

Metoksipsöralene bağlı toksik hepatitli iki olgunun sunumu

Methoxypsoralen-related hepatotoxicity: Two cases reports

Hüseyin ALKİM¹, Sabite KAÇAR², Gülден AYDOĞ³, Erkan PARLAK², Selçuk DIŞİBEYAZ², Perihan OĞUZ², Nurgül ŞAŞMAZ²

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi ²Gastroenteroloji Kliniği ve ³Patoloji Laboratuvarı, Ankara

Oral psöralenlerle birlikte ultraviyole ışığı tedavisi, psöriasis, vitiligo ve benzeri hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkiler artmış fotosensitiviteye bağlı bulantı, kusma, kaşıntı ve eritemdir. Psöralenlerin hepatotoksik olmadığı ama geçici karaciğer enzim yükseltilerini yapabileceği kabul edilmektedir. Biz burada hepatotoksikite varlığını biyopsi ile gösterdiğimiz iki olguyu sunuyoruz.

Psoralen and ultraviolet A therapy has been widely used in the treatment of psoriasis, vitiligo and similar diseases. The most common side effects are nausea, vomiting, pruritus, and erythema, due to increased photosensitivity. It was accepted that psoralens are not hepatotoxic but can cause transient liver enzyme elevations. Here, we present two cases in which we demonstrated hepatotoxicity with biopsy.

Anahtar kelimeler: metoksipsöralen, PUVA, toksik hepatit

Key words: Methoxypsoralen, PUVA, toxic hepatitis

GİRİŞ

Oral psöralenlerle birlikte ultraviyole ışığı (PUVA) tedavisi, psöriasis, vitiligo ve benzeri hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Psöralen bileşikler karaciğerde metabolize olup, böbrekle atılırlar. Genellikle güvenli ilaçlar olduğu kabul edilir. En sık görülen yan etkiler artmış fotosensitiviteye bağlı bulantı, kusma, kaşıntı ve eritemdir. 8-metoksipsöralen ile hayvan deneylerinde karaciğer toksisitesi gözlenmiştir. PUVA tedavisi gören hastaların genellikle (%10'undan azında) geçici transaminaz yüksekliği görülmektedir. Bu tedaviye bağlı karaciğer toksisitesi literatürde çok seyrek (1-3).

OLGU 1

Kırk yaşında erkek hastaya vitiligo nedeniyle PUVA tedavisi başlanmıştır. Üçüncü yılın sonunda karaciğer enzimleri yükseldiğinden tedavi sonlandırılmış. Son PUVA tedavisinden 1.5 yıl sonra hastanemize başvuran hastanın yapılan tetkiklerinde AST:73, ALT:152 ve ASMA (anti smooth-muscle antibody) zayıf pozitifliği dışında diğer bulgular normaldi. Karaciğer biyopsisinde, portal alanlarda eozinofillerin de izlendiği karışık iltihabi infiltrasyon ve lobüllerde odaklar halinde nötrofillerden zengin, az sayıda eozinofilin bulunduğu iltihabi infiltrasyon görüldü. Az miktarda makrovakuoler yağlanma ile birlikte balonlaşma dejenerasyonu vardı (Resim 1).

OLGU 2

Kırk dört yaşında erkek hasta parapsöriasis nedeniyle 4 yıldır PUVA tedavisi almaktaymış. Son 1 yıldır karaciğer enzimlerinin ve bilirubininin yüksek seyretmesi nedeniyle hastanemize başvurmuş. Hastanın tarafımızdan yapılan 12 aylık izleminde ALT ve AST'nin PUVA tedavisinden hemen sonra yükseldiği (sırasıyla 117, 79 IU/L) ve PUVA tedavisine 1 veya 2 ay ara verildiğinde normale doğru indiği (46, 39 IU/L) gözlemlendi (Şekil 1). Yapılan karaciğer biyopsisinde %25-30 makrovakuoler yağlanmayla birlikte portal alanlarda nötrofillerden zengin infiltrasyon saptandı (Resim 2).

TARTIŞMA

Hepatotoksikite metoksipsöralenlerin çok nadir görülen bir yan etkisidir. Nyfors ve ark. (4) 12 hastada PUVA öncesi ve 1 yıl sonrası hepatotoksikiteyi değerlendirmek için karaciğer biyopsisi yaptıkları çalışmalarında tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsileri arasında herhangi bir farklılık ya da ilaca özel bir değişiklik saptayamadıklarını bildirdiler. Naldi ve ark'nın (5) psoriasis tedavilerini değerlendirdikleri derleme yazılarında PUVA'nın yan etkileri içinde hepatotoksikite sayılmamıştır.

