

Bağ dokusu hastalıkları ve karaciğer

Connective tissue diseases and liver

Fatih Öner KAYA¹ Gülbüz SEZGİN¹ Selim NALBANT¹

¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı-İSTANBUL İletişim: fatih.kaya@maltepe.edu.tr

ÖZET

Karaciğer genel fizyonomi içerisinde hem metabolik hem de inflamatuvar olaylardan etkilenen bir organdır. Dolayısıyla, bağ dokusu hastalıklarından etkilenmemesi düşünülemez. Ancak, bu etkileşim çoğu zaman göz ardı edilmektedir. Bu etkileşim: Sistemik bağ dokusu hastalıklarına bağlı karaciğerin etkilenmesi, otoimmün karaciğer hastalıkları ve bu hastalıklarda kullanılan ilaçların karaciğer üzerindeki etkileri şeklinde özetlenebilir. Her zaman bu üçlü etkileşimi bir birinden ayırt etmek mümkün olmasa da tedavinin başarısı açısından dikkat edilmesi gereken önemli bir faktördür.

Anahtar Kelimeler: bağ dokusu hastalıkları, karaciğer

SUMMARY

The liver is an organ that is affected by both metabolic and inflammatory events in general physiognomy. Therefore, it is unthinkable not to be affected by connective tissue diseases. However, this interaction is often overlooked. This interaction can be summarized as: liver involvement due to systemic connective tissue diseases, autoimmune liver diseases and effects on the liver of drugs used in these diseases. Though it is not always possible to distinguish this triple interaction from one another, it is an important factor that should be considered in terms of the success of the treatment.

Keywords: connective tissue diseases, liver

GİRİŞ

Karaciğer, en büyük lenfoid organlar arasındadır ve sadece tolerans alanı olarak değil aynı zamanda mukozal immünobiyolojisinde birincil savunma hattı olarak etkindir. Hem immün toleransı sağlaması hem de enfeksiyonlara karşı bir defans organı olması bir biriyle çelişir görünse de aslında bir birini kontrol eden mekanizmalardır. Buna en iyi örnek kronik viral hepatitlerdir. Kronik viral hepatitlerde tolerans ne kadar yetersiz kalırsa karaciğer hasarı o kadar yüksek olmaktadır. Diğer taraftan karaciğerin otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkların modüle edilmesindeki kritik rolü için kanıtlar artmaktadır. İmmün sistem içerisinde bu kadar yer alan bir organın bağ dokusu hastalıklarından da etkilenmesi aslında son derece beklenen bir sonuçtur (1-8).

Bağ dokusu hastalıklarında karaciğer temelde üç şekilde etkilenir:

- 1.Sistemik bağ dokusu hastalıklarına bağlı karaciğerin etkilenmesi
- 2.Otoimmün karaciğer hastalıkları
- 3.Sistemik bağ dokusu hastalıklarında kullanılan ilaçların karaciğer üzerindeki etkileri

1.Sistemik Bağ Dokusu Hastalıklarına Bağlı Karaciğerin Etkilenmesi:

Karaciğer geniş romatolojik hastalıklar yelpazesi içerisinde çeşitli derecelerde derecelerde ve farklı histopatolojik şekillerde etkilenebilir. Ancak bu etkileşim komorbiditelere özgü değildir ve diğer kronik karaciğer hastalıklarında da sık görülen klinik özelliklere benzerlik gösterir (1,8).

Bağ dokusu hastalıklarında karaciğer tutulumu nadirdir, ancak karaciğer ana organ hedef değildir. Sistemik lupus eritematosus (SLE), sistemik skleroz (SSc) ve Sjögren sendromunda (SS) karaciğer fonksiyon bozukluğu ve histopatolojik lezyonlar farklı vaka serilerine dayanan çok sayıda çalışmada tanımlanmıştır. Anormal karaciğer fonksiyon testleri hastaların% 3 ila 29'unda (çoğunlukla hastalık atakları sırasında) SLE'li hastalarda görülür. SLE hastalarının karaciğer biyopsilerinde, hastaların% 21'inde küçük arter vaskülit,% 20-73'de yağlı karaciğer hastalıkları,% 5.7'de nodüler rejeneratif hiperplazi, kronik kalıcı veya nodüler rejeneratif hiperplazi gibi çok sayıda histopatolojik patern bulunabilirken, % 2.4'ünde aktif hepatit,% 1.1'de siroz ve % 0.8'de firoz görülmektedir. Ayrıca, granümatöz hepatit, masif hepatik nekroz, kolanjit, izole portal hipertansiyon, Budd-Chiari sendromu ve karaciğer enfarktüsü de tarif edilmiştir. Son dönem karaciğer hastalığı ise çok nadir bir bulgudur. Anti-fosfolipid antikor sendromu ile ilişkili olarak Budd-Chiari vakaları da bildirilmiştir. Gastrointestinal tutulum her zaman SSc'de oluşur. Büyük bir hasta grubunda karaciğer tutulumu SSc'li olguların % 1.1'inde, otopside ise% 8.8'inde bildirilmiştir. SSc ve PBC arasındaki ilişki daha belirgindir ve ortak bir patojenik özellik olduğu düşünülmektedir (1).

