

Otoimmün Hepatit ve Varyantları

Ethem Turgay CERİT¹, Cihan YURDAYDIN²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Otoimmün hepatit karaciğerde kronik hepatite yol açtığı bilinen bir etyolojik ajanın yokluğunda, nedeni bilinmeyen inflamasyonla seyreden, histolojik olarak interface hepatit, serum otoantikörleri ve hipergamaglobulinemi ile karakterize ilerleyici, kronik, nekroinflamatuvar bir karaciğer parankim hastalığıdır. Seyri sırasında siroz, portal hipertansiyon, karaciğer yetersizliği ve ölüm görülebilir. Otoimmün hepatit ülkemizde kronik karaciğer hastalığının nisbeten seyrek görülen sebeplerinden biridir. Kadınlarda daha sık rastlanan otoimmün hepatitin immüno-serolojik göstergelere göre üç tipi olmasına rağmen, vakaların % 85'i tip 1'dir. Otoimmün hepatitlerin % 5-10'unda ise iki otoimmün hastalığın özellikleri aynı vakada toplanmaktadır. Kortikosteroidler monoterapi veya azatioprin ile kombinasyon rejimi halinde kullanılırlar. Remisyon sağlanan vakalarda uzun süreli sonuçlar çok iyidir, dekompanse karaciğer sirozuna ilerleyenlerde ise tek seçenek karaciğer transplantasyonudur.

İlk kez Waldenström tarafından genç bir kadında tarif edilmiştir. Bundan kısa bir süre sonra da Mackay, ANA ile olan ilişkisi nedeniyle lupoid hepatit olarak tarif etmiştir.

Kadınlarda daha sık görülür (%71). Hipergamaglobulinemi, Ig G yüksekliği, otoantikör ve bununla ilişkili olarak HLA DR3 ve HLA DR4 pozitifliği gösteren, akut ve hatta fulminant hepatit şekilde kendini gösterebilen ancak kronik gidişli olan seyrek görülen bir hastalıktır.

GENEL ÖZELLİKLERİ

Aktivasyon ve remisyonlarla giden dalgalı bir seyri vardır. Herhangi bir yaşta görülebilir (9 ay-77 yaş). Akut viral veya toksik hepatit ile karıştılabılır. Hastalık sessiz seyredebilir ve hastaların % 25'i tanı konulduğunda sirotik dönemdedir. Tedavi edilmeyen hastalarda mortalite yüksektir. % 50 si 5 yıl için de ölür. OİH'de spontan remisyon seyrek. % 64'ünde ASMA ve ANA birlikte pozitifdir. Otoantikör titreleri dalgalanma gösterebilir ve hatta kaybolabilir (1).

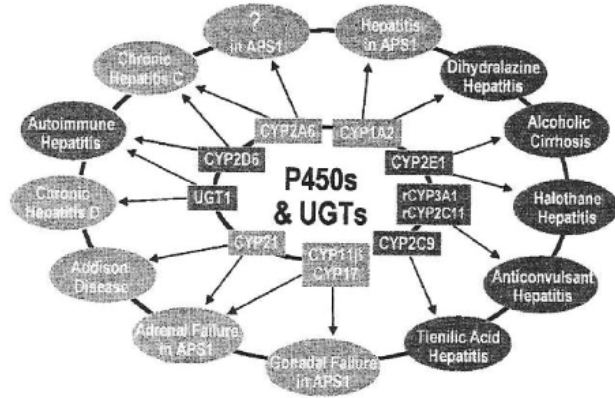
PREVALANS

Coğrafik bölgelere göre OİH prevalansı büyük farklılıklar gösterir. HLA DR3 ve HLA DR4'ün yüksek sıklıkta bulunduğu Kuzey Avrupa beyaz ırkında prevalansı en yüksektir. Kuzey Avrupa beyaz ırkında ve Amerika'daki Kafkas ırkında kronik hepatitlerin %10-20' sini oluştururken, Asya ve Afrika'da viral hepatitlerin endemik oluşu nedeniyle OİH'lerin nispi sıklığı düşüktür. Türkiye'deki oran %1.5'dur (Ökten ve ark.).

PATOGENEZ

Organizmanın kendi karaciğer dokusuna karşı toleransının kaybolması OİH'deki temel patogenetik mekanizmadır. Genetik predispozisyon mutlaka gereklidir. Otoagresif hastalığın, genetik olarak yatkın kişilerde spontan olarak mı başladığı yoksa spesifik çevresel faktörlerin mi otoimmün süreci tetiklediği tartışma konusudur (1).

Viruslarla ilişkili hepatitlerde, ilaçlarla ilişkili hepatitlerde ve otoimmün hepatitlerde B hücre otoimmünesinin hedefi, karaciğer endoplazmik retikulumunda sentezlenen ilaç metabolizmasında rolü olan Sitokrom P 450 ve UDP GT (Üridil difosfo glukuronil transferaz) enzimleridir (Şekil 1).



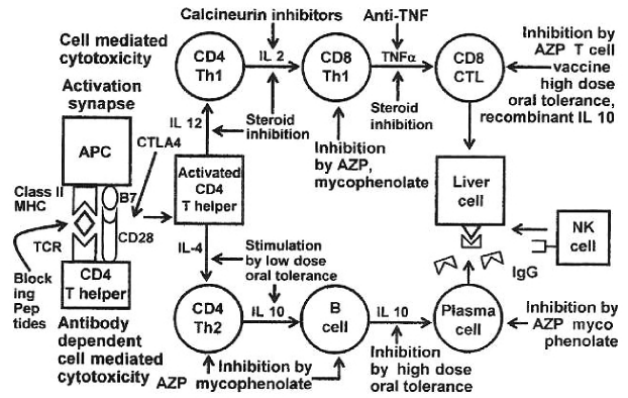
Şekil 1. Çeşitli karaciğer hastalıklarında hedef alınan enzim sistemleri E.R.'da sentezlenen ve ilaç metabolizmasında görev alan sitokrom P 450 ve UGT enzimleridir (16)

Karaciğer hücresine karşı oluşan T hücre aracılı olaylar kaskadını tetikleyen çevresel ajanlar genetik olarak yatkın kişilerde ilerleyici nekroinflamasyona ve karaciğerde fibrotik olaya neden olur.

