

Pioglitazon Kullanımı Sonrasında Gelişen Hepatotoksisite ve Beraberinde Saptanan Primer Biliyer Siroz Vakası

A Case of Hepatototoxicity Which Occured After Pioglitazone Therapy and Co-Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis: Case Report

Dr. Gürhan ŞİŞMAN,^a
Dr. İbrahim HATEMİ,^a
Dr. Gülşen ÖZBAY,^b
Dr. Sebati ÖZDEMİR^a

^aGastroenteroloji BD,
^bTıbbi Patoloji AD,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 27.09.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 05.04.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. İbrahim HATEMİ
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji BD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
ihatemi@yahoo.com

ÖZET Primer biliyer siroz genellikle orta yaşta kadınlar da görülen ilerleyici, otoimmün bir kolestatik karaciğer hastalığıdır. Hastalığın patogeneğinde genetik ve çevresel faktörler önemlidir. Literatürde ilaçla tetiklenmiş primer biliyer siroz vakaları bildirilmiştir. Pioglitazon, tiazolidinedion sınıfından Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Daha önce bu ilaçla ilişkili kolestaz vakaları rapor edilmiştir. Bu çalışmada, pioglitazon tedavisi sonrasında ortaya çıkmış bir kolestatik karaciğer hasarı vakasının laboratuvar ve histopatolojik bulguları bildirilmiştir. Elli beş yaşındaki bir kadın hasta halsizlik, bulantı ve kusma yakınmaları ile başvurdu. Başvurusundan 2 ay önce pioglitazon kullanmaya başlamıştı. Laboratuvar tetkiklerinde transaminazlarda ve kolestaz enzimlerinde yükseklik saptandı. Antimitokondrial antikor pozitif bulundu. Karaciğer biyopsisinde portal alanlarda plazma hücrelerinden zengin bir iltihabi infiltrasyon, safra kanalı hasarı ve granülom oluşumu primer biliyer siroz tanısını destekliyordu. Vakada pioglitazon tedavisi ile meydana gelmiş hepatotoksisite tablosu ve eşlik eden primer biliyer siroz birlikteliği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Kolestaz; pioglitazon; karaciğer sirozu, biliyer; tiazolidinedionlar

ABSTRACT Primary biliary cirrhosis is a progressive autoimmune cholestatic liver disease affecting mainly middle aged women. Genetic and environmental factors are important in the pathogenesis of the disease. Some drug induced primary biliary cirrhosis cases have been reported in the literature. Pioglitazone is a member of the thiazolidinediones which are used in treating Type 2 diabetes. Some cases of cholestasis induced by pioglitazone have been reported. We report here the laboratory and histopathologic findings of a patient with cholestatic liver injury which occurred after pioglitazone therapy. A 55-year-old woman was admitted with fatigue, nausea and vomiting. Two months before the admission she had begun receiving pioglitazone. Laboratory tests revealed elevated transaminase and cholestatic liver enzyme levels. Antimitochondrial antibody was positive. Liver biopsy showed portal tract inflammation with predominantly plasmocytic infiltrates, bile duct damage and granuloma formation consistent with the diagnosis of primary biliary cirrhosis. In this case we suggested the coexistence of pioglitazone induced hepatotoxicity and concomitant primary biliary cirrhosis.

Key Words: Cholestasis; pioglitazone; liver cirrhosis, biliary; thiazolidinediones

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2011;18(2):91-3

Primer biliyer siroz (PBS) intrahepatik safra yollarını etkileyen, ilerleyici, inflamatuvar, otoimmün kökenli bir kolanjit tablosudur. Hastalık özellikle orta yaşlı kadınlarda sık görülür. Antimitokondrial antikor (AMA) pozitifliği ve kolestaz enzimlerinin yüksekliği hastalığın önemli bulgularındandır, Anti-M2 pozitifliği tanı koydurucu olarak kabul edilir. Etiyoloji kesin olarak bilinmese de hastalığın genetik bir temeli oldu-

