

Asemptomatik Kriptojenik Kronik Aminotransferaz Yükselikleri

ASYMPTOMATIC CRYPTOGENIC AND CHRONIC AMINOTRANSFERASE ELEVATIONS

Uz.Dr.Fatih BEŞİŞİK, Prof.Dr.Süleyman YALÇIN, Prof.Dr.Atilla ÖKTEN,
Doç.Dr.Yılmaz ÇAKALOĞLU, Uz.Dr.Sabahattin KAYMAKOĞLU

İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada, altı aydan daha uzun süreli asemptomatik transaminaz yükselikleri olup, kronik karaciğer hastalığını düşündüren muayene bulgularından yoksun ve viral, otoimmün, toksik sebebler ekarte edilen 80 hastada klinik biyokimik ve histolojik parametreler araştırılmıştır. 32 (%40) hastada steatoz, 16 (%20) hastada kronik aktif hepatit (KAH) ve/veya siroz, 12 (%15) hastada minimal değişiklikler, 7 (%8.75) hastada reaktif, 5 (%6.25) hastada granümatöz-hepatit, bir (% 1.25) hastada ise peliosis hepatis saptanmış, serum parametrelerinden özellikle gammaglobulin düzeyinin KAH/siroz tanılan için yönlendirici olduğu izlenmiş, ancak kesin tanı için mutlaka karaciğer histolojisinin görülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Asemptomatik transaminaz yükseliği,
Kriptojenik

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993, 4:199-202

Kronik HBV ve/veya HCV enfeksiyonlu bireylerde ALT/AST yükselmeleri sık karşılaşılan bir bulgudur. Dekompansé karaciğer sirozu tablosu gelişene kadar sıklıkla asemptomatik olan bu hastalarda karaciğerin histolojik incelenmesinde konak ile virüs arasında gelişen dengenin naturüne ve hastalığın evresine bağılı olarak nonspesifik değişikliklerden kronik aktif hepatite ve siroza kadar değişen spektrumda tablolar ile karşılaşıılır.

Uyuşturucu bağımlısı olup 2-4 misli ALT yükseliği saptanan hastaların %80'inde histolojik olarak minimal

Geliş Tarihi: 15.6.1993

Kabul Tarihi: 12.7.1993

Yazışma Adresi: Fatih BEŞİŞİK

İstanbul Tıp Fakültesi,
Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4

SUMMARY

Asymptomatic-cryptogenic aminotransferase elevations. To determine the nature of chronic cryptogenic aminotransferase elevations in asymptomatic patients, we studied 80 individuals with chronic aminotransferase elevations, who had been found to be free of virus-autoimmune-and toxic related etiologies. Thirty-two (%40) patients had histologic features of steatosis, 16 (%20) had chronic active hepatitis and/or cirrhosis. Chronic persistent hepatitis (5 patients), portal hepatitis (5 patients), reactive hepatitis (7 patients), granulomatous hepatitis (2 patients), peliosis hepatis (one patient), and minimal degenerative changes (12 patients) constituted the other histologic diagnoses. We concluded that, although, serum gamma globulin ratio may help to the diagnosis, differentiation of the disorders is possible only by histologic examination.

Key Words: Asymptomatic aminotransferase elevations,
Cryptogenic

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4:199-202

değişiklikler veya kronik persistan hepatit tespit edilmiş (1, 2), asemptomatik 3-8 misli ALT yükseliği olan hemofiliklerde (3), ve HBsAg seropozitif hastaların %81'inde (4, 5) benzer bulgular ile karşılaşılmıştır. Bu kişilerde sık görülen kronik HCV enfeksiyonunun daha sessiz seyretmesi, hatta bazen aminotransferaz düzeylerinin normal sınırlarda kalması sonucu histoloji sıklıkla daha ileri evrede lezyonlar ile karşıımıza çıkabilmektedir (6).

Buna karşılık HBV ve HCV serolojik göstergelerinin menfi kaldığı ve kronik aminotransferaz yükseliği ile hekime başvuran hasta sayısı da az değildir. Bu çalışmada haff veya orta derecede kronik ALT/AST yükseliği saptanan, kronik HBV, HCV ve HDV enfeksiyonunun, kronik alkolizmin, toksik sebeblerin ekarte edildiği ve otoimmün göstergeleri menfi kalan hastalarda klinik, biyokimik ve histolojik bulgular değerlendirilmiştir.