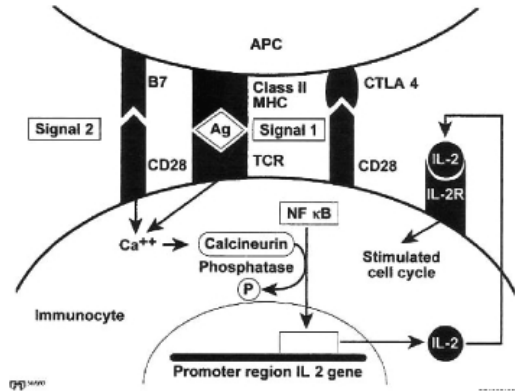
OİH'de T hücre aktivasyonu (Şekil 3) sonucunda 2 yolla karaciğer hücre hasarı gerçekleşir. CD4(+) T Yardımcı hücre aktivasyonu için 2 kostimulatuar sinyal gereklidir. 1. sinyal otoantijenin TCR (T hücre reseptörü) ve MHC (Major Histocompatibility Complex) etkileşimi ile immünoite ligasyonunu içerir. 2. sinyal immünoitin CD 28 ile antijen sunan hücredeki B7-1 ve B 7-2 ligandına bağlanmasını içerir. Böylece aktive olan T hücresi 2 yolla karaciğer hücresi hasarını başlatır. Birinci yol direkt hücre aracılı sitotoksitedir. Burada CD 8 (+) T sitotoksik hücreler rol alır. İkinci yol antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksitedir. Burada aktive olmuş plazma hücrelerinin yardımıyla doğal öldürücü hücreler (NK cells) rol alır (2) (Şekil 2).

POTANSİYEL TETİKLEYİCİLER

1. Virusler
2. Bakteriler
3. Kimyasallar
4. Genetik
5. İlaçlar



Şekil 2. OİH'deki patogenetik mekanizmalar ve tedavi hedefleri. APC: Antijen Sunan Hücre, CTLA 4: Sitotoksik T lenfosit Antijeni 4, TNF: Tümör Nekrozant faktör Th: Yardımcı T hücresi (2)



Şekil 3. OİH'de T hücre aktivasyonu. CTLA 4, sinyal 2 oluşumunda önemli role sahiptir. Calcineurine de sinyal 1 ve 2 gerçekleştikten sonra immünoite hücresi içindeki aktivasyon yolunda önemli role sahiptir. Calcineurine'in yaptığı fosforilasyon ile nükleer faktörler (NFs), IL-2 geninin promoter bölgesine transloke olup sitokin transkripsiyonunu artırır. Böylece immünoite hücresi aktivasyon kaskadı başlatılmış olur (3)

Tüm major hepatotropik viruslar OİH için potansiyel tetikleyicidir. (Kızamık, Kızamıkçık, HAV, HBV, HCV, HDV, HSV-1, EBV, CMV) Virus epitoplari ile karaciğer hücre antijenleri arasındaki moleküler benzerlik nedeniyle olan çapraz reaksiyon sorumlu tutulmaktadır. Viral tetikleyicilerde vur-kaç fenomeni geçerlidir. (hit & run phenomene) Yani viral enfeksiyon aşikar otoimmün hepatitten birkaç yıl önce olmuş olabilir (1).

OİH 'in genetik temeli olup olmadığı konusundaki araştırmalar 6. kromozomun kısa kolundaki HLA geni üzerinde yapılan çalışmalara dayanır. Aslında birçok gen rol oynuyor olabilir ancak HLA genleri dominant etkiye sahiptir. Kuzey Avrupalılar ile

Amerikalılardaki yatkınlık, HLA DR3 ve DR4'e bağlıdır. Tip 1 OİH'lilerin %85'inde HLA DR3, DR4 veya her ikisi birden pozitifdir. HLA DR 7 Tip 2 OİH'lilerde görülür (1). Çeşitli etnik gruplarda, OİH'e yatkınlık doğuran aleller değişiktir (Tablo 1).

Tablo 1. Otoimmün hepatite yatkınlık doğuran aleller (5)

DRB aleli	Coğrafik bölge	DRβ 67-72 aminosit sekansı
DRB1*0301	United Kingdom, United States	LLEQ K R
DRB3*0101	United Kingdom, United States	LLEQ K R
DRB1*0401	United Kingdom, United States	LLEQ K R
DRB1*0501	United Kingdom, United States	LLEQ A R
DRB1*0404	Mexico (Mestizos)	LLEQ R R
DRB1*0405	Japan, Argentina (adults)	LLEQ R R
DRB1*1301	Brazil, Argentina (children)	ILE D ER
DRB3*01	Brazil, Argentina (children)	LLEQ K R

*K=Iysine; R= argine; I= isoleucine; A= alanine; L= leucine; E= glutamic acid; D= aspartic acid; Q= glutamine. Amino acid position DRβ71 in the antigen binding groove is in bold type.

OİH'e yol açan ilaçlardan üzerinde önemle durulan ilaç minosiklidir. Bunun dışında nitrofurantoin, izoniazid, propiltiourasil, alfa metil dopa, oxyp-henisatin, interferon, herbal ajanlar gibi birçok ilaç

OİH'e yol açabilmektedir.

TANI ve AYIRICI TANI

Otoimmün hepatit tanısı koyabilmek için benzer niteliklere sahip diğer kronik karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi gerekmektedir (Tablo 2).

