

Påvirket leverbiokemi hos børn med reumatologiske sygdomme

Helene Mygind Wolsk, Marianne Hørby Jørgensen & Susan Nielsen

STATUSARTIKEL

BørneUngeKlinikken,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2018;180:V06170472

Reumatologiske sygdomme hos børn er sjældne og omfatter en bred vifte af sygdomme, hvoraf den hyppigste er juvenil idiopatisk arthritis (JIA), med en prævalens på 44,7 pr 100.000 [1]. Andre sygdomme er de autoinflammatoriske lidelser såsom genetiske febersyndromer og kronisk recidiverende osteomyelitis, komplekse bindevævssygdomme såsom systemisk lupus erythematosus (SLE), juvenil dermatomyositis (JDM) og *mixed connective tissue disease*, sklerodermi samt vaskulitis-sygdomme [1-4]. Sjældnere ses andre autoimmune lidelser som immunglobulin (Ig)G4-relateret sygdom [5]. Påvirket leverbiokemi hos børn, der har disse sygdomme, kan skyldes flere faktorer: 1) reumatologiske sygdomme er immunmedierede, og leveren indgår i produktionen af cytokiner, som er vigtige signalstoffer i det immunologiske beredskab, 2) leveren producerer immunkomplekser, som har en helt central rolle i udviklingen af artritissymptomer, og 3) leveren kan være et selvstændig *target* i den immunologiske reaktion, som det ses ved autoimmun leversygdom [6].

ÅRSAGER TIL LEVERAFFEKTION HOS BØRN OG UNGE MED REUMATOLOGISKE SYGDOMME

Påvirket leverbiokemi hos børn og unge med reumatologiske sygdomme kan være en del af sygdomsbilledet. Dette kan ses ved alle reumatologiske sygdomme med systemisk affektion. Leveraffektionen kan være sekundær, hyppigst medicinudløst. Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler kan give en reversibel hepatotoksisk leveraffektion, og systemisk behandling i store doser med kortikosteroider kan give steatohepatitis. Methotrexatbehandling er velbeskrevet som årsag til

leverpåvirkning hos børn, enten som en benign elevering af leverenzzymer eller sjældnere som hepatisk fibrose, som kan udvikle sig til levercirrose [7].

Hos børn og unge med komplekse bindevævssygdomme kan påvirket leverbiokemi ses som en del af den primære sygdom [8]. Der er også rapporteret om et overlap imellem komplekse bindevævssygdomme og autoimmune leversygdomme såsom autoimmun hepatitis (AIH) og autoimmun skleroserende kolangitis (ASC), dog er forskningen på dette område begrænset [9]. AIH og ASC ses også i forbindelse med andre autoimmune sygdomme, hyppigst inflammatorisk tarmsygdom [10].

AIH er en progressiv inflammatorisk leversygdom, som er kendetegnet ved et forhøjet leverenzymniveau, forhøjet IgG-niveau og tilstedeværelse af autoantistoffer. Ud fra tilstedeværelsen af autoantistoffer kan AIH opdeles i to former. AIH1 er den hyppigste og er karakteriseret ved tilstedeværelsen af antinukleære antistoffer (ANA) og glat muskelcelle-antistoffer (GLM). AIH2 er sjældnere, men ses hyppigere hos børn end hos voksne [11, 12]. Her ses der positive levercytosolantistoffer (anti-LC-1) eller lever-nyre-mikrosomalantistoffer, GLM er som oftest negativ, men kan være til stede. Hos ca. 10% af børn og unge med AIH kan der ikke påvises specifikke autoantistoffer. Ved histologisk undersøgelse ses der ved begge former portal infiltration af lymfocytter og plasmaceller, som spreder sig ud i vævet (interfaseaktivitet). I mere fremskredne tilfælde kan der ses fibrose og cirrose (**Figur 1**). AIH kan have ekstrahepatologiske manifestationer, som ligner JIA's, såsom smerter i led og sjældnere hævelse af led [11, 13]. I modsætning til hos voksne, ses der ved skleroserende kolangitis hos børn ofte autoimmune manifestationer, hvorfor nomenklaturen ASC ofte anvendes hos børn, mens tilstanden hos voksne benævnes primær skleroserende kolangitis. ASC forekommer sjældnere i forbindelse med reumatologiske sygdom end AIH. ASC er kendetegnet ved inflammation og fibrose af de intra- og/eller ekstrahepatiske galdegange, og der kan ses andre autoimmune manifestationer. Hos børn er der et stort overlap mellem AIH og ASC [14], og i et prospektivt studie med 16 års opfølgningstid fandt man, at ca. halvdelen af børnene med AIH havde magnetisk reso-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Påvirket leverbiokemi hos børn og unge med reumatologiske sygdomme ses. Den udløsende årsag kan være medicininduceret, men påvirkningen kan også ses som en del af sygdomsbilledet.
- ▶ Autoimmun leversygdom kan ses som autoimmun skleroserende kolangitis eller autoimmun hepatitis, og er en vigtig differentialdiagnose ved påvirket leverbiokemi hos børn og unge med reumatologiske sygdomme.
- ▶ Tidlig diagnosticering og behandling af den bagvedliggende årsag for den påvirkede leverbiokemi er vigtig, da manglende eller sen iværksat behandling kan medføre dekompenseret cirrose med risiko for levertransplantation og/eller død.

