

Propiltiourasil'e bağlı toksik hepatit ve hemolitik anemi olgusu

A case of propylthiouracil induced hepatotoxicity and hemolytic anemia

Dr. Atilla ÖKTEN, Dr. Zeynel MÜNGAN, Dr. M. Derya ONUK, Dr. Rümeyza TURAN, Dr. Oktay YEĞİNSU
Dr. Uğur ÇEVİKBAŞ, Dr. Kadir DEMİR, Dr. Sebahattin KAYMAKOĞLU

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET: Toksik multinodüler guatr tanısı ile 300 mg/gün dozunda propiltiourasil (PTU) ile tedavi edilirken akut hepatit ve hemolitik anemi gelişen 47 yaşında bir bayan hastayı sunuyoruz. Karaciğer iğne biyopsisinde septal fibrozis ve portal bölgede mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte submasif nekroz görüldü. Karaciğer hasarına yol açabilecek başka ilaç, alkol, otoimmünite ve çeşitli viruslar elendi. PTU tedavisi sonlandırıldı ve 60 mg/gün dozunda metilprednisolon başlandı. Klinik ve biyokimyasal düzelme gözlemlendi. Kontrol karaciğer biyopsisinde belirgin histolojik iyileşme görüldü.

Anahtar Kelimeler: Propiltiourasil, hepatotoksisite, hemolitik anemi

SUMMARY: We present a case of acute hepatitis and hemolytic anemia occurring in a 47 years old woman treated for toxic multinodular goiter with 300 mg/day propylthiouracil (PTU). The liver biopsy disclosed submassive necrosis with septal fibrosis and mononuclear cell infiltration in the portal region. Any other drugs that could cause hepatic damage, alcohol, autoimmunity and investigations for various viral agents were negative. Propylthiouracil was withdrawn and methylprednisolon 60 mg/day was begun. Clinical and biochemical recovery was observed. Marked histological improvement was seen in the control liver biopsy.

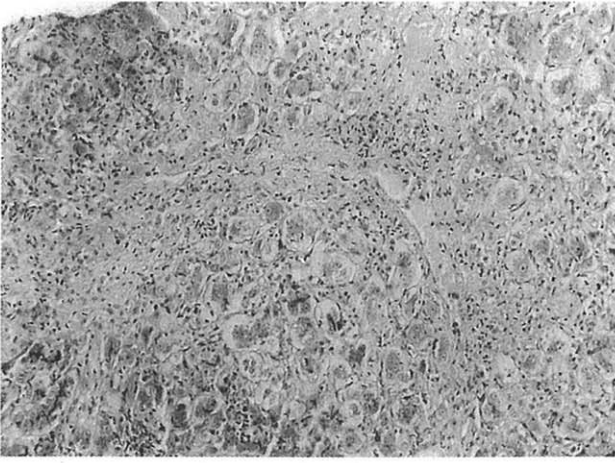
Key words: Propylthiouracil, hepatotoxicity, hemolytic anemia

PROPİLTİOURASIL (PTU), hipertiroidizm tedavisinde 1946'dan beri yaygın olarak kullanılan thionamide grubu bir antitiroid ilaçtır (1). Tiroid hormon sentezini inhibe ederek ve periferde tiroksinin triiodotironine dönüşümünü engelleyerek etkisini gösterir. Başlıca yan etkileri arasında % 1-5 oranında görülen cilt döküntüsü, ürtiker, artıralji, ateş, geçici lökopeni sayılmıştır. Agranülositoz, % 0,2-0,5 oranında görülen daha nadir bir yan etkidir (2). Hemolitik anemi şeklinde bir yan etkiye rastlanılmamıştır. Yaygın olarak kullanılmasına rağmen PTU'e bağlı hepatotoksisite çok az olguda bildirilmiştir (3-20). Bu olguların 5'i ölümle sonlanmıştır (3,10,11,14,15). Bu yazıda toksik nodüler guatr tanısı ile 300 mg/gün PTU verilmesini takiben akut karaciğer hasarı oluşan 47 yaşında bir bayan hasta sunulmuş ve literatürdeki az sayıda benzer olgular gözden geçirilmiştir.