ğu ve tetikleyici çevresel faktörlerin varlığı kanıtlanmıştır.¹ İmmüniteyi tetikleyebileceği düşünülen faktörlerden biri de ilaçlardır. Sülpirid, eritromisin ve klorpromazin kullanımı ile ilişkilendirilen PBS vakaları bildirilmiştir.²⁻⁴ Pioglitazon thiazolidinon grubu bir ilaçtır. Pioglitazon kullanımı ile hepatosellüler hasar veya kolestaz ile prezente olan karaciğer toksisitesi vakaları daha önce yayınlanmıştır,^{5,6} bununla birlikte pioglitazon ile PBS birlikteliği daha önce bildirilmemiştir. Bu çalışmada, pioglitazon kullanımı sonrasında gelişen kolestaz tablosunun araştırılması ile tanı konulan bir PBS vakası sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Elli beş yaşındaki kadın hastanın halsizlik, bulantı ve kusma şikâyetleri ile başvurduğu hastanede yapılan tetkiklerinde, transaminazlar ve kolestaz enzimlerinde yükseklik saptanarak hepatoloji polikliniğimize yönlendirilmişti. Hasta halsizlik şikâyetinin bir aydır devam ettiğini, bu şikâyetine son iki gündür kusmanın da eklendiğini ifade etmekte idi. Öz geçmişinde 15 yıldır Tip 2 diyabet ve hiperlipidemi vardı. Hasta günde 2 kez 100 mg gliklazid, günde 3 kez 50 mg akarboz ve günde 1 kez 20 mg atorvastatin kullanıyordu. Yaklaşık 2 ay kadar önce kan şekeri regülasyonu için tedavisine günde tek doz 30 mg pioglitazon da eklenmişti. Alkol, uyuşturucu madde ya da bitkisel ilaç kullanma hikâyesi yoktu ve hastaya hiç kan transfüzyonu yapılmamıştı.

Fizik muayenede, her iki alt ekstremitede ödem mevcuttu. Hepatomegali, splenomegali ya da asit saptanmadı. Kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları mevcut değildi. Laboratuvar incelemelerinde açlık kan şekeri 135 mg/dL, aspartat transaminaz (AST) 1.268 U/L, alanin transaminaz (ALT) 1.900 U/L, alkalin fosfataz (ALP) 165 U/L, gamma glutamil transpeptidaz (GGT) 336 U/L, sedimentasyon hızı 57 mm/saat olarak tespit edildi. Bunun dışında laboratuvar bulguları normaldi. Viral serolojik belirteçleri negatifti, tüm abdomen ultrasonografiinde anormallik saptanmadı. Elektrokardiyografi ve transtorasik ekokardiyografi normaldi. Hastada bu bulgularla ilk planda toksik hepatit düşünülerek diyabet ve hiperlipidemi ilaçları kesildi. Diyabet regülasyonu için yoğun insülin te-

davisine geçildi. Hastanın servisteki izlemi boyunca karaciğer fonksiyon testleri ve kolestatik enzim seviyeleri Tablo 1'de görülmektedir. İmmün panelde antinükleer antikor (ANA) 1/100 titrede hafif pozitif ve AMA 1/1.280 titrede pozitif bulundu. AMA-M2 pozitif olarak tespit edildi. İmmünglobulin (Ig) G 1.760 mg/dL (N: 700-1.660), IgM 346 mg/dL (N: 40-320) olarak saptandı. Protein elektroforezinde gamma bandında artış vardı. Bu bulgularla tekrar değerlendirildiğinde, hastanın toksik hepatit ile prezente olan bir otoimmün karaciğer hastalığı vakası olabileceği düşünüldü ve karaciğer biyopsisi yapıldı. Patolojik bulguların ağırlıklı olarak portal alanlarda yer aldığı, portal alanların genişlediği ve plazma hücresinden zengin belirgin iltihabi infiltrasyon içerdiği görüldü. Safra kanalı epitelinde sıralanma bozukluğu, epitel içine giren iltihap hücreleri (Resim 1) ve her iki portal alanda epitelooid hücre topluluğu izlendi (Resim 2). Bazı portal alanlarda safra kanal proliferasyonu mevcuttu. Histopatolojik bulgular AMA pozitifliği olan hastada PBS Evre II ile uyumlu olarak yorumlandı. Tedavi olarak 15 mg/kg dozunda ursodeoksikolik asit başlandı. Tedavinin 6. ayında yapılan kontrollerde karaciğer enzimleri, kolestatik enzimleri ve İg'ler normal bulundu.

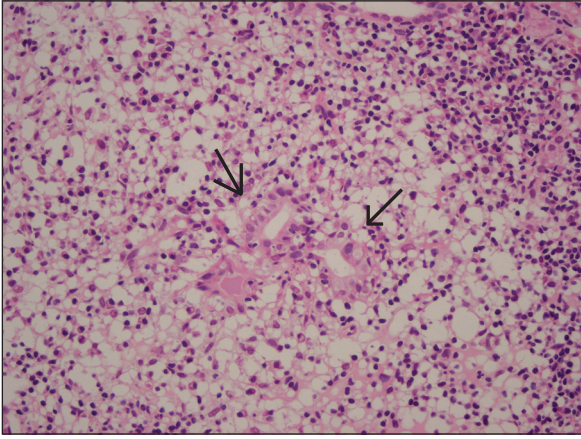
TARTIŞMA

May ve ark.,⁵ 6 ay pioglitazon kullanımı sonrasında kolestatik tablosu gelişen 49 yaşındaki bir erkek hastada ilacın kesilmesinden sonra laboratuvar anormalliklerinin kaybolduğunu bildirmişlerdir. Bunun gibi Pinto ve ark. da,⁶ 3 aylık bir pioglitazon kullanımından sonra benzer bir kolestatik tablosu bildirmiş ve tedavinin kesilmesiyle tablonun

