



Peginterferon Alfa-2a ile İlişkili Guillain-Barre Sendromu: Olgu Sunumu

Guillain-Barre Syndrome Associated with Peginterferon Alfa-2a: A Case Report

İrfan KOCA¹, Özlem ALTINDAĞ¹, Ercan MADENCİ¹, Mehmet UÇAR², Ahmet ÇELİK¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Gaziantep, Türkiye

²Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Yozgat, Türkiye

Özet

Kronik hepatit C tedavisinde yaygın olarak kullanılan Polietilen glikol-interferon α (PEG-IFN α)'nın önemli yan etki potansiyeli mevcuttur. Grip benzeri semptomlar, depresyon, sinirlilik ve kemik iliği supresyonu en sık ortaya çıkan yan etkilerdir. Periferik sinirleri etkileyen önemli nörolojik yan etkiler nadiren bildirilmiştir. Bu yazıda, PEG-IFa-2a tedavisinin 6. haftasında Guillain-Barre Sendromu klinik bulgularıyla başvuran 58 yaşında kadın hasta anlatıldı ve tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Guillain-Barre Sendromu, interferon alfa -2 α , kronik hepatit C

Abstract

Polyethylene glycol-interferon α (PEG-IFN α), used in the treatment of chronic hepatitis C, has the potential risk for serious side effects. Among the most frequent side effects are symptoms similar to flu, depression, nervousness, and bone marrow suppression. Serious neurological side effects that have an influence on the peripheral nerves are rarely reported. In this article, a 58-year-old woman with the clinical findings of Guillain-Barre syndrome in the sixth week of PEG-IFa-2a treatment is analyzed and discussed.

Key Words: Guillain-Barre Syndrome, interferon alpha-2 α , chronic hepatitis C

Giriş

Guillain-Barre Sendromu (GBS), periferik sinirleri ve spinal kökleri etkileyen, inflamatuvar, demiyelinizan polinöropatidir. Çocukluktan ileri yaşlara kadar, her yaş grubunda rastlanan otoimmün kökenli bir hastalıktır. Birbirlerinden klinik ya da laboratuvar özellikleri ile ayrılan farklı alt grupları vardır. GBS terimi, pratikte hastalığın en sık rastlanan, klasik inflamatuvar demiyelinizan formu olan Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülo-nöropati (AIDP) için kullanılır. Guillain-Barre Sendromu olgularının %90'ından fazlası, AIDP formunda ortaya çıkar (1).

Hastalığın en sık ortaya çıkış şekli, bacaklardan başlayıp kollara, daha sonra yüze, orofarengeal kaslara ve ağır olgularda solunum kaslarına doğru yükselen simetrik kas kuvvetsizliğidir. Ayrıca, ekstremitelerde uylarında hipoestezi ve derin tendon reflekslerinde azalma veya kaybolma görülür (2). Etyopatogenez ke-

sin olarak bilinmemesine karşılık, geçirilmiş bakteriyel veya viral enfeksiyonların tetiklediği otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Hastaların büyük kısmında, GBS'ye ait yakınmaların başlangıcından önceki 1-4 haftalık süre içerisinde geçirilen bir üst solunum yolu ya da gastrointestinal traktüs enfeksiyonu, cerrahi girişim ya da aşılama gibi bir olay vardır (2).

Literatüre bakıldığında az sayıda da olsa, ilaca bağlı gelişen GBS olgularına rastlanmaktadır. Penisilin, gastrointestinal motilite azaltıcı ilaçlar, oral kontraseptiflerin kullanımı sonrası gelişen GBS olguları bildirilmiştir. PEG-IFN α tedavisine bağlı geliştiği ileri sürülen AIDP vakaları rapor edilmiştir (3).

