



Otoimmün Hepatitte Tanı-Tedavi

Dr.Fulya Günşar

1.Türkiye-Azerbaycan Ortak Hepatoloji Kursu
2015

Otoimmün Hepatit

- 1950 başlarında tanımlanmış seyrek ama heterojen bir hastalıktır.
- Tipik histolojik bulgular, serumda otoantikörlerin varlığı sıklıkla hipergamaglobulinemi ile karakterize özellikle kadınlarda sık görülen karaciğerin kronik inflamasyonudur.

Epidemiyoloji

- Yıldaki insidansı 1.9/100 000
- Avrupada prevelans 15-25/100 000
- K/E: 3.6/1
- Her yaşta görülebilir (9 ay-77 yaş)
- Yaşam boyu 2 kez görülme sıklığı artmıştır.(Çocukluk/Ergenliğe geçişte ve 4.6. on yılda)

Özellikleri

- %25-40 olgu akut hepatit olarak başlar (%4-10 fulminan hepatit)
 - Gerçekten akut
 - Kronik zeminde akut alevlenme
- Başvuruda %25-30 olguda siroz vardır
- *Çocuklarda PSK ile birliktelik,
*Yaşlılarda ise siroz ile başlangıç sıktır.
- İlaçlar, enfeksiyonlar hastalığı tetikleyebiliyor
- Diğer otoimmün veya immün aracılıklı hastalıklarla birlikteliği yüksektir (Haşimato tiroiditi, Graves hst, alopesi, RA, SLE, IBH...)

OİH Sınıflaması

1. **Tip I** ANA, ASMA daha seyrek Anti SLA/LP
2. **Tip II** Anti LKM1, AntiLC1 ve nadiren antiLKM3
3. **Tip III** Anti SLA/LP Tip 1 gibi Ro52 antikoru(+)

Tip 1 OİH

- 40 yaş altındaki kadınlarda sıktır. Ancak her yaşta görülebilir.
- OİH'lerin en sık görülen tipidir (%80-90).
- HLA DR3, HLADR4 veya DR13
- Klinik ve hastalığın histopatolojisi değişkenlik gösterebilir.

Tip 2 OİH

- Hastaların çoğu çocuktur.(2-14 yaş).
- Anti HCV(+) liği olabilir
- Hipergamaglobulinemi daha az belirgindir.
- Klinik ve histoloji genellikle akut ve şiddetlidir ve daha hızla siroz ilerler.
- HLADR3 ve HLADR 7
- Tedavi kesiminde relaps yüksek ve genellikle uzun süreli idame tedavi gerekir.

Tip 3 OİH

- Anti SLA/LP antikorları (+) dir.
- Kadınlarda sıktır (K/E:9/1)
- Yaş 37 y (17-67)
- Ancak ASMA: %35 (+)
ANA: %22 (+)
- Tip 1 içinde de kabul edilmektedir ancak daha şiddetli seyir gösterir.
- Tedavi kesiminde nüks oranı yüksek.

OİH'de Semptomlar I

- Asemptomatik (Erkeklerde sık, %34)
- Yorgunluk (%85)
- Sarılık (%77, şiddetli sarılık %46)
- Sağ üst kadranda ağrısı (%48)
- Polimiyalji (%30)
- Anoreksi (%30)

OİH'de Semptomlar II

- Diyare (%28)
- Kozmetik deęişiklikler (%19)
- Belirsiz ateş
- Gecikmiş menarş, amonore (%89)
- Kaşıntı (%36)
- Kilo alımı

Semptomlar ile hastalığın şiddeti arasında net bir korelasyon yoktur.

OİH Nasıl bir Seyir Gösterir ?

- Akut hepatit ve klasik başlangıçlı olanlar arasında seyir açısından benzer (fulminanlar hariç).
- Başvuruda (%25) siroz olanlarda



5 yıllık mortalite %58 dir.

- Şiddetli hastalığı olup da tedavi görmeyenlerin %40'ı 6 ay içinde ölür.
- Yaşayanların %40'ında siroz gelişir. 2 yıl içinde de %54 olguda özofagus varisleri gelişmektedir

OİH'de Fizik Bakı

- Hepatomegali %78
- Karaciğer bölgesinde hafif duyarlılık %48
- Splenomegali %56
- Spider nevus %58
- İkter %46
- Assit %20
- Hepatik ensefalopati %14

Laboratuvar

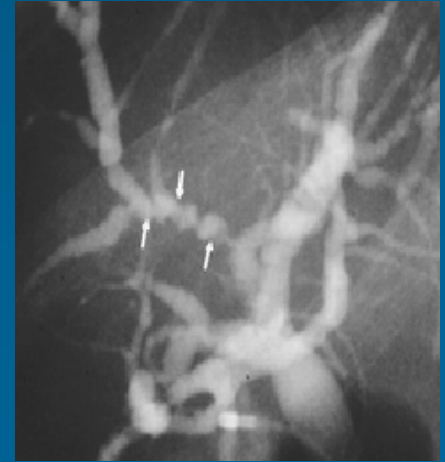
- Transaminazlar (genellikle 500U/L ↓, %16 hastada 1000'in ↑.)
- Hiperгамaglobulinemi %80
- Serum IgG artmış,IgA ve IgM genellikle normaldir. Ig G nin normal normal olduğu durumlarda da tedavi sonrası daha da düşmesi hastalık için anlamlıdır.
- Hiper bilirubinemi
- Bakterilere ve viral ajanlara karşı antikorlar
- Koagulasyon anormallikleri, böbrek yetmezliğine ait bulgular.
- İdrar ve karaciğer bakırında artış.
- Alkalen fosfataz yüksekliği

OIH'de Alkalen fosfataz

- OIH'de alk fos. %81 yüksektir
 - 2 kattan fazla yükselme %33
 - 4 kattan fazla yükselme %10
- OIH+Kaşıntı+Alk.fos 4 kat yükselme



Kolanjiografi endikasyonu vardır.



