

# Belirgin Hiperbilirubinemi ile Başvuran Otoimmün Hepatitli Çocuk Hasta

Osman Yeşilbaş<sup>1</sup>, Esra Şevketoğlu<sup>1</sup>, Hasan Serdar Kılıç<sup>1</sup>, Mey Talip Petmezci<sup>1</sup>, Zerrin Önal<sup>2</sup>, Canan Hasbal Akkuş<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

Osman Yeşilbaş  
Esra Şevketoğlu  
Hasan Serdar Kılıç  
Mey Talip Petmezci  
Zerrin Önal  
Canan Hasbal Akkuş

## İletişim:

Osman Yeşilbaş  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

E-Posta: drosmanyasilbas@gmail.com

Gönderilme Tarihi : 07 Haziran 2017

Revizyon Tarihi : 07 Kasım 2017

Kabul Tarihi : 28 Aralık 2017

## ÖZET

Otoimmün hepatit; nedeni bilinmeyen, kronik, ilerleyici ve enflamatuar bir karaciğer hastalığıdır. Tanı; viral hepatitin dışlandığı hastalarda karaciğer enzim yüksekliği, serumda dolaşan çeşitli otoantikörler, hipergamaglobulinemi ve histopatolojik olarak portal alan ya da çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu ile konulmaktadır. Hastalıkta ciddi hiperbilirubinemi oldukça nadir görülmektedir. Biz bu yazıda ilk ve belirgin bulgusu sarılık ve ciddi hiperbilirubinemi olan tip 2 otoimmün hepatitli çocuk hastayı sunuyoruz. Bu olguda sarılık immun baskılayıcı tedavi ile oldukça başarılı şekilde düzelmiştir.

**Anahtar kelimeler:** otoimmün hepatit, çocuk, hiperbilirubinemi, sarılık

## AUTOIMMUNE HEPATITIS IN A CHILD WHO ADMITTED WITH SIGNIFICANT HYPERBILIRUBINEMIA

### ABSTRACT

Autoimmune hepatitis is a chronic, progressive and inflammatory liver disease of unknown etiology. The diagnosis of the disease is based on exclusion of viral hepatitis and detection of , circulating autoantibodies, hypergammaglobulinemia, and liver biopsy findings such as mononuclear cell infiltration in the portal and periportal areas. Severe hyperbilirubinemia is extremely rare. Herein, we are reporting a child who was diagnosed type 2 autoimmune hepatitis with the predominant and initial presentation of jaundice and severe hyperbilirubinemia. Jaundice was dramatically responsive to immunosuppressive treatment.

**Key words:** autoimmune hepatitis, child, hyperbilirubinemia, jaundice

Otoimmün hepatit (OİH); kronik, ilerleyici ve nedeni bilinmeyen enflamatuar bir karaciğer hastalığıdır (1-3). Kızlarda erkeklerden daha fazla olup çocuk yaş grubunda 0.4-4/100000 oranında görülmektedir (1). Sıklıkla asemptomatik, sinsi ve kronik seyretmekle birlikte tedavi edilmeyen bazı hastalarda nakil gerekebilecek ağır karaciğer yetmezliği ve ölüme neden olabilmektedir. Tanı; başka sebepler ile açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği, serumda dolaşan çeşitli otoantikörler, hipergamaglobulinemi ve histopatolojik olarak portal alan ya da çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu ile konulmaktadır (1-3). Sarılık ve ılımlı düzeyde bilirubin yüksekliği görülebilmekle birlikte oldukça yüksek bilirubin düzeyi ile OİH birlikteliği literatürde oldukça nadirdir (4,5). Belirgin sarılık ve hiperbilirubinemi ile başvurup tip 2 OİH tanısı alan çocuk olguyu, hastalığın bu çok nadir başvuru şekline dikkat çekmek için sunduk.

