

Çocuklarda Otoimmün Hepatit

Autoimmune Hepatitis in Children

Betül Aksoy [✉], Yeliz Çağan Appak [✉], Maşallah Baran [✉]

Derleme
Review

Öz

Otoimmün hepatit, bilinen bir etiyoloji olmadan karaciğer histolojisinde inflamasyon, dolaşımdaki otoantikolar ve immunglobulin G düzey yüksekliği ile karakterize kronik bir hastalıktır. Çocuklarda tanımlanmış farklı klinik tipleri vardır. Otoimmün hepatitin farklı klinik bulgular ile prezente olması nedeni ile tanı koymak zor olabilir. Son iki dekada tanısıl yaklaşımların güncellenmesi, teknik olasılıkların artması ile otoimmün hepatit sıklığında 6 kat artış bildirilmektedir. Viral ve metabolik nedenler dışındaki her karaciğer hastalığının ayırıcı tanısında otoimmün hepatit düşünölmelidir. Otoimmün tiroidit, vitiligo, kollajen ve bağ doku hastalıkları gibi diğer klinik durumlarla birlikteliği bilinmektedir. Otoimmün hepatit tedavi edilebilir bir hastalık olmakla birlikte, tedavisiz karaciğer nakli gerekebilir siroz ve fulminan hepatite neden olabilir. Bu derlemede, güncel literatür ışığında çocuklarda otoimmün hepatit klinik bulguları, tanı ve tedavi yöntemlerinin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, otoimmün hepatit, sklerozan kolanjit, overlap sendromu

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis is characterized by inflammation in liver histology, circulating autoantibodies, and increased levels of immunglobulin G, in the absence of a known etiology. There are different clinical types described in children. Because of the presentation of autoimmune hepatitis with different clinical findings, establishment of diagnosis may be difficult. In the last two decades, a 6-fold increase in the incidence of autoimmune hepatitis has been reported thanks to update of diagnostic approaches and the increase in technical possibilities. Autoimmune hepatitis should be considered in the differential diagnosis of any liver disease not caused by viral and metabolic factors. Its association with other clinical conditions such as autoimmune thyroiditis, vitiligo, collagen and connective tissue disorders is already known. Although autoimmune hepatitis is a treatable disorder, it may cause cirrhosis and fulminant hepatitis that need liver transplantation without treatment. In this review, we aimed to present the clinical findings, diagnosis and treatment methods of autoimmune hepatitis in children in the light of current literature.

Keywords: Children, autoimmune hepatitis, sclerosing cholangitis, overlap syndrome

Received/Geliş: 25.07.2019
Accepted/Kabul: 11.12.2019
Published Online: 29.04.2021

Betül Aksoy
SBÜ Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Gastroenteroloji,
Hepatoloji ve Beslenme,
İzmir - Türkiye

✉ drbetulaksoy@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7657-8007

Y. Çağan Appak 0000-0002-4330-9281
Kâtip Çelebi Üniversitesi&SBÜ.
Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji,
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

M. Baran 0000-0003-3827-2039
Kâtip Çelebi Üniversitesi&SBÜ.
Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji,
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Cite as: Aksoy B, Çağan Appak Y, Baran M. Çocuklarda otoimmün hepatit. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2021;31(1):1-8.

GİRİş

Otoimmün hepatit (OİH); etiyolojisi bilinmeyen kronik progresif bir karaciğer hastalığıdır. Çocukluk yaş grubunda karaciğer hastalıkları içerisinde viral nedenlerden sonra önemli bir yer tutmaktadır ve kronik hepatitlerin yaklaşık %20'sinden sorumludur. Hastalığın farklı klinik bulgular ile prezente olması nedeni ile tanıda güçlükler yaşanabilmektedir. Tedavi edilmediğinde son dönem karaciğer hastalığına ilerleye-

bilmektedir. Çocuklarda otoimmün karaciğer hastalıkları; otoimmün hepatit, otoimmün sklerozan kolanjit (OSK) ve karaciğer nakli sonrası de novo OİH olarak ayrılmaktadır ⁽¹⁾. Bu derlemede, güncel bilgiler ışığında çocukluk yaş grubunda otoimmün hepatit klinik bulguları, tanı ve tedavi yöntemleri verilmiştir.

PATOGENEZ

Birçok çalışmaya rağmen, OİH'de

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)



mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. En çok Tip 2 OİH’de ileri çalışmalar yapılmıştır. En çok patogeneizde sorumlu tutulan bölgenin sitokrom P4502D6 (cP4502D6) olduğu görülmektedir. 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. Normal şartlar altında otoantijenin tanınması sıkı kontrol altındadır. Bu kontrol mekanizmasındaki yetersizlik otoimmunitenin oluşumuna neden olmaktadır. Özellikle düzenleyici T hücrelerindeki (Treg) yetersizlik bu durumdan sorumludur. 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 ve 3) aktive edilmiş makrofajlar ve 4) doğal öldürücü hücrelerin otoantikorlara yapışmasını içeren birkaç zarar verici efektör mekanizmanın etkileri ile hepatosit hasarı meydana gelir ⁽²⁾.

