

Autoimunitní onemocnění jater v dětském věku

MUDr. Lucie Gonsorčíková, Ph.D.¹, MUDr. David Bauer¹, doc. MUDr. Eva Sticová, Ph.D.²,
MUDr. Radim Vyhnánek¹

¹Pediatrická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

²Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

U dětí a adolescentů rozeznáváme tři jaterní poruchy, které jsou asociované s autoimunitní patogenezi: autoimunitní hepatitidu (AIH), autoimunitní sklerotizující cholangitidu (ASC) a *de novo* AIH vzniklou po transplantaci jater, která se nově označuje termínem na plazmocytů bohatá rejekce. Jedná se o progresivní onemocnění, které bez léčby vede ve většině případů k jaternímu selhání. Všechny tyto poruchy jsou charakterizovány histologicky zánětlivými změnami a sérologicky přítomností cirkulujících autoprotilátek a hypergamaglobulinemií IgG. Juvenilní AIH se dělí na dva typy podle přítomnosti jednotlivých protilátek: typ 1 a typ 2. Klinické projevy se mohou lišit, od akutních, chronických až po bezpříznakový průběh. Základem léčby je imunosupresivní terapie, kterou je třeba zahájit co nejdříve po stanovení diagnózy.

Klíčová slova: autoimunitní hepatitida, sklerotizující cholangitida, imunosupresivní léčba.

Autoimmune liver disease in childhood

Autoimmune liver disease in children can be classified as: autoimmune hepatitis (AIH), autoimmune sclerosing cholangitis (ASC) and *de novo* AIH after liver transplantation (plasma cell rich rejection). When left untreated, these disorders are progressive in nature and can result in cirrhosis and terminal liver failure. They are characterised by presence of circulating autoantibodies, high levels of IgG class immunoglobulins and inflammatory changes on liver histology. There are two main subtypes of AIH depending on the type of specific autoantibodies detected: type 1 and type 2. AIH has a very wide spectrum of symptoms ranging from being asymptomatic to an acute severe fulminant disease. These liver disorders respond well to immunosuppressive therapy which must be started as early as possible.

Key words: autoimmune hepatitis, sclerosing cholangitis, immunosuppressive therapy.

Úvod

V pediatrii existují tři formy autoimunitního onemocnění jater: autoimunitní hepatitida (AIH), autoimunitní sklerotizující cholangitida (ASC) a *de novo* vzniklá AIH u pacientů po transplantaci jater. Vyskytují se jak u dětí, tak u dospělých, nicméně u dětí mívají zpravidla závažnější a progresivnější průběh. Přesná prevalence těchto onemocnění není známa. Oproti minulosti případů přibývá a to nejen díky stoupajícímu výskytu, ale i díky zlepšujícím se diagnostickým metodám a osvětě (1).

Autoimunitní hepatitida

Poprvé byla popsána v 50. letech 20. století (2). Jedná se o progresivní zánětlivé onemocnění jater, které bez léčby může progredovat do jaterního selhání. Charakteristická je pro ni predominance ženského pohlaví, hypergamaglobulinemie, pozitivní cirkulující protilátky a asociace s HLA-DR3 a HLA-DR4.

Etiologie

Přesný mechanismus vzniku AIH není znám, nicméně v rozvoji se uplatňují vlivy genetické (3), enviromentální a imunopatolo-

gické, které fungují komplexně (4). U geneticky vnímavého jedince dochází po iniciálním stimulu k aktivaci imunitního systému (5), především T lymfocytů, z nichž většinový fenotyp tvoří CD4+, v menší míře CD8+. Ostatní řady (B-lymfocyty, makrofágy a NK buňky) se uplatňují minoritně. Naivní CD4+Th (Th0) lymfocyty jsou aktivovány prostřednictvím hepatocytárního peptidu působícího jako self-antigen, který je navázán na antigen prezentujících buňkách (APC). Poté dochází k iniciaci kaskádovitých reakcí zprostředkovaných cytokiny, zejména IL-12, IL-2 a IFN-γ, v jejichž přítomnosti

dochází k aktivaci makrofágů a expresi molekul HLA I. a II. třídy na povrchu hepatocytů, které je činí vulnerabilnější. Aktivované Th2 buňky podporují produkci protilátek prostřednictvím B-lymfocytů.