Literatürde psöralenlerle hepatotoksikite bildiren az sayıda olgu sunumu vardır. Stephens ve ark (1) 40 tedavi sean-

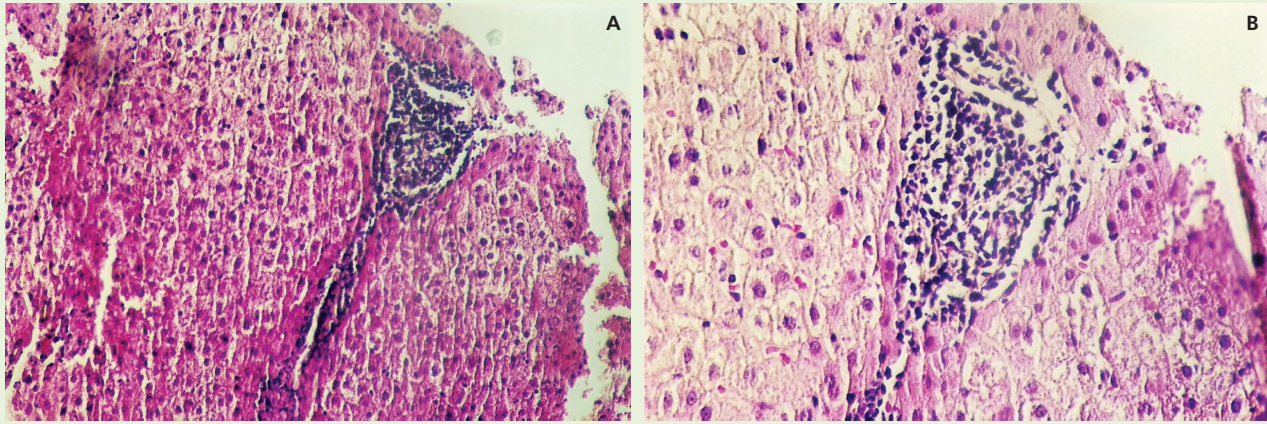
İletişim: Hüseyin ALKİM

Ünsal Karahan Sitesi C Blok D:49 Nişantaşı İhlamur Yolu, No:51-1

Teşvikiye/Şişli, 34365 İstanbul, Türkiye

E-mail: alkim65@gmail.com

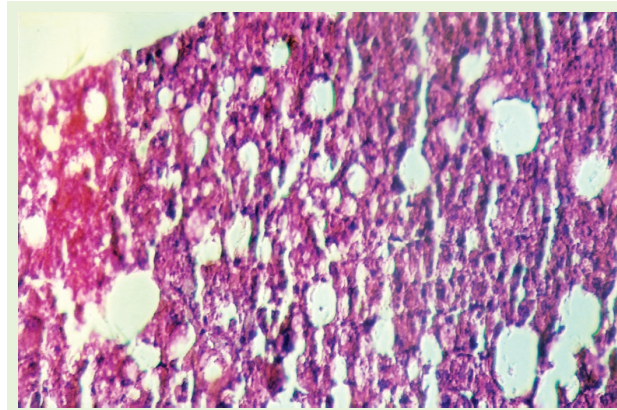
Geliş Tarihi: 25.09.2012 • **Kabul Tarihi:** 28.09.2012



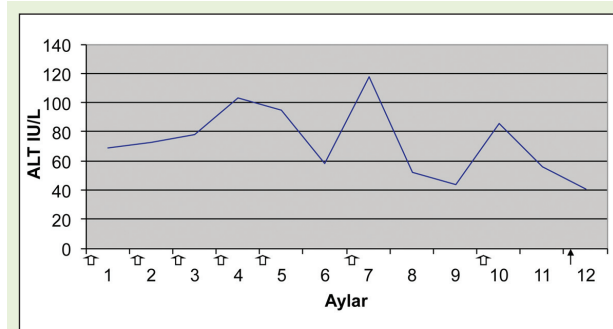
Resim 1. A. Portal alandaki karışık iltihabi infiltrasyonu gösteren patoloji resmi (HEX100), **B.** aynı alanın daha büyük büyütmedeki görüntüsünde balonlaşma dejenerasyonu da izlenmektedir (HEX200).

sından sonra 5-metoksipsöralene bağlı bir akut toksik hepatit olgusu bildirmişlerdir. Hastada daha önce bir antibiyotik ile toksik hepatit (kolestatik tipte) geçirme öyküsü vardı. Hastanın karaciğer değerleri 52 günde normale dönmüştür. Pariser ve ark (6)'ın sunduğu olguda ise ateş ve belirgin transaminaz yüksekliği ile giden akut toksik hepatit saptanmış, hastanın değerleri 5 gün içinde normale dönmüştür. Farklı psöralenlerin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada 38 hasta içinde bir hastada toksik hepatit bildirilmiştir (7).

