

Otoimmün Sklerozan Kolanjit "Overlap Sendrom"

AUTOIMMUNE SCLEROSING CHOLANGITIS - AN OVERLAP SYNDROME

M. Derya ONUK*, Yılmaz ÇAKALOĞLU*, Zeynel MUNGAN*, Levent ERDEM*.
Oktay YEĞİNSÜ*, Uğur ÇEVİKBAŞ**, Atilla ÖKTEN*

*İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji BD,
**İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD, İSTANBUL

ÖZET

Çocukluk çağındaki otoimmün hepatit ve primer sklerozan kolanjit klinik ve laboratuvar açıdan benzer özelliklere sahiptir. Sklerozan kolanjit tanısı ancak kolanjiografi ile mümkündür. Otoimmün hepatit bulgularına sahip, ancak kolanjiografide safra yollarında düzensizlik saptanan tablolar otoimmün sklerozan kolanjit olarak tanımlanmaktadır. Bu yazıda otoimmün hepatit ve primer sklerozan kolanjit bulgularına sahip 15 yaşındaki hastanın tanı özellikleri sunularak tartışılmış ve henüz tıp literatürüne tam yerleşmemiş olan otoimmün sklerozan kolanjit ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün sklerozan kolanjit, Otoimmün hepatit, **Sklerozan** kolanjit

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995, 6:274-276

Çocuklardaki primer sklerozan kolanjit (PSK) ile otoimmün hepatit (OH);yüksek IgG düzeyleri, organa özgül olmayan otoantikörlerin varlığı ve histolojik özellikler yönünden birbirine benzemektedir (1). Kesin tanı vak'aların çoğunda kolanjiografi ile konur (2). Uluslararası OH grubunun raporunda, bugün için histolojik ya da kolanjiografik olarak bilier değişiklikler saptanmış vak'aların OH olarak kabul edilmemesi gerektiği bildirilmiştir (3). Sınıflamaya uymayan bu hastalar "overlap" sendrom, otoimmün kolanjit, otoimmün kolanjiopati ve çocuklarda otoimmün sklerozan kolanjit diye isimlendirilmektedir (2,4). Bu yazımızda OH bulgularına sahip olan, ancak ultrasonografi, perkütan transhepatik kolanjiografi ve histopatoloji tetkikleri ile safra kanal değişiklikleri tespit edilen, bu nedenle de otoimmün sklerozan kolanjit tanısı konulan bir vakayı sunuyoruz.

Geliş Tarihi: 01.11.1995

Yazışma adresi: Prof. Dr. Atilla ÖKTEN
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı
34390 ÇAPA/ İSTANBUL

SUMMARY

Primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis in childhood have many similarities. Cholangiography is the only method to show bile duct irregularities for the diagnosis of sclerosing cholangitis. Autoimmune hepatitis associated Cholangiographie abnormalities resembling sclerosing cholangitis is defined as autoimmune sclerosing cholangitis. In this paper a 15-year-old girl with clinical and laboratory findings of both autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis is presented.

Key Words: Autoimmune sclerosing cholangitis, **Autoimmun** hepatitis, Sclerosing cholangitis

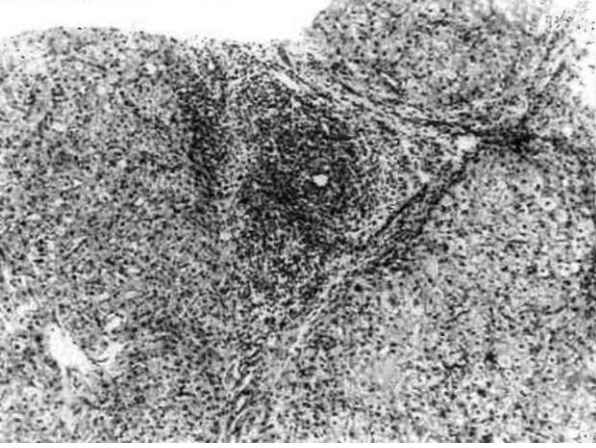
Türk J Gastroenterohepatol 1395, 8:274-276

VAKA

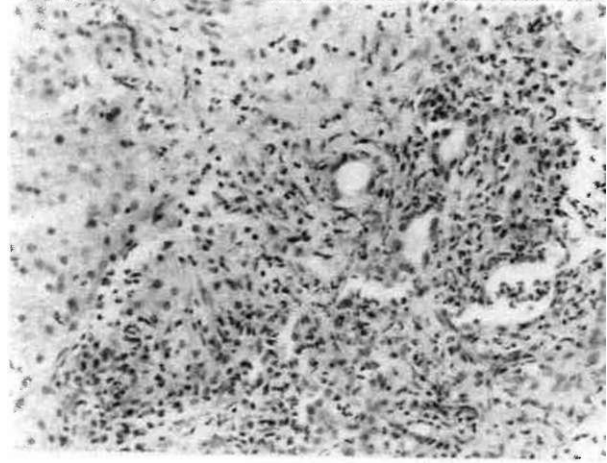
E.A., 15 yaşında bayan, Erzincan doğumlu. Halsizlik, karında dolgunluk hissi şikayetleri ile 5 ay önce yapılan muayenesinde hepatosplenomegali bulunması üzerine yapılan batin ultrasonografisinde hepatosplenomegali yanında intrahepatik safra yollarında genişleme tespit edilmiş, intrahepatik safra yollarındaki genişlemeyi açıklamak üzere 27.10.1994 tarihinde kliniğimize gönderilmiş. Öz geçmişinde özellik yok. İki kardeşinde de hepatosplenomegali bulunmuş.

