



Otoimmün Hepatit ve Tiroid Kanseri Birlikteliği: Olgu Sunumu

The Association of Autoimmune Hepatitis and Thyroid Cancer: Case Report

Hilmi ATASEVEN¹, İlhami YÜKSEL², Mehmet İBİŞ², Ömer BAŞAR², H. Mehmet TÜRK³

¹ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, ERZURUM

² Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, ANKARA

³ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, GAZİANTEP

ÖZET

Otoimmün hepatit kronik, progresif bir karaciğer hastalığıdır. Bu hastalar genellikle immünsüpresif tedaviye yanıt verirler. Kortikosteroid ve azatioprin ile tedavi, remisyonu sağlamada köşe taşıdır. Gerekirse diğer immünsüpresif ilaçlar da tedavide kullanılmaktadır. İmmünsüpresif tedavi sonrası malignite gelişimi bilinmektedir. Ayrıca otoimmün hastalıklarla ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar da önceden bildirilmiştir. Ancak otoimmün hepatitle birlikte diğer doku malignitelerinde birliktelik daha önce sunulmamıştır. Biz bu yazıda otoimmün hepatitli bir hastada tedaviye başladıktan 17 ay sonra tiroid papiller karsinoma gelişimini sunduk.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hepatit, tiroid kanseri, immünsüpresif tedavi, çocukluk çağı.

SUMMARY

Autoimmune hepatitis is a chronic progressive liver disease. Patients with autoimmune hepatitis usually respond to immunosuppressive treatment. Treatment with corticosteroids and azathioprine is a milestone in achieving remission but other immunosuppressive drugs are also used when necessary. Development of malignancies following immunosuppressive treatment is well-known. In addition, lymphoproliferative disorders associated with autoimmune diseases has been reported previously. Co-existence of autoimmune hepatitis and malignancies in other tissues, however, has not been presented before. In this report, we presented a case with autoimmune hepatitis developing thyroid papillary carcinoma 17 months after the initiation of therapy.

Key Words: Autoimmune hepatitis, thyroid cancer, immunosuppressive treatment, childhood.

GİRİŞ

Otoimmün hepatit kronik, ilerleyici, etyolojisi tam bilinmeyen ve serolojik olarak karaciğere spesifik/nonspesifik antijenlerle karakterize nekroinflamatuvar bir hastalıktır. Olası tetikleyici faktörler, virüsler, diğer otoimmün hastalıklar ve ilaçlardır. Otoimmün hepatit çocuklarda ve yetişkinlerde ortaya çıkabilir. İnsidans premenstrüel kız çocuklarda pik yapar. Patogeneze yardım eden moleküler mekanizmalar, kişilerin ilgili

otoantijenlerine karşı otoantikörlerin reaksiyonu; histokompatibilite antijen sınıf I ve II molekülleri, hücre adezyon molekülleri ve sitokinlerin anormal ekspresyonu; artmış oksidatif stres ve anjiyogenez oluşumudur. Kortikosteroidler monoterapide kullanıldığı gibi azatioprin ile kombine tedavide de kullanılabilir (1). Otoimmünite yalnızca karaciğere ait olmayıp birlikte immün mekanizmalarla meydana gelen, otoimmün tiroid hastalıkları, otoimmün poliglandüler sendrom,

ülseratif kolit, glomerülonefrit gibi hastalıklar da bulunabilir. Ayrıca, immünsüpresif tedavi sonrası çeşitli organ ve doku maligniteleriyle; otoimmün hastalıklarla ilişkili lenfoproliferatif hastalıkların da olabileceği önceden bildirilmiştir. Ancak otoimmün hepatitle birlikte diğer doku malignitelerinde birliktelik daha önce sunulmamıştır. Bu olgu sunumunda, otoimmün hepatit tedavisi başladıktan 17 ay sonra tiroid papiller karsinomu tanısı alan bir olgu sunduk.

