

ESPLENOMEGALIA INDUZIDA POR DROGAS

Andy PETROIANU

RESUMO

O diagnóstico de esplenomegalia provocada por drogas tem por base a exposição a substâncias químicas pouco tempo antes do crescimento do baço. O objetivo deste trabalho é rever os estudos da literatura relacionados a medicamentos e outras substâncias que podem provocar, direta ou indiretamente, esplenomegalia. Tais drogas podem ter efeito direto no baço ou causar o seu crescimento em decorrência de distúrbios em outros órgãos, principalmente fígado e sistema hematoimunitário. Algumas substâncias induzem a hemólise, enquanto outras provocam congestão venosa, por oclusão porta, de origem pré-hepática, hepática ou pós-hepática. A maior parte dos efeitos colaterais esplênicos dessas drogas é transitória e descontinuada, com o baço retornando ao seu tamanho original após interromper-se a medicação. Esse tema é complexo e precisa ser bem compreendido, para prevenir distúrbios esplênicos e, quando presentes, tratá-los adequadamente.

SUMMARY

DRUG - INDUCED SPLENOMEGALY

The diagnosis of splenomegaly due to drugs is based on a recent history of exposure to a drug before the spleen enlargement. The purpose of this paper is to review studies of the literature on drugs that may induce to splenomegaly. Drugs may provoke the enlargement of spleen by direct effect in splenic cells or as a side effect of disturbances in other organs, mainly liver and haematoimmunologic system. Some drugs provoke severe haemolysis associated with splenomegaly. Another cause of spleen increasing in size is the venous congestion due to liver disturbance with portal vein occlusion. All these drug side effects are usually transitory and splenomegaly disappears when the medication is discontinued. This is a complex problem that must be better studied to be understood in order to prevent its occurrence and to find the best treatment.

A.P.: Departamento de Cirurgia.
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas
Gerais, Brasil

INTRODUÇÃO

Todas as drogas interferem no metabolismo e na função de órgãos e sistemas. Geralmente, essa influência não é detectada morfológicamente ou por exames complementares de rotina. Quando as drogas são utilizadas durante um período curto, seus efeitos são transitórios, porém podem tornar-se crônicos, ao persistir-se em seu uso contínuo ou repetitivo.

Mesmo após milhares de estudos nos últimos 20 anos, o baço continua sendo um *órgão cheio de mistérios* (conforme já escrevia Galeno), com grande parte de suas funções ainda não compreendidas claramente¹. O baço é capaz de aumentar as suas dimensões mais do que todos os outros órgãos. Quando normal, seu comprimento não excede 12 cm e seu peso gira ao redor de 200 g. Entretanto, em presença de distúrbios hematológicos, metabólicos ou obstrutivos venosos, o baço pode alcançar mais de 50 cm de comprimento e ter o peso superior a sete quilogramas.

A esplenomegalia deve ser considerada diferente de hiperesplenismo. O hiperesplenismo é uma afecção muito rara, associada a esplenomegalia, pancitopenia e hiperfunção da medula óssea, para compensar a queda nos valores dos elementos sanguíneos. Seu diagnóstico completa-se com a normalização desse quadro após a retirada completa do baço². Por outro lado, há uma grande variedade de causas que provocam esplenomegalia. Esses distúrbios podem ser distribuídos em seis categorias³⁻¹⁰:

- hipertrofia esplênica decorrente de resposta imune à sepse;
- destruição eritrocitária, provocando hipertrofia esplênica, por aumento de sua função ou por distúrbios eritrocitários;
- congestão por dificuldade de drenagem venosa do baço;
- Infiltração de elementos produzidos por desordens metabólicas;
- câncer esplênico e hematológico;
- outras causas esplênicas e sistêmicas.

Muitos autores confundem o termo sequestração esplênica com armazenamento pelo baço. O armazenamento esplênico é uma condição fisiológica desse órgão, por meio da qual o baço mantém em seu interior elementos sanguíneos normais, como hemácias, leucócitos, plaquetas, imunoglobulinas, fatores de complemento e outras opsoninas, que são liberados para a circulação em caso de necessidade. Nesses pacientes, a pancitopenia circulante não é acompanhada de clínica, mesmo com valores hematológicos muito reduzidos. Já no sequestro esplênico, os elementos sanguíneos normais são mantidos ou destruídos pelo baço que não os libera se houver necessidade².

