



Dwa przypadki istotnego uszkodzenia wątroby po leczeniu tyreostatykami

Two cases of serious hepatic injury caused by antithyroid drugs

Marek Grzywa¹, Renata Orłowska-Florek¹, Anna Grzywa-Celińska²

¹Oddział Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej, Szpital Wojewódzki Nr 2, Rzeszów
²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Streszczenie

W pracy przedstawiono dwa przypadki istotnego uszkodzenia wątroby spowodowanego przez tyreostatyki u kobiet z chorobą Gravesa-Basedowa leczonych z powodu nietolerancji kolejno metimazolem i propyltiouracylem. Dominującym objawem była żółtaczka trwająca ogółem około 3 miesięcy. W leczeniu poza odstawieniem tyreostatyków stosowano prednison oraz kwas ursodezoksycholowy. Pozytywny wpływ na przebieg choroby miała także likwidacja tyreotoksykozy po podaniu ¹³¹I. W podsumowaniu podkreślono znaczenie szybkiego odstawienia tyreostatyku w momencie wystąpienia istotnych objawów toksycznych oraz zaniechanie próby zamiany tyreostatyku na inny na rzecz leczenia radiojodem. (*Endokrynol Pol* 2009; 60 (5): 396–400)

Słowa kluczowe: tyreostatyki, polekowe uszkodzenie wątroby, radiojod

Abstract

We present two cases of severe hepatotoxicity caused by antithyroid drugs in women with Graves disease. The first medication in both cases was methimazole replaced by propylthiouracil due to intolerance. The main symptom was jaundice lasting about 2 months. As a first step in the treatment we terminated the antithyroid drug administration and introduced prednisone and ursodesoxycholic acid therapy. The termination of thyrotoxicosis by means of ¹³¹I administration had also positive influence on the course of disease. In summary we emphasise the significance of prompt discontinuation of antithyroid drug once toxic symptoms appeared and avoid replacement one thyrostatic drug for another in favour of radioiodine treatment. (*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (5): 396–400)

Key words: antithyroid drugs, liver toxicity, radioiodine

Praca finansowana ze środków własnych autorów.

Wstęp

Ciężkie uszkodzenie wątroby związane z leczeniem tyreostatykami, głównie propyltiouracylem (PTU), należy do rzadkich i mniej znanych powikłań tej farmakoterapii nadczynności tarczycy. W przypadkach takich jednak może nawet nastąpić zgon [1, 2]. Natomiast podkliniczne uszkodzenia wątroby powodowane przez PTU występują u około 30% leczonych, ale mają one charakter przemijający i nie wymagają modyfikacji leczenia [3]. W pracy przedstawiono dwa przypadki uszkodzenia wątroby, wywołanego przez leczenie nadczynności tarczycy tyreostatykami, wymagające hospitalizacji z powodu zaostrzonego przebiegu klinicznego.

Przypadek 1

U chorej w wieku 49 lat rozpoznano chorobę Gravesa-Basedowa z nadczynnością tarczycy w październiku

2005 roku. W leczeniu pacjentka początkowo otrzymywała metimazol (MTM) w dawce 20 mg/dobę przez 7 dni i kolejno 15 mg/dobę przez 10 dni, 10 mg przez 14 dni oraz 5 mg przez 12 dni, a następnie, wobec wystąpienia drobno-plamistej wysypki ze świądem, lek zastąpiono PTU w dawce 50 mg/dobę. Podczas leczenia MTM chora otrzymywała także wodorooasparginian magnezu i potasu — 1 tabletkę dziennie. Po 2 miesiącach podawania tego leku wystąpiła u niej żółtaczka. Odstawiono tyreostatyk, a pacjentkę skierowano do tutejszego szpitala. Przy przyjęciu stwierdzono u pacjentki zażółcenie powłok skórnych, tarczycę w USG była bez zmian guzkowych, o objętości 30 ml, wątroba wystawała 2 cm spod łuku żebrowego, śledziona nie była wyczuwalna. Chora nie gorączkowała, nie występowały u niej zmiany skórne, węzły chłonne nie były powiększone. Badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, przeciwciał ANA i z grupy ENA były



Prof. dr hab. n. med. Marek Grzywa, Oddział Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej, Szpital Wojewódzki Nr 2, ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów, tel./faks: 017 857 87 34, e-mail: mgrzywa@szpital2.rzeszow.pl