## Olgu

Sekiz yaşında, daha önceden sağlıklı kız hasta üç gündür olan halsizlik, ishal ve sarılık şikayeti ile çocuk servisine tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Muayenesinde; bilinci açık, nörolojik muayenesi doğal, Glasgow Koma Skoru (GKS) 15/15 olan hastanın belirgin sarılığı mevcuttu. Diğer sistemik ve batin muayenesi doğaldı. Öncesinde vücut ısısında artış, ailede benzer hastalık, anne-baba arasında akrabalık ve son üç ay içinde medikal veya bitkisel ilaçmadde kullanma öyküsü yoktu. Tam kan sayımı ve kan gazı normal olarak sonuçlandı. Aspartat aminotransferaz (AST) 1332 U/L (normal<32 U/L), alanin aminotransferaz (ALT) 767 IU/L (normal<32 U/L), gama glutamiltranspeptidaz (GGT) 36 U/L (normal 5-36 U/L), alkalen fosfataz (ALP) 433 U/L (normal<300 U/L), laktat dehidrogenaz (LDH) 419 U/L (normal 135-214 U/L), total bilirübin (TB) 13.6 mg/dL (normal<1.2 mg/dL), direkt bilirübin (DB) 11.6 mg/dL (normal<0.3 mg/dL), albumin 4.2 g/dL (normal 3.5-5.2 g/dL), protrombin zamanı (PZ) 24 sn (normal 10.4-14.5 sn), uluslararası normalizasyon oranı (INR) 2.23 (normal 0.8-1.2), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) 45 sn (normal 21-36 sn), fibrinojen 149 mg/dL (normal 200-400 mg/dL) ve amonyak düzeyi 93 µg/dL (normal 18.7-86.9 µg/dL) idi. Batin ultrasonografisi normaldi. Hepatit A-B-C, *Ebstein-Barr virus*, *cytomegalovirus*, *human immunodeficiency virus*, *toxoplasma*, *rubella* ve *herpes simplex virus* için serolojik testler negatif olarak sonuçlandı. Tüm bu sonuçlarla hastaya sebebi belli olmayan hepatit tanısı konuldu. Tedavi olarak; oral ursedooksikolik asit (30 mg/kg/gün), damar içi N-asetil sistein infüzyonu (150 mg/kg/gün) ve günlük damar içi K vitamini (10 mg) başlandı. Yatışının yedinci gününde AST ve ALT düzeyi gerilemesine karşın (AST:408 U/L, ALT:327 IU/L) TB 18.2 mg/dL, DB ise 14.3 mg/dL düzeyine yükseldi. Eş zamanlı bakılan tetkiklerinde; GGT 30 U/L, ALP 297 U/L, LDH 265 U/L, PZ 16.3 saniye, INR 1.36, aPTZ 40.7 saniye, fibrinojen 206 mg/dL ve albumin 4.1 g/dL olarak saptandı. Geç sonuçlanan tetkiklerinde; alfa fetoprotein, faktör V-VII, immunglobulin G-A-M, serum serüloplazmin ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyi normal sınırlarda idi. *Anti-nuclear* antikor (ANA), *anti-double stranded DNA* (anti-dsDNA), *anti-mitochondrial* antikor (AMA) ve *anti-smooth muscle* antikor (ASMA) negatif iken; *anti-liver kidney microsomal type 1* antikor (anti-LKM-1) 1:1000 titrede pozitif. Uluslararası OİH puanlama kriterlerine (6,7) göre olası tip 2 OİH tanısı konulan (Tablo 1) hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Metilprednizolon (2 mg/kg/gün) ve azatioprin (1.5 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Karaciğer biyopsisinde; belirgin biliyer staz, orta düzeyde fibrozis ile portal alanda mononükleer ve plazma hücresi infiltrasyonu gözlemlendi. On günlük tedavi sonrası karaciğer enzimleri

