

Kronik Viral Hepatit-C İçin Rekombinant Human İnterferon-a 2B Uygulaması Sonrası Tiroid Disfonksiyonu ve Otoimmünitesinin Gelişmesi

DEVELOPMENT OF THYROID AUTOIMMUNITY AND DYSFUNCTION AFTER ADMINISTRATION OF RECOMBINANT HUMAN INTERFERON -a 2B FOR CHRONIC VIRAL HEPATITIS-C

Galip ERSÖZ*, Hakan YÜCEYAR*, Ali KOKULUDAĞ", Mehmet İŞLER*, Ömer ÖZÜTEMİZ*, Yücel BATUR*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 'Gastroenteroloji BD, "İmmünoloji BD, İZMİR

ÖZET

İnterferon tedavisi sonrası otoimmun tiroid hastalıklarının gelişimini, klinik karakteristiğini ve tiroid otoantikörlerinin ortaya çıkma sıklığını araştırmak amacı ile laboratuvar ve histolojik olarak kronik viral hepatit-C tanısı konmuş 18 vak'ada (4 erkek, 14 kadın, yaş ortalaması 45.42±8.93) mikrosomal antijene (AMA), thyroglobulin (ATA) ve thyrotropin reseptörüne (TBII) karşı gelişen otoantikörler ölçülmüştür. Kronik hepatit-C'lilerde 6 ay boyunca haftada 3 kez 3 milyon ünite subkutan IF-a 2B tedavisi uygulanmıştır. IF-a 2B tedavi öncesinde, 6 aylık tedavi bitiminde ve onu izleyen 4 aylık sürede ayda bir tiroid hormon düzeyleri ile AMA, ATA ve TBII düzeyleri ölçülmüştür. IF-a 2B tedavisi öncesinde hastaların hiçbirinde tiroid disfonksiyonu veya otoantikoru saptanmamıştır. Tedavinin ilk iki ayında üç vak'anın (%16,6) tiroid hormon düzeyleri yükselmiş, 43 yaşındaki bir kadının T3 düzeyi 232 nanog/ml, T4 düzeyi 13 mikrog/dl ve TSH düzeyi 0,1 mikroU/ml iken, 40 yaşındaki bir diğer kadın hastanın T3 düzeyi 250 nanog/ml, T4 düzeyi 13,5 mikrog/dl ve TSH düzeyi 0,8 mikroU/ml seviyesine ulaşmıştır. 62 yaşındaki bir diğer kadında T3 düzeyi 304 nanog/ml, T4 düzeyi 15,0 mikrog/dl ve TSH düzeyi 0,1 mikroU/ml olarak ölçülmüştür. Vak'aların hiçbirinde guatr gelişmez iken son hastada anti-tiroid tedaviye gereksinim duyulmuştur. IF-a 2B tedavisi sırasında otoantikörler negatif olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, IF-a 2B tedavisinin bu dozlerde kullanımını sırasında tiroid disfonksiyonunun gelişebileceğini ve anti-tiroid tedavisine ihtiyaç duyulabileceği konusunda dikkatli olunması gerektiği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: İnterferon alfa-2B, Kronik viral hepatitis-C, Tiroid disfonksiyonu, Tiroid otoimmünitesi

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995; 6: 214-216

Geliş Tarihi: 24.2.1995

Yazışma Adresi: Dr.Galip ERSÖZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD,
İZMİR

214

SUMMARY

To investigate the frequency and clinical characteristic of autoantibody formation and development of autoimmune thyroid disease after interferon (IFN) therapy, we measured the autoantibodies to thyrotropin receptor (TBII), thyroglobulin (ATA) and microsomal antigen (AmA) in 18 patients (4 males, 14 females; mean age 45,42±8,93) with histologically proven chronic viral hepatitis C. All patients with chronic hepatitis C received 3 million units IFN-a 2B subcutaneously, three times a week for 6 months. Before, during and up to 6 months after IFN-a 2B therapy, the thyroid hormone levels and titers of AMA ATA and TBII were measured monthly. None of them had thyroid dysfunction or antithyroid autoantibodies before IFN-a 2B treatment. Thyroid hormone levels of three patients (%16,6) increased during the second month of therapy. A 43-yr-old female patient had T3 232 ng/ml, T4 13 ug/dl and TSH 0,1 ng/ml 40-yr-old female patient T3 250 ngr/ml, T4 13,5 pg/dl and TSH 0,8 pU/ml and a 38 yr old female T3 304 ng/ml, T4 13,0 ug/dl, TSH 0)3 U/ml Only, the last patient required anti-thyroid medications.

