

Primer biliyer sirozda çölyak hastalığı birlikteliği

Coexisting of coeliac disease in primary biliary cirrhosis

Sezgin Vatansever¹  Zehra Betül Paköz²  Belkıs Ünsal¹ 

¹ İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

² Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Otoimmün hastalıklar genel olarak birliktelik gösterme eğilimindedirler. Primer biliyer siroza (PBS) da diğer otoimmün hastalıkların yanı sıra çölyak hastalığı (ÇH) eşlik edebilmektedir. Bu çalışmada PBS'li hastalarda ÇH'nin prevalansı değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Nisan 2006-Aralık 2017 tarihleri arasında tanı alan ve takipli olan 238 PBS'li hasta, kontrol grubu olarak alınan 205 sağlıklı gönüllü ile prospektif olarak karşılaştırıldı. Hastalarda Anti Gliadin IgA ve IgG (AGA), Anti Endomisyum IgA ve IgG (EMA) antikoru immunofloresans yöntemi ile bakıldı. Antikoru pozitif saptanan hastalardan duodenum ikinci kısmından biyopsi alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 238 hastanın yaş ortalaması 54,2±12 olup 16'sı erkekti. Kontrol grubundaki 205 kişinin 115'i kadın (%56,1), 90'ı erkek ve yaş ortalaması 43,8±14,4'tü. PBS'li 4 hastada AGA ve EMA pozitifliği (%1,7) saptandı. PBS'li hastaların hiçbirinde ÇH semptomları yoktu. On üç (%5,46) hastada ise düşük titrede AGA pozitifliği saptandı. Kontrol grubundaki bir (%0,4) hastada EMA, AGA IgA ve IgG yüksek titrede pozitif saptandı ve PBS'li grup ile istatistiksel fark saptanmadı (p=0,379). PBS tanısı olan ve EMA, AGA pozitif saptanan dört hastanın biyopsisinde, bir hastada Marsh 1, bir hastada Marsh 2 ve iki hastada Marsh 3 ile uyumlu duodenum biyopsi bulguları saptandı. EMA ve AGA'sı pozitif olan kontrol grubundaki bir hastanın ince barsak biyopsisi ise Marsh 3 ile uyumluydu.

Sonuç: PBS ve ÇH, birbiri ile ilişkili olabilen hastalıklardır. PBS tanılı hastalarda, ÇH açısından seropozitif olan hastaların takibinin ÇH ve komplikasyonlarına da yönelik olması ve tanı konulan hastalara glutensiz diyetin başlanması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Çölyak hastalığı, primer biliyer siroz.

Abstract

Aim: Autoimmune disorders tend to show co-occurrence. Coeliac disease (CD) may accompany primary biliary cirrhosis (PBC) like other autoimmune diseases. In this study, we aimed to evaluate the prevalence of CD in PBC patients.

Materials and Methods: Two hundred and thirty-eight patients whom diagnosed as PBC between April 2006-December 2017 and 205 healthy volunteers as control group compared prospectively. AGA IgG, AGA IgA, EMA IgG and EMA IgA results evaluated. Duodenum biopsies were obtained in patients who had positive AGA and EMA results.

Results: Median age was 54.2±12 in PBC patients and 43.8±14.4 in control group. Sixteen of 238 PBC patients and 90 of 205 control were male. Four (1.7%) PBC patients had AGA and EMA positivity. None of PBC patients had symptoms for CD. Thirteen (5.46%) patients had AGA positivity with low titration. One (0.4%) healthy control had EMA and AGA positivity and there was no statistical difference between two groups (p=0.379). According to Marsh classification of duodenal biopsies we found one Marsh 1, one Marsh 2 and two Marsh 3 in PBS group. one control who had positive EMA and AGA results showed Marsh 3 in duodenal biopsies.

Yazışma Adresi: Zehra Betül Paköz
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği,
İzmir, Türkiye
E-mail: betulpakoz@yahoo.com
Makalenin Geliş Tarihi: 28.02.2018 Kabul Tarihi: 11.07.2018

Conclusion: PBC and CD may be associated. PBC patients who are seropositive for CD must be followed according to complications of CD. Gluten-free diet is required for these patients.

Keywords: Coeliac disease, primary biliary cirrhosis.

