

Nadir Bir Tümör Belirteç Yüksekliği Nedeni: Otoimmün Hepatit Olgusu

A Rare Cause of Elevated Tumor Markers: Autoimmune Hepatitis

Şule TAŞ,^a
İnsan ATEŞ,^a
Büşra ÇOPUR,^a
Bilge ADA,^a
Nazlı Pelin ASLAN,^a
Nisbet YILMAZ^a

^aİç Hastalıkları Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 16.05.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 07.10.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Şule TAŞ
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sule_tas@windowslive.com

ÖZET Otoimmün hepatit, immün mekanizmalarla karaciğerde inflamasyona neden olan nadir bir hepatit nedenidir. Kliniği asemptomatik seyredebileceği gibi, çok gürültülü de olabilir. Laboratuvarda immünojenik testlerle birlikte, akut faz reaktanları ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik beklenir. Otoimmün hepatitte tümör belirteçlerinin yüksekliği beklenen bir bulgu değildir. Bu çalışmada, otoimmün hepatite sekonder tümör belirteçlerinin yüksekliği saptanan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: AFP protein, insan; cea x protein, insan; hepatit, otoimmün

ABSTRACT Autoimmune hepatitis is a rare cause of hepatitis that is characterized by a presumed immune reaction against the normal hepatocyte. Clinical presentation may be silent or sometimes catastrophic. Based on the immunological tests in the laboratory, elevated acute phase reactants and liver function tests are expected. Elevated tumor marker of autoimmune hepatitis is not an expected finding. Here we present a case with high serum levels of tumor markers secondary to the autoimmune hepatitis.

Key Words: AFP protein, human; cea x protein, human; hepatitis, autoimmune

Türkiye Klinikleri J Intern Med 2016;1(3):150-2

Otoimmün hepatit, hepatoselüler inflamasyon ile karakterize, etiyojisi tam olarak aydınlatılmamış otoimmün bir karaciğer hastalığıdır. Hastalığın tanısı hipergamaglobulinemi, karaciğer otoantikorlarının varlığı ve histopatolojik olarak “piecemeal” nekrozu, ara yüz hepatiti, hafif ya da ağır hepatoselüler inflamasyon bulguları ile konulabilmektedir.¹ Hastalığın aktif döneminde akut faz reaktanlarında ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış gözlenebilmektedir.² Fakat otoimmün hepatite bağlı tümör belirteçlerinin artış göstermesi beklenen bir bulgu değildir. Bu çalışmada, literatürde nadir rastlanan, aşırı derecede tümör belirteçleri yüksekliği ile otoimmün hepatit birlikteliği olan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz yedi yaşındaki kadın olgu, kliniğimize bir aydır mevcut olan hâlsizlik, kırgınlık, bulantı ve kusma şikâyetleri ile başvurdu. Öyküsünde dokümanente kronik bir hastalık, hepatotoksik ilaç, bitkisel ajan ve alkol kullanımının ol-

madığı öğrenildi. Genel durumu iyi olan olgunun başvurusunda ateş: 36,8 °C arteriyel kan basıncı: 120/70 mmHg, nabız: 72/dk idi. Fizik muayenede anormal olarak sağ hipokondriak bölgede derin palpasyonla hassasiyet mevcuttu ve skleralar ikterik görünümde idi. Laboratuvarında patolojik olarak; alanin aminotransferaz: 575 IU (3-50), aspartat aminotransferaz: 882 IU (4-50), gama glutamil transferaz: 103 IU/L (6-55), alkalin fosfataz (ALP): 172 U/L (30-120), uluslararası normleştirilmiş oran [international normalized ratio (INR)]: 1,84 (0,9-1,17) olarak saptanan olgu, akut hepatit ön tanısı ile hospitalize edildi. Hepatit etiolojisini aydınlatmaya yönelik istenen tetkiklerden: hepatit B antijeni ve hepatit C antikor, wright brusella tüp aglutinas, rose bengal brusella tarama, anti-HBc immunglobuli (IgM), anti- hepatit A virüsü (HAV) IgM, tokso IgM, rubella IgM, herpes simpleks Tip 1-2 IgM, varisella zoster virüs IgM ve Epstein-Barr virüs viral kapsid antijen (VCA) IgM, negatif olarak saptandı. Otoimmun hepatite yönelik hepatik antikorları istenen olguda; çözünebilir karaciğer antijenine karşı antikor/karaciğer pankreas (SLA-LP): (-), karaciğer sitoplazmasına karşı antikor-1 (LC-1): (-), karaciğer-böbrek mikrozomal antikor tip 1 (Anti-LKM1): (-), antimitokondriyal antikor (AMA): (-) iken antinükleer antikor (ANA): (1+homojen 1+granüler) saptandı. IgG: 1,640 mg/dL (751-1,560) artmış olarak saptandı.

