

# Autoimmunhepatitis

Fernando Alvarez, Montréal

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds und Johannes Spalinger, Luzern

Die Autoimmunhepatitis ist eine Krankheit unbekannter Ätiologie, die unbehandelt bei den meisten Patienten zur Leberzirrhose und -insuffizienz führt. Beobachtungen von Klinik und Labor weisen darauf hin, dass es sich um eine multifaktorielle Krankheit handelt, bei welcher sowohl genetische wie auch Umweltfaktoren einen Entzündungsprozess auslösen und unterhalten.

Man kennt zurzeit zwei Typen von Autoimmunhepatitiden, welche sich durch das Vorhandensein spezifischer Autoantikörper im Serum unterscheiden. Patienten mit einer Autoimmunhepatitis Typ 1 haben Autoantikörper gegen die glatte Muskulatur (SMA), die spezifisch gegen die Aktinfilamente gerichtet sind, zudem finden sich bei einem Teil dieser Patienten Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA). Charakteristisch für die Autoimmunhepatitis Typ 2 sind Autoantikörper gegen Leber- und Nierenmikrosome, welche ein retikulo-endoplasmatisches Protein, das Cytochrom P450-2D6 (CYP2D6), erkennen. Bei einem Teil der Patienten sind diese assoziiert mit Autoantikörpern gegen das Lebercytosol, welche gegen das Enzym Formiminotransferase-Cyclodeaminase (FTCD) gerichtet ist. Die Inzidenz der Autoimmunhepatitis Typ 1 sind auf der ganzen Welt ähnlich, die Autoimmunhepatitis Typ 2 hingegen ist in Europa häufiger.

## Klinik

Die Autoimmunhepatitis befällt vor allem Mädchen. Bei der Autoimmunhepatitis Typ 1 sind 70% der betroffenen Patienten weiblich, bei der Autoimmunhepatitis Typ 2 sind es 90%. Die Krankheit wird meistens im pädiatrischen Alter diagnostiziert; 40–50% der Patienten mit Autoimmunhepatitis Typ 1 erkranken vor dem 20. Lebensjahr und bei 90% der Patienten mit Autoimmunhepatitis Typ 2 wurde die Diagnose zu diesem Alter bereits gestellt. Das mittlere Alter bei Diagnose einer Autoimmunhepatitis Typ 1 liegt bei 10½ Jahren, bei der Autoimmunhepatitis Typ 2 sind es 6½ Jahre.

Die Hälfte der Patienten weist bei der Erstkonsultation eine akute Hepatitis auf, davon

< 5% eine fulminante oder subfulminante Form (Tabelle 1). Bei den übrigen Patienten führen unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Inappetenz oder Gewichtsverlust zur Diagnose. Bei 10–15% der Patienten wird die Diagnose wegen einer zufällig festgestellten Lebervergrößerung oder wegen erhöhter Transaminasen gestellt. Meist führen Zeichen wie Sternnaevi oder ein Palmarerythem den Kliniker zur Verdachtsdiagnose einer chronischen Lebererkrankung. Bei einer Minderzahl von Patienten lassen eine extrahepatische Autoimmunkrankheit und Symptome, welche durch diese nicht erklärt werden, den Kliniker eine Leberkrankheit vermuten (Tabelle 2). Das Hauptproblem ist das lange Intervall zwischen den ersten Symptomen und der Diagnose. Diese Verzögerung ist der Grund, dass bereits bei Diagnosestellung bei den meisten Patienten eine fortgeschrittene Leberfibrose vorliegt. Die einzige Möglichkeit, dies zu verhindern, ist bei den oben beschriebenen Symptomen an diese Krankheit zu denken.

Zu bedenken ist, dass die Autoimmunhepatitis einen fluktuierenden Verlauf annehmen kann. Dies ist auch die Erklärung dafür, weshalb die Diagnose oft sehr spät gestellt wird.

