

Autoimmune leversykdommer hos barn

Sammendrag

Bakgrunn. Immunologiske mekanismer bidrar til utviklingen av autoimmun hepatitt og primær skleroserende kolangitt. Sykdommene er sjeldne, men viktige å påvise, da immunmodulerende behandling kan hemme utviklingen av leversvikt. Det beskrives overgangsformer (overlappssyndrom) mellom disse sykdommene.

Materiale og metode. Vi har gått gjennom journalene til barn med diagnose hepatitt og kolangitt behandlet ved Rikshospitalet fra 1986 til og med 2004. Vi presenterer kliniske manifestasjoner, funn og forløp av sykdommene hos barna. Deretter gir vi en generell oversikt over autoimmun hepatitt, primær skleroserende kolangitt og overlappssyndrom hos barn.

Resultater. Vi fant i alt 18 barn, 11 med autoimmun hepatitt, seks med primær skleroserende kolangitt og en med overlappssyndrom. Av barna med primær skleroserende kolangitt hadde fire inflammatorisk tarmsykdom, to ulcerøs kolitt og to Crohns sykdom. Pasienten med overlappssyndrom hadde ulcerøs kolitt. Leverbiopsi viste patologiske forhold hos samtlige. 16 av barna fikk behandling med prednisolon og azatioprin. Behandling førte til normalisering av transaminaseverdiene hos de fleste barna. Flere fikk oppblussing av sykdommen under nedtrapping av medisinering med steroider. Ingen har trengt levertransplantasjon.

Fortolkning. Det er viktig å diagnostisere barn med autoimmune leversykdommer da de som regel responderer godt på immunmodulerende behandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Christine Olbjørn*

colb@ahus.no

Truls Sanengen

Barneklubben

Rikshospitalet

0027 Oslo

* Nåværende adresse:

Barneavdelingen

Akershus universitetssykehus

1478 Lørenskog

Immunologiske mekanismer er viktige for utviklingen av leversykdommene autoimmun hepatitt og primær skleroserende kolangitt (1). Det er viktig å påvise disse sykdommene da immunmodulerende behandling kan dempe inflammasjonen i leveren og hindre sykdomskomplikasjoner. Overlappssyndromer er hepatitter som har histologiske og biokjemiske trekk som likner både autoimmun hepatitt og primær skleroserende kolangitt (2). Autoimmun hepatitt og primær skleroserende kolangitt er godt beskrevet hos voksne (3, 4). Vi har mindre kunnskap om klinisk forløp og prognose hos barn. Vi presenterer barna som har vært til diagnostikk og behandling ved Rikshospitalet med disse sykdommene i perioden 1986–2004. Deretter gir vi en oversikt over autoimmun hepatitt, primær skleroserende kolangitt og overlappssyndrom hos barn.

Materiale og metode

Journalene til barn med diagnosene og ICD-10-kodene hepatitt (K73), kronisk hepatitt (K73.9), leversvikt (K72), autoimmun hepatitt (K75.4) og primær skleroserende kolangitt (K83.0) innlagt i Barneklubben, Rikshospitalet, fra 1986 til og med 2004 ble gjennomgått. Vi søkte også på ICD-9-koden for kronisk aktiv hepatitt. Tre pasienter med usikker diagnose ble ekskludert. For barn med autoimmun hepatitt, primær skleroserende kolangitt og overlappssyndrom, ble alder ved diagnose, kjønn, nasjonalitet, symptomer, prosentiler, laboratoriedata (immunglobuliner, transaminaser, kolestase-, synteseparametere og autoantistoffer), bildediagnostikk, histologisvar, behandling, komplikasjoner og overlevelse registrert.

Resultater

Vi fant til sammen 18 barn, 11 med diagnosen autoimmun hepatitt, seks med primær skleroserende kolangitt og en med overlappssyndrom. Median alder ved diagnose var ti år (spredning 6–15 år) for autoimmun hepa-

titt. Median alder ved primær skleroserende kolangitt diagnose var 10,5 år (spredning 2–13,5 år). Median oppfølgingstid fra diagnose var 4,5 år (spredning 0,5–13 år). Ett barn hadde samtidig kronisk hepatitt C-virusinfeksjon. Bortsett fra en gutt adoptert fra Colombia var barna etnisk norske. Blant pasientene med autoimmun hepatitt var det sju jenter og fire gutter. To av pasientene med primær skleroserende kolangitt var jenter, begge hadde ulcerøs kolitt. To av de fire guttene med primær skleroserende kolangitt hadde Crohns sykdom. Barnet med overlappssyndrom var gutt og hadde ulcerøs kolitt.

