetelor, displazia megacariocitelor, boala Von Willebrand tip I dobândită și o deficiență a factorului XIII (5,6,7). Funcția anormală a plachetelor, displazia megacariocitelor, boala Von Willebrand tip I dobândită și o deficiență a factorului XIII au fost excluse la pacienții noștri.

S-a sugerat că infecțiile virale pot fi agenți etiologici pentru trombocitopenia episodică semnificativă din punct de vedere clinic la pacienții tratați cu VPA. Această situație poate să apară atunci când nivelurile serice ale VPA sunt în limite normale, așa cum se întâmplă în cazurile noastre. Diagnosticul negativ și rezistența trombocitopeniei, care a răspuns remarcabil la retragerea VPA, au sugerat reacții adverse ale medicamentului ca fiind cauza

care predispune la tulburare. Niciunul dintre copiii noștri nu a avut o cauză clară recognoscibilă pentru febra mare. S-a dovedit că parametrii hematologici obținuți înainte de începerea tratamentului cu valproat, precum și în timpul tratamentului au fost normali la toți copiii prezentați.

Mecanismul trombocitopeniei indusă de VPA este neclar. Posibilitățile includ o suprimare a producerii de plachete de către măduva osoasă, în funcție de doză, sau o distrugere a plachetelor în sângele periferic, datorită dezvoltării de anticorpi antiplachetari generată de VPA sau de unul dintre metaboliții săi. În timp ce trombocitopenia dependentă de concentrația VPA poate fi explicată prin mecanismul suprimării măduvei osoase, apariția pancitopeniei sugerează faptul că există alte mecanisme implicate care fac linia celulară plachetară mai vulnerabilă la suprimarea VPA sau la deteriorare (8).

Studii anterioare au indicat faptul că intervalul dintre inițierea tratamentului cu VPA și atingerea limitei inferioare a trombocitelor este variabil la pacienții care dezvoltă trombocitopenie, extinzându-se de la 8 zile la 16 luni (2). Timpul mediu de la expunerea la valproat până la primul episod de trombocitopenie observat la pacienții noștri a fost de 174 zile (interval 127-221), dar s-a petrecut la 3 zile de la episodul febril de origine necunoscută.

Se descrie faptul că femeile au șanse mai mari să dezvolte trombocitopenie în comparație cu bărbații, fiind expuse unui risc dublu (8). În grupul nostru băieții au dominat (2 vs.1). Trombocitopenia provocată de VPA a fost reversibilă în cazul tuturor pacienților, în urma întreruperii tratamentului cu VPA, fapt care este concordant cu rezultatele unui număr de studii anterioare (2). Pe baza reacțiilor adverse cunoscute dintre valproat și trombocitopenie, normalizarea completă a trombocitelor după retragerea VPA a dovedit această asociere.

CONCLUZII

Subliniem necesitatea de a se lua în considerare toxicitatea medicamentului valproat în diagnosticul diferențial pentru trombocitopenie chiar și la copiii cu manifestări clinice care pot fi mai sugestive pentru o etiologie infecțioasă. La toți copiii care utilizează valproat, numărul plachetelor trebuie monitorizat în timpul și după episoadele febrile pe care se bazează etiologia trombocitopeniei.

Tabelul 1. Caracteristicile pacienților cu trombocitopenie

CARACTERISTICI	Cazul 1	Cazul 2	Cazul 3
Vârsta (luni)	16	18	27
Zile de terapie cu VPA	127	183	211
Doza VPA mg/kg/zi	22	21	19
Nivelul seric al VPA (mmol/l)	436	450	394
Durata episodului febril	3	3	3
Apariția trombocitopeniei – ziua după episodul febril	2	3	2
Comedicație (ibuprofen)	+	+	+
Teste de imunologie virală	negative	negative	negative
Nivelul inițial al trombocitelor (G/l)	86	24	70
Nivelul cel mai scăzut al trombocitelor (G/l)	28	5	20
Zile până la normalizare după retragerea VPA	3	5	7

*

* *

INTRODUCTION

Valproate (VPA) belongs to a group of anticonvulsant drugs, which is effective in controlling a wide variety of seizures. It is a commonly used anticonvulsant. In Serbia VPA is available in slow-release tablets and syrup. VPA can cause haematological and liver toxicity, which is usually dose or blood level dependent (1). Valproate associated thrombocytopenia has been reported ranging from 1 to 21% but, severe clinically significant thrombocytopenia is rare (2). Significant negative correlation between VPA plasma levels and platelet counts is widely reported (3). During viral infection or acute febrile illness, such reaction may occur even with normal blood levels. This should be anticipated in children with acute febrile state of different origin (4).