nans-kolangiopankreatografi (MRCP)-verificerede forandringer af galdegangene, hvilket er patognomisk for ASC [12]; hos ca. 25% af patienterne, som havde forandringer på MRCP, fandtes der ikke histologiske forandringer af galdegangene, hvorfor begge undersøgelser er nødvendige. De øvrige fund ved ASC ligner fundene ved AIH. I **Tabel 1** er opdelingen imellem AIH1, AIH2 og ASC skitseret, baseret på 52 børn, som initialt var diagnosticeret med AIH [11].

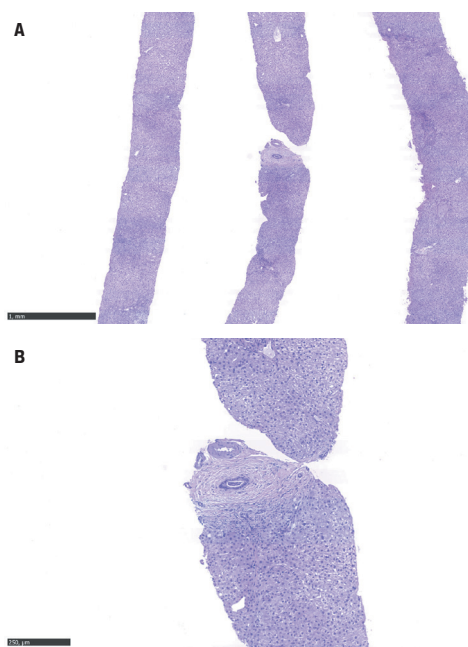
Prognosen ved skleroserende kolangitis er alvorlig, og det er blevet rapporteret, at der hos 38% af børn og unge, som var diagnosticeret med skleroserende kolangitis, udvikledes kompliceret leversygdom, defineret som portal hypertension, obstruktiv kolangitis, kolangiokarcinom eller behov for levertransplantation i løbet af en opfølgningstid på fem år [15].

En nyligt beskrevet autoimmun sygdom, IgG4-relateret sygdom (IgG4-RD), kan også være involveret i udviklingen af leversygdom. Den ses fortrinsvist hos midaldrende patienter, men der er også rapporteret om tilfælde hos børn [5, 16]. IgG4-RD er en sjælden fibroinflammatorisk sygdom, som er karakteriseret ved infiltration i vævet af IgG4-positive plasmaceller og kan aficere alle kroppens organer, fraset hjernen [5]. De diagnostiske kriterier er skitseret i **Tabel 2** [17]. Skleroserende kolangitis er tidligere beskrevet værende udløst af IgG4-RD [5], dog kan det være svært at stille diagnosen IgG4-RD, når sygdommen rammer områder, hvor det er svært at foretage biotering, som det er tilfældet hos børn med skleroserende kolangitis.

