

Forhøjet alaninaminotransferase hos en fireårig pige som tidligt tegn på autoimmun hepatitis

Marianne Hørby Jørgensen¹, Vibeke Brix Christensen¹ & Otto Clemmesen²

Hos børn findes der ofte forekomst af forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)-niveau uden tilgrundsiggende leversygdom. Kronisk leversygdom hos børn er sjælden, og udredningen kan være omfattende. En trinvis tilgang til udredningen er rationel, således at børn, der har stigning i ALAT-niveauet under banale infektioner, ikke overbehandles, men at man samtidig identificerer de enkelte børn, der har kronisk leversygdom, hvilket illustreres ved nedenstående sygehistorie.

SYGEHISTORIE

En fire år gammel pige blev henvist til en børneafdeling på grund af en uge varende øm 2 × 2 cm stor knude i nakkeregionen. Man fandt forstørrede lymfeknuder submandibulært og langs m. sternocleidomastoideus. Paraklinisk fandt man forhøjet ALAT-niveau på 216 E/l (referenceinterval: 10-45 E/l), normal hæmatologi, normalt C-reaktivt protein-niveau, normalt immunglobulin (Ig) G-niveau og ingen tegn på viral hepatitis. Glatmuskelantistofniveauet var svagt positivt. Røntgen af thorax og ultralydskanning af abdomen viste normale forhold. De forstørrede lymfeknuder fortog sig, og det blev konkluderet, at pigen formentlig havde haft en virusinfektion som årsag til kirtelhævelsen på halsen og leverpåvirkningen. To måneder senere blev hun genindlagt pga. intermitterende opkastninger og fortsat forhøjet ALAT-niveau, træthed og abdominalsmerter. Leverbiopsi blev overvejet, men undladt. En måned senere var pigen i velbefindende, og behandlingen blev afsluttet på trods af et ALAT-niveau på 371 E/l. Forældrene blev opfordret til kontrol af pigen hos egen læge, men der blev aldrig taget kontrolblodprøver.

Elleve år senere sås pigen af en hudlæge efter henvisning til laserbehandling af *spider-naevi*. ALAT-niveauet var da på 1.200 E/l, og hun blev henvist til en børneafdeling, hvor man planlagde kontrolblodprøver og ultralydskanning af abdomen en måned senere. Pigen blev herefter henvist til Hepatologisk Afdeling på Rigshospitalet, hvor hun blev indlagt. ALAT-niveauet blev målt til 1.100 E/l, IgG-niveauet til 28 g/l (referenceværdi: 7,4-15,6 g/l) og koagulationsfaktor II-VII-X 0,41 (> 0,60 arbitrære enheder/l). Pigen havde cirrose stigmata med ultralydverificeret ekkotæt lever, splenomegali og retvendt flow

i vena portae med lav flowhastighed (15 cm/s). En planlagt leverbiopsi næste dag måtte aflyses pga. fallende koagulationsfaktor. På mistanke om autoimmun hepatitis (forhøjet IgG-niveau og tidligere svagt positiv glatmuskelcelleantistofniveau) påbegyndte man behandling med prednisolon 40 mg dagligt. Tolv dage senere var ALAT-niveauet på 229 E/l, og hun blev udskrevet. En leverbiopsi taget tre måneder senere viste cirrose og kronisk aktiv hepatitis (**Figur 1**). Efter 11 måneders behandling havde hun normal koagulationsfaktor II-VII-X 0,61, ALAT-niveau på 58 E/l og IgG-niveau på 9,1 g/l. Hun blev derefter behandlet med 10 mg prednisolon og 125 mg azathioprin dagligt.

