

İnterferon Tedavisine Bağlı Kardiyomiyopati

INTERFERON INDUCED CARDIOMYOPATHY

Hasan VURAL*, Timur TİMURKAYNAK**, Rauf HAZNEDAR***, Övsev DÖRTLEMEZ****

* Arş.Gör.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Uzm.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

*** Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD,

**** Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, ANKARA

Özet

Kalp yetmezliği semptomlarıyla kendini gösteren kardiyotoksosite, enfeksiyöz ajanlar, kimyasal ajanlar ve kemoterapötiklerle ortaya çıkar. İnterferon alfa malignansi ve HIV tedavisinde kullanılan lökosit kaynaklı bir proteindir. Hipotansiyon, taşikardi ve geçici aritmilerle kendini gösteren kardiyotoksosite yanında, kimi hastalarda da konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati tablosu gelişebilmektedir. Miyokardiyal tutulumun derecesi ise tedavinin şeklini belirlemektedir. Sadece ilacın kesilmesi yeterli olabilirken yoğun kalp yetmezliği tedavisine ihtiyaç duyulabilen vakalarda bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda interferon tedavisi sonrasında kardiyomiyopati gelişen bir KML'li hasta sunulmuştur. Tedavinin kesilmesiyle ventrikül fonksiyonları normale dönmüştür.

Anahtar Kelimeler: İnterferon toksisitesi, Kardiyomiyopati

T Klin Kardiyoloji 2000, 13:95-97

Summary

Cardiotoxicity leading to symptoms of heart failure could be caused by a variety of factors including infectious agents, chemicals and chemotherapeutics. Among many other chemotherapeutics interferon (IFN) alfa is a leukocyte derived protein used commonly in treating malignancies and HIV infection which could cause cardiotoxicity as a side effect in a minority of patients consisting of hypotension, tachycardia, and transient arrhythmias. The symptoms associated with cardiotoxicity could be within a wide range from asymptomatic to overt congestive heart failure depending on the extend of the damage to the myocardium. The extend of the myocardial involvement determines the type of treatment that should be utilized. Although in some cases just the discontinuation of the offending agent is enough, in some others conventional heart failure treatment might be mandatory. We report a case who had interferon-induced cardiomyopathy which has resolved with the discontinuation of the drug.

Key Words: İnterferon toxicity, Cardiomyopathy

T Klin J Cardiol 2000, 13:95-97

İnterferon-alfa, kanser ve HIV enfeksiyon tedavisinde kullanılan lökosit kaynaklı bir proteindir. Hipotansiyon, taşikardi ve geçici aritmilerle kendini gösteren kardiyotoksosite, hastaların yaklaşık %10'unda izlenirken kimi hastalarda da konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati tablosu gelişmektedir (1).

Olgu

30 yaşında erkek hasta çarpıntı şikayeti ile Gazi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvurdu.

Geliş Tarihi: 17.08.1999

Yazışma adresi: Dr.Hasan VURAL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji AD, Beşevler, 06500 ANKARA

T Klin J Cardiol 2000, 13

3 senedir kronik myelositik lösemi (KML) tanısı ile Hematoloji bölümüne takip edilmekte olan hasta son iki senedir interferon tedavisi alıyordu (ilk sene haftada 5 gün 4.5milyon ünite, son bir senedir de haftada 5 gün 9 milyon ünite). İnterferon tedavisi başlamadan önce yapılan ekokardiyografik incelemesi normal olarak değerlendirilmiş. Tedavi süresince hastanın şikayeti ve fizik muayene bulgusu olmadığı için ekokardiyografik takip yapılmamış. Son bir aydır efordan bağımsız olan, 5-10 dakika süren ve kendiliğinden geçen çarpıntı tarifliyordu. Eforla gelen göğüs ağrısı, nefes darlığı, ortopne, öksürük ve bacaklarda şişme tariflemiyordu. Hipertansiyon ve diyabet öyküsü, sigara ve alkol kullanımı ile ailesinde kalp hastalığı hikayesi yoktu. İnterferon dışında ilaç kullanımı yoktu.

95

Fizik muayenede kan basıncı 100/70mmHg, nabız 90atım/dk olarak ölçüldü. S3, akciğerde ral ve pretibial ödem tesbit edilmedi. EKG'de sinüzal ritm mevcuttu. Telekardiyografi ve kan biyokimya değerleri normaldi. Yapılan ekokardiyografik incelemede sol ventrikülde global hipokinezi ve fonksiyonel olduğu düşünülen 1° MY ve 1° TY izlendi. Sol ventrikül fırlatma oranının (ejeksiyon fraksiyonu) %38 olarak bulunması üzerine interferon tedavisi kesilerek inotropik destek tedavisi verilmeden hasta izlemeye alındı. Dört hafta sonra ekokardiyografi tekrarlandı; sol ventrikül duvar hareketleri ve sistolik fonksiyonu normal, fırlatma oranı %64 olarak bulundu. MY ve TY izlenmedi.

Tartışma

İnterferon alfa, KML, Hairy Cell Lösemi (HCL), kronik karaciğer hastalığı gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Halsizlik, karaciğer enzim yüksekliği, kemik iliği depresyonu, gastrointestinal ve nörolojik yan etkilerinin yanı sıra kardiyovasküler yan etkileri de mevcuttur. Hipotansiyon, hipertansiyon, ileti bozuklukları, kardiyomiyopati, ciddi ventriküler aritmiler, akut koroner olaylar ve bunlara bağlı ani ölüm gelişebilir.

