



Titel:	Autoimmun leversygdom hos børn og unge
Forfattergruppe:	Dennis Röser, Marianne Hørby, Vibeke Brix, Bente Utoft Andreassen, Helene Kvistgaard, Rasmus Gaardskjær Nielsen
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Gastroenterologi, Hepatologi og Ernæring
Tovholders navn og mail:	Dennis Röser (dre@regsj.dk)

Autoimmun leversygdom hos børn og unge

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	2
Undersøgelser	3
Behandling	3
Monitorering	5
Diagnosekoder	5
Referencer	5
Interessekonflikter	5
Appendiks	5

Resume

Autoimmune leversygdomme hos børn og unge er en gruppe kroniske autoimmune sygdomme, der ubehandlet medfører progressiv skade på lever og/eller galdeveje, og som behandles med immunsupprimerende behandling. Behandling af AILD er højt specialiseret, og i Danmark er funktionen centreret på RH, OUH og AUH.

Baggrund

Pædiatrisk autoimmun leversygdom (AILD) er karakteriseret ved inflammatorisk lever histologi, cirkulerende autoantistoffer og øgede niveauer af IgG (og/eller IgA) i fravær af en anden kendt ætiologi (fx Wilsons sygdom, infektiøs hepatitis, A1AT-mangel el. toksisk leverskade). Herudover ses oftest leverenzym forhøjelse. Tilstanden er oftest progressiv og kan ubehandlet medføre både leverfibrose og cirrose.

Flg. tilstande kendes med en autoimmun komponent i patogenesen: (figur 1)

- **Autoimmun hepatitis (AIH):**
 - AIH indeles i to undertyper:
 - AIH-1 (Antinukleære antistoffer (ANA) og/eller Glat muskulatur-antistof (GMA/SMA) positivitet, 10% har ikke identificerbare auto-antistoffer
 - AIH-2 (Levernyremicrosomal type 1-antistof (LKM-1) og/eller Lever cytosol type 1-antistof (LC-1) positivitet) (ca 5%)
 - Hyppigst hos piger og efter 2-års alderen, men kan ses helt ned i neonatalperioden. AIH-1 oftest i teenage-årene, AIH-2 hos yngre børn.
 - Mange (ca. 40%) børn med AIH (bg. typer) har autoimmun sygdom i deres familiehistorik, og mange (ca. 40%) med AIH-2 har delvis IgA-mangel.

- Lever histologi: Portal inflammation, interfase hepatitis og/eller lobular nekroinflammation. Infiltration af lymfocytter, plasmaceller og nogle gange eosinofilytter (for nærmere beskrivelse, se reference 4 og 7).
- Tilstedeværelse af selenium transferase-IgG (SLA/LP) er ofte forbundet med mere aggressiv fænotype.
- **Autoimmun skleroserende cholangitis (ASC)**, som serologisk og histologisk svarer til AIH oftest type 1, men herudover ligner primær skleroserende colangitis (PSC). Også kaldet overlaps-syndrom.
 - ANCA-positivitet er hyppigere i ASC end i AIH. Sjældent kan også ses LKM-1 positivitet.
 - MRCP/ERCP: multifokale strikturer og dilatationer af det intra- og/eller ekstrahepatiske galdegangstræ (Large duct disease).
 - Lever histologi: Ligner AIH-histopatologi (lymfoplasmocytisk portal inflammation med interfase hepatitis), men histologien kan variere over tid ml. AIH- og biliære træk, samt progressiv periduktal fibrose sv.t. skleroserende kolangit (small duct disease).
 - Ca. 45% af børn med ASC og 20% af børn med AIH har også IBD, og AIH/ASC-aktivitet er korreleret til IBD-aktivitet.

Andet:

- Obs: terminologien benyttes ikke ens hos børn og voksne.
- ASC / overlaps-syndrom ses hyppigere hos børn end voksne.
- De histopatologiske fund ved AIH, ASC og PSC kan være overlappende.

Symptomer og objektive fund

AILD kan debutere på forskellig måde, men børn og unge har oftest en mere aggressiv fænotype i deres sygdom end voksne.

