

Kronik Hepatit C Virüs İnfeksiyonunda Pegile İnterferon- α 2a ve Ribavirin Tedavisi ile İlişkili Eritema Multiforme Olgusu[#]

İlhan ÖZGÜNEŞ, Elif DOYUK KARTAL, Nurettin ERBEN,
Saygın NAYMAN ALPAT, Gaye USLUER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

Bu yazıda kronik hepatit C (KHC) virüs enfeksiyonunda pegile interferon-alfa 2a (PEG-IFN- α 2a) ve ribavirin tedavisiyle ilişkili bir eritema multiforme olgusu bildirilmiştir. KHC enfeksiyonu olan kadın hastaya PEG-IFN- α 2a 180 μ g/hafta ve ribavirin 1200 mg/gün kombinasyon tedavisi başlandı. Hastanın PEG-IFN- α 2a tedavisinin ilk dozu sonrasında grip benzeri şikayetleri başladı. Hasta tedavinin ikinci dozundan üç-dört saat sonra başlayan ateş, uyluk bölgesinde döküntü ve kaşıntı şikayetleriyle tekrar hastanemize başvurdu. Hastanın lezyonlarına cilt biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi eritema multiforme ile uyumlu olarak raporlandı. Lezyonlar için oral antihistaminik (feksofenadin hidroklorid 180 mg/gün) ve topikal kortikosteroid (flutikazon propiyonat %0.005) tedavisi başlandı. Cilt lezyonları 10 gün içinde geriledi. Eritema multiforme çeşitli enfeksiyonlar sırasında, sonrasında ve çeşitli ilaç uygulamaları ile görülebilir. Bu olgu sunumunda, eritema multiformenin yüksek olasılıkla PEG-IFN'ye bağlı olduğu raporlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnterferon, yan etkiler, eritema multiforme, hepatit C.

SUMMARY

A Case of Erythema Multiforme Related to Pegylated Interferon- α 2a Plus Ribavirin Treatment for Chronic Hepatitis C Virus Infection

A case of erythema multiforme related to pegylated interferon-alpha 2a (PEG-IFN- α 2a) plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection was reported. PEG-IFN- α 2a 180 μ g/week and ribavirin 1200 mg/day combination therapy was started to female patient with chronic hepatitis C infection. Flu like syndrome was seen after the first dose of PEG-IFN- α 2a. The patient was readmitted because of fever and rashes on thigh with pruritis three-four



hours after the second dose of PEG-IFN- α 2a. Skin biopsy was performed and erythema multiforme was confirmed by histopathological examination. The treatment was started with oral antihistaminic (fexofenadine hydrochloride 180 mg/day) and topical corticosteroid (fluticasone propionate 0.005%). Skin lesions were regressed in 10 days. Erythema multiforme can be seen after or during various infections and with administration of various drugs. In this case report, erythema multiforme probably belong to PEG-IFN- α 2a was reported.

Key Words: Interferon, adverse effects, erythema multiforme, hepatitis C.

#Bu çalışma "15th ECCMID (2-5 Nisan 2005, Kopenhag)" de poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Hepatit C virüs (HCV) infeksiyonu, tüm dünyada akut ve kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biridir. Dermatolojik anormallikler, HCV infeksiyonu ile ilişkili ekstrahepatik bulgular içinde önemli bir yer kaplar. İnterferon (IFN)'lar doğal olarak oluşan sitokinlerdir, hücreler tarafından antijenik uyarı sonucu üretilirler. Çeşitli hepatik, hematolojik, onkolojik ve nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Kronik aktif hepatit C'li hastalarda en etkin tedavi, 24 veya 48 hafta süreyle IFN- α ile ribavirin kombinasyon tedavisidir (1). IFN'ye polietilenglikol (PEG) molekülü eklenmesiyle daha uzun yarı ömürlü ve biyolojik olarak daha aktif bir molekül oluşturulmuştur. Bu özellikler haftada bir doz uygulanmasını sağlamıştır. Farklı farmakokinetik ve kimyasal özelliklerde iki pegile interferon (PEG-IFN) üretilmiştir. Yapılan çeşitli kontrollü klinik çalışmalarda her ikisinin etkinliğinin de PEG olmayan IFN'ye göre daha üstün olduğu belirtilmiştir. PEG-IFN tedavisine ribavirin eklenmesi tedavi sonrası relaps riskini azaltmaktadır (2,3). PEG-IFN- α 2a ve ribavirin kombinasyon tedavisiyle IFN- α 2a ve ribavirin kombinasyon tedavisinin yan etki profili birbirine benzer bulunmuştur. Yeni ya da nadir yan etki rapor edilmemiştir. Yan etkiler; grip benzeri belirtiler, nöropsikiyatrik belirtiler, tiroid disfonksiyonu, dermatolojik anormallikler, immünolojik hastalıkların indüksiyonu ya da alevlenmesi, ek olarak hematolojik ve kardiyovasküler hastalıklar gibi genel belirtileri içerir. Kütanöz reaksiyonlar; döküntü, alopesi, herpes labialis, enjeksiyon alanında eritem ya da endürasyon ve çok nadir olarak kütanöz nekrozdur. Bunlar IFN tedavisinde görülen yan etkilerin %5-12'sini oluşturur (4,5).