Die meisten Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnose eine vergrösserte Leber von fester bis harter Konsistenz und eine Milzvergrößerung als Ausdruck einer portalen

### Erscheinungsformen/Symptomatik:

- akute Hepatitis
- chronische Hepatopathie:
  - feste oder harte Hepatomegalie
  - Splenomegalie
  - Sternnaevi
  - Palmarerythem
- Unspezifische Symptome:
  - grosse Müdigkeit
  - Ausfall der Menses
- Zufallsbefund:
  - erhöhte Transaminasen
  - Hepatomegalie (± Splenomegalie)
- Extrahepatische Autoimmunerkrankung

Tabelle 1: Erscheinungsformen bei Patienten mit Autoimmunhepatitis

Hypertension. Trotz der Häufigkeit der Leberzirrhose und der portalen Hypertension sind Magendarmblutungen vor und nach Diagnose einer Autoimmunhepatitis selten. Extrahepatische Autoimmunkrankheiten werden bei mehr als einem Drittel der Patienten oder ihrer Familienmitglieder beobachtet. Die Suche solcher Erkrankungen ist für die Diagnose von grosser Bedeutung. Einige dieser extrahepatischen Autoimmunkrankheiten sind für die Autoimmunhepatitis Typ 1 charakteristisch, andere hingegen für die Autoimmunhepatitis Typ 2 (Tabelle 2). Trotz der Häufigkeit von Autoimmunkrankheiten oder einer positiven Familienanamnese für extrahepatische Autoimmunkrankheiten sind Fälle von Autoimmunhepatitiden bei Geschwistern eher selten. Ein besonderes Augenmerk gilt dem gemeinsamen Auftreten von Autoimmunhepatitis

Extrahepatische Autoimmunkrankheiten	AIH Typ 1	AIH Typ 2
Arthritis	⊕	-
Colitis ulcerosa	⊕	-
Morbus Crohn	⊕	-
Hämolytische Anämie	⊕	-
Glomerulonephritis	⊕	-
Diabetes mellitus	±	⊕
Thyreoiditis	±	⊕
Vitiligo	-	⊕
Alopezie	-	⊕

Tabelle 2: Häufigste extrahepatische Autoimmunkrankheiten

Typ 1 und Coeliakie. Hier ist zu bemerken, dass sich die erhöhten Leberenzyme bei der Coeliakie durch eine glutenfreie Diät normalisieren. Nur in seltenen Fällen kann in der Leberbiopsie eine chronisch aktive Hepatitis gefunden werden, die eine immunsuppressive Behandlung notwendig macht.

**Labor**

Der fluktuierende Verlauf der Autoimmunhepatitis erklärt die stark wechselnden Werte der Transaminasen, die zum Zeitpunkt der Diagnose das 1.5- bis 50-fache der Norm erreichen können. Die Gammaglutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) und die alkalische Phosphatase sind häufig nur leicht erhöht (Tabelle 3). Falls die  $\gamma$ -GT oder die alkalische Phosphatase mehr als 2- bis 2 1/2-mal über der Norm liegen, sollte man an die Möglichkeit von Gallengangskomplikationen denken und eventuell eine Cholangiographie erwägen. Bei klassischen Fällen von Autoimmunhepatitis Typ 1 kann nach Jahren eine sklerosierende Cholangitis auftreten.

Das wichtigste Kennzeichen der Autoimmunhepatitis ist die Proliferation von B-Zellen vom polyklonalen Typ. Die Aktivierung dieser Zellen erzeugt eine Hypergammaglobulinämie. Diese Hypergammaglobulinämie ist gekennzeichnet durch die Zunahme der Immunglobuline Typ IgG. Die Immunglobuline vom Typ IgM liegen im Normbereich. IgA liegt innerhalb oder unterhalb des Normbereichs, wie dies auch bei anderen Autoimmunkrankheiten bekannt ist. Ein genetisch bedingter Mangel an Faktor 4 des Komplements wurde bei fast einem Drittel der Patienten beobachtet.

Eine Hypoalbuminämie und eine mehr oder weniger ausgeprägte Gerinnungsstörung

- schwankende Transaminasenerhöhung
- $\gamma$ -GT unter 2 x der Norm
- Hypergammaglobulinämie (hyper IgG)
- zirkulierende Autoantikörper (> 90% der Patienten)
- Hypoalbuminämie (ca. 50% der Patienten)
- Gerinnungsstörung (ca. 50% der Patienten)
- Fehlen viraler Marker

Tabelle 3: **Labormerkmale der Autoimmunhepatitis**

Autoantikörper (Antigen)	Autoimmunhepatitis	
	Typ 1	Typ 2
SMA (F-aktin)	⊕	-
ANA (verschiedene)	⊕	-
LKM <sup>1</sup> (CYP2D6) <sup>5</sup>	-	⊕
LC <sup>2</sup> (FTCD) <sup>6</sup>	-	⊕
SLA <sup>3</sup> (tRNP(ser) <sup>7</sup> )	+	+
ASGPR <sup>4</sup>	+	+

