

Olgu Sunumu: Otoimmün hepatit primer biliyer kolanjit örtüşme sendromu ve toksik hepatit bir arada mı?

Case Report: Is autoimmune hepatitis-primer biliary cholangitis overlap syndrome and toxic hepatitis present together?

Ayşe KEFELİ^{1,*}, Özden UZUN², Akgül ARICI¹

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Öz

Amaç: Bir hastada iki veya daha fazla otoimmün karaciğer hastalığının bulunduğu durumlara örtüşme sendromu denir. Asıl fenotipi Otoimmün Hepatittir (OİH) ve ikincil olarak kolestatik karaciğer hastalığı özelliklerine sahiptirler. OİH tanılı hastalarda anti mitokondriyal antikor (AMA) pozitiflik ve safra yolu hasarının histolojik özellikleri varsa OİH ve Primer Biliyer Kolanjit (PBK) örtüşme sendromu tanısı alırlar. Bu örtüşme sendromunun görülme sıklığı, başlangıçta OİH olarak tanı alanlarda %2, PBK olarak tanı alanlarda %19'dur.

Olgu Sunumu: Olgumuzda; kaşıntı ve sarılık semptomları, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ile başvuran etiyojoloji araştırması sırasında araya giren Hoşkiran otu alımı ile tablosu şiddetlenen ancak nihayetinde örtüşme sendromu tanısı konulan hasta sunulmaktadır.

Sonuç: Sıklıkla bir hastada akut karaciğer fonksiyon bozukluğunun tek bir sebebi bulunur ancak bu vaka ile karaciğer fonksiyonları bozulan hastalarda örtüşme sendromu ile birlikte toksik bir ajan da olabileceği de okuyucuya hatırlatılmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, örtüşme sendromu.

Abstract

Objective: Overlap syndrome is described as one patient having two or more autoimmune liver diseases. The primary phenotype is autoimmune hepatitis (AIH) and secondarily has the features of cholestatic liver disease. When the patient with AIH has anti mitochondrial antibody (AMA) positivity and the histological features of bile duct damage, it's diagnosed as Autoimmune Hepatitis Primary Biliary Cholangitis Overlap Syndrome (AIH-PBC Overlap). The prevalence of overlap syndrome is 2% in patients first diagnosed as AIH, and 19% when first diagnosed as PBC.

Case Report: In our case; we presented a patient whom consulted to us with itching, jaundice and elevated liver function tests and while searching the ethiology, got interrupted with consumption of Amaranthus Retroflexus (eng: Pigweed, tr: Hoşkiran otu) and got worsened symptoms but eventually diagnosed as Overlap syndrome.

Conclusion: In most cases, a single cause is identified for acute liver dysfunction in a patient; however, this case aims to remind readers that in patients with impaired liver function, an overlap syndrome may coexist with a toxic agent.

Keywords: Autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, overlap syndrome.

Giriş

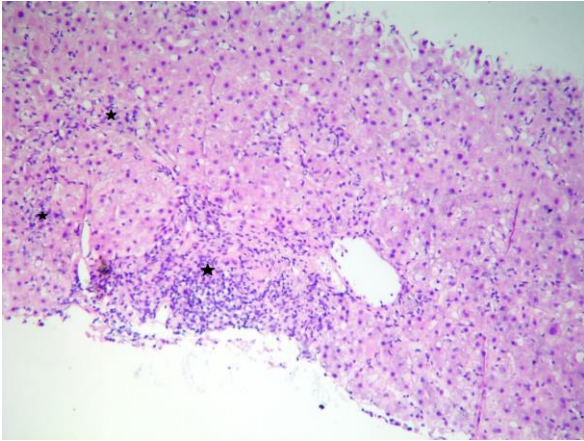
Otoimmün hepatit (OİH), histolojik olarak arayüz hepatiti, portal alanlarda plazma hücre infiltrasyonu, serumda otoantikörlerin varlığı ile karakterize karaciğer hastalığıdır, Primer Biliyer Kolanjit (PBK) ise mikroskopik safra yollarının inflamasyonu ile karakterize otoimmün, kolestatik karaciğer hastalığıdır. Sık olmamakla birlikte bu iki hastalık aynı karaciğerde bulunabilir. Bu duruma örtüşme sendromu denilir (1-3). Biz bu yazıda akut hepatitik tablo ile kliniğimize başvuran henüz tetkikleri devam ederken araya giren bitkisel ürün alımı ile tablosu şiddetlenen ancak nihayetinde örtüşme sendromu tanısı konulan hastayı sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