199

MATERYEL VE METOD

Kliniğimizde kronik serum ALT/AST yükselmelerine rutin olarak anti-HCV arandığı Ocak 1991 tarihinden itibaren:

- Altı aydan daha uzun süredir serum aminotransferaz düzeyleri yüksek (40 IU/Pnin üzerinde) bulunan;
- HBsAg ve anti-HCV séronégatif;
- ANA, AMA otoantikörleri menfi;
- Hemorajik diyatez testleri karaciğer biyopsisi yapılması için uygun ve bunun için izin veren;
- Kronik alkolizm ve diğer hepatotoksinlerin anamnezde bulunmadığı;

— Hepatik dekompanseasyonun majör semptomları ve klinik bulgularının (ikter, asit, splenomegali, ensefalopati, periferik ödem, gastrointestinal kanama) bulunmadığı;

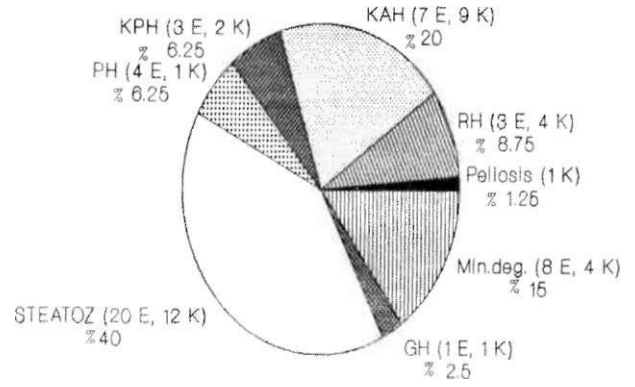
80 hasta (46 erkek, 34 kadın; ortalama yaş: 40.81 ± 11.89 yıl) çalışmaya dahil edildi. Halsizlik ve çabuk yorulma dışında şikayetleri olan bireyler çalışma dışında tutuldu. Tüm hastalarda hepatosellüler inflamasyon ve fonksiyonu yansıtan biyoşimik testler (ALT, AST, alkali fosfataz, GGT, bilirubinler, protein elektroforezi, protrombin zamanı), HBV serolojik göstergeleri (Abbott Laboratories, North Chicago, İL ELISA kitleri) ve anti-HCV (Ortho HCV ELISA Test System, Ortho Diagnostic Systems) rutin olarak araştırıldı. Ayrıca uygun vakalarda otoantikörler, seruloplazmin, ferritin ve alfa-antitripsin düzeyleri tayin edildi. Karaciğer biyopsisi Menghini veya Vim-Silverman iğneleri ile perkutan olarak yapıldı. Belirgin makroveziküller yağlanma, hepatosteatoz; ilaveten lobuler inflamasyonun varlığı steatohepatit olarak değerlendirildi. Kronik hepatitler klasik tanımlamaya (7) uygun olarak sınıflandırılırken, fibroz ve rejenerasyon nodullerinin varlığı siroz lehine değerlendirildi. Bazen lökositik ve histiyositik reaksiyon ile de beraber olabilen retikuloendotelial hücre proliferasyonu. hepatosit nekrozu-reaktif hepatit olarak isimlendirildi.

İstatistikl analiz ve grafikler IQUE 386/12 IBM-compatible bilgisayarda CSTAT ve Harward Graphics programlarını kullanarak gerçekleştirilmiştir.

SONUÇLAR

Yapılan histolojik değerlendirme sonucunda 32 (%40) hastada (20 erkek, 12 kadın) hepatosteatoz, veya steatohepatit; 16 (%20) hastada (7 erkek, 9 kadın) kronik aktif hepatit (KAH) ve/veya siroz; 12 (%15) hastada (8 erkek, 4 kadın) minimal değişiklikler; 7 (%8.75) hastada (3 erkek, 4 kadın) reaktif hepatit (RH); 5 (%6.25) hastada (3 erkek, 2 kadın) kronik persistan hepatit (KPH); 5 (%6.25) hastada (4 erkek, 1 kadın) portal hepatit; 2 (%2.5) hastada (1 erkek, 1 kadın) granulomatöz hepatit; 1 hastada (kadın) peliosis hepatit tespit edilmiştir (Şekil 1).

Steatozlu hastaların ortalama serum ALT: 150.0 ± 105.84 U, AST: 116.33 ± 83.48 U, albumin: %53.10 ± 4.24, gamma globulin: %18.57 ± 2.62 olarak bulunmuş; hastaların %50'sinde 2-10 cm arasında değişen hepatomegali tespit edilmiştir. Bu gruptan açlık kan



Şekil 1. Vakaların (n=80) histolojik dağılımı (PH:portal hepatit, RH:reaktif hepatit, GH:granulomatöz hepatit, KPH: kronik persistan hepatit, KAH:kronik aktif hepatit)

şekerine bakılan 28 hastanın dördünde (%14.3), kan şekeri %140 mg'ın üzerinde saptanmıştır.