Børn, der lider af systemisk JIA, har ofte let hepatomegali, men der ses sjældent egentlig påvirkning af leverbiokemien. Leveraffektion sekundært i forbindelse med SLE er hyppig og ses hos mere end 30%, og 40% har hepatomegali [18]. Denne leverpåvirkning kan være medicininduceret, men der ses også en primært lupusassocieret hepatitis, som har et mildere forløb end AIH. AIH og fedtlever ses også hyppigere hos patienter med SLE end hos andre reumatologiske patienter. Hos børn med JDM kan der ved debuten af sygdommen være markant forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)-niveau, og i visse tilfælde ses det forhøjede ALAT-niveau inden muskelsymptomerne. Man skal være opmærksom på, at stigningen i ALAT-niveauet oftest er udtryk for muskelskade og ikke skyldes leverpåvirkning. Dette kan ofte forsinke korrekt diagnosticering af JDM [19].

Makrofagaktiverende syndrom (MAS), også kaldet sekundær hæmfagocyterende lymfocytose, er en meget sjælden komplikation i forbindelse med bl.a. systemisk JIA (SJIA) og SLE. MAS er en alvorlig tilstand med høj dødelighed, som skyldes dysfunktion af immunforsvaret med ukontrolleret systemisk proliferation af T-lymfocytter og makrofager, der resulterer i massiv produktion af cytokiner og heraf følgende leversvigt.

FIGUR 1



A. Hæmatoxylin-eosin (HE)-farvning af nålebiopsier fra leveren. Der ses let kronisk portal inflammation og moderat fibrose. **B.** HE-farvning af nålebiopsier fra leveren. Der ses karakteristisk koncentrisk fibrose omkring en portal galdegang. (Billederne er venligst udlånt af Patologifdelingen, Rigshospitalet).

TABEL 1

Symptomer og typiske fund ved autoimmun hepatitis (AIH) og autoimmun skleroserende kolangitis (ASC) [11].

	AIH 1	AIH 2	ASC
Alder ved debut, median, år	11	7	12
Piger:drenge, n	4:1	Ukendt	Ingen forskel
Andre autoimmune sygdomme, %	22	20	48
MR-kolangiopankreatikografi	Normal	Normal	Sklerose/fibrose af galdegange
Antinukleære antistoffer	Evt. positiv	Evt. positiv	Evt. positiv
Antiglattmuskulantistoffer	Positiv	Evt. positiv	Evt. positiv
Anti-lever-nyre-mikrosomalantistoffer-1	Negativ	Positiv	Negativ
Antilevercytosolantistoffer-1	Negativ	Positiv	Negativ
Biopsi	Plasmacelleinfiltration i portalrummet og væv: grænsefladehepatitis		Inflammation af galdegange samt portalrum og levervæv Kan være normal
Akut leversvigt, %	Sjældent	25	Sjældent
Kronisk leversvigt, %	Ca. 12	Ca. 10	Ca. 26
Immunglobulin G	Positiv	Oftest normal	Positiv
Alaninaminotransferaseniveau	Forhøjet	Forhøjet	Forhøjet eller normalt

Kardinalsymptomerne er vedvarende feber, hepatosplenomegali, neurologisk dysfunktion, og hæmorrhagiske manifestationer. Karakteristiske fund er pancytopeni, forhøjede leverenzymmer, triglycerider og ferritin samt nedsat fibrinogen. Ved knoglemarvsbiopsi kan der ses makrofag hæmfagocytose [20].



TABEL 2

Diagnostiske kriterier for immunglobulin G4-relateret sygdom (IgG4-RD) [17].

Kriterium 1

Klinisk og/eller radiologisk undersøgelse viser diffus/lokaliseret hævelse eller solid masse i ≥ 1 organer

Kriterium 2

Hæmatologisk påvist eleveret serum-IgG4-koncentration ≥ 135 mg/dl

Kriterium 3

Histopatologisk påvist:

Udtalt lymfocyt- og plasmacelleinfiltration og fibrose

Infiltration af IgG4-positive plasmaceller: ratio af IgG4/IgG-positive celler $> 40\%$ og $> 10\%$ IgG4-positive plasmaceller

Diagnose af IgG4-RD, kombination af kriterier

Sikker: 1 + 2 + 3

Sandsynlig: 1 + 3

Mulig: 1 + 2

Sekundær amyloidose er i dag sjælden. Tilstanden kan ses ved SJIA og ved autoinflammatoriske sygdomme som familiær middelhavsfeber (FMF), særligt hos patienter, der er homozygot M694V, som er den hyppigst forekommende genmutation hos patienter med FMF. Der kan ses hepatomegali og forhøjede leverenzymmer, men i praksis ses der fortrinsvis involvering af nyrer og gastrointestinalkanalen [21].

