

Standard leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby u dzieci w Instytucie Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka

The guidelines for autoimmune hepatitis therapy in children treated in Children's Health Memorial Institute

Małgorzata Woźniak, Marek Woynarowski, Jerzy Socha

Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Immunologii, Instytutu Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

Summary: Autoimmune hepatitis (AIH) is an orphan disease. The limited epidemiological data show that the incidence of AIH in Poland is around 1/100,000 children and adolescents. Most patients are treated in hepatology referral centers. A survey conducted in 2007 showed that these centers differ in various aspects of their diagnostic and therapeutic approach to patients with AIH. This survey indicated the need to introduce a common standard for AIH diagnosis and therapy in children.

This paper presents the standard approach to pediatric patients with AIH developed at the Department of Gastroenterology, Hepatology, and Immunology of Children's Health Memorial Institute in Warsaw. It discusses the differential diagnosis of AIH and methods for assessing its stage and activity. The decision-making process regarding patients with uncomplicated AIH and those who are nonresponders to standard therapy or who develop prednisone or azathioprine complications is presented. The authors hope that this will trigger discussion on guidelines for AIH therapy and that these guidelines will be verified and accepted by all centers working with AIH patients.

Słowa kluczowe: autoimmunologiczne zapalenie wątroby • leczenie • diagnostyka • dzieci

Key words: autoimmune hepatitis • therapy • diagnosis • children

Adres do korespondencji: Małgorzata Woźniak, Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Immunologii, Instytutu Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska, e-mail: mjkwozniak1@wp.pl

Wstęp

W 2007 r. powstała Pediatria Grupa Autoimmunologicznego Zapalenia Wątroby (PEGAZ). W pracach tej grupy udział wzięły ośrodki zajmujące się leczeniem dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby. Celem prac była ocena epidemiologii AZW u dzieci, możliwości diagnostycznych ośrodków oraz standardów diagnostyki i leczenia [1,2]. Wyniki pracy grupy PEGAZ wykazały, że AZW w populacji dziecięcej w Polsce jest „chorobą sierocą”. Aktualnie rocznie stwierdza się około 40 nowych zachorowań a łącznie leczonych jest około 250–300 dzieci, co daje zapadalność około 1/100 tys. a chorobowość około 7/100 tys. dzieci i młodzieży. Liczba ośrodków przygotowanych do diagnostyki i leczenia dzieci z AZW w Polsce jest wystarczająca i nie ma potrzeby

jej zwiększania ale istnieją różnice w postępowaniu pomiędzy ośrodkami uzasadniające ujednoczenie standardu diagnostyki i leczenia dzieci z AZW, co może poprawić wyniki leczenia i obniżyć jego koszty.

AZW jest chorobą przewlekłą wymagającą długoletniego leczenia, w trakcie którego mogą zmieniać się sposoby leczenia, może dochodzić do remisji bądź progresji choroby lub też może dochodzić do zmiany rozpoznania lub pojawienia się zespołów nakładania. W przypadku pacjentów intensywnie leczonych przez wiele lat lub zmieniających kilkakrotnie ośrodek leczący odtworzenie przebiegu choroby, podstaw podejmowania decyzji diagnostycznych i terapeutycznych bywa trudne. W IP CZD leczona jest duża grupa dzieci i młodzieży, u których diagnoza AZW stawiana jest



w innych ośrodkach. Ponad 100 z tych pacjentów ukończyło 18 lat i zostało przekazanych do ośrodków hepatologicznych dla pacjentów dorosłych. Z tego powodu dostrzegamy potrzebę prowadzenia bardzo szczegółowej dokumentacji wszystkich etapów diagnostyki i leczenia.

Celem niniejszej pracy jest zaprezentowanie standardu diagnostyki i leczenia dzieci z AZW wypracowanego w IP CZD [3,4] oraz propozycja schematów do prowadzenia długofalowych obserwacji tych chorych.