Onaltı hastada KAH ve/veya siroz tespit edilmiş, bunlardan ortalama serum ALT: 144.63 ± 83.87 U, AST: 126.94 ± 59.22 U, albumin: %44.69 ± 5.69, gamma globulin: %28.44 ± 6.73 olarak bulunmuştur, bu hastaların hiçbirinde karaciğer yetersizliğinin periferik bulguları, palpabl splenomegali veya asit söz konusu değildir. Anti-LKM sadece 6 hastada bakılabilmiş ve negatif bulunmuştur.

Minimal değişiklikler olan 12 hastada ortalama serum ALT: 87.33 ± 29.92 U, AST: 81.75 ± 44.74 U, albumin: 49.42 ± 3.45, gamma globulin: %20.75 ± 3.499 olarak ölçülmüştür.

Histolojik olarak reaktif hepatit tespit edilen 7 hastada ortalama ALT: 107.86 ± 53.07 U, AST: 105.86 ± 57.65 U, albumin: %49.86 ± 1.22, gamma globulin: %19.0 ± 2.24 olarak tayin edilmiştir.

Kronik persistan hepatitli 5 hastada ortalama ALT: 143.20 ± 74.57 U, AST: 134.20 ± 57.28 U, albumin: %53.40 ± 4.56, gamma globulin: %20.60 ± 3.13 idi.

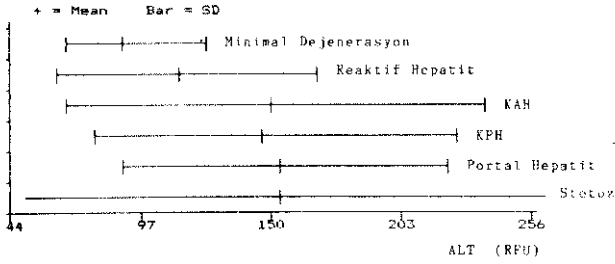
Portal hepatit saptanan 5 hastada ise ortalama ALT 148.80 ± 66.48 U, AST: 88.0 ± 49.16 U, albumin: %50.80 ± 4.09 gamma globulin: %21.60 ± 4.28 olarak bulunmuştur.

Bu hastaların biyoşimik parametrelerinin karşılaştırmaları Şekil 2-5'de gösterilmiştir.

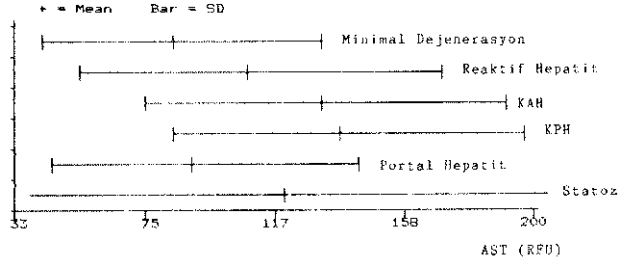
Ayrıca iki hastada granulomatöz hepatit, bir hastada da peliosis hepatit tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

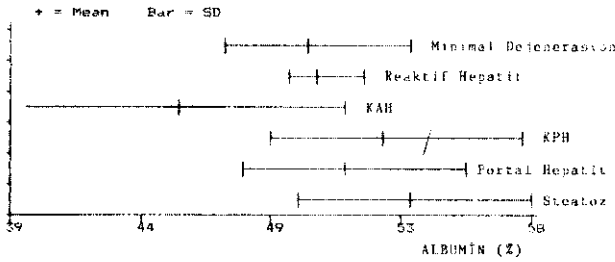
Çalışmamızda en geniş grubu (32 hasta, %40) hepatosteatoz ve steatohepatitli hastalar oluşturmuştur. Her nekadur, karaciğerde nonalkolik makroveziküller yağ birikimi sık karşılaşılan, reversibl ve selim bir patolojik bulgu ise de eşlik edebilen hepatomegali ve/veya transaminaz yükselmeleri bu durumun daha ciddi patolojilerden ayırt edilmelerini gerektirmektedir. Obesite, diabetes mellitus, protein malnutrisyonu, jejuno-ileal bypass, intravenöz hiperalimentation, hiperlipidemi ve bazı ilaçların (amiodaron, perheksilen maleat, kortikosteroidler vb.) kullanımı hepatosteatoz sebepleri



Şekil 2. Histolojik grupların ortalama serum ALT düzeylerinin istatistiksel dağılımı



