

Sülfasalazine Bağlı Hepatotoksisite

Sulphasalazine Induced Hepatotoxicity: Case Report

Dr. Hüsniye BAŞER,^a
Dr. Yasemin ÇAYIR,^a
Dr. Salih BAŞER,^a
Dr. Berrin DEMİRBAŞ,^a
Dr. Elvan ŞERİFOĞLU,^a
Dr. Yaşar ACAR,^a
Dr. Gül GÜRSOY^a

^a3. Dahiliye Kliniği,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.05.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 01.09.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Hüsniye BAŞER
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
3. Dahiliye Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
drhusniyebaser@yahoo.com.tr

ÖZET Sülfasalazin; romatoid artrit, spondilartropati gibi eklem hastalıklarının ve inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Sülfasalazine bağlı bulantı, kusma, epigastrik rahatsızlıklar gibi gastrointestinal yan etkiler hastaların %40-50'sinde görülür. Ciddi hepatotoksisite ise yaygın değildir. Still hastalığı olan 57 yaşında kadın hasta 1 haftadır olan ateş ve cilt döküntüsü şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın tedavisine 4 hafta önce sülfasalazin eklenildiği öğrenildi. Tüm vücudunda yaygın eritematöz maküler döküntüleri mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde alanin aminotransferaz (ALT) 443 U/L, aspartat aminotransferaz (AST) 213 U/L, alkalin fosfataz (ALP) 238 U/L, gama glutamyl transpeptidaz (GGT) 234 U/L saptanan hastanın sülfasalazin tedavisi kesildi. Takipte hastanın karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme hızla devam etti. ALT 850 U/L, AST 1613 U/L'e yükseldi. Akut hepatitin olası diğer nedenlerine yönelik yapılan testler negatif olarak saptandı. Sülfasalazine bağlı ciddi hepatotoksisite geliştiği düşünülen hastaya steroid tedavisi başlandı. Steroid tedavisini takiben hastanın klinik bulgularında ve laboratuvar tetkiklerinde düzelme sağlandı.

Anahtar Kelimeler: Sülfasalazin, hepatotoksisite

ABSTRACT Sulphasalazine is used mostly in the treatment of articular diseases like romatoid arthritis, spondyloarthropathy, and inflammatory bowel diseases. The gastrointestinal side effects like nausea, vomiting, and epigastric discomfort are seen in 40-50% patients related to sulphasalazine. The serious hepatotoxicity is not common. The 57 years old female patient with Still disease was admitted to our clinic with fever and skin eruption during one week. We learned that the sulphasalazine was added to patient's treatment 4 weeks ago. She had widespread macular erythematous eruptions covering whole body skin. The laboratory values were as follows: alanine aminotransferase (ALT) 443 U/L, aspartate aminotransferase 213 U/L, alkaline phosphatase (ALP) 238 U/L, gamma glutamyltranspeptidase (GGT) 234U/L. The sulphasalazine medication was stopped. In follow-up period the increase in the hepatic function tests continued progressively. The ALT was increased up to 850 U/L, AST up to 1613 U/L. The other tests related to possible acute hepatitis were all negative. This situation was thought as serious hepatotoxicity related to sulphasalazine and steroid medication was started. After the steroid treatment the clinical findings and laboratory tests improved.

Key Words: Sulphasalazine, hepatotoxicity

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2009;16(1):33-5

Sülfasalazin romatoid artrit, spondilartropati gibi eklem hastalıklarının¹ ve inflamatuvar barsak hastalıklarının² tedavisinde kullanılır. Sülfasalazine bağlı cilt döküntüleri, ateş, agranülositoz, nörotoksisite ve poliarteritis gibi idiyosenkratik reaksiyonlar bildirilmiştir.³ Sülfasalazine bağlı hepatotoksisite ise nadir olup romatoid artrit nedeniyle sülfasalazin kullanan hastaların %2.5'inde gözlenmektedir.⁴ Biz burada oral sülfasalazine bağlı hepatotoksisite gelişen bir olguyu bildirdik.

OLGU

57 yaşında kadın hasta 1 haftadır olan ateş ve cilt döküntüsü şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın 1 yıldır Still hastalığı olduğu, bu nedenle başlangıçta nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullandığı ve 4 hafta önce tedavisine sülfasalazin 500 mg günde 2 defa eklendiği öğrenildi. Hastanın ilaç alerjisi veya başka bir sistemik hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde; tüm vücudunda yaygın eritematöz maküler döküntüleri mevcuttu. Kan basıncı 105/60 mmHg, nabız 112/ dakika, ateş 39° C idi. Periferik lenfadenopatisi saptanmadı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Yapılan tetkiklerde karaciğer fonksiyon testleri yüksek saptanan hastanın (Tablo 1) sülfasalazin tedavisi kesildi. Takibinde karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme devam etti (Tablo 1). İkteri ve yaygın cilt altı kanamaları gelişti. Hastada hepatik ensefalopati bulguları saptanmadı. Hemoglobini 5.7 gr/dl'e düşen hastaya eritrosit süspansiyonu verildi. Sülfasalazin tedavisinin kesilmesine rağmen hastanın karaciğer sentez kapasitesinin hızla bozulmaya devam etmesi nedeniyle akut hepatite sebep olabilecek diğer nedenler araştırıldı. Anti HAV Ig M, HBs Ag, anti HBc Ig M, anti HCV, anti HIV, EBV VCA Ig M,

