

Toksik hepatit düşünülen, tedaviden tanıya gidilen otoimmün hepatit vakası

Autoimmune hepatitis case suspected of toxic hepatitis and diagnosed after treatment

Ebru Birtük Bozkurt, Halil Yılmaz, Mustafa Çelik, Mustafa Yılmaz

Gönderilme tarihi:15.03.2022

Kabul tarihi:20.04.2022

Öz

Otoimmün hepatit (OIH) karaciğerde kronik hepatite yol açtığı bilinen bir etyolojik ajanın yokluğunda ortaya çıkan, kronik, nekroinflamatuvar bir karaciğer parankim hastalığıdır. OIH çeşitli klinik varyantlarla karşımıza çıkmaktadır. Bazı kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalar (primer biliyer kolanjit [PBC] ve primer sklerozan kolanjit [PSC] gibi), otoimmün hepatit varlığını gösteren klinik ve serolojik özelliklere sahiptir ve immünoşüpresif tedaviye cevap verebilirler. Ancak bazen hastalarda tanı netleştirilemez ve tedaviden tanıya gitmek gerekebilir. Bu yazıda 33 yaşında aminotransferaz ve bilirubin yüksekliği, kaşıntı ve ikter nedeniyle başvuran, değerlendirme sonrası OIH tanısı netleştirilemeyen ve öncelikle toksik hepatit olabileceği düşünülen ancak takipleri sonrası tedaviden tanıya ulaştığımız otoimmün hepatit-kolanjit vakamızı sunduk. Sonuç olarak karaciğer enzim yüksekliği olan tüm vakalarda ayırıcı tanıda otoimmün hepatit-kolanjit akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Otoimmün kolanjit, kolestatik enzim yüksekliği, otoimmün hepatit.

Birtürk Bozkurt E, Yılmaz H, Çelik M, Yılmaz M. Toksik hepatit düşünülen, tedaviden tanıya gidilen otoimmün hepatit vakası. Pam Tıp Derg 2022;15:627-629.

Abstract

Autoimmune hepatitis (OIH) is a chronic, necroinflammatory liver parenchymal disease that occurs in the absence of an etiologic agent known to cause chronic hepatitis in the liver. OIH presents with various clinical variants. Some patients with cholestatic liver disease (such as primary biliary cholangitis [PBC] and primary sclerosing cholangitis [PSC]) have clinical and serological features that indicate the presence of autoimmune hepatitis and may respond to immunosuppressive therapy. However, sometimes the diagnosis cannot be clarified in patients and it may be necessary to go from treatment to diagnosis. In this article, we presented a 33-year-old autoimmune hepatitis-cholangitis case, who was admitted with elevated aminotransferase and bilirubin levels, pruritus and icterus, the diagnosis of AIH could not be clarified after evaluation and was thought to be toxic hepatitis at first, but diagnosed after treatment. In conclusion, autoimmune hepatitis-cholangitis should be kept in mind in the differential diagnosis of all cases with elevated liver enzymes.

Key words: Autoimmune cholangitis, cholestatic enzyme elevation, autoimmune hepatitis.

Birturk Bozkurt E, Yılmaz H, Celik M, Yılmaz M. Autoimmune hepatitis case suspected of toxic hepatitis and diagnosed after treatment. Pam Med J 2022;15:627-629.

Giriş

Otoimmün hepatit karaciğerde kronik hepatite yol açtığı bilinen herhangi bir etyolojik ajanın yokluğunda, sebebi bilinmeyen inflamasyonla seyreden, immunsupresyona yanıt veren, histolojik olarak interface hepatit, hipergamaglobulinemi ve serum otoantikörleri ile karakterize kronik, ilerleyici, nekroinflamatuvar bir karaciğer parankim hastalığıdır [1]. Otoimmün

hepatit tüm yaş gruplarında tüm populasyonda görülebilir. Prevalansı 14,3/100000 kişidir [2]. Türkiye’de otoimmün hepatite yönelik prevalans çalışması yoktur. Genel olarak asemptomatik, kronik ve sinsi olarak seyretmekle birlikte tedavi edilmeyen bazı hastalarda nakil gerekebilecek düzeyde ağır karaciğer yetmezliği ve ölüme yol açabilmektedir [1]. Otoimmün hepatit çeşitli klinik varyantlarla karşımıza çıkmaktadır. Bazı kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalar

Ebru Birtük Bozkurt, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ebrubirturk@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6671-1089) (Sorumlu Yazar)

Halil Yılmaz, Uzm. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drhalil48@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3191-2171)

Mustafa Çelik, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: mustafa.dr29@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8175-2324)