Drogas interferem na função de todos os órgãos,

inclusive nas do baço. Por não existir exame específico para as funções do baço, é difícil estabelecer a relação entre drogas e disfunções esplênicas.

Drogas que Agem Diretamente no Tamanho do Baço

O fator estimulador de colônias de macrófagos granulocíticos -granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) - é um dos fatores de crescimento mais usados para melhorar a resposta imunitária e é conhecido por recrutar e ativar antígenos-apresentadores. Um de seus efeitos é estimular a proliferação de macrófagos e consequentemente aumentar as dimensões esplênicas e hepáticas¹¹⁻¹⁴.

O fator estimulador de colônias de granulócitos humanos recombinantes - recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) - é uma substância eficaz no tratamento de pacientes com desordens hematológicas, principalmente em portadores de leucemia programados para transplante de medula óssea. A injeção diária dessa droga provoca leucocitose e hematopoese esplênica maciça aliadas ao crescimento do baço. O rhG-CSF aumenta o número de granulócitos na polpa vermelha e o de neutrófilos circulantes. Essa droga não somente reduz a neutropenia e a disfunção neutrofílica, mas também melhora a função dessas células. Ela também induz ao aumento da celularidade na medula óssea. Os níveis das expressões de TS e TKmRNAs (TS m RNA/ β actin m RNA and TK mRNA/ β actin m RNA respectivamente) em células do baço e da medula óssea também são elevados¹¹⁻¹⁴.

A esplenomegalia decorrente da ação do rhG-CSF não necessita de tratamento, por provocar pouco desconforto e poder ser transitória¹¹⁻¹⁸. Entretanto, ruptura esplênica decorrente do crescimento abrupto do baço já foi relatada na literatura.

Outro medicamento que pode estimular os esplenócitos é a rifampicina. Essa constatação, sem efeito adverso detectado, ainda não foi explicada e seu mecanismo não é conhecido¹⁹.

O triidrato de azul de metileno é usado como corante e agente terapêutico para meta-hemoglobinemia e lesões oxidativas das hemácias. É útil também para detectar fistulas digestórias e lesões do trato urinário. Além desses efeitos, o azul de metileno provoca hematopoese e congestão do baço e fígado, com consequente esplenomegalia, bem como hiperplasia da medula óssea²⁰.

Benzo(a)pireno (BaP) é um imunomodulador constituído por hidrocarbono aromático policíclico. Em altas doses, ele é imunossupressor, mas em baixa concentração melhora a resposta imune. Como efeito associado, ele reduz o número de eritrócitos e aumenta as dimensões do baço à custa de elementos eritroides remanescentes de intensa hemólise e hematopoese esplênicas^{21,22}.

Esplenomegalia também foi encontrada após o uso

de algumas drogas anestésicas, como os barbitúricos, o tiopental, a acepromazina, o butorfanol e a quetamina. Esse aumento decorre de congestão eritrocitária do baço e relaxamento da musculatura lisa de sua cápsula por mecanismo ainda desconhecido. Outras drogas como a medetomidina e os benzodiazepínicos, associam-se ao crescimento desse órgão^{23,24}.

Inibidores da doença do enxerto *versus* hospedeiro - *graft versus host* (GVH) -, como a aurofina, a azatioprina e o metotrexato, possuem como efeitos colaterais a esplenomegalia. Antagonistas da serotonina e da histamina, principalmente o piroxicam, a amitriptilina e a ciproptadina são supressores da GVH e causam esplenomegalia. No entanto, o mecanismo desse fenômeno ainda não foi estabelecido²⁵.

Por outro lado, há drogas que agem de maneira oposta, ou seja, reduzem as dimensões esplênicas. Entre esses medicamentos estão a cocaína, a heroína e a morfina, que contraem a cápsula esplênica e diminuem a proliferação de esplenócitos, reduzindo assim o tamanho e o peso do baço.

