

Bölüm 11

ÇOCUKLARDA OTOİMMÜN HEPATİT

Anna Carina ERGANİ¹

GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OİH), temelinde bilinen etiyolojik nedeni açıklanamayan kronik ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır (1). Çocukluk yaş grubunda görülen viral karaciğer hastalıklarından sonra gelmektedir. Birbirinden farklı klinik bulgu ve semptomlar ile karakterize olması nedeniyle tanı koymak çoğu zaman zordur. Karaciğer parankiminin ilerleyici yıkımına neden olan karaciğer antijenlerine karşı bağışıklık toleransının kaybolmasına bağlı ortaya çıkan çoğunlukla sinsi bir hastalıktır (2). Çocukluk yaş grubunda prevalansı tam olarak bilinmemektedir (3). Aminotransferaz yüksekliği, immünoglobulin G (IgG) düzeyinde artış, serolojik olarak otoantikörlerin pozitifliği, karaciğer histolojisinde ara yüz hepatitinin varlığı ve karaciğer hastalığının diğer bilinen nedenleri (Wilson hastalığı, viral hepatitler, nonalkolik steatohepatit, ilaçlarla ilişkili karaciğer hastalığı vb.) dışlandıktan sonra OİH tanısı akla gelmelidir (4). Çoğunlukla asemptomatik ve kronik seyretmekle beraber immünsüpresif tedaviye iyi yanıt verir, ancak tedavisiz bırakıldığında hızlıca siroz ve karaciğer yetmezliğine ilerleyen bir hastalıktır. Otoimmün sklerozan kolanjit (OİSK) de otoimmünite temelinde gelişen nadir bir hastalıktır ve OİH tablosuna eklenmesi durumunda 'overlap sendromu' olarak adlandırılmaktadır (5).

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

OİH insidans ve prevalansı yaş, cinsiyet ve etnik kökene bağlı farklılık gösterebilen bir hastalıktır (6). Çocuk yaşta bildirilen, insidans yılda 100.000 kişi başına 0.23 ile 0.4 arasında değişmektedir. Prevalans ise coğrafi konuma bağlı 100.000 de 2.4 ile 9.9 arasında bildirilmiştir (3).

Hastaların 3/4'ü kız cinsiyettedir. OİH tip 1 ergenlerde sık görülürken, OİH tip 2 erken çocukluk döneminde daha sık karşımıza çıkmaktadır (4). Her iki tip

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Gastroenterolojisi BD, drannaergani@gmail.com

OİH'de diğer otoimmün hastalıklar (tiroidit, vitiligo, tip 1 diabetes mellitus, hemolitik anemi, çölyak hastalığı, Behçet hastalığı, Sjögren hastalığı, idiopatik trombositopeni, hipoparatiroidizm, Addison hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve nefrotik sendrom vb.) eşlik edebilir; hastaların %40'ında otoimmün hastalıklar açısından aile öyküsü vardır (7).

Patofizyolojisi hala net açıklanamasa da genetik yatkın kişilerde tetikleyici ajan (hepatit A-C-E, herpes virüs 6, kızamık, Epstein-Barr virüsü gibi viral etkenler, minosiklin, nitrofurantoin, statin, propiltiurasil gibi ilaçlar) ile çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi sonucunda hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir (8). Günümüzde patogeneze en çok sorumlu tutulan bölgenin sitokrom P450D6 (cP450D6) olduğu düşünülmektedir. Bu bölge CD4+ ve CD8+ hücrelerince tanınmaktadır. "Human leukocyte antigen" (HLA) DRB1*0701'i taşıyan Tip 2 OİH hastalarında bu sitokromun yedi bölgesinin tanındığı gösterilmiştir. Normalde otoantijenin tanınması çok sıkı kontrol altındadır. Günümüzde düzenleyici T hücrelerindeki (Treg) yetersizlik özellikle mevcut otoimmünitenin başlamasından sorumlu tutulmaktadır. Normal sağlıklı bireylerde CD4+ T hücrelerinin %5-10'unu oluşturan bu hücreler otoantijene yanıtı önler. Çocuklarda OİH olgularında CD39+ pozitif Treg ekspresyonu azalmıştır. CD39 pozitif Treg'ler daha az olduğunda, proinflamatuvar nükleotidleri yeterince hidrolize etme ve dolayısıyla efektör CD4+ T hücreler tarafından proinflamatuvar IL-17'nin üretimini verimli bir şekilde bastırma yetisi yoktur. Kusurlu Treg varlığında;