DISKUSSION

Sygehistorien illustrerer, hvor betydningsfuld en tilbundsgående undersøgelse af børn med stigning i ALAT-niveauet er, således at risikoen for cirroseudvikling og evt. levertransplantation begrænses mest

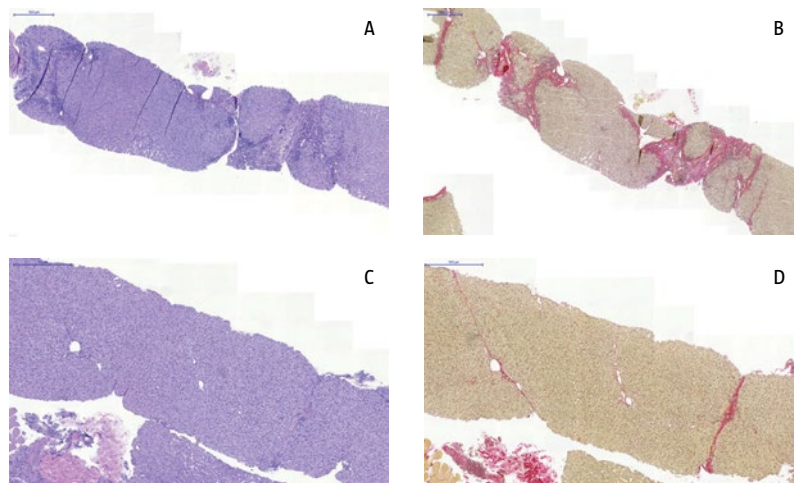
KASUISTIK

1) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet
2) Hepatologisk klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V04130265

FIGUR 1

Leverbiopsier taget i 2012 (A + B) og 2013 (C + D). Formalinfikseret og indstøbt i paraffin, skåret i tre mikrometer tykke snit og farvet med hhv. hæmatoxylineosin (A + C) og siriusrød (B + D). Siriusrød farver kollagen rødt og viser i biopsien fra 2012 (B) betydelig fibrose, vurderet som cirrose. I biopsien fra 2013 er de fibrøse septa aftaget betydeligt i tykkelse, og der resterer kun gracile bindevævssept. Histopatologisk kaldes denne tilstand for inkomplet, septal cirrose og kan opstå, når den skadelige stimulus fjernes fuldstændigt fra leveren. Scale bar angiver 500 mikrometer. (Fotos venligst udlånt af Ben Vainer, Patologifdelingen, Rigshospitalet).





TABEL 1

Vejledende algoritme til udredning af børn med forhøjet alaninaminotransferaseniveau.

Trin 1	Barnet skal have taget fuld leverbiokemi: ALAT, basisk fosfatase, gammaglutamyltransferase, INR, albumin, bilirubin (fraktioneret specielt på neonatale børn) Grundig anamnese med vægt på: medicin, arvelige sygdomme i familien, beslægtede forældre, blødningsepisoder, symptomer fra andre organsystemer, udvikling Klinisk vurdering: neurologi, vækst, stetoskopi, palpation af abdomen, hudforandringer, vurdering af gynækomasti hos drenge
Trin 2	IgG, IgA og IgM, LDH, urat, TSH, frit T3 og T4, hæmatologi, CRP, glukose, laktat, ammonium, kreatinkinase, alfa-føtoprotein, alfa-1-antitrypsin, screening for EBV, CMV og hepatitis A, B og C. Ved forhøjet konjugeret bilirubinniveau hos neonatale: HIDA-skanning med henblik på at udrede galdevejsatresi
Trin 3	Screening for cøliaki (transglutaminantistof) og inflammatorisk tarmsygdom (fækal calprotektin). Ultralydskanning af abdomen. Ved febrilia eller specifikke symptomer: blodrykning samt screening for Adenovirus og Parvo-B19
Såfremt stigningen i ALAT-niveau persisterer, og der ikke er fremkommet en diagnose ved ovenstående udredning, bør en specialafdeling i pædiatrisk hepatologi kontaktes	
Trin 4	ANA-, LKM- og GLM-antistoffer Øjenlægeundersøgelse mhp. aflejringer Neonatale: toksoplasmose, rubellae, herpes simplex, varicella. Neonatal hæmakromatose (ferritin og jern), Alagilles syndrom (røntgenundersøgelse af columna og vurdering af ansigtsmorfologi) Børn < 1 år: metabolisk screening (urin og P-aminosyrer) Børn > 3 år: Wilsons sygdom (S-ceruloplasmin) Teenagere: overvej misbrug (urin til toksikologer)
Trin 5	Screening for cystisk fibrose, hiv og evt. tuberkulose Screening for mitokondriesygdom: karnitin og acetylkarnitin Totalkolesterol, LDL, HDL og triglycerid Hvis ikke tidligere: urin til metabolisk screening samt P-aminosyrer
Trin 6	Leverbiopsi, evt. materiale til kobberbestemmelse og bestemmelse af respirationskædeenzymmer samt fedtoxidationsdefekter
Trin 7	Evt. anden billeddiagnostik: MR-angio og MRCP, CT og ERCP, ANCA og IgG-subklasser
Trin 8	Specialopgave med bl.a. gendiagnostik, knoglemarvsundersøgelse, hudbiopsi, fraktionering af fedtsyrer og galdesalte samt lysosomale enzymer