**Tablo 1.** Uluslararası otoimmün hepatit puanlama sistemine göre hastanın puanlanması.

| Faktörler                                       | OİH çalışma grubu | Olgu                          | Puan      |
|---|-------------------|-------------------------------|-----------|
| <b>Kadın cinsiyet</b>                           | +2                | Kadın cinsiyet                | <b>+2</b> |
| <b>ALP/AST ya da ALT oranı</b>                  |                   |                               |           |
| <1.5  | +2                | 0.32                          | <b>+2</b> |
| 1.5-3   | 0                 |                               |           |
| >3  | -2                |                               |           |
| <b>Serum Ig G ya da gamaglobulin üst sınırı</b> |                   |                               |           |
| >2 kat  | +3                | Normal (<1 kat)               | <b>0</b>  |
| 1.5-2 kat                                       | +2                |                               |           |
| 1-1.5 kat                                       | +1                |                               |           |
| <1 kat  | 0                 |                               |           |
| <b>ANA, ASMA, Anti LKM-1</b>                    |                   |                               |           |
| >1/80   | +3                | 1/1000                        | <b>+3</b> |
| 1/80  | +2                |                               |           |
| 1/40  | +1                |                               |           |
| <1/40   | 0                 |                               |           |
| <b>AMA pozitifliği</b>                          | -4                | Negatif                       | <b>0</b>  |
| <b>Aktif viral enfeksiyon</b>                   |                   |                               |           |
| Pozitif   | -3                | Negatif                       | <b>+3</b> |
| Negatif   | +3                |                               |           |
| <b>Hepatotoksik ilaç alımı</b>                  |                   |                               |           |
| Var   | -4                | Yok                           | <b>+1</b> |
| Yok   | +1                |                               |           |
| <b>Alkol alımı (gr/gün)</b>                     |                   |                               |           |
| <25 gr/gün                                      | +2                | Yok                           | <b>+2</b> |
| >60 gr/gün                                      | -2                |                               |           |
| <b>Histolojik bulgular</b>                      |                   |                               |           |
| Interface hepatit                               | +3                | Lenfoplazmositik infiltrasyon | <b>+1</b> |
| Lenfoplazmositik infiltrasyon                   | +1                |                               |           |
| Rozet formasyonu                                | +1                |                               |           |
| Biliyer değişiklikler                           | -3                |                               |           |
| Diğer tipik olmayan değişiklikler               | -3                |                               |           |
| Yukarıdakilerden hiçbirisi                      | -5                |                               |           |
| <b>Eşlik eden immün hastalık</b>                | +2                | Negatif                       | <b>0</b>  |
| <b>Karaciğer ilişkili diğer otoantikorlar</b>   | +2                | Negatif                       | <b>0</b>  |
| <b>HLA DRB1*03 ya da DRB1*04</b>                | +1                | Bakılmadı                     | <b>0</b>  |
| <b>Tedavi öncesi puanlama</b>                   |                   |                               |           |
| >15   | Kesin tanı        | Olası tanı                    | <b>14</b> |
| 10-15   | Olası tanı        |                               |           |

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, ANA: Anti-nuclear antikor, AMA: Anti-mitochondrial antikor, ASMA: Anti-smooth muscle antikor, Anti-LKM-1: Anti-liver kidney microsomal type 1, HLA: Human lökosit antijen

ve bilirübin düzeyi tamamen normale dönen hasta sağlıklı bir şekilde taburcu edildi. Bir yıllık takip süresi içinde nüks gözlenmeyen, karaciğer enzimleri ve bilirübin düzeyleri normal sınırlarda seyreden hasta azatioprin (2 mg/kg/gün) ile azaltma şemasında olan düşük doz metilprednizolon (0.5 mg/kg/gün) tedavileri almaktadır. Bu olgu sunumu için hastanın ailesinden yazılı onam alınmıştır.

## Tartışma

Otoimmün hepatit; dolaşan çeşitli otoantikörlerin ve T lenfositlerin sebep olduğu hepatosit hasarı ile karakterize, sebebi belli olmayan, kronik bir karaciğer hastalığıdır (1-3). Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyici faktörlerle hastalığın ortaya çıktığına inanılmaktadır (1,3). Tiroidit, diyabet, enflamatuar bağırsak hastalıkları ve artritis gibi otoimmün ve enflamatuar hastalıklara eşlik edebilmektedir (1). Hastalık kronik seyirli ya da akut başlangıçlı olabilmektedir. Çocuklardaki akut başlangıçlı formun %54 ile %82 arasında değiştiği belirtilmektedir (3). Hastalık mevcut otoantikörlere göre alt gruplara ayrılmaktadır. Tip 1 OİH'de serumda ANA ve/veya ASMA, tip 2 OİH'de ise anti-LKM-1 pozitif saptanmaktadır. Tip 2 OİH; tip 1'e göre hem daha nadir hem de tip 1'in aksine erkeklerde daha sık ortaya çıkmaktadır (1-3). Viral hepatitin dışlandığı, öncesinde ilaç kullanımı olmayan hastamızda; akut başlangıç, belirgin karaciğer enzim-bilirubin yüksekliği, karaciğer biyopsi bulguları ve anti-LKM-1 pozitifliği mevcuttu. Eşlik eden enflamatuar hastalığı ve hipergamaglobulinemisi yoktu. Hastalığın tanısı için uluslararası OİH çalışma grubu tarafından oluşturulmuş puanlama sistemi mevcuttur. Buna göre; tedavi öncesi 10-15 puana sahip olanlar olası, 15'den büyük puanı olanlar ise kesin OİH tanısı alırlar (6,7). Hastamız bu puanlama sistemine göre; insan lökosit antijenlerine bakılamamasına rağmen 14 puan almış ve olası OİH sınıfına girmiştir (Tablo 1).

