

# Otoimmün Hepatitte Varyant Sendromlar

Dr. Önder ÇOLAKOĞLU, Doç. Dr. Belkıs ÜNSAL

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir



Dr. Önder ÇOLAKOĞLU

**K**ronik karaciğer hastalığı etiolojisinde otoimmunitenin artışı 1950'lere dayanmaktadır. O yıllardan günümüze kadar birçok isimle anılan bu hastalıklar grubu, 1992'de İngiltere'de "Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu" tarafından "otoimmün hepatit" olarak tanımlanmıştır (1). Kadın predomansının ön planda olduğu, histopatolojik olarak portal inflamasyonun bulunması, hipergamaglobulinemi ve bazı otoantikörlerin varlığı ile karakterize olan otoimmün hepatitler, coğrafi farklılıklara göre kronik hepatit etiolojisinde önemli yerini korumaktadır. Avrupa Karaciğer Transplantasyon Araştırma Grubuna göre hasta gruplarının %2.6'sını, ABD'de ise karaciğer transplantasyonlu hastaların % 5.9'unu otoimmün

hepatit (OİH) oluşturmaktadır (2). En son 1998'de ABD-Chicago'da 3 OİH tipi tanımlanmış ve skorlama sistemine dayalı tanısal ölçütler tekrar kabul edilmiştir (3). Bu skorlama sisteminde cinsiyet, ALP/ALT oranı, globulin düzeyi, otoantikörlerin varlığı ve titre düzeyleri, hepatit virus işaretleri, hepatotoksik ilaç ve alkol alımının bulunma durumu, karaciğer histopatolojisinde piecemeal nekrozdan birçok kronik hepatit göstergelerinin içinde yer aldığı inflamasyon işaretleri ve genetik faktörler gibi parametreler yer almaktadır (Tablo 1).

Tanımlanan 3 tip OİH'nin klinik, laboratuvar ve tedavi açısından farkları şu şekilde özetlenmiştir (Tablo 2).

OİH'ler için bu şekilde kesin tanısal skorlama sistemi getirilmesine rağmen bazı hasta gruplarında etyolojiyi açıklamada soru işaretleri ortadan kaldırılamamıştır. Bir hastanın bazı yönleriyle OİH, diğer bazı yönleriyle başka bir kronik karaciğer hastalığını düşündürmesi "varyant", "overlap", "atipik" sendromlar kavramının oluşmasına yol açmıştır (4). Özellikle OİH tanısıyla izlenen hastaların tedavi yetersizlikleri, böyle bir sendromlar grubunun ortaya çıkmasında önemli bir ipucu teşkil etmiştir. Yani iki farklı hastalığın özelliklerini aynı anda paylaşan bu sendromlar "overlap"- (örtüşen) sendromlar olarak bilinir. Diğer yandan hastanın bazı özellikleri bir yönüyle OİH'ye benzerken, bir yönüyle OİH'den uzaklaşmayı gerektirir ki, bu durumda "sıradışı"- "outlier" sendromlar tanımı kullanılmalıdır (5). Son zamanlarda bu sendromlar

**Tablo 1.** Otoimmün hepatit tanısında önerilen skorlama sistemi (Kasım 1998'de Chicago'daki Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubunun Toplantı raporu)

<b>Klinik görünüm:</b>		<b>Otoantikörler:</b>	
Cinsiyet		ANA, SMA veya LKM1 titresi	
Erkek	0	> 1:80	
Kadın	+2	+3	
Diğer otoimmün hastalık varlığı	+2	1:80	+2
		1:40	+1
		< 40	
		+2	
		Diğer işaretler(SLA/LP,ASGPR,LSP)	+2
		AMA	
		Var	-4
		Yok	0
<b>Epidemiyolojik bulgular:</b>		<b>Histolojik görünüm:</b>	
Kan transfüzyonu		Piecemeal nekrozis, lobular hepatitis ve bridging nekrozlu kronik aktif hepatit	+3
Evet	-2	Lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu	+2
Hayır	+1	Roset formasyonu	+1
Alkol kullanımı(miktarla orantılı olarak)	+2-2	Plazma hücreleri (ileri seviyede)	+1
Hepatotoksik ilaç kullanım öyküsü	-4	Yukarılardan hiçbiri	-5
		Safra kanalı değişiklikleri	
		Orta	-1
		İleri	-2
IgM anti-HAV	-3	Geri dönüşümsüz	-3
HbsAg veya IgM anti-HBc	-3	Diğer değişiklikler (granulom,siderozis,bakır birikimsi.)	-3
HCV RNA(PCR)	-3		
Anti-HCV (ELISAve/veya RIBA)	-3		
Diğer viral işaretler	-2		
Bütün viral işaretler negatif	+3		
<b>Laboratuvar:</b>		<b>Tedaviye cevap:</b>	
HLA-B8-DR3 veya DR4	+1	Tam cevap	+2
Globulin, IgG veya GG		Kısmi cevap	0
x 2	+3	Cevap yok	-2
x 1. 5-2	+2	Relaps	+3
x 1-1. 5	+1	Tedavi başarısız	0
x <1 normal	0		
Alk. Fosfotaz:ALT			
x2	+3		
x1. 5-2	+2		
x1-1. 5	+1		
<1	0		
Değerlendirme:			
Tedaviden önce:	Tam tanı > 15	Muhtemel tanı 10-15	
Tedaviden sonra:	Tam tanı > 17	Muhtemel tanı 12-17	