Fizik muayenesinde kosta kenarını medioklaviküler çizgide 12 cm geçen, sert, üzeri düzgün, kunt kenarlı, ağrısız hepatomegali ve kosta kenarını 10 cm geçen sert kıvamda splenomegali bulundu.

Laboratuvar incelemeleri: İdrar tetkiki normal. Hb:10.3 g/dl, Hct: %33, Lökosit:8800/mm³, Trombosit: 185000/mm³, MCV: 78 fL, fVİCHı 24 pg, PT: 16"(kontrol: 15"), ESR (eritrosit sedimentasyon hızı): 120 mm/ saat, ALP: 180 IU/ (normal<135), Gamma GT: 48 IU/L, AST : 39 IU/L, ALT: 28 IU/L, LDH: 323 IU/L, Direkt bilirubin: 0.22 mg/dl, indirekt bilirubin : 0.17 mg/dl, Kolesterol: 146 mg/dl, Trigliserid: 75 mg/dl, Total protein: 8.7 g/dl, Protein elektroforezinde Albümin : 2.71



Şekil 1a. Portal bölgede genişleme, bağ dokusu artışı, septal fibrozis ve yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu (H.E.x125)



Şekil 1b. Büyük büyütmede periportal iltihabi infiltrasyon ve nekroz, portal alanda safra kanalcıklarında proliferasyon, safra kanalı lümeni ve çevresinde iltihap hücreleri (H.E. x310)



Şekil 2. Perkütan transhepatik kolanjiyografide karaciğer içi ve dışı safra yollarında yer yer darlıklar ve genişlemelerle karakterli düzensizlikler.

g/dl, Gammaglobulin: 4. 21 g/dl (%48), Ig-G: 3500 mg/dl, Serum demiri: 45 mikrog/dl, TDBK: 360 mikrog/dl, otoantikörlerden ANA:(++), SMA:(-) LKM1: (-) bulundu.HBsAg ve anti-HCV negatif idi.

Karaciğer iğne biyopsisinde portal bölgeler arasında fibröz -bağ doku artışı, portal ve periportal iltihabi hücre infiltrasyonu, safra kanalları cidarında polimorf nükleer lökosit infiltrasyonu (kolanjit), safra kanallarında sayıca artış, ileri derecede proliferasyon ve yer yer dilatasyonlar görüldü. Bu bulgularla histopatolojik olarak kronik hepatit ve safra kanal hasarı ortaya konuldu (Şekil 1a, 1b). Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi tetkikinde yeterli görüntü sağlanamadı. Bunun üzerine yapılan perkütan transhepatik kolanjiyografi tetkikinde intrahepatik safra yollarında düzensizlikler, yer yer darlıklar ve dilatasyonlar, hepatic kanal ve koledok-

ta cidar düzensizliği gösterildi. Bu bulgular primer sklerozan kolanjit ile uyumlu idi (Şekil 2). Hepatit B ve C virus göstergeleri negatif idi. Serum seruloplazmin ve idrar bakır düzeyleri (24 saatlik) normal sınırlardaydı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagus varisi tespit edilmedi. HLA doku tiplemesinde A1/DR 3 haplotipi dikkati çekti.

Belirgin ESR artışı, aşikar hipergammaglobulinemi, ANA pozitifliği ve biyopsi bulguları ile OH düşünülen, kolanjiyografi ve biyopsi bulguları ile PSK komponenti olduğuna karar verilen hastaya otoimmün sklerozan kolanjit tanısı ile 30 mg/gün metilprednisolon tedavisi başlandı. Hastanın kendisini daha iyi hissetmesi yanısıra, eritrosit sedimentasyon hızında ve gammaglobulin düzeyinde belirgin azalma oldu. Halen 4 mg/gün idame dozunda tedavi devam etmektedir. Son kontrolde ESR 15 mm/saat, gammaglobulin 2.13 g/dl ve diğer tetkikleri normal sınırlarda bulundu.

TARTIŞMA

Sunulan vakada cinsiyet, yaş, yüksek ESR, belirgin hipergammaglobulinemi, yüksek Ig-G düzeyi gibi nedenlerle önce OH düşünüldü. Ancak, gerek histopatolojik, gerekse kolanjiyografik olarak ortaya konulan safra kanal hasarı nedeniyle bu vakanın OH grubunun raporuna göre klasik bir OH olmadığına karar verildi. OH gibi görünen, ancak safra kanal değişiklikleri gösteren ve tanıda güçlükler oluşturan bu tür ender vakaların "overlap" sendrom kabul edilmesini öngören yayınlar doğrultusunda vakamızın bir "overlap " sendrom olduğu kanısına varıldı.Yetişkinlerde primer bilier siroz ile OH (5, 6), çocuklarda ise PSK ile OH'ın birlikte olduğu vakalar bildirilmektedir (2-4). Hem PSK hem de OH'li hastaların A1/ B8/ DR3 haplotipine sahip oldukları rapor edilmektedir (2). Sunduğumuz vaka A1/DR3 haplotipi ile bu bakımdan da uygunluk göstermektedir.

