

İnterferon Kullanımına Bağlı Bir Demans Olgusu

Dr. Ali Ceran¹, Dr. Özcan Uzun², Dr. Salih Battal³

ÖZET:

İNTERFERON KULLANIMINA BAĞLI BİR DEMANS OLGUSU

İnterferon bazı nöropsikiyatrik yan etkilere yol açabilmektedir. Bu yazıda interferon kullanımı sonucu gelişen bir demans olgusu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: *interferon, yan etki, demans.*

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9:167-169.

SUMMARY:

INTERFERON-ALPHA-INDUCED DEMANTIA

Interferon (IFN) treatment can produce side effects in the central nervous system. In this case report, a case of IFN-alpha-induced dementia is reported and subject is reviewed.

Key words: *interferon, side effect, dementia*

Bull Clin Psychopharmacol 1999; 9:167-169.

GİRİŞ

İnterferon çeşitli kanser ve viral hepatitli hastalarda yaygın olarak kullanılan bir ajandır.

İnterferon tedavisi sırasında sıklıkla yüksek ateş, kas ve eklem ağrıları, halsizlik, yorgunluk gibi yan etkilerle karşılaşılır. Bu ilaç, ayrıca bazı psikiyatrik bozukluklara da yol açmaktadır (1, 2).

İnterferonun neden olduğu psikiyatrik yan etkiler depresyon, anksiyete bozukluğu, daha az oranda olmak üzere demans ve demans benzeri tablolar olarak bildirilmektedir (3, 4, 5).

Psikiyatrik yan etkilerin meydana geliş mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, interferonun santral sinir sistemine nörotoksik etkisi üzerinde durulmaktadır (5, 6). Belirtiler genellikle ilacın kesilmesiyle ortadan kalkmaktadır. Bazen de ilaç kesilmesine karşın devam edebilmektedir (6).

Bu yazıda interferon-alfa kullanımı sonucu gelişen ve ilaç kesilmesine karşın progresyon gösteren bir demans olgusu sunulmuştur.

OLGU

Kimliği: F.C., erkek, 46 yaşında, evli, iki çocuklu, memur, hastalığı nedeniyle çalışmıyor. Olguyla ilgili bilgiler kendisi, eşi ve klinik dosyasından alınmıştır.

Yakınmaları: Sıkıntı, huzursuzluk, unutkanlık.

Öyküsü: Hasta kronik viral hepatit nedeniyle interferon-alfa kullanmaya başlamış. İnterferon tedavisinin ilk günlerinde halsizlik, yorgunluk, uykuda artış yakınmaları ortaya çıkmış. Bunların interferona bağ-

lı geçici rahatsızlıklar olduğunu düşünerek yardım arayışı içinde olmamış. Ancak, yakınmalarının geçmeyip şiddetlenmesi ve bunlara sıkıntı, huzursuzluk da eklenmesi üzerine İntaniyeye başvurmuş. Doktoru tarafından tedavinin yedinci ayında interferon kesilmiş. Ardından da psikiyatriye gönderilmiş, burada moklobemid kullanması önerilmiş. Ancak ilacı kullanmamış.

İnterferonun kesilmesinin üzerinden beş ay geçmiş ancak, psikiyatrik yakınmaları geçmemiş. Aksine intihar düşünceleri gibi yeni yakınmaları başlamış. Bunun üzerine tekrar psikiyatriye başvurmuş ve yatarak tedavi görmüş. Bu dönemde beş ay kadar süreyle antidepresan (Fluvoksamin 150 mg gün) kullanmış. Yararını görmediği gerekçesi ile tedaviye devam etmemiş, ilacını kesmiş. Tedaviyi kestikten üç ay sonra ise sarılık, bulantı, kusma, halsizlik yakınmaları olmuş ve dahiliye kliniğinde yatırılmış. Konsültasyon sonucu buradan psikiyatriye nakledilmiş. Bu dönemdeki psikiyatrik muayenesinde psikomotor aktivitesinin yavaşlamış olduğu, duygulanımının labil olduğu saptanmış. Görüşmeler genelde soru-yanıt şeklindeymiş. Cümleleri sık sık tekrarlıyor, sorulara zaman zaman amaca uygun olmayan yanıtlar veriyormuş. "Unutkanlıklarının olduğunu, geçmiş ve özellikle güncel olayları anımsayamadığını" söylüyormuş. Yapılan Mini-Mental Durum Muayenesinde dikkat ve anımsama bölümlerinde hata yapmış, 24 puan almış. Beyin MRI ve EEG incelemeleri yapılmış, sonuçları normal olarak rapor edilmiş. Rutin biyokimya incelemelerinde SGOT, SGPT ve bilirubin değerleri yüksek olarak bulunmuş. Antidepresan ve düşük doz antip-

