

AKUT İKTERİK HEPATİT TABLOSU İLE BAŞVURAN BİR SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTASI: LUPUS HEPATİTİ Mİ? OTOİMMÜN HEPATİT Mİ?

Dr. Tayfun AKALIN - Dr. Şeminur HAZNEDAROĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Dr. Eyüp EKİCİ - Dr. Candan TUNCER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Akut ikterik hepatit tablosu ile başvuran bir sistemik lupus eritematozus hastası: Lupus hepatiti mi? Otoimmün hepatit mi?

Sistemik lupus eritematozus (SLE) böbrek, kalp ve beyin gibi vital organlarda ciddi hasara yol açabilen otoimmün bir hastalıktır. Karaciğer enzim yüksekliği SLE hastalarında sık görülür fakat ciddi karaciğer hasarı nadirdir. En sık KCFT bozukluğu sebepleri KC yağlanması, SLE'nin KC tutulumu (lupus hepatiti), ilaç kullanımı ve viral hepatitlerdir. Nadiren SLE-otoimmün hepatit (OİH) birlikteliği de KCFT bozukluğu yapabilir. SLE ve otoimmün hepatitin pek çok ortak klinik ve laboratuvar bulguları vardır. Bu nedenle, SLE hastalarında hepatit tabosu geliştiğinde lupus hepatiti ile otoimmün hepatit ayrımını yapmak zor olabilir. KC biyopsi bulguları bu ayrımı yapmak için gereklidir. Burada, akut ikterik hepatit tablosu ile hastaneye kabul edilip SLE tanısı konan bir hasta sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, lupus hepatiti, otoimmün hepatit, antiribozomal P antikör

ABSTRACT

Acute icteric hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus : lupus hepatitis or autoimmune hepatitis ?

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease causing severe damage to vital organs, such as kidney, heart and brain. Although increased transaminase levels are frequently encountered in SLE, severe liver involvement has been seldom reported. Hepatosteatosis, lupus hepatitis (liver involvement by SLE), drugs and viral hepatitis are the most frequent causes of abnormal LFTs in patients with SLE. Occasionally, SLE-autoimmune hepatitis (AIH) overlap may also cause abnormal liver function tests. SLE and AIH share many clinical and laboratory findings. Therefore, it is difficult to differentiate lupus hepatitis from AIH in SLE patients, and liver biopsy findings are necessary for making this differentiation. We present here a patient who was admitted to the hospital with acute icteric hepatitis and then diagnosed as having SLE.

Key Words: Systemic lupus erythematosus, lupus hepatitis, autoimmune hepatitis, antiribosomal P antibodies

Giriş: Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), patogenezinde immün sistemdeki karmaşık düzensizliklerin ve otoantikörlerin önemli rol oynadığı, pek çok organda hasara yol açabilen otoimmün romatizmal bir hastalıktır [1]. Karaciğer genellikle SLE'nin ciddi hasar oluşturduğu organlardan biri değildir [2]. Karaciğer tutulumu American College of Rheumatology (ACR) 1997 SLE sınıflandırma kriterlerine [3] girmemesine rağmen hastaların önemli bir kısmında (%21-55) karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir [4, 5]. Karaciğer enzimlerindeki yükseklik vakaların %8-23'ünde SLE aktivasyonuna bağlanmıştır (**lupus hepatiti**) [4-6]. İlaçlar, karaciğer yağlanması ve viral he-

patitler transaminaz yüksekliğinin diğer sebepleridir. SLE'de transaminaz yüksekliğinin nadir görülen diğer bir sebebi de otoimmün hepatittir (OİH, eski adıyla **lupoid hepatit**). Lupus hepatiti ve OİH'nin klinik ve immünolojik laboratuvar bulguları birbirine benzer. Bu sebeple, SLE hastalarında KCFT yüksekliği olduğunda lupus hepatiti veya OİH ayrımını yapmak zor olabilir. Prognozları farklı olan bu iki hastalığın ayrımını yapmak önemlidir.

Vaka: 26 yaşındaki kadın hasta yatışından iki hafta önce başlayan bulantı-kusma ve yaygın eklem ağrısı şikayetleri ile ocak 2009'da başka bir hastaneye başvurmuş ve akut hepatit ön tanısı ile yatırılmıştır.

