

# Yüksek Doz İnterferon-Alfa 2b İle Tedavi Edilen Delta Hepatiti Tanılı Hastada Retinopati Gelişmesi: Olgu Sunumu

RETINOPATHY CAUSING BLINDNESS IN A PATIENT WITH DELTA HEPATITIS DURING HIGH DOSE INTERFERON ALFA-2 B TREATMENT: CASE REPORT

Tülay TÜZEL<sup>1</sup>, Nilüfer KOÇAK<sup>2</sup>, Mesut AKARSU<sup>3</sup>, Müjde SOYTÜRK<sup>3</sup>, İlkay ŞİMŞEK<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

## ÖZET

İnterferon (İNF) kronik hepatit B, C, metastatik renal karsinom, kutanöz melanom, kaposi sarkomu ve yeni doğanlardaki hemanjiomlarda kullanılan antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatuar aktiviteyi düzenleyen bir ilaçtır. İNF alan hastalarda retinopati gelişme insidansı %18-86 arasındadır. Retinopati gelişmesi için başlıca risk faktörleri yüksek doz İNF tedavisi, diabetes mellitus ve hipertansiyondur. İNF tedavisine bağlı gelişmiş retinopati genellikle iyi seyirlidir, görme kaybı ve diğer göz semptomlarına yol açmaz. Fakat bizim olgumuzda retinopati büyük bir görme kaybına yol açmış ve 3 aylık takip sonrasında düzelmemiştir. Makalemizde 56 yaşında, erkek, delta hepatiti nedeniyle yüksek doz interferon-alfa 2b tedavisi (Haftada 3 gün 10 milyon ünite) sırasında 17. ayda retinopati gelişen hastamızı sunduk. Sonuç olarak; retinopati İNF tedavisi süresince gelişebilen akılda olması gereken bir komplikasyondur. Özellikle, yüksek risk grubundaki hastalar İNF tedavisi öncesinde mevcut olabilecek retinopati açısından değerlendirilmeli ve tedavi süresince retinopati gelişimi riski açısından üç aylık aralıklarla düzenli takip edilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Interferon, retinopati, hepatit

## SUMMARY

Interferon (İNF) is an agent that is used in chronic hepatitis B, C, metastatic renal carcinoma, cutaneous melanoma, kaposi sarcoma and hemangiomas of infancy and has antiviral, antiproliferative and immunomodulatory activity. The incidence of retinopathy in the patients associated with interferon therapy is between 18-86%. The main risk factors for developing retinopathy are high dose INF treatment, diabetes mellitus and hypertension. Retinopathy caused by INF treatment has good prognose and does not cause blindness or other symptoms of eye. But in our patient retinopathy caused blindness and did not resolve in the follow ups for 3 months . In our article we presented, a 56 years-old, male patient with delta hepatitis, who has retinopathy that is associated with high dose interferon alfa-2 b treatment (3 x 10.000 Million Ü per week) at seventeenth month of treatment. Finally, retinopathy is a complication that must be considered during treatment with interferon. Especially, high risk patients must be evaluated before interferon therapy for the preexisting retinopathy and should be monitored in every three months for the risk of retinopathy throughout the therapy.

**Key words:** Interferon, retinopathy, hepatitis

**Tülay TÜZEL**

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

35340, İnciraltı, İZMİR

**Tel:** (232) 4123700

**Fax:** (232) 2599723

**e-posta:** tulaytuzel@yahoo.com

İnterferon (İNF) antiviral, antiproliferatif ve immünomodulator aktiviteyi düzenleyen bir grup kompleks proteinden oluşur. İNF, kronik hepatit B, C, metastatik renal karsinom, kutanöz melanom, kaposi sarkomu, yeni doğanlarda ki hemanjiomlarda kullanılmaktadır (1). İNF, endotelial hücre migrasyon ve proliferasyon inhibisyonu yaparak anti- anjiogenik etki gösterir ve neovaskularizasyonu baskılar (2).

Yan etkiler akut, kronik olabilir. Başlıca yan etkileri retinopati, nezle benzeri sendrom, halsizlik, ateş, nötropeni, trombositopeni, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi etkileri, proteinüri, anoreksi, bulantı, kusma, ishal, otoimmün bozukluklar, tiroid anormallikleri, pulmoner komplikasyonlar, döküntü, kaşıntı, alopesi, orofarenks kuruluğu, kemik iliği süpresyonu, psikiyatrik yan etkiler (depresyon, psikoz vb.) ve kilo kaybıdır (4)

İNF alan hastalarda retinopati gelişme insidansı % 18-86 arasında değişmektedir (3). Retinopati oluşma riski tedavi dozu ile ilişkilidir ve diabetes mellituslu (DM) hastalarda daha sık görülür. İNF alfa ve beta arasında retinopati insidansında farklılık saptanmamıştır (4). Tipik oküler lezyonlar pamuk atığı manzarası ve arka posterior fundusta ve özellikle optik diskte bulunan retinal hemorajilerdir (4).

