

Akut kolestatik hepatit ve ikter tablosu ile seyreden tip 1 otoimmün hepatit olgusu

Acute cholestatic hepatitis and jaundice associated with type 1 autoimmune hepatitis: Case report

Meryem ZÜMBÜL¹, Sevil UYGUN İLİKHAN¹, Figen BARUT², Ferda HARMANDAR³, Yücel ÜSTÜNDAĞ³, Selim AYDEMİR³

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Patoloji Anabilim Dalı, ³Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, Zonguldak

Otoimmün hepatit kronik hepatitlerin sık görülmeyen nedenlerinden- dir, siroz ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebilen hepatosellüler nekroz, inflamasyon ve fibroze neden olabilmektedir. Tip 1 otoimmün hepa- tit belirgin hipergammaglobulinemi, anti-nükleer antikor ve HLA DR3 veya HLA DR4 pozitifliği ile ilişkili genç kadınlarda görülen klasik formu- dur. Bu olgularda nadir olarak hepatosellüler hasar ile karakterize akut hepatit şeklinde klinik prezentasyon söz konusudur. Çoğunlukla ise otoimmün hepatitli olgularda hafif aminotransferaz yüksekliği vardır ve çoğunlukla bilirubin ve alkalen fosfataz düzeyleri normaldir. Ciddi hiperbilirubinemi nadirdir. Burada akut kolestatik hepatit, hiperbilirubi- nemi tablosu ile başvuran ve klinik takibinde en önde gelen bulgusu ciddi hiperbilirubinemi olan, tip 1 otoimmün hepatit olgusunu sunuyo- ruz. Genç-orta yaşlı bir bayan olguda akut ağrısız ikter tablosu ile kar- şılaşıldığında, otoimmün hepatit tanısı ayırıcı tanıda akıldaki tutulmalıdır.

Autoimmune hepatitis is an uncommon cause of chronic hepatitis, which is characterized by continuing hepatocellular necrosis and inf- lammation usually with fibrosis in the liver, which can progress to cir- rhosis and liver failure. Type 1 autoimmune hepatitis is the classic form occurring in young women associated with marked hyperglobulinemi- a, circulating anti-nuclear antibodies and HLA DR3 or HLA DR4. Many patients with autoimmune hepatitis have normal serum bilirubin and alkaline phosphatase with only minimal aminotransferase elevations. Severe hyperbilirubinemia is rare. Here, we report an unusual case with severe hyperbilirubinemia as the initial and predominant presen- tation of autoimmune hepatitis type 1.

Key words: Autoimmune hepatitis, hyperglobulinemia, auto anticore

Anahtar kelimeler: Otoimmün hepatit, hiperbilirubinemi, otoantikolarlar

GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OIH) nedeni bilinmeyen, histolojik olarak periportal hepatitle seyreden, serum otoantikoları ve hipergammaglobulinemi ile karakterize ilerleyici, kro- nik, nekroinflamatuvar bir karaciğer parankim hastalığıdır (1). Ülkemizde kronik karaciğer hastalığının nisbeten sey- rek görülen sebeplerinden biridir. Kadınlarda daha sık rastlanan otoimmün hepatitin immüno serolojik göster- gelere göre üç tipi vardır ve vakaların %85'i tip 1'dir. Ka- dınlarda dominant olmakla birlikte ANA ve/veya ASMA seropozitifliği ile karakterizedir. Tip 2 OIH erkeklerde do- minant, anti LKM-1 seropozitifdir. Tip 3 ise çözünür kara- ciğer antijenine karşı gelişen antikor (Anti-SLA) ve/veya karaciğer pankreas antijenlerine karşı gelişen antikor (Anti LP) pozitifliği ile birliktedir. Hastalığın seyri hafiften şiddetli forma kadar değişebilmektedir.