- Akut hepatitis; uspecifikke symptomer i form af utilpashed, kvalme, opkastning, anoreksi, led- og mavesmerter, efterfulgt af gulsot, mørk urin og bleg afføring (40% -50% af patienter med AIH-1 eller AIH-2). Forhøjede leverenzymmer (ALAT, ASAT).
- Akut leversvigt; ses oftere ved AIH-2 (25%) end AIH-1 (3%). Forhøjede/normale leverenzymmer (ALAT, ASAT), stigende INR / faldende PP. Kan også udvikles uger til mdr. efter debut.
- Snigende debut med uspecifikke symptomer (progressiv træthed, recidiverende ikterus, amenoré, hovedpine, anoreksi, led- og mavesmerter, diarré, vægttab), kan vare op til et par år før diagnosen (ca. 40% af patienter med AIH-1 og ca. 25% af patienter med AIH-2).
- Komplikationer til cirrose eller portal hypertension (hæmatemese fra øsofagale/gastriske varicer, blødningsdiatese, splenomegali, spider naevi) uden forudgående erkendt leversygdom (~ 10 af begge AIH-typer).
- Asymptomatisk med tilfældigt fund af forhøjede leverenzymmer.
- Ved ASC kan ses hudkløe og nogle patienter har recidiverende galdegangsinfektioner. Ofte forhøjet basisk fosfatase og/eller GGT.

Differentialdiagnoser

Wilson's sygdom, infektiøs hepatitis, A1AT mangel, toksisk lever skade, skleroserende kolangitis.

Undersøgelser

Udredning af AILD baseres på en kombination af klinik, biokemi, forekomst af auto-antistoffer og karakteristisk histologi, og er en specialist-opgave. Det er vigtigt at udelukke andre årsager til leversygdom, specielt bør Wilsons sygdom, infektiøs hepatitis, A1AT mangel og toksicitet udelukkes, da de ofte kan være svære at skelne fra hinanden.

Udredning følger DPS retningslinje 'Forhøjet ALAT hos børn', dog med flg. bemærkninger:

- MRCP: Obligat ved mistanke om AILD.
- Leverbiopsi: Obligat ved mistanke om AILD. UL vejledt i GA, efter lokal instruks. Overvej ekstra biopsi til -80 graders fryser / senere kobber-bestemmelse, hvis relevant ift. udelukkelse af Wilsons sygdom.
- Auto-antistoffer: Som anført i ALAT retningslinje, samt selenium transferase (SLA/LP).
- F-Calprotectin tages inden opstart på behandling.
- Alle med ASC bør ved diagnose have målt immunoglobulin G4 (IgG4) én gang for at udelukke IgG4 associeret kolangitis.
- CA 19-9 måles årligt på alle >15 år med galdegangssygdom mhp. at screene for kolangiocarcinom.

Histologi benyttes til diagnostik og graduering af sygdoms-progression (herunder fibrosegrad). ESPGHAN har udviklet et scorings-redskab til at adskille AIH fra ASC (figur 2).

Behandling

Ift. terapivalg skelnes imellem flg. kliniske problematikker: Induktion, vedligehold, behandlingsvigt og intolerance. Det overordnede mål er immunologisk og biokemisk remission i løbet af 6 mdr., samt histologisk remission efter 1 år.

Overordnede behandlings-principper, se figur 3 + 4.

Induktion + vedligehold:

Fravær af remission medfører risiko for progressiv leversygdom i form af fibrose og cirrose. Omvendt kan fuld remission medføre (en vis grad af) regression af leverfibrose (målt ved fx Fibroscan eller biopsi).

- Standard behandling af AILD:
 - Tbl. Prednisolon 1(-2) mg/kg/døgn, dog max 60 mg/døgn, aftrapning over (8-)12 uger indtil lavdosis-vedligehold (<20kg = ca. 1,25mg/døgn, 20kg = ca. 2,5mg/døgn, enkelte ligger lidt højere), under hensyntagen til IgG- og ALAT-niveau, kontrolleres x1/uge den første mdr., herefter individuelt. *Nedjustering af dosis må kun ske forudgået af blodprøver.*
 - Tbl. Azathioprin 1(-3) mg/kg/døgn som vedligehold, opstartes 2 uger efter prednisolon. Kontrol af hgb, leu, trombo ugentligt de først 4 uger, herefter efter behov men minimum hver 3. mdr., skal vejledes i solbeskyttelse pga. øget risiko for hudcancer. TGN target på >220 pmol/8x10⁸ erythrocytter er foreslået. TGN værdier > 450 pmol/8x10⁸ erythrocytter medfører højere risiko for myelosuppression. Start dosis afhængig af TPMT fæno- og genotype.
 - For ASC/PSC specifik behandling henvises til DPS PSC instruks (forventes 2022).

