

Pregledni članek / Review article

AVTOIMUNSKÉ BOLEZNI JETER

AUTOIMMUNE LIVER DISEASES

A. Čajka¹, M. Homan²

(1) Splošna bolnišnica Izola, Izola, Slovenija

(2) KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Avtoimunske bolezni jeter so kronične bolezni jeter, pri katerih avtoprotitelesa sprožijo vnetni odgovor v jetrnem parenhimu (avtoimunski hepatitis), v celicah žolčnih vodov (avtoimunski sklerotizirajoči hepatitis) ali v jetrnem parenhimu in v celicah žolčnih vodov (t. i. prekrivajoči se sindrom; angl. *overlap syndrome*). Poznamo še posebni obliki bolezni, ki se razvijeta v presajenih jetrih. To sta avtoimunski hepatitis *de novo* ter po Coombsu pozitivni gigantocelični hepatitis. Bolnike z avtoimunskimi boleznimi jeter običajno zdravimo s kortikosteroidi in z azatioprinom, s čimer dosežemo remisijo pri 80 % bolnikov. Če avtoimunskega procesa v jetrih s klasičnim zdravljenjem ne uspemo zaustaviti, uvedemo zdravljenje z močnejšimi imunosupresivnimi zdravili. Če avtoimunska bolezen jeter kljub intenzivnejšem zdravljenju napreduje v jetrno cirozo, je potrebna presaditev jeter.

Ključne besede: avtoimunski hepatitis, avtoimunski sklerotizirajoči holangitis, otroci, zdravljenje.

ABSTRACT

Autoimmune liver diseases are chronic diseases of the liver caused by an autoimmune process in the liver – autoimmune hepatitis, in the biliary tract – autoimmune sclerosing cholangitis, in both the liver and biliary tract – overlap syndrome, *de novo* autoimmune hepatitis following liver transplantation and Coombs' positive giant cell hepatitis. Standard treatment is with a combination of corticosteroids and azathioprine, which results in remission in 80 % of children. The non-responders are treated with more potent immunosuppressive drugs. If autoimmune liver disease progresses to cirrhosis of the liver despite more intensive treatment, the child requires liver transplantation.

Key words: autoimmune hepatitis, autoimmune sclerosing cholangitis, children, treatment.

UVOD

Avtoimunske bolezni jeter (AIBJ) so bolezni jeter, pri katerih avtoprotitelesa sprožijo vnetni odgovor v jetrnem parenhimu (avtoimunski hepatitis, AIH), v celicah žolčnih vodov (avtoimunski sklerotizirajoči hepatitis, AISH) ali tako v jetrnem parenhimu kot tudi v celicah žolčnih vodov (t.i. prekrivajoči se sindrom; angl. *overlap syndrome*, OS). Poznamo še posebno obliko avtoimunskih bolezni jeter, ki se razvije v presajenih jetrih in jo imenujemo avtoimunski hepatitis de-novo, ter Coombsov pozitivni gigantocelični hepatitis (CPGCH) (1).

Avtoimunske bolezni jeter so kronične vnetne bolezni jeter neznanega vzroka, ki se trikrat pogosteje pojavljajo pri deklkah. Pri otrocih napredujejo hitreje kot pri odraslih (2). Glede na najnovejše podatke iz Evrope, Severne Amerike in Japonske je pojavnost AIBJ 0,9–2 na 100.000 prebivalcev na leto (3) in v zadnjih letih narašča (3).

Na patogenezo bolezni vplivajo dejavniki okolja, odpoved mehanizmov imunološke tolerance ter genetska predispozicija. Vse naštetu vodi do z limfociti T posredovanega avtoimunskega vnetnega odgovora v jetrih, ki povzroča vnetje, nekrozo in fibrozo (4). Raziskave so pokazale, da imajo osebe, ki nosijo v genomu haplotipe DR3 in DR4, večjo verjetnost za razvoj bolezni. Za Evropo je značilen haplotip DR3, na Japonskem pa je pogostejši haplotip DR4. Pri osebah s haplotipom DR3 pride do zgodnejšega pojava avtoimunske bolezni jeter, bolezen pa tudi hitreje napreduje (3).