Symptomer. De vanligste debutsymptomene både for autoimmun hepatitt og primær skleroserende kolangitt var nedsatt allmenntilstand og magesmerter. For symptomer og laboratorieverdier se tabell 1.

Bildediagnostikk. Flere hadde forandringer i leveren eller galleveiene verifisert med ultralyd og computertomografi, men enkelte hadde normale røntgenundersøkelser. Magnetisk resonanskolangiografi viste patologiske forhold hos to av fire barn, og endoskopisk retrograd kolangiografi ga mistanke om diagnosen hos tre av sju pasienter.

Histologiske prøver. Leverbiopsi ble tatt av alle pasientene, og det ble funnet forandringer hos samtlige med ulik grad av betennelse og fibrose/cirrhose.

Behandling og forløp. Prednisolon ble gitt til alle utenom to pasienter med primær skleroserende kolangitt. Den ene startet rett på azatioprin, mens foreldrene til den andre var imot behandling. Transaminaseverdiene ble normalisert i løpet av uker, også hos pasientene med primær skleroserende kolangitt. Ti (55 %) av pasientene, sju med autoimmun hepatitt, to med primær skleroserende kolangitt og pasienten med overlappssyndrom fikk stigning av transaminase-



Hovedbudskap

- Magesmerter og nedsatt allmenntilstand sammen med forhøyet verdi av immunglobulin G og høye transaminaseverdier kan være tegn på autoimmun leversykdom
- Immunmodulerende behandling mot autoimmun hepatitt og primær skleroserende kolangitt gir god effekt hos barn

Ramme 1

Faktorer som vektlegges ved diagnostisering av autoimmun hepatitt (7)

Diagnosen autoimmun hepatitt stilles etter et skåringssystem hvor følgende inngår:

- Negative markører for virale hepatitter
- Kvinnelig pasient
- Hepatocellulær biokjemisk profil uten kolestase (relativt sett høyere verdier for transaminaser enn for alkalisk fosfatase)
- Hypergammaglobulinemi
- Autoantistoffer
- Ikke medikamenter eller alkohol som årsak til leverskade
- Typiske funn ved histologiske prøver
- Andre autoimmune sykdommer i familien
- HLA DR3 eller DR4
- Respons på immunmodulerende behandling

verdiene ved reduksjon av steroiddosen. Alle fikk etter hvert tillegg av azatioprin, som steroidsparende medikament og for å holde pasientene i remisjon. Azatioprin ble godt tolerert. Lengdeveksten til barna akselererte i løpet av behandlingen. Ved diagnose hadde tre forsinket skjelettmodning, og to

hadde manglende eller forsinket pubertet, som kom i gang i løpet av behandlingsperioden. To pasienter sluttet med behandling, den ene etter flere år i remisjon, den andre på grunn av samtidig hepatitt C-virusinfeksjon. Flere av barna ble rebiopsert og fikk påvist inflammasjon. Alle barna er i live, i klinisk remisjon, og ingen har hittil trenget levertransplantasjon.

Komplikasjoner til behandlingen. Tre barn fikk frakturer, et barn utviklet katarakt og to ble deprimerede, oppfattet som steroidbivirkninger. Flere fikk betydelig vektøkning etter start av behandling med steroider. Vekten normaliserte seg hos de fleste etter reduksjon av dosene. Fire fikk striae. Et barn gjennomgikk to sepsisepisoder, trolig på grunn av immunsuppressiv medikasjon. En pasient fikk muskelsmerter og høye transaminaseverdier, begge tilstander ble bedre etter reduksjon av azatioprin-dosen.

Autoimmun hepatitt hos barn

Autoimmun hepatitt er en kronisk inflammasjon i leveren karakterisert av hypergammaglobulinemi, sirkulerende autoantistoffer, forhøyede transaminaseverdier og patologisk leverbiopsi. Patogenesen er ikke klarlagt. Genetiske faktorer disponerer (1).

Vi har lite kunnskap om insidensen hos barn. Den synes å variere i forskjellige geografiske regioner. Blant voksne kaukasiere i Europa og Nord-Amerika varierer insidensen, 0,01–1,9/100000/år (5).

75 % av barna som får diagnosen autoimmun hepatitt er jenter (6). Hos barn debuterer sykdommen oftest i 7–10-årsalderen og kan ha forskjellige presentasjonsformer.

Vanligst er akutt debut med et «viral hepatitt»-liknende sykdomsbilde med anoreksi, kvalme, magesmerter og icterus. Hos 11 % utvikles akutt leversvikt. Hepatitten kan debutere med tegn på portal hypertensjon (6).