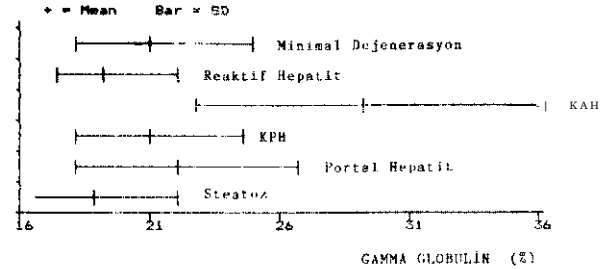
Şekil 3. Histolojik grupların ortalama serum AST düzeylerinin istatistiksel dağılımı



Şekil 4. Histolojik grupların ortalama serum albumin düzeylerinin (%) istatistiksel dağılımı

içinde sıralanmaktadır (8). Karaciğer yağlanması patogenezinin, karaciğerde trigliserid sentezi ve sekresyonunu ilgilendiren değişik faktörlerden sorumlu tutulmaktadır. Yiyeceklerle alınan yağlardan yağ asitlerinin artmış mobilizasyonu, karaciğerde artmış yağ asidi sentezi, mitokondrial yağ asidi oksidasyonunda azalma, trigliserid transportundan sorumlu apoproteinlerin sentezindeki azalma, bunlar arasında sayılabilir (9-11). Hepatosteatoza eşlik eden transaminaz yükselmelerinden ise, karaciğerdeki, artmış serbest yağ asitleri (SYA) sorumlu tutulmaktadır. Zira, trigliseridlerin prekürsörleri olan SYA biyolojik membranlarda hasar meydana getirebilen, sitotoksik, oldukça reaktif bileşiklerdir (9).

Steatoz ve steatohepatit gelişiminde insülinin rolü olduğu ileri sürülmektedir (12, 13). İnsülin SYA oksidas-



Şekil 5. Histolojik grupların ortalama serum gamma globulin düzeylerinin (%) istatistiksel dağılımı

yonunu inhibe etmektedir. Özellikle karaciğer için yeterli ancak periferik dokulardaki rezistansı karşılayamayan insülin düzeylerinde (obesite, Tip II diabetes mellitus vs.), veya hiperinsülinemi varlığında karaciğere aşırı miktarda SYA'İ taşınması durumunda (jejuno-ileal bypass, vs.) hepatositlerde toksik SYA'İ ve trigliserid birikimi olacak, bu ise nekroz ile neticelenecektir (10, 11, 13, 16).

Nonalkolik karaciğer yağlanması, selim bir durum olmakla birlikte sirozla neticelenen vakalar da bildirilmiştir (17). Nitekim, hastalarımızın birinin iki yıl sonraki, tekrarlanan karaciğer biyopsisinde sirotik nodülleşmenin başladığı görülmüştür.

Çalışmamızda, ikinci büyük grubu ise (%20) kronik aktif hepatit ve/veya sirozlu hastalar oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda transaminazlar diğer gruplardan

anamlı bir farklılık göstermemiş, hipoalbuminemi ve hipergammaglobulinemi daha sık olmakla beraber kesin tanı için her zaman yeterli olmamıştır (Şekil 2-5).

KAH/siroz tespit edilen hastaların bir kısmında etyolojiden HCV veya HCV dışı nonA-nonB virüsleri sorumlu olabilir. Anti-HCV seronegatif iken, HCV RNA pozitifliği İL. kuşak kitlede nadir olmakla birlikte bilinen bir durumdur (18). Prognoz bilinmemekle beraber, Czaja ve ark. (19), bu hastaların immunosupresif tedaviden yarar görebileceklerini bildirmektedir. Prospektif ve retrospektif araştırmalarda, 10 misli ve üzerinde, veya hipergammaglobulinemi ile beraber 5 misil ve üzerinde, veya yüksekliği saptanan hastalarda prognozun kötü olduğu bildirilmektedir (20,21). Ayrıca köprüleşme nekrozu veya multilobuler nekrozların görülmesi de sirotik karaciğer yetmezliğine gidişin işaretçileridir (22). Dolayısı ile bu hastaların erkenden yakalanıp uygun tedavinin başlanması hayat kurtarıcı olabilir. Buna karşılık, çalışmamızda olduğu gibi, asemptomatik hafif-orta aktiviteli KAH vakalarında prognoz genellikle daha iyidir. Yapılan değişik çalışmalarda, ortalama 6.7 yıllık izleme süresinde, bu tip hastaların sadece %9-23'ü karaciğer yetmezliğinden kaybedilmiştir (23, 24). Çalışmamızda geriye kalan %40'lık hasta grubunu ise prognostik açıdan daha selim histolojik tanılar alan vakalar (Şekil 1) oluşturmaktadır. Bu hastaların ve hepatosteatoz grubunun, çoğu kez de KAH/sirozuların kendi aralarında klinik veya biyopsimik yöntemler ile ayırt edilebilmeleri mümkün olmamıştır (Şekil 2-5).

