



# Otoimmün Hepatit Tanı ve Tedavisi

Dr.Fulya Günşar

# Otoimmün Hepatit

- 1950 başlarında tanımlanmış seyrek, ilerleyici immün aracılıklı bir kronik karaciğer hastalığıdır.
- Tipik histolojik bulgular(portal Lenfoplasmositer infiltrasyon, Interface hepatit)
- Serumda otoantikörlerin varlığı
- Sıklıkla hipergamaglobulinemi (IgG↑) ile
- Kadınlarda sık görülen karaciğerin kronik inflamasyonudur.

# Epidemiyoloji

- Yıldaki insidansı 1.9/100 000
- Avrupada prevelans 15-25/100 000
- Alaskada 43/100 000
- Singapur 4-5/100 000
- K/E: 3-3.6/1
- Her yaşta görülebilir (9 ay-77 yaş)
- Yaşam boyu 2 kez görülme sıklığı artmıştır.(Çocukluk/Ergenliğe geçişte ve 4-6. dekatta)

# Özellikleri

- %20-30 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 ve akut başlangıç,
  - \*Yaşlılarda ise siroz ile başlangıç sıktır.
- İlaçlar, enfeksiyonlar hastalığı tetikleyebiliyor
- Diğer otoimmün veya immün aracılıklı hastalıklarla birlikteliği yüksektir (Tiroid(%20, Haşimato Graves hst,) alopesi,RA,SLE, IBH...)

# OİH'de Semptomlar

- Asemptomatik ( Erkeklerde sık, %34)
- Yorgunluk (%85)
- Sarılık (%77, şiddetli sarılık %46)
- Sağ üst kadran ağrısı (%48)
- Polimyalji (%30)
- Anoreksi (%30)
- Diyare (%28)
- Kozmetik değişiklikler (%19)
- Belirsiz ateş
- Gecikmiş menarş, amonore (%89)
- Kaşıntı (%36)
- Kilo alımı

**Semptomlar ile hastalığın şiddeti arasında net bir korelasyon yoktur.**

# 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 (500U/L ↓, %16 hastada 1000'in ↑.)
- Hipergamaglobulinemi %80
- **Serum IgG** ↑, (Ig G nin (N) de olabilir)
- IGA ve IGM genellikle normaldir.
- Bilürubin ↑
- Bakterilere ve viral ajanlara karşı antikolar
- Koagulasyon anormallikleri, böbrek yetmezliği bulguları .
- İdrar ve karaciğer bakırında artış.
- Alkalen fosfataz yüksekliği

Akut veya kronik başlangıçlı KC hst olan bir kişide

+

Hipergamaglobulinemi

+

Diğer otoimmün hastalıklara ait özellikler



Mutlak otoimmün hepatit akla gelmelidir.

# OİH Sınıflaması

1. Tip I ANA ve ASMA (1/40 ve üzeri)
2. Tip II Anti LKM1, LC1
3. Tip III Anti SLA/LP veya Tip 1 içinde

# OİH'de Otoantikolar

- Aslında standartizasyon gerekmektedir
- ELİSA daha kolay
- IFAT zaman alıcı ve uzmanlık gerektirmektedir
  - İmmunofloresans ile rodent böbrek, KC, mide ve HEp-2 hücrelerine antikor bakılarak
  - ANA,ASMA;AntiLK1, LC, AMA bakılabilmekte

# OİH'de Otoantikolar

- Anti SLA/LP antikoları en spesifik, ancak %20-30 olguda (+). ELISA veya Western Blot
- Çocuklarda otoantikör titreleri daha düşüktür.
  - ✓ ANA veya ASMA da 1/20
  - ✓ AntiLKM1 de 1/10 değerler dahi anlamlıdır
- Akut OİH'lerde (-) lik oranı yüksektir. İzlemede (+) leşebilir.
- OİH'in diğer bulguları yok ise yüksek titrelerde bile olsa OİH tanısı konamaz.

# OİH'de Otoantikörler

- Otoantikör titresinin hastalık aktivitesi ile tam bir ilişkisi yoktur.
- Otoantikörlerin tedavi sırasında erişkinde monitorizasyonu gerekmez.
- Çocuklarda otoantikörlerin monitorizasyonu izlemde faydalıdır. Özellikle anti LC1 antikör titresini 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