Definicja AZW

AZW jest przewlekłą zapalną chorobą wątroby wynikającą z utraty tolerancji immunologicznej dla własnych tkanek, co prowadzi do destrukcji mięszu wątroby, ale sam mechanizm uszkodzenia wątroby nie jest wyjaśniony. U pacjentów z AZW badania laboratoryjne wykazują podwyższenie aktywności ALAT oraz obecność wysokiego stężenia gammaglobulin, IgG i obecność w surowicy pacjentów przeciwciał przeciwtankowych. W badaniu patomorfologicznym wątroby stwierdza się martwicę kęsovą i zmiany zapalne okołowrotne oraz różny stopień włóknienia narządu. Choroba występuje w każdym wieku ale najczęściej stwierdza się ją u młodych kobiet, Obecność antygenów HLA DR3 lub DR4 wydaje się sprzyjać zachorowaniu. U pacjentów z AZW często stwierdza się współistnienie innych chorób o podłożu autoimmunologicznym (zapalenie tarczycy, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca, bielactwo, celiakia itp.).

Podstawowym sposobem leczenia pacjentów z AZW jest stosowanie skojarzonej terapii kortykosteroidami i azathiopryną. Leczenie to musi być stosowane długotrwale, a ryzyko nawrotu objawów choroby po odstawieniu leczenia jest duże. U pacjentów, w których nie osiągamy oczekiwanego efektu terapeutycznego stosujemy cyklosporynę, a w przypadkach dokonanej marskości należy rozważyć konieczność przeszczepienia wątroby [5].

W diagnostyce AZW u pacjentów dorosłych stosowany jest system oceny punktowej [5] biorący pod uwagę płeć, wyniki badań laboratoryjnych i badania patomorfologiczne, inne przyczyny chorób wątroby, czynniki genetyczne oraz odpowiedź na leczenie (Tabela 1). System ten stosowany jest w badaniach klinicznych natomiast w codziennej praktyce zwłaszcza u dzieci jego przydatność jest ograniczona [6].

Różnicowanie

W różnicowaniu AZW należy brać pod uwagę choroby przebiegające z obecnością zmian zapalnych i włóknistych w wątrobie (Rycina 1). W szczególności:

- wirusowe zapalenia wątroby typu B lub C;
- chorobę Wilsona;
- niedobór alfa-1-antytrypsyny;
- PSC.

U każdego pacjenta trafiającego do lekarza z powodu objawów klinicznych choroby wątroby lub niewyjaśnionego podwyższenia aktywności ALAT należy więc wykluczyć:

- zakażenie HBV – badaniami przesiewowymi są testy serologiczne (HBsAg i antyHBc) a w przypadku wątpliwości HBV-DNA;
- HCV – test anty-HCV a w razie wątpliwości HCV-RNA;

