

## Thyroiditis During Pegylated Interferon Therapy and HbsAg Seroconversion after the Treatment

### Pegile İnterferon Alfa Tedavisi Sırasında Gelişen Tiroidit ve sonrasında HBsAg Serokonversiyonu

Sabahat Çeken<sup>1</sup>, Gülşen İskender<sup>1</sup>, Mustafa Cihat Oğan<sup>1</sup>, Fazilet Duygu<sup>1</sup>, Mustafa Ertek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.9.2015 Dergiye Kabul Tarihi: 24.8.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.89421

#### ÖZET

**Giriş:** Kronik hepatit B tedavisinde pegile interferon grubu ilaçlar, HBs Ag kaybının oral antivirallerden daha sık gelişmesi, direnç olmaması ve tedavi süresinin sınırlı olması nedeniyle özellikle genç hastalarda tercih edilmektedir. Grip benzeri sendrom, asteni, nöropati, anksiyete, depresyon, hepatotoksisite, nötropeni, trombositopeni ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi yan etkiler tedaviye uyumu zorlaştırmaktadır. Bu yazıda pegile interferon alfa (Peg-IFN $\alpha$ ) tedavisi sırasında tiroidit gelişen bir kronik hepatit B hastası sunuldu.

**Olgu:** Yirmidokuz yaşındaki kadın hasta, tedavi öncesi bakılan tiroid fonksiyon testleri normalken, tedavinin 4. ayında saç dökülmesi ve kilo kaybı şikayetleri ile başvurdu. Yapılan tetkiklerde HBV DNA düzeyi negatif, karaciğer fonksiyon testleri normal, tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi düşük ve serbest T3 ve T4 değerleri yüksekti. Hastaya yapılan ileri tetkiklerde Anti tiroid peroksidaz (TPO) antikoru, Anti tiroglobulin (TG) antikoru ve TSH reseptör antikoru pozitif bulundu. Tiroid USG ve radyoaktif iyot uptake testi tiroidit ile uyumlu idi. Hipertiroidi için tedavi verilmeyen hastanın Peg-IFN $\alpha$  tedavisine devam edildi. Tedavinin 8. ayında TSH yükselince subklinik hipotiroidi nedeniyle levotiroksin sodyum başlandı. PegIFN- $\alpha$  tedavisi 48 haftaya tamamlanan hastanın tedavi sonunda ve daha sonraki takiplerinde tiroid fonksiyonları normal devam etti. Takibin 4. yılında HBs Ag'nin negatifleştiği, anti HBs düzeyinin 250mU/mL olduğu görüldü.

**Sonuç:** Peg-IFN $\alpha$  tedavisi alan hastalar klinik ve laboratuvar olarak tiroid fonksiyonları açısından takip edilmeli ve tiroidit gelişme ihtimali akılda tutulmalıdır. Yan etki yönetiminde bu tedavinin uygun sürede verilmesinin kronik hepatit B tedavisinde Hbs Ag serokonversiyonu ihtimalini arttıracağı unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B; Pegile interferon; Tiroidit

#### ABSTRACT

**Introduction:** Interferon alfa is preferred in treatment of hepatitis B, especially for young patients, because of the greater chance of HBs Ag loss, the absence of resistance and the finite duration of treatment. But its side effects like flu like symptoms, asthenia, neuropathy, anxiety, depression, hepatotoxicity, neutropenia, thrombocytopenia and thyroid dysfunction causes poor tolerance to treatment. We described a chronic hepatitis B patient who had thyroid dysfunction during Peg-IFN $\alpha$  therapy.

**Case:** A twenty-nine year old woman admitted to hospital with hair and weight loss on fourth month of Peg-IFN $\alpha$  therapy while her TSH level was normal at the beginning of the treatment. AST and ALT levels were within normal limits and HBV DNA was negative, TSH was low and T3 and T4 levels were high. Anti thyroid peroxidase antibody, anti thyroglobulin antibody and TSH receptor antibody were positive. Tiroid US and radioactive iodine uptake tests were compatible with tiroiditis. Peg-IFN $\alpha$  was continued and the patient was not treated for hyperthyroidism. At the eight month of Peg-IFN $\alpha$  therapy, levothyroxine was initiated for subclinical hypothyroidism. Hepatitis B treatment ended in the 48<sup>th</sup> week. Thyroid functions were normal at the end of HBV treatment and follow-up. At the fourth year of the therapy the patient had HBs Ag seroconversion, with Anti HBs level of 250mU/mL.