Otoimmün hepatit hastalarında kolestatik karaciğer hastalığı ve ılımlı düzeyde bilirubin yüksekliği olabilmektedir (1-5). Genellikle bu yükseklik bilirubininin normal değerinin üst sınırının üç katından azdır (4,5). Güleç ve ark. (3) OİH'li çocuklarda yaptıkları çalışmada; hiperbilirubineminin tip 1 OİH'li hastalarda daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada tip 1 OİH'li hastaların başvuru anındaki bilirubin değerleri ortalama  $5.2 \pm 2.69$

mg/dL iken; tip 2 OİH tanılı hastalarda ise  $4.5 \pm 2.67$  mg/dL olarak gözlemlenmiştir. Tang ve ark. (4) ile Zümbül ve ark. (5) hastamıza benzer şekilde sırasıyla yaklaşık 10 ve 12 kat yükseklikte bilirubin değeri ile başvuran ve kortikosteroid tedavisine iyi cevap veren tip 1 OİH'li erişkin kadın hastalar sunmuşlardır. Hastamızın başvuru anında; üst sınırın yaklaşık 11, ursedooksikolik asit tedavisine rağmen yatışının yedinci gününde 15 kat yüksek bilirubin düzeyi mevcuttu. Belirtilen olgulara benzer olarak hastamızın da immün baskılayıcı tedavi ile bilirubin değerleri hızlıca geriledi. Ayırıcı tanıda düşünülen primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit; AMA negatifliği, karaciğer biyopsi bulgularında safra stazı haricinde safra kanallarında anormallik olmaması, OİH tedavisi ile bilirubin değerinin hızlıca normale dönmesi ve bir yıllık takip süresince tekrar yükselmemiş olması ile dışlandı ve ileri görüntülemeye gerek duyulmadı.

Otoimmün hepatit tedavisindeki standart tedavi kortikosteroidler olup bu ilaçların uzun dönem yan etkilerinin önüne geçebilmek için yanına sıklıkla azatioprin eklenmektedir (1-3). Hastalığın başarılı tedavisinde erken tanı ve erken tedavi esastır. Otoantikörlerin negatif ve hastamızda olduğu gibi tipik karaciğer biyopsi bulgularının olmadığı hastalarda tanıda gecikmeler olabilmektedir (8). Ülkemizdeki bazı hastanelerde karaciğer otoantikörleri gibi özellikli testler sevk zinciri vasıtasıyla başka laboratuvarlara yollanmakta ve toplu olarak çalışılmaktadır. Bu sebeple sonuçların çıkması zaman almaktadır. Ayrıca yapılan biyopsilerin değerlendirilmesi yoğunluktan dolayı gecikebilmektedir. Olgumuzda da bu sebeplerden dolayı OİH tanısını erken dönemde düşünmemize karşın tanının kesinleşmesi ve dolayısıyla immün baskılayıcı tedaviye başlamamız gecikti.

Sonuç olarak; belirgin hiperbilirubinemi ve kolestatik karaciğer hastalığı ile başvuran hastalarda sebepler arasında OİH'de akılda bulundurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, et al. Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis. *Pediatrics* 2015;136:1237-48.
2. Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:897-914.
3. Geylani Güleç S, Urgancı N, Demirel E, Erdem E, Polat TB. Otoimmün hepatitli olgularımızın irdelenmesi: 11 yıllık deneyimimiz. *Türk Ped Arş* 2012;47:28-32.
4. Tang CP, Shiau YT, Huang YH, et al. Cholestatic jaundice as the predominant presentation in a patient with autoimmune hepatitis. *J Chin Med Assoc* 2008;71:45-8.
5. Zümbül M, Uygun İlikhan S, Barut F, Harmandar F, Üstündağ Y, Aydemir S. Akut kolestatik hepatit ve iktar tablosu ile seyreden bir tip 1 otoimmün hepatit olgusu. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2010;9:78-81.
6. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
7. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540-8.
8. Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2016;66:98-107.