

YÜKSEK SERUM OTOANTİKOR SEVİYESİ İLE SEYREDEN NON-ALKOLİK STEATOHEPATİT OLGUSU**A CASE OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS PROGRESSING WITH HIGH SERUM AUTOANTIBODY LEVEL**Atilla BEKTAŞ¹**ÖZET**

Otoimmün hepatitler (OIH), Non-Alkolik Steatohepatit (NASH) kadar yaygın görülmemektedir. Bununla birlikte yüksek serum otoantikor seviyeleri ile seyreden NASH olgularının, OIH ile ayırıcı tanısı önem taşımaktadır. Çünkü her iki hastalığın etiyojisi, takip, tedavi ve prognozu farklılıklar göstermektedir. Bu olgunun ele alınma nedeni; özellikle ikinci basamak klinik pratikte sık gözlenebilecek bir durum olmasıdır. Olgu 62 yaşında kadın hasta olup rutin kontrolleri sırasında transaminaz enzim yüksekliği ve serum otoantikor yüksekliği saptanması üzerine Gastroenteroloji Polikliniği'ne kabul edilmiştir. Sıkı diyet ve spor ile kilo vermesi sağlanan hastanın transaminaz, glisemi, kan yağı seviyeleri ve karaciğerdeki ultrasonografik yağlanma bulguları normale dönmüştür. Buna karşın hastanın otoantikor seviyeleri normalleşmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Non-alkolik steatohepatit, Otoimmün hepatit, Otoantikor, ASMA, ANA

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis (OIH) is not as prevalent as Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). In addition to this, the differential diagnosis of NASH cases with high serum autoantibody levels through OIH is of importance since the etiology, follow-up, treatment and prognosis of both diseases vary. The reason for analyzing this case arises from the fact that it is a situation which can be prevalently monitored in second-line clinical practice. The case was a 62-year-old female patient and admitted to the Gastroenterology Polyclinic after elevation of transaminase enzyme and elevation of serum autoantibody was detected in due course of her routine controls. The transaminase, glycemia, blood lipid levels and ultrasonographic findings of hepatic lipodosis of the patient who lost weight by means of strict diet and sports returned to normal. On the other hand, the autoantibody levels of the patient were not normalized.

Keywords: Non-alkoholic steatohepatitis, Autoimmune hepatitis, Autoantibody, ASMA, ANA

¹ Özel Ankara Cerrahi Tıp Merkezi, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Mayıs 2020 / May 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2020 / June 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Atilla BEKTAŞ

Özel Ankara Cerrahi Tıp Merkezi, Gastroenteroloji Bölümü, Çetin Emeç Bulvarı 1332.

Cadde No:15 Çankaya, Ankara, Türkiye

Tel: (+90) 312 473 88 55 E-posta: atillabektas2000@yahoo.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Atilla BEKTAŞ (ORCID: 0000-0001-7775-3770)

Olgu Sunumu çalışması olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir. Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

GİRİŞ

Karaciğer ağırlığının %5'inden fazlasının yağdan oluşması, hangi nedene bağlı olursa olsun (alkol, alkol dışı nedenler), karaciğer yağlanması olarak tanımlanmaktadır. Alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) benign bir durumdur. Ancak NAYKH'da steatozla birlikte hücrel hasar, inflamasyon ve bazen de fibrozisin bulunması, Alkol-dışı steatohepatit (NASH) olarak adlandırılır. NAYKH basit steatozdan, NASH bazen de siroza ve karaciğer kanserine kadar ilerleyen tablolara neden olabilmektedir.