**Conclusion:** The patients who have Peg-IFN $\alpha$  treatment should be evaluated for thyroid dysfunction and probability of thyroiditis should be kept in mind. As optimal treatment duration is important for achievement of Hbs Ag seroconversion, appropriate management of side effects is essential in these patients.

**Keywords:** Hepatitis B; Pegylated interferon; Thyroiditis

## Giriş

Dünya nüfusunun üçte biri hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmıştır ve 350-400 milyon kişi Hbs Ag pozitifdir (1). Hepatit B açısından orta derecede endemik bölgede olan ülkemizde 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. (2)

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde rekombinan veya pegile interferon alfa (Peg IFN- $\alpha$ ) veya nukleozid analogları kullanılmaktadır (1). PegIFN- $\alpha$  nukleozid analogları ile karşılaştırıldığında; direnç gelişmemesi, tedavi süresinin 48 hafta ile sınırlı olması ve birinci yılın sonunda tedavi alan hastaların %3-7'sinde HBs Ag kaybının olması açısından avantajlı bir ilaçtır (1,3).

Dezavantajları ise antiviral etkisinin oral ajanlara göre düşük olması ve tedaviye uyumu zorlaştıran yan etkileridir (4). İnterferon alfa tedavisinde akut dönemde grip benzeri bulgular (ateş, titreme, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları) sık görülürken uzun dönemde nöropsikiyatrik, iskemik, hematolojik, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar ortaya çıkabilir veya var olan hastalıklar alevlenebilir (5). İnterferon alfa tedavisi sırasında otoimmün tiroidit, sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, polimiyozit, tip 1 diabetes mellitus ve immün trombositopenik purpura gibi çeşitli otoimmün hastalıklar görülebilir (5,6).

Bu yazıda Peg-IFN $\alpha$  tedavisi sırasında otoimmün tiroidit gelişen bir kronik hepatit B hastası sunulmuştur.

## Olgu sunumu

Yirmi dokuz yaşında kadın hastaya kronik hepatit B tanısıyla Peg-IFN $\alpha$  2a 180  $\mu$ g haftada bir başlandı. Tedavi öncesi yapılan tetkiklerde HBs Ag (+), HBe Ag (-), Anti HBe (+), HBV DNA: 10<sup>5</sup> IU/mL, ALT:59 U/L (0-55U/L), AST: 45 U/L (5-34 U/L), TSH:0,91 uIU/mL (0.34-5.60 uIU/mL), sT3: 2.5 pg/mL (2.5-3.9 pg/mL), sT4:0,6 ng/mL (0.61-1.48 ng/mL), ANA, ASMA ve LKM1 negatif idi.

Tedavinin 4. ayında, saç dökülmesi ve kilo kaybı şikâyetleri olan hasta, tedaviye 3 hafta ara vermiş olarak başvurdu. Yapılan tetkiklerde HBV DNA düzeyi negatif, ALT: 47 U/L, AST: 29 U/L, bulundu. Hastaya yapılan ileri tetkiklerde TSH: 0.01 uIU/mL, sT3:6.12 pg/mL, sT4: 3.1 ng/mL, Anti TPO antikor: >910 IU/mL (0-9 IU/mL), Anti TG antikor: 99.5 IU/mL (0-4 IU/mL), TSH reseptör

antikor: 15.9 IU/L (0-14 IU/L ) tiroid USG troidit ile uyumlu, radyoaktif iyot uptake testi: % 0.5-0.4 (normalden düşük, tiroidit ile uyumlu) bulundu.

Endokrinoloji kliniğine danışılan hastaya tedavi önerilmedi. Hasta Peg-IFN $\alpha$  tedavisine iyi yanıt vermiş olduğu ve hipertiroidi ile ilgili semptomları tolere edebildiği için tedaviye devam edildi.

Tedavinin 8. ayında hastanın TSH düzeyi 10.5 uIU/mL, sT3 değeri 0.5 pg/mL, sT4 3.1 ng/mL olunca levotiroksin sodyum başlandı. Takip sırasında hafif nötropeni ve trombositopenisi olmakla beraber doz azaltmaya neden olacak başka bir yan etki gözlenmedi. Peg-IFN $\alpha$  tedavisi 48 haftaya tamamlandı.

Tedavi sonunda HBV DNA düzeyi 54 IU/mL, ALT: 26 U/L, AST: 34 U/L, TSH: 3.7 uIU/mL sT3:3.0 pg/mL, sT4: 1.4 ng/mL idi. Daha sonraki takiplerinde tiroid fonksiyonlarıyla ilgili bir problem tespit edilmedi. Takiplerinde HBV DNA negatif, karaciğer enzimleri normal olarak seyretti. Takibin 4. yılda HBs Ag serokonversiyonu gelişti ve Anti HBs pozitifleşti (Anti HBs: 250mU/mL).