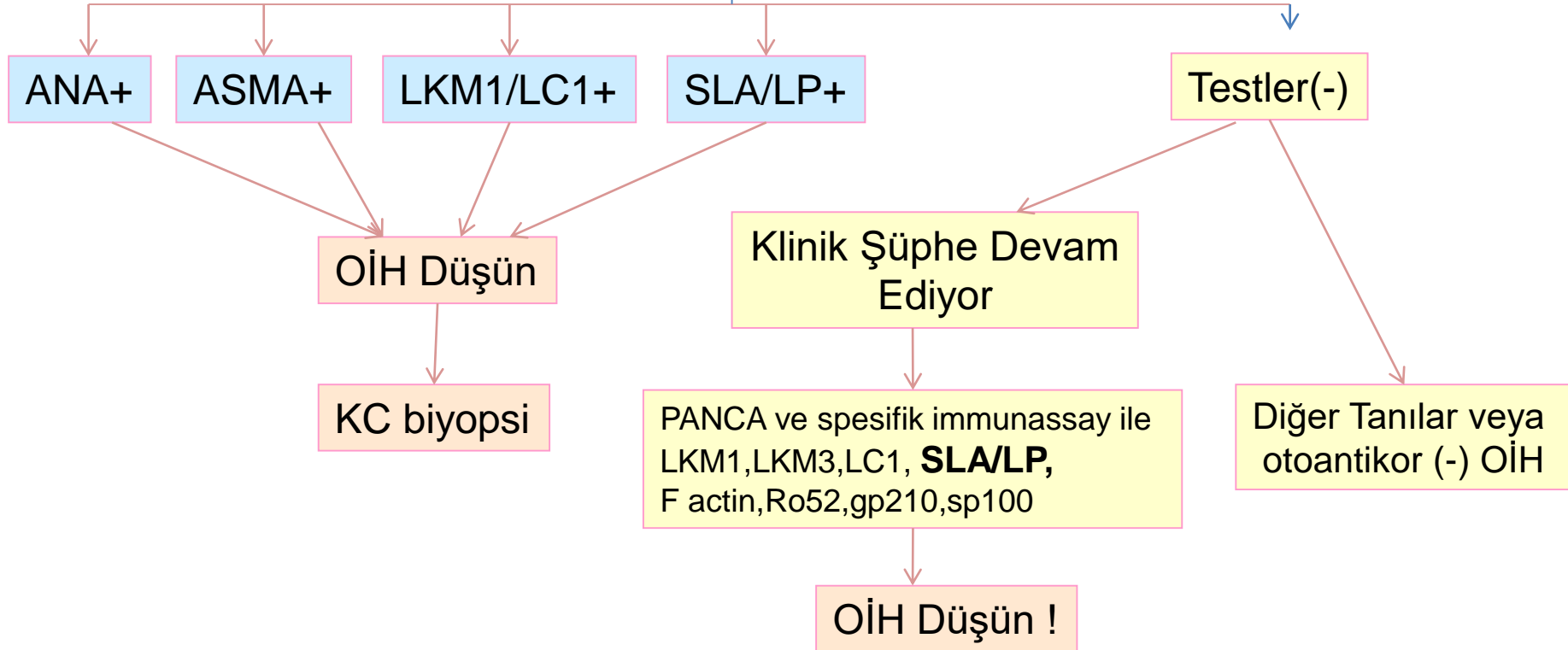
## 3. İmmun aracılıklı ilaca bağlı karaciğer hasarı

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

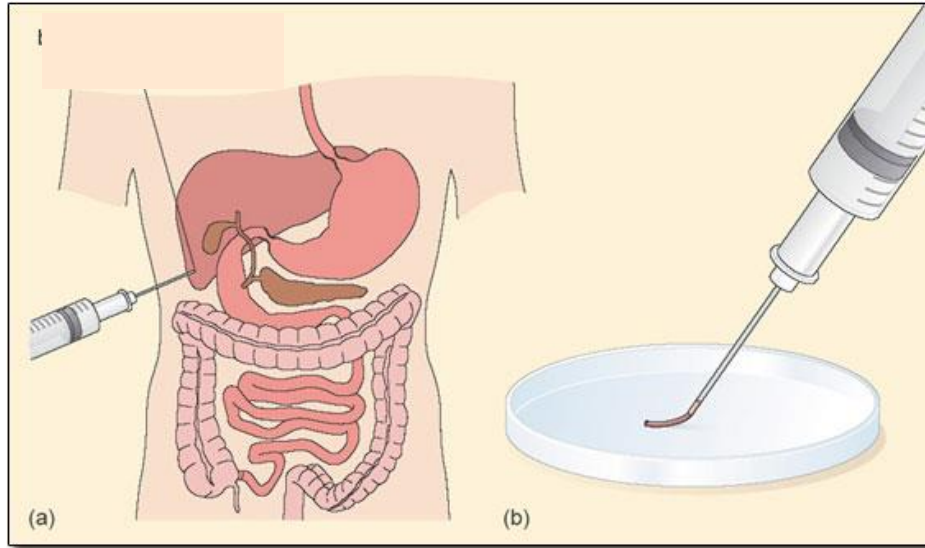
*C Weiler-Normann J Hepatolol 2011;55*

# OİH veya DILI Düşünülen Hastada Tanıya Gidiş

## IFL ile Otoantikorlar *SLA/LP (ELISA veya Blot)*



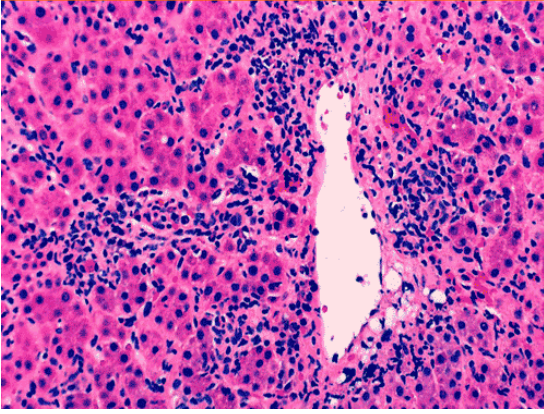
# Tanı İçin KC Biyopsisi Mutlak Şarttır



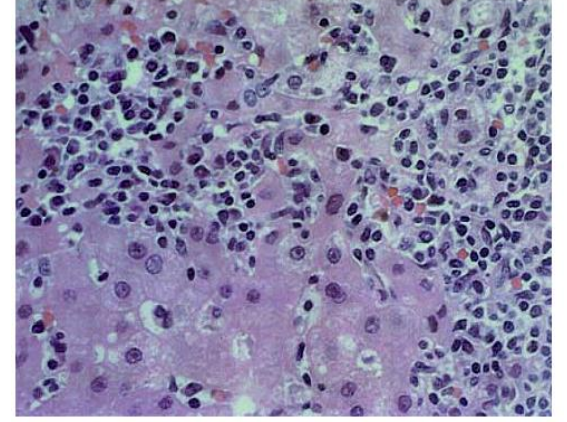
# Patoloji

- Sentröber inflamasyon ve nekroz daha çok akut ve ciddi olgularda görülmektedir.
- Akut olguları ilaca bağlı karaciğer hasarından ayırt etmek güç olabilir.
- Tipik bulgular;
  - Portal Lenfoplasmositer infiltrasyon,
  - Interface hepatit,
  - Emperipolesis ve
  - Rozet formasyonu

