

HEPATITIS TOXICA-PRIKAZ BOLESNIKA

Velimir Kostić, Gordana Trifunović, Marina Đorđević, Branislav Jovanović, Jovana Đorđević, Jelena Radović i Lidija Popović

Toksično oštećenje jetre često je predmet diferencijalno dijagnostičkog ispitivanja infektologa hepatologa. Problem se u velikoj meri uvećava unosom propisanih medikamenta kao i njihovim unosom tokom takozvanog samolečenja.

Oštećenje jetre najčešće protiče po tipu holestazne forme bolesti sa ispoljenim kliničkim manifestacijama tipa žutila, pruritusom, promenom boje mokraće i stolice. Klinički nalaz je praćen i karakterističnim laboratorijskim nalazom (bilirubin, alkalna fosfataza, glutamil transpeptidaza, holesterol i drugo). U cilju potpune dijagnostike ovakvih bolesnika neophodno je često uraditi biopsiju jetre sa pratećom patohistološkom obradom uzetog materijala. Ispitivana je 42-godišnja bolesnica sa elementima holestaze, kod koje se posle kliničkog i laboratorijskog ispitivanja pribeglo biopsiji jetre, čime je potvrđen toksični karakter oštećenja jetre. *Acta Medica Medianae 2009;48(2):49-51.*

Ključne reči: toksični hepatitis, medikamenti

Klinika za infektivne bolesti Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Velimir Kostić
Klinika za infektivne bolesti Kliničkog centra
18000 Niš, Srbija

Uvod

Jetra kao centralni organ ljudskog organizma ima mnogobrojne funkcije, među kojima je i metabolizam različitih supstanci, pa i lekova. Lekovi u ljudski organizam dospevaju bilo po preporuci lekara ili na ličnu inicijativu bolesnika. Tokom uzimanja lekova mogu nastati različita oštećenja jetre kao posledica nepravilnog doziranja ili individualne preosetljivosti (1-5). Preciznije rečeno, oštećenje jetre nastaje kao posledica direktnog hepatotoksičnog oštećenja hepatocita, preko hepatosenzibilizacije ili udruženog dejstva napred navedenih mehanizama. Medikamentozni hepatitis se sreće retko, kod 1-3% svih obolelih od hepatitisa, dok čak 30% svih fulminantnih hepatitisa otpada na oštećenja izazvana medikamentima (2,6). U suštini, dejstvo lekova psihofarmaka dovodi do uticaja na proizvodnju citokina, glavnih humoralnih medijatora infekcije i inflamacije (7). Proinfektivni citokini tumor nekrozni alfa factor, interleukin beta 1 i interleukin 6 oslobađaju se iz kupferovih ćelija ili infiltrirajućih neutrofila i makrofaga i započinju odbrambeni mehanizam ćelija jetre uključujući i aktivaciju apoptoze. Reaktivne forme kiseonika i azota, nastale u odgovoru na citokinom indikovane stresne signale u parenhimu i aktivacijom kupferovih ćelija i inflamatornih ćelija, mobilisu ćelijski mehanizam odbrane (zapaljenski odgovor i infiltracija neutrofilima) (8). Oštećenje jetre medikamentima nastaje tokom lečenja većim

brojem medikamenata ili pri ponovljenom kursu lečenja. Prema trajanju oštećenja jetre, ono može biti akutno ili hronično (3). Oštećenje jetre može uzrokovati veliki broj lekova. Medikamentozno oštećenje jetre može ići po tipu asimptomatske bolesti ili sa svrabom, makulo-papuloznom ospom, groznicom, febrilnošću, mukom, povraćanjem, gubitkom apetita, pojavom ikterusa, tamno prebojenom mokraćom, aholičnom stolicom, gingivoragijama, hepatomegalijom, bolom pod desnim rebarnim lukom, prolivima, abdominalnim bolom, spider nevusima, slobodnom tečnošću (9). Medikamentozno oštećenje jetre je praćeno porastom vrednosti bilirubina, ALP, gama GT, holesterola, aminotransferaza, eozinofila (2). Patohistološka ispitivanja pokazuju žarišnu nekrozu hepatocita, holestazu, periportalnu ćelijsku infiltraciju od mononuklera i eozinofila (3). Medikamentozni hepatitis se završava ozdravljenjem, mada može preći u hronični hepatitis ili može doći do akutne insuficijencije jetre i smrtnog ishoda (2). Dijagnoza medikamentoznog oštećenja jetre se postavlja na osnovu anamneze o unosu medikamenta, kliničkog nalaza, laboratorijskih pokazatelja, ne retko i patohistološkom potvrdom. Terapijski pristup u osnovi ima prekid unosa medikamenta koji je uzrok oštećenja kao i supstituciona i simptomatska terapija.

