

Pojava hroničnog autoimunskog hepatitisa u porodici

Darko Nožić*, Jovan Dimitrijević†, Slavica Knežević-Ušaj†

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za infektivne i tropske bolesti, †Institut za patologiju i sudsku medicinu, Beograd

Uvod. Autoimunski hepatitis je hronična inflamacijska bolest nepoznate etiologije sa gubitkom tolerancije prema sopstvenom tkivu jetre i posledičnom destrukcijom parenhima jetre. Bolest se retko javlja kod članova iste porodice i uglavnom obolevaju žene. **Prikaz slučaja.** U radu su prikazani brat i sestra sa autoimunskim hepatitisom ustanovljenim prema kriterijumima Internacionalnog udruženja za autoimunski hepatitis. **Zaključak.** Zbog moguće genetske predispozicije za autoimunski hepatitis pojava bolesti kod nekog člana porodice nameće potrebu za ispitivanjem ostalih članova porodice.

K l j u č n e r e č i : hepatitis, hronični; autoimunske bolesti; dijagnoza; porodica.

Uvod

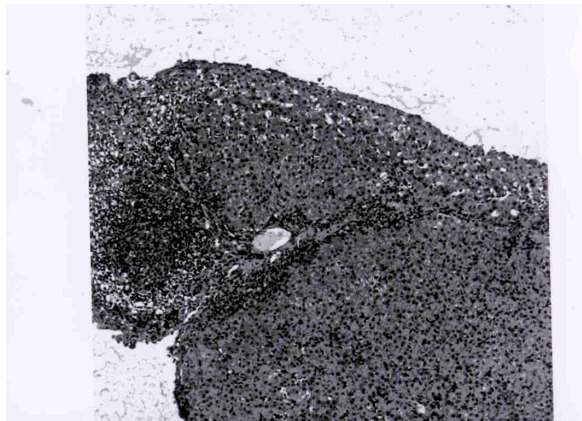
Autoimunski hepatitis je hronična inflamacijska bolest sa gubitkom tolerancije prema sopstvenom tkivu jetre i posledičnom destrukcijom parenhima jetre. Karakteriše se nekrozom i inflamacijom u periportalnim delovima lobulusa, hipergamaglobulinemijom i prisustvom autoantitela. Bolest je znatno češća kod žena i uočena je imunogenetska udruženost sa haplotipom A1-B8-DR3 ili DR4 (1–3). Često su prisutni i ekstrahepatički sindromi. Ne postoji specifični test za postavljanje dijagnoze autoimunskog hepatitisa, ali postoji set dijagnostičkih kriterijuma na osnovu kojih je Internacionalno udruženje za autoimunski hepatitis 1999. godine formulisalo numerički sistem za postavljanje verovatne ili sigurne dijagnoze bolesti (4). Iako postoji jasno definisana genetska predispozicija za nastanak autoimunskog hepatitisa retka je pojava kliničkog ispoljavanja bolesti kod više članova iste porodice (5, 6). U radu je prikazana pojava bolesti kod brata i sestre nasuprot podacima iz literature gde se bolest opisuje uglavnom kod ženskih članova porodice.

Prikaz bolesnika

Bolesnica u dobi od 13 godina primljena je na kliničko ispitivanje zbog povišenih aktivnosti serumskih transaminaza do deset puta iznad gornje granice fizioloških vrednosti, opšte slabosti i malaksalosti. U objektivnom nalazu konstatuje se opipljiva jetra do 2 cm ispod desnog

