

İlaça Bağlı Hepatik Vasküler Anormallikler

Dr. Cem ŞAHAN¹, Dr. Tanja ÜÇER²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹ ve Gastroenteroloji Bilim Dalı², SAMSUN

- ✓ Bir çok sayıda ilaç ve kimyasal madde karaciğer hasarı yapabilir. Bu hasar çoğunlukla hepatosit, safra akımı ya da vasküler yapılar üzerinedir. İlaç tedavisi sonucu oluşan hepatic vasküler anormallikler geniş bir spektrum gösterir. Bu hepatic vasküler anormallikler; sinüsoidal dilatasyon, peliosis hepatis, vaskület, hepatic venöz obstrüksiyon, veno-oklüziv hastalık, hepatoportal sklerosis, angiosarkom ve nodüler rejeneratif hiperplazidir.

Anahtar kelimeler: Hepatik vasküler anormallikler, ilaç, veno-oklüziv hastalık

✓ **Drug-Induced Hepatic Vascular Manifestations**

There are a huge number of drugs and other chemicals that can produce hepatic injury. The injury may involve mainly hepatocytes, bile flow or vascular structures. A wide variety of vascular abnormalities of the liver can occur as a result of drug therapy. The diverse morphologic lesions produced by medications include sinusoidal dilatation, peliosis hepatis, vasculitis, hepatic venous outflow obstruction, veno-occlusive disease, hepatoportal sclerosis, angiosarcoma and nodular regenerative hyperplasia.

Key words: Hepatic vascular abnormalities, drug, veno-occlusive disease

İlaça bağlı karaciğer hasarı hemen hemen reçete edilen bütün ilaç tedavilerinin potansiyel komplikasyonudur^(1,2). İlaçlar karaciğeri bir çok şekilde etkileyebilir. Daha çok akut hepatit, kronik hepatit ve kolestaz ilaçların bilinen hepatotoksik etkileridir. İlaça bağlı olarak karaciğerde vasküler anormallikler oluşabilir. Bu vasküler anormallikler 8 ana başlıkta toplanabilir (Tablo I).

Tablo I. İlaça Bağlı Hepatik Vasküler Anormallikler.

- | |
|------------------------------------|
| 1- Sinüsoidal dilatasyon |
| 2- Peliozis hepatis |
| 3- Vaskülit |
| 4- Hepatik veno-oklüziv hastalık |
| 5- Budd-Chiari sendromu |
| 6- Hepatoportal sklerozis |
| 7- Anjiosarkoma |
| 8- Nodüler regeneratif hiperplazia |

Sinüsoidal Dilatasyon

Daha çok periportal sahada (zon 1) oluşan, hepatic retikulumda hasar olmadan, hepatic sinüsoidlerde hasar ile karakteristik bir durumdur. Oral kontraseptifler daha çok zon 1 de dilatasyon yaparken, azothioprin ve vitamin A daha çok zon 3'te dilatasyon yapar. Sinüsoidal dilatasyonlu hastalar genellikle asemptomatiktir. Bununla birlikte hepatomegali, sağ üst kadran ağrısı, ateş ve yükselmiş sedimentasyon hızı bu hastalarda gözlenebilir. Karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir. 1.5 katına kadar yüksek olabilir^(3,4).

Sinüsoidal dilatasyon bazen hepatic abse, karaciğer tümörleri ile birlikte olabilir⁽⁵⁾. Mal-lehen ve arkadaşlarının çalışmalarında oral kontraseptif kullanan hastalarda %50 oranında sinüsoidal dilatasyon saptanırken, kullanmayanlarda bu oran %2,5 olarak bulunmuştur⁽⁶⁾. İlaç kullanım süresi ile bu pa-

tolojinin oluşma süresi birkaç aydan 8 yıla kadar değişmektedir⁽³⁾. İlacın kesilmesi ile bu lezyon gerileyebilir ve tekrar alınması ile relaps görülebilir. İlginç olarak oral kontraseptife bağlı sinusoidal dilatasyon, perisinusoidal fibrozise sebep olabilir. Azothioprine bağlı sinusoidal dilatasyonun ilaç kesimi ile gerilemesi daha azdır.