Pek çok hasta non-spesifik semptomlarla örneğin halsiz- lik bulantı, kusma, iştahsızlık, yorgunluk, hafif sarılıkla ge-

lebileceği gibi siroz, portal hipertansiyon, karaciğer yeter- sizliği ve ölüm ile de karşımıza gelebilir (2). Organizma- nın kendi karaciğer dokusuna karşı toleransının kaybol- ması otoimmün hepatitteki temel patogenetik mekaniz- madır. Genetik predispozisyon mutlaka gereklidir. OIH'in genetiği üzerine yapılan araştırmalarda 6. kromozomun kısa kolundaki HLA genleri dominant etkiye sahiptir. Tip 1 OIH' lilerin %85' inde HLA DR3, DR4 veya her ikisi bir- den pozitifdir. HLA DR 7 ise TIP 2 OIH'lilerde görülür. Hastalığın, genetik olarak yatkın kişilerde spontan olarak mı başladığı yoksa, çeşitli çevresel faktörlerin mi otoim- mün süreci tetiklediği tartışma konusudur. Tüm major hepatotropik viruslar (kızamık, kızamıkçık, HAV, HBV, HCV, HDV, HSV-1, EBV, CMV), bakteriler, kimyasallar, ilaçlar ve genetik yatkınlık otoimmün hepatit için tetikle- yicidir (3). Bu yazımızda belirgin hiperbilirubinemi ile ka- rakterize ve prednizolon tedvisine dramatik yanıt veren otoimmün hepatit olgusunu sunduk.

İletişim: Meryem ZÜMBÜL

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Tel: + 90 372 261 01 69 • Faks: + 90 372 261 01 55