NAYKH Batı toplumlarının %17-46'sını etkiler. NAYKH etiolojisinde diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik ve konjenital nedenler, çevresel faktörler ve bazı ilaçlar yer almaktadır. NAYKH/NASH tedavisinde kilo verilmesi ve farmakoterapi seçeneği vardır. Ancak özđün tedavide, kanıta dayalı olarak etkinliği gösterilmiş bir ilaç henüz mevcut değildir (1). Otoimmün hepatit ise kadın cinsiyet dominansı, yükselmiş transaminaz enzim ve immünglobulin G düzeyleri, otoantikör seropozitifliği ve histolojik düzeyde "interface" hepatit bulgularıyla karakterize, immün mekanizmalarla ortaya çıkan kronik bir karaciğer hastalığıdır (2). Dünyada otoimmün hepatitin insidansı 0,7-2 /100 000 arasında değişmektedir (3). OİH, asemptomatik transaminaz yüksekliğinden siroz ve portal hipertansiyon bulgularıyla seyreden fulminan hepatite varan farklı klinik tablolarla kendini gösterebilir. Normal veya normale yakın serum transaminaz enzim ve gamaglobülin yüksekliği olan, karaciğer biyopsisinde minimal inflamatuvar aktiviteye sahip asemptomatik hastalarda tedavi gerekemeyebilir. Tedavide yüksek doz kortikosteroid ya da azatiyoprin ile steroid kombinasyonu uygulanmaktadır (2). NAYKH hastalarının yüzde 14'ünde ve NASH hastalarının %35'inde ANA titreleri artmıştır. NAYKH hastalarının % 17'sinde, NASH hastalarının %5'inde anti-düz kas antikör titreleri yüksek saptanmaktadır (4). Yüksek serum otoantikör seviyeleri ile seyreden NASH olgularında ayrııcı tanı önem taşımaktadır. Çünkü her iki hastalığın etiyojisi, takip, tedavi ve prognozu farklılıklar göstermektedir.

Olgu sunumu olduğundan Etik Kurul Onayı gerekmemektedir. Hastadan yayın için yazılı izin alınmıştır.

OLGU

Olgu, 62 yaşında kadın hasta olup 2016-2020 yılları arasında kliniğimizce takip edilmiştir. Şikayeti halsizlik olan hasta, endokrinoloji ve kardiyoloji polikliniğinde rutin kontroller sırasında transaminaz enzim yüksekliği ve serum otoantikör düzeyi yüksekliğinin saptanması üzerine gastroenteroloji polikliniğine kabul edilmiş. Hastanın öz geçmişinde; alkol kullanımı yok, 9 yıl önce Bypass operasyonu geçirmiş. 14 yıllık diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipotroidi mevcuttur. Hastanın ailesinde koroner damar hastalığı ve diyabet mevcut. FM: Sistem muayenesi tabii. Boy: 165cm, (İlk kabulde ağırlık 76 kg, VKİ=28 kg/m²) ağırlık 65 kg, VKİ=23 kg/m²

Mart 2016'da hastanın polikliniğimize kabulünde:

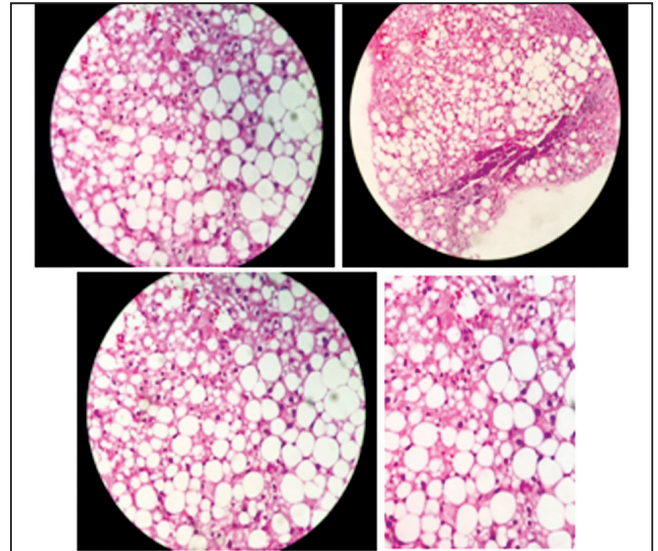
ASMA (Düz Kas Antikoru) Pozitif (IFA yorum; Hücrelerde 1/100 dilüsyonda ASMA (+) pozitif). ANA (Anti Nükleer Antikör) ++ pozitif saptanmıştır. Hastada P-ANCA negatif, serum bakır, seruloplazmin ve ALFA-1 Antitripsin'in normal düzeyde olduğuna saptanmıştır.

Ayrıca ASMA (Düz Kas Antikoru) ve ANA (Anti Nükleer Antikör) pozitif. Serum IgG normal değerlerde bulunmuştur. Hastanın HbA1C değeri %6,6 olup, normal aralıkların (3,5- 5,7) üzerindedir.

Hormon testleri: B12, Folat, Ferritin, TSH, sT4, sT3 testleri normal. Hepatit belirteçleri normal (A,B,C yok) AFP (Alfa Fetoprotein) normal olarak bulunmuş olup üst batin USG'de grade II steatoz gözlemlenmiştir.

