

**HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B'li Bir Hastada Peginterferon  $\alpha$ -2A ile İlişkili Tiroidit***Thyroiditis Associated With Peginterferon  $\alpha$ -2A in a Patient with HBeAg Positive Chronic Hepatitis B***Abdulkadir Küçükbayrak<sup>1</sup>, Keziban Demirli<sup>2</sup>, Davut Özdemir<sup>2</sup>, Zeynep Seçkin Küçükbayrak<sup>3</sup>, İsmail Necati Hakyemez<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu<sup>2</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce<sup>3</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Düzce**Özet**

İnterferon (IFN) lar antiviral etkinliğinden dolayı kronik viral hepatit tedavisinde kullanılan protein yapıdaki maddelerdir. Tedavi amacıyla kullanımları sırasında tiroid fonksiyon bozukluklarına sebep olabilmektedirler. Otuz üç yaşında erkek hastaya HBeAg (+) kronik hepatit B tanısıyla PEG- IFN  $\alpha$ -2a 120 mcg s.c./hafta tedavisi başlandı. Tedavi başlangıcında tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T3 (ST3), serbest T4 (ST4) düzeyleri normal, antinükleer antikor (ANA) negatif idi. Tedavinin altıncı ayında hastanın; TSH 60.52 ( $\uparrow$ ), FT3 4.06 (N), FT4 4.48 ( $\downarrow$ ), Tiroglobulin (TG) 1.6 ng/ml (N), anti-tiroglobulin antikor (ATA) 631 IU/ml ( $\uparrow$ ), anti-mikrozomal antikor (AMA) 1000IU/ml ( $\uparrow$ ) olarak tespit edildi. Tiroid ultrasonografisinde; bilateral hipoekoik olan tiroid parenkimi içerisinde fibröz septalar (psödolobülasyon) ve artmış kanlanma (Hashimoto tiroiditi ?) görüldü. Tiroid sintigrafisinde; non-homojen hiperplazik tiroid glandı ve sol lobta hiperaktif nodül tespit edildi. Tiroid biyopsisi; benin sitoloji olarak değerlendirildi. Hastada interferona bağlı hashimoto tiroiditi düşünülerek IFN tedavisi kesildi ve lamivudin tedavisine geçildi. Hastaya iyatrojenik hipertiroidi nedeniyle levotiron 1x1 tedavisi başlandı. Levotiron tedavisinin 3. ayında TSH 0.190, ST3 5.6, ST4 21.24 olarak saptandı ve levotiron kesildi. İnterferon tedavisi kesildikten 6 ay sonra yapılan tetkiklerinde TSH 0.742, ST3 5.33, ST4 14.53 idi. Daha sonraki takiplerde tiroid fonksiyonlarında bozukluk tespit edilmedi.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit, PEG- İnterferon, Tiroidit.**Abstract**

Interferons are used to treat chronic viral hepatitis, due to antiviral activity, are substances of protein structure. IF can lead to disorders of thyroid function during their use for treatment. PEG-IFN  $\alpha$ -2a 120 mcg sc / week to thirty-three-year-old male patient was started with the diagnosis of HBeAg (+) chronic hepatitis B. In the beginning of treatment, thyroid stimulating hormone (TSH), free T3 (FT3), free T4 (FT4) levels were normal and antinuclear antibody (ANA) was negative. In the sixth month of treatment the patient's; TSH was 60.52 ( $\uparrow$ ), FT3 was 4.06 (N), FT4 was 4.48 ( $\downarrow$ ), thyroglobulin (TG) was 1.6 ng / ml (N), anti-thyroglobulin antibody (ATA) was 631 IU / ml ( $\uparrow$ ), anti-microsomal antibody (AMA) was 1000IU/ml ( $\uparrow$ ). Thyroid ultrasonography revealed bilateral hypoechoic fibrous septa (pseudolobulation) and increased blood flow (Hashimoto's thyroiditis?) in the thyroid parenchyma. In Thyroid scintigraphy; nonhomogeneous hyperplastic thyroid gland and hyperactive nodule in left lobe were seen. The result of thyroid biopsy were evaluated as benign cytology. Hashimoto's thyroiditis associated with interferon was thought. Later, IFN therapy was discontinued and lamivudine was started. Due to iatrogenic hyperthyroidism for the patient, levotiron 1x1 was started. In third months of levotiron therapy, TSH was 0.190, T3 was 5.6, T4 was 21: 24. Levotiron treatment was stopped. In 6 months after discontinuation of interferon therapy TSH was 0742, FT3 was 5: 33, FT4 was 14: 53. There was no thyroid disfunction in follow-up of the patient.