Esplenomegalia Devida a Drogas que Induzem a Hemólise

Eritrócitos podem ser lesados por trauma, anticorpos, drogas, distúrbios funcionais orgânicos e toxinas. A hemólise imune tem por base hemácias unidas a imunoglobulinas (IgG, IgM and IgA) e agregadas a macrófagos e monócitos, que contêm receptores para moléculas de imunoglobulinas (FcRI, FcRII and FcRIII). A digestão macrofágica de parte da membrana eritrocitária destrói uma área considerável de sua superfície. Os eritrócitos lesados são capturados pelo sistema mononuclear fagocitário, particularmente do baço. Essa hemólise extravascular resulta na liberação de grande quantidade de corpúsculos eritrocitários, que são armazenados na polpa vermelha do baço e contribui para o aumento desse órgão²⁸.

Hemólise induzida por drogas é uma condição rara, ainda controversa quanto à sua real existência e indistinguível da anemia hemolítica auto-imune²⁹. Há mais de uma centena de drogas, como as penicilinas, a quinidina, a fenacetina e as cefalosporinas, que foram apontadas na patogênese da anemia hemolítica. A quinidina e a fenacetina unem-se a anticorpos e esses imunocomplexos podem aderir à membrana das hemácias causando sua hemólise intravascular³⁰. O mecanismo hemolítico das penicilinas e cefalosporinas inclui a união desses antibióticos com a membrana eritrocitária para a formação de imunocomplexos e gerar resposta imune, com a formação de IgG e anticorpos contra as hemácias. Quando a administração desses antibióticos é interrompida, esses efeitos desaparecem em curto período^{22,31,32}.

Outras drogas, como a alfa-metildopa, a levodopa e medicamentos antiinflamatórios não esteróides (ibuprofeno,

ácido mafanâmico, diclofenaco de sódio, naproxeno, ácido acetil salicílico, etc.), além de fludarabina, carboplatina, beta-lactamase e procainamida podem alterar um antígeno de membrana e estimular a produção de imunoglobulinas, principalmente IgG, que realiza reação cruzada com o antígeno. Seu mecanismo de hemólise é semelhante ao encontrado na anemia hemolítica auto-imune. O crescimento do baço se deve à expansão de seus elementos linfóides e de elementos eritroides desse órgão^{22,31,32}.

O ataque oxidativo é outro mecanismo de hemólise provocada por drogas. Metabólitos hidroxilados de anilina e dapsona (4-4'-diaminodifenilsulfona, fenil-hidroxilamina e hidroxilamina de dapsona) induzem a liberação de ferro e formação de meta-hemoglobina. Dapsona, sulfasalazina fenacetina, perclorato de sódio, nitroglicerina, fenazopiridina primaquina e análogos da vitamina K podem inserir-se na hemoglobina, dificultando sua oxidação. Desse modo, são gerados radicais livres de superóxido, hidroxila e peróxido. A hemoglobina é oxidada para formar corpúsculos de Heinz, sulfa-hemoglobina e meta-hemoglobina. A presença de enxofre no anel do heme reduz o transporte de oxigênio. Em consequência dessa reação e por hemólise de hemácias senis, aumenta a quantidade de ferro livre, no baço, aumentando o peso desse órgão^{22,23}.

A hidroxiurea é utilizada em pacientes com anemia falciforme, para reduzir sua gravidade. Entretanto, essa droga pode provocar esplenomegalia sintomática. A dor decorrente desse aumento pode ser muito intensa e ser indicação para remoção completa desse órgão, com consequente estado asplênico³⁴.

Outra causa de esplenomegalia é a exposição ao cádmio (CdCl₂). O exame histopatológico do baço revela depósitos de ferro e lípidos nos linfáticos da camada periarterial. A polpa vermelha também se expande e há destruição eritrocitária pelo cádmio³⁵.

Outras drogas, como a quinina e o clopidogrel são responsáveis por trombocitopenia imune e anemia hemolítica³⁶.

Toxinas do veneno de cobra, lecitinas clostridiais, infecções por *M. pneumoniae*, *H. influenzae* or plasmódios, além de outros parasitas são causa de esplenomegalia, mas seu estudo não é propósito desta publicação.

Esplenomegalia Decorrente de Drogas que Afetam o Fígado

Drogas e toxinas são responsáveis por menos de 5% dos casos de icterícia, hepatites e outras afecções do fígado, porém, quando ocorrem, provocam desordens hepatobiliares graves^{22,37}. O diagnóstico de alteração hepática provocada por drogas é circunstancial e torna-se inequívoco somente se não houver outro fator que possa estar envolvido na hepatopatia^{38,39}.