Tabelle 4: **Serologische Marker bei Patienten mit Autoimmunhepatitis**

- 1) Antileber- und Antierenmikrosome (anti-liver-kidney microsomes = LKM)
- 2) Antilebercytosol (anti-liver cytosol = LC)
- 3) Lösliches Anti-Antigen der Leber (anti-soluble liver antigen = SLA)
- 4) Antiasyloglykoproteinrezeptor (anti-asyloglycoprotein receptor = ASGPR)
- 5) Cytochrom P450 2D6
- 6) Formiminotransferase cyclodeaminase
- 7) Ribonukleoprotein

sind Zeichen der Leberinsuffizienz und finden sich bei fast der Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose (Tabelle 3).

Die Suche nach Autoantikörpern ist wichtig für die Diagnose und erlaubt einen raschen Beginn der Behandlung. (Tabelle 4) Die Titer dieser Antikörper sind sehr variabel und schwanken zwischen 1/100 und 1/500000. Die am häufigsten verwendete Methode ist die indirekte Immunfluoreszenz, welche in spezialisierten Labors durchgeführt werden sollte, die genügend Erfahrung in der Interpretation der Resultate haben. Dank der Entwicklung von ELISA- und Radioimmunsaymethoden, welche spezifische Antigene anpeilen, können zirkulierende Autoantikörper bei der Autoimmunhepatitis nachgewiesen werden. Durch die Verwendung von synthetisch hergestellten Epitopen, welche dem Peptid des Autoantigens entsprechen, können Autoantikörper mit grosser Sensibilität und Spezifität nachgewiesen werden. Gewisse Autoantikörper, wie die gegen die löslichen Leberantigene und gegen die Asialoglykoproteinrezeptoren gerichteten Antikörper, sind nicht für einen bestimmten Typ von Autoimmunhepatitis charakteristisch. Ihre diagnostische Bedeutung ist unklar, insbesondere auch, weil in den meisten klinischen Zentren Schwierigkeiten bestehen, diese überhaupt nachzuweisen.

**Histologie**

Die Autoimmunhepatitis zeichnet sich durch eine lymphoplasmocytäre Infiltration aus, bestehend aus CD4-Zellen, aus B-Lympho-

cyten und aus Plasmocyt. Die lymphoplasmocytäre Infiltration betrifft die Leberläppchen und verursacht die als «interface hepatitis» bezeichneten Veränderungen. Bei den Lymphocyt, die das Leberläppchen infiltrieren, handelt es sich mehrheitlich um T-Zellen des CD8-Typs. Der portale und periportale Infiltrationsgrad, wie auch die lobuläre Entzündung werden durch den fluktuierenden Verlauf der Krankheit beeinflusst. Es überrascht deshalb nicht, dass trotz Vorhandensein aller klinischen Zeichen und Labormerkmale einer Autoimmunhepatitis die lymphocytäre Infiltration nur gering ist, aber auch stark ausgeprägt sein kann.

Ein Merkmal, welches in 10-20% der Leberbiopsien bei Autoimmunhepatitis erkannt und interpretiert werden muss, ist das Vorhandensein von mehrkernigen Hepatocyt oder Riesenzellen. Auch Epithelanomalien der Gallenwege wurden beschrieben; diese sind aber nicht mit cholangiographischen Veränderungen assoziiert. Kürzlich wurden Nekrosen der Hepatocyt beschrieben, die mit lymphocytärer Infiltration des Läppchenzentrums und mit wenig bis fehlender portaler Infiltration einhergingen. Patienten mit diesen histologischen Veränderungen haben alle Zeichen einer Autoimmunhepatitis und reagieren günstig auf die immunsuppressive Behandlung. Diese erst seit kurzem beschriebenen histologischen Veränderungen müssen dem Kliniker bei der Diagnose einer Autoimmunhepatitis mitgeteilt werden. Nur so kann eine immunsuppressive Therapie rasch in die Wege geleitet werden. Trotz der grossen diagnostischen Hilfe, die die

Leberbiopsie bei der Diagnose der Autoimmunhepatitis bietet, sollte bei Patienten mit manifester Leberinsuffizienz ohne Verzug eine immunsuppressive Behandlung begonnen werden, ohne bei bestehender Blutgerinnungsstörung Risiken einzugehen. Sobald sich diese Parameter mehr oder weniger normalisiert haben, kann die Biopsie durchgeführt werden.