Bu otoimmuniteyi başlatan mekanizma net bilinmemekle birlikte, anti-LKM1 antikorunun hepatit C virüsü ile enfekte bireylerde pozitif bulunması ve hepatit C virüs homolojisinin cP4502D6 ile uygun olması, mekanizmanın tetiklenmesinde virüslerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir ⁽³⁾. Günümüzde birçok çevresel faktörün intestinal disbiozisi tetiklediği, bunun da alerjik ve otoimmun hastalıkların oluşumuna yatkınlığa neden olduğu bilinmektedir. İntestinal disbiozisin deneysel otoimmun hepatitlerde rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır ⁽⁴⁾. Ayrıca bazı (nitrofurantoin ve minosiklin) ilaçların otoimmun hepatit ilişkili olduğu gösterilmiştir ⁽⁵⁾.

EPİDEMİYOLOJİ

İnsidans-Prevelans

Çocukluk yaş grubunda OİH’in prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Etnik kökenlere göre hastalığın prevalansını ve insidansının farklılık göstermektedir. Yapılan son çalışmalarda, pediatrik OİH insidansı 0,23-4/100.000 olup, ayrıca son 20 yılda çocuk OİH insidansında 6 kat artış görüldüğü bildirilmiştir ^(1,6,7).

Özellikle çocuk ve adölesan yaş grubunu etkileyen Tip 2 OİH prevalansı bilinmemektedir. Ancak, Tip 1 OİH’in Tip 2 OİH’den 5,5 kat daha sık olduğu saptanmıştır ⁽⁶⁾.

Genetik

Otoimmun hepatit gelişmesi için OİH’li hastaların akrabalarında 10 yıllık kümülatif risk %0,1 olmasına rağmen, birinci derece akrabalarında OİH gelişme ihtimalinin 5 kat arttığı gösterilmiştir ⁽⁸⁾.

Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, HLA bölgesinde yer alan ve antijenik peptitlerin T hücrelerine sunulmasında ve adaptif immün yanıtların başlatılmasında rol oynayan “the human major histocompatibility complex” (MHC) gen ürünlerinin Tip 1 OİH’e duyarlılık kazandırdığı bildirilmiştir ⁽¹⁾. En güçlü ilişki sınıf II MHC lokusu olan HLA-DRB1 lokusu ile saptanmıştır ⁽⁶⁾. İlişkili HLA genotipleri etnik gruplar ve coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermektedir ^(3,4). Bununla birlikte, epigenetik faktörlerin OİH gelişimindeki rolü değerlendirilmiştir. MikroRNA’lardan miR21 ve miR122’nin OİH’de hastalık şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir ⁽⁹⁾.

Tip 2 OİH, olguların %17-27’sinde karaciğer hastalığı bildirilen otozomal-resesif bir monogenik bozukluk olan otoimmun poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi (APECED) sendromunun bir parçası olabilir ⁽⁴⁾. Ayrıca OİH X’e bağlı immün disregülasyon-poliendokrinopati-enteropati (IPEX) sendromu, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID)

ve Hiperimmunoglobulin-M Sendromu ve Selektif Ig A eksikliği ile ilişkilidir ^(1,10).

Yaş-Cinsiyet:

Her iki tip OİH'te de hastaların dörtte üçü kızdır. Otoimmün hepatit Tip 1, her yaş döneminde görülmekle birlikte özellikle çocukluk ve adolesan dönemi ile 40 yaş civarı daha sık görülür. Otoimmün hepatit Tip 2, genellikle bebeklik dönemi dahil çocuk ve genç yetişkinlerde görülmektedir ⁽⁴⁾ (Tablo 1).

Tablo 1. Tip 1 ve 2 OİH klinik özellikleri.

Özellik	Tip-1 OİH	Tip-2 OİH
İnsidans	1,5-3/100,000	<0,5/100,000
Başlangıç Yaşı	· Çocuk ve adolesan (ort. 11 yaş) · Erişkin (40 yaş civarı)	· Bebek, çocuk ve adolesan (ort. 7 yaş)
Cinsiyet	%75-%80 kız	
Seroloji	· %100 ANA ve/veya ASMA pozitifliği	· %100 anti-LKM-1 ve/veya anti-LC-1 pozitifliği · %40'a kadar anti-SLA pozitif · IgA eksikliği
HLA yatkinliği	· HLA-DRB1*0301 · HLA-DRB1*1301 · HLA-DRB1*0401 · HLA-DRB1*0405 · HLA-DRB1*0404	· HLA-DRB1*0701 · HLA-DRB1*0301 · HLA-DRB1*15
Prezentasyon	· Sinsi başlangıç~%38 · Siroz~%20	· Akut karaciğer yetmezliği~%25

OİH, otoimmün hepatit; ort, ortalama; IgA, immunglobulin A; ANA, anti nükleer antikor; ASMA, anti düz kas antikor; anti-LKM-1, anti karaciğer-böbrek mikrozomal antikor; anti-LC-1, anti karaciğer sitozolik antikor; anti-SLA, anti solübl karaciğer antikor.

