

Autoimmuun hepatitis en autoimmuun scleroserende choloangitis:

two of a kind?

Liesbeth Bakker-Jonges
SKML-HIM nabespreking 10 maart 2016



Jeroen 8 jaar (I)

Polibezoek

- Buikpijnklachten: obstipatie
- Laxatie helpt niet
- Laboratoriumonderzoek ingezet naar infectie, coeliakie

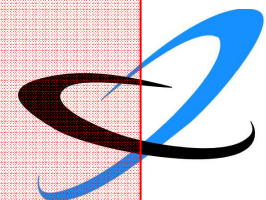
Uitslagen laboratorium

Geen afwijkingen:

- TSH, T4, CRP, infectieserologie, calprotectine, vitD
- antistoffen tegen endomysium en TTG negatief

Afwijkend:

- BSE
- leverenzymen



Laboratoriumuitslagen: Leverfunctie

9/10

14/10

15/10

19/10

leverfunctie en eiwitten									
Bilirubine totaal	umol/l	0-17	6		10		7	34	H
Bilirubine geconjugeerd	umol/l	<5	<Memo>					25	H
Alkalische fosfatase	U/l	0-500	347		358		353	370	
ASAT(SGOT)	U/l	0-37	199	H	<Memo>		303	H	389
ALAT(SGPT)	U/l	0-41	416	H	687	H	636	H	506
Gamma-GT	U/l	0-50	352	H	445	H	413	H	563
Amylase	U/l	0-100			15			10	
Lipase	U/l	8-78	21						
Ammonium	umol/l	11-51					66	H	
LD	U/l	0-250	231		<Memo>			<Memo>	
Ceruloplasmine	g/l	0.20-0.60			0.42				
Totaal IgA	g/l	0.30-3.00	0.94						

23/10 28/10

Bilirubine totaal	umol/l	0-17	9		13				
Bilirubine geconjugeerd	umol/l	<5			<Memo>				
Alkalische fosfatase	U/l	0-500	368						
ASAT(SGOT)	U/l	0-37	348	H	569	H			
ALAT(SGPT)	U/l	0-41	502	H	696	H			
Gamma-GT	U/l	0-50	576	H	728	H			



Jeroen 8 jaar (II)

SEH met opname

obstipatie (klysma) en MRI ivm leverafwijkingen:
galgangverwijding links
Onderzoek naar leveraandoeningen ingezet

SEH met 2^{de} opname

Acute buikpijn: galstenen? MRI met contrast: fibrose,
periportaal oedeem DD/ hepatitis (autoimmuun)



Laboratoriumuitslagen: Immunologie

ANA	neg
SMA	IgG titer 640, IgM neg
LKM as	neg
IgG totaal	25,3 g/l



Jeroen 8 jaar (III)

Erasmus MC-Sophia

- Naaldbiopt met beeld passend bij scleroserende cholangitis, onvoldoende aanwijzingen voor autoimmuun hepatitis
- Extra bespreking: combinatie met laboratoriumuitslagen past het beeld bij autoimmuun scleroserende cholangitis



Conclusie

- 8 jarig jongetje met leverenzymafwijkingen en beeld op MRI dat mogelijk past bij hepatitis
Tevens hoge titer SMA antistoffen.
Levernaaldbiopten passend bij scleroserende cholangitis

» **autoimmuun scleroserende cholangitis (ASC)**



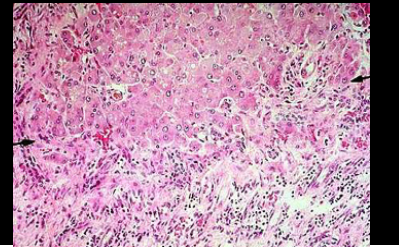
Autoimmuun leverziekten bij kinderen

- Autoimmuun hepatitis (AIH)
- Autoimmuun scleroserende cholangitis (ASC)
- *De novo* AIH na levertransplantatie

NB PBC en PSC komen bij kinderen niet voor



Autoimmuun Hepatitis



= *Chronische ziekte gekarakteriseerd door constante hepatocellulaire necrose en ontsteking*

Epidemiologie

- Prevalentie: 20-200 per 10⁶ in West Europa en Noord-Amerika (Kaukasische populatie)
- predominant bij vrouwen (75-80%)
- Pieken in incidentie bij volwassenen: 15-25 jaar en 50-65 jaar
- Incidentie bij kinderen: 0.23 per 100.000 (Canada)
- Type 1: median age 12y, type 2 median age 10y
- Type 1: type 2= 5,5 :1
- Ziekteverloop is consistent in verschillende geografische gebieden
- mortaliteit is afhankelijk van ernst van ziekte



Presentatie AIH bij kinderen

- **Acuut (40%)**
 - geen verschil met andere presentatie van acuut leverfalen
 - symptomen niet specifiek: malaise, misselijk, braken, anorexia, pijn abdomen, icterus, donkere urine
- **Sluipend (25-40%)**
 - progressieve vermoeidheid, wisselend icterisch, hoofdpijn, anorexia, gewichtsverlies
 - maanden tot jaren voor diagnose
- **Complicaties (10%)**
 - geen icterus, portale hypertensie, splenomegalie, chronische diaree, gewichtsverlies, oesofagale bloedingen



Internationale criteria diagnose AIH

Vrouw		2	Alcohol	<25g/d	+2
				>60g/d	-2
AF / ASAT	<1.5	2	Histologie	interface	+3
	1.5-3.0	0		Lymfocyten/plasmacel	
	>3.0	-2		infiltraat	+1
IgG	>2.0	3		Rosetting	+1
	1.5-2	2		None	-5
	1-1.5	1		Biliair	-3
	<1.0	0		Anders	-3
ANA/SMA/LKM			Andere AIH: zelf of familie		+2
	>1:80	3	pANCA, LC1, SLA, ASGPR		
	1:80	2	Alleen als andere autoantistoffen -		+2
	1:40	1	HLA DR3/4		+1
	<1:40	0	Respons	compleet	+2
AMA		-4		relapse	+3
Viraal	+	-3			
	-	3			
Drugs	+	-4			
	-	1			