Geliş Tarihi: 13.08.2010 • **Kabul Tarihi:** 01.09.2010

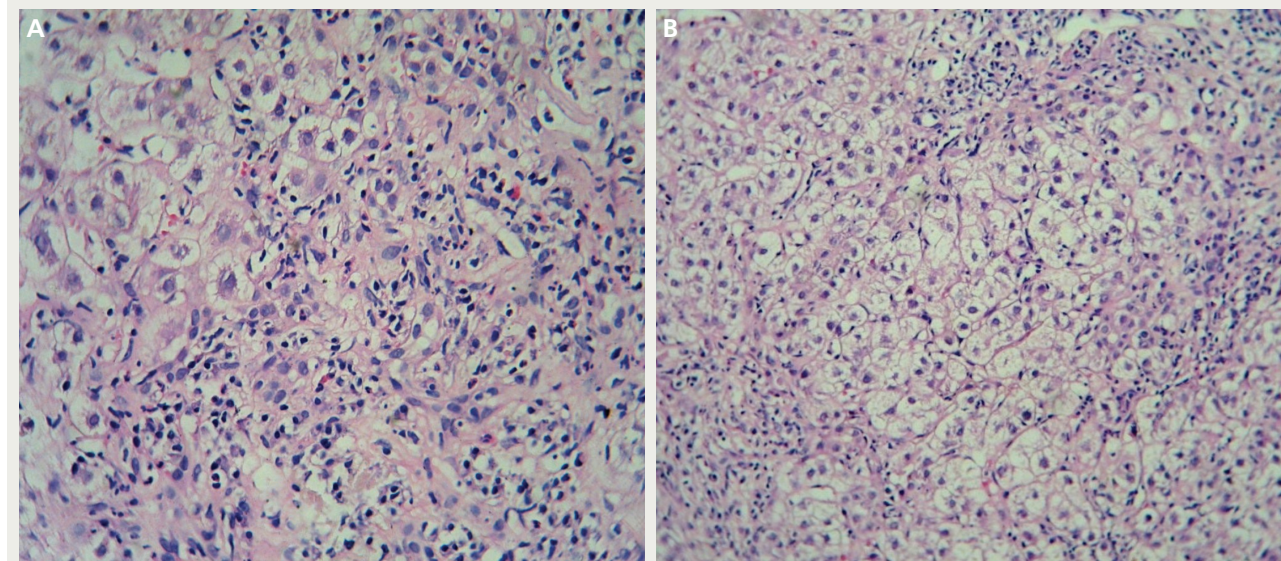
OLGU SUNUMU

Kırkdört yaşında bayan hasta, bir haftadır olan halsizlik, iştahsızlık, sağ üst kadranda başlayıp tüm karına yayılan, bulantı kusmanın eşlik etmediği karın ağrısı, idrar ve gözde sararma şikayeti ile hastanemiz acil servisine başvurdu. Hastanın öyküsünde bilinen bir karaciğer hastalığı, viral hepatit, alkol kullanımı, son 3 ay içinde ilaç alımı, kan transfüzyonu, bitkisel ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın soygeçmişinde oğlunun hepatit B taşıyıcısı olduğu öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde hastanın bilinci açık, koopere oryante idi. Skleralar ikterik, karaciğer midklavikular hatta 2 santimetre ele geliyordu. Traubesi açıktı. Batında rebound hassasiyeti ve defansı yoktu. Palmar eritemi, spider anjiomu, asiti olmayan hastanın yapılan laboratuvar incelemelerinde, hemogramı normal sınırlarda, biyokimyasında ALT: 883 U/L(normal<42 U/L), AST: 1567 U/L (normal <37) ALP: 101 U/L (normal<129 U/L), GGT: 177 U/L (5-39 U/L), LDH: 432 U/L (normal 135-225 U/L), total bilirubin: 10,2 g/dl (normal<1.2 g/dl), direkt bilirubin: 8,4 mg/dl (normal<0.4), total protein: 9.75 g/dl (normal 6.4-8.3 g/dl), albümin: 3.6 (normal 3.4-5.4 g/dl), aPTT: 30 sn (normal 21.5-36.5), PT: 13,9 sn (normal 10-14), INR: 1,3 (normal 0.8-1.18), amilaz ve lipazı normal sınırlardaydı. Çalışılan tiroid fonksiyon testleri ise TSH: 3,7 uIU/ml (0,27-4,2), serbest T3: 2,55 pg/ml(2,0-4,5), serbest T4: 1,36 ng/dL (0,9-1,7). Yapılan abdomen ultrasonografisinde hepatomegali (kraniokaudal uzunluğu 204 mm) ve safra kesesi duvar kalınlığında minimal artış (4 mm) dışında özellik saptanmadı.

Hastanın hepatotropik viral göstergeleri Anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HCV, anti-EBV IgM, anti-CMV IgM, HSV tip 1 IgM, Anti toxoplazma IgM, anti rubella IgM gönderildi. Çalışılan markerlardan HBsAg, anti-HBc IgG ve Anti-HBe pozitif olarak gelen hastanın HBV DNA sonucu negatif olarak değerlendirildi. Hasta inaktif hepatit B taşıyıcısı olarak düşünüldü.

Olası kolestaz düşünülen hastadan, abdomen tomografi ve magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) çekildi. Abdomen tomografide hepatomegali dışında patolojik özellik yoktu. MRCP ise hasta uyumsuzluğu nedeni ile çekilemedi. Hastadan otoimmün karaciğer hastalığı açısından ANA (anti-nükleer antikor), ASMA (anti smooth muscle antikor), LKMA (Liver-kidney microsomal antikor) ve AMA (antimitokondrial antikor) gönderildi. ANA 1/1000 (actin patern) ve ASMA pozitif olarak değerlendirildi. Immunglobulin düzeyleri çalışıldı. Ig G: 43.2 g/dl olarak tespit edildi (normal 7-18 g/dl). Hastanın human lökosit antijen tiplmesi HLA-DR3, DR13, DQ2 VE DQ3 olarak demonstre edildi. Serum ve 24 saatlik idrarda baki, serum alfa 1 antitripsin, serum ferritin ve transferin saturasyonu çalışıldı. Sonuçlar normal olarak değerlendirildi. Otoimmün hepatit tip 1 düşünülen hastada tedaviye başlamadan önce karaciğer biyopsisi yapıldı (Resim 1).