Akut veya kronik başlangıçlı KC hst olan bir kişide

+

Hipergamaglobulinemi

+

Diğer otoimmün hastalıklara ait özellikler



Mutlak otoimmün hepatit akla gelmelidir.

OİH'de Otoantikorlar

- İndirekt immün floresans tekniđi uygundur
- Anti SLA/LP antikorları ELISA
- Çocuklarda otoantikor titreleri daha düşüktür.
 - ✓ ANA veya ASMA da 1/20
 - ✓ AntiLKM1 de 1/10 değerler dahi anlamlıdır
- Akut OİH'lerde (-) lik oranı yüksektir. Sonradan izlemde (+) leşebilir.
- OİH'in diğer bulguları yok ise yüksek titrelerde bile olsa OİH tanısı konamaz.

OİH'de Otoantikolar

- Otoantikör titresinin hastalık aktivitesi ile tam bir ilişkisi yoktur.
- Otoantikörlerin tedavi sırasında erişkinde monitorizasyonu gerekmez.
- Çocuklarda otoantikörlerin monitorizasyonu izlemde faydalıdır. Özellikle anti LC1 antikör titresi tedaviye yanıtla düşmekte veya kaybolmaktadır.

İlaçların Oluşturduğu Karaciğer Hasarı ve Otoimmün Hepatit için Önerilen Sınıflama

1. Toksik hepatitle birlikte OİH

Gerçek OİH'li bir olguda ilaç kullanımı sonucu gelişen tablo

2. İlacın Ortaya Çıkardığı OİH

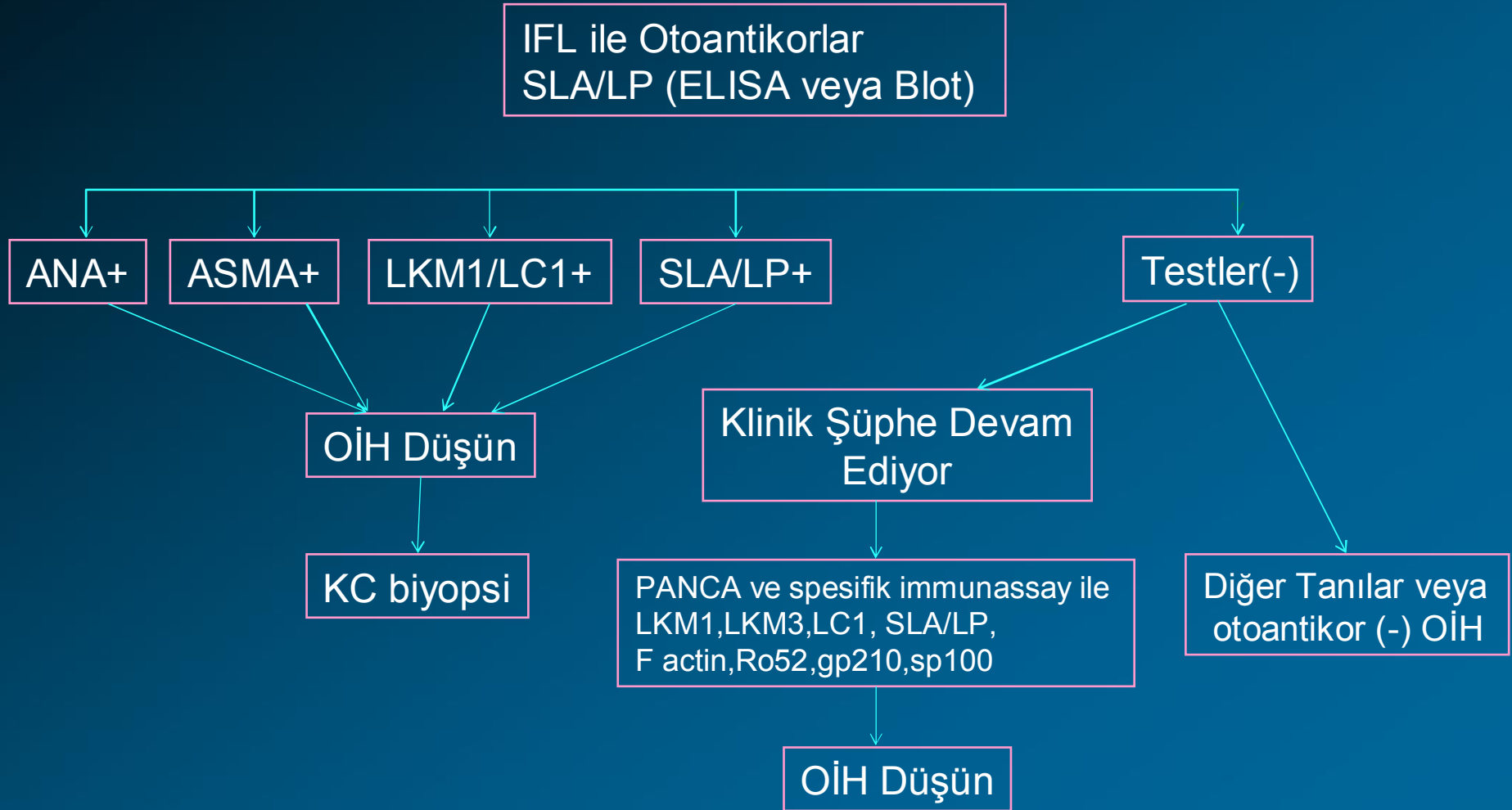
OİH'in silik olup klinik olarak bulgu vermezken ilaçlarla OİH tablosunun aşikar hale geldiği grup