**Tablo 2.** Otoimmün hepatit alt grupları

	<b>Tip I</b>	<b>Tip II</b>	<b>Tip III</b>
Otoantikör	ANA, SMA, anti-F aktin, ASGPR	Anti LKM1, anti-P450 2D6, anti-core motif (254-271), anti-karaciğer sitozol 1	Anti-SLA, anti-LP (liver pankreas)
Olduğu düşünülen antijen	Bilinmiyor	P-450 2D6	Sitokeratin 8-18
Yaş	10-20	2-14	30-50
	45-70	(yetişkin, % 4)	
Kadın seks (%)	70	Belirgin değil	90
İmmünolojik hastalıklar (%)	22-47	34	58
hipergamaglobülemi	+	+++	+
ANA ≥ 1:160 (%)	5 76	2	29
SMA ≥ 1:160 (%)	% 62	0	74
Genetik eğilim	HLAA1,B8, DR3(DRB1*0301), DR4(DRB1*0401)	HLAB14,DR3,DR4, C4A-QO	?
Paryetal hücre antikorları (%)	4	30	Belirgin değil
Siroz gelişimi (%)	45 (3 yıllık)	82 (3 yıllık)	75
Steroid cevabı	+++	++	+++

içindeki hastalıkların zaman içinde birbirlerine ya da kendilerini oluşturan herhangi bir hastalığa dönüştüğü konusunda görüşler vardır. Tüm bu sendromlar grubuna "varyant" sendromlar, başka bir deyişle OİH'nin "atipik" formları adı verilmektedir (Tablo3).

**Tablo 3.** Otoimmün Hepatitlerin Sınıflandırılması

<b>A-Klasik otoimmün hepatitler</b>	
a)	Tip1 OİH
b)	Tip2 OİH
c)	Tip3 OİH
<b>B-Atipik (Varyant) otoimmün hepatitler</b>	
a)	Overlap (örtüşme) sendromları
	1-OİH+Primer bilier siroz overlap sendromu
	2-OİH+Primer sklerozan kolanjit overlap sendromu
	3-OİH+Kronik viral hepatit overlap sendromu
b)	Outlier (Sıradışı) sendromlar
	1-Otoimmün kolanjit
	2-Kriptojenik kronik hepatit

Bu sendromlar grubundaki hastaların doğal seyri tam olarak bilinmemesinden dolayı klasik OİH hastalar gibi skorlama sistemleri geliştirmek oldukça zor görünmektedir (6). Tüm OİH'li hasta grubunun %18'inde bu sendromlar bulunduğu göre; bunlar, tanımlanması, en azından "ayakları yere basmayan" OİH ve kronik karaciğer hastalığı etiolojisinde akla getirilmesi gereken bir antite olarak karşımızda durmaktadır (7). (Şekil1)

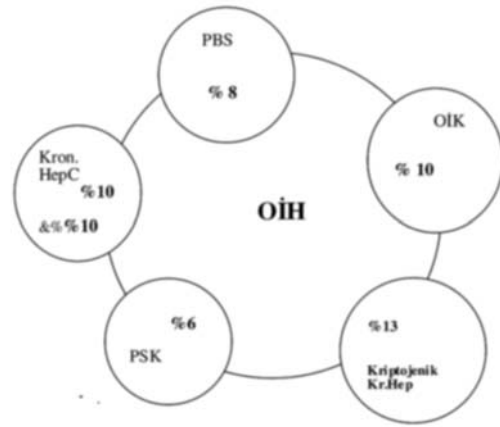
Overlap sendromlarının etyopatogenezi, OİH'ler gibi tam olarak bilinmemektedir. OİH'ler için yapılan hücrel ve humoral immunitenin spekülatif birlikteliğinin yanında, tetiği çekenin, en başta kalıtsal predispozisyon olmak üzere çevresel faktörler, viral enfeksiyonlar ve ilaçlar veya ortaya konmamış antijenik bir boyutun varlığı mutlak görünmektedir (8,9). Özellikle bazı varyant sendromlarında bazı HLA subtiplerinin (HLADR3,DR4,B8,A1-B8-DR3) belirgin sıklığı bunu belgelemektedir. Hatta bu HLA gruplarını artık prognostik faktörler açısından ön sırada gösterildiği düşünüldüğünde, etyopatogenezi çok önemli bir yere sahip olduğundan görülmektedir. Yani genetik duyarlı bir insanda, hepatosit hasarı ve karaciğerdeki herhangi bir antijenin hem B hem de T hücre aktivasyonu yaratması, karaciğerdeki antijenin T veB lenfositler tarafından tanınması, otoantikorlarla kaplı hepatositlerin antikora bağımlı hücrel sitotoksitesiteyle tanınıp lize uğratılması OİH temelini oluştururken, herhangi bir kronik karaciğer hastalığının (Primer bilier siroz=PBS, Primer sklerozan kolanjit=PSK,

Hepatit-C) birlikte bu sürece katılması henüz net olarak ortaya konamamıştır (10).

## OTOİMMÜN HEPATİT-PRİMER BİLİER SİROZ OVERLAP (ÖRTÜŞME) SENDROMU

Otoimmün hepatit ve primer bilier siroz gibi otoimmün kökenli iki hastalığın klinik, laboratuvar ve histopatolojik özelliklerinin birlikte bulunduğu overlap sendromudur. Aslında bu iki hastalığı bu yönleriyle ayırdetmek çoğu kez kolay olmakla birlikte, OİH'li hastaların %8'inde PBS'ye spesifik M2antijeninekarşı oluşan antimitokondrial antikor (AMA) bulunabilir (11). Hatta OİH'nin skorlama sisteminde AMA seropozitifliği -1'den -4'e kadar negatif bir tanımlama içerisine alınmıştır. Bilindiği üzere AMA piruvat dehidrogenaz E2 subünitesindeki M2 otoantijenine karşı oluşur (11).