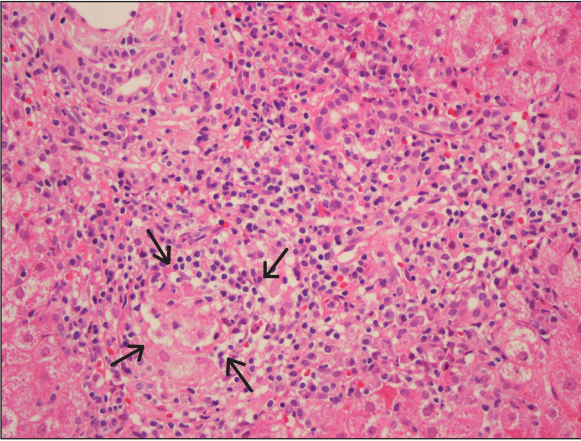
TABLO 1: Hastanın pioglitazon kullanımı öncesindeki ve ilacın kesilmesini takiben karaciğer ve kolestatik enzim düzeylerinin seyri.

Laboratuvar tetkikleri	Pioglitazon				
	öncesi	1. gün	5. gün	10. gün	25. gün
AST (N:0-35) U/L	37	1268	847	398	34
ALT (N:0-35) U/L	34	1900	1538	959	45
ALP (N:41-133) U/L	130	135	168	155	120
GGT (N:0-50) U/L	55	336	421	400	84

AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, ALP: Alkalin fosfataz, GGT: Gamma glutamil transpeptidaz.



RESİM 1: Portal alanda ödem, lenfoplazmositer iltihabi infiltrasyon, safra kanallarında düzensizlik ve epitel içine giren iltihap hücreleri (okla işaretli) (HE X200).



RESİM 2: Portal alanda iltihabi infiltrasyon, safra kanal epitelinde düzensizlik ve sol alt köşede epitelioid histiyosit topluluğu (granülom, okla işaretli) (HEX200).

gerilediğini saptamışlardır. Her iki vakada da, karaciğer biyopsisinde ilaç toksisitesi ile ilişkili olabilecek bulgular bildirilmiştir. İlaç reaksiyonuna bağlı uzamış kolestaz tabloları PBS'ye benzer bulgular yaratabilmektedir. Bu çalışmada sunulan hastada pioglitazon kullanımından önce transaminazlar ve kolestaz enzimleri normal iken yaklaşık 2 aylık pioglitazon tedavisinden sonra enzimlerde yükselme meydana gelmiş, ilacın kesilmesi ile enzim düzeylerinde düşüş saptanmıştır. Hastada AMA pozitifliğinin yanı sıra histolojik bulguların da desteklemesi nedeni ile PBS tanısı düşünülmüştür. Ancak bu tanı ile pioglitazon kullanımı arasında nedensel bir ilişki kurmak mümkün değildir. Hastanın daha önce immün paneli olmadığı için otoantikör gelişiminin ne zaman olduğu konusunda yorum yapılamamaktadır. Hastada ilaç kullanılmaya başlamadan önce de AMA pozitifliği mevcut olabilir. Histolojik bulguların ise ne kadarının ilaç reaksiyonu ile açıklanabileceği tartışmalıdır. Hastanın asemptomatik seyreden bir PBS olgusu olup ilaç toksisitesi nedeni ile araştırılırken tanı almış olma olasılığı da vardır. Olguda ilacın kesilmesinden sonra laboratuvar incelemeleri normal iken gerçekleştirilecek bir karaciğer biyopsisi histolojik değişikliklerin daha iyi yorumlanabilmesini sağlayabilirdi, ancak asemptomatik ve laboratuvar incelemeleri normal olan bir kişide karaciğer biyopsisinin tekrarı araştırmacılar tarafından etik bulunmamaktadır. Hastanın PBS seyri açısından izlemi devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* 2009;31(3):283-307.
2. Ohmoto K, Yamamoto S, Hirokawa M. Symptomatic primary biliary cirrhosis triggered by administration of sulpiride. *Am J Gastroenterol* 1999;94(12):3660-1.
3. Lazarczyk DA, Duffy MC. Erythromycin-induced primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2000;45(6):1115-8.
4. Walker CO, Combes B. Biliary cirrhosis induced by chlorpromazine. *Gastroenterology* 1966;51(5):631-40.
5. May LD, Lefkowitz JH, Kram MT, Rubin DE. Mixed hepatocellular-cholestatic liver injury after pioglitazone therapy. *Ann Intern Med* 2002;136(6):449-52.
6. Pinto AG, Cummings OW, Chalasani N. Severe but reversible cholestatic liver injury after pioglitazone therapy. *Ann Intern Med* 2002;137(10):857.