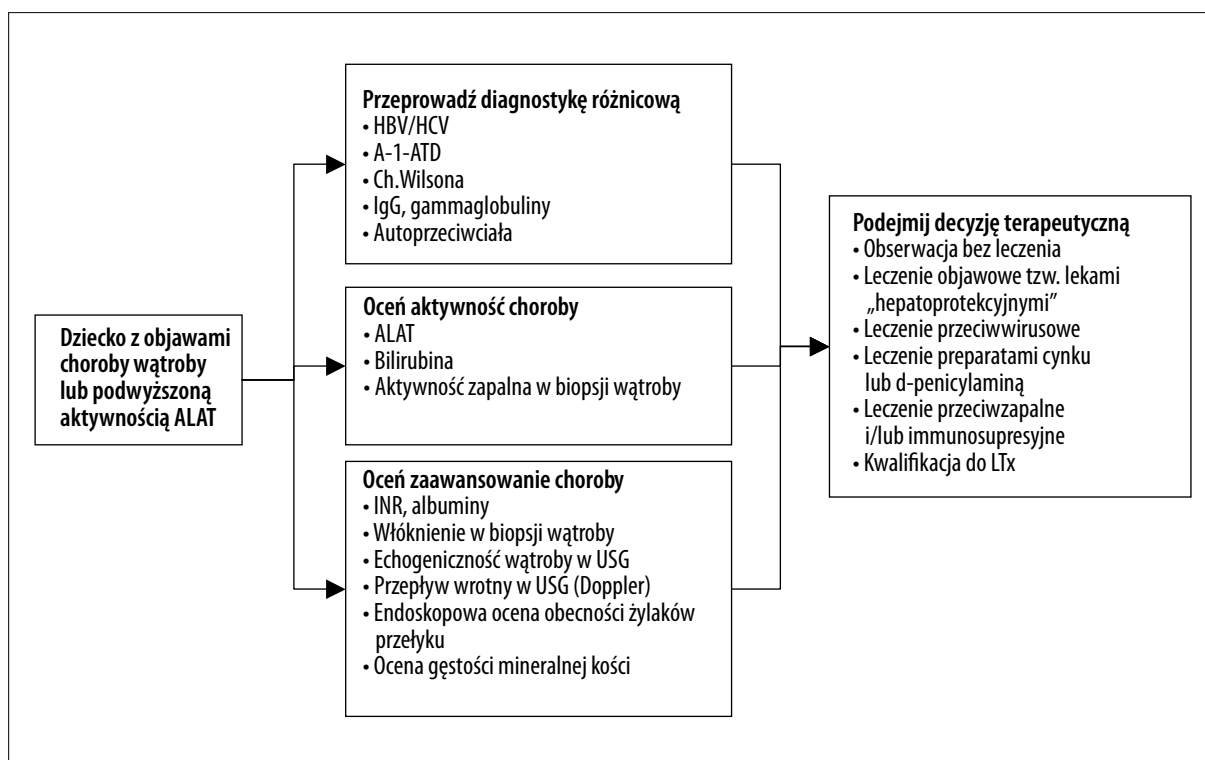
Tabela 1. System oceny punktowej do diagnostyki AZW.

	Parametr	Pkt
Płeć	Żeńska	+2
	Męska	0
Stosunek aktywności fosfatazy alkalicznej do aktywności aminotransferaz	>3.0	-2
	1.5–3.0	0
	1.5	+2
Stężenie gammaglobulin lub IgG (× powyżej górnej granicy normy)	>2.0	+3
	1.5–2.0	+2
	1.0–1.5	+1
	<1.0	0
Obecność autoprzeciwciał ANA, SMA, LKM-1*	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
Przeciwciała antymitochondrialne	<1:40	0
	Obecne	-4
	Nie obecne	0
Markery zakażenia wirusami hepatotropowymi	Nie obecne	+3
	Obecne	-3
Stosowanie leków hepatotoksycznych	Tak	-4
	Nie	+1
Średnie spożycie alkoholu	<25 g/dobę	+2
	>25 g/dobę	-2
Obecność antygenów DR3 lub DR4	Tak	+1
Współistnienie innej choroby autoimmunologicznej	Tak	+2
Odpowiedź na leczenie	Pełna	+2
	Nawrót	+3
	Martwica kęsovą	+3
Obraz patomorfologiczny wątroby	Dominujące nacieki limfocytarne	+1
	Komórki rozetujące	+1
	Żadne z powyższych	-5
	Zmiany w przewodach żółciowych	-3
	Inne zmiany	-3
Obecność innych określonych autoprzeciwciał	Tak	+1

* Wartości w tabeli odnoszą się tylko do pacjentów dorosłych. U dzieci miano przeciwciał przeciw-tkankowych 1:20 uważane jest za patognomoniczne.

Pewne rozpoznanie AZW: >15 punktów przed leczeniem i >17 punktów po leczeniu.

Prawdopodobne AZW: 10–15 punktów przed leczeniem i 12–17 punktów po leczeniu.



Rycina 1. Sposób postępowania u dziecka z podwyższoną aktywnością ALAT lub innymi objawami choroby wątroby.

- niedobór alfa-1-antytrypsyny – oznaczenie stężenia alfa-1-antytrypsyny we krwi a w razie wątpliwości fenotyp;
- chorobę Wilsona – oznaczenie ceruloplazminy we krwi, dobowego wydalania miedzi z moczem a w razie wątpliwości oznaczenie miedzi w tkance wątrobowej oraz badania genetyczne.

