

# Otoimmün Kronik Aktif Hepatit: 9 Olgunun Analizi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Dr. Nilgün MOĞULTEKİN, Dr. Yusuf BAYRAKTAR, Dr. Bedri UZUNALİMOĞLU,  
Dr. Serap ASLAN, Dr. Burhan KAYHAN, Dr. Gonca TATAR, Dr. Halis ŞİMŞEK,  
Dr. Hasan TELATAR

**Özet** Otoimmün kronik aktif Hepatit (OKAH) daha çok genç kadınlarda görülen, otoantikörlerin pozitifliği ile giden sistemik bir hastalıktır. Kliniğimizde izlenen 350 KAH olgusundan 9'unda otoimmün etioloji saptandı. (7 kadın, 2 erkek) ve bu hastalar ortalama 18.2 ay boyunca izlendi. Bir hastada otoimmün tiroidit, bir hastada coomb's (+) hemolitik anemi, 1 hastada ise optik atrofi, sensorinöral işitme kaybı, servikal kosta kırık ektopik böbrek anomalisi saptandı. 8 hastaya 10-20 mg/gün idame dozunda prednisolon 1 hastaya ek olarak azatioprin tedavisi verildi. Steroid tedavisi ile klinik ve biyokimyasal düzelme elde edildi.

**Anahtar Kelimeler :** Otoimmün kronik aktif hepatit.

Otoimmün kronik aktif hepatit (OKAH) klinik biyokimyasal ve histolojik yönlerden progresif hepatik inflammasyonla karakterize sistemik bir hastalıktır. %15 hastada LE hücresi testinin pozitif olması nedeniyle "Lupoid Hepatit" terimi de kullanılmıştır. Multisistem tutulumu her ikisinde de olmasına rağmen, sistemik lupus eritematozus (SLE)'da karaciğer tutulumunun nadirdir ve hafif derecededir. Ayrıca spesifik immunofloresan yöntemlerle çalışıldığında OKAH'lı hastalarda çift sarmal DNA antikoru negatif bulunmuştur.

Hacettepe Üni. Tıp Fak. Gastroenteroloji Kl.

**Summary:** AUTOIMMUNE CHRONIC ACTIVE HEPATITIS: THE ANALYSIS OF 9 CASES AND REVIEW OF LITERATURE.

Autoimmune chronic active hepatitis (ACAH) occurring predominantly in young female is a systemic disease associated with autoantibodies. Among 350 chronic active hepatitis cases followed by our clinic, autoimmune etiology was diagnosed in 9 cases, (7 female, 2 male) and these patients were followed 18.2 months on average. Autoimmune tiroiditis was diagnosed in one patient, coomb's (+) hemolytic anemia in another. One patient had optic atrophy, sensorineural hearing loss, cross ectopic kidney anomalously and cervical costa. 8 patients were treated with 10-20 mg./day prednisolon as maintenance dose, one additionally with azathioprin. Clinic and biochemical improvements were obtained with steroid treatment.

**Key Words:** Autoimmune chronic active hepatitis

Oysa bu antikor SLE'lu hastalarda yüksek oranda pozitifdir (1).

OKAH supresör T-Hücrelerinde bir defekt sonucu oluşan immunoregülasyonun bozulmasıyla karakterizedir. Bu durum hepatosit yüzey antijenlerine karşı otoantikörlerin yapılmasına neden olur. İmmunoregülasyondaki bu bozukluğun primer bir olay mı olduğu, yoksa doku antigenitesindeki kazanılmış bir değişikliğe sekonder mi geliştiği bilinmemektedir.

