

Erişkin Tip İdiopatik Duktopeni (Bir Olgu Sunumu)[¶]

IDIOPATHIC ADULTHOOD DUCTOPENIA (A CASE REPORT)

Ahmet ERDİL*, Ahmet TÜZÜN*, Gökhan ERDEM**, Yıldırım KARSLIOĞLU***, Mustafa GÜLŞEN****, Sait BAĞCI****, Kemal DAĞALP*****

* Yrd.Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Gastroenteroloji BD,
** Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları AD,
*** Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Patoloji AD,
**** Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Gastroenteroloji BD,
***** Prof.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Gastroenteroloji BD, ANKARA

Özet

Amaç: Duktopeni pediatrik hastalarda iyi tanımlanmış bir hastalıktır. Erişkin tip idiopatik duktopeni sebebi bilinmeyen, özellikle genç erişkinleri etkileyen, klinik ve biyokimyasal olarak kolestazın bulguları ile kendini gösteren bir hastalıktır. Erişkin tip idiopatik duktopeni'nin en belirgin özelliği karaciğer biyopsilerinde interlobüler ve septal safra kanallarının %50'den daha fazla oranda kaybolmasıdır.

Olgu Sunumu: Bu makalede biz 6 aydır sarılık ve kaşıntı öyküsü olan 22 yaşında bir erkek hasta sunduk. Karaciğer fonksiyon testleri ciddi ve progressif kolestaz lehine idi. Viral hepatite ilişkin serolojik göstergeler ve dolaşan otoantikörler negatif idi. Hastada inflamatuvar bağırsak hastalığı yoktu ve kolanjiogramı normal tespit edildi. 24 aylık süre içinde hastaya 3 kez karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Karaciğerin histolojik incelemesinde ciddi kolestaz, interlobüler safra kanallarında azalma ve fibrozis saptandı. Hastaya Ursodeoksikolik asit günde 3 kez, 15 mg/kg/gün dozunda başlandı. Dokuz aylık tedavi sonrasında hastanın sarılığı ve kaşıntısı kayboldu. Serum biyokimyasal karaciğer fonksiyon testleri normal idi. Karaciğerin histolojik muayenesinde nekroinflamatuvar aktivite minimal idi ve kolestazis yoktu.

Sonuç: Sonuç olarak, erişkin tip idiopatik duktopeni çok hızlı ilerleyebilen, hatta fatal karaciğer hastalığına yol açabilen bir hastalıktır. Tedavi sonrasında hastamızda klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak düzelme olması ilginçtir. Ancak hastamızın uzun dönem akıbetinin tespit edilebilmesi açısından takiplere devam edilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Duktopeni, Kolestaz

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:187-190

Summary

Amaç: Ductopenia is a well recognized disorder in pediatric patients. Idiopathic adulthood ductopenia is a disease of unknown cause that affects predominantly young adults and is characterized by clinical and biochemical evidence of cholestasis. The hallmark of idiopathic adulthood ductopenia is the loss of interlobular and septal bile ducts in more than 50 percent observed on liver biopsy specimens.

Case Report: In this article, we described a 22 year old patient with a 6 month history of jaundice and pruritis. Serum biochemical tests of liver function showed severe and progressive cholestasis. Viral hepatitis markers and circulating autoantibodies were absent. The patient had a normal cholangiogram and lacked of inflammatory bowel disease. 3 needle biopsies of the liver were taken within a 24 month interval. Histological examination of a liver specimen showed severe cholestasis, absence of interlobular bile duct and fibrosis. We treated the patient with ursodeoxycholic acid at a dose of 15 mg/kg per day three times daily. Nine month after therapy, there were no jaundice and pruritis. Serum biochemical tests of liver function was normal. Histological examination of liver specimen showed that minimal necroinflammatory activity and no cholestasis.