Tabela I. Wyniki badań biochemicznych

Table I. The results of biochemical tests

Tygodnie	Przypadek	0	1	3	6	12
TSH [jm./ml]						
(norma: 0,27–4,2)	1	0,115		0,008	0,005	#
	2	0,005			0,005	5,11
fT ₄ [ng/dl] (norma: 0,93–1,71)	1	0,833		1,45	0,921	
	2	1,72	2,13		1,45	1,27
fT ₃ [pg/ml] (norma: 2,57–4,43)	1				2,23	
	2	4,15	4,42		3,02	2,49
Bilirubina [mg/dl] (norma: 0–1,2)	1	17,8	22,7	16,3	4,4	#
	2	35,3	33,2	31,8	20,7	0,9
Bilirubina bezpośrednia [mg/dl] (norma: 0–3)	1	16,2				
	2	24,5				
AspAT [j./l] (norma: 1–35)	1	31	26	33	31	
	2	47	24	56	53	11
AlAT [j./l] (norma: 1–34)	1	42	31	31	57	#
	2	82	43	88	77	14
AF [j./l] (norma: 36–123)	1	397	308	304	174	#
	2	232	199	204	211	#

#Normalizacja wskaźników między 3. a 6. miesiącem obserwacji; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy

Tabela II. Wyniki badań morfologicznych krwi

Table II. The results of blood tests

Tygodnie	Przypadek	0	1	3	6	12
Hb [g/dl] (norma: 12–16)	1	14,0	11,9	11,8	12,6	–
	2	13,0	10,8	9,4	10,2	12,6
Erytrocyty [M/ul] (norma: 4,20–5,40)	1	4,95	4,15	3,92	4,16	–
	2	4,66	3,91	3,37	3,34	4,12
Leukocyty [K/ul] (norma: 4,0–10,9)	1	7,4	5,8	4,2	10,6	–
	2	6,6	3,91	5,7	5,36	6,3
Granulocyty obojętnochłonne (%) (norma: 45–65)	1	–	46	–	61	–
	2	53	–	–	54	58
Granulocyty kwasochłonne (%) (norma: 0–4)	1	–	3	–	2	–
	2	7	–	–	9	4
Limfocyty (%) (norma: 20–40)	1	–	39	–	32	–
	2	27	–	–	23	34
Monocyty (%) (norma: 4,0–8,0)	1	–	12	–	6	–
	2	7	–	–	10	4
Płytki krwi [K/ul] (norma: 140–440)	1	297	209	189	226	–
	2	559	491	331	476	286

Hb (*hemoglobin*) — hemoglobina

ujemne. Badania USG i tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej były w normie. Wyniki badań biochemicznych zamieszono w tabelach I i II. W leczeniu początkowo stosowano u pacjentki

wlewy kroplowe z 5-procentowej glukozy, propranolol i hydroksyzynę. W 9. dniu hospitalizacji podano jej 7,7 mCi ¹³¹I. Od 30. dnia pobytu wprowadzono do leczenia prednison w dawce 30 mg/dobę oraz kwas urso-

desoksycholowy w dawce 500 mg/dobę. Pacjentkę wypisano po 43 dniach hospitalizacji. Ambulatoryjnie kontynuowano leczenie prednisonem w dawkach zredukowanych oraz kwasem ursodezoksycholowym w dawce 500 mg/dobę przez 40 dni. Normalizacja wskaźników funkcji wątroby nastąpiła w końcu 3. miesiąca obserwacji.