Peginterferon (PEG-IFN), interferon molekülüne polietilen glikol polimerlerinin bağlanması ile elde edilen, kronik hepatit C tedavisinde yıllardır başarıyla kullanılan bir ilaçtır. Standart interferona göre plazma yarı ömrünün daha uzun olması, plaz-

ma IFN düzeyinde daha az dalgalanma sağlanması, haftada bir uygulanması, yan etkilerinin daha az olması avantajlarıdır. Ancak uygulama sonrası halsizlik, artralji, iştahsızlık, ateş yükseliği, üşüme titreme gibi grip benzeri bulgular, nötropeni ve trombositopeni olası yan etkilerindedir. Peg-IFN α -2a, böbrekler tarafından metabolize edilir, vücuttan 50-60 günde uzaklaştırılmaktadır. α -2a'ya bağlı görülen yan etkiler, tedavinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkar. En sık bildirilen yan etkiler, miyalji, artralji, anemi, yorgunluk, nötropeniye bağlı geliştiği düşünülen bronkopnömoni, ensefalit, kan tablosuyla ilişkilendirilemeyen hipertansiyon ve serebral kanama olmuştur (2).

Daha az sıklıkla, tiroid disfonksiyonu, kilo kaybı, saç dökülmesi, pulmoner toksite, hipersensivite reaksiyonu, sarkoidoz, myastenia gravis, lupus, romatoid artrit, kolit ve görme kaybı ortaya çıkabildiği bilinmektedir (4). Periferik sinirleri etkileyen önemli nörolojik yan etkiler nadirdir.

Bu yazıda, peginterferon tedavisinin 6. haftasında ortaya çıkan ve tedaviye bağlı geliştiği düşünülen GBS olgusu literatür eşliğinde anlatıldı ve tartışıldı.

Olgu Sunumu

Bu yazıya, sunulan olgu için için aydınlatılmış hasta onamı alınarak başlanmıştır. Elli sekiz yaşında kadın hasta, kol ve bacaklarda güçsüzlük ve yürüyememe şikâyetleriyle kliniğimize başvurdu. Öyküde, 4 aydan beri mevcut olan hepatit C tanısı ve tedavi amacıyla 2 ay önce peginterferon α -2a (haftada bir 180 μ g subkutan) ve Ribavirin (1000 mg/gün) kombinasyonu önerildiği öğrenildi. Antiviral tedaviden 6 hafta sonra, hastanın her iki üst ve alt ekstremitesinde hafif düzeyde uyuşma, ağrı ve güçsüzlük şikâyetlerinin ilerlediğini, 2 hafta içinde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale geldiğini ifade ediyordu.

Fizik muayenede şuuru açık, oryante, ateş 36,5 derece, tansiyon arteriyel: 120/80, nabız: 80/dk olarak tespit edildi. Nörolojik

muayenede, kraniyal sinirler intakt, bilateral üst ve alt ekstremitelerde, proksimal ve distal kas güçleri 1+/5, ekstremitelerde distallerinde daha belirgin olan hipoestezi, derin tendon reflekslerinin hipoaktif ve bilateral plantar yanıt fleksör yönde olduğu saptandı. İdrar-gaita hissi vardı, inkontinansı yoktu.

Etyolojisinin belirlenmesi amacıyla yapılan kraniyal ve spinal, manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi sonuçlarında patolojik görüntü mevcut değildi. Semptomların başlamasının 14. gününde yapılan klinik nörofizyolojik değerlendirilmede, aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyonla seyreden ağır sensorimotor polinöropati ile uyumlu bulgular tespit edildi. Özellikle median ve ulnar duyuşal yanıtlar etkilenirken, sural duyuşal yanıtın normal ve tibial sinirde F yanıtının uzamış olması dikkat çekici idi (Tablo 1). Nörofizyolojik değerlendirme ile aynı gün yapılan lomber ponksiyonda, beyin omurilik sıvısı (BOS) açık ve normal basınçta (120 mmH₂O), protein seviyesi belirgin olarak yükselmiş (320 mg/dL, normal: 15,0-45,0 mg/dL), glikoz seviyesi normal (54 mg/dL, normal: 40-70 mg/dL) ve 3 lökosit/mm³ idi. Anti-HCV pozitif, HBsAg ve HIV serolojisi negatifti.

Tam kan sayımı, serum glikoz düzeyi, rutin kan testleri, protein, kreatin kinaz, tiroid stimulan hormon, kriyoglobulin, bilirubin, ferritin, sedimentasyon, vitamin B12, homosistein, ANA, serum protein elektroforezi, idrar analizi ve tümör markerleri normal sınırlarda idi (Tablo 2).