Ciljevi ispitivanja

Jasno isticanje moguće uloge i mesta lekova u oštećenju jetre kao centralnog organa ljudskog tela, kliničke forme ispoljavanja, poremećaj funkcije jetre posle upotrebe različitih medikamenta (antidepresiva, analgetika) i sagledavanje diferencijalno dijagnostičkih poteškoca u radu lekara kliničara sa ovakvim bolesnicima su ciljevi ovog ispitivanja.

Prikaz bolesnika

Bolesnica P.Z. rođena je 1966. godine, po zanimanju radnik, hospitalizovana 13.05.08. godine.

Među tegobama su dominirale: muka, gađenje, tišteći bolovi pod desnim rebarnim lukom, malaksalost, tamno prebojena mokraća, žutilo kože i vidljivih sluzokoža, svrab po telu. Bolesnica je hospitalizovana u Zdravstvenom centru Vranje pod dijagnozom Hepatitis vir. acuta i to od 02. 05. do 13.05. 2008. godine.

Kada se zbog pogoršanja laboratorijskih i kliničkih pokazatelja, uz istovremeni negativan nalaz na virus hepatitisa A i B i saglasnost lekara klinike prevodi u Kliniku za zarazne bolesti, biva hospitalizovana pod dijagnozom Hepatitis toxica holestasis in obs.

Iz anamneze se zapaža da je bolesnica od 02.04. zbog sledećih nalaza: neurotsko reagovanje (anksiozno-subdepresivna slika), *hemiparesis lat. dex. disc. inverterata, artralgi art. Temporo-mandibularis bil., neuralgia n. trigemini sec, Sy. cervicobrachialis et cervicobasilaris, Discarthrosis C3-C4,c5-C6,C6-C7 susp. Neuralgia n. intercostalis bil. pp. lat. sin. Kyphoscoliosis thorac. alias, Lumboischia bil. pp. lat. dex. Sympt., Dyscarthrosis L3-L4, L4-L5, L5-S1 susp., hypertensio arterialis non fixata, gastritis chronica hyperacida, myalgia m. recti abdominalis bil.*

Zbog navedenih dijagnoza bolesnica je lečena od strane lekara privatne ambulante za neurologiju i opštu medicinu unosom sledeće terapije: Maprotilin tab. à 25 3x1, Largatil tab. à 25 po šemi 1+1+2, Rivotril tab. 2 mg 1 uveče, Flugalin tab. à 50 3x1, amp. Impletola 5,0cc (infiltrativno), higijensko-dijetski režim i strogo mirovanje.

Na prijemu, bolesnica je bila svesna, orijentisana, afebrilna, SOMG, koža i vidljive sluzokože su intezivno ikterične. Jetra se palpira na rebarnom luku. Urađene su laboratorijske analize odmah na prijemu narednog dana, pri čemu su dobijeni sledeći rezultati : 13.05.08: WBC 10,1, NE 57,9%, LY 30,6%, MO 6,6%, EO 4,0%, BA 0,9%, RBC 3,42, HGB 108, HCT 33, PLT 449, SE 46, AST 549, ALT 898, direktni bilirubin 218,0 ukupni bilirubin 102,4, ALP 518, holesterol 21 gamaGT 642,9, trigliceridi 2,62, alfa FP 3,34, fibrinogen 7,02, ANA, AGMA, ATA i AMA su bila negativna, PTV 114%, aPTT 29, T3 0,88, T4 63, 85, TSH 3,126. Eho gornjeg abdomena pokazuje jetru normalnog položaja i veličine, nešto ehogenija, bez fokalnih lezija. Žučna kesa bez patološkog nalaza.

Žučni putevi se ne vizualizuju

Slezina normalne veličine, homogena.

U oba bubrega znaci mikrolitijaze bez zastoja. 19.05.08.: SE 62, WBC 15,4, NE 64,9%, LY 23,6%, MO 0,75%, RBC 3,53, HGB114, HCT 0,343, PLT 651, direktni bilirubin 38,8, ukupni bilirubin 88,5, ALP 586, gama GT 824, proteni 70,3, albumini 39,4,

23.05.08.: AST 169, ALT 624, direktni bilirubin 28,8, ukupni bilirubin 69,4, LDH 508,5, ALP 542, gama GT 908,5, holesterol 16,37, LDL 12,34, HDL 2,36, trigliceridi 3,43, proteni 69, albumini 40,3, le ćelije 0, Fe 15,9. Oftalmolog isključuje postojanje keiser fleischerov prestna, Cu 25,98, ceruloplazmin 400,9, HBsAg neg., fibrinogen 5, CRP

5,8, CK 2,6. Bolesnica je 24.05. upućena gastroenterologu i hematologu. Gastroenterolog potvrđuje našu uputnu dijagnozu - *cholestasis, hepatitis tox. PBC susp.* Predlaže da se uradi ERCP ili MRCP. Istovremeno, hematolog odgo-vara sa dg. hepatopathia, PBC i trombocytæmia.