AIBJ so najpogostejši vzrok kroničnih bolezni jeter med 10. in 20. letom starosti. Pogosto so jim pridružene še druge avtoimunske bolezni, npr. ulcerozni kolitis, avtoimunska vnetje ščitnice, Addisonova bolezen, vitiligo, sladkorna bolezen tipa 1 in druge (1).

AVTOIMUNSKI HEPATITIS (AIH)

Klinična slika

AIH se pojavlja na različne načine. Pri polovici otrok se kaže s klinično sliko akutnega virusnega hepatitisa s težavami, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in jetrna odpoved. Odpoved jeter se pojavlja pogosteje pri mlajših otrocih z AIH tipa II. V 40 % se AIH kaže z neznačilnimi simptomi, kot so splošno slabo počutje, anoreksija, hujšanje, glavobol, sekundarna amenoreja in epizode rumenice, v laboratorijskih izvidih pa ugotovljamo povišane vrednosti transaminaz. V posameznih primerih prepoznamo bolezen šele zaradi zapletov portalne hipertenzije, tj. bruhanja krvi iz varic požiralnika, splenomegalije s hipersplenizmom in nabiranja tekočine v trebuhu (3). Ti otroci imajo navadno tudi znake kronične bolezni jeter (pajkasti nevusi, palmarni eritem, strije, levkonihija, splenomegalija in trda jetra) (5).

Diagnosticiranje

Delovno diagnozo AIH postavimo na podlagi anamneze in kliničnega pregleda, potrdimo pa jo s pomočjo diagnostičnih biokemijskih in histoloških meril (3).

Diagnostična merila so:

1. prisotnost specifičnih avtoprotiteles;
2. hipergamaglobulinemija;
3. značilne histološke spremembe jeter;
4. dober odziv na zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili (1).

Specifična protitelesa

Serološka značilnost bolezni je prisotnost specifičnih avtoprotiteles proti jetrnim celicam in/ali specifičnim antigenom organa. Glede na njihovo prisotnost AIH razdelimo na:

-AIH tipa I z značilno prisotnostjo avtoprotiteles proti sestavinam celičnega jedra (ANA) in/ali prisotnostjo avtoprotiteles proti gladkim mišicam (ASMA);

Tabela 1. Klinične, laboratorijske in histološke značilnosti avtoimunskih bolezni jeter (5).

Table 1. Clinical, laboratory and histological features of autoimmune liver diseases (5).

Oblika bolezni	AIH tipa 1	AIH tipa 2	AISH
Povprečna starost	11 let	7 let	12 let
Spol (Ž:M)	3:1	3:1	1:1
Klinična slika (%):			
-akutni hepatitis	47	40	37
-akutna odpoved jeter	3	25	0
-neznačilni simptomi	38	25	37
-zapleti kronične bolezni	12	10	26
Pridružene avtoimunske bolezni (%)	22	20	48
Avtoimunske bolezni v družini (%)	43	40	37
Patološki izvid holangiografije (%)	0	0	100
Prisotnost avtoprotiteles (%):			
ANA in ASMA	100	25	96
LKM-1	0	100	4
pANCA	45	11	74
↑ IgG (%)	84	75	89

-AIH tipa 2 z značilno prisotnostjo avtoprotiteles proti mikrosomalnemu antigenu jeter in ledvic (LKM1) (3).

Poznamo še druga avtoprotitelesa, značilna za AIH. To so antinevtrofilna citoplazemska protitelesa s perinuklearno razporeditvijo (pANCA), protitelesa proti antigenu jeter in trebušne slinavke (LP) ter protitelesa proti citosolu jeter (LC). Pri petini bolnikov z AIH ne uspemo dokazati povišanih tetrov serumskih avtoprotiteles, ki so usmerjena proti različnim delom hepatocita. Pri otrocih so klinično pomembni tudi nizki titri protiteles 1:20 za ANA in ASMA, oziroma 1:10 za LKM1 (1). Prisotnost LKM1 v visokem titru potrjuje AIH tipa 2, tudi če histološka slika ni tipična za AIH (3).