Conclusion: In conclusion, idiopathic adulthood ductopenia is a disease that may rapidly progress to severe and even fatal liver disease. Clinical, biochemical and histopathological improve after therapy is interested in this patient. Further investigations are needed to elucidate the long term conclusions of this patients.

Key Words: Ductopenia, Cholestasis

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:187-190

Duktopeni tanım olarak interlobüler safra kanalı sayısında azalmayı ifade eder (1). İntrahepatik safra kanallarının yetersizliği, pediatrik hastalarda çok iyi bilinen bir hastalıktır. Duktopeni yenidoğan ve çocuklarda sendromatik ve nonsendromatik olarak iki klinik tablo ile karşımıza çıkar (2,3). Alagille sendromu adı verilen sendromatik formda duktopeniye bazı

iskelet sistemi ve kardiyovasküler sistem anomalileri de eşlik eder. Alagille sendromunda; beraberinde bulunan anomalilere rağmen, karaciğerde fibrozis hafiftir. Bundan dolayı prognoz açısından nonsendromatik duktopeniden daha iyidir. Hastaların daha az bir kısmı karaciğer yetmezliği sonucu kaybedilir (3). Nonsendromatik formda ise karaciğerde fibrozis daha belirgindir.

Bu olgularda fibrozis çok hızlı ilerler ve hastaların yaklaşık %50'si ilk bir yıl içinde kaybedilir (2).

Erişkinlerde biliyer duktopeni, karaciğeri etkileyen çeşitli hastalıklar zemininde ortaya çıkan patolojik bir tablodur. Genellikle etyolojide immünojenik, vasküler, infektif ve kimyasal ajanlar rol oynamaktadır (1). Erişkinlerde herhangi bir etyolojik nedenin tespit edilemediği intrahepatik kolestatlarla karakterize biliyer duktopeni vakalarına seyrek de olsa rastlanmaktadır. Erişkinlerde görülen bu hastalığa ise, erişkin tip idiopatik duktopeni adı verilmektedir. Bu hastalarda interlobüler safra kanalları sayısında % 50'den fazla azalma ve fibrozis mevcuttur. Bu hastalık genellikle ilerleyici olup, fatal seyrederek (4-7).

Vaka Raporu

Hastamız 22 yaşında bir erkek hasta olup, son 6 ay içerisinde halsizlik, gözlerde sararma ve kaşıntı şikayetleri ile kliniğimize yatırıldı. Hastanın alınan anamnezinden herhangi bir ilaç kullanım öyküsü, karaciğer hastalığı ve alkol alışkanlığının olmadığı ve çocukluk döneminde sarılık ve kaşıntı gibi şikayetlerinin bulunmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde patolojik olarak skleralarda ve ciltte ikter tespit edildi.

Biyokimyasal incelemelerinde, aspartat aminotransferaz (AST) 86 ü/L (8-40), alanin aminotransferaz (ALT) 104 ü/L (5-40), alkalin fosfataz (ALP) 246 ü/L (34-114), total/konjuge bilirubin 24.3/16.1mg/dl (0.2-1.0/0.0-0.2), γ -glutamil transferaz (GGT) 87 ü/L (4-57) saptandı. Ayrıca hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit sayıları normal, eritrosit sedimentasyon hızı 17mm/saat olarak tespit edildi.

Batın ultrasonografisinde ekstra ve intrahepatik safra yolları normal olarak rapor edildi. Karaciğer hafif granüler yapıda, dalak hafif büyük (135 mm) olarak tespit edildi. Hepatit markerleri (HBsAg, Anti-HCV, HCV-RNA, Anti-HAV, Anti-HGV) ve otoantikörleri (AMA, SMA, ANA, Anti-dsDNA, RF) negatif olarak tespit edildi. Serum α -1 antitripsin, ferritin, bakır ve seruloplazmin düzeyleri normal idi. Yapılan ERCP'sinde intra ve

ekstra hepatik safra yolları normal bulundu. Özefagogastroduodenoskopide hafif antral gastrit, kolonoskopide ise normal bulgular tespit edildi.