Karaciğer biyopsisinde hepatositlerde sitoplazmik ballooning dejenerasyonu, yaygın safra pigment birikimi ve yer yer safra plakları, parankimde yaygın spotty nekroz odakları ve limiting platelerde belirgin piece-meal nekrozu,



Resim 1. Limiting-plateelerde belirgin piece-meal nekrozu oluşturan ve portal alanda safra duktuslarını yıkan yoğun mikst tipte hücre reaksiyonu (Resim-A: H&E, X400, Resim-B: H&E, X200).

portal alanlarda yoğun mikst tipte iltihabi hücre, ayrıca nötrofil lökositlerin safra duktuslarını atake ederek duktusları yıktıkları görüldü. Birkaç portal alanda hafif fibröz genişleme gözlemlendi.

Otoimmün hepatit tanısı histolojik olarak ve uluslararası otoimmün hepatit çalışma grubunun hazırladığı puanlama sistemiyle doğrulandı (Tablo 1).

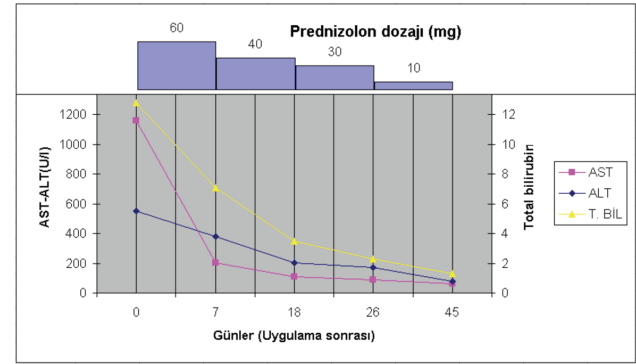
Hastaya lamuvidin 100 mg ile birlikte prednizolone monoterapisi 60 mg/gün 1 hafta, 40 mg/gün 1 hafta, 30 mg/gün 2 hafta ve 10 mg/gün idame tedavi olarak uygulandı ve idame tedavi sırasında tedaviye azatioprin 50 mg/gün eklendi. Steroid tedavisi ile karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin düzelme gözlemlendi ve ikter kayboldu (Şekil-1).

TARTIŞMA

Otoimmün hepatit transaminaz yüksekliği, hiperglobulinemi, otoantikör varlığı ile karakterize karaciğerin inflamatuvar hastalığıdır. Piecemeal nekroz ve plazma hücre infiltrasyonu karaciğer biyopsisindeki tipik özellikleridir. Klinik tanı benzer niteliklere sahip diğer kronik karaciğer hastalıklarının dışlanmasıyla konur. Tanıda 'Uluslararası Otoimmün Hepatit Çalışma Grubu' tarafından hazırlanan kriterler ve puanlama sistemi kullanılır (4, 5). Bu kriterler-

le hastalar ikiye ayrılır; kesin OIH ve olası OIH. İki grup arasındaki fark serum gamaglobulin yüksekliğine, otoantikör titresine ve karaciğer hasarına neden olabilecek alkol, ilaç ve enfektif ajanlara maruziyete dayanır. Bu hastalıkta doğru tanı ve uygun immünsupresif tedavi ile maksimum yanıt alınabilir (2).

Sunduğumuz vakada otoimmün hepatit için tipik olmayan bir prezentasyon sözkonusudur. OIH'lerde total bilirubin, GGT ve ALP düzeylerine göre daha yüksek aminotransferaz düzeyleri ile karakterize, bir viral hepatiti andıran prezentasyon tipiktir. OIH vakalarında ılımlı bilirubin yüksekliği vardır ve bilirubin yüksekliği genellikle norma-



Şekil 1. Karaciğer fonksiyon testlerinin steroid tedavisine cevabı.