Badaniami potwierdzającymi rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby są:

- stężenie gammaglobulin przekraczające górną granicę normy;
- stężenie IgG przekraczające górną granicę normy;
- obecność ANA, SMA, LKM-1, LC-1 (u dzieci w mianie 1:20 lub wyższym);
- charakterystyczne (choć niepatognomoniczne zmiany w biopsji wątroby).

Kontrola aktywności choroby

AZW wywołuje:

- zaburzenia immunoregulacji przejawiające się wzrostem stężenia IgG, gammaglobulin oraz pojawieniem się auto-przeciwciał;
- proces zapalny w tkance wątrobowej powodujący zwiększony rozpad hepatocytów i wtórnie wzrost aktywności ALAT w surowicy krwi.

Podstawą kontroli aktywności procesu zapalnego jest więc regularne oznaczanie aktywności ALAT, stężenia IgG i gammaglobulin.

Częstotliwość wykonywania badań laboratoryjnych zależy od okresu choroby. W fazie ostrej lub w okresie klinicznej dekomensacji choroby może być konieczne wykonanie oznaczeń nawet co kilka dni. Po uzyskaniu stabilizacji

aktywności ALAT częstotliwość oznaczeń można znacznie zmniejszyć a w okresie remisji klinicznej i leczenia podtrzymującego remisję aktywność ALAT może być oznaczana nie częściej niż co 3 miesiące.

Podobnie stężenie IgG i gammaglobulin w okresie „ciszy klinicznej” u pacjentów z ustalonym rozpoznaniem powinno być wykonywane nie częściej niż co 3–6 miesięcy.

Biopsja wątroby jako badanie inwazyjne powinna być wykonywana obowiązkowo w czasie wstępnej diagnostyki i po około 2 latach od włączenia leczenia. Biopsję należy wykonać również wtedy, gdy istnieją przesłanki, że wynik badania histopatologicznego umożliwi modyfikację sposobu postępowania np. podjęcie próby odstawienia leczenia w okresie remisji klinicznej i biochemicznej. W przypadkach braku poprawy biochemicznej, znacznych zaostrzeń choroby lub leczenia niestandardowego (np. cyklosporyną A) badanie wykonujemy częściej. Ocena dynamiki zmian dokonywana tylko na podstawie opisów kolejnych badań patomorfologicznych jest obciążona dużym błędem [7], dlatego należy obejrzeć i porównać wszystkie dostępne preparaty biopsji wątroby jakie były wykonane u danego pacjenta.

Obecność autoprzeciwciał w surowicy krwi jest jednym z elementów niezbędnych do postawienia rozpoznania AZW ale samo stężenie przeciwciał nie ma wpływu na modyfikację leczenia. Nie ma wskazań do rutynowego powtarzania oznaczeń obecności autoprzeciwciał częściej niż co 1–2 lata. Badanie wykonuje się, gdy pojawiają się wątpliwości co do rozpoznania lub planowane jest odstawienie leczenia czy zmiana terapii. Brak jest jednak podstaw do przypisywania ilościowemu oznaczeniu autoprzeciwciał znaczenia rokowniczego.



Kontrola zaawansowania choroby

Następstwem procesu zapalnego toczącego się w wątrobie jest włóknienie miększu wątroby oraz zmniejszenie rezerwy czynnościowej wątroby a także ujawnienie się pozawątrobowych objawów uszkodzenia narządu (np. nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, encefalopatia itp.). Odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych mogąymi wskazywać na duże zaawansowanie choroby są:

- wydłużenie czasu protrombinowego oraz obniżenie stężenia albumin (zaburzenia syntezy białka);
- pojawienie się i długotrwałe utrzymywanie podwyższonego stężenia bilirubiny (bezpośredniej) w surowicy krwi (zmniejszenie ilości czynnego miększu wątroby);
- obniżenie liczby leukocytów i płytek krwi (hipersplenizm wtórny do zaburzeń krążenia wrotnego);
- przewlekła niedokrwistość (przewlekłe mikrokrwawienia ze śluzówki żołądka lub przełyku).

