

## İnterferon Tedavisinde Sırasında Subakut Tiroidit Gelişen Kronik Hepatit C Olgusu\*

Dr. Mustafa SÜN BÜL<sup>1</sup>, Dr. Hakkı KAHRAMAN<sup>2</sup>, Dr. Cafer EROĞLU<sup>1</sup>,  
Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU<sup>1</sup>, Dr. Teoman ÇINAR<sup>1</sup>,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları<sup>1</sup>, İç Hastalıkları<sup>2</sup> Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Rekombinant interferon- $\alpha$  kronik viral hepatitlerin tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. İnterferonlar antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatör etki göstermektedir. Bu geniş etki spektrumlarından dolayı birçok yan etkileri vardır. Tedavi sırasında, özellikle daha önceden otoimmün tiroid hastalığı olanlarda hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroidit geliştiği bildirilmiştir. Kronik hepatit C tanısıyla izlenen altı aydır interferon- $\alpha$  tedavisi alan 39 yaşındaki bayan hasta son iki haftadır devam eden halsizlik, iştahsızlık, çarpıntı, kilo kaybı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayene ve laboratuvar bulgularla hastaya subakut tiroidit tanısı kondu. İnterferon tedavisi kesildikten sonra beta bloker verilerek izlenen hastanın şikayetleri ve klinik bulguları 7 hafta içinde kayboldu, tiroid hormon değerleri normale döndü. İnterferonun yan etkileri olarak görülebilen halsizlik, kilo kaybı, çarpıntı gibi klinik belirtilerin aynı zamanda bazı tiroid hastalıklarının seyrinde de görülebileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Subakut tiroidit, kronik hepatit C, interferon.

- ✓ **Subacute Thyroiditis in a Patient with Chronic Hepatitis C During Interferon Treatment: A Case Report**

Recombinant human interferon alpha (r-IFN-alpha) is often successfully used in the treatment of patients with chronic viral hepatitis. The interferons are a groups of proteins with antiviral, anti-proliferative and immunomodulatory effects. Because of their broad activity, interferons have many side effects. Several investigators have reported the development of autoimmune diseases particularly thyroid disease during interferon therapy. The patient, 39 years old woman was diagnosed of chronic hepatitis C and began to take interferon treatment. On the 6th month of treatment, she was admitted to our clinic because of weakness, lack of appetite palpitation and weight loss for two weeks. The diagnosed of subacute thyroiditis was made by physical and laboratory findings. Interferon therapy was stopped and beta blocker was given. Signs were disappeared within 7 weeks and thyroid hormones became normal. One should keep in mind that the side effects of interferon therapy like weakness, losing weight, palpitation could be the sign and symptoms of a developed hyperthyroidism as well.

**Key words:** Subacute thyroiditis, chronic hepatitis C, interferon

### GİRİŞ

Rekombinant interferon- $\alpha$  kronik viral hepatitlerin tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır<sup>(1)</sup>. İnterferonlar antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatör etki göstermektedir.

İmmün sistem üzerine olan etkileri immünoglobulin yapımının düzenlenmesi, T hücre sitotoksitesisi, makrofaj fonksiyonu ve doğal katil hücre aktivitesinin stimülasyonu şeklindedir<sup>(2,3)</sup>. Aynı zamanda interferonlar MHC

\* : Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi'nde (İzmir, 1997) sunulmuştur.

klas I ve II antijenlerinin hücre yüzeyine sunumunu artırır ve bu hücrel immün yanıtın başlatılmasında önemlidir. Geniş immünolojik etki spektrumuna rağmen, interferon- $\alpha$ 'nın otoimmün hastalıkların patogeneziindeki rolü kesin olarak bilinmemektedir<sup>(3)</sup>. İnterferon- $\alpha$  ile tedavi edilen hastalarda tedaviye başladıktan birkaç saat sonra veya birkaç gün içinde görülen grip benzeri sendrom, hipo-hipertansiyon, taşikardi, başağrısı, miyalji ve gastrointestinal bozukluklar akut yan etkileri içermektedir<sup>(4,5)</sup>. Subakut veya kronik yan etkiler tedaviye başladıktan günler sonra, genellikle 2-4 hafta içinde görülür. Bunlar yorgunluk, asteni, epilepsi, vertigo, paralizi, nöropati gibi nörolojik belirtiler, otoimmün hastalıklar, akut renal yetmezlik, hepatotoksisite ve hematolojik yan etkilerdir. Otoimmün hastalıklar tiroid disfonksiyonu, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, diabet, pamfigusdur<sup>(5)</sup>. Hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroidit gibi çeşitli tiroid hastalıkları bildirilmektedir. Yakın zamanlarda interferon- $\alpha$  ve interferon- $\beta$ 'nin kültüre edilmiş insan tiroid foliküllerine eklendiğinde iyodun organifikasyonunu ve tiroksinin serbestleşmesini inhibe ettiği bildirilmiştir. Benzer etkiler IL-1, TNF- $\alpha$  ve interferon- $\gamma$  ile de gözlenmiştir<sup>(1)</sup>.