Pri otrocih je merjenje tetrov serumskih avtoprotiteles lahko merilo za uspešnost zdravljenja avtoimunskega vnetja.

Najpogostejša oblika AIH je AIH tipa 1. V 70 % zbolijo deklice v starosti 16–30 let. AIH tipa 2 ima slabšo napoved izida kot AIH tipa 1. Pojavlja se pri mlajših otrocih in ima pogosteje pridružene druge avtoimunske bolezni, pomanjkanje IgA in je lahko povezan s sindromom avtoimunske poliendokrino-

patije s kandidiazo in z ektodermalno distrofijo.

Za postavitev diagnoze AIBJ ni dovolj le dokaz prisotnosti specifičnih avtoprotiteles v serumu, ker so lahko v nizkem titru prisotna tudi pri otrocih z drugimi boleznimi jeter, kot so Wilsonova bolezen, nealkoholni steatohepatitis ter virusni hepatitis B in C (6).

Hipergamaglobulinemija

Hipergamaglobulinemija je značilna za vse oblike AIH. Raven imunoglobulinov razreda G (IgG) je dober kazalnik aktivnosti bolezni (2). Otroci z znižano vrednostjo komponente komplemента C4 so bolj dovzetni za avtoimunske bolezni jeter. Znižane vrednosti imunoglobulinov razreda A (IgA) so značilne za AIH tipa 2 (5).

Histološke spremembe

Za dokončno potrditev AIH moramo opraviti biopsijo jeter (3). Za histopatološki izvid so značilni: 1. gosta infiltracija portalnih polj z mononuklearnimi celicami in s plazmatkami, ki se širijo tudi v jetrni režnji; 2. uničenje hepatocitov na periferiji režnja z erozijami, t. i. interface hepatitis; 3. nastanek vezivnega tkiva, ki se širi s portalnega področja v jetrno režnjo kot posledica unčenja hepatocitov; 4. regene-

racija jetrnega tkiva z rozetami (6). Na začetku bolezni je prisotna fibroza jeter, v končni fazi pa ciroza jeter. Najdba zamaščenih jeter ali kopičenje železa je znak druge bolezni (3).

Dober odziv na zdravljenje

Poleg osnovnih laboratorijskih preiskav krvi določimo še vrednost aspartat aminotransferaze (AST), alaninaminotransferaze (ALT), γ -glutamilttransferaze (γ GT), bilirubina, alkalne fosfataze (AF), koagulogram in vrednost albumina. Opravimo še imunološke preiskave za dokazovanje prisotnosti avtoprotiteles ANA, ASMA, LKM1, oceno imunološkega statusa s celokupnimi IgA in IgG ter preiskavo komplementa.

Za izključitev bolezni jeter, ki potekajo podobno kot AIBJ, opravimo še serološke preiskave za dokazovanje virusov hepatitisa A, B in C, vrednost bakra v serumu in urinu ter vrednosti ceruloplazmina, feritina in α 1-antitripsina.

Za postavitev dokončne diagnoze opravimo še slikovne preiskave, kot so ultrazvočna preiskava trebuha, računalniška tomografija, magnetnoresonančno slikanje jeter in žolčnih vodov (MRCP) ter ultrazvočno vodena biopsija jeter.

Kazalnika holestaze sta γ GT in AF. Pri otrocih je γ GT boljši kazalnik bolezni žolčnih vodov kot AF, saj je pri otrocih vrednost AF povišana zaradi kostne rasti (2). Vrednosti AST in ALT sta povišani v vseh primerih, vrednost bilirubina pa pri večini. Značilno povišana je tudi raven IgG (približno 30 g/l). Koncentracija komponente komplementa C3 je normalna, komponente C4 pa znižana. Izvidi koagulograma so normalni, razen ob napredovali okvari jeter.