As reações hepatotóxicas a drogas podem ser divididas

entre previsíveis e idiossincrásicas. As previsíveis são, em geral, dose-dependentes e associadas a drogas cujo metabolismo está relacionado com a formação de substâncias hepatotóxicas. Já os mecanismos idiossincrásicos são independentes da dose e, apesar de não formarem metabólitos hepatotóxicos, podem surgir respostas imunes a componentes da droga. A hepatotoxicidade pode evidenciar-se por meio de hepatite crônica ativa, esteatose hepática, fosfolipidose, granulomatose, lesões vasculares hepáticas, hipertensão porta não-cirrótica, cirrose e até mesmo neoplasias benignas ou malignas³⁹⁻⁴².

Distúrbios funcionais hepatocitários são os efeitos colaterais mais comuns da maior parte das drogas. Os antibióticos são os medicamentos mais relacionados com alterações hepáticas. Macrolídeos (roxitromicina e claritromicina), isoniazida, rifampicina, amoxicilina, minociclina, nitrofurantoína, flucloxacilina e ácido clavulínico são antibióticos frequentemente envolvidos com hepatopatias. Outras drogas, como o tiamazol, pirazinamida, satolol, pravastatina, zidovudina, quinidina, ritonavir, cotrimoxazol, ranitidina, propiltiouracil, metimazol, metildopamina também podem provocar hepatite aguda^{37,39,40,43-45}. Quimioterápicos, a exemplo da 6-tioguanina e a 6-mercaptopurina, utilizadas no tratamento de leucemias, podem provocar doenças venooclusivas, com conseqüente hipertensão porta, acompanhada de esplenomegalia e formação de extensas varizes^{37,40,46}.

Outro mecanismo de distúrbio hepático é a obstrução à drenagem biliar com conseqüente colestase. Anestésicos, em especial o halotano, anticonvulsivantes e outros medicamentos (enalapril, eritromicina, troleandomicina, estrogênios, clorpromazina, sulfonamidas, fluvastina, mesalazina, ácido tienílico e diidralazina) estão entre os mais apontados como responsáveis por colestase, seja por destruição ductal, seja por de hepatite intersticial^{38,39}.

Drogas ilícitas, principalmente maconha e *crack*, exercem papel hepatotóxico, sendo esse efeito exacerbado pelo etilismo. Quadros hepáticos crônicos acompanham-se de hipertensão porta e aumento do baço⁴⁷.

A hepatopatia induzida por drogas é geralmente de pequena intensidade, mas em alguns casos pode cursar com icterícia, esteatose, distúrbios venooclusivos e hipertensão porta por estase venosa intra-hepática. Na maior parte desses casos, a estase venosa difunde-se em todo o território porta e ocorre esplenomegalia. Portanto a esplenomegalia não se deve a afecção esplênica ou ação medicamentosa nesse órgão, mas como efeito colateral do distúrbio hepático. Os exames complementares podem indicar pancitopenia, porém ela não reflete um quadro de hiperesplenismo e não há manifestação clínica que indique doença esplênica ou hematológica, apesar da congestão vascular do baço.

O aumento do baço pode ser o primeiro ou o mais evidente sinal decorrente da hepatopatia medicamentosa.

A esplenomegalia em doenças metabólicas, como as dislipidemias (doenças de Gaucher, Niemann-Pick's, Faber, etc.) e em desordens hematológicas (hepatoesplenomegalia mieloide, linfomas, leucemias, etc.) é bem conhecida^{5,7,9}. Crescimento desse órgão também ocorre em insuficiência cardíaca congestiva e hepatopatias crônicas por estase venosa. De modo geral, em todas essas condições as funções esplênicas são preservadas, apesar do intenso desconforto respiratório, abdominal e na deambulação, proporcional às dimensões do órgão.