Bu overlap sendromunda AMA'nın titresi PBS'deki kadar yüksek değildir ve PBS'deki M2 otoantijenine karşı spesifik olan otoantikorlar bu sendromda daha nadir gelişir (12).Genelde M4 ve M 8 otoanti-



**Şekil 1.** Otoimmün hepatit ve diğer kronik karaciğer hastalıklarının serolojik ve histolojik olarak birlikte bulunma prevalansı

OİH'li hastaların %8'inde PDH'nin E2 subünitesine karşı oluşan AMA mevcuttur. Yine OİH'li hastaların %6'sında PSK'yı düşünderecek histolojik bulgular vardır.%13 hastada ise hastanın tüm bulguları OİH düşündürmesine rağmen otoantikor yoktur.%10 hastada ise AMA negatif, ERC normal, ALP'si en az 4 kat artmış, safra kanal hasarı varlığı olan OİK tanısı almış hasta vardır.%11 hastada ise OİH predominansı olup Hep C marker pozitifliği olan hasta grubu vardır.

(OİH: Otoimmün hepatit, PSK: Primer sklerozan kolanjit, PBS: Primer bilier siroz, OİK: Otoimmün kolanjit, PDH: Piruvat dehidrogenaz, AMA: Antimitokondrial antikor, ALP: Alkalen fosfotaz) (A. J Czaja'dan düzenlenmiştir. 1996 Ann. Inter Med: 125, 591)

jenlerine karşı otoantikör gelişir. Antikör titresi de çoğu kez 1/160'ın altındadır. Buna karşın antinükleer antikör (ANA) ve anti düz kas antikörü (ASMA) titreleri AMA'ya göre daha yüksek, OİH'teki titrele-re göre daha düşüktür (11).

Histopatolojik olarak PBS'de görülen safra kanal hasarı ve proliferasyonu, ek olarak OİH'de görülen piecemeal ve köprüleşme nekrozları da görülebilir (12). Bazen de hepatik dokuda bakır birikimi olabilir (13). Tüm bu patolojik işaretlerin hepsi bir arada olabileceği gibi, kısmi olarak da izlenebilir. Ama OİH için yapılan skorlama sisteminde safra kanal hasarının histolojik olarak varlığı -1'den -3'e değerlendirildiği akıldaki tutulmalıdır.

OİH'lerde özellikle son yıllarda risk ve prognostik olarak önemli işaretlerden sayılan bazı HLA tipleri bu overlap sendromu için de önemlidir. HLADR3, HLADR4 ve HLAB8 bu sendromda sıklıkla mevcuttur. Bu genetik işaretlerin varlığı, hastalığın doğal seyri ve tedaviye cevabı, tüm otoimmün karaciğer hastalıklarında olduğu gibi burada da önemli bir yer tutmaktadır (14).

Sendromun laboratuvar anormallikleri incelendiğinde, kolestatik enzimlerden ALP'nin en az 2 kat, GGT'nin 5 kat, transaminazlardan ALT'nin 5, AST'nin 2-3 kat arttığı izlenir (15). Yine serum gama globulin düzeylerinde artış izlenirken (poliklonal gammopati) IgM'nin IgG'den daha fazla yüksek olma eğilimi olduğunu ve bunun çoğu kez 2 katı aşacak seviyelere ulaştığı görülmektedir (15).

Retrospektif çalışmalarda bu sendromun OİH'lilerin %5'inde, PBS'lilerin %19'unda var olduğunu belir-lenmesi, tek tek bu tanıları almış hasta gruplarında overlap sendromunu akıldaki tutmamız gerekliliğini ortaya koymaktadır (16).

Hastalığın davranışı ve tedaviye cevapta, hangi grup hastalığın predominant olduğu çok önemlidir (17). ALT, ALP'nin 2 kattan daha az yüksekliği, orta-şiddetli derece hepatiti ve tanısal skorlamada, skoru 10'un üzerinde olan hastalarda OİH predominansı mevcuttur denebilir (17). Bu grup hastalar genelde kortikosteroid tedavisine cevap verme açısından anlam taşır. Diğer yandan serum ALP'sinin en azından 2 kat, GGT'nin 5 kat ve histopatolojik olarak safra kanal hasarı ve proliferasyonu olanlarda PBS predominansı vardır ve bu hastaların tedavisinde kortikosteroid ve ursodeoksikolikasit (UDCA) birlikte kullanılmalıdır (15).

Tedavi genelde kombinasyon esasına dayanır. Bu kombinasyonu çoğu kez bir immunosupresif ve

UDCA oluşturur. İmmunosupresif olarak steroid, (prednizon 10-15mg/gün 3-6 ay) ve UDCA 12-15mg/kg/gün kullanımı şeklindedir (13). Bazı kliniklerde OİH predominansı olan grupta tek başına steroid kullanımının yeterli olduğu görüşü hakim olsa da, kombinasyon tedavisi daha ön planda yer almaktadır. Son zamanlarda immunosupresif olarak Azathioprine'nin 50-100 mg/gün kullanımı bir diğer alternatiftir (10). Özellikle steroidin kontrendike olduğu şiddetli osteoporoz, kontrolsüz diabetes mellitus, arteriel hipertansiyon ve glokomda Azathioprine, steroid alternatifi olarak UDCA ile kombine kullanılabilir (18). UDCA'nın tek başına monoterapide kullanımının, OİH komponentimaskeleme gibi bir riski olduğu da unutulmamalıdır. Çünkü OİH ve PBS overlap sendromu tanısı UDCA tedavisine cevap vermeyen, izlemde alevlenmelerle tedavi yetersizliği gösteren olgularda tanımlanmıştır (10,13,18). Yine çok az çalışmada siklosporinin UDCA ve steroid tedavisine cevap vermeyen olgularda remisyonu sağladığı gösterilmiştir (19). Tedavi cevabında da daha önce belirtildiği gibi genetik faktörlerin yanında, PBS evresinin önemi vardır. Çünkü erken evre PBS'nin histolojik değişiklikleri tanısal olmadığı ve genel olarak OİH'ye benzediğinden steroidli tedavilere cevap şansı daha yüksektir (20).

Tüm atipik sendromlarda olduğu gibi bu overlap sendromunda da, henüz prospektif çalışma oluşturacak olgu sayısı ve zaman yeterli olmadığından, ne kadar hastada ne şekilde karaciğer sirozuna ve hepatosellüler kansere yol açtığı konusunda kesin bilgileri yoktur.