Powyższe badania powinny być wykonywane łącznie z badaniami oceniającymi aktywność AZW tj. co około 3 miesiące. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych zwykle wyprzedzają ujawnienie się objawów klinicznych choroby wątroby. Oceniając zaawansowanie choroby u pacjentów z AZW w szczególności trzeba zwrócić uwagę na:

- cechy nadciśnienia wrotnego (zwolnienie przepływu krwi w żyłę wrotną – w badaniu ultrasonograficznym met. Dopplera poniżej 12 cm/s, splenomegalia, żylaki przełyku, żylaki sklepienia żołądka, bierne przekrwienie błony śluzowej żołądka, żylaki odbytu);
- osteoporozę (wtórną do zaburzeń czynności wątroby lub leczenia kortykosteroidami);
- pajączki skórne;
- wodobrzusze, obrzęki obwodowe;
- zwolnienie wzrastania i zaburzenia stanu odżywienia (wtórne do zaburzeń czynności wątroby lub leczenia kortykosteroidami).

Badanie przedmiotowe umożliwiające ocenę wielkości wątroby, zabarwienia skóry, obecności splenomegalii, pajączków skórnych lub wodobrzusza, obrzęków obwodowych, lub cech encefalopatii powinno być wykonywane w czasie każdej wizyty pacjenta u lekarza prowadzącego.

Badanie USG oceniające echogeniczność i jednorodność miększu wątroby, obecność zmian ogniskowych wraz z pomiarem przepływu wrotnego (Doppler) powinno być wykonane co 12 miesięcy a u pacjentów z objawami marskości co 6 miesięcy. W tych przypadkach niezbędne jest również oznaczenie alfa-fetoproteiny. Stwierdzenie obecności zmian ogniskowych lub wzrost stężenia alfa-fetoproteiny może wskazywać na obecność ogniska nowotworowego i wymagać konsultacji chirurgiczno-transplantologicznej.

U pacjentów, u których biopsja wątroby nie wykazuje dokonanej marskości a w badaniu USG metodą Dopplera przepływ wrotny jest prawidłowy nie ma bezwzględnej potrzeby wykonania badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego. U pacjentów z długotrwałym procesem chorobowym należy rozważyć celowość okresowej np. co 2 lata endoskopii. Częstotliwość gastroskopii należy zwiększyć (co 6 miesięcy) z chwilą pojawienia się żylaków przełyku. Zastosowanie endoskopowych metod leczenia żylaków przełyku powoduje konieczność dalszego zwiększenia częstości badań z zabiegami opaskowania żylaków (EVL) np.

co 3 miesiące aż do momentu, uzyskania zadawalającego zmniejszenia ryzyka krwotoku.

Zaawansowanie zmian włóknistych powinno być ocenione w każdej biopsji wątroby jaka jest wykonywana. Podobnie jak przy ocenie dynamiki zmian aktywności zapalenia, do miarodajnej oceny dynamiki włóknienia wątroby niezbędne jest obejrzenie i porównanie wszystkich dostępnych preparatów biopsji wątroby wykonanych u danego pacjenta [7]. Częstotliwość wykonania biopsji wątroby opisano w rozdziale poświęconym śledzeniu aktywności zmian. Należy podkreślić, że biopsja wątroby może być wykonana częściej u pacjentów z niejasnym obrazem, w których obserwujemy brak efektu terapeutycznego leczenia standardowego lub pacjentów wstępnie kwalifikowanych do LTx.