- 1) Sitotoksik T lenfositler,
- 2) T helper (Th) 1 ve Th17 hücreleri tarafından salınan sitokinler,
- 3) Aktive edilmiş makrofajlar,
- 4) Doğal öldürücü hücrelerin otoantikörlerle yapışmasını içeren birkaç zarar verici efektör mekanizmanın etkileri ile hepatosit hasarı meydana gelir (9).

Mevcut otoimmüniteyi başlatan mekanizma net bilinmemekle birlikte, anti-LKM1 antikörünün hepatit C virüsü ile enfekte bireylerde pozitif bulunması ve hepatit C virüsü homolojisinin cP450D6 ile uygun olması, mekanizmanın tetiklenmesinde virüslerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (4).

KLİNİK BULGULAR

Otoimmün hepatit asemptomatik karşımıza çıkabileceği gibi siroz tablosunda da gelebilir. Hastalığın klinik özellikleri beş grup altında toplanır.

- **Akut Hepatit:** Çoğunlukla akut viral hepatitten ayırt edilemeyen yakınmalar (halsizlik, kırgınlık, bulantı-kusma, iştahsızlık, karın ağrısını takiben sarılık,

koyu idrar ve akolik dışkılama) izlenir. Hastaların yaklaşık %40'ı bu klinik tablo ile başvurmaktadır.

- **Akut karaciğer yetmezliği (AKY):** Başlangıç semptomlarından 2-8 hafta İçerinde düzelme gözlenmeyen hastalarda gelişebilir. Karaciğer/böbrek mikrozomal antikor-1 (Anti LKM-1) pozitif tip 2 OİH'li olgularda daha yüksek transaminaz ve bilirubin düzeyi olabileceği ve 2-8 hafta sonra da AKY gelişme riski olduğu unutulmamalıdır (4).
- **Kronik hepatit:** Hastaların %25-40'ında hastalık başlangıçta sinsidir, ilerleyici yorgunluk, sarılık, baş ağrısı, karın-eklem ağrıları, iştahsızlık, amenore, ishal, kilo kaybı ve tekrarlayan sarılık atakları tanıdan önce birkaç ay, hatta yıllarca devam edebilir.
- **Siroz:** Hastaların yaklaşık %10'unda sarılık öyküsü yoktur, tanı splenomegali, özofagus varis kanaması gibi portal hipertansiyon belirtilerinden sonra konulabilmektedir.
- **Asemptomatik:** Olguların %25-30'unda herhangi bir belirti ve bulgu olmadan rastlantısal olarak yüksek transaminaz düzeyleri saptanabilir (10).

Döküntü, artrit, nefrit, tiroidit, Coombs-pozitif hemolitik anemi ve vaskülit benzeri ekstrahepatik bulguların OİH'e eşlik edebileceği unutulmamalıdır (11). Fizik incelemede sarılık, deri bulguları (spider nevi, palmar eritem), hepatomegali, splenomegali, asit ve özofagus varisleri gibi portal hipertansiyon bulguları görülebilir (12).