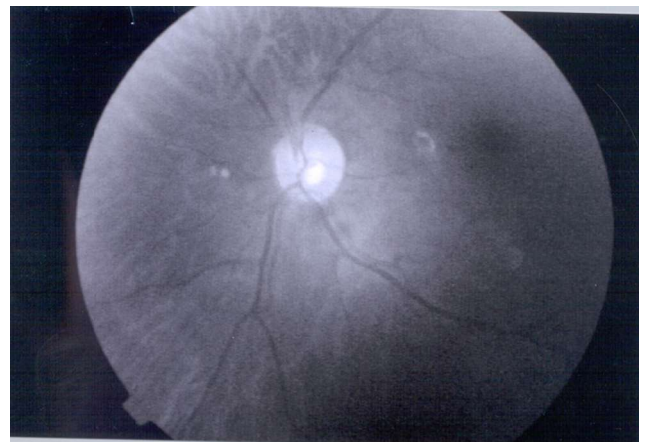
Biz de, delta enfeksiyonu nedeniyle yüksek doz İNF alfa tedavisi nedeniyle retinopati gelişen olgumuzu sunuyoruz.

## OLGU

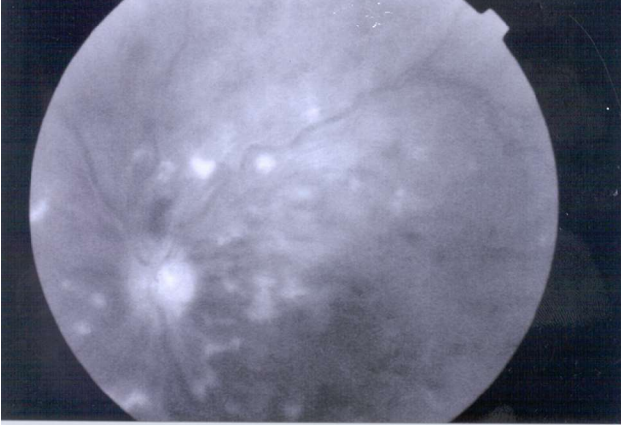
56 yaşında erkek hasta ilk kez 2 yıl önce karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olması nedeniyle yapılan araştırmalarda hepatit B enfeksiyonu saptandı. Hastada DM, HT gibi retinopati için risk faktörleri yoktu. Fizik muayenesinde hepatomegali dışında herhangi bir patoloji saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde, Hgb: 15,1 g/dl, Htc: %44,7, BK: 7,8/ mm<sup>3</sup>, PLT:191000/ mm<sup>3</sup>, ALT: 120 U/L, AST: 66 U/L, ALP: 225 U/L, GGT: 159 U/L, AFP: 2,57 ng/ml ve HBV DNA negatif. Delta antikor pozitif bulundu. Abdominal ultrasonografide, hepatomegali ve splenomegali saptandı. Yapılan karaciğer ince iğne bi-

yopsininin histopatolojik incelemesinde, modifiye Knodell skorlama sistemine göre portal enflamasyon: 2, spottty nekroz: 3, konfluens nekroz: 0, interfaz hepatiti:1, fibrozis: 1/4, HAI: 6/18 bulundu. Delta hepatiti nedeniyle hastaya haftada üç gün, günde 10 milyon ünite İNF-alfa 2b tedavisi başlandı.

