

<sup>1</sup>Γαστρεντερολογική Κλινική 1<sup>ου</sup> Νοσοκομείου ΙΚΑ, Πεντέλη

<sup>2</sup>Ηπατολογικό Ιατρείο Γ.Ν.Α «Η Ελπίς»

<sup>3</sup>Α' Παθολογική Κλινική 1<sup>ου</sup> Νοσοκομείου ΙΚΑ, Πεντέλη

## Ηπατοτοξικότητα σε ασθενή που ελάμβανε Αζαθειοπρίνη στα πλαίσια θεραπείας ελκώδους κολίτιδας

Π. ΣΦΗΚΑΣ<sup>1</sup>, Ι.Γ. ΚΑΛΛΙΑΚΜΑΝΗΣ<sup>1</sup>, Β. ΠΑΠΑΛΙΜΝΙΩΤΗΣ<sup>1</sup>, Γ. ΨΑΝΗΣ<sup>1</sup>, Κ. ΚΑΛΛΙΓΕΡΟΣ<sup>3</sup>, Ε. ΚΑΡΚΑΝΤΖΟΣ<sup>1</sup>

*Η αζαθειοπρίνη είναι ανοσοκατασταλτικό φάρμακο του οποίου η θεραπευτική δράση επιτελείται μέσω της τροποποίησης της κυτταρικής ή χυμικής ανοσίας.*

*Η 6 μερκαπτοπουρίνη (6-MP) είναι το φαρμακολογικά δραστικό προϊόν που προκύπτει από το μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης.*

*Η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιείται ευρέως στην θεραπεία ελκώδους κολίτιδος, όμως είναι φάρμακο το οποίο δε στερείται παρενεργειών που ορισμένες φορές είναι σοβαρές. Σας παρουσιάζουμε μια ενδιαφέρουσα περίπτωση ασθενούς 67 ετών που ελάμβανε αζαθειοπρίνη από διμήνου στα πλαίσια θεραπείας ελκώδους κολίτιδας ο οποίος προσήλθε αιτώμενος άλγος στο δεξιό υποχόνδριο ενώ εργαστηριακά διεπιστώθη επηρεασμένη ηπατική βιοχημεία.*

**Λέξεις κλειδιά:** Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος εντέρου, αζαθειοπρίνη, τρανσαμινασαιμία

### Εισαγωγή

Η πλειονότητα των ασθενών με νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα που έχουν 3-4 παροξυσμούς ετησίως, οι οποίοι απαιτούν αγωγή με κορτικοστεροειδή και όλοι όσοι υποτροπιάζουν με τη διακοπή των κορτικοστεροειδών αναμένεται να ανταποκριθούν στην θεραπεία με AZA και 6-MP.<sup>1,4</sup> Όμως οι παρενέργειες της AZA ποικίλουν και αναφορικά είναι οι εξής: ναυτία, εξάνθημα, πυρετός, αρθραλγίες, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία, καταστολή νωτιαίου μυελού, παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα, λοίμωξη.<sup>2</sup> Για αυτό το λόγο συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με μικρές δόσεις (50 mg ημερησίως) και βραδεία αύξηση της δόσης του φαρμάκου στα επίπεδα των 2.5 mg/kg ημερησίως με εβδομαδιαία παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας (αιματοκρίτης, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπελάλια, αλκαλική φωσφατάση, τρανσαμινάσες).<sup>3</sup>

Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς ο οποίος παρουσίασε στεατοηπατίτιδα φαρμακευτικής αιτιολογίας μετά τη θεραπεία του με αζαθειοπρίνη.

### Περιγραφή περίπτωσης

Ανδρας 67 ετών προσήλθε στο νοσοκομείο μας με αναφερόμενο άλγος στην ανατομική περιοχή του δεξιού υποχονδρίου από 24ωρου. Αναφέρεται πρό-μοιο περιστατικό προ 4ημέρου οπότε επισκέφθηκε άλλο νοσοκομείο όπου διαπιστώθηκε για πρώτη φορά διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας. Από το ατομικό του αναμνηστικό προκύπτει υποθυρεοειδισμός και ελκώδη κολίτιδα πιστοποιούμενη από εκθέσεις βιοψικού υλικού παχέος εντέρου μετά από νοσηλεία σε ειδικό κέντρο των Αθηνών προ 5ετίας.

