

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 2x 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 tkání při orálním podávání a menším nežádoucím účinkům, nicméně provedené studie nespěly 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 nezřídká 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 žlučovody 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 žlučvodů. 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 žlučvodů, které často vede k jaterní cirhóze (15). Postiženy mohou být jak malé, tak větší žlučovody. Na rozdíl od AIH je častější u mužské populace. Laboratorně neprokazujeme pozitivitu autoprotilátek ani IgG a také histologický obraz je odlišný, typická je periduktální fibrotizace, označována jako „onion skin“ s postupným jizevnatým zánikem žlučvodu (tzv. fibroobliterativní léze) a více či méně rozvinuté známky protrahované cholestázy. Také léčba se u této diagnózy liší, nenasazujeme imunosupresivní terapii, ale používá se kyselina ursodeoxycholová, 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.