### Diagnose

Die *International Autoimmune Hepatitis Group* hat Kriterien für Klinik, Labor und Histologie aufgestellt sowie Therapieempfehlungen definiert, welche die Diagnose und Behandlung einer Autoimmunhepatitis erleichtern. Die Kriterien gelten sowohl beim Kind, wie auch beim Erwachsenen. Die Differenzialdiagnose der Autoimmunhepatitis beinhaltet: Die akute und chronische Hepatitis viraler und toxischer Aetiologie, den Morbus Wilson und die sklerosierende Cholangitis. Diese kann mit einem unterschiedlich ausgeprägten entzündlichen Syndrom einhergehen. Bei den viralen Hepatitiden sollte die Hepatitis A gesucht werden, die meist nur eine vorübergehende Hepatitis hervorruft. Bei einer chronischen Entzündung sollte nach Hepatitis B oder C gesucht werden. Mehrere Medikamente oder Xenobiotika (Fremdstoffe) können lebertoxisch sein.

Im Verlaufe der letzten Jahre haben wir ein Autoimmunhepatitis-ähnliches Syndrom beobachtet, welches durch Minocyclin ausgelöst wurde. Diese Tetracyclinform kommt bei Adoleszenten mit schwerer Akne zur Anwendung. Das Syndrom gleicht einer Autoimmunhepatitis mit Hypergammaglobulinämie. In einigen Fällen konnten sogar Autoantikörper gegen Zellkern und/oder glatte Muskulatur gefunden werden. Diese toxische Hepatitis trifft man vor allem bei Mädchen, die eine genetische Veranlagung haben, vergleichbar mit jener bei Patienten mit Autoimmunhepatitis. Der Morbus Wilson kann mit einer akuten oder chronischen Leberinsuffizienz auftreten, gelegentlich begleitet durch eine intravaskuläre Hämolyse und gekennzeichnet durch das Vorliegen eines Kayser-Fleischer-Rings auf der Cornea (in der Pädiatrie relativ seltenes Zeichen). Im Labor vermindertes Coeruloplasmin (ist jedoch bei Leberinsuffizienz schwer interpretierbar) sowie erhöhte Urinkupferwerte. Die Diagnose wird durch die Bestimmung

des Kupfers im Leberparenchym bestätigt; die Durchführung der Biopsie ist im Falle einer schweren Hepatitis jedoch risikoreich. Die Zu- oder Abnahme des Kupfers im Urin nach Verabreichung von Penicillamin kann daher ein hilfreicher Test zur Diagnosesicherung sein. Zu erwähnen ist die Tatsache, dass bei akutem oder chronischem Morbus Wilson eine Hypergammaglobulinämie und auch niedrige Autoantikörpertiter festgestellt werden können.

Die Differenzialdiagnose zur sklerosierenden Cholangitis, welche mit mehr oder minder ausgeprägten entzündlichen Veränderungen einhergehen kann, erweist sich gelegentlich als sehr schwierig. Letztere zeigt in der Leberhistologie Zeichen einer Obstruktion der Gallenwege und einer chronisch aktiven Hepatitis. Die Symptome dieser Patienten verbessern sich wenig oder gar nicht unter immunsuppressiver Therapie und reagieren viel besser auf Ursodesoxycholsäure, wenn auch diese Substanz den Verlauf der Krankheit nicht zu beeinflussen scheint.

### Pathogenese

Bei der Pathogenese einer Autoimmunhepatitis sind 1) genetische Prädispositionsfaktoren und 2) Umweltfaktoren, welche den Autoimmunprozess auslösen und unterhalten, zu unterscheiden. Die im Locus des Haupthistokompatibilitätskomplexes (HHK) liegenden Gene wurden bei Patienten mit einer Autoimmunhepatitis untersucht und die Resultate mit Kontrollpersonen verglichen. Die Resultate konnten mit dem Nachweis, dass diese Prädispositionsgene intrafamiliär übertragen wurden, bestätigt werden. Die HLA-Allele der Klasse II sind mit einem

erhöhten Risiko für das Auftreten einer Autoimmunhepatitis assoziiert (Abb. 1). Erst kürzlich wurden Gene ausserhalb des Locus des HHK mit systemischen Autoimmunkrankheiten welche einer Autoimmunhepatitis einhergehen in Zusammenhang gebracht (Abb. 2). Mädchen, insbesondere im vorpubertären Alter, sind besonders anfällig, eine Autoimmunhepatitis zu entwickeln.