- Udtrækning / ophør af behandling:
 - Fuldt ophør af behandling bør tidligst ske efter remission på lavdosis steroidbehandling i 2-3 år, ikke under pubertet og aldrig ved AIH-2.
 - Leverbiopsi anbefales inden totalt ophør af behandling.
 - Tilbagefaldsprocenten er høj (60-80%) efter fuldt udtrækket behandling.

Behandlingsvigt:

Insufficient respons til standard behandling defineres som manglende fuld remission efter de første 6 mdrs. behandling. Relaps defineres som øget aktivitet (biokemisk, immunologisk og/eller histopatologisk) under igangværende behandling efter patienten har været i fuld remission. Ses hos 40%.

- Optimering af standard-behandling:
 - Azathioprin eller 6MP behandling; kontrollér metabolitter, tillæg Allopurinol 2-3 mg/kg/døgn (max. 100mg/døgn) hvis skæv metabolisme (lav TGN, høj MeMP). Ved tillæg af Allopurinol reduceres Azathioprin til ¼ af oprindelig dosis.
 - Gen-overvej diagnosen.

Medikamentel intolerance:

3-5% af patienter tåler ikke Azathioprin, hyppigste klager er kvalme og utilpashed. Symptomer svinder vanligvis hurtigt (2-3 dage) efter ophør og fremkommer hurtigt igen efter genoptaget behandling. 50-75% af AZA-intolerante patienter tåler 6-mercaptopurin; 6-MP fås i flydende formulering (Xaluprine).

- Overvej skift til 6-MP (dosis svarer skønsmæssigt til ½ Azathioprin dosis).
- Hvis hverken AZA eller 6-MP tåles, da skift til 2. line (Mycophenolat mofetil 5mg/kg x2 dgl., max 20mg/kg x2 dgl.)

Manglende remission eller hyppige relaps:

- Start 3. linje behandling (figur 4) efter relevant lokal og ekstern konferering (fx RH børnehepatolog, ERN, voksen-hepatolog). Der laves altid ny leverbiopsi inden skift.

Vaccinationer:

- Vaccination som profylakse mod hepatitis A og B anbefales.
- Levende (*attenuerede* (svækkede)) vacciner bør ikke benyttes hos patienter der ikke er i remission, får third line terapi eller er i beh. med høje doser af immunsuppression f.eks. prednisolon >1/4 mg/kg.
- Der anbefales årlig influenza vaccine.
- COVID vaccine anbefales efter gængse retningslinjer.

IBD:

- Ved IBD ses hyppigt leverpåvirkning enten pga. sygdomsaktivitet eller medikamentelt induceret (fx azathioprin, 6MP). Omvendt ses AILD hyppigere hos patienter med IBD, særligt UC. IBD patienter bør følges med måling af ALAT og GGT, men i øvrigt følge DPS ALAT instruks kriterier (ALAT >100 på gentagne målinger) for hvornår der initieres videre udredning. IgG bør inkluderes i start prøver ved udredning af IBD.
- IBD-aktivitet øger risiko for AILD-aktivitet samt risiko for genopstået AILD efter LTX. IBD bør derfor være velbehandlet forud for levertransplantation

Monitorering

Følges med hyppige ambulante kontroller umiddelbart efter diagnose og prednisolon opstart, typisk hver 1-2 uger. Første årskontrol gøres først efter minimum 6 mdr. biokemisk remission. Efter remission er opnået, følges typisk hver 3-4 mdr., med ekstra undersøgelser hver 12. mdr. (figur 5).