**Keywords:** Chronic hepatitis, PEG-Interferon, Thyroiditis.**Giriş**

İnterferon (IFN) lar antijen, virüs, tümör veya bakteri gibi yabancı maddelere karşı vücut hücrelerinden salınan protein yapıdaki maddelerdir. IFN- $\alpha$  anti-tümör ve anti-viral özelliğe sahip bir yapıdadır. IFN- $\alpha$ ; kronik viral hepatitler, multipl skleroz, solid veya hematolojik tümörler gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (1). IFN- $\alpha$  çeşitli yan etkilere sahip olmakla birlikte; tiroid fonksiyon bozukluğu %6.2, hipotiroidi %2.3, hipertiroidi %3.9 oranında bildirilmiştir (2). Özellikle hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonlu hastalarda interferon tedavisi sırasında tiroid fonksiyon bozuklukları veya daha sık olarak tiroid fonksiyon bozukluğu bulunmadan tiroid antikor yük

seklikleri rapor edilmiştir. Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonlu hastalarında yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır ve tiroid hastalıklarıyla olan ilişkisi hepatit C kadar açık değildir.

Bu yazıda peginterferon (PEG-IFN)  $\alpha$ -2a tedavisi sırasında hipotiroidi ve tiroidit gelişen HBeAg pozitif kronik hepatit B hastası sunduk.

**Olgu Sunumu**

Sekiz yıldır kliniğimizde hepatit B taşıyıcısı olarak takip edilen 33 yaşında erkek hastaya HBeAg (+) kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla PEG-IFN  $\alpha$ -2a

**İletişim Bilgisi / Correspondence**

Yard. Doç. Dr. Abdulkadir Küçükbayrak, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bolu E-posta: abdulbayrak@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: Haziran / June 30, 2011; Kabul tarihi / Accepted: Haziran / June 20, 2012 Çıkar Çatışması / Conflict Of Interest: Yok /None



120 mcg subkutan haftada bir tedavisi başlandı. Tedavi öncesinde; tiroid stimulan hormon (TSH) 0.72 (0.25-1.45), serbest T3 (ST3) 5.8 (4-8), serbest T4 (ST4) 15.89 (12-20), aninükleer antikor (ANA) negatif,  $\alpha$ -fetoprotein 2.3, HBV-DNA 1.000.000 copy/ml idi. Tedavinin altıncı ayında TSH 60.52 ( $\uparrow$ ), FT3 4.06 (N), FT4 4.48 ( $\downarrow$ ), Tiroglobulin (TG) 1.6 ng/ml (N), anti-tiroglobulin antikor (ATA) 631 IU/ml ( $\uparrow$ ), anti-mikrozomal antikor (AMA) 1000IU/ml ( $\uparrow$ ) olarak belirlendi. Hastanın tiroid ultrasonografi (USG) sinde; bilateral tiroid parenkimleri hipoekoik ekoda ve parenkim içerisinde fibröz septalar (psödolobülasyon), bilateral tiroid kanlanması artmış (Hashimoto tiroiditi ?) olarak izlendi. Tiroid sintigrafisi inhomojen hiperplazik tiroid glandı, sol lobta hiperaktif nodül olarak değerlendirilmesi üzerine ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu benin sitoloji olarak belirlendi. Bu bulgularla hastada interferona bağlı hashimoto tiroiditi düşünüldü. İnterferon tedavisi kesilerek lamivudin tedavisine geçildi. İyatrojenik hipertiroidi nedeniyle hastaya levotiron 1x1 tedavisi başlandı. Üç ay sonra yapılan tetkiklerinde TSH 0.190, ST3 5.6, ST4 21.24 olarak saptandı. Levotiron kesilerek takiplere devam edildi. İnterferon tedavisi kesildikten 6 ay sonra yapılan tetkiklerinde TSH 0.742, ST3 5.33, ST4 14.53 idi. Daha sonraki takiplerinde tiroid fonksiyonlarında bozukluk tespit edilmedi.

### Tartışma

Kronik viral hepatitli hastalardaki en sık ekstrahepatik manifestasyonların; diyabetes mellitus, romatoid artrit ve tiroid hastalıkları olduğu kabul edilmektedir (3).

