

Olgu Sunumu

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Pegile Interferon- Tedavisi Sonrasında Gelişen Psoriasis: Olgu Sunumu*

Sezin AŞIK AKMAN¹, Şükran KÖSE², Oya HALICIOĞLU³, Ümit BAYOL⁴, Sibel ALPER⁵

¹Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji,

²Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji ve İmmunoloji Kliniği,

³Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Klinikleri,

⁴Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü,

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İZMİR.

*IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 3-6 Nisan 2008, Antalya'da bildiri olarak sunulan olgunun sonraki izlemi de eklenerek hazırlanmıştır.

ÖZET

Kronik Hepatit B enfeksiyonunun erişkin dönemdeki tedavi seçeneklerinden biri pegile interferon- (peg IFN- α)'dır. Interferon- α (IFN- α) tedavisinin bilinen başlıca sistemik yan etkileri ateş, halsizlik, kas ağrıları ve baş ağrısıdır; otoimmün ve immunolojik reaksiyonlar daha nadir görülen yan etkilerdir.. Enjeksiyon yerinde reaksiyon, psoriasis, ekzematöz lezyonlar, alopesi, pigment değişiklikleri ve likenoid erüpsiyonlar şeklinde ciltle ilgili yan etkiler de bildirilmektedir. Kronik Hepatit B enfeksiyonu nedeniyle izlenen 19 yaşındaki erkek hastada, peg IFN- α tedavisi sırasında lökositoklastik vaskülit olarak değerlendirilen ve topikal tedaviye yanıtı lezyonlar, tedavinin kesilmesini takiben sekizinci ayda psoriazise ait cilt lezyonları saptanmıştır.

IFN tedavisi, psoriasis gibi otoimmün süreçleri tetikleyebileceğinden hastaların tedavi sırasında ve sonrasında monitorizasyonu önemlidir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, interferon, psoriasis

SUMMARY

Psoriasis after Pegylated Interferon-Treatment of Chronic Hepatitis B Infection: Case Report

The pegylated interferon- α (peg IFN- α) is one of the treatment options for chronic hepatitis B infection in adulthood. Interferon alfa treatment is associated with considerable side effects. Most frequently reported side effects are flu-like symptoms, fatigue, headache, and myalgia and rarely immunologic and autoimmune events, and cutaneous adverse reactions may develop as well. Drug-induced cutaneous eruptions include injection site reactions, psoriasis, eczematous drug reactions, alopecia, pigmentary changes, and lichenoid eruptions. In the present study, a 19-year-old male patient who has adverse cutaneous reactions related to peg IFN- α has been reported. IFN- α treatment related lesions, such as leukocytoclastic vasculitis, were successfully treated with topical therapy. Biopsy proven psoriasis was seen eight months after completing the INF treatment.

IFN treatment may trigger autoimmune processes, such as psoriasis, which should be taken into consideration in patients treated with peg IFN- α and close monitorization is mandatory.

Keywords: Chronic hepatitis B, interferon, psoriasis

GİRİŞ

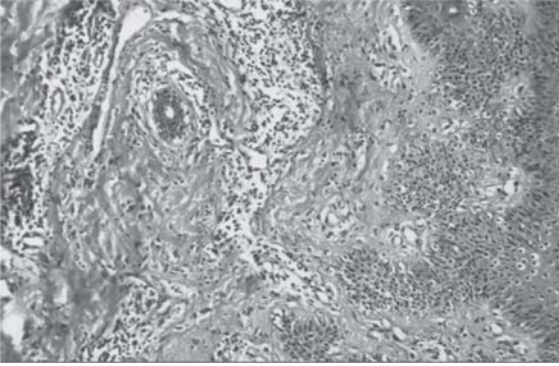
Pegile interferon-alfa (peg IFN- α), interferon alfa (IFN- α) ile etkinlik ve yan etkiler bakımından benzerdir; ancak peg IFN- α 'nın etki süresinin daha uzun olması, biyolojik aktivitesinin üstünlüğü ve immunojenitesinin düşük olması avantajlı özellikleridir (1).