Yatış sırasındaki fizik muayene bulgularına ulaşıl-mamakla beraber laboratuvar bulguları aşağıdaki gibidir: Hb: 9,4 g/dl, lökosit: 7900/mm³, trombosit: 419.000/mm³, aspartat aminotransferaz (AST): 1056 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT): 1566 IU/L, GGT: 377 IU/L, alkalen fosfataz (ALP): 344 IU/L, kreatinin: 0,7 mg/dl, açlık kan şekeri: 83 mg/dl, bilirubin total/direkt: 6,93/5, 88 mg/dl, albumin: 3,8 g/dl, globulin: 5,2 g/dl, İgG: 1780 mg/dl, protrombin zamanı(PTZ): 13,5 sn, INR: 1,14, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): 30,6 sn, serum elektrolitleri: Normal.

Etiyolojiye yönelik olarak yapılan testlerde viral hepatit testleri (HBV, HAV, HCV, EBV, CMV) negatif, serum bakır ve idrar bakır düzeyleri, alfa1 antitripsin düzeyi normal bulunmuştur. Abdominal ultrasonografide (USG) KC, dalak, safra kesesi, pankreas ve her iki böbrek normaldir. Magnetik rezonans kolanjio pankreatikografide intra ve ekstra hepatik safra yollarında patoloji saptanmamıştır. Antinükleer anti-kor immünflüoresans inceleme (ANA-İFA) 1/100 titrede pozitif saptanmış ve benekli patern göstermiştir. Anti-karaciğer böbrek mikrozom antikör 1 (anti LKM1) ve anti-düz kas antikör (anti-SMA) negatiftir. Yatışından 15 gün sonraki tahlillerinde KCFT daha da bozulan ve AST: 982 IU/L, ALT 634 IU/L, bilirubin total/direkt: 16,1/15, 1 mg/dl, albumin: 2,1 gr/dl, Coombs testi (direkt/indirekt): pozitif, anti mitokondriyal antikör (AMA): 1/160 titrede pozitif saptanan hastaya otoimmün hepatit ve primer bilier siroz (PBS) ön tanıları ile KC biyopsisi planlanmış fakat koagülasyon testlerinde bozulma olduğu için (PTZ: 20, 3 sn, INR: 1,56) yapılamamıştır. Uluslararası OİH Grubu (UOİHG) skorlaması 12 çıkan hastaya muhtemel OİH ve PBS tanıları ile 60 mg/gün metilprednizolon p. o. ve 1 gr/gün ursodeoksikolik asit p. o. tedavileri başlanmış ve bu tedavilere hızlı bir cevap alınarak bir ay sonraki AST, ALT, bilirubin, PTZ, aPTT ve INR seviyeleri normale inmiştir. Hasta metilprednizolon ve ursodeoksikolik asit tedavileri altında kendi isteği ile taburcu edilmiştir.

Nisan 2009'da halsizlik ve sol kalçada ağrı şikayetleri ile hastanemize kabul edilen hasta bir aydır metilprednizolon 16 mg/gün ve ursodeoksikolik asit 1 g/gün kullanıyordu. Fizik muayenede; Ateş: 36,5 °C, Nabız: 92/dk, Arteriyel Tansiyon: 110/80 mmHg idi. Batın sağ üst kadranda hassasiyet ve sol kalçada şiddetli ağrı dışında diğer bulgular normaldi. AST, ALT, bilirubin, albumin, PTZ ve aPTT seviyeleri normal bulundu. Anti-LKM1, ASMA, anti çözünmüş karaciğer antijen/karaciğer pankreas (anti-SLA/LP) ve