DIAGNOSTICERING OG BEHANDLING

Ved påvirket leverbiokemi hos børn med reumatologiske sygdomme er tidlig diagnosticering og behandling vigtig, da prognosen forværres ved fremskreden ubehandlet sygdom. I Danmark er vaccination med hepatitis B-virus ikke en del af vaccinationsprogrammet, derfor screenes alle børn og unge, der sættes i immun-suppressiv behandling forinden for hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus, og de HBV-seronegative patienter anbefales HBV-vaccination [22]. I de europæiske guidelines for børn og unge med reumatologiske sygdomme anbefales der ikke rutinemæssig screening for HBV [23].

Diagnosen leversygdom hos børn med reumatologiske sygdomme stilles på baggrund af anamnesticke oplysninger, måling af forhøjede leverenzymmer og autoantistoffer i blodet, ultralydundersøgelse af abdomen, leverbiopsi og MRCP.

Til diagnosticering af AIH findes et scoringssystem baseret på forekomst af antistoffer, forhøjet IgG, histologiske fund og eksklusion af viral hepatitis. Det scoringssystem er dog ikke er valideret til børn [24].

Hos børn med reumatologisk sygdomme og påvirket leverbiokemi bør man initialt udelukke, at tilstanden er medicinudløst. Dette gøres ved at ændre dosering og/eller skifte til et andet præparat. I sjældne tilfælde kan der være tvivl om diagnosen, og vha. en le-

verbiopsi kan man her afklare, om der er inflammation omkring centralvenen, steatose eller tegn på veno-okklusiv sygdom, som det oftest ses ved medicininduceret leverpåvirkning, i modsætning til ved autoimmun hepatitis, hvor inflammationen primært ses i portalrummene [25]. Medicinudløst leverpåvirkning ses hyppigst hos patienter, der har JIA og er i methotrexat-behandling. Ved de komplekse reumatologiske sygdomme såsom SLE og SJIA skal det udelukkes, at leveraffektion er en del af sygdommen, og sekundært skal der udelukkes amyloidoseudvikling. Udredningen foregår primært hos en pædiatrisk reumatolog, men ved manglende diagnose er det vigtigt, at der bliver konfereret med en pædiatrisk hepatolog og evt. også Center for sjældne sygdomme, Rigshospitalet. I **Figur 2** er der skitseret en trinvis udredning af ALAT-forhøjelse, det skal dog bemærkes, at udredningen bør individualiseres efter kliniske og parakliniske fund.

Behandlingen afhænger af den udløsende årsag. Ved AIH er standardbehandlingen prednisolon 1-2 mg/kg/dag, indtil der er konstateret et sikkert fald i transaminaseniveauerne, herefter nedtrappes dosis over 2-3 måneder til 2,5-5 mg/dag. Hos børn, som vejer < 15 kg, trappes dosis som regel ned til 1,25 mg/dag. Dog afhænger dette primært af behandlingsresponsen, og hos børn, der har været svære at få i remission, bør dosis holdes på 5 mg/dag i en årrække [26].

Hos flertallet ses faldet i transaminaseniveauerne i løbet af 2-4 ugers behandling. Ved sikkert fald i ALAT-niveauet suppleres der med azathioprin eller mycophenolatmofetil. Ved manglende effekt eller bivirkninger kan der skiftes til ciclosporin A eller tacrolimus [27]. Ved ASC suppleres der med ursodeoxycholsyre (UDCA) for at behandle galdegangsaffectationen [28]. ASC er oftere end AIH behandlingsrefraktær, og effekten af UDCA diskuteres stadig [26]. Et randomiseret studie har vist, at risikoen for at udvikle alvorlige senfølger såsom øsofagusvaricer, leversvigt og død steg signifikant hos gruppen, der var i behandling med UCDA [29].

