

GERİATRİ VE OTOİMMUN HEPATİT

Sercan KİREMİTÇİ¹Kenan MORAL²

| GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OIH) kronik bir karaciğer otoimmün hastalığıdır. OIH tanısı genellikle klinik öykü, serolojik marker pozitifliği, hipergammaglobulinemi ve histopatolojik değerlendirme bütüncül olarak değerlendirildikten sonra konulmaktadır (1). Histolojik olarak OIH çoğunlukla plazma hücre infiltratını içeren kronik hepatit formu ile karakterize edilmektedir. Ancak en son yeni patolojik değerlendirme ile beraber OIH hastaların bir kısmı kronik portal bazlı hepatit iken, bir kısmı akut lobüler bazlı hepatit olarak karşımıza çıkmaktadır (2). OIH, akut hepatit formda, kronik hepatit formda veya ileri evre siroz olarak geniş bir klinik yelpazede manife olabilir (3).

Genel olarak OIH pediatrik ve genç-orta yaş grubu hastalığı olarak değerlendirilmekle beraber, erişkin grubunda tanı alan hastaların % 20'si 60 yaşından sonra tanı almaktadır. Geriatrik popülasyonda tanı alan hastalarda erkek-kadın oranı 1:3'dir (4). Yaşlı popülasyonda OIH yönetimin zorlukları çok çeşitlidir. Hastaların eşlik eden komorbiditeleri, biyopsinin komplikasyon riski, histopatolojik değerlendirmenin zorlukları, farmakolojik yönetimin seçimi ve yan etki yönetimi,

aynı zamanda bu hastaların büyük çoğunluğunun pre-sirotik veya sirotik evrede başvurusu, geriatrik popülasyonda OIH tanısını ve yönetimini zor kılmaktadır (5). Bu bölümde yaşlılarda OIH tanısının, klinik başvuru, komorbidite yönetimi ve tedavisinin ayrıntılı bir şekilde ele alınması planlanmıştır.

| KLİNİK PREZANTASYON

Yaşlı hastalar genellikle ileri derecede karaciğer fibrozu ve/veya end-stage siroz ile başvurabilmektedirler (6). J Chen ve ark tarafından yapılan bir meta-analizde toplamda 264 yaşlı OIH tanılı hasta 592 genç OIH tanılı hasta ile karşılaştırılmış. Yapılan değerlendirmede geriatrik popülasyonun genç gruba göre % 50 oranında daha fazla hem asemptomatik, hem de ileri evre siroz ile başvurmuş olduğu saptanmıştır (7).

Geriatrik popülasyonda OIH prezentasyonu akut veya kronik olarak kendini gösterebilmektedir. OIH'nin spesifik teşhisi, bu hastaların patolojik bulgularına, laboratuvar değerlerine ve klinik geçişine dayanır. Birçok hastada, benzer patolojik ve serolojik özellikleri paylaşan toksik hepatit, viral hepatit veya wilson hastalığından

¹ Uzm. Dr., Nevşehir Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, kiremitcisercan@gmail.com, ORCID İD: 0000-0001-7901-1412

² Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Gastroenteroloji BD.kenaaan.moral@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4996-6952

görülebileceği dikkate alınarak tiopurin tedavisi öncesi bu durumların dikkatli bir biçimde gözden geçirilmesi hayati önem arz etmektedir.

Sık kullanılan glukokortikoid ve tiopurin tedavilerine yanıt alınamayan hastalarda yeni dönem tedavi modalitelerinde yer alan bir takım ajanlar mevcuttur. Bunların başında mikofenolat mofetil (MMF) gelmektedir. MMF, ilk tedaviye yanıt vermeyen veya tiopürin tedavisini tolere edemeyen hastalar için tipik olarak kullanılan antimetabolit bir ajandır. Özellikle glukokortikoid ve glukokortikoid+azatiopürin tedavisi altında yanıt alınamayan hastalarda, biyokimyasal yanıtın sağlanmasında MMF çok etkili bir ajandır (31).

Alternatif tedavide kullanılacak ikinci bir ajan olan budesonid, sirozu olmayan ve glukokortikoid yan etkileri açısından yüksek risk altında olan geriatrik popülasyon gibi hastalarda prednizolona bir alternatiftir. Sirozlu hastalarda kullanılmama sebebi, ilk-geçişte direkt olarak karaciğerde metabolize olmasıdır. Geriatrik hasta popülasyonunun, glukokortikoid yan etkileri açısından yüksek riskli olduğu göz önünde bulundurulduğunda özellikle hafif-orta aktiviteli OIH hastalığında kullanımı avantaj olarak değerlendirilebilir (32, 33). Budesonid genellikle bir tiopurin ile kombinasyon halinde başlangıç dozu 9 mg/gün olarak kullanılır.

Bunlar dışında rutin kullanımda olmayan ancak vaka bazlı olarak kullanımı değerlendirilebilecek ilaçlar; kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), metotreksat, sirolimus, anti-TNF ajanlar ve rituksimab olarak sıralanabilir.

Özellikle geriatrik hasta popülasyonunda OIH hastalarının kompanze ve dekompanze siroz ile prezente olabileceği unutulmamalıdır. Bu bağlamda bu hastalarda siroz ve portal hipertansiyona bağlı komplikasyonların yönetimi ve gereğinde karaciğer nakli açısından değerlendirme hayati önem arz etmektedir. Şayet bu hasta grubunda inflamasyonu kontrol altında almak adına tedavi vermek gerekirse glukokortikoid tedavi (prednison veya prednisolon) önerilmektedir (34).