## **OTOİMMUN HEPATİT-PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT OVERLAP (ÖRTÜŞME) SENDROMU**

OİH'li bir hastada lenfositik, pleomorfik veya fibröz kolanjiolitik değişikliklerle birlikte, inflamatuvar barsak hastalığı varlığı, kortikosteroid tedavisine cevapsızlık ve kolanjiografide primer sklerozan kolanjit (PSK) bulgularında bu overlap akla getirilmelidir (5,6,7,16).

Diğer varyant sendromların aksine hem çocuklarda hem erişkinlerde daha iyi ortaya konmuştur (21). Otoimmün sklerozan kolanjit olarak da bilinen bu "overlap" genel olarak bakıldığında, OİH'lilerin yaklaşık %2-6'sinde PSK bulunuyorken, tersine PSK'lı hastalarda yapılan en geniş çalışmada %1.4 OİH tanısı alacak skora sahip 15'in üzerinde hasta izlenmiştir (22,23). Yine aynı çalışmada

%6 hastanın 10-15, %93 hastanın 10'nun altında skora sahip olması, tek başlarına bu tanıları alan hastalarda tanıların tekrar gözden geçirilmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

Tanı zorluğu genelde çocuklarda ve normal kolanjiogramı olan erişkinlerde yaşanır (21). Çocuklarda tanımlanan grupta kolanjiografik bulgular genelde daha belirgindir (21).PSK tek başına erkeklerde daha sıklıkla görülürken, overlap sendromunda bu farklılık ortadan kalkmıştır (24).

Labaratuvar olarak yüksek serum ALP, AST,GGT ve/veya ALP/AST'nin 1. 5 katı geçmesi,IgG'nin en az 2 kat yüksekliği, ANA ve-veya ASMA pozitifliği, AMA negatifliği ve en anlamlı olarak kabul edilmeye başlanan ve özellikle bu overlapta sıklıkla rastlanan perinükleer anti nötrofilik stoplazmik antikor (pANCA) varlığı kuvvetle OİH-PSK overlapını düşündürür (3).Hastalarda %60-70 oranında saplanan bu antikor, hastalık relapsı, tedaviye cevapsızlık ve kolestatin arttığını gösteren işaretlerden biri olarak kabul edilmektedir (25). Yine bir başka husus, ANA ve ASMA'nın titrelerinin klasik OİH'tekinden daha düşük olduğudur. OİH'li hastalarda HLAB8, HLADR3 ve HLADRW52 varlığında PSK'nin birlikte olma sıklığının arttığı, HLADR4 varlığında ise klasik OİH tanısına daha yakın olunması görüşü savunulmaktadır. (26).

OİH-PSK overlapinde %40-50'lere varan ülseratif kolit (ÜK) birlikteliği vardır (1). Tek başına PSK'lının yaklaşık %80'inde ÜKvarken, bu oran overlap sendromunda daha azalmaktadır. Ayrıca bu hastalardaki ÜK'nin klinik ve histolojik olarak tek başına ÜK vakalarına göre daha hafif seyrettiği ortaya konmuştur. Crohn hastalığı ise ÜK'ya göre çok daha az görülmektedir (1).

Histopatolojik olarak fibroz obliteratif kolanjit, duktopeni, portal ödem ve biliyer staz izlenebileceği gibi, OİH'teki diğer tüm patolojik bulgular bunlara eşlik edebilir (1). ERCP ancak bazı vakalarda tanısaldır . PSK'yi düşündürecek yaygın intra ve/veya ekstrahepatik safra yollarında düzensizlikler ve striktürler izlenebilir (27).Histopatolojik olarak PSK'yi düşündüren vakaların %14'ünde ERCP'de PSK ile ilişkili değişiklikler bulunmayabilir. Bu çoğu kez sadece intrahepatik safra yollarının tutulan bir PSK-OİH overlapini düşündürür (28).

### **Sendromun genel anlamda özelliklerini tanımlayacak olursak:**

\*ANA, ASMA ve özellikle pANCA varlığı

\*AMA negatifliği

\*İgGyüksek konsantrasyonu

\*ALP, GGT, AST ve/veya ALT yüksekliği

\*ÜK ilişkisi (Fakat izole PSK'dan az)

\*Histolojik olarak PSK bulguları (Daha nadir, OİH bulguları)

\*ERCP ve MRCP'de PSK özellikleri

Bu overlap sendromunun tanımlanmış bir tedavi şeması olmamakla birlikte, 3-6 ay süre ile 15-20 mg/gün kortikosteroidler biyokimyasal ve histolojik düzelme sağlayabilir (29,30).Diğer yandan steroid tedavisinin yetersiz olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, UDCA ile steroid kombinasyonlarının tek başına steroidli monoterapiden üstün olmadığı ortaya konmuştur (31,32).Yine Azathioprine'nin (40-100 mg/gün) immunosupresif olarak seçenek olabileceği, hatta steroidle birlikte kullanıldığında monoterapilere göre daha başarılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (33).Birlikte ÜK'i olanlarda mesalazin kullanımını gerekebilir. (31).Anlaşıldığı gibi bu overlap sendromunun kesin tedavisi net olarak ortaya konamamış ve tedaviye yanıtız hastalarda karaciğer transplantasyonu kaçınılmaz görünmektedir (33).