3. İmmün aracılıklı ilaca bağlı karaciğer hasarı

Klinik biyokimya ve histoloji OİH e benzer. Raş ve eozinofili olabilir. Steroid kesiminden sonra nüks olmaz

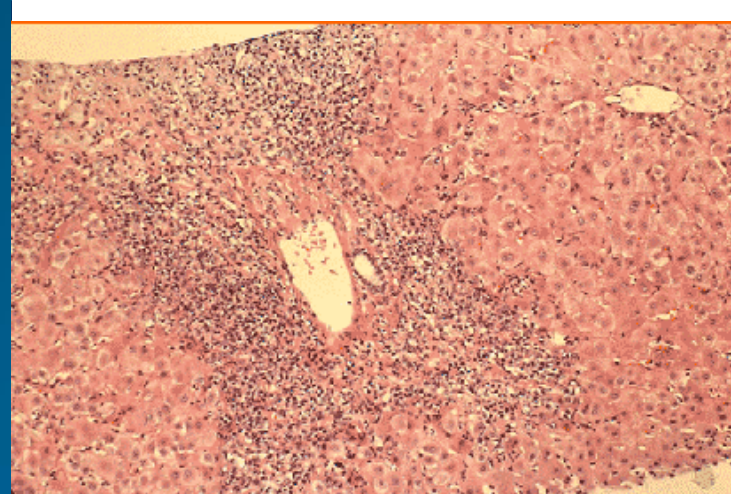
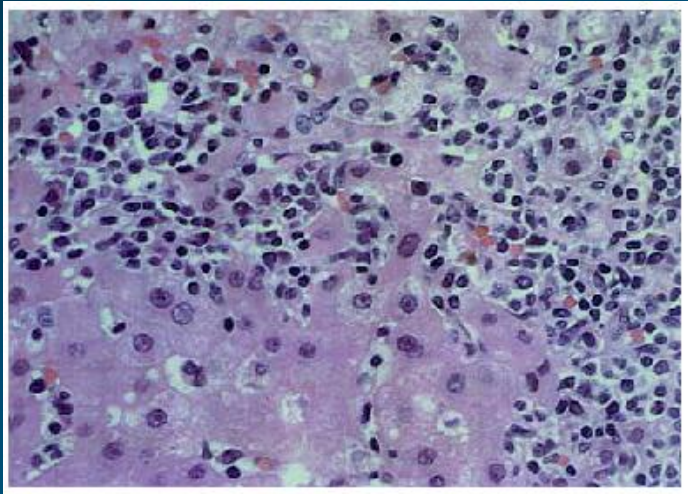
C Weiler-Normann J Hepatol 2011;55

OİH veya DILI Düşünülen Hastada Tanıya Gidiş



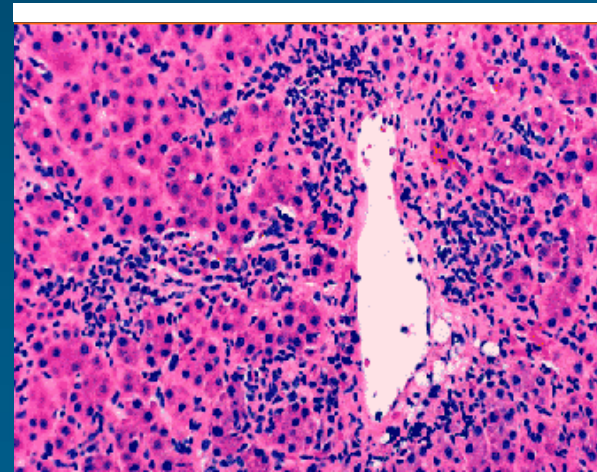
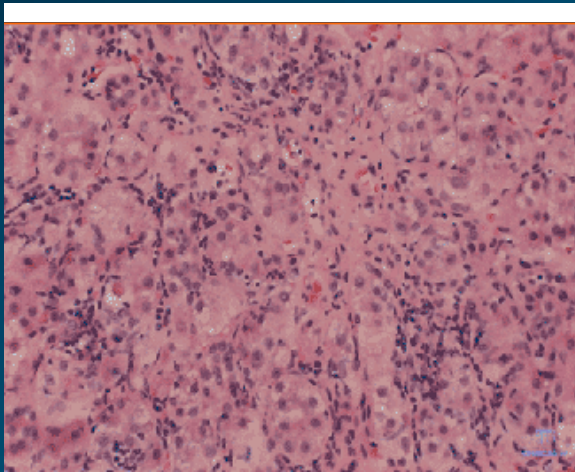
Tanı İçin KC Biyopsisi Mutlak Şarttır

- Plasma hücrelerinden zengin lenfoplasmositik infiltrasyonla birlikte interface hepatit
- Hepatosit rozetleri
- Emperipolesis ve hepatosit şişmesi



Akut Başlangıçlı OİH

- Panlobuler hepatit
- Köprüleşme nekrozu ve masif nekroz
- Sentrlobüler (Rappaport zon 3 nekroz)



OİH tanısında Karaciğer Biyopsisinin Klinik Önemi

- ✓ OİH'e ait diğer bulgular eşliğinde tanıyı destekler.
- ✓ Ayırıcı tanıda önemlidir.
NAYKH'de %25 otoantikörlerin (+)
- ✓ Hastalığın şiddetini ve prognozu, overlap sendromlarının varlığını ortaya koyar.
- ✓ Tedavinin kesilip kesilmeyeceğini veya nüks olasılığını ortaya koymaktadır.

