

Olgu Sunumu

Kronik Hepatit C Tedavisini Takiben Gelişen Cilt Bulguları; İki Olgu Sunumu*

Yunus GÜRBÜZ¹, Emin Ediz TÜTÜNCÜ¹, Doğan Barış ÖZTÜRK¹, Ayşe BAYLAK², İrfan ŞENCAN¹

¹SB Dışkapı YBEAH Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

²SB Dışkapı YBEAH Dermatoloji Kliniği, ANKARA

*Bu çalışma daha önce, 2010 yılında Antalya'da düzenlenen X. Ulusal Viral Hepatit Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET

Kronik Hepatit C (KHC) tedavisinde bugün için kullanılan pegile-interferon ve ribavirin kombinasyonu ile önemli tedavi başarılarına ulaşılmıştır. Ancak her iki ilaç için de önemli yan etkiler bildirilmiştir. En çok bildirilen yan etkiler grip benzeri yan etkiler iken, anemi, lökopeni, trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler de sık sık izlenmektedir. Bunların yanı sıra tiroid fonksiyon bozuklukları, impotans gibi yan etkiler daha az sıklıkla da olsa bildirilen yan etkilerdir. Cilt bulguları ise oldukça nadir izlenmektedir. Bu yazıda KHC tedavisi sırasında ortaya çıkan biri vitiligo, diğeri hiperpigmentasyonla seyreden iki olgu bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit C, pegile-interferon, ribavirin, vitiligo, hiperpigmentasyon

SUMMARY

Skin Disease after Chronic Hepatitis C: Two Cases Report

Combination of pegylated-interferon and ribavirin has been successful in chronic hepatitis C (CHC) treatment. However, adverse effects are reported in both drugs. Flu like adverse effects are the most reported ones; besides, hematologic adverse effects like anemia, leukopenia, and thrombocytopenia are frequently observed. Despite less frequent, thyroid function disorder and impotence are also reported adverse effects. Moreover, skin diseases are rarely noted adverse effects of CHC treatment. Herein, we present two cases of whom one with vitiligo and the other with hyperpigmentation, those developed during CHC treatment.

Keywords: Chronic Hepatitis C, pegylated-interferon, ribavirin, vitiligo, hyperpigmentation

GİRİŞ

Kronik Hepatit C (KHC) enfeksiyonu tedavisiz doğal seyrine bırakıldığında, bir süre sonra hastaların belirli bir bölümünde siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom gibi ciddi sonuçları olan bir hastalıktır (1). KHC enfeksiyonunda bugün için kabul görmüş tedavi pegile-interferon,

ribavirin kombinasyon tedavisidir. Bu kombinasyon ile önemli klinik başarılar elde edilmeye başlanmıştır (2). Ancak bu ilaçların birçok yan etkileri bildirilmektedir. Bu yan etkiler arasında grip benzeri belirtiler gibi hafif seyirli yan etkiler olabildiği gibi, anemi, trombositopeni ve lökopeni gibi doz ayarlamasına veya tedavinin kesilmesine neden

olabilecek daha ciddi yan etkiler de olabilmektedir. Cilt bulguları KHC tedavisi esnasında daha nadir olarak rapor edilmiştir ve daha çok lokal enjeksiyon bölgesinde izlenen lezyonlardır (3). Bu yazıda bu nadir yan etki olarak rapor edilen vitiligo ve hiperpigmentasyon lezyonları olan iki örnek vaka bildirimini yapmıştır.

OLGU 1

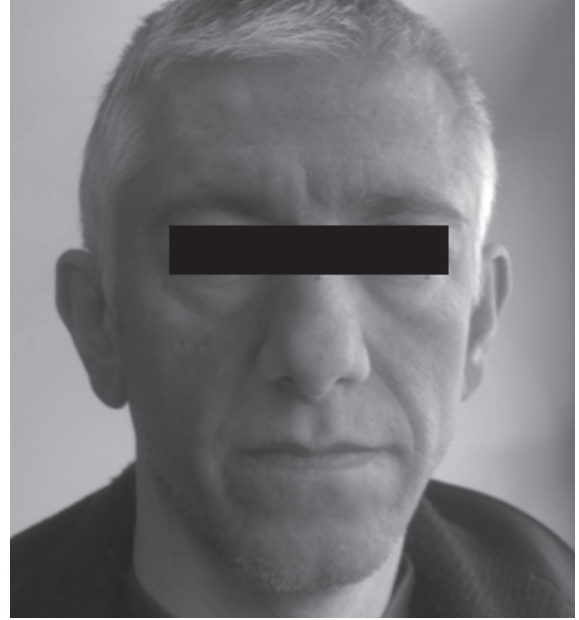
Altmışbeş yaşında erkek hasta, emekli, boş vakitlerinde bahçe ile uğraşır. Hastaya KHC enfeksiyonu nedeniyle Ekim 2008'de pegile-interferon alfa 2b 100 mikrogram/gün ve ribavirin 1000 mg/gün kombinasyon tedavisi başlandı. Tedavinin 6. ayından sonra hastada özellikle alın bölgesinde olmak üzere hipopigmente maküler lezyonlar ortaya çıktı (Resim1). Hastanın dermatolojik muayenesinde, alnında belirgin olmak üzere, verteks ön kısmı, alt göz kapakları ve maksiller bölgelerde, çok sayıda, çapları değişken, hipopigmente maküller saptandı. Deri lezyonlarından alınan punch biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde; periadneksiyel inflamasyon ve melanin inkontinansı izlendi. Hastaya mevcut bulgularla vitiligo tanısı konuldu. KHC tedavisine devam edilen hastada, tedavi sonunda kalıcı viral yanıt elde edildi. Vitiligo tedavisi ise dermatoloji kliniğince düzenlendi ve tedaviden kısmen fayda gördü.



