

OTOİMMÜN HEPATİT

AUTOIMMUN HEPATITIS

Nihat AKBAYIR

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı
İletişim: nihatakbayir@maltepe.edu.tr

ÖZET

Otoimmün hepatit, kadın cinsiyet dominansı, yükselmiş transaminaz ve immünglobulin G düzeyleri, otoantikör seropozitifliği ve histolojik düzeyde "interface" hepatit bulgularıyla karakterize, immün mekanizmalarla ortaya çıkan kronik bir karaciğer hastalığıdır. Asemptomatik transaminaz yüksekliğinden siroz ve portal hipertansiyon bulguları ve fulminan hepatite varan farklı klinik tablolarla kendini gösterebilir. Hastalığın erken tanısı konulursa başlanacak immünoşüpresif tedavi ile progresyonun durduğu, histolojik düzeyde fibrozisin gerilediği ve siroza ilerlemesinin önlenilebileceği gösterilmiştir. Karaciğerdeki otoimmün inflamasyonu başlatan ve sürdüren mekanizmalar ve hepatik toleransın neden kaybolduğu hala ortaya konulamamıştır. Ootoimmün hepatit için spesifik ve hedeflenmiş tedaviler yoktur ve tedavi hala non-selektif immünoşüpresyona dayanmaktadır. Bu derlemede otoimmün hepatitin patogenez, tanı ve tedavisindeki yenilikler ele alınmakta, uluslararası otoimmün hepatit grubunun konsensus raporları irdelenmekte ve otoimmün hepatitle örtüşen primer sklerozan kolanjit, primer biliyer kolanjit sendromlarına ilişkin Paris kriterleri vurgulanmaktadır.

Otoimmün hepatitin tedavisinde Hamburg 2016 konsensus raporları şu şekildedir. Steroidler remisyonun indüksiyonunda (normal transaminaz ve IgG) seçilecek ilaçlardır, ancak optimal doz şemaları tartışmalıdır. Azatiyopurin remisyonun sürdürülmesinde (idamesi) seçilecek ilaçtır. Azatiyopurin metabolit düzeyleri dozun ayarlanmasında ve ilaç alımına uyumsuzluğunun ortaya konulmasında yardımcı olur. İki yıldan uzun süren stabil biyokimyasal remisyon ilacın kesilme denemesi için ön koşuldur, çoğu yaşam boyu tedavi gerektirir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hepatit, Gastroenteroloji, Skorlama

SUMMARY

Autoimmune hepatitis is a chronic liver disease caused by immunemechanisms, characterized by signs of female gender dominance, elevated transaminase and immunoglobulin G levels, autoantibody seropositivity and exist of interface hepatitis at histological level. Asymptomatic transaminase elevation may present with different clinical manifestations ranging from cirrhosis and portal hypertension to fulminant hepatitis. If the disease is diagnosed early, progression is stopped with the immunosuppressive treatment, fibrosis regresses at histological level and cirrhosis can be prevented. Mechanisms that initiate and maintain autoimmune inflammation in the liver and the absence of hepatic tolerance have yet to be revealed. There are no specific and targeted therapies for Autoimmune hepatitis and the treatment is still based on non-selective immunosuppression. In this review, the pathogenesis, diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis is discussed, consensus reports of the international autoimmune hepatitis group are examined and primary sclerosing cholangitis overlapping with autoimmune hepatitis and the Paris criteria for primary biliary cholangitis syndromes are emphasized. Hamburg 2016 consensus reports on the treatment of autoimmune hepatitis are as follows. Steroids are drugs to be selected in the induction of remission (normal transaminase and IgG), but optimal dosing schemes are controversial. Azathioprine is the drug to be chosen for the maintenance of remission. Metabolite levels of Azathioprine help in the adjustment of the dose and to demonstrate its incompatibility with drug intake. Stable biochemical remission, which lasts more than two years, is a prerequisite for drug discontinuation, most of which require lifelong treatment.

Key words: Autoimmune hepatitis, Gastroenterology, Scoring

Otoimmün hepatit, kadın cinsiyet dominansı, yükselmiş transaminaz ve immünglobulin G düzeyleri, otoantikör seropozitifliği ve histolojik düzeyde "interface" hepatit bulgularıyla karakterize, immün mekanizmalarla ortaya çıkan kronik bir karaciğer hastalığıdır. Asemptomatik transaminaz yüksekliğinden siroz ve portal hipertansiyon bulguları ve fulminan hepatite varan farklı klinik tablolarla kendini gösterebilir. Hastalığın erken tanısı konulursa başlanacak immüno-supresif tedavi ile progresyonun durduğu, histolojik düzeyde fibrozisin gerilediği ve siroza ilerlemesinin önlenebileceği gösterilmiştir (1). İlk olarak ANA pozitif bulunan bir hastada tanımlandığı için 1956 yılındaki hastalığın adı lupoid hepatit olarak anılmış, kronik aktif hepatit, kronik agresif hepatit, plazma hücreli hepatit, otoimmün kronik aktif hepatit gibi terimlerden sonra 1992 de Uluslararası Otoimmün Hepatit Grup (IAIHG) tarafından otoimmün hepatit olarak isimlendirilmiştir (1, 2).

Otoimmün hepatit, serum otoantikörlerine göre iki ayrı tip olarak tanımlanmıştır. Tip I otoimmün hepatit, ANA (anti nükleer antikör) ve/veya ASMA (anti düz kas antikör) pozitifliği ile, Tip II otoimmün hepatit ise anti-LKM-1 (anti karaciğer böbrek mikrozomal tip 1 antikör) veya anti LC-1 (anti karaciğer sitozol tip 1) pozitifliği ile karakterizedir.

Epidemiyoloji ve genetik özellikler:

Otoimmün hepatit tüm etnik gruplarda ve herhangi bir yaşta görülebilir (9 ay-77 yaş), ancak sıklıkla 4-5. dekadlarda tanı konulmaktadır. Hastalık bimodal dağılım göstermekte olup, 10-20 yaş ve 45-70 yaşları arasında olmak üzere iki insidens zirvesi yapmaktadır. Kadınlarda belirgin şekilde daha sık görülmekte olup, kadın/erkek oranı 3.6/1 olarak bildirilmiştir (1). Avrupa ve ABD'den yapılan çalışmalarda prevalansı 11-25/100.000 arasında değişmekte olup, dünyada en yüksek prevalans kuzey Amerika Alaska yerlilerinde bildirilmiştir (43/100.000). Asya- Pasifik bölgesinde ise Yeni Zelanda dışında (24/100.000) Japonya ve Çin verileri batıyla karşılaştırılabilir düzeyde düşük prevalans göstermektedir (3). Otoimmün hepatitin klinik prezentasyonu da etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Siyahlarda hastalık daha agresif bir klinik seyir göstermekteyken, Alaska yerlilerinde daha sıklıkla akut hastalık tablosuyla başlangıç görülmektedir. Hispanik orjinlilerde hastalık klinik ve histolojik olarak yüksek oranda siroz tablosuyla prezente olmakta, Asyalı hastalarda kötü sağkalım oranları izlenmektedir.

Etyopatogenez:

Dominant hipotez, otoimmün hepatite genetik olarak yatkınlık gösteren duyarlı bir bireyde çevresel faktörlere maruz kalınmasıyla karaciğer otoantijenlerini hedefleyen bir immün yanıtın karaciğer hasarını

başlattığı ve sonrasında otoimmün saldırının moleküler beetik birliktelikler 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiş olan human lökosit antijen (HLA) (human major histokompabilite kompleks-MHC) genleri içinde bulunmaktadır. Bu gen bölgesinin ürünleri antijenik peptidlerin T hücrelerine sunumu ve böylece adaptif immün yanıtın başlatılması ile ilgilidir.

Güncel kanıtlar, otoimmün hepatitli bir hastada karaciğer hasarının HLA sınıf II antijenlerin hepatosit yüzeyinde aberran olarak gösterilmesinin, normal hepatosit membran bileşenlerinin antijen sunan hücrelere tanıtılmasına neden olduğunu göstermektedir (4, 5).

Otoimmün hepatitin gelişiminde rol oynayan genetik duyarlılıkla ilgili HLA haplotipleri arasında HLA B8, HLA B14, HLA DR3, HLA DR4 ve HLA Dw3 sayılabilir. Ayrıca bu hastalarda virüs nötralizasyonunda rol oynadığı iyi bilinen kompleman C'ün C4A gen delesyonu bildirilmiştir. Kompleman C4 eksikliğine bağlı olarak virüs eliminasyonundaki yetersizlik, infekte hücrelerin antijenlerine karşı immün yanıtın oluşmasına yol açabilir. HLA DR3 pozitif hastalar daha agresif hastalık seyri, immüno-supresif tedaviye daha az yanıt oranı, daha genç yaşta hastalık başlangıcı ve daha yüksek oranda karaciğer transplantasyon gereksinimi gösterirler. HLA DR4 pozitif hastalarda ise diğer hastalara göre daha yüksek oranda ekstrahepatik manifestasyonlarla karşılaşılır, hastalık daha geç yaşta başlar ve streoidlere daha iyi yanıt verir.

