

OTOİMMÜN HEPATİT TANI VE TEDAVİSİ

Dilara TURAN GÖKÇE¹ - Ersan ÖZASLAN²

DOI: 10.37609/akya.3785.c401

GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OİH), dolaşımdaki otoantikorlar, hipergamaglobulinemi ve lenfoplazmatik infiltrasyon ile birlikte arayüz hepatiti gibi tipik karaciğer biyopsi bulguları ile karakterize, nadir görülen immün aracılı bir inflamatuvar karaciğer hastalığıdır (1). Hastalar genellikle yorgunluk gibi özgün olmayan semptomlarla başvurursa da, hastalık asemptomatik karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) bozukluğundan, dekompanse siroza kadar giden, çok geniş bir klinik spektruma sahiptir. OİH klasik olarak genç-orta yaş kadın hastalığıdır, fakat her yaşta ve erkek cinsiyette de görülebilir. Hastaların büyük çoğunluğu immünsupresif tedaviye iyi yanıt verir; fakat tedavi süreci uzun ve zordur, hastalık ve tedaviye bağlı komplikasyonlar sıktır. Hastalığın nadir görülmesi, farklı şekillerde ortaya çıkabilmesi, diğer karaciğer ilişkili hastalıklarla birlikte görülebilmesi ve hasta yönetimi konusundaki tecrübesizlikler, tanı ve tedavi sürecini oldukça zorlaştırmaktadır. Bu nedenle kanıta dayalı verilerin kısıtlı olduğu bu hastalık spektrumunda, temel bilgilerin yanı sıra hasta özelinde de karar vermek gerektiği akılda tutulmalıdır.

Hastalığın Epidemiyolojisi

OİH, ağırlıklı olarak kadınları etkiler ve erkek-kadın oranı yaklaşık 1:4'tür (2). OİH çoğunlukla 40 ila 60 yaşları arasındaki bireyleri etkilemekte; fakat 70 yaş üzerinde bile görülebilmekte ve bu grupta teşhis sırasında hastalık daha ileri aşamalarda saptanmaktadır (3). Hastalığın kesin nedeni bilinmemektedir, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, genetik yatkınlık, çevresel faktörler, epigenetik değişiklikler ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki kompleks etkileşim suçlanmaktadır.

OİH görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir. Örneğin, bu oran Güney Kore'de her 100 bin kişide 4,8, Amerika'da 31,2 olarak bildirilmiştir (4,5).

Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

OİH, karaciğerde yoğun inflamasyon ile karakterize, bağışıklık sisteminin T hücreleri tarafından yönlendirilen bir hastalıktır. Hastalık, HLA sınıf II polimorfizmlerine bağlı olarak gelişen bağışıklık tepkisi ile ortaya çıkar ve genellikle lenfositler, makrofajlar ve plazma hücrelerinin karaciğere

¹ Öğr. Gör. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. Gastroenteroloji BD., dilaraturan89@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-3660-7237

² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, er72@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1801-231X

naryo genellikle etkileyen ilacın kesilmesiyle düzelir, ikinci senaryoda ise immünosupresyonun artırılması gerekir.

Gebelik ve Fertilite

OİH kontrol altında olmadığında amenore ve azalmış doğurganlık ile ilişkilidir, ancak immünosupresyon ve hastalığın kontrolü ile bu durumlar düzelir. OİH'li annelerde canlı doğum oranı %73 iken, fetal kayıp ve ölü doğum oranı %27 olup, diğer kronik hastalıkları olan kadınlarla benzerdir (41). Prematüre doğum riski öncelikle OİH alevlenmesine bağlı olarak artar, ancak OİH ile ilişkili spesifik doğum kusurları yoktur. Gebelik öncesinde, OİH ve kullanılan ilaçların fetüs ve anne üzerindeki etkileri hakkında detaylı bilgi verilmelidir. İmmünosupresyonun optimize edilmesi ve gebe kalmadan önce en az 1 yıl boyunca stabil biyokimyasal yanıt sağlanması önerilir. Gebelik sırasında immünosupresif tedavi değiştirilmemelidir, remisyonun standart ilaçları (prednizolon, budesonid ve AZA) aynı dozlarda devam edilmelidir (41). Gebelik süresince olası biyokimyasal yanıt kaybı açısından hasta izlenir ve gerekirse steroid dozu artırılır. Mikofenolat mofetil teratojenik risk nedeniyle gebelik sırasında kontrendikedir ve kullanmakta olan hastada gebe kalmadan önce 12 haftalık süre geçmesi gereklidir, bu durumda takrolimus gibi alternatif bir ilaç tercih edilebilir. Doğum sonrası dönem OİH alevlenmesi açısından risklidir ve steroid dozunun artırılması gerekebilir, emzirme döneminde prednizolon ve AZA güvenle kullanılabilir (52).

