Methimazole Induced Cholestatic Hepatitis: Case Report

Methimazol'ün İndüklemiş Olduğu Kolestatik Hepatit Olgusu

Kolestatik Hepatit / Cholestatic Hepatitis

Bünyamin Aydın[1], Oğuzhan Aksu[1], Banu Kale Köroğlu[1], Mehmet Numan Tamer[1], Hasret Kacemer[2]
[1]İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji ve Metabolizma BD, [2]İç Hastalıkları ABD,
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, Türkiye

Özet

Hipertiroidizm oldukça yaygın görülen endokrinolojik bir hastalıktır. MMI' ün indüklemiş olduğu kolestatik hepatit nadir görülen bir komplikasyondur. Genellikle MMI' ün kesilmesi ile kolestatik hepatit tamamen düzelmektedir. Biz bu vaka takdiminde toksik multinodüler guatr tanısı ile methimazol kullanan bir hastada, MMI' ün indüklemiş olduğu ve ilacın kesilmesi ile tamamen düzelen kolestatik hepatit olgusunu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler

Hepatotoksisite; Hipertiroidizm; Methimazole

Abstract

Hyperthyroidism is a very common endocrine disease. MMI-induced cholestatic hepatitis is a rare complication. Cholestatic hepatitis usually recovers completely with the discontinuation of MMI. In this case report, we report a cholestatic hepatitis case which was induced with methimazole in a patient who used methimazole with toxic multinodular goiter diagnosis and was completely recovered with discontinuation of the drug.

Keywords

Hepatotoxicity; Hyperthyroidism; Methimazole

DOI: 10.4328/JCAM.3151 Received: 09.12.2014 Accepted: 13.01.2015 Printed: 01.06.2014 J Clin Anal Med 2014;5(suppl 3): 321-3
Corresponding Author: Bünyamin Aydın, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji ve Metabolizma BD, Çünür, Isparta, Türkiye.
GSM: +905056790625 F.: +90 2462234284 E-Mail: aydinbunyamin@yahoo.com

Giriş

Hipertiroidizm oldukça yaygın görülen endokrinolojik bir hastalıktır. Tedavi seçenekleri arasında antitiroid tedavi, cerrahi tedavi ve radyoaktif iyot tedavisi yer almaktadır. Antitiroid ilaçlar olarak thionamid grubu ilaçlar (methimazol (MMI), karbimazol ve propiltiouracil (PTU)) kullanılmaktadır. Karbimazol methimazolün carbethoxyl analoğudur. Thionamid grubu ilaçların minör yan etkileri; cilt reaksiyonları (genellikle ürtiker ve maküler döküntü), artralji ve gastrointestinal intoleranstır. Nadir görülen ama bazen fetal olabilen majör yan etkileri; agranülositoz, kolestatik hepatit ve vaskülittir [1]. Amerika' da günlük doz sıklığının daha az olması, günlük 40 mg dan daha az dozajlarda agranülositoz yapıcı etkisinin daha düşük olması, I131 tedavisinin etkinliğini azaltmamasından dolayı MMI, PTU' ya tercih edilmektedir [1-2]. Biz toksik multinodüler guatr tanısı ile MMI kullanan bir hastada, MMI' ün indüklemiş olduğu kolestatik hepatit olgusunu sunuyoruz.