**Karaciğer biyopsisinde
HAI ve fibrosis ile birlikte
sonuç verilmesi tedavi kararı ve
izlemede çok önemli !**

EASL 2015

Non-İnvaziv Yöntemler

- Fibroscan ?

Az sayıda çalışma var.

Fibroscan için genelde sorun olabilecek faktörler OİH li hastalar için de geçerli.

İzlemde de kullanılabilir

- İnvaziv olmayan tanısal skorlar

Inflammatory score = 17.0 + 0.0049 AST [U/L] - 3.40 total albumin [g/dl] + - 0.4128 total bilirubin [mg/dl] + 0.2527 CRP [mg/L].

Fibrosis score = 7.3 - 1.34 Albumin [g/dl] - 0.18 Total bilirubin [mg/dl] + 0.0020 ALT [U/L] + 0.28 White blood cells [$\times 10^3/\mu\text{l}$] - 0.0050 Platelets [$\times 10^3/\mu\text{l}$].

Otoimmün hepatit Tanısı için Uluslararası Skorlama Sistemi 1999

Parametreler		Puan		Parametreler		Puan
Cinsiyet	Kadın	+2		HLA	DR3veya DR4	+1
Alkalin fosfataz/AST oranı	>3 <1.5	-2 +2		İmmün hastalık	Tiroidit, kolit ve diğerleri	+2
Gama-globulin veya IgG yüksekliği	>2 1.5-2 1-1.5 <1	+3 +2 +1 0		Diğer göstergeler	Anti SLA/LP, aktin LC1, pANCA	+2
ANA,SMA veya anti LKM1 titreleri	>1:80 1:80 1:40 <1:40	+3 +2 +1 0		Histolojik özellikler	İnterface hepatit Plasma hücreleri Rozet Yukardakilerin hiçbiri Safra kanalı değişiklikleri Diğer özellikler	+3 +1 +1 -5 -3 -3
AMA	Pozitif	-4		Tedavi Yanıtı	Tam Relaps	+2 +3
Viral göstergeler	Pozitif Negatif	-3 +3		Tedavi Öncesi skor		
				Kesin Tanı: >15 Olası Tanı 10-15		
İlaçlar	Var yok	-4 +1		Tedavi Sonrası skor		
				Kesin Tanı: >17 Olası Tanı 12-17		
Alkol	<25gr/gün >60gr/gün	+2 -2				

OİH için Basit Skorlama Sistemi 2008

Değişken		Puan
ANA veya ASMA	$\geq 1/40$	1*
ANA veya ASMA	$\geq 1/80$	2*
veya LKM	$\geq 1/40$	2*
veya SLA/LP	+	2*
IgG veya γ glob	>NÜS	1
	>1.1 NÜS	2
KC histolojisi	OİH ile uyumlu	1
	Tipik	2
Viral göstergeler (-)	+	2

≥ 6 Olası OİH
 ≥ 7 Kesin OİH

	1999 Skoru	Basit Skor
• Spesifite	%73	%90
• Sensitivite	%100	%85

Akut Başlangıçlı OİH'de Basit Skor'un Sensitivitesi Düşüktür

- 70 olguluk fulminan hepatitli olguda
 - Revise skor %40
 - Basit Skor %24 olguda OİH tanısı
- 55 olguluk akut/fulminan başlangıçlı olguda
 - Revise skor %90
 - Basit Skor %40 olguda OİH tanısı koydurmuştur

Basit Skor Akut başlangıçlı Olanda Neden İşe Yaramıyor?

- Akut başlangıçlı olgularda %25-39 olguda IgG normal düzeydedir,
- %9-17 sinde otoantikörler negatiftir
- Bu nedenle de KC biyopsisinin tanısal değeri daha önemlidir.

Tedavi Endikasyonları

AASLD Tedavi Kılavuzu 2010

Kesin

AST>10 kat NUS

AST>5 kat

Gama.glob>2kat

Köprüleşme nekrozu

Veya multiasiner nekroz

Relatif

Semptomlar

AST ve veya

gama glob yüksekliği

Interface hepatit

Asemptomatik hafif hastalığı olan genç hastalarda da kortikosteroid tedavi verilebilir. (10 yıllık survi tedavi almış/ almamışlarda %98-%67, $p<0,05$)

İnaktif sirozda tedavi verilmemeli.

Çocuklarda semptomatolojiye bakılmadan tedavi verilmelidir.