KAYNAKLAR

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
- Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, et al. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol.* 2015;21:60-83. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.60
- Dalekos GN, Azariadis K, Lygoura V, et al. Autoimmune hepatitis in patients aged 70 years or older: disease characteristics, treatment response and outcome. *Liver Int.* 2021;41:1592-1599. DOI: 10.1111/liv.14900
- Kim BH, Choi HY, Ki M, et al. Population-based prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182391. Published 2017 Aug 3. doi:10.1371/journal.pone.0182391
- Tunio NA, Mansoor E, Sherif MZ, et al. Epidemiology of Autoimmune Hepatitis (OİH) in the United States Between 2014 and 2019: A Population-based National Study. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(10):903-910. doi:10.1097/MCG.0000000000001449
- Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Cell Mol Immunol.* 2022;19(2):158-176. doi:10.1038/s41423-021-00768-8
- Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Regulatory T cells in autoimmune hepatitis: an updated overview. *J Autoimmun.* 2021;119:102619. doi:10.1016/j.jaut.2021.102619
- Weiler-Normann C, Schramm C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2011;55:747-749. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.03.008
- Yadav V, Irfan R, Safdar S, et al. Advances in Understanding and Managing Autoimmune Hepatitis: A Narrative Review. *Cureus.* 2023;15(8):e43973. Published 2023 Aug 23. doi:10.7759/cureus.43973
- Özaslan E, Günşar F, Çiftçibaş Örmeci A, et al. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis: Questions, Answers, and Illustrative Cases: Endorsed by Autoimmune Liver Diseases Special Interest Group, Turkish Association for the Study of Liver. *Türk J Gastroenterol.* 2023;34(Suppl2):S1-S33. doi:10.5152/tjg.2023.23242
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2023;79(2):461-491. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.021
- Ozaslan E, Efe C. Further considerations in autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2016;64(6):1457-1458. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.012
- Zachou K, Arvaniti P, Azariadis K, et al. Prompt initiation of high-dose i.v. corticosteroids seem to prevent progression to liver failure in patients with original acute severe autoimmune hepatitis. *Hepatol Res.* 2019;49(1):96-104. DOI: 10.1111/hepr.13308
- Yasui S, Fujiwara K, Okitsu K, et al. Importance of computed tomography imaging features for the diagnosis of autoimmune acute liver failure. *Hepatol Res.* 2012;42(1):42-50. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00891.x
- Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int.* 2019; 13(4):353-390. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3
- Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014;61(5):1038-1047. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.012
- Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology.* 2014;60(1):250-256. DOI: 10.1002/hep.27077
- Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis overlap