Podstawy podejmowania decyzji terapeutycznych

Każdy pacjent, u którego rozpoznaje się AZW powinien być leczony. Pierwszoplanowym celem leczenia dzieci z AZW jest zahamowanie aktywności choroby (normalizacja ALAT, stężenia IgG i gammaglobulin). Długofalowym celem leczenia jest uzyskanie regresji zmian zapalnych i zatrzymanie postępu zmian włóknistych w wątrobie. Cele te można uzyskać u większości pacjentów stosując leczenie przeciwzapalne i immunosupresyjne. Leczenie to może jednak powodować ujawnienie się działań ubocznych w postaci: objawów cushingoidalnych, osteoporozy, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, leukopenii itp. Z tego powodu leczenie powinno być dokładnie monitorowane. Analiza wykonywanych regularnie badań laboratoryjnych określających aktywność i zaawansowanie choroby (morfologia, INR, bilirubina, ALAT, GGTP, IgG, proteinogram) jest podstawą do podejmowania decyzji terapeutycznych. Na sposób dawkowania leków mają również wpływ działania niepożądane. Celowe jest aby ocena skuteczności i objawów ubocznych leczenia u pacjentów z AZW była wykonywana co 3–6 miesięcy. Wnikliwa obserwacja stanu klinicznego pacjenta, analiza badań podstawowych i dodatkowych umożliwi prawidłowe postępowanie lecznicze, np.: rozpoczęcie leczenia endoskopowego u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym, włączenie insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą, leczenie nadciśnienia tętniczego, profilaktyka złamań u pacjentów z głęboką osteoporozą.

Rejestrowanie obserwacji klinicznych, wyników badań oraz zaleceń lekarskich w czytelny i przejrzysty sposób ułatwia śledzenie dynamiki choroby i uchwycenie momentu w którym należy modyfikować sposób postępowania. W załączniku przedstawiono propozycję karty obserwacyjnej dla pacjenta z AZW (Ryciny 2,3).

Standardowy sposób leczenia

W większości przypadków w chwili rozpoznania AZW włącza się leczenie skojarzone:

- Encorton w dawce 2 mg/kg max 60 mg/d, w dwóch dawkach dobowych w stosunku 2: 1;
- Azathiopryna 1–2 mg/kg w jednej lub 2 dawkach dobowych.

Po 10–14 dniach leczenia wskazane jest skontrolowanie morfologii krwi (ocena mielotoksyczności azathiopryny) i aktywności ALAT (ocena skuteczności terapii).

IP-CZD: Karta obserwacji pacjenta z AIH

nr hist. chor

imię i nazwisko

data urodzenia

adres

data pierwszych objawów ch. wątroby

wywiad:

diagnostyka różnicowa

	data badania						
HBsAG	<input type="text"/>	dodatni	<input type="text"/>	ujemny	<input type="text"/>	nie wykonano	<input type="text"/>
antyHBc	<input type="text"/>	dodatni	<input type="text"/>	ujemny	<input type="text"/>	nie wykonano	<input type="text"/>
HBV-DNA	<input type="text"/>	dodatni	<input type="text"/>	ujemny	<input type="text"/>	nie wykonano	<input type="text"/>
antyHCV	<input type="text"/>	dodatni	<input type="text"/>	ujemny	<input type="text"/>	nie wykonano	<input type="text"/>
HCV-RNA	<input type="text"/>	dodatni	<input type="text"/>	ujemny	<input type="text"/>	nie wykonano	<input type="text"/>
alfa-1-AT	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	mg/dl	<input type="text"/>	nie wykonano	<input type="text"/>
Ceruloplazmina	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	mg/dl	<input type="text"/>	nie wykonano	<input type="text"/>
Cu w DZM	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	mg/dl	<input type="text"/>	nie wykonano	<input type="text"/>
ERCP	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>			nie wykonano	<input type="text"/>
MRI	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>			nie wykonano	<input type="text"/>

badania na których podstawie rozpoznano AZW

	data badania			
ALAT	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	U/l
GGTP	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	U/l
bilirubina	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	mg/dl
g-globuliny	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	mg/dl
IgG	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	g/l
SMA	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	
ANA	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	
LKM	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	
biopsja wątroby	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	
leukocyty	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	/mm
płytki	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	/mm
hemoglobina	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	mg/dl
INR	<input type="text"/>	wynik	<input type="text"/>	

skala wg. Batts'a i Ludwiga

G

S

Rycina 2. Karta obserwacji pacjenta z AIH.