Bu Grupta Yer Alan Hastalıklar;

- Wilson hastalığı
- Kronik viral hepatit
- α1 -Antitripsin eksikliği
- Hemokromatozis
- İlaça bağlı karaciğer hastalıkları
- Nonalkolik steatohepatit
- Primer bilier siroz ve otoimmün kolanjiopatiler
- Primer sklerozan kolanjit
- Otoimmün kolanjit

OİH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir diğer durum da otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 (APS-1)'dir. Nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Genellikle çocuklukta meydana gelir ve

Tablo 2. Otoimmün Hepatit ayırıcı tanısı

Olası Tanılar	Tanı Testleri	Diagnostik Bulgular
Wilson Hastalığı	Bakırla ilgili testler	Yüksek non seruloplazmik bakır Düşük serum bakır Yüksek idrar bakır
Primer sklerozan kolanjit (PSK)	Yanık lamba Kolanjiografi Karaciğer biyopsisi	Kayser-Fleischer halkası Fokal biliyer striktür Fibröz obliteratif kolanjit
Primer bilier siroz (PBS)	Antimitokondrial antikor	AMA>1:40 Antipiruvat dehidrogenaz-E2
Otoimmün kolanjit	Karaciğer biyopsisi	Florid kanal lezyonu Artmış karaciğer bakır
Kronik C hepatiti	Karaciğer biyopsisi	Kolanjit Duktopeni
İlaçla olan hepatit	Virüs belirleyiciler Karaciğer biyopsisi	Anti HCV / HCV RNA (+) Portal lenfoid agregatlar Steatoz
Hemokromatoz	Anamnez	Minosiklin, izoniasid, nitrofurantoin, propiltiourasil, alfa-metildopa kullanılması
Alfa-1 antitripsin eksikliği	Genetik testler Demir/Ferritin Karaciğer biyopsisi	C282Y,H63D mutasyonu Artma Demir birikimi Karaciğer demir indeksi>1.9
Nonalkolik steatohepatit	Fenotip Karaciğer biyopsisi	ZZ veya MZ Karaciğerde inklüzyonlar
	Klinik bulgular Ultrasonografi Karaciğer biyopsisi	Obezite, Diyabet, İlaçlar, hiperlipidemi Karaciğerde hiperekoinite Makrosteatoz

hayat boyunca yeni komponentler ilave olur. En sık görülen belirtiler kronik mukokutanöz candidiazis, hipoparatiroidizm, adrenokortikal yetmezlik ve kadınlarda gonadal yetmezliktir. APS-1 loküsü 21. kromozomun uzun bacağında tespit edilmiştir. APS-1 ile ilişkili otoimmün hepatitte major hepatik otoantijen sitokrom P 450 1A2' dir.

OTOİMMÜN HEPATİT PUANLAMA SİSTEMİ

OİH tanısı koyabilmek için Uluslararası Otoimmün hepatit çalışma grubunun hazırladığı puanlama sisteminden yararlanılmaktadır. Bu puanlama sistemine göre kesin ya da muhtemel OİH tanısı konulmaktadır (Tablo 3) (6).

Tablo 3. Otoimmün hepatit puanlama sistemi (6)

Faktörler	Puan	
Kadın cinsiyet	+2	
ALP / AST (ALT) oranı		
>3	-2	
<1,5	+2	
Gama globulin veya serum Ig G düzeyi (nL)		
>2	+3	
1.5-2	+2	
1-1,4	+1	
ANA, ASMA veya Anti LKM-1		
>1/80	+3	
1/80	+2	
1/40	+1	
<1/40	0	
AMA	-4	
Virale markırlar		
seropozitif	-3	
seronegatif	+3	
Hepatotoksik ilaçlar		
Var	-4	
Yok	+1	
Alkol kullanımı		
< 25 gr/gün	+2	
> 60 gr/gün	-2	
HLA DR3 veya DR4	+1	
Eşlik eden immün hastalık	+2	
Diğer karaciğerle ilişkili otoantikorlar	+2	
İnterface Hepatit	+3	
Plazmosit infiltrasyonu	+1	
Rozet formasyonu	+1	
Patolojide karakteristik değişikliğin olmaması	-5	
Biliyer değişiklikler	-3	
Diğer görünüm (yağ, granülomlar)	-3	
Tedaviye tam yanıt	+2	
Relaps	+3	
Toplam Puan		
Toplam Puan	Tedaviden önce	Tedaviden sonra
Kesin OİH	> 15	>17
Muhtemel OİH	10-15	12-17

SINIFLAMA

Otoimmün hepatit otoantikorların varlığına göre sınıflandırılır (7)

A. Klasik otoimmün hepatitler

- Tip 1 otoimmün hepatit
- Tip 2 otoimmün hepatit
- Tip 3 otoimmün hepatit

B. Atipik otoimmün hepatitler

- Overlap sendromlar
 - Otoimmün hepatit + Primer bilier siroz overlap'i
 - Otoimmün hepatit + Primer sklerozan kolanjit overlap'i (Otoimmün sklerozan kolanjit)
 - Otoimmün hepatit + Kronik viral hepatit overlap'i
- Sıradışı sendromlar
 - Otoimmün kolanjit
 - Kriptojenik kronik hepatit

KLASİK OTOİMMÜN HEPATİTLER

TİP 1 OTOİMMÜN HEPATİT

Otoimmün hepatitlerin %80-85'idir. ABD ve batı Avrupa'da sıktır. ANA ve/veya ASMA varlığı ile karakterizedir. %70'ini 40 yaşın altındaki kadınlar oluşturur. Hastaların %40'ına diğer otoimmün hastalıklar eşlik ederken, organ-spesifik otoantikorlara rastlanma ihtimali düşüktür. İmmünesupresif tedaviye cevabı genellikle iyidir. 3 yıl içinde siroza ilerleme riski %43'dür (1).

Genetik farklılığa bağlı olarak 2 formu tarif edilmiştir (8, 9, 10).

1. HLA DR3 (+) pozitif Tip 1 otoimmün hepatitli hastalar:

Daha genç (başlangıç yaşı <30)

Hastalık aktivitesi daha fazladır

Tedaviye cevapları daha az

Tedaviden sonra nüks etme ve karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç gösterme oranları daha yüksektir

2. HLA DR4 (+) Tip 1 otoimmün hepatitli hastalar:

Daha yaşlı (başlangıç yaşı >40)

Tedavi ile remisyona daha kolay girerler ve nüks oranları düşüktür. Kısacası HLA DR4 doku grubuna sahip vakalar diğer tip 1 otoimmün hepatitlere göre daha selim seyirlidirler.

Gama globulin, SMA ve ANA titreleri ile diğer otoimmün hastalıkların eşlik etme ihtimali de daha yüksektir.