### OLGU BİLDİRİMİ

Otuz dokuz yaşında kadın hasta, halsizlik ve yorgunluk şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Yaklaşık 4-5 aydır halsizlik ve yorgunluk yakınması olan hasta bu dönemde idrar renginin koyulaştığını fark etmiş. Gittiği doktor sarılık olduğunu söyleyerek istirahat önermiş. Şikayetlerinin geçmemesi üzerine kliniğimize sevk edilen hasta tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Hastanın öyküsünden 2 yıl önce geçirdiği operasyon sırasında bir ünite banka kanı verildiği ve 5 ay önce diş çektiği öğrenildi.

### Fizik Muayene:

Tansiyon arteriyel: 90/60 mm/Hg Nabız: 92 atım/dk, Ateş: 36°C, Solunum sayısı: 24/dk. Hastanın genel durumu iyi, şuuru açık, koopere idi. Skleralar subikterik, solunum sesleri normal, kalb ritmik, ek ses ve üfürüm alınmıyordu. Karaciğer ve dalak non-palpabl olup, diğer sistem muayenelerinde bir özellik yoktu.

### Laboratuvar Bulguları:

Hb: 11.7 gr/dl, eritrosit: 4.300.000/mm<sup>3</sup>. Lökosit sayısı: 4200/mm<sup>3</sup>, periferik yayma %58 nötrofil, %31 lenfosit, %9 monosit, %2 eozinofil şeklindeydi. Trombosit sayısı 295.000/mm<sup>3</sup> olarak saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı: 18 mm/saat idi. İdrar incelemesinde bir özellik yoktu. Biyokimyasal testlerinde Na:140 mEq/lt, K:3.7 mEq/lt ve Cl: 97 mEq/lt, total bilirubin:1.5 mg/dl (N:0.1-1.5), direk bilirubin:0.7 mg/dl (0-0.4), alkalen fosfataz (ALP) 450 U/L (N:95-280), AST:277 U/L (8-46), ALT:760 U/L (N:7-46), GGT:147 U/L (7-49), total protein:8.5 gr/dl (N:6-8.5) ve albumin:5 gr/dl (N:3.5-5.5) idi. Hepatit göstergelerinden HBsAg: negatif, anti-HBs:100 IU/ml, anti-HBcIgM: negatif, HBeAg: negatif, anti-HBe: negatif, anti-Delta: negatif, anti-HAV IgM: negatif, anti-HAV IgG: pozitif, anti-HBc total: pozitif, anti-HCV: pozitif. HCV RNA RT-PCR pozitif (hasta indexi:1.185, cut-off index: 0.155). Antinükleer antikor, anti-DNA antikor, anti-smooth muscle antikor ve anti-mitokondrial antikor negatif bulundu. Tiroid hormon paneli ise, TSH: 1.17  $\mu$ IU/ml, TT<sub>3</sub>:1.55 ng/ml, TT<sub>4</sub>:11.2  $\mu$ g/dl, FT<sub>3</sub>:2.51 pg/ml, FT<sub>4</sub>:1.05 ng/dl şeklindeydi. Batın ultrasonografisinde karaciğer, pankreas, dalak normal büyüklükte, homojen, biliyer sistem tabii, her iki böbrek normal boyutta, sağ böbrek üst polde çapı 1 cm'den daha küçük birbirine bitişik 3 adet taş izlenmekteydi. Hastaya perkütan karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Karaciğer bi-

yopsi materyalinin patolojik incelemesinde karaciğer dokusunun histolojik düzenini büyük ölçüde yitirdiği, portal mesafelerin bağ dokusu artımı ve mikst tipde iltihabi hücre infiltrasyonuna bağlı olarak genişlediği izlenmekteydi. Parenkimde "piece meal-güve yeniği" nekroz odakları tesbit edildi. Yer yer hepatositlerde rejenerasyon bulgularının mevcut olduğu görüldü. Bu histopatolojik görünüm kronik aktif hepatit + presirotik süreç olarak değerlendirildi.

