

Otoimmün Karaciğer Hastalıkları

Dr. Cumali EFE

Diyarbakır Eğitim Araştırma Gazi Yaşargil Hastahanesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
e-mail: drcumi21@hotmail.com

Dr. Fulya Günşar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
e-mail: fgunsar@yahoo.com

Otoimmün Karaciğer Hastalıkları

Otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit (önceki adıyla primer biliyer siroz) ve primer sklerozan kolanjit üç temel otoimmün karaciğer hastalıklarıdır. Bu hastalıklar kişinin kendi bağışıklık sistemine ait hücrelerin karaciğer ve safra yollarındaki normal çalışan hücreleri yabancı hücre olarak algılaması ve bu hücreleri yok etmesiyle oluşurlar. Bağışıklık sistemindeki bu hatanın nasıl ve hangi sebeple kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Fakat çalışmalarda, genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli virüs, bakteri, ilaç veya kimyasal madde maruziyetinden sonra bağışıklık sistemindeki bu hatalar zincirinin başladığı gösterilmiştir. Otoimmün karaciğer hastalıkları, vücudun kendi kendine yaşadığı bir sorun olduğu için asla bulaşıcı değildirler.

Otoimmün karaciğer hastalıklarının genel özellikleri

	Otoimmün hepatit	Primer biliyer kolanjit	Primer sklerozan kolanjit
Yaş	Tüm yaş grubunda	Genelde 45 yaş sonrası	Genelde 40 yaş sonrası
Kadın/Erkek oranı	4/1	9/1	1/2
Genetik eğilim	Var	Var	Var
Laboratuvar değerleri	ALT ve AST yüksek	ALP ve GGT yüksek	ALP ve GGT yüksek
Özel serolojik testler	ANA, SMA, anti-LKM	AMA	Özgül test yok
Radyolojik bulgular	Yok	Yok	Safra yollarında daralmalar
Ülseratif kolit ve Crohn	Nadir	Nadir	Hastaların %80'inde
Tedavi yanıtı	Var	Var	Yetersiz

Otoimmün hepatit tanımı ve genel özellikleri:

Sebebi tam olarak bilinmeyen, süregelen, karaciğer hücrelerinde oluşan hasar ile karakterizedir. Otoimmün hepatitin yaygınlığı ile ilgili sınırlı bilgi mevcut olmasının yanı sıra, bazı batı Avrupa ülkelerinde her 100.000 kişiden 2 ile 17 arası kişinin bu hastalıktan etkilendiği bildirilmiştir. Hastalık kadınlarda daha sık görülmektedir. Otoimmün hepatit sıklığı doğurganlık/üretkenlik dönemi ve 40-60 yaş grubunda artmakla beraber, hayatın her döneminde görülebilir. Otoimmün hepatitin belirti ve bulguları oldukça değişken olup, hastalık hafif ya da çok şiddetli olabilir, aniden ya da zamanla ortaya çıkabilir. Hastalıktan etkilenen kişiler aşağıdaki bulgu ve şikâyetlerle doktora başvurabilirler.

- Halsizlik ve yorgunluk
- Bulantı ve kusma
- Karın ağrısı
- Eklem ağrısı
- Kaşıntı
- Cilt, göz akların sararması ya da idrar renginde koyulaşma (çay rengi)
- Karaciğer ve dalak büyümesi
- Adet düzensizliği

Bazı kişilerde bu bulgulardan hiçbiri görülmez, hastalık yıllar içerisinde sessiz ilerler ve bu dönemde karaciğer yetmezliği, siroz ve hatta karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm ile hastalık ilk defa kendini gösterebilir.

