

A Hipervitaminozuna Bağlı Karaciğer Sirozu Vakası

A CASE OF LIVER CIRRHOSIS CAUSED BY HYPERVITAMINOSIS A

Dr.Kürşad TÜRKDOĞAN, Dr.Yücel ERMİŞ, Dr.Ayşe ÇEFLE,
Dr.Yılmaz ÇAKALOĞLU, Dr.Atilla ÖKTEN, Dr.Süleyman YALÇIN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı

ÖZET

Uzun süreli, yüksek dozlarda A vitamini alınması karaciğerde fibroz ve siroza sebep olabilir. Bu yazıda konjenital iktiyoz nedeni ile 20 yıl yüksek dozda A vitamini alan ve siroza yol açabilecek diğer etiyolojik faktörlerin bulunduğu bir hastada gelişen karaciğer sirozu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ahipervitaminozu, Karaciğer sirozu

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994; 1:70-72

Karaciğer sirozunun en sık sebepleri arasında alkol, viral hepatitler, biliyer sistem hastalıkları, otoimmün hepatit, metabolik bozukluklar ve ilaç toksisitesi yer almaktadır. A vitamini fazlalığının, diğer sistemik komplikasyonları yanında, hepatolojik yan etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Bu yan etkiler başlıca dermatolojik (deride kuruma, kalınlaşma, kabalaşma, fissürler ve deskuamasyon ile saç ve kaşlarda dökülme ve tırnaklarda trofik bozukluklar), nörolojik (selim kafa içi basınç artışı; şiddetli baş ağrıları, konsantrasyon bozukluğu, irritabilite, papilla ödemi ve diplopi) ve hepatolojik (hepatosplenomegali, fibrosis ve siroz) olarak belirtilmiştir (1-4). Karaciğerde fibroz ve neticede siroza giden yan etkisi deneysel olarak gösterilmiştir (5). İnsanda karaciğer fibrozuna sebep olacak vitamin A dozları günlük ihtiyacın çok üzerindedir ve uzun süreli alınması gerekir. Bildirilen vaka takdimlerinde doz 7-10 yıl süre ile 25000-50000 ünite/gün olarak belirtilmiştir (1,26). Günlük vitamin A ihtiyacının 5000 ünite olduğu gözönüne alınırsa hepatotoksik doza ulaşılmasının bazı özel du-

Geliş Tarihi: 10.01.1994

Kabul Tarihi: 14.01.1994

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Yılmaz ÇAKALOĞLU
İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı
V 390 Çapa, İSTANBUL

SUMMARY

It has been known that high doses of vitamin A given over long periods can induce hepatic fibrosis and cirrhosis. In this paper, we present a case of cirrhosis developed in a patient who has been taking high doses of vitamin A for many years because of congenital ichthyosis.

Key Words: Hypervitaminosis A, Liver cirrhosis

Turk J Gastroenterohepatol 1994; 1:70-72

rumlarda mümkün olabileceği anlaşılır. Bazı dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılması yanısıra, kozmetik nedenlerle veya aşırı vitamin preparatı kullanma alışkanlığı sonucu A hipervitaminozu gelişebilir. Bu yazıda konjenital iktiyoz sebebiyle yaklaşık 20 yıldır hemen hemen devamlı olarak yünde 50000 ünite A vitamini almakta olan 22 yaşındaki bayan hastada gelişen karaciğer sirozu tartışılacaktır.

VAKA TAKDİMİ

N.Ç., 22 yaşında, bekar, bayan hasta.

Yaklaşık 1 yıldır olan halsizlik, sol hipokondriak bölgede ağrı ve adet düzensizliği yakınmaları olan hasta splenomegali, pansitopeni ve ultrasonografik muayenede karaciğer sirotik görünümü gibi bulgularla bilim dalımıza sevk edilmesi üzerine hastaneye yatırıldı. Özgeçmişinde; "Konjenital İktiyoz" sebebiyle yaklaşık 20 yıldır günde 50000 ünite A vitamini kullanımı söz konusu idi.

Fizik muayene; Astenik yapılı, soluk görünümlü, deri kuru ve kabalaşmış deskuamasyonlar, el ve ayak tırnaklarında trofik bozukluklar parmak çomaklaşması, her iki el palmar bölgede cildin sararması, kaş ve kirpiklerde dökülme tesbit edildi. Karaciğer matite alanında küçülme ile birlikte spleno.negali (dalağın alt ucu kot kenarını 10 cm. geçiyor) ve inguinal bölgelerde yer değiştiren matite (az miktarda serbest asit) dışında diğer sistemik muayene bulguları normal idi.

Laboratuvar Bulguları: ESR 40 mm/saat. Hb 6 gr/dl, Hct %20, Lökosit 1860/mm³ (PNL %59, Lenfosit %23, Monosit %4, Eosinofil %4), Trombosit 70000/mm³, Retikülosit %2.6, Protrombin Zamanı 18" (kontrol 14") ürobilinojetüri (+), dışkıda gizli kan (-).