Olgu Sunumu

75 yaşında erkek hasta son 2 haftadır olan halsizlik, yorgunluk, iştah azalması ve gözlerde sarılık şikayeti nedeniyle endokrinoloji polikliğimize başvurdu. Sistem sorgusunda ateş, çarpıntı, titreme, cilt döküntüsü ya da bulantı-kusma tespit edilmedi. Özgeçmişinde yaklaşık 2 ay önce ventriküler taşikardi tanısı ile kardiyoloji servisinde yatırılarak amiodaron infüzyonu yapılmış, eş zamanlı bakılan tiroid fonksiyon testi (TFT)' sinde subklinik hipertiroidi (TSH: 0,04 uIU/mL (0,34-4,2), fT4: 0,8 ng/dL (0,61-1,12), fT3: 2,5 pg/mL (2,5-3,9), saptanması nedeniyle methimazol 20 mg/gün başlanmış ve hasta methimazol 20 mg/gün, amiodaron 600 mg/gün ile taburcu edilmişti, kendisinde ve ailesinde otoimmün bir hastalık öyküsü yoktu. Başvurusunda fizik muayenede tansiyon: 90/50 mm/Hg, nabız: 82 atım/dk, solunum sayısı: 18 nefes/dk, ateş: 36,8°C idi. Konjuktivalar ikterikti, tiroid bezi muayenesinde hem sağ lobda hem de sol lobta ele gelen nodülleri vardı. Başlangıç tahlillerinde Hemoglobin (Hgb): 13,1 g/dL (13,6-17,2), lökosit sayısı: 6000 mm3 (5,2-12,4), nötrofil: % 78,2 (41-73), lenfosit: % 10,7 (19,4-44,9), monosit: % 10,7 (5,1-10,9), eozinofil: % 0,1 (0,9-6), kreatinin: 1,1 mg/dl (0,6-1,3), C reaktif protein (CRP): 10 mg/L (0-10), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 15 mm/saat (1–13), AST: 86 U/L (0-35), ALT: 215 U/L (0-45), ALP: 1267 U/L (30-120), GGT: 872 U/L (0-55), Total Bilirubin: 3,07 mg/dL(0,3-1,2), Direk Bilirubin: 0,77 mg/dL (0-0,2), albumin: 3,4 g/dl, amilaz: 32 U/L (28-100), lipaz: 28 U/L (21-67), PT:11,5 sn (9-12,5), INR:1,1, TSH: 0,03 uIU/mL (0,34-4,2), fT4: 2 ng/dL (0,61-1,12), fT3: 2,42 pg/mL (2,5-3,9), tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO): 5 IU/mL (0-35), anti-troglobulin: 10 IU/mL (0-115) idi. Hastanın hepatit markırları negatifti, hepatobiliyer ultrasonografisi normaldi. Tiroid USG sinde; sağ lobda 18x12 mm ve 26x17 mm boyutunda, sol lobda 13x12 mm boyutlarında nodülleri saptandı. Hastada methimazolün indüklemiş olduğu kolestatik hepatit düşünüldü ve methimazol tedavisinin kesilmesinden yaklaşık 2 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)' nin tamamen normale gerilediği görüldü (Tablo 1). Hastaya hipertiroidi tedavisi için 3 seans plazmaferez sonrası cerrahi tedavi yapıldı.

Tablo 1. Thionamidlerin Yan etkileri

Minör	Sıklığı
Cilt reaksiyonları	% 4-6
Artralji	% 1-5
GİS etkileri	% 1-5
Anormal tat ve koku	nadir
Sialadenitis	nadir
Majör	
Poliartrit	%1-2
ANCA pozitif vaskülit	nadir
Agranülostoz	%0,1-0,5
İmmünoallerjik hepatit	%0,1-0,2
Kolestaz	nadir
Hipoprotrombinemi	nadir
Hipoglisemi	nadir
Pankreatit	nadir

Tartışma

MMI thionamid grubu bir ilaçtır ve hipertiroidi tedavisinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Thionamidlerin çeşitli minör yan etkileri ve hayatı tehdit edebilen majör yan etkileri de vardır (Tablo 2). Kolestatik hepatit MMI' ün nadir görülen ciddi bir yan etkisidir [1]. İlacın kesilmesi ile birlikte hastaların çoğu düzelmektedir. MMI' ya bağlı olarak gelişen kolestastik hepatit herhangi bir gereksiz invaziv müdahaleler, pahalı işlemler ve cerrahi müdahalelerin önlenebilmesi için, özellikle de antitiroid ilaç kullanan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir komplikasyondur.

Tablo 2. Hastamızın ALP, GGT, ALT, AST ve Total bilirubin takibi

	Normal aralık	Tanı anında	1 hafta sonra	2 hafta sonra	1 ay sonra	2 ay sonra
ALP (U/L)	30 - 120	1267	608	476	235	110
GGT (U/L)	0 - 55	872	484	475	170	54
ALT (U/L)	0 - 45	215	50	45	17	22
AST (U/L)	0 - 35	86	22	33	15	18
Total Bilirubin (mg/dL)	0,3 – 1,2	3,07	0,8	0,4	0,5	0,5

Thionamidlere bağlı kolestatik hepatit gelişme sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte % 0,2-0,3 oranında bildirilmektedir [3]. PTU' ya bağlı hepatotoksisiteyi farketmek, ilaç başlamadan önce sadece hastaların %30'u normal aminotransferaz seviyelerine sahip olduğu için zordur ve ilaç başlandıktan sonra geçici akut 1-6 kata varan artışlar olabilir. İlaç kesildikten sonrada aminotransferaz seviyelerine genellikle normal seviyelerine geriler [4]. Aynı zamanda anti-tiroid tedavi almayan hipertiroidili hastalarda da asemptomatik aminotransferaz yükseklikleri vardır [5].

PTU ile ilişkili hepatotoksisite alerjik bir hepatotoksisitedir ve karaciğer biyopsisinde masif ya da submasif hepatik nekroz vardır. Genellikle bu komplikasyon hastaya PTU başlandıktan ortalama 3 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Bu komplikasyonun tedavisinde hemen PTU kesilir ve genel destek tedavisi verilir. Bu komplikasyona bağlı mortalite her ne kadar %25-50 oranında bildirilsede bu kadar yüksek bir oran muhtemelen hafif seyirli vakaların rapor edilmemesinden kaynaklanmaktadır [6]. PTU başlanan hastalara rutin karaciğer fonksiyon testi takibi yapılması önerilmez.