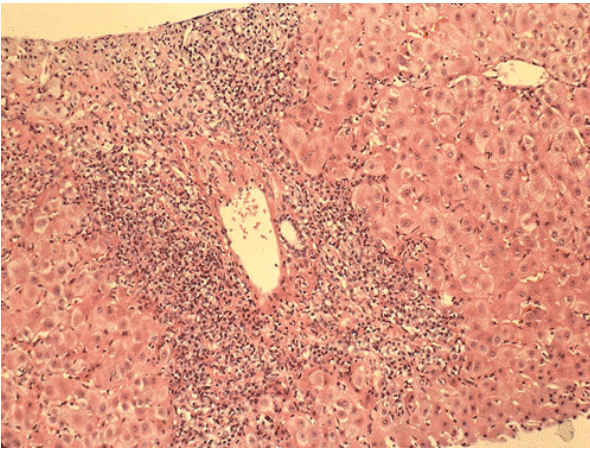
# Patoloji



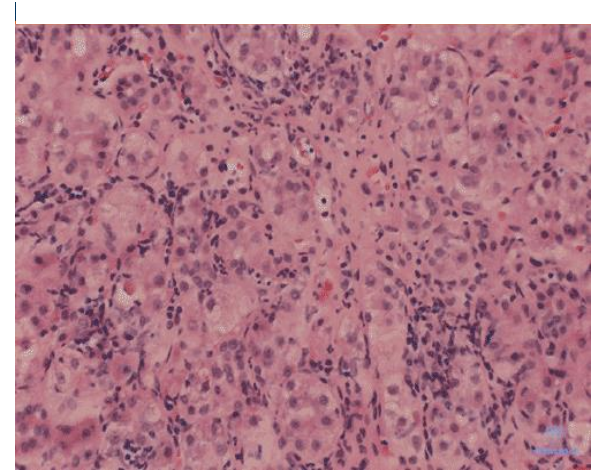
Sentrlobüler (zon 3  
nekroz)