Potansiyel tetikleyiciler

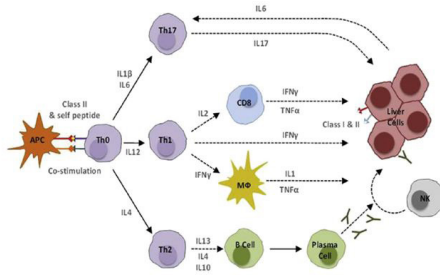
Otoimmün hepatit gelişimine yönelik genetik duyarlılığın artmış olduğu hastalarda karaciğerin otoantijenlerine immün yanıtlar moleküler benzerlik yoluyla tetiklenebilir. Bu modelde ekzojen patojenlere yönelik immün yanıt, yapısal olarak benzerlik gösteren vücudun kendi komponentlerine de çarpaz reaksiyon göstermektedir. Bu teoriye en güçlü destek, tip II otoimmün hepatitdeki anti-LKM1 antikörlerinin otoantijenik hedefi olan sitokrom P4502D6 (CYP 2D6) molekülü ile hepatit C virüsü poliproteinlerinin yüksek oranda homoloji göstermesinden gelmektedir. Gerçekten de kronik HCV hepatitlerin % 10'u anti-LKM1 için seropozitiflik göstermektedir. Diğer tetikleyiciler arasında hepatit B, hepatit A, CMV, HSV tip I, Epstein-Barr virüsü, kızamık sayılabilir. Viral olmayan çevresel tetikleyiciler olarak minosiklin, nitrofurantoin, oksifenisatin, alfa metil dopa, tienilik asit, statinler, melatonin, diklofenak, ornidazol ve intereferonla ilaç orjinli otoimmün hepatit geliştiği bildirilmiştir. Tetikleyici otoantijenler arasında asialoglikoprotein reseptör ve CYP-P450 2D6 vurgulanabilir.

Karaciğer hasarının mekanizması: Otoimmün hepatitte immün yanıtın, self-antijenik peptidlerin etkinleşmemiş

(uncommitted) yardımcı T lenfositlerin (T helper, Th0) hücre reseptörlerine (TCR) sunulmasıyla başlatıldığına inanılmaktadır. Self antijenik peptidler profesyonel antijen sunan hücreler (APC) tarafından işlenir ve yüzeylerinde gösterilir (eksprese edilir). Antijen sunan hücreler arasında makrofajlar, dendritik hücreler ve B lenfositler sayılabilir. Ayrıca karaciğer, aralarında karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerinin, Kupffer hücrelerinin ve dendritik hücrelerin bulunduğu çeşitli özelleşmiş antijen sunan hücre popülasyonlarına ev sahipliği yapar. Çeşitli çalışmalar, hem CD4 hem de CD8 efektör T hücrelerine antijen sunumunun in situ gerçekleşebildiği ve bu süreç için bölgesel lenf nodlarına hücrelerin gitmesine gerek olmadığını desteklemektedir (2, 5, 6).

Antijen sunumu sırasında uygun stimulan sinyal varlığında Th0 hücreleri aktive olurlar ve maruz kaldıkları sitokin çeşidine göre değişik yardımcı T hücre alt grupları yönünde farklılaşmaya uğrarlar. İnterlökin-12 (İL-12) ve İL-4 varlığında Th0 hücreleri sırasıyla Th1 ve Th2 hücrelerine farklılaşırken, İL-1β ve İL-6 varlığında farklılaşma Th17 hücreleri yönünde olmaktadır. Farklılaşan Th1 hücreleri İL-2 ve IFN-γ üretimini uyarır ve eş zamanlı olarak TNF-α ve IFN-γ üreten CD8 lenfositlerinin aktivasyonuna neden olur. Bu son hücreler MHC-sınıf I ve antijen kompleksini tanıyarak sitotoksisiteyi başlatır. Hepatositlerin IFN-γ'a maruz kalmaları MHC sınıf I ve aberran olarak da MHC sınıf II moleküllerinin hücre yüzeyinde ekspresyonlarının artmasına neden olur. Aberran MHC sınıf II ekspresyonu ise daha fazla T hücre aktivasyonuna yol açarak karaciğer hasarının ilerlemesine neden olmaktadır.

Th17 hücreleri de proinflamatuvar sitokinleri üreterek otoimmüniteye katkıda bulunmaktadır. Primer biliyer sirozdaki rolü daha ayrıntılı olarak ortaya konulmuş olmasına karşın, otoimmün hepatit patogenezindeki rolü araştırılmaktadır. Th17 hücrelerinin otoimmün hepatitli hastaların dolaşımında ve karaciğer içinde sayılarının arttığı gösterilmiştir (2). Otoimmün karaciğer hasarında varsayılan mekanizmalar Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Karaciğer hasarının mekanizması (2) Karaciğer hasarı self antijenik bir peptidin MHC içinde profesyonel bir antijen sunan hücre (APC) tarafından sunulmasıyla başlatılır. Çeşitli sitokinlerle birlikte uygun diğer stimulanların eş zamanlı uyarısı, etkinleşmemiş CD4 yardımcı T hücrelerin (Th0) farklılaşmasını tetikler. İL-6 ve İL-1β, farklılaşmanın proinflamatuvar sitokin İL-17'yi salgılayacak patojenik Th17 hücreleri yönünde gelişmesini sağlar. Th17 hücrelerinin hepatositten İL-6 sekresyonunu uyarması daha da fazla Th17 gelişimine yol açar. Th0

hücrelerinin İL-12'ye maruz kalması Th1 hücreleri yönünde farklılaşmasına neden olur, Th1 hücreleri de IFNγ salgılayarak monosit farklılaşmasına, sitotoksik CD8 T hücrelerinin aktivasyonuna ve doğal öldürücü (Natural Killer) hücrelerin uyarılmasına yol açar. IFNγ MHC sınıf I antijenlerini de uyarır ve hepatositlerin sınıf II antijenleri eksprese etmesini tetikler, bu da inflamasyonu daha da alevlendirir. İL-4 etkisi altında kalmak ise Th2 yönünde farklılaşmaya yol açar. Th2 hücreleri, B hücrelerinin plazma hücrelerine maturasyonunu sağlayacak olan İL-13, İL-4 ve İL-10 salgırlar. Plazma hücrelerinin ürettiği antikorlar, antikor yoluyla hücresel sitotoksiste ve kompleman aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır.

Klinik özellikler:

Prezentasyon: Otoimmün hepatitin klinik seyri azalan ve artan otoimmün aktiviteye bağlı olarak dalgalanma gösterir, bu nedenle asemptomatik seyirden, ciddi akut hepatite ve fulminan hepatite dek uzanan geniş bir klinik yelpaze içinde değişkenlik sergiler. Hastaların %10-25'i akut hepatitle kendini gösterir ve diğer nedenlere bağlı akut hepatitlerden farklılık bulunmaz. Otoimmün hepatitin akut prezentasyonunda iki farklı klinik antiteyle karşılaşılır. Bir tanesi tanı konulmamış subklinik kronik otoimmün hepatitin akut alevlenmesi şeklinde olabilir, diğeri ise kronik histolojik değişikliklerin olmadığı gerçek bir akut hepatit şeklindedir. Akut prezentasyonlu hastaların bir kısmında immünooglobulin G düzeyleri normal, ANA serolojisi negatif olabilir. Akut hepatitle başlayan bu olguların bazılarında ender olarak tablo akut karaciğer yetersizliğine dönüşebilir. Otoimmün hepatit tanısının akılda tutulması, tanı ve tedavideki gecikmenin kötü prognoza yol açabileceği bu hastalıkta hızla başlanacak immünosüpresif tedavi ile hepatosit hasarının progresyonunu önleyecek, karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltacaktır.

Otoimmün hepatitin, başlangıçta peripubertal kadınlarda tanımlanmış olmakla birlikte şimdi tüm yaşlarda, her iki cinsiyette ve tüm etnik gruplarda görülebileceği bilinmektedir. Genel olarak bimodal dağılım göstermekte olup, 10-20 yaş ve 40-60 yaşlar arasında zirve insidens göstermektedir. Bununla birlikte giderek artan sayıda 60-65 yaşın üzerindeki bireylerde otoimmün hepatit tanısı konulmaktadır. Yaygın olarak klinik tablo aşağıdaki semptomların bir veya birkaçı ile kendini göstermektedir. Amenore ilk semptomlardan olabilir, yorgunluk en sık görülen semptomdur, depresyonla başvuran hasta oranı giderek artmaktadır.

- Yorgunluk (en sık semptom)
- Kendini hasta hissetme
- Karın sağ üst kadranda hafif ağrı
- Amenore
- Letarji
- Anoreksiya
- Kilo kaybı
- Bulantı
- Kaşıntı
- Sarılık
- Küçük eklemlerde artralji
- Makulopapüler deri döküntüleri
- Açıklanamayan ateş

Fizik muayene normal olabilir, ya da kronik karaciğer hastalığı bulguları saptanabilir. Tipik olarak fizik muayenede sağlıklı görünen genç bir kadında multipl arteryel örümcekler, karında stria, akne, hirsutismus, hepatomegali, splenomegali görülebilir. İleri evrelerde klinik tabloya portal hipertansiyon bulguları hakimdir.

Tüm olguların %12-35'i asemptomatiktir ve başka nedenlerle (işe girme, okul raporu gibi) yapılan tahlillerde transaminazlar yüksek bulununca gerçekleştirilen ileri tetkiklerle tanı konulur. Tüm olguların yaklaşık üçte biri tanı konulduğu sırada zaten siroz gelişmiş durumda olup, semptomlardan bağımsız olarak bu olgular daha düşük sağ kalım oranı göstermektedir. Otoimmün hepatit tedavi edilmezse %40'ı tanıdan itibaren 6 ay içinde kaybedilir. Bildirilen 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %50 ve %10 düzeyindedir (1-3, 7).