Literatürden farklı olarak bizim olgularımız akut toksik hepatit ya da geçici enzim yüksekliği ile başvurmadılar. Bizim olgularımızdan birincisi uzun süre (3 yıl) PUVA kullandıktan sonra karaciğer enzim yüksekliği saptanmıştır. Tedavi kesilmesine rağmen, 1,5 yıl sonra enzimler halen yüksek devam etmiştir. İkinci olgu 4 yıldır PUVA alıyordu, 1 yıldır karaciğer enzim yüksekliği devam ediyordu. 12 aylık takipte PUVA aldığı zaman karaciğer enzimlerinin yükseldiği görülmüştür. Literatürde psöralenlerin karaciğer toksisitesinde karaciğer biyopsisi yapılan ve hasarın tanımlandığı olgu bulunamamıştır, ancak olguların enzim paterninden hepatosellüler hasar yaptığı anlaşılmaktadır. Olgularımızın karaciğer biyopsisinde eozinofilden ve nötrofilden zengin aktif portal ve lobüler inflamasyon ile karakterize hepatosellüler hasar saptandı. İki olguda da karaciğer dokusunda steatoz vardı, steatozun PUVA'ya bağlı gelişip gelişmediğini ayırt etmek mümkün değildir. Birinci olguda tedavinin kesilmesine karşın aktif inflamasyon devam etmekteydi. Bu hastada kalıcı bir karaciğer hasarı olabileceği düşünülebilir. Bu olguların önemli özelliği PUVA tedavisini 3-4 yıl gibi uzun süre almalarıdır. Nyfors (4) hastalarına tedavinin 3. yılında biyopsi yapsa, belki farklı bulgular elde edebilirdi. Belki psöralenlerin de daha az sıklıkta da olsa, metotreksat gibi kümülatif bir toksik etkisi olabilir.



Resim 2. Karaciğer dokusunda yağlanma ve inflamasyon (HEX100)



Grafik 1. İkinci olgunun ALT seyrini gösteren grafik. İçi boş geniş oklar PUVA tedavisini uygulanan zamanları, ince siyah ok UVA tedavisini gösteriyor.

Bu bulgular, bir hepatotoksik ajan olarak metoksipsöralenin, hepatosellüler tipte karaciğer hasarı yaptığını göstermektedir. Birçok kez karşılaştıktan sonra gelişmesi, dokuda eozinofil varlığı ve kalıcı hasar yapması nedeniyle haloten tipi idiosenkratik mekanizma yanısıra metotreksat benzeri birikici etkinin de hepatotoksiteden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar dermato-

loglar tarafından hepatotoksik ajan olarak kabul edilme- se de metoksipsöralen kullanan hastaların biyokimyasal düzenli olarak izlenmektedir. Uzun süre kullanıldığında,

karaciğer enzim yüksekliği olanlarda ve hepatotoksik başka bir ajan tedaviye ekleneceğinde psöralenlerin he- patotoksitesisi unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Stephens RB, Cooper A. Hepatitis from 5-methoxypsoralen occur- ring in a patient with previous flucloxacillin hepatitis. *Australas J Dermatol* 1999;40:217-9.
2. McNeedly W, Goa KL. 5-methoxypsoralen. A review of its effect in psoriasis and vitiligo. *Drugs* 1998;56:667-90.
3. Ceyhan AM, Yıldırım M. PUVA tedavisi. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2004;11:30-3.
4. Nyfors A, Dahl-Nyfors B, Hopwood D. Liver biopsies from patients with psoriasis related to photochemotherapy (PUVA): findings be- fore and after 1 year of therapy in twelve patients. A blind study and review of literature on hepatotoxicity of PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:43-8.
5. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005;152:597-615.
6. Pariser DM, Wyles RJ. Toxic hepatitis from oral methoxsalen pho- tochemotherapy (PUVA). *J Am Acad Dermatol* 1980;3:248-50.
7. Berg M, Ros AM. Treatment of psoriasis with psoralens and ultra- violet A. A double-blind comparison of 8-methoxypsoralen and 5- methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994;10:217-20.