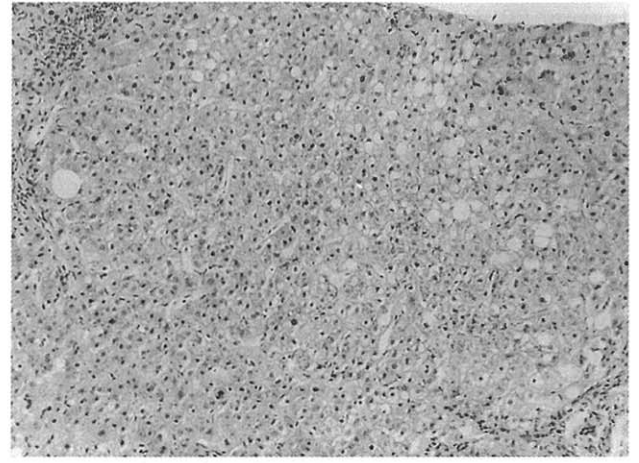
OLGU

H.G. 47 yaşında, bayan, Çorum doğumlu. Halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı, sarılık şikayetleri ile baş-

vurdu. Ocak 1995'de toksik multinodüler guatr tanısı konulmuş ve şubatta 300 mg/gün propiltiourasil (PTU) tedavisi başlanmış, 25 Şubat'ta lökosit sayısı 3500/mm³ bulununca 50 mg/gün dozuna inilmiş, 15 martta idrar renginde koyulaşma, gözaklarında sararma farketmiş ve 28 Mart'ta lökosit sayısı 3000/mm³'e düşünce PTU kesilmiş. Ancak hastanın halsizlik, iştahsızlık, hafif ateş, sarılık ve karın sağ tarafında ağrı şikayetleri sürmüştü. Bunun üzerine yapılan tetkiklerinde idrarda (++) bilirubin, (++) ürobilinojen, kan biyokimyasında AST: 79 IU/mL (N: 5-40), ALT: 62 IU/mL (N: 5-40), total bilirubin: 2,5 mg/dL (N:0,2-1) bulunmuş. Fizik muayenesinde hepatomegali tesbit edilmiş. İdrar rengi giderek koyulaşmış. Onyedinişanda AST: 814 IU/mL, ALT: 726 IU/mL, total bilirubin: 26,5 mg/dL, direkt bilirubin: 17,4 mg/dL, LDH: 1868 IU/mL (N: 100-250), Hgb:7,6 g/dL, Hct: % 22 bulunmuş. Virüs göstergelerinden Anti HAV IgM, Anti HBcIgM, HBsAg, AntiHCV ve herpes simpleks virus, rubella, sitomegalovirus IgM antikorları ile monospot test negatif bulunmuş. Yirmibir nisan AST: 650 IU/mL, ALT: 761 IU/mL, total bilirubin: 34,5 mg/dL bulununca 60 mg/gün IV metilprednisolon başlanmış, 24 nisan da AST: 276 IU/mL, ALT: 352 IU/mL, total bilirubin:



Resim 1. Septal fibrozis, portal bölgede mononükleer hücre infiltrasyonu yaygın hepatosit kaybı (submassif nekroz). (H.E. X 125).



Resim 2. Portal bölgede az sayıda mononükleer hücreler, hafif güve yeniği nekrozu, oldukça düzenli lobuler yapı (H.E.X125).