Glikoz, BUN, kreatinin, ürik asid. elektrolitler, LDH, alfa-1 antitripsin, seruloplazmin normal idi. SGOT 26 IU/L, SGPT 13 IU/L, Alkalan Fosfataz 83 IU/L (N: <50), total protein 6.3 gr/dl, albumin 2.7 gr/dl (N: >3.5), globulin 3.6 gr/dl, protein elektroforezinde gamma-globulin %32 (2 gr/dl), prealbumin 15 mg/dl (N: >20). Alfa-feto-protein 59 ng/ml (N: <20). Fe 25 ug/dl, total Fe bağlama kapasitesi 330 ug/dl. Asit transüde özelliğinde idi (serum-asii albumin farkı >1.1 gr/dl). HBsAg. anti-HBs, anti-HCV negatif, sadece anti-HBc pozitif bulundu. Otoantiklorlar negatif idi. Serumda vitamin A düzeyi 19 ug/dl (N: 30-80), karoten (provitamin A) 113 ug/dl (N: 40-113) bulundu. Karaciğerde vitamin A tayini yapılamadı. Akciğer ve uzun kemik grafileri normal bulundu. Yapılan endoskopik muayenede özofagus varisleri (grade II) ve portal hipertansif gastropati bulguları tespit edildi.

Bu bulgular ile dekompanse karaciğer sirozu düşünülen hastada tanı, laparoskopik muayene (sağ lobu atrofik, düzensiz nodüllerle kaplı-tipik sirotik karaciğer) ile doğrulandı. Karaciğer biyopsisinin ışık mikroskopu incelenmesinde "inaktif fibroz-siroz" saptandı. Floresan ve elektron mikroskopisi tetkikleri teknik nedenlerle yapılamadı. Siroz etiyojisi ile ilgili tüm testlerin negatif kalması ve hastanın çok uzun süreli ve toksik dozda A vitamini kullanımı anamnezi dikkate alınarak vaka "A Hipervitaminsizliğine Bağlı Karaciğer Sirozu" olarak değerlendirildi. Dermatoloji konsültasyonunda, deri lezyonlarının bir kısmının A hipervitaminsizliği ile ilgili olduğu belirtildi. Nörolojik muayenesi normal bulundu.

TARTIŞMA

A vitamini insan organizmasında görme, epitelyal dokunun büyüme ve farklılaşması, kemik büyümesi, üreme ve embriyonun gelişmesi, immun sistemin güçlenmesi ve başta dermatolojik olmak üzere epitelyal kaynaklı habis tümörlerin önlenmesi gibi fonksiyonlara sahiptir (7-9). Erişkin bir insanın günlük A vitamini ihtiyacı 5000 ünite olup bu, balık eti, karaciğer, süt ve süt ürünleri, yumurta sarısı, havuç, ıspanak, yeşil biber, kayısı gibi gıdalardan sağlanır (8). Bir kaç hafta gibi kısa sürede günde 10000 ünitenin üzerinde, aylarca hatta yıllarca günde 25000-50000 ünitenin üzerinde A vitamini alınması çeşitli toksik belirtilere sebep olur (1,2,5,10). Akut toksisite karın ağrısı iştahsızlık, görme bulanıklığı, baş ağrısı, bulantı, kusma, nöropatiler ve deri döküntüleri gibi belirtilere sebep olabilir. Kronik toksisitenin etkilediği organlardan birisi de karaciğerdir. Uzun süreli yüksek doz A vitamini alınması karaciğerde fibroza ve siroz gelişmesine yol açabilir. Takdim edilen hastada literatürde bildirilen vakalardan daha yüksek

dozda ve daha uzun süreli A vitamini alınması söz konusudur. A hipervitaminsizliğine bağlı sirozun tanısında, ışık mikroskopisi bulguları yanı sıra floresan mikroskopide (frozen kesitlerde) A vitamini depolayan lto hücrelerinde (liposidler) mavi retle verilen A vitamini depolanması ve elektron mikroskopide eksantrik nüveli lto hücrelerinin perisinüzoidal aralıkta birikmesi ve kollajen artışı gibi bulguların tesbiti önemlidir. Karaciğer dokusunda A vitamini düzeyi ise 300 ug/gr'ın üzerinde bulunur. Bu tetkikler yapılamamış olmasına rağmen, hastanın tipik A hipervitaminsizliği anamnezi ve siroz etiyojisi yönünden yapılan diğer incelemelerin negatif kalması ile bu vakada karaciğer sirozunun A hipervitaminsizliğine bağlı olduğu kabul edilmiştir.