Soto ve ark (4) tarafından yapılan bir çalışmada kronik hepatit B ve C hastalarında klasik IFN tedavisi öncesi, sonrası ve 6. ayında hipo ve hipertiroidi kliniği ile sT3, sT4, anti-tiroid peroksidaz antikor (ATPOA) ve anti-TG antikor (ATGA) düzeyleri değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi hiçbir hastada hipo veya hipertiroidi bulgusu saptanmazken, TPOA ve TG antikorları kronik hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonlu hastalarda kronik HBV'li hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda subklinik hipotiroidizm; kronik HCV'li hastaların %5'inde tespit edilirken, HBV'li hastalarda bildirilmemiştir. Aynı çalışmada IFN tedavisi sonrası HCV hastalarında tiroid disfonksiyon (TD) prevalansı %12 iken HBV'lilerde %5

olarak saptanmıştır. HCV'li hastalarda tedaviden sonraki tirotropin düzeyleri öncesine göre anlamlı olarak farklı bulunurken HBV'lilerde benzer bulunmuştur. Tedavi sonrasında HCV'li 4 hastada klinik hipertiroidizm saptanmıştır. HCV'li hastalarda IFN tedavisi sonunda ATPOA ve ATA serum düzeyleri anlamlı olarak yükselmiş fakat HBV'li hastalarda fark bulunmamıştır. Tedavinin 6. ayında HBV'li hastaların tamamında, HCV'li hastaların %60'ında tiroid fonksiyonları normale dönmüştür. Anti-TPO düzeyleri HCV'li tüm hastalarda pozitif olarak kalmıştır. 422 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise kronik viral hepatit B, C, D ve B-C birlikteliği olan hastalarda tiroid anormallikleri ve klasik IFN tedavisi ile ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada özellikle kronik HCV'li bayan hastalarda otoimmün tiroidit oranı 3 kat yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda IFN tedavisinin erken döneminde ve kesildikten sonraki 6. ayda başta hipotiroidizm olmak üzere tiroid disfonksiyonunda artış bulunmuştur. IFN ile indüklenen tiroid disfonksiyonu çoğu hastada geçici ve tedavi öncesi ATPOA düzeyleri ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada; özellikle kadın hastalar olmak üzere kronik viral hepatitli hastalarda, ATPOA ve tiroid fonksiyon testlerinin yapılması gerektiği ve tedavi sırasında ve sonrasında TSH ve ST4 düzeylerinin izlenmesi önerilmiştir (5).

AMA; çeşitli otoimmün hastalıklarda pozitif olarak bulunmakla birlikte sağlıklı bireylerde de pozitif olarak tespit edilebilir. 70 yaş üstü sağlıklı bireylerde %15.4 oranında pozitif olmaktadır (6). Bu oran; 20-59 yaş grubundaki TSH ve ST4 normal bayanlarda ise %11 olarak bulunmuştur. Diğer taraftan AMA'nın otoimmün hastalıklar yanında HCV ve HBV ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (7).Sunduğumuz vakada; hipotiroidi ile birlikte AMA pozitifliği vardı.

Kronik HBV'li çocuklarda tiroid antikorlarının pozitif bulunabileceği, antikor pozitifliğinin IFN tedavisi ile ilişkili olduğu fakat bu durumun subklinik hipotiroidizm hariç organ disfonksiyonu ile ilişkili olmadığı öne sürülmektedir. Aynı zamanda kronik HBV'li çocuklarda antikorların pozitifliği veya tedavi sırasında pozitifleşmesinin otoimmün hastalıklar ile ilişkili olmadığı kabul edilmektedir (8).



Kronik viral hepatitli postpartum hastalardan HBV'li olanlarda postpartum tirodit (PPT) gelişmesinin beklenmediği, HCV'li hastalarda ise PPT başta olmak üzere hipertiroidizm gelişebileceği düşünülmektedir (9).

Jamil ve ark (10) 511 hasta üzerinden yaptıkları retrospektif bir çalışmada, kronik HCV'li IFN veya PEG-IFN  $\alpha$ -2a (Ribavirin ile birlikte veya tek başına) almış hastalar değerlendirilmiştir. Toplam 45 hastada TD tespit edilmiştir. Bu çalışmada PEG-IFN alan hastalarda TD (14.1), IFN alan hastalardan (%6.0) yüksek bulunmuştur. Kırkbeş hastanın 13'üne sitolojik inceleme yapılmıştır. Hastaların 8'inde benin folliküler patern, 3'ünde tirodit bulguları ve 2 sinde normal bulgular saptanmıştır. TD için; Asyalı olmak, kadın olmak ve PEG-IFN kullanımı bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada PEG-IFN tedavisi sırasında ve sonrasında tüm hastaların TD açısından takip edilmesi önerilmiştir.