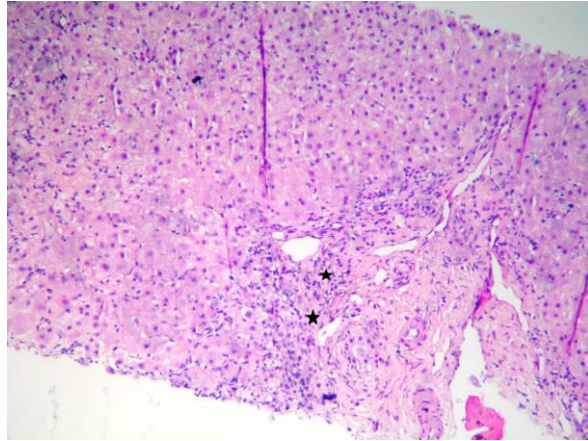
63 yaşında kadın hasta son üç haftadır şiddetlenen ancak bir yıldır devam eden sarılık ve kaşıntı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Başvuru sırasında ikterik görüntüsü dışında fizik muayene bulgusu ve anamnezinde karaciğer hastalığını açıklayacak bulgu (alkol tüketimi, ilaç alımı, bitkisel ürün kullanımı, ailede karaciğer hastalığı gibi) yoktu.

Başvuradaki labarotuvuar sonuçların da aspartat transaminaz (AST) 1479 IU/L, alanin transaminaz (ALT) 749 IU/L olup AST, ALT oranı 2'nin üzerinde, hafif alkaleen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği vardı ve direk hakimiyetinde total bilirubin 16 mg/dl idi.

Akut hepatitik tabloyu açıklayacak toksik nedenler, viral hepatitik nedenlerin dışlanması ile ikinci basamak etiyolojiye yönelik tetkikler (otoantikörler, seruloplazmin, alfa1 antitripsin düzeyi gibi) istenildi, karaciğerin vasküler hastalıkları dışlanmak üzere portal venöz doppler yapıldı, otoimmün hepatit akut atak ön tanısı ile karaciğer biyopsisi alındı. Otoantikör ve biyopsi sonucu beklenirken ALT, AST ve bilirubin değerlerinde gerileme olan (AST:451 IU/L, ALT:364 IU/L, ALP:204 IU/L, GGT:314 IU/L, Total bilirubin:6,3 mg/dl, Direk bilirubin:5,7 mg/dl) hasta ayaktan takibe alınmak üzere taburcu edildi. Ancak hasta 5 gün sonra transaminaz ve bilirubin değerlerinde hızlı yükselme ve şikayetlerinde şiddetlenme ile acil servisimize başvurdu (AST:702 IU/L, ALT:427 IU/L, ALP:96 IU/L, GGT:253 IU/L, T.bil:10,7 mg/dl, D.bil:8,7 mg/dl). Gözlemimiz dışındaki bu yükselmenin toksik hepatiti öngördürmesi nedeniyle alınan ısrarlı anamnez sonucunda, hasta bahçesinden topladığı "hoşkırın otu"adında bitkiyi tükettiğini ifade etti. Eş zamanlı gelen otoantikör sonuçları (Antinükleer antikor, Anti mitokondriyal antikor) ve histopatoloji sonuçları ile OİH ve PBK örtüşme sendromu (ara yüz hepatiti, plazma hücre infiltrasyonu, duktus proliferasyonu ve lenfositik destrüktif duktüler hasar) ile uyumlu geldi (Resim 1. A,B).