Esplenomegalia por Causas Diversas

Para evitar essas adversidades, a esplenectomia tem sido progressivamente menos indicada e quando for inevitável a operação sobre o baço, a tendência tem sido por procedimentos conservadores, incluindo esplenectomia parcial, esplenectomia subtotal e implantes autógenos de tecido esplênico. Por meio dessas operações, removem-se doenças esplênicas benignas, localizadas em apenas uma parte do baço (hemangiomas, cistos, granulomas, etc.), além de permitir a esplenorredução, com conseqüente alívio dos sintomas provocados pela esplenomegalia^{5,10,47-52}. Citopenia que pode ocorrer como efeito colateral de algumas drogas, não é mediada pelo baço ou por suas funções². Essa citopenia é apenas um achado laboratorial, sem manifestação clínica.

O baço é capaz de aumentar mais de 20 vezes o seu tamanho, geralmente de maneira lenta e quase imperceptível até alcançar dimensões avantajadas. A cápsula de Malpighi é muito delgada e não suporta uma distensão rápida do parênquima esplênico, rompendo-se e provocando hemorragia profusa. Drogas, como o rhG-CSF, podem provocar esplenomegalia súbita, com conseqüente ruptura do órgão. Essa ocorrência é conhecida em leucemias⁹.

Na maioria dos casos, o tratamento da ruptura esplênica pode ser conservador, com o paciente internado e sob observação contínua, por, pelo menos duas semanas. Estudo clínico do estado de consciência, frequência cardíaca, pressão arterial e aspecto das mucosas são fundamentais. Quando necessários, hemograma e exame de imagem (ultrassom ou tomografia) complementam a avaliação do doente^{2,8,11,12,14-18}.

Se houver instabilidade de consciência ou hemodinâmica, ou se o paciente evoluir com abdome agudo, a laparotomia se impõe. Nessa situação, identificam-se as lesões esplênicas e decide-se pela melhor operação, com vista a conservar, pelo menos parte do órgão (esplenorrafia, ligadura vascular seletiva, esplenectomia parcial, esplenectomia subtotal ou esplenectomia total complementada por implantes autógenos de tecido esplênico sobre o omento maior)^{51,52}.

Há relatos na literatura de que drogas ilícitas, como a heroína, a morfina e a cocaína, provocam contração

intensa da cápsula esplênica, com consequente elevação dos níveis de elementos sanguíneos. A cocaína é também um potente vasoconstritor, efeito esse que contribui para a esplenorredução. Infartos esplênicos extensos não são incomuns em usuários de cocaína. A noradrenalina é outra droga associada à constrição esplênica. Acredita-se inclusive que as catecolaminas sejam mediadores responsáveis pela redução esplênica após o uso de opioides. Nessa situação, ocorre eritrocitemia e elevação da hemoglobina, com consequente aumento da oxigenação celular^{26,27}.