Özel prezentasyon şekilleri:

Gebelik ve post-partum dönem: Hastalığın ilk tanısı gebelik sırasında veya post-partum dönemde konulur. Gebelik sırasında Th1'den Th2'ye dönüşen immün profil nedeniyle gelişen immün toleransa bağlı hastalık düzelmişken, post partum dönemde profilin tekrar tersine dönmesiyle otoimmün hepatit alevlenme gösterir. Gebelik sırasında ya da sıklıkla doğum sonrasında gammaglobulin artışının eşlik ettiği karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluğun ayırıcı tanısında bu tanı mutlaka yer almalıdır.

İlaçlar: Çeşitli ilaçların kullanımından sonra otoimmün hepatit gelişebilmektedir. İlaçların hepatik metabolizması sonucunda oluşan reaktif metabolitlerin hücrel proteinlere bağlandıkları ve oluşan bu moleküler komplekslerin immün sistem tarafından neo-antijen olarak tanınabildikleri gösterilmiştir (4). Minosiklin ve nitrofurantoinle oluşan otoimmün hepatitlerin ilaca bağlı otoimmün hepatit havuzunun % 90'ını oluşturduğu bilinmektedir. Yakınlarda yapılan bir çalışmada ilaçlara bağlı gelişen otoimmün hepatitlerin diğer otoimmün hepatitlerle karşılaştırıldığında oldukça benzer klinik gösterdiği, daha düşük histolojik aktivite gösterdikleri ve uzun süreli immünosüpresyon gerektirmiyor gibi görüldükleri vurgulanmıştır (7). Diğer ilaçlar patogeneze bölümünde de belirtildiği gibi, oksifenisatin, ornidazol, metil dopa, diklofenak, interferon, atorvastatin, yüksek derecede aktif antiretroviraller, biyolojik ajanlar (infliximab, natalizumab, adalimumab) olarak bildirilmiştir.

Viral enfeksiyonlar: Duyarlı bireylerde viral enfeksiyonlardan sonra (hepatit A, Epstein-Barr, HSV 6, kızamık) otoimmün hepatit başladığı bildirilmiştir. Virüslere bağlı akut hepatitlerde açıklanamayan uzamış klinik tablolarda otoimmün hepatit düşünülmelidir.

De novo otoimmün hepatit: Diğer karaciğer hastalıkları nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan erişkin ve çocuk hastalarda otoimmün hepatit geliştiği bildirilmiştir (de novo otoimmün hepatit). Bu tablo için post-transplant immün hepatit, otoimmün hepatite benzeyen graft disfonksiyonu, post-transplant plazma hücreli hepatit gibi çeşitli alternatif isimler önerilmiştir. Bu antitenin doğru zamanda tanınması, graft rejeksiyonundan ve giderek yeni bir karaciğer transplantasyonu gereksiniminden kaçınmak için çok önemlidir. Tablo 1'de otoimmün hepatitin klinik özellikleri özetlenmektedir.

Tablo 1. Otoimmün hepatitin özellikleri (6)

Değişken	
Epidemiyoloji	Tüm dünyada her ırkta, 10-25/100.000 prevalans
Kadın/Erkek	4-6/1
Prezentasyon	Herhangi yaş (puberte civarında ve 4-6. dekadlar arasında bimodal dağılım, önemli bir hasta grubu da daha ileri yaşlarda)
Yaşı	
Klinik tablo	Asemptomatikten akut ciddi veya fulminan hepatite dek geniş yelpaze En yaygın klinik fenotip (yaklaşık olguların 2/3'ü) bir veya daha fazla non-spesifik semptom: yorgunluk, sağ üst kadranda hafif ağrı, letarji, bitkinlik, anoreksiya, bulantı, kaşıntı, sarılık, küçük eklemlerde artralji Akut başlangıçlı iki farklı antiteyi kapsar (kronik otoimmün hepatit zemininde akut alevlenme ve kronik hastalığa ilişkin histolojik bulgular olmaksızın gerçek akut hepatit) Hastaların 1/3'ünde tanı anında semptom olup olmadığına bakılmaksızın siroz gelişmiş durumdadır
Fizik muayene	Hastalığın evresine göre tümüyle normal bulgulardan kronik karaciğer hastalığı ve/veya portal hipertansiyonun bulgularına dek değişebilir (hepatomegali, splenomegali, asit, varisler, hepatic ansefalopati)
Özel durumlarla prezentasyon	Gebelik veya erken postpartum dönem De novo otoimmün hepatit (Diğer hastalıklar nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılanlarda) İlaç orjinali otoimmün hepatit (İlaç veya bitkisel ürünlerin alımında sonra; nitrofurantoin ve minosiklin olguların %90'ını oluşturur)
Spesifik özellikler	Otoimmün veya immün mekanizmalı bir grup hastalık sıklıkla görülür (en sık otoimmün tiroidit, vitiligo, alopesia, romatoid artrit, DM tip I, ülseratif kolit, çölyak hastalığı)
Komplikasyonlar	Diğer karaciğer hastalıklarına kıyasla daha az sıklıkta HSK gelişir, HSK siroz zemininde gelişir, tüm sirotik otoimmün hepatitli hastalarda izlem gereklidir
HSK:hepatosellüler karsinom	

Otoimmün hepatitin ekstrahepatik bulguları:

Otoimmün hepatitin bir diğer özelliği de hastanın kendisinde veya 1. derece akrabalarında otoimmün ya da immün mekanizmalarla oluşan hastalıklar görülebilmesidir. En sık görülenler arasında otoimmün tiroidit, DM tip I, ülseratif kolit, vitiligo, çölyak hastalığı sayılabilir (Tablo 2).

Tablo 2. Otoimmün hepatite eşlik eden ekstrahepatik hastalıklar (2)

Hastalık	Sıklık
Sık görülenler	
Tiroidit	%10-23
Diyabetes Mellitus	%7-9
İnflamatuvar barsak hastalığı	%2-8
Romatoid artrit	%2-5
Psöriyazis	%3
Sjögren sendromu	%1-4
Mikst konnektif doku hastalığı	%2-5
Sistemik lupus entematozus	%1-2
Çölyak hastalığı	%1-2
Glomerulonefrit	%1
Multipl skleroz	%1
Olgu sunumları	
Anti fosfolipid sendrom	
Otoimmün pankreatit	
Felty sendromu	
Fibrozlaşan alveolit	
Hemolitik anemi	
İdiyopatik trombositopenik purpura	
Mononöritis multipleks	
Myastenia gravis	
Pannikülitis	
Poliglandüler otoimmün sendrom tip I	
Polimiyozit	
Üveit	
Vitiligo	

Eşlik eden immünolojik hastalıklar otoimmün hepatitte kronik viral hepatite kıyasla daha sık görülmektedir. Bir çalışmada eşlik eden immünolojik hastalık oranı otoimmün hepatitte %38, kronik viral hepatitte %22 oranında bulunmuş, ekstrahepatik hastalıkların türü açısından farklılık saptanmamıştır (8). Eşlik eden hastalıklar otoimmün hepatitin ortaya çıkmasından önce başlayabilir, ya da tanı konulduktan sonra oluşabilir. Eşlik eden hastalığın klinik bulguları son derece değişken olabilir, spesifik olarak araştırılmadıkça gizli kalabilir (örneğin çölyak hastalığı için anti endomysial antikorların istenilmesi, rutin kolonoskopide ülseratif kolitin saptanması gibi).

Ekstrahepatik bozukluklar hem tip I, hem de tip II otoimmün hepatitte görülür.

Tip I otoimmün hepatit: En yaygın görülen hastalıklar, tiroidit, Grave's hastalığı, ülseratif kolit ve romatoid artrit. Ülseratif kolit daha tipik olarak PSK ile birliktelik gösterir, ancak herhangi

bir kolanjit bulgusu olmadan otoimmün hepatitte de görülebilir. Bir çalışmada 105 otoimmün hepatitli hastanın % 16'sında kronik ülseratif kolit saptanmıştır (8). Diğer hastalıklar arasında üveit, çölyak hastalığı, pernisiyöz anemi, Sjögren sendromu, mikst konnektif doku hastalığı, CREST sendromu ve Weber-Christian vaskülit sayılabilir. Bu son hastalık, yineleyen subkutan yağ dokusunda inflamasyonlarla seyreden, sıklıkla kadınlarda görülen, sistemik tutulum da gösteren otoimmün bir hastalık olup, simetrik lezyonlar kalça ve bacakların distalinde tutulum gösterir. Ateş, bitkinlik, artraljiler, bulantı, kusma, karın ağrısı, kilo kaybı, hepatomegali ile seyreder.

Tip II otoimmün hepatit: En sık görülen diğer otoimmün hastalıklar arasında tip I DM, otoimmün tiroid hastalığı ve vitiligo sayılabilir. Tip II otoimmün hepatitle birliktelik gösteren vitiligo, tırnak distrofisi, alopesiadan oluşan bir sendrom tanımlanmıştır (8). Ayrıca otoimmün poliglandüler sendrom tip 1'li (hipoparatiroidi, kandidiyazis, sürrenal yetmezliği ve gonadal yetersizlikle kendini gösteren otoimmün resesif bir hastalık) hastaların %10'unda tip II otoimmün hepatit de görülmektedir.