Tablo 1. Otoimmün hepatit puanlama sistemi

Faktörler	OIH Çalışma Grubu		OLGU	
Kadın cinsiyet	+2		Kadın cinsiyet	+2
ALP/AST ya da ALT oranı	>3	-2	0,08	+2
	<1.5	+2		
Gama globulin/serum IgG	>2	+3	>2	+3
	1,5-2	+2		
ANA, ASMA	>1/80	+3	1/1000	+3
	1/80	+2		
AMA			negatif	
Aktif viral enfeksiyon	Viral seropozitif	-3		+3
	seronegatif	+3	Yok	
Hepatotoksik ilaç	Var	-4	Yok	+1
	Yok	+1		
Alkol alımı	<25 gr/gün	+2	Yok	
	>60 gr/gün	-2		
Interface hepatit (piecemeal nekrozu)	+3		Var	+3
HLA DR3 veya HLA DR4	+1		HLA DR3+	+1
Eşlik eden immün hastalık	+2		Yok	+2
Diğer karaciğer ilişkili otoantikörler	+2		Yok	
Biliyer değişiklikler	-3		Var	-3
TEDAVİ ÖNCESİ SKORLAMA	KESİN OIH	>15	TEDAVİ	+17
	OLASI OIH	10-15		

lin üst sınırının 3 katından daha az olması beklenir (2). Bizim olgumuzda bilirubin yüksekliğinin normalin üst sınırının 10 katı olması nedeniyle atipik prezentasyonlu bir otoimmün hepatit olarak değerlendirildi. Literatürü incelediğimizde bu prezentasyonun oldukça nadir olduğunu gördük.

Olgumuzdaki bu atipik prezentasyon ilaca bağlı hepatit, primer bilier siroz (PBS) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) gibi tanıları akla getirdi. Karaciğer biyopsisindeki safra duktuslarındaki harabiyet PBS, PSK düşündürdü. Birlikte AMA negatifliği, IgM yüksekliğinin olmayışı ve hastanın kliniği bizi PBS tanısından uzaklaştırdı. Hastanın hepatotoksik ilaç alım öyküsünün olmaması ve görüntüleme yöntemleri ile de olası obstrüktif nedenler ekarte edildi.

OLH olgularının yaklaşık %80'i ANA ve/veya ASMA yüksekliği ile karakterizedir (6, 7). Olgumuzda da ANA, AS-

MA pozitifliği, hipergamaglobulinemi, HLA DR3 pozitifliği ve karaciğer biyopsisinde destekleyici bulguları olduğu için OLH düşünüldü. Verilen steroid tedavisine mükemmel yanıt tanımızı kesinleştirdi. OLH'de etyolojide hepatotrop virüslerle karaciğer hücre antijenleri arasındaki benzerlik ve aralarındaki çapraz reaksiyon suçlanmaktadır. Bilindiği üzere HBV enfeksiyonu otoimmüniteyi tetikleyebilmektedir. Bizim olgumuzda mevcut HBV enfeksiyonunun OLH gelişiminde tetikleyici rolü net olmamakla beraber, hepatotropik virüsler ile OLH ilişkisi bilinmektedir (8, 9).

Sonuç olarak, olgumuzdaki gibi OLH farklı prezentasyonlarla karşımıza çıkabilir. Ciddi bilirubin yüksekliği ile gelen olgularda da kolestatik nedenler dışında OLH de akılda bulundurulmalıdır. Dolayısıyla nadir de olsa sarılıkla başvuran olgularda otoimmün hepatit hastalık olasılığı ayırıcı tanıları içinde olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ahn J, Flamm SL. Autoimmune hepatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005; 8: 481-92.
2. Tang CP, Shiao YT, Huang YH, et al. Cholestatic jaundice as the predominant presentation in a patient with autoimmune hepatitis. *J Chin Med Assoc* 2008; 71: 45-8.
3. Cerit ET, Yurdayın C. Otoimmün hepatit ve varyantları, *Güncel Gastroenteroloji* 2006; 10: 246-56.
4. 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: 929-38.
5. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
6. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 231-40.
7. McFarlane IG. Autoimmune liver diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 235(Suppl): 53-60.
8. Zizer E, Hasel C, Seufferlein T, et al. A 40-year-old female patient with seronegative autoimmune hepatitis following a newly acquired hepatitis B infection. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 201-5.
9. Barzilai O, Ram M, Shoenfeld Y. Viral Infection Can Induce the Production of Autoantibodies *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 636-43.