Interpretatie internationaal scoringsysteem AIH

	score	interpretatie
Voor therapie:		
	>15	Definitief AIH
	10-15	Waarschijnlijk AIH
Na therapie:		
	>17	Definitief AIH
	12-17	Waarschijnlijk AIH



Internationale criteria diagnose AIH

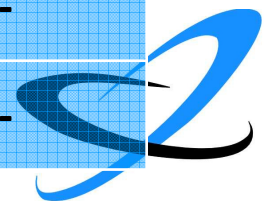
Vrouw		2	Alcohol	<25g/d	+2
				>60g/d	-2
AF / ASAT	<1.5	2	Histologie	interface	+3
	1.5-3.0	0		Lymfocyten/plasmacel	
	>3.0	-2		infiltraat	+1
IgG	>2.0	3		Rosetting	+1
	1.5-2	2		None	-5
	1-1.5	1		Biliair	-3
	<1.0	0		Anders	-3
ANA/SMA/LKM			Andere AIH: zelf of familie		
	>1:80	3			+2
	1:80	2	pANCA, LC1, SLA, ASGPR		
	1:40	1	Alleen als andere autoantistoffen -		
	<1:40	0			+2
AMA		-4	HLA DR3/4		+1
Viraal	+	-3	Respons	compleet	+2
	-	3		relapse	+3
Drugs	+	-4			
	-	1			



Autoantistoffen bij AIH

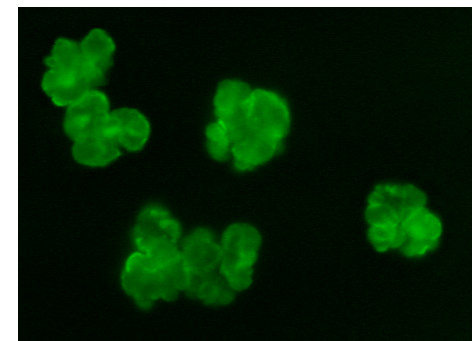
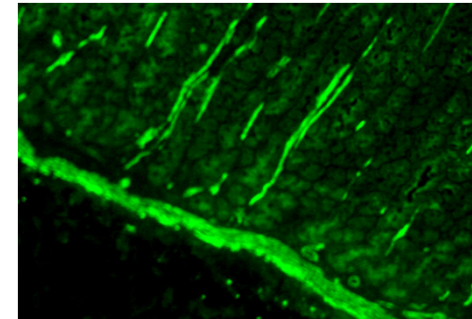
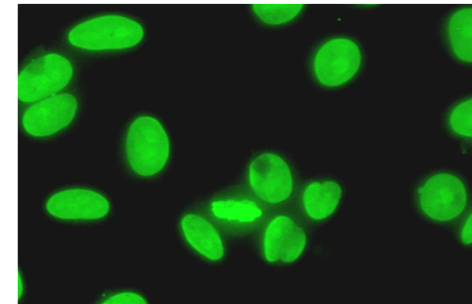
Type AIH	Autoantistof	antigeen	prevalentie	
			literatuur	Rotterdam ¹
Type I	ANA	Diverse antigenen	60-80%	53%
	SMA	F-actine	40-80%	39%
	pANCA	Lactoferrin en andere antigenen	65-90%	39%
	SLA	50 kD UGA suppressor tRNA geassocieerd eiwit	10-30%	14%
	ASGPR	Asialoglycoprotein receptor	?	-
Type II	LKM-1	CYP2D6	4%	2%
	LC-1	formiminotransferase-cyclodeaminase	10%	-
	ASGPR	Asialoglycoprotein receptor	?	-

¹Bakker-Jonges et al. NTvG 2006 150:490-494



Technieken voor autoantistofbepaling

Autoantistof	Techniek
ANA	IIF
SMA	IIF, ELISA, Immunoblot
pANCA	IIF
LKM (-1)	IIF, ELISA, Immunoblot
SLA/LP	ELISA, Immunoblot



AIH: onderscheid in type I en type II

antistofpatroon

type I ANA, SMA, pANCA en SLA
type II LKM-1, LC-1

klinisch

type I 25% bij kinderen, verlengde PTT
type II 100% bij kinderen, hogere levels van bilirubine en transaminases bij presentatie

histologie

type I vaker cirrose bij presentatie dan type II, bij SLA vaker cirrose

HLA

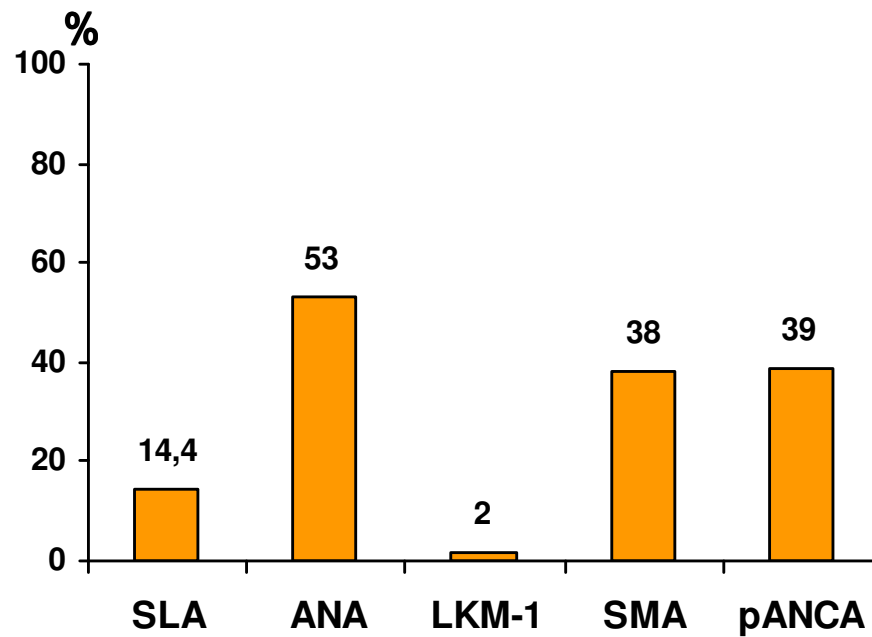
type I HLA-DRB1*03 (Noord-Europa)
type II HLA-DRB1*07 (Noord-Europa)