TIP 2 OTOİMMÜN HEPATİT

HLA DRB1 ve HLA DQB1 allelleri ile ilişkilidir. Anti LKM-1 (liver kidney microsomal-1) ve ALC-1 (Liver Cytosol-1) otoantikörlerinin varlığı ile karakterizedir. Tip 1 OİH'e göre daha küçük yaşta olur (2-14 yaş). Akut hepatitik atakla başvurma ihtimalleri daha yüksektir, fulminan hepatite de yol açabilir. İmmün supresif tedavinin başarısı tip 1'e göre daha düşüktür ve siroza ilerleme riski daha fazladır. (3 yıl içinde % 82).

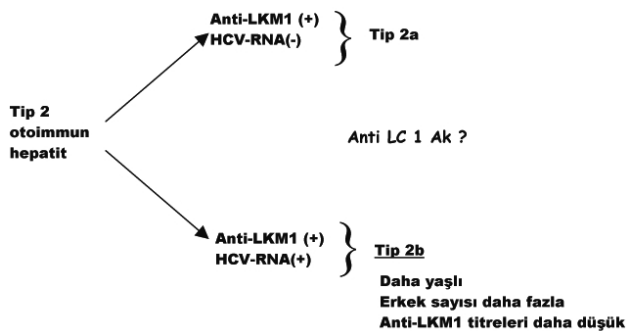
Tip 2 OİH, OİH'lerin en ciddi formudur. Otoimmün hastalıkların eşlik etme ve organ spesifik otoantikörlerin pozitif bulunma ihtimali yüksektir (% 30-40 civarında) (10).

Tip 2 OİH HCV pozitif veya negatif olmasına göre 2 gruba ayrılır. Tip 2a HCV negatiftir. Tip 2b ise HCV pozitifdir. Bu 2 tipin ayrılmasında Anti LC1 antikorunun belirleyici olabileceğini öne süren yazarlar mevcuttur.

Tip 2b OİH, Tip 2a'ya göre daha yaşlılarda görülür ve erkeklerde görülme ihtimali Tip 2a'ya göre daha fazladır. Tip 2b'de Anti LKM-1 titreleri daha düşüktür (Şekil 4) (11).

TIP 3 OTOİMMÜN HEPATİT

Solübl karaciğer antijenine karşı gelişen antikor (Anti-SLA) ve/veya karaciğer pankreas antijenlerine karşı gelişen antikor (Anti LP) pozitifliği ile birliktedir. Pozitif otoantikoru farklı olmasına rağmen,



Şekil 4. Tip 2 otoimmün hepatit HCV RNA pozitif olup olmamasına göre 2 gruba ayrılır (11)

klirik ve diğer laboratuvar özellikleri itibarıyla tip 1 otoimmün hepatite benzerler. Hastaların klinik, fenotipik ve prognostik özellikleri dikkate alındığında bu grubun ayrı bir otoimmün hepatit tipi değil, tip 1 otoimmün hepatitin anti SLA/LP pozitif olan nadir bir "variant"ı olduğuna inanılanlar çoğunlukta- dır (18).

OTOİMMÜN HEPATİTLERDE KLİNİK

Otoimmün hepatit kliniği çok geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilir. Hastalar tamamen asemptomatik gelebileceği gibi, karaciğer sirozu geliştikten sonra da başvurabilirler.

Asemptomatik (%15-20)

Akut hepatitik atak (%20-30)

Fulminan karaciğer yetersizliği (<%1)

Subfulminan karaciğer yetersizliği (<%1)

Kronik hepatit

Karaciğer sirozu (7,11)

SEMPTOMLAR

Hastaların en sık başvuru nedeni yorgunluktur. İkinci sırada sarılık gelmektedir.(7)

Semptomlar	(%)
• Yorgunluk	85
• Sarılık	77
• Üst abdominal rahatsızlık	48
• Pruritis	30
• İştahsızlık	30
• Polimyalji	30
• İshal	28
• Cushingoid nitelikler	19
• Ateş (40°)	18

FİZİK MUAYENE BULGULARI

OİH'li hastaların fizik muayenesinde karaciğer hastalığına ait bulguların yanında eşlik edebilecek immün hastalıklara yönelik bulguların da araştırılması önemlidir (7,11).

Bulgular	(%)
• Hepatomegali	78
• Sarılık	69
• Spider nevus	58
• Asit	20
• Ensefalopati	14
• Eş zamanlı immün hastalık	48

Otoimmün hepatite diğer otoimmün hastalıklarda eşlik ediyorsa bunlara ait fizik muayene bulguları da gözlenebilir (Tablo 4).

Tablo 4. Otoimmün Hepatit ile birlikte olabilen immüno-
lojik hastalıklar

Çölyak hastalığı	Myastenia gravis
Coombs pozitif hemolitik anemi	Nötropeni
Dermatitis herpetiformis	Otoimmün tiroidit
Eritema nodosum	Periferik nöropati
Fibrozan alveolit	Perikardit
Fokal miyozit	Pernisöz anemi
Gingivitis	Plörit
Glomerulonefrit	Pyoderma gangrenozum
Graves hastalığı	Romatoid artrit
İmmün trombositopenik purpura	Sjögren sendromu
İnsülin bağımlı diabetes mellitus	Sinovit
İntestinal villöz atrofi	SLE
İritis	Ülseratif kolit
Kriyoglobulinemi	Ürtiker
Liken planus	Vitiligo

LABORATUAR BULGULARI

BIKİMYA

Serum aminotransferazlarında değişik derecelerde yükselme gözlenebilir. Alkalen fosfataz ve gama glutamil transferaz seviyeleri normal veya çok hafif yükselmiştir. Gama globulin seviyeleri genellikle 1.5 kat artmıştır ve poliklonaldır, nadiren monoklonal de olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı saatte 100 mm'yi bulacak şekilde artabilir. Trombositopeni ve lökopeni gözlenebilir.

OTOANTİKORLAR

Tip I otoimmün hepatit için;

ANA (+) (Antinükleer antikor)ve/veya

ASMA (+) (Düz adele antikoru)

Tip II otoimmün hepatit için;

LKM-1 (+) (Liver/Kidney mikrosomal otoantikor)

Tip III Otoimmün hepatit için;

SLA (+) (Soluble liver antijen antikoru)

LP (+) (Liver pankreas)

DiĞER OTOANTİKORLAR (12)

• **Anti-LM:** KC mikrosomal antikoru

• **Anti-LC 1:** KC sitozol antikoru

Tip 2 OİH'de görülür.

