

Interesting case (Autoimmune hepatitis)

A 14-year-old girl with abnormal liver function test

27 มิถุนายน 2557

อ.พญ.อลิศรา คำรงมณี
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เด็กหญิง อายุ 14 ปี ภูมิลำเนา อ. แม่สะเรียง จ. แม่ฮ่องสอน

Chief complaint : ตรวจพบว่ามี liver function test ผิดปกติ

Present illness

Known case of Graves disease and TB pericarditis มาตรวจตามนัด ไม่มีอาการผิดปกติ คอโตเท่าๆ เดิม ไม่มีเหนื่อยง่าย ไม่มีใจสั่น ไม่มีเบื่ออาหารหรือน้ำหนักลด ไม่มีไข้ ตรวจ LFT พบ TP 8.1 g/dL (A/G 3.4/4.7), ALP 152, AST/ALT 98/73 U/L; TB/DB 3.13/1.73 mg/dL จึงส่งมาปรึกษา GI เนื่องจาก LFT ผิดปกติ

Past history : บุตรคนที่ 2/2 คลอดปกติที่บ้าน ไม่แน่ใจเรื่อง immunization

Underlying diseases

- Graves disease** : ได้รับการวินิจฉัย เมื่อ มีนาคม 2556 (8 เดือน ก่อนหน้านี้) ไม่มีอาการ แต่แพทย์ตรวจพบว่ามคอโต เมื่อมาตรวจเรื่องไข้ มีพี่สาวเป็น hyperthyroidism รักษาด้วย methimazole และ propranolol
- TB pericarditis** : วินิจฉัยพร้อมกับ Graves disease มาตรวจด้วย prolonged fever (40 วัน) ไอเล็กน้อย เหนื่อยมากขึ้น ส่งตรวจ
 - CXR : cardiomegaly, sputum AFB - negative
 - Echocardiogram : pericardial effusion, no vegetation
 - Pericardial fluid analysis : glucose 1 mg/dL, protein 5.7 g/dL, LDH 2281 U/L, ADA 219.7 IU/L, Fluid culture – no growth in 6 weeks
 - Pericardial biopsy : fibrinous pericarditis, no granuloma

ได้รับยา IRZE + corticosteroid (13/3/56) หลังกินยา 1 วัน เกิด maculopapular rash + patches คิดถึง drug hypersensitivity จึงเปลี่ยนยาเป็น IRPO (2/4/56-15/7/56) ต่อด้วย IR (ขาดครบ 13/1/57 2 สัปดาห์ก่อนจะมี abnormal LFT)

Baseline LFT : TP 5.3 g/dL (A/G 3.1/2.2), AST/ALT 23/24 U/L, TB/DB 0.45/0.06 mg/dL

Physical examination

GA : An active girl, BW 44 kg (P50), height 156 cm (P50)

V/S: T 36.4° C, PR 100/min, RR 20/min, BP 102/64 mmHg

HEENT : no pale conjunctivae, no icteric sclerae, no lymph node enlargement, mild exophthalmos, thyroid gland 5x4 cm (diffuse, smooth, no nodule, no tenderness)

Heart and lungs : normal

Abdomen : no distension, active bowel sound, soft, no tenderness, no hepatosplenomegaly

Extremities : no edema

Investigations

- **CBC** : Hb 11.8 g/dL, Hct 35.8% WBC 5,200/cu mm (N 58, E 2, L 29, M 11%)
Platelets 255,000/cu mm
- **U/A** : Sp gr 1.006, pH 7, protein & sugar – negative, no RBC & WBC
- BUN/serum creatinine 9/0.5 mg/dL; Na 141, K 3.6, Cl 108, CO₂ 24 mmol/L
- **LFT**: TP 8.4 g/dL (A/G 3.5/4.9), ALP 158, AST/ALT 98/73 U/L; TB/DB 3.13/1.73 mg/dL

Problem list

1. Abnormal LFT : elevated ALT, direct hyperbilirubinemia
2. Graves disease
3. History of TB pericarditis (complete treatment)