Flesteparten av pasientene har autoantistoffer. Vanligst er antinukleære antistoffer (ANA) og antistoffer mot glatt muskulatur (SMA) (4). I de senere år er det påvist oppløselige leverantistoffer (soluble liver antibodies; SLA) hos flere av pasientene (3). Hos 20 % påvises ikke autoantistoffer i serum. Den patogenetiske betydningen av sirkulerende autoantistoffer er ukjent. Det er intet enkeltsymptom eller test som med sikkerhet gir diagnosen autoimmun hepatitt. Diagnosen baserer seg på summen av diagnostiske kriterier i et skåringssystem. Slike kriterier og skåringssystemet er utviklet av The International Autoimmune Hepatitis Group (ramme 1) (7). Pasientene har ofte andre autoimmune sykdommer, opptil 40 % har inflammatorisk tarmsykdom (8). Immunmodulerende behandling vil ofte dempe inflammasjonen i leveren. I dag er det vanlig å starte med både prednisolon og azatioprin. Prednisolon gis med startdose 2 mg/kg/døgn, maksimalt 60 mg/døgn fordelt på to doser. Full dose i 2–6 uker, deretter gradvis nedtrapping etter hvert som transaminaseverdiene normaliseres. Vedlikeholdsdosen er 2,5–5 mg per døgn avhengig av alder (6). Hos over 80 % av barna oppnår man en normalisering av transaminaseverdiene i løpet av tre måneder (3). Histologisk bedring kommer senere. I motsetning til prednisolon kan azatioprin forhindre residiv. Dosen er 2 mg/kg/dag. 40 % får oppblussing av sykdommen med transaminasestigning under vedlikeholdsbehandling (6). Etter flere år med normale leverprøver og etter normal leverbiopsi kan seponering av behandling vurderes. De fleste vil trenge livslang immunsuppresjon. Levertransplantasjon kan bli nødvendig.

Tabell 1 Symptomer og funn ved diagnosetidspunktet hos barna med autoimmun hepatitt, skleroserende kolangitt og overlappssyndrom

	Antall barn		
	Autoimmun hepatitt (n = 11)	Skleroserende kolangitt (n = 6)	Overlappssyndrom (n = 1)
Nedsatt allmenntilstand	11	6	1
Magesmerter	6	3	1
Avfarget avføring/mørk urin	9	2	–
Økt blødningstendens	4	1	1
Artritt	2	1	1
Spidernævi/palmar erytem	3	–	1
Diaré	–	3	1
Icterus	6	2	–
Pruritus	2	–	1
Melena	1	3	1
Hepatosplenomegali	7	3	1
ASAT (median, U/l)	1 254	200	921
ALAT (median, U/l)	814	382	992
Forhøyet IgG (median, g/l)	35	14,5	24,5
Bilirubin (median, µmol/l)	50	24	17
Alkalisk fosfatase (median, U/l)	836	383	1 183
ANA (antinukleære antistoffer) forhøyet hos	9	2	1
SMA (antistoffer mot glatt muskulatur) forhøyet hos	9	3	1
LKM (liver-kidney microsomes) antistoffer mot mikrosomer i lever/nyre) forhøyet hos	–	–	1

Primær skleroserende kolangitt

Primær skleroserende kolangitt er en kronisk inflammatorisk leversykdom som affiserer gallegangene og gir fibrose, kolestase og hos noen leversvikt. Gallegangenes kaliber blir uregelmessig, med strikturdanning og dilaterte segmenter om hverandre. Dette gir et typisk kolangiografisk bilde. Årsaken til sykdommen er ukjent. Genetiske faktorer bidrar, men eksogene faktorer har trolig også betydning (9).

Det finnes ikke insidenstall for primær skleroserende kolangitt hos barn. Sykdommen kan debutere i nyfødtpærisoden, men oftest ved 3–4-årsalderen. Gutter rammes dobbelt så hyppig som jenter (10, 11). Hos voksne er vanlige symptomer tretthet, kløe og icterus (9, 12).

Hos barn er tegnene mer vage. Magesmerter, etterfulgt av icterus, tretthet og feber er vanligst (13). Halvparten av barna er

asymptomatiske ved diagnosetidspunktet. Sykdommen oppdages ofte i forbindelse med rutinemessig blodprøvetaking av pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Diagnosen baserer seg på typiske gallegangslesjoner påvist ved magnetisk resonanskolangiografi og endoskopisk retrograd kolangiografi (12). Biokjemisk finner man ofte betydelig forhøyede verdier av alkalisk fosfatase og GT og lett til moderat økte transaminaseverdier. Immunglobulin G-nivået er forhøyet hos 60 % av pasientene. Bilirubinkonsentrasjonen er normal i halvparten av tilfellene. Opptil 72 % av pasientene har forhøyet titer mot antinukleære antistoffer (ANA) og antinøytrifile cytoplasmatiske antistoffer (anti neutrophil cytoplasmatic antibodies; ANCA) (14). Histologisk er det ingen funn som er diagnostiske for primær skleroserende kolangitt. Ved leverbiopsi ses gallegangsforandringer og betennelse i portalfeltene. Noen pasienter kan ha tilnærmet normal leverbiopsi. Sykdomsprogrediering kan føre til cirrhose.