Primer sklerozan kolanjit çocuklarda çok nadir olarak bildirilmiş ve bu da ERCP'nin çocuklarda sınırlı kullanılmasına bağlanmıştır. 1980'den önce yalnızca 5 çocuk PSK vakası bildirilmişken (7), kolanjiografik tetkiklerin gelişmesi ile bu sayı giderek artmıştır (8). Çocuklardaki PSK ile OH'in yüksek Ig-G düzeyleri, organa spesifik olmayan otoantikörlerin varlığı ve histolojik özellikler yönünden birbirine benzediği bildirilmektedir (1). Mieli-Vergani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PSK ile OH'in karaciğer hasarına yolaçan benzer mekanizmaları paylaştıkları gösterilmiştir (1). Lo ve arkadaşlarının çalışmalarında ise spesifik antinötrofil antikorların varlığı nedeniyle PSK ve OH'in tamamen farklı hastalıklar olmayıp, tek bir hastalık spektrumuna dahil oldukları ileri sürülmüştür (9). PSK'li çocuklarda yapılan retrospektif ve prospektif çalışmalarda bu hastaların klinik, biyokimyasal, immünolojik ve histolojik özelliklerinin OH'lilerin farksız olduğu görülmüş ve otoimmün sklerozan kolanjit tanımı uygun bulunmuştur (2,10,11).

immünoregülasyon bozukluğu ile ortaya çıkan otoimmün karaciğer hastalıklarında immüno-supresif tedavi yapılmaktadır. Otoimmün sklerozan kolanjit vakalarında 2 mg/kg/gün Prednisolon ile tedaviye başlanıp 4-6 haftada cevap alınmaya başlandığı bildirilmiştir (11).Otoimmün sklerozan kolanjit tanısı koyduğumuz hastamızda 30 mg/gün metilprednisolon tedavisine başladık. Tedavinin 1. ayı sonunda şikayetlerinin kaybolması yanında hepatosplenomegalide küçülme (6 cm hepatomegali, 6 cm splenomegali) mevcut olup, ESR: 15 mm/saat, Total protein: 8 g/dl, Gammaglobulin: 2.13 g/dl, AST ve ALT normal sınırlarda idi. Bu şekilde remisyona girdiği görülen hastamız 4 mg/gün metilprednisolon tedavisi altında izlenmektedir.

Otoimmün patogeneze sahip karaciğer hastalıklarında seyrek olmayarak iç içe geçme ("overlap") sözkonusudur. Erişkinlerde OH ile primer biliyer siroz, çocuklarda ise OH ile PSK iç içeliği bilinmektedir. Bu ikinci grup vakalara, bu konudaki en geniş deneyime sahip grup tarafından "otoimmün sklerozan kolanjit" denilmesi önerilmiştir.Safra yolu düzensizlikleri belirgin olmayan (ultrasonografi ile tanınamayacak kadar silik) hastalarda tanı ancak kolanjiografi ile mümkün olur. Kolestaz enzimlerinin tanı değeri yüksek değildir. Safra yolları patolojisini düşündüren histolojik bulgular kolan-

jiografi yapılması için uyarıcıdır. Ancak, tanıya giden ilk adım herşeyden önce, böyle bir hastalık grubunun olduğunun bilinmesidir.

KAYNAKLAR

1. Mieli-Vergani G, Lobo-Yeo A, McFarlane BM, et al. Different immune mechanisms leading to autoimmunity in primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis of childhood. *Hepatology* 1989; 9:198-203.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D. Progress in pediatric autoimmune hepatitis. *Seminar in Liver Diseases* 1994; 14(3): 282-8.
3. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993; 18:998-1005.
4. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis:Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19:1513-20.
5. Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy. Part of spectrum autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993; 18(1):10-5.
6. Colombato LA, Alvarez F, Cote J, et al. Autoimmune cholangiopathy: The result of consecutive primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 107:1839-43.
7. Wiesner RH, La Russo NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980; 79:200-6.
8. Debray D, Pariente D, Urvoas E, et al. Sclerosing in children. *The Journal of Pediatrics* 1994; 124 (1):49-56.
9. Lo SK, Chapman RWG, Cheesman P, et al. Antineutrophil antibody: a test for autoimmune primary sclerosing cholangitis in childhood. *Gut* 1993; 34:199-202.
10. El-Shabrawi M, Wilkinson ML, Portman B, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood. *Gastroenterology* 1987; 92:1226-35.
11. Gregorio GV, Mowat AP. Immunesuppressive treatment of autoimmune liver disease in childhood. (Abstr) EASL 1st international symposium on hepatology and clinical pharmacology. Bratislava, Slovakia 1994 Nov.; 24-6.