Peg IFN- α 'nın kronik hepatit C'nin tedavisinde standart IFN- α tedavisinden daha etkin olduğu gösterilmiştir. Peg IFN- α tedavisi hepatit B antijeni pozitif, kronik hepatit B'li hastaların tedavi şemalarında da 2003 yılından beri bulunmaktadır (2). Tedavide en sık bildirilen yan etkiler; grip benzeri bulgular, baş ağrısı, yorgunluk hissi, myalji, enjeksiyon yerinde lokalize reaksiyon, nötropeni ve trombositopenidir (3). IFN- α tedavisinin tiroiditler, sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, vaskülit gibi otoimmün ve immunolojik patolojilere, ayrıca psoriasis alevlenmesine ve kutanöz yan etkilere (vaskülitler, nekroz, ülserasyon, alopesi) neden olabildiği bildirilmektedir (4-6).

OLGU SUNUMU

Dört yaşında *Burkitt* Lenfoma tanısı olarak tedavi sonucu kür olan, izlemi sırasında kronik hepatit B enfeksiyonu saptanan 19 yaşında erkek olgu, 2004'de Çocuk Gastroenteroloji Birimi'ne konsülte edildi. Önceki izleminde, kronik hepatit B tedavisinde IFN- α (5000.000 Ü/m²) ve Lamivudin (3 mg/kg/g) tedavisi uygulandığı öğrenildi. Hastanın soygeçmişinde akraba evliliği ve ailede kronik hastalık tanımlanmadı. Çocuk Gastroenteroloji konsültasyonunda, HBsAg (+), HBeAg (+), HBV DNA 1.10⁸ kopya/mL (*Roche Molecular Systems, Inc, Branchburg, NJ, USA*), anti-HCV (-), ALT düzeyi normal saptanan hasta, biyokimyasal ve serolojik tetkikler ile tedavisiz iki yıl izlendi. İzlemin ikinci yılında devam eden ALT yüksekliğinin saptanması üzerine yapılan biyopside hepatik aktivite indeksi 14 (*Knodell*) olarak belirlendi. Erişkin Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ile değerlendirilen hastaya pegile interferon-alfa2b (*Peg Intron®*, *Schering-Plough*) tedavisi (100 µg/doz, haftada bir, subkutan) başlandı. Tedavinin ilk iki haftasında, yüksek ateş periyotları gözlenen hastanın tam kan sayımında patoloji izlenmedi. Ateş yakınmaları azalan hastanın, tedavinin ikinci ayında, genital bölgede yaygın, kaşıntılı, makülopapüler, eritemli cilt lezyonları saptandı. Dermatolojik değerlendirme sonrasında topikal antihistaminik ve

epitelizan preparatlar önerildi. Genital bölgedeki lezyonlar gerilerken, 4. ayda bu lezyonların benzerleri saçlı deri, gövde ön yüz, sırt ve her iki kolun triseps kası lokalizasyonunda, ön kollarda gözlemlendi. Yenilenen Dermatoloji konsültasyonunda, eritematö papüller, skuamatöz olarak tanımlanan lezyonlardan cilt biyopsisi alındı. Biyopsinin patolojik incelemesinde, damar duvarlarında ve çevre dokularda lenfositik infiltrasyon saptandı, "lökositoklastik vaskülit" olarak yorumlandı (Şekil 1). Hasta bu aşamada eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildi. Kan basıncı değerleri ve göz muayenesi normal olan hastada, akut faz yanıtları, otoantikolar, romatoid faktör negatifti. Tiroid hormonları, alfa 1 antitripsin, alfa-feto protein, kompleman C3-C4 ve immunoglobulin düzeyleri normaldi. Dışkıda gizli kan negatif saptandı. Yirmidört saatlik idrarda mikroalbumin düzeylerinde patoloji saptanmadı. Dermatoloji tarafından önerilen "tiaprofenik asit ve clobetasol propionat" tedavisi uygulanan hastanın peg IFN- α tedavisi de sonlandırıldı. Cilt lezyonlarında tedrici olarak gerileme gözlemlendi. (Altı aylık peg IFN- α tedavisi ile biyokimyasal yanıt alınmasına karşın, serolojik yanıt gelişmedi, HBV DNA düzeyinde logaritmik azalma gözlemlenmedi). Tedavinin sonlandırılmasından sonraki sekizinci ayda üst ekstremitte ekstensör yüzeylerinde, her iki dirsekte, saçlı derinin frontal bölgesinde, sırt ve göğüste eritemli zeminde, makülopapüler, gümüşü-beyaz renkte skuamli lezyonlar şeklinde cilt bulguları gözlemlendi (Resim 1). Yeniden Dermatoloji ile görüşülerek ikinci cilt biyopsisi yapıldı. Biyopsinin patolojik değerlendirmesi psoriasisle uyumlu olarak değerlendirildi. Dermal ve epidermal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, yüzeyde parakeratoz ve lökosit kümelenmeleri, granüler tabakanın kaybı, epidermiste papüllomatöz yapılanma saptandı. Önceden psoriasis öyküsü olmayan hastada, peg IFN- α tedavisinin psoriatik lezyonların gelişimini indüklediği düşünüldü. Hastaya dar bant-UVB tedavisi planlandı. Tedaviye yanıtı olan hastanın lezyonları tedavinin birinci ayından itibaren azalarak, üçüncü ayda tamamen düzeldi. Hepatit B tedavisi Lamivudin ile sürdürülen hastanın izleminde psoriasis açısından remisyonu yirmi aydan beri devam etmektedir.