Die wahrscheinlichste Pathogenese der Entstehung einer Autoimmunhepatitis ist eine virale Infektion, die einen Autoimmunprozess auslöst. Die Immunreaktion richtet sich zu Beginn gegen ein virales Epitop, welches eine Ähnlichkeit mit der molekularen Sequenz eines Leberproteins hat. Die Autoimmunkrankheit ist die Folge einer fortwährenden Kreuzreaktion zwischen Virus- und Leberantigenen, wobei letztere dauernd dem Immunsystem ausgesetzt sind (Abb. 3). Zwei Tiermodelle zeigen, dass ähnliche Moleküle eine Autoimmunkrankheit in der Leber auslösen und unterhalten können. Im Tierversuch wurden Mäuse mit Plasmiden geimpft, welche normalerweise in der Leber exprimierte Proteine kodieren. In den peripheren Lymphknoten werden T-Zellen aktiviert, welche die antigenen Stellen dieser Proteine erkennen. Diese Proteinkodierenden T-Lymphocyten gelangten anschliessend in die Leber, proliferierten dort und entwickelten eine für die Hepatocyten aggressive Entzündung. Die Modelle zeigen, dass eine Unterbrechung der peripheren Toleranz genügt, um eine autoimmunne Lebererkrankung auszulösen. Dies ohne das Vorliegen einer vorbestehenden Entzündung des Organs. In der klinischen Praxis erweist es sich als ausserordentlich schwierig, eine Virusinfek-

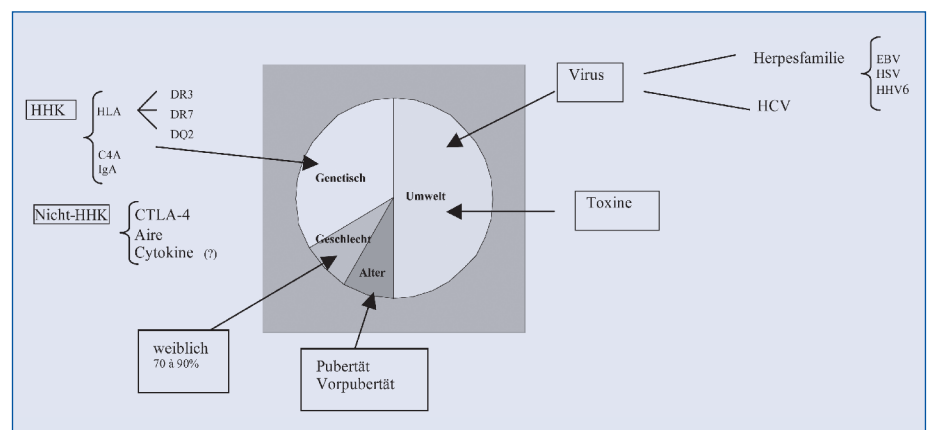


Abbildung 1: Bekannte Faktoren, welche ein autoimmunes Geschehen in der Leber auslösen und unterhalten können

HHK = Haupthistokompatibilitätsfaktor

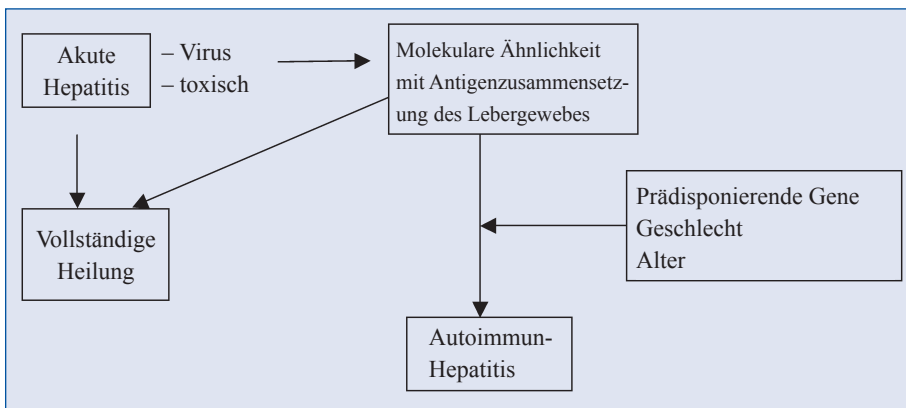


Abbildung 2: Hypothese des Auslösemechanismus einer Autoimmunhepatitis durch eine Virusinfektion oder durch eine toxische Wirkung auf die Leber

tion nachzuweisen. Zum Zeitpunkt der Diagnose lässt sich in der Regel keine kürzlich durchgemachte Infektion nachweisen. Es wurden Fälle von Autoimmunhepatitis als Folge von EBV- oder Hepatitis A-Virus-Infektionen beschrieben. Auch wurden «molekulare Ähnlichkeiten» zwischen den Epitopen CYP2D6 und FRTD sowie viralen Proteinen beschrieben (Abbildung 2).