KLİNİK BELİRTİ ve BULGULAR

Otoimmün hepatitin çocukluk çağındaki başvuru şekli değişken olması nedeniyle her türlü karaciğer hastalığı bulguları ile başvuran tüm çocuklarda OİH'den şüphelenilmelidir. Tip2 OİH hastalarında akut karaciğer yetmezliği ile başvuru daha sık görülmektedir. Klinik muayenede, OİH tanılı hastaların en az 1/3'ünde, tanı anında siroz bulguları vardır ve hastalık sürecinin uzun süredir devam ettiğinin göstergesidir. Spider nevi ve palmar eritem gibi siroz cilt bulguları ile karşımıza çıkabilir.

Otoimmün hepatit aşağıdaki beş tablo ile karşımıza çıkmaktadır ⁽¹⁾:

1. Otoimmün hepatit tanılı hastalar; nonspesifik hâlsizlik, mide bulantısı, kusma, anoreksi, eklem ve karın ağrısı semptomları sonrasında sarılık, koyu renkli idrar ve akolik dışkı gibi viral hepatite benzeyen akut prezentasyon ile
2. Tip 1 OİH tanılı hastaların %3'ü ve Tip 2 OİH tanılı hastaların %25'i fulminan hepatik yetmezlik ile
3. Tip 1 OİH tanılı hastaların %40'ı ve Tip 2 OİH tanılı hastaların %25'i altı aydan birkaç yıla kadar sürebilen nonspesifik semptomlarla (progresif yorgunluk, tekrarlayan sarılık, amenore, baş ağrısı, anoreksi, eklem ve karın ağrısı, ishal, kilo kaybı) karakterize sinsi başlangıç ile
4. Her iki tip de hastaların %10'u sarılık ve karaciğer hastalığı öyküsü olmadan siroz ve portal hipertansiyonun komplikasyonları (özofageal/gastrik varis kanaması, kanama diyatezi, splenomegali) ile
5. Herhangi bir belirti veya bulgu olmadan tesadüfen transaminaz yüksekliği ile başvuru olabilir.

Her iki tipte de ailelerin %40'ında otoimmün hastalık öyküsü vardır. Hastaların yaklaşık %20'sinde de Hashimoto tiroidit, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), Coombs pozitif hemolitik anemi, vitiligo, psöriazis, çölyak hastalığı, insüline bağımlı diyabet mellitus, Behçet hastalığı, Sjögren sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, glomerülonefrit, idiyopatik trombositopeni, ürtikerya pigmentoza, multipl skleroz, hipoparatiroidi ve Addison hastalığı gibi tanı anında olan veya takip sırasında gelişen ekstrahepatik otoimmün hastalıklar görülmektedir ^(1,8). Tip 1 ve Tip 2 OİH'in klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sklerozan Kolanjit ve Overlap Sendromu

Sklerozan kolanjit (SK), safra kanalları ve karaciğerin ilerleyici fibrozisine yol açan intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra ağacını etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır ⁽¹⁰⁾. Tanı kolanjiyografide tipik

safralı kanalı lezyonlarının gösterilmesi ile konur. Yetişkinlerde yaygın olarak primer sklerozan kolanjit (PSK) olarak adlandırılmaktadır. Primer terimi etiyo-lojik faktörler bilinmediğinde kullanılır. Ancak, çocuklarda erişkinden farklı olarak ABCB4 (MDR3) gen mutasyonu, kistik fibrozis, immün yetmezlik ve Langerhans hücreli histiyositoz gibi hastalıklarla ilişkilidir ⁽¹⁾.

Küçük Kanal Sklerozan Kolanjiti tipik kolestaz semptomları olan hastalarda, karaciğer histolojisi SK ile uyumlu iken endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) veya manyetik rezonans kolanjiyopankreatografide (MRCP) görünür safralı kanalı anormallikleri olmamasıdır. Küçük kanal SK çocuklarda erişkinlere göre daha yaygındır ⁽¹⁰⁾.

Sklerozan kolanjit çocukluk yaş grubunda OİH ile birlikte olduğu durumunda örtüşme "overlap" sendromu terimi kullanılmaktadır. Bu durumda sıklıkla evrensel kabul edilmemekle birlikte, OSK terimi kullanılmaktadır ^(1,10). Overlap sendromu, çocuklarda yetişkinlere göre daha sık görülmektedir. Çocuklarda SK prevalansı 1,5/100.000 olarak bildirilmiştir ⁽⁷⁾. Genetik yatkınlık değerlendirildiğinde OSK'in HLA DRB1 *1301 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ⁽¹¹⁾.