Mustafa Yılmaz, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: kmustayil@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0003-4541-172X)

(primer biliyer kolanjit [PBC] ve primer sklerozan kolanjit [PSC] gibi), otoimmün hepatit varlığını gösteren klinik ve serolojik özelliklere sahiptir, ayrıca immünoşüpresif tedaviye cevap verebilir. Buna karşılık, ağırlıklı olarak otoimmün hepatit düşündüren özellikleri olan bazı hastalarda, diğer kronik karaciğer hastalığı formlarıyla uyumlu bulgular vardır. Biz burada aminotransferaz ve kolestatik enzim yüksekliği ile başvuran, ilk planda toksik hepatit olabileceği düşünülen, yapılan tetkikleri sonrası otoimmün hepatit tanı kriterlerini doldurmayan, takipleri sonrası immünoşüpresif tedavi başlayarak tedaviden tanıya gittiğimiz otoimmün hepatit-kolanjit vakamızı sunduk. Otoimmün hepatit-kolanjit tanısı bazen klinisyeni zorlayabilir ve bu hastalarda tedaviden tanıya gitmekte bir seçenek olabilir.

Olgu sunumu

33 yaşında erkek hasta 5-6 gündür olan sarılık, kaşıntı, bulantı şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Bilinen ek hastalığı ve devamlı kullandığı ilacı yoktu. Fizik muayenede, genel durumu iyi vital bulguları stabildi. Tetkiklerinde alanin aminotransferaz (ALT):2366 IU/L, aspartat aminotransferaz (AST):1063 IU/L, alkalen fosfataz (ALP):182 IU/L, gama-glutamil transferaz (GGT):91 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH):428 U/L, total bilirubin:6.65 mg/dl, direkt bilirubin:5.7 mg/dl; lökosit (WBC):8460 K/uL, hemoglobin (HB):16.0 g/dL, trombosit (PLT):248.000 K/uL, crp:1.05 mg/L saptandı. Akut hepatit etyolojisine yönelik tetkikleri çalışıldı. Viral enfeksiyon parametreleri (EBV VCA IgM, CMV IGM, anti toxoplasma IGM, anti rubella IGM, anti HCV, anti HIV, anti HBC IGM, anti HBS, anti HBC IGG) negatifti. Otoimmün markerlarından anti-nukleer antikor (ANA):1/100 dilüsyonda zayıf sitoplazmik patern pozitif ve 1/100 dilüsyonda dens fine speckled patern pozitif saptandı. Anti-mitokondriyel antikor(AMA), anti düz kas antikor (ASMA) ve anti karaciğer-böbrek mikrozomal antikor (anti LKM) negatifti. İmmün globulin G4 (IGG4), IG

G, A, M değerleri normaldi. MR kolanjiografide safra yolları normaldi. Karaciğer sirozu bulgusu yoktu. Kriptik tonsillit sebebi ile seftriakson, diklofenak ve nimesulid kullanım öyküsü vardı.

Toksik hepatit olabileceği düşünülen hastanın takibinde klinik ve laboratuvar iyileşme olmaması üzerine hepatit etyolojisi aydınlatılması açısından karaciğer biyopsisi yapıldı. Bu arada hastaya otoimmün hepatit-kolanjit ön tanılarıyla metilprednizolon tedavisi başlandı. Patolojisinde hafif nekrozla birlikte lobüler histiyositik hepatit bulguları saptandı. Hasta leishmania açısından tetkik edildi ve dışlandı.

Tedavi sonrası klinik ve laboratuvarda anlamlı iyileşme gözlemlendi (Tablo 1). Steroide klinik ve laboratuvar yanıt elde edilmesi üzerine hasta otoimmün hepatit-kolanjit olarak takibe alındı, metilprednizolonun doz titrasyonu planlandı. Mevcut tedaviye azatiopürin eklendi. Hastanın 19.07.2019 tarihinden sonra tedavi altında karaciğer fonksiyon testleri tamamen normal olarak takibine devam edilmektedir.