Komplikasyonlar:

Otoimmün hepatitin komplikasyonları diğer kronik karaciğer hastalıklarının komplikasyonlarıyla aynıdır. Daha önce de belirtildiği gibi, tanı konulduğu anda olguların 1/3'ünde siroz gelişmiş durumdadır. Bu nedenle doğru zamanda doğru tanı hastalığın siroza, dekompanseasyona ve hepatosellüler karsinom (HSK) gelişimine doğru ilerlemesini durdurabilir. Otoimmün hepatitte diğer karaciğer sirozu nedenleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az sıklıkla HSK gelişmektedir. Bununla birlikte son yapılan bir çalışmada hepatik ve ekstrahepatik malignite riskinin otoimmün hepatitlerde anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (6).

Laboratuvar bulguları: Genel kural olarak transaminaz yüksekliği karakteristiktir, transaminaz düzeyindeki artışlar bilirubin, alkalen fosfataz ve GGT'ye göre ön plandadır. Transaminaz düzeyleri normalin üst sınırının biraz üzerinden yaklaşık 50 kat artışa dek değişkenlik gösterebilir.

Kolestatik enzimler normal veya orta derecede artış gösterebilir. İlginç olarak bazı yeni çalışmalarda transaminaz yüksekliği boyunca GGT'nin de artmış olabileceği ve bu parametrenin tedavi sonucuna yönelik prediktör olabileceği gösterilmiştir (6). Bununla birlikte bazı hastalarda kolestatik enzimleri transaminaz değerlerinin önünde bir artış gösterir. Bu durumda ayırıcı tanıda ekstrahepatik kolestatik, viral hepatitlerin kolestatik formu, ilaca bağlı karaciğer hastalığı, primer biliyer siroz (PBS), primer sklerozan kolanjit (PSK) veya otoimmün kolanjit mutlaka düşünülmelidir. Otoimmün hepatit için bir diğer karakteristik test immünooglobulin G (IgG) düzeylerinin artmış olmasıdır. Tipik olarak selektif IgG artışı söz konusudur, IgA ve IgM değerleri ise normal sınırlardadır. IgA artışı otoimmün hepatitten çok steatohepatit ve ilaca bağlı karaciğer hasarını düşündürür. IgM artışı ise PBS veya PSK için karakteristiktir. Serum globulin düzeyleri de poliklonal gamma globulin düzeylerindeki artışa bağlı olarak yükselmiştir. Bu karakteristik IgG artışı, tanıya katkıda bulunduğu gibi, hastalık aktivitesi için de çok uygun bir göstergedir. Transaminaz değerleriyle birlikte IgG düzeyinin de normale dönmesi otoimmün hepatitte biyokimyasal remisyonun bir komponentidir. Bununla birlikte, olguların yaklaşık % 15-20'sinde özellikle çocuk veya yaşlılarda ve ciddi akut olgularda IgG prezentasyon sırasında normal olabilir (1, 6). Bu yüzden otoimmün hepatit tanısı yalnızca IgG normal olduğu için ekarte edilmemelidir.

Otoimmün hepatit tanısına katkıda bulunacak bir diğer parametre de serum kompleman C4 düzeyi olup, bu hastalarda serum değeri persistan olarak düşük bulunmaktadır (6).

Otoimmün hepatitin sınıflaması ve otoantikolar:

Daha önce de belirtildiği gibi otoimmün hepatit otoantikör profiline göre farklı klinik seyir gösteren iki alt gruba ayrılır. Tablo 3' te bu iki grubun özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 3: Otoimmün hepatitin klinik ve serolojik fenotipleri (6)

Özellik	OİH-1	OİH-2
Otoantikolar	ANA, ASMA, anti F aktin, Anti alfa-aktinin, Anti SLA/LP	Anti-LKM1, anti-LC1, ender olarak anti-LKM3
Sunum yaşı	Herhangi bir yaş	Genellikle çocuk ve genç erişkinlik
Genetik duyarlılık	HLA DR3, DR4 ve DR13	HLA DR3, DR7
Klinik ciddiyet	Değişken	Genellikle akut ciddi
Prezentasyonda histopatolojik özellikler	Hafif hastalıktan siroza dek değişken	Çoğunlukla ilerlemiş
Tedavi başarısızlığı	Ender	Sık
İlacın kesilmesinden sonra nüks	Değişken	Sık
Uzun süreli idame tedavisi gereksinimi	Değişken	Çok yaygın

OİH: Otoimmün hepatit, ANA: Anti nükleer antikör, ASMA: Anti düz kas antikör, Anti SLA/LP: Anti solübl karaciğer antijen/karaciğer pankreas antikör, Anti-LKM1: Anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikör tip I, Anti-LKM3: Anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikör tip III, Anti-LC1: Anti-karaciğer sitozol tip I, HLA: Human lökosit antijen.

Karaciğere spesifik olan ve organ spesifik olmayan otoantikörler patognomonik olmamasına karşın, otoimmün hepatit tanısında çok önemli testlerdir.

Tip I otoimmün hepatit: Otoimmün hepatitlerin % 75-80'ini oluşturur. Serumda antinükleer antikörler (ANA) veya düz kas antikörleri (SMA-smooth muscle antibody) ya da her ikisinin birlikte bulunması ile karakterizedir. Bu antikörler %60-90 oranında pozitif bulunurlar. İndirekt immüno floresan yönteminde ANA'nın boyanma paterni homojen diffüz görünümündedir. Ancak benekli tarzda boyanma da seyrek değildir. Bu nedenle boyanma paternlerinin araştırılması klinik uygulamalarda pratik değildir. Tip I otoimmün hepatit kuzey Amerika ve Avrupa'da en çok görülen otoimmün hepatit formudur. Hastaların %70'i kadındır. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte sıklıkla 40 yaş öncesinde başlar. Ancak tanı genellikle 50-60 yaş civarında konulur. Hastaların %40'ına başka bir otoimmün hastalık (otoimmün tirodit, ülseratif kolit gibi) eşlik ederken, organa özel (organ spesifik) otoantikörlere rastlanma olasılığı düşüktür. İmmünosupresif tedaviye yanıt genellikle iyidir. Serum gamma-globulin düzeyleri tipik olarak 5-6 gr/dl'ye dek yükselmiştir. Bu hastalarda anti-HCV antikörleri (EIA) yalancı pozitiflik gösterebilir. P-ANCA ve histon ve F-aktine yönelik antikörler bulunabilir. P-ANCA tip I otoimmün hepatitte sıklıkla bulunur, ancak PSK ve ülseratif kolitteki prevalansı çok daha fazladır. Otoimmün hepatitte bulunan bu antikör daha farklıdır, periferik nükleer membran komponentlerine reaksiyon gösterir, bu nedenle de p-ANNA olarak da isimlendirilir (periferik anti-nükleer nötrofil antikör). Bu antikör tip II otoimmün hepatitte görülmez.

Otoimmün hepatitte görülen bir başka antikör olan anti-ASGPR (anti-asialoglikoprotein reseptör antikörü) bir karaciğer hücre ekstratı olan ve karaciğer-spesifik protein olarak bilinen antijeni hedefler. Otoimmün hepatitlerin % 90'ında pozitif bulunur, titreleri hastalığın aktivitesi ile korelasyon gösterir. Bununla birlikte bu antikör otoimmün hepatit için spesifik değildir. Viral hepatit, ilaca bağlı hepatit, alkolik hepatit ve PBS'de de saptanabilir, ölçüm teknikleri komple süreçleri gerektirdiği için klinik pratikte uygulanabilirliği sınırlı kalmıştır.

Önceleri tip III otoimmün hepatit olarak isimlendirilen Anti SLA/LP (anti-soluble liver antigen) ve Liver Pancreas (LP) pozitif hasta grubu artık tip I otoimmün hepatitin bir varyantı olarak kabul edilmektedir. Ciddi hastalık seyri, tedaviden sonra yüksek relaps oranları ve ANA/ASMA'nın yokluğu ile karakterize olup, kadınlarda görülmektedir. Saptanma sıklığı %20-50 arasındadır.

Tip 1 otoimmün hepatitli hastalarda HLA A1, HLA B8 ve HLA DR3/DR4 doku guruplarının bulunma sıklığı artmıştır. HLA DR3 pozitif hastalar, HLA DR4 pozitif olanlara göre daha genç (başlangıç yaşı <30), hastalık aktivitesi daha fazla ve tedaviye yanıt oranları daha düşüktür. Tedavi sonrasında nüks gelişimi ve karaciğer transplantasyonuna gereksinim oranları daha yüksektir.

Tip II otoimmün hepatit:

Anti LKM-1 (liver kidney mikrosomal-1) ve Anti LC-1 (liver cytosol-1) otoantikörlerinin varlığı ile karakterizedir. Bu tip otoimmün hepatitli hastaların çoğunluğu çocuk yaşadadır (2-14 yaş arası) ve Akdeniz popülasyonunda daha yaygındır. Tip II otoimmün hepatit, otoimmün hepatitlerin en ciddi formudur. Otoimmün hastalıkların (vitiligo, insüline bağımlı diabetes mellitus, otoimmün tirodit) ve organ spesifik otoantikörlerin pozitif bulunma olasılığı yüksektir. Anti-LKM heterojen bir antikör grubunu oluşturmakta olup, tip II otoimmün hepatitte antikör anti-LKM1 dir, hedef antijeni ise CYP 450 2D6'dir. Bu kronik hepatit C'de görülen anti-LKM'nin aynısıdır. Anti-LKM2 ilaca bağlı hepatitte görülür (ticrynafen, ürikozürik bir diüretik, ciddi toksik hepatite neden olduğu için 1980 yılında klinik kullanımdan kaldırıldı). Anti-LKM2'nin hedef antijeni CYP 450 2C9'dur. Anti-LKM3 ise kronik D hepatitli hastalarda görülen antikördür, hedef antijeni UDGT enzimidir (üridin difosfat glukuronil transferaz). Tip II otoimmün hepatitte görülen bir diğer antikör anti-LC1 (anti-liver cytosol) antikörüdür. Hedef antijen formiminotransferaz siklodeaminazdan oluşur. Tip 2 otoimmün hepatitlerin %30'unda pozitif saptanır. Bu antikör, periportal hepatosit sitoplazmasında immunfloresan ile boyanmasıyla karakterizedir, tersine perisantral hepatositler ise boyanmazlar. Tablo 4'te karaciğer hastalıklarında görülen otoantikörler, eşlik ettikleri hastalıklar ve moleküler hedefleri gösterilmektedir.