Radyolojik tetkikleri yapılan olgunun abdomen ultrasonografisinde karaciğer segment 4/a'da 4 mm çapında kitle lezyon izlendi; parankimi normal, intrahepatik safra yollarında ve koledokta dilatasyon saptanmadı.

Abdomen dinamik bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde patolojik olarak: karaciğer segment 4/a'da 4 mm çapında kistik lezyon izlendi. Ayırıcı tanı amacıyla istenen tümör belirteçlerinden alfa fetoprotein (AFP): 404,42 ng/mL (0-9), karsinoembriyjenik antijen: 7,51 ng/mL (0-3), karbonhidrat antijen (CA) 19-9: 586,9 u/mL (0-35) yüksek olarak saptanması sebebi ile olguya malignite taraması yapıldı. Endoskopi taraması normal saptandı. Olası malignite açısından torako abdominal dinamik BT çekildi, karaciğerdeki lezyonun hemanjiyom ile uyumlu olduğu saptandı ve malignite lehine bulgu saptanmadı. B semptomları olmayan

olguda malignite dışlandı. Olgunun mevcut klinik tablosu, artmış Ig seviyesi ANA pozitifliği ile otoimmun hepatit ön tanısı düşünüldü. INR yüksekliği olması nedeni ile olguya karaciğer biyopsisi yapılamadı. Otoimmün hepatit tanısı için Uluslararası Otoimmün Hepatit Çalışma Grubu'nun hazırladığı puanlama sisteminden yararlanıldı. Puanlama sistemine göre 16 puan alan olguya otoimmün hepatit tanısı konuldu ve steroid tedavisi başlandı. Tedavi sonrası ikinci haftadan itibaren karaciğer fonksiyon testleri ve tümör belirteç düzeylerinde gerileme ve genel durumunda düzelme olan olgu, tedavi devamı ve izlem/muayenelerine gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Otoimmün hepatit nadir bir hepatit nedeni olup, karaciğer parankiminin inflamasyonu ile karakterizedir. Hastalığın aktivasyon ve remisyonlarla giden dalgalı bir seyri vardır. Hastalık asemptomatik seyredebileceği gibi, aşırı yorgunluk ve sarılık ile gürlütlü de seyredebilmektedir.³ Hastaların yalnızca %25'inde tanı anında siroz mevcuttur. Hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, tetikleyici risk faktörleri sonucunda oluşan otoimmünitenin hepatoselüler inflamasyona neden olduğu düşünülmektedir.⁴ Otoimmüniteyi tetikleyen bu risk faktörleri ise, kızamık, kızamıkçık, akut hepatit A, akut hepatit B, Epstein-Barr virüs gibi viral enfeksiyonlar, insan lökosit antijen sınıf 1 B8 veya sınıf 2 DR3 ve DR52A gibi genetik predispozan faktörler, metildopa, diklofenak, minosiklin, nitrofurantoin, atorvastatin gibi farmakolojik etmenlerdir.⁵

Otoimmün hepatit tanısı zor konulan bir hastalıktır. Tanı koymak için Uluslararası Otoimmun Hepatit Çalışma Grubunun hazırladığı puanlama sisteminden yararlanılır. Hastanın semptom ve bulgularına yönelik toplam puanın >15 olması ile kesin otoimmun hepatit tanısı konmakla birlikte 10-15 puan aralığında olması ile muhtemel otoimmun hepatit tanısı konulmaktadır.⁶

Olgumuzda literatürde nadir rastlanan, tümör komplikasyonuna bağlı olmayan aşırı tümör belirteç yüksekliği ile otoimmün hepatit birlikteliği dikkat çekmiştir. Yapılan literatür taramasında, van

der Veek ve ark.nın çalışmasında otoimmün hepatit ve biliyer taş sekonder obstrüksiyon hastalarında hayli yükselmiş AFP ve CA 19-9 seviyeleri bulunmuştur. Hastaların tedavi sonrasında belirteç seviyelerinin normal aralığa gerilediği saptanmıştır.⁷ Sohda ve ark. otoimmün hepatit tanısı koydukları bir hastada CA 19-9 ve proliferatif hücre çekirdek antijeni 2 gibi tümör belirteçlerinin yüksekliğini bildirmişlerdir.⁸ Başka çalışmalarda da tümör belirteç yüksekliği olan otoimmün hepatit hastalarında immünsüpresif tedavi sonrasında tümör belirteç düzeylerinin gerilediği saptanmıştır.⁹