Lenfosit ve plasma hücre infiltrasyonu  
ile portal ve periportal hepatit

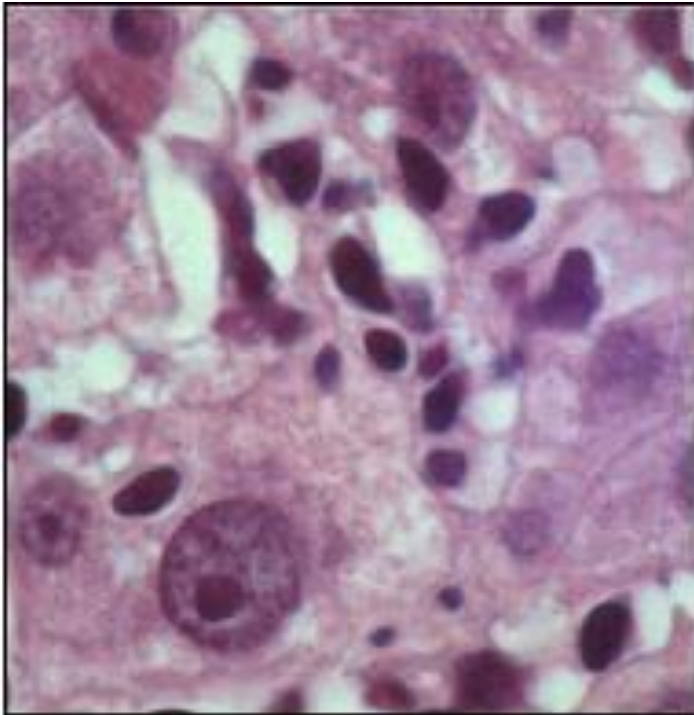


interface hepatit

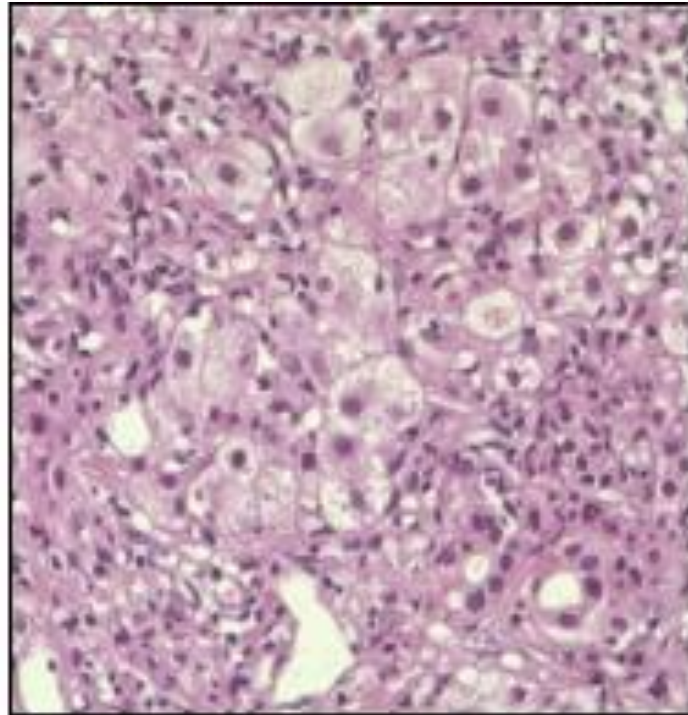


Lobüler hepatit

Emperipolesis



Rozet Formasyonu



# OİH tanısında Karaciğer Biyopsisinin Klinik Önemi

- ✓ OİH'e ait diğer bulgular eşliğinde tanıyı netleştirir.(özellikle akut)
- ✓ 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  
izlemde 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

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

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

# Otoimmün hepatit Tanısı için Uluslararası Skorlama Sistemi 1999

Paremetreler		Puan		Parametreler		Puan
Cinsiyet	Kadın	+2		HLA	DR3veya DR4	+1
Alkale 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 $\Upsilon$ glob	>NÜS	1
	>1.1 NÜS	2
KC histolojisi	OİH ile uyumlu	1
	Tipik	2
Viral göstergeler		2
(-)		
	+	
		$\geq 6$ Olası OİH
		$\geq 7$ Kesin OİH

1999 Skoru

Basit Skor

- Spesifite

%73

%90

- Sensitivite

%100

%85

## Akut Başlangıçlı OİH'de Basit Skorun 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 otoantikolar negatifdir
- 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

# Tedavi Algoritması EASL 2015

OİH Tanısı +

**İleri Fibroz veya Siroz**

**Aktif Hastalık**  
HAI $\geq$ 4/18

**Hafif Hastalık**  
(ALT<3NÜS, HAI<3 ve ileri fibroz Ø)

Tedavi gerekli

İndüksiyon  
Tedavisi

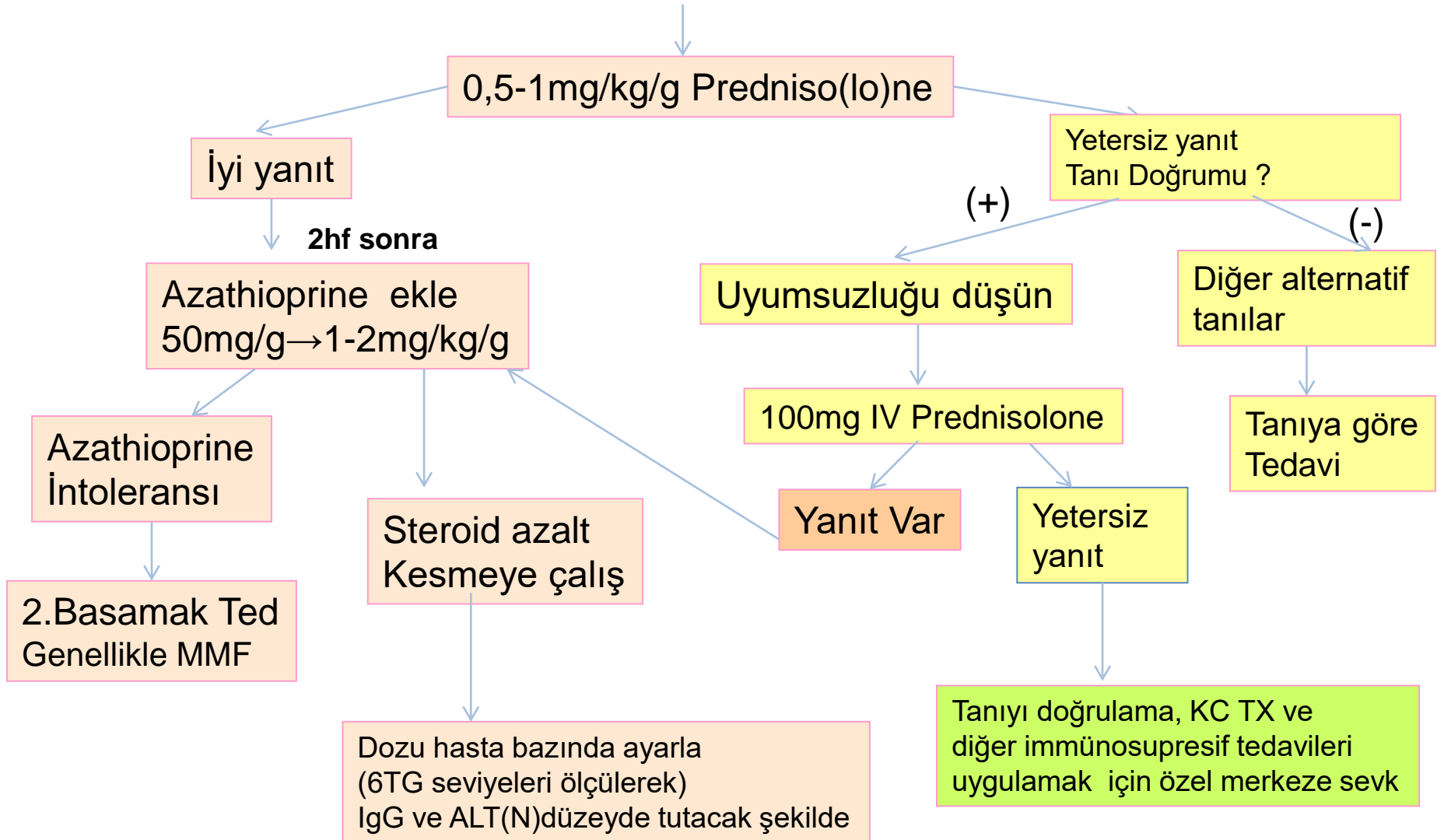
Tedavi olgu bazında  
İsteğe bağlı

- Yaş
- Yandaş hst
- Hastanın tercihi
- seroloji

Tedavi verilmezse 3 ayda bir  
kontrol (ALT, IgG)  
Eğer ALT, IgG de artış varsa  
izlemde biyopsi kontrolü