Ο ασθενής αναφέρει πρόσφατη έναρξη θεραπείας με αζαθειοπρίνη, η οποία χρονολογείται από 2μήνου. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ΑΠ: 120/70, ΠΣ: 74, Θ:36.6, S1,S2: ρυθμικοί και ευκρινείς, στο άλγος δεξιού υποχονδρίου κατά την εν τω βάθει ψηλάφηση, εντερικοί ήχοι παρόντες χωρίς μεταλλικό χτύπο. Η κολοπροκτοσκόπηση με οξυγόνο, η σπλάγχιση, η ενδοσκοπική εξέταση ήταν αρνητική για μέλαινα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν αυξημένες τιμές των: AST: 488U/L (φ.τ: 5-40U/L), ALT: 525U/L (φ.τ: 7-56U/L), GGT: 447U/L (φ.τ: 5-85U/L), ALP: 923U/L (φ.τ: 17-142U/L), CRP: 17mg/dl (φ.τ <0.8 mg/dl), PT: 13.63sec (φ.τ: 11-13 sec), INR: 1.28, APTT: 29.5 sec (φ.τ: 21-35 sec).

Ενώ οι τιμές της ολικής και άμεσου χολερρυθρίνης ήταν: TBIL = 1.8 mg/dl (φ.τ: 0,2-1,0 mg/dl), DBIL = 0.9 mg/dl (φ.τ: 0,0-0,8 mg/dl) αντίστοιχα.

Η γενική ούρων ήταν φυσιολογική, η καλλιέργεια και η παρασιτολογική κοπράνων ήταν αρνητικές, η ακτινογραφία θώρακος χωρίς παθολογικά ευρήματα, ενώ το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας ανέδειξε ήπαρ με μικρή ομότιμη διόγκωση και αύξηση της ηχογένειας αυτού ως επί στεατοηπατίτιδας. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του ο ασθενής υπεβλήθη σε περαιτέρω εξετάσεις όπως: έλεγχος αυτοαντισωμάτων (αντιπυρηνικά αντισώματα, Αντι-dsDNA, αντισώματα, έναντι λείων μυϊκών ινών, αντι-LKM, έναντι P-ANCA, έναντι C-ANCA, αντι-MPO, αντι-PR3) τα οποία απέβησαν αρνητικά. Επίσης έγινε έλεγχος για το αντιψωφολιπδικό αντίσωμα έναντι καρδιολιπίνης (a CL) το οποίο ήταν αρνητικό ενώ η μέτρηση των πρωτεϊνών

C και S, γνωστές για την αντιπηκτική τους δράση ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ανέδειξε αυξημένο ποσοστό β-σφαιρινών (16.84 %) (φυσ. τιμές = 9.80 - 15.50%) και η τιμή της σερουλοπλασμίνης ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Ο ορολογικός έλεγχος για καρκινικούς δείκτες (CEA, CA19-9, A-FP, PSA) όπως επίσης και ο ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδες (HBV, HCV) απέβη αρνητικός. Ο ασθενής υπεβλήθη σε γαστροσκόπηση η οποία ανέδειξε στην περιοχή του σώματος υπεραϊμία βλεννογόνου και διαβρώσεις κατά τόπους, διαβρώσεις στην γωνία του στομάχου, ενώ στο άντρο διαπιστώθηκε οίδημα βλεννογόνου, υπεραϊμία και παρούσια διαβρώσεων. Ο ενδοσκοπικός έλεγχος του κατώτερου πεπτικού ανέδειξε μικροκοκκίωση, ενδοβλεννογόνιες αιμορραγικές διηθήσεις και έλκη από το ορθό έως και το κατίον. Η αξονική τομογραφία άνω κάτω κοιλίας ανέδειξε αυξημένο μέγεθος ήπατος με μικρή κυστική αλλοίωση, μεγέθους περί το 1.2 cm κατά το δεξιό ηπατικό λοβό, μικρές κύστες στον αριστερό νεφρό και αυξημένο μέγεθος προστάτη.