Otoantikor tipine göre 3 tip OİH vardır:

- **Tip 1 OİH:** ANA (anti-nükleer antikor) ve/veya ASMA (anti-düz kas antikoru) pozitif olan tip
- **Tip 2 OİH:** Anti-LKM-1 ve/veya anti-LC-1 (karaciğer sitozolik antikor tip 1) pozitif olan tip
- **Seronegatif OİH:** OİH'nin karakteristik özelliklerini taşımasına rağmen %20 kadar vakada ANA, ASMA ve anti-LKM-1 otoantikorları negatif olabilir. Bu durumda diğer nadir görülen otoantikorlar (çözülebilir karaciğer antijenine karşı antikor (anti-SLA), anti-aktin, perinükleer nötrofil sitoplazma antikor (pANCA), anti-LC-1, doku transglutaminaz IgA) istenmelidir (13).

LABORATUVAR BULGULARI

OİH'in laboratuvar bulguları akut yada kronik seyirli olması ile doğrudan ilişkilidir. Kronik ya da asemptomatik hastalarda aminotransferazlar 100-300 IU/L arasında seyir gösterir iken akut hepatit yada AKY ile başvuranlarda 1000 IU/L

ve üzerinde seyir gösterebilir. Serumda globülin, total protein ve IgG yüksekliği olabilir. IgG yüksekliği tanı anında olduğu gibi hastalık seyri açısından önemlidir. Hem tip 1 hemde tip 2 OİH de IgG nin normal aralıkta olabileceğininde akılda tutmak gerekir (14).

OİH ön tanısında birinci basamak serolojik tetkiklerden ANA, ASMA ve anti LKM-1 istenmelidir. Nadir görülen otoantikolar p-ANCA, anti-SLA, doku transglutaminaz IgA ve anti-LC1-1 ikinci basamakta istenmelidir (15). Özellikle anti-SLA'nın tanısız duyarlılığının yüksek olması, varlığının ciddi seyirli hastalığı göstermesi açısından çok kıymetlidir (4, 16). Literatürde AMA (anti-mitokondriyal antikor) pozitifliği olan çocuk olgular da bildirilmiştir. Ancak AMA pozitifliği genellikle primer biliyer kolanjitte görülür (17). Tip 1 OİH'de saptanan p-ANCA sıklıkla atipiktir ve hastaların %50-90'ında görülür. Tip 1 OİH'in aksine tip 2'de p-ANCA saptanmamaktadır.

Otoantikoların varlığı tanıda önemlidir ancak tek başına otoantikor pozitifliğinin olması tanı için yeterli değildir. Çünkü bu antikolar düşük düzeyde diğer karaciğer hastalıklarında da pozitif (viral hepatitler, Wilson hastalığı, non-alkolik steatohepatit vb.) saptanabilir. Otoantikoların, özellikle fulminan ve akut başlangıçlı olgularda başlangıçta negatif ya da düşük düzeyde olup izlemde artabileceği unutulmamalı ve tekrarlamaktan çekinilmemelidir (4).

KARACİĞER PATOLOJİSİ

Karaciğer biyopsisi tanının konulması ve karaciğer hasarının derecesinin belirlenmesi için değerlidir. Kesin tanı karaciğer uyumlu histolojik bulgular olmadan konulamaz. Koagülopati açısından değerlendirilmeli, varsa biyopsi transjuguler yolla yapılabilir; yapılamıyorsa immünsüpresif tedavi hiçbir zaman geciktirilmemelidir. Koagülopati düzeldiğinde karaciğer hasar derecesinin belirlenmesi için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. OİH için tipik histolojide; lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan yoğun inflamasyonun sınırlayıcı membranı (limiting plate) aşarak parankim içine doğru ilerlemesi ile karakterize ara yüz hepatiti görülmesi OİH için tipiktir. Hepatositlerde hepatik rejenerasyonunun göstergesi rozetleşme ve emperipolesis OİH tanısını destekleyen bulgulardandır (18). IgG yüksekliği ile ilişkilendirilen kupffer hücreleri içindeki hiyalin damlacıklar, OİH'yi diğer kronik hepatitlerden ayırmak için önemlidir. Hepatositlerde yıkım ile beraber farklı derecelerde fibrozis saptanabilir (19).