Za sada nema indikacija za idiopatsku trombocitozu, a trebalo bi isključiti uzroke sekundarne trombocitoze. imunokompleksi su urađeni 26.05. koji su negativni. Bolesnici su ponovljene analize 28.05.08. SE 54,WBC 8,4, NE 52,84, LY 29,9, EO 6,3, MO 9,5, RBC 3,68, HGB 119, HTC 35,8, PLT 442, AST 294, ALT 831, direktni bilirubin 20,6, ukupni bilirubin 49, ALP 438, holesterol 9,8, LDL 2,08, HDL 6,86, LDH 686, proteni 70,5, alb. 40,4, PTV 86%, aPTT 30", TV 17", FK I 782. bolesnici je urađena punkciona biopsija jetre 06.06., kada je postavljena dijagnoza *cholestasis, lesio hepatitis toxica.* Morfološki nalaz ukazivao je na toksično oštećenje jetre holestaznog tipa.

Tokom hospitalizacije, bolesnica je podvrgavana intenzivnom medikamentoznom tertmanu, unosom kortikopreparata, vitamina (K vitamin), tečnosti, holeretike, ranisan, aspirin, lentostamin, kardiopirin, uz stalan biohumoralni monitoring. Bolesnica je otpuštena kući posle 25 dana, sa predlogom o nastavku terapije koja se sastojala od Ursosan 3x2, Oligovita 2x1, dijetetskog režima po savetu dispazera za dijetetiku Zavoda za javno zdravlje.

Šest meseci nakon otpusta, bolesnici su registrovani sledeći laboratorijski rezultati: WBC 10,7 G, LY 2,7, MID 0,6, GR 7,4, RBC 4,19, HGB 131, HCT 377, PLT 321, AST 37, ALT 38, bilirubin 6,3, ALP 118, gama GT 68, holesterol 5,83, trigliceridi 2,06, alfa-feto protein 3,44, subjektivno bolesnica ima i dalje osećaj nelagodnosti pod desnim rebarnim lukom, povremenu naduvenost trbuha. Ehotomografski pregled gornjeg abdomena ne pokazuje patološki nalaz, izuzev nefrolitijaze bez staze.

Diskusija

Bolesnica P.Z. je zbog prisutnih neuropsihijatrijskih smetnji ispitivana i lečena od strane neuropsihijatra. Na osnovu kliničkog nalaza, bolesnica je podvrgnuta terapiji u cilju sanacije bolesti. Polimorfizam kliničkih tegoba uticalo je verovatno na raznolikost i broj preporučenih medikamenata. Propisani lekovi su imali antidepresivno i analgetsko dejstvo. Nakon i tokom sprovođenja terapijskog postupka, kod bolesnice dolazi do razvoja kliničkih manifestacija akutnog oštećenja jetre. Među registrovanim tegobama dominirao je dispeptični sindrom, *ikterus, pruritus* i dr. Ovakav klinički nalaz je opisan i od strane drugih autora, gde su bolesnici koristili slične ili druge medikamente (4,5,7,10). Oštećenje jetre kod ovakvih bolesnika može biti holestaznog, hepatotoksičnog ili mešovitog tipa (1,2,4,5). Kod ispitivane bolesnice oštećenje jetre izazvano unetim lekovima imalo je mešoviti tip (ikterus, tamno kolorisan urin, hipoholična stolica, pruritus). Ovakav nalaz imao je i laboratorijsku potporu kada su registrovane povišene vrednosti bilirubina, holesterola, alkalne fosfataze, glutamil transpeptidaze, triglicerida,

kao i značajnu elevaciju vrednosti aminotransferaza. Ovakav nalaz u svojim saopštenjima navode i drugi autori (3,6,11,12). Zapažen kliničko-biohemijski nalaz budi razmišljanja kod lekara kliničara na mogućnost oštećenja jetre agensima druge prirode (infektivni, imunološki, maligni dr). U tom cilju sprovedena su dalja ispitivanja koja su imala za cilj da eliminišu navedene etiološke nokse oštećenja jetre (12,13). Zbog izraženeolestaze primenjavani su preparati koji su imali za cilj da smanje nivo holestaznih enzima s jedne i pratećih kliničkih tegoba s druge strane. Pored toga, zbog početnog neadekvatnog terapijskog odgovora urađena je aspiraciona biopsija jetre a dobijeni patohistološki nalaz potvrdio je medikamentozno oštećenje jetre. Dalje praćenje bolesnice laboratorijskim monitoringom nije dalo elemente koji bi ukazivali na hroničnu evoluciju oštećenja jetre, kao što je zapaženo kod drugih istraživača (10,12,14,15). Bolest je imala prolongirani tok sa tendencijom