IP-CZD: Karta obserwacji pacjenta z AIH (cd)

badania zalecane
 badania opcjonalne

rodzaj badania	początek	ok. 2 tyg.	3 m-ce	6 m-cy	9 m-cy	12 m-cy	15 m-cy	18 m-cy	21 m-cy	24 m-ce
data										
ALAT (U/l)										
GGTP (U/l)										
bilirubina (mg/dl)										
g-globuliny (g/l)										
IgG (mg/dl)										
INR										
leukocyty (K/mm ³)										
płytki (tys/mm ³)										
hemoglobina (g/l)										
albuminy (g/l)										
nadciśnienie wrotne w endoskopii										
przepływ wrotny w USG										
biopsja wątroby w skali Batts'a i Ludwiga										
TBBMD/BMDL2L4										
encorton										
azathiopryna										
UDCA										
Vit A+E										
Vit K										
Devisol										
Kalipoz										
objawy uboczne										

z-score

G
S

Rycina 3. Karta obserwacji pacjenta z AIH (cd).

Leczenie takie prowadzi się przez okres 4–6 tygodni po czym rozpoczyna się redukcję dawki encortonu o **5 mg co tydzień** obniżając na przemienne dawkę wieczorną i ranną, do osiągnięcia dawki dobowej 5–15 mg (rano); ilość encortonu zależy od wagi i wieku pacjenta. Jeżeli aktywność ALAT jest prawidłowa takie podawanie leku utrzymujemy przez 3 kolejne miesiące. Następnie o ile nie doszło do zaostżenia choroby można zredukować glikokortykosteroidy i podawać je co drugi dzień.

Jeżeli nie występują zaburzenia w obrazie krwi a aktywność ALAT jest prawidłowa to nie ma potrzeby modyfikowania początkowej dawki azathiopryny.

Leczeniem wspomagającym jest:

- bloker pompy protonowej lub H₂ bloker – zapobieganie zmianom zapalnym błony śluzowej żołądka;
- Vit A+E 1–2×1 kaps – zapobieganie niedoborom;
- 25-OH-D₃ (Devisol) 3–5 kropli – zapobieganie osteoporozie;
- Vit K 1 tabl – z częstotliwością uzależnioną od czasu protrombinowego (co 3–14 dni lub wcale u dzieci z prawidłowym INR);
- Kalipoz 1 kaps – zapobieganie zaburzeniom jonowym (tylko w czasie stosowania dużych dawek encortonu);
- UDCA 1–3×1 kaps – u dzieci z laboratoryjnymi cechami cholestazy (↑GGTP, ↑bilirubiny).

O ile pacjent otrzymywał maksymalne dawki azathiopryny, a w czasie rocznej obserwacji nie doszło u niego do zaostżenia choroby możliwa jest również redukcja leku do 1 mg/kg.

Podtrzymujące dawki encortonu (podawane co 2 dni) i imuranu (codziennie) stosujemy co najmniej 2 lata.

Biopsje wątroby należy wykonać u pacjentów, u których przez okres 2 lat od rozpoczęcia leczenia nie stwierdzano istotnych zaburzeń laboratoryjnej czynności wątroby (ALAT nie przekraczał górnej granicy normy o więcej niż 20%). Dalsze postępowanie należy uzależnić od wyniku biopsji:

- jeżeli biopsja wątroby wykazała całkowite ustąpienie nacieków zapalnych to można podjąć próbę odstawienia leczenia. Początkowo zmniejszyć i odstawić encorton kontynuując jeszcze leczenie azathiopryną. Jeśli obserwujemy utrzymywanie się remisji na monoterapii azathiopryną przez okres 6 miesięcy można podjąć próbę odstawienia azathiopryny;
- jeżeli w biopsji wątroby utrzymują się zamiany zapalne ale są mniejsze niż w biopsji początkowej to leczenie należy kontynuować w dawkach podtrzymujących remisję biochemiczną przez kolejne 2 lata. W razie występowania objawów ubocznych steroidów lub azathiopryny możliwe jest przejście z terapii skojarzonej na monoterapię;
- jeżeli nasilenie zmian zapalnych uległo zwiększeniu to należy zintensyfikować leczenie, zwiększając dawkę encortonu i imuranu lub zastosować cyklosporynę A.