Klinický obraz

Onemocnění se může manifestovat v jakémkoliv věku, převážně však jde o onemocnění mladých osob s jedním vrcholem v dětství a adolescenci a dalším v dospělosti ve věku kolem 40 let. AIH 2. typu postihuje častěji mladší děti, AIH 1. typu bývá častější u adolescentů. Až ve třech čtvrtinách případů se jedná o pacientky ženského pohlaví. Z velkých evropských studií (6) vyplývá, že příznaky jsou velmi variabilní – od náhodně zjištěných zvýšených abnormalit v biochemických jaterních testech, přes známky pokročilého chronického jaterního poškození, až po obraz akutního jaterního selhání. Akutní projevy připomínají virovou hepatitidu se symptomy, jako je únava, nauzea, zvracení, hubnutí a bolest břicha. Při pokročilejším nálezu se může objevit ikterus, tmavě zbarvená moč a světlá stolice. U části pacientů se AIH prezentuje pod obrazem akutního jaterního selhání včetně encefalopatie (7), ve většině případů se jedná o pacienty s AIH 2. typu. Někteří nemocní se manifestují až komplikacemi vzniklými při pokročilém onemocnění a rozvinuté portální hypertenzi, jako je ascites nebo krvácení z jícnových varixů. Uvádí se, že až jedna třetina pacientů s AIH má již v době diagnózy jaterní cirhózu (8). U asymptomatických pacientů se zvýšenými hodnotami ALT, AST je třeba vždy dbát na zvýšenou opatrnost a při přetrvávajících patologických hodnotách cíleně pátrat po přítomnosti AIH. Stejně tak je potřeba na tuto diagnózu pomýšlet u pacientů, kteří prodělali EBV či CMV infekci a hodnoty transamináz u nich nepoklesly do normálních hodnot do čtyř týdnů od prodělané infekce. Někdy též může alternovat období akutní dekompenzace s klidovým obdobím spontánní remise s úpravou klinických i laboratorních parametrů, což může vést k oddálení diagnózy nebo jiné mylné interpretaci. Z tohoto důvodu je vhodné pacienty s jinak nevysvětlenou elevací transamináz i po spontánní úpravě znovu vyšetřit. Podobně jako jiná chronická onemocnění v dětství se může i AIH projevit opožděním růstu a puberty.

Tab. 1. Onemocnění asociovaná s častějším výskytem AIH

Diabetes mellitus 1. typu	Glomerulonefritida
Behçetova nemoc	Idiopatická trombocytopenická purpura
Graves-Basedova nemoc	Urticaria pigmentosa
Celiakie	Autoimunní thyreoiditida
Nespecifické střevní záněty	Hypoparathyroidismus
Sjögrenův syndrom	Addisonova nemoc
Autoimunní hemolytická anémie	Vitiligo

AIH není onemocnění omezené pouze na játra, je často asociována s jinými autoimunitními poruchami (Tab. 1), a to zejména tam, kde je jejich rodinný výskyt. Nápadně častý (10–20%) je výskyt u pacientů s autoimunitním polyglandulárním syndromem 1. typu (APECED), kde je třeba po přítomnosti AIH cíleně pátrat. Vzhledem k variabilní klinické prezentaci AIH je potřeba v diferenciální diagnostice myslet na řadu onemocnění, které jsou shrnuty v tabulce 2.

Diagnostická kritéria

Diagnostika je založena na společné interpretaci klinických a laboratorních nálezů, přičemž klíčovými známkami je elevace sérových aminotransferáz, zvýšení IgG a přítomnost specifických autoprotilátek: ANA (proti neutrofilům), ASMA (proti hladkému svaly), anti-LC-1 (proti jaternímu cytosolu) či anti-LKM (proti mikrosomu jater a ledvin), spolu s charakteristickými změnami v histologickém obraze.