smirivanja. Istovremeno, tokom hospitalnog lečenja bolesnice, nisu zapaženi parametri koji bi ukazivali na ozbiljniju insuficijenciju hepatocita ili, pak, znak nepovoljne evolucije bolesti kako saopštavaju drugi autori u sličnim situacijama (11,15).

Zaključak

1. Primena raznih lekova nosi sa sobom rizik nastanka oštećenja jetre, koji mogu biti različitog tipa.
2. Najčešći tip oštećenja jetre je mešoviti tip, koji diferencijalno i dijagnostički dolazi u obzir sa imunološkim, infektološkim i drugim oboljenjima.
3. Patohistološki pregled obolele jetre predstavlja najpouzdaniji dijagnostički postupak u razrešenju dijagnostičkih dilema.
4. Anamnestički podaci o ranijem uzimanju lekova su veoma važni jer mogu predstavljati nezaobilaznu etiološku noksu nastalih poremećaja.

Literatura

1. Kukavica D. Antituberculous-induced liver dysfunction. *Pneumon* 2004; 41: 59-63.
2. González Galilea A, García Sánchez MV, la Mata García M, Miño Fugarolas G. Early-onset acute toxic hepatitis induced by intravenous amiodarone administration. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25(6): 392-4.
3. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Vega JL, García-Cortés M, Casado M, et al. Cholestatic hepatitis related to use of irbesartan: a case report and a literature review of angiotensin II antagonist-associated hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(8):887-90.
4. Braun JS, Geiger R, Wehner H, Schaffer S, Berger M. Hepatitis caused by antidepressive therapy with maprotiline and opipramol. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31(4): 152-5.
5. Lucena MI, Carvajal A, Andrade RJ, Velasco A. Antidepressant-induced hepatotoxicity. Expert opinion on drug safety 2003; 14: 249-62.
6. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al.; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, Clinical Features, and Outcomes From a Prospective Study of Drug-Induced Liver Injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135(6):1924-34.
7. Pollmacher T, Haack M, Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *J Psychiatric Research* 2000; 34(6):369-82.
8. Hoek J, Pastorino J. Ethanol, oxidative stress and cytokine-induced liver cell injury. *Alcohol* 2002; 27(1): 63-8.
9. DeSanty KP, Amabile CM. Antidepressant-induced liver injury. *Ann Pharmacother* 2007; 41(7):1201-11.
10. Moldawsky RJ. Hepatotoxicity associated with maprotiline therapy: a case report. *J Clin Psychiatry* 1984; 45(4): 178-9.
11. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(5): 395-405.
12. Andrade RJ, Lucena MI, Aguilar J, Lazo MD, Camargo R, Moreno P, et al. Chronic liver injury related to use of benzodiazepine hepatotoxicity. *Dig Dis Sci* 2000; 45(7): 1400-4.
13. Kostic V, Djordjevic M, Popovic L, Kostic E, Djordjevic J, Paunovic K. Chronic renal failure associated with hepatitis B and C viruses as a therapy problem. *Acta Medica Medianae* 2008; 47(3):5-8.
14. Doube A. Hepatitis and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 1990; 49(7): 489-90.
15. Fsadni C, Fsadni P, Piscopo T, Mallia Azzopardi C. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in a 35-year-old man with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31(5): 295-8.

HEPATITIS TOXICA- CASE REPORT

Velimir Kostic, Gordana Trifunovic, Marina Djordjevic, Branislav Jovanovic, Jovana Djordjevic, Jelena Radovic and Lidija Popovic

Toxic lesion of the liver is a subject of differential diagnosis of infectologists-hepatologists. This problem is augmenting because of the abuse of drugs and self-treatment.

Liver damage mostly goes as cholestatic form of disease, with clinical manifestations of icterus, pruritus, changes of urine and stool color. Clinical finding is followed by quite characteristic laboratory changes (bilirubin, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase, cholesterol). In order to make the diagnosis of these patients complete, it is necessary to perform the liver biopsy. The paper presents the case of a 42-year-old female patient with the syndrome of cholestasis, and clinical, laboratory and pathohistologically confirmed toxic lesions of the liver. *Acta Medica Medianae* 2009; 48(2):49-51.

Key words: toxic hepatitis, medicines