Leczenie przypadków skomplikowanych

U części pacjentów opisane wyżej leczenie jest nieskuteczne:

- obserwuje się dużą fluktuację aktywności ALAT, stężenia IgG i gammaglobulin. W tych przypadkach występuje konieczność częstej modyfikacji podawania encortonu z okresowym stosowaniem do 30–40 mg/d lub powrót do

- dawek początkowych. Zwiększone dawki encortonu stosuje się przez okres 4–6 tygodni po czym redukuje się pod kontrolą badań laboratoryjnych do minimalnej dawki skutecznej. W takich przypadkach badania laboratoryjne wykonuje się częściej niż standardowo.
- obserwuje się bardzo nasilone objawy niepożądane koterapii (np. ekstremalne objawy cushingoidalne, osteoporoza lub cukrzyca). Wskazane jest zwiększenie dawki azathiopryny i zmniejszenie dawki lub odstawienie encortonu. Konieczna jest częsta (co 4–6 tygodni) kontrola wyników oceniających skuteczność monoterapii azathiopryną. Jeżeli wyniki są stabilne to częstotliwość kontroli można zmniejszyć,
 - stwierdza się zaburzenia w obrazie krwi obwodowej (leukopenia i/lub trombocytopenia, które nie wynikają z hipersplenizmu). Wskazane jest odstawienie azathiopryny i kontynuowanie leczenia encortonem;
 - w przypadku braku efektu stosowania wysokich dawek encortonu i azathiopryny w terapii skojarzonej lub monoterapii lub występowania niepokojących objawów ubocznych leczenia konieczne jest zastosowanie cyklosporyny A. Leczenie rozpoczyna się od dawki dobowej 4–5 mg/kg/d, podawanej w dawkach podzielonych, pod kontrolą poziomu leku w surowicy krwi. W początkowym okresie stężenie powinno wynosić 150–200 ng/ml. Później uznaje się za terapeutyczny poziom 100–150 ng/ml. U pacjentów, leczonych CsA biopsję wątroby należy wykonać po około 6–12 miesiącach;
 - u pacjentów, u których mimo intensywnego leczenia nie udaje się uzyskać długotrwałej remisji, obserwuje się progresję w kierunku marskości narządu należy częściej monitorować zaawansowanie choroby i rozważyć wskazania do leczenia transplantologicznego.

Piśmiennictwo:

1. Woynarowski M, Woźniak M, Pawłowska M i wsp: Autoimmune hepatitis in Polish children. Health care facilities, epidemiology and standards of care assessed by pediatric autoimmune hepatitis group. *E&C Hepatology*, 2008, 4(2): 66–70
2. Woynarowski M, Woźniak M, Pawłowska M i wsp: Możliwości organizacyjne leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby u dzieci i młodzieży w Polsce w ocenie Pediatrycznej Grupy Autoimmunologicznego Zapalenia Wątroby (PEGAZ). *Ped Pol*, 2008; 83(3): 235–39
3. Woźniak M, Woynarowski M: Autoimmunologiczne zapalenie wątroby. W: *Choroby autoimmunologiczne u dzieci*. Red. Socha J, PZWL, 2005; 151–67
4. Woźniak M, Woynarowski M, Socha J i wsp: Opracowanie kryteriów prognostycznych u dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby. *Ped Wsp Gastr Hepatol Żyw Dzieci*, 2002; 4(3): 403–7
5. Vogel A, Strassburg CP, Mans MP: Autoimmune hepatitis. W: *Liver immunology*. Red. Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP, Hanley & Belfus Inc., Philadelphia, 2003; 329–47
6. Woźniak M, Woynarowski M, Socha J: Diagnostic value of the scoring system in patients with autoimmune hepatitis. *E&C Hepatology*, 2008; 4(2): 23
7. Woynarowski M, Cielecka-Kuszyk J, Kałużyński A i wsp: Inter-observer variability in histopathological assessment of liver biopsies taken in a pediatric open label therapeutic program for chronic HBV infection treatment. *World J Gastroenterol*, 2006; 12(11): 1713–17