TANI

Otoimmün hepatit tanısı için birçok skorlama sistemi geliştirilmiş ve birçok kez güncellenmiştir; ancak hiçbirisi hastalığın çocukluk ve ergenlik çağındaki formu için uygun değildi. En son Mieli-Vergani ve ark. tarafından ortaya konan ESPGHAN hepatoloji komitesinin skorlama sisteminin çocuk vakalarda kullanılması önerilmektedir (Tablo 1). Bu skorlamanın diğer skorlama yöntemlerinden farkı OİH ve otoimmün sklerozan kolanjitin manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) ile birbirinden ayırt edilmesidir (4).

Tablo 1. Çocuklarda Otoimmün Karaciğer Hastalıkları Tanısında Skorlama Kriterleri (ESPGHAN) (4)

	OİH (puan)
ANA ve /veya ASMA ($\geq 1/20$)	1
ANA veya ASMA ($\geq 1/80$)	2
Anti-LKM-1 ($\geq 1/10$)	1
Anti LKM-1 ($\geq 1/80$)	2
Anti-LC-1 pozitifliği	2
Anti-SLA pozitifliği	2
P-ANCA pozitifliği	1
IgG yüksekliği (normalin üst sınırının üstünde)	1
IgG yüksekliği (normalin üst sınırının 1,1 katından yüksek)	2
OİH ile uyumlu karaciğer histolojisi	1
Tipik OİH histolojisi	2
Viral hepatitler (A, B, C, E, EBV), NASH, Wilson hastalığı, ilaca bağlı değil	2
Karaciğer dışı otoimmünite varlığı	1
Otoimmün hastalık açısından aile hikayesi varlığı	1
Kolanjiografi bulguları normal	2
Kolanjiografi bulguları anormal	-2

Skor ≥ 7 : Muhtemel OİH,

Skor ≥ 8 : Kesin OİH,

TEDAVİ

Tedavinin hedefi semptomları düzeltmek, karaciğer inflamasyonunu azaltmak veya ortadan kaldırmak, remisyonu sağlamak ve yaşam süresini uzatmaktır. Otoimmün hepatit de remisyondan bahsetmek için;

1. Klinik iyileşme.
2. Normal transaminaz ve IgG düzeyleri,
3. Negatif veya düşük otoantikör titreleri (ANA ve SMA için $\leq 1/20$ ve anti-LKM-1 ve anti-LC-1 için $\leq 1/10$)
4. Karaciğerde histolojik olarak inflamasyonda düzelme hepsinin bir arada olması gerekmektedir (20).

Pediyatrik yaş grubunda remisyona oranları %60-90 arasında değişmektedir. Histolojik yanıt biyokimyasal yanıtta daha geç gözlenir ve klinik/biyokimyasal/immünolojik remisyon gözlenmesi histolojik düzelme anlamı taşımaz. Ortalama dört yıllık tedavi süresinden sonra, OİH'li olguların %95'inden fazlasında portal inflamasyon şiddetinde azalma görülür; sıklıkla bu duruma fibrozis skorunda azalma da eşlik eder (4). Relaps, remisyondaki hastaların aminotransaminaz düzeylerinde artış olmasıdır. Tedavi sürecinde hastaların yaklaşık %40'ında relaps gözlenir. Adelosan dönemde ilaçların kontrolsüz bırakılması relaps riskini belirgin arttırmaktadır. Düşük dozda günlük steroid kullanımı hastalık kontrolünün sürdürülmesi açısından etkilidir, böylece relaps esnasında daha ciddi yan etkilere neden olabilen yüksek doz steroid tedavisi uygulama ihtiyacı da azalacaktır. Yapılan çalışmalarda steroidlerin günlük düşük doz kullanımının büyümede hedef boy üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (21).