Diferencialna diagnoza

Klinična slika AIH je lahko zelo nespecifična. Izključiti moramo druge avtoimunske bolezni jeter, genetske bolezni jeter (Wilsonova bolezen, pomanjkanje α 1-antitripsina), virusne hepatitis, ste-

atohepatitis, metabolne bolezni in z zdravili povzročene poškodbe jeter (7).

Pri hepatitisu B in C je serologija na avtoprotitelesa lahko pozitivna. Pri 50 % so protitelesa ANA in/ali ASMA pozitivna v nizkem titru, v vzorcu jeter pa ugotavljamo manjše spremembe. Bolezen potrdimo z virološko preiskavo.

Pri Wilsonovi bolezni lahko ugotavljamo pozitivna protitelesa ANA in ASMA ter povišano raven IgG, histopatološko pa so vnetne spremembe zelo podobne spremembam pri AIH. Za Wilsonovo bolezen so značilne znižana vrednost ceruloplazmina ter zvišane vrednosti bakra v urinu, serumu in jetrnem tkivu.

AVTOIMUNSKI SKLEROTIZIRAJOČI HOLANGITIS

Kar 50 % otrok z avtoimunsko boleznijo jeter ima tudi spremembe žolčnih vodov, ki pa napredujejo počasneje kot pri odraslih (2). Razlike v pojavnosti med spoloma pri AISH ni. Pri 90 % otrok ugotavljamo povišano raven IgG, polovica otrok pa ima pridruženo kronično vnetno črevesno bolezen. Za razliko od AIH so vsi otroci z AISH seropozitivni (5).

Klinična slika, izvidi laboratorijskih in imunoloških preiskav ter histološki izvidi so podobni tistim kot pri AIH. V začetku sta vrednosti AF in γ GT lahko normalni (3).

Zlati standard diagnosticiranja AISH je preiskava žolčnih vodov (npr. MRCP), ki jo opravimo pri vsakem otroku, pri katerem sumimo na avtoimunsko bolezen jeter. MRCP je namreč edina diagnostična metoda, ki omogoča razlikovanje med AIH in AISH (4).

AISH je bolezen, podobna primarni biliarni cirozi pri odraslih, le da so pri biliarni cirozi prizadeti mali žolčni vodi, pri AISH pa srednji in veliki žolčni vodi.

PO COOMBSU POZITIVNI GIGANTOCELIČNI HEPATITIS

Je zelo redka oblika avtoimunske bolezni jeter, ki se pojavlja zgodaj v otroštvu (med 6. in 24. mesecem starosti) in ima hud klinični potek. Pojavlja se sporadično in je pogosto povezana z drugimi avtoimuskimi boleznimi (4). Kaže se s hudo anemijo, holestatsko zlatenico in z značilnimi histološkimi spremembami v smislu gigantocelične transformacije s fibrozo. Avtoprotitelesa ne ugotavljamo (3). V diferencialni diagnozi pride v poštev sincicijski gigantocelični hepatitis. Izvidi viroloških preiskav so negativni.

Bolezen zdravimo s kortikosteroidi in z azatioprinom. Po Coombsu pozitivni gigantocelični hepatitis se ne odziva na zdravljenje. Po presaditvi jeter se bolezen pogosto ponovi tudi v presajenih jetrih (3).

AVTOIMUNSKI HEPATITIS *DE NOVO*

Avtoimunski hepatitis *de novo* je posebna oblika avtoimunske bolezni jeter, ki se razvije po presaditvi jeter, pri čemer vzrok za presaditev jeter ni bila avtoimunska bolezen. Pri otrocih s haplotipom HLA-DR4 ali haplotipom HLA-DRB1 je verjetnost nastanka avtoimunske bolezni na presajenih jetrih bistveno večja (4). Bolezen ima enake značilnosti kot klasična oblika AIH – povišane vrednosti jetrnih encimov ter tipične serološke in histološke spremembe. Odziv na zdravljenje je dober (3).