Biochemické nálezy

Biochemické abnormality, zejména elevace ALT, AST jsou přítomny téměř ve většině případů, nicméně se jedná o nespecifický nálezy, který je potřeba vyhodnotit v kontextu dalších biochemických, hematologických, sérologických, imunologických a molekulárně-gene-

Tab. 2. Diferenciální diagnóza AIH

Primární sklerotizující cholangitida
Chronické virové hepatitidy
Akutní infekční hepatitidy
Léky indukované onemocnění jater
Metabolická onemocnění
Cystická fibróza
Deficit alfa 1 antitrypsinu
Wilsonova nemoc

tických vyšetření. Hladina sérové ALP a GGT bývá většinou v normě nebo pouze mírně zvýšená, hladina bilirubinu je variabilní od normálních hodnot po výrazně patologické nálezy. Současně pozorujeme poruchu tvorbu koagulačních faktorů a albuminu.

Imunologické nálezy

Většina (až 80%) pacientů má zvýšenou hladinu IgG, což patří mezi typické známky onemocnění, nicméně jeho normální hodnota diagnózu AIH nevylučuje. AIH (více 2. typu) je též častěji spojena s parciálním deficitem IgA (9).

Přítomnost cirkulujících autoprotilátek je detekována metodou nepřímé imunofluorescence. Je klíčová pro diagnostiku AIH a dovozuje její rozdělení do dvou typů: AIH 1. typu, pro kterou je typická pozitivita ANA a ASMA a AIH 2. typu, kterou charakterizují protilátky anti-LC-1 nebo anti-LKM (10). V případě, že jsou přítomny oba typy autoprotilátek, je AIH klasifikována jako 2. typu. Další autoprotilátky,

Tab. 3. Srovnání autoimunní hepatitidy 1. typu (AIH-1), 2. typu (AIH-2), autoimunní sklerotizující cholangitidy (ASC) a primární sklerotizující cholangitidy (PSC)

	AIH-1	AIH-2	ASC	PSC
Pohlaví	F (80%)	F (80%)	F (70%)	F : M (50%)
ANA/ASMA	++	+/-	++	-
Anti-LKM-1	-	++	+/-	-
Anti-LC-1	-	++	-	-
Anti-SLA	+	+	+	-
IgG	++	+	++	-
Abnormální cholangiogram	-	-	+	+
Odpověď k imunosupresivní terapii	+	+	+	-

ANA – anti-nuclear antibody; anti-LC-1 – anti-liver cytosol typ 1; anti-LKM-1 – anti-liver kidney microsomal antibody typ 1; anti-SLA – anti-soluble liver antigen; IgG – imunoglobulin G; ASMA – anti-smooth muscle antigen

kteří jsou testováni méně často, ale mají též diagnostický význam, jsou např. anti-solubilní liver antigen (anti-SLA) a perinukleární protilátka proti cytoplasmě neutrofilů (pANCA). Velmi vzácně může být i u dětí zachycena přítomnost protilátky proti mitochondriím (AMA), která je jinak diagnostickým markerem pro onemocnění primární biliární cholangoitida (PBC), vyskytující se téměř vždy pouze u dospělých pacientů. Děti s pozitivní AMA protilátkou by měly být do budoucna zvláště pečlivě sledovány, protože se u nich mohou vyvinout známky PBC až do 30 let od prvního záchytu positivity AMA (11). U dospělých pacientů jsou autoprotilátky zhodnoceny jako pozitivní při ředění $> 1:40$. Naproti tomu u dětí, které jsou zřídka pozitivními nositeli autoprotilátek, pokud jsou zdravé, je jako signifikantní hodnoceno již ředění $> 1:20$ u ANA a ASMA, u LKM-1 dokonce $> 1:10$. Při interpretaci autoprotilátek je třeba dát si pozor zejména na falešnou negativitu, danou často rozdílnou kvalitou komerčně dostupných setů, např. přidáním fixativ jako je aceton, ethanol či methanol, které mohou výsledky zkreslit. Stejně tak je třeba myslet na kolísavou přítomnost autoprotilátek, které se mohou manifestovat až později v průběhu trvání onemocnění. Tam, kde máme klinické podezření na přítomnost AIH, je tedy lépe vyšetření s časovým odstupem zopakovat, nebo pro srovnání použít jinou laboratoř.