Otoimmün hepatit tanısı ve tipleri:

Otoimmün hepatit tanısı karaciğer enzim yüksekliği (ALT ve AST) olan kişilerde bazı özel testler ve karaciğer biyopsisi yapılarak konulabilir. Antinükleer antikorlar (ANA), düz kas antikorları (SMA) ve karaciğer ile böbrek mikrozomlarına karşı oluşan antikorlar (anti-LKM) otoimmün hepatit tanısı koymada gerekli olan testlerdir. Bununla birlikte yüksek serum immunoglobulin G ve karaciğer biyopside hastalık ile ilişkili bulguların varlığı önemlidir. Tüm bu tetkiklerin sonuçları birlikte değerlendirilerek otoimmün hepatit tanısı konulur.

Otoimmün hepatit tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Tip 1 otoimmün hepatitli hastalarda, ANA ve SMA saptanırken, tip 2 otoimmün hepatitli hastalarda ise, anti-LKM saptanır.

Otoimmün hepatit tedavisi:

Kortikosteroid tek başına ya da kortikosteroid ile azatiyoprin kombinasyonu güncel standart tedavi seçenekleridir. Bu tedavi ile hastaların %90 gibi yüksek bir oranında olumlu yanıt elde edilmektedir. Uzun süre tedavi alan hastalarda doktor kontrolünde bu ilaçların kesilmesi denenebilir. Fakat unutulmamalıdır ki, otoimmün hepatit ilaç bağımlıdır ve tedavisi kesilen hastaların büyük kısmında hastalık nüks eder ve tedavi gereksinimi yine ortaya çıkar.

Otoimmün hepatitli hastaların yaklaşık %10-20'si standart tedaviye yetersiz yanıt verir ya da kullanılan ilaçlara bağlı yan etki ortaya çıkar. Bu hasta grubunda, mikofenolat mofetil, siklosporin veya takrolimus alternatif tedavi seçenekleridir. Var olan ilaçlarla yeteri kadar tedavi edilemeyen hastalarda karaciğer yetmezliği gelişir ve bu durumda karaciğer nakli son çaredir.

Primer biliyer kolanjit tanımı ve genel özellikleri:

Önceleri, primer biliyer siroz olarak adlandırılan bu hastalık, isminde 'siroz' terimi geçtiği için hastalarda ciddi korku ve moral bozukluğu oluşturmaktaydı. Bununla beraber kendi doğasında çok fazla siroza ilerlemediğinden dolayı, hastalık için primer biliyer siroz yerine primer biliyer kolanjit ismi daha uygun görülmüştür. Hastalık sebebi

tam olarak bilinmeyen, karaciğerde küçük ve orta çaplı safra kanallarında geri dönüşümsüz meydana gelen hasarla karakterizedir. Hastalık yaygınlığı coğrafi yerleşim bölgelerine göre oldukça değişken olup, yapılan çalışmalarda her 100.000 kişiden 2 ile 40 arası kişinin bu hastalıktan etkilendiği bildirilmiştir. Hastalık %90 oranında kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Genel olarak 15 yaş üzeri herkeste görülebilir fakat hastalığın sıklığı 40 yaşlardan sonra artmaya başlar. Hastalar en fazla halsizlik ve kaşıntı şikâyetleri ile başvurmaktadır. Bunun yanısıra aşağıda belirtilen şikâyet ve bulgularla da hastalar tanı alabilirler.

- Halsizlik ve yorgunluk
- Bulantı ve kusma
- Sağ karın ağrısı
- Cilt ksantelazma (deri altına, kolesterol topakları); kalça, dirsek, el, göz kapaklarında
- Kaslarda uyuşma
- Deri döküntüsü
- Karaciğer ve dalak büyüklüğü

Bazı kişilerde bahsedilen bu bulgulardan hiçbiri görülmez, hastalık yıllar içerisinde sessizce ilerler ve bu süreçte gelişen karaciğer yetmezliği ve siroz bulguları ile hastalık ilk defa kendini gösterir.