Yapılan karaciğer biyopsisinin histopatolojik incelenmesinde, belirgin kolestat bulguları bulundu. Hasta 6 ay süreyle takip edildi. Hastanın sarılığında hafif azalma mevcuttu, fakat halsizlik ve kaşıntı şikayetleri devam etmekteydi. Biyokimyasal incelemesinde bilirubin, AST, ALT ve ALP düzeylerinde hafif düşme (total/konjuge bilirubin 4.7/3.1 mg/dl, AST 46 ü/L, ALT 86 ü/L, ALP 128 ü/L) tespit edildi. Bu dönemde yapılan karaciğer biyopsisi sonucu hafif derecede inflamasyon ve belirgin fibrozis ile karakterli safra kanallarının sayısında azalma ve intrahepatik kolestat bulguları tespit edildi. Safra kanalları portal alanların ancak %25'inde mevcut idi (Şekil 1).

Hastaya 15 mg/kg/gün Ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi başlanarak, 6 aylık aralarla kontrole çağırıldı. 6., 12. ve 24. aylardaki kontrollerde hastanın şikayetleri tamamen geçmişti. Fizik muayene bulguları normal idi. ALT, AST, ALP ve bilirubin seviyeleri tamamen normal bulundu. 12. aydaki karaciğer biyopsisinde ise hafif derecede portal fibrozis ve ilk biyopsi ile karşılaştırıldığında kolestatın tamamen gerilediği ve mikroinflamatuvar aktivitenin belirgin olarak azaldığı tespit edildi. Safra kanalcıkları ise çoğu portal alanlarda bulun-

Şekil 1. Hafif derecede inflamasyon ve belirgin fibrozis ile karakterli safra kanallarının sayısında azalma ve intrahepatik kolestat bulguları. Safra kanalları portal alanların ancak %25'inde mevcut (Hemotoksilen eozin \times 400).

Şekil 2. Hafif derecede portal fibrozis. Nonspesifik inflamasyon ve makroveziküler yağlı değişiklikler. Kolestatin tamamen ortadan kalktığı görülmektedir (Hemotoksilen eozin×400).

makla birlikte, bazı portal alanlarda seçilememekte idi (Şekil 2).

Tartışma

Erişkin tip idiyomatik duktopeni; ilk kez 1988 yılında Ludwig ve ark. tarafından erişkin yaşta başlayan, intrahepatik safra kanallarında azalma ile karakterize, etyolojisi tespit edilemeyen, kronik kolestatik karaciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır (5). Hastalık hızlı bir şekilde siroza kadar ilerleyip, mortalite ile sonuçlanabilmektedir (4,5).

Erişkin tip idiyomatik duktopeni ile infantil nonsendromatik duktopeni arasında en önemli fark hastalığın başlangıç yaşıdır. Bu nedenle bazı uzmanlar erişkin tip idiyomatik duktopeni'nin, infantil nonsendromatik formun klinik olarak geç başlayan bir varyantı olduğunu kabul etmektedir (8,9). Hastalığı ilk olarak tanımlayan Ludwig'in tanı kriterleri esas alındığında, erişkin tip idiyomatik duktopeni tanısı konabilmesi için histopatolojik olarak portal alanların %50'sinden daha fazlasında septal ve interlobüler safra kanallarının olmaması ve bu histopatolojik değişikliğe neden olabilecek sekonder sebeplerin ekarte edilmesi gerekmektedir (1,4,5).

Bu güne kadar yayınlanan vakalarda interlobüler safra kanallarının sayısında %50'den fazla azalma mevcut değildir. Fakat az da olsa bu azalmanın herhangi bir nedeninin tespit edilememiştir

olması, bu tanının konmasına hekimleri zorlamıştır (6,7,10,11). Bizim vakamızda da interlobüler safra kanallarında %75'lere varan bir oranda azalma mevcuttur. Erişkin tip duktopeni tanısı konarak takip edilen vakalarda hem klinik, hem de morfolojik olarak çarpıcı farklılıklar mevcuttur. Bazı vakalar hızla siroza doğru ilerleyip mortalite ile sonuçlanırken, bazılarında ise belirgin fibrozis olmasına rağmen, siroz oluşmamıştır. Yayınların çoğunluğunda tek tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonu olarak açıklanmıştır (5,6,10).