Bu yazıda kronik hepatit C (KHC) virüs infeksiyonunda PEG-IFN- α 2a ve ribavirin tedavisiyle ilişkili eritema multiforme olgusu bildirilmiştir.

OLGU

Elli altı yaşında kadın hasta, Mayıs 2004 tarihinde anti-HCV pozitifliği nedeniyle hastanemize başvurdu. Hastanın fizik incelemesi normaldi. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri normal sınırlarda bulundu. HCV-RNA düzeyi 616.619 kopya/mL idi. 1973 yılında intraabdominal operasyon, 1992 yılında subtotal tiroidektomi ve kan transfüzyonu öyküsü mevcuttu. 6 Mayıs 2004 tarihinde yapılan karaciğer biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi kronik hepatit ile uyumlu saptandı. Knodell skoru 9 (periportal nekroz= 3, intralobüler dejenerasyon= 3, portal inflamasyon= 3) ve fibrozis derecesi 1 olarak rapor edildi. PEG-IFN- α 2a 180 µg/hafta-subkütan (Pegasys-Roche), ribavirin 1200 mg/gün-oral (Copegus-Roche) kombinasyon tedavisi başlandı. Hastanın PEG-IFN- α 2a ilk doz sonrası grip benzeri şikayetleri başladı. Hasta ikinci dozdan üç-dört saat sonra başlayan ateş, uyluk bölgesinde döküntü ve kaşıntı şikayetleriyle tekrar hastanemize başvurdu. Hasta aynı zamanda halsizlik ve anksiyeteden söz ediyordu. Fizik muayenesinde bilateral uyluk ve bacak bölgesinde çeşitli boyutlarda çok sayıda makülopapüler lezyon saptandı (Resim 1).

Laboratuvar incelemesinde; beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), immünglobulin (Ig) E, ALT, AST düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri (TFT), antinükleer antikor (ANA), anti-DNA antikor, anti-düz kas antikor, anti-mitokondriyal antikor ve kriyoglobulin düzeyleri araştırıldı ve normal sınırlarda saptandı. Hastanın lezyonlarına cilt biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi eritema multiforme ile uyumlu olarak raporlandı. PEG-IFN- α 2a ve ribavirin tedavisi kesildi. Lezyonlar için oral antihistaminik (feksofenadin hidroklorid 180 mg/gün) ve topikal kortikosteroid (flutikazon propiyonat %0.005) tedavisi başlandı. Cilt



Resim 1. Hastanın bacak ve uyluk bölgesindeki eritema multiforme lezyonları.

lezyonları üçüncü günde gerilemeye başladı ve 10. günde ortadan kayboldu. Hastanın izleminde anksiyete ve ölüm korkusu nedeniyle KHC için yeni bir tedavi planı yapılması düşünülmüdü.