ZDRAVLJENJE AVTOIMUNSKIH BOLEZNI JETER

Ker so avtoimunske bolezni jeter bolezni nejasnega vzroka, jih zdravimo simptomatsko s kombinacijo imunosupresivnih zdravil, tj. s kortikosteroidi in z azatioprinom. Na zdravljenje se v večini primerov odzovejo odlično, saj dosežemo umiritev vnetja pri kar 80 % otrok že v 6–8 tednih po postavitvi diagnoze (4). Če avtoimunskega procesa v jetrih ne zausta-

vimo s klasičnim zdravljenjem, uvedemo močnejša imunosupresivna zdravila. Če se kljub temu razvije jetrna ciroza, je potrebna presaditev jeter (3).

Za razliko od odraslih zdravimo vse otroke z AIBJ. Izjema so otroci z napredovalo cirozo, ki nimajo dokazanih aktivnih vnetnih sprememb, saj pri njih ne pričakujemo koristi zdravljenja (3). Ob postavitvi diagnoze ima cirozo 50 % otrok, najverjetneje zaradi pozno postavljene diagnoze in zdravljenja. Ocenjujemo, da bo presaditev jeter potrebovalo 20–25 % otrok z AIH (9).

Zdravljenje začnemo s prednizolonom v visokem odmerku, tj. 1–2 mg/kg telesne teže na dan (mg/kg/dan) ob največjem dnevnem odmerku 60 mg. Pri mlajših otrocih se zaradi hitrejše presnove navadno odločimo za odmerek 2 mg/kg/dan. Zdravimo v kombinaciji z azatioprinom v odmerku 2–2,5 mg/kg/dan (3). Odmerek prednizolona je moramo znižati čim prej, vendar ne prej kot dva tedna po uvedbi zdravljenja.

Po začetnem zdravljenju zdravila postopno ukinjamo. V 6–8 tednih postopno znižujemo odmerek prednizolona do najmanjšega odmerka 0,1–0,2 mg/kg/dan (3).

Namesto azatioprina lahko uporabimo 6-merkaptopurin v odmerku 1,5 mg/kg/dan (10).

Za zdravljenje AISH uspešno uporabljamo še urso-deoksiholno kislino (UDCA) v odmerku 20 mg/kg/dan, vendar pa ugodnega učinka UDCA na vnetni proces v žolčnih vodih v raziskavah še niso nedvoumno potrdili (8).

Upoštevamo, da je otrok v remisiji, ko je brez simptomov in znakov bolezni, ko so vrednosti jetrnih encimov normalne ali povišane manj kot dvakrat ter ko je raven IgG normalna. Serologija za ANA in ASMA mora biti $\leq 1:20$ oz. za LKM-1 $\leq 1:10$. V histološkem izvidu so lahko prisotne le minimalne vnetne spremembe.

Povprečen čas, ki preteče, da dosežemo remisijo, je 0,5 let za AIH tipa 1 in 0,8 let za AIH tipa 2 (10).

Ponovno poslabšanje bolezni po ukinitvi zdravljenja se pojavi pri kar 80–90 % otrok, zato je navadno potrebno večletno vzdrževalno zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili (4).

Pričakujemo, da bo zdravljenje manj uspešno pri naslednjih skupinah bolnikov: pri mlajših otrocih v času postavitve diagnoze, pri otrocih, pri katerih kljub maksimalnemu odmerku zdravil ne nastopi izboljšanje po dveh tednih zdravljenja, pri dolgotrajnem poteku bolezni pred začetkom zdravljenja ter ob prisotnosti fenotipa HLA DR3 in cirozi jeter že ob prvi biopsiji.

Indikacije za monoterapijo s prednizolonom so: citopenija ($L < 2,5 \times 10^9/l$ ali $T < 50 \times 10^9/l$), rak, pomanjkanje encima metiltransferaze in nosečnost. Razlogi za opustitev zdravljenja z azatioprinom so mielosupresivni, onkogeni in teratogeni neželeni učinki (2).