İleti bozuklukları arasında bradikardi, taşikardi ve geri dönüşlü atriyoventriküler tam blok gösterilebilir. İnterferona bağlı kardiyomiyopati (KMP) ilk olarak 1988 yılında Cohen ve ark. tarafından bir haftalık interferon tedavisi sonrasında bildirilmiştir (2). Literatürde interferona bağlı kardiyotoksisite gelişme oranının %1-3 arasında değiştiği bildirilmektedir (3). Kruit ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise 16 hastanın 7'sinde (%43) kardiyotoksisite izlenmiştir (4). HCL'li bir hastada 9 aylık (5) interferon tedavisi sonrasında KMP gelişmiş, interferon tedavisinin kesilmesi ve digoksin ve diüretik tedavisi ile hastanın durumu düzelmiştir. Neyse ki tüm bu bildirilen vakalardaki KMP, interferon tedavisinin kesilmesi ve inotropik destek tedavisi ile düzelmiştir. Bizim vakamızda da interferon tedavisinden 2 yıl sonra gelişen ventrikül fonksiyon bozukluğu ilacın kesilmesiyle ve inotropik desteğe ihtiyaç olmaksızın düzelmiştir. Kardiyak yan etkilerin, günlük ya da toplam interferon dozu ve tedavi süresi ile ilişkili olmadığı, koroner arter hastalığı (KAH) ve kardiyotoksik ilaç kullanım öyküsünün

ise iskemi ve aritmi gibi yan etkilerden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (3)

Hastada kardiyak fonksiyonları bozması olası başkaca bir ilaç kullanım öyküsü, alkol, koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi risk faktörleri olmamakla beraber KML tanısının enfeksiyöz ajanlara karşı hassasiyeti artırıp enfeksiyöz miyokardite de yol açması olasıdır. Miyokardit birçok farklı enfeksiyöz ajan ve etyolojik faktörle olabilirken en sık görülen nedenler içinde viral ajanlar bulunur. Miyokardit karakteristik olarak sorumlu sistemik enfeksiyondan birkaç hafta sonra ortaya çıkar. Akut viral miyokardit tanısında ani başlayan kardiyak yetmezlik ve aritmi tablosuna sıklıkla ateşli bir hastalığın eşlik etmesi önemli bir kriterdir. Kardiyovasküler semptom ve bulguların spesifik olmaması nedeniyle sorumlu etyolojik ajan tesbiti sıklıkla eşlik eden kalp dışı bulgular yardımıyla konabilir (6). Geçici non-spesifik ST-T değişiklikleri miyokard tutulumunu gösteren tek bulgu olabilir. Endokardiyal biyopsi tanı için standard metod olmakla beraber invaziv ve tanısal değeri oldukça düşüktür. Tanı genellikle eşlik eden sistemik hastalığın karakteristik özelliklerinin tesbit edilmesi ile akla gelir. Antiviral antikor düzeylerinde 4 kat artış tanıda yardımcı olmakla beraber kültürler ve serolojik testler spesifik olmayabilir. (7) Hastamızda enfeksiyöz bir patolojiyi düşündürecek ateşin olmaması, yine EKG'de ST-T değişikliklerinin tesbit edilmemesi ve hastanın semptomlarının başlangıcından 1 ay sonra hastaneye başvurusu nedeniyle serolojik testlerin anlamlı olmayacağı da düşünülerek sadece kardiyomiyopati yapabilecek etken olan interferon tedavisinin kesilmesi ve takip uygun görülmüştür.

İnterferona bağlı KMP'nin etyolojisi henüz aydınlanmamıştır. Otoimmün mekanizmalar, inflamatuvar reaksiyonlar ve bozulmuş miyosit metabolizması sorumlu tutulmaktadır (2).

İnterferon tedavisi sonrası KMP gelişme süresi oldukça değişkenlik göstermektedir. KMP, interferon tedavisinin ilk haftasında gelişebildiği (2) gibi bizim vakamızda olduğu gibi tedavinin ikinci senesinden sonra da ortaya çıkabilmektedir. Tüm bu nedenlerle interferon tedavisi öncesi ve sırasında hastalar kardiyak şikayet ve bulgular açısından çok yakın takip edilmeli ve tedavinin kesilmesi ile geri-dönüşlü olabilen interferon toksisitesi akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed. WB Saunders Company, 1997:1445-6.
2. Cohen MC, Huberman MS, Nesto RW. Recombinant alpha-2 interferon related cardiomyopathy. Am J Med 1988;85:549-51.
3. Sonnenblick M and Rosin A. Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases. Chest 1991;99(3):557-61.
4. Kruit WH, Punt KJ, Goey H, et al. Cardiotoxicity as a dose limiting facor in a schedule of high dose bolus therapy with interleukin-2 and alpha interferon. Cancer 1994; 74(10): 2850-6.
5. Sucak GT, Haznedar R, Yalçın R. Reversible cardiomyopathy in a patient with Hairy Cell Leukemia. Postgraduate Med J 1998 May; 74(871):313-4.
6. See DM, Tilles JG. Viral myocarditis. Rev.Infect.Dis. 1991;13:951.
7. Hyypia T. Etiological diagnosis of viral heart disease. Scand. J. Infect. Dis. 88 (Suppl.): 1993;25.