Tedavi Şeması

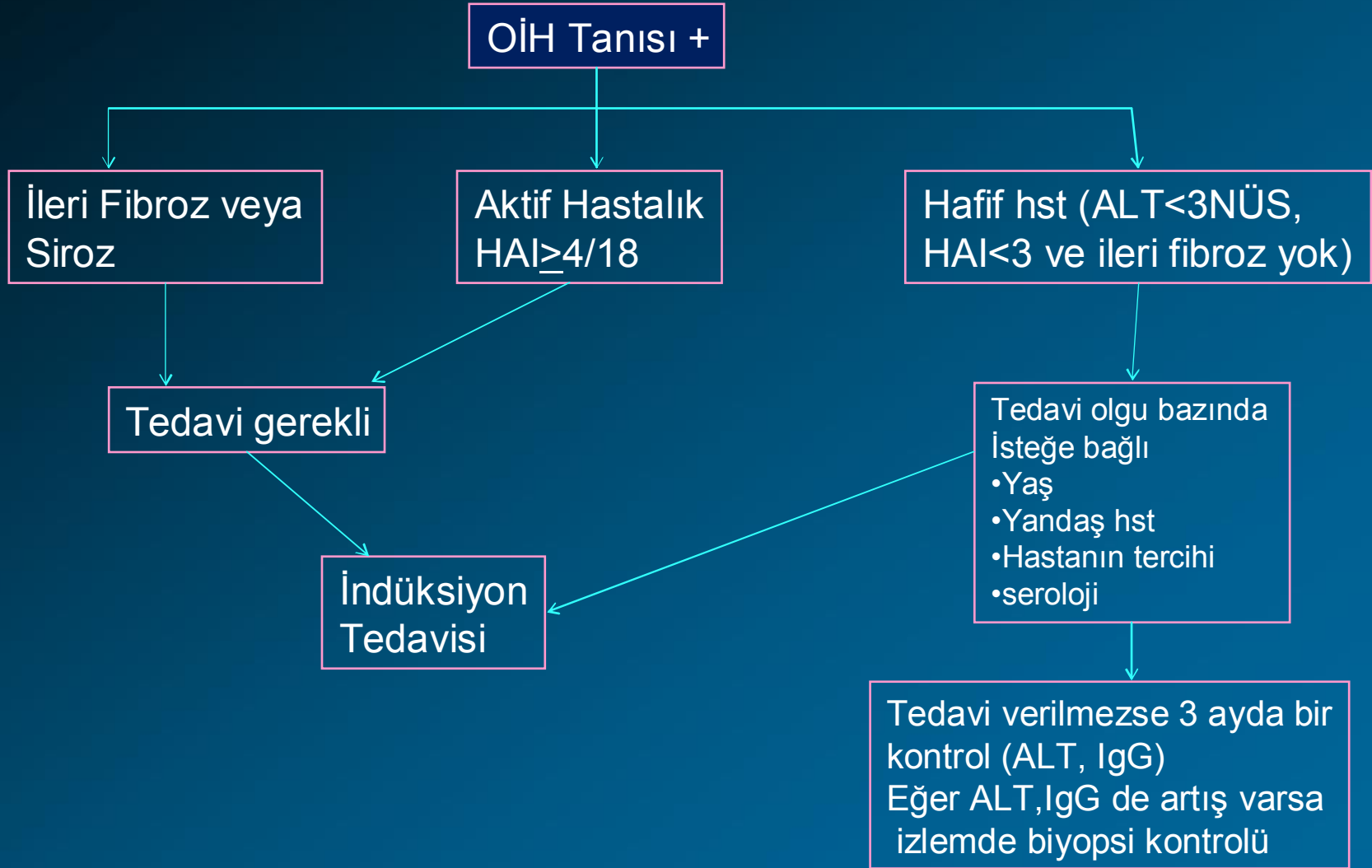
	Prednison	Pred+Azathioprine
1.hafta	60	30 + 50
2.Hafta	40	20 + 50
3.Hafta	30	15 + 50
4.Hafta	30	15 + 50
İdame	20	10 + 50

Dozlar mg/gündür.

YE daha az

Avrupada Azathiopyrine dozu 1-2mg/kg olarak biraz daha yüksek kullanılmakta.