AMA-M2 negatif geldi. ANA-İFA (+++) benekli patern, anti-ro52 (+++), anti-sm (+), anti-RNP (+++), anti-scl70 şüpheli pozitif, anti-ds DNA negatif (ELISA) ve serum C4 düzeyi hafif düşük olan hastaya ACR 1997 SLE sınıflamasına göre SLE tanısı konuldu. Hepatit tablosunu açıklamak için KC biyopsisi yapıldı. Ağır makroveziküler steatoz ve hafif derecede kronik hepatit tespit edildi. İntrahepatik safra yolları normaldi. Steroid tedavisine hızla cevap veren hastanın metilprednizolon dozu tedricen 4 mg/güne inildi, azatioprin 50 mg/gün tedaviye eklendi. MRG'de sakrumda şüpheli kırığı olan hastanın metilprednizolon tedavisi deflazokort 12 mg/gün po olarak değiştirildi. KCFT normal seyreden hasta taburcu edildi. Haziran 2009 tarihinde AST/ALT: 29/28, albumin: 4, 5 g/dl olan hasta deflazokort 12 mg/gün ve azatioprin 50 mg/gün tedavileri ile takip edilmektedir.

Tartışma: Fotosensitivite, artralji, Coombs pozitif hemolitik anemi, C4 düşüklüğü, ANA-İFA (+++) benekli patern, anti-sm pozitif, anti-ro52 (+++) ve anti-RNP (+++) olan hastamıza ACR 1997 SLE sınıflama kriterlerine göre SLE tanısı konuldu. İlaç alma anamnezi olmayan, viral hepatit testleri negatif, serum ve idrar bakır düzeyleri ve serum alfa1 antitripsin düzeyi normal olan hastada toksik, viral ve metabolik karaciğer hastalıkları dışlandı. Alkalen fosfataz düzeyleri hafif yüksek veya normal seyreden ve kontrol AMA-M2 negatif gelen hastada PBS tanısından uzaklaşıldı. KCFT'deki belirgin bozulmanın SLE'nin KC tutulumu veya SLE-OİH birlikteliğine bağlı olabileceği düşünüldü ve bu ikisini ayırt etmek için KC biyopsisi yapıldı.

SLE hastalarında karaciğer tutulumu nadir değildir. Runyon ve ark, 238 SLE hastasının %21'inde karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozukluk veya karaciğer biyopsisinde anormallik tespit etmişler, bunların çoğunda ilaç toksisitesi veya viral hepatit bulunamamış ve transaminaz yüksekliği SLE tutulumuna bağlanmıştır [4]. KC biyopsisi yapılan 33 hastanın dokuzunda (bütün hastaların % 4,4'ü) ciddi kronik KC hastalığı saptamışlar (4 kronik aktif hepatit, 4 siroz, 1 primer biliyer siroz) ve SLE'de KC tutulumunun seyrek olmadığını ve ölümcül olabileceğini bildirmişlerdir [4]. Bir başka çalışmada ise 81 SLE hastasının 19'unda (%23) SLE tutulumuna bağlı KCFT yüksekliği tespit edilmiştir. 19 hastanın 7'sine KC biyopsisi yapılmış, 5 hastada portal alanda inflamasyon, 1 hastada hepatosteatoz ve 1 hastada kronik hepatit tespit edilmiştir [5]. Miller ve ark. prospektif kohort çalışmalarında 260 SLE has-

tasını 12 ay süreyle takip etmişler, %8 hastada SLE tutulumuna bağlı KCFT bozukluğu saptamışlardır [6]. KC biyopsisi yapılan 14 hastada ciddi lezyon bulunmamıştır. Dörtten fazla transaminaz ölçümü yapılan ve açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan 15 hastanın 12'sinde SLE aktivitesi ile transaminaz yüksekliği arasında ilişki bulmuşlar ve sublinik karaciğer hastalığının SLE'nin bir manifestasyonu olduğunu iddia etmişlerdir [6]. Matsumoto ve ark, 52 SLE hastasının KC biyopsilerinin patolojik incelemesinde (51 otopsi, 1 wedge biyopsi) en sık hepatik konjesyon (40/52), daha sonra ise yağlı KC (38/52), arterit (11/52), kolestaz (9/52), peliozis hepatit (6/52), kronik persistant hepatit (6/52), nonspesifik reaktif hepatit (5/52), kolanjiolit (4/52), nodüler rejeneratif hiperplazi (3/52) ve hemanjiom (3/52) tespit etmişlerdir [7]. Aynı makalede 1468 SLE hastasının Japon otopsi kayıtları incelemişler, kronik hepatit sıklığını %2,4, sirozu %1,1 ve KC fibrozunu %0,8 bulmuşlardır [7]. Diğer bir çalışmada ise 73 SLE hastasının KC biyopsilerinin incelemesinde (63 otopsi, 10 KC biyopsisi) %72,6 KC yağlanması, %71,2 hepatik konjesyon, %2,7 OİH ve %2,7 PBS bulunmuştur [8].