Hastanın Mart 2016'da kabul edildiğinde kullandığı ilaçlar: Glukofen 850 mg (metformin) 2*1, Levotiron 100 mg (levotiroksin) sabah 1/2, Coraspin (asetilsalisilik asit)100 mg 1*1, Nexium 40 mg (esomeprazol) 1*1 Dış merkezde Gastroenteroloji konsültasyonunda UDKA (Ursodeoksikolik asit) 250 mg 3*1 başlanmış. KC bx ve düşük doz kortikosteroid önerilmiş ancak başlanmamış.

Hastaya tarafımızca uygulananlar: Diyabet ve hiperlipidemi için diyet önerisinde bulunmuştur. Hastanın nisan 2016 tarihinde yapılan karaciğer biyopsisinde; karaciğer yağlanması ile uyumlu ancak OİH ile uyumlu olmayan karaciğer histopatolojisi görüntüsü saptanmış (Şekil-1).



Şekil-1 Karaciğer biyopsisi (1 Nisan 2016) Makroskopi: büyüğü 0,3 cm çapında 2 adet doku örneği. Yaygın makroveziküler ve mikroveziküler steatoz. Seçilebilen iki adet portal alanda minimal lenfosit infiltrasyonu. Retikülin ve gümüş özel boyaları ile değerlendirilen hafif derecede fibrozis.

UDKA 250 mg 3*1'e ilaveten E vitamini 400 mg sabah akşam başlandı. 2016-2020 yılları arasında kliniğimizce takip edilen olgu; özellikle son altı aylık periyotta sıkı

diyet ve spor ile ortalama 11-12 kg kilo vererek VKİ'yi 28'den 23'e inmiştir. Hasta spor salonuna yazılmış haftada üç ila dört kez 30-40 dk tempolu yürümüş ve haftada en az üç kez yarım saat kas güçlendirme egzersizi yapmıştır. Diyet olarak Akdeniz diyeti uygulaması ile bol meyve-sebze, balık, sert kabuklu kuru yemiş, zeytinyağı, balık, bakliyat ve yoğurt içeren bir diyeti uygulanmıştır. Böylelikle kilo kontrolünün sağlanması ile transaminaz enzim, glisemi, kan yağı seviyeleri ve karaciğerdeki ultrasonografik yağlanma bulguları normale dönmüştür. Buna karşın otoantikör (ANA, ASMA) seviyeleri normal düzeye inmemiştir (**Tablo-1**).

TARTIŞMA

NASH'li hastalarda tanı sırasında yapılan tetkiklerde otoantikörlerin sıklıkla bakılmasına rağmen prevalansı ve klinik önemi halen tam olarak ortaya konmamıştır (5). NAYKH hastalarının %14'ünün ve NASH hastalarının ise %35'inin ANA titrelerinde artış izlenmektedir. NAYKH hastalarının %17'sinde, NASH hastalarının %5'inde anti-düz kas antikör titreleri yüksek saptanmaktadır (4).

NASH'li hastaların bir kısmında OİH olmamasına rağmen düşük titrede otoantikör pozitifliği saptanabilmektedir (6).

Hastalık şiddeti ile otoantikörlerin varlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Bazı uzmanlar yüksek serum otoantikör seviyesine sahip NASH hastalarının karaciğer hasarı riskine sahip olabileceklerini öne sürseler de birçok çalışma bu görüşü desteklememiştir. Aynı zamanda değişik çalışmalar gözden geçirildiğinde; NAYKH ya da NASH'da bu otoantikör varlığı hastaların yaş, cins, ırk, histoloji ve hastalığın prognozu ile ilişki göstermemektedir (6-8).

NAYKH'de düşük titre ANA ve/veya ASMA genellikle normal IgG seviyeleri ile birlikte. Bu durum genellikle OİH işaret etmez. Ayırıcı tanıda mutlaka karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (4).

Olgumuzda, ANA ve/veya ASMA artmış, ancak IgG seviyeleri normal saptanmıştır.

Olgunun polikliniğimize ilk kabulünde, Revize Uluslararası Otoimmün Hepatit Grup (IAIHG) skorlama

sistemine uygulandı. Bu skorlama sistemine göre 10-15 aralığı arası muhtemel OİH, bu oran 15'in üzerinde ise kesin OİH olarak kabul edilmektedir. Olgumuzda bu skorlama yapıldığında 11-12 olarak saptandı (9). Bu değer muhtemel OİH'ye karşılık gelmektedir (Muhtemel OİH: 10-15, Kesin OİH >15).