# OİH'de Tedavi

## EASL 2015



# Steroid Doz Azaltımı

**Table 7. Treatment proposal for adult patients with AIH (e.g. 60 kg).**

Week	Prednisolone (mg/day)	Azathioprine (mg/day)
1	60 (= 1 mg/kg body weight)	-
2	50	-
3	40	50
4	30	50
5	25	100*
6	20	100*
7 + 8	15	100*
8 + 9	12.5	100*
From week 10	10	100*

Reduction of prednisolone to 7.5 mg/day if aminotransferases reach normal levels and after three-months to 5 mg/day, tapering out at three-four months intervals depending on patient's risk factors and response. \*Azathioprine dose of 1–2 mg/kg according to body weight.

# Yan Etkiler

## Kortikosteroidler

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

## Azathioprine

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

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

<b>208 hasta</b>	→ Budesonid %	Prednison %
	103	105
Tam Yanıt	47	18.4*
Bio. Remis	60	38.8*
<b>SIYE (-)</b>	<b>72</b>	<b>46.6*</b>
6.Ayda N. Bil	83	89.3
6.Ayda N IgG	56	62

SIYE: Steroid ilişkili yan etki

Manns MP et al EASL 2008

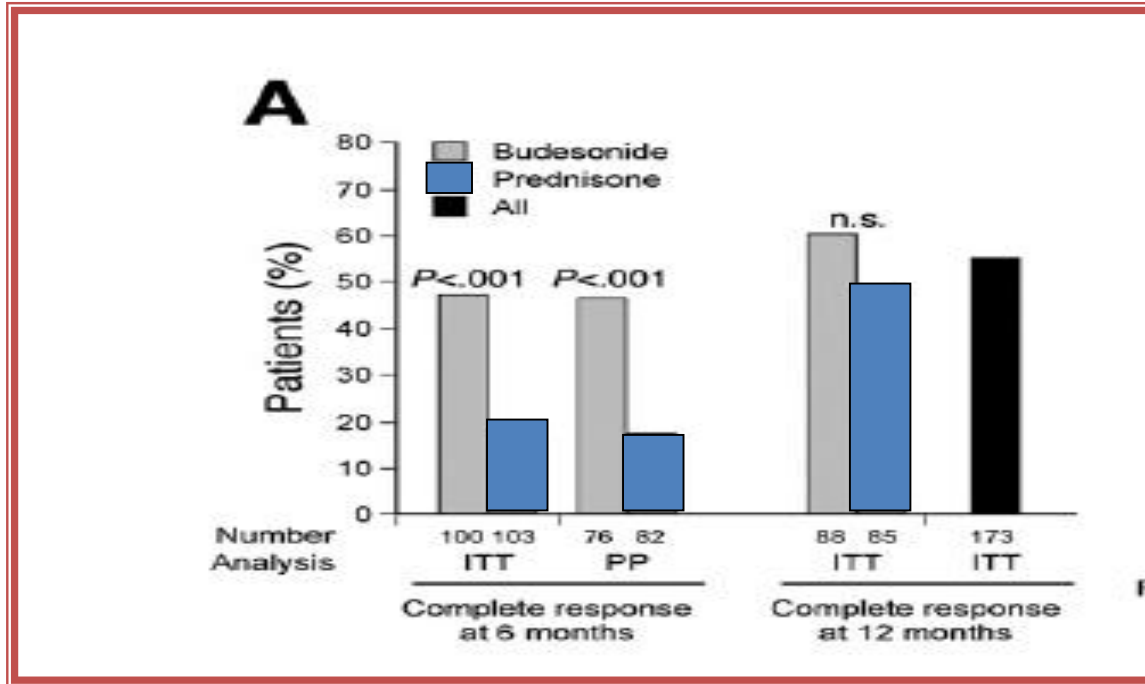
\*p<0.05

## 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



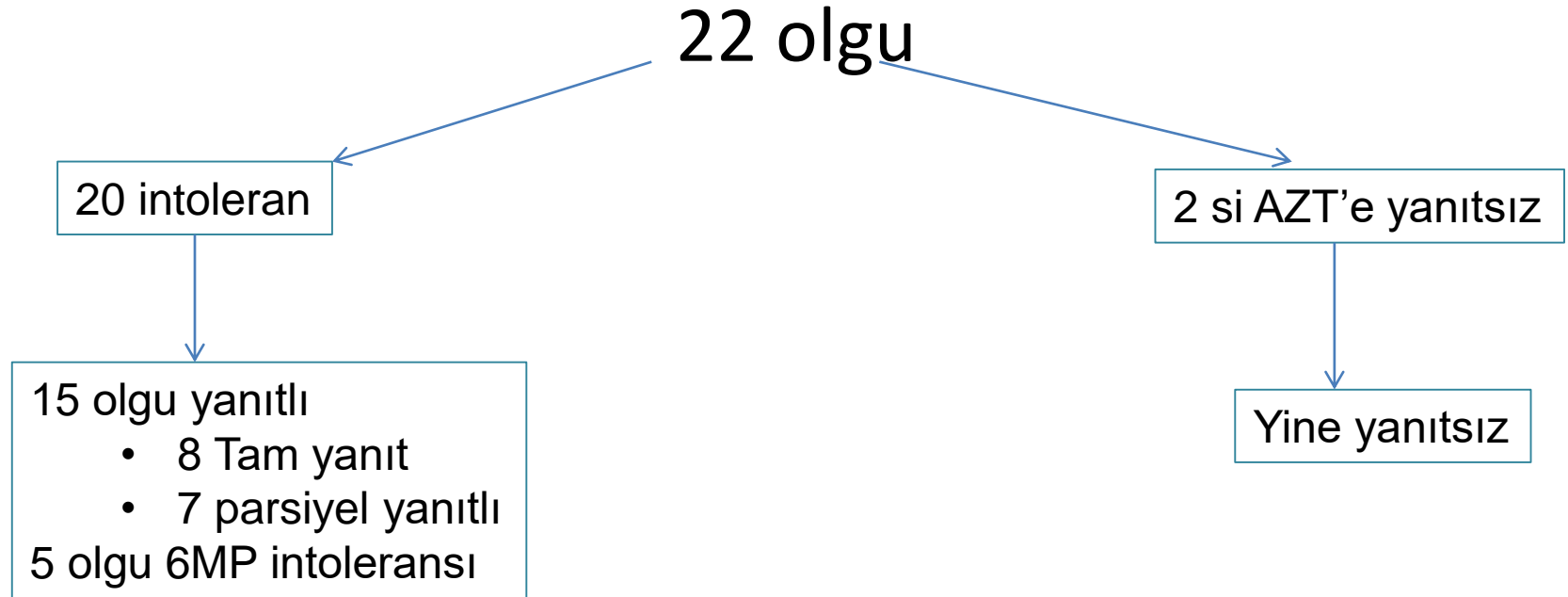
Steroide bağılı YE; Prednison grubunda budesonid tedavisinden sonra 12.Ayda %44,8 den %26,4 düşmüş

Sirozlu hastalarda budesonid  
kontraendikedir !!!

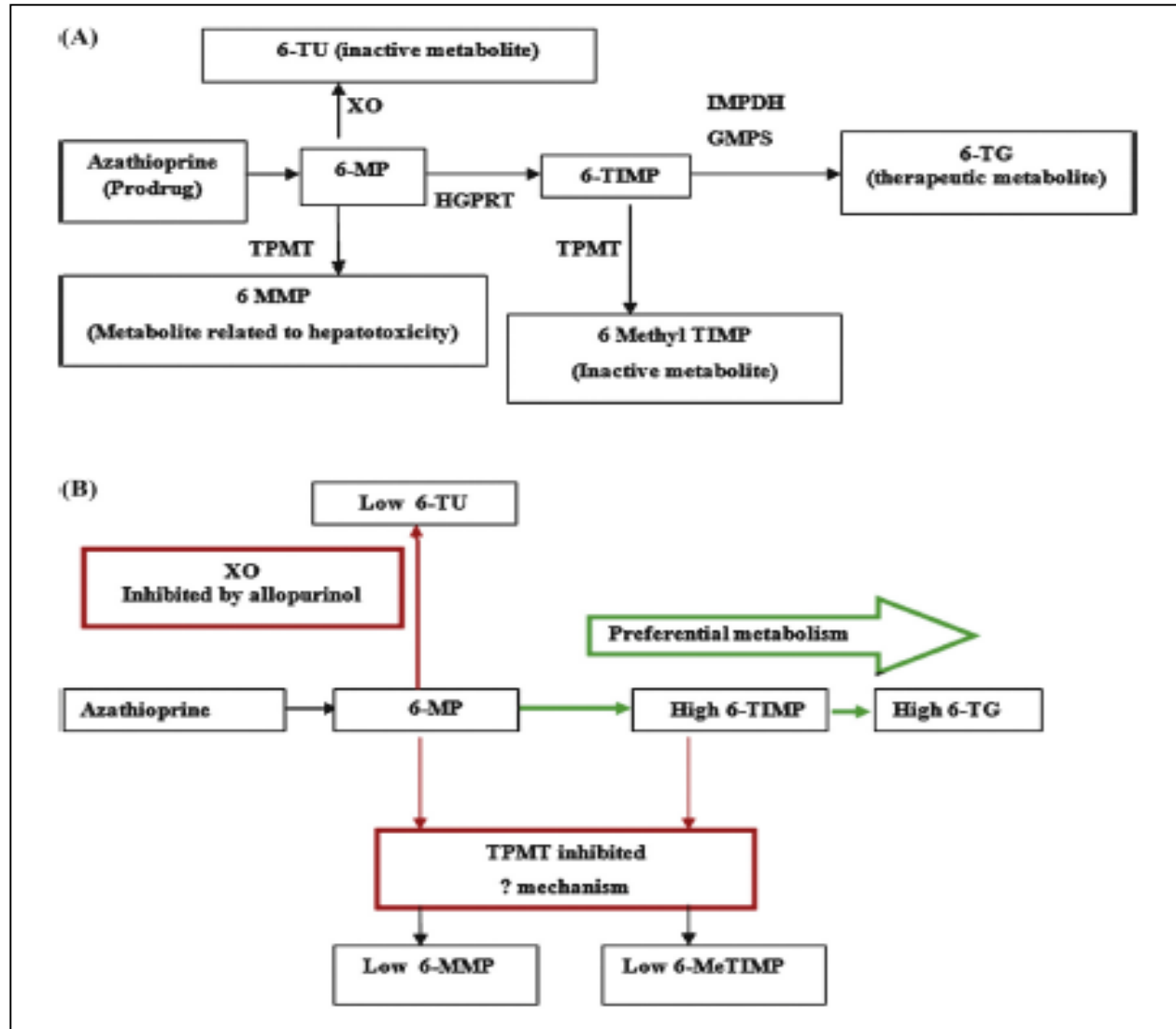
# İndüksiyon Tedavisi ile

- %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.