OİH, KC'nin sebebi bilinmeyen ve kendi kendini ilerleyen inflamasyondur [9]. Otoantikör tipine göre geliştirilen sınıflamaya göre tip 1 OİH (ANA ve/veya anti SMA pozitif), tip 2 OİH (anti LKM1 pozitif) veya tip 3 OİH (anti SLA/LP pozitif) olarak sınıflandırılır. Akut, kronik, fulminant veya asemptomatik seyir gösterebilir [9,10]. UOİHG tarafından 1999'da oluşturulan tanı kriterleri [11] yakın zamanda güncellenmiş ve basitleştirilmiştir [12]. Kortikosteroid ve azatioprin, standart tedavidir [10]. Kortikosteroidler semptomları giderir, laboratuvar bulgularını düzeltir, KC fibrozisini engeller ve yaşam süresini uzatır [13]. Tedavi edilmeyen vakalarda 5 ve 10 yıllık yaşam süreleri sırasıyla %50 ve %10 olarak bildirilmiştir [10]. Tedavi edilen hastalarda ise prognoz mükemmeldir [9].

SLE ve OİH beraberliği nadirdir [14, 15]. SLE'li hastaların %1,3-27'sinde OİH saptanmıştır [4,8, 15]. Viral hepatitler, metabolik KC hastalıkları ve ilaca bağlı hepatit dışlanan hastamızda UOİHG-1999 skorlaması başka bir merkezde 12 bulunmuş ve muhtemel OİH tanısı ile steroid tedavisi başlanmıştır. UOİHG-1999 skorlaması klinik, demografik, laboratuvar, genetik, patolojik ve tedaviye yanıt kriterleri içermektedir. Hastamızda karaciğer biyopsisi yapılmadan skorlama yapıldığı için 12 değeri

yanlış kabul edilebilir. Ayrıca UOİHG-1999 skorlamasındaki kriterlerin pek çoğu hem SLE hastalarında hem de OİH hastalarında pozitif olabilir. Yani SLE hastalarında lupus hepatiti ile OİH ayrımında UOİHG-1999 skorlaması yanıltıcı olabilir. Bu ayrımı yapmada karaciğer biyopsi bulguları önemlidir ve mutlaka KC dokusunun patolojik incelemesi gereklidir [14-16]. Hastamızda skorlama yapıldığında KC biyopsisi yapılmadığı için kesin OİH tanısı koymak veya lupus hepatiti ile OİH ayrımını yapmak mümkün olmamıştır. Daha sonra yapılan KC biyopsisinde ise hasta 2 aydır kortikosteroid tedavisi altında idi. Ağır makroveziküler steatoz ve hafif kronik hepatit tespit edildi. İntrahepatik safra yolları normaldi.

Lupus hepatiti ile OİH'de pek çok klinik ve laboratuvar bulgular ortaktır. Malar raş, artralji, ANA ve anti dsDNA pozitifliği, immün hemolitik anemi her ikisinde de olabilir. Anti ribozomal P antikör pozitifliği ile lupus hepatiti arasında kuvvetli ilişki olduğu, OİH'de ise bu antikörün genellikle negatif olduğu iddia edilmiştir [17,18], fakat hastamızda bu antikora bakılmamıştır. Lupus hepatiti ile OİH'yi ayırt etmede KC biyopsi bulguları yardımcı olabilir. OİH'de periportal (interface) hepatit vardır, inflamasyon lenfosit ve plazma hücreleri ağırlıklıdır. Periportal inflamasyon çevre lobüllere geçip piecemeal nekroza sebep olabilir [19]. Hastalığın başlangıç döneminde ise sentrilobuler zon 3 nekroz görülebilir [20]. Lupus hepatitinde ise hafif bir lobuler hepatit vardır, nadiren lenfositten fakir periportal inflamasyon olabilir [21]. OİH'de histolojik bulgular daha ağır iken, lupus hepatitinde genellikle daha hafiftir. Bizim hastamız KC biyopsisi yapıldığında uzun süredir kortikosteroid kullanıyordu. Bu sebeple patoloji bulguları (hafif kronik hepatit ve ağır steatoz) bu iki hastalığı ayırt edici olmamıştır. Ağır steatozun steroid tedavisi ve SLE tutulumuna bağlı olduğu düşünüldü. Steroid tedavisi ile KCFT hızla düzeldi fakat hem lupus hepatiti hem de OİH'nin steroid tedavisine iyi cevap verdiği bilinmektedir [21].