⇒ Geen verschil in behandeling of overleving

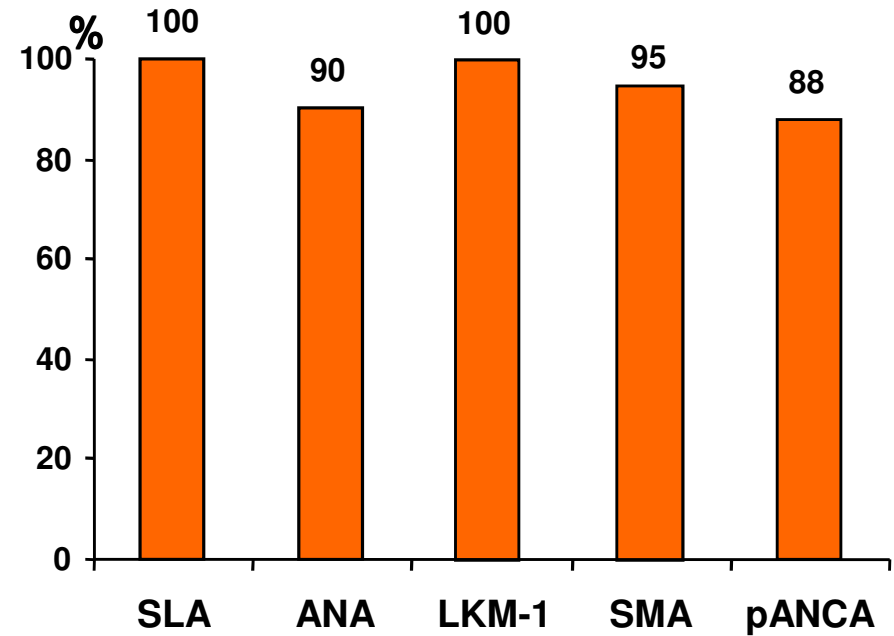


Sensitiviteit en specificiteit autoantistoffen bij AIH

sensitiviteit



specificiteit



N=100

Aantal verschillende autoantistoffen bij AIH



	sensitiviteit	specificiteit
een	32%	84%
twee	38%	97%
drie	12%	100%
vier	1%	100%

⇒ Hoe meer antistoffen des te waarschijnlijker de diagnose

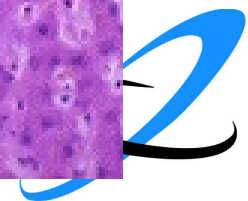
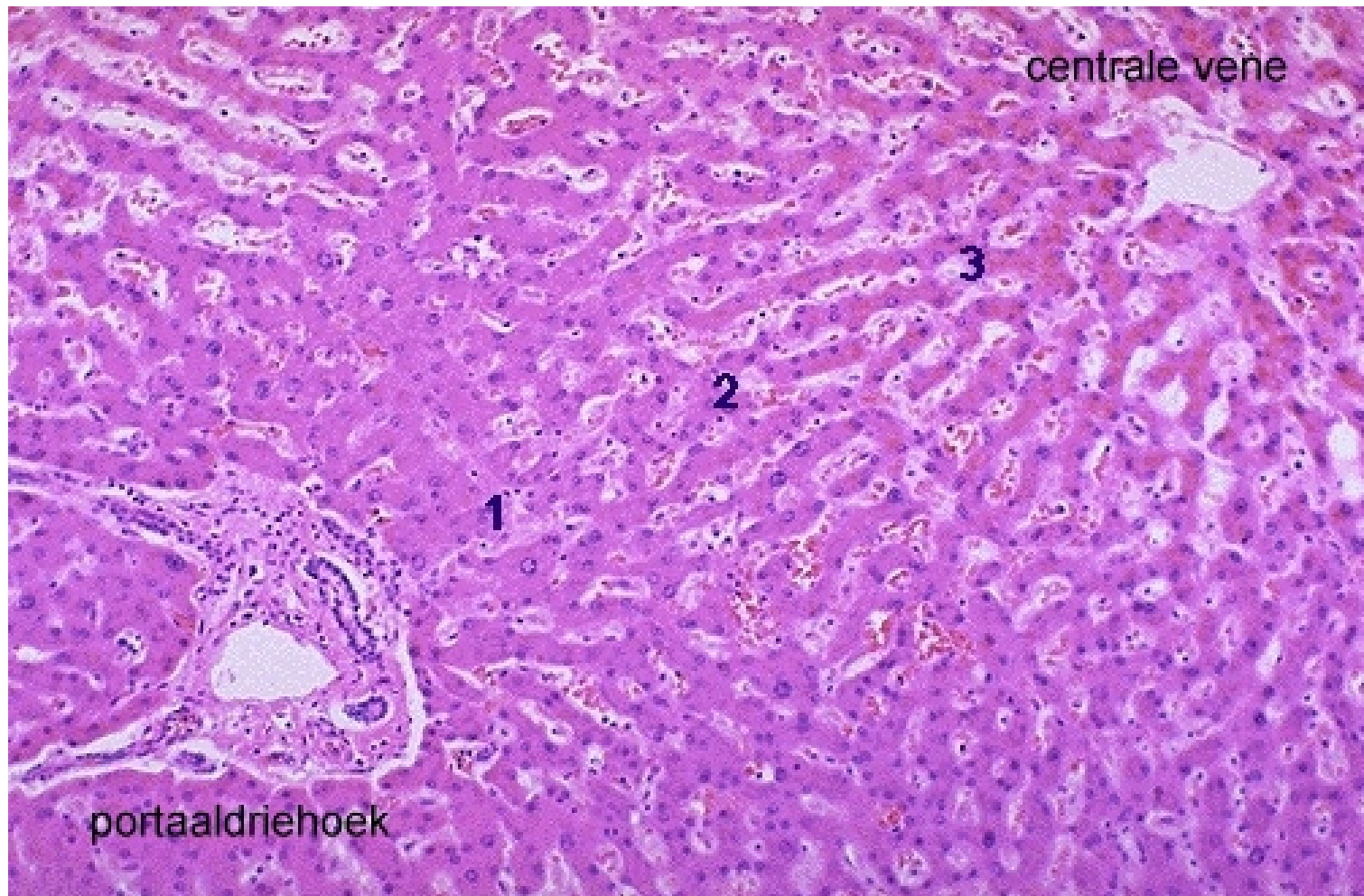


