

## AUTOIMUNI HEPATITIS U DJECE

SANJA KOLAČEK\*

*Autoimuni hepatitis je kronična upalna bolest jetre koja nastaje posljedično antigen-specifičnom, HLA determiniranom i stanicama posredovanom imunološkom odgovoru na vlastiti jetreni parenhim. Prema vrsti cirkulirajućih autoantitijela autoimuni se hepatitis dijeli u tri tipa. Klinička slika bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze varira od fulminantnog zatajenja jetre do slučajnog nalaza povišenih transaminaza, ali najčešće nalikuje na akutni virusni hepatitis. Imunosupresivna terapija učinkovita je u svim tipovima bolesti, a prema dosadašnjim saznanjima biti će je nužno provoditi doživotno u većine bolesnika, posebice u djece s autoimunim hepatitisom tip 2.*

Ključne riječi: autoimuni hepatitis, klasifikacija, liječenje

### UVOD

Kronični hepatitis predstavlja perzistirajuću upalu jetrenog parenhima, koja rezultira hepatocelularnom lezijom i nekrozom. Donedavno se pod pojmom kroničnog hepatitisa podrazumijevalo i raznovrsne bolesti koje su dovodile do karakteristične patohistološke slike jetrenog parenhima, ali su istodobno zahvaćale i ostale organe ili organske sustave, poput primjerice Wilsonove bolesti, nedostataka alfa 1 antitripsina i cistične fibroze. Klasifikacija kroničnih hepatitisa revidirana je 1994. godine i od tada se pod tim pojmom podrazumijevaju samo kronični virusni hepatitis (B, C, D), autoimuni hepatitis i kronična bolest uzrokovana upala jetre (1). Također, i vremensko trajanje upale, nužno da se bolest proglasi kroničnom, promijenjeno je od šest na svega tri mjeseca (2). Autoimune jetrene bolesti sve se češće opisuju u djece. Postoje najmanje dvije vrste poremećaja, koji nastaju posljedično autoimunom napadu na vlastito tkivo:

### o autoimuni hepatitis

### o autoimuni sklerozirajući kolangitis.

Dječjoj je dobi svojstveno da obje bolesti posjeduju brojne sličnosti i ponekad ih je moguće diferencirati samo na temelju nalaza kolangiografije. Stoga neki autori smatraju da se radi o preklapanju kliničke slike bolesti koje dijele istu ili sličnu patogenetsku pozadinu, dok to drugi nazivaju mimikrijom poremećaja koji se klinički doimaju sličnim, ali imaju različiti mehanizam nastanka (3-6).

Tema ovog članka je prikaz novosti u patogenezi, klasifikaciji, načinu dijagnosticiranja i konačno, terapiji i prognozi autoimunog hepatitisa u dječjoj dobi. Naziv autoimuni hepatitis prvi je upotrijebio Whittingham 1966. godine i to je ujedno bila prva opisana bolest jetre s autoimunom patogenezi u kojoj kronična upala dovodi do ciroze, a nastaje kao rezultat antigen specifičnog, stanicama posredovanog imunološkog odgovora na sastojak vlastitog jetrenog tkiva.

*Nasljedna predispozicija* ogleda se u povezanosti s određenim HLA haplotipom. U usporedbi sa zdravom populacijom učestalost HLA DR3, DR52a, A1-B8-DR3 i A1-B8-DR3-DR52a bitno je povišena, posebno u bolesnika koji u serumu imaju povišen titar ANA (antinuklearna protutijela) i SMA (protutijela na glatke mišiće) (6). Također, oboljeli od autoimunog hepatitisa posjeduju izolirani nedostatak HLA klase III komponente komplemента C4. I spomenuti HLA haplotip i nedostatak komponente komplemента obilježja su i drugih autoimunih bolesti, koje se s povećanom učestalošću javljaju udruženo s autoimunim hepatitisom (7).

*Cirkulirajuća autoantitijela*, prisutna u serumu bolesnika s autoimunim hepatitisom, dijele se u tri skupine na temelju vrste staničnog sastojka s kojim reagiraju. To su:

o antinuklearna protutijela (ANA) i antitijela na aktin citoskeletona nazvana protutijelom na glatke mišiće (SMA)

o protutijela na mikrosome jetre i bubrega (LKM-1)

o protutijela na topivi jetreni antigen (SLA)

Ciljni antigen za LKM-1 protutijela je citokrom P450. Radi se o auto-

### PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologiju bolesti karakterizira nasljedna predispozicija, stvaranje cirkulirajućih autoantitijela i aktivacija T limfocita.