Tedaviye yanıtın derecesi ve hızı hastalığın başvuru anındaki şiddetine bağlıdır. OİH'de, tanı anında çocukların %44-80'inde siroz olmasına rağmen, karaciğer nakline ihtiyaç duyan son dönem karaciğer hastalığı gelişmesi nadirdir. Tanı anında akut karaciğer yetmezliği ve ensefalopati tablosu varsa sıklıkla karaciğer nakli gerekir. Bu tablo dışında, OİH hastaları immünsüpresif tedaviye karaciğer bozukluğunun derecesi ne olursa olsun iyi yanıt verir ve remisyon oranları %80'in üzerinde bildirilmiştir (22, 23). Ağırılık derecesi ne olursa olsun OİH'ye hızla tanı konulup hemen immünsüpresif tedavi başlandığında hastalığın ilerlemesi önlenir (4).

OTOİMMÜN HEPATİTİN STANDART TEDAVİSİ

Akut karaciğer yetmezliğindeki ensefalopatik olgular haricinde, OİH'li çocuklar immünsüpresif tedaviye iyi yanıt verir ve remisyon oranları çok yüksektir. Ço-

cukluk çağında OİH'nin klasik tedavisi, prednizolon (veya prednizon) 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg /gün) başlanması, karaciğer transaminaz düzeylerinde düşmenin izlenerek 4-8 haftada kademeli olarak azaltılması, idame dozunda (çocuğun yaşına ve kilosuna uygun şekilde günlük 2,5-5 mg/gün olarak) ilaca devam edilmesinden oluşur (4). İlk 2 ayda aminotransaminazlarda azalma saptanır, ancak tamamen düzelmesi birkaç ayı bulabilir. Tedavinin ilk 6-8 haftalık döneminde karaciğer fonksiyon testleri sık bir şekilde kontrol edilmelidir. Böylece haftalık doz ayarlaması yapılabilir.

Azatioprin, steroid miktarını azaltmak için kullanılan immün düzenleyici bir ilaçtır; ancak başlanma zamanı merkezler arasında farklılıklar göstermektedir. Bazı merkezler tüm hastalara steroid tedavisinden birkaç hafta sonra 0,5-2 mg/kg/gün dozunda azatioprin başlarken, diğer merkezler başlangıçtan itibaren steroid+azatioprin kullanır. Ancak azatioprinin özellikle ağır, ikterik ve sirozlu olgularda ve akut karaciğer yetmezliğinde hepatotoksik olabileceği akılda tutulmalıdır. Azatioprin sonrası yan etki görülmedi ise maksimum 2-2,5 mg/kg/gün dozuna kadar artırılabilir (24). Azatioprin tedavisi başlamadan önce tioprin metiltransferaz aktivite düzeyi (TPMT) ölçümü azatioprin metabolizması ve toksisitesi hakkında bize fikir verebilir (4). Bu enzim aktivitesinin ölçülmesi rutin önerilmesede özellikle azatioprin tedavisi öncesi veya esnasında sitopeni gelişenlerde ve klasik tedaviden daha yüksek doz gerekenlerde tavsiye edilir (4). Bazı merkezler remisyon sağlanınca steroidi tamamen kesmeyi ve azatioprin ile devam etmeyi; bazı merkezler ise düşük dozda prednizolon ve azatioprin şeklinde devam etmeyi seçer.

OTOİMMÜN HEPATİTTE ALTERNATİF İLAÇ SEÇENEKLERİ

OİH olgularında remisyonun sağlanması için ilk bakışta çekici görünen ilaçlardan biri olan budesonid, oral alındığında hepatik birinci faz geçişte >%90 klirense sahip, prednizolona göre yan etkisi daha düşük olan bir ilaçtır. Steroid yan etkilerinden korunması gereken olgularda tercih edilebilir. Budesonid tedavisi ile elde edilen remisyon oranları standart tedavi şemasıyla karşılaştırıldığında oldukça düşüktür, bu nedenle çocuk olgularda remisyonu başlatmada ve idame tedavisinde tek başına budesonid kullanımı günümüzde önerilmemektedir (25).