Peliozis Hepatis

Peliozis hepatis karaciğer parenkiminde çok sayıda kanla dolu kistik boşluklar ile karakterize olan nadiren karşılaşılan karaciğerin vasküler bir lezyonudur. Bu kavite-lerin büyüklüğü 1 ile 20 milimetre arasında değişir. Özel bir lobüler lokalizasyon göstermezler⁽⁷⁾. Histopatolojik olarak 2 tip peliozis hepatis tanımlanmıştır. Parenkimal tipte karaciğer hücre nekrozu ve retiküler ağ destrüksiyonu varken, flebektatik tipte karaciğer nekrozu bulunmaz⁽⁸⁾. Hayvan modellerinde lasiocarpin veya fallodin verilerek bu lezyon oluşturulabilir⁽⁹⁾. Bu lezyonun etyolojisinde diğer faktörlerle birlikte ilaçlar önemli yer tutar (Tablo II).

Peliozis hepatis hastalarının çoğu asemptomatiktir^(3,4). Bazı vakalarda hepatomegali, sarılık, portal hipertansiyon, hemoperitonum ve hepatic yetmezlik oluşabilir. Peliozis

Tablo II. Peliozis Hepatiste Etiyolojik Faktörler.

Anabolik streoidler
Tüberküloz, lepra
Malignensi
AIDS
Kardiak ve renal transplantasyon sonrası
Arsenik
Vinilklorid
Anabolik streoidler
Azathioprin
Tamoksifen
Diabetes mellitus
Spru hastalığı

hepatis vakaları perisinusoidal fibrozis ve nodüler regeneratif hiperplaziye yol açabilir. Karaciğer biyopsisi tanı için şarttır. Ancak hemorajik komplikasyon gelişebilir. Çok nadir olarak hepatic angiografide geç arteriyel fazda çok sayıda küçük kontrast madde birikimi ile ilgili angiografik değişiklikler gözlenebilir⁽¹⁰⁾. Bazen de dinamik tomografi incelemesinde bu değişiklikler gösterilebilir.

Bir çok peliozis hepatis vakasında anabolik steroidler rol oynar. Ayrıca azathioprin, 6-thioguanin, vinilklorid ve arsenik deriveleri ile de aynı durum ortaya çıkabilir^(11,12). Peliozis hepatis neden olabilen ilaçlar tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III. Peliozis Hepatise neden olan ilaçlar.

Arsenik	Hipervitaminöz A
Azathioprin	Medroksiprogesteron
Danazol	Falloidin
Dietilstilbesterol	Steroid
Estron sülfat	Tamoksifen

Vaskülitler

Çok az sayıda ilaç hepatic vasküler vaskülit ile birlikte. Genellikle diğer lezyonlarla birlikte. Örneğin, fenitoin karaciğerde granulomatöz hepatis neden olurken birlikte nekrotizan vaskülitte bulunabilir⁽¹³⁻¹⁵⁾. Allopürinol ve fenilbutazonda bu tabloya yol açar. Eozinofil ve ciltte purpuralar oluşabilir.

Veno-okluziv Hastalık

Venookluziv hastalık (VOH) küçük sentrilobüler ven lümeninde non-trombotik daralma ile karakterize bir tablodur. Vasküler endotelyumda destrüksiyon subintimal ödeme ve retikülün yapısında bozulmaya yol açar. Sonunda sentrilobüler sahada nekroza yol açarak kronik formda sentrilobüler skar oluşumuna neden olur.

İlk kez Jamaika'da pyrrolizidin alkaloidi

hasarın göstergesi olarak von Willebrand Faktör, hyalüronik asid gibi endotelial hücre markerlerinin düzeyi yükselebilir⁽²⁴⁾. Tanıda hepatik venöz basınç ölçümü yararlıdır. 10 mmHg'nin üzerinde bir gradyentin bulunduğu bir bölgenin bulunması tanı açısından oldukça değerlidir⁽²⁵⁾. Yüksel basınç gradyenti kötü prognoz ile koreledir.

