

Olgu Sunumu

Pegileinterferon Alfa-2b Enjeksiyonuna Bağlı Kutanöz Nekroz: Olgu Sunumu*

Rahmet GÜNER¹, Derya YAPAR¹, Murat SARICI², Mehmet Akın TAŞYARAN¹

¹S.B. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

²S.B. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, ANKARA

*Bu olgu 5th APASL Single Topic Conference, 17-20 Mayıs 2009, İstanbul'da poster olarak sunulmuştur.

ÖZET

Pegileinterferon alfa-2b (PEG-IFN alfa-2b), kronik hepatit B ve C tedavisinde kullanılan bir moleküldür. Kutanöz nekroz, pegileinterferon enjeksiyonunun nadir rastlanılan bir yan etkisidir. Kronik hepatit B tanısı ile subkutan pegileinterferon alfa 2b tedavisi başlanan 28 yaşındaki erkek hastada tedavinin 5. ayında enjeksiyon bölgesine uyan lokalizasyonda kutanöz nekroz saptandı. Lokal yara bakımına cevap vermeyen hastaya cerrahi debridman yapıldı. Kutanöz nekrozun kesin mekanizması bilinmemekle birlikte patogeneizde hiperkoagülabilité, lokal vazospazm, intra-arteriyel enjeksiyon ve immün reaksiyon gibi birçok faktörün sorumlu olabileceği öne sürülmektedir.

Anahtar sözcükler: Pegileinterferon alfa-2b, kutanöz nekroz

SUMMARY

Pegylated Interferon Alpha-2b Associated Cutaneous Necrosis: A Case Report

Pegylated interferon alfa-2b (PEG-IFN alfa-2b) is a molecule that is used in chronic hepatitis B and C therapy. Cutaneous necrosis is a rare dermatologic side effect of injection of pegylated interferons. Subcutaneous PEG-IFN alfa-2b treatment was initiated to a 28 year-old male patient with the diagnosis of chronic hepatitis B, and a cutaneous necrosis was observed at the injection site at the 5th month of the therapy. Surgical debridement was performed to the patient who did not respond to local wound care. Pathogenic mechanisms are thought to be hypercoagulation, local vasospasm, intra-arterial injection and immune mediated mechanisms. The exact mechanisms involved in cutaneous necrosis remain unknown.

Keywords: Pegylated interferon alfa-2b, cutaneous necrosis

GİRİŞ

Pegile interferonlar kronik hepatit B ve C tedavisinde kullanılan ruhsatlı tedavi ajanlarıdır. Pegileinterferon alfa-2b (PEG-IFN alfa-2b), standart interferon alfaya göre daha uzun ömre sahip olması nedeni ile haftada bir enjeksiyon ve stabil serum konsantrasyonu avantajını sağlayan bir moleküldür. İnterferonların, *flu-like* semptomlar ve kemik iliği supresyonu gibi yan etkilerinin yanı sıra dermatolojik yan etkileri vardır (1). Kutanöz nekroz, pegile interferonların nadir görülen yan etkisidir. Kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisine yönelik pegile interferon alfa-2b enjeksiyonu sonucu gelişen kutanöz nekroz, olgu sunumu eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

28 yaşında erkek hastaya yapılan tetkiklerin sonucunda kronik hepatit B tanısı ile pegile interferon alfa 2b 80 µg/hafta subkutan enjeksiyon tedavisi başlandı. Tedavinin 4. ayında kolda ağrı tarifleyen hastanın fizik muayenesinde enjeksiyon bölgesine uyan lokalizasyonda hiperemik lezyon saptandı. Hastaya o bölgeden başka lokalizasyondan enjeksiyonuna devam edilmesi önerildi. Ancak, bir ay sonra aynı lokalizasyonda 3x3 cm boyutlarında siyah renkli eskar dokusunun geliştiği tespit edildi (Resim 1). Plastik cerrahi tarafından değerlendirilen lezyon, kutanöz nekroz ile uyumlu bulundu. Öncelikle lokal yara bakımı başlandı. Bu tedaviye cevap vermeyen hastaya debridman uygulanarak primer onarım yapıldı. Cerrahi müdahale sonrası komplikasyon gelişmedi. Enjeksiyonlarını kendisi yapan hastaya subkutan enjeksiyon eğitimi tekrar verildi. Bu süre içerisinde hastanın interferon tedavisine doz değişikliği yapılmadan farklı lokalizasyondan devam edildi.

TARTIŞMA

Pegileinterferon alfa tedavisine bağlı raş, eritem, ağrılı nodüller, alopesi, kontakt alerji, hipomelanozis, pemfigus benzeri büllöz erupsiyon, herpes labialis akut alevlenmesi, liken planus, psöriazis başlangıcı ve atakları gibi cilde ait yan etkiler bildirilmiştir (2). Ancak kutanöz nekroz daha az sıklıkta rastlanılan bir yan etkidir. Kutanöz nekroz, interferonların tipine bağlı bir olay olmamakla birlikte pegileinterferon tedavilerine bağlı lokal cilt reaksiyonları standart interferonlarla karşılaştırıldığında daha sık bildirilmektedir (3). Bunun nedeninin pegileinterferonların uzun eliminasyon

yanı ömrüne sahip olmaları ve dokularda daha yüksek konsantrasyonlara ulaşması olduğu düşünülmektedir. Kutanöz nekrozun enjeksiyon bölgesine ve doza bağımlı olarak, tedavi tamamlandıktan 2 ay - 4 yıl sonrasında bile gelişebildiği, en sık karın ön duvarında görüldüğü ve birden fazla sayıda olabileceği bildirilmiştir (1, 4).