Goiter did not develop in these patients. All autoantibodies were negative during the IFN-a 2B therapy. In summary, hiperthyroidy possibility should not be ignored in the patients receiving IFN-a 2B therapy at this dose.

Key Words: İnterferon alpha-2B, Chronic viral hepatitis-C, Thyroid dysfunction. Thyroid autoimmunity

T Klin J Gastroenterohepatol 1995; 6: 214-216

IF-a 2B tedavisi günümüzde pek çok malign hastalıkların yanısıra kronik hepatit tedavisinde de başarılı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. İnterferonun antiviral, antiproliferatif ve immunomodulator etkilerinin bulunduğu bilinmektedir (1), Kullanımı sırasında dikkat

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995, 6

edilmesini gerektiren ve bazanda terk edilmesine yol açan yan etkiler ile karşılaşılabilir (2). En yaygın rastlanan yan etki influenza benzeri etkinin ortaya çıkmasıdır (3). Bu yan etkiler genellikle tedavi sırasında ya kendi kendini sınırlayarak hafifler ya da interferon tedavisinin kesilmesini takip eden haftalar veya aylar içinde kaybolur (3).

Sın zamanlarda interferon tedavisi sırasında veya sonrasında çeşitli otoantikörlerin geliştiğine dair bilgiler mevcuttur (3,4). Bu otoantikörler arasında antinükleer antikörler, anti düz kas antikörleri, pariyetal hücreye, tiroglobuline, tiroid mikrosomal antijene karşı antikörler geliştiği belirtilmiştir (3). Otoantikörlerin gelişiminin yanı sıra klinik olarak otoimmün hastalıklar da ortaya çıkabilmektedir (4). IF- α 2B tedavisi sırasında anti-tiroid otoantikörler (5) ve otoimmün tiroid hastalığının da (6) gelişebildiği çeyitli yayınlarda bildirilmiştir.

Günümüze değin IF- 2B tedavisinin tiroid disfonksiyonuna sebep olma sıklığı ve bu patolojinin klinik özellikleri konusunda yapılan çeşitli çalışmalarda görüşler bildirilmiştir (7). Bazı çalışmalarda tedavi sonrasında tiroid otoantikörleri hastaların serumlarında rastlanırken tiroid disfonksiyonuna ait bir bulgu saptanmamıştır (8). Bazı bildirilerde ise bunun tersi olarak tiroid disfonksiyonu ortaya çıkmış iken tiroid otoantikörleri saptanmamış, ilacın kesilmesini takiben tablo spontan olarak gerilemiştir (9).

Çalışmamızda kronik C hepatit hastalarına uygulanan IF- α 2B tedavisinin mutad dozlarında tiroid disfonksiyonu ve otoantikörlerin oluşumuna sebep olma sıklığının ve klinik öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda EÜTF. P.dof.Dr.Namık Kemal Menteş Gastroenteroloji kliniğine baş vuran ve histopatolojik olarak kronik aktif hepatit tanısı konan ve viral göstergelerine göre C hepatiti olduğu belirlenen 18 hasta (4 erkek, 14 kadın, yaş ortalaması 45.42 \pm 8.93) interferon tedavisine alınmıştır.

Vak'aların tümünde A ve B hepatiti yönünden markerlarına (2. generasyon EIA, Abbot ticari kit ile) bakılmış, anti-HCV -IgG'si (2. generasyon EIA, Abbot) pozitif olanlar çalışmaya alınmıştır. Karaciğer biyopsisi uygulanarak kronik aktif hepatit tanısı ile Knodell skor-

lamasına göre aktivite indeksi belirlenmiştir. Hasta tedavi öncesi ve sırasında ayda bir görülerek rutin kan, transaminaz, alkalin fosfat, bilirubinler ve klinik durumları açısından değerlendirildi.