### **OTOİMMUN HEPATİT- KRONİK HEPATİT C OVERLAP (ÖRTÜŞME) SENDROMU**

OİH, nonviral kronik bir karaciğer hastalığı olarak kabul edilmekle birlikte kronik hepatit C'lilerde otoantikor oluşumu gözlenmektedir (9). Diğer bir yandan Tip 2 OİH'li hastalarda da AntiHCV pozitifliği mevcut olabilir (41).Özellikle kronik Hep C hastalarında ANA'nın % 9-38, ASMA'nın % 5-91, ve AntiLKM1'nin % 0-10 oranlarında olduğu gösterilmiştir (34-37). Buradaki yüksek oranlardan anlaşılacağı gibi kronik hepatit C seyrinde bu kadar otoantikor varlığı neye, nasıl dayanmaktadır sorusu karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle OİHsınıflamasında önceleri, Tip2 OİH'te AntiHCV varlığı Tip2a olarak adlandırılmış, overlap sendromlarının ortaya konmasından sonra bunun ayrı bir antite olduğuna karar verilmiştir. OİH'li hastaların % 2'sinde AntiHCV vardır (38). Nadir olmakla birlikte HBV, HDV, HAV'da da otoantikor pozitifliği olabilir (35).Özellikle HDV'de Anti LKM3pozitifliği olduğu ve bunun da bazen Tip2 OİH'nin tek belirtisi olabileceği ortaya konmuştur (35).Ama genel anlamda overlap sendromu olarak kabul edilen sadece Hep C ve OİH birlikteliğidir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Kronik hepatit C’de AntiLKM<sub>1</sub> ve diğer otoantikörlerin prevalansı

AntiLKM <sub>1</sub>	Hasta sayısı	%
ABD	204	0
ABD	29	3
Fransa	428	3.7
Fransa	272	5
Fransa	61	5
ANA/ASMA		20-40
p-ANCA		5-12
Anti-aktin antikoru		8

OİH ile kronik hepatit C birlikteliğindeki özelliklere tekrar göz atacak olursak, özellikle Tip2 OİH’de karakteristik olan Anti LKM<sub>1</sub> ve bazen de Anti LKM<sub>3</sub>, Hepatit-C’ lilerin %3-5’inde gözlenirken, AntiLKM pozitif olan hastaların %44-88’de HepC marker pozitifliği vardır (35,36) (Tablo 5). Özellikle İtalyan çalışmalarda bu oranların çok yüksek olduğu gözden kaçmamaktadır. Buradan OİH’de viral bir indikatörle, immunolojik mekanizmanın tetiğinin çekildiği hipotezi daha da desteklenmiş görünmektedir.

**Tablo 5.** AntiLKM-1 pozitif hastalarda HCV marker prevalansı

	Hasta sayısı	%
İngiltere	10	0
Almanya	29	48
Fransa	83	49
İtalya	33	73
İtalya	33	88

Bu iki hastalığın birlikte bulunma durumu, aslında bir çok sorunu beraberinde getirmiştir. Burada en önemli sorun, hangi hastalık grubunun baskın olduğuna verilen karardır. Bu sorunun cevabı başlangıç tedavisi ile ilgili karar belirleyeceğinden çok önemlidir (39).Çünkü viral hepatiti baskın olan bir overlap sendromunda, başlanacak bir immunosupresif tedavinin viral replikasyonu arttıracığı, tersine otoimmun hastalık komponenti baskın olduğu durumda interferon verilmesi hastalığın alevlenmesine neden olacağıdır (39).Bu nedenle ilk cevap aranması gereken soru budur. Böyle bir soru işaretinin ortadan kaldırılması için bazı parametreleri göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Otoimmun hastalık baskın bir kronik hepatitte, otoantikör titreleri daha yüksek iken (genelde 1/320 ve üstü), viral hastalık baskın ise bu oran 1/80 ve altıdır (39).

Bu sendromda diğer overlap sendromlarda olduğu gibi, kadın cinsiyette HLADR3, DR53,DQ2 veDQ6 doku gruplandaha sık bulunur (39,40).Bunun en yakın örneğini interferon verilip akut hepatit gelişen, HCV-RNAve Anti LKM<sub>1</sub> pozitif 3 hastanın tümünde HLAB51,DR2 ve DQ1 haplotiplerinin mevcut olduğunun izlenmesi oluşturur (41).

İki hastalık ayrıntısında bir başka boyut da, histolojik temeller üzerinden yapılan değerlendirmedir. OİH’li hastalarda piecemeal nekroz, plazma hücre infiltrasyonu, lobuler inflamasyona daha sık rastlanırken, kronik C hepatiti baskın bir hasta preparatında steatoz, portal lenfoid agregatlar daha belirgindir (42) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Kronik Hep C’de OİH-tipik histolojik bulgular

Bulgular	Kr.Hep.C LKM-pozitif (%)	OİH(%)
Lobuler nekroz	38	76
Piecemeal nekroz	10	81
Köprüleşme nekrozu	6	76
Granulomlar	10	49
Multinükleer hepatositler	6	29
Safra kanal lezyonları	19	72

Tüm bu laboratuvar ve histolojik farklılıklara rağmen karar verilemez ve tedavi başlamak gerekirse immunosupresif tedavi başlaması daha mantıklıdır (43). Çünkü herhangi bir şekilde yanlış başlanmış bir immunosupresif tedavinin hastaya vereceği zarar, interferon tedavisinin yaratacağı zararlardan daha azdır (43).Eğer antikör titreleri 1/320’nin üzerinde, hipergamaglobulinemi ve histolojik olarak OİH varlığı bulguları daha ağırlıkta ise, ilk tedavi seçeneği immunosupresif tedavidir (43).Düşük otoantikör titresi ile kronik hepatit C ağırlıklı bir histoloji mevcut ise ilk tedavi seçeneği, çok yakın laboratuvar ve klinik takip ile alfa interferondur (44).Yeni yapılan bir çalışmada 7 OİH ve kronik hepatit C overlapli hasta grubuna başlanan steroid ve/veya diğer bir immunosupresif tedavi ile %71 hastada, 6 ayda laboratuvar cevap, 1 yıl sonra da anlamlı histolojik düzelmeler sağlanmıştır (45).