Kutanöz nekroz gelişiminde hiperkoagülabilite, lokal endotelial vazospazm, inflamatuvar reaksiyon, interferonun prokoagülan aktivitesi gibi birçok faktörün sorumlu olduğu düşünülmekle beraber, fizyopatolojisi netlik kazanmamıştır (1, 5).

1989'da bildirilen 2 vakada enjeksiyondan saatler sonra aseptik nekroz gelişmiştir. Bu vakalarda devamlı olarak dikkatsiz yapılan enjeksiyona bağlı intra-arteryel embolizasyon olaydan sorumlu tutulmuştur (6). Sheremata ve ark., bazı hastalarda kutanöz nekroz fizyopatolojisinde hiperkoagülabilitenin rol oynamadığını ileri sürmüştür (5). Ancak Dalmau ve ark. ise küçük damarların endotelinde oluşan değişikliklere sekonder meydana gelen trombozisin etiolojide önemli olduğunu göstermiştir (2). Lezyonun histopatolojik incelemesinde en çok nonspesifik bulgular (lenfosit, eozinofil, polimorf nüveli hücrelerin epidermis veya dermisi infiltre etmesi) tespit edilmiş olup, az sayıda vakada çeşitli patolojik bulgular gösterilmiştir. Lobuler pannikülitle uyumlu bulgular, dermal küçük damar venlerinde trombozis ve bazı olgularda fokal vaskülit için kanıtlar gösterilmiştir (2, 4, 7, 8). Bizim vakamızda histopatolojik inceleme yapılamamış olduğundan lezyonun yapısı hakkında yorum yapmak mümkün olmamıştır.

Kutanöz nekrozun tedavisi amacı ile steroidli ya da antibiyotikli kremlerle topikal bakımın yapılması genellikle yeterli bulunmakla birlikte, hidrokolloidli bandajların kullanımı da önerilmektedir. Nadiren *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter koseri*, *Enterococcus faecalis*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı sekonder bakteriyel enfeksiyonlar da bildirilmiştir (2, 9). Ancak, bu vakada olduğu gibi medikal yaklaşımın yeterli olmadığı durumlarda, cerrahi müdahale gerekli olabilir.

Cilt yan etkileri nedeni ile %0.1 oranında interferon tedavisinin kesilmesi gerekliliği çalışmalarda gösterilmiştir (10). Kutanöz nekroz, iyileşme süresinin 4-6 haftaya kadar uzayabilmesi nedeni ile hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen hatta bazı durumlarda tedavinin kesilmesini gerektirebilen bir yan etkidir (2).

Hastanın enjeksiyon konusunda eğitimi, enjeksiyon alanının değiştirilmesi tedavinin kesilmemesi açısından önemlidir. Ayrıca hastaların ve hekimlerin enjeksiyon bölgesinde oluşan eritemi değerlendirirken nekrozun ilk işareti olabileceğinin farkında olmaları çok önemlidir.



Resim 1. Hastaya ait kutanöz nekrozun görünümü

KAYNAKLAR

1. Rosina P, Girolomoni G. Cutaneous necrosis complicating the injection of pegylated interferon alpa-2b in a patient with chronic hepatitis C. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2008; 16: 35-7.
2. Dalmau J, Pimentel CL, Puig L, Peramaquel L, Roe E, Alomar A. Cutaneous necrosis after injection of polyethylene glycol-modified interferon alfa. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 62-6.
3. Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Alain S, Liozon E, Bedane C, Vidal E. Skin necrosis after injection of PEG-interferon alpha2b in an HCV-infected patient. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 415-6.
4. Bessis D, Charron A, Rouzier-Panis R, Blatiere V, Guilhou JJ, Reynes J. Necrotizing cutaneous lesions complicating treatment with pegylated-interferon alfa in an HIV-infected patient. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 99-102.
5. Sheramata WA, Taylor JR, Elgart GW. Severe necrotizing cutaneous lesions complicating treatment with interferon beta-1b. *N Engl J Med* 1995; 332: 1584.
6. Rasokat H, Bendick C, Wemmer U, Steigleder GK. Aseptic skin necrosis after subcutaneous injection of alpha interferon. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 458-60.
7. Heinzerling L, Dummer R, Wildberger H, Burg G. Cutaneous ulceration after injection of polyethylene-glycol-modified interferon alpha associated with visual disturbances in a melanoma patient. *Dermatology* 2000; 201: 154-7.
8. 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.
9. Sickler JB, Simmons RA, Cobb DK, Sherman KE. Cutaneous necrosis associated with interferon alpha-2b. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 463-4.
10. Maddrey WC. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naïve patients. *Semin Liver Dis* 1999; 19 Suppl 1: 67-75.

YAZIŞMA ADRESİ

Doç. Dr. Rahmet GÜNER
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği
ANKARA
e-mail: rahmetguner@yahoo.com