SS'de karaciğer tutulumu, en sık görülen ekzokrin olmayan

organ tutulumu olarak kabul edilmektedir ve hastaların % 27-49'unda karaciğer fonksiyon testleri anormal olarak bulunmuştur. Bu olguların üçte ikisinde kolestatik bulgular bulunur bunların da % 50'sinde AIH veya PBS ile ilişkilidir(Tablo:1-2).

Hastalık	Enzim Değişiklikleri	Biyokimyasal Profil	Histolojik Değişiklikler
Sjögren Sendromu	%50	Kolestatik > hepatosellüler	%18
SLE	%30	Kolestatik < hepatosellüler	%20
Sistemik Skleroz	%1	Kolestatik > hepatosellüler	%9

Tablo 1. En sık karaciğer hasarının görüldüğü bağ dokusu hastalıkları.

	Otoimmün Hepatit	Primer Biliyer Siroz	Sklerozan Kolonjit
Otoimmün Hepatit	-	% 4.2 - 9	%1.4 – 49.1
SLE	% 2.7 - 20	%2.7 - 15	1 olgu
Sjögren	% 6 - 47	% 35 - 57	11 olgu
Sistemik Skleroz	11 olgu	% 51.2	1 olgu

Tablo 2. Seçili Bağ Dokusu Hastalıklarında Overlap Karaciğer HastalıklarıSeçili Bağ Dokusu Hastalıklarında Overlap Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer ve vaskülit:

Vaskülitler, sindirim sisteminin her organını etkileyebilir ancak karaciğer yaygın olarak tutulmaz. Karaciğer tutulumu, polimiyalji / Horton arteriti, poliarterit nodoza, Wegener granülopatisi ve Behçet hastalığı ile sınırlıdır. Bu hastalıklarda karaciğer enzimleri kolestatik paternde anormallik gösterir (1-3).

Karaciğer enzimlerinin yükseldiği polimiyaljik hastalarda Horton arteriti gelişme riski artar. Karaciğer tutulumu, poliarterit nodozda değişen bir oranda (% 16-56) görülmekle birlikte karaciğer hastalığına bağlı klinik bulgular oldukça nadirdir. Bunun tersine, karaciğerin nekrotizan arteriti, poliarteritli hastalarının çoğunda bulunmuştur. Wegener granülopatisinde karaciğer tutulumu nadirdir. Behçet hastalığında karaciğerin parankimal ya da kolestatik tutulumu Budd-Chiari sendromunun baskın olduğu durumlarda nadiren görülür(1).

Karaciğer ve artrit:

Artritli hastalarda karaciğer tutulumu yalnızca romatoid artrit (RA) ve onun varyantlarında bildirilmiştir. Bununla birlikte, karaciğer hasarı genelde RA'nın eklem dışı bir özelliği olarak görülmemektedir. RA hastalarının %18-50'sinde hastalık aktivitesine göre değişen anormal karaciğer testleri, özellikle alkalik fosfataz yüksekliği bildirilmiştir. Benzer şekilde, RA'lı hastaların %65'inde anormal karaciğer biyopsisi bulguları saptanmıştır (8).

SLE'de olduğu gibi, ilaçlardan kaynaklanan karaciğer hasarı RA'da, özellikle de nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve metotreksat tedavileri sırasında sıktır. Karaciğer tutulumu Felty sendromunda karaciğer büyümesi (%68) ve alkalik fosfataz (%25) olarak da bildirilmiştir.

Karaciğer büyümesi ve yükselmiş aminotransferazlar yetişkin başlangıçlı Still hastalarında da bildirilmiştir. Bu hastaların karaciğer biyopsilerinde sınırlı, non-spesifik portal tutulumlar bulunmuştur. Bununla birlikte akut karaciğer yetmezliği vakaları da bildirilmiştir.

Karaciğer ve overlap sendromlar:

İki veya daha fazla immünolojik hastalığın belirtileri ve semptomları olan hastalarda örtüşme sendromları düşünülmelidir. Çakışan sendromlar, literatürde bildirildiği üzere AIH ve PBS veya PSK'yi içerebilir (Tablo-2). Örtüşme sendromlu hastalar hepatit ve kolestatik biyokimyasal profilleri ile AIH, PBS veya PSK'yi düşündüren histolojik özellikleri ortaya koymaktadır. Bir karaciğer hastalığından birine geçiş, bazen bir ay içinde mümkündür (3).