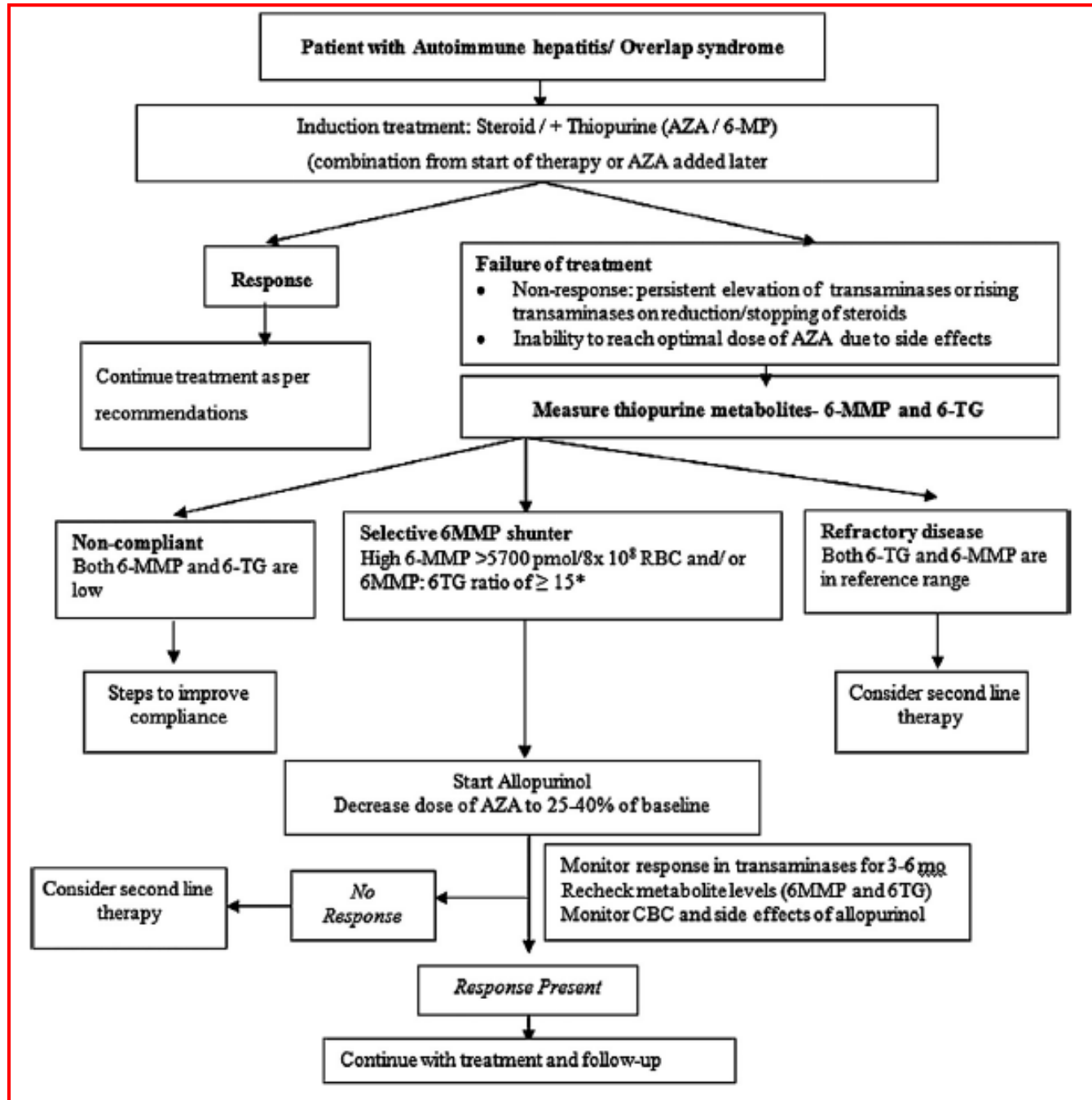
Azathioprine ~%10 intolerans vardır  
6-Merkaptoprin 2. Seçenek Olabilir mi ?