Histologické nálezy

Histopatologické vyšetření je nedílnou součástí diagnostického algoritmu AIH. Jaterní biopsie by měla být optimálně provedena před zahájením léčby, s výjimkou pacientů s pokročilou chorobou a zjevnou koagulopatií, kde pro rizikovost je lépe odložit výkon až po stabilizaci stavu. Podobně jako u dalších dílčích vyšetření, i při hodnocení histologie je třeba dávat nálezy do kontextu s dalšími klinickými a laboratorními nálezy, protože žádná z popisovaných změn není příznačná jediné a pouze pro diagnózu AIH. Mezi typické histologické znaky patří (12):

- zánětlivá celulizace portálních polí s převahou lymfocytů a s variabilním, obvykle významným zastoupením plazmatických buněk
- zánětlivá interface aktivita (dříve piecemeal nekróza) s pronikáním zánětlivých

elementů z portálního pole do periportálního jaterního parenchymu

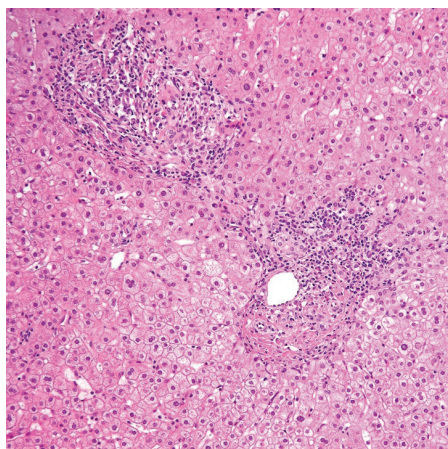
- významná zánětlivá aktivita v jaterním lalůčce, často s přítomností přemostujících (bridging) centro-portálních nekros
- emperipoléza s pronikáním zánětlivých elementů do cytoplazmy hepatocytů
- známky regenerace jaterní tkáně s rozetovitým uspořádáním hepatocytů

Význam histologie nespočívá pouze v potvrzení diagnózy, ale i v určení pokročilosti onemocnění (stupeň fibrózy) či přítomnosti překryvu s další přidruženou patologií, jako je např. ASC nebo nealkoholická steatóza jater.

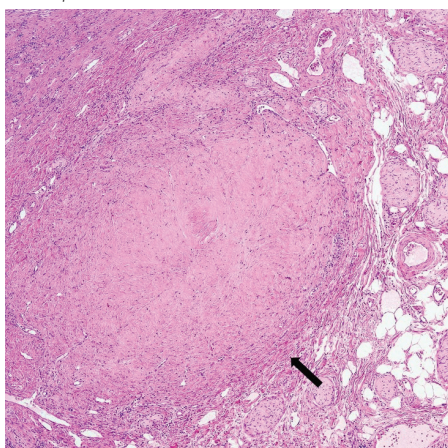
Léčba

AIH je dobře citlivá k imunosupresní terapii. Rychlost odpovědi na léčbu a její účinnost souvisí se závažností onemocnění v době manifestace.

Obr. 1. Autoimunní hepatitida. Zánětlivá celulizace v portálních polích. Hematoxylin-eozin, původní zvětšení 100×



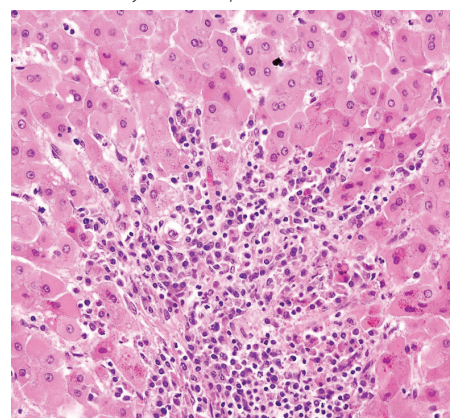
Obr. 3. Primární sklerotizující cholangitis. Jizevnatý zánik žlučového (šipka). Hematoxylin-eozin, původní zvětšení 40×