Tartışma

Otoimmün hepatit karaciğerde kronik hepatite yol açan, bazen klinisyenlerin tanısında zorlandığı, nekroinflamasyonla sonuçlanan karaciğer parankim hastalığıdır. Asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden fulminan hepatite kadar varan farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. OIH, kronik veya akut hepatitin viral, metabolik, genetik ve toksik etyolojisinin yokluğunda her durumda dikkate alınmalıdır [1]. Hastalığın tanısı erken akla gelirse immünoşüpresif tedavinin başlanması ile progresyonun durdurulabileceği böylece histolojik düzeyde fibrozisin gerileyip siroza ilerlemesinin önlenebileceği belirtilmiştir [3]. Ancak hastalığın farklı klinik bulgularla prezente olabilmesi ve toksik hepatitin de benzer klinik tabloya neden olabilmesi sebebiyle tanıda ve tedavide gecikmeler olabilmektedir. Overlap

Tablo 1. Hastamızın tedavi sırasında transaminaz ve kolestatik enzimlerinin seyri

Tarih/LAB	AST	ALT	ALP	GGT	LDH	T.Bil	D.Bil
1.gün	1063	2366	182	91	428	6,65	5,7
7.gün	481	1583	114	66	353	7,67	3,09
1.ay	59	288	137	99	240	1,66	1,3
2.ay	44	109	94	40	200	1,14	0,64
3.ay	20	23	82	15	239	0,52	0,23

sendromu terimi hepatitin varyant formlarını tanımlamak için PSK ve PBS özelliklerini birlikte gösteren vakalar için geliştirilmiştir. Yapılan bir çalışmada otoimmün hepatit vakaları incelendiğinde PSK ve PBS olan hastaların overlap sendrom oranı %18 olarak bildirilmiştir [4].

Bizim vakamızda klinik, laboratuvar ve histolojik olarak hepatoselüler inflamasyona ait bulgular mevcuttu. ANA (+), SMA ve AMA (-) olan hastada diğer hepatit markerleri negatif saptandı.

Otoimmün hepatit-kolanjitli (OİH-K) vakaların başlıca başvuru şikayetleri sıklık sırasına göre kaşıntı, yorgunluk, artralji ve sarılıktır. Bizim vakamızın başvuru nedeni sarılık ve kaşıntı şikayetleri idi. OİH-K'te ALP'nin yaklaşık 5 kat; bilirubin, AST, ALT'nin yaklaşık 2 kat artması; IgM ve G'nin normal üst sınırı hafif aşmış olması beklenir. Bilirubin değerleri 4-5 kat; AST, ALT yaklaşık 30 kat; GGT, ALP yaklaşık 2 kat artmış olan vakamızda IgM ve IgG normal saptandı. Mevcut bulgularla otoimmün hepatit tanı kriterleri tam olarak karşılanmasada, klinik ve laboratuvar iyileşme olmayan hastamızda, tedaviden tanıya gitmenin uygun bir seçenek olabileceğini düşündük.

Bu hastalarda tedaviye prednizolon ile başlanması, cevap alınamaz ise UDKA eklenmesi önerilmektedir. Biz hastamıza 60 mg/gün prednizolon başladık ve steroid dozunun kademeli azaltılmasını planladık. Takiplerinde AST, ALT, ALP, GGT ve bilirubin değerlerinin ciddi anlamda düzeldiğini ve normal seviyelere gerilediğini gördük. Biz vakamızda metilprednizolon ile KCFT'de dramatik yanıt olarak otoimmün hepatit-kolanjit tanısını koyduk. OİH hastalarında bizim vakamızda olduğu gibi, bazen tedaviden tanıya da gidilebilir.

Sonuç olarak; otoimmün hepatit diğer sebeplerin dışlanması gereken ve bazen tanıda zorlanılan bir hastalıktır. Özellikle toksik hepatit ön tanısı ve tetkiklerin uzun sürmesi bu hastalığın tanı ve tedavisinde gecikmelere sebep olmaktadır. Tüm bunlara ek olarak hastalık farklı klinik prezentasyonlar göstermektedir. Bu sebeple hastalar klinik olarak otoimmün patoloji düşündürüyorsa, steroid tedavisine göre enzim seviyelerindeki değişimin tanımızı destekleyebileceğini akılda tutmak gerekir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol* 2015;21:60-83. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.60>
2. Puustinen L, Barner Rasmussen N, Pukkala E, Färkkilä M. Incidence, prevalence, and causes of death of patients with autoimmune hepatitis: a nationwide register-based cohort study in Finland. *Dig Liver Dis* 2019;51:1294-1299. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.01.015>
3. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis - Update 2015. *J Hepatol* 2015;62:100-111. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.005>
4. Heneghan MA. Definition and treatment of variants of autoimmune hepatitis. *UpToDate* 2018. Available at: <http://www.uptodate.com/home>. Accessed February 16, 2022

Hasta onamı açıklaması: Bu olguda kolestatik enzim yüksekliği ile tetkik edilen otoimmün kolanjit vakası tartışılmıştır. Hastamızın tanı ve tedavi süreci ile ilgili bilgiler verilmiştir. Hastamız bilgilendirilmiş olup onamı alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

M.Ç. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. Makale E.B.B., H.Y. ve M.Y. tarafından yazılmış, M.Ç. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.