

Interesting case

A case of post liver transplant hepatitis: the meaning of the non-specific liver biopsy result

Supachaya Sriphoosanaphan^{1, 2}, Anapat Sanpavat³ and Piyawat Komolmit^{1, 2}

¹ Division of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

² Center of Excellence in Liver Diseases, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand

³ Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok Thailand

A 57-year male post liver transplant patient was admitted to the hospital due to pulmonary tuberculosis. His medical history was significant for chronic hepatitis B cirrhosis, hepatocellular carcinoma and diabetes. His current medication included sirolimus, mycophenolic acid, entecavir, insulin and antituberculosis drugs. Hepatitis was detected from his blood test with total bilirubin 0.55 mg/dL, direct bilirubin 0.37 mg/dL, AST 237 U/L, ALT 70 U/L and ALP 160 U/L. Acute cellular rejection, drug/toxin induced hepatitis, tuberculosis of the liver, opportunistic infection and recurrent hepatitis B were possible differential diagnosis. A liver biopsy revealed only non-specific change. Without any features of acute cellular rejection, immunosuppressive drugs were reduced accordingly to bring up the immune system. The liver enzyme improved within 2 weeks thereafter. Despite a negative-biopsy result, this was still an important clinical clue which led to a proper management for post liver transplant patient.

© 2018 Thai Association for the Study of the Liver

Keywords: liver transplantation, hepatitis, liver biopsy

Learning points

- ตับอักเสบเฉียบพลันหลังการเปลี่ยนตับ ต้องพิจารณา ร่วมกับการได้รับยากดภูมิมากเกินไปหรือน้อยเกินไป
- ภาวะต้านตับแบบเฉียบพลันเป็นสาเหตุสำคัญที่ต้องแยก โรคเสมอ หากวินิจฉัยผิดพลาดอาจทำให้ตับนั้นเสียไป
- นอกจากการวินิจฉัยแยกโรคตามปกติแล้ว ต้องระวังปัญหา recurrent diseases และ opportunistic infections
- การเจาะตับมีความสำคัญในการแยกโรค ถึงแม้ผลที่ได้จะเป็น non-specific ในหลายครั้ง แต่ก็ยังมีความหมายทางคลินิก

ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 57 ปี มารับการรักษาด้วยเรื่อง หอบเหนื่อยมากขึ้น 3 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล โรคประจำตัวเดิม ได้แก่ โรคตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี มะเร็งตับ และเบาหวาน ผู้ป่วย ได้รับการเปลี่ยนตับมาเป็นระยะเวลา 2 ปี 9 เดือน ยาที่ใช้ในปัจจุบัน ประกอบด้วย Sirolimus 1 mg ต่อวัน Mycophenolic acid 360 mg, Entecavir 0.5 mg และ Mixtard insulin 44 units ต่อวัน จากการ ตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยมีไข้และพบ consolidation sign บริเวณ left upper lung zone ตรวจช่องท้องไม่พบตับหรือม้ามโต ไม่มีขาบวม ผลการตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นพบว่าผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคปอด รับไว้ใน โรงพยาบาลและให้การรักษาด้วยยา Isoniazid 300 mg, Ethambutol 600 mg, Levofloxacin 750 mg และ Amikacin 850 mg ต่อวัน ผลการตรวจเลือดพบว่าผู้ป่วยมีค่าการทำงานตับผิดปกติตั้งแต่วันแรก ของการรับไว้ในโรงพยาบาล (Table 1)

Corresponding author

Piyawat Komolmit, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Medicine
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

King Chulalongkorn Memorial Hospital, Rama 4 Road,
Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand

Tel: +66 2256 4691

Email: pkomolmit@yahoo.co.uk

Thai J Hepatol 2018;1(3):46-49

DOI: http://doi.org/10.30856/thjhep2018vol1iss3_11

Table 1 ประวัติผลการตรวจเลือดจนถึงวันที่ได้รับการเจาะตับ

m = month, PTA = prior to arrival

Laboratory results	3-m PTA	1-m PTA	Day 0 Admission	Day 1	Day 3	Day 4 Biopsy
TB (mg/dL)	0.97	0.42	0.55	0.39	0.43	-
DB (mg/dL)	0.36	0.28	0.37	0.25	0.27	-
AST (U/L)	17	30	237	120	127	-
ALT (U/L)	11	18	70	43	46	-
ALP (U/L)	76	95	160	118	116	-
Albumin (g/dL)	4.2	3.6	3.1	2.4	2.4	-
Globulin (g/dL)	3.3	4.2	4.6	3.4	3.4	-
Sirolimus level (ng/mL)	6.4	6.2			11	7.3