#### **Klinik Seyir:**

Hastaya 6 milyon Ü/haftada üç kez olmak üzere interferon- $\alpha$  2a (Roferon-A) başlandı. İlk dozlarda gözlenen grip benzeri semptomlar daha sonra kayboldu. Hasta 4. dozdan sonra taburcu edilerek belli aralıklarla kontrole çağrıldı. Tedavinin ikinci ayında ALP, AST ve ALT normal düzeylere indi. Tekrarlanan PCR ile HCV RNA negatif bulundu. Takiplerde hastanın kan değerleri ve tiroid hormonları normal düzeylerde seyretti. Tedavinin altıncı ayında hasta son iki haftadır devam eden halsizlik, iştahsızlık, çarpıntı, kilo kaybı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Yapılan muayenesinde hasta bitkin görünümde, tansiyon arteriyel 110/70 mmHg, nabız 110/dakika ve ritmik idi, hipertiroidinin diğer klinik bulguları da vardı. Tiroid bezi diffüz olarak büyümüştü. Tiroid hormonları TSH: <0,01  $\mu$ IU/ml, TT<sub>4</sub>:26.1  $\mu$ g/dl, TT<sub>3</sub>: 2.70 ng/ml, FT<sub>4</sub>:3.97 ng/dl, FT<sub>3</sub>: 6.43 pg/ml olarak tesbit edildi. Anti-mikrozomal antikor ve tiroid mikrozomal antikor negatif bulundu. Tiroid sintigrafisinde tiroid bezi orta hat üzerinde, normal lokalizasyonda, parsiyel süprese ve sınırları düzenli olarak izlenmekteydi. Ayrıca bezin alt kutup bölgeleri süpresyon nedeniyle aktivite dağılımları açısından net olarak yorumlanamamaktaydı. İnterferon tedavisi kesildikten sonra beta bloker verilerek izlenen hastanın şikayetleri ve klinik bulgular 7 hafta içinde

kayboldu, tiroid hormon değerleri normale döndü. Kontrol tiroid sintigrafisinde ise tiroid bezi normal görünümdeydi.

#### **TARTIŞMA**

Birçok araştırmacı, interferon tedavisi sırasında, hatta interferon kesildikten sonra bile, özellikle tiroid hastalığı gibi otoimmün hastalıkların meydana geldiğini bildirmektedirler<sup>(6-11)</sup>. Ayrıca kronik hepatit C'nin seyri esnasında da tiroid disfonksiyonu ve otoimmün tiroid hastalığının sıklığının arttığı iddia edilse de, bu konuda kesin bir fikir birliği yoktur<sup>(12,13)</sup>. Bizim olgumuz interferon tedavisi uygulanan kronik hepatit C enfeksiyonlu bir bayan hasta idi. Bu hastada, hipertiroidinin interferon tedavisinin 6. ayında ortaya çıkması ve ilaç kesildikten sonra 7 hafta içinde kendiliğinden düzelmesi, tiroid disfonksiyonunun nedeninin daha çok interferon olduğunu düşündürmektedir. Tiroid otoantikörlerinin negatif saptanması nedeniyle otoimmün tiroid hastalığı ekarte edilmiştir. Sintigrafide tiroid bezinin süprese bulunması, mevcut bir subakut tiroidit tanısını desteklemektedir. Hastaya bu nedenle yalnızca beta bloker verilerek izlenmiştir. Yedi hafta sonra klinik bulgular kaybolmuş ve tiroid hormonları normale dönmüş ve kontrol sintigrafisinde tiroid bezi normal bulunmuştur.

İnterferon- $\alpha$ 'nın sebep olduğu tiroid hastalığının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır<sup>(1)</sup>. Tiroid otoantikörleri olsun veya olmasın interferon- $\alpha$  tedavisini takiben otoimmün tiroid hastalığı geliştiğine ait bazı bildirimler vardır. Tiroid bozukluğunun sıklığı interferon tedavisinin süresi ve hastanın farklı klinik özellikleri ile ilgili olabilir. İnterferon tedavisi sırasında geliştiği bildirilen en sık tiroid hastalığı hipotiroidizmdir. Bu tipik olarak bir hipertiroidik fazın eşlik ettiği sessiz tiroidittir. İnterferon- $\alpha$  tedavisi klinik olarak

var olan otoimmün hastalığı kötüleştirebilir. Bu ilacın otoimmün hastalığı oluşturma mekanizması hakkında bazı açıklamalar ileri sürülmüştür. İnterferon- $\alpha$ 'nın MHC clas I antijeninin hücre membranlarına sunumunu artırdığı bilinmektedir ve bu antijenlerin sunumu otoimmün hastalığın başlaması ile ilgili olabilir. Bundan başka interferonun birçok otoantikorun oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. İnterferon- $\alpha$  tedavisine başladıktan sonraki 8-30 haftalar arasında otoimmün tiroid hastalığı gelişebilmektedir<sup>(2)</sup>. Diğer bir ihtimal interferonun kendisi ile ilgilidir. Subakut tiroidit genellikle viral enfeksiyonu takip eder ve interferon yapımı viral enfeksiyonlar tarafından stimüle edilmektedir. Yapımı artan interferonun ise tiroidit patogenezinde rol oynadığı sanılmaktadır<sup>(2)</sup>.