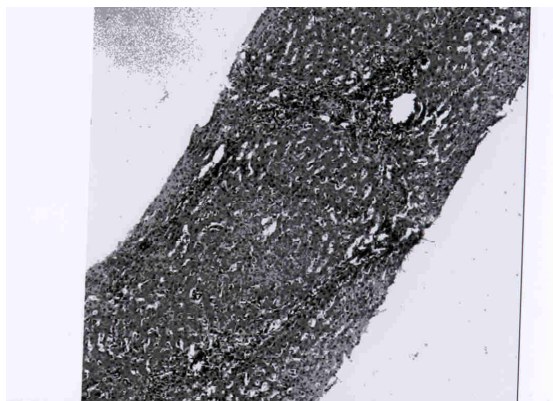
rebarnog luka i uvećana slezina do 5 cm ispod levog rebarnog luka. U laboratorijskim analizama aspartataminotransferaza (AST) je bila 243 IU/l (normalno do 37), alaninaminotransferaza (ALT) 417 IU/l (normalno do 41), u elektroforezi proteina gama-globilini 48,5%, imunoglobulin G 56,5 g/l (normalno do 18), sedimentacija eritrocita 138 u prvom satu, antitela prema glatkoj muskulaturi (ASMA) pozitivna u titru 1 : 320, antinukleusna i antimitohondrijska antitela (ANA i AMA) su bila negativna. Isključeno je prisustvo virusne bolesti jetre (HBsAg, antiHBc, anti-HCV, antiHAV-IgM su negativni), toksičkog oštećenja, kao i drugih bolesti jetre koje se sreću u dečijoj dobi (Wilsonova bolest, hemohromatoza, deficit alfa-1 antitripsina). Biopsija jetre je ukazala na prisustvo hroničnog hepatitisa izražene aktivnosti sa brojnim „mostovnim nekrozama“ i izraženom fibrozom (slika 1). Prema kriterijumima Internacionalnog udruženja za autoimunski hepatitis kod bolesnice je ustanovljen skor od 21 poena (15 poena je minimum za postavljanje sigurne dijagnoze) (tabela 1). Započeta je primena imunosupresivne terapije sa prednisolonom i azatioprinom koja je dovela do brzog pada aktivnosti serumskih transaminaza, vrednosti gama-globulina i imunoglobulina G. Rebiopsija jetre posle dve godine ukazuje na znatno manje izraženu aktivnost bolesti.

Bolesnik, koji je brat prikazane bolesnice, u dobi od 19 godina, primljen je na kliničko ispitivanje zbog višemesečnog održavanja povišenih aktivnosti serumskih transaminaza. Objektivni nalaz je bio uredan. U laboratorijskim



Sl. 1 – Hronični hepatitis – portno-portno premošćavanje sa piecemeal nekrozom duž portnog prostora i portno-portnog vezivnog septuma (hematoksilin-eozin, $\times 200$)

analizama prilikom prijema konstatuje se povišena aktivnost serumskih transaminaza AST 60 IU/l i ALT 163 IU/l, gama-globulini 23%, IgG 20,6 g/l. Autoantitela (AMA, ASMA i ANA) su bila negativna. Isključena su virusna i toksička, kao i nasledna oboljenja jetre. Učinjenom fenotipizacijom dobijen je fenotip A2-B12,16. Biopsija jetre je ukazala na prisustvo hroničnog hepatitisa umerene aktivnosti sa izraženom fibrozom (slika 2). Prema kriterijumima Internacionalnog udruženja za autoimunki hepatitis kod



Sl. 2 – Hronični hepatitis – proširen portni prostor sa obilnim limfoplazmocitnim infiltratom, piecemeal nekroza i infiltrati u vidu limfoidnog folikula u portnom prostoru, nodulsna transformacija parenhima (hematoksilin-eozin, $\times 100$)

bolesnika je ustanovljenima skor od 16 poena (tabela 1). Primenom imunosupresivne terapije sa prednisolonom dolazi do normalizacije aktivnosti serumskih transaminaza, a rebiopsija jetre posle 2 godine je ukazala na znatno manju aktivnost bolesti.

Diskusija

Patogeneza hroničnog autoimunskog hepatitisa nije u potpunosti razjašnjena, ali je opšteprihvaćen koncept da spoljašnji faktori predstavljaju „okidač“ za nastanak autoimunskog hepatitisa u prisustvu genetske predispozicije.