Resim 1. Alın bölgesinde vitiligosu olan hasta

OLGU 2

Kırkbeş yaşında erkek hasta, özel bir işyerinde çalışıyor. Hastaya KHC enfeksiyonu nedeniyle Ağustos 2009'da pegile-interferon alfa 2b 120 mikrogram/gün ve ribavirin 1000 mg/gün kombinasyonu başlandı. Hastada tedavinin ikinci ayından itibaren yüzde diffüz hiperpigmentasyon gelişti



Resim 2. Yüzünde hiperpigmentasyonu olan hasta.

ve dördüncü ayda belirgin hale geldi (Resim 2). Tedaviye başladıktan sonra hastada güneşe maruziyette bir artış olmadığı öğrenildi. Hasta hiperpigmentasyon yapan nedenler yönünden endokrin bölümünde araştırıldı ve herhangi bir hormonal bozukluk saptanmadı. Hasta dermatoloji hekimine danışıldı. Dermatoloji kliniğiyle birlikte değerlendirilen hastanın lezyonunun ilaç yan etkisi olduğu belirlendi. KHC tedavisine devam edilen hastada, tedavi sonunda kalıcı viral yanıt elde edildi. Hiperpigmentasyon lezyonu için ise özgül tedavi verilmedi. Şu anda lezyonları kısmen azalsa da devam etmektedir.

TARTIŞMA

KHC tedavisi sırasında birçok yan etki izlenmektedir. Cilt bulguları nispeten daha az izlenmektedir. Cilt bulgularının çoğunluğu lokal enjeksiyon bölgesinde izlenen lezyonlardır ve bu lezyonların yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Vitiligo ve hiperpigmentasyon daha nadir bildirilen yan etkilerdir (4).

Vitiligo, değişik büyüklükte ve sayıda, iyi sınırlı, süt beyazı renkte yamalar şeklinde görülen, melanosit yıkımı ile karakterize kazanılmış bir deri hastalığıdır (5-8). Çok çeşitli araştırmalara rağmen, vitiligonun sebebi hâlâ kesin olarak bilinmemektedir. Genellikle kabul edilen görüş, vitiligonun, melanositlere karşı gelişen otoantikolar nedeniyle meydana geldiğidir (9). Melanosit yıkımı hücresel

veya humoral immuniteye bağlı gelişebilir (10). Melanositler major histokompatibilite kompleksi klas 1 ve 2 moleküllerini, intrasellüler adezyon molekülü-1 ve vasküler adezyon molekülü-1 gibi adezyon moleküllerini ayrıca da Interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 gibi sitokinleri ve transforming growth faktör-beta salgılamaktadır. Ayrıca melanositlerin fagositoz yeteneklerinin yanı sıra T hücrelerine antijen ve antijenik peptidlerin sunulmasında da görev alıyor olabilecekleri düşünülmektedir (11). Bu yeni bulgular melanositleri de immun sistem içine çekmekte ve vitiligonun immun sistemle bağlantısına daha çok ağırlık verilmesi gerektiğinin işaretlerini taşımaktadır (12).

İnterferonlar antiviral, antitümör ve immunomoduluar etkileri ile oldukça geniş biyolojik aktiviteye sahip endojen sitokinlerdir. İmmun sistem hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını etkiler. İnterferonun bildirilen çeşitli yan etkilerinden biri dermatolojik yan etkilerdir. Bu ajanın kullanımına bağlı psöriazis, liken planus, pemfigus vulgaris, eritema multiforme, vitiligo gibi etiyopatogenezinde otoimmunitenin rol oynadığı çeşitli dermatolojik hastalıkların geliştiğine dair olgu sunumları mevcuttur (13). KHC tedavisinde izlenen vitiligo olguları daha çok interferon tedavisine bağlanmıştır (3, 10, 14-16). Vitiligo gelişiminde interferonun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Normal melanositleri yıkıma uğratan antimelanosit otoantikörleri indükleyebileceği veya sitotoksik T hücrelerini aktive edebileceği düşünülmektedir (17).