Internationale criteria diagnose AIH

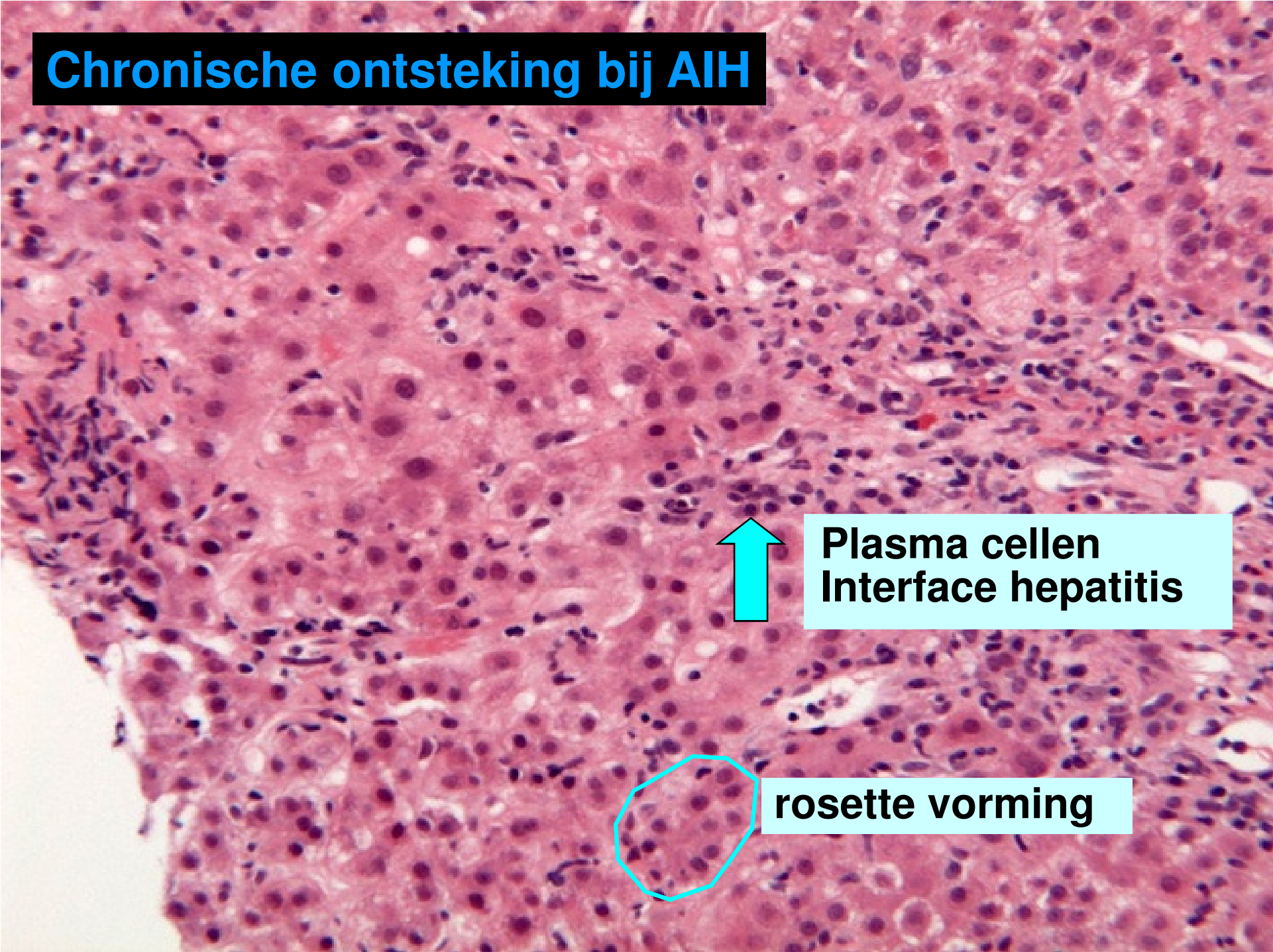
Vrouw		2	Alcohol	<25g/d	+2
				>60g/d	-2
AF / ASAT	<1.5	2	Histologie	interface	+3
	1.5-3.0	0		Lymfocyten/plasmacel	
	>3.0	-2		infiltraat	+1
IgG	>2.0	3		Rosetting	+1
	1.5-2	2		None	-5
	1-1.5	1		Biliair	-3
	<1.0	0		Anders	-3
ANA/SMA/LKM	>1:80	3	Andere AIH: zelf of familie	+2	
	1:80	2	pANCA, LC1, SLA, ASGPR		
	1:40	1	Alleen als andere autoantistoffen -	+2	
	<1:40	0	HLA DR3/4	+1	
AMA		-4	Respons	compleet	+2
Viraal	+	-3		relapse	+3
	-	3			
Drugs	+	-4			
	-	1			