Azatioprin tedavisine rağmen veya ilaca intolerans hallerinde, ikinci basamak tedaviye geçilmelidir. Bu basamakta mikofenolat mofetil (MMF), siklosporin ve takrolimus kullanılır. Anti-CD20 antikoru (ritüksimab), anti-TNF-alfa (infliksimab) ve diğer biyolojik tedavilerin belirgin faydası günümüzde henüz tam

kanıtlanmamıştır. Takrolimus güçlü immünsüpresif etkisi olan bir ilaçtır ve erişkin OİH'li olgularda sık kullanılmaktadır fakat çocuklarda deneyimler sınırlıdır. Hedef takrolimus düzeyi, göreceli düşük bir düzeydir (2,5-5 ng/ml). Takrolimus monoterapisinin başarılı tam remisyon için çoğu olguda yetersiz kaldığı görülse de prednizon ve azatioprin dozlarını azaltmaya izin vererek yan etkilerinden korunmayı sağlayabilir. MMF, mikofenolik asidin ön ilacıdır. Kullanım dozu 20 mg/kg/g, günde iki kezdir. Prednizon ile birlikte alınması tedavi başarısını artırır. MMF ikinci basamak tedavide ilk tercih edilecek ilaçtır. Ancak MMF'ye ısrarlı yanıt yoksa veya intolerans/ yan etkiler (baş ağrısı, ishal, bulantı, halsizlik, saç dökülmesi ve nötropeni gibi) ortaya çıkmışsa kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus) önerilir. Siklosporin steroidlerle tam remisyona sokulamayan olgularda alternatif bir tedavi seçeneğidir. Fakat bu ilaçla ilgili çocuklarda deneyimler sınırlıdır. Bununla birlikte ciddi yan etkileri (hipertansiyon, hiperlipidemi, nefrotoksisite, hirsutizm, enfeksiyon ve kanser) vardır (26).

Pediatricide, OİH'de tedaviye yanıtın izlenmesi önemlidir. Özellikle yüksek IgG düzeylerindeki azalma, hastalığın kontrolünü ölçmede güvenilir bir yöntemdir. Tedavi kesilmesi relaps sıklığının arttığı puberte sırasında ya da hemen öncesinde kesinlikle denenmemelidir. Çocuk yaş grubundaki OİH'li olgularda ilaç kesilmesi için güncel öneri, en az 2-3 yıl tedavi verilmesi ve en az son bir yıl boyunca transaminaz ve IgG düzeylerinin normal ve otoantikörlerin negatif ya da çok düşük olmasıdır. Tedavi kesilmesine karar verilmeden önce kan testleri normal olsa bile, inflamatuvar değişiklikler ve relaps riski açısından karaciğer biyopsisi tekrar edilmesi önerilir. Karaciğer biyopsisinde inflamasyon çok az veya yok ise tedavi kesilebilir İlk basamakta prednizonun kademeli kesilmesi ve ardından azatioprinin kesilmesi önerilir (4). Tedavi azaltılıp kesilirken hasta 15 gün-bir aylık aralıklarla yakın izlenmeli, daha sonra 3 yıl süreyle aralıklı olarak izlenmelidir.

PROGNOZ

İmmünsüpresif tedaviye yanıt veren OİH'li çocukların prognozu genellikle iyidir. Hastaların büyük çoğunluğunda düşük doz ilaç kullanımı ile uzun dönem yaşam kalitesi mükemmeldir. Tedaviye rağmen nadir de olsa karaciğer nakli gereken son dönem karaciğer hastaları olabilmektedir (27). Karaciğer nakli, OİH hastalarında son dönem karaciğer hastalığı, karaciğer kanseri (hepatosellüler karsinoma) veya OİH olgularında steroid tedavisine yanıtızsız şiddetli akut karaciğer yetmezliği durumunda bir tedavi seçeneğidir. OİH'den nakil oranları %5-55 arasında değişiklik göstermektedir. OİH'li olguların nakil sonrası beş yıllık yaşam oranı %80-90 arasındadır. OİH'de karaciğer nakli sonrası sonuçların iyi olmasına karşın,