Przypadek 2

U chorej w wieku 43 lat, w lutym 2008 roku, rozpoznano chorobę Gravesa-Basedowa z nadczynnością tarczycy. Wdrożono jako jedyną terapię leczenie MTM od 15 mg/dobę, który podawano około 20 dni, a następnie dawkę zredukowano do 10 mg/dobę, stosując ją do momentu wystąpienia objawów nietolerancji. Na początku maja u pacjentki wystąpiły poboлевania w nadbrzuszu, świąd skóry i zażółcenie powłok. Chorą skierowano do szpitala powiatowego, w którym dokonano zmiany leczenia na PTU w dawce 100 mg/dobę. Ponadto chora otrzymywała propranolol w dawce 40 mg/dobę, kwas ursodezoksycholowy (250 mg/d.), fosfolipidy (3 tabl./d., hydroksyzynę (20 mg/d.). U pacjentki wykluczono infekcję wirusową wątroby typu B i C. Ze względu na złe samopoczucie oraz pogarszanie się wskaźników funkcji wątroby pacjentkę skierowano po 2 tygodniach do tutejszego oddziału. W chwili przyjęcia chora skarżyła się na wzdęcie brzucha, nudności, brak łaknienia i świąd skóry. W badaniu przedmiotowym stwierdzono, że jej stan ogólny jest dość dobry, spojówki i skóra intensywnie zażółcone, zadrapania naskórka na kończynach i tułowiu w związku ze świądem, bez cech wysypki. Wątroba nie wystawała spod łuku żebrowego. Węzły chłonne obwodowe nie były powiększone. Wyniki badań biochemicznych zamieszczono w tabelach I i II. W pozostałych badaniach laboratoryjnych surowicy krwi stwierdzono: glukozę na czczo — 112 mg/dl, triglicerydy (TG, *trigliceryde*) — 432 mg/dl, miedź — 260 mg/dl (norma: 80–155 mg/dl). Wyniki innych badań biochemicznych pozostawały w normie. Badania przeciwciał: ANA1, ASMA, AMA, AMA typ M2, przeciwko komórkom wątrobowym oraz wirusowego zapalenia wątroby dały wyniki ujemne. W USG tarczycy stwierdzono gruczoł hipoechogeniczny o objętości 38 ml. Natomiast USG brzucha wykazało wątrobę niepowiększoną, normoechogenną. Scyntygrafia technetowa tarczycy wykazała nieznacznie powiększony gruczoł, bez zaburzeń akumulacji znacznika. W pierwszym tygodniu pacjentce podawano wlewy dożylnie 5-procentowego roztworu glukozy, propranolol oraz hydroksyzynę. W 8. dobie pobytu rozpoczęto podawanie prednisonu w dawce 30 mg/dobę oraz kwasu ursodezoksycholowego w dawce 500 mg/dobę. Wprowadzenie tych leków nie przyniosło poprawy kli-

nicznej i biochemicznej. W 16. dniu podano 5,4 mCi ¹³¹I. Przez cały czas pobytu chora nie gorączkowała, skarżyła się głównie na świąd skóry i dyspepsję. Chorą wypisano z oddziału w 26. dniu obserwacji w warunkach nieznacznej poprawy wskaźników uszkodzenia wątroby oraz ze stwierdzoną umiarkowaną niedokrwistością normobarwliwą. Zalecono redukcję dawek prednisonu, utrzymując leczenie kwasem ursodezoksycholowym i propranololem. W 12. tygodniu obserwacji pacjentka nie zgłaszała dolegliwości, zmiany skórne ustąpiły. Leki odstawiono, jednocześnie zalecając dalszą kontrolę ambulatoryjną w związku z wystąpieniem podklinicznej niedoczynności tarczycy.

Omówienie

Łagodne podwyższenia wskaźników biochemicznych wątroby związane z nadczynnością tarczycy są powszechnie znane. Także leczenie tyreostatykami może powodować w około 30% łagodne zwwyżki aminotransferazy alaninowej, ulegające następnie normalizacji po redukcji dawki leku [3]. Przyjmuje się, że uszkodzenie wątroby wywołane przez tyreostatyki występuje u mniej niż 0,5% leczonych [4]. Nakamura i wsp. [5] wykazali w czasie 12-tygodniowej obserwacji, że u osób z chorobą Gravesa leczonych PTU w dawce 300 mg/dobę w 26,9% przypadków występowało ponad 2-krotne zwiększenie stężenia aminotransferaz, podczas gdy u leczonych MTM w dawce 30 mg/dobę lub 15 mg/dobę tylko u 6,6%. Najmniej działań niepożądanych typu zmian skórnych było w przypadku podawania MTM w dawce 15 mg/dobę.

Mechanizmy hepatotoksyczności indukowanej przez tyreostatyki mogą być różne. Są to wybiórcze uszkodzenia komórek wątrobowych, cholestaza lub postacie mieszane [6]. Wskazuje się też na możliwość uszkodzenia immunologicznego w związku z pozytywnym testem stymulacji limfocytów przez PTU oraz obecnością nacieków z limfocytów w przestrzeniach wrotnych wątroby [7]. Limfocyty stwierdza się obok jednojądrzastych komórek zapalnych w obszarach martwicy wieloguzkowej [8]. W obu obserwowanych przez autorów niniejszej pracy przypadkach — na podstawie wysokiej bilirubinemii całkowitej i związanej, podwyższonych wartości fosfatazy alkalicznej oraz braku istotnego podwyższenia aminotransferaz — rozpoznano formę cholestatyczną uszkodzenia wątroby. Według Hartleba [9] obecność gorączki, objawów skórnych i powiększenia węzłów chłonnych sugeruje immunologiczny mechanizm uszkodzenia wątroby. Objawy takie w opisanych dwóch przypadkach nie występowały, poza świądem, który był powodem mechanicznych uszkodzeń skóry w wyniku zadrapań.