Çalışmamız sonunda, transaminaz yüksekliklerinin hasta ve hekimde prognoz açısından meydana getirdiği tereddütler, bu durumda klinik muayene ve biyopsimik testlerin yetersiz kalabilmesi, çalışmamızda KAH/siroz grubunun ikinci sıklıkla rastlanan tanı olması ve bu hastaların immunosupresif tedaviye cevap verebileceği, göz önünde tutularak -karaciğer biyopsisinin asemptomatik transaminaz yüksekliklerinde vazgeçilmemesi gereken bir tanı metodu olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Cherubin CE, Kane S, Weinberger DR, et al. Persistence of transaminase abnormalities in former drug addicts. *Ann Intern Med* 1972; 76:385-9.
2. Cherubin CE, Rosenthal WS, Stenger RE, et al. Chronic liver disease in narcotic addicts. *An Intern Med* 1972; 76:391-5.
3. Spero JA, Lewis JH, Van Thiel DH, et al. Asymptomatic structural liver disease in hemophilia. *N Engl J Med* 1978; 298:1373-78.
4. Simon JB; Patel SK. Liver disease in asymptomatic carriers of hepatitis B antigen. *Gastroenterology* 1974; 66:1020-28.
5. Koretz RL, Lewin KJ, Rebhun DJ, et al. Hepatitis B surface antigen carriers. To biopsy or not to biopsy *Gastroenterology* 1978; 75:860-3.
6. Patel A, Sherlock S, Dusheiko G, et al. Clinical course and histological correlations in post-transfusion hepatitis C: the Royal Free Hospital experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3:491-5.
7. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, et al. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968; 2:626-30.
8. Gitlin N, Fevery J. Other studies on liver disease. *Current Opinion Gastroenterol* 1992; 8:481-90.
9. Acosta D, Wenzel DG. Injury produced by free fatty acids to lysosomes and mitochondria in cultured heart muscle and endothelial cells. *Atherosclerosis* 1974; 28:417-26.
10. Mavrelis PG, Ammon HV, Gleysteen JJ, et al. Hepatic free fatty acids in alcoholic liver disease and morbid obesity. *Hepatology* 1983; 3:226-31.
11. Cairns R, Kark AE, Peters TJ. Raised hepatic free fatty acids in a patient with acute fatty liver after gastric surgery for morbid obesity. *J Clin Pathol* 1986; 39:647-9.
12. Wanless IR, Bargman J, Oreopoulos D, Vas S. Subcapsular steatonecrosis of the liver in response to peritoneal insulin delivery: a clue to pathogenesis of steatonecrosis in obesity. *Mod Pathol* 1989; 2:69-74.
13. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: Autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12:1106-10.
14. Henry RR, Wallace P, Olefsky JM. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1986; 35:990-8.
15. Bodardus C, Lillioja S, Howard BV, Reaven G, Mott D. Relationships between insulin secretions, insulin action, and fasting plasma glucose concentrations in nondiabetic and noninsulin dependent diabetic subjects. *J Clin Invest* 1984; 74:1238-46.
16. Cuellar RE, Tarter R, Hays A, van Thiel DH. The possible occurrence of "alcoholic hepatitis" in a patient with bulimia in the absence of diagnosable alcoholism. *Hepatology* 1987; 7:878-83.
17. Powell EE, Cooksley GE, Hanson E, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74-80.
18. Sherlock S. Viral hepatitis. *Current Opinion Gastroenterol* 1992; 8:365-73.
19. Czaja AJ. Low-dose corticosteroid therapy after multiple relapses of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1990; 11:1044-49.
20. Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972; 63:820-33.
21. Geall MG, Schoenfeld LJ, Summerskill WHJ. Classification and treatment of chronic active liver disease. *Gastroenterology* 1968; 55:724-9.
22. Cooksley WGE, Bradbear RA, Robinson W, et al. The prognosis of chronic active hepatitis without cirrhosis in relation to bridging necrosis. *Hepatology* 1986; 6:345-8.
23. Kemeny MG, O'Hanlon G, Gregory PB. Asymptomatic chronic active hepatitis. Prognosis and treatment (Abstract). *Gastroenterology* 1984; 86:1325.
24. Fevery J, Desmet OJ, DeGroote J. Long-term follow-up and management of asymptomatic chronic active hepatitis. In: Cohen S, Soloway RD, eds. *Chronic acute liver disease*. New York: Churchill Livingstone 1983:51-64.