Sonuç olarak, SLE hastalarında transaminaz yüksekliği geliştiğinde SLE-OİH birlikteliği de akla gelmelidir. Lupus hepatiti ile OİH ayrımında UOİHG-1999 tanı kriterleri çok dikkatli kullanılmalı ve tanı mutlaka patolojik inceleme bulguları da göz önüne alınarak konulmalıdır. Anri ribozomal P antikörleri tayininin lupus hepatiti ile OİH ayrımında faydalı olabileceği ileri sürülmüştür fakat daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sousa, E. and D. Isenberg, *Treating lupus: from serendipity to sense, the rise of the new biologicals and other emerging therapies*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2009. 23(4): p. 563-74.
2. Youssef, W. I. and A. S. Tavill, *Connective tissue diseases and the liver*. J Clin Gastroenterol, 2002. 35(4): p. 345-9.
3. Hochberg, M. C., *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1997. 40(9): p. 1725.
4. Runyon, B. A. , D. R. LaBrecque, and S. Anuras, *The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature*. Am J Med, 1980. 69(2): p. 187-94.
5. Gibson, T. and A. R. Myers, *Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 1981. 8(5): p. 752-9.
6. Miller, M. H. , et al. , *The liver in systemic lupus erythematosus*. Q J Med, 1984. 53(211): p. 401-9.
7. Matsumoto, T., et al., *The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese Autopsy Registry Data*. Hum Pathol, 1992. 23(10): p. 1151-8.
8. Matsumoto, T. , et al. , *The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver*. Liver, 2000. 20(5): p. 366-73.
9. Czaja, A. J. , *Autoimmune liver disease*. Curr Opin Gastroenterol, 2009. 25(3): p. 215-22.
10. Manns, M. P. and A. Vogel, *Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy*. Hepatology, 2006. 43(2 Suppl 1): p. S132-44.
11. Alvarez, F. , et al. , *International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis*. J Hepatol, 1999. 31(5): p. 929-38.
12. Hennes, E. M. , et al. , *Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2008. 48(1): p. 169-76.
13. Czaja, A. J. , *Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis*. J Hepatol, 2009. 51(1): p. 161-7.
14. Iwai, M. , et al. , *Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus*. Clin Rheumatol, 2003. 22(3): p. 234-6.
15. Irving, K. S. , et al., *A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus-a retrospective review of cases*. Rheumatology (Oxford), 2007. 46(7): p. 1171-3.
16. Kooy, A., et al., *Hepatitis in a patient with SLE: is it autoimmune hepatitis?* Neth J Med, 1996. 48(4): p. 128-32.
17. Ohira, H. , et al. , *High frequency of anti-ribosomal P antibody in patients with systemic lupus erythematosus-associated hepatitis*. Hepatol Res, 2004. 28(3): p. 137-139.
18. Koren, E. , W. Schnitz, and M. Reichlin, *Concomitant development of chronic active hepatitis and antibodies to ribosomal P proteins in a patient with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1993. 36(9): p. 1325-8.
19. Obermayer-Straub, P., C. P. Strassburg, and M. P. Manns, *Autoimmune hepatitis*. J Hepatol, 2000. 32(1 Suppl): p. 181-97.
20. Zen, Y. , et al. , *Hepatic centrilobular zonal necrosis with positive antinuclear antibody: a unique subtype or early disease of autoimmune hepatitis?* Hum Pathol, 2007. 38(11): p. 1669-75.
21. Kaw, R., et al., *Lupus-related hepatitis: complication of lupus or autoimmune association? Case report and review of the literature*. Dig Dis Sci, 2006. 51(4): p. 813-8.