Tip 1 OİH'de olduğu gibi karın ağrısı, kilo kaybı ve aralıklı sarılık OSK'de sık görülen bulgulardır. Otoimmün sklerozan kolanjit her iki cinsiyette eşit oranda görülmektedir ⁽⁴⁾. Otoimmün sklerozan kolanjit bulguları saptanan hastalarda İBH yönünden inceleme yapılmalıdır.

Karaciğer Nakli Sonrası De Novo Otoimmün Hepatit

De novo otoimmün hepatit; otoimmün karaciğer hastalığı dışındaki nedenlere bağlı karaciğer nakli (KN) yapılan hastalarda görülen otoimmün hepatit tablosudur; transaminaz yüksekliği, otoantikor seropozitifliği ve plazma hücresinden zengin infiltrasyonun oluşturduğu arayüz hepatiti ile karakterizedir ⁽¹²⁾.

Karaciğer nakli sonrası zaman içerisinde alıcıların yaklaşık %70'inde spesifik olmayan otoantikor gelişimi görülmektedir. Bununla birlikte, çocuklarda de novo OİH prevalansı %2-6'dır ^(13,14). Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, allogreft rejeksiyonun bir formu mu veya gerçek bir alloimmün reaksiyon mu olduğu net değildir ⁽¹²⁾. De novo otoimmün hepatit, KN sonrası yineleyen Hepatit C infeksiyonu olan hastalarda da görülebilir.

TANI

Laboratuvar

Hastalarda transaminaz yüksekliği yanında bir kısmında hipoalbuminemi, protrombin zamanında uzama ve gama globulin düzeyinde artış görülmektedir. Ancak bu bulgular tanı için yeterli değildir. Otoimmün hepatit tanısı için serolojik testlerin pozitifliği ve IgG düzeyindeki artış spesifik belirteçlerdir. Bununla birlikte, bazı olgularda IgG düzeyi çok yüksek olmamakla birlikte, tedavi altında düzeyde düşme görülmektedir. Tüm Tip 1 OİH olgularında anti nükleer antikor (ANA) ve/veya anti düz kas antikor (ASMA) pozitifdir. Tip 2 OİH olgularında karaciğer-böbrek mikrozomal antikor 1 (anti-LKM-1) ve/veya karaciğer sitozol antikor 1 (anti-LC-1) antikorları pozitifliği görülmektedir. Hepatit C hastalarının bir kısmında anti-LKM1 pozitif saptanabileceğinden Tip 2 OİH tanısı kesinleşmeden önce hepatit C hastalığının dışlanması gereklidir. Bununla birlikte, OSK olgularında periferik antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) veya periferik antinükleer antikor (p-ANNA) pozitifliği ve eşlik eden İBH tanısı açısından önemlidir. Anti-SLA (solübl karaciğer antijeni antikor), Tip 1 OİH ve OSK olgularında pozitifdir ayrıca Anti-SLA pozitifliği üçüncü bir tip OİH olarak da yorumlanmaktadır. Bu antijenin pozitif olduğu olgularda hastalığın seyri daha ağırdır. Otoimmün serolojik testleri negatif olup, seronegatif OİH çocuklarda tanımlanmıştır ⁽²⁾.

ASMA antikoruna erişkin ve çocuklarda hastalığın aktivasyonunun takibinde kullanılmakla beraber, çocuk-

larda Tip 2 OİH aktivasyon takibinde anti-LKM1 ve anti-LC1 antikorları kullanılmıştır.

Histopatoloji

Tanı koymak için karaciğer biyopsisi gereklidir. Tipik histolojik bulgu; lobüle kadar genişleyen portal alanların yoğun mononükleer ve plazma hücresi infiltrasyonu, lamina propria'nın aşınması ile lobülün çevresinde hepatositlerin yok edilmesi "arayüz hepatiti" olarak tanımlanır. Hepatosit ölümünden kaynaklanan ve portal alandan lobüle genişleyen bağ dokusu çökmesi (köprüleşme nekrozu, rozet formasyonu) ile hepatik rejenerasyon görülen diğer bulgulardır. Portal alandaki inflamasyon derecesi ve plazma hücrelerinin sayısı, hastalık şiddetine göre değişmektedir.

Otoimmün sklerozan kolanjitin histolojik bulguları biliyer sistemin tutulumunun heterojen olması nedeniyle değişkendir. Karakteristik olarak portal alandaki safra kanallarında konsantrik duktal fibrozis (soğan kabuğu) görülmekle birlikte patognomik değildir. Otoimmün sklerozan kolanjit için büyük intrahepatik safra kanallarında ince duvarlı, tübüler veya sakküler dilatasyon, semisirküler veya anüler fibrozis, fibroz bant hâlini alan safra kanalları, tam veya kısmi luminal obstrüksiyon patognomoniktir ⁽¹⁵⁾.