OLGU

Ellerinde, bacaklarında, omuz ve yüzünde kızarıklıklar ile burun kanaması şikayetleri nedeniyle başvurduğu hastanede yapılan muayenesinde spider anjiyoma ve splenomegali; tetkiklerinde, aspartat aminotransferaz: 761 U/L, alanin aminotransferaz: 1409 U/L, alkalen fosfataz: 854 U/L, gama-glutamiltansferaz: 163 U/L, "smooth muscle antibody (SMA)": 1/80 (+), antinükleer antikor (ANA): 1/40 (\pm), HBsAg: (-), anti-HBs: (-), anti-HIV: (-), hepatit A virüs IgG: (+), tiroid fonksiyonları: Normal, IgG: 2020 mg/dL, IgA: 144 mg/dL, IgM: 131 mg/dL, C3: 0.72 (\downarrow), C4: 0.06 (\downarrow), protrombin zamanı: 18 sn, parsiyel tromboplastin zamanı: 46 sn ve karın ultrasonografi (USG)'sinde karaciğer parankiminde heterojenite, kenarlarında düzensizlik ve splenomegali tespit edilen 13 yaşındaki kız çocuğuna otoimmün hepatit düşünülerek steroid tedavisi başlandı. Bir ay sonra tedaviye azatioprin eklendi. Tedavinin başlangıcından yaklaşık 17 ay sonra kontrol muayenesinde tiroid nodülü tespit edildi ve yapılan tiroid sintigrafisinde minimal hiperplazik tiroid, sağ lobda hipoaktif nodül tespit edildi. Bunun üzerine tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı ve patoloji sonucu tiroid papiller kanseri saptandı. Tiroid antikorları negatif bulundu. Bundan yaklaşık iki ay sonra da total tiroidektomi yapıldı. Kontrol tiroid sintigrafisinde sağ lobda fokal artmış aktivite tutulumu rezidüel tiroid dokusu olarak değerlendirilip hastaya ameliyattan 1.5-2 ay sonra da radyoaktif iyot tedavisi uygulandı. Bu arada yapılan kemik mineral dansitometresinde genç erişkinlere göre osteoporotik özellikte olduğu ve lomber vertebralarda kemik kırılma riskinde dört kat ve üzeri artış olduğu tespit edildi.

Kliniğimize 15 yaşındayken müracaat eden hastanın yapılan sorgulamasında, başlangıç yakınmalarından sekiz ay önce halsizlik, yorgunluk ve ateşlenme şikâyetleriyle gittiği hastanede hepatit A geçirdiğinin söylendiği; amenore, allerjik rinit ve sık otitis media öyküsünün olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA

Bizim bildiğimiz kadarıyla, daha önceden otoimmün hepatitle birlikte tiroid kanseri olgusu sunulmamıştır. Ancak hepatit C virüsü (HCV)'ne bağlı kronik hepatiti olan hastalarda birlikte tiroid kanserinden bahsedilmektedir. HCV'nin onkojenik rolü çok iyi bilinmemekle beraber HCV'ye bağlı immün sistemin etkilenmesi ve otoimmün hastalıklardan bahsedilmektedir. Nitekim bir çalışmada HCV enfeksiyonu ile tiroid papiller kanser arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (2). Ayrıca, kronik replikatif hepatit C'li ve renal transplantasyon için immünsüpresif tedavi öyküsü olan bir hastada eş zamanlı tiroid papiller ve tiroid medüller karsinomu bildirilmiştir (3).

Otoimmün hepatitin tedavisi, diğer immün aracıklı hastalıklarda olduğu gibi immünsüpresif ilaçlarla yapılır. İlk tedavi seçeneği olarak kortikosteroid, azatioprin veya 6-merkaptopurin kullanılır. Bunlara dirençli olgularda veya bunların yan etkilerinden korunmak için siklosporin, mikofenolat mofetil ve takrolimus gibi diğer güçlü immünsüpresifler de kullanılabilir (1).