## OTOİMMUN KOLANJİT

Kolestatik ve hepatitik özelliklere sahip, ANA ve/veyaASMA varlığı, AMA yokluğu ile karakterize sıradışı (outlier) sendromdur (46). Son yıllarda tanımlanmış bir otoimmun karaciğer hastalığı olmakla birlikte, PBS ve OİH overlapinin bir subgrubu olarak varsayılan ve hatta bundan dolayı

AMA negatif PBSismi de verilen bu sendromun artık farklı bir hastalık antitesi olduğu ortaya konmuştur (47).

Otoimmün kolanjit (ÖİK), PBS' den öncelikle yüksek serum AST ve daha düşük serum IgM olması ile ayrılır (46). Ayrıca karbonik anhidraz antikor varlığı bu sendrom için karakteristiktir (48). HLA risk faktörleri PBS'den farklıdır ve T helper hücrelerinde eksprese edilen Vb5. 1 reseptörleri mevcuttur (49). Bu reseptörün ÖİK'da varlığı özellikle önemlidir ve sendrom için bir risk faktörü olduğu şeklinde kabul görmektedir (50). Bu bulgular bile ÖİK' nın PBS'den farklı bir klinikopatolojik antite olduğunu ve sadece AMA negatif PBS olarak tanımlanmasını hakketmediğini göstermektedir (1). Ayrıca kolestatik özellikler ve steroid tedavisine cevaptaki yetersizliğinden dolayı en başta ÖİH'den ayrılmaktadır (7).

ANA (% 18) ve/veya ASMA (% 41) pozitifliği ile beraber serum ALP düzeylerinde 4 kat, GGT'de 2 kat aşan yükseklikler, ERCP' de normal kolanjiyografi, AMA negatifliği, karbonik anhidraz antikor pozitifliği, histopatolojik olarak PBS' yi aklı getiren safra kanal hasarı ÖİK'yi düşündürmelidir (4). ANA ve/veya ASMA pozitiflikleri PBS'den daha sık, ÖİH'ten daha nadir gözlenirken, safra kanal hücrelerinde yüksek konsantrasyonda bulunan karbonik anhidraz enzimine karşı oluşan antikorlar bu sendrom için spesifik bir göstergedir (48). Yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda bu enzimin depolama dehidrogenaz kompleksi içinde yer aldığı gösterilmiştir (48). Retrospektif olarak AMA pozitif ve negatif PBS' li hastalar değerlendirildiklerinde, histopatolojik olarak aynı pek mümkün olmamıştır ve bu hasta grupları arasında klinik ve prognostik fark bulunamamıştır (49). İlginç olarak bu hastaların hiçbirisinde karbonik anhidraz antikorunun saptanmamıştır (50).

Bu sendromda ERCP' de normal bir kolanjiyogram izlenirken, histopatolojik olarak PBS'de görülen safra kanal proliferasyonu ve intralobuler duktopeni olarak tanımlanan nonsupüratif destrüktif kolanjite rastlanmakla birlikte, ÖİH düşündürecek patolojik bulgular da görülebilir (4).

Henüz çok yeni yayınlanan bir çalışmada, otoimmün karaciğer hastalık grubu (ÖİH, ÖİK, PBS, PSK vs.) değerlendirildiğinde ÖİK hasta grubu ÖİH'ten, düşük serum AST, düşük gama globulin ve serum IgG, yüksek ALP ve düşük otoantikor sıklığı ile ayrılmıştır (47). PBS ile ÖİK arasındaki farklar ise, ÖİK'te PBS'ten daha yüksek serum AST, yüksek bilirubin, düşük serum IgM ve daha sık otoantikor var-

lığı olmasıdır (47). Daha fazla kadın predominansı, düşük serum ALP düzeyi, daha sık otoantikor varlığı ve inflamatuvar barsak hastalığı yokluğu ile PSK'den ayrılmıştır (47). HLA risk faktörleri açısından bakıldığında, Tip1 ÖİH ve PBS' ye benzer, PSK'dan farklı bulunmuştur. ÖİK'lilerde, Tip1 ÖİH'teki HLADR4, DR3 ve A1-B8-DR3 ve PBS'teki HLADR8 sıklığı benzer iken, PSK'lı hastalardaki HLADR4 sıklığı daha çok, HLADR52 ise daha az sıklıkla bulunmuştur (47). Bu değerlendirmeler ışığında, ÖİK'nin kesinlikle PBS'ten farklı bir klinikopatolojik antite olduğunu, AMA negatif PBS tanımlanmasının yetersiz olduğu görülmektedir.

ÖİK'te diğer varyant sendromlar gibi tam netlik kazanmış bir tedavi şeması yoktur. Genelde immunosupresif olarak steroid ve UDCA (12-15mg/kg/gün) aynı aynı kullanılmakla birlikte kombinasyon tedavisinin monoterapilerden üstünlükleri ortaya tam olarak ortaya konamamıştır (51). Genel anlamda steroid tedavisine yeterli yanıt vermeyen sendrom olarak bilinen ve bu şekilde ÖİH' ten ayrılan bu sendrom için yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

## KRİPTOJENİK KRONİK HEPATİT

ÖİH'yi düşündüren klinik ve laboratuvar özelliklerine rağmen, serumda otoantikorların tespit edilemediği kronik hepatit olarak adlandırılır (9). Genel olarak bakıldığında (klinik-laboratuvar) ÖİH düşündüren hastaların %13'ünde otoantikor olmadığı gösterilmiştir. Otoantikor pozitif ÖİH hasta grubuyla karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, doku tipleri, histopatolojisi ve tedavi cevapları açısından yakın oranlar izlenmektedir (52).

Özellikle soluble liver antijen (SLA) antikorunun daha net bir şekilde değerlendirilmesiyle ÖİH ve kriptojenik hepatitli hasta grubunun tekrar sınıflandırılması durumu söz konusudur. Çünkü kriptojenik hepatit olarak adlandırılan hastalarda %14-33 oranında antiSLA pozitifliği saptanması, bu hastaların Tip3 ÖİH sınıfına dahil edilmesi tartışmasını gündeme getirmiştir (53).