bin: 36,8 mg/dL, direkt bilirubin: 22,9 mg/dL, LDH: 1950 IU/mL, Hgb: 4,8 mg/dL bulunmuş ve ileri tetkik amacıyla Gastroenterohepatoloji Bilim Dalımıza gönderilmiş. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede; obez görünümde, 75 kilo ağırlıkta olup, verdin ikteri, diffüz olarak palpe edilebilen tiroidi, sırt ve bacakta kaşıntı izleri mevcuttu. T.A: 110/70 mmHg, NDS: 96, ritmik olup, tüm kalp odaklarında 1/6 derecede sistolik ejeksiyon üfürümü duyuluyordu. Karın cildinde yaygın gümüş rengi strialar görüldü. Palpasyonla karaciğerin klavikula orta çizgisinde kosta yayını 8 cm geçtiği, sol lobunun 3 cm ele geldiği, üzerinin düzgün, kenarının küt, ağrısız olduğu tesbit edildi. Dalak ele gelmiyordu, flap-ping tremor yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde; idrarda (++) bilirubin, (++) ürobilinojen mevcuttu. Hgb: 4,4 g/dL, Hct: % 19, retikülosit: %14, lökosit: 4120/mm³, MCV: 95,2 fL, trombosit: 144000/mm³, protrombin zamanı: 16" (kontrol: 13"), aPTT: 33" (kontrol: 34"), sedimentasyon hızı: 140 mm/saat, ALP: 100 IU/mL (N: 30-135), gamma-GT: 66 IU/mL (N: 5-85), AST: 153 IU/mL, ALT: 271 IU/mL, LDH: 770 IU/mL, total bilirubin: 25 mg/dL, direkt bilirubin: 17,5 mg/dL, trigliserid: 469 mg/dL (N: 40-150), total protein: 7,8 g/dL, albumin: 2,71 g/dL, gamma-globulin: 3.13 g/dL, serum demiri: 280 mcg/dL (N: 50-175), TDBK: 375 mcg/dL (N:250-410) idi. Tiroid hormonları ise T3: 0,9 ng/mL (N:0,5-1,8), T4: 11,7 ng/mL (N: 4,8-12,8), serbest T4: 29,2 pmol/L (N:10-25), TSH: 0.04 mU/mL (N: 0,4-4) idi. Tiroid otoantiklorları TRAC: <1 U/L (N:9-14), Anti Tg: 41,3 U/L (N: <200), Anti TPO: 1 U/mL (N <100) olup, antinükleer antikor (ANA), anti düz kas antikoru (SMA), anti mitokondrial antikor (AMA) negatifdi. Ferri-

tin: 794 ng/dL (N: 11-120), haptoglobulin: < 38 mg, direkt Coombs: (-), hemoglobin elektroforezi normal değerlerde idi. Periferik yaymada sferositler, (++) makrositoz, (++) polikromazi görüldü. Kemik iliği aspirasyonunda ilik hücreden zengin, eritroid seri hiperplazikti. Hastada bu anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile ilk planda PTU'e bağı toksik hepatit ve otoimmün hemolitik anemi düşünüldü. Derin anemisini düzeltmek için 2 ünite eritrosit süspansiyonu, 2 ünite tam kan verildi. Hastaya daha önce başlanmış olan 60 mg/gün IV metilprednisolon, 20 mg/gün omeprazol, 2x250 mg ursodeoksikolikasid ve B-kompleks vitamin tedavisine devam edildi. Yapılan karaciğer biyopsisinin histopatolojik tetkikinde septal fibrozis, portal bölgede mononükleer hücre infiltrasyonu, yaygın hepatosit kaybı (submassif karaciğer nekrozu) görüldü (Resim 1). Bir mayısta AST: 101 IU/mL, ALT: 187 IU/mL, LDH: 427 IU/mL; total bilirubin: 10,6 mg/dL, direkt bilirubin: 7,5 mg/dL değerlere gerilemişti. Peroral 40 mg/gün metilprednisolon tedavisine geçildi ve 5 günde bir 4 mg/gün azaltılmasına karar verildi. Dört mayısta sedimentasyon hızı: 50 mm/saat, Hgb: 10,1 g/dL, lökosit: 6010/mm³, trombosit: 180000/mm³ idi. Kaşıntı tamamen kaybolduğu için ursodeoksikolikasid kesildi. Onbeş mayısta hastanın subikteri, kosta kenarını klavikula orta çizgisinde 3 cm geçen hepatomegali mevcuttu. Ancak sedimentasyon hızı: 118 mm/saat, Hgb: 6,7 g/dL, Hct: % 23, AST: 107 IU/mL, ALT: 240 IU/mL, LDH: 714 IU/mL, total bilirubin: 5,6 mg/dL, direkt bilirubin: 4,05 mg/dL idi. Tekrarlanan periferik yayma hemolitik anemi ile uyumlu bulundu ve 20 mg/gün doza inilmiş olan metilprednisolon 40 mg/gün doza çıkıldı. Bir hafta sonra sedimen-