Histologie van de gezonde lever



Chronische ontsteking bij AIH

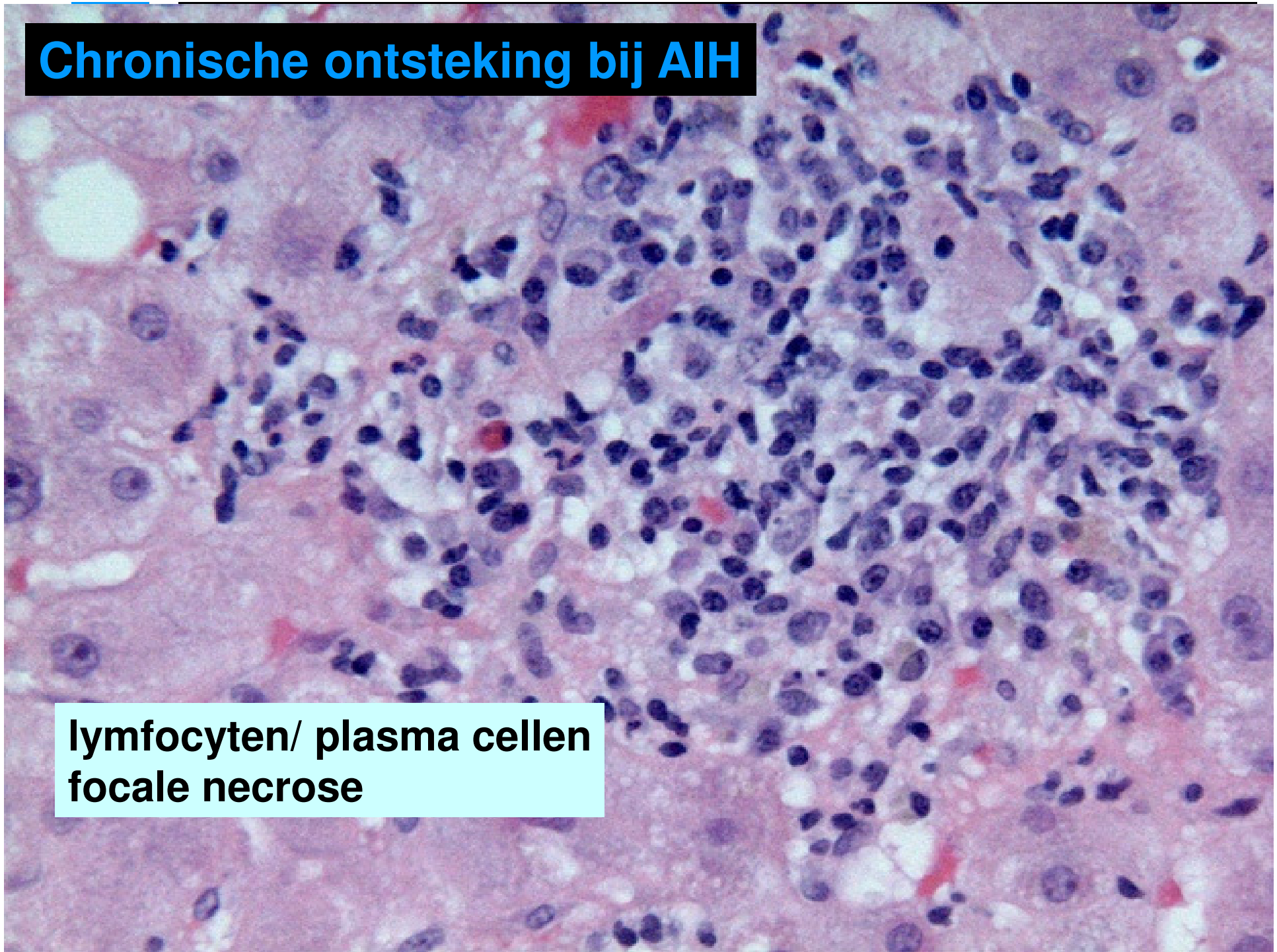


Plasma cellen
Interface hepatitis

rosette vorming

Chronische ontsteking bij AIH