Στον ασθενή διενεργήθηκε βιοψία ήπατος η οποία ανέδειξε πολλαπλασιασμό των αστροκυττάρων με εναπόθεση ινώδους στα κολποειδή και νέκρωση της ζώνης 3, ιστολογική εικόνα συμβατή με μετρίου βαθμού φλεβο-αποφρακτική νόσο. Έγινε διακοπή της αζαθειοπρίνης και αρχή θεραπείας με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους με ταυτόχρονη κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση. Ο ασθενής παρέμεινε για νοσηλεία 19 ημέρες με σταδιακή βελτίωση των δεικτών της ηπατικής βιοχημείας. Ο ασθενής εξήλθε χωρίς υποκειμενικά ενοχλήματα ενώ οι τιμές εξόδου ήταν: (AST: 50, ALT: 115, GGT: 160, ALP: 480, TBIL = 1.10, DBIL = 0.42). Στον εργαστηριακό επανέλεγχο ο οποίος διενεργήθηκε μετά από ένα μήνα οι τρανσαμινάσες και τα χολοστατικά ένζυμα ήταν εντελώς φυσιολογικά (AST: 38, ALT: 36, GGT: 24, ALP: 251 TBIL = 0.76, DBIL = 0.23).

### Συζήτηση

Η αζαθειοπρίνη είναι ανοσοκατασταλτικό φάρμακο του οποίου η θεραπευτική δράση επιτελείται μέσω της τροποποίησης της κυτταρικής η χυμικής ανοσίας. Η 6 μερκαπτοουρίνη (6-MP) είναι το φαρμακολογικώς δραστικό προϊόν

που προκύπτει από το μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης. Ο τρόπος δράσης τους δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος φαίνεται όμως ότι είναι πολυπαραγοντικός. Η αζαθειοπρίνη και η 6-MP αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των T και B κυττάρων και ελαττώνουν την παραγωγή κυτταροτοξικών κυττάρων T και πλασματοκυττάρων του χορίου του βλεννογόνου. Ο μεταβολισμός των φαρμάκων επιτελείται μέσω της ενζυμικής οδού της θειοπουρινικής μεθυλτρανσφεράσης (TPMT). Επί ανεπάρκειας του ενζύμου TPMT η AZA μεταβολίζεται μέσω άλλων συμπληρωματικών μηχανισμών με αποτέλεσμα την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων νουκλεοτιδίων 6-θειογουανίνης που ασκούν μυελοτοξική δράση<sup>4</sup>. Η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, στις μεταμοσχεύσεις οργάνων καθώς επίσης

και σε ποικίλα αυτοάνοσα νοσήματα<sup>5</sup>. Ενδεικτικά στη παρούσα φάση της συζήτησεως θα ήταν χρήσιμο να αναφέρουμε ονομαστικά ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα όπως: νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, ατοπική δερματίτιδα, νεφρίτιδα λύκου και αυτοάνοση ηπατίτιδα<sup>2,6,7,8</sup> στα οποία η θεραπευτική αντιμετώπιση με αζαθειοπρίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (κυρίως κορτικοστεροειδή) είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Όσον αφορά την θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας η κύρια χρήση του φαρμάκου συνίσταται στη διαχείριση της χρόνιας ενεργού νόσου και στη διατήρηση της ύφεσης αυτής.<sup>9</sup>

Αυτή η ένδειξη είναι συνήθως για ασθενείς που η νόσος υποτροπιάζει μόλις σταματήσει η θεραπεία με γλυκορτικοειδή (κορτιζονοεξαρτώμενη ελκώδη κολίτιδα) ή για εκείνους οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με κορτιζόνη (κορτιζονοάντοχη ελκώδη κολίτιδα). Όσον αφορά τη νόσο του Crohn η AZA είναι χρήσιμη στη θεραπεία περιπτώσεων με συρίγγια και επίσης σε συνδυασμό με αντί-TNF θεραπεία επιτυγχάνοντας περιορισμό των παρενεργειών τύπου ορονοσίας<sup>10</sup>, καθώς επίσης έχει αποδειχτεί ότι μειώνει την ενδοσκοπική και κλινική υποτροπή μετά από χειρουργική εκτομή του εντέρου<sup>11</sup>. Όταν η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιείται σε λογικές δόσεις (2.0 έως 2.5 mg/kg) οι παρενέργειες του φαρμάκου είναι ελάχιστες. Έχει δε αποδειχτεί ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με AZA στην θεραπεία της φλεγμονώδης νόσου του εντέρου διατηρείται για πάνω από 5 χρόνια<sup>12</sup>.