Skorlama Sistemleri

Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu (IAIHG), OİH tanısına yönelik erişkin hastalarda kullanılmak üzere skorlama sistemleri geliştirmiştir. Bu skorlama sisteminde belirtilen pozitif kriterlere ek olarak, negatif kriterler, hepatit B veya C virüsü ve Wilson hastalığı veya alkol ile enfeksiyonun kanıtlarını içerir. Bu skorlama sisteminin dezavantajları; OSK ile OİH'i kesin ayıramamasıdır. Alkolik hepatit gibi seçenekler çocuklar için bu skorlama sisteminde düzenleme gereksinimi doğurmuştur. Temel prensip hepatit yapan diğer nedenlerin dışlanmasıdır. ESPGHAN (European Society Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) komitesi tarafından yapılan tanı kriterleri

OİH ve OSK ayırımını içermektedir (Tablo 2) ⁽¹⁾.

Tablo 2. Çocuklarda otoimmün hepatit için önerilen tanı kriterleri.

		OİH	OSK
Otoantikorlar	· ANA ve/veya ASMA		
	≥1:20	1	1
	≥1:80	2	2
	· Anti-LKM-1		
	≥1:10	1	1
	≥1:80	2	1
IgG	· Anti-LC-1 pozitif	2	1
	· Anti-SLA pozitif	2	2
	· pANNA pozitif	1	2
	· Normal	1	1
	· >Normalin 1,2 katı	2	2
	· Viral nedenler	1	1
Karaciğer biyopsisi	· OİH ile uyumlu	1	1
	· Tipik OİH bulguları	2	2
	· Çocuklarda sık görülen diğer hepatit nedenlerinin dışlanması	2	2
	· Yağlı karaciğer		
Çocuklarda sık görülen diğer hepatit nedenlerinin dışlanması	· Wilson hastalığı		
	· İlaç ile ilişkili		
	· Alfa-1 antitripsin eksikliği		
	· Ekstrahepatik otoimmünite (+)	1	1
Eşlik eden hastalıklar	Otoimmün hastalık (+)	1	1
Aile öyküsü	Normal	2	-2
Kolanjiografi	Anormal	-2	2

OİH, otoimmün hepatit; OSK, otoimmün sklerozan kolanjit; ANA, anti nükleer antikor; ASMA, anti düz kas antikor; anti-LKM-1, anti karaciğer-böbrek mikrozomal antikor; anti-LC-1, anti karaciğer sitozolik antikor; anti-SLA, anti solübl karaciğer antikor; IgG, immünoglobulin G.

Skor ≥7: muhtemel OİH; ≥8: kesin OİH. Skor ≥7: muhtemel OSK; ≥8: kesin OSK

TEDAVİ

Otoimmün hepatit tedavisinde amaç; karaciğer inflamasyonunu azaltmak, remisyonu sağlamak, klinik bulguları düzeltmek ve yaşam beklentisini uzatmaktır ⁽¹⁾. Otoimmün hepatitte standart tedavi; prednizon (veya prednizon) 2 mg/kg/gün (max 60 mg/gün) başlanması ve izlemde transaminaz düzeylerindeki azalmaya paralel, haftalık olarak kademeli 4-8 haftalık sürede, 2,5-5 mg/gün idame dozuna azaltılmasıdır. Çoğu hastada ilk iki ayda aminotransferaz düzeylerinde %80 oranında düşüş sağlanır, ancak tamamen normale gelmesi aylar sürebilir. Steroid yan etkilerinin takibi açısından ilk 6-8 hafta karaciğer fonksiyon testleri haftalık kontrol edilmelidir. Steroid yan etkilerinden koruyucu bir ajan olarak azatiyoprin (AZA) eklenme zamanı farklı merkezlerde kullanılan protokollere göre değişir. Bazı merkezler AZA'yi yalnızca ciddi steroid yan etkileri varlığında veya tek steroid tedavisi ile transaminaz seviyelerindeki azalma durduğunda 0,5 mg/kg/gün olarak başlamakta, toksisite

belirtilerinin yokluğunda biyokimyasal kontrol sağlana kadar maksimum 2-2,5 mg/kg/gün'e arttırmaktadır. Diğer merkezlerde ise AZA, steroid tedavisinin genellikle 2. haftasında 0,5-2 mg/kg/gün olarak eklenmektedir. Hastaların %85'inde AZA eklenmesine gereksinim duyulur ⁽¹⁾. Bazı merkezler AZA ve steroid kombinasyonunu tedavi başlangıcında birlikte kullanmaktadır. Fakat tanıda kombine olarak başlanmasının, steroid indüksiyonu sonrası gereklilik halinde AZA eklenmesinden daha fazla yan etki ve daha yüksek relaps riski taşıdığı bildirilmektedir ⁽¹⁶⁾. Özellikle sirotik ve ikterik olan akut ağır OİH kliniğindeki olgularda AZA'nin hepatotoksik etkisi nedeni ile öncelikle steroid tedavisi önerilmektedir ⁽¹⁾.

Tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT) aktivite düzeyinin AZA tedavisine başlamadan önce ölçülmesi ilaç metabolizması ve toksisitesinin belirleyicisi olarak önerilmektedir. Azatiyoprin metabolitlerinden 6-tiyoguanin ve 6-metilmerkaptopürin düzeylerinin ölçümünün de ilaç toksisitesini belirlemede yararlı olabileceği bildirilmektedir ⁽¹⁷⁾. Özellikle 6-tiyoguanin düzeyinin 50-250 pmol arası düşük düzeyde tutacak 1,2-1,6 mg/kg/gün AZA tedavisi ile remisyon sağlanabildiği ve OİH Tip 1'de AZA monoterapisi ile idamenin sağlanabildiği bildirilmektedir ⁽¹⁷⁾. Bu nedenle remisyon sağlandıktan sonra steroid azaltılarak kesilebilir ve tekli AZA monoterapisi ile devam edilerek steroid yan etkilerinden kaçınılabılır. Hastalar genellikle kesilmeden önce uzun süreli steroid tedavisine gereksinim duyarlar, yarısında ise tedavinin ilk bir yılı içinde steroid tedavisinin kesilebildiği bildirilmektedir ⁽⁴⁾. Bu standart tedavi önerilerinin aksine küçük bir grup ile yapılan yeni bir çalışmada, asemptomatik OİH tanısı olan seçilmiş çocuklarda indüksiyon tedavisinde steroid kullanılmadan AZA monoterapisi ile remisyonun sağlanabildiği, yalnızca remisyonun süresinin indüksiyonda steroid kullanılan gruba göre daha uzun olduğu bildirilmektedir ⁽¹⁸⁾.

Pediyatrik yaşta remisyon, normal aralıktaki transaminaz düzeyleri ile tam klinik iyileşme olarak tanımlanır. Son yıllarda remisyon tanımına; IgG seviyelerinin

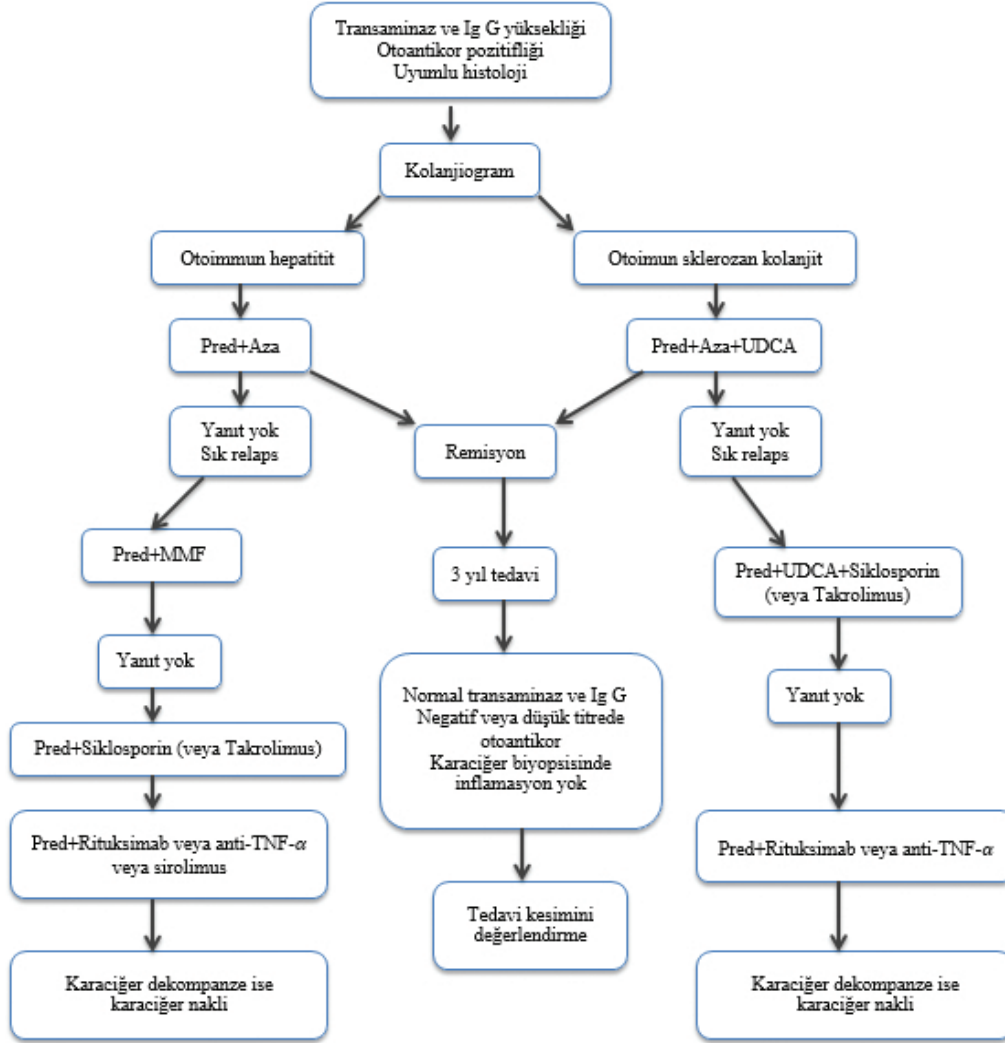
normalleşmesi, negatif veya çok düşük titrede otoantikolar ve inflamasyonun histolojik olarak gerilemesi şeklinde 3 kriter daha eklenmiştir ⁽⁴⁾. Bununla birlikte, histolojik yanıt biyokimyasal yanıtın gerisindedir ve klinik, biyokimyasal ve immünolojik remisyon her zaman histolojik düzelmeyi yansıtmaz. Karaciğer biyopsisi sıklıkla yinelemediği için transaminaz ve IgG düzeyleri normal, ANA ve SMA negatif veya düşük titre (<1:20) ve anti-LKM-1 ve anti-LC-1 <1:10 veya negatif ise remisyon kabul edilmektedir ⁽¹⁾. Relaps ise remisyon sağlandıktan sonra aminotransferaz düzeylerinde artış olmasıdır. Tedavi sırasında relaps hastaların %40'ında görülür, özellikle tedavinin ilk iki yılında ve adolesan dönemde tedavi uyumsuzluğu nedeniyle relaps riski fazladır. Daha agresif olgularda, steroidin çocuğun büyümesindeki olumsuz etkilerini azaltmak için idamede gün aşırı uygulanması ile relaps riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir. Steroidin günlük küçük dozlar ile idame tedavisinde daha etkili olduğu ve final boyu etkilemediği gösterilmiştir ⁽¹⁹⁾.