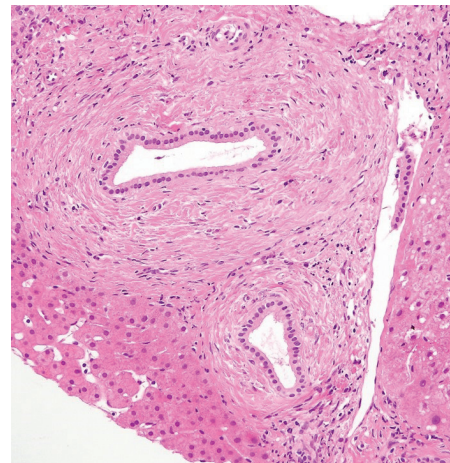
Standardní terapie

Standardní terapie AIH spočívá v podání prednisonu v dávce 2 mg/kg/den s maximem 60 mg/denně. Optimálně se tato dávka postupně vysazuje v průběhu 4–8 týdnů, pokud to umožňuje pacientův klinický stav a uspokojivá laboratorní odpověď. Během snižování léčby je třeba monitorovat hladiny ALT a AST. Ve chvíli, kdy hodnoty jaterních funkcí dosáhnou normálních hodnot, se pacient ponechává na udržovací terapii minimální dávkou prednisonu, která je schopna udržet normální hladiny transamináz, což je většinou 2,5–5 mg prednisonu denně (13). Malé udržovací množství kortikosteroidů denně je pro dlouhodobé udržení remise efektivnější, než např. podávání obden, které vede k častějším relapsům. Primárním cílem je snaha o alespoň 80 % pokles vstupních hodnot ALT a AST během prvních 8 týdnů léčby. Pokud je k dosažení normálních hodnot jaterních testů vyžadováno příliš vysoké množství

Obr. 2. Autoimunní hepatitida. Detail portálního pole s plazmocelulární zánětlivou interface aktivitou. Hematoxylin-eozin, původní zvětšení 600×



Obr. 4. Primární sklerotizující cholangitis. Koncentrická fibróza kolem septálních žlučových. Hematoxylin-eozin, původní zvětšení 200×



kortikosteroidů anebo se i s jejich použitím nedaří dostat laboratorní nálezy pod kontrolu v požadovaném časovém rozmezí, přidává se do terapie azathioprin v iniciální dávce 0,5 mg/kg/den, který se při dobré toleranci a nepřítomnosti deficitu enzymatické aktivity dá navýšit až na dávku 2 mg/kg/den. Jednotlivá centra se v přístupu k léčbě mohou lišit. Někdy je azathioprin přidáván již iniciálně v době stanovení diagnózy. Obecně se doporučuje jej použít až jako druhou linii léčby pro jeho hepatotoxicitu a myelotoxicitu a to zejména u pacientů s ikterem. V průběhu léčby je vhodné monitorovat též hladinu IgG a protilátek, které korespondují s aktivitou onemocnění. Vysazení léčby je teoreticky možné po alespoň třech letech terapie, přičemž podmínkou je normalizace ALT, AST, hladiny IgG a negativita autoprotilátek po dobu alespoň 12 měsíců. Optimálně by se před plánovaným vysazením léčby měla doplnit i jaterní biopsie k ověření remise zánětlivého procesu. Nedoporučuje se vysazení léčby v období puberty, kdy je riziko relapsu vyšší. V tomto věkovém období je třeba pečlivé monitorace z důvodu častějšího rizika non-compliance. Nejčastější nežádoucí účinky terapie prednisonem jsou psychické komplikace, cushingoidní vzhled a přechodný vzestup apetitu s rizikem obezity. K nežádoucím účinkům AZA patří akutní pankreatitida, leukopenie a již zmiňovaná hepatotoxicita. Během léčby azathioprinem jsou na místě pravidelné kontroly krevního obrazu.