W piśmiennictwie panuje zgodność co do znaczenia natychmiastowego odstawienia tyreostatyku w momencie rozwinięcia się żółtaczki oraz istotnego wzrostu wskaźników biochemicznych uszkodzenia wątroby [10]. Równoległe zaleca się przeprowadzenie diagnostyki w poszukiwaniu innych potencjalnych przyczyn uszkodzenia wątroby, jak zapalenia wirusowe i autoimmunologiczne, uszkodzenia toksyczne (w tym poalkoholowe) [10]. Obołończyk i wsp. [11] zwracają uwagę na fakt, że u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których leczenie interferonem α spowodowało wystąpienie nadczynności tarczycy, terapia tyreostatykami niesie ze sobą ryzyko dalszego uszkodzenia funkcji wątroby. Leczenie tyreostatykami może być w tych przypadkach podejmowane dopiero po wykluczeniu destrukcyjnego podłoża tyreotoksykozy. Biopsję wątroby stosuje się w przypadkach przedłużającej się żółtaczki.

Stwierdzenie masywnych zmian martwiczych stanowi podstawę do kwalifikacji pacjenta do przeszczepu wątroby [10, 12]. W przypadku opisanych pacjentek, wobec stabilnego przebiegu choroby, autorzy niniejszej pracy nie wykonali biopsji wątroby.

Mając na uwadze możliwość krzyżowych reakcji toksycznych indukowanych przez pochodne imidazolu oraz tiouracylu, wydaje się ryzykowne podejmowanie prób zamiany leków w ramach tych grup z zamiarem kontynuowania farmakoterapii. Nie jest to jednak podejście powszechnie prezentowane [1].

Zamiana taka w pierwszym z opisanych przypadków skutkowałą pojawieniem się żółtaczki, natomiast w drugim — wzrostem bilirubinemii i aminotransferaz. U innego 36-letniego chorego zamiana karbimazolu na PTU z powodu ostrej dermatozy spowodowała rozwój żółtaczki cholestatycznej i piorunującego *pneumonitis* zakończonych zgonem [1]. Anand i Chodorowski opisali przypadek 74-letniej chorej, u której — w wyniku ponownego wdrożenia po 19 latach MTM, który w czasie pierwszego cyklu leczenia wywołał uszkodzenie wątroby w mechanizmie cholestazy — nastąpił zgon [13]. Zamiana MTM na metylotiouracyl u tej pacjentki w czasie pierwszego cyklu terapeutycznego spowodowała jednak remisję i cofnięcie się cech uszkodzenia wątroby. Donoszono także o przypadku ciężkiej nadczynności tarczycy powikłanej uszkodzeniem wątroby po PTU, a następnie skutecznie leczonej kombinacją MTM z węglanem litu [14].

Dane z piśmiennictwa nie wskazują na istnienie specyficznego leczenia uszkodzenia wątroby wywołanego tyreostatykami. Mając na uwadze wysokie prawdopodobieństwo wewnątrzwątrobowej cholestazy, autorzy niniejszej pracy wprowadzili do terapii u obydwu chorych kwas ursodezoksycholowy. U pierwszej pa-

cjentki wdrożenie tej terapii zbiegło się w czasie z początkiem poprawy biochemicznych wskaźników funkcji wątroby. U drugiej natomiast, u której biochemiczne wykładniki uszkodzenia wątroby były wstępnie 2-krotnie wyższe, takiej zależności nie obserwowano. W piśmiennictwie autorzy pracy nie spotkali się z doniesieniami na temat prób leczenia kwasem ursodezoksycholowym. Leczenie tym związkiem, według obserwacji autorów niniejszego artykułu, jest bezpieczne i nie można wykluczyć pozytywnego wpływu tego leku na przebieg choroby. Równoległe autorzy tej pracy wprowadzili do terapii prednison w celu złagodzenia potencjalnego zaostrzenia tyreotoksykozy po odstawieniu tyreostatyków oraz wpłynięcia na ewentualny mechanizm immunologiczny uszkodzenia wątroby. Ichiki i wsp. [7] donieśli o przypadku 21-letniej kobiety z chorobą Gravesa i ciężkim uszkodzeniem wątroby z żółtaczką po PTU, leczonej z dobrym efektem trzema pulsami z metylprednisolonu w łącznej dawce 1500 mg.