**Behandlung**

Bei der Wahl der immunsuppressiven Behandlung sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:

- 1) der Entzündungsprozess muss so rasch als möglich beherrscht werden;
- 2) die Leberfibrose kann sich zurückbilden, falls es gelingt, die Entzündung zu beherrschen;

- 3) die Nebenwirkungen der lange dauernden Behandlung müssen so gering wie möglich gehalten werden, damit eine hohe Patientencompliance erreicht werden kann;
- 4) Alter und Geschlecht des Patienten beeinflussen das Auftreten und die Folgen von Nebenwirkungen;
- 5) immunsuppressive Medikamente gehen gelegentlich mit einer Verschlimmerung gewisser extrahepatischer Autoimmunerkrankungen einher.

Die übliche Behandlung der Autoimmunhepatitis beinhaltet Prednison (2 mg/kg/Tag, bis 60 mg/Tag) zusammen mit Azathioprin (1.5-2 mg/kg/Tag). Diese Behandlung führt bei über 85% der Patienten zu einer totalen Remission (Normalisierung der Transaminasen). Leider brechen vor allem junge

Mädchen die Behandlung aufgrund der Steroidnebenwirkungen mit entsprechend verhängnisvollen Folgen ab.

Je nach Verlauf der Transaminasen muss die Prednisondosis so rasch als möglich reduziert werden. Im Allgemeinen kann eine langsame Dosisverminderung ab der dritten bis sechsten Behandlungswoche durchgeführt werden. Drei Monate nach Behandlungsbeginn liegt die Dosis zwischen 0.3 und 0.5 mg/kg/Tag. Die gleichzeitige Gabe von Azathioprin erlaubt eine schnellere Reduktion der Prednisondosis.

Seit kurzem wird zur Remissionsinduktion Cyclosporin eingesetzt. Dieses immunsuppressive Medikament hat die Geschichte der Lebertransplantation verändert und dazu geführt, dass Inzidenz und Heftigkeit der Abstossung von transplantierten Lebern stark zurückgegangen sind. Cyclosporin ist ein Inhibitor des Kalcineurins und führt zur Verminderung der Interleukin 2-Sekretion. Dieses Cytokin stimuliert die T-Lymphocytenproliferation.

Die Behandlung mit Cyclosporin in einer genügend hohen Dosis (Ziel: Serumspiegel ca. 250 mg/ml) erlaubt eine vollständige Remission bei 95% der Patienten bis zum Ende des ersten Behandlungsjahres. Die mittlere Behandlungsdosis, um den entsprechenden Serumspiegel zu erhalten, liegt bei 5 mg/kg/Tag, verteilt auf drei Einzeldosen. Um die langfristigen Nebenwirkungen dieses Medikamentes zu vermindern, soll Cyclosporin nur während sechs Monaten gegeben werden und danach durch niedrige Steroiddosen (0.3 mg/kg/Tag) und Azathioprin (1.5-2 mg/kg/Tag) ersetzt werden. Die so beobachteten Nebenwirkungen waren immer leichter Art und verschwanden vollständig nach Wechsel auf die Steroid-Azathioprinbehandlung (Abbildung 3).

Andere immunsuppressive Medikamente wurden zur Behandlung der Autoimmunhepatitis vorgeschlagen, wie z. B. Mofetil Myclophenolat (MMF) und Tacrolimus. Die Erfahrungen mit diesen Medikamenten sind sehr beschränkt und sie scheinen gegenüber den bisher angewendeten Medikamenten keine Vorteile aufzuweisen. Immerhin kann ihr Einsatz bei Unverträglichkeit oder fehlendem Ansprechen in Betracht gezogen werden.