Alternativní terapie

Až u 40 % pacientů se v průběhu léčby objeví relaps onemocnění. U takovýchto pacientů je prvním krokem zvýšení terapie prednisonem ve stejných dávkách, jako při zahájení léčby. Tam, kde není možné udržet remisi pomocí standardní terapie, nebo pacient netoleruje azathioprin, lze jako léčbu druhé volby použít mykofenolát mofetil (MMF) v dávce 20 mg/kg 2× denně v kombinaci s kortikosteroidy. Efekt MMF spočívá ve snížení proliferace T- a B-lymfocytů. Nežádoucí účinky MMF jsou bolesti hlavy, průjemy, nauzea a zvracení, neutropenie a vypadávání vlasů. Opatrnost je na místě při podávání MMF u pacientek ve fertilním věku z důvodu teratogenity. Pokud ani tato léčba není účinná anebo není tolerována,

je ke zvážení nasazení kalcineurinových inhibitorů, jako je cyklosporin A nebo tacrolimus. Terapie cyklosporinem má stejnou účinnost jako terapie azathioprinem, ale není preferována pro vedlejší účinky cyklosporinu A, jako je nefrotoxicita, hyperplazie gingiv a hirsutismus. Zkušenosti s použitím tacrolimu z indikace AIH jsou limitované, stejně jako užití rituximabu. Alternativně se místo prednisonu zkoušel využívat budesonid, kde se očekával dobrý efekt díky jeho – „first pass“ efektu jaterní tkáně při orálním podávání a menším nežádoucím účinkům, nicméně provedené studie nesvědčily pro jeho lepší účinnost. Budesonid představuje alternativní terapii u non-cirhotických pacientů, u kterých nebylo dosaženo remise pomocí standardní léčby (14).

Transplantace jater

Přestože u většiny pacientů včasné nasazení imunosupresivní terapie vede k dlouhodobé remisi AIH, část pacientů (10–20 %) v průběhu onemocnění dospěje k nutnosti jaterní transplantace. Závažný terapeutický problém představují pacienti manifestující se pod obrazem akutního jaterního selhání, kdy odpověď vůči imunosupresivní terapii nemusí být dostatečná. U pacientů s encefalopatií může navíc nasazení kortikosteroidů představovat riziko sepse a zhoršit celkový stav. U těchto pacientů je nezhodná nutná jaterní transplantace, stejně tak jako u pacientů s pokročilým nálezem ve stadiu cirhózy a chronického jaterního selhání. Dalším důvodem selhání konzervativní terapie s nutností transplantace jater je non-compliance pacienta anebo nedostatečná odpověď k imunosupresivní terapii.

Terapeutický přístup u AIH je shrnut v příloze.

Juvenilní sklerotizující cholangitida

V případech sklerotizující cholangitidy se setkáváme s pojmy autoimunitní sklerotizující cholangitida (ASC) a primární sklerotizující cholangitida (PSC). V klinické praxi je někdy obtížné tyto jednotky mezi sebou jednoznačně odlišit, nicméně léčebný přístup je odlišný.

ASC je chronické zánětlivé onemocnění jater, které může postihnout jak intrahepatické, tak extrahepatické žlučové cesty a může vést k jejich fibrotizaci. Autoimunitní profil

je stejný jako u AIH 1. typu. Diagnostika je založena na zobrazení žlučových cest, kde jsou popisovány typické změny, a to od nepravidelnosti lumen až k obrazu striktur a dilatací. K diagnostice v pediatrii užíváme nejčastěji MRCP vzhledem k tomu, že je šetrnější metodou, alternativou je ERCP. Pokud jsou zároveň přítomny známky AIH, mluvíme o překryvném syndromu AIH/ASC. U pacientů s ASC je také častější pozitivita pANCA. Léčba ASC je stejná jako u AIH, pouze ke standardní terapii navíc přidáváme kyselinu ursodeoxycholovou.