Klinik, laboratuvar ve sinir ileti çalışmalarına dayanarak GBS (AIDP) tanısı düşünülen hastanın interferon tedavisi kesildi ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisine başlandı. Bu tedaviden birkaç gün sonra hastanın parestetik şikâyetlerinde azalma oldu ve 4 ekstremitelerde kas güçlerinde ortalama 1/5 düzeyinde düzelme tespit edildi. Hastaya, mevcut kliniği göz önünde bulundurularak rehabilitasyon programlandı; akut dönemde pozisyon eğitimi ve pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri uygulandı, solunum fonksiyonları yönünden hasta yakından gözlendi. Alt

Tablo 1. Sinir ileti çalışmaları

Motor sinir	Latans (ms)		Amplitüd (μ V)		CV (m/s)		F yanıtı (ms) 2. hafta
	2. hafta	6. ay	2. hafta	6. ay	2. hafta	6. ay	
Sağ medianus	14,6	4,9	1,8	3,0	20,6	40,1	42
Sağ ulnaris	21,2	3,3	2,9	7,2	11,7	36,4	37
Sağ muskuloökütan	12,4	3,2	3,3	8,5	22,1	52,6	-
Sağ axiller	11,2	3,0	3,5	7,7	24,0	58,1	-
Sağ siyatik	20,1	8,0	1,8	5,5	18,6	28,4	-
Sol siyatik	22,2	8,8	1,2	5,2	15,5	28,3	-
Sağ tibialis	25,1	5,1	1,1	4,3	16,5	44,1	60
Sol tibialis	32,0	4,9	0,2	4,2	12,2	40,4	56
Sağ peroneus	19,4	4,7	1,8	5,4	19,7	41,7	Yok
Sol peroneus	12,8	4,1	1,2	2,5	33,3	45,0	Yok
Duyuşal sinir							
Sağ medianus	11,5	2,5	4,2	15,5	10,4	42,1	
Sağ ulnaris	15,3	4,1	0,9	4,4	22,6	46,0	
Sağ suralis	3,0	2,7	7,3	8,0	41,7	42,0	
Sol suralis	4,1	4,4	12,0	12,1	43,5	42,0	

CV: conduction velocities

Tablo 2. Laboratuvar sonuçları

Testin adı	Klinik değer	Referans aralıkları
Lökosit sayısı	6,0	%4,0-11,0
Hemoglobin	13,0	%11,5-16,0
Hematokrit	44	%34-45
Trombosit sayısı	300.	150-450/mm ³
Glikoz	90	65-99 mg/dL
BUN	25	10-26 mg/dL
Kreatin	0,7	0,5-1,1 mg/dL
ALT	30	10-35 U/L
Protein, total	7,2	6,0-8,7 g/dL
Albümin	4,4	3,5-5,0 g/dL
Bilirubin, total	0,5	<1,2 mg/dL
Ferritin	2,2	0,4-4,2 mU/dL
Kreatin kinaz	66	30-136 U/L
TSH	2,2	0,4-4,2 mU/dL
Vit B12	554	160-900 pg/mL
ESH	25	<30 mm/saat
CA 12-5	0,1	0-35U/mL
CA 19-9	2	0-30 U/mL
CEA	0,5	0-10 ng/mL
Homosistein	5	4-17 umol/L
Kriyoglobülin	0	<%0,4 mg/mL

ESH: eritrosit sedimantasyon hızı; TSH: tiroid-stimule edici hormon; BUN: blood urea nitrojen; ALT: alanin aminotransferaz; CEA: karsinoembriyonik antijen

ve üst ekstremitelerde kas güçlerinin 3/5 ve üzerinde ölçülmesiyle birlikte aktif yardımcı, aktif, denge ve koordinasyon, solunum yatak içi-dışı transfer egzersizleri ile paralel barda ayağa kaldırma ve yürüme eğitimi verildi. Hastanın FTR kliniğinde takiplerinin 6. ayında, alt ve üst ekstremitelerde proksimallerde kas gücü 4+/5, distallerde 4/5 olarak değerlendirildi. Duyu bozukluğu ve parestezik şikâyet tarif etmiyordu.