Dor esplênica é outra complicação rara, que pode ser provocada por drogas. Esse sintoma decorre de distensão súbita da cápsula esplênica ou de obstrução vascular, com consequente isquemia do órgão. Em ambas as situações a dor é transitória e desaparece após a interrupção do medicamento que a provocou. Excepcionalmente, a dor persiste mesmo sem o uso da droga e é refratária a analgésicos comuns. Esse quadro, cuja fisiopatologia ainda é desconhecida, quando muito intenso e incapacitante, pode indicar a retirada da parte isquemiada do baço. Se todo o baço for doente, ele pode ser retirado completamente e implantes autógenos de tecido esplênico serão suturados ao omento maior para manter as funções desse órgão e prevenir o estado asplênico⁵³⁻⁵⁶.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- PETROIANU A, BARBOSA AJA: Quantitative studies on the macrophage phagocytosis in whole spleen and in the remnant of subtotal splenectomy. *Med Sci Res* 1991;19:373-5
- PETROIANU A, OLIVEIRA AE; ALBERTI LR: Hypersplenism in schistosomatic portal hypertension. *Arch Med Res* 2005;36:496-501
- PETROIANU A: Treatment of portal hypertension by subtotal splenectomy and central splenorenal shunt. *Postgrad Med J* 1988;64:38-41
- PETROIANU A: Subtotal splenectomy and portal-variceal disconnection in the treatment of portal hypertension. *Can J Surg* 1993;36:251-4
- PETROIANU A: Subtotal splenectomy in Gaucher's disease. *Eur J Surg* 1996;162:511-3
- PETROIANU A: Subtotal splenectomy for treatment of patients with myelofibrosis and myeloid metaplasia. *Int Surg* 1996;81:177-9
- PETROIANU A, VIDIGAL FM, COSTA VC, OLIVEIRA SC: Splenic autotransplantation in Gaucher's disease. *Dig. Surg* 2000;17:181-3
- PETROIANU A: Subtotal splenectomy for treatment of retarded growth and sexual development associated with splenomegaly. *Minerva Chir* 2002;57:428-9
- PETROIANU A: Subtotal splenectomy for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Ann. Hematol* 2003;82:708-9
- PETROIANU A, PETROIANU LPG: Splenic autotransplantation for treatment of portal hypertension. *J Can Chir* 2005;48:382-6
- BECKER PS, WAGLEW M, MATOUS S et al: Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997;3:45-9
- CALDERWOOD S, KILPATRICK, DOUGLAS SD: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy for patients with neutropenia and neutrophil dysfunction secondary to glycogen storage disease type 1b. *Blood* 2001;97:376-382
- KRAKOWSKI M, ABDELMALIK R, MOCNICK L, KRAHL T, SARVETNICK N: Granulocyte macrophage-colony stimulating factor recruits immune cells to the pancreas and delay STZ-induced diabetes. *J Pathol* 2002;196:103-112
- NAKAYAMA T, KUDO H, SUZUKI S, SASSA S, MANO Y, SAKAMOTO S: Splenomegaly induced by recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in rat. *Life Sciences* 2001;69:1521-9
- PICARDI M, DEROSA G, SELLERI C: Spleen enlargement following recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration for peripheral blood stem cell mobilization. *Haematologica* 2003; 88:794-800
- PLATZBECKER U, KREX GP, BORNHÄUSER M: Spleen enlargement in healthy donors during G-CSF mobilization of PBPCs. *Transfusion* 2001;41:184-9
- STRONCEK D, SHAWKER T, FOLLMANN D, LEITMAN SF: G-CSF-induced spleen size changes in peripheral blood progenitor cell donors. *Transfusion* 2003;43:609-613
- TABILIO A: Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilisation in a healthy donor. *Lancet* 1999;353:555
- VISSER J, HILLEBRENDTS JL, ROZING J: No evidence that rifampicin has glucocorticoid-like immunosuppressive properties leading to suppression of rat-splenocyte proliferation in vitro. *J Antimicrob Chemotherap* 2001;47:894-5
- HEJMANKIC MR, RYAN MJ, TOFT JD, PERSING RL, KURTZ PJ, CHHABRA RS: Hematological effects in F344 rats and B6C3F1 mice during the 13-week gavage toxicity study of methylene blue trihydrate. *Toxicol Sci* 2002;65:126-134
- BOOKER CD, WHITE JR KL: Benzo[a]pyrene-induced anemia and splenomegaly in nzb / wfl mice. *Food Chem Toxicol* 2005;43:1423-31
- CICCOLI L, FERRALI M, ROSSI V, SIGNORINI C, ALESSANDRI C, COMPORTI M: Hemolytic drugs aniline and dapsone induce iron release in erythrocytes and increase the free iron pool in spleen and liver. *Toxicol Lett* 1999;110:57-66
- O'BRIEN RT, KENNETH R, WALLER KR, OSGOOD TL: Sonographic features of drug-induced splenic congestion. *Vet Radiol Ultrasound* 2004;45:225-7
- WILSON DV, EVANS AT, MULLINEAUX DR: The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2004;31:102-8
- ROUDEBUSH RE, BRYANT HU: Pharmacologic manipulation of graft versus host induced splenomegaly. *Agents Actions* 1992;35:260-7
- KAUFMAN MJ, SIEGEL AJ, MENDELSON JH et al: Cocaine administration induces human splenic constriction and altered hematologic parameters. *J Appl Physiol* 1998;85:1877-83
- LOPEZ MC, CHEN GJ, COLOMBO LL et al: Spleen and thymus cell subset modified by long-term morphine administration and murine AIDS-II. *Int J Immunopharmacol* 1993;15:909-918
- ASHA S: Hemolytic anemia. *Indian J Med Sci* 2004;58:400-4
- DRISCOLL MS, KNODEL LC: Induction of hemolytic anemia by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:925-934
- GARRATTY G, PETZ LD: Drug-induced immune hemolytic anemia. *Am J Med* 1975;58:398-407
- ARNDT PA, GARRATTY G: The changing spectrum of drug-induced