Παρά το γεγονός ότι η AZA είναι ένα πολύ χρήσιμο φάρμακο με όχι τόσο συχνές παρενέργειες κανείς δεν μπορεί να ισχυριστεί ότι είναι απόλυτα ασφαλές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορούν να ταξινομηθούν ως τοξικές οι οποίες είναι κυρίως μυελοτοξικές (μυελοτοξικότητα και ηπατοτοξικότητα) και ιδιοσυγκρασιακές οι οποίες είναι κυρίως ανεξάρτητες της δόσης<sup>13</sup>. Μερικές φορές δε οι παρενέργειες του φαρμάκου μπορούν να αποδειχτούν απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς.

Ναυτία και εμετός παρουσιάζεται στο 10% των ασθενών τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας αλλά σταδιακά υποχωρεί. Γαστρεντερικές διαταραχές παρουσιάζονται στο 6%, ανορεξία στο 1%, εξελκώσεις και ερεθισμός στόματος στο 1% και πεπτικό έλκος στο 0.5%. Αλλεργικές αντιδράσεις όπως πυρετός, εξάνθημα ή αρθραλγίες συνήθως εμφανίζονται μέσα σε μερικές εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας στο 2% των ασθενών αντίδραση υπερευαισθησίας η οποία μιμείται γαστρεντερίτιδα είναι μια σπάνια παρενέργεια της οποίας ο μηχανισμός είναι άγνωστος<sup>14</sup>. Παγκρεατίτιδα παρουσιάζεται στο 3% - 7% συνήθως στο πρώτο μήνα της θεραπείας και εκδηλώνεται με ναυτία, δυσπεψία και επιγαστρικό πόνο με αντανάκλαση στη ράχη. Δεν είναι σπάνιο η κλινική συμπτωματολογία να προηγείται της εργαστηριακής αύξησης των τιμών αμυλάσης και λιπάσης του ορού. Η διακοπή του φαρμάκου οδηγεί στην υποχώρηση της παγκρεατίτιδας τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά<sup>2</sup>.

Η AZA προκαλεί εν δυνάμει βλάβες στο ήπαρ. Αυξημένες αμινοτρανσφεράσες παρουσιάζονται περίπου στο 9% των ασθενών και σχετίζονται με την παρουσία υψηλών επιπέδων 6-μεθυλομερκαπτοπουρίνης<sup>15</sup>. Πιο σοβαρές χολοστατικές ηπατίτιδες είναι σπάνιες και αφορούν λιγότερο από το 1% των ασθενών. Συγκεκριμένα η AZA προκαλεί δυο τύπους ηπατοτοξικότητας. Πρώτον η χρήση της συνδέεται με οξεία ηπατίτιδα χολοστατικού τύπου της οποίας η πρωτεύουσα ιστολογική βλάβη βρίσκεται στην κεντρική ζώνη ενώ δεύτερον συνδέεται με τη φλεβο-αποφρακτική νόσο (ΦΑΝ) και οζώδη αναγεννητική υπερπλασία. Σε αυτή την περίπτωση, η ιστολογική βλάβη είναι επακόλουθο του οιδήματος και της εναπόθεσης κολλαγόνου στις ιδιαίτερα ευπρόσβλητες μικρές ηπατικές φλέβες της ζώνης 3. Η διάχυτη βλάβη που παρατηρείται στη ζώνη 3 αφορά τα ηπατοκύτταρα τα κολποειδή και τα μικρά ηπατικά φλεβόλια. Η ΦΑΝ αναπτύσσεται αργά και ύπουλα. Η επικρατέστερη κλινική εκδήλωση είναι η πυλαία υπέρταση με ή χωρίς ανάπτυξη ασκίτικης συλλογής, υπερσληνισμού ή εμφάνιση αιμορραγίας πεπτικού. Στο 25% των ασθενών, η βλάβη είναι σοβαρού βαθμού και ο θάνατος επέρχεται εντός 100 ημερών<sup>16</sup>. Επομένως η πρώιμη διάγνωση του συνδρόμου και η έγκαιρη αντιμετώπιση είναι φανερό ότι μπορεί να αποβεί σωτήρια για την κλινική έκβαση του ασθενούς.

Πολλές φορές η ηπατοτοξικότητα από AZA μιμείται εικόνα έξαρσης φλεγμονώδους νόσου του εντέρου με συμπτώματα όπως διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, οπότε μπορεί να προκύψει διαφορετικό δίλημμα.