Çocuklarda otoimmün karaciğer hastalıklarında standart tedaviye dirençli veya yan etki nedeni ile tedavinin devam edilemediği durumlarda kullanılabilen alternatif tedavi seçenekleri de bulunmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Otoimmün karaciğer hastalıklarında alternatif tedaviler.

Budezonid	· OİH'de remisyonun indüksiyonu ve idamesinde kullanılabilir. · Prednizo(lo)na göre daha az yan etki görülür. · Sirotik hastalarda etkili değildir. · Standart tedaviye göre etkinliği düşük saptanmıştır.
Mikofenolat mofetil	· Standart tedaviye dirençli veya AZA'i tolere etmeyen olgularda kullanımı önerilmektedir.
Siklosporin	· Standart tedaviye üstünlüğü net değil. · Kozmetik etkiler ve renal toksisite riski var.
Takrolimus	· OİH'de çocuk tecrübesi az ve etkinliği net değil. · Renal toksisite riski var.
Rituximab	· Enfeksiyöz komplikasyonlar görülebilir, etkinliği net değil.
Infliximab	· Etkinliği net değil, enfeksiyöz komplikasyonlar görülebilir. · İBH'da kullanımında OİH'e neden olduğu da gösterilmiştir.

Pediyatrik OİH'de řu anki öneri en az 2-3 yıl tedavinin devam edilmesidir. En az bir yıldır transaminaz ve IgG



Şekil 1. Otoimmün karaciğer hastalıklarında tedavi ve izlem ⁽¹⁾.

Pred: Prednizolon, Aza: Azatiyoprin, UDCA: Ursodeoksikolik asit, MMF: Mikofenolat mofetil

seviyeleri normal ve otoantikorlar düşük titre veya negatif ise tedavi kesilmesi düşünülmelidir. Tedavi kesilmesine karar vermeden önce mutlaka karaciğer biyopsisi yapılmalı ve laboratuvar normal olsa da karaciğerdeki inflamatuvar değişiklikler değerlendirilmelidir (Şekil 1) ^(1,20).

Çocuklarda OİH ile birlikteliği fazla olan OSK mevcut ise immunsupresif tedaviye ursodeoksikolik asit (UDCA) 15 mg/kg/gün eklenmesi önerilmektedir (Şekil 1) ⁽²¹⁾.

PROGNOZ

Çocukluk çağı OİH'de siroz tanıda %44-80 sıklıkla görülebilmektedir ⁽¹⁾. Otoimmün hepatit tanısı alan çocuk ve adolesanlarda mortalite düşük olup, çoğu çocuk uzun dönem tedavi altında klinik olarak stabil izlenmektedir. Tedavi altında çocukların %60-90'ında remisyon sağlanır, tedavi yanıt hızı ve derecesinde hastalığın ağırlığı ve başvuru şekli belirleyicidir. Tedavi kesimi önerilen şekilde uygulandığında Tip 1 OİH'de %20 hastada tedavinin tamamen kesildiği, Tip 2

OİH'de tedavinin kesilemediği görölmektedir. Tedavi kesilmesi denenirken %45 oranında relaps bildirilmektedir ⁽²¹⁾. İmmünespresif tedavi kesiminde başarisızlık; yüksek Uluslararası Düzeltme Oranı (INR), pozitif ANCA titresi, siroz ve non-hepatik otoimmun hastalık varlığı ile ilişkilendirilmektedir ⁽²²⁾. Ayrıca OİH ile OSK birlikteliği prognozu olumsuz etkilemekte, OSK olgularında yalnızca %50'sinde immünespresif tedavi hem parankimal hem biliyer hastalık kontrolünde etkili olabilmektedir ⁽²¹⁾.