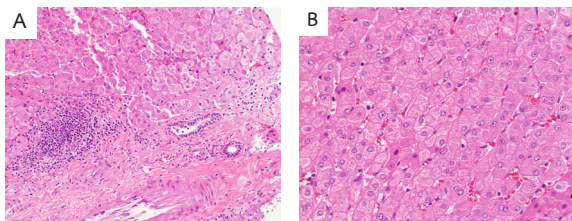
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น HBsAg positive, AntiHBc negative, AntiHBs negative, HBV viral load 18 IU/mL, AntiHCV negative, AntiHEV IgM negative, AntiHEV IgG positive, HEV RT-PCR in serum and stool: negative, AntiHSV IgM negative, AntiHSV IgG positive, CMV viral load < 79.4 (copies/ml)

Impression: recent acute hepatitis in post liver transplantation

Differential diagnosis: acute cellular rejection, drug/toxin induced hepatitis, tuberculosis of the liver, other opportunistic infections, recurrent hepatitis B infection

ผู้ป่วยได้รับการตรวจด้วยการทำ liver biopsy และผลพยาธิเป็นดังภาพที่ 1 (Figure 1)

Figure 1 พยาธิสภาพของชิ้นเนื้อตับย้อมด้วย hematoxylin และ eosin (H&E) บริเวณ portal area (A) และ บริเวณ hepatic lobule (B)



Pathological report

The section shows a fragment of liver core tissue with preserved architecture. The portal inflammation is mild and comprises mainly lymphocytic infiltrate. (Figure 1A) The hepatocytes are unremarkable (Figure 1B). Interface hepatitis and confluent necrosis are not seen. Bile ducts are normal in number and appearance. There is no significant cholestasis or steatosis. No granuloma is seen. Portal and hepatic veins are patent. There is no significant increase of fibrosis.

Pathological diagnosis: non-specific change

Follow up and treatment

ผู้ป่วยรายนี้จากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับ ไม่พบลักษณะของภาวะต้านตับ (acute cellular rejection) หรือลักษณะที่เข้าได้กับกลุ่ม opportunistic infection เช่น disseminated tuberculosis, CMV หรือ HSV ตับอักเสบในผู้ป่วยรายนี้จึงไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดและไม่พบภาวะต้านตับแบบเฉียบพลัน แพทย์ผู้ดูแลได้ตัดสินใจให้การรักษาโดยการลดยากดภูมิคุ้มกันต้านทาน ให้ยารักษาวัณโรคต่อ ภายหลังจากพบว่าค่าการทำงานของตับกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติในช่วงระยะ 1 – 2 สัปดาห์

Discussion

ในผู้ป่วยรายนี้มีการอักเสบของตับเกิดขึ้นภายหลังการเปลี่ยนตับเป็นระยะเวลาประมาณ 2 ปี อาจเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ (1) ทั้งจากภาวะต้านตับแบบเฉียบพลัน การติดเชื้อโรคในภาวะที่มีภูมิคุ้มกันต่ำและการกลับเป็นใหม่ของโรคเดิม ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติระดับยากดภูมิคุ้มกันเลือดต่ำลงบางช่วงก่อนเกิดการอักเสบของตับ และแพทย์ผู้ดูแลปรับเพิ่มขนาดยาจนสูงขึ้นก่อนการเจาะตับ นอกจากนี้ ผลตรวจยังพบว่าผลของไวรัสตับอักเสบบีในเลือดกลับมาใหม่หลังการเปลี่ยนตับ แม้ได้รับการป้องกันการกลับมาด้วยยา Entecavir และ hepatitis B immunoglobulin ในระยะที่ผ่านมาก็ตาม ผู้ป่วยยังมีวัณโรคปอดแทรกซ้อนขึ้นมากในระยะเวลาเดียวกัน ซึ่งอาจเป็นลักษณะ disseminated TB เข้าไปที่ตับ จึงได้ยาต้านวัณโรคหลายชนิด นอกจากสาเหตุข้างต้น แพทย์ยังมีความจำเป็นต้องตรวจหาสาเหตุอื่นเพิ่มเติมร่วมด้วย เพราะผู้ป่วยอยู่ในภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ เหตุของตับอักเสบอาจเกิดจาก opportunistic infections อื่น ๆ อีกหลายประเภท ในการติดตามดูแลผู้ป่วยหลังการเปลี่ยนตับ เมื่อเกิดมีโรคแทรกซ้อนหลายอย่างพร้อมกัน บางครั้งจะเป็นการยากในการประเมินว่า เมื่อผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันเท่าไร ภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่สูงขึ้นมากไป (เกิด acute rejection) กำลังพอดี หรือต่ำมาก (เกิดโรค tuberculosis)