# Allopürinol Tedavisi ile Thiopurine Tedavisini Düzenleme



6-MP: 6-Mercaptopurine; 6-MMP: 6-Methyl Mercaptopurine; HGPRT: Hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transferase; 6-TG: 6-Thioguanine; 6-TIMP: thio inosine mono phosphate. 6-MTIMP: 6-methyl Thioinosine monophosphate; IMPDH: Inosine mono phosphate dehydrogenase; GMPS: guanosine mono-phosphatase synthetase; TPMT: Thiopurine S-methyltransferase; 6-TU: 6-Thiouric acid; XO: Xanthine oxidase



## İmmunosupresif tedavi Öncesi;

HBV

HAV durumu bakılıp gerekenlerde aşı yapılmalı

# İdame Tedavisi

- 1-2mg/kg/g AZT veya MMF ile steroidsiz tedavi
  - Steroid kesimi 30mg/g a kadar hf 10 sonra hf 5 mg gibi.
- Ancak steroid kesilmesini takiben ralaps olursa AZT 2mg/kg/g dozuna çıkılmalıdır.
- Düşük doz KS ile idame (AZT kullanamayanlarda veya özellikle fertil kadınlarda onco-teratojeniteyi ↓ için )

# izlem

- 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 normalleştikten 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

# Tedavisi Güç Hastalar

- %10-20 olgu konvansiyonel tedaviye iyi yanıt vermez veya AZT intoleransı vardır.
- Tedaviye cevapsızlık 2 haftalık indüksiyon tedavisine rağmen transaminazlarda %25 den fazla azalma olmamasıdır.
- Bu tedaviye uyumsuzluk veya AZT değişmiş metabolizmasına bağlı olabilir
- 6-TGN >220pmol/8x10<sup>8</sup> OIH de remisyon ile uyumludur. Bu seviyenin sağlanamadığı olgular.

# Tedavisi Güç hastalarda

- 60-100mg/g 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.

# Anti TNF Kullanımı

- Enfeksiyon riskini artırmaktadır
- Ayrıca anti TNF nin kendisi de otoantikor oluşumu, trasaminazları yükselmesine yol açarak OİH benzeri bir tabloya yol açabilir.

# Rituximab

- Daha çok çocuklarda küçük vaka gruplarında denenmiş
- 375mg/m<sup>2</sup> haftada bir 4 kez
- Stabilizasyon sağlanınca Steroid ve AZT düşük doz idame
- Sonra Rituximab 4-6 ay da bir tekrarlanmış
- 10 yıl kullanımda güvenli olduğu belirtiliyor. Literatürde bir miktar enfeksiyon riskini artırıyor.
- Bir olguda ensefalit (polyomavirus John Cunningham virus) ile ölüm var.

Burak KW *Can J Gastroenterol* (2013)

D'Agostino D, *Pediatrics* (2013)

Carson KR *Lancet Oncol.* 2009

# **Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis**

Cumali E et al, [Clin Gastroenterol Hepatol](#). 2017

- 201hasta , 19 merkez, (121 MMF 80Tac)
- Tacrolimus ve MMF iyi tolere edilmiş.
- Standart tedaviye intoleran olanlarda benzer etki göstermişler.
- Tacrolimus standart tedaviye yanıtızsızlarda MMF göre başarı oranı yüksek

# Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world.

Aliment Pharm Ther 2016

- Uluslararası OIH çalışma grubundaki 60 üyeye anket yollanmış 37 si geri dönmüş.
- Akut presentasyonda hiçbiri budesonid kullanmamış
- 5 merkezde TPMT aktivitesi bakılarak AZT verilmiş.
- 2. basamakta daha çok MMF kullanılmış.
- 7 merkezde RTX kullanılmış
- 13 merkez 2.yılda kontrol biyopsisi yapıp (10)tedaviyi kesmeyi veya (3)AZT dozunu azaltmayı denemiş.
- Bu konuda çok deneyimli üyeler olmalarına rağmen hasta yönetimi farklılıklar göstermesi dikkat çekici!!!

# Hepatosellüler Karsinom

- %4 görülmektedir
- Yıllık % 1,1-1,5
- 10 yılda %2,5 çıkmaktadır.
- Tarama programına girmelidir.

# Karaciğer Transplantasyonu

- 5 ve 10 yıllık sağ kalımı (%80-90 - %75)
- Bu oran diğer otoimmün KC hastalıklarından düşük ve bu da tx sonrası enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuş.
- Rekürrens %20-30 (%46)
- Rekürrens önlenmesinde kortikosteroidlerin düşük dozda devam edilmesinin önemli olduğu bildirilmektedir.

Krishnamoorthy TL et al, LIVER TRANSPLANTATION 2016

- 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.(çocuklarda %5-10, erişkinde %1-2)

# İlaçların Aracılık Ettiği Otoimmün Benzeri Hepatit

Asemptomatik  
Hafif aktiviteli

İlaç kesilir ve  
Kontrol

≤3 ay normal  
3ayda bir  
kontrol

Anormal>3ay  
KS ted KCFT (N)  
oluncaya kadar

**KCFT N (DILI)**  
**O ilaçtan Uzak dur!**

Relaps olursa  
Kesin OİH  
OİH tedavisi

Relaps olmazsa  
(DILI)  
O ilaçtan Uzak dur!

Semptomatik  
Orta Aktivite

İlaç kesilecek ve  
KS ted

N oluncaya  
Kadar tedavi

Relaps olursa  
Kesin OİH  
OİH tedavisi

DILI:İmmun 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.
- ✓ SLA (+) liği ve 1 yıl öncesinde atak geçirilmiş olması komplikasyonların fazla olma olasılığını artırır.
- ✓ AZT ve düşük doz KS in gebelik süresince devamına izin verilmektedir.
- ✓ Doğum sonrası alevlenme riski yüksektir. Bu nedenle doğuma yakın dönemde İS tedavisi artırılması uygundur.
- ✓ 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 IG G artışı tanı ve izlemde önemli bir özelliktir.
- Olguların %85 klasik tedaviye iyi yanıt vermekte geri kalan grupta yeni tedaviler ve özelleşmiş merkezlerde izlem uygundur.

# TEŐEKKÜRLER

