

## BİR OTOİMMÜN KOLANJİT VAKASI

Çetin KARACA\*, Murat GÜLŞEN\*\*, Ayşe YILMAZ\*\*, Uğur ÇEVİKBAŞ\*\*\*,  
Fatih BEŞİŞİK\*, Yılmaz ÇAKALOĞLU\*, Atilla ÖKTEN\*

## ÖZET

Otoimmün kolanjit kolestatik ve hepatoselüler özelliklere sahip kronik inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır. Hastalar çoğunlukla orta yaşlı kadınlardır ve kaşıntı, yorgunluk, artralji, sarılık yakınması ile başvururlar. Histolojik olarak primer biliyer siroz ile benzerlik gösteren bu hastalık, esasen antinükleer antikor ve/veya antidüz kas antikor pozitifliği, antimitokondriyal antikor negatifliği ile ondan ayrılan bir antidedir. Karaciğer hasarına ait diğer etiyolojik nedenlerin dışlanması ile tanı kesinleştirilir. Tedavide immunstüpressif ajanlar ve ursodeoksikolik asid kullanılmaktadır. Prognozu primer biliyer siroza göre daha kötüdür. Yeni tanımlanan ve nadir görülen bir hastalık olması nedeni ile kliniğimizde yatırılarak tanısı kesinleştirilen bir olgu burada sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Otoimmün kolanjit

## SUMMARY

*An autoimmune cholangitis case.* Autoimmune cholangitis is a chronic inflammatory liver disease characterized by cholestatic and hepatocellular findings. Most of affected patients are middle age women and present with itching, fatigue, arthralgia and jaundice. The disease resembles primary biliary cirrhosis histologically, however distinction between the diseases is made by positive antinuclear antibody and/or antismooth muscle antibody, and negative anti-mitochondrial antibody titers. Eliminating other causes of liver damage confirms the diagnosis. Management includes use of immunosuppressive agents and ursodeoxycholic acid. Its prognosis is poorer than that of biliary cirrhosis. Because it is a newly defined and rare disease, we present a case that was admitted to, and whose diagnosis was confirmed in our clinic.

**Key word:** Autoimmune cholangitis

## GİRİŞ

Otoimmün kolanjit, histolojik olarak primer biliyer siroz (PBS) ile benzerlik gösterir, fakat antimitokondriyal antikor (AMA) negatiftir. Bunun ayrı bir hastalık mı, PBS'un AMA negatif bir varyantı mı, yoksa otoimmün hepatitin kolanjiyopatik bir formu mu olarak tanımlanması gerektiği hala netlik kazanmamıştır (2,3,4). Yeni tanınmaya başlayan bir hastalık olduğundan kliniğimizde takip ettiğimiz bir olguyu sunuyoruz.

## VAKA TAKDİMİ

Ş.D., 33 yaşında, kadın hasta.

Servisimize yatırıldığı dönemde yakınması olmayan hasta 1 yıl önce üst solunum yolu

infeksiyonu nedeni başvurduğu doktor tarafından tetkik edildiğinde karaciğer enzimlerinin yüksek olduğu söylenmiş. Son 1-2 yıldan beri yaygın eklem ağrıları nedeni ile zaman zaman asetil salisilik asid (ASA) tabletleri kullanan hastanın karaciğer enzimlerindeki yüksekliğin buna bağlı olabileceği söylenmiş ve bu ilacı kullanmaması önerilmiş. Ancak hasta eklemlerindeki ağrı nedeni ile ASA almaya devam etmiş. El bileği ve elin küçük eklemlerinde daha fazla olmak üzere yaygın eklem ağrısı olan hasta sabah tutukluğu, eklemlerde kızarıklık ve şişlik tanımlamıyor. Yatışından 1 ay kadar önce tüm vücutta kaşıntı şikayeti olan hastanın 3 gün süren açık renkli dışkılaması olmuş. Nisan 2000'de başvurduğu doktor tarafından yapı-