Giriş

Primer biliyer siroz (PBS), klinik belirtiler, histolojik özellikler ve serolojik bulgular ile tanınan kronik bir karaciğer hastalığıdır. Küçük ve orta safra yollarını tutan biliyer epitelyal hücrelerinin non pürülan inflamatuvar destruksyonudur (1). Büyük safra yolları korunmuştur. Safra yollarında hasar yaratan bu patofizyoloji net olarak anlaşılammıştır, ancak gidişat otoimmün bir doğayı çağırıştırılmaktadır. Çevresel ve genetik faktörler hastalığın ortaya çıkması ve progresyonunda şüpheli faktörlerdir. Anti mitokondrial antikor (AMA), hastaların %90'ında görülmektedir (2).

Otoimmün bir hastalık olan PBS'ye diğer otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Sjögren sendromu %30-59, romatoid artrit %3-26, hipotiroidi %11-32, otoimmün tiroitit %3-6, çölyak hastalığı (ÇH) %6, otoimmün anemi %1-2 ve ülseratif kolit %0,5-1 oranında PBS'ye eşlik eder (3).

ÇH gluten içeren tahıl ve tahıl ürünlerine karşı duyarlılık sonucu gelişen, genellikle malabsorbsiyonla seyreden, ince barsak mukozasında karakteristik lezyonlar yapan, glutensiz diyetle klinik ve histolojik iyileşme gösteren, primer bir ince barsak hastalığıdır (4). Buğday, yulaf, arpa ve çavdarda bulunan gluten insan için immunojeniktir (5). ÇH'de kendi immünolojik ve genetik mekanizmalarından dolayı otoimmün hastalıklar artmaktadır (6). Sjögren sendromu, rekürren aftöz stomatit ve dental enamel defekti hayat konforunu bozan diğer manifestasyonlardır (7-9). ÇH ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ile de ilişkilidir (10,11). Duodenal tutulumlu Crohn hastalığının ÇH'den ayırmak güç olabilir. Tanısal antikorlar her iki hastalıkta da görülebilir (12). ÇH'de karaciğer ile ilgili hafif transaminaz yüksekliğinden, primer biliyer siroz, otoimmün hepatit, otoimmün kolanjite kadar birçok otoimmün hastalık eşlik edebilir (13-16).

Bu çalışmanın amacı PBS hastalarında eşlik eden ÇH birlikteliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 238 PBS'li hasta retrospektif olarak tarandı. Kontrol grubu olarak alınan 205 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldı. AMA pozitifliği, serumda ALP ve GGT yüksekliği ve karaciğer biyopsisinde

PBS bulguları olan olguların üç kriterden ikisinin pozitif olması ile PBS tanısı konuldu. Hastalarda Anti Gliadin IgA ve IgG (AGA), Anti Endomisyum IgA ve IgG (EMA) antikorları Euroimmune firmasının kitleri ve immunofloresans yöntemi ile manuel olarak çalışıldı. Tek başına sınırdaki pozitif olan AGA'lar negatif olarak kabul edildi. Antikorları pozitif saptanan hastalardan duodenum ikinci kısmından biyopsi yapıldı. Biyopsiler formalin solüsyonuna alınarak patoloji laboratuvarında değerlendirildi. ÇH, artmış intraepitelyal lenfosit ile hafif villoz atrofi, subtotal veya total villoz atrofi olarak Marsh sınıflamasına göre değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede, ortalamalar ve standart sapmalar birlikte verildi. Hastaların dağılımları kategorik olan değişkenlerde Pearson Ki-Kare testi ve Fisher'ın Tam Testi kullanılarak $p < 0,05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. İstatistiksel hesaplamalar SPSS 17.0 programı ile gerçekleştirildi.

Bulgular

Çalışmaya, AMA pozitifliği, serumda ALP ve GGT yüksekliği ve karaciğer biyopsisinde PBS bulguları kriterlerinden ikisi pozitif olan ve böylece PBS tanısı konulan toplam 238 hasta alındı.