(A)



(B)

Resim 1. Portal (A) ve lobüler (B) inflamasyon (yıldız) (HE x 100)

Öncelikle ilaca bağlı toksik hepatitin histopatolojik olarak otoimmün hepatiti taklit eden bulgulara neden olabileceği akla gelse de revize edilmiş OİH kriterleri ve spesifik otoantikör pozitiflikleri hastaya OİH+PBK örtüşme sendromu tanısını koydurttu¹. Hastaya steroid ve ursodeoksikolik asit tedavisi başlandı. 1.ay poliklinik kontrolünde tüm biyokimyasal belirteçlerinin normale döndüğü tespit edildi (AST:37 IU/L, ALT:30 IU/L, GGT:114 IU/L, ALP:71 IU/L, T.bil:0,9 mg/dl, D.bil:0,6 mg/dl). Hastanın kaşıntı şikayeti kaybolmuştu. Altıncı ay ve 12. Ay kontrolünde yine hastanın herhangi bir şikayeti yoktu ve biyokimyasal tetkikleri normal sınırlar içerisindeydi.

Tartışma

OİH, akut alevlenmelerle seyreden kronik bir hepatit şeklidir. Karın ağrısı, kaşıntı, bulantı, kusma ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlar ile kliniğe yansır. Histolojik olarak portal yollarda, lobüllerde orta derecede kronik inflamasyon, lenfosit infiltrasyonu, arayüz hepatiti mevcuttur. 3 tip OİH vardır. En sık tip 1 görülür, bu tipte ANA, ASMA ve çoğunlukla F-aktin pozitifdir. Bizim olgumuzda da ANA pozitif, anti LKM negatifti. OİH tanısı için birçok skorlama kriteri mevcuttur. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu (UOHG) hastanın otoantikörleri, Ig G değerleri, histoloji ve viral hepatit yokluğuna dayanan tanı kriterleri mevcuttur. Tedavide azotiyopürin ve steroid kullanılır. Azotiyopürin kontrendike ise ya da akut ataksa tek başına steroid verilir. OİH, steroide iyi yanıt verir, hem semptomları tedavi eder hem de sağkalımı uzatır. Tedavi edilmeyen hastalar, sonunda karaciğer transplantasyonu gerektiren son evre karaciğer hastalığına ilerleyebilir (2).

PBK, safra kanallarını hedefleyen kronik bir otoimmün hastalıktır. Hastaların yarısı asemptomatik olsa da semptomatik hastalar tipik biliyer semptomlarla (sarılık, kaşıntı, karın ağrısı ve yorgunluk) seyreder. Tanıda AMA, PBK için sensitivitesi ve spesifitesi %90 olup, patognomiktir. Buna rağmen AMA pozitif olup hastalık semptomları yoksa PBK oluşmaz. PBK için 3 kriter

belirlenmiştir: 1) >6 ay yükselmiş ALP değerleri, 2) AMA pozitifliği, 3) PBK ile tutarlı histolojik değişiklikler (2). Tedavide PBK'nin ilerlemesini durduracak herhangi medikal tedavi yoktur. Fakat UDKA semptomları azaltmakta ve hastalığın ilerleyişini yavaşlatmaktadır. Obetolik asit Avrupa İlaç Ajansı tarafından yakın zamanda UDKA ile tedavi edilmeyen hastalarda ciddi yan etkileri olmasına rağmen ek tedavi olarak şartlı onay almıştır. Fakat yine de tek etkili kürtaif tedavi şekli karaciğer naklidir ve nakil sonrası nüks görülebilir.

OİH ve PBK'yi birbirinden ayırmak için en yardımcı ipucu biyopside lobüler inflamasyon ve asidofil cisimciklerin varlığının gösterilmesidir. Çünkü bunun PBK'de görülmesi nadirdir. Buna ek olarak OİH' de florid kanal lezyonları görülmez. Bu iki özelliğin yanı sıra iki hastalıkta birbirini taklit edebilir. İki hastalıkta da belirgin plazma hücreli portal inflamasyon ve arayüz hepatiti gösterebilir. Her ne kadar PBK'de daha sık görülse de iki hastalıkta da duktuler reaksiyonun eşlik ettiği safra kanalı distorsiyonu ve inflamasyon görülebilir (2). Bizim olgumuzda histopatolojik olarak ara yüz hepatiti, plazma hücre infiltrasyonu, duktus proliferasyonu ve lenfositik destrüktif duktüler hasar mevcut olması bize OİH ve PBK'nin özelliklerini taşıdığını gösterdi.