Mecmuaya geldiği tarih: 13.08.2001

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

\*\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

lan tetkiklerde aspartat aminotransferaz (AST) 15 kat, alanin aminotransferaz (ALT) 17 kat, alkalin fosfataz (ALP) 2,5 kat, gamma-glutamyl transpeptidaz (GGT) 4 kat yüksek ve bilirubin değerleri normal sınırlarda saptanmış. Albümini 4,2 gr/dl, gamma-globulini 2,8g/dl bulunan hastanın bakılan serolojik göstergelerinden HBsAg(-), Anti HBs(-), Anti HCV(-), Anti HAV IgG(+), ANA(-), AMA(-), LKM1(-) bulunmuş. Hasta 08.06.2000 tarihinde, 1336 protokol numarası ile ileri tetkik ve tedavi amacı ile gastroenterohepatoloji bilim dalına yatırıldı.

Öz geçmişinde üç ay önce geçirilmiş eksternal hemoroid operasyonu, soy geçmişinde ise babada kolon karsinomu dışında bir özellik yoktu. 2 paket/yıl sigara anamnezi olan hasta, alkol ve ilaç kullanmıyordu. Fizik muayenesinde vücudunda yer yer hipopigmente alanlar ve parmaklarda çomaklaşma eğilimi dikkati çekiyordu. Solunum ve dolaşım sistemi muayenesi normaldi. Sindirim sistemi muayenesinde 4 cm, hafif ağrılı, orta sertlikte, düzgün yüzeyli ve künt kenarlı hepatomegali ve 2 cm. splenomegali palpe edildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı 70mm/saat, lökosit: 6680/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 10,6g/dl, hematokrit: %35, MCV: 77fl, MCH: 23gr/dl, trombosit: 260000/mm<sup>3</sup>, AST: 162 (5-42)U/l, ALT: 192 (5-45)U/l, ALP: 814 (90-260)U/l, GGT: 323 (5-85)U/l, albumin: 3,27g/dl, gamma-globulin: 2,8g/dl, demir: 13mcg/dl, total demir bağlama kapasitesi: 637mcg/dl, ferritin: <1,5ng/ml olarak saptandı. Glukoz, BUN, kreatinin, ürik asid, elektrolitler, LDH, kan yağları ve bilirubinler normal sınırlardaydı. İdrar tetkikinde bir özellik yoktu. Otoantikorlardan: AMA(-), AMA-M2(-), ANA(-), antiLKM-1(-), SMA(+) 1/160, p-ANCA(+) bulundu. IgG 2960 (N:844-1912), IgM 368 (N:50-196), IgA 276 (N:268-425).

Yapılan gastroskopik incelemede eritematöz gastrit, antrumda iyileşmiş ülser nedbesi, gra-

de II duodenit tespit edildi. Rektoskopik tetkikinde, internal ve eksternal hemoroidler, anüs çevresinde hipopigmentasyon görüldü. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP)de normal intra- ve ekstrahepatik safra yolları ve normal pankreatik kanal saptandı. Karaciğerin, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının ultrasonografik incelemesi normaldi. Karaciğer biyopsisinde (Prot no:14683/2000) portal bölgede lenfoplazmositer ağırlıklı infiltrasyon, safra kanal kaybı, portal-portal-santral fibrozis görüldü.

Hastamıza otoimmün kolanjit ve demir eksikliği anemisi tanısı konularak 20mg/gün metil prednizolon, 750mg/gün ursodeoksikolik asid (UDKA) ve intravenöz demir replasmanı tedavisi uygulandı. Aneminin sebebi olarak sık analjezik kullanımı düşünüldü. Ayaktan takip edilmek üzere taburcu edilen hastanın. 1 ay sonraki kontrolünde AST:13 U/l, ALT: 17 U/l, ALP:199 U/l, GGT:86 U/l olarak tespit edildi. Steroid dozu azaltılmaya başlandı. Hasta halen sorunsuz olarak polikliniğimizden takip edilmektedir.