immünsüpresif tedaviye rağmen allograftte ortalama 5 yılda OİH tekrarlayabilir. Nakil sonrası OİH'nin tekrarlama; karaciğer alıcılarının HLA DR3 ve DR4'ün ikisine birden sahip olması, transplant sonrası kortikosteroidlerin kesilmesi ve hasta karaciğerin nekroinflamatuvar aktivitesinin şiddeti ile ilgili bulunmuştur (4).

KAYNAKLAR

1. Aksoy B, Çağan Appak Y, Baran M. Autoimmune Hepatitis in Children. The Journal of Tepecik Education and Research Hospital.31(1):1-8.
2. Alvarez F, Berg P, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs A, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. Journal of hepatology. 1999;31(5):929-38.
3. Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis. Pediatrics. 2015;136(5):e1237-e48.
4. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN hepatology committee position statement. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2018;66(2):345-60.
5. Kemme S, Mack CL. Pediatric Autoimmune Liver Diseases: Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis. Pediatric Clinics. 2021;68(6):1293-307.
6. Czaja AJ. Global disparities and their implications in the occurrence and outcome of autoimmune hepatitis. Digestive diseases and sciences. 2017;62(9):2277-92.
7. Kerkar N, Annunziato RA, Foley L, Schmeidler J, Rumbo C, Emre S, et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2006;43(5):629-34.
8. Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Increase trend in the prevalence and male to female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. Hepatology Research. 2019;49(8):881-9.
9. Floreani A, Restrepo-Jiménez P, Secchi MF, De Martin S, Leung PS, Krawitt E, et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. Journal of autoimmunity. 2018;95:133-43.
10. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. The Lancet. 2013;382(9902):1433-44.
11. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2015;27(10):1175-9.
12. Peña-Vélez R, Almanza-Miranda E. Autoimmune hepatitis in the pediatric age. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2017;74(5):324-33.
13. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. Gut and liver. 2016;10(2):177.
14. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis—update 2015. Journal of hepatology. 2015;62(1):S100-S11.
15. Ferri PM, Ferreira AR, Miranda DM, e Silva ACS. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children: a challenge for pediatric hepatologists. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2012;18(33):4470.
16. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. Hepatology. 2002;35(3):658-64.
17. Bailloud R, Bertin D, Roquelaure B, Roman C, Ballot E, Johanet C, et al. Anti-mitochondrial-2 antibodies (anti-PDC-E2): a marker for autoimmune hepatitis of children? Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2012;36(4):e57-e9.

18. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, Ferrell LD, Alshak N, Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Modern Pathology*. 2017;30(5):773-83.
19. Tucker SM, Jonas MM, Perez-Atayde AR. Hyaline droplets in Kupffer cells. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2015;39(6):772-8.
20. Ferreira AR, Roquete MLV, Penna FJ, Toppa NH, Castro LPFd. Type 1 autoimmune hepatitis in children and adolescents: assessment of immunosuppressive treatment withdrawal. *Jornal de pediatria*. 2005;81:343-8.
21. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang M-H, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;49(2):158-64.
22. Liberal R, Zen Y, Mieli Vergani G, Vergani D. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transplantation*. 2013;19(10):1065-77.
23. Saadah OI, Smith AL, Hardikar W. Long term outcome of autoimmune hepatitis in children. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2001;16(11):1297-302.
24. Sheiko MA, Sundaram SS, Capocelli KE, Pan Z, McCoy AM, Mack CL. Outcomes in pediatric autoimmune hepatitis and significance of azathioprine metabolites. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(1):80.
25. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(5):1347-53. e1.
26. Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, Kamath BM. Second-line agents in pediatric patients with autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(1):6-15.
27. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune liver diseases in children—what is different from adulthood? *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2011;25(6):783-95.