Tablo 4: Karaciğer hastalıklarında görülen otoantikörler, moleküler hedefleri, eşlik ettikleri hastalıklar (1)

Otoantikörler	Moleküler Hedefleri	Eşlik ettikleri hastalıklar
ANA	Mülpil nükleer antijenler	OİH, SLE, MKDH, vb
AMA	l-oxo asid dehidrogenaz kompleks	PBS
p-ANCA	h-lamp-2 proteinaz 3	OİH, PSK, PBS
ASMA	Aktin, troponin, tropomiyozin	OİH tip I
Anti-LKM1	CYP 2D6	OİH tip II, HCV
Anti-LKM2	CYP 2D9	Tienlik asit orjinli hepatit
Anti-LKM3	UGT 1A	OİH, Hepatit D
Anti-LM	CYP 2A6	APECED, HCV
Anti-LC1	FTCD	OİH tip II
Anti-SLA/LP	tRNP ^{(Ser)Sec}	OİH tip III?
Anti-LM	CYP 1A2	Dihidralazin orjinli hepatit, APECED
Anti-ASGP-R	Asialoglikoprotein reseptör	Otoimmün karaciğer hastalıkları, HCV

ANA: anti nükleer antikör, AMA: antimitokondrial antikör, p-ANCA: Anti nötrofilik sitoplazmik antikör, ASMA: anti-düz kas antikörü, Anti-LKM: Anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikör, Anti-LM: Anti-karaciğer mikrozomal antikör, Anti-LC1: Anti-karaciğer sitozolik antikör tip I, Anti-SLA/LP: Anti-solubl karaciğer antijen/ karaciğer pankreas antikör, Anti-ASGP-R: Anti asialoglikoprotein antikör, UGT 1A: Uridin glukuronil transferaz 1A, FTCD: formimüno-transferaz siklodeaminaz, OIA: otoimmün hepatit, PSK: primer sklerozan kolanjit, PBS: primer biliyer siroz, HCV: hepatit C virüs, APECED: Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi, SLE: Sistemik lupus eritematozus, MKDH: Mikst konnektif doku hastalığı

Histolojik bulgular:

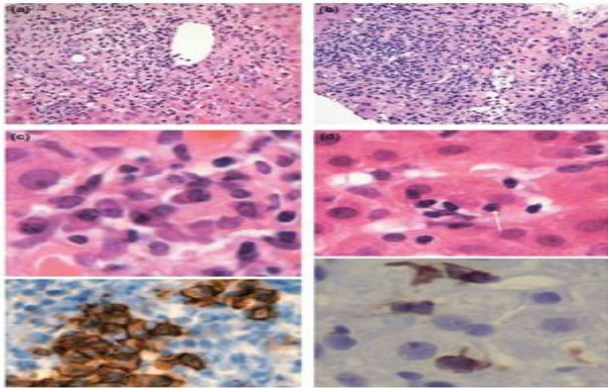
Otoimmün hepatitten şüphelenilen tüm olgularda (akut karaciğer yetersizliği de dahil olmak üzere) karaciğer biyopsisi gerçekleştirilmelidir. Gerçekten de hem revize edilmiş skorlama sisteminde hem de basitleştirilmiş skorlama sisteminde karaciğer histolojisinin bilinmesi zorunludur. Bununla birlikte otoimmün hepatit tanısı sadece histolojik bulgularla konulamaz. Spesifik olmamakla birlikte tipik histolojik bulgular şu şekildedir.

- "Interface" hepatit (güve yeniği/ "piece meal" nekrozu) (portal inflamasyonun lobül içine ilerleyip portal triada komşu hepatosit katmanında (membrana limitans) güve yeniği şeklinde nekrozlara neden olması)
- Hepatosit rozet formasyonu
- Portal lenfoplasmositer infiltrasyon
- Emperipolezis (hasarlı hepatositlerin sitoplazmasında endositoza uğramış lenfosit varlığı)

Bu dört parametreden en az üçünün bulunması gereklidir. "Interface" hepatit otoimmün hepatit için tipik özelliktir. Portal inflamasyon, safra kanallarının dışında tutulduğu yoğun, kümeler oluşturan lenfoplasmositer infiltrasyonla karakterizedir. Plazmositozun yoğunluğu çoğu olguda otoimmün hepatiti viral hepatitlerden ayırt edilecek niteliktedir. Ayrıca portal inflamasyonun immünosupresif tedavi altındayken devam etmesi, tedavi kesildiğinde nüks gelişebileceğine yönelik prognostik göstergedir. Bununla birlikte olguların 1/3'ünde portal inflamasyon çok az ya da hiç yoktur, bu nedenle portal traktusta plazma hücre infiltrasyonunun yokluğundan dolayı otoimmün hepatit tanısından uzaklaşmamasıdır. Emperipolezis ve hepatosit rozet formasyonu da otoimmün hepatit için tipik olarak kabul edilmektedir. Emperipolezis sözcüğü etimolojik olarak birleşik sözcük olup, eski Yunanca da em (içinde) ve peripolos (çevresinde devriye gezinmek) anlamlarını içermektedir.

Tıpta bir diğer hücrenin sitoplazması içinde intakt bir diğer hücrenin bulunması olarak tanımlanmaktadır. Otoimmün hepatit patogeneğinde hücrel immüniteyle hasar gelişmesine uygun olarak lenfositin hepatositle yakın kontakt halinde olması ve fokal olarak hepatositin sitoplazması içine yerleşmesi bir emperipolezis örneğidir. Hepatosit rozet formasyonu nekroinflamatuvar aktiviteye yanıt olarak hepatosellüler rejenerasyonun göstergesidir. İlginç olarak otoimmün hepatitte ilaç orjinli otoimmün hepatit yokluğunda bile eozinofiller bulunabilir ve ayırıcı tanıyı güçleştirir. Akut otoimmün hepatit olgularında sentrilobuler nekroz ve ilaç orjinli hepatiti düşündürecek diğer bulgular görülebilir. Bu tür olgular ilk olarak Japonya'da tanımlanmışken, giderek artan oranda batı dünyasından da bildirilmektedir (3). Multiasiner nekroz (parenkimal kollaps) klinik ve serolojik bulgular desteğinde otoimmün hepatit tanısına katkıda bulunur. Fibrozis en erken ve hafif formlarda da bulunabilir. İlerlemiş hastalık fibrozis (septal, köprüleşen) yaygın sirotik değişikliklerle birlikte. Otoimmün hepatitte hastalığın biyokimyasal aktivitesi ile histolojik aktivite arasında paralellik olmadığı vurgulanmalıdır. Safra kanalı hasarı ve granulomlar sık değildir, ancak ciddi seyirli olgularda ve PBS ile örtüşen tablolarda (overlap sendromu) görülebilir.

Histoloji, tedavinin planlanmasında, devamında, doz ayarlamasında ve kesilme zamanında yol göstericidir. Tedavinin amacı fibrozisin progresyonunu durdurmaktır. İnflamatuvar aktivitenin devam ettiğini gösteren "interface" hepatitin varlığı, fibrozisin progresyon gösterdiği anlamına gelmekte, immünoşüpresif tedavinin daha yoğunlaştırılması gerektiğini işaret etmektedir. Komplet histolojik remisyon ya da minimal inflamatuvar aktivite (HAI≤3) tedavinin hedefi olmalıdır. Şekil 2'de histolojik bulgular özetlenmektedir.



Şekil 2: Otoimmün hepatitte histolojik bulgular

(a): Lenfosit, plazmosit ve eozinofillerden oluşan portal inflamasyon. Ek olarak otoimmün hepatit tip I'li olguda "interface" hepatit görülmektedir.
(b) Yoğun lenfositoz, "interface" hepatit ve periportal hepatosit rozetlerinin görüldüğü bir otoimmün hepatit olgusu
(c) Otoimmün hepatitte plazma hücreleri ön plandadır. Kümeler oluşturma eğilimi gösterirler, CD138 immün boyamasından sonra daha iyi görülürler (sol alt panel)
(d) Rutin boyamada ve CD8+ immün boyamada emperipolezis

Ayırıcı tanı: Çeşitli nedenlere bağlı akut ve kronik hepatit formları ayırıcı tanıda yer alır. Bunlar arasında ilaca bağlı hepatit, hepatotrop (hepatit A-E virüsler) ve non-hepatotrop virüslerle (sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, herpes simpleks virüs ve varisella virüs) infeksiyonlar, non-alkolik steatohepatit, metabolik hastalıklar (hemokromatozis, Wilson hastalığı ve alfa-1 antitripsin eksikliği) sayılabilir.