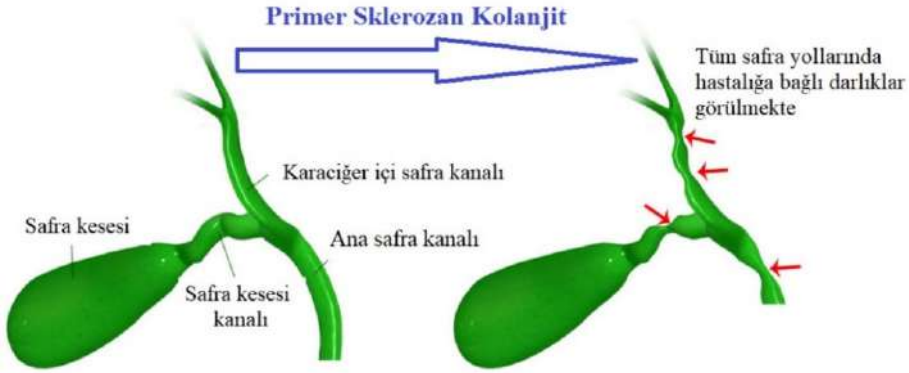
Primer biliyer kolanjit tanısı:

Primer biliyer kolanjit tanısı kolestatik enzim yüksekliği (ALP ve GGT) olan kişilerde, hastalığa özel serolojik test ve karaciğer biyopsisi yapılarak konulabilir. Hastaların kanında anti-mitokondrial antikor (AMA) olarak adlandırılan antikorlar primer biliyer kolanjit tanısında kullanılan çok özel serolojik testlerdir ve hastaların yaklaşık %95'inde saptanır. Bununla birlikte yüksek serum immunoglobulin M ve karaciğer biyopside orta-küçük safra kanallarında iltihabi hücreler tarafından yıkımının gösterilmesi önemlidir. Primer biliyer kolanjit kesin tanısı yukarıda bahsedilen kan tetkikleri ve karaciğer biyopsi bulgularının beraber değerlendirilmesi ile konur.

Primer biliyer kolanjit tedavisi:

Primer biliyer kolanjit için özelleşmiş bir tedavi olmamakla birlikte hastaların önemli kısmında, bir nevi safra asidi olan ursodeoksikolik asit (UDKA); hastaların şikâyetlerinde, kan değerlerinde ve hasarlı safra kanallarında düzelme sağlar. Özellikle hastalığın erken evrelerinde UDKA yanıtı daha iyidir. UDKA hastaların yaklaşık %30-40'ında hastalığı kontrol etmekte yetersiz kalır. Bu hasta grubunda ise son dönemlerde kullanıma giren obetikolik asit etkin bulunmuş olup gelecek için umut vadetmektedir. Tedaviye tamamen yanıtız ve siroza ilerleyen hastalarda ise son çözüm karaciğer naklidir.

Primer sklerozan kolanjit tanımı ve genel özellikleri:



Primer sklerozan kolanjit karaciğer içi ve dışı tüm safra yollarını etkileyen otoimmün karaciğer hastalığıdır (Resim 1). Safra yollarında oluşan kalıcı daralmalar nedeniyle safra akımı yeteri kadar gerçekleşmez ve vücutta biriken safranın meydana getirdiği bulgu ve şikâyetlerle hastalık kendini gösterir. Hastalık yaygınlığı coğrafi yerleşim bölgelerine göre değişken olup, her 100.000 kişiden 1 ile 8 kişinin bu hastalıktan etkilendiği bildirilmiştir. Diğer otoimmün karaciğer hastalıklarından farklı olarak primer sklerozan kolanjitli hastaların dörtte üçü erkektir. Genel olarak herkeste görülebilmekle beraber en sık görülme yaşı 40 civarıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla (ülseratif kolit ve crohn), özellikle de ülseratif kolit ile yakın ilişkisi vardır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile beraber olan

primer sklerozan kolanjit hastalarının %80-90'ında ülseratif kolit, %10-20'sinde crohn hastalığı saptanmıştır. Hastalar aşağıda belirtilen bulgu ve şikâyetlerle doktora başvururlar.