Şekil 1: Küçük büyütmede damar duvarlarında ve çevresinde lenfositik infiltrasyon (HE)



Resim 1: Eritemli zeminde, makülopapüler, gümüşü beyaz renkte skuamlı lezyonlar şeklinde cilt bulguları

TARTIŞMA

IFN- α , antiviral, antineoplastik ve immuno-modulator özellikleri olan bir sitokindir. İnterferonlar, natural killer hücreleri ile birlikte viral enfeksiyonlar ve tümörlere karşı ilk savunma bariyeri olarak kabul edilir. Dahası IFN- α , CD⁴⁺ sitotoksik T hücre yanıtını artırır ve B hücre proliferasyonunu uyararak immunoglobulin sentezini artırır (7). IFN- α tedavisinin otoimmün tiroidit, romatoid artrit, sarkoidozis ve psoriasis

gibi otoimmün hastalıkları tetiklediği ve tedavi esnasında ANA, RF, anti-SMA ve dsDNA gibi otoantikor düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir (7, 8). Psoriasisın patogenezi ise tam olarak bilinmemekle beraber bazı immunolojik ve çevresel faktörlerin T hücre ve dentritik hücreleri aktive ederek sitokin salınımını başlattığı düşünülmektedir (9). İnterferonlar psoriasisın alevlenmesine nadiren de indüklenmesine yol açabilirler. Genellikle hastalığın ortaya çıkışı, tedavi başlangıcından 1-40 hafta sonra olur ve tedavi kesilmesini takiben kaybolur (8).

Önceki standart IFN- α tedavisi ile herhangi bir otoimmün ve/veya cildi tutan yan etki saptanmayan hastamızın tedaviye yanıtı sonrası planlanan peg IFN- α tedavisi sırasında vaskülit, tedavinin kesilmesini takiben de psoriasis olarak tanımlanan cilt lezyonları gelişmiştir. Hepatit B enfeksiyonu açısından, tedavinin 4. ayında biyokimyasal yanıt gelişen, ancak HBeAg serokonversiyonu ve HBV-DNA düzeyinde logaritmik düşme saptanmayan hastanın ilk cilt biyopsisi vaskülit olarak değerlendirilmiş ve topikal tedavi ile cilt lezyonlarında hızlı düzelleme saptanmıştır. Hepatit B tedavisine virolojik ve serolojik yanıtı olmadığından peg IFN- α tedavisi sonlandırılan hastanın tedavisiz izleminin sekizinci ayında gelişen psoriasis tablosu literatürde nadir olan bir durumdur. Sunulan olguların bir çoğu, interferon tedavisi sürdürülürken psoriasis gelişen hastalardan oluşmakta ve IFN tedavisi sırasında gelişen psoriasis tablosunun, tedavinin kontrendikasyonlarından biri olduğu kabul edilmektedir (2,5). Tedavi bitiminden sonra psoriasis tablosu gelişimi nedeniyle olgumuz literatürde sunulan olgulardan ayrılmaktadır. Olgumuzda psoriasis tablosunun interferon tedavisi ile ilişkisi net olmamakla beraber; tedavi sürecinde lökositoklastik vaskülit gelişimi, tedavinin sonlandırılmasından sonra, vaskülitik lezyonların görüldüğü aynı vücut bölgelerinde psoriatik döküntülerin gözlenmesi ve psoriasis etyopatogenezinde IFN gibi sitokinlerin, dentritik hücrelerden endojen IFN üretiminin rol alması (8, 9) olgumuzdaki psoriasis kliniğinin IFN tedavisi ile indüklendiğini ve geç bir bulgu olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Hepatit C tedavisinde uygulanan peg IFN- α /ribavirin kombinasyon tedavisi, tekli IFN- α tedavisi ile karşılaştırıldığında kombine tedavide kutanöz yan etkilerin daha sık olduğu bildirilmektedir. Ülkemizden yapılan bir olgu sunumunda kombine tedavi planlanan HCV'li bir erişkinde,