lymfocyten/ plasma cellen
focale necrose

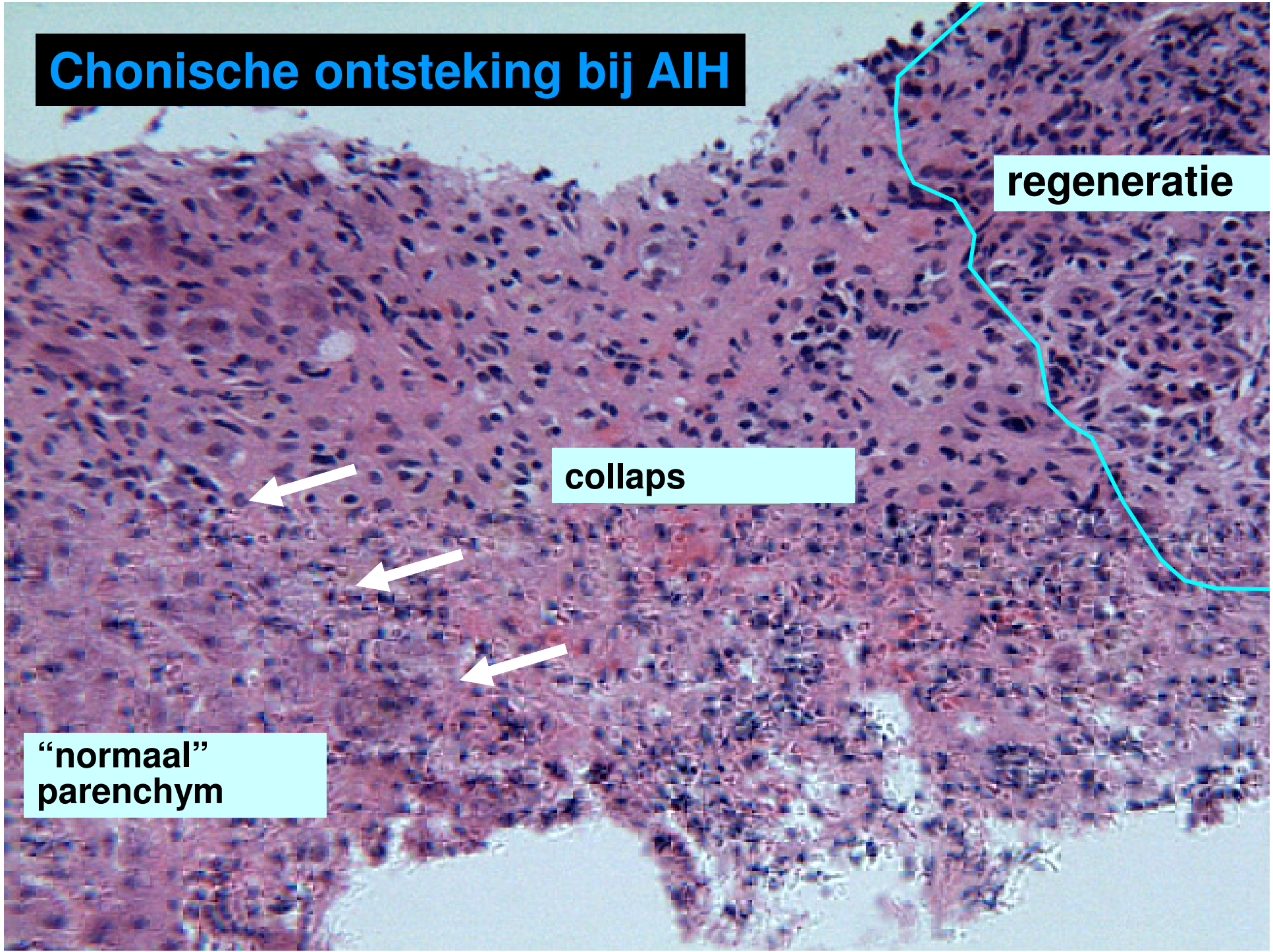
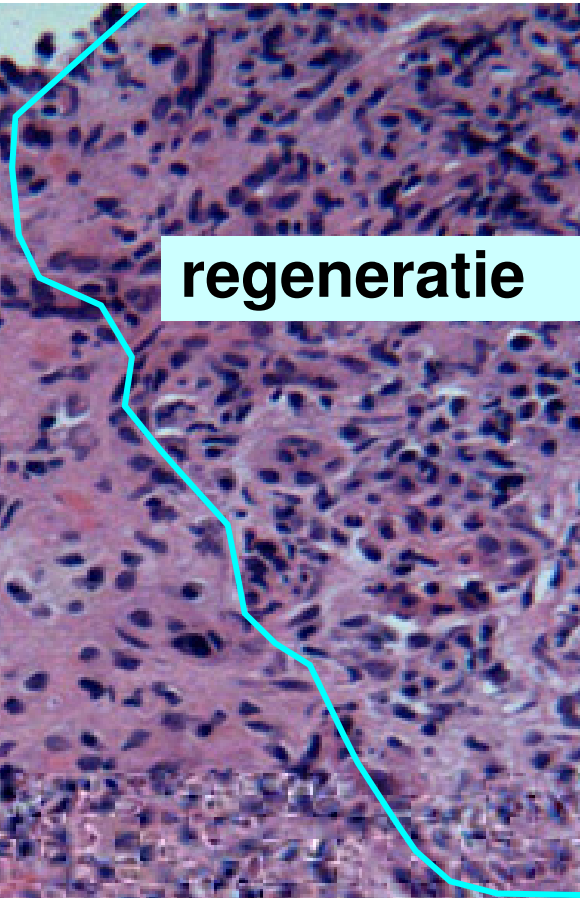
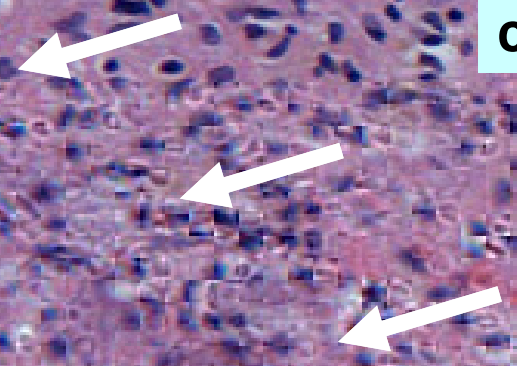