\* Klinika za dječje bolesti, Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Doc. dr. Sanja Kolaček  
Voditelj Referentnog centra  
za dječju gastroenterologiju i prehranu  
Klinika za dječje bolesti  
10000 Zagreb, Klaićeva 16

Tablica 1.  
Klasifikacija autoimunog hepatitisa

Table 1  
Classification of autoimmune hepatitis

| Tip autoimunog hepatitisa | Svojstvena autoantitijela                                           |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Tip 1                     | Antinuklearna antitijela (ANA)<br>Antitijela na glatke mišiće (SMA) |
| Tip 2                     | Antitijela na mikrosome jetre i bubrega (LKM-1)                     |
| Tip 3                     | Antitijela na topivi jetreni antigen (SLA)                          |

antitijelima koja nisu specifična za jetrenu bolest i mogu se naći povišenim i u drugim autoimunim bolestima. No, na temelju njihova pozitiviteta autoimuni se hepatitis klasificira u tri tipa kako je to prikazano u Tablici 1 (8). Neki autori navode i četvrti tip autoimunog hepatitisa s pozitivnim protutijelima na jetreni citosolni antigen (LC), no taj tip još nije uvršten niti u najrecentnije publikacije o autoimunim hepatitisima i uvažavaju ga samo pojedini autori (9). Premda je određivanje spomenutih protutijela važno u dijagnostičkom pogledu, patogenetska uloga u nastanku kronične upale jetre još je uvijek nejasna. U tom pogledu čini se da sa stupnjem aktivnosti bolesti najbolje koreliraju autoantitijela usmjerena prema sastojcima membrane jetrene stanice - alkohol dehidrogenazi i humanom asijaloglikoproteinskom receptoru - koja mogu biti pozitivna u svim tipovima autoimunog hepatitisa (6,11). Donedavno su oba autoantigena bila poznata pod nazivom specifičnog lipoproteina jetre (LSP).

Glede promjena u *subpopulacija-ma T limfocita*, odavno je poznato da je u bolesnika s autoimunim hepatitisom poremećen odnos između pomoćničkih limfocita (Th), koji nose biljeg CD4+ i supresorskih, citotoksičnih T limfocita s biljegom CD8+, pri čemu su ovi drugi bitno smanjeni ne samo u bolesnika već i u njihovih bliskih srodnika (11-13).

Unatoč svim navedenim saznanjima o nasljednoj predispoziciji, autoantitijelima i autoantigenima, te aktivaciji pomoćničkih i nedostatku supresor-

skih T limfocita, patogeneza bolesti još uvijek nije u cijelosti razotkrivena. Najvjerojatniji slijed zbivanja bio bi slijedeći:

Pojedine komponente jetrene stanice poprimaju obilježja autoantigena na način da:

- budu promijenjene djelovanjem lijeka ili virusa
- mehanizmom molekularne mimikrije, tj. posjeduju homologiju u aminokiselinskom slijedu s nekom viralnom komponentom, pa antitijela na tu komponentu virusa reagiraju istodobno i sa sastojkom stanice
- različite okolinske tvari, koje se resorbiraju u krv, mogu odigrati ulogu haptena vezivanjem na jetrenu stanicu kao na nosač koji tada zbog svojih izmijenjenih svojstava postaje autoantigenom i inducira autoimunosni odgovor.

Potvrda postojanja mehanizma molekularne mimikrije je identičnost aminokiselinskog slijeda jednog proteina hepatitis C virusa i citokrom P450D6, što je vjerojatno triger za stvaranje LKM protutijela u hepatitisu C, jednako kao i u autoimunom hepatitisu tipa II (14,15). Glede lijekova, ANA i SMA pozitivna su u hepatitisu uzrokovanom uzimanjem alfa-metildope i nitrofurantiona, a u posljednje se vrijeme sve češće opisuju slučajevi autoimunog hepatitisa nastali nakon dugotrajne primjene minociklina u bolesnika s aknama (16,17).