## TARTIŞMA

Otoimmün kolanjit kolestatik ve hepatoselüler özelliklere sahip kronik inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır. Klasik PBS özellikleri gösteren AMA (-) ve ANA (+) olan hastaları tanımlamak için 1987 yılında immunokolanjit tanımı ortaya atıldı (2). Daha sonra bu isim, 1993 yılından itibaren otoimmün kolanjit (OİK) olarak anılmaya başlandı. OİK esasen ANA (+) ve/veya SMA (+) olan bir AMA (-) PBS'dir. PBS'lilerin %5'inde AMA (-)'tir. Mayo klinikte 1992-1999 yılları arasında otoimmün kolanjit tanısı konan 20 hastada: 1) ANA ve/veya SMA (+) ve/veya hipergammaglobülinemi, 2) AMA (-), 3) Klinik, laboratuvar ve/veya histolojik olarak kolestatik değişiklikler ile beraber hepatoselüler inflamasyona ait biyokimyasal bulgular, 4) HBsAg(-), Anti HCV(-), 5) Karaciğer

hasarına ait diğer etiyolojik nedenlerin olmaması kriter olarak alınmıştır <sup>(1)</sup>. Yukarıdaki kriterler gözönüne alındığında vakamız histolojik olarak PBS ile uyumlu olmasına rağmen SMA(+), AMA ve ANA(-)'ti. Kaşın-tı yakınması ile başvuran hastamızın kolestatik enzimlerinin yanı sıra transaminazları da 4 kat kadar yüksekti. Klinik, laboratuvar ve histolojik olarak kolestatik ve hepatoselüler inflamasyona ait bulgular göstermekte olan vakamızın, HBsAg ve Anti HCV'si negatif idi. Bir başka çalışmada OİK diyebilmek için: a) AMA ve anti M2'nin yokluğu, b) ANA (diffüz tip) (+) ve SMA (+), c) Histopatolojik bulgular PBS ile uyumlu, d) prednizolon tedavisinin etkili olması kriter olarak alınmıştır <sup>(3)</sup>. PBS'lerde %20-50 oranında AMA'a ilaveten ANA'da (+)'tir. Bu oran OİK'de %79-100 olarak bulunmuştur <sup>(2)</sup>.

OİK'li vakaların %82'si kadındır ve ortalama teşhis yaşları 52'dir. Bizim vakamız ise 33 yaşında bir kadındır. Genelde başvuru şikayeti kaşıntı (%53), yorgunluk (%47), artralji (%29) ve sarılık (%18)'tir <sup>(2)</sup>. Vakamız, yatışından 1 ay önce tüm vücutta başlayan kaşıntı ve son 1 yıldır yaygın eklem ağrılarında şikayet etmekteydi. OİK'te, laboratuvar testlerinde bilirubin, AST, ALT yaklaşık 2 kat, ALP yaklaşık 5 kat artar, IgM ve

IgG'nin de normalin hafif üstünde olması beklenir <sup>(2)</sup>. Bizim vakamızda bilirubin değerleri normal iken AST, ALT, GGT ve ALP yaklaşık 4 kat artmıştı. IgM ve IgG normalin 1,5 katına çıkmıştı.

Primer biliyer siroz, OİK ve primer sklerozan kolanjit (PSK) otoimmünopatogenezi olduğu varsayılan kolanjiyopatilerdir <sup>(2)</sup> ve çeşitli kriterlerle bu üçü birbirinden ayrılır (Tablo 1). Her ne kadar bu hastalıklardaki otoantikörler tek bir hastalığı veya organı ifade etmese de PBS ve OİK, AMA varlığına veya yokluğuna göre belirlenir. Safra yolundaki hasarın histopatolojisi de PBS ve OİK'i PSK'ten ayırır. PBS ve OİK'teki esas histolojik proses nonsüpüratif dekstrüktif kolanjittir. Oysa PSK'te fibröz obliteratif kolanjit görülür. Vakamızın karaciğer biyopsisindeki safra kanal kaybı OİK histopatolojisi ile uyumlu idi. PSK'ten karaciğer histopatolojisi ve normal ERCP bulguları ile ayrılmaktaydı.