Chonische ontsteking bij AIH

regeneratie

collaps

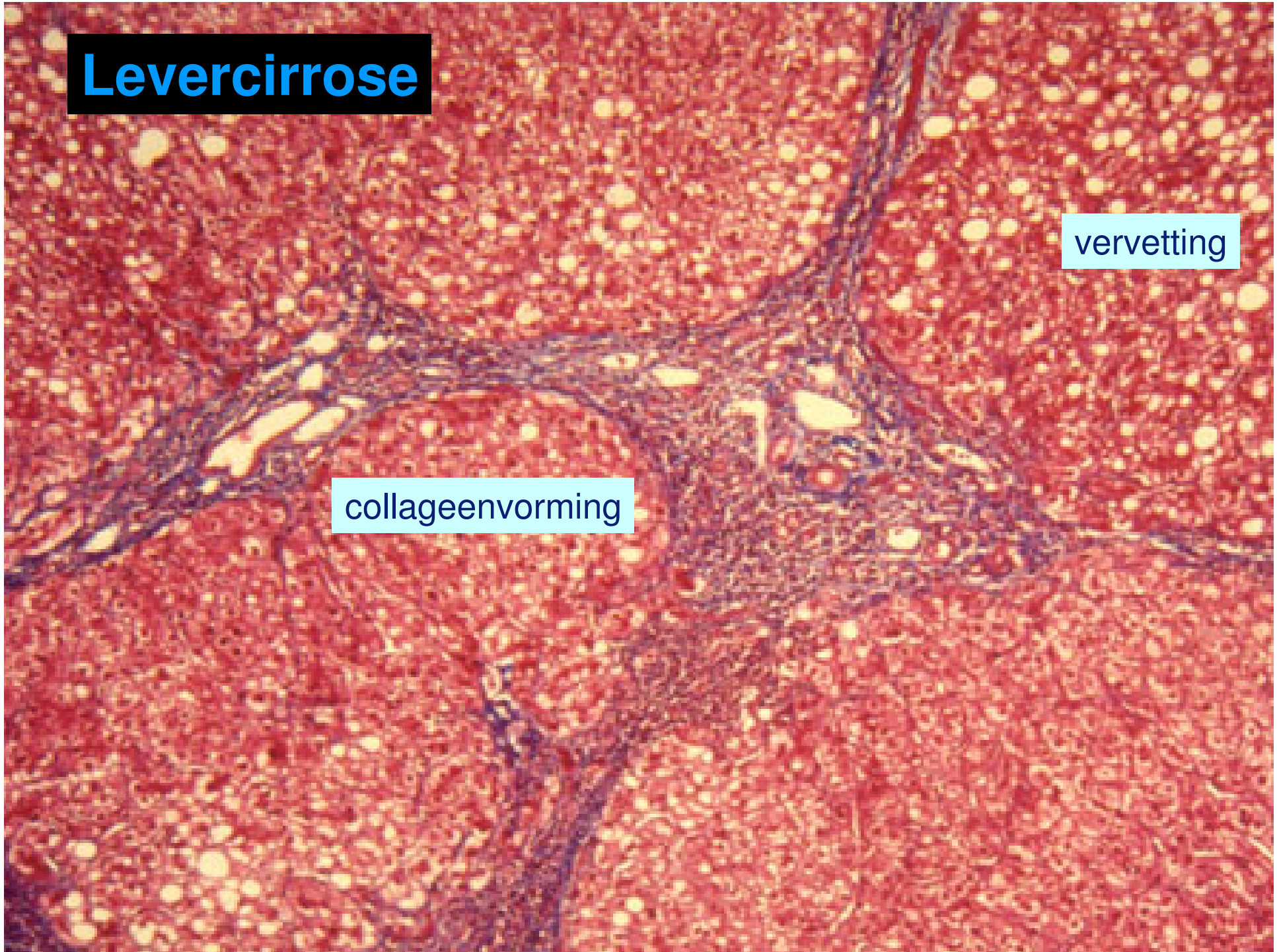
“normaal”
parenchym



Levercirrose

vervetting

collageenvorming



Internationale criteria diagnose AIH

Vrouw		2	Alcohol	<25g/d	+2
				>60g/d	-2
AF / ASAT	<1.5	2	Histologie	interface	+3
	1.5-3.0	0		Lymfocyten/plasmacel	
	>3.0	-2		infiltraat	+1
IgG	>2.0	3		Rosetting	+1
	1.5-2	2		None	-5
	1-1.5	1		Biliair	-3
	<1.0	0		Anders	-3
ANA/SMA/LKM			Andere AIZ: zelf of familie		+2
	>1:80	3	pANCA, LC1, SLA, ASGPR		
	1:80	2	Alleen als andere autoantistoffen -		+2
	1:40	1	HLA DR3/4		+1
	<1:40	0	Respons	compleet	+2
AMA		-4		relapse	+3
Viraal	+	-3			
	-	3			
Drugs	+	-4			
	-	1			



AIH en relatie met autoimmuunziektes

- Geen verschil bij type I of II
 - 20% van APECED patiënten (APS type I) heeft AIH type II
 - Relatie met AIH en andere autoimmuunziekte
 - 20% zelf
 - 40% familie
- } Thyroïditis, IBD, vitiligo, IDDM, nefrotisch syndroom, M. Sjogren

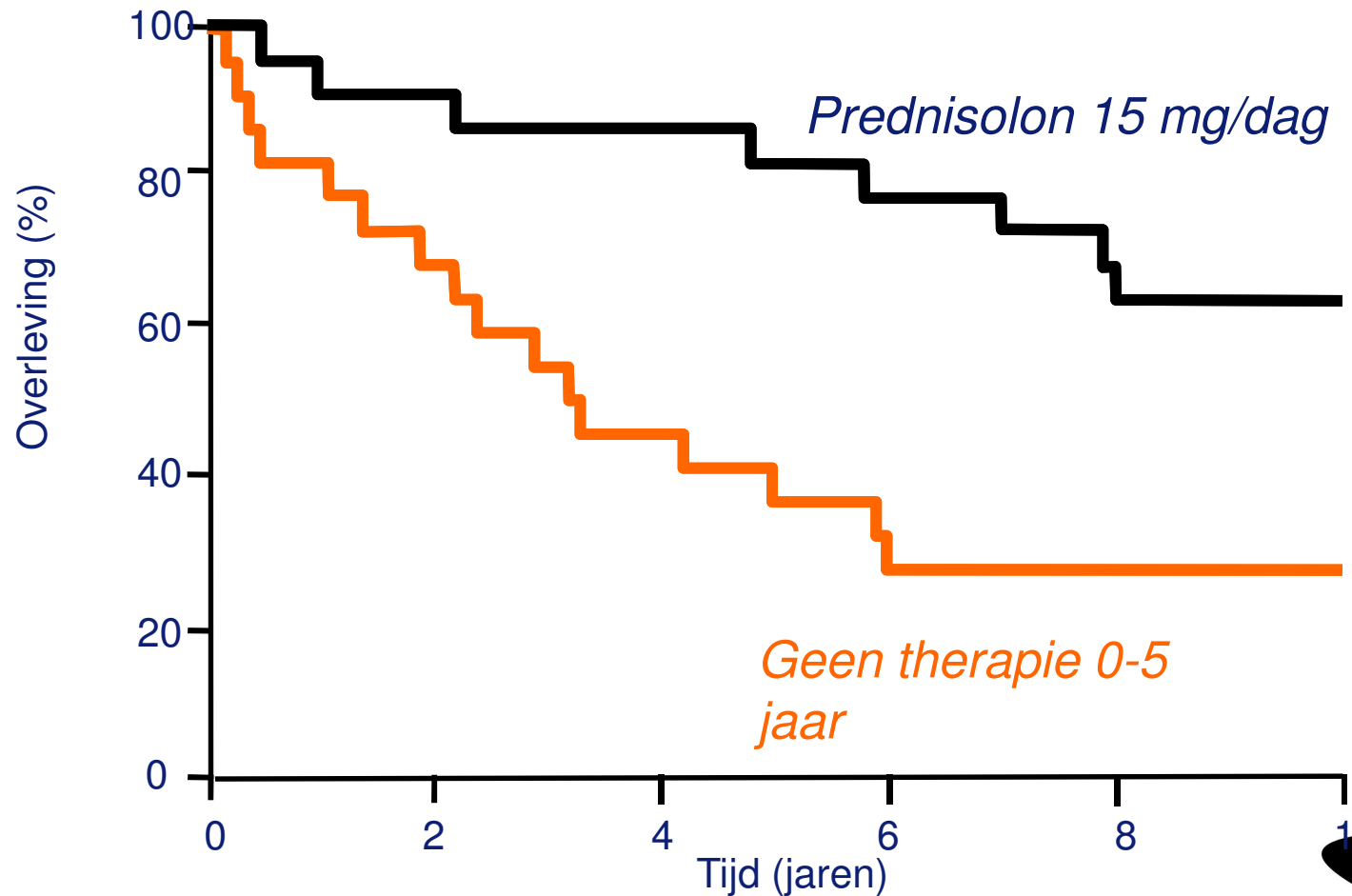


Internationale criteria diagnose AIH

Vrouw		2	Alcohol	<25g/d	+2
				>60g/d	-2
AF / ASAT	<1.5	2	Histologie	interface	+3
	1.5-3.0	0		Lymfocyten/plasmacel	
	>3.0	-2		infiltraat	+1
IgG	>2.0	3		Rosetting	+1
	1.5-2	2		None	-5
	1-1.5	1		Biliair	-3
	<1.0	0		Anders	-3
ANA/SMA/LKM			Andere AIH: zelf of familie		+2
	>1:80	3	pANCA, LC1, SLA, ASGPR		
	1:80	2	Alleen als andere autoantistoffen -		+2
	1:40	1	HLA DR3/4		+1
	<1:40	0			
AMA		-4	Respons	compleet	+2
Viraal	+	-3		relapse	+3
	-	3			
Drugs	+	-4			
	-	1			