Leczenie nadczynności tarczycy radiojodem uznaje się za racjonalny wybór terapeutyczny u osób z toksycznym uszkodzeniem wątroby przez tyreostatyk, bo pozwalający na uniknięcie jakiegokolwiek farmakoterapii tyreotoksykozy, a perspektywnie znoszący toksyczny wpływ hormonów tarczycy na wątrobę. Pozytywny efekt terapii radiojodem w stanach polekowego uszkodzenia wątroby podkreśla się w publikacjach jako znaczący dla przeżycia [10, 15]. Podobne jest doświadczenie autorów niniejszej pracy, ponieważ w obu przypadkach zaobserwowano istotną poprawę wykładników uszkodzenia wątroby dopiero po kilku tygodniach od momentu podania ^{131}I , co może wskazywać na udział eliminacji nadmiaru hormonów tarczycy w procesach regeneracyjnych narządu.

Podsumowanie

Z przebiegu przedstawionych przypadków wynika, że w stanach toksycznego uszkodzenia wątroby przez tyreostatyk niezbędne jest natychmiastowe przerwanie tego typu leczenia i niepodejmowanie prób zamiany jednej formy leku tyreostatycznego na inną. Wskazane jest możliwie jak najszybsze podanie radiojodu w leczeniu tyreotoksykozy.

Ewentualne dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne zależy od dynamiki przebiegu klinicznego. W przypadkach o przebiegu ciężkim i z cechami progresji choroby uzasadnione jest wykonanie biopsji wątroby, w aspekcie wskazań do transplantacji narządu. W stanach o umiarkowanym i średnio ciężkim przebiegu klinicznym leczenie kortykosteroidami i kwasem ursodezoksycholowym może stanowić element przyspieszający poprawę kliniczną.

Piśmiennictwo

1. Chan AO, Ng IO, Lam CM i wsp. Cholestatic jaundice caused by sequential carbimazole and propylthiouracil treatment for thyrotoxicosis. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 377–380.
2. Ruiz JK, Rossi GV, Vallejos HA i wsp. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 224–228.
3. Liaw YF, Huang MJ, Fan KD. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism: a cohort study. *Ann Int Med* 1993; 118: 424–428.
4. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. W: Braverman LE, Utiger RD (red.). *Werner and Ingbar's the thyroid*. Wyd. 7. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997; 713–734.
5. Nakamura H, Noh JY, Koichi I i wsp. Comparison of metimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2157–2162.
6. Kim HJ, Kim HB, Han YS i wsp. The incidence and clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism: a single-center retrospective study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 165–169.
7. Ichiki Y, Akahoshi M, Yamashita N i wsp. Propylthiouracil-induced severe hepatitis: a case report and review of the literature. *J Gastroenterol* 1998; 33: 747–750.
8. Benyounes M, Semproux C, Daumierie C i wsp. Propylthiouracil-induced severe liver toxicity: an indication for alanine aminotransferase monitoring? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6232–6234.
9. Hartleb M. Polekowe uszkodzenia wątroby. *Terapia* 2008; 6: 67–74.
10. Williams KV, Nabak S, Becker D i wsp. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1727–1733.
11. Obolończyk Ł, Siekierska-Hellmann, Sworczak K. Powikłania leczenia interferonem alfa wirusowego zapalenia wątroby typu C ze szczególnym uwzględnieniem funkcji tarczycy. *Postępy Hig Med Dośw* 2008; 62: 309–321.
12. Morris CV, Goldstein RM, Cofek JB i wsp. An unusual presentation of fulminant hepatic failure secondary to propylthiouracil therapy. *Clin Transpl* 1989; 311.
13. Sein Anand J, Chodorowski Z. Polekowe uszkodzenie wątroby po tiamazolu i metimazolu — opis przypadku. *Przeegl Lek* 2007; 64: 4–5.
14. Waseem M, Seshadri KG, Kabadi UM. Successful outcome with methimazole and lithium combination therapy for propylthiouracil-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract* 1998; 4: 197–200.
15. Brusco F, Gonzales G, Soto N i wsp. Successful treatment of hyperthyroidism with amiodarone in patient with propylthiouracil-induced acute hepatic failure. *Thyroid* 2004; 14: 862–865.