Anti LKM-1'i (+) olan ve kronik C hepatit enfeksiyonu bulunan ya da bulunmayan hastaların ayırt edilmesinde kullanılır. Genellikle genç hastalarda tipik olarak 20 yaş altında görülür.Varlığı hastalığın daha ciddi seyredeceğini gösterir.

• **Anti-ASGPR:**Asialoglikoprotein reseptör antikoru İnflamatuvar aktivite ile korelasyon gösterir, tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir.

• **pANCA:** Perinükleer boyanmalı anti-nötrofil sitoplazmik antikor.

Tip 1 OİH'de yaygındır (%50-93) , Tip 2 OİH'de bulunmaz.

Klinik olarak en önemli özelliği Tip 1 OİH olarak kabul edilen seronegatif hastaların değerlendirilmesidir.

Otoimmün hepatitli hastaların %10 kadarında doluşan antikorlar yoktur. Antikor varlığı ile hastalık aktivitesi veya tedaviye yanıt arasında ilişki yoktur.(ASGPR hariç) Otoantikorlar ancak hastalığın tanısı açısından kullanılmalıdır.

HİSTOPATOLOJİ

Biyopside otoimmün hepatite özgü patognomonik bir histopatolojik bulgu yoktur. (19)

• İnterface hepatit

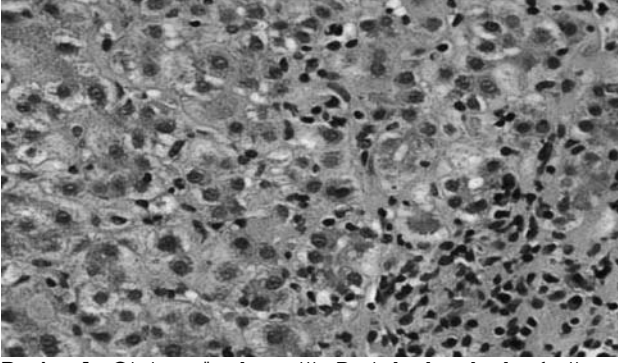
• Portal alanlarda lenfoplasmositer hücre infiltrasyonu.

• Piecemeal ve bazen köprüleşme nekrozları.

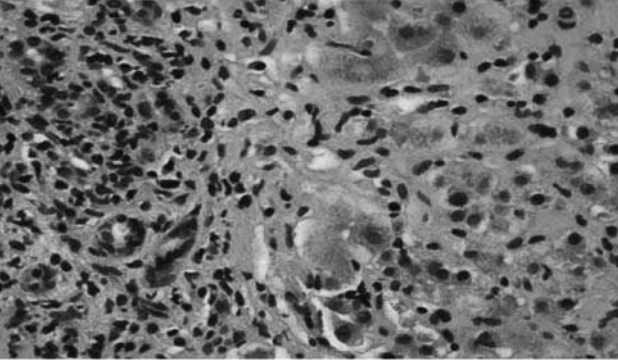
• Hepatositler rozet formasyonu

• Fibrozis (hastalığın evresine göre değişik derecelerde)

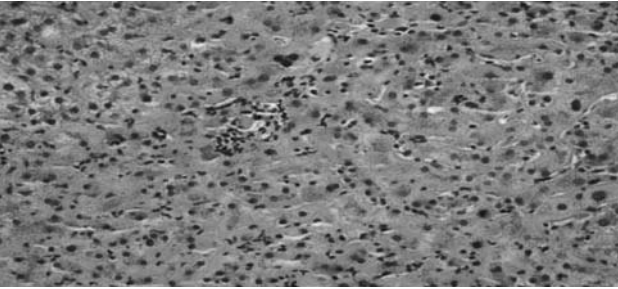
• *Safra kanalı hasarı sık değildir.*



Resim 1. Otoimmün hepatit. Portal alanda lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan kronik inflamatuvar hücreler görülmektedir. Viral hepatitlerden farklı olarak plazma hücrelerinin sayısının çok fazla sayıda olduğu görülmektedir



Resim 2. Otoimmün hepatit. Kronik inflamasyonla birlikte periportal piecemeal nekroz, plazma hücre reaksiyonu ve portal fibrozis



Resim 3. Otoimmün hepatit. Lobuler inflamasyon ve fokal nekroz

Kronik Hepatitlerin Histolojik Ayırıcı Tanısı

Otoimmün hepatitleri diğer kronik hepatitlerden ayırt etmemizi sağlayan bazı ipuçları vardır. (Tablo 5)

PROGNOZ

İnflamatuvar aktivitenin şiddetini yansıtan konvansiyonel biyokimyasal testler, histolojik yapının değerlendirilmesi, başlangıçta ensefalopati ve asit

Tablo 5. Kronik hepatitlerin histolojik ayırıcı tanısı (1)

Otoimmün hepatit	Belirgin plazma hücre infiltrasyonu
Primer bilier siroz	Duktopeni, safra kanallığında lenfositik ve granümatöz İnfiltratlar
Primer sklerozan kolanjit	Duktopeni, fibröz obliteratif kolanjit
Otoimmün kolanjit	Duktopeni, safra kanallığında lenfositik ve granümatöz İnfiltratlar
Kronik viral hepatitler	Hepatositlerde buzlu cam görünümü, steatoz
Kronik ilaçla ilişkili hepatit	Ayrıcı tanıda histolojiden yararlanamayız.
Alfa 1 antitripsin eksikliği	İntrasitoplazmik globüller
Wilson hastalığı	Bakır birikimi
Granümatöz hepatit	Belirgin ve sık granülomlar
Graft versus host hastalığı	Duktopeni, safra kanallığında lenfositik ve granümatöz İnfiltratlar
Alkolik steatohepatit	Steatoz, santral inflamasyon ve fibrozis, mallory cisimcikleri
Non alkolik steatohepatit	Steatoz, santral inflamasyon ve fibrozis, mallory cisimcikleri

gibi bulguların olmaması bize prognoz hakkında bilgi verebilir.