Diagnosekoder

- [DK732B](#) Autoimmun hepatitis type I med glatmuskulaturcelle-antistof
- [DK732C](#) Autoimmun hepatitis type II uden glatmuskulaturcelle-antistof
- [DK732D](#) Autoimmun kæmpecellehepatitis
- [DK732E](#) Autoimmun hepatitis med samtidig primær biliær cirrose
- [DK732F](#) Autoimmun hepatitis med samtidig primær skleroserende kolangitis
- [DK732G](#) Autoimmun hepatitis UNS

Referencer

1. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. Mieli-Vergani et al., 2018.
2. Diagnosis and Management of Paediatric Autoimmune Sclerosing Cholangitis. ESPGHAN Advice Guide 2019.
3. Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. Lohse et al., 2020.
4. DSGH guideline: Autoimmun hepatitis 2018. <https://www.dsgh.dk/index.php/lever/non-hepatisk-kirurgi-leversygdom-2>
5. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Chapman, 2018.
6. DSGH guideline: Primær Skleroserende Kolangitis 2018: <https://www.dsgh.dk/index.php/lever/primaer-skleroserende-kolangitis-psc>
7. Scheuer's Liver Biopsy Interpretation. 10th edition. Elsevier
8. [Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases.](#)
9. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology

Interessekonflikter

DR ingen interessekonflikter.

Appendiks

Figur 1:

Variable	AIH-1	AIH-2	ASC
Female sex	80%	80%	50%
Male sex	20%	20%	50%
ANA or SMA*			
≥1:20	++	+/-	++
Anti-LKM-1*			
≥1:10	-	++	+/-
Anti-LC-1			
Positive	-	++	-
Anti-SLA			
Positive	+	+	+
pANNA			
Positive	+	-	++
IgG			
>Upper limit of normal	++	+	++
>1.20 Times upper limit of normal	++	+	++
Liver histology			
Compatible with AIH	+	+	+
Typical of AIH	+	+	+
Viral hepatitis (A, B, C, E, EBV), NASH, Wilson disease, and drug exposure	-	-	-
Presence of extrahepatic autoimmunity	+	+	+
Family history of autoimmune disease	+	+	+
Cholangiography			
Normal	+	+	-
Abnormal	-	-	+
Biochemical and immunological response to steroid treatment			
Yes	+	+	+
No	-	-	-

AIH-1 = autoimmune hepatitis type 1; AIH-2 = autoimmune hepatitis type 2; ANA = anti-nuclear antibody; anti-LC-1 = anti-liver cytosol type 1; anti-LKM-1 = anti-liver kidney microsomal antibody type 1; anti-SLA = anti-soluble liver antigen; ASC = autoimmune sclerosing cholangitis; EBV = Epstein-Barr virus; IgG = immunoglobulin G; NASH = nonalcoholic steatohepatitis; pANNA = peripheral anti-nuclear neutrophil antibodies; SMA = anti-smooth muscle antibody.

*Antibodies measured by indirect immunofluorescence on a composite rodent substrate (kidney, liver, stomach).

(ref. 1)

Figur 2:

TABLE 4. Proposed scoring criteria for the diagnosis of juvenile autoimmune liver disease

Variable	Cut-off ^a	Points	
		AIH	ASC
ANA and/or SMA*	$\geq 1:20^{\dagger}$	1	1
	$\geq 1:80$	2	2
Anti-LKM-1* or	$\geq 1:10^{\dagger}$	1	1
	$\geq 1:80$	2	1
Anti-LC-1	Positive [‡]	2	1
Anti-SLA	Positive [‡]	2	2
pANNA	Positive	1	2
IgG	>ULN	1	1
	>1:20 ULN	2	2
Liver histology	Compatible with AIH	1	1
	Typical of AIH	2	2
Absence of viral hepatitis (A, B, E, EBV), NASH, Wilson disease, and drug exposure	Yes	2	2
Presence of extrahepatic autoimmunity	Yes	1	1
Family history of autoimmune disease	Yes	1	1
Cholangiography	Normal	2	-2
	Abnormal	-2	2

Score ≥ 7 : probable AIH; ≥ 8 : definite AIH. Score ≥ 7 : probable ASC; ≥ 8 : definite ASC. AIH = autoimmune hepatitis; ANA = anti-nuclear antibody; anti-LC-1 = anti-liver cytosol type 1; anti-LKM-1 = anti-liver kidney microsomal antibody type 1; anti-SLA = anti-soluble liver antigen; ASC = autoimmune sclerosing cholangitis; EBV = Epstein-Barr virus; IgG = immunoglobulin G; NASH = nonalcoholic steatohepatitis; pANNA = peripheral anti-nuclear neutrophil antibodies; SMA = anti-smooth muscle antibody; ULN = upper limit of normal.