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda daha sık görülür. K/E oranı 8:1 ola-

**Gastroenteroloji**

rak bildirilmiştir. (2) HLA AI-B8.DR3 grupları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. (3) Hastalara genellikle 2 ve 3 dekadlarda tanı konur. İkinci sıklıkla görüldüğü dönem menapozdur. Çoğunlukla hastalık insi başlar, hasta kendisini halsiz hisseder ve sarılık farkedilir. Vakaların %25 inde ise akut viral hepatit atağı gibi ortaya çıkar(4,5) Karaciğer tutulumunun evresine göre fizik muayenede hepatomegali, ikter, splenomegali, asit ve spider nevus, morstrialar gibi CIH bulgular bulunabilir.

OKAH sadece karaciğerle sınırlı bir hastalık değildir. Beraberinde Hashimoto's tiroiditi, diabetes mellitus, coomb's (+) hemolitik anemi gibi otoimmün hastalıklar görülebilir. Ayrıca ateş, gezici tipte poliartrit, ciltte döküntüler, renal ve pulmoner tutulum olabilir. Hepatosellüler kanser gelişimi de bildirilmiştir(6).

Biyokimyasal tetkiklerde serum alanın ve aspartat transaminazlar yükselmiş olarak bulunur, hiperbilirubinemi ve poliklonal gamapati görülür. %80 hastada antinükleer antikor (ANA), %70 hastada düz kas antikor (SMA), %30 hastada ise antimitokondriyal antikor (AMA) pozitif bulunmuştur. Bir grup OKAH vakalarında ise karaciğer böbrek mikrosomal antikor tip 1 (anti LKMI) pozitif bulunmuştur. Daha çok genç yaşta (2-14 yaş) ve kadınlarda görülen, anti LKMI antikor pozitifliği ile giden bu grubu klasik lupoid hepatitlerden ayırmak için "otoimmün hepatit tip II" terimi kullanılmıştır. (7,8) Diğer otoantikorlar genellikle negatiftir. Hastalık ağır seyrederek fakat kortikosteroid tedavisine iyi cevap verir.

Remisyondaki hastalarda karaciğer spesifik membran lipoprotein antikorlarının bulunması tedavinin kesilmesinden kısa bir süre sonra reaktivasyonun olacağına bir göstergesi olarak kabul edilmiştir(9).

Histopatolojik olarak ağır bir kronik aktif hepatit tablosu görülür. Zone 1 ve hepatosit grupları arasında daha çok lenfosit ve plazma

hücrelerinden zengin hücresel infiltrasyon, septum formasyonu, rozet formasyonu saptanır. Zaman geçtikçe sellülarite azalır, fibroz doku artar. Hızla ve çoğunlukla makronodüler tipte siroz gelişir. Remisyonlar sırasında inflamasyon ve nekroz yatışsa da regenerasyon yetersizdir.

Klinik çalışmalar kortikosteroid tedavisinin OKAH'de yaşam süresini uzattığını göstermiştir. Summerskill ve arkadaşlarının çalışmalarında (10,11) tek başına prednisolon veya prednisolon ile birlikte azatioprin tedavisinin, tek başına azatioprin veya plasebo'ya göre üstün olduğu gösterilmiştir. Kombine tedavinin yan etkileri daha az olacağından ilk seçenek olması gerektiği savıulmuştur. Tedavi ile semptomlar kontrol altına alınmakta, serum bilirubin, tranaminazlar ve gama globulin düzeyleri düşmekte fakat siroz gelişimi engellenmemektedir.

Bu yazımızda kliniğimizde OKAH tanısı ile izlenen 9 hasta incelendi ve literatür gözden geçirildi.

#### MATERYAL ve METOD

Çalışmaya 1987-1991 yılları arasında HÜTF Gastroenteroloji kliniğinde OKAH tanısı konulan 9 hasta alındı. Hastaların 7 tanesi kadın, 2 tanesi erkekdi. Kadın hastaların 5 tanesi premenapozal ve yaş ortalaması 28.5, erkek hastaların ise yaş ortalaması 23.0 idi. (Tablo 1) OKAH tanısı klinik, immunolojik, biyokimyasal tetkiklere ve karaciğer biyopsisi verilerine dayanılarak konuldu. Viral etiyojiji ekarte etmek amacıyla anti-HAV(IgM), HBV antijen ve antikorları, anti-HCV Abbott kitleri ile çalışıldı.