ความสำคัญของการตรวจชิ้นเนื้อตับในภาวะเช่นนี้ จึงมีความจำเป็นมากต่อการตัดสินใจเพื่อวางแผนการรักษาที่ถูกต้อง เพราะแนวทางการรักษากลับมีหลายทางเลือก ทางหนึ่งคือการลดยากดภูมิ เพราะไม่มีภาวะต้านตับ ทางที่สองคือการเพิ่มยากดภูมิเพราะผู้ป่วยอาจมีภาวะต้านตับเกิดขึ้น พร้อมกันนี้ยังต้องให้การรักษาวัณโรค ซึ่งยารักษาวัณโรคก็มีผลทำให้เกิดตับอักเสบ (2) การประเมินความรุนแรงของ hepatocyte necrosis ก็จะมีส่วนช่วยในการทราบพื้นฐานความรุนแรงของการอักเสบในขณะนั้น หรืออีกกรณีคือผู้ป่วยอาจเป็นโรคอื่นแทรกซ้อนเข้ามาอีกในตับ เช่น ไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งผู้ป่วยรายนี้เกิดตรวจพบ HBsAg กลับมาใหม่ รวมทั้งตรวจพบ HBV DNA ในเลือด เหตุการณ์เช่นนี้เกิดขึ้นได้ในการดูแลผู้ป่วยหลังการเปลี่ยนตับ ในเบื้องต้นสามารถแยกโรคไวรัสตับอักเสบบีออกไปได้ เพราะจำนวนไวรัสต่ำมาก ผู้ป่วยยังได้รับยา Entecavir อย่างสม่ำเสมอ ท้ายสุดยังมีรายงานการเกิดตับอักเสบจากการได้รับยา Sirolimus ในขนาดที่สูง (3) ซึ่งพบน้อยและไม่น่าจะเป็นเหตุในผู้ป่วยรายนี้

เมื่อผลการตรวจชิ้นเนื้อตับออกมาในลักษณะ non-specific หรือ negative results แพทย์ผู้ดูแลต้องไม่ละเลยต่อผลตรวจที่เป็นลบ ยังจะสามารถนำข้อมูลมาใช้ให้เป็นประโยชน์ ในผู้ป่วยรายนี้ทำให้แพทย์ทราบ ว่า ระดับยากดภูมิที่ได้ยังไม่ต่ำเกินไป ไม่มีภาวะต้านตับเกิดขึ้นในขณะนั้น ซึ่งหากมีภาวะต้านตับแบบเฉียบพลันจะสามารถดูได้จากลักษณะทางพยาธิวิทยาเฉพาะคือ bile duct injury, endotheliitis และ portal inflammation และมีการประเมินออกมาเป็นระดับของความรุนแรงของภาวะต้านตับแบบเฉียบพลัน (4) เมื่อผลของผู้ป่วยรายนี้ออกมาในทางตรงข้าม คือไม่มีภาวะต้านตับ จึงยังมีช่องทางหรือช่วงของการปรับระดับยากดภูมิให้ต่ำลงไปอีกโดยไม่ส่งผลกระทบต่อตับ และส่งผลให้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยสูงขึ้น สามารถต้านกับโรคแทรกซ้อนทางการติดเชื้อ เช่น เชื้อวัณโรค หรืออื่น ๆ ที่อาจจะตรวจไม่พบจากการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิในครั้งนั้น เช่น เชื้อ herpes sp. ซึ่งอาจไม่พบในการตรวจบางชิ้น (cut) ของชิ้นเนื้อที่ได้มา หรือเป็นไวรัสอื่นที่ไม่ทราบชนิด เป็นต้น

ฉะนั้นการแปลผลการตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยา นอกจากจะช่วยแพทย์ในแง่ของการวินิจฉัยแยกโรค ยังบอกความรุนแรงของโรค บอกระยะของพังผืดในตับ และสุดท้ายแม้จะไม่พบสิ่งใดเฉพาะก็ยังมีประโยชน์ในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยต่อไป (5) รวมถึงยังสามารถปรับเป็นข้อมูลนำไปอธิบายแก่ผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

References

1. Fedoraviciud A and Chalton M. Abnormal liver tests after liver transplantation. *Clinical Liver Disease*. 2016(4):73-77.
2. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2013;3(1):37-49.
3. Macdonald B, Vakiani E, Yantiss R, et al. Sirolimus-associated hepatotoxicity: case report and review of the literature. *Transplant Research and Risk Management*. 2012;4 1-5.
4. Naini B, Lassman C. Liver Transplant Pathology: Review of Challenging Diagnostic Situations. *Surg Pathol Clin*. 2013(2):277-93.
5. Sebagh M and Samuel D. Place of the liver biopsy in liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2004(41):897-901.