Po 2–3 letih remisije svetujemo kontrolno biopsijo jeter. Če ne ugotovimo vnetnih sprememb ali so minimalne, pri nekaterih bolnikih razmišljamo o ukinitvi zdravljenja (3).

Če je otrok tik pred puberteto ali v puberteti, ukinitvev zdravljenja odsvetujemo, saj so v tem obdobju relapsi bolezni še posebej pogosti. Za ukinitvev zdravljenja se odločimo predvsem pri otrocih, ki imajo AIH tipa 1, so dlje časa v remisiji in v pred- ali popubertetni starosti (3).

Če zdravila prve izbire niso učinkovita ali le delno, svetujemo uvedbo drugih imunosupresivnih zdravil, kot so ciklosporin A, takrolimus, mikofenolat mofetil, ciklofosfamid, metotreksat in rituksimab (10). Ob akutni jetrni odpovedi zaradi AIBJ moramo z zdravljenjem pričeti takoj, še preden opravimo biopsijo jeter, ki je lahko v tem primeru lahko celo nevarna.

Kandidati za presaditev jeter so bolniki, pri katerih ni prišlo do remisije s pomočjo zdravil in je bolezen napredovala v dekompenzirano cirozo jeter, ter bolniki s fulminantno odpovedjo jeter.

Neželeni učinki kortikosteroidov so številni: lunin obraz (lat. *facies lunata*), bikov vrat (angl. *buffalo torso*), povečanje telesne teže, poraščenost, akne, strije in alopecija, ki jih po dveh letih zdravljenja ugotavljamo pri kar 80 % otrok. Resnejši neželeni učinki, kot so osteopenija s kompresijo vretenc, zastoj rasti, povišan krvni tlak in malignomi, so na srečo manj pogosti. Zato moramo čim prej znižati odmerek prednizolona ter ob uvedbi zdravljenja začeti tudi s preventivnim in podpornim zdravljenjem s kalcijem in z vitaminom D, opraviti pregled pri okulistu in poskrbeti za merjenje kostne gostote.

Zaradi številnih neželenih učinkov metilprednizolona potekajo številne raziskave o možnosti zdravljenja AIBJ z drugimi oblikami in vrstami zdravil (3). Budesonid je kortikosteroid druge generacije, ki ima 15-krat večjo afiniteto za glukokortikoidne receptorje kot prednizolon, medtem ko se neželeni učinki pojavljajo redko, ker se 90 % zdravila že ob prvem prehodu presnovi v jetrih (5). Uporabljamo ga lahko pri vseh bolnikih, razen pri bolnikih z že razvito cirozo jeter. Izsledki raziskave iz leta 2010 so pokazali, da je bil odziv na zdravljenje predvsem pri odraslih bolnikih z necirotično avtoimunsko boleznijo jeter ob uvedbi budesonida in azatioprina bistveno boljši kot ob zdravljenju s prednizolonom in z azatioprinom.

Neželeni učinki azatioprina so holestatski hepatitis, pankreatitis, slabost, bruhanje, izpuščaj, oportunistične okužbe in zavora kostnega mozga (2).

Cilj zdravljenja je remisija bolezni ter izboljšanje kakovosti življenja in preživetja bolnikov.

NAPOVED IZIDA BOLEZNI

Pri otrocih z AIH, ki se odzovejo na imunosupresivno zdravljenje, je napoved izida bolezni dobra. Končna jetrna odpoved, ki zahteva presaditev jeter, kljub zdravljenju še vedno nastopi pri 8,5 % otrok, navadno 8–14 let po postavitvi diagnoze. Napoved izida bolezni je slabša pri otrocih z AISH (6).

PODATKI O SLOVENSКИH BOLNIKI

Opravili smo retrospektivno raziskavo s pregledom dokumentacije otrok, ki smo jih od leta 2004 do konca leta 2013 obravnavali na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionisti-

ko Pediatrične klinike v Ljubljani zaradi suma na avtoimunsko bolezen jeter (Tabela 2).