ALAT = alaninaminotransferase; ANA = antinukleære antistoffer; ANCA = antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer; CMV = *Cytomegalovirus*; CRP = C-reaktivt protein; EBV = Epstein-Barr-virus; ERCP = endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi; GLM = glatmuskelcelleantistoffer; HDL = højdensitetslipoprotein; HIDA-skanning = en type technetiumscintigrafi; Ig = immunoglobulin; INR = *international normalized ratio*; LDH = laktatdehydrogenase; LDL = lavdensitetslipoprotein; LKM = lever-nyre-mikrosomantistoffer; MRCP = MR-kolangiopankreatografi; TSH = thyroideastimulerende hormon.

muligt. Det er usikkert, hvor mange raske børn der har intermitterende forhøjelse af ALAT-niveauet uden klinisk betydning. I en nyligt publiceret dansk undersøgelse af børn og unge med autoimmun hepatitis havde 75% cirrose på debuttidspunktet [1], hvilket tyder på længere tids sygdom. Hos voksne er det påvist, at korrekt behandling af autoimmun sygdom kan nedsætte graden af fibrose fundet ved leverbiopsi [2]. Stigning i ALAT-niveauet i barnealderen kan derfor have stor betydning og bør udredes hos alle børn og unge. Der er ikke evidensbaserede undersøgelser, hvor man har fulgt børn med påvist stigning i ALAT-niveauet. Vores anbefaling bygger på en algoritme, som vi har fundet klinisk brugbar (Tabel 1). Vi anbefaler, at børn og unge med ALAT-niveau på 45-100 E/l observeres og udredes, hvis stigningen i ALAT-niveauet har varet over 1-2 måneder. Børn med ALAT-niveau over 100 E/l bør udredes, hvis gentagne målinger viser forhøjelse af ALAT-niveauet. En trinvis udredning af børn med forhøjelse af ALAT-niveau bør tage udgangspunkt i barnets alder og kliniske symptomer. Vores anbefaling gælder også overvægtige børn og unge med stigning i ALAT-niveauet og *non-alcoholic fatty liver disease*, hvilket stemmer overens

med de nyeste anbefalinger fra European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [3]. Årsager til stigning i ALAT-niveauet hos børn og unge kan inddeles i følgende hovedkategorier: infektiøse årsager, autoimmune sygdomme, anatomiske anomalier, onkologiske diagnoser, endokrinologiske sygdomme, overvægt, toksisitet samt arvelige og metaboliske sygdomme. Behandling af hovedparten af leversygdommene hos børn og unge er en højtspecialiseret funktion, hvorfor man ved behov for udredning længere end trin 3 skal kontakte en pædiatrisk afdeling med højtspecialiseret funktion i leversygdomme.

KORRESPONDANCE: Marianne Hørby Jørgensen, BørneUngeKlinikken 4072, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: mari@dadlnet.dk

ANTAGET: 10. juli 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. september 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Vitfell-Pedersen J, Jørgensen MH, Müller K et al. Autoimmune hepatitis in children: a population based study from East Denmark. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:376-9.
- Larsen FS, Vainer B, Eefsen M et al. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3232-6.
- Vajro P, Lenta S, Socha P et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:700-13.