tasyon: 80 mm/saat, Hgb: 8,8 g/dL, Hct: % 30, lökosit: 9210/mm³, trombosit: 229000/mm³, AST: 56 IU/mL, ALT: 117 IU/mL, total bilirubin: 1,87 mg/dL, direkt bilirubin: 1,40 mg/dL idi. Hasta 30 Mayıs 1995 de haftada bir 4 mg/gün azaltmak üzere 36 mg/gün metilprednisolon, 20 mg/gün omeprazol, B-kompleks vitamin tedavisi altında iken poliklinik kontroluna gelmek üzere taburcu edildi. Yirmialtı temmuzda 4 mg/gün metilprednisolon almakta olan hastanın AST, ALT, total bilirubin, Hgb, sedimentasyon hızı ve lökosit değerleri normal sınırlarda idi. Yapılan kontrol karaciğer biyopsisinde portal bölgede az miktarda mononükleer hücreler, hafif güve yeniği nekrozu, hepatositlerde hafif yağlanma yanında ilk biyopsisine göre lobuler yapıda belirgin düzelme, iltihap hücrelerinde azalma görüldü (Resim 2). Hastanın tiroid hormon tetkikleri normal değerlerde olduğundan daha önceden planlanan radyoaktif iyod tedavisinden vazgeçildi. Steroid tedavisi de kesildi.

TARTIŞMA

İlaça bağlı hepatotoksisite tanısı koymak oldukça zordur ve bazı kriterlerin temini gereklidir. 1989'da Paris'de yapılan "Uluslararası Konsensus Toplantısı"nda bu kriterler şöyle sıralanmıştır: (i). ilaç verilmesi ile ilgili kronoloji, özellikle de reaksiyonun görünen başlangıcı ile ilacın başlanması veya sonlandırılması arasındaki intervaller, (ii). şüphelenilen ilaç kesildikten sonra reaksiyonun seyri, (iii). bu tip reaksiyonun etyolojisinde ilaçların ve hastalıkların kendi başına rolleri, (iv). ilacın tekrar verilmesi ile oluşan cevap, (v). laboratuvar testlerinin sonuçları, (vi). ilaç toksisitesi ile ilgili daha önceki bilgiler (21). Yine aynı toplantının raporunda şayet karaciğer biyopsisi yapılmış ise lezyonun histolojik bulgulara göre, mesela siroz, kronik karaciğer hastalığı, hepatik nekroz, hepatit gibi isimlendirilmesi gerektiği, biyopsi yapılmamışsa bunların kullanılmayıp, "karaciğer hasarı" teriminin tercih edilmesi gerektiği bildirilmektedir. Karaciğer hasarı hepatosellüler, kolestatik veya mikst tipte olabilir (22). Rapora göre karaciğer hasarı denilebilmesi için de sadece ALT, AST, ALP, direkt bilirubin değerlerinden bir veya birkaçının normalin üst sınırının en az 2 katı olması gereklidir. İlacın verilmesi ile reaksiyonun görülmesi arasındaki süre 5 ila 90 gün arasında ise ilaca bağlı karaciğer hasarı yönünden anlamlıdır. İlaç kesildikten sonra ALT düzeyinde > % 50 düşme 8 gün içinde olursa çok anlamlı, 30 gün içinde olursa anlamlıdır (21,22).