Skorlama sistemleri:

Populasyon çalışmalarında ve klinik araştırmalarda otoimmün hepatit tanısını standardize etmek için uluslararası otoimmün hepatit grup (IAIHG) tarafından 1993 yılında bir skorlama sistemi geliştirildi ve bu sistem 1999 yılında da revize edilerek değiştirildi (1-6). Bu revize sistem, zaman gerektiren bilimsel amaçlara uygun olmakla birlikte çok sayıda ve karmaşık parametreler içermesi nedeniyle yatakbaşı günlük kullanım için pratik bulunmadı. Bu nedenle en son 2008 yılında aynı grup tarafından basitleştirilmiş skorlama sistemi getirildi (1-6).

Basitleştirilmiş sistem dünyanın farklı bölgelerinde yüksek heterojenite gösteren populasyonlarda yaygın olarak kullanıldı ve uygunluğu gösterildi. Olası otoimmün hepatit tanısı için sensitivitesi %65-95, spesifitesi %90-95 arasında bildirilmektedir (3). Genel olarak orijinal skorlama sistemi viral hepatit tanısına destek, otoimmün hepatit tanısını da ekarte etmek için düşünüldü. Basitleştirilmiş sistem ise pozitif viral belirteçlerin varlığında bile "olası" otoimmün hepatit tanısına izin vermektedir. Bir çok ülkede yüksek viral hepatit prevalansı olduğu göz önüne alındığında, hem viral hepatiti olan (hepatit C'den çok hepatit B) ve hem de otoimmün hepatiti olup anti-viral tedaviyle senkron olarak immünoşüpresif tedaviyi de gerektiren hastaların atlanmaması gereklidir. Örneğin Çin'de HBsAg prevalansı %10 dolayında olup, otoimmün hepatit tanısı alan Çinli hastaların pratik olarak %10'u hepatit B pozitif olmalıdır. Bu örnek ülkemiz için de geçerli olup, özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde Çin'deki HBV seroprevalans değerlerine ulaşılmaktadır. Tablo 5 ve 6'da revize ve basitleştirilmiş skorlama sistemleri gösterilmektedir.

Tedavinin genel amacı ALT/AST'nin ve IgG'nin normalleşmesidir. Bu hedefe ulaşılmazsa hastalığın progresyonu durdurulamaz. Pratik amaçlarla remisyon induksiyonu, remisyonun idamesinden ayrılmalıdır. Bir kere remisyon başarılıysa, remisyonun idamesi mümkün olan en düşük dozda immünoşüpresyon ile sürdürülmelidir. En az 2-3 yıl idame immünoşüpresyon tedavisi sürdürüldükten sonra eğer histolojik inceleme herhangi bir inflamatuvar aktivite göstermiyorsa tedavi kesilebilir. Ancak böyle bir komplet remisyon,

ancak %25'inde başarılmaktadır. Juvenil otoimmün hepatitte ise bu oran %80 olarak bildirilmektedir (9)

Tablo 5. Revize Uluslararası Otoimmün Hepatit Grup (IAIHG) skorum sistemi (1)

Kategori	Skor	Yorumlar
Kadın cinsiyet	+2	
ALP,AST(veya ALT) oranı		
<1.5	+2	
1.5-3.0	0	
>3.0	-2	
Serum globülinleri veya IgG normalin üstünde		
>2	+3	
1.5-2.0	+2	
1.0-1.5	+1	
<1.0	0	
Otoantikörler (ANA, ASMA veya Anti LKM1)		
>1:80	+3	Daha düşük titrelere çocuklarda anlamlı kabul edilir ve en az +1 puan verilmelidir
1:80	+2	
1:40	+1	
<1:40	0	
Viral hepatit belirteçleri		
Pozitif	-3	Hepatit A, B ve C için test edilmeli,
Negatif	+3	EBV ve CMV testleri de düşünülebilir
İlaç öyküsü		Yakın zamanda hepatotoksik olduğu bilinen ya da şüpheli olan ilaç kullanımı
Pozitif	-4	
Negatif	+1	
Ortalama Alkol Tüketimi		
Düşük (<25g/gün)	+2	
Yüksek (>60g/gün)	-2	
Karaciğer histolojisi		*Biliyer değişiklikler: PBS için tipik safa kanalı hasar veya yeterli bir biyopside PSK için duktopeni
"Interface" hepatit	+3	
Lenfoplazmositer infiltrasyon	+1	
Hepatosit rozet formasyonu şeklinde rejenerasyon	+1	*Diğer özellikler: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi diğer etyolojileri düşündürülen özellikler
Yukarıdakilerin hiçbiri	-5	
Biliyer değişiklikler	-3	
Diğer özellikler	-3	
Diğer otoimmün hastalıklar (hasta veya birinci derece yakını)	+2	
ANA, ASMA ve anti-LKM1 için seronegatif hastalarda opsiyonel parametreler		Otoimmün hepatit destekleyen diğer antikörler (p-ANCA, anti-LC1, anti SLA/LP, anti-ASGPR)
Diğer tanımlanmış antikörler için seropozitiflik	+2	
HLA DR3 veya DR4	+1	
Tedaviye yanıt		
Komplet	+2	
Nüks	+3	
Toplanan skorların yorumlanması		
Tedavi öncesi		
Kesin Otoimmün Hepatit	>15	
Olası Otoimmün Hepatit	10-15	
Tedavi Sonrası		
Kesin Otoimmün Hepatit	>17	
Olası Otoimmün Hepatit	12-17	

Tablo 6: Otoimmün hepatit için IAIHG basitleştirilmiş skorum sistemi(1)

Özellik	Eşik değer	Puan
ANA veya ASMA (+)	≥1:40	1
ANA		
veya ASMA +	≥1:80	2*
veya LKM	≥1:40	
veya SLA/LP	Pozitif	
IgG	>Normalin üst sınırı	1
	>Normalin üst sınırının 1.1 katı	2
Karaciğer histolojisi	Otoimmün hepatitle uyumlu	1
	Tipik otoimmün hepatit	2
Viral hepatit negatifliği	Evet	2
		≥6: olası otoimmün hepatit
		≥7: kesin otoimmün hepatit

* Tüm antikörler için ek puanlar eklenir (maksimum 2 puan)

yüksek doz kortikosteroid ya da azatiyoprin ile steroid kombinasyonudur (Tablo 7).

Tablo 7: Otoimmün hepatit için standart tedavi (1)

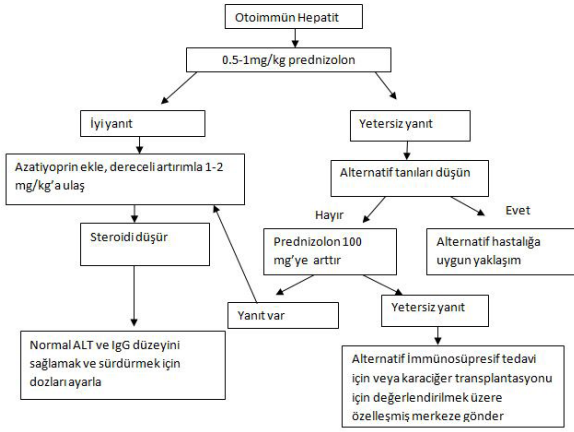
	Monoterapi	Kombinasyon terapi			
		Steroid		Azathioprine	
	Prednizolon (mg/gün)	Prednizolon (mg/gün)	Budesonid Non-sirotik hastalarda (mg/gün)	USA (mg/gün)	Avrupa (mg/kg/gün)
1. hafta	60	30	9	50	1-2
2. hafta	40	20	9	50	1-2
3-4. hafta	30	15	6	50	1-2
İdame tedavisi	≤20	10	≤6	50	1-2
Tercih nedenleri	Sitopeni	Postmenopozal durum			
	Tiyopurin metil transferaz eksikliği	Osteoporoz			
	Gebelik	Kontrolsüz diyabet, hipertansiyon, obezite			
	Malinite	Akne			
	6 aydan kısa tedavi süresi	Emosyonel labilite			

Azatiyoprinle kombinasyon steroid dozunu düşürür. Steroidler semptomların remisyonunu, transaminaz ve IgG normalleşmesini hızla sağlarken, azatiyoprinin optimum süpresyonu için 6-8 hafta geçmesine gereksinim vardır. Dozlar tabloda gösterilmekte olup, tedaviye başlama dozu monoterapi olarak prednizolon için 60 mg/gün, eğer azatiyoprinle birlikte kombine tedavi olarak verilecekse 30 mg/gün'dür. Avrupa merkezleri azatiyoprinle kombine başlanacak olsa bile prednizolonu daha yüksek dozda kullanma eğilimi göstermektedirler (0.5-1 mg/kg) (1). Avrupa merkezleri azatiyoprinini 1-2 mg/kg/gün dozda kullanırken ABD'de bu doz 50 mg/gün olarak sabit bir şekilde tercih edilmektedir. Azatiyoprin toksisitesini ön görebilecek test olan TPMT (tiyopurin metil transferaz) enziminin tedavi öncesinde genotip tayini rutin pratikte genellikle önerilmemektedir. Eğer otoimmün hepatit tanısı şüpheliyse veya azatiyoprin tolerabilitesi kuşkuluyorsa, hastalara prednizolon monoterapi olarak başlanabilir. Tedavi seyri sırasında kortikosteroid kurtarıcı ajan olarak azatiyoprin tedaviye eklenir (Şekil 3). Otoimmün hepatit için belirsizlik durumunda kortikosteroid monoterapisine yanıt diagnostik kriterdir.