- Halsizlik ve yorgunluk
- Bulantı ve kusma
- Karın ağrısı
- Kilo kaybı
- Sarılık
- Kanlı ishal

Olguların bazılarında bahsedilen bu bulgulardan hiçbiri görülmez, hastalar rutin bakılan biyokimya tetkikleri sırasında teşhis edilirler.

Primer sklerozan kolanjit tanısı:

Primer sklerozan kolanjit tanısında safra yollarının radyolojik olarak görüntülenmesi önemlidir. Manyetik Rezonans Kolanjo-Pankreatografi (MRCP) ve Endoskopik Retrograd Kolanjo-Pankreatografi (ERCP) işlemleri ile safra yolları en iyi şekilde görüntülenir. ERCP ile safra yolları görüntülenmesi ile birlikte eş zamanlı safra yollarına yönelik tedavi edici işlemler de yapılabilir. ERCP girişimsel bir işlem olduğundan uygulama sırasında ve sonrasında hafif veya ciddi sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu sebeplerden dolayı, günümüzde MRCP birçok hastada teşhis için ilk başvuru olan yöntemdir. ERCP veya MRCP'de safra yollarında daralmalar, tespih taneleri şeklinde genişlemeler hastalık için destekleyici bulgulardır. ERCP ve MRCP aynı zamanda hastalığın yaygınlığı ve safra yollarındaki daralmaların yeri hakkında da bilgi verir. Karaciğer biyopside görülen 'soğan zarı' benzeri görünüm bağ dokusu hastalığı için karakteristiktir. En nihayetinde, laboratuvar, görüntüleme ve karaciğer biyopsi bulguları beraber değerlendirilerek primer sklerozan kolanjit tanısı konulur.

Primer sklerozan kolanjit tedavisi:

Primer sklerozan kolanjit için özelleşmiş ilaç tedavisi yoktur, UDKA tedavisi verilebilir. Ayrıca safra kanal darlıklarında ERCP ile bu darlıklara genişletici işlemler yapılabilir. Bu hastalar için ileri evrede karaciğer nakli bilinen tek ve etkin tedavi seçeneğidir.

Otoimmün karaciğer hastalıklarında özel durumlar:

Otoimmün karaciğer hastalıklarından iki tanesi aynı anda aynı hastada görülebilir. Bu nadir klinik durum '*örtüşen sendrom*' olarak adlandırılır. Tedavide her iki hastalıkta kullanılan ilaçlar birlikte kullanılır.

Otoimmün karaciğer hastalıklarına yakalanmış kişilerde, karaciğer dışı organlarda görülen otoimmün hastalık (otoimmün tiroid hastalıkları, çölyak hastalığı, sjögren sendromu vs.) sıklığı artmış olup, hastalar olası diğer otoimmün hastalıklar açısından kontrol edilmelidir.

Otoimmün karaciğer hastalıkları teşhisi alan hastalar doktor kontrolünde gebe kalabilir. Takip ve ilaç düzenlenmesi gastroenteroloji ve kadın doğum doktoru tarafından yapılmalıdır.

Hastalarda kemik erimesi sık görülür, teşhis konulduğunda ve takiplerde yıllık kemik ölçümleri yapılır, gerekirse destek tedavisi verilir.

Karaciğer kanseri (hepatosellüler karsinom) bu hastalarda gelişebilir, radyolojik görüntüleme ile hastalar bu riske karşı takip edilmelidirler.

Primer sklerozan kolanjit hastalarda safra yolları (kolanjosellüler karsinom) ve kolon kanseri riski artmıştır. MRCP ve kolonoskopi ile izlem yapılmalıdır.

Kaynaklar

- 1- EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015;63:971-1004
- 2- EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017;67:145-172
- 3- ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol. 2015;110:646-59