Prednisolon therapie bij AIH



Therapie AIH bij kinderen

- Start **prednison** 2 mg/kg/dag
- Afbouwen op geleide van normalisatie van leverenzymen naar 2,5- 5 mg/dag binnen 4-8 weken
- Evt. **azathioprine** bijgeven als leverenzymen niet normaliseren
- Contra-indicatie azathioprine i.v.m hepatotoxiciteit, maar 85% van AIH patiënten heeft het nodig.

- 80% normalisatie leverenzymen binnen 6 weken, maar totale normalisatie duurt vaak maanden
- Relapse bij ca.40%
- Lage dagelijkse dosis beter dan verspringende dosis

- Therapie niet stoppen gedurende 3 jaar



Autoimmuun scleroserende cholangitis (ASC)

- PSC komt niet voor bij kinderen, wel bij volwassenen
- ASC is AIH/PSC overlap
- ASC bij kinderen wel, bij volwassenen nauwelijks

**Serologisch beeld (ANA+/SMA+)
passend bij AIH,
maar cholangiografie past bij PSC**



Verdenking ASC

- Pruritis
- Colitis Ulcerosa (16%)» pANCA
- Afwijkingen galgang, portaal oedeem ,
cholestasis, cholangitis
- Cholestatische labafwijkingen (ALAT 2x ULN)
- Afwijkend cholangiogram (42% CU/AIH)



King's college studie

ASC en AIH:zelfde ziekte proces?

- 55 opeenvolgende kinderen (1984-1997): 16-jaar prospectieve studie
 - Klinische en/of biochemische verdenking leverziekte
 - ANA+/ SMA+/LKM+
 - Lever biopt, directe choliangiografie, sigmoidoscopy en rectaal biopsie
- » AIH of ASC en follow up



Uitkomst ASC versus AIH

King's college studie

- Prevalentie gelijk
- Baseline laboratorium bevindingen gelijk
- Histologie vnl interface hepatitis: gelijk in beide groepen, maar fibrose etc ook gelijk. In ASC meer biliair patroon met peri-portale hepatitis en cholangitische veranderingen
- HLA-associatie lijkt verschillend.
- ASC en AIH reageren beiden goed op immuun suppressiva

» ASC en AIH lijkt zelfde ziekteproces

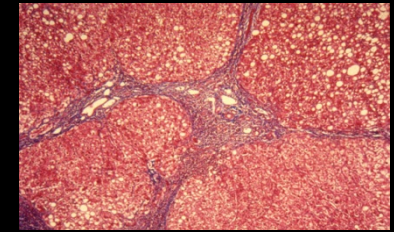


Table 1 Clinical, laboratory, and histological features at presentation of autoimmune hepatitis type 1, autoimmune hepatitis type 2, and autoimmune sclerosing cholangitis^[1,20]

	Type 1 AIH	Type 2 AIH	ASC
Median age in year	11	7	12
Females (%)	75	75	55
Mode of presentation (%)			
Acute hepatitis	47	40	37
Acute liver failure	3	25	0
Insidious onset	38	25	37
Complication of chronic liver disease	12	10	26
Associated autoimmune diseases (%)	22	20	48
Inflammatory bowel disease (%)	20	12	44
Family history of autoimmune disease (%)	43	40	37
Abnormal cholangiogram (%)	0	0	100
ANA/SMA (%)	100	25	96
Anti LKM1 (%)	0	100	4
pANCA (%)	45	11	74
Anti SLA (%) ¹	58	58	41
Increased IgG level (%)	84	75	89
Partial IgA deficiency (%)	9	45	5
Low C4 level (%)	89	83	70
Increased frequency of HLA DR*0301	Yes	No ²	No
Increased frequency of HLA DR*0701	No	Yes	No
Increased frequency of HLA DR*1301	No	No	Yes
Interface hepatitis (%)	66	72	35
Biliary features (%)	28	6	31
Cirrhosis (%)	69	38	15
Remission after immunosuppressive Treatment (%)	97	87	89

Mieli-Vergani et al.
World J. Gastroenterol 2008

Conclusies (I)

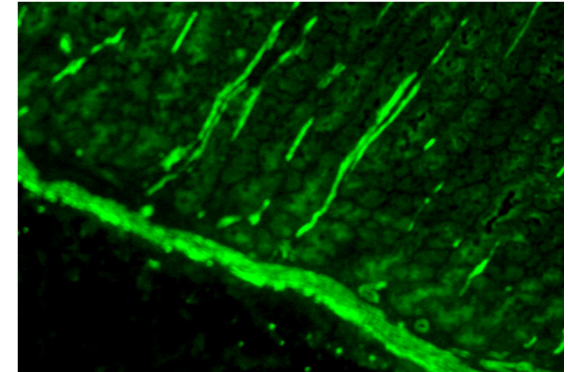


- AIH en ASC zijn chronische aandoeningen, die goed reageren op therapie met corticosteroiden
- De internationale criteria voor AIH zijn een goed hulpmiddel voor het stellen van diagnose, maar valkuil bij ASC
- Ontstekingsbeeld van de lever bij AIH kan kenmerkend zijn, maar is in vergevorderd stadium moeilijk te herkennen. Moeilijk verschil te maken tussen ASC en AIH



Conclusies (II)

- Cholangiografie is onderscheidend voor ASC en AIH
- De bepaling van (combinatie van) autoantistoffen neemt een belangrijke plaats in de diagnostiek van beide ziektebeelden
- ASC bijna altijd type 1 beeld qua antistoffen



» AIH en ASC: almost two of a kind



Patientje Jeroen

- Diagnose ASC waarvoor immuunsuppressiva
- Cholangiografie
- pANCA? → CU?