Olgumuz, Otoimmün hepatit için IAIHG basitleştirilmiş skorlama sistemi göre değerlendirildiğinde ise, 4-5 değerine sahipti (10).

Hastanın son altı aylık periyotta sıkı diyet ve spor ile transaminaz enzim, glisemi, kan yağları normal değerlere düşmüş ayrıca karaciğerdeki ultrasonografik yağlanma bulguları da normale dönmüştür. Ancak hastadaki otoantikör seviyelerinde herhangi bir değişim olmamıştır. Ortalama 6 aylık periyotlarla izlenen hasta, OİH yönünden tanı ve tedavi gerektirir kriterlere ulaşmadı. Olgusu NASH olarak kabul edildi.

SONUÇ

Obezite, diyabet, hiperlipidemi ve bazı ilaçların rol oynadığı NAYKH/NASH, OİH'den karaciğer biyopsisi ile ayırt edilmeli ve iyi takip edilmelidir. Çünkü her iki hastalığın etioloji, takip, tedavi ve prognozu farklılıklar göstermektedir. Tedavi öncesi Revize Uluslararası Otoimmün Hepatit Grup (IAIHG) skorlama sistemine göre muhtemel OİH olması rağmen olgu bu yönde klinik prezentasyon göstermemiştir. Olgumuzda karaciğer yağlanmasına eşlik eden ya da etiolojide yer alan; diyabet ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri kilo verimi ile kontrol altına alınmıştır. Hastanın otoantikör pozitifliği tedavi sonrasında da yüksek titrede devam etmiş ancak bu durum kinik olarak herhangi bir risk getirmemiştir.

KAYNAKLAR

- 1.) Bektaş A, Ulusoy M, Dağalp K. Ursodeoksikolik Asit, Diyabetik Olmayan, Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması Tedavisinde Yer Almalı mı? Konuralp Medical Journal/Konuralp Tıp Dergisi, 2020, 12.1.
- 2.) Akbayır N. Otoimmün Hepatit Autoimmune Hepatitis. Maltepe Tıp Dergisi, 2019, 11.2.
- 3.) Werner M, Prytz H, Ohlsson B, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nation wide study. Scandinavian journal of gastroenterology, 2008, 43.10: 1232-1240.

Tablo 1 Hastanın kronolojik laboratuvar ve Batın USG bulguları

	Aralık 2015	Mart-Nisan 2016	Ocak 2017	Temmuz 2017	Ocak 2018	Temmuz 2018	Ocak 2019	Temmuz 2019	Şubat 2020
UDKA Tedavisi	yok	Verildi +E Vit	Verildi +E Vit	Verildi	Verildi	Verildi	kesildi	tekrar verildi	kesildi
AST, U/L	77	35	39	37	40	37	66	38	10
ALT, U/L	97	65	70	69	65	65	72	65	10
ALP, U/L	167	142	160	149	155	160	160	142	126
GGT, U/L	48	48	45	49	40	43	50	40	38
Ağırlık, kg	76	77	?	75	76	75	75	76	63
Otoantikör	pozitif	pozitif	-	-	-	pozitif	-	-	pozitif
Batın USG	HS II	HS II	HS I- II	HS II	HS II	HS II	-	-	NORM.

- 4.) Cotler, SJ, Kanji K, Keshavarzian, A, et al. Prevalence and significance of autoantibodies in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Journal of clinical gastroenterology, 2004, 38.9: 801-804.
- 5.) Aydemir S, Tekin İÖ, Engin H, et al. Prevalence and significance of antinuclear antibodies in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Akademik Gastroenteroloji Dergisi; Cilt: 4 Sayı: 3, 2005.
- 6.) Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Approach to Diagnosis and Staging. Frontline Gastroenterology, 2014, 5.3: 211-218.
- 7.) Ravi S, Shoreibah M, Raff E, et al. Autoimmune markers do not impact clinical presentation or natural history of steatohepatitis-related liver disease. Digestive diseases and sciences, 2015, 60.12: 3788-3793.
- 8.) Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the non-alcoholic steatohepatitis clinical research network. Hepatology international, 2012, 6.1: 379-385.
- 9.) Al-Khalidi JA, Czaja AJ. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2001. p. 1237-1252.
- 10.) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology, 2008, 48.1: 169-176.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2021 ; 54(2) : 352-355

Olgu Sunumu alışması olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir. Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.