80 % har inflammatorisk tarmsykdom, flesteparten ulcerøs kolitt (15). Det er en betydelig økt forekomst av kolangiokarsinom hos voksne pasienter med primær skleroserende kolangitt. Dette er ikke påvist hos barn (11). Det finnes ingen behandling man vet forhindrer progrediering av sykdommen. Behandlingen rettes mot komplikasjoner og symptomer. Ursodeoksykolsyre (UDCA) kan redusere transaminaseverdiene. Pasientene er utsatt for bakterielle kolangitter. Gallegangsstrikturer kan behandles med bloking/stentinnleggelse. Studier tyder på at barn med primær skleroserende kolangitt kan ha bedre nytte av immunmodulerende behandling enn voksne (16, 17). Man bør forsøke prednisolon og azatioprin (16). Levertransplantasjon vurderes når medikamentell behandling er utilstrekkelig.

Overlappssyndrom

Hos en del pasienter finner man biokjemiske, kolangiografiske og histologiske trekk som likner både autoimmun hepatitt og primær skleroserende kolangitt (18). Det typiske er forhøyede autoantistoffer (særlig ANA og SMA), forhøyet IgG-verdi, gallegangslesjoner som ved primær skleroserende kolangitt og påvist betennelse ved leverbiopsi (16). Dette blandingsbildet mellom autoimmun hepatitt og primær skleroserende kolangitt er trolig vanligere hos barn enn hos voksne (16).

Immunmodulerende behandling som ved autoimmun hepatitt kan ha effekt på transaminaseverdiene og histologiske forandringer i leveren. Ursodeoksykolsyre kan også være effektivt, både som kløestillende medikament og for å redusere transaminaseverdiene (9).

Diskusjon

Autoimmune leversykdommer er sjeldne hos barn. På Rikshospitalet ble det bare regi-

strert 18 barn med disse diagnosene i løpet av de siste 18 årene. Insidensen hos barn er ukjent. Autoimmun hepatitt er vanligere hos jenter, primær skleroserende kolangitt hos gutter, noe vi også så i vårt materiale. Overlappssyndromer er sjeldne hos voksne, men studier tyder på at de kan forekomme hyppigere hos barn (16). Vi har ikke gjort endoskopisk retrograd kolangiografi på alle pasientene, og det er mulig at noen av barna med autoimmun hepatitt kan ha gallegangsforandringer og dermed ha overlappssyndrom. Da alle barna har respondert på immunmodulerende behandling, ville det neppe hatt praktisk betydning å skille overlappssyndrom fra autoimmun hepatitt. Kolangiografi er en ressurskrevende undersøkelse med fare for komplikasjoner slik at man har vært noe tilbakeholden dersom resultatet ikke får praktiske konsekvenser. Magnetisk resonanskolangiografi synes å ha god sensitivitet med henblikk på å påvise gallegangsforandringer (19), men gullstandard er fremdeles endoskopisk retrograd kolangiografi. Symptomene på sykdommene autoimmun hepatitt og primær skleroserende kolangitt er uspesifikke, og diagnosen kan være vanskelig å stille. Våre pasienter hadde alle forhøyede transaminaseverdier og nedsatt allmenntilstand på diagnosetidspunktet. Det er viktig å kontrollere ASAT og ALAT hos barn med inflammatorisk tarmsykdom for å påvise en eventuell autoimmun hepatitt eller primær skleroserende kolangitt på et tidlig stadium (20). Flere av våre pasienter med primær skleroserende kolangitt hadde inflammatorisk tarmsykdom, men ingen av barna med autoimmun hepatitt. Dette kan være tilfeldig og skyldes få pasienter i vårt materiale. Det kan også tenkes at man har maskert en begynnende leversykdom ved inflammatorisk tarmsykdom da behandlingen er lik.