Kronik hepatit B hastalarında PEG-IFN  $\alpha$ -2a tedavisi alan hastaların %19'unda tedavi kesilmesini gerektirecek derecede TD tespit edilmiştir. Tirodit gelişiminin kronik hepatit hastalarının tedaviye yanıtızlığında rolü olduğu belirtilmiştir (11).

## REFERENCES

1. Trask PC, Esper P, Riba M, Redman B. Psychiatric side effects of interferon therapy: prevalence, proposed mechanisms, and future directions. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2316-2326.
2. Monzani F, Caraccio N, Dardano A, Ferrannini E. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med*. 2004; 3: 199-210.
3. Cesur S, Akin K, Albayrak F, Birengel S, Kurt H, Balik I. Prevalence of illnesses in patients with chronic hepatitis b and hepatitis c: retrospective study of 435 patients. *Mikrobiyol Bul* 2003; 37: 187-93
4. Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Escobar-Jimenez F, Vazquez R, Ocete E, Olea N, Salmeron J. Increased Risk of Autoimmune Thyroid Disease in Hepatitis C vs Hepatitis B Before, During, and After Discontinuing Interferon Therapy. *Arch Intern Med* 1998; 158:1445-1448.
5. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, Gioustozi A, Hess G, Horsch A, Hadziyannis S. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology* 1997; 26: 206-210.
6. Lazarus JH, Burr ML, McGregor AM, Weetman AP, Ludgate M, Woodhead JS, Hall R.. The prevalence and progression of autoimmune thyroid disease in the elderly. *Acta Endocrinol* 1984; 106: 199 - 202.

Friedrich-Rus ve ark. (12) yaptığı çalışmada PEG-IFN- $\alpha$  ve ribavirin tedavilerini alan 56 kronik HCV hastasının tedavi öncesi, 1, 3 ve 6. aylarda tiroid USG'sine, tiroid fonksiyonlarına ve otoimmün belirteçlerine bakılmıştır. Tedavi öncesinde ve sırasında toplam 12 hastada tiroid fonksiyon bozukluğu tespit edilmiş (9 hastada hipertiroidi, 1 hastada hipotiroidi, bir hastada da hipotiroidiyi takiben hipertiroidi). Hipertiroidili bir hastada Graves hastalığı, 9 hastada destrüktif tirodit bulunmuştur. Bu hastalarda TD için risk faktörleri olarak; yaş, bayan cinsiyet, tedavi öncesi tiroid bezi volümü, daha önceden var olan tiroglobulin/tiroid peroksidaz antikorları ve viral yük olarak belirlenmiştir. Ayrıca antiviral tedavi sırasında tarama ve izlem için USG yapılmasının tiroid bezi hakkında fikir vermesi açısından yararlı olacağı belirtilmiştir.

Sonuç olarak; literatürde kronik HCV hastalarındaki IFN ilişkili tirodit çalışmaları daha fazla olmakla birlikte; kronik hepatit C hastaları kronik hepatit B hastalarına göre tirodit gibi otoimmün hastalıklara daha duyarlıdır. Bununla birlikte; klasik veya PEG-IFN'lar ile tedaviye başlamadan öncesinde, sırasında ve sonrasında tiroid otoimmün antikorları ve tiroid fonksiyon testlerinin takibi tiroid disfonksiyonunun erken tanınmasında faydalı olmaktadır.

7. Sawin CT, Bigos ST, Land S, Bacharach P. The aging thyroid. Relationship between elevated serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. *Am J Med*. 1985; 79: 591-595.
8. Kansu A, Kuloğlu Z, Demirçeken F, Girgin N. Autoantibodies in children with chronic hepatitis B infection and the influence of interferon alpha. *Turk J Gastroenterol* 2004 15: 213-218
9. Elefsiniotis IS, Vezali E, Pantazis KD, Saroglou G. Postpartum thyroiditis in women with chronic viral hepatitis. *J Clin Virol* 2008; 41: 318-319.
10. Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, Tarquinio L, Nazareth S, McInerney M, Connelly C, Flexman J, Burke V, Metcalf C, Cheng W. Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1017-1023.
11. Kartal ED, Alpat SN, Ozgunes I, Usluer G. Adverse effects of high-dose interferon-alpha-2a treatment for chronic hepatitis B. *Adv Ther* 2007; 24: 963-71.
12. Friedrich-Rust M, Theobald J, Zeuzem S, Bojunga J. Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Viral Hepat* 2009; 16: 168-77.