¹ Psikiyatri Asistanı; ² Psikiyatri Yardımcı Doçenti; ³ Psikiyatri Profesörü ve Anabilim Dalı Başkanı; GATA Psikiyatri Anabilim Dalı, Etlik-Ankara
Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yard. Doç. Dr. Özcan UZUN GATA Psikiyatri Anabilim Dalı, Etlik-ANKARA Tel: (0312) 304 45 11

sikotik (Fluvoksamin 150 mg gün, Trifluoperazin 2 mg gün) tedavi düzenlenerek taburcu edilmiş. F.C. daha sonra dört ay ayaktan izlendi. Ancak psikiyatrik yakınmalarının şiddetlenmesi üzerine tekrar psikiyatriye yatırıldı. Bu yatışındaki muayenesinde unutkanlıklarının arttığı, belli konuları tekrarlayıp durduğu, konuşmalarının çoğunlukla amacına varamadığı saptandı. "Beni zehirleyecekler" şeklinde anlattığı sanırlarının ortaya çıktığı, soyunarak çıplak dolaşma gibi davranış örnekleri gösterdiği izlendi. Ayrıca yatılmadan önce bir süre dışarıda kaybolduğu, evini bulamadığı öğrenildi. Mini-Mental Durum Muayenesinde dikkat, anımsama ve hesap yapma bölümlerinde hata yaptı, 19 puan aldı. Hastaya Benton Görsel Bellek Testi ve Bender Görsel-Motor Gestalt Testi uygulandı. Test sonuçlarına göre görsel bellek ve görsel motor koordinasyon alanında patoloji olduğu saptandı. EEG, Beyin MRI, SPECT incelemeleri yapıldı. EEG normal olarak değerlendirildi. MRI'da "3. ventrikülde minimal genişleme" olduğu, SPECT'te ise "Her iki hemisferde multipl hipoperfüze alanlar" saptandığı rapor edildi. SGOT, SGPT ve bilirubin değerleri yüksek, diğer incelemeleri normal sınırlarda olarak ölçüldü. Tablonun interferona bağlı demans olduğu düşünülerek Donepezil tedavisine başlandı.

TARTIŞMA

Sunduğumuz olguda interferon kullanımı ile birlikte başlayan halsizlik, yorgunluk, artmış uyku gereksinimi ve huzursuzluk şeklinde yakınmalar ortaya çıkmıştır. Sonraki dönemlerde tabloya intihar düşünceleri eklenmiştir. Literatürde de interferon kullanımı sonucu ateş, baş ağrısı, yorgunluk, bitkinlik ve daha geç dönemlerde uyku gereksiniminde artma, iştahsızlık, kilo kaybı, irritabilite, intihar düşüncesi gibi yan etkiler gelişebileceği bildirilmektedir (5, 6, 7, 8). Bu yan etkiler nedeniyle interferon tedavisi kesilmiş, ancak tablo düzelmemiş, aksine progresif bir gidiş göstermiştir.

Başlangıçta depresif belirtiler ön plandayken giderek kognitif bozukluğa işaret eden belirtiler baskın hale gelmiştir. Klinik tablosu ve Mini-Mental Durum Muayenesinden, geçmiş ve günlük olayları anımsayamama ve bir ara evden kaybolması gibi bellek bozukluğunu gösteren, deyişleri sık sık yinleme gibi dil becerisi bozukluğunu gösteren belirtiler saptanmıştır. Ayrıca çalışmaması, sosyal etkinliklerini yerine geti-