Özellikle nedeni bilinmeyen kronik hepatitli olguların sayısını azaltmak için, bu sendrom akıldan tutulmalıdır. ÖİH tanısı için en önemli parametrelerden biri olan standart otoantikorların (ANA-ASMA-AntiLKM) bulunmaması, ÖİH tanısını dışlamaya yeterli olacaktır mıdır? İmmunoserolojik olarak standart otoantikor ölçümlerinde kullanılan yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Kriptojenik hepatit olarak tanımlanan hastalarda tedavi yaklaşımı OİH'ten farklı değildir. İmmunosupresif olarak prednizolon 60 mg/gün ile tedaviye başlanarak klinik, laboratuvar ve histolojik takipler yapılır.

## PROGNOZ

Son yıllarda bütün varyant sendromları ve OİH tanımlı hastaların zaman süreci içinde birbirlerine dönüştüğü konusunda tartışmalar vardır. PBS tanısı alan bir hastada zaman içinde, PSK veya OİK olabileceği ya da OİK tanısı aldıktan sonra PBS veya PBS ve OİH overlapi olan hastalar olabileceği varsayılmaktadır. Yine bakır metabolizması bozukluğu ile kronik karaciğer hastalık kliniği oluşturan Wilson sirozunun OİH'ler ile overlap yaptığı öngörülmektedir.

Tüm varyant sendromlar gözden geçirildiğinde, çok fazla soru işaretlerinin olduğunu görmekteyiz. Birbirleriyle overlap yapan bu hasta gruplarının, tek başlarına bulunmalarından daha kötü bir sağkalmaya sahip olduğu düşüncesi mantıklı gibi görünmektedir. Amaç genel anlamda kronik hepatitlerde olduğu gibi karaciğer sirozu ve hepatosel-

lüler karsinoma (HCC) gidişatını engellemek ise, bu grup sendromlarının ne kadar hangi sürede ne ile sonlanıyor sorusunun cevabı henüz verilememektedir. Özellikle hangi overlapi daha çok HCC oluşturduğu konusunda yeterli bir çalışma yoktur.

Bu sendromlarda herbiri için tedavi sürelerinin ne olacağı, ilaç dozlarının hangi kriterlere göre değiştirileceği veya dozunun arttırılacağı gibi belirsizliklerin cevabını bulma, hastayı değerlendiren gastroenterohepatologa düşmektedir. Genelde immunosupresif veya UDCA tedavisine 6 aylık bir süreçte klinik, laboratuvar veya histolojik olarak yanıt vermeyen olgularda tedaviyi sürdürmenin anlamlılığı yoktur düşüncesi daha ön plandadır. Buradan anlaşılacağı gibi transplantasyon gerekliliğine de izlemi yapan birimlerin insiyatifi karar verecektir.

Varyant sendromları, kriptojenik hepatit-kriptojenik siroz olarak tanımlanan klinikopatolojik durumların yüzdesini düşürmesi açısından anlamlıdır.

Son on-onbeş yıl içindeki OİH ve varyant sendromları için birçok çalışmaya rağmen, soru işaretlerinin fazlalığı, katedilecek çok yol olduğunu göstermektedir (Tablo7).

**Tablo 7.** Varyant sendromlarına genel bakış

(OİH: Otoimmün hepatit, PBS: Primer bilier siroz, PSK: Primer sklerozan kolanjit, OİK: Otoimmün kolanjit, PDH: Piruvat dehidrogenaz, AMA: Antimitokondrial antikor, ANA: Antinükleer antikor, ASMA: Antidüz kas antikor, AntiLKM1: Karaciğer-böbrek mikrozomal antikor, pANCA: perinükleer antinötrofilik stoplazmik antikor, AntiSLA: Soluble karaciğer antijenine karşı gelişen antikor)

Varyant sendrom	Klinik	Laboratuvar özellikleri	Serolojik bulgular	Histoloji özellikler
OİH+PBS	Yorgunluk, sırt ağrısı, immün hastalık	Kolestatik ve hepatik enzimlerin birlikte artımı (Kolestatik artış ön planda), IgM ve IgG artımı (IgM>IgG)	PDH'nin E2 subünitindeki AMA(M2), ANA, ASMA pozitifliği	İnterface, hepatit, Nonsüpüratif destrüktif kolanjit (florid safra kanal hasarı), bakır depolanması
OİH+PSK	Kaşınıtı, ülseratif kolit, anormal kolanjiogram	Kolestatik ve hepatik enzimlerin birlikte artımı (Kolestatik artış ön planda), ALP>AST>1.5, artmış IgG düzeyi	p-ANCA (%60-80), ANA ve ASMA pozitifliği, AMA negatifliği	Sklerozan kolanjit ve OİH'te görülebilen diğer bulgular
OİH+Kronik viral HepC	Yorgunluk	Hepatik enzimlerin artımı	Otoimmün tipte: ANA ve/veya ASMA ≥ 1/320, artmış gammaglobulin düzeyleri, AntiLKM1 257-269. core epitopuna karşı oluşur. Viral tipte: ANA ve/veya ASMA ≤ 1/80, AntiLKM1 non-core epitoplara karşı oluşur.	Otoimmün tipte: interfaz hepatit, portal plazma hücreleri varlığı ve viral işaret yokluğu Viral tipte: portal lenfoid agregatları ve steatoz
OİK	Yorgunluk, kaşınıtı Normal kolanjiogram	Kolestatik ve hepatik enzimlerin birlikte artımı (Kolestatik artış ön planda) IgG ve IgM artımı (IgG>IgM)	AMA negatif, ANA (%18) ve/veya ASMA (%41) pozitif Karbonik anhidraz antikor pozitifliği	Kolanjit (PBS gibi), duktopeni, minimal veya olmayan portal inflamasyon (PSK gibi)
Kriptojenik kronik hepatit	Yorgunluk, immün hastalık varlığı	Hepatik enzimlerin artımı	ANA, ASMA, AntiLKM1, AMA, p-ANCA negatifliği AntiSLA pozitifliği	OİH'teki histopatolojik bulgular