Promijenjeni jetreni peptid prikazuju stanice koje nose karakteristične HLA molekule. U ispitivanjima je potvrđeno da same jetrene stanice u autoimunom hepatitisu pokazuju pojačanu ekspresiju HLA molekula klase II, pa stoga mogu samostalno prezentirati vlastiti antigen (7).

Autoantigen vezan na HLA molekule klase II stimulira pomoćničke CD4+ T limfocite, koji se djelovanjem raznovrsnih citokina diferenciraju u Th1 ili Th2 limfocite. Prvi su odgovorni za autoimunosni odgovor staničnog tipa, a drugi za stimuliranje B limfocita i stvaranje autoantitijela. Oba mehanizma se međusobno potiru, no ako dođe do poremećaja u regulaciji, nastaje trajni, antigen specifični, sta-

nično posredovani, HLA determinirani autoimunosni odgovor. Na mogući poremećaj regulacije upućuje već spomenuti nedostatak supresorskih T limfocita.

Oba autoimunosna mehanizma (Th1 i Th2) u konačnici rezultiraju lučenjem brojnih proinflammatoryh citokina, koji pokreću nezaustavljivu kaskadu upalnih reakcija (9,18).

#### KLINIČKA SLIKA

Autoimuni hepatitis je bolest s vrlo raznolikom simptomatologijom, koja se u trenutku postavljanja dijagnoze može prezentirati različitim stupnjevima ozbiljnosti kliničke slike, od slučajnog nalaza povišenih transaminaza do fulminantnog zatajenja jetre. Dosad najbrojniju grupu djece s autoimunim hepatitisom nedavno su prikazali stručnjaci iz King's College Hospital iz Londona (19). Sastojala se od 52 bolesnika: 32 s hepatitisom tip 1 i 20 s hepatitisom tip 2. U toj grupi opisane su slijedeće kliničke značajke (19):

- učestalost ženskog spola bila je podjednaka u oba tipa i iznosila je 75%
- tip 1 prezentirao se kasnije, u prosječnoj dobi od 10 godina, dok je prosječna dob u trenutku otkrivanja bolesnika sa tipom 2 bila 7,4 godine
- bolest je u oba tipa bila slične težine i konačnog ishoda, ali valja napomenuti da je od šestoro djece s kliničkom slikom fulminantnog zatajenja jetre petoro imalo LKM-1 pozitivna protutijela (tip 2)
- učestalost drugih autoimunskih bolesti u oboljele djece iznosila je 20% u obje grupe, dok je učestalost autoimunskih bolesti u bliskih srodnika bila oko 40%

Oboljelu djecu, s obzirom na kliničku sliku u trenutku postavljanja dijagnoze, bilo je moguće podijeliti u 5 skupina (19):

- djeca s kliničkom slikom nalik na akutni virusni hepatitis (u 50% djece s tipom 1 i 65% djece s tipom 2), čiji su simptomi bili slijedeći: mučnina, slab apetit, povraćanje, bol u trbuhu, tamna mokraća i svijetla stolica i pojava žutice

- fulminantno zatajenje jetre u šestoro bolesnika od kojih je 5 bolovalo od autoimunog hepatitisa tip 2
- višegodišnji nespecifični simptomi ili intermitentna pojava žutice
- slučajni nalaz povišenih transaminaza
- djeca sa simptomima komplikacija ciroze i posljedične portalne hipertenzije

U čak 50% oboljelih simptomi mogu biti ekstrahepatalni poput artritisa, artralgijs, nodoznog eritema, pleuralnog izljeva, a glede asociiranih autoimunskih bolesti, koje mogu prethoditi pojavi autoimunog hepatitisa ili se javiti kasnije, najčešće su slijedeće: autoimuni tiroiditis, Mb. Graves, celijska, kronične upalne bolesti crijeva, dijabetes melitus, Sjogrenov sindrom, hemolitička anemija, glomerulonefritis, idiopatska trombocitopenija (20).

#### DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Internacionalna grupa za autoimuni hepatitis predložila je 1993. godine slijedeće dijagnostičke kriterije (21):

- *Histologija*: umjerena do jaka aktivnost upalnih procesa sa "piecemeal" nekrozom, sa ili bez lobularnog hepatitisa ili centro-portalnog premoštavanja, a u odsutnosti bilijarnih lezija, granuloma, sideroze, depozita bakra i drugih znakova koji bi upućivali na drugu etiologiju.
- *Serumske* transaminaze: bilo koja patološka vrijednost, posebno ako aktivnost alkalne fosfataze nije bitnije povišena.
- Serumski imunoglobulini: koncentracija ukupnih gamaglobulina i IgG  $> 1,5 \times$  normalne vrijednosti.
- Serumski autoprotilutjela: titar ANA, SMA ili LKM-1 autoantitijela  $> 1:20$  (u djece u trenutku početne prezentacije mogu biti negativna).