Kolestatik özellikler taşıyan OİH'li hastalar için resmi bir tanımlama ve tedavi stratejisi şu an için yoktur. Bu hastaların asıl fenotipi OİH'dir ve ikincil olarak kolestatik karaciğer hastalığı özelliklerine sahiptirler. Bu hastalar PBK, Primer Sklerozan Kolanjit (PSK) veya AMA negatif PBK ya da küçük kanal PSK'nin ayırt edilemediği kolestatik sendrom düşündüren bulgulara sahiptirler. Örtüşme sendromu sıklığı %2 ile %19 arasında dağılım gösterir. Örtüşme sendromu sıklığı farklı kaynaklarda farklı bildirilmektedir. Bunun nedeni uluslararası kabul görmüş tek bir skorlama sistemi, tanı kriterleri bulunmamasındandır.

Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği (EASL)'nin önerilerinin dahil edildiği Paris kriterleri örtüşme

sendromu tanı kılavuzu yayımlanmıştır (3,4). Paris kriterleri, her bir hastalık için tanımlanmış üç ayırt edici özellikten en az ikisinin varlığını gerektirir. OİH için, serum ALT seviyesinin normalden 5 kat yüksek olması ya da IGG seviyesinin normalden iki kat yüksek olması, anti düz kas antikoru (SMA) pozitifliği ve orta-ciddi arayüz hepatitinin histolojik özelliklerini taşıması olarak tanımlanmıştır. PBK için ALP'nin 2 kat veya daha fazla yüksekliği ya da GGT'nin 5 kat veya daha fazla yüksekliği, AMA pozitifliği ve florid kanal lezyonlarının histolojik kanıtı olarak tanımlanmıştır. Paris kriterlerinin, OİH-PBK Örtüşme sendromu için sensitivite ve spesifitesi %92- %97' dir. Klinik karar vermede altın standart olarak kabul görür. Bizim hastamızda ASMA pozitifliği dışında tanı kriterlerinin tamamını karşılıyordu (4). Weizhang ve arkadaşlarının çalışmasında yeni hazırladıkları skorlamada farklı olarak biyokimyasal kategoride ALT-AST'ye ek olarak globülin ve ALP de dahil edildi. Bunun gerekçesi olarak globülin yükselmesi OİH grubunu desteklerken, ALP, PBK'yi destekliyordu. Çalışma biyokimyasal, histolojik, immünolojik ve diğerleri (viral hepatitler, ilaç, alkol) gruplarına ayrılıyordu. Sonuçta 272 kişilik bir grupla yapılan yeni örtüşme puanlama sınıflaması hasta grubu için geçerli oldu. >21 puan alan hastaları % 98,5 olarak kesin Örtüşme sendromu olarak sınıflandırdı. Çalışmaya göre bu kriterlerle %98,5 sensitivite, % 92,5 spesifite ile örtüşme sendromu tanısı konulabiliyordu (5).

Bizim vakamızda ayrıca ikinci hepatitik atak geçirmesi toksik bir tabloyu düşündürdü. Bu ikinci atak OİH'nin dalgalanması olabilirdi ancak yine de toksik nedenlerin dışlanması için ayrıntılı sorgulandığında bilinmeyen bir ot ile yapılmış yemek yediği öğrenildi. Hastanın aldığı Latince adı *Amaranthus Retroflexus* olan Hoşkırın otunun hiçbir çeşidinin karaciğere toksik olmadığı görülmüştür. Literatüre bakıldığında hepatotoksik değildi ancak bizim hastamızın ikinci kez acile kolestatik tipte karaciğer hasarı ile başvurmasına neden olduğu düşünüldü. Bu nedenle akılda tutulması gerektiğini düşünüyoruz.