MMI ve karbimazol' e bağlı hepatotoksisite oldukça nadir olarak görülür ve kolestaz şeklindedir [7]. Karaciğer biyopsisinde intrakanaliküler kolestaz ve hafif periportal inflamasyon vardır, karaciğerin yapısı korunmuştur. Bu komplikasyon geliştikten sonra ilacın kesilmesi ile birlikte, yavaş ama tam bir iyileşme kuraldır. MMI ve karbimazol' ün hepatotoksisite mekanizması farklı olduğu için bu ilaçlara bağlı hepatotoksisite geliştiğinde alternatif bir ilaç olarak biri diğerinin yerine kullanılabilir [7-8].

MMI ile ilişkili hepatotoksisite doz bağımlı iken PTU ile ilişkili hepatotoksisite doz bağımsız gibi görünmektedir [1]. PTU ya bağlı ortaya çıkan karaciğer hasarı genellikle daha ciddidir [9].

MMI' ün indüklemiş olduğu kolestatik hepatit genellikle benign seyirlidir. Semptomlar genellikle ilaç başlandıktan 3 gün ile 5 ay sonra ortaya çıkar. Genellikle bu tablo ilacın kesilmesinden 5 gün ile 6 ay içerisinde tamamen düzelir [10]. Hastamıza MMI başlandıktan yaklaşık 6 hafta sonra şikayetleri başlamış ve MMI' ün kesilmesinden sonra kademeli bir şekilde karaciğer fonksiyon testleri gerilemeye başlamış ve 2 ay sonra normal seviyelerine gerilemiştir (Tablo 2).

Thionamidlere bağlı cilt reaksiyonları (genellikle ürtiker veya maküler döküntüler), artralji, ve gastrointestinal rahatsızlık gibi minör yan etkiler thionamidlerin hepsinde eşit sıklıkta hastaların yaklaşık %5'inde görülmektedir [3]. Minör cilt reaksiyonları genellikle tedaviye antihistaminik eklendikten sonra iyileşmektedir. Bir alternatif olarak kullanmış olduğu antitiroid ilaç diğeri ile değiştirilebilir. Bununla birlikte bu iki ilaç arasında % 50' ye varabilen bir oranda çapraz reaksiyon gelişebilir.

Thionamidlere bağlı olarak gelişen hepatotoksisite genellikle ilacın kesilmesi ile tamamen düzelmektedir. Dirençli vakalarda steroid tedavisi ve ursodeoxycholic acid tedavisi uygulanabilir [11]. Karaciğer transplantasyonunu gerektirebilir [12] ve nadiren fetal olarak da seyredebilmektedir [13].

Sonuç

Kolestatik hepatit antitiroid ilaçların nadir görülen fakat ciddi bir yan etkisidir. Kolestatik hepatit MMI kullanımına bağlı nadir olarak gelişen ciddi bir yan etkidir. Bu yan etki açısından hekimler uyanık olmalı, ilacın kesilmesi ile kolestazın büyük bir ihtimalle iyileşeceğini bilmeli, gereksiz karaciğer biyopsisi ve ERCP gibi invaziv işlemlerden kaçınmalıdır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med 2005;352(9):905-17.
2. Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. Endocr Pract 2002;8(3):222-4.
3. Cooper DS. The side effects of antithyroid drugs. Endocrinologist 1999;9(6):457-76.
4. Liaw Y-F, Huang M-J, Fan K-D, Li K-L, Wu S-S, Chen T-J. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. Ann Intern Med 1993;118(6):424-8.
5. Gurlek A, Cobaukara V, Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. J Clin Gastroenterol 1997;24(3):180-3.
6. Ruiz JK, Rossi GV, Vallejos HA, Brenet RW, Lopez IB, Escribano AA. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil. Ann Pharmacother 2003;37(2):224-8.
7. Arab DM, Malatjalian DA, Rittmaster RS. Severe cholestatic jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole. J Clin Endocrinol Metab 1995;80(4):1083-5.
8. Parker WA. Propylthiouracil-induced hepatotoxicity. Clin Pharm 1982;1(5):471-4.
9. Ozenirler S, Tuncer C, Boztepe U, et al. Propylthiouracil-induced hepatic damage. Ann Pharmacother 1996;30(9):960-3.
10. Mikhail NE. Methimazole-induced cholestatic jaundice. South Med J 2004;97(2):178–82.
11. Zhang M, Zhou H, He R, Di F, Yang L, Yang T. Steroids for the treatment of methimazole-induced severe cholestatic jaundice in a 74-year-old woman with type 2 diabetes. Endocrine 2010;37(2):241-3.
12. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. Liver Transpl 2004;10(8):1018-23.
13. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: What have we learned? J Clin Endocrinol Metab 1997;82(6): 1727-33.

How to cite this article:
Aydın B, Aksu O, Köröğlu BK, Tamer MN, Kacemer H. Methimazole Induced Cholestatic Hepatitis: Case Report. J Clin Anal Med 2014;5(suppl 3): 321-3.