#### SONUÇLAR

Klinik: Hastaların tamamında ilk başvurduklarında halsizlik ve iştahsızlık yakınması vardı. Hikayelerinde 10 haftadan uzun süren

Tablo I: Hastaların özellikleri.

Vaka	Sex	Yaş	Şikayet süresi (ay)	İzlem süresi (ay)	FM bulguları	Biopsi KAH S	Tedavi CSA
1. A.Ş	K	28	12	2	SM	+-	+-
2. G.O	K	34	12	8	SM	++	--
3. H.A	E	28	5	8	SM,I	+-	
4. M.Y.	E	18	8	44	I	++	+-
5. M.Ç.	K	30	3	12	SM,I,HM	++	
6. N.Y.	K	65	5	8	Normal	+-	+-
(PM)							
7. N.G.	K	18	10	28	SM,I,HM	++	++
8. S.E.	K	34	6	48	Normal	+-	+-
9. Y.Y.	K	68	6	7	SM,HM I. Asit	--	
(PM)							
Ortalama			7.4	18.2			
FM: Fizik Muayene					K: Kadın		
KAH: Kronik Aktif Hepatit					E: Erkek		
S: Siroz					(PM: Postmenapozal		
CS: Kortikosteroid					SM: Splenomegali		
A: Azatioprin					HM: Hepatomegali		
					I: İktör		

sarıklık (6/9), karın ağrısı(4/9), karın şişliği (3/9), artralji (2/9), amenore (2/5) tanımlıyorlardı. Hiçbirinde kronik alkol kullanımı veya kan transfuzyonu öyküsü yoktu. Fizik muayenede 6 hastada splenomegali, 3 hastada hepatomegali, 5'inde ikter, birinde ise asit mevcuttu. (Tablo I).

Beş hastaya Wilson hastalığını ekarte etmek amacıyla göz muayenesi yapılmış ve negatif bulunmuştu. Bir hastada otoimmün tiroidit (Vaka no 8), bir hastada coombs(+) hemolitik anemi (Vaka no 7), bir hastada ise bilateral optik atrofi, sensorinöral işitme kaybı, kross ektopik böbrek anomalisi ve servikal kosta saptandı (Vaka no 4).

**Laboratuvar sonuçları:** Tüm hastalarda AntiHAV IgM,HbS ag, anti HAV antikoru negatif bulundu. Hastaların tamamında başlangıçta serum transaminaz, bilirubin ve globulin düzeyleri yüksekti. Beş hastada serum albumin düzeyi 3.5mg/dl. nin altında bulundu. Üç hastada protrombin zamanı uzamıştı (>18"), altı hastada eritrosit sedimentasyon hızı yükselmişti. İmmunokimyasal sonuçlar Tablo II'de gösterilmiştir.

**Histopatoloji:** Hastaların tamamına tedavi

Tablo II: İmmunokimyasal sonuçlar

	Test edilen hasta sayısı (n)	Pozitif bulunan hasta sayısı (n)
ANA	9	6
SMA	2	1
AMA	4	1
IgG	5	5
IgM	5	4
IgA	5	3

öncesi karaciğer biopsisi yapılmış, 8 hastada kronik aktif hepatit (KAH), 5 hastada KAH ile birlikte gelişmekte olan siroz, bir hastada ise siroz saptandı.

**Tedavi:** Siroz gelişmiş olan ve bu nedenle tedavi verilmeyen bir hasta dışındaki tüm hastalarda tedaviye prednisoion ile başlandı. Başlangıç dozu 20-30 mg arasında seçildi, azaltılarak 10-20 mg/gün dozunda idameye geçildi. 1 hastada prednisolon ile remisyon sağlanamayarak (kortikosteroid fazlalığı bulguları ortaya çıktığı için doz artırılmadı) tedaviye 100 mg/gün azatioprin eklendi.