We report three children on VPA monotherapy presenting with resistant thrombocytopenia after acute febrile episodes of unknown origin.

CASE REPORT

We report three children on VPA monotherapy developing resistant thrombocytopenia after acute febrile episodes of unknown origin, with prompt platelet normalisation after withdrawing VPA (Table 1).

Case 1 - A sixteen-month-old male child, treated with VPA (after a case of seizure disorder) for 127 days (in a dose of 22 mg/kg/day in three divided daily doses), was admitted to Institute for Child and Youth Health Care of Vojodina (IZZZDIOV) with rare skin petechias. Platelet level was 86G/l. Other

haematological, biochemical and serological findings (IgM adenovirus, EBV, Coxsackie virus) were within normal limits. Renal and liver functions were normal. Two days before admission child was febrile for about three days (up to 39°C axillary) without clear cause. He was using ibuprofen during two days.

The peripheral smear showed thrombocytopenia. Platelet function tests were normal. Serum valproate level was 436 (345–695 mmol/L). In view of persistently low platelet count, not reacting to intravenous immunoglobulin 400mg/kg/day during 5 days, and methylprednisolon 1mg/kg/day during 5 days, possibility of valproate induced thrombocytopenia was considered and a decision was made to withdraw valproate. VPA was completely withdrawn on 21st day of hospitalization. This was followed by a dramatic increase in the platelet count in three days.

Case 2 - A eighteen months old male child, on VPA monotherapy for atypical febrile seizures (21 mg/kg/day in three divided doses) for 183 days, was admitted to IZZZDIOV with petechial rash. Three days before admission child was febrile for about three days (up to 39°C axillary temperature) without clear cause. He was using ibuprofen during two days.

On admission the child had thrombocytopenia, platelet count 24G/l. Other investigations showed leucocytes 12G/l neutrophils 25%, lymphocytes 75%, haemoglobin 8 g/dl. All other haematological, biochemical findings were within normal limits. Serological analyses (IgM adenovirus, EBV, Coxsackie virus) were

negative. Renal and liver functions were normal. The peripheral smear showed lymphocytes and thrombocytopenia. Serum valproate level was 450 (345–695 mmol/L). In view of persistently low platelet count, not reacting to intravenous immunoglobulin 400mg/kg/day during 5 days, and methylprednisolon 1mg/kg/day during 5 days, possibility of valproate induced thrombocytopenia was considered. Valproate was completely withdrawn on 17th day of hospitalization. This was followed by the platelet count normalization in five days.

Case 3 - A 27 months old female child, on VPA monotherapy (19 mg/kg/day in three divided doses) for 211 days for recurrent atypical febrile seizures was admitted to IZZZDIOV for thrombocytopenia registered in routine laboratory check up according to febrile episode of unknown origin. Two days before admission, the child was febrile for about three days (up to 39°C axillary temperature) without clear cause. She was using ibuprofen during two days.

On admission she had thrombocytopenia, platelet count 70G/l. Other investigations haematological and biochemical findings were within normal limits. Serological analyses (IgM adenovirus, EBV, enterovirus, Coxsackie virus) were negative. Renal and liver functions were normal. The peripheral smear showed thrombocytopenia. Serum valproate level was 349 (345–695 mmol/L). In view of persistently low platelet count, not reacting to intravenous immunoglobulin 400mg/kg/day during 5 days, and methylprednisolon 1mg/kg/day during 5 days, possibility of valproate induced thrombocytopenia was considered and a decision was made to withdraw VPA. VPA therapy was completely stopped on 28th day of hospitalization. This was followed by normalization in the platelet count in seven days.

On follow-up for a three years period, our patients have had stable haematological parameters. First child got antiepileptic therapy (lamotrigine) after seizure reappearance. Second and third child are still without antiepileptic therapy.

DISCUSSION

Valproate may cause thrombocytopenia via more than one mechanism. The most common factor is the presence of high VPA serum levels. Platelet counts should probably be monitored more carefully in pa-

tients known to have higher drug levels (5). Serum levels of our patients were in lower third of therapeutic levels.