İnterferon tedavisi esnasında tiroid hastalığının hangi sıklıkta meydana geldiği kesin olarak belirlenememiştir. Bu konuda literatürde verilen rakamlar birbirinden farklıdır. Marazuela ve ark<sup>(14)</sup> interferonla tedavi ettikleri 207 hastanın 10 tanesinde hipotiroidizm, bir hastada ise hipertiroidizm geliştiğini bildirirken, Carella ve ark<sup>(15)</sup> 75 hastanın dördünde hipotiroidizm, bir hastada ise hipertiroidizm geliştiğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Okanoue ve ark<sup>(16)</sup> interferon tedavisi alan 494 kronik hepatit C hastasından 11'inde tiroid hastalığı geliştiğini, bunların da sekizinde hipertiroidi, diğer üçünde ise hipotiroidi meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Lisker-Melman ve ark<sup>(3)</sup> ise tedavi ettikleri 144 kronik hepatit C hastasının hiçbirinde hipertiroidi saptamazken dördünde hipotiroidi bulmuşlardır.

İnterferon tedavisi esnasında ortaya çıkan tiroid fonksiyon bozukluğu ilacın kesilmesi ile her zaman geriye dönmeyebilir. Özellikle hipotiroidi kalıcı olabilir. Bizim hastamızda interferon kesildikten sonra 7 hafta içinde tiroid fonksiyonları normale döndü. Diğer yan-

dan interferon tedavisi esnasında gelişen hipertiroidizmin bazı hastalarda 6 ay sonra manifest hipotiroidiye dönüştüğü iddia edilmektedir<sup>(17)</sup>. Ancak bizim olgumuzda daha sonraki takiplerde tiroid hormon değerleri normal sınırlarda seyretti.

Sonuç olarak; interferonun yan etkileri olarak görülebilen halsizlik, kilo kaybı, çarpıntı gibi yakınmalar, aynı zamanda tiroid hastalıklarının seyrinde de görülebilen benzer bulgularla karışabilir. Bu nedenle interferon tedavisi alan hastalarda tiroid hormonlarının yakın takibi önemlidir.

Geliş tarihi : 07.07.1998

Yayına kabul tarihi : 22.12.1998

Yazışma adresi:

Dr. Mustafa SÜN BÜL

Ordokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

#### KAYNAKLAR

1. Roti E, Minelli R, Giuberti T, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alfa. *Am J Med* 1996; 101: 482-487.
2. Watanabe U, Hoshimoto E, Hisamitsu, T et al. The risk factor for development of thyroid disease during interferon- $\alpha$  therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 399-403.
3. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, et al. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. *Gastroenterology* 1992; 102: 2155-2160.
4. Borden EC, Parkinson D. Interferons: Effectiveness, toxicities, and costs. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 614-615.
5. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug safety* 1994; 10(2): 115-50.
6. Schultz M, Muller R, Von zur Muhlen A ,et al. Induction of hyperthyroidism by interferon-a-2b (letter). *Lancet* 1989; 1: 1452.

7. Burman P, Totterman TH, Oberg K, et al. Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte-derived interferon. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1086-1090.
8. Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, et al. Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer (letter). *Lancet* 1985; 1: 1166.
9. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1991; 115: 178-183.
10. Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR, et al. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *N Engl J Med* 1988; 318: 1557-1563.
11. Conlon KC, Urba WJ, Smith JW, et al. Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer* 1990; 65: 2237-2242.
12. Pateron D, Hartmann DS, Duclos-Vallee JC, et al. Latent autoimmune thyroid disease in patients with chronic HCV hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16: 244-245.
13. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18: 253-257.
14. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzales-Fernandez B, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol.* 1996; 44: 635-642.
15. Carella C, Amato G, Biondi B, et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon-alpha therapy for HCV chronic hepatitis. *Hormone* 1995; 44: 110-114.
16. Okanoue T, Sakamoto S, Yasui K, et al. Side effects of interferon on endocrine and respiratory system in 545 cases of chronic hepatitis. *Japanese Gastroenterol* 1994; 91: 995-1002.
17. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology* 1997; 26: 206-210.