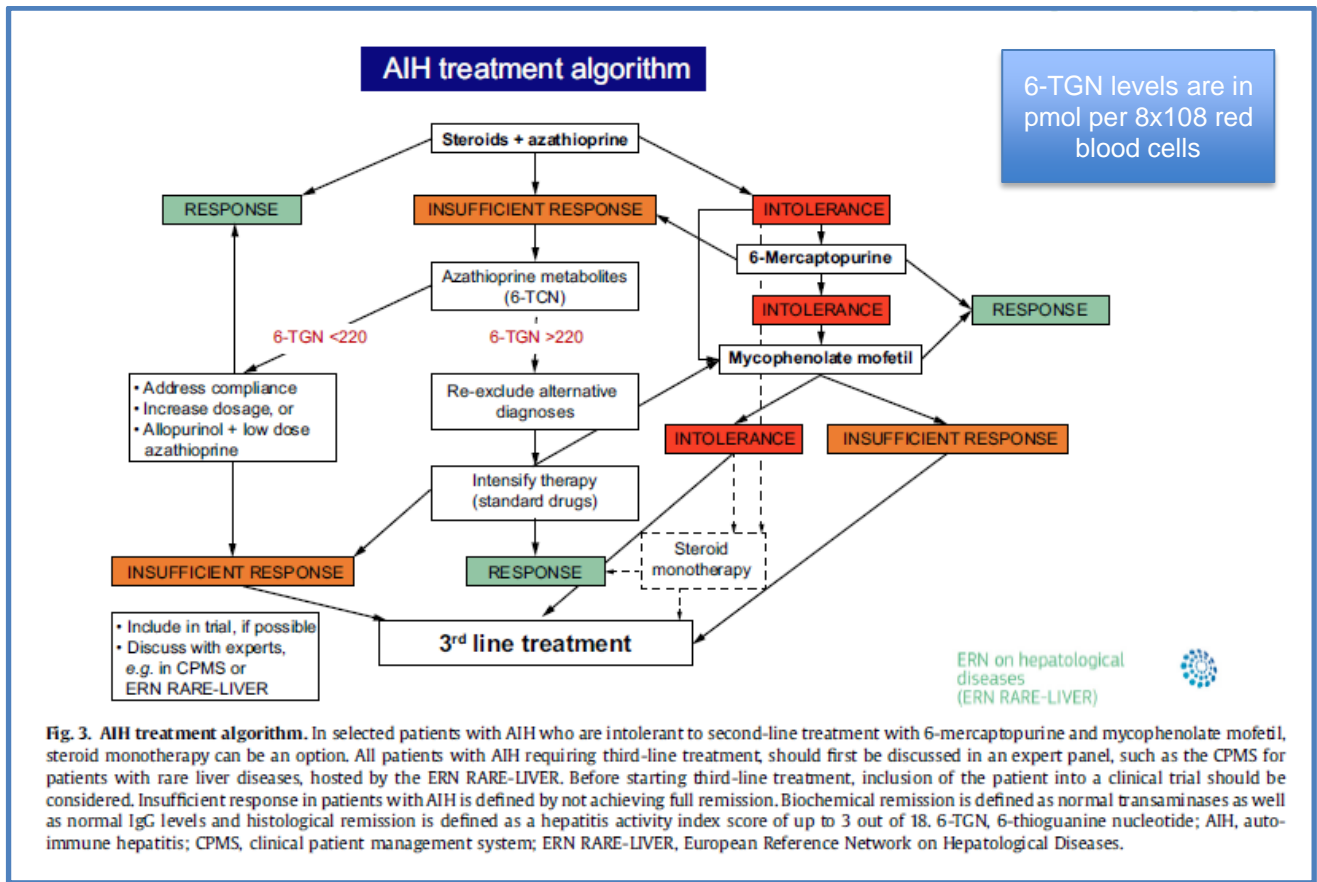
*Antibodies measured by indirect immunofluorescence on a composite rodent substrate (kidney, liver, stomach).

[†]Addition of points achieved for ANA, SMA, anti-LKM-1, anti-LC-1, and anti-SLA autoantibodies cannot exceed a maximum of 2 points.

(ref. 1)



Figur 3:



(ref. 3)

Figur 4:

Table 1. Third-line therapy in autoimmune hepatitis: Expert opinion and suggestions for standards.