Tartışma

Peginterferon α -2a'nın nörolojik yan etkileri oldukça nadirdir. Bizim olgumuzun özelliği, daha önce nörolojik yakınması olmayan, PEG-IFN tedavisinin 6. haftasında aniden gelişen nörolojik yakınma ve bulgularının GBS'yi işaret ediyor olmasıydı. Geçirilmiş bir enfeksiyon öyküsünün olmaması, PEG-IFN'nin kesilmesini takiben IVIG tedavisi ve rehabilitasyon programıyla klinik bulguların hızla düzelmesi de etyoloji konusunda şüphelerimizi doğruluyordu.

Literatürde, PEG-IFN kullanımıyla ilişkili iki GBS olgusundan söz edilmektedir (4,5). Bizim olgumuzda yakınmaların IFN kullanımından hemen sonra ortaya çıkmasının yanında, GBS'nin tipik klinik bulgularına rastlanması, IVIG tedavisinin yanı sıra GBS'ye özgü rehabilitasyon programının da tedavi cevabını hızlandırması çok önemlidir.

Guillain-Barre Sendromu'nda periferik sinirlerde, akson ve miyelin hasarına neden olan otoimmün reaksiyonun, daha önce geçirilmiş olan bir enfeksiyona sekonder oluşabileceği ileri sürülmüştür. Bu sendromlu hastalarda gelişen otoimmün reaksiyona en sık neden olan enfeksiyöz ajanın, *Campylobacter jejuni* oldu-

ğu bildirilmiştir. *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Cytomegalovirus* diğer sık tespit edilen ajanlardır (6). Bizim hastamızda, GBS'yi tetikleyebilecek olası etyolojik ajanlar açısından değerlendirildiğinde; herhangi bir gastrointestinal semptomun olmaması, *C. jejuni* enfeksiyonundan, grip semptomlarının ve pnömöniye ait klinik ile göğüs grafi bulgularının olmaması *H. influenzae*, *M. pneumoniae* ve *Cytomegalovirus* enfeksiyonlarından bizi uzaklaştırdı. BOS'ta mm³'de 3 lökosit tespit edilmesi nedeniyle, ayırıcı tanıda merkezi sinir sistemini etkileyebilecek bir enfeksiyon düşünülmedi.

İnfluenza ve pnömokok aşılı gibi bazı aşılarda GBS ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (7). Ancak, hastamızda herhangi bir aşı öyküsü yoktu. Endüstriyel toksinler ve ilaçlar demiyelinizan nöropatiye neden olabilir. Ancak, hastamızda Peginterferon alfa 2-a ve ribavirin dışında herhangi bir toksine maruz kalma veya ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Hastanın klinik progresyonunun 2 haftada tamamlanması, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) tanısından uzaklaşmamız açısından önemli idi. Ayrıca BOS analizinde, protein seviyesinin belirgin olarak yükselmesine karşılık beyaz küre sayısının normal sınırlarda olması, GBS tanısını destekleyen önemli bir göstere idi. Guillain-Barre Sendromu'nun en sık (%90) görülen formu AIDP'dir. Olgumuz da GBS'nin AIDP formu ile uyumlu idi. Guillain-Barre Sendromu'nun diğer formları ile ayırıcı tanısı yapıldığında; duyuusal semptom ve bulguların olması ile Akut Motor Aksonal Nöropati (AMAN)'den, nörofizyolojik olarak demiyelinizasyonla uyumlu bulguların olması ile Akut Motor-Duyusal Aksonal Nöropati (AMSAN)'den ve ataksi ile eksternal oftalmopleji olmaması ile de Miller-Fisher Sendromu formlarından uzaklaşıldı (2).

Klinik nörofizyolojik çalışmalarda F yanıtının uzamış olması, sinir ileti hızlarında yavaşlama olması, tipik olarak median ve ulnar duyuusal yanıtları etkilenirken, sural duyuusal iletilerin normal olması AIDP tanımını destekleyen güçlü kanıtlardır (8).