A vitamini (retinal) karaciğerde esterleşmiş retinil palmitat şeklinde tüm vücut rezervinin %90'ı olarak depolanır (30-300 ug/gr karaciğer dokusu). Retinil palmitatın hidrolizi ile retinol açığa çıkar ve hücre içinde spesifik RBP'e (retinal-binding-protein) veya transeritine bağlanır. Bu kompleks kan dolaşımında prealbumin ile birlikte bulunur. Albumin sentezinin bozuk olduğu karaciğer hastalıklarında serum retinol düzeyi daha önceden yüksek doz A vitamini alınmış olmasına rağmen normal düzeylerde bulunabilir (6,7,11). Hastamızda serum A vitamini düzeyi düşük bulunmasına rağmen karoten düzeyi normalin üst sınırındadır. Dekompansé siroz nedeni ile protein sentezinin az olması bu sonuçlardan sorumlu olarak düşünülmüştür. Retinil palmitat karaciğerde başlıca Disse mesafesinde bulunan lto hücrelerinde ve daha az olarak hepatositlerde depolanır. A hipervitaminsizliğinde lto hücrelerinin sayısı artar, hipertrofi gelişir ve fibroblastik özellik kazanarak tip III kollajen salgılamaya başlarlar. Bunun sonucu perisinüzoidal fibroz, santral verilerde skleroz, hepatositlerde atrofi ve fibrozis gelişir. Fibrozisin ilerlemesi sirozla sonuçlanır ve portal hipertansiyon belirtilerinin ön planda olduğu bir tablo gelişir (3,4,6,12). Erken dönemdeki hastalarda A vitamin kesilmesi 6 ay-1 yıl içinde semptomların gerilemesini sağlayabilir. Sirotik evreye gelmiş hastalarda ise iyileşme söz konusu değildir (2,12). A vitamini ile birlikte kronik alkol alımı hepatotoksisiteyi arttırabilir. Alkoliklerde görülen çinko eksikliği RBP-retinol kompleksinin dolaşıma geçişini önlerken, alkolizm sonucu gelişen karaciğer patolojileri ve malnütrisyon karaciğerde protein yapımını azaltarak toksisiteyi arttırıcı yönde etki yapabilir. Çinko tedavisinin karaciğerde A vitamininin mobilizasyonunu kolaylaştırdığı belirtilmiştir (5,9,13).

Hepatotoksisitenin erken dönemlerinde, henüz siroz gelişmemişken A vitamininin kesilmesi yararlı olabilir. Sirotik dönemdeki hastalarda da gereksiz A vitamini kullanım önlenmelidir. Hastamızda dekompanse dönemde siroz söz konusu olduğu için A vitamininin kesilmesini takiben en azından hastalığının daha süratle ilerlememesi beklenebilir. Onun dışında tedavi diğer siroz vakalarında olduğu gibi daha çok komplikasyonlar ile mücadele şeklindedir. Asiti tızsuz diyetle kontrol altına

alınan hasta yaklaşık 1 yıldır izlenmekte olup genel durumu stabildir. Literatürde bilgi olmamasına rağmen uygun vakalarda karaciğer transplantasyonu düşünülebilir kanısındayız.

Sonuç olarak bazı dermatolojik hastalıkların tedavisi yanı sıra kozmetik amaçlarla veya kanserden korunma gibi düşünceler ile uzun süreli yüksek doz A vitamini alınmasının sunulan hastalarda olduğu gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabileceği bilinmeli ve bu konuda dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Muentner MD, Perry HO, Ludwig J. Chronic vitamin intoxication in adults. Hepatic, neurologic and dermatologic complications. *Am J Med* 1971; 50:129-35.
2. Mimic GY, et al. Vitamin A hepatotoxicity in multiple family members. *Hepatology* 1988; 8:272-5.
3. Jacques EA, Buschmann RJ, Layden TJ. Histopathologic progression of vitamin A induced hepatic injury. *Gastroenterology* 1979; 76:599-602.
4. Morgan MY. Nutrition and the liver. In "Wright's Liver and Biliary Disease" Eds. GH Millward-Saddler, R Wright. MJP Arthur, Third edition. WB Saunders Co London 1992:132.
5. Leo M, Lieber C. Hepatic fibrosis after long-term administration of ethanol and moderate vitamin A supplementation in the rat. *Hepatology* 1983; 3:1-11.
6. Russell RM, Boyer JL, Bagheri SA, Hruban Z. Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites. *N Eng J Med* 1974; 291:435-40.
7. Marcus R. Hypervitaminosis A Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics 1990; 1558-63.
8. Baysal A. Beslenme. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 1983:147-61.
9. Rivlin RS. Vitamin A. Cecil Textbook of Medicine 1992:1178-80.
10. Farris WA, Edman JW. Prot. acted hypervitaminosis A following long -term, low-level intaks. *JAMA* 1992; 247:1317-18.
11. Goodman DWS. Vitamin A and retinoids in health and disease. *N Eng J Med* 1984; 310:1023-30.
12. De Luca LM, Creek KE, Vitamin A and the liver. *Prog Liver Dis* 1984;8:81-94.
13. Zakim D, Boyer T. Alcoholic liver disease. In "Hepatology A Textbook of Liver Disease", WB Saunders Co Philadelphia 1990:840-1.