Behandling af MAS har traditionelt været højdosisteroid kombineret med ciclosporin og evt. etoposid samt intravenøs indgift af Ig. Nyere forsøg har desuden vist lovende resultater for biologisk behandling, der retter sig mod især cytokinerne interleukin (IL)-1 β og IL-6 [30].

PERSPEKTIVERING

På trods af at påvirket leverbiokemi hos børn med reumatologiske sygdomme er en hyppig tilstand, er denne sammenhæng sparsomt belyst i litteraturen. Vi har for nylig diagnosticeret to børn, som havde ASC og samtidig havde en reumatologisk lidelse. Patient 1 var en otteårig pige, som blev diagnosticeret med JDM. Hun havde ydermere positiv p-antineutrofile cytoplasmati-

ske antistoffer (ANCA) (negativ myeloperoxidase (MPO)-ANCA, proteinase3 (PR3)-ANCA og cytoplasmatisk (C)-ANCA), positiv ANA og forhøjede niveauer af ALAT, basisk fosfatase, γ -glutamyltransferase (GGT), kreatinkinase og IgG. Der var normal histologi, men ved MRCP afsløredes fibrosering af galdegangene, hvilket er foreneligt med skleroserende kolangitis. Behandling herfor med mycophenolsyre, UDCA og kortikosteroider normaliserende hendes leverenzzymer.

Patient 2 var en tidligere rask 12-årig dreng, der havde haft længerevarende abdominale smerter, vægttab, feber, artralgi og et ukarakteristisk exanthem. Han havde forhøjede niveauer af ALAT, basisk fosfatase, GGT og ferritin. MPO-ANCA var positiv, IgG-niveauet var normal. Ingen primær diagnose blev stillet, førend en leverbiopsi viste mild steatose, og resultaterne af en MRCP var forenelige med ASC. Behandling herfor med mycophenolsyre, UDCA, kortikosteroider samt hydroxychloroquin normaliserede leverenzzymerne.

Disse to sygehistorier illustrerer vigtigheden af sufficient udredning af børn med reumatologiske lidelser, da ASC har en alvorlig prognose. Tidlig diagnosticering og behandling af ASC såvel som andre leversygdomme er vigtig for at opnå den bedste prognose.

SUMMARY

Helene Mygind Wolsk, Marianne Hørby Jørgensen & Susan Nielsen:

Affected liver biochemistry in children with rheumatic diseases

Ugeskr Læger 2018;180:V06170472

Children with rheumatic diseases often have elevated liver biochemistry. This can be triggered by medical treatment, e.g. methotrexate can induce liver injury ranging from mild to severe. Autoimmune hepatitis and sclerosing cholangitis are also seen in conjunction with rheumatic diseases, and early diagnosis and treatment is crucial to prevent development of cirrhosis and liver transplantation. Macrophage activation syndrome is a rare but important differential diagnosis as it is a potentially fatal complication to systemic rheumatic diseases, causing liver dysfunction and multi-organ failure.

KORRESPONDANCE: Susan Nielsen. E-mail: susan.nielsen@regionh.dk

ANTAGET: 17. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. maj 2018

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

LITTERATUR

1. Harrold LR, Salman C, Shoor S et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996-2009. *J Rheumatol* 2013;40:1218-25.
2. Lis-Świąty A, Skrzypek-Salamon A, Ranoz-Janicka I et al. Localized scleroderma: clinical and epidemiological features with emphasis on adulthood- versus childhood-onset disease differences. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1595-603.
3. Berard RA, Laxer RM. Pediatric mixed connective tissue disease. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:28.
4. Rigante D. The fresco of autoinflammatory diseases from the pediatric perspective. *Autoimmun Rev* 2012;11:348-56.



FIGUR 2

Flow chart over udredning af børn med reumatologiske sygdom og stigning i alaninaminotransferase niveauet.