Çalışmaya alınan 238 hastanın yaş ortalaması $54,2 \pm 12$ olup 16'sı erkeklerden oluşmaktaydı. Kontrol grubundaki 205 kişinin 115'i kadın (%56,1), 90'ı erkek ve yaş ortalaması $43,8 \pm 14,4$ 'tü. PBS'li dört hastada AGA ve EMA pozitifliği (%1,7) saptandı. On üç (%5,46) hastada ise düşük titrede AGA pozitifliği saptandı. Kontrol grubundaki bir (%0,4) hastada EMA, AGA IgA ve IgG yüksek titrede pozitif saptandı ($p=0,379$).

PBS'li hastaların hiçbirinde ÇH semptomları yoktu. %80,7'sinde AMA pozitifliği. Tüm hastalarda %58,0, AMA pozitif hastalarda %54,9, AMA negatif olanlarda ise %71,7 ANA pozitifliği de mevcuttu. PBS'li hastaların 41'ine (%17,2) klinik sirozu olduğundan karaciğer biyopsisi yapılmadı. Biyopsi yapılan hastaların 57'sinde evre 1 (%28,9), 36'sında evre 2 (%18,2), 55'inde evre 3 (%27,9) ve 49'unda evre 4 (%24,8) PBS saptandı (Tablo-1).

Tablo-1. Primer biliyer kolanjit ve kontrol grubunun özellikleri.

	Primer biliyer kolanjit n=238	Kontrol n=205	P
Yaş	54,2±12,0	43,8(±)14,4	<0.01
Cinsiyet (K/E)	222/16	115/90	<0.01
EMA	4	1	0.379
AGA	17	1	<0.01
Marsh sınıflaması			
0	-	-	
1	1	-	
2	1	-	
3	2	1	

PBS tanısı olan ve EMA, AGA pozitif saptanan dört hastanın biyopsisinde, bir hastada Marsh 1, bir hastada Marsh 2 ve iki hastada Marsh 3 ile uyumlu duodenum biyopsi bulguları saptandı. EMA ve AGA'sı pozitif olan kontrol grubundaki bir hastanın ince barsak biyopsisi ise villöz atrofi (Marsh klasifikasyonuna göre evre 3) göstermekteydi.

ÇH tanısı konulan hastalara glutensiz diyet başlandı.

PBS'li grupta ÇH olan hastaların yarısında diğer otoimmün hastalıklar da eşlik etmekteydi.

Tartışma

ÇH'nin erişkinlerde görülme oranı İngiltere'de yapılan bir çalışmada 1:87 ve Amerika'da yapılan diğer bir çalışmada 1:105 saptanmıştır (17,18). Çalışmamızda PBS'li hastalarda ÇH birlikteliği toplum verileri ile benzer saptanmıştır.

Primer biliyer sirozun sıklıkla çeşitli otoimmün hastalıklar ile birliktelik gösterdiği bilinmektedir. PBS'de ÇH sıklığı bölgesel farklılık gösterebilmektedir. Güney Galler'de 67 hastadan oluşan bir çalışmada %6 bulunurken, İtalya'daki 65 hastadan oluşan bir çalışmada ise ÇH saptanmamıştır (19,20). Çalışmamızda PBS'li hastalarda prevalans %1,7 idi. Bu hastaların hiçbirinde ÇH'nin tipik ya da atipik semptomları yoktu. Tarama sırasında tanı konuldular. Dünya genelinde toplum taramalarında da ortalama on hastadan sadece biri semptomatik ve tanı konulan hasta grubundadır (21,22). Toplum taramalarında

hastaların çoğunda sadece seropozitiflik olması beklenmektedir.

ÇH'de karaciğer hastalıkları ve sirozun da arttığı bilinmektedir. Sadece hafif transaminaz yüksekliği veya hafif yağlanmadan başlayıp siroza kadar bir spektrum içinde yer almaktadır. Ancak bu mekanizma net olarak aydınlatılmamıştır. Çünkü glutensiz diyete rağmen otoimmün hastalık meydana gelmektedir. Bu da daha çok genetik faktörler gibi başka faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (23,24).

Çalışmalarda, ÇH tanılı hastalarda %42'ye varan oranlarda transaminaz yüksekliği görülmüştür (25-27).

ÇH'de karaciğer biyopsisi genelde hafif ve nonspesifik bulgular içerir. Biyopside Kupffer hücre hiperplazisi, mononükleer hücre infiltrasyonu, steatozis ve hafif fibrozis görülebilmektedir (28-31). Gluten kesildikten sonra da eğer karaciğer sirotik değilse 6-12 ayda normale döner. Hastalarımızın da karaciğer biyopsilerinde sadece PBS ile uyumlu bulgular görüldü. Kupffer hücre hiperplazisi ve steatozis görülmedi.