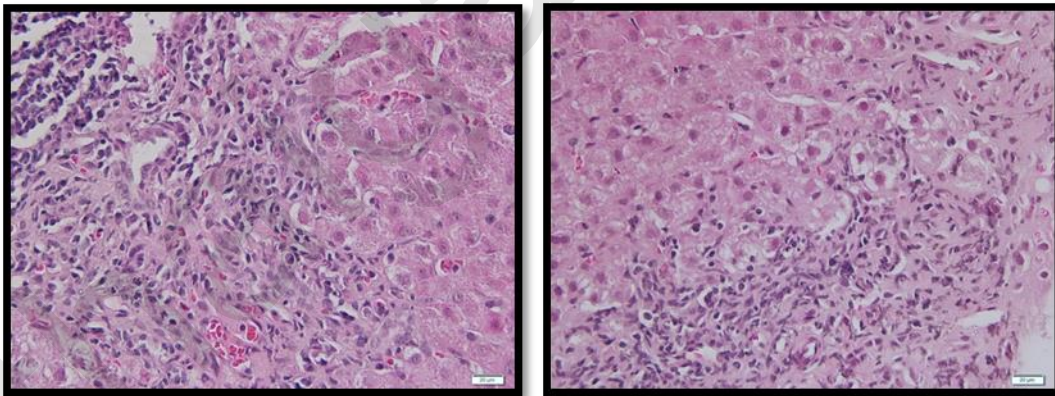
Differential diagnosis

1. Autoimmune hepatitis
2. Drug-induced liver injury (methimazole, anti-TB drugs)
3. Liver involvement from systemic disease (Graves disease)
4. Viral hepatitis : HBV, HCV, CMV
5. Wilson disease

Further investigations

- Hepatitis profiles : HBsAg – negative, anti-HBs – negative, anti-HCV total – negative
- ESR 79 mm/h
- ANA : positive (homogeneous, nucleolar > 1:1280)
- Anti-dsDNA : negative
- Serum IgG 3,060 mg/dL (N 994; 95% CI : 639-1349)

Percutaneous liver biopsy : Portal and interface hepatitis with plasma cell infiltration



Diagnosis : Autoimmune hepatitis

Treatment : Prednisolone (2 mg/kg/day) + azathioprine (1 mg/kg/day)

Autoimmune hepatitis (AIH)

AIH เป็นภาวะที่มีตับอักเสบจากภูมิไวเกิน โดยมักพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ผู้ป่วยจะมีเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น ร่วมกับตรวจพบ autoantibodies และ serum IgG สูงกว่าปกติ ผู้ป่วยร้อยละ 20-40 อาจมี autoimmune diseases อื่นๆ ร่วมด้วย

AIH แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ Type 1 AIH (AIH-1) ซึ่งพบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ จะตรวจพบ antinuclear antibody (ANA) และ/หรือ smooth muscle antibody (SMA) ส่วน Type 2 AIH (AIH-2) มักจะพบในเด็ก และจะตรวจพบ liver/kidney microsomal type 1 (anti-LKM-1) และ/หรือ anti-liver cytosol type 1 (anti-LC-1) autoantibodies

อาการและอาการแสดง

พบมากในผู้หญิง โดยเฉพาะช่วงที่เข้าสู่วัยรุ่น มักมีอาการของตับอักเสบเฉียบพลัน เช่น อ่อนเพลีย ตับโต ร้อยละ 50 อาจมีตัวเหลืองเล็กน้อยได้ ผู้ป่วยบางส่วนอาจมาด้วยอาการของ chronic liver disease เช่น ตับโต และแข็ง หรือ ตรวจพบ spider nevi, palmar erythema

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตรวจพบ AST และ ALT สูงขึ้นกว่าปกติ โดยที่ GGT และ ALP ปกติหรือสูงขึ้นเล็กน้อย นอกจากนี้จะตรวจพบ autoantibodies รวมถึง serum IgG สูงขึ้น

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ตรวจพบ moderate to severe portal และ lobular inflammation ร่วมกับมี interface hepatitis นอกจากนี้จะพบ plasma cell infiltration และ rosette formation ของ liver cells ได้ ส่วนใหญ่จะไม่พบความผิดปกติของท่อน้ำดี ยกเว้นในผู้ป่วยที่มี acute sclerosing cholangitis (ASC) ร่วมด้วย