Tabela 1

Određivanje broja poena prema kriterijumima Internacionalnog udruženja za autoimunki hepatitis kod prikazanih bolesnika

Parametar	Bolesnica	Bolesnik
Pol	2	0
Odnos povećanja alkalna fosfataza/aminotransferaze	2	2
Povećanje vrednosti ukupnih serumskih globulina, gama-globulina ili IgG	2	1
Pozitivan titar antinukleusnih antitela, antitela prema glatkim mišićima i antitela prema mikrozomu jetre i bubrega	3	0
Markeri virusnog hepatitisa	3	3
Upotreba hepatotoksičnih lekova	1	1
Konzumiranje alkohola	2	2
Patohistološki nalaz	3	3
Prisustvo autoimunske bolesti kod bliskih članova porodice	1	1
Odgovor na terapiju	2	3
Ukupno	21	16

Bolest se ipak najčešće javlja spontano *sui generis* bez prethodne ekspozicije virusu ili nekom drugom agensu. Još uvek ne postoji jasno definisan odnos između gena i autoimunskog procesa, ali je izvesno da na molekularskom nivou glavnu ulogu imaju antigen, glavni histokompatibilni kompleks (MCH) i T-ćelijski receptor (TCR). Virusi i lekovi su najvažniji „okidači“ bolesti, dok prava priroda antigena još uvek nije potpuno jasna. Izgleda da u patogenezi hroničnog autoimunskog hepatitisa važnu ulogu ima izmenjena funkcija T-ćelija, mada mogu biti važni i poremećaji funkcije B-ćelija. Deficit normalne supresije pokreće autoreaktivne T-ćelije da uzrokuju inflamaciju i nekrozu. Iako postoji jasna genetska predispozicija za nastanak autoimunskih bolesti jetre, kliničko ispoljavanje bolesti kod članova iste porodice se izuzetno retko opisuje. Prvi put je opisano kod tri sestre. Findor i sar. analizovali su porodičnu zastupljenost autoimunskih bolesti jetre u 219 slučajeva autoimunskog hepatitisa (193 žene) i u 204 slučaja primarne bilijarne ciroze (PBC) (196 žena) (6). Autoimunska bolest jetre kod bliskih srodnika obolele osobe ustanovljena je samo u 6 slučajeva (1,4%). U tri slučaja kod članova porodice bolesnice sa autoimunskim hepatitisom takođe je konstatovan autoimunski hepatitis. U pitanju su bile majke i kćeri. Kod sestre jedne bolesnice sa autoimunskim hepatitisom konstatovana je PBC. U preostala dva slučaja PBC je dijagnostikovana kod majke i kćeri, a autoimunski hepatitis kod sestre bolesnice sa PBC. U ovim radovima se uočava da se autoimunske bolesti jetre opisuju samo kod ženskih srodnika.

Autoimunske bolesti jetre, kao i druge autoimunske bolesti, znatno su češće kod žena. Odnos se kreće od 1 : 2 kod hronične idiopatske trombocitopenijske purpore do 1 : 50 kod Hashimoto tireoiditisa. Žene četiri puta češće obolevaju od

autoimunskog hepatitisa. Verovatno je da hormoni igraju značajnu ulogu imajući u vidu da se neke autoimunske bolesti javljaju posle menopauze, druge se poboljšavaju tokom trudnoće i pogoršavaju posle porođaja. U dostupnoj svetskoj literaturi nisu prikazani muškarci, članovi porodice, koji su oboleli od autoimunskog hepatitisa kao što je slučaj u našem radu. Evidentno je da postoji urođena sklonost ka autoimunskim bolestima. Ova sklonost je kompleksna i obuhvata kombinaciju različitih gena. U tom pogledu posebno su važni geni koji deluju na funkciju limfocita, kao što su faktor nekroze tumora-alfa (TNF- α), frakcija komplementa C4 (7) i citotoksični T-limfocitni antigen-4 (CTLA-4) (8).

Ipak najveći udeo u nastanku autoimunskog hepatitisa, kao i drugih autoimunskih bolesti, imaju pojedini haplotipovi alela glavnog histokompatibilnog kompleksa koji ukazuju na presudni značaj antigena klase II u kliničkom ispoljavanju ovih bolesti (1–3). Još uvek nije utvrđen način na koji pojedini aleli humanog leukocitnog antigena (HLA) učestvuju u nastanku autoimuniteta. Strukturna analiza molekula glavnog histokompatibilnog kompleksa i kompleksa sa peptidima predstavljaju osnovu za proučavanje udruženosti sa pojedinim autoimunskim bolestima, kao i za pravce terapije. Konfuziju u ova istraživanja donekle unosi

podatak o izostanku prisustva autoimunskih bolesti kod jednog jednojajčanog blizanca ukoliko je kod drugog blizanca prisutna.

