

Montelukast kullanımına bağlı akut fulminan seyirli hepatit vakası

Montelukast-induced acute fulminant liver failure: A case report

Mustafa ÇELİK, Mahmut ARABUL, Emrah ALPER, Fatih CANTÜRK, Altay KANDEMİR, Sezgin VATANSEVER, Belkis ÜNSAL

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

İlacı bağıli karaciğer hasarı pek çok ilacın potansiyel bir komplikasyonu ve sık karşılaşılan klinik bir tablodur. Literatürde montelukasta bağıli karaciğer enzim yüksekliği, hepatit ve fulminan hepatik yetmezlik nadir vaka bildirimleri şeklindedir. Biz bu çalışmada montelukast kullanımına bağıli fulminan hepatik yetmezlikli vakamızı sunduk. Dirençli astım nedeni ile salbutamol inhaler, salmeterol+fluticasone inhaler ve 3 aydır montelukast sodyum kullanımı olan 42 yaşında bayan hasta son 1 haftadır olan ve giderek artan karın ağrısı, sarılık ve bilinç bulanıklığı şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Klinik ve laboratuvar değerlendirmesi akut fulminan karaciğer yetmezliği ile uyumlu olan hasta hepatoselüler hasara sebep olabilecek diğer sebepler (enfeksiyöz, metabolik, otoimmün, ilaç v.b.) açısından değerlendirildi. Karaciğer biyopsisinde köprüleşme nekrozu gösteren akut hepatit ile uyumlu bulgular saptandı, siroz bulgusu izlenmedi. Montelukast tedavisi kesildi. Hepatosellüler yetmezliğe yönelik destek tedavisi başlandı. Montelukastın kesilmesinin 15. gününde hepatik yetmezlik tablosu düzelen ve karaciğer fonksiyon testleri düzelme eğilimine giren hasta taburcu edildi. Montelukastın kesilmesinin 50. gününde kontrole gelen hastanın karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin iyileşme olduğu görüldü. Montelukast sodyum kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi ve bozukluk saptanması durumunda ilacın kesilerek hastanın uygun bir merkezde tedavi ve takibe yönlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Montelukast, akut fulminan karaciğer yetmezliđi

GİRİŞ

İlacı bağıli karaciğer hasarı pek çok ilacın potansiyel bir komplikasyonu ve sık karşılaşılan klinik bir tablodur. Hastalar asemptomatik, anormal karaciğer fonksiyon testi sonucu ile karşımıza gelebileceği gibi, fulminant karaciğer yetmezliği tablosu ile de gelebilirler. Kompetitif ve selektif bir lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) olan montelukast astım hastalarının profilaksi ve kronik tedavisinde kullanılır (1). Literatürde montelukasta bağıli karaciğer enzim yüksekliği, hepatit ve fulminan hepatik yetmezlik nadir vaka bildirimleri şeklindedir (2,3). Biz bu çalışmada montelukast kullanımına bağıli fulminan hepatik yetmezlikli vakamızı sunduk.

İletişim: Mahmut ARABUL

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 35160, Karabağlar, İzmir, Türkiye • Tel: + 90 232 244 44 44
E-mail: mahmutarabul@gmail.com

Drug-induced liver injury is commonly encountered in general practice and a potential complication of many medications. Hepatotoxicity associated with montelukast-induced liver injury including elevated liver tests, hepatitis and fulminant liver failure has been described with rare case reports. We present the case of a 42-year-old woman with montelukast-induced fulminant liver failure. A 42-year-old woman had been taking salbutamol inhaler and salmeterol + fluticasone inhaler for five years and montelukast sodium for resistant asthma for three months, and was referred to our gastroenterology clinic with complaints of progressive abdominal pain, jaundice, and unconsciousness. We considered acute hepatic failure based on the laboratory and clinical findings. The patient was evaluated for other possible causes of hepatocellular damage (infectious, metabolic, autoimmune diseases, drugs, etc.). Liver biopsy was performed and revealed acute hepatitis with bridging necrosis, and there was no cirrhosis finding. Montelukast treatment was stopped, and supportive treatment was started for hepatocellular failure. Fifteen days after stopping montelukast, the liver function tests began to improve and symptoms of hepatic failure also diminished. She presented for follow-up 50 days after stopping montelukast, and liver function tests were confirmed as almost normal. We advise that periodic screening of liver function tests should be performed in patients taking montelukast. If any abnormality is detected, these patients should be referred to a center experienced in the treatment and follow-up of these patients.

Key words: Montelukast, acute fulminant liver failure

OLGU

Dirençli astım nedeni ile salbutamol inhaler, salmeterol+fluticasone inhaler ve 3 aydır montelukast sodyum kullanımı olan 42 yaşında bayan hasta son 1 haftadır olan ve giderek artan karın ağrısı, sarılık ve bilinç bulanıklığı şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Genel durumu kötü olan hastanın fizik muayenesinde cilt ve skleraları ikterik saptandı. Grade 1-2 hepatik ensefalopati ve batında asit mevcuttu.

