

İnterferon Alfa Kullanımına Bağlı Psikotik Bozukluk: Olgu Sunumu[#]

Şükrü UĞUZ*, Ebru YURDAGÜL**, Hüner AYDIN**, Mehmet ÜNAL***

ÖZET

İnterferon alfa (IF- α) antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör özellikleri olan bakterilerden sentez edilen bir ilaçtır. İnterferon-alfa bazı kanser tiplerinde (lösemi, lenfoma, renal hücreli kanser ve melanoma gibi) ve kronik hepatit enfeksiyonlarının sağaltımında kullanılmaktadır.

Sıklıkla flu-like sendroma neden olur. Anksiyete, depresyon, iritabilite, psikoz, deliryum, mani, demans gibi psikiyatrik yan etkileri de içine alan, santral sinir sistemini etkilemesine bağlı çok sayıda ciddi yan etkileri vardır. Psikiyatrik yan etkiler dozla ilişkilidir. Bu yan etkiler genellikle geri dönüşümlüdür, nadiren kalıcı olabilirler.

Bu yazıda standart dozda interferon alfa (IF- α) kullanan, kronik hepatit-C'li bir bayan hastada gelişen psikoz olgusunu sunduk.

Anahtar Sözcükler: İnterferon alfa (IF- α), psikoz.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2003;6:170-173

SUMMARY

An Interferon-Alfa Induced Psychotic Disorder in a Patient With Chronic Hepatitis C

Interferon-alfa (IF- α) bacterially synthesized agent with antiviral, antiproliferative and immunomodulatory properties. IF- α has been approved for the treatment of the several types of cancer (leukemia, lymphoma, renal cell carcinoma and melanoma) and of chronic hepatitis.

Usually causing flu like symptoms, IF- α has more serious adverse effects related to the central nervous system, including a spectrum of psychiatric side effects, such as anxiety, depression, irritability, psychosis, delirium, mania, demantia and suicide. Adverse psychiatric side effects are related to dose. They are usually reversable, though sometimes may be persistant.

In this paper we presented the case of induced IF- α psychotic symptoms in a women with chronic hepatitis C after the administration of standart dose of IF- α .

Key Words: Interferon-alfa (IF- α), psychosis.

GİRİŞ

Hepatit, günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkmaktadır. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak 4 milyon kişinin hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olduğu ve 2000 yılında AIDS'den daha fazla insanın HCV'nin neden olduğu hastalıklardan öldüğü bildirilmiştir (Dieperink ve ark. 2000).

İnterferon alfa; antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör özellikleri olan, bakterilerden sentez edilen ve hepatit C sağaltımında yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Kimyasal özelliklerine ve aside verdikleri yanıtta göre iki ana gruba ayrılmaktadırlar. Birinci grupta interferon alfa, beta, omega ve son zamanlarda keşfedilen sadece bazı hayvanlarda bulunan interferon tau vardır. İkinci grubun tek üyesi interferon gamadır. İnterferon neoplaziler (kaposi sarkomu, kronik myeloid lösemi, malign melanoma vb), otoimmün ve

* Yrd. Doç. Dr., ** Dr., *** Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ADANA

viral hastalıkların (hepatit enfeksiyonları, tekrarlayan external kondiloma akuminata vb) tedavisinde kullanılmaktadır (Vial ve ark. 2000). Yapılan araştırmalarda, kronik hepatit B'li hastaların %30-40'ı, kronik hepatit C'li hastaların %15-20'sinin interferon alfa sağaltımından sonra remisyona girdikleri belirlenmiştir (Saracco ve ark. 1993, Wong ve ark. 1993).

İnterferon alfa ile sağaltıma başlanan hastaların, hemen tamamında uygulamadan 6-8 saat sonra grip benzeri bir tablo (flu like sendrom), baş ağrısı, yorgunluk, kırgınlık, artralji, kas ağrısı, ateş gelişmektedir. Bunun dışında gastrointestinal yakınmalar (bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı, kilo kaybı gibi), solunum sistemi ile ilişkili yakınmalar (öksürük, dispne, farenjit, sinüzit, rinore gibi), dermatolojik yakınmalar (alopesi, döküntü, kaşıntı), pansitopeni, trigliserid düzeyinde artma, hipotiroidi de ortaya çıkabilecek yan etkilerdendir (Dusheiko 1997, Fattovich ve ark. 1996, Okanou ve ark. 1996).