Budesonid: Bu ilaç steroide spesifik yan etkilerden korunmak amacıyla prednizolona alternatif olarak kullanılabilir. Avrupa Birliği'nin 15 üyesini de kapsayan ülkelerde budesonidin non-sirotik hastalarda kullanımı onaylanmıştır. Tedavi deneyimsiz 203 otoimmün hepatitli hastadan oluşan bir Avrupa çalışmasında budesonid (3x3 mg) + azatiyoprin kombinasyonu prednizolon + azatiyoprinle oluşan

klasik dual tedavi karşılaştırılmıştır. Altı aylık tedavi sonunda budesonid grubu daha iyi biyokimyasal yanıt verirken (%60 vs %38), daha az steroid ilişkili yan etki oranı (%28 vs % 53.4) gösterilmiştir (1, 3).

Şekil 3: Otoimmün hepatit için prednizolon monoterapisi başlandığında terapötik algoritım (1)



Budesonid, prednizolon gibi aynı steroid reseptörü yoluyla etki gösterdiği için, konvansiyonel steroid bazlı tedavilere yanıtız olgularda verilmemelidir. Ayrıca budesonid yüksek ilk geçiş metabolizmasından dolayı, portal hipertansiyon ve portosistemik şanti olan hastalarda etkili olamayacağı için yalnızca non-sirotik hastalarda kullanılmalıdır.

Çocuk ve adolesan popülasyonda hastalık daha agresif seyir gösterdiği için yüksek doz steroid kullanılır. Günde 2 mg/kg (maksimum doz 60 mg/gün) prednisolon başlanır, 8 hafta içinde yanıtı göre doz azaltılır. Azatiyoprin steroid kurtarıcı olarak başlangıçtan itibaren verilebilir ya da prednizolon ile hızlı remisyona sağlanamazsa tedaviye eklenir.

Remisyon ya prednizolon veya azatiyoprin monoterapisi ya da prednizolon/budesonid ve azatiyoprin kombinasyonu ile sürdürülür. Prednizolon 5 mg/gün, budesonid 3 mg/gün dozuna dek indirilir.

Tedavi başarısızlığı:

Eğer komplet remisyon başırlanamıyşsa diğer immünosüpresif ilaçlar düşünölmelidir.

Mikofenolat mofetil (MMF): Bir purin antagonisti olan ve TPMT enziminden bağımsız olan bu ilaç, eğer azatiyoprin bazlı tedaviler tolere edilememişse, ikinci basamak tedavi olarak son zamanlarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Eğer önceki azatiyoprin tedavisi başarısız olmuşsa ikinci basamak rejimi olarak MMF'nin yararları sınırlıdır. MMF için birinci basamak olarak cesaret verici sonuçlar bildirilmektedir (1).

Bir anti-TNF- α ajan olan infliximab, tedavisi güç olgularda etkili bulunmuştur. Ancak diğer nedenlerle (örneğin inflamatuvar barsak hastalığı) bu ajanla tedavi edilen bazı hastalarda de novo otoimmün hepatit

geliştiği bildirilmiştir. Anti-B hücre monoklonal antikor olan rituximab'ın tedavisi zor olgularda bir miktar fayda sağladığı görölmüştür. Bu biyolojik tedavilerdeki en önemli risk ciddi infeksiyon gelişimidir.

Kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin ve takrolimus, tedavisi güç olgularda yardımcı tedavi olarak kullanılmıştır, ancak bu grup hastalarla geniş çalışmalar olmadığı için dikkatle kullanılmalıdır.

Transplantasyon:

Karaciğer transplantasyonu tüm karaciğer hastalıkları için son aşama tedavidir. Otoimmün hepatitte minör rolü olup, hem Avrupa hem de ABD'de karaciğer transplantasyonlarının sadece %4'ü otoimmün hepatit nedeniyle gerçekleştirilmektedir (1, 3).Otoimmün hepatit yaklaşımında köşe taşı, doğru zamanda doğru tanı konulup yeterli immünosüpresif tedavi ile zaman kazanılarak karaciğer transplantasyonundan kaçınılmasıdır.

Fulminan otoimmün hepatitte, özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde tedaviye yanıtın rejenerasyona fırsat vermeyecek denli çok yavaş olması nedeniyle acil karaciğer transplantasyonu gerekebilir. Fulminan otoimmün hepatitte inisiyal tedavi 100 mg/gün prednizolon verilmesidir. Yanıt veren olgularda konservatif yaklaşım sürdürölmelidir. Ancak 2 hafta süreyle yüksek doz steroid tedavisine yanıt vermeyen olgularda karaciğer yetersizliği zemininde kabul edilemez infeksiyon riski nedeniyle acil transplantasyon kararına varılmalıdır.

İlerlemiş siroz aşamasında tanı konulan otoimmün hepatitli olguların çoğu immünosüpresif tedavi ile çoğu yeterli bir şekilde iyileşir ve transplantasyondan kaçınılır. Bununla birlikte küçük bir hasta grubunda immünosüpresyona karşı iyileşme yeterli değildir ve transplantasyon tek seçenek olabilir. Otoimmün hepatit/sklerozan kolanjit örtüşme (overlap) sendromlu (otoimmün sklerozan kolanjit) çocukların %20'sinde transplantasyon gerekebilir. Otoimmün sklerozan kolanjitli olguların % 50'si sonunda son dönem karaciğer hastalığına ilerlemektedir. Otoimmün hepatitte immünosüpresif tedavisine yeterince uyulmaması da progresif karaciğer hastalığına neden olabilir. Bu özellikle puberte ve genç erişkinlik dönemindeki hastalar için geçerlidir. Bu hastalarda transplantasyon kararı iyi tartılmalıdır, çünkü post-operatif ömür boyu ilaç kullanımı da bu hasta grubunda bir çok uyum sorunlarını beraberinde getirecektir.

Otoimmün hepatit nedeniyle transplantasyon yapılan olgularda erken dönemde özellikle infeksiyon riski bulunmaktadır. Post-operatif geç dönemde diğer nedenlerle yapılan transplant alıcılarında akut rejeksiyon

epizotları daha sıklıkla ortaya çıkar. İlerleyen aylar ve yıllar içinde otoimmün hepatit nüksü gelişebilir. Bu da yeterli immünoşüpresif tedaviyle önlenemez,

tedavi kuralları transplantasyon öncesi ile aynıdır, immünoşüpresif tedavi rejimlerinin bir parçası olarak azatiyoprin veya MMF tedavisi almaları gerekir.

Başka nedenlerle transplantasyon yapılmış hastalarda tipik hipergammaglobulinemi ve otoantikörlerle de novo otoimmün hepatit geliştiği bildirilmiştir. Bu durumun rejeksiyon varyantlarından ayrımı güçtür, ancak bu ayrımın gerekliliği bir dereceye kadar akademik düzeydedir, çünkü gerek rejeksiyonda gerekse de otoimmün hepatitte karaciğer hücrelerine immün yanıt söz konusudur ve her iki durum da immünoşüpresif tedavi gerektirir.

Örtüşen (Overlap)Sendromlar

Örtüşen sendrom terimi eş zamanlı olarak PBS ve PSK özellikleri gösteren otoimmün hepatitin varyant formlarını tanımlamak için geliştirilmiştir. Mayo kliniğinden yapılan bir çalışmada otoimmün hepatit, PBS ve PSK hastalarından oluşan bir popülasyonda örtüşen sendrom oranı %18 olarak bulunmuştur. Yaygın formlar şu şekilde tanımlanmıştır:

PBS ve Otoimmün hepatit örtüşen sendrom

PBS'li hastaların %1-14'ünde immünolojik ve klinik özellikler otoimmün hepatitin bir varyant formunu düşündürmektedir. Otoimmün hepatitin özellikleri tanıda veya izlem sırasında bulunabilir. Klinik tanı ilerlemiş olgularda bir dereceye kadar kolaydır. Otoimmün hepatitle prezente olan hastalarda PBS de gelişebilir. Otoimmün hepatit-PBS örtüşen sendromlar iki kategoriye ayrılabilir:

1. Bu hastaların çoğunda AMA seropozitifliği olup otoimmün hepatitin histolojik özelliklerini gösterirler. Bu hastalar klasik otoimmün hepatit gibi tedavi edilir ve steroid tedavisine mükemmel yanıt verir.

2. AMA negatif, ANA ve/veya ASMA pozitif olup PBS'nin histolojik bulgularını gösterirler. Bu antite otoimmün kolanjit, immün kolanjit, otoimmün kolanjiyopati veya immün kolanjiyopati gibi terimlerle isimlendirilmiştir.

Çoğu yazar otoimmün kolanjiti bir örtüşen sendrom olarak kabul etmekten çok PBS'nin AMA negatif bir formu olarak görmektedir. Bu hastalık gruplarının heterojen özellikleri araştırmacıları tanısız doğruluğu geliştirmeye yönelik arayışlara yöneltmiştir. Paris kriterleri olarak tanımlanan bir skorlama sisteminde PBS ve otoimmün hepatit örtüşen sendrom için üç kriterden ikisinin varlığı tanı için yeterlidir (10). Bu çalışmada PBS kriterleri :

1. ALP düzeyinde iki kat artış veya GGT'de beş kat artış
2. AMA pozitifliği

3. Karaciğer biyopsisinde PBS'de görüldüğü gibi safra kanalı lezyonlarının varlığı

Otoimmün hepatit için kriterler

1. Normalin üst sınırını en az beş kat geçen ALT yüksekliği

2. IgG düzeyinde en az iki kat artış veya pozitif ASMA

3. Karaciğer biyopsisinde otoimmün hepatiti düşündürülen klasik bulgular

Bu kriterler otoimmün hepatit/PBS örtüşen sendromunda %92 sensitivite ve %97 spesifite oranları vermiştir.