**Lebertransplantation**

Im Kindesalter werden 4% aller Lebertransplantationen bei Patienten mit einer Autoim-

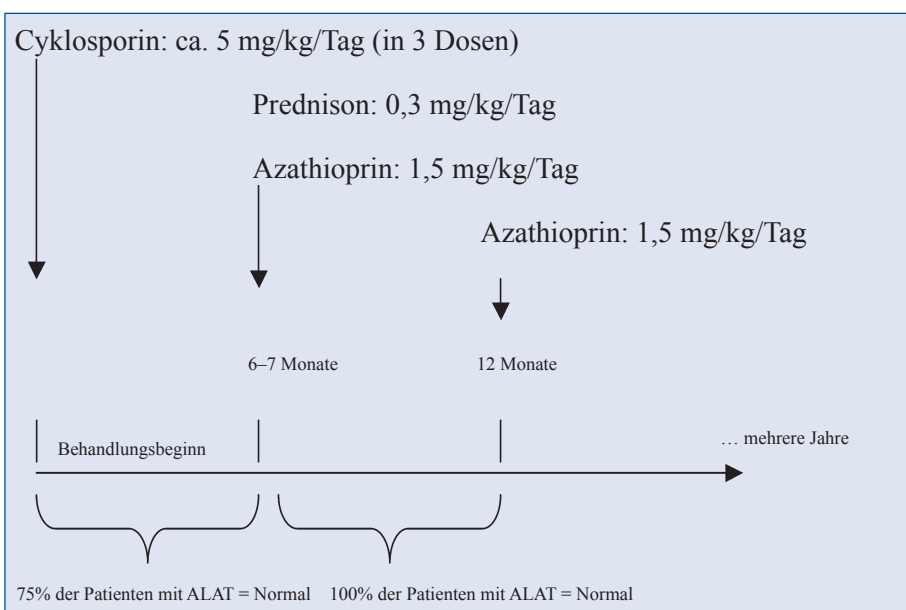


Abbildung 3: Cyclosporinbehandlung: Remissionsinduktion

munhepatitis durchgeführt. Die häufigste Indikation ist die einer Leberinsuffizienz bei Kindern mit Leberzirrhose (ca. 3.5%). Seltener führt eine fulminante oder subfulminante Hepatitis, welche nicht auf die immunsuppressive Behandlung anspricht, zur Lebertransplantation (ca. 0.6%). Bei der Nachbehandlung eines transplantierten Kindes muss beachtet werden, dass das immunologische Grundgeschehen mit dem Ersatz der Leber nicht korrigiert wird. Die immunsuppressiven Dosen können daher nur sehr langsam reduziert werden, und kleine Steroiddosen werden wahrscheinlich über Jahre beibehalten.

Im Vergleich zu Patienten, welche aus anderen Gründen transplantiert wurden, mussten bei Patienten, die wegen einer Autoimmunhepatitis transplantiert wurden, vermehrte Spätabstossungen nach Reduzierung der Immunsuppressiva beobachtet werden.

### Schlussfolgerungen

Die Autoimmunhepatitis ist eine seltene Krankheit, welche in die Differenzialdiagnose der akuten Hepatitis und der chronischen Lebererkrankung miteinbezogen werden muss.

Eine frühzeitige Diagnose und eine wirksame Behandlung erlauben es, kurz- oder langfristig eine Lebertransplantation zu vermeiden.

Mehrere Behandlungsschemata stehen zur Verfügung. Das Behandlungsprotokoll muss auf der Erfahrung des Zentrums beruhen, welches für den Patienten verantwortlich ist. Kinder mit einer Autoimmunhepatitis gehören in ein Zentrum mit Erfahrung in pädiatrischer Hepatologie.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Fernando Alvarez, M.D.  
Service de Gastro-entérologie  
Hépatologie et Nutrition  
Hôpital Sainte-Justine  
3175, chemin Côte Sainte-Catherine  
Montréal  
Québec H3T 1C5  
Tél. 514-345-4673  
Télécopieur: 514-345-2361  
[fernando.alvarez.hsji@ssss.gouv.qc.ca](mailto:fernando.alvarez.hsji@ssss.gouv.qc.ca)

### Referenzen

1) Odièvre M, Maggiore G, Homberg JC, Saadoun F, Courouce AM, Yvart J et al. Seroimmunologic classification of chronic hepatitis in 57 children. *Hepatology* 1983; 3(3): 407-409.