- immune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005;42:137-144
32. WRIGHT MS: Drug-induced hemolytic anemias. *Clin Lab Sci* 1999;12:115-8
33. SCHRIER SL: Hemoglobinopathies and hemolytic anemias. *ACP Medicine Online* 2002;1-14
34. HUANG Y, ANANTHAKRISHNAN T, EID JE: Hydroxyurea-induced splenic regrowth in an adult patient with severe hemoglobin SC disease. *Am J Hematol* 2003;74:125-6
35. HAMADA T, TANIMOTO A, ARIMJA N et al: Pathological study of splenomegaly associated with cadmium-induced anemia in rats. *J UOEH* 1998;20:11-9
36. WAUTIER JL, ROUGER P: Anémie hémolytique induite par les médicaments. *Transfus Clin Biol* 2001;8:377-380
37. FARRELL GC: Drug-induced hepatic injury. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S242-250
38. ALTINTAS E, OGUZ D, KACAR S, OZDERIN Y, SEZGIN O, ZENGİN NI: Drug-induced hepatitis, drug-induced autoimmunity or classical autoimmune hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:123-5
39. HARTLEB M, BIERNAT L, KOCHER A: Drug-induced liver damage. *Med Sci Monit* 2002;8:CR292-6
40. LEBREC D, BENHAMOU JP: Noncirrhotic intrahepatic portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986;6:332-340
41. LIU ZX, KAPTOWITZ N: Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2002;6:755-774
42. ZIMMERMAN HJ: Drug-induced chronic hepatic disease. *Med Clin North Am* 1979;63:567-582
43. PAI VB, KORANYI K, NAHATA MC: Acute hepatitis and bleeding possibility induced by zidovudine and ritonavir in an infant with HIV infection. *Pharmacotherapy* 2000;20:1135-40
44. ROSIN AJ, VANDIJK YM, GRAFSTEIN I, HERBERT J: Hepatosplenomegaly as a manifestation of quinidine hypersensitivity. *Age Ageing* 1980;9:253-6
45. SIPE WEB, SU M, POSSELT A, KIM GE, QUIROS JA, ROSENTHAL P: Propylthiouracil-associated liver failure presenting as probable autoimmune hepatitis in a child with Graves' disease. *Pediatr Transplant* 2006;10:1-3
46. BROXSON EH, DOLE M, WONG R, LAYA BF, STORK L: Portal hypertension develops in a subset of children with standard risk acute lymphoblastic leukemia treated with thioguanine during maintenance therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:226-231
47. BORINI P, GUIMARÃES REC, BORINI SB: Possible hepatotoxicity of chronic marijuana usage. *São Paulo Med J* 2004;122:110-6
48. PETROIANU A, RESENDE V, SILVA RG: Late follow-up of patients submitted to subtotal splenectomy. *Int. J. Surg* 2006;4:152-8
49. PETROIANU A, PETROIANU S: Anatomy of splenogastric vessels in patients with schistosomal portal hypertension. *Clin Anat* 1994;7:80-3
50. PETROIANU A, BARBOSA AA, SIMAL CJR: Assessment of phagocytic function in remnants of subtotal splenectomy and in autologous spleen implantation. *Med Sci Res* 1993;21:715-7
51. RESENDE V, PETROIANU A, JUNIOR WCT: Autotransplantation for treatment of severe splenic lesions. *Emerg. Radiol* 2002;9:208-212
52. RESENDE V, PETROIANU A: Functions of the splenic remnant after subtotal splenectomy for treatment of severe splenic injuries. *Am J Surg* 2003;185:311-5
53. PETROIANU A, NETO RB: Laparoscopic subtotal splenectomy. *Minerva Chir* 2004;59:501-5
54. PETROIANU A, ANDRADE MAC, NETO RB: Laparoscopic subtotal splenectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008;18:94-7
55. PETROIANU A, ANDRADE MAC, NETO RB: Laparoscopic splenic autotransplantation. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006;16:259-262
56. PETROIANU A, SILVA RG, SIMAL CJR, CARVALHO DG, SILVA RAP: Late postoperative follow-up of patients submitted to subtotal splenectomy. *Am Surg* 1997;63:735-740