## Tartışma

Pegile interferon kullanan kronik hepatit B hastalarında tiroidit gibi otoimmün yan etkiler ortaya çıkabilir. Ancak, yan etkilerin doğru yönetilmesi, tedaviye uygun sürede devam edilmesi, tedavi başarısını artırarak, kronik HBV tedavisinde asıl hedef olan HBs Ag serokonversiyonuna neden olabilir. Bu yazıda kronik hepatit B nedeniyle aldığı Peg-IFN $\alpha$  tedavisi sırasında otoimmün tiroidit gelişen, fakat tedaviyi uygun sürede alan ve daha sonaki takiplerinde HBs Ag negatifleşen bir hasta sunuldu.

İnterferon tedavisinin tiroid hastalıkları ile ilişkisi ilk defa 1985'te meme kanseri nedeniyle interferon tedavisi alan hastalarda rapor edilmiştir (7). O zamandan beri hepatit B ve C hastalarında interferon tedavisi sırasında gelişen tiroiditler ve tiroid fonksiyon bozukluklarını araştıran pek çok çalışma yayımlanmıştır (8,9).

İnterferon alfanın tiroid disfonksiyonunununa yol açma mekanizması net olarak bilinmemekle beraber otoimmün mekanizmanın önemli rol oynadığı bildirilmiştir (10). İnterferon alfanın major

histocompatibility complex (MHC) Class 1 antijenlerinin yüzey ekspresyonunu arttırdığı, bunun da sitotoksik T hücrelerinin fonksiyonunu aktifleştirdiği bildirilmiştir. Interferon alfa otoimmün tiroid hastalığı olan kişilerde tiroid hücrelerindeki MHC Class 2 antijenleri de indükler. Ayrıca interferon alfa tarafından indüklenen TNF alfa ve IL-1 beta gibi sitokinler immünomodulator etkiyle direkt veya dolaylı yoldan tiroid fonksiyonlarını bozabilir (11).

Peg-IFN $\alpha$  ile tedavi edilen hastalarda tiroid antikorlarının indüklenebileceği ve bunun hipotiroidi veya tirotoksikozla sonuçlanabileceği bildirilmiştir (9). Bizim hastamızda tiroidite bağlı önce hipertiroidi, daha sonra hipotiroidi gelişti. Ayrıca saç dökülmesi ve kilo kaybı da mevcuttu.

PegIFN- $\alpha$  ve ribavirin tedavisi verilen 59 hepatit C hastasının tiroid fonksiyonları açısından incelendiği bir çalışmada, 7 hastada (%12) tiroid fonksiyon bozukluğu saptanmış. Bir hastada bizim hastamızda olduğu gibi hipertiroidiyi izleyen hipotiroidi gelişmiş ve hasta tedavi kesilmeden T4 replasmanı ile takip edilmiş. Graves nedeniyle tedaviyi bırakan bir hasta dışında diğer hastalar asemptomatik olup tiroid disfonksiyonuyla ilgili bir tedavi almaları gerekmemiştir (12). Bizim hastamızda da hipertiroidi döneminde kısa süre tedaviye ara verilmiş olmakla beraber antitiroid tedavi gereksinimi olmadı ve hasta hepatit tedavisini tamamladı.

İnterferon alfa tedavisi alan hepatit B ve C hastalarında otoimmün tiroid hastalığının araştırıldığı başka bir çalışmada tedavi sonunda kronik hepatit C (KHC) hastalarında tiroid disfonksiyonu oranı %12, kronik hepatit B (KHB) hastalarında %5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tiroid disfonksiyonu açısından kadın cinsiyet, ortalama sT3 değerinin düşük olması ve anti TPO antikorun pozitif olması, tiroid disfonksiyonu açısından anlamlı bulunmuştur (13)

Ülkemizden yapılan bir çalışmada, tiroid difonksiyonu olan hastaların %80'inin kadın olduğu, KHC'de %15.2, KHB'de % 6.7 oranında tiroid disfonksiyonu geliştiği bildirilmiştir (8).