- 2) Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18(4): 998-1005.
- 3) Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(4): 376-381.
- 4) Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25(3): 541-547.
- 5) Porta G, Gayotto LC, Alvarez F. Anti-liver-kidney microsome antibody-positive autoimmune hepatitis presenting as fulminant liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11(1): 138-140.
- 6) Herzog D, Rasquin-Weber AM, Debray D, Alvarez F. Subfulminant hepatic failure in autoimmune hepatitis type 1: an unusual form of presentation. *J Hepatol* 1997; 27(3): 578-582.
- 7) Vajro P, Hadchouel P, Hadchouel M, Bernard O, Alagille D. Incidence of cirrhosis in children with chronic hepatitis. *J Pediatr* 1990; 117(3): 392-396.
- 8) Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004; 41(4): 677-683.
- 9) Gueguen M, Meunier-Rotival M, Bernard O, Alvarez F. Anti-liver kidney microsome antibody recognizes a cytochrome P450 from the IID subfamily. *J Exp Med* 1988; 168(2): 801-806.
- 10) Lapiere P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 116(3): 643-649.
- 11) Vitozzi S, Djilali-Saiah I, Lapiere P, Alvarez F. Anti-soluble liver antigen/liver-pancreas (SLA/LP) antibodies in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002; 35(8): 485-492.
- 12) McFarlane BM, McSorley CG, Vergani D, McFarlane IG, Williams R. Serum autoantibodies reacting with the hepatic asialoglycoprotein receptor protein (hepatic lectin) in acute and chronic liver disorders. *J Hepatol* 1986; 3(2): 196-205.
- 13) Hajoui O, Debray D, Martin S, Alvarez F. Auto-antibodies to the asialoglycoprotein receptor in sera of children with auto-immune hepatitis. *Eur J Pediatr* 2000; 159(5): 310-313.
- 14) Misdraji J, Thiim M, Graeme-Cook FM. Autoimmune hepatitis with centrilobular necrosis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(4): 471-478.
- 15) Djilali-Saiah I, Renous R, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. Linkage Disequilibrium between HLA Class II Region and Autoimmune Hepatitis in Pediatric Patients. *J Hepatol* 2004; (in press).
- 16) Djilali-Saiah I, Ouellette P, Caillat-Zucman S, Debray D, Kohn JI, Alvarez F. CTLA-4/CD 28 region polymorphisms in children from families with autoimmune hepatitis. *Hum Immunol* 2001; 62(12): 1356-1362.
- 17) Vogel A, Liermann H, Harms A, Strassburg CP, Manns MP, Obermayer-Straub P. Autoimmune regulator AIRE: evidence for genetic differences between autoimmune hepatitis and hepatitis as part of the autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Hepatology* 2001; 33(5): 1047-1052.
- 18) Alvarez F. Treatment of Autoimmune Hepatitis: Current and Future Therapies. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7(5): 413-420.

## Erratum

Dans le tableau 7 de l'article «La génération XXL, le nouveau défi du 21<sup>ème</sup> siècle – Obésité, Diabète du type 2 et facteurs de risque cardiovasculaire chez l'enfant et l'adolescent» (*Paediatrica* 2005; 16(4): 44-46, il y a une erreur: on devait lire «présent si > 2 critères».

- Triglycérides > percentile 97
- Cholestérol HDL < 1 mmol/l
- Glycémie à jeun > 5,5 mmol/l
- BMI > percentile 97
- Tension artérielle > percentile 97
- Tour de taille > percentile 97

L'obésité abdominale est un critère essentiel chez l'adulte. Actuellement n'existent pour le tour de taille de l'enfant que des valeurs normales provenant des Etats Unis<sup>20)</sup>.

Adapté d'après la référence<sup>19)</sup>.  
(présent si > 2 critères)

### Tableau 7: Le syndrome métabolique de l'enfant et de l'adolescent

In der Tabelle 7 des Artikels «Die XXL Generation, eine neue Herausforderung im 21. Jahrhundert: Adipositas, Typ 2 Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen» (*Paediatrica* 2005; 16(4): besteht ein Irrtum: man sollte lesen: «Vorhanden wenn > 2 Kriterien erfüllt»

- Triglyzeride > 97. Perzentil
- HDL-Cholesterin < 1 mmol/l
- Nüchternblutglukose > 5.5 mmol/l
- BMI > 97. Perzentil
- Systolischer Blutdruck > 90. Perzentil
- Bauchumfang > 97. Perzentil

Die abdominale betonte Adipositas ist bei Erwachsenen ein essentielles Kriterium. Aktuell liegen allerdings nur Normdaten für den Bauchumfang für Kinder aus den USA vor<sup>20)</sup>.

Adaptiert von Referenz<sup>19)</sup>.  
(Vorhanden wenn > 2 Kriterien erfüllt)

### Tabelle 7: Das metabolische Syndrom bei Kindern und Jugendlichen