Det er studier som tyder på at prognosen endres lite ved behandling hos barn, og langtidsoverlevelsen er angitt til så kort som ti år (11, 12). Hos voksne med primær skleroserende kolangitt ser man sjelden effekt av immunmodulerende behandling (15). Enkelte mener at primær skleroserende kolangitt hos barn er en annen sykdomsentitet med trekk av både autoimmun hepatitt og primær skleroserende kolangitt og kaller sykdommen autoimmun skleroserende kolangitt (16, 21). Bortsett fra pasienten med autoimmun hepatitt og samtidig hepatitt C-virusinfeksjon hadde alle pasientene i vårt materiale god nytte av immunmodulerende behandling bedømt ut fra transaminaseverdiene. Ikke alle ble rebiopsert, og vi vet derfor ikke om barna med normaliserte blodprøver også ville hatt normale funn i leverbiopsier. Våre barn er fulgt i for kort tid til at vi kan si noe om langtidsprognose. Barna med primær skleroserende kolangitt responderte på immunmodulerende behandling med normalisering av leverprøver og til dels bedring av inflammasjon påvist ved leverbiopsi. Denne effekten

av immunmodulerende behandling hos barn er også funnet av andre (7). Det er trolig viktig å starte behandling tidlig for å hindre komplikasjoner og bedre langtidsoverlevelsen (16, 17). Alle våre barn har trengt langvarig behandling for å holde transaminaseverdiene nede. Mye tyder på at det er gunstig med langvarig immunmodulerende behandling, og de fleste vil trenge livslang behandling. Det kan komme oppblussing selv flere år etter seponering av immunmodulerende behandling. En studie har vist mindre fare for å få oppblussing av sykdommen jo lenger man har fått immunmodulerende behandling før seponering (22). En av våre pasienter kunne slutte med medikamentell behandling og virker klinisk frisk.

Konklusjon

Autoimmune leversykdommer hos barn er sjeldne og kan være vanskelige å oppdage i en tidlig fase. Det er vanlig at disse pasientene også har inflammatorisk tarmsykdom. Det vil derfor være viktig å kontrollere blodprøver som IgG, transaminaser og autoantistoffer hos barn med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt da tidlig start med immunmodulerende behandling synes å bedre prognosen. Ved ubehandlet sykdom er prognosen dårlig.

Vi takker Anniken Bjørnstad Østensen for tolking og vurdering av pasientdata og Espen Thiis-Evensen for nyttige innspill og velvillig gjennomlesning av manuskriptet.

Litteratur

1. Vergani D, Mieli-Vergani G. Mechanisms of autoimmune hepatitis. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 589–93.
2. Durazzo M, Premoli A, Fagoonee S et al. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 423–30.
3. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001; 120: 1502–17.
4. Boberg KM, Lundin KEA, Schruppf E. Etiology and pathogenesis in primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 (suppl 204): 47–58.
5. Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 347–59.
6. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 335–46.
7. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929–38.
8. Gregorio GV, Portman B, Reid F et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20 year experience. *Hepatology* 1997; 25: 541–47.
9. Lee Y-M, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 924–33.
10. Wilschanski M, Chait P, Wade JA et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995; 22: 1415–22.
11. Debray D, Pariente D, Urvoas E et al. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994; 124: 49–56.
12. Harnois DM, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: evolving concepts in diagnosis and treatment. *Dig Dis* 1997; 15: 23–41.
13. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssef M et al. Primary sclerosing cholangitis in children: a long term follow-up study. *Hepatology* 2003; 38: 210–17.

>>>

14. Mulder AHL, Horst G, Haagsma EB et al. Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmatic antibodies in autoimmune liver diseases. *Hepatology* 1993; 17: 411–7.
15. Ludwig J, La Russo NF, Weisner RH. The syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Prog Liver Dis* 1990; 9: 555–66.
16. Gregorio GV, Portmann B, Karani J et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16 year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544–53.
17. Floreani A, Zancan L, Melis A et al. Primary sclerosing cholangitis (PSC): clinical, laboratory and survival analysis in children and adults. *Liver* 1999; 19: 228–33.
18. Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing hepatitis. *J Hepatol* 1996; 22: 1415–22.
19. Oberholzer K, Lohse AW, Mildenberger P et al. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: prospective comparison of MR cholangiography with endoscopic retrograde cholangiography. *Rofo* 1998; 169: 622–6.
20. Schrumpf E, Fausa O, Aadland E et al. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 1212–6.
21. Roberts EA. Primary sclerosing cholangitis in children. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 588–93.
22. Ferreira AR, Roquete ML, Penna FJ et al. [Type 1 autoimmune hepatitis in children and adolescents: assessment of immunosuppressive treatment withdrawal]. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81 (4): 343–8.

Manuskriptet ble mottatt 9.2. 2006 og godkjent 18.10. 2006. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.