Son olarak, çalışmalar otoimmün hepatitli hastaların yaklaşık yüzde 10-20'sinin karaciğer nakli gerektiren ilerleyici hastalık geliştirdiğini öne sürmektedir (24). Özellikle, dekompanze siroz ile prezente olan hastalar, akut karaciğer yetmezliği ile prezente olan hastalar, MELD-Na skoru 15 ve üzerinde olan hastalar ve nakile uygun hepatoselüler karsinomu olan otoimmün hepatit tanılı hastalar karaciğer nakli için potansiyel adaylar olup bu açıdan değerlendirilmelidir. Geriatrik hasta popülasyonunda da bu açılardan değerlendirme önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004.
2. Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, Clouston AD, Dienes HP, Jain D, et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. *Liver Int.* 2022;42(5):1058-69.
3. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2013;41:126-39.
4. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol.* 2006;45(4):575-83.
5. Czaja AJ. Progress in the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Minerva Med.* 2008;99(6):549-68.
6. Schramm C, Kanzler S, zum Büschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1587-91.
7. Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(2):117-24.
8. Covelli C, Sacchi D, Sarcognato S, Cazzagon N, Grillo F, Baciocchi F, et al. Pathology of autoimmune hepatitis. *Pathologica.* 2021;113(3):185-93.
9. Nikias GA, Batts KP, Czaja AJ. The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with an acute presentation. *J Hepatol.* 1994;21(5):866-71.
10. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929-38.
11. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoim-

- immune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*. 2010;51(6):2040-8.
12. Kaymakoglu S. Drug-induced hepatitis, drug-induced autoimmunity or classical autoimmune hepatitis: how can we differentiate? *Turk J Gastroenterol*. 2004;15(3):123-5.
 13. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):33-60.
 14. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*. 2000;4(1):73-96, vi.
 15. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.
 16. Czaja AJ. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. *Drugs Aging*. 2008;25(3):219-39.
 17. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerker N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722.
 18. Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Butzner JD, Rashid M, Warren R, et al. The Canadian Celiac Health Survey. *Dig Dis Sci*. 2007;52(4):1087-95.
 19. Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, Miyake Y, Shimada N, Hakoda T, et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. *Hepatol Res*. 2003;25(3):263-70.
 20. Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C, Baldelli E, Pellegrini E, Ballestri S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14185-204.
 21. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):326-43.
 22. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(7):417-23.
 23. Yue X, Black CL, O'Halloran A, Lu PJ, Williams WW, Nelson NP. Hepatitis A and hepatitis B vaccination coverage among adults with chronic liver disease. *Vaccine*. 2018 Feb 21;36(9):1183-1189. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.033. PMID: 29395521; PMCID: PMC5805590.
 24. Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011 Dec;60(12):1611-29. doi: 10.1136/gut.2010.235259. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21757447.
 25. Dalekos GN, Azariadis K, Lygoura V, Arvaniti P, Gampeta S, Gatselis NK. Autoimmune hepatitis in patients aged 70 years or older: Disease characteristics, treatment response and outcome. *Liver Int*. 2021 Jul;41(7):1592-1599. doi: 10.1111/liv.14900. Epub 2021 May 11. PMID: 33896089.
 26. McNeill RP, Barclay ML. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2020 Dec;55:41-46. doi: 10.1016/j.coph.2020.09.006. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33120169.
 27. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Cell Mol Immunol*. 2022 Feb;19(2):158-176. doi: 10.1038/s41423-021-00768-8. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34580437; PMCID: PMC8475398.
 28. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol*. 1996 Mar;91(3):423-33. PMID: 8633486.
 29. Jensen MD, Jepsen P, Vilstrup H, Grønbaek L. Increased Cancer Risk in Autoimmune Hepatitis: A Danish Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):129-137. doi: 10.14309/ajg.0000000000001525. PMID: 34622808.
 30. Sharma R, Verna EC, Simon TG, Söderling J, Hagström H, Green PHR, Ludvigsson JF. Cancer Risk in Patients With Autoimmune Hepatitis: A Nationwide Population-Based Cohort Study With Histopathology. *Am J Epidemiol*. 2022 Jan 24;191(2):298-319. doi: 10.1093/aje/kwab119. PMID: 33913487; PMCID: PMC8897999.
 31. Nicoll AJ, Roberts SK, Lim R, Mitchell J, Weltman M, George J, Wigg A, Stuart K, Gow P, MacQuillan G, Tse E, Levy M, Sood S, Zekry A, Cheng W, Mitchell J, Skoien R, Sievert W, Strasser SI, McCaughan GW; ALA Clinical Research Network, Gastroenterological Society of Australia. Beneficial response to mycophenolate mofetil by patients with autoimmune hepatitis who have failed standard therapy, is predicted by older age and lower immunoglobulin G and INR levels. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 May;49(10):1314-1322. doi: 10.1111/apt.15248. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30972807.
 32. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015 Oct;63(4):971-1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030. Epub 2015 Sep 1. Erratum in: *J Hepatol*. 2015 Dec;63(6):1543-4. PMID: 26341719.
 33. Efe C, Ozaslan E, Kav T, Purnak T, Shorbagi A, Ozkayar O, Berlot AH, Sökmensuer C, Muratori P. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012 Mar;11(5):330-4. doi: 10.1016/j.autrev.2011.09.006. Epub 2011 Oct 6. PMID: 22001521.
 34. Liberal R, Grant CR. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding. *World J Hepatol*. 2016 Oct 8;8(28):1157-1168. doi: 10.4254/wjh.v8.i28.1157. PMID: 27729952; PMCID: PMC5055585.