Propiltiourasil (PTU), tedavideki etkinliği ve diğer antitiroid ilaçlara oranla daha az yan etkileri olması nedeniyle hipertiroidi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1,2). Propiltiourasil ile ilgili yan etkiler olarak agranülositoz, döküntü ve ateş bildirilmiştir (2). Yaygın olarak kullanılmasına rağmen, PTU ile oluşmuş karaciğer hasarı ile ilgili sınırlı sayıda olgu bildirilmiştir (3-20). Propiltiourasil'e bağlı hepatotoksisite olarak bildirilen bu 21 olgunun 9'u çocuk, 12'si erişkin olup, 19'u bayan, 2'si erkektir. Bu, muhtemelen hipertiroidin bayan cinsiyette daha sık görülmesine bağlıdır. Propiltiourasil'e bağlanan daha önceki karaciğer hasarı olguları muhtemelen birlikte olan agranülositoz ve sepsis ile ilişkili hasardır. Propiltiourasil'e bağlı olup da bildirilmemiş, daha hafif değişikliklerle seyretmiş olguların olması da ihtimal dahilindedir. Liaw YF ve ark. 54 hipertirodi hastasında yaptıkları araştırmada 2 ay PTU kullandıktan sonra 15 hastada (%30) hiçbir semptom olmadan ALT düzeylerinde artma tesbit etmişlerdir (23). İlaça bağlı karaciğer rahatsızlığı tanısı büyük oranda karaciğer rahatsızlığı yapan diğer nedenleri eleyerek konulmaktadır. Sunulan olguda karaciğer biyopsisi ile ortaya konulan karaciğer nekrozu yapabilecek viral hepatit A, B ve yeni geçirilmiş sitomegalovirus, Ebstein-Barr virus, Herpes simpleks virus enfeksiyonları, otoimmün hepatit, alkol ve diğer ilaç alımı, akut hipotansiyon gibi durumlar ekarte edilmiştir. Semptomların başlamasından 40 gün sonra AntiHCV'nin negatif bulunması yanında olgunun klinik seyrinin ağır oluşu ve steroid tedavisiyle hepatit tablosunun gerilemesi nedeniyle viral hepatit-C de düşünülmüdü. Ancak literatürde PTU'e bağlı karaciğer rahatsızlığı olarak sunulan olguların çoğunda o sıralarda HCV markırı tayin edilemediğinden HCV'ye bağlı karaciğer rahatsızlığı ekarte edilememiştir. Yine olguların çoğunda HBsAg bakılmış fakat AntiHBcIgM bakılmamıştır. Ayrıca bu PTU'e bağlı 21 karaciğer rahatsızlığı olgusunun ancak 10'una karaciğer biyopsisi yapılabilmektedir. 21 olgunun 5'i ölmüş, bunların 4'ünde karaciğer biyopsisi yapılabilmemiş ve massif ya da submassif karaciğer nekrozu bulunmuştur (3,10,11,14,15). Karaciğer biyopsisinde massif-submassif nekroz bulunduğu halde iyileşen bir olgu olmuştur (6). Sunduğumuz olguda submassif karaciğer nekrozu mevcuttu ve hastamız tamıyla iyileşti. Literatürdeki PTU'e bağlı hepatotoksisite olgularından 2'sinin karaciğer biyopsilerinde kronik aktif hepatit ile uyumlu histoloji mevcut olup bunlardan Weiss'in olgusu otoantikörlerin da mevcudiyeti ile birlikte büyük bir ihti-

malle siroza benzemektedir (8). ilaca bağlı hepatotoksisite tanısını koymada bir diğer metod da ilaca tekrar başlayarak reaksiyon oluşmasını gözlemektir. Ancak bu denenmeye pek cesaret edilmeyen, etik yönden de pek uygun olmayan bir metoddur ve 16 olgunun ancak bir tanesinde denenmiştir (6).

Olguların hiçbirinde kontrol biyopsisi yapılarak histolojik düzelme kanıtlanmamıştır. Olgumuzda biyokimyasal düzelme gerçekleştiği sırada yapılan kontrol biyopsisi ile belirgin bir histolojik düzelme olduğu gösterilmiştir.