V 10 letih smo obravnavali sedemindvajset otrok, od tega 16 fantov (59,3 %) in 11 deklic (44,4 %). Povprečna starost je bila 10,2 let (0,2–19 let). Glede na podatke iz literature je bilo v naši kohorti manj deklic.

V trinajstih primerih smo potrdili AIH (48,1 %), od tega pri dveh AIH tipa 2, kar je primerljivo z izsledki drugih raziskav. V sedmih primerih smo potrdili AISH (25,9 %), kar je manj, kot navajajo v literaturi. Diagnozo OS smo potrdili pri šestih otrocih (22,2 %). Enega otroka smo zdravili zaradi CPGCH (3,7 %), ki je zelo redka oblika AIBJ.

Tabela 2. Podatki o slovenskih otrocih z AIBJ.

Table 2. Data of Slovenian children with AILD.

Število otrok	27					
Spol	ženski 40,7 %				moški 59,3 %	
Starost	povprečno 10,2 let (razpon 0,2–19 let)					
Telesna teža	povprečno 49,4 kg					
Telesna višina	povprečno 149,4 cm					
Klinična slika	nespecifični simptomi 37 %	akutni hepatitis 26 %	fulminantni potek 11 %	ni podatkov 26 %		
Oblika bolezni	AIH 48,4 %	AISH 25,9 %	OS 22,2 %	CPGCH 3,7 %		
Pridružene avtoimunske bolezni	65 %					
↑ transaminaze	100 %					
IgG	↑ 55,5 %	normalno 11,2 %			ni podatkov 33,3 %	
C3	↑ 60 %			normalno 40 %		
C4	↑ 20 %			normalno 80 %		
Prisotnost avtoprotiteles	AIH	AIH tipa 1	AIH tipa 2	AISH	OS	
	ANA	100 %			14 %	25 %
	ANCA	33 %			71 %	50 %
	LC1				50 %	
LKM				50 %		
Igelna biopsija jeter	potrditvena diagnostična metoda: 100 %					
Potek bolezni	remisija 81,5 %	relaps 37 %	presaditev jeter 7,4 %	smrt 7,4 %		

Pridružene avtoimunske bolezni je imelo 65 % otrok, in sicer KVČB, pemfigus vulgaris, bulozni pemfigoid, celiakijo, Hashimotov tiroiditis in sladkorno bolezen tipa 1. Podatki so primerljivi s podatki iz literature. Med ostalimi pridruženimi boleznimi smo dokazali še arterijsko hipertenzijo, osteoporozo, epilepsijo, atrofijo možganov, erozivni pangastritis in laktozno intoleranco.

Klinična slika bolezni je podobna kot navajajo v literaturi. Pri 37 % otrok so se težave začele s nespecifičnimi simptomi, predvsem z naključno povišanimi vrednostmi transaminaz, pri 26 % so bili v ospredju simptomi akutnega hepatitisa, pri 11 % otrok je bolezen potekala fulminantno, pri 26 % otrok pa iz dokumentacije ni bilo razvidno, kako se je bolezen začela.

Vsi otroci so imeli povišane vrednosti jetrnih testov. Povišane IgG je imelo 55,5 % otrok, kar je nekoliko manj, kot je opisano v literaturi. Znižanega kompleksa pri naših bolnikih nismo ugotovili, temveč povišanega. 60 % otrok je imelo povišano komponento kompleksa C3, 20 % otrok pa komponento kompleksa C4. Na osnovi spoznanj v literaturi takšnih rezultatov nismo uspeli razložiti.

Pozitivna protitelesa ANA smo ugotovili pri vseh otrocih z AIH tipa 1, pri 25 % otrok z OS ter pri 14 % otrok z AISH. Protitelesa ANCA so bila pozitivna pri otrocih s pridruženim KVČB. Prisotnost pozitivnih protiteles je značilna za posamezne oblike bolezni in je eno od diagnostičnih meril.