OİH TEDAVİ ENDİKASYONLARI (6)

Kesin endikasyonlar

- AST 10 kat
- AST 5 kat ve gamma globulin 2 kat
- Köprüleşme nekrozu veya konfluent nekroz
- Semptomların ağır olması

Relatif endikasyonlar

- İnatçı semptomlar
- Hastalığın progresyonu
- Hafif orta derecede laboratuvar değişiklikleri

Endikasyon yok

- İnterface hepatit ve semptomların olmaması
- AST < 5 kat
- İnaktif veya hafif aktif siroz
- Hafif inflamatuvar aktiviteli karaciğer yetersizliği

Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: (3)

Remisyon: Semptomların kaybolması

AST'nin normal sınırının 2 katı veya daha altına düşmesi.

Normal karaciğer histolojisi, portal hepatit veya inaktif siroz.

Tedavi Başarısızlığı: AST ve/veya bilirubin düzeylerinin başlangıç düzeyinin % 66'sı veya daha üzerinde olması.

Histolojik aktivitede artış

Tedaviye uyulmasına rağmen klinikte kötüleşme

İlaç Toksisitesi: Tolere edilemeyen obezite veya kozmetik değişiklikler, psikoz, semptomatik kemik hastalıkları ile birlikte osteoporoz.

Steroid tedavisi sırasında DM ve/veya peptik ülser gelişimi

Progresif sitopeni

Kolestastik karaciğer hastalığı

Bulantı, kusma, neoplaziler, azatioprin tedavisi sırasında rash gelişimi

OİH Tedavi Stratejileri (1,3)

Günümüzde histolojik bulgu olarak fibrozis ve siroz olsun olmasın interface hepatit içeren kontrendikasyonu olmayan tüm semptomatik hastalara başlangıç tedavisi olarak tek başına veya Azatioprin ile kombine edilerek steroid tedavisi (prednisone veya prednisolone) başlanmaktadır.

Sadece portal inflamasyon içeren hastalarda tedavi karan aminotransferaz, gama globulin düzeyleri ve semptom durumuna göre verilir (Şekil 2).

• Standart Tedavi (1,3) (Şekil 2)

Prednisone veya Prednisolone

Başlangıç tedavisi olarak kortikosteroidler 20-60 mg/gün dozunda monoterapi şeklinde kullanılabilir. Aynı zamanda 50-100 mg/gün azatiopürin veya merkaptopürin ile birlikte 15-30 mg/gün dozunda kortikosteroid kombinasyonu yapılabilir.

İdame tedavisi olarak tek başına 5-15 mg/gün dozunda veya 50-150 mg/gün azatiopürin ile birlikte 5-10 mg/gün dozunda kullanılabilir.

Steroid tedavisi ile → % 65 remisyon

→ % 13 İncomplet yanıt

→ % 13 ilaç toksisitesi

→% 9 tedavi başarısızlığı olur.

Remisyona giren hastalarda

→ % 50-86 relaps

→ % 14 kalıcı remisyon elde edilir.

Steroide bağlı ilaç toksisitesi (%13)

* % 47 Tolere edilmeyen obezite veya estetik bozukluk

* % 27 Omurga kompresyonu ile birlikte osteoporoz

* % 20 Hafif Diyabet

* % 6 Peptik ülser

Azatiopürin

Başlangıç tedavisi olarak steroidlerle birlikte 50-100 mg/gün dozunda kullanılabilir.

İdame tedavisi olarak hem tek başına 50-200 mg/gün dozunda hem de steroidlerle kombine olarak 50-150 mg/gün dozunda kullanılabilir.

6-Merkaptopürin

Azatiopürinin metabolitidir. Daha iyi emilir. Değişik metabolik yollar vardır. Başlangıç tedavisi olarak erişkinde 25-100 mg/gün dozunda azatiopürin yerine steroidlerle kombine edilebilir.

İdame tedavisinde 25-100 mg/gün dozunda hem tek başına hem de kombinasyon içinde kullanılabilir.

Diğer tedaviler (1,3)

Siklosporin

Lenfokin salınmasını inhibe eder ve sitotoksik T hücre artışını önler. Hem başlangıç hem de idame tedavisinde refrakter hastalarda alternatif bir ajan olarak tek başına düşünülebilir.

Mikofenolat Mofetil

Ön ilaçtır. Mikofenolik asite metabolize olur. Lenfosit aktivasyonu sırasında pürin sentezini önler. Tedaviye dirençli, ilaç toksisitesi gelişmiş veya azatiopürin ve merkaptopürine intoleransı olan hastalarda hem başlangıç tedavisi olarak hem de idame tedavide düşünülebilir.

Ursodeoksikolik asit

Sınıf 1 HLA sunumunu baskılar, sitokin üretimini baskılar, apoptozu inhibe eder. Bazı durumlarda steroidle, azatiopürinle veya her ikisi ile birlikte hem başlangıç hem de idame tedavi de kullanılabilir.

Karaciğer Transplantasyonu (13, 14, 17)

İmmünsupresif tedaviye refrakter veya intoleran olup son dönem karaciğer yetmezliğinde olan hastalarda karaciğer transplantasyonu gündeme gelmektedir.

Nakil sonrası→5 yıllık hasta ve graft sağkalımı % 80-90

→ 10 yıllık sağkalım % 75

Rekürrens riski % 42

Umut Verici Tedaviler (1,3)

Blokaj Peptidler: Sınıf 2 HLA DR molekülünün antijen bağlayan bölgesinde otoantijenin bağlanmasını bloke eder ve immünosit aktivasyonu ve immün reaksiyonu önler.

Solubl CTLA 4: İmmünosit aktivasyonunda önemli olan 2. sinyali, antijen sunan hücreler tarafından eksprese edilen B7 ligandına bağlanarak bloke eder. İmmünositteki CD 28 ligandı ile birleşmesini önler.

T hücre Aşısı: T hücre klonlarının yok olmasını sağlar.

Oral Tolerans: Alınan antijene karşı yanıtızlığı sağlar. Antijen dozuna bağlı olarak klonal supresyon veya anerjiye neden olur.

Rekombinan IL-10: Tip 2 sitokin yanıtını destekler, sitotoksik tip 1 sitokin yanıtını düzenler.