Otoimmün Hepatit/PSK Örtüşen Sendromu

Bu sendromda hastalar ANA ve/veya ASMA pozitifliğiyle otoimmün hepatit düşündürmekte olup, PSK'ya yönelik radyolojik bulgular gösterirler. Bu antite, pruritusla prezente olup PSK'nın histolojik ve radyolojik bulgularını gösteren, inflamatuvar barsak hastalığı (özellikle ülseratif kolit) ve yükselmiş ALP değerleri bulunan otoimmün hepatitli olgularda düşünülmelidir. Bu hastalığın tedavisi güçtür. Kortikosteroid tek başına ya da azatiyoprinle kombinasyonun çok etkili olduğu gösterilmemiştir. Bununla birlikte kortikosteroid ve azatiyoprin kombinasyonuna ursodiolün eklenmesi küçük bir hasta grubunda yararlı bulunmuştur.

Uluslararası otoimmün hepatit grubunun (IAIHG) güncel yorumları

Otoimmün hepatitin patogenezi, tanısı ve tedavisi klinisyen ve ilgili bilim adamları için sorun olmaya devam etmektedir. Karaciğerdeki otoimmün inflamasyonu başlatan ve sürdüren mekanizmalar ve hepatik toleransın neden kaybolduğu hala ortaya konulamamıştır. Sonuç olarak otoimmün hepatit için spesifik ve hedeflenmiş tedaviler yoktur ve tedavi hala non-selektif immünoşüpresyona dayanmaktadır. Bazı olgularda otoimmün hepatit tanısı tek bir hastalık spesifik test bulunmadığı için zor olabilir. Tanısız skorlar çoğu olguda yardımcı olur, ancak akut hastalık prezentasyonlarında, atipik olgularda sınırlanmalar bulunmaktadır.

Standart tedavi optimize edilmeli, 2. ve 3. Basamak tedaviler tedavisi güç olgularda protokollerde yerini almalıdır. Üstelik daha spesifik immünoşüpresif ve immünomodülatuar ilaçların geliştirilmesi ve test edilmesi gereklidir. Bu çözümlenmemiş konulara ilgiyi arttırmak için Uluslararası otoimmün hepatit grubu toplantılar başlattı ve bunlardan ilki eylül 2016 da Hamburg'da gerçekleşti. Burada varılan konsensus raporları konsensus 1, 2 ve 3 de bildirilmektedir.

Konsensus 1: Otoimmün hepatitin patogenezi

Anahtar nokta konsensusları

- HLA sınıf II genleriyle kuvvetli bağlantı CD4 + T hücre yanıtının anahtar patojenik olay olarak rol oynadığını ileri sürmektedir
- Selektif IgG yüksekliği B hücre ilişkisini desteklemektedir
- Ana T hücre antijeni veya antijenleri bilinmemektedir.
- Tetikleyici çevresel faktörler bilinmemektedir (infeksiyonlar, ilaçlar, nütrisyon)
- Düzenleyici immün mekanizmalar(örn trk) karaciğerdeki inflamasyonunintrahepatik mikroçevrenin kontrol iedilmesinde etkili değildir
- Tedavi edilmemiş hastalardan alınan biyopsi materyalinde intrahepatik mikroçevrenin analizi:Efektör hücreler Th1, Th17) , sitokinler, kemokinler, diğer immünmediyatörlerin varlığını gösterir
- İnsan çalışmaları için uygun kontrol gruplarının tanımlanması (NASH, PBC, PSC, viral hepatitler)
- Otoimmün hepatitte otoimmüniteyi sürdüren ana human antijeninin tanımlanması
- Mikrobiyomun otoimmün hepatitin patogeneze katkısı nedir?
- B hücrelerinin, plazma hücrelerinin ve IgG'nin patogeneze rollerinin ayrıntılı analizi
- Otoimmün hepatitin hayvan modelleri hepatik mikroçevrenin farklı hücreleri arasındaki etkileşimin analizi için en uygun modellerdir
- Otoimmün hepatitin hayvan modelleri insan hastalıklarını yeniden irdelemekten çok karaciğer immünolojisinin spesifik yönlerini hedeflemektedir.

Konsensus 2: Otoimmün hepatitin tanısı

Anahtar nokta konsensusları

- Tanı klinik olarak aşağıdaki parametrelere dayanır
 - o Otoantikorlar
 - o Hipergammaglobulinemi (tipik ve spesifik olarak selektif IgG yüksekliği)
 - o Tipik veya en azından uyumlu histolojik bulgular
 - o Viral hepatite ilişkin bulguların yokluğu
- Kronik otoimmün hepatitin tipik histolojik özelliklerine ek olarak, akut prezentasyonda sentrilobuler nekroz da bulunabilir. Bu da otoimmün hepatitin ilaca bağlı toksik hepatitten ayrımı zorlaştırır. Tedaviye yanıt veya tedavinin kesilmesi ya da azaltılmasına bağlı relaps gelişmesi tanıyı destekler

Araştırma ajandasında yer alması gerekli anahtar noktalar

Tanısız skorların yeniden değerlendirilmesi ve revizyonu
Otoimmün hepatitte IgG ve gammaglobulinlerin özgünlüğü ve duyarlılığı, ayrıca IgG yüksekliğinin selektivitesini IgA ve IgM ile karşılaştırılması

- IgG ve gammaglobulinlerin hepatik inflamasyonun yaygınlığının karşılaştırmalı değerlendirilmesi, "cut-off" değerlerinin tanımlanması
- Otoantikör immüno-ölçümlerinin kalite kontrolü; otoimmün hepatit için özgüllüğünün ve duyarlılığının değerlendirilmesinde ELISA testinin immünfloresanla karşılaştırılması
- Tipik otoimmün hepatitin çeşitli histolojik özelliklerinin tanımlanması ve tanısız doğruluklarının ölçülmesi
- Özellikle ilaca bağlı karaciğer hasarından ayırt etmeye yarayacak tanı kriterlerinin geliştirilmesi
- Klasik otoimmün hepatitte AMA'nın rolünün tanımlanması(PBC ile örtüşen varyantın ipuçları olmaksızın)

Konsensus 3: Otoimmün hepatitin tedavisi

Anahtar nokta konsensusları

- Steroidler remisyonun indüksiyonunda (normal transaminaz ve IgG) seçilecek ilaçlardır ancak optimal doz şemaları tartışmalıdır
 - Azatiyopurin remisyonun sürdürülmesinde (idamesi) seçilecek ilaçtır.
 - Azatiyopurin metabolit düzeyleri dozun ayarlanmasında ve ilaç alımına uyumsuzluğunun ortaya konulmasında yardımcı olur
 - İki yıldan uzun süren stabil biyokimyasal remisyon ilacın kesilme denemesi için ön koşuldur
 - Olguların çoğu yaşam boyu tedavi gerektirir
- Araştırma ajandasında yer alan anahtar noktalar
- En iyi indüksiyon protokolünün tanımlanması ve uygun erken yanıtın tanımı
 - Yetersiz yanıtta ya da azatiyopurin intoleransında en iyi strateji nedir
 - Üçüncü basamak tedavilerle ilgili güncel deneyim havuzunun genişlemesi ve protokollerin tanımlanması
 - İndüksiyon tedavisi için yeni ilaçların test edilmesi ve steroidlerden veya yanıt yetersizliğinden kaçınılması
 - Azatiyopurin bazlı tedavilerinin serum düzeyi ölçümleri ile optimizasyonu ve 6-tyoguanin hedef seviyelerinin doz kılavuzluğunun tanımlanması
 - Kötü yanıt verenlerde ve 6-tyoguanin (6-TG) seviyeleri düşük olanlarda düşük doz azatiyopurin + allopurinol kombinasyonu ile ilgili güncel deneyim havuzunun genişletilmesi

- Remisyon idüksiyonunda mikofenolat ve diğer alternatif ilaçların rollerinin tanımlanması
- Karaciğer transplantasyonundan sonra otoimmün hepatitli hastaların tedavi protokolleri

KAYNAKLAR:

1. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--Update . J Hepatol 2015;62(1 Suppl):S100-11.
2. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. J Autoimmun 2013;41:126-39.
3. Yang F, Wang Q, Bian Z, Ren LL, Jia J, Ma X. Autoimmune hepatitis: East meets west. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:1230-6.
4. Czaja AJ. Review article: permanent drug withdrawal is desirable and achievable for autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2014;39:1043-58.
5. Heneghan MA (2018). Pathogenesis of autoimmune hepatitis. In: S. Chopra (Ed), UpToDate. Retrieved from <http://www.uptodate.com/home>
6. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis -- current management and challenges. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38:887-913.
7. Heneghan MA (2018). Clinical manifestations and diagnosis of autoimmune hepatitis. In: S. Chopra (Ed), UpToDate. Retrieved from <http://www.uptodate.com/home>
8. Heneghan MA (2018). Extrahepatic manifestations of autoimmune hepatitis. In: S. Chopra (Ed), UpToDate. Retrieved from <http://www.uptodate.com/home>
9. Czaja AJ. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:343-64.
10. Heneghan MA (2018). Definition and treatment of variants of autoimmune hepatitis. In: Lindor KD. (Ed), UpToDate. Retrieved from <http://www.uptodate.com/home>
11. Sebode M, Hartl J, Vergani D, Lohse AW & International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG), Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. Liver International 2018; 38: 15-22