ÇH'de karaciğer disfonksiyonunun nedeni, artan intestinal permeabilite nedeniyle karaciğerde oluşan steatozdu (27). Behr ve Barnert (32), PBS ve ÇH'ye neden olan ortak bir teori tartışmışlardır. Birinci teori, ortak bir antijenin immun kompleksinin değişimi ile dokulara zarar vermesidir. Fakat bu şekilde bir antijen saptanamamıştır. İkinci teori ise glutenin antijenik etkisi ile süpresor T lenfosit fonksiyonunda azalma ve efektör sitotoksik lenfositlerin dokulara saldırmasıdır (33). Bu teori için biliyer epitelde antijen ya da başka bir yolla yapısı değişmiş antijen bulunmalıdır (34). Nitekim, ÇH'de doku transglutaminaz antikoru karaciğer ve ekstraintestinal organlarda saptanmıştır. Bu nedenle karaciğer hasarında humoral ilişkili immun cevabın rolü olasıdır (35). Ancak bizim hastalarımızda ÇH olanlardaki PBS evresinin daha ileri düzeyde gözlenmemiştir.

Hastalarımızın 13'ünde (%5,46) düşük titrede ya da sınırda AGA pozitifliği saptanması ÇH ile ilgili düşünülmeydi. Floreani ve ark. (36) PBS'li hastalarda yaptıkları çalışmada da çıkarılabilir. %7 oranında düşük titrede AGA pozitifliği saptamıştır. Pozitiflik kronik karaciğer hastalığına bağlanmış ve sadece yüksek titreler ÇH için anlamlı kabul edilmiştir (36). Birçok çalışmada da gösterildiği gibi EMA pozitifliği ÇH için daha spesifiktir (37).

Bardella ve ark. (25), 158 hasta ile yapılan çalışmada duodenum biyopsisi ile karaciğer disfonksiyonu arasında ilişki saptamamışlardır (25).

Kuzey İrlanda'da yapılan bir başka çalışmada PBS'li 67 hastanın %11 EMA pozitifliği saptanmış. Bu hastalardan duodenum biyopsisini kabul eden %7 hastada duodenumda viloz atrofi görülmüştür (38).

Volta ve ark. (39) yayınlarında, ortak mekanizmalar ve hasta sonuçları açısından ÇH olgularında PBS, PBS hastalarında ÇH taramasını kesin olarak önermişlerdir.

2017 yılında yapılan diğer bir çalışmada da özellikle otoimmün karaciğer hastalıklarında ÇH taraması yapılması gerektiği belirtilmiştir (40).

Muratori ve ark. (41) yaptıkları çalışmada PBS hastalarında ÇH'yi %5, Floreani ve ark. ise %13.1 oranında bulmuşlardır (42).

Çalışmamızda PBS'li grupta ÇH olan hastaların yarısında diğer otoimmün hastalıklar da eşlik etmekteydi. Bunun nedeni, ortak moleküler otoimmün patogenetik mekanizmaları paylaşılmasından kaynaklanmaktadır (43).