OİH-PBK Örtüşme sendromunun klinik seyri ve

tedaviye cevabı esas olarak hastalığın baskın bileşenine bağlıdır. Yüksek serum AST düzeyi, 2 kattan az serum ALP düzeyi, histolojik incelemede orta-şiddetli arayüz hepatiti olan hastalar, OİH için yüksek tanısal skor alırlar ve OİH baskın hastalık olarak kabul edilir. Bu hastalar sıklıkla glukokortikoid tedavisine yanıt verirler. Buna karşın, PBK için yüksek tanısal skoru olan hastalar genellikle düşük dozda ursedoksikolik asitlerin (≤ 15 mg/kg günlük), glukokortikoidler (prednizon, prednizolon veya budesonid) ile kombinasyonuna cevap verirler. 5 yıllık karaciğer transplantsız sağ kalım oranı %100 iken, 10 yıllık sağ kalım oranı %92' dir (4).

İmmünoşüpresif tedavi, OİH için standart etkili tedavi olarak kabul edilir ve UDKA, PBK' nin ilerlemesini yavaşlatmak için önerilir. OİH-PBK örtüşme sendromunda en iyi tedavi seçeneğinin UDKA ve immünoşüpresiflerin kombinasyon tedavisi olduğu Chazouillères O. ve arkadaşları tarafından yapılan 7,5 yıllık bir çalışma ile gösterilmiştir (6). İmmünoşüpresif tedavinin olası yan etkilerine farklı çalışma gruplarınca dikkat çekilmeye çalışılsa da, Fan X. ve arkadaşlarının 28 kişiyle yaptığı (14 kişi sadece UDKA, 14 kişi UDKA+steroid kombinasyon tedavisi aldı) kohort çalışmada dekompanse sirozun eşlik ettiği OİH-PBK Örtüşme sendromlarında bile en iyi tedavinin, kombinasyon tedavisi olduğunu gösterilmiştir (7). OİH-Örtüşme sendromlarının tanısı tedavi planlamasında büyük önem taşıdığı için ilk öncelik doğru tanıyı koymaktır. Bu bağlamda doğru tanı ile tedavi planlanan hastaların prognozları yüz güldürücüdür (4).

OİH-PBK en sık görülen örtüşme sendromlarından biridir. Ne tanı kriterleri ne de PBK' nin bu varyantı için tedavi stratejisi standartlaştırılmamıştır, fakat örtüşme sendromunun doğru teşhisi hastalığın prognozu için önemlidir. Olgumuzda da görüldüğü gibi anamnez ve ilk bulgular bizi hepatotoksositeye yönlendirse de Örtüşme sendromu tanısının koyulması ve tedavinin zamanında başlamasıyla tedaviye cevap yüz güldürücü olmuştur. Günümüzdeki mevcut tedavi seçenekleri UDKA, kortikosteroidler ve karaciğer transplantasyonudur.

Örtüşme sendromu hastalığının prognozunun iyiye gitmesi için erken tanı ve müdahale önem taşımaktadır ancak bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Finansman: Herhangi bir kurum ve kuruluşun finansman desteği alınmamıştır.

Etik kurul onayı: Yazılı bilgilendirilmiş onam formu hastaya imzalatılmıştır.

Yazarların katkıları: Tüm yazarlar eşit katılım sağlamıştır.

Kaynaklar

1. 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.
2. <https://pfaf.org/user/Plant.aspx?LatinName=Amaranthus+retroflexus>
3. Gonzalez RS, Washington K. Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis. *Surgical Pathology Clinics* 2018; 11(2):329-349.
4. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301
5. Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:530-4.
6. Zhang W, De D, Mohammed KA, Munigala S, Chen G, Lai JP, Bacon BR. New scoring classification for primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Hepatol Commun.* 2018; 20;2(3):245-253.
7. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol.* 2006 ;44(2):400-6.

8. Fan X, Zhu Y, Men R, Wen M, Shen Y, Lu C, Yang L. Efficacy and Safety of Immunosuppressive Therapy for PBC-AIH Overlap Syndrome Accompanied by Decompensated Cirrhosis: A Real-World Study. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2;2018:1965492.