Propiltiourasil'e bağlı gelişen karaciğer hasarının mekanizması üzerinde net bir görüş birliği olma-

makla birlikte, hastaların çoğunda döküntü, ateş, eozinofili olmasa da, birçok yazar hipersensitivite reaksiyonu olduğunu düşünmektedir. Propiltiourasil'in yaygın olarak kullanılmasına rağmen çok az sıklıkta hepatotoksisite görülmesi bu düşüncüyü desteklemektedir.

Sonuç olarak; hipertiroidi tedavisinde önemli yeri olan PTU'nin nadir de olsa ağır karaciğer hasarına yolaçabileceği, hatta fatal sonlanabileceği görülmüştür. Propiltiourasil alan hastalarda karaciğer hasarı yönünden şüpheli davranılması, klinik veya biyokimyasal akut hepatit tablosu ile karşılaşıldığında, diğer nedenler arasında PTU'e bağlı hepatotoksisitenin de araştırılmasının gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- Cooper DS. Which anti-thyroid drug? *Am J Med* 1986; 80: 1165-1168.
- McKenzie JM, Zakarija M. Hyperthyroidism. *Endocrinology* (Ed. by DeGroot L.J.). Philadelphia. W.B.Saunders Co, 3rd Ed, 1995, pp 676-711.
- Eisen MJ. Fulminant hepatitis during treatment with propylthiouracil. *N Engl J Med* 1953; 249:814-816.
- Parker LN. Hepatitis and propylthiouracil (letter). *Ann Intern Med* 1975; 82:228-229.
- Fedotin MS, Lefer LG. Liver disease caused by propylthiouracil. *Arch Intern Med* 1975; 135:319-321.
- Mihas AA, Holley P, Koff RS, Hirshowitz BI. Fulminant hepatitis and lymphocyte sensitization due to propylthiouracil. *Gastroenterology* 1976; 70:770-774.
- Reddy CM. Propylthiouracil and hepatitis: a case report. *J Natl Med Assoc* 1979; 71:1185-1186.
- Weiss M, Hassin D, Bank H. Propylthiouracil-induced hepatic damage. *Arch Intern Med* 1980; 140:1184-1185.
- Parker WA. Propylthiouracil-induced hepatotoxicity. *Clin Pharm* 1982; 1:471-474.
- Safari MM, Tatro DS, Rudd P. Fatal propylthiouracil-induced hepatitis (letter). *Arch Intern Med* 1982; 142:838-839.
- Hanson JS. Propylthiouracil and hepatitis. Two cases and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1984; 144:994-996.
- Garty BZ, Kauli R, Ben-Ari J, Lubin E, Nitzan M, Laron Z. Hepatitis associated with propylthiouracil treatment. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19:740-742.
- Bloch AC, Jensi JL, Balistreri FW, Dolan ML. Propylthiouracil-associated hepatitis (letter). *Arch Intern Med* 1985; 145:2129-2130.
- Limaye A, Ruffolo PR. Propylthiouracil-induced fatal hepatic necrosis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:152-154.
- Mauren M, Jonas and Margaret SE. Propylthiouracil hepatotoxicity: two pediatric cases and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7:776-779.
- Maggiore G, Larizza D, Lorini R, Scotta MS, Severi F. Propylthiouracil hepatotoxicity mimicking autoimmune chronic active hepatitis in a girl. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8:547-548.
- Kirkland JL. Propylthiouracil-induced hepatic failure and encephalopathy. *DICP Ann Pharmacoter* 1990; 24:470-471.
- Peter SA. Propylthiouracil-associated hepatitis. *J Natl Med Assoc* 1991; 83:75-77.
- Levy M. Propylthiouracil hepatotoxicity. A review and case presentation. *Clin Pediatr* 1993; Jan: 25-29.
- Westphal SA. Hepatotoxicity from propylthiouracil. *South Med J* 1994; 87:943-947.
- Report of an International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990; 14:272-276.
- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333:1118-1127.
- Liaw YF, Huang MJ, Fan KD, Li KL, Wu SS, Chen TJ. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1993; 118:424-428.