Başvuru sırasında yapılan tetkiklerinde total bilirubin 24,6 mg/dl, konjuge bilirubin 13,3 mg/dl, alanin aminotransferaz (ALT) 318 U/L, aspartat aminotransferaz 570 U/L, gama glutamiltransferaz 48 U/L, alkalen fosfotaz 219 U/L, albümin 2,6 g/dl, protrombin zamanı 27,9 sn saptandı.

Geliş Tarihi: 01.12.2011 • **Kabul Tarihi:** 29.12.2011

Görüntüleme tetkikleri ile ekstrahepatik kolestaz dışlandı. Hasta hepatoselüler hasara sebep olabilecek diğer sebepler (enfeksiyöz, metabolik, otoimmün, ilaç v.b.) açısından değerlendirildi. Karaciğer biyopsisinde köprüleşme nekrozu gösteren akut hepatit ile uyumlu bulgular saptandı, siroz bulgusu izlenmedi. Montelukast tedavisi kesildi. Hepatosellüler yetmezliğe yönelik destek tedavisi başlandı.

Montelukastın kesilmesinin 15. gününde yapılan tetkiklerinde total bilirubin 13 mg/dl, konjuge bilirubin 7,2 mg/dl, alanin aminotransferaz 73 U/L, aspartat aminotransferaz 155 U/L, gama glutamiltransferaz 29 U/L, alkalen fosfotaz 196 U/L, albümin 2,4 g/dl, protrombin zamanı 22,7 sn saptandı. Hepatik ensefalopati tablosu düzeldi, asit geriledi.

Montelukastın kesilmesinin 50. gününde yapılan tetkiklerinde total bilirubin 2,8 mg/dl, konjuge bilirubin 1,3 mg/dl, alanin aminotransferaz 43 U/L, aspartat aminotransferaz 76 U/L, gama glutamiltransferaz 36 U/L, alkalen fosfotaz 143 U/L, albümin 3,3 g/dl, protrombin zamanı 14,1 sn saptandı.

TARTIŞMA

LTRA'lerinin hepatotoksositeye yol açma mekanizmaları net olmamakla birlikte idiyosenkratik ve immünolojik me-

kanizmalar üzerinde durulmaktadır. Montelukast ile yapılan bir çalışmada montelukast ve plasebo grubu arasında karaciğer fonksiyon testi anormalliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Montelukast kullanan 1955 hastanın %2,1'inde, plasebo verilen 1180 hastanın %2.0'ında ALT yüksekliği saptanmıştır (4). Allerjik astımın profilaksi ve tedavisinde giderek daha sık kullanılmaya başlanan LTRA'leri (zafirlukast ve montelukast) ile ilgili hepatotoksosite literatürde vaka bildirimleri şeklindedir (2-5-6). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ilaç yan etki verilerinde montelukast kullanımına bağlı 27 hepatit vakası bildirimi mevcuttur (7). Literatür incelendiğinde LTRA kullanımına bağlı hepatotoksitenin tedavi başlangıcından sonra haftalar veya en geç 24 ay sonra ortaya çıkabileceği görülmektedir (3-8). İlaça bağlı karaciğer hasarında çoğunlukla ilacın kesilmesi, semptomatik ve destek tedavisi ile düzelme gözlenmektedir. Hepatotoksinlere karşı antidot ile tedavi şansı sınırlıdır. Fulminan seyreden vakalarda, hastanın transplantasyon yapılabilen bir merkeze nakli uygun bir yaklaşım olacaktır (9).

Montelukast sodyum kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi ve bozukluk saptanması durumunda ilacın kesilerek hastanın uygun bir merkezde tedavi ve takibe yönlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. The Medical Letter. Drugs for Asthma. Med Lett Drugs Ther 2000; 42:19-24.
2. Sass DA, Chopra KB, Wu T. A case of montelukast-induced of hepatotoxicity. Am J Gastroenterol 2003;98:704-5.
3. Goldstein MF, Anoja J, Black M. Montelukast-induced hepatitis. An Intern Med 2004;140:586-7.
4. Singulair tablets and chewable tablets (montelukast sodium). Physicians' Desk Reference, Medical Economics, Edition 56. Montvale, NJ. 2002;2181-5.
5. Actis GC, Morgando A, Lagget M, et al. Zafirlukast-related hepatitis: report of a further case. J Hepatol 2001;35:539-41.
6. Danese S, De Vitis I, Gasbarrini A. Severe liver injury associated with zafirlukast. Ann Intern Med 2001;135:930.
7. WHO ADR database search interface (homepage on the internet). (updated 2008 Jun 26; cited 2008 Jun 26). Available from: <https://vigisearch.who-umc.org/>.
8. Russmann S, Iselin HU, Meier D, et al. Acute hepatitis associated with montelukast. J Hepatol 2003;38:694-5.
9. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: summary of a workshop. Hepatology 2008;47:1401-15.