Sonuç

Çalışmamızda PBS'li hastalarda ÇH prevalansı toplum ile benzer saptanmıştır fakat literatürde daha sık görüldüğü ile ilgili yayınlar mevcuttur. PBS tanılı hastalarda, ÇH açısından seropozitif olan hastaların takibinin ÇH ve komplikasyonlarına yönelik de olması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Poupon R, Chazouilleres O, Balkau B, Poupon RE. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC group. J Hepatol 1999; 30 (3): 408-12.
2. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. Mayo Clin Proc 1982; 57 (6): 365-70.
3. Angulo P, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Clin Liver Dis 1999; 3 (3): 529-70.
4. Amil Dias J. Celiac disease: What do we know in 2017? GE Port J Gastroenterol 2017;24 (6): 275-8.
5. Troncone R, Auricchio S, De Vincenzi M, Donatiello A, Farris E, Silano V. An analysis of cereals that react with serum antibodies in patients with coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1987; 6 (3): 346-50.
6. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. Gut 2001; 49 (4): 502-5.
7. Iltanen S, Collin P, Korpela M, et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. Am J Gastroenterol 1999; 94 (4): 1042-6.
8. Lahteenoja H, Toivanen A, Viander M, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. Eur J Oral Sci 1998; 106 (5): 899-906.
9. Aine L. Permanent tooth dental enamel defects leading to the diagnosis of coeliac disease. Br Dent J 1994; 177 (7): 253-4.
10. Salem SN, Truelove SC. Small intestinal and gastric abnormalities in ulcerative colitis. Br Med J 1965;1 (5438): 827-31.
11. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. High prevalence of celiac disease among patients affected by Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2005; 11 (7): 662-6.
12. Kaila B, Orr K, Bernstein CN. The anti-Saccharomyces cerevisiae antibody assay in a province-wide practice: Accurate in identifying cases of Crohn's disease and predicting inflammatory disease. Can J Gastroenterol 2005; 19 (12): 717-21.
13. Farre C, Esteve M, Curcoy A, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. Am J Gastroenterol 2002; 97 (12): 3176-81.
14. Dickey W, McMillan SA. Co-screening for primary biliary cirrhosis and coeliac disease. Association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease. Gut 1998; 43 (2): 300.
15. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 1998; 43 (10): 2190-5.
16. Sedlack RE, Smyrk TC, Czaja AJ, Talwalkar JA. Celiac disease associated autoimmune cholangitis. Am J Gastroenterol 2002; 97 (12): 3196-8.
17. West J, Logan RF, Hill PG, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. Gut 2003; 52 (7): 960-5.

18. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163 (3): 286-92.
19. Kingham JGC, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: A study of relative prevalences. *Gut* 1998; 42 (1): 120-2.
20. Bardella MT, Quatrini M, Zuin M, et al. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (9): 1524-6.
21. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120 (3): 636-51.
22. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji* 2011; 15 (1): 58-72.
23. Brannagan TH 3rd, Hays AP, Chin SS, et al. Small-fiber neuropathy/neuronopathy associated with celiac disease: Skin biopsy findings. *Arch Neurol* 2005; 62 (10): 1574-8.
24. Rampertab SD, Forde KA, Green PH. Small bowel neoplasia in coeliac disease. *Gut* 2003; 52 (8): 1211-4.
25. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasaemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995; 22 (3): 833-6.
26. Dickey W, McMillan SA, Collins JS, Watson RG, McLoughlin JC, Love AH. Liver abnormalities associated with celiac sprue. How common are they, what is their significance and what do we do about them? *J Clin Gastroenterol* 1995; 20 (4): 290-2.
27. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminaseaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 (3): 283-8.
28. Leonardi S, Bottaro G, Patane R, Musumeci S. Hypertransaminaseaemia as the first symptom in infant celiac disease. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11 (3): 404-6.
29. Altuntas B, Kansu A, Girgin N. Hepatic damage in gluten sensitive enteropathy. *Acta Paediatr Jap* 1998; 40 (6): 597-9.
30. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998; 352 (9121): 26-9.
31. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasaemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29 (3): 654-7.
32. Behr W, Barnert J. Adult celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1986; 81 (9): 796-9.
33. Falchuk ZM. Gluten-sensitive enteropathy. *Clin Gastroenterol* 1983; 12 (2): 475-94.
34. Sherlock S. Primary biliary cirrhosis: Critical evaluation and treatment policies. *Scand J Gastroenterol (suppl)* 1982; 77 (1): 63-74.
35. Korponay-Szabo IR, Haltunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by celiac autoantibodies. *Gut* 2004; 53 (5): 641-8.
36. Floreani A, Chiamonte M, Venturini R, et al. Antigliadin antibody classes in chronic liver diseases. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24 (8): 457-60.
37. Sjoberg K, Lindgren S, Eriksson S. Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Endomysial but not gliadin antibodies predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (11): 1162-7.
38. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25(1): 328-9.
39. Volta U, Caigo G, Tovoli F, De Giorgio R. Gut-liver axis: An immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7(3): 253-61.
40. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. To screen or not to screen? Celiac antibodies in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (5): 776-91.
41. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27 (10): 1175-9.
42. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48 (2-3): 192-7.
43. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(3): 208-13.