tedavinin 7. ayında eritematöz plaklar gelişmiş, patolojik değerlendirmede lökositoklastik vaskülit tanımlanmıştır (6). Hastamızda da bu olguya benzer şekilde, tedavinin 4. ayında gelişen lezyonların histolojisi lökositoklastik vaskülit olarak belirlenmiştir. Hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde hastamıza uygulanan peg IFN- α ile deriyi tutan zincirleme yan etkiler gelişmiştir. Vaskülitin tanımlanmasından 10 ay, tedavinin bitiminden 8 ay sonra gelişen cilt bulguları psoriasis olarak tanımlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda özellikle otoimmün hastalıklar açısından duyarlı hastalarda IFN- α ve peg IFN- α tedavilerinin, otoimmün kaynaklı ve cilt tutulumu ile seyreden yan etkilere neden olabileceği; “de novo” hastalığa veya önceden var olan hastalığın alevlenmesine yol açabildiği bildirilmektedir. IFN- α tedavisi sırasında psoriasisin tetiklendiği olgular değişik çalışmalarda sunulmuştur (4, 5, 7, 10, 11, 12). Literatürde tedavi sonrasında psoriasis gelişimine ilişkin bildirimler bulunmamaktadır, olgumuzun seyrinde psoriasisin tanımlanması IFN tedavisinden bağımsız, rastlantısal bir birliktelik olabileceği gibi, IFN tedavisinin henüz kanıtlanmamış bir etkisi de olabilir.

Bu bilgilerin ışığında, IFN- α tedavisi planlanan hastaların öyküsünde psoriasis ve/veya diğer otoimmün hastalıkların varlığının araştırılması önerilmektedir. Dört yaşında *Burkitt* Lenfoma tanısı alan ve tedavisinin ardından kür olarak kabul edilen hastamızın öz ve soygeçmişinde immüno- lojik-otoimmün kaynaklı hastalık öyküsü tanımlanmamıştır.

Sonuç olarak pegile-interferon tedavisi sırasında ve tedavinin ardından tanımlanan cilt lezyonları enderdir, ancak bu tedaviler süresince hastaların izlemlerinde kutanöz ve otoimmün kökenli yan etkilerin de gözlenebileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 539-51.
2. Hui AY, Chan HL, Cheung AY, Cooksley G, Sung JJ. Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 519-28.

3. van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E, et. al; HBV 99-01 Study Group. The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1163-71.
4. Stafford-Fox V, Guindon KM. Cutaneous reactions associated with alpha interferon therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2000; 4: 164-8.
5. Citro V, Fristachi R, Tarantino G. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon: a case report. *J Med Case Rep* 2007; 1: 86.
6. Adisen E, Dizbay M, Hizel K, Ilter N. Leukocytoclastic vasculitis during pegylated interferon and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 60-2.
7. Ketikoglou I, Karatapanis S, Elefsiniotis I, Kafiri G, Moulakakis A. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alpha-2b treatment for chronic hepatitis B. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 107-9.
8. Gota C, Calabrese L. Induction of clinical autoimmune disease by therapeutic interferon-alpha. *Autoimmunity*. 2003; 36: 511-8.
9. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Cl Invest* 2004; 113: 1664-75.
10. Yurci A, Guven K, Torun E, et al. Pyoderma gangrenosum and exacerbation of psoriasis resulting from pegylated interferon alpha and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 811-5.
11. Calvino J, Romero R, Suárez-Peñaranda JM, et al. Secondary hyperparathyroidism exacerbation: a rare side-effect of interferon-alpha? *Clin Nephrol* 1999; 51: 248-51.
12. Taylor C, Burns DA, Wiselka MJ. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. *Postgrad Med J* 2000; 76: 365-7.

YAZIŞMAADRESİ

Dr. Sezin AŞIK AKMAN
Mustafa Bey Cad. Berk Apt. No: 37/9
35220 Alsancak
İZMİR
e-mail: sezin.akman@gmail.com