İnterferon alfaya bağlı nöropsikiyatrik komplikasyonlar, interferonun viral enfeksiyonlar ve malign neoplazmlarda terapötik amaçlı kullanılmaya başlandığı 1980'lerden bu yana bilinmektedir. Bu nöropsikiyatrik semptomlar sıklıkla sağaltımın sonlandırılmasına neden olmaktadır (Lerner ve ark. 1999, Vial ve ark. 2000). IF- α bilişsel, davranışsal ve affektif bozukluklara yol açabilmektedir. Major depresif bozukluk, bellekte değişiklikler, bilişsel yetilerde azalma (konsantrasyon güçlüğü, dikkat azalması vs) sıklıkla görülürken, psikoz ve deliryum daha az, mani ise nadiren ortaya çıkmaktadır (Katila ve ark. 1993, Lerner ve ark. 1999, Monji ve ark. 1998, Samuel ve ark. 2001). İnterferon kullanımına bağlı parestezi, konfüzyon, afazi, deliryum, ataksi ve akatizi gibi ekstrapiramidal sistemle ilişkili nörolojik yan etkiler de bildirilmiştir (Dieperink ve ark. 2000). Nörolojik yan etkiler, interferon alfa tedavisi gören hastaların %33'ünde bildirilmiştir (Dieperink ve ark. 2000, Dusheiko 1997, Samuel ve ark. 2001).

IF- α ile ilişkili nöropsikiyatrik değişikliklerin nasıl ortaya çıktığı tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak nöroendokrin yollar, sitokinler ve nörotransmitterler bu tablonun ortaya çıkmasından sorumlu tutulmaktadır (Blalock ve ark. 1980, Vial ve ark. 2000). Yan etkiler çoğu zaman dozla ilişkilidir ve genellikle sağaltım sonlandırıldığında ortadan kalkmaktadırlar (Renault ve ark. 1987).

Bu yazıda, interferon alfa sağaltımına bağlı psikotik bozukluk gelişen hepatit C'li bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Bayan A, 50 yaşında, bekar, üniversite çıkışlı, emekli öğretmen. 2001 yılında kolunda uyuşma ve ağrı yakınmalarıyla bir fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanına başvurmuş. Bu sırada yapılan incelemelerinde karaciğer enzimleri yüksek bulunmuş. Karaciğer biyopsisi sonucunda kronik hepatit C enfeksiyonu tanısı konulmuş. İnterferon alfa 2b (Intron A) 3 milyon ünite (haftada 3 kez), ribavirin (Rebetol) tb 2x2 önerilmiş. Sağaltıma başladıktan yaklaşık iki hafta sonra tüm vücudunda döküntü, kaşıntı, yüksek ateş, baş ağrısı, yorgunluk, kırgınlık, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, özellikle dizlerinde ağrı, iştahsızlık, kabızlık, saç dökülmesi olmuş. İçtiği sulara mikrop karıştırdıklarını, kendisini zehirlemek istediklerini söylüyor, yemek yemiyormuş. Yaklaşık 4 kilo zayıflamış. Kimlik belgelerinde değişiklikler yapılarak aleyhinde kullanılmak istendiğini, sağlık karnesi ile sahtekarlık yapacaklarını, bu nedenle tutuklanacağını söylemeye başlamış. Bu yan etkiler nedeniyle 3.5 ay sonunda interferon ve ribavirin tedavisi sonlandırılmış. Yakınmalarına ölüm düşünceleri, uykusuzluk, huzursuzluk ve psikomotor ajitasyon da eklenince kliniğe yatırıldı.

Özgeçmişinde önemli bir özellik saptanamadı.

Soygeçmişinde babasının alkol bağımlılığı ve kumar tutkusu olduğu öğrenildi. Yapılan laboratuvar incelemelerinde; karaciğer fonksiyon testleri normal sınırların üzerindeydi. SGOT: 119 U/L (5-40). SGPT: 77 U/L(5-40), LDH: 1138 U/L, Total T3:14 (85-185), Total T4: 3.5 (4.5-12.5), FT3: 0.15 (2.3-4.2), FT4:0.45 (0.89-1.80), TSH: 93.9 (0.35-5.50), AMA (-), ATG: 230 (0-33.3), Anti MIC:264.3 (0-20.7), Anti HCV(+), PCR HCV(+).

Diğer laboratuvar testleri normaldi (total kan sayımı, glikoz, üre, kreatinin, total bilirubin, ALP, kolesterol, trigliserid ve tam idrar tetkikleri).

Sistemik ve nörolojik muayenesi doğaldı.