Uz nazočnost navedenih kriterija, istodobno moraju biti:

- uredne koncentracije alfa 1 antitrip-sina, bakra i ceruloplazmina

- uredne serološke pretrage za: IgM hepatitis A antitijelo, HBsAg, IgM HBc antitijelo, HCV antitijelo i druge hepatotropne viruse
- negativni anamnestički podaci o intravenskom primanju krvi ili krvnih pripravaka, i o uzimanju hepatotoksičnih lijekova i alkohola

Dijagnoza autoimunog hepatitisa je *vjerojatna ili moguća* u djece sa:

- poremećnim vrijednostima bakra ili ceruloplazmina, ali u kojih je Wilsonova bolest isključena diferencijalnim pretragama
- bilo kojim povišenjem koncentracije gama-globulina ili IgG-a i titrom ANA ili LKM-1  $> 1:10$ , i/ili SMA  $> 1:20$
- negativnim nalazom ANA, SMA i LKM-1, ali u koje je pronađeno drugo autoantitijelo na jetreni parenhim.

#### LJEČENJE

Svi tipovi autoimunog hepatitisa reaguju zadovoljavajuće na uvođenje imunosupresivne terapije. Terapija se najčešće započinje s prednisonom / prednisolonom u dozi od 2 mg/kg (najviše 60 mg/dan) tijekom 4 do 6 tjedana, kada se započinje s postupnim smanjenjem doze od najviše 5 mg/tjedno. Doza prednizona se smanjuje do onog minimalnog unošenja koje još uvijek održava transaminaze unutar normalnih vrijednosti - obično se radi o dozi od 5 mg/dan. U oko 80% djece s autoimunim hepatitisom vrijednosti AST/ALT se normaliziraju tijekom prvih 6 tjedana od početka liječenja, no za potpunu normalizaciju jetrene funkcije nužno je najčešće i više mjeseci (6). U bolesnika s nezadovoljavajućim terapijskim odgovorom na kortikosteroide, ili onih koji zahtijevaju previsoku dozu za održavanje remisije, ili su nuzpojava liječenja neprihvatljive, pored steroida uvodi se i azathioprin. Početna doza lijeka je 0,5 mg/kg i postupno se povisuje tijekom dva tjedna do maksimalne doze od 2 mg/kg/dan. Neki autori zagovaraju obvezatno davanje prednizona i azathioprina u svih bolesnika, posebice u djece s tipom 2 autoimunog hepatitisa (22).

Remisija se održava minimalnim dozama prednizona (obično 5 mg/dan ili 5-10 mg svaki drugi dan) sa ili bez azathioprina (doza održavanja 1-1,5 mg/kg/dan) tijekom najmanje godine dana, a obično tijekom dvije godine. Pojedini autori pokušali su remisiju održavati isključivo azathioprinom, no čini se da je to moguće samo u djece s autoimunim hepatitisom tip 1 (6,23).

Nakon stabilne remisije s potpuno urednim vrijednostima jetrenih funkcija u trajanju od jedne do dvije godine valja ponoviti biopsiju jetre. Ako histološki nalaz pokazuje *potpunu regresiju upalnih promjena* valja pokušati s postupnim prekidom terapije održavanja. Prema dosadašnjim saznanjima, oko 30% djece udovoljava navedenom kriteriju, no samo u 2/3 bolesnika s autoimunim hepatitisom tip 1 remisija se održala nakon prestanka liječenja, a to nije uspjelo *niti u jednog bolesnika s tipom 2* (19). Zato se danas smatra da velika većina oboljelih od autoimunog hepatitisa, posebice s tipom 2, zahtijeva doživotnu imunosupresivnu terapiju (6,10,24).