Liu ve ark.nın sunduğu başka bir çalışmada otoimmün hepatit ile AFP yüksekliğinin birlikteliği bildirilmiştir.¹⁰

Tümör belirteçleri malignite tanısı olan hastaların takibinde kullanılmamaktadır. AFP seviyesi sağlıklı insanlarda saptanamayan seviyelerde bulunmaktadır, ancak hepatoselüler karsinoma, seminom nonseminomatöz germ hücreli tümörlerde ve gastrik biliyer ve pankreatik kanserlerde artmaktadır. CA 19-9 seviyesi gastrointestinal sisteme ait malignitelerde yüksek saptanmaktadır. Bazı benign durumlarda artmış tümör belirteç seviyeleri gözlenebilmektedir. Olgumuzda tarama amaçlı bakılan AFP ve CA 19-9 seviyeleri yüksek saptanmıştır. Malignite olmadan saptanan AFP düzey yüksekliğinin sebebi karaciğer fibroz ve sirozunda olduğu gibi; hepatositler arası iletişimin karaciğer

parankim yapısındaki düzenin bozulmasından ve karaciğer doku kollapsından kaynaklanabilmektedir.¹¹ AFP seviyesi gebelikte karaciğer yapımına sekonder artmış saptanabilmektedir. Nitekim AFP gibi CA 19-9 seviyesi de bazı benign seyirli hastalıklarda artmış saptanabilmektedir. Karaciğer inflamasyonu, nonkanseroz dokunun proliferasyonu ile giden hastalıklar, pankreatit, kolanjit gibi hastalıklarda olan normal epitel hücrelerinin artmış sekresyonundan kaynaklı olabilmektedir. Bununla birlikte benign obstrüktif sarılık, intrahepatik kolestaz gibi obstrüktif olaylarda CA 19-9 dışı atım yollarında obstrüksiyon sebebi ile artmış saptanabilmektedir. Kolestaz parametreleri (ALP, bilirubin, ...) ile tümör belirteçleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.⁷ Olgumuzda malignite ekarte edilmiştir. Tümör belirteç yüksekliğinin (CA 19-9, AFP ve CEA) ise otoimmün hepatite sekonder olabileceği düşünüldü. Otoimmün hepatite bağlı tümör belirteç yüksekliğinin; kronik hepatite sekonder safra yolu proliferasyonuna, hastalık seyrindeki kronik inflamatuvar sürece sekonder gelişen karaciğer doku rejenerasyonu ya da inflamasyona bağlı artan sitokinlerin aktivasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.¹² Mekanizmanın daha net anlaşılabilmesi için ileri patofizyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, otoimmün hepatit tanısı konulan hastalarda tümör belirteç yüksekliğinin beklenilen bir bulgu olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Al-Khalidi JA, Czaja AJ. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis. *Mayo Clin Proc* 2001;76(12):1237-52.
2. Czaja AJ. Understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1224-31.
3. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996;334(14):897-903.
4. Mackay IR. Historical reflections on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14(21):3292-300.
5. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18(4):998-1005.
6. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31(5):929-38.
7. van der Veek PP, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Langers AM, van Hoek B. Two patients with extremely elevated tumor markers: where is the malignancy? *Gastroenterol Res Pract* 2011;2011:123743.
8. Sohda T, Iwata Y, Shijo H, Egashira Y, Egashira K, Okumura M. Increased expression of proliferating cell nuclear antigen in autoimmune hepatitis in a patient with raised serum concentration of CA19-9. *J Clin Pathol* 1998;51(2):167-9.
9. Wu JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver diseases: a review. *Ann Clin Lab Sci* 1990;20(2):98-105.
10. Liu FC, Chang DM, Lai JH, Lin CK, Chen HC, Hou TY, et al. Autoimmune hepatitis with raised alpha-fetoprotein level as the presenting symptoms of systemic lupus erythematosus: a case report. *Rheumatol Int* 2007;27(5):489-91.
11. Goldstein NS, Blue DE, Hankin R, Hunter S, Bayati N, Silverman AL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. Relationships with serum alanine aminotransferase values, histologic activity index, and hepatocyte MIB-1 scores. *Am J Clin Pathol* 1999;111(6):811-6.
12. Hall PA, Levison DA, Woods AL, Yu CC, Kellock DB, Watkins JA, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections: an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *J Pathol* 1990;162(4):285-94.