TNF'e Karşı Antikor: Proinflamatuvar sitokini baskılar.

Gen tedavisi: İmmünosit aktive edici, otoimmün promotör veya yatkınlık geninde kritik bir aminoasit etkisiz hale getirilerek immün reaksiyon engellenebilir.

OTOİMMÜN HEPATİT VARYANLARI

Otoimmün hepatit ile birlikte diğer otoimmün karaciğer hastalıklarının aynı hastada olması ya da bu hastalıkların tam tanımındaki yetersizlikler otoimmün hepatit varyantlarını oluşturur.

Sınıflama

a. Overlap sendromlar

1. Otoimmün hepatit + Primer bilier siroz overlap'i
2. Otoimmün hepatit + Primer sklerozan kolanjit overlap'i (Otoimmün sklerozan kolanjit)
3. Otoimmün hepatit + Kronik viral hepatit overlap'i

b. Sıradışı sendromlar

1. Otoimmün kolanjit
2. Kriptojenik kronik hepatit

Otoimmün Karaciğer Hastalıklarında Klinik, Biyokimyasal, Histolojik ve Kolanjiografik Kriterler

Tablo 6'da gösterilmiştir.

Primer Biliyer Siroz (PBS) ile "overlap"

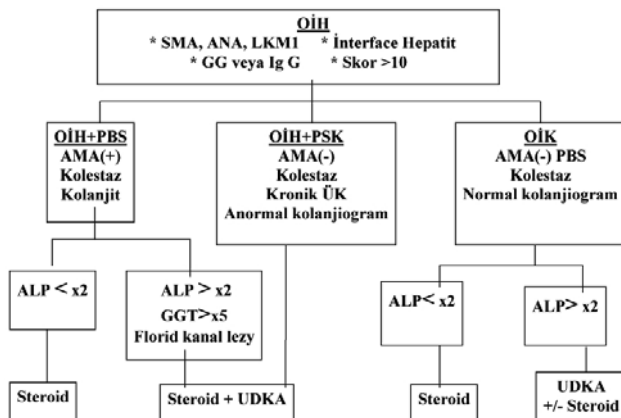
İlk kez 1970'de tanımlandı. Otoimmün kolanjiyohepatit olarak da adlandırılmaktadır. Otoimmün hepatitli bir hasta, AMA (+) PBS'un özelliklerine de sahip ise bu birliktelik OİH+PBS overlap'i olarak değerlendirilir.

Prevalansı Güney Avrupa'da 33-44/100000, ABD'de 17/100000'dir. Kadınlarda daha sık görülmektedir.

PBS'li hastalar arasındaki oranı %6'dır. AMA titreleri düşük ve nadiren PBS için tipik olan M2 otoantijenine yöneliktir. ANA, SMA titreleri ise yüksektir. PBS tanısıyla ursodeoksikolik asid tedavisi altında izlenirken, alevlenmeler ve tedavi yetersizliği gösteren vakalarda OİH+PBS overlap'i akla gelmelidir.

Tanı Kriterleri

→ Kolestaz enzimlerinde yüksekliğe (alkalen fosfat >2 kat, gama glutamil transferaz >5 kat), ALT ve Ig G (Alanin aminotransferaz > 5 kat, İmmün globulin G >2 kat) yüksekliğinin eşlik etmesi



Şekil 5. Otoimmün hepatitlerin overlap sendromlarında tanı ve tedavi algoritması (15)

Tablo 6. Otoimmün karaciğer hastalıklarında klinik, biyokimyasal, histolojik ve kolanjiografik kriterler

Kriter	OİH	PBS	PSK	OİK
Kadın:erkek	4:1	9:1	1:2	9:1
Predominant serum karaciğer enzimleri	ALT, AST	ALP, GGT	ALP, GGT	ALP, GGT
Serum Ig yükseklığı	İgG	İgM	İgG, İgM	İgM
Otoantikolar	ANA, ASMA, LKM, SLA, pANCA	AMA, AMA-M2	pANCA	ANA, ASMA
HLA ilişkisi	A3, B8, DR3, DR4	DR8	DR52	B8, DR3, DR4
Histoloji	Lenfplazmositik interface hepatitis	Orta ve küçük çaplı, intrahepatik safra duktuslarının progresif destrüksiyonu	Safra kanallarında progresif fibro-obliteratif destrüksiyon	Orta ve küçük çaplı, intrahepatik safra duktuslarının progresif destrüksiyonu
Tanı kriteri	OİH skoru>15	AMA-M2, kolestatik serum enzim paterni, uyumlu histoloji	Safra kanal stenozu, dilatasyonu, kolestatik serum enzim paterni, inflamatuvar barsak hastalığı, pANCA	Kolestatik serum enzim paterni, AMA negatifliği, ANA ya da ASMA pozitifliği, PBC ile uyumlu histoloji
Birincil medikal tedavi	Kortikosteroidler+ azatiopürin	UDKA	UDKA+Dominant striktürse endoskopik tedavi	UDKA+ Kortikosteroid

(OİH: Otoimmün hepatit, PBS: Primer bilier siroz PSK:Primer sklerozan kolanjit, OİK: Otoimmün kolanjit, UDKA: Ursodeoksikolik asit)

→ AMA (+),

→ ANA ve/veya SMA (+),

→ Histolojik olarak PSB'ü düşündüren safra kanal hasarı ile birlikte otoimmün hepatiti düşündüren bulguların varlığı

Tedavi

Ursodeoksikolik aside steroid eklenerek genellikle biyoşimik remisyonu sağlamak mümkündür. Klasik PBS'lu hastalara göre daha hızlı seyirli ve daha ciddi bir hastalık tablosuna sahiptirler.

UDKA(15 mg/kg/gün) ile başlanır, biyokimyasal yanıt alınmazsa ek olarak glukokortikoid

(1.5-2.0 mg/kg/gün) tedavi eklenmelidir. Diğer immün supresiflerin uzun süreli kullanımı tartışmalıdır. Kortikosteroidlere direnç gelişen hastalarda Siklosporin A içeren tedavi rejimi denenebilir. Son dönem hastalıkta ise karaciğer transplantasyonu düşünülebilir.