Usprkos naizgled zadovoljavajućem odgovoru na imunosupresivnu terapiju, u pojedinim bolesnika bolest može i tijekom liječenja postupno histološki progredirati. U tih bolesnika, jednako kao i u bolesnika koji se prezentiraju s fulminantnim zatajenjem jetre, ili s lošim terapijskim odgovorom, indicirana je transplantacija jetre. Nakon uspješne transplantacije, i pored daljnje imunosupresivne terapije, bolest će se ponoviti u 25% bolesnika (10).

#### LITERATURA

1. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 26: 297-309.
2. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
3. McNair ANB, Moloney M, Portmann BC, Williams R, McFarlane IG. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *AJG* 1998; 93: 777-84.
4. Roberts EA. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis. *AJG* 1999; 94: 291-2.

5. Mieli-Vergani G, Lobo-Yeo A, McFarlane IG et al. Different immune mechanisms lead to autoimmunity in primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis of childhood. *Hepatology* 1989; 9: 198-203.
6. Mieli-Vergani G, Vergani D. Immunological liver diseases in children. *Seminars in Liver Disease* 1998; 18: 271-9.
7. Doherty D, Underhill JA, Donaldson PT et al. Polymorphism in the human complement C4 genes and genetic susceptibility to autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 1994; 18: 243-9.
8. Obermayer-Straub P, Manns MP. Cytochromes P450 and UDP-glucuronosyl transferases as hepatocellular autoantigens. In: Bailliere's Clinical Gastroenterology, Vol 10. Baillieres Tindall, London, WB Saunders Company Ltd 1996.
9. Jurčić Z. Autoimuni hepatitis. *Paediatr Croat* 1998; 42 (Supl 1): 77-83.
10. Davison S. Chronic hepatitis. In: DA Kelly, ed. *Diseases of the liver and biliary system in children*. Oxford, Blackwell Science Inc 1999; 97-123.
11. Montano L. An analysis of the composition of the inflammatory infiltrate in autoimmune hepatitis and hepatitis B virus-induced chronic liver disease. *Hepatology* 1983; 3: 292-6.
12. Nouri-Aria KT, Lobo Yeo A, Vergani D et al. T suppressor cell function and number in children with liver disease. *Clin Exp Immunol* 1985; 61: 282-9.
13. Nouri-Aria KT, Donaldson PT, Hegarty JE et al. A1-B8-DR3 and suppressor cell function in first degree relative of patients with autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1985; 1: 235-41.
14. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF et al. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991; 88: 1370-8.
15. Vento S, Cainelli F, Renzini C, Concia E. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet* 1997; 350: 1298.
16. Homberg JC, Andre C, Abauf N. A new anti-liver/kidney microsome antibody in tie-nilic acid induced hepatitis. *Clin Experim Immun* 1984; 55: 561-70.
17. Teitelbaum JE, Perez-Atayde AR, Cohen M et al. Minocycline-related autoimmune hepatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1132-6.
18. Hussain MJ, Mustafa A, Gallati H et al. Cellular expression of tumor necrosis factor-alfa and interferon-gama in liver biopsies of children with liver disease. *J Hepatol* 1994; 21: 816-21.
19. Gregorio G, Portmann B, Reid F et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-7.
20. Alagille D. Chronic hepatitis. U: Roy CC, Silverman A, Alagille D ur. *Pediatric clinical gastroenterology*. St. Louis, Mosby Company 1995; 712-20.
21. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
22. Gupta SK, Fitzgerald JF. Chronic hepatitis. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB ur. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. St. Louis, Mosby Company 1996; 1320-40.
23. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long term remission in autoimmune hepatitis. *New Engl J Med* 1995; 333: 958-63.
24. Johnson PJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Gut* 1997; 41: 3-4.

### Summary

#### AUTOIMMUNE HEPATITIS IN CHILDREN

S. Kolaček

*Autoimmune hepatitis is chronic inflammatory liver disease characterized by an antigen specific, HLA determined cellular response on self-antigens of liver tissue. Depending on the nature of circulating autoantibodies, it is classified into three types. Clinical presentation varies from fulminant hepatic failure to incidental finding of raised hepatic aminotransferases, but mostly it is indistinguishable from prolonged acute viral hepatitis. All types of autoimmune hepatitis appear to respond favourably to treatment with immunosuppressive agents. According to present knowledge, most of the patients may require life-long therapy, especially children with autoimmune hepatitis type 2.*

Key words: autoimmune hepatitis, classification, therapy