**Klinik izlem:** Hastaların izlemi semptom sorgulaması ve transaminaz, bilirubin, gama globulin ölçümü ile yapıldı. Hastalar ilk 3 ay için aylık, daha sonra 2 ayda bir kontrole çağrıldı. 2-48 ay, ortalama 18.2 aylık izlem boyunca tedavi verilen 8 hastanın idame tedavisi kesilmedi. 2 hastaya 12. ay sonunda ikinci biopsi yapıldı. Bunlardan biri tedaviye iyi cevap vermişti. Biopsi sonucu inflamasyonda azalma, hafif derecede aktivite saptandı. 10 mg prednisolon gün aşırı verilerek idame tedavisine devam edildi. İkincisinde ise prednisolon tedavisine önce iyi cevap alınmasına rağmen 3 ay sonra aktivasyon gelişti. Tedaviye azatioprin eklendi. 50 mg/gün ile idameye geçildi. Kontrol biopsisi makronodüler siroz, inaktif hepatit olması üzerine tedavi 12. ay sonunda kesildi. 2 ay sonraki kontrolünde yeniden aktivasyon saptandı. Prednisolon 30 mg/gün yeniden başlandı. 10 mg ile idame edildi, remisyon sağlandı. 3 aylık tedavi sonunda teda-

Tablo III: 7 hastanın tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası laboratuvar bulguları.

	Tx öncesi	Tx sonrası
ALT (nl<40 IU)	503.86+481.31	102.00+68.38
T. bil(nl<1.3 mg/dl)	4.53+2.67	1.30+0.57
Gama. glö(nl 4.5 gr/dl)	5.26+1.04	4.54+ 1.07

vi verilen 7 hastadan 4'ünde ALT düzeyi 40IU/t nin altına düştü. (1 hasta henüz 2 aydır izlenmektedir). Hastaların 3 aylık tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar sonuçları Tablo III'de verilmiştir.

**Yan etkiler:** Uzun süreli tedavi verilen 2 hastada kortikosteroid tedavinin yan etkileri ortaya çıktı (akne, stria, hirsutizm) 1 hastada araya giren enfeksiyonun katkısıyla hepatik prekoma tablosu gelişti, tedaviye cevap verdi.

**Tartışma:** OKAH, ilk kez 1950'de Waldenström'ün genç kadınlarda daha sık görülen hepatik inflamasyona dikkat çekmesinden sonra özellikle etiolojisine yönelik çalışmaların sürdüğü bir konudur. Hastanemizde bir referans merkezi niteliğinde olmasına rağmen 4 yıl boyunca sadece 9 adet OKAH vakası tesbit edilmiştir. 1989'da Tanner ve Dellipani'nin çalışmasında (12) KAH insidansı 1:100.000/yıl olarak bulunmuş, bunlardan %77'sinde immün etioloji saptanmıştır. Toplumumuzda hepatit B virüsüne bağlı KAH gelişimi daha sıktır. OKAH tanısı almış vaka sayısının az olması, bu hastalığın Türk toplumunda daha nadir görüldüğü sonucunu düşündürülebilir. Kliniğimizde izlenen 350 KAH vakasından sadece 9 tanesi otoimmün etiolojiye bağlanmıştır. Çalışmamızda izlenen 9 hastanın 7'si kadın ve bunlardan 5'i premenapozal dönemdedir. Kadın erkek oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur.

OKAH sistemik, bir hastalıktır. İkincil hastalıklar bizim vakalarımızda da tesbit edilmiştir. Eşlik eden hastalıkların çokluğu yönünden dikkat çeken 4 nolu vakada steroid tedavisine iyi yanıt alınmıştır.