Therapy	Dose - Adults	Dose - Children	Comments
Tacrolimus	0.1 mg/kg twice daily, or prolonged-release formulation of tacrolimus in lower dose. Serum trough levels <8 ng/ml	0.05 mg/kg/day. Initial serum trough levels 6–8 ng/ml, tapering to 3–5 ng/ml after full biochemical remission has been achieved.	The best studied alternative. Variable and generally lower doses have been applied in retrospective and prospective studies (e.g. 0.5–6 mg/day or 2–3 mg twice daily). Several of these studies have reported a significant, but insufficient effect (full remission was not achieved). Hence, by expert opinion, we recommend standardisation of the dose at a higher serum trough level as given in this table and tapering the trough levels after remission has been achieved. Renal function (eGFR) should be assessed prior to and during treatment; consider dose reduction in cases of eGFR reduction >25%.
Ciclosporin	2 mg/kg twice daily; Serum trough levels <120 ng/ml	4 mg/kg twice daily to initial trough levels at 200–250 ng/ml, tapering to trough levels <120 ng/ml after full biochemical remission has been achieved.	Doses of 2–5 mg/kg/day were assessed in a small open-label clinical trial. A dose of 2.5 mg/kg twice daily is frequently advised for non-transplant indications (e.g. nephrotic syndrome) and tapering the trough levels after remission has been achieved. Renal function (eGFR) should be assessed prior to and during treatment; consider dose reduction in cases of eGFR reduction >25%.
Infliximab	5 mg/kg/day; at week 0, 2, 6, and every 4–8 weeks thereafter	No data	The proposed dose corresponds to standard recommendations for other indications (e.g. inflammatory bowel disease, ankylosing arthritis). Maintenance therapy in AIH appears to usually require a 4-week interval contrary to most IBD patients
Rituximab	1,000 mg at week 0 and 2, to be repeated whenever transaminases rise (e.g. after 6–12 months)	375 mg/m ²	Surveillance of CD20+ B-cells is recommended. Supplement with immunoglobulins may be necessary. Paediatric data limited to single case reports.
Methotrexate	7.5–15 mg per week	10 mg/m ² per week	Data are scarce and limited to case series. Some case reports associate development of autoimmune hepatitis with ongoing methotrexate therapy for other indications.
Cyclophosphamide	1–1.5 mg/kg/day or pulse therapy 1 g i.v. every 4 weeks	No data	Data are scarce and limited to case series.
Everolimus	0.75–1.5 mg/day Serum trough level 3–6 ng/ml	No data	Data are scarce and limited to case series.

eGFR, estimated glomerular filtration rate; IBD, inflammatory bowel disease.

(ref. 3)

**Figur 5: Behandlingsalgoritme**

	Diagnose ^A	6 uger efter AZA start ^A	Første års kontrol ^A	Alm. amb. kontrol ^B	Alm. års kontrol ^B
DPS ALAT udredning, fulde trin 1-3	X				
Hepatitis E titre	X				
Urinopsamling til kobberbestemmelse	X				
F-calprotectin	X		X		X
Fibroscanning.	X		X		X
UL abdomen	X		X		Efter behov
AZA metabolitter		X	X		X
Auto-antistoffer (ANA, GLM, LKM, LC1, selenium transf.) ^C			X		X
eGFR (Cystatin C)			X		X
Leverbiopsi			X		Efter behov
DEXA-scanning			X		Efter behov

^A Følges med hyppige ambulante kontroller umiddelbart efter diagnose og prednisolon opstart, typisk hver 1-2 uger. Første årskontrol gøres først efter minimum 6 mdrs. biokemisk remission.

^B Efter remission er opnået, følges typisk hver 3-4 mdr., med ekstra undersøgelser hver 12. mdr.

^C Der kontrolleres kun de autoantistoffer der var positive på diagnose-tidspunkt. Hvis pt. negativ for alle autoantistoffer på diagnose-tidspunkt, da tages fuld pakke.

Ovenstående er standard for kontrol af AILD, og kan individualiseres.

Andet:

- Ved brug af calcineurin inhibitorer: EDTA clearence årligt og EKKO hver 2-3 år.
- Screening for kolorektal cancer hos AILD-patienter med samtidig IBD: følger alm. guidelines for IBD.