rememesi gibi yönetsel işlev bozukluğunu gösteren, soyunarak dolaşma gibi ketlenmemiş davranış bozukluğunu gösteren ve persekütif sanırlar gibi düşünce bozukluğunu gösteren belirtiler kaydedilmiştir. Olgumuza uygulanan Benton Görsel Bellek Testi ve Bender Görsel-Motor Gestalt Testinde görsel bellek ve görsel motor koordinasyon alanında patoloji olduğu saptanmıştır. Olgu klinik belirtiler ve laboratuvar bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde, tablonun demans olduğu, ilk belirtilerin interferon kullanımıyla ortaya çıkması da demansın interferona bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür (9). Literatürde interferonun demans ya da demans benzeri tablolarla yol açtığı bildirilmiştir. Merimsky ve ark. interferon-alfa kullanan renal hücre karsinomalı beş hastada tedavinin başlamasından on üç ay sonra demansa bağlı mental yıkım oluştuğunu bildirmiştir. Meyers ve ark. ise interferon tedavisi verilen on dört kanserli hastada kognitif bozukluklar oluştuğunu saptamıştır (5). Her iki grup araştırmacılar demansın interferonun nörotoksik etkileriyle ilişkili olabileceğini belirtmiştir (4). Ayrıca, Valentine ve ark. interferonun orta şiddette subkortikal demans benzeri bellek bozukluğu ve kognitif yıkıma yol açan etkilerinden bahsetmiştir (7). İnterferonun nörotoksik etkisine bağlı demans geliştiğini gösteren başka çalışmalar da vardır (10, 11, 12).

Bu olguda açıklanması gereken bir konu da interferon tedavisi kesildiği halde klinik tablonun progresyon göstermesidir. Bazı yazarlar interferon kullanımını sonucu ortaya çıkan belirtilerin geriye dönüşümlü olduğunu, ilacın kesilmesiyle durumun düzeldiğini bildirmişlerdir (6, 12). Ancak, Meyers ve ark. bazı olgularda interferona bağlı nörotoksik etkilerin ilaç kesilmesinden sonra da görülebileceğini, geri dönüşümsüz olabileceğini belirtmiştir. Bu araştırmacılar interferon kullanan on dört hastanın onunda frontal-subkortikal disfonksiyon geliştiğini ve ilaç kesilmesine karşın bunların da ikisinin deteriorasyonla sonuçlandığını gözlemişlerdir (5).

Sonuç olarak, interferon sıklıkla psikiyatrik yan etkilere yol açmaktadır. Ortaya çıkan tablolar ilaç sonlandırılmasıyla çoğu kez düzelerken bazen de geri dönüşsüz ve progresif olabilmektedir. Sunulan olgunun da interferon kullanımı sonucu oluşan, depresif belirtilerle başlayan, ilaç kesilmesine karşın progresyon gösteren bir demans tablosu olduğu düşünülmüştür.

Kaynaklar:

1. Roti E., Minelli R., Giuberti T., et al: Multipl changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 1996; 101:482-7
2. Dusheiko G: Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (3 suppl 1):112-121
3. Lemonnier E., Condat B., Paillere Martinot ML, et al: Persecution syndrome after the use of interferon: a case report. *Ann Med Psychol* 1996; 154:246-8
4. Merimsky O., Groswasser IR., Inbar M, et al: Interferon-related mental deterioration and behavioral changes in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1990; 26:596-600
5. Meyers CA., Scheibel RS., Arthur DF: Persistent neurotoxicity of systemically administered interferon-alpha. *Neurology* 1991; 41:672-676
6. Renault PF., Hoognagle JH., Park Y, et al: Psychiatric complications of long-term interferon alpha therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147:1577-1580
7. Valentine AD., Meyers CA., Kling MA., et al: Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998; 25 (1supl 1):39-47
- 8) Weiss K: Safety profile of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998; 25 (1 Suppl 1):9-13
9. DSM-IV Mental bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington 1992. Türkçe Çevirisi Köroğlu E. Medikomat, Ankara 1995
10. Laaksonen R., Niiranen A., Iivanainen M, et al: Dementia-like, largely reversible syndrome after cranial irradiation and prolonged interferon treatment. *Ann Clin Res* 1988; 20:201-203
11. Pavol MA., Meyers CA., Rexer JL, et al: Pattern of neurobehavioral deficits associated with interferon alpha therapy for leukemia. *Neurology* 1996; 47:308-9
12. Poutianen E., Hokkanen L., Niemi ML., et al: Reversible cognitive decline during high-dose alpha-interferon treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47:901-905