Otoimmun karaciğer hastalıklarında son dönem kronik karaciğer hastalığı, hepatik malignite, dirençli klinik bulgular ve steroid tedavisine yanıtız akut karaciğer yetmezliği geliştiğinde karaciğer nakli gerekebilmektedir ⁽¹⁾. Otoimmun hepatitte karaciğer nakil oranı %9-55 arası olup, başvurudan günler veya tandan yıllar sonra gerekli olabilmektedir. Otoimmun hepatitte karaciğer nakli sonrası 5 yıllık sağkalım oranı ise %80-90 olarak bildirilmektedir ⁽¹⁾. Fakat çocuklarda OİH ve OSK'de karaciğer nakli sonrası yaklaşık %30 oranında OİH ve %10-50 oranında OSK yineleyebilmektedir ⁽²³⁾.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu makale için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: None.

Funding: The authors declared that they have received no financial support for this article.

KAYNAKLAR

- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN hepatology committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(2):345-60. [CrossRef]
- Sokollik C, McLin VA, Vergani D, Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G. Juvenile autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018; 95: 69-76. [CrossRef]
- Donaldson PT. Genetics in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002; 22(4):353-64. [CrossRef]
- Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4: 18017. [CrossRef]
- de Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ, et al. Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(1):103-112.e2. [CrossRef]
- Jimenez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, et al. Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis. *Pediatrics* 2015; 136: e1237-48. [CrossRef]
- Deneau M, Jensen MK, Holmen J, Williams MS, Book LS, Guthery SL. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology.* 2013; 58 (4): 1392-1400. [CrossRef]
- L. Grønbaek, H. Vilstrup, L. Pedersen, K. Christensen, P. Jepsen. Family occurrence of autoimmune hepatitis: a Danish nationwide registry-based cohort study, *J. Hepatol.* 2018; 69(4):873-877. [CrossRef]
- Czaja, A. J. Epigenetic changes and their implications in autoimmune hepatitis. *Eur J Clin Invest.* 2018; 48(4). [CrossRef]
- Kerkar N, Chan A. Autoimmune Hepatitis, Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Sclerosing Cholangitis or Overlap Syndrome. *Clin Liver Dis.* 2018; 22(4): 689-702. [CrossRef]
- Terziroli Beretta-Piccoli B, Vergani D, Mieli-Vergani J. Autoimmune sclerosing cholangitis: Evidence and open questions. *Autoimmun.* 2018; 95:15-25. [CrossRef]
- Kwon JH, Hanouneh IA, Allende D, et al. De Novo Autoimmune Hepatitis Following Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2018; 50 (5): 1451-1456. [CrossRef]
- Edmunds C, Ekong UD. Autoimmune liver disease post-liver transplantation: a summary and proposed areas for future research. *Transplantation* 2016; 100: 515-24. [CrossRef]
- Kerkar N, Yanni G. 'De novo' and 'recurrent' autoimmune hepatitis after liver transplantation: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2016 ;66: 17-24. [CrossRef]
- Elsürer R, Bayraktar Y. Primer sklerozan kolanjit. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:127-134.
- Pniewska A, Sobolewska-Pilarczyk M, Pawlowska M. Evaluation of the effectiveness of treatment with prednisone and azathioprine of autoimmune hepatitis in children. *Prz Gastroenterol* 2016; 11: 18-23. [CrossRef]
- Sheiko MA, Sundaram SS, Capocelli KE, et al. Outcomes in pediatric autoimmune hepatitis and significance of azathioprine metabolites. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 80-5. [CrossRef]
- Wehrman A, Waisbourd-Zinman O, Shah A, Hilmara D, Lin H, Rand EB. Steroid Free Treatment of Autoimmune Hepatitis in Selected Children. *J Pediatr.* 2019; 207: 244-247. [CrossRef]
- Samaroo B, Samyn M, Buchanan C, et al. Long-term daily oral treatment with prednisolone in children with autoimmune liver disease does not affect final adult height. *Hepatology* 2006; 44: 438A. <http://insights.ovid.com/hepatology/hepa/2006/10/001/long-term-daily-oral-treatment-prednisolone/670/01515467>.
- European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004. [CrossRef]
- Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-53. [CrossRef]
- Deneau M, Book LS, Guthery SL, et al. Outcome after discontinuation of immunosuppression in children with autoimmune hepatitis: a population-based study. *J Pediatr* 2014; 164: 714-9. [CrossRef]
- Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Recurrence of autoimmune liver disease and inflammatory bowel disease after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016;22(9):1275-83. [CrossRef]