Anti-mitokondriyal antikor negatif PBS ve AIH örtüşme sendromu vakaları tanımlanmış olsa da, bir PBS / PSK örtüşme sendromunun varlığı hakkında açık bir kanıt bulunmamaktadır. Buna ek olarak, AIH ve PBC örtüşme sendromu, SLE, SSc ve SS'li hastalarda tanımlanmıştır. Sistemik romatizmal hastalarda AIH, PBS ve PSK gelişebilir. Mevcut epidemiyolojik çalışmalarda overlap sendromların yaygınlığı bilinmemektedir. Verilerin çoğunluğu yalnızca vaka raporlarını bildirirken, seri halinde karaciğer histolojisi seçilen hastalarda sıklıkla karaciğer enzim anormallikleri ile otopsi incelemelerden veya karaciğer biyopsilerinden türetilmiştir. Karaciğer anormallikleri olan hastalarda SLE'li hastalarda AIH ve PBS prevalansı benzer görülürken, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan SSc'li hastaların %51.2'sinde, CREST'li hastaların %50'sinden fazlasında PBS bildirilmişken AIH nadirdir (3).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan ve karaciğer biyopsileri yapılan SS hastalarında AIH ve PBS'nin %6 ve %47 gibi oranlarda birlikteliği bildirilmiştir. AIH ile polimiyozit / dermatomyozit, RA, Still hastalığı, polimyalji ve poliarterit nodoza birliktelikleri olgu bazında tanımlanmıştır. PBS ile ise polimiyozit / dermatomyozit, RA, Still hastalığı, polimyalji, Churg-Strauss hastalığı, mikro skopik polianjit, Behçet hastalığı ve Schonlein-Henoch purpura'da tanımlanmıştır. PSK ile romatizmal hastalık birlikteliği son derece az rapor edilmiştir (3).

2.Otoimmün Karaciğer Hastalıkları:

Karaciğerin birincil otoimmün hastalıkları ise otoimmün hepatit (OIH), primer biliyer siroz (PBS) ve primer

sklerozan kolanjit (PSK)'dir. Üç ana otoimmün karaciğer hastalığının yaygınlığı, milyonda 100 olgu (AIH), milyonda 400 olgu (PBS) ve milyon başına 150 (PSK) arasında görülür. PBS ve PSK, temelde karaciğer parankim hastalığından çok kolestatik hastalıklardır. AIH'de tipik bir hepatit modeliyle hepatosit hasarı oluşur. Bu üç grup hastalıkta da kas iskelet sistemi semptomatoloji olabilir. Ancak, özellikle OIH li hastalarda eklem bulguları daha fazladır. Bunun tersine bağ dokusu hastalıklarında da otoimmün karaciğer hastalıkları gelişebilir (4-10) (Tablo-2).

3.Sistemik bağ dokusu hastalıklarında kullanılan ilaçların karaciğer üzerindeki etkileri:

Non-steroid Anti-inflamatuvar ilaçlar(NSAI): Tüm NSAI'lar karaciğer hasarı yapabilir. Klinik olarak belirgin karaciğer hasarı NSAI kullanan 1-8 hasta/100 000 hasta yılında görülür. Karaciğer hasarı genellikle hepatosellüler özelliktedir. NSAI kullanıcı romatoid artritli hastalarda osteoartritlere göre NSAI'a bağlı akut karaciğer hasarı 10 kat fazla gelişir. Bunun nedeni muhtemelen eş zamanlı diğer ilaçların kullanılmasıdır (11-13). Geçici, minör transaminaz bozuklukları NSAI'a bağlı akut karaciğer hasarını göstermez. Romatoid artritlerde gelişebilen bu minör transaminaz bozuklukları immünolojik ve idiosenkrazikdir (12). Diklofenak ve özellikle sulindak daha sık hepatotoksisite gösteren ajanlardır. Selektif COX-2 inhibitörleri de hepatotoksisite gösterirler. İbuprofen ile ciddi hepatotoksisite nadirdir. Akut karaciğer yetmezliği çok nadir olmakla bildirilmiştir. Ancak ibuprofen alımından sonra HCV pozitif hastalarda ALT'de 5 kata varan artışlar bildirilmiştir. Hepatotoksisite ilaç başladıktan sonra herhangi bir zaman olabilir. En sıklıkla tedavi başladıktan 6-12 hafta içinde olur (11). Diklofenak hepatotoksisitesi olan 180 hasta %33'ü rutin kan testleri sırasında saptanmış, %67 inde semptomlar sonucu bulunmuş. Bu hastaların %67'sinde semptom sarıkmış ve hastaların %79 kadın, %71'i ise >60 yaş üzeriymiş. Diklofenak romatolojik hastalıklarda karaciğer toksisitesi açısından en riskli NSAI'lerde birisidir denilebilir. Kronik NSAI kullanımı sırasında ilk 8 hafta içinde KCFT yapılmalıdır. Semptom izlemek yetersizdir çünkü semptomatik hepatit çok nadirdir. AST, ALT normalin 3 katı yüksek çıkarsa veya albümin düşerse veya protrombin zamanı uzarsa ilaç kesilmelidir (11-13). Metotaxate: Hepatotoksisite en önemli yan etkisidir. Hepatik folat depolarını boşaltması ile hepatotoksisite ilişkisi kurulan çalışmalar var ama kesin ilişkisi bilinmiyor. Ancak haftada 1 mg folik asit, veya 2.5 mg folinik asit serum AST, ALT yükselmelerini azaltır.