Moreno ve arkadaşları idiyomatik duktopeni olarak tanımladığı 24 hastada yaptığı karaciğer biyopsileri sonucunda histopatolojik olarak sadece duktopeni tespit etmişlerdir. Ludwig'in tanımladığı inflamatuvar ve kolestatik anormalliklere rastlanmamıştır. Fakat duktopeni yapabilecek sekonder bir sebep bulamadıkları için tanımlanan olgulardaki duktopeninin Ludwig'in olgularından farklı olarak tedaviye iyi yanıt veren ve nonprogresif özelliği olan klinik bir tablo olduğunu kabul etmişlerdir (7).

Zafrani ve arkadaşları tarafından bildirilen 5 hastanın klinik tablosu ve seyri Ludwig ve arkadaşlarının tanımlamasına oldukça yakındır. Fibroziste hızlı bir ilerleme söz konusudur. Olguların ikisi kısa süre içerisinde karaciğer yetmezliği nedeni ile kaybedilmiştir. İki hastaya karaciğer transplantasyonu yapılmış, bir olgunun takiplerinde ise fibrozis olmasına rağmen karaciğer sirozu oluşmamıştır (6).

Khanlou ve arkadaşları idiyomatik duktopeni tespit ettikleri genç erişkin bir hastada UDKA, kolestramin, rifampin tedavilerine rağmen kolestat bulgularında azalma olmaması nedeni ile karaciğer transplantasyonu uygulamışlar ve hastanın uzun dönem takiplerinin normal olduğu bildirmişlerdir (10). Tüm bu çalışmalardan anlaşılacağı gibi, idiyomatik duktopeni altında tanımlanan olguların hem klinik hem de morfolojik bulgularında belirgin farklılıklar vardır (6,7,10-13). Bu nedenle Khanlou erişkin tip duktopeninin muhtemelen 2 varyantı olabileceğini vurgulamıştır. 1. tip duktopenide hafif veya orta derecede duktopeni ve kolestat bulguları mevcut iken, 2. tip duktopenide ise %50'den fazla duktopeni ve belirgin fibrozis ile

hızlı karaciğer sirozuna ilerleme mevcuttur. 1. tip duktopeni hastalarında genellikle takip ve tıbbi tedavi yeterli olurken, 2. tip duktopeni hastalarında karaciğer transplantasyonu endikedir (10).

Tanımladığımız olguda duktopeniye neden olabilecek sekonder nedenler belirgin şekilde ekarte edilmiştir. Neonatal dönemde sarılık ve kaşıntı hikayesinin olmaması ile infantil nonsendromatik duktopeni ve Alagille sendromundan kolay bir şekilde ayrılmaktadır. Hastamızda ilaç öyküsü olmaması nedeniyle de, toksik etyoloji ekarte edilmiştir. AMA negatifliği ve karaciğer biyopsisinde granülomların olmayışı ile primer biliyer sirozdan, normal ERCP bulguları ile sklerozan kolanjitten ayırt edilmiştir. Alkol öyküsünün olmaması, viral hepatit markerlerinin negatif olması, α -1 antitripsin, serum bakır ve seruloplazmin seviyelerinin normal olması ile kronik karaciğer hastalıkları ekarte edilmiştir. Hastaya 2 yıllık gözlem süresi içinde toplam 3 kez karaciğer biyopsisi yapılmıştır. İlk biyopsisinde belirgin kolestaz bulguları mevcut iken fibrozis ve duktopeni saptanmamıştır. İlk biyopsiden 6 ay sonra yapılan biyopside portal alanların ancak %25'inde interlobüler safra kanalı tespit edilmiştir. Portal alanlar fibrotik görünümde ve parankime doğru uzanan fibröz bantların olduğu gözlenmiştir. İkinci biyopsi olayın progressif olduğunu bize net olarak göstermektedir. UDKA tedavisi başladıktan sonra yapılan üçüncü biyopside kolestazın tamamen gerilediği ve nekroinflamatuvar aktivitenin belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir.