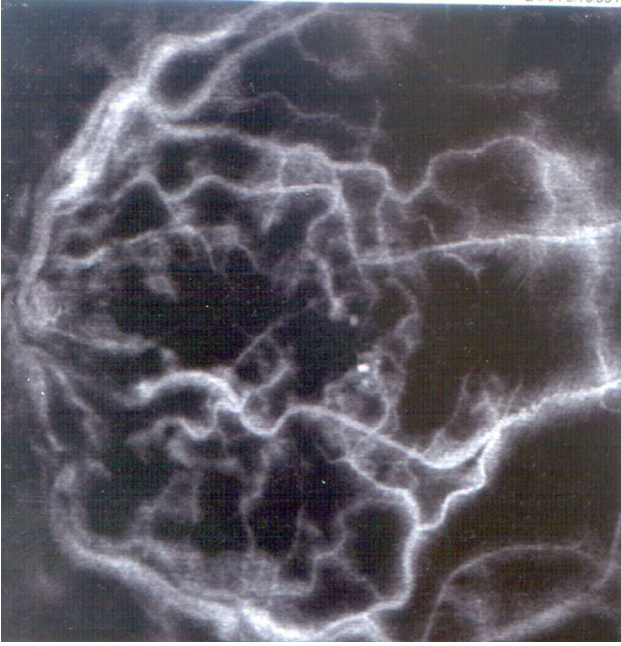
Tedavinin ilk haftasında baş ağrısı, myalji, halsizlik, kusma, ateş yüksekliği gözlemlendi. Birinci ayın sonunda tedaviye ara vermeyi gerektirmeyecek düzeyde trombositopeni gelişti. Tedavinin beşinci ayında KCFT normale döndü ve izlemde normal seyretti. Tedaviye yanıt alındığı için uzun süreli tedavi planlandı. Tedavinin 17. ayında sol gözde görme azlığı yakınması ile başvuran hastanın yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği sağ gözde 10/10, sol gözde 1 metreden parmak sayma düzeyindeydi. Her iki gözün biyomikroskopik bakışı ve göziçi basınç ölçümleri normal sınırlardaydı. Dilasyonlu fundus bakışında sağ gözde disk etrafında yumuşak eksüda izlenirken (Resim 1a), sol gözde disk üzerinde ve etrafında yaygın saçılmış tarzda hemorajiler ve yumuşak eksüdalar mevcuttu ve damarlarda artmış tortuosite izleniyordu (Resim 1b). Disk sınırları silikleşmişti. Çekilen fundus floresin anjiografisinde sol gözde arteriovenöz fazda yumuşak eksüdalara uyan alanlarda kapiller tıkanıklık, venöz fazda diskten ve üst temporal damarlardan sızıntı izlendi (Resim 2a-2b).



**Resim 1a.** Dilatasyonlu fundus bakışında sağ gözde disk etrafında yumuşak eksuda izleniyor



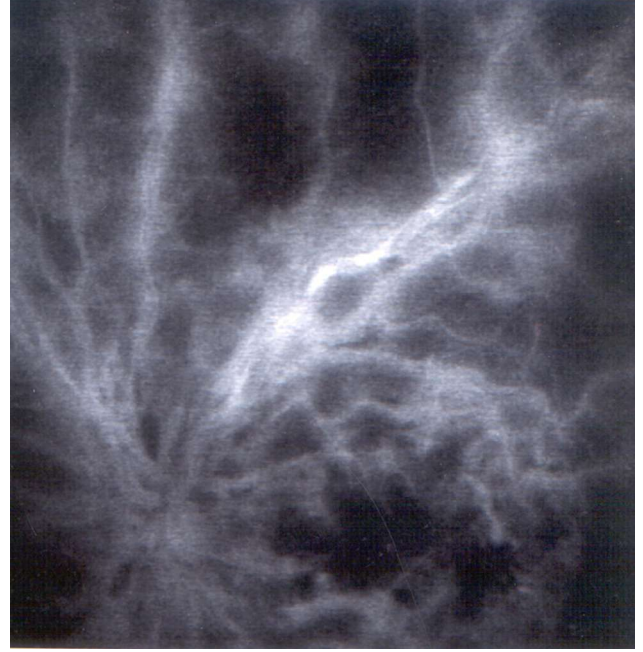
**Resim 1b.** Dilatasyonlu fundus bakışında sol gözde disk üzerinde ve etrafında yaygın saçılmış tarzda hemorajiler ve yumuşak eksudalar ve damarlarda tortiyozite izleniyor



**Resim 2a.** Fundus floresein anjiyografi, sol göz arteriovenöz faz

Bunun üzerine hastaya uygulanan INF tedavisi kesildi. Hasta göz için uygulanacak ek bir tedavi yaklaşımını kabul etmedi. Hastanın 3 ay sonraki kontrol muayenesinde, görme keskinliği sağ gözde 10/10, sol gözde 1 metreden parmak sayma düzeyindeydi. Sağ

göz fundus bakışı doğal olarak değerlendirilirken, sol göz fundus bakışında lezyonlarının sebat ettiği görüldü. Hastaya bu bulgularla interferon retinopatisi tanısı kondu.