Η καταστολή του νωτιαίου μυελού είναι μια ακόμη σοβαρή παρενέργεια των θειοπουρινικών αναλόγων. Από 27χρονη έρευνα 739 ασθενών, το 3.8% αυτών εμφάνισε λευκοπενία με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων  $< 3 \times 10^9/\text{mm}^3$  ενώ το 1.2% εμφάνισε εκσεσημασμένη λευκοπενία με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων  $< 2 \times 10^8/\text{mm}^3$ <sup>17</sup>. Αν και η λευκοπενία συμβαίνει νωρίς μετάξι ασθενών με χαμηλή δράση του ενζύμου TPMT, δε πρέπει να συνδέεται μόνο με το γονότυπο του TPMT και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας<sup>18</sup>. Λοιμώξεις είναι δυνατό να εμφανιστούν στο 1.8% των ασθενών που θεραπεύονται με θειοπουρίνες όχι απαραίτητα εξ αιτίας λευκοπενίας. Οι πιο συχνόι αιτιολογικοί παράγοντες που προκαλούν ευκαιριακές λοιμώξεις σε αυτούς τους ασθενείς είναι ο κυτταρομεγαλόϊός και οι ερπητοϊοί<sup>19</sup>. Μερικές φορές οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι και μοιραίες για τον ασθενή όπως περιγράφεται για νέο 24 ετών ο οποίος θεραπεύονταν με AZA για νόσο Crohn όταν εκδήλωσε λοιμώδη μονοπυρήνωση μετά από λοίμωξη με Epstein-Barr. Ο ασθενής παρουσίασε προοδευτικό ίκτερο και 14 μέρες μετά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο κατέληξε από μαζική αιμορραγία πεπτικού εξ' αιτίας αιμορραγικής διαβρωτικής γαστρίτιδας<sup>20</sup>.

Τέλος υπάρχουν ενδείξεις ότι η παρατεταμένη χρήση της AZA συνδέεται με ανάπτυξη νεοπλασιών. Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη, με μικρό αριθμό ασθενών που ελάμβαναν AZA για αυτοάνοσα νοσήματα

(ρευματοειδή αρθρίτιδα και συστηματικό ερυθηματώδη λύκο) από 3 έως 7 χρόνια, παρατηρήθηκε οξεία μυελογενής λευχαιμία. Η καρυστυπική ανάλυση έδειξε έλλειψη του μακρίου βραχίονα του χρωμοσώματος 7(7q-) σε μία περίπτωση και μονοσωμία 7(-7) σε δύο περιπτώσεις. Τα στοιχεία υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η AZA μπορεί να είναι απ' ευθείας μεταλλαξιογόνος παράγοντας<sup>21</sup>. Επίσης, έχει περιγράψει περίπτωση ασθενούς που ελάμβανε (AZA) για οξεία κολίτιδα και μετά συνεχιζόμενη αγωγή δύο ημερών (1.6 mg/kg/ημέρα) παρουσίασε φλεβοαποφρακτική νόσο ήπατος, οζώδη αναγεννητική υπερπλασία και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC), χωρίς να έχει άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη HCC (ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα Β και C αρνητικός, χωρίς μεταβολική νόσο ήπατος, απουσία κίρρωσης και άλλων τοξικών παραγόντων). Έτσι, η ανάπτυξη της οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας και/ή η συνύπαρξη με φλεβοαποφρακτική νόσο του ήπατος και η παράλληλη λήψη αζαθειοπρίνης μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου<sup>22</sup>.

Επομένως καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η AZA είναι αναμφισβήτητα ένα πολύ χρήσιμο φάρμακο με πολλές εφαρμογές, ευρέως χρησιμοποιούμενη τα τελευταία χρόνια και στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, αλλά δεν θα πρέπει να υποτιμούμε τις τυχόν παρενέργειες του φαρμάκου οι οποίες μπορεί να αποδειχτούν αρκετά σοβαρές. Η βραδεία αύξηση της δόσης του φαρμάκου με εβδομαδιαία παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας (αιματοκρίτης, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, αλκαλική φωσφατάση, τρανσαμινάσες) μέχρι να σταθεροποιηθεί η θεραπευτική δόση στα 2.5 mg/kg, όσον αφορά στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, καθώς επίσης και η τακτική ιατρική παρακολούθηση όσο διαρκεί η θεραπεία με AZA αποτελεί το χρυσό κανόνα για τη διαχείριση του ασθενούς και την έγκαιρη διάγνωση τυχόν παρενεργειών.