Guillain-Barre Sendromu'nun medikal tedavisi için önerilen IVIG ve plazmaferezin etkileri benzer olduğu, ancak steroid tedavisinin ise tek başına etkili olmadığı bildirilmiştir (9). IVIG ve plazmaferez tedavilerinin, nöropatik semptomların başlamasından itibaren ilk 4 hafta içinde verilmesi önerilmektedir. Hastamıza nöropatik semptomların başlamasından itibaren, 3. haftada verilen IVIG tedavisi ile kas güçlerinde ve parastezik şikâyetlerde kısmi düzelme sağlandı.

Olgumuz, peginterferon α -2a tedavisinin 6.haftasında GBS'nin ortaya çıkması bakımından farklılık arz eden 2. GBS vakasıdır.

Guillain-Barre Sendromlu hastaların %40'ı rehabilitasyon programına ihtiyaç duyar. Bunlar genellikle kliniği daha ciddi olan hastalardır (10). Bu sendromda iyileşme dönemi birkaç hafta ile aylar içinde değişir ama aksonal dejenerasyon olmuşsa rejenerasyon için 6-18 ay ya da daha uzun süreye ihtiyaç vardır. Üç yıl ve üzerinde çok az olsa da iyileşmenin olduğu gösterilmiştir (11). Hastamızda aksonal dejenerasyon mevcut olduğu için, IVIG ve rehabilitasyon programına rağmen 6. ayda kısmi nörolojik defisit henüz devam etmekteydi.

Sonuç

Kas gücü kaybı ve parastezik şikâyetler ile başvuran hastalarda interferon kullanım öyküsü de sorgulanmalı ve GBS tanısı alan

hastaların uygun rehabilitasyon programıyla daha hızlı düzelme kaydedeceği unutulmamalıdır. Interferon tedavisi önerilen kronik Hepatit C hastalarında, beklenmeyen nörolojik yakınmaların yakından takip edilmesi ve GBS gelişebileceğinin akılda tutulması faydalı olacaktır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Tasarım - İ.K., Ö.A.; Denetleme - E.M., M.U.; Kaynaklar - A.Ç.; Malzemeler - İ.K.; Veri toplanması ve/veya işleme - İ.K.; Analiz ve/veya yorum - İ.K., Ö.A., E.M., M.U.; Literatür taraması - A.Ç.; Yazıyı yazan - İ.K.; Eleştirel İnceleme - Ö.A., E.M.; Diğer - M.U., A.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Design - İ.K., Ö.A.; Supervision - E.M., M.U.; Funding - A.Ç.; Materials - İ.K.; Data Collection and/or Processing - İ.K.; Analysis and/or Interpretation - İ.K., Ö.A., E.M., M.U.; Literature Review - A.Ç.; Writer - İ.K.; Critical Review - Ö.A., E.M.; Other - M.U., A.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Ropper AH. The Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1130-6. [\[CrossRef\]](#)
2. Anta Funes JA, Mariona Mastero VA, Helano Carranza E. Guillain Barre Syndrome - etiology and pathogenesis. *Rev Invest Clin* 2002;54:357-63.
3. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the study of liver diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-74. [\[CrossRef\]](#)
4. Niazi MA, Azhar A, Tufail K, Feyssa EL, Penny SF, Gregory M, et al.. Guillain-Barre syndrome associated with peginterferon alfa-2a for chronic hepatitis C: A case report. *WJ Hepatology* 2010;2:162-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Khiani V, Kelly T, Shibli A, Jensen D, Mohanty SR. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with pegylated interferon alpha 2a therapy for chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2008;14:318-21. [\[CrossRef\]](#)
6. Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, Hattori T, Koga M, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: relation to antiganglioside antibodies and *Campylobacter jejuni* infection in Japan. *Ann Neurol* 2000;48:624-31. [\[CrossRef\]](#)
7. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, Iskander J, Shadomy SV, Weintraub E, Chen RT. Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004;292:2478-81. [\[CrossRef\]](#)
8. Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2001;58:913-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:736-40. [\[CrossRef\]](#)
10. Meythalen JM, Devivo MJ, Braswell WC. Rehabilitation outcomes of patients who have developed Guillain-Barre syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 1997;76:411-9. [\[CrossRef\]](#)
11. Hiraga A, Mori M, Ogawara K, Kojima S, Kanesaka T, Misawa S, et al. Recovery patterns and long term prognosis for axonal Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:719-22. [\[CrossRef\]](#)