**Resim 2b.** Fundus floresein anjiyografi, sol göz venöz faz

## TARTIŞMA

Retinopati gelişimi için DM kanıtlanmış, sistemik hipertansiyon ise olası risk faktörü olarak bildirilmiştir (5). Ayrıca yaş, arterial skleroz, eritrosit-lokosit-trombosit sayısı, hemoglobin değeri, serum glutamat oksalaasetat transaminaz düzeyi, serum glutamat pirüvat transaminaz, trigliserid, total kolesterol düzeyleri tam kanıtlamasa da muhtemel risk faktörleri olarak bildirilmiştir (1).

Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, bazı araştırmacılar immün komplekslerin damarlarda birikimi ve immünolojik bozukluğun patogeneizde rol oynadığını öne sürmüştür (6).

Retinopati genellikle INF tedavisinin 6-24. haftalarında görülmekle birlikte, 1 yıldan daha sonra da görülebilir. Genellikle yüksek doz IFN tedavisi alanlarda

yaklaşık total interferon dozu 816-1770 milyon ünite olanlarda görülür (7). Retinopati insidansı doz ile ilişkilidir. Tedavi sırasında ve tedavi kesilmesinden sonra kendiliğinden düzelebilir. Retinopati gelişimine rağmen çoğu hastada görme alanı normaldir. Bizim de hastamızda İNF redavisini başlangıcından on yedi ay sonra retinopati gelişti ve İNF tedavisi kesildi.

Genellikle retinopati gelişen hastalar asemptomatiktir. İrritasyon, ağrı, azalmış görme alanı gibi semptomlar görülebilir. Bu semptomlar genellikle geri dönüşlüdür. Ayrıca İNF-alfa tedavisine bağlı atipik retinal ve oküler yan etkiler rapor edilmiştir. Bunlar retinal arter dallarında oklüzyon, retinal ayrılma, subkonjunktival hemoraji, optik disk ödemi, neovasküler glökom, vitröz hemoraji ve panoftalmittir (4,8).

Hastalarda önceden var olan retinopati teşhisi için İNF tedavisi başlamadan önce özellikle DM ve HT olan tüm hastalarda göz muayenesi yapılmalıdır. Eğer tedavi öncesi retinopati tespit edilirse İNF başlanmamalıdır ya da aylık takipler yapılmalıdır. Eğer retinopati mevcut değilse üç aylık takipler yapılmalıdır. İzlemede retinopati gelişirse tedavi kesilmelidir (1). Bazı yayınlarda retinopati gelişse bile yakın takip ile İNF tedavisini devam edilebileceği belirtilmektedir (9).

Sonuç olarak, retinopati İNF tedavisi süresince gelişebilen aklıda olması gereken bir komplikasyondur. Bizim hastamızda da olduğu gibi ek sistemik hastalıkları olmayanlarda da gelişebilmektedir. Bu nedenle özellikle uzamış ve veya kümülatif olarak yüksek dozda interferon kullanacak hipertansif ve diyabetik hastaların İNF tedavi öncesinde mevcut gelişebilecek reti-

nopati açısından değerlendirilmesini ve tedavi süresince retinopati gelişimi riski açısından izlenmesini öneriyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M, Sato S. Interferon associated retinopathy. Br J Ophthalmol 1998; 82: 323-325.
2. Guyer D, Tiedeman J, Yannuzzi L et al. Interferon associated retinopathy. Arch Ophthalmol 1993; 111: 50-56.
3. Takikawa H, Kawakubo H, Yuzawa M et al. Interferon associated retinopathy induced by interferon  $\beta$ . Ganka 1994; 36: 189-193.
4. Hayasaka S, Fujii M, Yamamoto Y et al. Retinopathy and subconjunctival haemorrhage in patients with chronic viral hepatitis receiving interferon alfa. Br J Ophthalmol 1995; 79: 150-152.
5. Chuman T, Nao-i N, Sawada A, Kawano T, Shigehira M. Interferon-induced retinal changes. J Jpn Ophthalmol Soc (Nichigan- Kaishi) 1994; 98: 616-621.
6. Miyamoto M, Suda T, Motokura M. Retinopathy İn interferon-alfa treatment. J Eye. 1993; 10: 497-500.
7. Hejny C, Sternberg JR, Lawson DH et al. Retinopathy associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. Am J Ophthalmol 2001; 131: 782-787.
8. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y et al. Side effects of high dose interferon therapy for chronic hepatitis. J Hepatol 1996; 25: 283-291.
9. Jain K, Lam WC, Waheeb S, Thai Q, Heathcote J. Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin. Br J Ophthalmol 2001; 85: 1171-1173.