Tedavi Algoritması EASL 2015



Prednisolonun veya Kombine Tedavinin Seçildiđi Durumlar

Prednisolon

Sitopeni

Gebelik

Malignite

Kısa süreli

Thiopürin metiltransferaz

Eksikliđi

Kombine Tedavi

Postmenopozal durum

Brittle Diyabet

Obesite

Akne

Emosyonel deđişkenlik

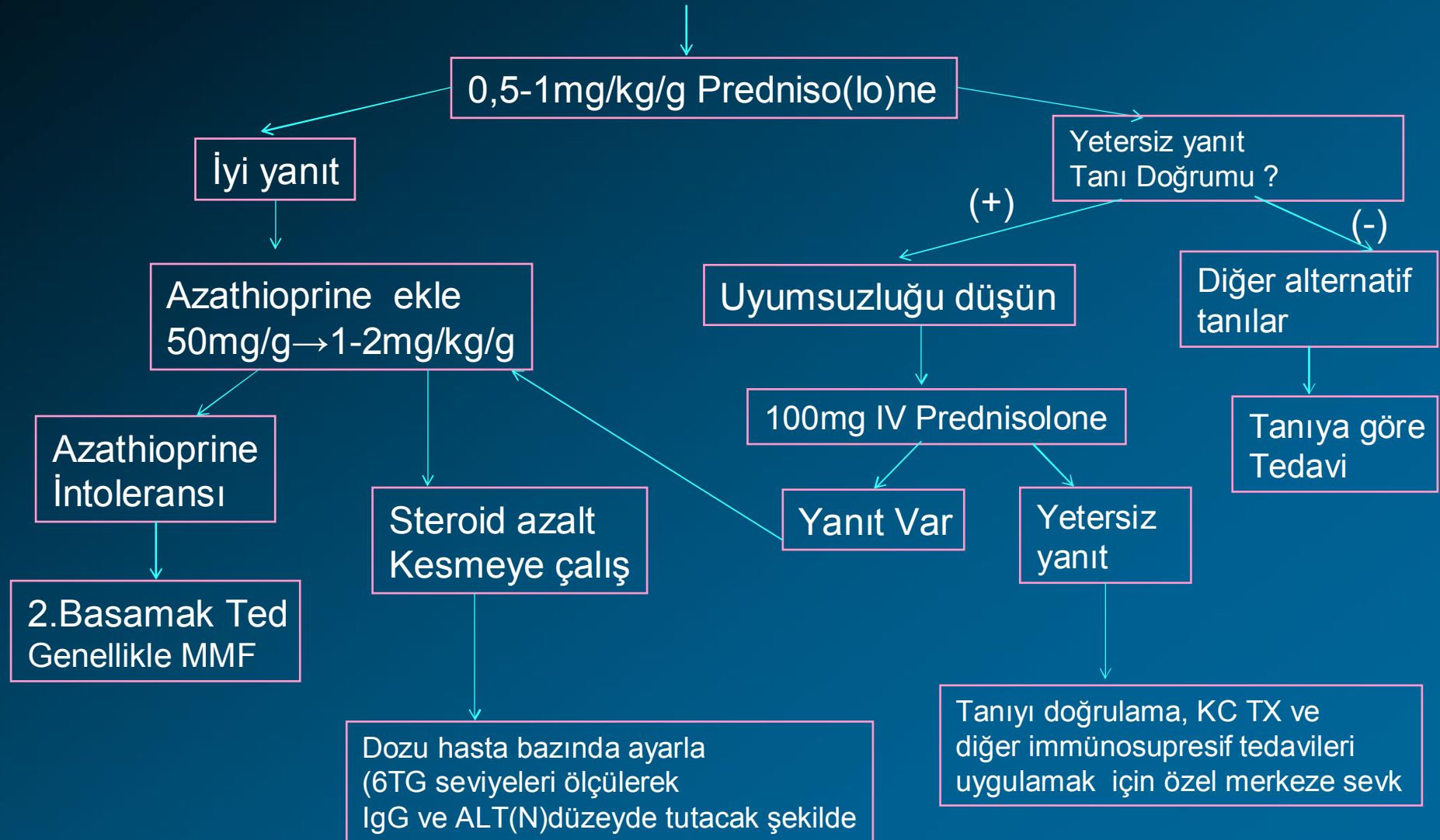
Hipertansiyon

OİH Tedavisinde Yeni Öneriler

- KS tedavi ile başlayıp 2 hf sonra azathioprinin (AZT) tedaviye eklenmesi
- Bu durum tanısal belirsizlik durumlarında iyi bir yaklaşımdır.
- Primer yanıtızsızlık mı AZT toksitesi mi ayırırda faydalıdır
- Aslında AZT toksitesi nadirdir ama ileri evre hastalarda görülme olasılığı yüksektir.

OİH'de Tedavi

EASL 2015



Yan Etkiler

Kortikosteroidler

- Osteoporoz
- Vertebra kompresyonu
- DM
- Katarakt
- Kozmetik deęişiklikler
- Hipertansiyon
- Psikoz
- Myopati
- Glokom

Azathioprine

- Kolestatik hepatit
- Pankreatit
- KI supresyonu
- Bulantı,kusma
- Raş
- Venooklusiv hst

AZT kullanımı sırasında birkaç gün veya hafta içinde artralji, ateş, deride raş veya pankreatit saptandığında derhal AZT kesilmelidir !!!

Azathoprine ile Kombinasyonda Budesonid ile Prednisone Tedavisinin Karşılaştırılması

208 hasta



Budesonid %

Prednison %

103

105

Tam Yanıt

47

18.4*

Bio. Remis

60

38.8*

SIYE (-)