CMV Ig M, ANA, Anti ds DNA ve anti mitokondriyal antikor negatif bulundu. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Abdominal ultrasonografide hepatomegali ve safra kesesinde duvar kalınlaşması mevcuttu. Periferik yaymasında eozinofili saptanan hastanın kemikiliği biyopsisinde de eozinofil artışı saptandı. Bu bulgularla sülfasalazine bağlı ciddi hepatotoksiste geliştiği düşünülen hastaya pulse steroid tedavisi (metil prednisolon 1000 mg/gün, 3 gün) ve takiben oral steroid tedavisi (1 mg/ kg) başlandı. Steroid tedavisini takiben hastanın klinik bulgularında ve laboratuvar tetkiklerinde düzelme sağlandı.

TARTIŞMA

Sülfasalazin ; 5 aminosalisilik asit (5-ASA) ve sülfapirindinden oluşur. Önceleri 5 ASA'nın topikal olarak etkili olduğu ve sülfapiridinin emildikten sonra yan etkilere neden olduğu düşünülmekte idi.⁵ Ancak yavaş salınımlı 5-ASA olan mesalazinin de akut ve kronik hepatite neden olduğu gösterilmiştir.

Sülfasalazine bağlı bulantı, kusma ,epigastrik rahatsızlıklar gibi gastrointestinal yan etkiler hastaların %40-50 sinde görülür.⁵ Ciddi hepatotoksiste yaygın değildir.^{5,6} Fulminan hepatik yetmezlik sülf-

TABLO 1: Hastanın laboratuvar bulguları.

	Başlangıç	8.gün	25.gün	Referans değerleri
Hemoglobin (gr/dl)	12.3	5.7 (ES*)	10.9	11.7-16
Hemotokrit (%)	35.4	14.8	29	35-47
Lökosit (x10 ⁹ /µl)	6.4	6.9	7.6	4.5-11
Trombosit (x10 ⁹ /µl)	215	118	262	150-400
Sedimentasyon hızı(mm/h)	37	76	20	0-20
AST (U/L)	213	1623	35	5-46
ALT (U/L)	443	850	64	0-49
ALP (U/L)	238	259	143	35-104
GGT (U/L)	234	360	155	5-36
LDH (U/L)	837	1882	870	240-480
Direkt bilirubin/total bilirubin (mg/dL)	0.5/0.8	16/22	1.7/3.0	0-0.5/0.2-1.2
Albumin (g/dL)	3.7	2.3	2.8	3.4-4.8
Protrombin zamanı (sn)	11.5	20.1	12.1	11-15
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (sn)	37.2	37.8	29.2	22.6-35
Ig G (mg/dL)	2280			751-1560
Ig A (mg/dL)	975			82-453
Ig M (mg/dL)	644			180-304
C3 (mg/dL)	63.6			79-152
C4 (mg/dL)	1.75			16-38
CRP (mg/dL)	2.27			0-0.8

ES *, eritrosit süspansiyonu verildi.

salazinin en fatal yan etkilerinden biridir.^{5,6} Bu yan etkiler genellikle sülfasalazin başlandıktan 2-3 hafta sonra görülmeye başlar. Bu nedenle bu hastalık 3 haftalık sülfasalazin sendromu olarak da bilinmektedir. Marinos ve ark.nın⁷ bildirdikleri vakaların genel özellikleri raş, ateş, atralji, hipereozinofili ve lenfadenopatinin görülmesi ve semptomların sülfasalazin alınımından 2-3 hafta sonra ortaya çıkmasıdır. Rubin'in⁵ bildirdiği vakada da fulminan hepatik yetmezlik ve nekrotizan pankreatit sülfasalazin tedavisini takiben 2-3 hafta sonra ortaya çıkmıştır. Bizim vakamızın cilt döküntüleri, ateşi ve akut hepatit tablosu sülfasalazin tedavisinin 4. haftasında ortaya çıktı. Sülfasalazine bağlı cilt döküntüleri genellikle gövdeden başlar ve vücudun diğer yerlerine yayılır. Başlangıçta ödemli maküler lezyonlar şeklinde iken vezikül veya püstüllere dönüşebilir. Lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali görülebilir. Tam kan sayımında eozinofili, lenfositoz ve hiperbazofilik lenfosit artışına rastlanılır. Laktik dehidrojenaz (LDH) düzeyi artmış olabilir.⁸ Vakamızın cilt döküntüleri başlangıçta sırtında iken zamanla tüm vücudunda yayılmıştı. Hepatomegalisi olan hastanın periferik yaymada ve kemikliği biyopsisinde eozinofil artışı ile LDH yüksekliği mevcuttu.