VOH'da tam kabul görmüş bir tedavi modeli ya da tedaviye yönelik bir rehber yoktur.

Budd-Chiari Sendromu

Budd-Chiari sendromu (BCS) karaciğer venöz drenajının çeşitli nedenlerle bozulması sonucunda ortaya çıkan bir sendromdur. Klasik olarak hepatik venlerden sağ atriya kadar herhangi bir seviyede karaciğer venöz drenaj bozukluğu BCS olarak tanımlanır. BCS gelişiminden sorumlu bir çok faktör vardır. Polisitemia rubra vera, lösemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, travma, Behçet hastalığı, primer ve sekonder karaciğer tümörleri, hipernefroma, travma ve vena kavada konjenital web bu nedenlerin en önemlileridir. İlaçların yeri tartışmalıdır. Ancak gebelik ve östrojen içeren oral kontraseptifler risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Majör klinik presentasyon massif asit ve ağrılı hepatomegalidir. %20 hastada fulminan gidiş görülür. Klinik olarak fulminan, akut ve kronik formları gözlenir. İlaçlar daha çok kronik formlarla ilişkilidir. Kronik formda klinik bulgular aylar içinde ortaya çıkar. Karın ağrısı, hepatomegali ve asit genellikle bulunur. Karaciğer üzerine basmakla juguler venlerin dolmaması şeklinde tanımlanan negatif juguler reflx önemli bir bulgudur. Hepatik venogram, inferior veno kavagrafi, selektif çölyak anjiografi doppler ultrasonografi ve karaciğer biyopsisi önemli tanı araçlarıdır. Östrojen içeren oral kontraseptif kullanan kadınlarda BCS gelişme riski 2.5 kat daha fazladır. Östrojen altta yatan trombojenik durumu alevlendirebilir veya latent bir mye-

loproliferatif hastalığı aşık hale getirebilirler. Günümüzde düşük östrojen içerikli oral kontraseptiflerin kullanımı bu komplikasyonu azaltmış olabilir. Hepatik ven oklüzyonu kullanım başlangıcından birkaç hafta ile 2.3 yıl arasında ortaya çıkabilir⁽²⁶⁾. Östrojen içerikli oral kontraseptif kullanan hastalarda BCS riski ilacın ilacın miyokardiyal infarktüs, serebrovasküler olaylar gibi komplikasyon oluşturma riski ile benzerdir

Doksorubicin, vinkristin, siklofosamid, dekarbazin kullananlarda oluşmuş BCS vakaları da tanımlanmıştır.

Hepatoportal Sklerosis

Hepatoportal sklerosis periportal ve Disse aralığında kollagen depolanması ile karakterize, siroz durumunun olmadığı ve portal hipertansiyona yol açan bir antitedir. Mikkelson ve arkadaşları tarafından intrahepatik nonsirotik portal hipertansiyon olarak tanımlanmıştır⁽²⁷⁾. Arsenik, bakır bileşikleri, vinil klorid, vitamin A, azathioprin, methotreksat bu duruma yol açabilir.

Angiosarkom

Hemangiosarkom ya da malign hemangio-endotelyoma olarak adlandırılan angiosarkom karaciğeri tutan en sık mesenkimal tümördür. Nadir bir tümördür. İnsidansı 100.000'de birdir. Angiosarkomlar sinüsleri döşeyen endotelial hücrelerden köken alırlar. Genel olarak erişkinleri tutmakla birlikte, çocuklarda da tanımlanmaktadır. Tümör her iki lobuda tutan, multipl nodüller şeklinde görülür. Grimsi-beyaz bir renkte ve hemorajik alanlar içerebilirler. Tümör hücreleri sinusoidleri, hepatik ve portal venleri ve sonunda da hepatik parankimi infiltre eder. Sinüzoidal pattern, solid pattern ve kaviter pattern olmak üzere 3 histolojik tipi mevcuttur. Tümör hücreleri faktör VII ile ilgili antigene karşı antikor ile pozitif immünokimyasal reaksiyon gösterir. Bu tümörlerde