İmmünsüpresyon sonrası malign hastalıklarda artış söz konusudur. Bu durum özellikle transplantasyon sonrası izlenen hastalarda görülmektedir. Renal transplantasyon sonrası immünsüpresif tedavi alan 620 hastanın incelendiği bir çalışmada; deri, meme, kolon ve tiroid kanseri ile monositik lösemi gibi malignitelerin geliştiği görülmüştür (4). Bu hastaların azatioprin ile prednizolon ya da siklosporin ile prednizolon ve/veya azatioprin aldığı, malign hastalık gelişiminin renal transplantasyon sonrası ortalama 62.4 ay sonra olduğu ifade edilmektedir. Renal transplantasyon sonrası yapılan başka bir çalışmada ise deri kanserinde, lenfoproliferatif hastalıklarda ve gastrointestinal kanserde artış olduğu bildirilmiştir. Bu durum siklosporin alan hastalarda daha belirgin olsa da azatioprin ile steroid alanlarda da malignite artışı olduğu gözlenmiştir (5). Benzer şekilde kemik iliği transplantasyonu sonrasında da sekonder malignite riskinde artış olabilmektedir (6). Oral glukokortikosteroid alan hastalarda deri malignitelerinde bir artış görülebilmektedir (7). Azatioprin kullanımının hepatoselüler kanser gelişiminde bir role sahip olabileceği ifade edilmektedir (8). Kortikosteroidle tedavi edilmiş şiddetli otoimmün kronik aktif hepatitli hastalarda hepatoselüler kanser riskinin arttığı iddia edilmiştir (9). Kortikosteroid veya azatioprin alan, kronik karaciğer hastalığı olan altı hastanın hepsinde diğer organlarda malignite geliştiği bildirilmiştir (10).

Bütün bunlara rağmen siklosporin ile ilişkili kanser gelişimi daha belirgin iken steroid ve azatioprin tedavisi sonrası malignite gelişimi net değildir ve son iki ilacın özellikle de tiroid kanseri ile ilişkisi tam bilinmemektedir.

Bizim hastamız da glukokortikosteroid ve azatioprin kullanıyordu. Bununla birlikte olgumuzdaki tiroid papiller kanser gelişimi tek başına glukokortikosteroid ve azatioprin ile yapılan immünsüpresyon tedaviye bağlanamaz. İmmünsüpresyon sonrası malignite gelişimi, özellikle solid tümörlerde, uzun süre sonra olmaktadır. Bizim olgumuzda ise yaklaşık 17 ay sonra bu maligniteye rastlanmıştır. İmmünsüpresyon ancak çevresel bir faktör olarak kanser gelişimini hızlandırıyor olabilir. Zira tiroid karsinogenezinin çok basamaklı sürecinde çok sayıda kofaktör rol almaktadır (11).

Otoimmün hepatitte otoimmünite yalnızca karaciğere ait olmayıp birlikte immün mekanizmalarla meydana gelen, otoimmün tiroid hastalıkları, otoimmün poliglandüler sendrom, ülseratif kolit, glomerülo nefrit gibi hastalıklar da bulunabilir. Otoimmün hepatitle birlikte olan otoimmün tiroidit varlığı ve buna sekonder tiroid kanseri gelişimi söz konusu olabilir. Tiroid kanseri patogenezinde immün tiroid hastalıkları da rol almaktadır. Zira tiroid kanserleri gelişiminde doku graft faktörleri, antikörler ve sitokinler etken olabilmektedir. Otoimmün tiroidit, tiroid papiller karsinomalı hastalarda adenomatöz guatrılı veya folliküler adenomalı hastalardan daha fazla görülmektedir (11). Her ne kadar hastamızda, daha önceden ve başka bir hastanede ameliyat olduğu için histolojik olarak tiroidit olup olmadığını bilmiyorsak da, sık otitis media ve allerjik rinit öyküsü diğer otoimmün hastalıkların da olabileceğini düşündürmektedir.