TARTIŞMA

KHC hastalarında PEG-IFN tedavisi son zamanlarda uygulanmaktadır. Çeşitli formlara göre yan etki sıklığı değişmekle birlikte, PEG-IFN'li kombinasyon tedavileri standart IFN tedavisine benzer yan etki profili gösterir. PEG-IFN- α 2a ve ribavirin tedavisine özel, yeni ya da beklenmedik yan etki rapor edilmemiştir. Genel olarak bu ilaçların kullanımına bağlı yan etkilerden dolayı %10-14 hastada tedavinin erken sonlandırılması gerekir. Birçok yan etki hafiftir ve önceden belirlenmiş hematolojik kriterler ve diğer klinik gözlemler kullanılarak doz azaltılması ile etkin bir şekilde kontrol edilebilir. Doz azaltılmasını gerektiren en yaygın endikasyonlar; anemi, nötropeni gibi hematolojik anormalliklerdir. PEG-IFN tedavisinde yan etkilerin daha sık olduğu bazı yayınlarda bildirilmiştir (4-6).

Akut ve kronik HCV infeksiyonlarının her ikisi de karaciğeri etkilediği gibi, karaciğer dışı dokuları da etkileyebilir. HCV infeksiyonu ile ilişkili olarak dermatolojik bozuklukları da kapsayan birçok ekstrahepatik hastalık tanımlanmıştır. HCV infeksiyonu ile ilişkili ana cilt hastalıkları; kütanöz nekrotizan vaskülit, mikst kriyoglobulinemi, porfiriya kutanea tarda ve liken planustur. Bununla birlikte Adamantiadis-Behçet sendromu, eritema multiforme, eritema nodozum, malakoplaki, ürtiker ve kaşıntı da hepatit C ile ilişkili olabilir. Aynı zamanda PEG-IFN- α 2a veya 2b tedavisi sırasında

alopesi, kaşıntı, döküntü, ciltte kuruma ve enjeksiyon yerinde inflamasyon gibi daha hafif cilt bulguları sıklıkla görülebilir (7,8).

Eritema multiforme akut, genellikle hafif ve relapslarla seyreden, kendi kendini sınırlayan ekzantemdir. Eritema multiforme birçok antijenik uyarıya (infeksiyonlar, ilaçlar, bağ dokusu hastalıkları) cevap olarak gelişen ve serbest olarak dolaşan immünkomplekslere bağlı ciltte ve mukoz membranlardaki immünolojik reaksiyondur. Herpes simpleks virüsü (HSV), hepatit B virüsü (HBV), HCV, diğer virüsler, progesteron ve diğer ilaçlar eritema multiforme ile ilişkilendirilmiştir. Cilt reaksiyonları çeşitli lezyonlarla karakterizedir. Bunlar eritematöz plak, vezikül, hedef lezyon olarak adlandırılır. Tipik cilt lezyonları sıklıkla ekstremitelerde ve genellikle simetrikdir (9).

Bu olguda eritema multiforme, hepatit C infeksiyonu ve tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olabilir. Lezyonların başlangıcı ile PEG-IFN enjeksiyonu arasındaki ilişki nedeniyle eritema multiforme PEG-IFN- α 2a tedavisine bağlanmıştır. HCV infeksiyonlarındaki cilt değişiklikleri çeşitli ekstrahepatik belirtilerin aynı zamanda bir parçasıdır. Fakat HCV infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaçların eritema multiforme ile ilişkili olabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Alberti A, Benvegna L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38(Suppl 1): 104-18.
2. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-57.



3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
4. Fontaine H, Pol S. Side effect of interferon- α in treating hepatitis C virus infection. *Transplant Proc* 2001; 33: 2327-9.
5. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36(Suppl): 237-44.
6. Tursen U, Kaya TI, İkizoglu G. Interferon-alpha 2b induced facial erythema in a woman with chronic hepatitis C infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 285-6.
7. Dumas V, Thieulent N, Soillet AL, Jullien D, Faure M, Claudy A. Recurrent erythema multiforme and chronic hepatitis C: Efficacy of interferon alpha. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1248-9.
8. Hadziyannis SJ. Skin diseases associated with hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10: 12-21.
9. Weston WL. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Papini RP (eds). *Dermatology*. 1st ed. Edinburgh: Mosby, 2003: 313-21.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Saygın NAYMAN ALPAT

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ESKİŞEHİR

e-mail: snalpat@mynet.com