KAYNAKLAR

1. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Toxic and drug-induced hepatitis. IN: Schiff L, Schiff ER (eds). Disease of the liver. Philadelphia, J.B. Lippincott. 1993.
2. Kaplowitz N. Drug metabolism and hepatotoxicity. In: Kaplowitz (ed). Liver and biliary diseases. Baltimore, Williams and Wilkins. 1991.
3. Valla D, Benhamou JP. Drug-induced vascular and sinusoidal lesions of the liver. Bailliere's Clinical Gastroenterol. 1988; 2: 481-500.
4. Zafrani ES, Pinaud Y, Dhumeaux D. Drug-induced vascular lesions of the liver. Archives of Internal Medicine. 1983; 143: 495-502.
5. Bruquera M, Aranguibel F, Ros E, et al. Incidence and clinical significance of sinusoidal dilatation in liver biopsies. Gastroenterology 1978; 75: 474-479.
6. Molleken K, Stahl E, Bretzke G. Morpholojisi und klinische Leberbefunde nach Einnahme araler Kontrazeptiva. Zeitschrift für die Gesamte innere Medizin und Ihre Grenzgebiete. 1979; 34: 79-86.
7. Montgomery C. Diagnostic pathology of the liver and biliary tract. In: Ruebner B, Montgomery C, Frenc S (eds). Hemisphere Publishing Corporation. 1991: 270-272.
8. Holdstock G, Iredale J, Milward-Sadler GH. Peliosis hepatis. In: Milward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP (ed). Wright's Liver and Biliary Disease. (third ed) Vol 2. London, W.B. Saunders Company, 1992: 1012-1013.
9. Tuchweber B, Weber A. Peliosis-like changes induced by phalloidin in the rat liver. a light and electron microscopic study. J Med. 1973; 4: 327-333.
10. Tsukamoto Y, Nakato H, Kimoto T, Nada T, Kurodo Y, Haretako J. CT and angiography of peliosis hepatis. AJR. 1984; 142: 539-540.
11. Degott C, Rueff B, Kreis H, et al. Peliosis hepatis in recipients of renal transplants. Gut. 1978; 19: 748-753
12. Larrey D. Peliosis hepatitis induced by 6-thioguanine administration. Gut 1988; 29: 1265-1269.
13. Gaffey C, Chun B, Harvey J, et al. Phenytoin - induced systemic granulomatous vasculitis. Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 131-134.
14. Mullick F, Ishak K. Hepatic injury associated with diphenylhydantoin therapy. A clinicopathological study of 29 cases. Am J Clin Pathol 1980; 74: 442-448.
15. Yermakov V, Hitti I, Suttan A. Necrotizing vasculitis associated with diphenylhydantoin: two fatal cases. Human Pathol. 1983; 13: 182-186.
16. Essell J, Thompson J, Harman G, et al. Marked increase in veno-occlusive disease of the liver associated with methotrexate use for graft-versus host disease prophylaxis in patients receiving busulfan/cyclophosphamide. Blood 1992; 79: 2784-2790.
17. Katzka D, Saul S, Jorkasky D, et al. Azathioprine and hepatic veno-occlusive disease in renal transplant patients. Gastroenterology 1986; 90: 446-451.
18. Mc Donald G, Hinds M, Fisher L, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation. A cohort study of 355 patients. Ann Intern Med 1993; 118: 255-266.
19. Labadie H, Stoessel P, Calard P, et al. Hepatic veno-occlusive disease and perisinusoidal fibrosis secondary to arsenic poisoning. Gastroenterology 1990; 99: 1140-1148.
20. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WF, et al. Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. Transplantation 1987; 44: 778-783.
21. Lee JL, Gooley T, Bensinger W, Schiffman K, McDonalds GD. Veno-occlusive disease of the liver after high dose chemotherapy with alkylating agents: Incidence, outcome and risk factors. Hepatology 1997; 26: 1491a (abs).
22. Mc Donald GB. Cholangiopathy after bone marrow and stem cell transplantation. In: L Russo NF. (ed). Diseases of the Bile Ducts; Pathogenesis, Pathology And Practise Thorofare AASLD. 1996; 169-179.
23. Rio B, Andreu G, Nicool A, et al. Trombocytopenia in