O PSC mluvíme, pokud nejsou přítomny autoprotilátky ani další diagnostické známky AIH a jedná se o izolované postižení žlučových vodů. Její etiologie je multifaktoriální a není přesvědčivě objasněna. Uplatňují se zde jiné než typicky autoimunitní mechanismy, a tak u tohoto onemocnění nemá imunosupresivní terapie efekt. Jedná se o progresivní, fibrotizující onemocnění žlučových vodů, které často vede k jaterní cirhóze (15). Postiženy mohou být jak malé, tak větší žlučové cesty. Na rozdíl od AIH je častější u mužské populace. Laboratorně neprokazujeme pozitivitu autoprotilátek ani IgG a také histologický obraz je odlišný, typická je peridukální fibrotizace, označována jako „onion skin“ s postupným jizevnatým zánikem žlučového cesty (tzv. fibroobliterativní léze) a více či méně rozvinuté známky protrahované cholestázy. Také léčba se u této diagnózy liší, nenásadíme imunosupresivní terapii, ale používáme se kyselinu ursodeoxycholovou, alternativně vankomycin. Recentní studie nicméně prokázaly, že ani kyselina ursodeoxycholová ani vankomycin nejsou v léčbě PSC dostatečně efektivní a přirozený průběh nemoci se odvíjí spíše od rizikového fenotypu, který je dán vícero faktory (16). Pacienti s chronickým jaterním selháním na podkladě PSC jsou indikováni k transplantaci jater. Bohužel až u 30 % pacientů může dojít k rekurenci onemocnění ve štěpu. PSC je také častěji než AIH asociována s rozvojem nespecifických střevních zánětů, zejména s ulcerózní kolitidou. Jak pacienti s AIH, tak pacienti se sklerotizující cholangitidou by měli mít pravidelně monitorován fekální kalprotektin. V případě jeho (i mírného) zvýšení je na místě doplnění endoskopie.

Na plazmocyty bohatá rejekce (De novo autoimunní hepatitida vzniklá po transplantaci jater)

Jedná se o nově vzniklou AIH u pacientů, kteří podstoupili jaterní transplantaci z jiných než autoimunitních důvodů. Diagnostikována je na základě přítomnosti kteréhokoli typu výše zmíněných cirkulujících autoprotiálků a histologického obrazu, kde bývá často popisována závažná lymfocytární cholangioitida. V léčbě je efektivní stejná terapie, jako se užívá u AIH. U většiny případů vede k remisi onemocnění a dobrému přežití graftu. Alternativně se k léčbě *de novo* vzniklé AIH u pacientů po transplantaci používá sirolimus. Je zajímavé, že pacienti, kteří podstoupili jaterní transplantaci v dětském věku, mají častěji tendenci k rozvoji progresivního jaterního poškození s autoimunitními rysy v průběhu 10 let od provedené transplantace. Vzhledem k tomu, že v rozvoji *de novo* vzniklé AIH se uplatňují i vlivy buněčné a humorálně zprostředkované rejekce, bylo navrženo skupinou autorů zabývajících se touto problematikou označovat ji názvem rejekce bohatá na plazmatické buňky (17).