Delgado et al., 1994. reported that 8 of 64 patients with VPA-associated thrombocytopenia developed signs of bleeding (2). Our patients did not bleed. They have only skin petechial spots. A bleeding diathesis associated with VPA use may include thrombocytopenia, as well as abnormal platelet function, megakaryocytic dysplasia, acquired Von Willebrand disease type I, and a deficiency of factor XIII (5,6,7). Abnormal platelet function, megakaryocytic dysplasia, acquired Von Willebrand disease type I, and a deficiency of factor XIII were excluded in all our patients.

Viral infections have been suggested as etiological agents for clinically significant episodic thrombocytopenia in patients treated with VPA. This may occur when the VPA serum levels are in the normal range, as in our cases. The negative diagnostic work up and resistant thrombocytopenia which responded remarkably to VPA withdrawal suggested drug adverse reaction as the predisposing cause. Neither of our children had a clear recognizable cause for high fever. Haematological parameters done prior to starting valproate, as well as during treatment were documented to be normal in all presented children.

The mechanism of VPA-induced thrombocytopenia is unclear. The possibilities include a dose-dependent suppression of bone marrow production of platelets or peripheral platelet destruction due to the development of a platelet antibody brought about by VPA or one of its metabolites. While the VPA concentration-dependent thrombocytopenia could be explained by the mechanism of bone marrow suppression, the rare occurrence of pancytopenia suggests that other mechanisms must be involved that renders the platelet cell lineage more vulnerable to VPA suppression or damage (8).

Previous studies have indicated that the interval between the initiation of VPA treatment and platelet nadir is variable among patients who develop thrombocytopenia, ranging from 8 days to 16 months (2). The mean time from VPA exposure to the first observed episode of thrombocytopenia in our patients was 174 days (range 127-211), but it was 3 days after febrile episode of unknown origin.

Women are described to be more likely to develop thrombocytopenia compared to men with females at approximately twice the risk (8). In our group boys

were dominating (2 vs. 1).

VPA induced thrombocytopenia was reversible in all our patients, following VPA discontinuation, which is a consistent finding with a number of previous studies (2).

Based on the known adverse drug reaction between valproate and the thrombocytopenia, complete platelet normalization after VPA withdrawal proved this association.

Table 1. Characteristics of patients with thrombocytopenia

CARACTERISTICS	Case 1	Case 2	Case 3
Age (months)	16	18	27
Day of VPA therapy	127	183	211
VPA dose mg/kg/day	22	21	19
VPA serum level (mmol/l)	436	450	394
Duration of febrile episode	3	3	3
Thrombocytopenia appearance - day after febrile episode	2	3	2
Co-medication (ibuprofen)	+	+	+
Viral immunology tests	negative	negative	negative
Initial PLT (G/l)	86	24	70
Lowest PLT (G/l)	28	5	20
Day to normalisation after VPA withdrawal	3	5	7

CONCLUSION:

Need to consider valproate drug toxicity in the differentials for thrombocytopenia even in children with clinical presentations that may be more suggestive of an infective aetiology is emphasized. In all children using VPA, the platelet count should be monitored during and after febrile episodes underpinning of its aetiology.

BIBLIOGRAFIE/ BIBLIOGRAPHY

1. Ganick DJ, Sunder T, Finley JL. (1990) Severe hematologic toxicity of valproic acid. A report of four patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 12:80–85.
2. Delgado MR, Riela AR, Mills J, Browne R, Roach ES. (1994) Thrombocytopenia secondary to high valproate levels in children with epilepsy. *J Clin Neurol* 9:311–314
3. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:62-5.
4. Elizabeth KE, Gopakumar H, Zachariah P, Jacob R G . Valproate induced thrombocytopenia complicating acute febrile illness. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2006 . 9; 4: 230-232.
5. Gesundheit B, Kirby M, Lau W, Koren G, Abdelhaleem M. Thrombocytopenia and megakaryocytic dysplasia: An adverse effect of valproic acid treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:589-90
6. Serdaroglu G, Tutuncuoglu S, Kavakli K, Tekgul H. Coagulation abnormalities and acquired von Willebrand's disease type 1 in children receiving valproic acid. *J Child Neurol* 2002;17:41-3.
7. Teich M, Longin E, Dempfle CE, Konig S. Factor XIII deficiency associated with valproate treatment. *Epilepsia* 2004;45:187-9.
8. *Warkentin* TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 2006. 101:502–507
9. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study, *Epilepsia*. 2007. Volume 49 Issue 3, Pages 438 - 445.