Ruhsal muayenesinde; Kendine olan ilgi ve bakımı azalmıştı. Çağrışmaları dağınıktı. Düşünce içeriğinde perseküsyon ve referans sanrıları vardı. Kliniğe zorla yatırıldığını, sağlık karnesini kullanarak ilaç kaçakçılığı yapılacağını söylüyordu. Odasına kimseyi almıyor, sadece güvendiği bir hemşireyi yanına yaklaşıtıyordu. Duygulanımı öfkeliydi. Dikkati dağınıktı. Algıda belirgin bir patoloji yoktu. Bellek tam olarak değerlendirilemedi. Yönelim doğaldı. Çevresindeki kişileri tanıyor, odasını rahatlıkla buluyordu. Dışa

vuran davranışlarında psikomotor ajitasyonu vardı. Yanına kimseyi yaklaştırmıyordu.

Klinik gidiş:

İnterferon alfa kullanımına bağlı psikotik bozukluk tanısıyla kliniğe yatırıldı. Risperidon (Risperdal) 2 mg/g başlandı. Üçüncü gün 4 mg/g'ye çıkıldı. Hastada akatizi gelişti ve propranolol (Dideral) 40 mg/g eklendi. Sağaltımın birinci haftasında ajitasyonu, yaklaşık ikinci haftadan sonra referans ve perseküsyon sınırları azaldı. Üçüncü haftasında hastalığa karşı iç görüsü oluştu. Saçma sapan şeyler yaptığını, insanların kendisi aleyhine oyunlar oynadığını zannettiğini, tutuklanmaktan korktuğunu ama bunların şu anda ilaç yan etkisi olduğunu fark ettiğini söylüyordu. Sonraki günlerde diğer hastalarla iletişime girdi ve uğraşı terapilerine katıldı. Birinci ayda yakınları, hastalık öncesi kişilik özelliklerine döndüğünü söylüyordu. Bir buçuk ay sonra risperidon 2 mg/g'ye düşüldü. Üçüncü ayda risperidon azaltılarak kesildi. Yaklaşık 1 yıldır poliklinik takipleri sürdürülen hastada herhangi bir psikotik belirti gözlenmedi.

TARTIŞMA

Hepatit C enfeksiyonu dünyada yaklaşık olarak 170 milyon insanı etkileyen ve karaciğer kanserine neden olan önemli bir sağlık sorunudur (Sreenarasimhaihah ve ark. 2003).

Hepatit C enfeksiyonunun tedavisinde interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu sıklıkla kullanılmaktadır (Ledinghen ve ark. 2002).

Ribavirin sentetik bir guanozin analogudur. Etki düzeneği tam olarak bilinmemektedir. HCV enfeksiyonlarına karşı tek başına etkili değildir. Ancak interferon ile birlikte kullanıldığında, interferonun etkisi artmakta ve daha iyi sonuçlar alınmaktadır (Ledinghen ve ark. 2002). Ribavirinin en önemli yan etkisi, tedaviye başlandıktan sonraki 1-2 hafta içinde ortaya çıkan hemolitik anemidir (%10). Retikülositoz, ayrıca interferon alfa 2b ile birlikte kullanıldığında bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal; göğüs ağrısı, dispne, rinit, farenjit; uyku bozuklukları, iritabilite, anksiyete, depresyon; miyalji, artralji, parestezi, grip benzeri semptomlar, baş ağrısı, tiroid işlev bozuklukları; döküntü, kaşıntı, alopesi ortaya çıkabilen yan etkilerdendir. Ancak literatürde ribavirinin tek başına psikoz yaptığına dair herhangi bir bilgiye rastlanılmamıştır (Fried ve ark. 2002, Manns ve ark. 2001, Mc Hutchinson ve ark. 1998).

İnterferon alfa ile tedavi edilen hastaların hemen tamamında, uygulamadan 6-8 saat sonra ortaya çıkan grip benzeri tablo genellikle tedaviye başlandıktan 1-2 hafta sonra azalır. Bununla birlikte halsizlik, yorgunluk, apati ve bilişsel, davranışsal işlevlerdeki değişiklikler genellikle birkaç hafta sonra ortaya çıkar. Hastalar bazı yan etkileri tolere edebilirken, psikiyatrik yan etkiler hala tedavinin sonlandırılması ve IF dozunun azaltılmasının en önemli nedenlerinden biridir (Fattovich ve ark. 1996, Dieperink ve ark. 2000, Vial ve ark. 2000).