Pri vseh otrocih smo za potrditev diagnoze izvedli igelno biopsijo jeter.

Glede na svetovne smernice smo vse bolnike z AIH pričeli zdraviti s sistemskimi kortikosteroidi in jim nato dodali še azatioprin. Ob zmanjševanju vrednosti jetrnih testov smo kortikosteroide postopno zniževali po shemi do vzdrževalnega odmerka. Bolniki z AISH so prejeli še ursodeoksiholno kislino. Odmerek azatioprina smo ob rednem laboratorijskem spremljanju povečevali do končnega odmerka. Ob

zdravljenju s kortikosteroidi in z imunosupresivnimi zdravili smo laboratorijsko ugotovili izboljšanje kliničnega stanja in normalizacijo jetrnih parametrov pri 81,5 % otrok, kar je primerljivo s podatki iz literature.

Do ponovnega zagona bolezni je prišlo pri 37 % otrok, kar je manj kot v primerljivih raziskavah. Razloga sta morda pravočasno prepoznanje bolezni in dejstvo, da se pri naših otrocih zelo redko odločimo za ukinitvev zdravljenja. Zaradi fulminantne jetrne odpovedi smo dva otroka napotili na presaditev jeter v transplantacijski center v Bergamo (Italija). Pri enem otroku je prišlo do kronične odpovedi presajenih jeter, najverjetneje zaradi ponovitve osnovne bolezni. Osem mesecev po presaditvi jeter je deček umrl zaradi večorganske odpovedi. Dve leti po presaditvi jeter je v Bergamu umrl tudi drugi otrok, in sicer zaradi sepse, povzročene s po Gramu negativnimi bakterijami ob širjenju zožitve na anastomozi žolčnih vodov, kar je zelo redek zaplet ob posegu.

ZAKLJUČKI

Avtoimunske bolezni jeter so napredujoče vnetne bolezni jeter. Pri otrocih so diagnostično značilni tudi nizki titri avtoprotiteles. Holangiografija je potrebna pri vseh otrocih z AIBJ za izključitev AISH. Kazalniki aktivnosti bolezni pri otrocih so jetrni encimi, titer protiteles in raven IgG. Vse otroke moramo zaradi hitrega napredovanja bolezni začeti zdraviti čim prej. Zdravljenje prve izbire je še vedno kombinacija kortikosteroidov in azatioprina.

LITERATURA

1. Homan M. Bolečine v trebuhu pri otrocih z boleznimi jeter, žolčnika in žolčevodov. 60 let Otroškega oddelka Splošne bolnice Izola – Zbornik prispevkov. Izola 2013: 31-7.
2. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*

- 2010; 51: 2193-213.
3. Homan M. Autoimmune liver disease and therapy in childhood. *Zdrav vestn* 2013; 82 (Suppl 1):45-50.
 4. Hadžić N. Autoimmune liver diseases of childhood. *Med Razg* 2011; 50 (Suppl 5): 49-52.
 5. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (21): 3360-7.
 6. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune liver disease: news and perspectives. *Translational medicine* 2011; 1 (1): 195-212.
 7. Roberts EA. Autoimmune hepatitis from the paediatric perspective. *Liver international* 2011; 1424-31.
 8. Vuković J. Autoimmune liver disease: children vs. adults. *Med Razgl* 2011; 50 (Suppl 5): 53-7.
 9. Martin SR, Alvarez F, Anand R, Song C, Yin W. Outcomes in children who underwent transplantation for autoimmune hepatitis. *Liver transpl* 2011; 7: 393-401.
 10. Homan M. Current status of therapy in autoimmune liver disease. *Med Razgl* 2011; 50 (Suppl 5): 59-63.

Kontaktna oseba/Contact person:

doc. dr. Matjaž Homan, dr. med.

KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20

SI-1525 Ljubljana

Email: matjaz.homan@guest.arnes.si

Prispelo/Received: 30.6.2014

Sprejeto/Accepted: 27.8.2014