ALAT-stigning hos børnereumatologiske patienter:
 < 100 E/l – observer klinisk og biokemisk
 > 100 E/l ved gentagne målinger – start udredning

Trin 1

- ▶ Anamnese (obs. medikamina)
- ▶ Klinisk vurdering
- ▶ Fulde leverbiokemiske undersøgelser

Trin 2 (fortsat diagnostisk uafklaret)

- ▶ Autoantistoffer: ANA, anti-DNA, LKM, GLM
- ▶ IgG, IgA
- ▶ LDH og urat
- ▶ Glukose, hæmatologi og CRP
- ▶ UL-skanning af abdomen
- ▶ Laktat, ammonium, CK, alfa-føtoprotein
- ▶ Virusserologi (EBV, CMV, hepatitis A-C, adenovirus, parvovirus B-19)

Trin 3 (fortsat diagnostisk uafklaret: kontakt pædiatrisk hepatolog)

- ▶ MRCP
- ▶ Leverbiopsi
- ▶ Øjenlægeundersøgelse
- ▶ Børn < 1 år: evt. metabolisk screening
- ▶ Børn > 3 år: S-ceruloplasmin (Wilson's sygdom)
- ▶ Teenagere: overvej misbrug
- ▶ Cøliakiudredning (IgA-anti-transglutaminase og IgG-antideamideret gliadinpeptid)

Trin 4 (overvejende specialistopgave)

- ▶ Udredning for metaboliske sygdomme og mitokondriesygdomme, også hos børn > 1 år: total kolesterol (LDL, HDL, triglycerid) – konferer med Center for Sjældne Sygdomme, Rigshospitalet
- ▶ Urinopsamling (kobberbestemmelse)
- ▶ Galdevejssygdomme: total galdesalte, DNA til diagnostik for bl.a. Alagilles syndrom og PFIC

ALAT = alaninaminotransferase; ANA = antinukleære antistoffer; CK = kreatinkinase; CMV = cytomegalovirus; CRP = C-reaktivt protein; EBV = Epstein-Barr-virus; GLM = anti-glatmuskel-antistoffer; HDL = *high-density lipoprotein*; Ig = immunoglobulin; LDH = laktatdehydrogenase; LDL = *low-density lipoprotein*; LKM = levernyremikrosomale antistoffer; MRCP = magnetisk resonans-kolangiopankreatikografi; PFIC = progressiv familiær intrahepatisk kolestase.

5. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
6. Schlenker C, Halterman T, Kowdley KV. Rheumatologic disease and the liver. *Clin Liver Dis* 2011;15:153-64.
7. Lahdenne P, Rapola J, Ylijoki H et al. Hepatotoxicity in patients with juvenile idiopathic arthritis receiving longterm methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2002;29:2442-5.
8. Takahashi A, Abe K, Yokokawa J et al. Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases. *Hepatol Res* 2010;40:1092-7.
9. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63:123-9.
10. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322:1829-36.
11. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3360.
12. Gregorio GV, Portmann B, Karani J et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-53.
13. Wong GW, Heneghan MA. Association of extrahepatic manifestations with autoimmune hepatitis. *Dig Dis* 2015;33(suppl 2):25-35.
14. Vitfell-Pedersen J, Jørgensen MH, Müller K et al. Autoimmune hepatitis in children in Eastern Denmark. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:376-9.
15. Deneau M, Jensen MK, Holmen J et al. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology* 2013;58:1392-400.
16. Karim F, Loeffen J, Bramer W et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:18.
17. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22:21-30.
18. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:436-41.
19. Scola RH, Werneck LC, Prevedello DMS et al. Diagnosis of dermatomyositis and polymyositis: a study of 102 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:789-99.
20. Ravelli A, Minoia F, Davi S et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:481-9.
21. Nakamura T. Amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: pathophysiology and treatments. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:850-7.
22. Belard E, Bryld LE, Dahlerup J et al. Retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF-alfa. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi, 2014.
23. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1704-12.
24. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.
25. Khoury T, Rmeileh AA, Yosha L et al. Drug induced liver injury: review with a focus on genetic factors, tissue diagnosis, and treatment options. *J Clin Transl Hepatol* 2015;3:99-108.
26. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M et al. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003;38:210-7.
27. Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS et al. Second-line agents in pediatric patients with autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:6-15.
28. Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900-7.
29. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VAC et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-14.
30. Grom AA, Horne A, de Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:259-68.