KHC tedavisi sırasında ciltte izlenebilen hiperpigmentasyon daha nadir izlenmektedir. Daha çok oral mukoza ve dilde izlendiğine dair vaka bildirimleri mevcuttur (18, 19). Hiperpigmentasyonun esas nedeni net olarak bilinmemektedir, fotosensitiviteye sekonder melanin birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir (20). Ancak hastamızda güneşe maruziyet öyküsü yoktu. Ayrıca melanin sentezi, melanosit stimüle edici hormon (MSH) tarafından düzenlenmektedir ve interferonların MSH üretimini artırdığı gösterilmiştir (18, 19, 21). Bizim hastamızda da hiperpigmentasyonun sebebi interferon tedavisine bağlı MSH artışı ve buna sekonder olarak melanin pigment artışı neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak pegile-interferonlar ve ribavirin ile tedavi gören hastalarda çeşitli yan etkilerin yanı sıra hiperpigmentasyon ve vitiligo gibi cilt bulgularına da rastlanabileceği konusu akılda tutulmalı ve hastalar bu konuda tedavi öncesi bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kronenberger B, Zeuzem S. Current and future treatment options for HCV. *Ann Hepatol* 2009; 8: 103-12.
2. Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010; 81: 1351-7.
3. Arya V, Bansal M, Girard L, Arya S, Valluri A. Vitiligo at Injection Site of PEG-IFN- α 2a in Two Patients with Chronic Hepatitis C: Case Report and Literature Review. *Case Rep Dermatol.* 2010; 2: 156-64.
4. Veluru C, Atluri D, Chadalavada R, Burns E, Mullen KD. Skin rash during chronic hepatitis C therapy. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010; 6: 323-5.
5. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB, et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K et al. (eds) USA, McGraw-Hill, 2003: 836-81.
6. Baransü O. Pigmentasyon bozuklukları. *Dermatoloji. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH ve ark. (eds) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 557-9.*
7. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Disorders of melanin pigmentation. *Dermatology.* Berlin, Springer Verlag 2000: 1013-42.
8. Spielvogel RL, Kantor GR. Pigmentary disorders of the skin. *Lever's Histopathology of the Skin.* Editor in Chief, Elder D. Ed. Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson Jr B. Philadelphia, Lippincott Raven 1997: 619-23.
9. Chang LW, Liranzo M, Bergfeld WF. Cutaneous side effects associated with interferon-alpha therapy: a review. *Cutis.* 1995; 56: 144.
10. Simsek H, Savas C, Akkiz H, Telatar H. Interferon-induced vitiligo in a patient with chronic viral hepatitis C infection. *Dermatology,* 1996; 193: 65-6.
11. Oztas P, Polat M, Yalcin B, Gur G, Tamer E, Alli N. Hepatit C Virüs ile İlişkili Deri Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007, 27: 136-8.
12. Arcan Ö. Vitiligo patogenezinde immünitenin rolü. *Dermatose* 2006; 1: 33-7.
13. Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JC: Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J Exp Med* 1983; 158: 246-51.
14. Seckin D, Durusoy C, Sahin S: Concomitant vitiligo and psoriasis in a patient treated with interferon alfa-2a for chronic hepatitis B infection. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 577-9.
15. Bernstein D, Reddy KR, Jeffers L, Schiff E: Cancers and vitiligo complicating interferon therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1176-7.



16. Tinio P, Hadi S, Al-Ghaithi K, Al-Qari H, Rudikoff D: Segmental vitiligo and hair curling after interferon alpha and ribavirin treatment for hepatitis C. *Skinmed* 2006; 5: 50-1.
17. Abdel-Naser MB, Krüger-Krasagakes S, Krasagakis K, Gollnick H, Abdel-Fattah A, Orfanos CE: Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994; 7: 1-8.
18. Gurguta C, Kauer C, Bergholz U, Formann E, Steindl-Munda P, Ferenci P. Tongue and skin hyperpigmentation during PEG-interferon-alpha/ribavirin therapy in dark-skinned non-Caucasian patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 197-8.
19. Willems M, Munte K, Vrolijk JM, et al. Hyperpigmentation during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 390-4.
20. Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Pals S, Weening J, Das P. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. *Lab Invest* 2001; 81: 1061-7.
21. Torres HA, Bull L, Arduino RC, Barnett BJ. Tongue hyperpigmentation in a Caucasian patient coinfecting with HIV and hepatitis C during peginterferon alfa-2b and ribavirin therapy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1334-5.

YAZIŞMA ADRESİ

Doğan Barış ÖZTÜRK

SB Dışkapı YBEAH

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

e-mail: dbarisozturk@yahoo.com