72

46.6*

6.Ayda N. Bil

83

89.3

6.Ayda N IgG

56

62

SIYE: Steroid ilişkili yan etki

Manns MP et al EASL 2008

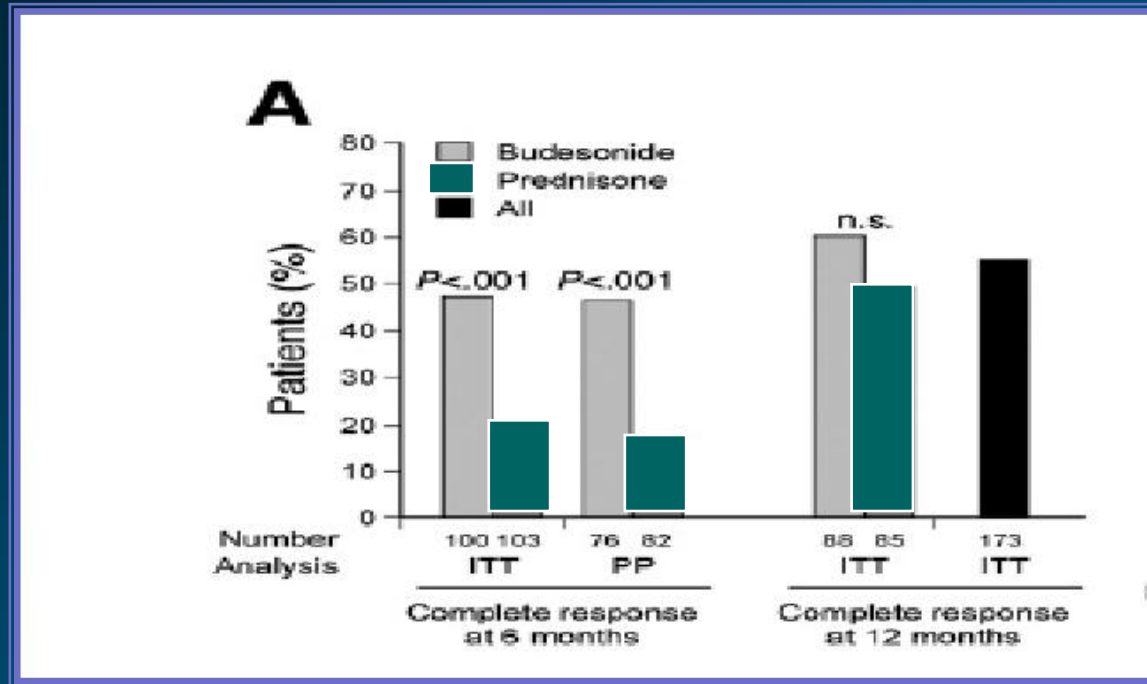
*p<0.05

6.ayın Sonunda 176 Hasta Budesonid ve Azathioprine ile İdame Tedaviye alınmışlar

	Tüm Hastalar 176	Bud+Aza (89) (24 hst dışlanmış)	Pred+Aza (87) (21 hasta dışlanmış)
Tam Yanıt	%54	%60	%49
Biyo.Remisyon	%59	%68	%50
AST<2xULN	%93	%95	%90
SİYE yokluğu	%93	%89	%96
Biyokimyasal relaps	%2,3	0	%4.7

Manns MP et al AASLD, 2008 Abs 159
Gastroenterology 2010;139:1198

6. ve 12ayda Tam Yanıt Oranları



Steroide bağılı YE; Prednison grubunda budesonid tedavisinden sonra 12.Ayda %44,8 den %26,4 düşmüş

**Sirozlu hastalarda budesonid
kontraendikedir !!!**

İndüksiyon Tedavisi ile

- %85-90 olgu tam yanıt verir. Transaminazlar ve IgG normale düşer
- Gençler, beyaz ırk dışındakilerde özellikle de akut fulminan başlangıçlılar ve karaciğer biyopsisinde konfluent nekroz olanlarda tedavi yanıtı düşüktür.
- Akut ve şiddetli başlangıçlı olgularda 1 hf içinde yanıt yoksa karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir.

İmmunosupresif tedavi Öncesi;

HBV

HAV durumu bakılıp gerekenlerde aşı
yapılmalı

İdame Tedavisi

- 1-2mg/kg/g AZT ile steroidsiz tedavi
- Düşük doz KS ile idame (özellikle fertil kadınlarda onco-teratojeniteyi ↓)
- 3-6 aylık aralıklarla kontrol
- Uzun süreli AZT kullanımında onkojenik risk açısından kontroller(mammografi, kolonoskopi, cilt mua...) yapılmalı
- AZT dozunu ayarlamak için 6-thiguanin nükleotid (6-TGN) düzeyleri kontrolu yapılabilir.

Tedavi kesilmesi

- Tedavi en az 3 yıl sürmelidir.
- Transaminaz ve IgG seviyeleri normaleleştikten sonra en az 2 yıl daha tedaviye devam etmelidir.
- Kontrol biyopsisi önerilmektedir. HAI>3 ise tedaviyi kesme önerilmez.
- Tedavi kesimi doz azaltılarak aylar içinde gerçekleştirilmelidir
- Relaps oranı %50-90 arasında değişmekte ve genellikle de 12 ay içinde olmaktadır
- Tedavi kesiminde 1 yıl 3 ayda bir sonra 6 ayda bir kontrollerin devamı gerekir

Yüksek Relaps Oranı ile İlişkili Faktörler

- İmmunosupresif tedaviye geç yanıt
- Serum transaminaz , globulin ve Ig G yüksekliğinin sebat etmesi
- KC biyopsisinde rezidü inflamasyon
- Tedavi süresinin kısa olması

Tedavisi Güç Hastalar

- %10-15 olgu tedaviye iyi yanıt vermez
- Tedaviye cevapsızlık 2 haftalık indüksiyon tedavisine rağmen transaminazlarda %25 den fazla azalma olmamasıdır.
- Bu tedaviye uyumsuzluk veya AZT değişmiş metabolizmasına bağlı olabilir
- 6-TGN $>220\text{pmol}/8 \times 10^8$ OIH de remisyon ile uyumludur.

Tedavisi Güç hastalarda

- 60mg predniso(lo)ne (en az 1ay)
+
2mg/kg/g AZT.
- Tam yanıtınlarda alternatif immunosupresif ilaçlara geçilebilir.