Vakamızda saptanan p-ANCA (+)'liği PBS'da %3-33, PSK'te %50-82 oranındayken OİK'te bunun sıklığı ve tanıdaki yeri hakkında kesin bir bilgi yoktur <sup>(2)</sup>. Hastaların çoğunda karbonik anhidraza karşı antikörler da pozitifdir <sup>(1)</sup>.

**Tablo 1.** Otoimmün etiyolojili kolanjiyopatilerin laboratuvar ve histolojik özellikleri

Özellikler	Primer biliyer siroz	Otoimmün kolanjit	Primer sklerozan kolanjit
AMA (%)	95	0	0
ANA (%)	20-50	79-100	32-71
SMA (%)	22	50	16-74
p-ANCA (%)	3-33	?	50-82
Anti-CAII (%)*	0	83	?
Serum IgM (%)	95 artmış	N veya hafif artmış	N
Histopatoloji	NSDK**, granülom	NSDK, granülom	FOK***
Kolanjiogram	N	N	Sklerotik lezyonlar

N:Normal, \*CA-II: Karbonik anhidraz II, \*\*NSDK: Nonsüpüratif destrüktif kolanjit, \*\*\*FOK: Fibröz obliteratif kolanjit

Bazı araştırmacılar AMA (-) ve AMA (+) hastaları karşılaştırarak, AMA (-) olan grubun daha kötü prognozlu olduğunu bulmuşlardır (2). Başka bir çalışmada, AMA (-) ve AMA (+) vakaların ANA (+) ve ANA (-) oluşuna göre, ölüm veya transplantasyonla sonuçlanan siroz ve karaciğer yetmezliği komplikasyonları açısından iki grup arasında belirgin bir fark olmadığını göstermişlerdir (2).

AMA (-) vakalarda geniş çaplı denemelerin olmamasına rağmen, immünsüpressif ajanlardan çok UDKA ile tedavi edilmesi gerektiği savunuluyor. Kortikosteroid ve UDKA tedavisine cevabın kötü olduğunu bildirenler de vardır (1). Ağırlıklı görüş; bu hastaların tedavisine genellikle prednizolon ile başlaması, eğer cevap alınmaz ise UDKA eklenmesi yönündedir. Prednizolon ile hepatoselüler hasar gerilemesine rağmen safra kanal hasarı ve kolestaz genellikle etkilenmez (5,6). Biz hastamıza 750mg/gün ursodeoksikolik asid ve 20mg/gün prednizolon başladık ve 1 ay sonraki kontrolünde AST, ALT, ALP, GGT değerlerinin normale döndüğünü gördük. Daha sonra steroid dozu azaltılarak ke-

sildi ve tedaviye UDKA ile devam edilmekte. Hasta halen sorunsuz olarak polikliniğimizden takip edilmektedir.

Sonuç olarak; Otoimmün kolanjit yeni tanımlanmış ve az rastlanan bir kronik kolestatik karaciğer hastalığıdır. Kolestatik ve hepatoselüler özellikte enzim aktivitesine sahip kronik inflamatuvar karaciğer hastalığı olan vakalarda otoimmün kolanjit ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Albert J. Czaja, Herschel A Carpenter, Paula J. Santrach. et al: Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology* 31:1231 (2000).
2. John M. Vierling: *Clinics in liver disease, Autoimmune cholangiopathy*, North America Series, Los Angeles, (1999), Sf.:571.
3. Kawaguchi N, Miyakawa H, Abe K. et al: Western blot analysis of anti-M2 antibodies in anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Rinsho Byori* 11:1079 (1997).
4. Kinoshita H, Omagari K, Whittingham S. et al: Autoimmune cholangitis and primary biliary cirrhosis an autoimmune enigma. *Liver* 2:122 (1999).
5. Masumoto T, Ninomiya T, Michitaka K. et al: Three patients with autoimmune cholangiopathy treated with prednisolone. *J Gastroenterol* 6:909 (1998).
6. Sherlock DS. Autoimmune cholangitis: a unique entity? *Mayo Clin Proc* 73:184 (1998).