Infektivni agensi su često fokusirani kao okidači nastanka autoimunskih hepatitisa (9). Opisuje se da virus morbila i Epstein-Barrov virus mogu pokrenuti autoimunske procese (10, 11). Isto se opisuje i za viruse hepatitisa A i hepatitisa C (12–14). Kao jedina razlika između dva jednojajčana blizanca sa identičnim HLA, od kojih je jedan dobio autoimunske hepatitis navodi se njegova izloženost herpes simplex virusu (15). Postoje dva načina na koja infektivni agensi mogu prouzrokovati autoimunitet. Prvo, to je mehanizam tzv. molekulske mimikrije kada su pojedini epitopi virusa identični sa pojedinim epitopima domaćina, pa imunska reakcija prema virusu prouzrokuje i oštećenje sopstvenog tkiva. Kao druga mogućnost navodi se aktivacija autoreaktivnih B i T ćelija prouzrokovana superantigenima. Kod velikog broja slučajeva, kao i u slučaju bolesnika koje smo prikazali u radu, ne postoje klinički znaci virusne infekcije koja je prethodila pojavi autoimunskog hepatitisa.

S obzirom na jasnu genetsku predispoziciju za nastanak autoimunskog hepatitisa uputno je sprovesti hepatološko ispitivanje bliskih srodnika obolelih od ove bolesti.

L I T E R A T U R A

1. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105(5): 1502–7.
2. Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Czaja AJ, et al. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997; 112(6): 2028–35.
3. Czaja AJ, Strettell MD, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Donaldson PT, et al. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 25(2): 317–23.
4. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(5): 929–38.
5. Hodges S, Lobo-Yeo A, Donaldson P, Tanner MS, Vergani D. Autoimmune chronic active hepatitis in a family. *Gut* 1991; 32(3): 299–302.
6. Findor JA, Sorda JA, Daruich JR, Manero EF. Familial association in autoimmune liver disease. *Medicina (B Aires)* 2002; 62(3): 241–4.
7. Doherty DG, Underhill JA, Donaldson PT, Manabe K, Mieli-Vergani G, Eddleston AL, et al. Polymorphism in the human complement C4 genes and genetic susceptibility to autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 1994; 18(4): 243–9.
8. Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, Donaldson PT. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000; 31(1): 49–53.
9. Regner M, Lambert PH. Autoimmunity through infection or immunization? *Nat Immunol* 2001; 2(3): 185–8.
10. Robertson DA, Zhang SL, Guy EC, Wright R. Persistent measles virus genome in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1987; 2(8549): 9–11.
11. Vento S, Guella L, Mirandola F, Cainelli F, Di Perri G, Solbiati M, et al. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet* 1995; 346(8975): 608–9.
12. Vento S, Garofano T, Di Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991; 337(8751): 1183–7.
13. Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(1): 106–8.
14. Vento S, Cainelli F, Renzini C, Concia E. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet* 1997; 350(9087): 1298–9.
15. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991; 88(4): 1370–8.

Rad je primljen 17. I 2005. god.

A b s t r a c t

Nožić D, Dimitrijević J, Knežević-Ušaj S. Vojnosanit Pregl 2005; 62(7-8): 591–594.

OCCURRENCE OF AUTOIMMUNE CHRONIC HEPATITIS IN SIBLINGS

Background. Autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory disease of the liver of unknown etiology, characterized by the loss of tolerance against hepatic tissue, leading to the destruction of hepatic parenchyma. It predominantly affects females, and rarely occurs in the same family. **Case report.** In this paper we presented brother and sister with autoimmune hepatitis according to the criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group. **Conclusion.** Because of a possible genetic predisposition to autoimmune hepatitis, the occurrence of the disease in a family member suggested the need to examine other family members.

Key words : hepatitis, chronic; autoimmune diseases; diagnosis; family.