เกณฑ์การวินิจฉัย

Simplified scoring system for AIH (2008)

เป็น scoring system ที่ใช้ในการวินิจฉัย AIH ในผู้ใหญ่เป็นหลัก แต่สามารถนำมาใช้ในเด็กได้ดีพอสมควร โดยมีความไวร้อยละ 87 และความจำเพาะร้อยละ 89

Table I. Simplified scoring system for AIH

Variable	Cutoff	Points
Autoantibodies		
ANA or SMA	1:40	1
	$\geq 1:80$	2
LKM	$\geq 1:40$	2
SLA	Positive	2
IgG or globulin fraction	$>ULN (>3.5 \text{ g/dL})$	1
	$\geq 1.1 \text{ times ULN } (\geq 3.85 \text{ g/dL})$	2
Liver histology	Compatible with AIH*	1
	Typical of AIH [†]	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2

(6 points: probable AIH, ≥ 7 points: definite AIH)

Criteria for the diagnosis of autoimmune liver disease in childhood

เนื่องจาก scoring system ข้างต้นจะใช้ในผู้ใหญ่และในการวิจัยเป็นหลัก อีกทั้งในเด็กมักจะมี titer ของ autoantibodies ต่ำกว่าในผู้ใหญ่ จึงมีการเสนอเกณฑ์การวินิจฉัยในเด็กเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

1. Elevated transaminases
2. Positivity for circulating autoantibodies
 - ANA and/or SMA (titer $\geq 1:20$) = AIH-1 or ASC
 - Anti-LKM-1 (titer $\geq 1:10$) = AIH-2
 - Anti-LC-1 = AIH-2
3. Elevated serum IgG (in 80% of cases)
4. Liver biopsy: Interface hepatitis, multilobular collapse
5. Cholangiogram: Normal = AIH or 'small duct disease', abnormal = ASC
6. Exclusion of viral hepatitis, Wilson disease, non-alcoholic steatohepatitis (NASH)

การรักษา

มักตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกัน โดยจะพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น เอนไซม์ตับและ serum IgG กลับสู่ระดับปกติ ตรวจไม่พบ autoantibodies หรือพบ titer ต่ำๆ ($\leq 1:20$ for ANA and SMA; $\leq 1:10$ for anti-LKM-1) และไม่พบการอักเสบจากการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ

การรักษาหลักได้แก่ prednisolone (or prednisone) 2 มก/กก/วัน (ไม่เกิน 60 มก/วัน) แล้วค่อย ๆ ลดขนาดลงใน 4-8 สัปดาห์ โดยติดตามอาการและ AST, ALT, GGT, ALP เป็นระยะ ๆ เมื่อเอนไซม์ดับกลับสู่ระดับปกติจะให้ยาในขนาด 2.5-5 มก/วัน ไปอีกประมาณ 1 ปี ในกรณีที่ผู้ป่วยกำลังเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ควรให้ยาต่อไปก่อนเนื่องจากโรคมักกำเริบในช่วงนี้ได้

ถ้าไม่สามารถลดขนาดยา prednisolone ได้ หรือมีผลข้างเคียงของการให้ prednisolone ควรพิจารณาให้ azathioprine 0.5 มก/กก/วัน และเพิ่มขนาดได้จนไม่เกิน 2-2.5 มก/กก/วัน อย่างไรก็ตามในบางสถาบันแนะนำให้เริ่ม prednisolone ร่วมกับ azathioprine ตั้งแต่แรก แต่ต้องระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีตัวเหลืองร่วมด้วย

การรักษาอื่นที่อาจใช้ในกรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลัก ได้แก่ ciclosporin-A (โดยเฉพาะในผู้ป่วย AIH-1), mycophenolate mofetil (MMF) และ calcineurin inhibitors (ciclosporin, tacrolimus)

เอกสารอ้างอิง

1. Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. Arch Dis Child 2013; 98: 1012-7.
2. Mileti E, Rosenthal P, Peters MG. Validation and modification of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 417-21.
3. Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, Girolami E, Giovannelli L, Comparcola D, Nobili V. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012; 24: 739-46.