Moreno ve ark. tarafından hafif seyirli 5 hastaya UDKA tedavisi denenmiş ve 4 hastada oldukça iyi sonuçlar alınmıştır (7). Bizim olgumuzla karşılaştırıldığında, Moreno'nun olgularının oldukça erken dönemde oldukları göze çarpmaktadır. Hastamızda 6 aylık UDKA tedavisi sonucunda hem biyokimyasal hem de histopatolojik düzeyde belirgin düzelme gözlenmiştir. Hastamızda 12. ve 24. aylarda da hem klinik hem de biyokimyasal iyileşme devam etmektedir.

Sonuç olarak, erişkin tip idiopatik duktopeni çok seyrek görülen, ilerleyici fibrozis ve ölüme yol açabilen bir hastalıktır. UDKA tedavisi ile hastamızda klinik ve laboratuvar bulguları yanında,

histopatolojik olarak da düzelme olması ilginçtir. Ancak hastalığın ileri dönem akıbetinin tespit edilebilmesi açısından takiplere devam edilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Sherlock S. The syndrome of disappearing intrahepatic bile ducts. *Lancet* 1987; 2:493-6.
2. Alagille D. Management of paucity of interlobular bile ducts. *J Hepatol* 1985; 1:545-59.
3. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110:195-200.
4. Ludwig J. Idiopathic adulthood ductopenia: an update. *Mayo Clin Proc* 1988; 73:285-91.
5. Ludwig L, Weisner RH, LaRusso NF. Idiopathic adulthood ductopenia: a cause of chronic cholestatic liver disease and biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1988; 7:193-9.
6. Zafrani ES, Metreau JM, Douvin C, Larrey D, Massari R, Reynes M, Doffoel M, Benhamou JP, Dhumeaux D. Idiopathic adulthood ductopenia in adults: A report of five cases. *Gastroenterology* 1990; 99:1823-8.
7. Moreno A, Carreno V, Cano A, Gonzalez C. Idiopathic biliary ductopenia in adults without symptoms of liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336:835-8.
8. Haratake J, Horie A, Ishii N, Okuno F. Familial intrahepatic cholestatic cirrhosis in young adults. *Gastroenterology* 1985; 89:202-9.
9. Bruguera M, Liach J, Rodes J. Nonsyndromic paucity of intrahepatic bile ducts in infancy and idiopathic ductopenia in adulthood: the same syndrome? *Hepatology* 1992; 15:830-4.
10. Khanlou H, Sass D, Rothstein K, Monzarbeitia C, Reich D, Jacobson J, Fleicher D, Munoz SJ. Idiopathic adulthood ductopenia: Case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160:1033-6.
11. Faa G, Eyken PV, Demelia L, Vallebona E, Costa V, Desmet VJ. Idiopathic adulthood ductopenia presenting with chronic recurrent cholestasis: A case report. *J Hepatol* 1991; 12:14-20.
12. Ludwig J, Rosen CB, Lindor KD, Helzberg JH, Watson KR. Chronic cholestasis in young man. *Hepatology* 1994; 20:1351-5.
13. Muller C, Ulrich W, Penner E. Manifestation late in life of idiopathic adulthood ductopenia. *Liver* 1995; 15:213-8.

Geliş Tarihi:29.11.2001

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet ERDİL
GATA Gastroenteroloji BD,
06018 Etilik, ANKARA

*Ekim-2001 18. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi ANTALYA'da sunulmuştur.