IF- α 2B haftada 3 kez günde 3 milyon ünite İM olarak 6 ay boyunca uygulandı. Tedavi öncesi, ayda bir ve tedavi sonrası 4 ay boyunca olmak üzere 11 kez (RIA) ile T3,T4,TSH,fT3,fT4 ölçülmüş, tiroid sintigrafisi ve tiroid ultrasonografisi ile vak'alar tiroid fonksiyonları yönünden laboratuvar ve klinik olarak izlenmişlerdir. Ayrıca aynı sıklıkta otoantikörler antitiroglobulin antikör (ATA), antimikrosomal antikör (AMA) ticari kit (Thymune, Murex,England) ile (RIA) yöntemi ile ölçülmüş, thyroglobulin-binding inhibitör immunglobulin (TRII) için ticari kit RSR (Cardiff, UK) kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Tedavi öncesinde tüm hastalar tiroid disfonksiyonu ve guatr yönünden değerlendirilmiştir. Tiroid hormon düzeyleri ile antitiroid antikörler tayin edilmiştir. Vak'alarımızın hiçbirinde tiroid yönünden patolojik bir bulguya rastlanmamıştır. 18 hastanın tedavi süresince ve sonrasında hiçbirisinde tiroid otoantikörler ortaya çıkmamış, 3 vak'ada (%16,6) tedavinin 2.ayından itibaren T3 ve T4 değerlerinde yükselme kaydedilmiştir. Bu değerler Tablo 1 de gösterilmiştir.

Hastaların T3 değerlerinin değişimleri ise grafik olarak Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tiroid hormon düzeyleri hipertiroidik düzeye ulaşan üç vak'adan 3.cünün hipertiroidi yakınmalarının belirgin olması üzerine antitiroidal tedaviye başlanmıştır. Tedavi ile yakınmalar ortadan kaldırılmıştır. Tedavi süresince hastalarımızın hiçbirisinde guatr gelişmemiştir.

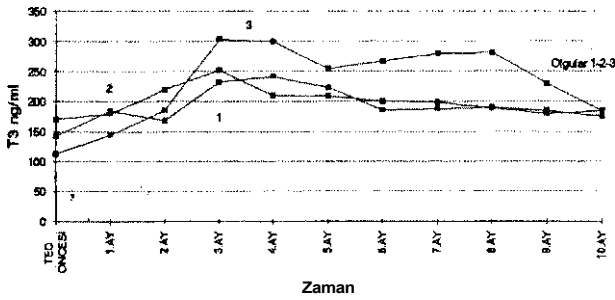
TARTIŞMA

Interferon antiviral, antiproliferatif ve immunomodulator etkilerinin bulunduğu bilinmektedir (1). In vitro çalışmalarda interferonun HI₁A ve diğer hücre yüzey antijenlerinin ekspresyonunu, natural killer hücre sayısını ve monosit aktivitesinin arttırdığı ve immunoglobulin sentezini module ettiği gösterilmiştir (10). Son zamanlardaki verilere göre IFN-alfa'nın MHC clas-I (major histokompatibilite kompleksi) ekspresyonunu arttırdığı Bruman ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür (3). Bazı yazarlar ise MHC clas-II ekspresyonunda da artışa sebep olduğunu belirtmektedirler.

Tablo 1. Hipertiroidi gelişen 3 vak'anın tedavi öncesi, sırası ve sonrasında tiroid hormon düzeyleri

T3 ve T4	Tedavi öncesi	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay	7.ay	8.ay	9.ay	10.ay
T3-1*	142	185	232	252	242	223	186	188	190	185	175
T4-1*	11.8	11.0	12.5	14.8	14.0	14.9	13.7	12.5	11.0	11.1	10.2
T3-2	170	180	250	252	210	208	200	199	189	180	185
T4-2	12.2	14.5	14.0	13.8	14.7	13.9	12.7	12.9	12.7	11.0	11.5
T3-3	112	145	300	304	300	255	267	280	282	229	185
T4-3	9.2	11.0	10.0	15.0	13.0	12.8	13.7	14.6	13.0	14.2	12.1

*T3 ng/ml ve T4 mikrog/dl sonuçları, T3-1 1. olguya ait değer.



Şekil 1. Tedavi öncesi, 6 aylık tedavi sırası ve sonrasında T3 hormon düzeylerinin hipertiroidik üç olgudaki değişimleri.

Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid hücrelerinde aberan MHC Clas-II atijen ekspresyonun olduğu bilinmektedir (2,11). IFN-alfa ise MHC clas-II ekspresyonuna in vitro koşullarda sebep olmaz iken in vivo şartlarda otoimmün tiroid hastalıklarının ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir (3). Bu mekanizma bu gün için kesinlikle bilinmemekle beraber MHC clas-I ekspresyonu indüklediği (3) ve lektinler (1) aracılığı ile otoantikör sentezine yol açtığı ileri sürülmektedir.

IFN'nun tiroid destrüksiyonuna yol açarak hormon salınımı ile geçici tirotoksikozu sebep olduğu bildirilmiştir (10). Bununla birlikte hipertroidizm nadir olarak belirtilmiştir(9). Vak'alarımızın ise yalnızca üçünde tiroid hormon düzeyleri yükselirken bir hastada antitiroid tedaviye gereksinim duyulmuştur. Diğerleri kendiliğinden normal düzeylere inmiştir.

Son verilere göre IFN'nun uygulama yolu ve dozunun otoimmünite gelişiminde önemli rol oynadığına dair görüşler mevcuttur. Haftada üç kez vücut yüzeyinde m² başına 10 milyon ünite IFN uygulanan bir çalışmada %87 olguda birden fazla otoantikör gelişmiştir. Günde 3 milyon ünite uygulanan bir çalışmada ise %50 oranında tiroid otoantikörleri belirlemiştir(2) Haftada 3 kez 3 milyon üni IFN uygulanan bir diğer çalışmada ise 28 olgunun 2'sinde (%7,1) tiroid otoantikörlerine rastlanmıştır (2). Çalışmamızda ise tiroid otoantikörlerinden hiçbirisine tedavi boyunca rastlanmıştır. IFN dozun düşük düzeyde olmasının bu sonuçta belirleyici rol oynadığı düşünülmüştür.

Özet olarak, kronik hepatitin IFN-alfa-2B ile tedavisinde tiroid otoantikörlerinin gelişebileceğini ve hastaların hipertiroidi düzeylerine ulaşarak zaman zaman

antitiroid tedaviye gereksinim duyabileceği yönünden takip edilmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Paters M, Walling D, Kelly K et al. Immunologic effects of interferon-alpha suppreses in vitro immunoglobulin production in patients with chronic type B hepatitis. J Immunol 1986;137:314/*,52.
2. Chung Yİ, Shong Y. Development of thyrod autoimmunity after administration of recombinant human Interferon-alpha 2B for chronic viral hepatitis. Am J of Gastroenterol 1993; 88(2):244-6.
3. Werner J, Hess G, Gerken G et al. Treatment of chronic type B hepatitis with recombinant alpha inferon induces autoantibodies not spesific for autoimmune chronic hepatitis. Hepatoioogy, 1989,10(1): 24-8.
4. Renault PF, Hofnagle JH. Side effects of alpha interferon. Sen Uver Dis 1989,9:273-277.
5. Burman P.Tönerman HT, Oberg KH. Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte derived interferon. J Clin Endocrinal Metab 1986,63:1086-90.
6. Renblom LE, Aim GV, Oberg KE. Autoimmunity after alpha interferon therapy for malignant carcinoid tumor. Am Intern Med 1991,1:115:178-83.
7. Meyer WJ, Hes G. Treatment of chronic type B hepatitis with recombinant alpha interferon induces autoantibodies not spesific for autoimmun chronic hepatitis. Hepatoioogy 1989 10:24-28.
8. Saez Royuela F, Porres J, Moreno A. High doses of recombinant alpha interferon or gamma interferon for chronic hepatitis C:A randomized trial Hepatoioogy 1991,13:227-31.
9. Schutts M, Müller R,Müllen A. Induction of hyperthyroidism by interferon alpha-2b. Lancet 1989:1452.
10. Rhodes J, Jones DH, Bleehan NM. Increased expression of human monocyte HLA-DR antigens and Fc receptors in response to human interferon in vivo. Clin Exp Immunol 1993,83:739:743.
11. Bottazzo GF, Pujel-Borel R,Hanafusa T et al. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity, Lancet 1983;2:115-18.
12. Fentiman IS, Raiwill FR, Thomas RS. An atuoimmuna etiology for hypothyroidism folowing interferon therapy for breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1988,8:299-303.