---

## KAYNAKLAR

1. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993; 18:998-1005.
2. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, et al. Acute allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998; 28:638-45.
3. 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.
4. Garcia-Buey L, Mateos FG, Garcia-Monzon C, Garcia-Sanchez A, Pajares JM, Moreno-Otero R. Subtypes of autoimmune hepatobiliary-overlap syndrome (AH-OS). *Hepatology* 1995;22:419A.
5. Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996;125:588-98.
6. Czaja AJ, Manns MP, McFarlane IG, et al. Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges. *Hepatology* 2000;31:1194-200.
7. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998;28:360-5.
8. Ben-ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001;49:589-594.
9. Czaja AJ. Chronic active hepatitis: the challenge for a new nomenclature. *Ann Intern Med* 1993;119:510-17.
10. Eddleston ALWF, Williams R. Inadequate antibody response to HBsAg or suppressor T-cell defect in development of active chronic hepatitis. *Lancet* 1974;2:1543.
11. Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, et al. Frequency and significance of antimitocondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1986;31:705-11.
12. Herzog D, Rasquin-Weber A-M, Debray D, Alvarez F. Subfulminant hepatic failure in autoimmune hepatitis type 1: an unusual form of presentation. *J Hepatol* 1997;27:578-82.
13. Czaja J. Autoimmune hepatitis: Evolving concepts, and treatment strategies. *Dig Dis Sci* 1995;40:435.
14. Czaja AJ, Carpenter HA, Satrach PJ, et al. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1502-7.
15. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
16. Czaja AJ. Variant forms of autoimmune hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1:63-70.
17. Lohse AW, Meyer zum Buschenfelde KH, Kanzler FB, et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078-84.
18. Porta G, Da Costa-Grayotto LC, Alvarez F. Anti-liver kidney microsome antibodies positive autoimmune hepatitis, presenting as fulminant liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:138-40.
19. Duclos-Vallee J-C, Hadengue A, Ganne-Carrie N, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: corticoreistance and effective treatment with cyclosporine A. *Dig Dis Sci* 1995;40:1069-73.
20. Leuschner M, Guldutuna S, You T, et al. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1996;25:49-57.
21. Gregorio G, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-53.
22. Boberg KM, Fausa O, Haaland T, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;23:1369-76.
23. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33:537-542.
24. Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001;33:994-1002.
25. Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, van Wijk RT, et al. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000 May;32; (5):734-41.
26. Czaja AJ, Santrach PJ, Moore SB. Shared genetic risk factors in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:140-7.
27. Griga T, Tromm A, Müller K-M, May B. Overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:559-64.
28. Wee A Ludwig J. Pericholangitis in chronic ulcerative colitis: primary sclerosing cholangitis of the small bile ducts? *Ann Intern Med*. 1985;102:581-7
29. Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP, et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996;24:699-705.
30. McNair AN, Moloney M, Portmann BC, et al. Autoimmune hepatitis overlapping primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol* 1998;93:777-84.
31. Perdigo R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992;14:325-31.

- 
32. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997;336:691-5.
  33. Buuren HR, Hoogstraten HFJ, Terkivatan T, et al. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:543-548.
  34. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: Comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997;26:561-6.
  35. Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995;21:613-9.
  36. Bell TM, Bansal AS, Shorthouse C, et al. Low-titre autoantibodies predict autoimmune disease during interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:419-22.
  37. Fried MW, Draguescu JO, Shindo M, et al. Clinical and serological differentiation of autoimmune and hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *Dig Dis Sci* 1993;38:631-6.
  38. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. Evidence against hepatitis viruses as important causes of severe autoimmune hepatitis in the United States. *J Hepatol* 1993;18:342-52.
  39. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and viral infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:547-66.
  40. Garcia-Buey L, Garcia-Monzon C, Rodriguez S, et al. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995;108:1770-77.
  41. Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, et al. Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type 1-positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21:199-203.
  42. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1824-32.
  43. Bellary S, Schiano T, Hartman G, Black M. Chronic hepatitis with combined features of autoimmune chronic hepatitis and chronic hepatitis C: favorable response to prednisone and azathioprine. *Ann Intern Med* 1995;123:32-34.
  44. Schapiro GD, Friedman LS. Autoimmune hepatitis and/or hepatitis C. How to decide? *Hepatology* 1996;23:647-49.
  45. Schiano T, Te H, Thomas R, et al. Results of steroid-based therapy for the hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterology* 2001;96(10):2984-91.
  46. Michieletti P, Wanless IR, Katz A, Scheuer PJ, Yeaman SJ, Bassendine MF, Palmer JM, et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 1994;35:260-265.
  47. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Autoimmune Cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2000;31(6):1231-38.
  48. Gordon SC, Quattrocchi-Longe TM, Khan BA, Kodali VP, Chen J, Silverman AL, Kiechle FL. Antibodies to carbonic anhydrase in patients with immune cholangiopathies. *Gastroenterology* 1995;108:1802-9.
  49. Stone J, Wade JA, Cauch-Dudek K, Ng C, Lindor KD, Heathcote J. Genomic associations in AMA-positive and AMA-negative primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1998;114:A1346.
  50. Shimizu Y, Higuchi K, Kashii Y, Miyamoto M, Tsukishiro T, Watanabe A. Clonal Accumulation of Vb5. 1-positive cells in the liver of a patient with autoimmune cholangiopathy. *Liver* 1997;17:7-12.
  51. Sherlock DS. Autoimmune cholangitis: a unique entity? *Mayo Clin Proc* 1998;73:184-90.
  52. Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y, Demir K, et al. Is severe cryptogenic chronic hepatitis similar to autoimmune hepatitis? *J Hepatol* 1998;28:78-83.
  53. Czaja AJ and Henry A Homburger. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:239-249