## ABSTRACT

### Hepatotoxicity in a patient who was receiving azathioprine through the treatment of ulcerative colitis

P. SFIKAS, I. KALLIAKMANIS, V. PAPALIMNEOU, K. KALLIGEROS, G. PSANIS, E. KARKANTZOS

Azathioprine is an immunosuppressive medicine which therapeutic effect is achieved through the modification of the cellular or antibody's mediated immunity. 6-mercaptopurine (6-MP) is the pharmacologically effective product which results from the metabolism of azathioprine.

Azathioprine is used widely for the treatment of ulcerative colitis. However it is a drug which doesn't lack side-effects even serious sometimes.

Hereby, we present a case report of a 67 years old man who received azathioprine for two months because of ulcerative colitis and who came complaining of pain in the right sub coastal while laboratorially hepatic biochemistry was affected.

**Key words:** Inflammatory bowel disease, azathioprine, elevation of serum transaminases

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1998; 225: 92-9. Review.
2. *Gastrointestinal and Liver Disease, 7<sup>th</sup> Edition, Sleisenger and Fordtran's*
3. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2001 May; 48(5):642-6.
4. Κολίτιδες και κολίτιδες. Β Έκδοση. Ορέστης Μανούσος
5. Romagnuolo J, Sadowski DC, Lalor E, Jewell L, Thomson AB. Cholestatic hepatocellular injury with azathioprine: a case report and review of the mechanisms of hepatotoxicity. *Can Gastroenterol.* 1998 Oct; 12(7):479-83.
6. Savolainen HA, Kautiainen H, Isomaki H, Aho K, Verronen P. Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a longterm followup study. *J Rheumatol.* 1997 Dec; 24(12):2444-50.
7. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, Hotchkiss K, Graham-Brown RA. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol.* 2002 Aug;147(2):324-30
8. Nossent HC, Koldingsnes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Sep; 39(9):969-74
9. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, et al: 5-Aminosalicylic acid enemas: Effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis [published erratum appears in *Gastroenterology* 96(6):1630,1989]. *Gastroenterology* 94(4):1075,1988
10. Sands BE. Therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2000 Feb; 118(2 Suppl 1):S68-82.
11. Korelitz B, Hanauer S, Rutgeerts P, et al. Post-operative prophylaxis with 6-MP,5-ASA or placebo in Crohn's disease:a 2 year multicenter trial.*Gastroenterology* 114:A1011,1998
12. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut.* 2002 Apr; 50(4):485-9.
13. Sinico RA, Sabadini E, Borlandelli S, Cosci P, Di Toma L, Imbasciati E. Azathioprine hypersensitivity: report of two cases and review of the literature. *J Nephrol.* 2003 Mar-Apr; 16(2):272-6.
14. Godeau B, Paul M, Autegarden JE, Leynadier F, Astier A, Schaefer A. Hypersensitivity to azathioprine mimicking gastroenteritis. Absence of recurrence with 6-mercaptopurine. *Gastroenterol Clin Biol.* 1995 Jan; 19(1):117-9.
15. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 118:705, 2000.
16. Νοσήματα του ήπατος και των χοληφόρων. 10<sup>η</sup> έκδοση. Sheila Sherlock.
17. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, et al. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease; 27 years of experience. *Cut* 34:1081, 1993.
18. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 118:1025,2000.
19. Bernal I, Domenech E, Garcia-Planella E, Cabre E, Gassull MA. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease undergoing immunosuppressive therapy. *Gastroenterol Hepatol.* 2003 Jan; 26(1):19-22.
20. Garrido Serrano A, Perez Martin F, Guerrero Igea FJ, Galbarro Munoz J, Palomo Gil S. Fatal infectious mononucleosis during azathioprine treatment in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2000 Jan; 23(1):7-8.
21. Kwong YL, Au WY, Liang RH. Acute myeloid leukemia after azathioprine treatment for autoimmune diseases: association with -7/7q-. *Cancer Genet Cytogenet.* 1998 Jul 15; 104(2):94-7.
22. Russmann S, Zimmermann A, Krahenbuhl S, Kern B, Reichen J. Veno-occlusive disease, nodular regenerative hyperplasia and hepatocellular carcinoma after azathioprine treatment in a patient with ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2001 Mar; 13(3):287-90.