Peg-IFN $\alpha$  2a ile tedavi edilen 106 KHB'li hastada yapılan bir çalışmada; tiroid disfonksiyonu, 80 erkek hastanın 1'inde (%1.25) görülürken, 26 kadın hastanın 6'sında (%23) görülmüştür. Bu hastaların hiçbirinde

doz ayarlaması veya interferon tedavisini kesme gereksinimi olmamıştır. Hastaların 6'sı tiroid disfonksiyonu için tedavi almıştır (4). Bizim hastamızda da Peg-IFN $\alpha$  tedavisini kesmemizi gerektirecek kadar şiddetli semptom veya bulgu görülmedi, hipotiroidi için levotiroksin sodyum tedavisi verildi.

Türkiye'den yapılan bir çalışmada KHB'li hastalarda tiroid disfonksiyonunun ortalama 4. ayda, başka bir çalışmada 22-24. Haftalar arasında ortaya çıktığı bildirilmiştir (4,8). Bizim hastamızda semptomlar tedavinin 4. ayında başladı, levotiroksin sodyum tedavisine 8. ayda hipotiroidi nedeniyle başlandı.

Literatürde interferon tedavisinden önce otoantikor pozitifliklerinin saptanması önerilmektedir (6). Fakat KHB'li hastalarda otoimmün troidit sık görülmediğinden, özellikle aile hikâyesi olmayan hastalarda, interferon tedavisi öncesi antitiroid antikorların rutin olarak bakılması önerilmemektedir (4). Ancak tiroid fonksiyonlarının takibi subklinik hipotiroidi veya hipertiroidinın tespiti açısından önemlidir (6, 13).

Kronik hepatit B hastalarında interferon tedavisinin uzun dönem sonuçlarının incelendiği çalışmalara bakıldığında, HBe Ag pozitif hastalarda, %11 Hbs Ag kaybı görülmüş, yanıtız hastaların hiçbirinde Hbs Ag kaybı olmamış (14). HBeAg negatif hastaların uzun süreli tedavi yanıtlarının araştırıldığı bir çalışmada ise tedavi sonrası 3. yılda hastaların %8.7'sinde HBs Ag kaybı olduğu bildirilmiş, tedavi sonunda HBV DNA düzeyi negatif olan hastalarda bu oranın % 44'e yükseldiği görülmüştür (15). Bizim hastamızda da kalıcı viral yanıt elde edildi ve tedavinin 4. yılında HBs Ag'i negatifleştirdi.

Sonuç olarak tiroid disfonksiyonu, KHB'li hastalarda KHC'den daha nadir olmakla beraber özellikle kadın hastalarda karşımıza çıkmaktadır. İnterferon tedavisi sırasında TSH düzeyinin takip edilmesi ve gerektiğinde bir Endokrinoloji uzmanı ile işbirliği yapılmasının önemli olduğunu düşünüyoruz. Yan etkileri nedeniyle tedaviyi kesmeden önce, hastanın tedavinin uzun dönem etkilerinden yararlanamayacağı gerçeği göz önünde bulundurularak hasta ile birlikte karar verilmelidir.

**Conflict of interest: No**

## Referanslar

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus Infection. *Journal of Hepatology* 2012;57:167-85
2. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Kılıçturgay K, Badur S. *Viral Hepatit* 2001. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2001:10-55
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009, AASLD Practice Guidelines, *Hepatology*. 2009;50:661-2
4. Koziellewicz D, Zalesna A, Dybowska D. Can pegylated interferon  $\alpha$  2a cause development of thyroid disorders in patients with chronic hepatitis B? *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:1009-14
5. Sünbül M, Kahraman H, Eroğlu C, Leblebicioğlu H, Çınar T. İnterferon Tedavisi Sırasında Subakut Tiroidit Gelişen Kronik Hepatit C Olgusu. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 1999;16:62-66
6. Mine Durusu Tanrıöver, Tümay Sözen. İnterferon alfa Tedavisi ve Otoimmünite. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007
7. Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, Rubens RD, Hayward JL. Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. *Lancet* 1985;1: 1166
8. Sünbül M, Şahbat E, Akkuş M, Esen Ş. İnterferon-Alfa Tedavisi Alan Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi *VHSD* 2004;9:67-71
9. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology*. 2006;43:661-7
10. El Shafie O, Hussein S, El Awady W, Woodhouse N. Graves’ Disease following Interferon Therapy for Chronic Hepatitis C Infection *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2008;8:75-7
11. Koizumi S, Mashio Y, Mizuo H, Matsuda A, Matsuy K, Mizumoto H, et al. Grave’s Hyperthyroidism Following Transient Thyrotoxicosis during Interferon Therapy for Chronic Hepatitis Type C. *Intern Med*. 1995;34:58-60
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. *J Viral Hepat*. 2009;16:168-77
13. 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;158:1445-8
14. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008;135:459-67
15. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009;136:2169-79