Tedavi yetersizliğinde alternatif Tedaviler

- Siklosporin
- Tacrolimus
- UDKA
- Budesonide
- 6 mercaptopurine
- Methoteksat
- Siklofosfamid
- Anti TNF
- Rituximab
- Mycophenolate mofetil

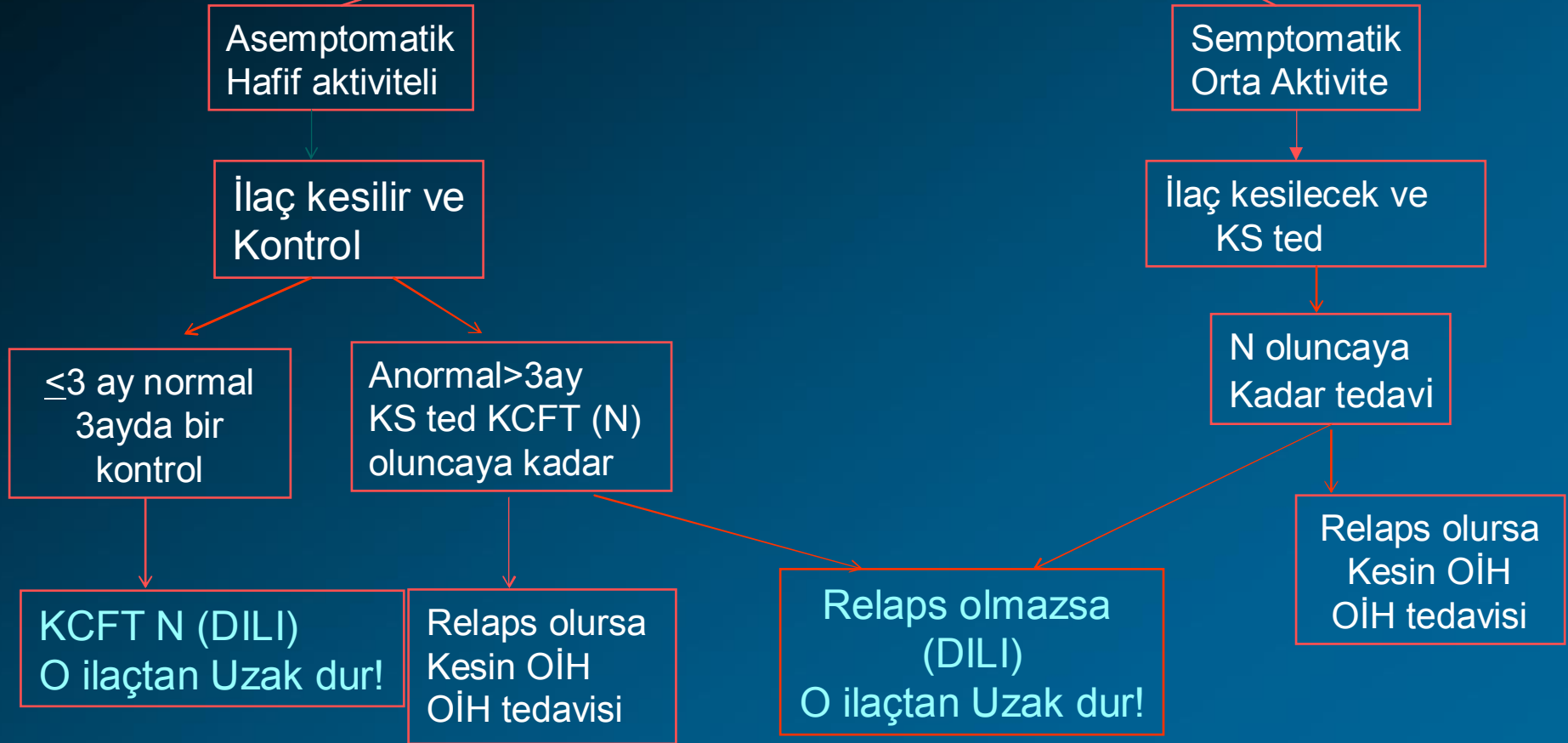
Mycophenolate mofetil

- Pürin biyosentezini sınırlayarak T ve B lenfositleri üzerine anti-proliferatif etkilidir.
- MMF den yanıt alma %43-89 arasında değişmektedir.
- Özellikle AZT intoleransı (%5-10) olan hastalarda tercih edilmektedir.
- Gebelerde kontraendikedir.

Karaciğer Transplantasyonu

- 5 yıllık sağ kalımı %73
- Bu oran diğer otoimmün KC hastalıklarından düşük ve bu da tx sonrası enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuş.
- Rekürrens %20-25
- Rekürrens durumunda KS dozunu artırıp tekrar AZT veya MMF başlanması yanıt alınmayanlarda da siralimusa geçiş önerilmektedir.
- De nova OİH ise %2-7 olguda görülmektedir ve benzer tedavi önerilmektedir.

İlaçların Aracılık Ettiği Otoimmün Benzeri Hepatit



DILI: İmmün aracılıklı ilaca bağlı KC hasarı

Czaja AC Dig Dis Sci 2011
EASL Clinical Practice Guideline 2015

Gebelik OİH

- Gebelik sırasında veya postpartum dönemde ilk defa karşımıza çıkabilir veya daha aktif hale gelebilir.
- Sirozlu hastalarda anne ve bebek açısından riskler artmaktadır.
- AZT ve düşük doz KS in gebelik süresince devamına izin verilmektedir.
- Benzer şekilde de doğum sonrası OİH tedavisi sürerken laktasyona izin verilmektedir.

Sonuç Olarak,

- Otoimmün hepatit akut veya kronik başlangıçlı olabilir
- Hastalarda transaminaz yüksekliği ile birlikte gama globulin ve IgG artışı tanı ve izlemde önemli bir özelliktir.
- Olguların %85 klasik tedaviye iyi yanıt vermekte geri kalan grupta yeni tedaviler ve özelleşmiş merkezlerde izlem uygundur.



TEŞEKKÜRLER