Hastalara ilk tanı konulduğunda %66 oranında (6/9) siroz gelişmiş veya gelişmekte olması, sirozun çok hızlı geliştiğinin bir göstergesidir.

Tedavi sonrası hastaların semptomlarında düzelme ile birlikte laboratuvar sonuçlarında normale yakın gelmektedir. Hastaların tedaviye cevaplarını belirleyen kriterlerden karaciğer spesifik membran lipoprotein otoantikor ve anti LKM, I antikor çalışılmadığı için olguların takibi ve tedaviye cevapları klinik ve biyokimyasal laboratuvar sonuçları ile değerlendirilmiştir. Steroid tedavisi sonunda hastaların semptomlarında düzelme, ALT, total bilirubin ve gama-globulin düzeylerinde önemli düşme ( $p<0.05$ ) saptanmıştır. İzlem sırasında ilaçsız iyilik durumlarını koruyamadıkları için tedavi kesilememiştir.

Tek başına kortikosteroid tedavisinin yaşam süresini uzattığı gösterilmekle birlikte özellikle postmenapozal kadınlarda önemli yan etkilere neden olmaktadır(13) Bizim olgularımızdan sadece 2 hastada kozmetik (akne, hirsutizm vb) yan etkileri ortaya çıkmıştır. 1 hastada dozun azaltılması, diğerinde ise tedavide azatioprin'e geçilmesiyle bu etkiler azalmıştır. Tedavide yan etkilerin az olması nedeniyle prednisolon ile immunosupresif ajan azatioprinin kombine edilmesi önerilmektedir.

## SONUÇ

Kliniğimizde 1987-1991 yılları arasında izlenen 350 KAH olgusundan 9'unda otoimmün etioloji saptandı. Bu hastalarda klinik ve biyokimyasal yönlerden steroid tedavisi ile fayda sağlandı.

## KAYNAKLAR

1. Gurian L.E., Rogoff T.M., Ware A.J. et al. The immunologic diagnosis of chronic active autoimmune hepatitis: Distinction from systemic lupus erythematosus. *Hepatology* 1985;5(3): 397-402.
2. Sherlock S. Diseases of liver and biliary sistem 8 th edition 1989 339-356
3. Tait B., Mackay I.R., Beard P. et al HLA A1, B8, DR3 Extended Haptotypes in autoimmune chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1989; 97: 479-81.
4. Amontree J.S., Stuart T.D., Bredjeldt J.E., Autoimmune chronic active hepatitis masquerading as acute hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1989;11(3) 303-307.
5. Maggiore G., Porta G., Bernard O., et al: Autoimmune hepatitis with initial presentation as acute hepatic failure in young children. *J Ped.* 1990; 116 (2): 280-282.
6. Wang K.K., Czaja A.J. Hepatocellular carcinoma in corticosteroid treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1988; (6) 1679-1683.
7. Homberg J., Abuaj N., Bernard D., et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver-kidney microsome antibody type 1: A second type of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1987; 7(6) 1333-1339.
8. Manns M.P., Johnson E.F. Griffin K.J. et al. Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450 db1. *J Clin Invest* 1989; 83: 1066-1072.
9. McFarlane I.G., Hegarty J.E., McSorley C.G. et al. Antibodies to liver specific protein predict outcome of treatment withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1984; 27: 954-956.
10. Seloway R.D., Summerskill W.H.J., Baggenstoss A.H. et al. Clinical biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease. A controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972; 63(5): 820-833.
11. Summerskill W.H.J. Korman M.G., Ammon H.V. et al: prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose and combination with azathioprin compared. *Gut* 1975; 16: 876-883.
12. Tanner A.R., Dellipiani. Chronic active hepatitis: a sixteen year survey at a district general hospital. *Postgraduate Med. J.* 1986; 65: 725-728.
13. Wang K.K., Czaja A.J., Prognosis of corticosteroid treated hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis in postmenopausal women. A retrospective analysis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1288-1293.