- syn- dromes and liver pathology. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017; 46(2):345-364. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.01.004
19. Sun SM, Wang YY, Zhang Q, et al. Serum levels of immunoglobulins in an adult population and their relationship with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dig Dis.* 2018;19(8):498-507. DOI: 10.1111/1751-2980.12648
20. Hartl J, Miquel R, Zachou K, et al. Features and outcome of OIH patients without elevation of IgG. *JHEP Rep.* 2020;2(3):100094. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100094
21. Dalekos GN, Gatselis NK. Autoimmune serology testing in clinical practice: an updated roadmap for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Eur J Intern Med.* 2023;108:9-17. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.11.013
22. Galaski J, Weiler-Normann C, Schakat M, et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: evaluation of the methodology for immunoserological testing. *J Hepatol.* 2021;74(2):312-320. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.042
23. Dalekos GN, Gatselis NK, Zachou K, et al. MASLD and autoimmune hepatitis: do not judge a book by its cover. *Eur J Intern Med.* 2020;75:1-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.10.020
24. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9): 1601-1611. DOI: 10.1002/art.1780400902
25. Czaja AJ. Performance parameters of the conventional serological markers for autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2011;56(2): 545-554. DOI: 10.1007/s10620-010-1320-4
26. Bogdanos DP, Komorowski L. Disease-specific autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Chim Acta.* 2011;412(7-8):502-512. DOI: 10.1016/j.cca.2010.11.024
27. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Serology in autoimmune hepatitis: a clinical-practice approach. *Eur J Intern Med.* 2018;48:35-43. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.10.006
28. Batts KP. Autoimmune and chronic cholestatic disorders of the liver. In: Odze R, Goldblum JR, eds. *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas.* 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2015:1262-1284.
29. Laschtowitz A, Zachou K, Lygoura V, et al. Histological activity despite normal ALT and IgG serum levels in patients with autoimmune hepatitis and cirrhosis. *JHEP Rep.* 2021;3(4):100321 DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100321
30. Wendon J, Cordoba J, Dhawan KA, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66:1047-1081. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003
31. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, et al. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol.* 2017;30(5):773-783. DOI: 10.1038/modpathol.2016.267
32. Lefkowitz JH. Cholestasis. In: Ferrell LD, Kakar S, eds. *Liver Pathology.* 1st ed. USA: Demos Medical Publishing; 2011:89-95.
33. de Boer YS, van Nieuwkerk CM, Witte BI, Mulder CJ, Bouma G, Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology.* 2015;66(3):351-362. DOI: 10.1111/his.12558
34. Verdonk RC, Lozano MF, van den Berg AP, et al. Bile ductal injury and ductular reaction are frequent phenomena with different significance in autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2016;36(9): 1362-1369 DOI: 10.1111/liv.13083
35. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. [report]. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929-938. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80297-9
36. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1): 169-176. DOI: 10.1002/hep.22322
37. Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International OIH Pathology Group: results of a workshop on OIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: results of a workshop on OIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. *Liver Int.* 2022;42(5):1058-1069 DOI: 10.1111/liv.15192
38. Dalekos GN, Koskinas J, Papatheodoridis GV. Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(1):1-23. DOI: 10.20524/aog.2019.0409
39. Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2022;76(4): 841-849. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.013
40. Dalekos GN, Arvaniti P, Gatselis NK, et al. First Results from a Propensity Matching Trial of mycophenolate mofetil vs. azathioprine in Treatment-Naive OIH Patients. *Front Immunol.* 2021;12:798602. DOI: 10.3389/fimmu.2021.798602
41. Mack CL, Adams D, Assis DN, 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. DOI: 10.1002/hep.31065
42. Harrison L, Gleeson D. Stopping immunosuppressive treatment in autoimmune hepatitis (OIH): is it justified (and in whom and when)? *Liver Int.* 2019;39(4):610-620. DOI: 10.1111/liv.14001
43. Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH, et al. Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: a position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2020;73(6): 1496-1506. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.023
44. Zachou K, Weiler-Normann C, Muratori L, et al. Permanent immunosuppression in SLA/LP-positive autoimmune hepatitis is required although overall response and survival are similar. *Liver Int.* 2020;40(2):368-376. DOI: 10.1111/liv.14326
45. Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;62(3):642-646. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.011

46. Chung Y, Rahim MN, Graham JJ, et al. An update on the pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(11):1475-1488.
47. van den Brand FF, van der Veen KS, Lissenberg-Witte BI, et al. Adverse events related to low dose corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(10):1120-1126.
48. Pape S, Gevers TJG, Vrolijk JM, et al. High discontinuation rate of azathioprine in autoimmune hepatitis, independent of time of treatment initiation. *Liver Int*. 2020;40(9):2164-2171. DOI: 10.1111/liv.14513
49. Bajaj JS, O'Leary JG, Lai JC, et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines. *Am J Gastroenterol*. 2022; 117(2):225-252. DOI:10.14309/ajg.0000000000001595
50. Loihse AW, zum Büschenfelde KH, Franz B, et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBK) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBK in genetically susceptible individuals. *Hepatology*. 1999;29(4):1078-1084. DOI: 10.1002/hep.510290401
51. De Luca-Johnson J, Wangenstein KJ, Hanson J, et al. Natural history of patients presenting with autoimmune hepatitis and coincident nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(9):2710-2720. DOI: 10.1007/s10620-016-4213-3
52. Chung YY, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis in pregnancy: pearls and pitfalls. *Hepatology*. 2022;76(2):502-517. DOI: 10.1002/hep.32394
53. Da BL, Ben-Yakov G, Kleiner D, et al. Drug-induced liver injury: understanding the different immune-mediated phenotypes and clinical management. *Curr Hepatol Rep*. 2018;17(3):235-244. DOI: 10.1007/s11901-018-0414-2
54. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6): 1222-1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.013
55. Da BL, Ben-Yakov G, Kleiner D, et al. Drug-induced liver injury: understanding the different immune-mediated phenotypes and clinical management. *Curr Hepatol Rep*. 2018;17(3):235-244. DOI:10.1007/s11901-018-0407-9
56. Sebode M, Schulz L, Loihse AW. "Autoimmune(-Like)" drug and herb induced liver injury: new insights into molecular pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1954. DOI: 10.3390/ijms18091954