Sülfasalazine bağlı akut hepatit dışında eozinofilik interstisyel akciğer hastalığı, interstisyel nefropati, perikardit, miyokardit diğer görülebilecek ciddi organ tutulumlarıdır.^{9,10}

Sülfasalazine bağlı hipersensitivite durumlarında sülfasalazinin hızla kesilmesi prognoz açısından

dan oldukça önemlidir.^{11,12} Glukokortikosteroidler tedavide en sık kullanılan ajanlardır. Glukokortikosteroid tedavisi ciddi vakalarda zorunludur ve çok hızlı düzelme sağlar.⁸ Bununla çelişkili olarak bazı yayınlarda^{7,13} kortikosteroidlerin sülfasalazine bağlı hepatotoksiste seyrini değiştirmedeği belirtilmektedir. Bizim vakamızda sülfasalazin tedavisinin kesilmesine rağmen karaciğer sentez kapasitesindeki bozulmanın devam etmesi nedeniyle steroid tedavisine ihtiyaç duyuldu ve bu tedavi ile hastanın klinik ve laboratuvar bulgularında iyileşme sağlandı.

N-asetilsistein (NAC) özellikle asetaminofen toksitesinde oldukça etkilidir. Sülfasalazine bağlı ciddi reaksiyon gelişen az sayıdaki hastalarda da etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Optimal doz belirlenmemiştir.

Özet olarak hepatotoksiste sülfasalazine bağlı yaygın olmayan, fatal olabilen ciddi bir yan etkidir. Hepatotoksiste genellikle önceden tespit edilemez. Sülfasalazine bağlı hipersensitivite reaksiyonunun hızlı tanınması ve ilacın hızla kesilmesi çok önemlidir. Bizim vakamızda sülfasalazin tedavisinin kesilmesine rağmen başlangıçta iyileşme gözlenmemesi nedeniyle steroid tedavisine ihtiyaç duyulmuştur. Buna rağmen biz sülfasalazine bağlı hepatotoksistede ilacın kesilmesinin asıl tedavi olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle sülfasalazin kullanılırken karaciğer fonksiyonları dikkatlice takip edilmeli ve hepatotoksiste bulguları varsa sülfasalazin tedavisi sonlandırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Pinals RS. Sulphasalazine in the rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17(4):246-59.
2. Amos RS, Pullar T, Bax DE, Situnayake D, Capell HA, McConkey B. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6544):420-3.
3. Watkinson G. Sulphasalazine: a review of 40 years' experience. *Drugs* 1986;32(Suppl 1):1-11.
4. Farr M, Bacon PA, Coppock J, Scott DL. Long term experience of salazopyrin EN in rheumatoid arthritis (RA). *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;64:37-47.
5. Rubin R. Sulphasalazine-induced fulminant hepatic failure and necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89(5):789-91.
6. Brooks H, Taylor HG, Nichol FE. The three week sulphasalazine syndrome. *Clin Rheumatol* 1992; 11(4):566-8.
7. Marinos G, Riley J, Painter DM, McCaughan GW. Sulphasalazine-induced fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol* 1992;14(2):132-5.
8. Michel F, Navellou JC, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D. DRESS syndrome in a patient on sulphasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2005;72(1):82-5.
9. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15(4):250-7.
10. Bonnetblanc JM. Drug hypersensitivity syndrome. *Dermatology* 1993;187(2):84-5.
11. Queyrel V, Cateau B, Michon-Pasturel U, Fauchais AL, Delcey V, Launay D, et al. [DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome after sulphasalazine and camazepine: report of two cases] *Rev Med Interne* 2001;22(6):582-6.
12. Pınarbaşı B, Demir K. [Drugs induced hepatitis.] *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(16):62-9.
13. Ribe J, Benkov KJ, Thung SN, Shen SC, LeLeiko NS. Fatal massive hepatic necrosis: a probable hypersensitivity reaction to sulphasalazine. *Am J Gastroenterol* 1986;81(3):205-8.
14. Gabay C, De Bandt M, Palazzo E. Sulphasalazine-related life-threatening side effects: is N-acetylcysteine of therapeutic value? *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(4):417-20.