Önerilen dozlarda kullanılırken rutin izlem biyopsileri önerilmez. Transaminazlar ve karaciğer fonksiyon testleri normal ise 10 yıllık kullanımda rutin biyopsi maliyet etkin değildir. Biyopsi tedavi sırasında ve ilacı kesince transaminaz yüksekliği devam edenlerde önerilmektedir (14-17).

Diğer İlaçlar:

- Bunun dışında leflunamid metotraxate yakın hepatotoksisteye sahiptir.
- Steroidler ise özellikle karaciğer yağlanması sorumlu olabilirler.
- Salazopyrin için olgu bazında fibrozis yaptığına dair veriler olmasına rağmen genellikle karaciğer üzerine olumsuz etkileri yoktur. AST ve /veya ALT'nin üst limitinin 2 katından fazla artış olursa tedavi kesilmelidir.
- Azatiyopürin hepatik metabolizması önemli olmasına rağmen, karaciğer hastalıklarında azatiyopürin metabolizması üzerine etkilerini tahmin etmek güçtür. Karaciğer hastalığı bulunan birkısım hastada azatiyopürin metabolizması normale yakınken, diğerlerinde özellikle kronik karaciğer hastalığı bulunanlarda hematolojik toksisite riski artabilir. Azatiyopürinin yarılanma ömrü, renal yetmezlikte artabilir (18-22).

KAYNAKLAR

1. Carlo Selmi, Maria De Santis and M Eric Gershwin. Liver involvement in subjects with rheumatic disease. Selmi et al. Arthritis Research & Therapy 2011, 13:226.
2. Katarina Sedej, Nataša Toplak, Marina Praprotnik, Bo štjan Luzar, Jernej Breclj and Tadej Avčin. Autoimmune hepatitis as a presenting manifestation of mixed connective tissue disease in a child Case report and review of the literature . Sedej et al. Pediatric Rheumatology (2015) 13:47.
3. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26:61-72.
4. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010;51:2193-213.
5. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol. 2010;44:208-213.
6. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1999;31:929-938.
7. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2004;63:123-129.
8. Selmi C, De Santis M, Gershwin ME. Liver involvement in subjects with rheumatic disease. Arthritis Res Ther. 2011;13:226.
9. Soultati A, Dourakis S. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. Ann Gastroenterol. 2005;18:309-324.
10. Min JK, Han NI, Kim JA, Lee YS, Cho CS, Kim HY. A case of cholestatic autoimmune hepatitis and acute liver failure: an unusual hepatic manifestation of mixed connective tissue disease and Sjögren's syndrome. J Korean Med Sci. 2001;16:512-515.

11. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. Garcia Rodriguez et al. Arch Intern Med 1994;154:311.
12. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C: a case series. Riley et al Am J Gastroenterol 1998;93:1563-1565
13. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. Banks et al. Hepatology 1995;22:820-827.
14. Baun J, Rau R. An update on methotrexate. Curr Opin Rheumatol, 2009; 21: 216-223.
15. Hider SL, Bruce IN, Thomson W. The pharmacogenetics of methotrexate. Rheumatol, 2007; 46: 1520-4.
16. Kremer JM. Methotrexate pharmacogenomics. Ann Rheum Dis, 2010;22: 1121-1123.
17. Mc Cune WJ, Friedman AW. Immunosuppressive drug therapy for rheumatic disease. Curr Opin Rheumatol, 1993; 5:282-292.
18. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with SLE. J Rheumatol, 1996;23: 1715-8.
19. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine; A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs, 2005;65: 1825-1849.
20. Saag KG, Teng GG, Patkar NM and et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheum, 2008;59: 762-784.
21. Toloza SMA, Alarcon GS. Methotrexate and leflunamid: Use in the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In arthritis and allied conditions, text book of rheumatology, 15th Ed, Kopman WJ, Moreland LW, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Vol 1;2005:705-738.
22. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990; 99: 443-446.