IF tedavisi boyunca, erken dönemde psikiyatrik semptomları tespit edebilmek ve belirtilerde artış görülmeden tedavi etmek oldukça önemlidir. Çünkü psikiyatrik belirtilerinin çıkmasının ardından tedavinin hemen sonlandırılması gerekmektedir.

Olguda psikotik tablo sağaltımın 17. haftasında gelişmişti. Literatür bilgilerine göre, interferon alfa kesilip, antipsikotik ilaç sağaltımına başlandıktan sonra hastalarda belirgin bir düzelme görülmektedir. Olguda da interferon alfa kesilip, risperidon başlandıktan sonraki 10 günde belirtilerde azalma, birinci ayın sonunda premorbid kişilik özelliklerine yakın bir düzelme gözlenmiştir.

Paranoid tipte sanrılar şizofrenik bozuklukta da oldukça sık görülmektedir. Ancak başlangıç yaşı, hastalık süresi, klinik gidişi ile ayırt edilebilmektedir. Olgumuzun hastalık öncesi uyumu oldukça iyiydi. Yıllarca başarılı bir öğretmen olarak çalışmış ve emekli olmuştu. Olgu antipsikotik ilaca başladıktan hemen sonra hastalık öncesi işlevselliğine dönmüştü. Yaklaşık bir yıldır sürdürülen ilaçsız gözlemlerinde herhangi bir belirti yoktu.

Deliryum da kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan biridir. Ancak hastada yönelim bozukluğu yoktu, klinik tablo dalgalanmalar göstermiyordu ve diğer bilişsel işlevler korunmuştu.

Sonuç olarak IF kullanımı, artan hepatit C enfeksiyonuna bağlı olarak giderek artmaktadır. Bu nedenle bu ilaçları kullanırken sıkça ortaya çıkabilecek olan nöropsikiyatrik yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle tedavinin ve yan etkilerin enfeksiyon hastalıkları ve iç hastalıkları gibi psikiyatri dışı dallarda ortaya çıktığı göz önüne alındığında konsültasyon ve liyezonun önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- Blalock JE, Smith EM (1980) Human leukocyte interferon (IFN alpha) potent endorphin-like opioid activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77:5972-5974.
- Dieperink E, Willenbring M, Ho BS (2000) Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: reiview. *Am J Psychiatry*, 157:867-876.
- Dusheiko G (1997) Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 26(Suppl 1):112-121.
- Fattovich G, Giustina G, Favarato S ve ark. (1996) A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol*, 24:38-47.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR ve ark. (2002) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 347:975-982.
- Fried MV (2002) Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*, 36(Suppl 1):237-244.
- Katila H, Cantell C, Appelberg B ve ark. (1993) Interferon alpha as adjuvant treatment in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 28:192-196.
- Ledinghen V, Triomulet P, Winnock M ve ark. (2002) Daily or three times a week interferon alfa in combination with ribavirin or interferon alone for the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 36:672-680.
- Lerner DM, Stoudemire A, Rosenstein DL (1999) Neuropsychiatric toxicity associated with cytokine therapies. *Psychosomatics*, 40:428-435.
- Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC ve ark. (2001) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomized trial. *Lancet*, 358:958-965.
- McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER ve ark. (1998) Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*, 339:1485-1492.
- Monji A, Yoshido I, Tashiro KI ve ark. (1998) A case of persistent manic depressive illness induced by interferon alpha in the treatment hepatitis. *Psychosomatics*, 39:562-564.
- Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y ve ark. (1996) Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatology*, 25:283-291.
- Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y ve ark. (1987) Psychiatric complications of long term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med*, 147:1577-1580.
- Samuel B, Huy Nguyen MD, Lori L ve ark. (2001) Influence of psychiatric diagnoses on interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C in a veteran population. *Am J Gastroenterol*, 96:157-163.
- Saracco G, Rosina F, Abate ML ve ark. (1993) Long term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of interferon-2b. *Hepatology*, 18:1300-1305.
- Sreenarasimhaiah J, Jaramillo A, Crippin J ve ark. (2003) Concomitant augmentation of type I CD4+ and CD8+ T-Cell responses during succesfull interferon-alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection. *Hum Immunol*, 64:497-504.
- Vial T, Choquet-Kastylevsky G, Liautand A ve ark. (2000) Endocrine and neurological adverse effects of therapeutic interferons. *Toxicology*, 142:161-172.
- Wong DHK, Choung AM, O'Rourke K ve ark. (1993) Effect of alpha interferon treatment in patient with hepatitis B, antigen-positive chronic hepatitis B: meta analysis. *Ann Intern Med*, 119:312-323.