Primer Sklerozan Kolanjit (PSK) İle "overlap"

Otoimmün sklerozan kolanjit olarak da adlandırılmaktadır. OİH+PBS overlap'ine göre daha seyrek görülür. Otoimmün hepatitli bir hastada inflamatuvar barsak hastalığı, kolestatik enzim paterni, safra kanal hasarı ve steroid tedaviye cevapsızlık durumunda OİH+PSK overlap'i akla getirilmelidir.

ANA ve/veya SMA (+), AMA (-)'dir. Aminotransferazlar ve kolestatik enzimlerinde birlikte yükseklik saptanır.

Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülebilmektedir. Temel olarak çocuklarda, adolesanlarda ve genç erişkinlerde görülür. Kimi serilerde vakaların yansında, kimisinde de tamamında inflamatuvar barsak hastalıklarının (genellikle ülseratif kolit) tabloya eşlik ettiği ifade edilmektedir. Tedavide ursodeoksikolik asid ile birlikte steroid önerilmektedir.

Kronik viral hepatitlerle birliktelik:

Koinsidental bir birlikteliktir. Hangi tip hepatit baskın karakterde ise (viral ?, otoimmün ?) buna yönelik tedavi planlanmaktadır.

OİH + kronik hepatit C birlikteliğini overlap olarak görmek doğru değildir. HCV'li hastalarda büyük oranda otoantikör pozitifliği mevcuttur. (ANA,ASMA, Anti tiroid antikör varlığı %65).

OİH ve hipergamaglobülinemisi olan hastalarda anti-HCV testi bir çok olguda pozitif iken HCV-RNA PCR negatif olabilmektedir. Bu nedenle OİH + anti-HCV pozitif ise HCV-RNA PCR bakılması önerilmektedir.

OİH + Kronik hepatit C birlikteliği varsa hastalar 3 grupta ele alınabilir:

1. OİH + yanlış pozitif anti-HCV

tedavi → *immünesupresifler*

2. Doğru kronik hepatit C ve düşük titreli otoantikör varlığı ve OİH bulguları yoksa

tedavi → *antiviral tedavi (ribavirin, interferon vs)*

3) Doğru kronik hepatit C ve OİH'in diğer bulguları varsa

tedavi → *dikkatli klinik ve biyokimyasal kontrollerle immün süpresif tedavi ve antiviral tedavi verilmesi*

OİH ve Kronik C Hepatiti Histopatolojik Özellikleri:

Otoimmün hepatitli hastalarda:

- Plasma hücre infiltrasyonu,
- Lobüler inflamasyon ve
- "Piecemeal" nekrozuna daha sık rastlanırken

Kronik C hepatitinde:

- portal lenfoid agregatlar,
- steatoz ve
- safra kanal hasarının varlığı daha fazladır.

Otoimmün kolanjit (ÖİK)

AMA(-) Primer Bilier Siroz'dur. Kolestatik ve hepatik özelliklere sahip kronik inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır

Tanı:

- ANA/SMA pozitifliği,
- Alkalen fosfataz seviyelerinde dört katı aşkın yükseklik,
- IgM ve IgG seviyelerinde yükseklik,
- Normal kolanjiogram,
- AMA ve anti-M2 negatifliğine rağmen primer biliyer sirozu andıran histopatolojik bulguların varlığında otoimmün kolanjit tanısı konabilmektedir.

Kriptojenik Kronik Hepatit

Türkiye'de kronik hepatitli hastaların %9'u kriptojeniktir. Otoimmün hepatiti düşündüren bulgulara sahip olmalarına rağmen kriptojenik kronik hepatitli erişkin hastaların %13'ünde karakteristik otoantikörler tespit edilemez.

KAYNAKLAR

1. Edward L. Krawitt, M.D., Autoimmune hepatitis. N.Engl. J. Med. 2006;354:54-66.
2. Czaja AJ., Emerging drug therapies and site specific interventions for autoimmune hepatitis Medicinal Chemistry Reviews online 2004, 1, 445-55
3. Czaja AJ., Treatment of autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis. 22 (4):365-377, 2002
5. Albert J. Czaja , Derek G. Doherty , Peter T. Donaldson, Genetic bases of autoimmune hepatitis. Digestive diseases and sciences, Vol 47, No 10 (October 2002)
6. Al-Khalidi JA, Czaja.A.J., Current Concepts in the diagnosis, pathogenesis and treatment of autoimmune hepatitis. Mayo Clin Proc, December 2001, Vol 26
7. Kaymakoğlu Sebahattin, Otoimmün Hepatitler Ankara, 2003, 503.
8. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis, Gastroenterology, 1997,105;1502-7.
9. Kaymakoğlu Sebahattin, Otoimmün Hepatitler Ankara, 2003, 505.
10. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view . Am J Gastroenterol 1995;90 1206-11.
11. David H. Alpers, Autoimmune hepatitis, Gastroenterology Lippincott Williams Wilkins, 2002, s.565
12. Czaja AJ, Autoantibodies in autoimmune liver disease. Adv Clin Chem. 2005;40:127-64.
13. Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, et al., Liver transplantation for autoimmune hepatitis Hepatology 2000;32:692-700
14. Alvaro González-Koch , Albert J. Czaja , Herschel A. Carpenter , Stuart K. Roberts , Michael R. Charlton , Michael K. Porayko , Charles B. Rosen , Russell H. Wiesner , Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. Liver transplant 2001;7:302-10.
15. Ben-Ari Z, Czaja AJ., Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. Gut 2001;49:589-94.
16. Christian P. Strassburg, MD, Autoimmune hepatitis: Lessons from autoantibodies and genetics. American Association for study of liver disease, Postgraduate Course, Nov. 11-12 2005, San Francisco, California
17. J-C Duclos-Vallée, M Sebah, K Rifai, C Johanet, E Ballot, C Guettier, V Karam, M Hurtova, C Feray, M Reynes, H Bismuth and D Samuel , A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. Gut 2003;52:893-7.
18. Albert J. Czaja, Autoimmune liver disease. Current Opinion in Gastroenterology 2005, 21:293-9
19. Carpenter HA, Czaja AJ. The role of histologic evaluation in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis and variants. Clin Liver Dis. 2002;6(3):685-705