Tümörlerde bulunan inflamatuvar hücreler ve sitokinlerin konakçı tarafından verilen etkin antitümör yanıt olarak sayılmasından çok, bu hücreler ve sitokinler büyük olasılıkla tümör büyümesine, ilerlemesine ve immünsüpresyona yardımcı olabilir. Üstelik kanser duyarlılığı ve şiddeti inflamatuvar sitokin genlerinin fonksiyonel polimorfizmi ile ilişkili olabilir. İnflamatuvar sitokinlerin delesyonu veya inhibisyonu deneysel kanser gelişimini önlemektedir. Genetik hasar kanser atışını yakan kibrit ise, bazı inflamasyon tipleri alevleri besleyen yakıtı sağlayabilir (12). Otoimmün durumlarda malignite gelişim riski tam bilinmemektedir. Ancak hepatoselüler kanserli hastalarda, karaciğer sirozlu ve kronik hepatitli hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olan ANA titresinde bir artış söz konusudur ve ANA titrelerindeki rebound artış hepatoselüler kansere işaret edebilir (13). Bu bilgiler ışığında otoimmünitenin getirdiği genel bir malignite artışı da tiroid kanseri patogenezinde ileri sürülebilir.

Bütün bunlara rağmen olgumuzdaki otoimmün hepatit ve tiroid papiller kanser birlikteliği herhangi bir sebep olmadan yalnızca koincidental olarak da tespit edilmiş olabilir.

Sonuç olarak, otoimmün hepatit ve tiroid kanseri arasında net bir ilişki olmamakla beraber otoimmün hepatitli hastalarda tedavi öncesi fizik muayene, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri ve USG ile tam bir tiroid muayenesi ihmal edilmemelidir, tedaviye ondan sonra başlanmalı ve bu muayene belirli aralıklarla da tekrarlanmalıdır. Ayrıca, otoimmün hastalığı olan olguların, malignite ile birlikteliğinin sık olabileceği akılda tutulmalı ve bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Review article: Immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1-16.
2. Montella M, Pezzullo L, Crispo A, et al. Risk of thyroid cancer and high prevalence of hepatitis C virus. *Oncol Rep* 2003;10:133-6.
3. Behrand M, von Wasielewski R, Brabant G. Simultaneous medullary and papillary microcarcinoma of thyroid in a patient with secondary hyperparathyroidism. *Endocr Pathol* 2002;13:65-73.
4. Ondrus D, Pribylincova V, Breza J, et al. The incidence of tumors in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int Urol Nephrol* 1999;31:417-22.
5. McGeown MG, Douglas JF, Middleton D. One thousand renal transplants at Belfast City Hospital: Post-graft neoplasia 1968-1999, comparing azathioprine only with cyclosporin-based regimes in a single centre. *Clin Transpl* 2000;193-202.
6. Deeg HJ, Socie G, Schoch G, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: A joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 1996;87:386-92.
7. Karagas MR, Cushing GL Jr, Greenberg ER, Mott LA, Spencer SK, Nierenberg DW. Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br J Cancer* 2001;85:683-6.
8. Saeian K, Franco J, Komorowski RA, Adams MB. Hepatocellular carcinoma after renal transplantation in the absence of cirrhosis or viral hepatitis: A case series. *Liver Transpl Surg* 1999;5:46-9.
9. Wang KK, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1988;8:1679-83.
10. Viteri A, Vernace SJ, Schaffner F. Extrahepatic malignancy in chronic liver disease: Report of six cases. *Gastroenterology* 1976;71:1075-8.
11. Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma: A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer* 1995; 76:2313-8.
12. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-45.
13. Imai H, Nakano Y, Kiyosawa K, Tan EM. Increasing titers and changing specificities of antinuclear antibodies in patients with chronic liver disease who develop hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993;71:26-35.