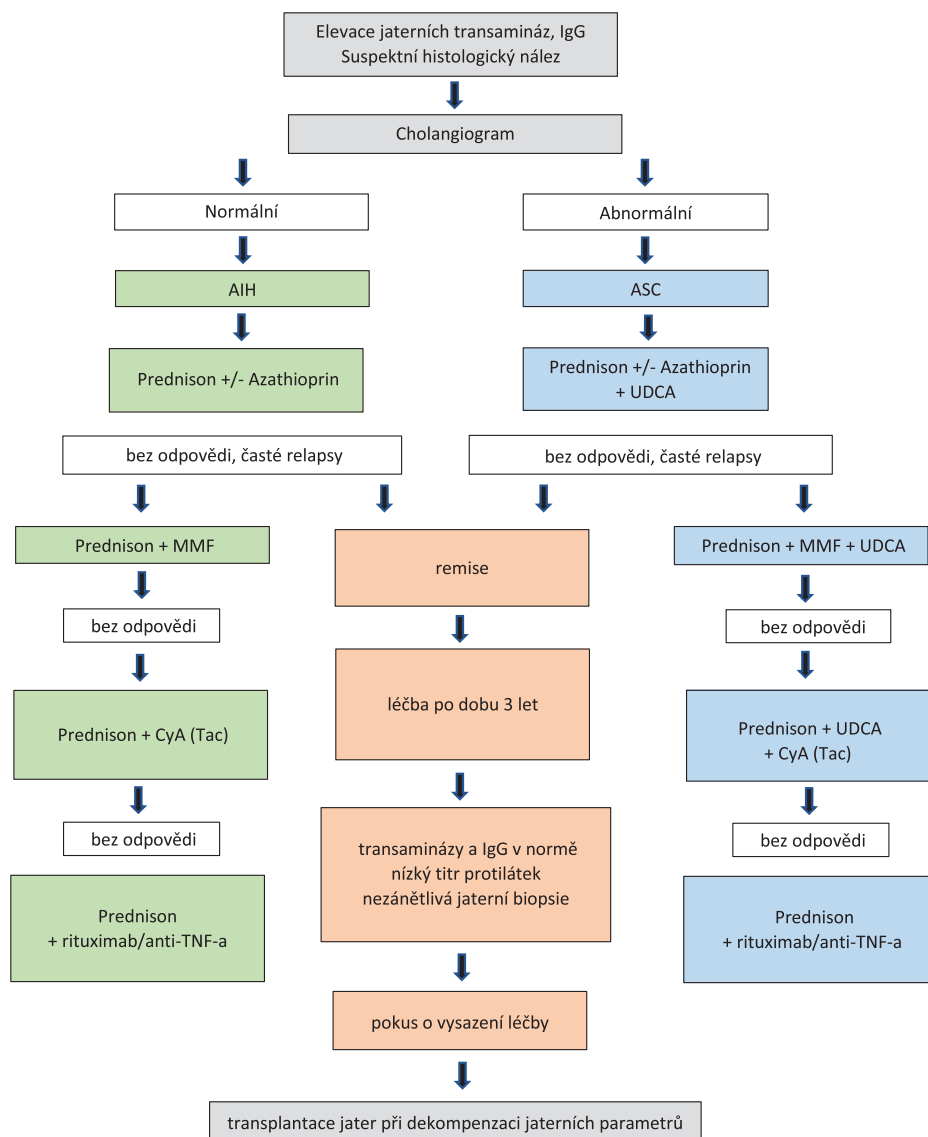
Závěr

Autoimunitní onemocnění jsou stále častější problematikou jaterních poruch u dětí. Ve většině případů mají při nasazení imunosupresivní terapie dobrou prognózu. Je potřeba na ně pamatovat a včasné diagnostikovat, protože opožděné nasazení terapie může vést k irreverzibilním změnám, jako je cirhóza, chronické jaterní selhání a nutnost transplantace jater.

LITERATURA

- Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol.* 2014;60(3):612-617.
- Waldenstorm J. Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiß [Liver, blood proteins and nutritive protein]. *Dtsch Z Verdau Stoffwechsel.* 1953;9:113-119.
- Higuchi T, Oka S, Furukawa H, et al. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response. *Hum Genomics.* 2021;15(1):6. doi: 10.1186/s40246-020-00301-4.
- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):345-360.
- Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001;33(3):544-553. doi: 10.1053/jhep.2001.
- Di Giorgio A, Bravi M, Bonanomi E, et al. Fulminant hepatic

Schéma 1. Algoritmus léčby (upraveno podle: Mieli-Vergani et al., ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement, 2018)



Právě lékař primární péče má nezastupitelnou úlohu a může jako první odhalit počínající příznaky těchto poruch. Je úkolem budoucích

studií dále objasnit etiopatogenetický mechanismus autoimunních onemocnění jater s cílem pozitivně ovlivnit terapii.

- failure of autoimmune aetiology in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(2):159-164.
- Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology.* 1997;25(3):541-547. doi: 10.1002/hep.510250308.
- Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(2):158-164.
- Liberal R, Grant CR, Longhi MS, et al. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):435-440.
- Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2004;41(4):677-683.
- Dinani AM, Fischer SE, Mosko J, et al. Patients with autoimmune hepatitis who have antimitochondrial antibodies need long-term follow-up to detect late development of primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(6):682-684.
- de Boer YS, van Nieuwkerk CM, Witte BI, et al. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology.* 2015;66(3):351-362.
- Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(4):607-613.
- Wojnarowski M, Nemeth A, Baruch Y, et al. European Autoimmune Hepatitis-Budesonide Study Group. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr.* 2013;163(5):1347-1353.e1.
- Fagundes EDT, Ferreira AR, Hosken CC, et al. Primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Arq Gastroenterol.* 2017;54(4):286-291.
- Deneau MR, Mack C, Mogul D, et al. Oral Vancomycin, Ursodeoxycholic Acid, or No Therapy for Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: A Matched Analysis. *Hepatology.* 2021;73(3):1061-1073.
- Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2816-2835.