

## De dokter en het gele meisje

R. J. DE KNEGT EN S. W. SCHALM

### Dames en Heren,

Indien een jonge vrouw klaagt over ernstige vermoeidheid en icterus, en het laboratoriumonderzoek laat een meer dan 3-voudige verhoging van de SGOT- en SGPT-gehalten zien, terwijl er geen duidelijke aanknopingspunten zijn zoals voor hepatitis A of B, recent ontvangen bloedtransfusie of gebruik van medicamenten, dient men bedacht te zijn op een auto-immunhepatitis. De sleutel tot de diagnose is een verhoogd gehalte aan immunoglobulinen in het serum ( $\gamma$ -globuline, IgG). De aandoening heeft meestal een chronisch karakter, maar kan ook snel progressief verlopen. Vroegtijdige herkenning is van groot belang wegens het potentieel gunstige effect van de behandeling met corticosteroiden. Bij de meeste patiënten volgt dan complete opklaring van het ontstekingsproces. Staken van de therapie leidt echter bij een groot aantal patiënten tot een recidief, soms met een fulminant karakter.

In deze klinische les willen wij u twee patiënten met auto-immune chronisch actieve hepatitis voorstellen. Wij zullen de acute vorm ervan bespreken en ingaan op een aantal nieuwe aspecten bij de therapie.

Patiënte A, 17 jaar, had in mei 1984 ernstige vermoeidheidsklachten. Er werd een anemie vastgesteld, waarvoor zij behandeld werd met ijzer. Patiënte kreeg medio juni vage pijn in de rechter bovenbuik. In september werd zij naar een internist elders verwezen, omdat de anemie terugkeerde. Behalve de anemie werden gevonden: BSE 60 mm in een uur, bilirubinegehalte 40  $\mu$ mol/l, SGOT- en SGPT-gehalten 404 resp. 456 IE/l. In oktober ontstond icterus en werd patiënte opgenomen. Het  $\gamma$ -globuline was sterk verhoogd (47,9 g/l). De uitslagen van serologische tests voor hepatitis A en B waren negatief, evenals van de Monosticon. Antistoffen tegen glad spierweefsel waren in het serum aanwezig. Wegens toenemende icterus met het ontstaan van stollingsafwijkingen werd patiënte op 7 november naar ons ziekenhuis overgeplaatst.

Aanvullende anamnese: In de familie kwamen geen leverziekten voor. Patiënte had nooit narcose of bloedtransfusie gehad en had geen alcohol, 'drugs' of medicijnen gebruikt. De menstruatie was tot kort tevoren regelmatig geweest. In de omgeving van patiënte waren geen personen met geelzucht.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een ernstig icterische jonge vrouw die goed georiënteerd was. Lichaams lengte en -gewicht 1,73 m resp. 72 kg, bloeddruk 140/80 mmHg en pols 92/min., regulair en eequaal. Het beharingspatroon was normaal; er waren geen spider naevi of erythema palmare. Er was geen foetor hepaticus. De longen hadden normaal vesiculair ademgeruis. Over het hart werd een systolisch uitdrijvingsgeruis gehoord. De buik was bij percussie gedempt in de zijden; lever en milt waren niet te voelen. Na rectaal toucher was er licht ontkleurde faces aan de handschoen. Het reflexpatroon aan de benen was normaal; er was een spoor oedeem.

Laboratoriumonderzoek. De uitslagen van routinematig en gericht biochemisch onderzoek zijn vermeld in de tabel.

Immunologisch onderzoek: HBsAg en de antilichamen anti-HBs en anti-Hbc, IgM-anti-CMV en IgM-anti-HAV waren niet aantoonbaar; antistoffen tegen hepatitis A waren aanwezig (totaal anti-HAV), IgG-gehalte 46,7 g/l (sterk verhoogd), IgA-gehalte 3,1 g/l, IgM-gehalte 3,4 g/l. Antilichamen tegen glad spierweefsel en nucleaire factoren waren in serum aantoonbaar; antilichamen tegen mitochondriën echter niet. De LE-celtest was positief: klasse V-B. Clq-binding was 32% (normaal < 7%).

Op grond van de SGOT-verhoging, de hypergamma-globulinemie en de aanwezigheid van autoantilichamen werd de diagnose auto-immune chronisch actieve hepatitis gesteld. De lage gehalten aan stollingsfactoren, glucose, ureum en cholesterol wezen op een dreigende leverinsufficiëntie. Er werd direct begonnen met prednison 1 dd 40 mg en intraveneuze toediening van glucose. Na 3 dagen daalde echter het bewustzijn en raakte patiënte in coma. Overplaatsing naar de intensive care-afdeling volgde. Patiënte overleed daar binnen 24 uur aan respiratoire insufficiëntie en hypotensie.

Bij obductie bedroeg het levergewicht 1500 gram (normaal 1250 gram). Microscopisch onderzoek toonde acute hepatitis met bridging necrosis en uitgebreide multilobulaire necrose. Er werden infiltraten aangetroffen, opgebouwd uit lymfocyten en plasmacellen.

Patiënte B, 14 jaar, werd in mei 1983 opgenomen voor operatieve correctie van strabismus; tijdens het routinematige bloedonderzoek werden leverafwijkingen ontdekt. Omdat de oorzaak niet duidelijk was, werd patiënte naar ons ziekenhuis verwezen.

Patiënte had sinds 2 maanden last van epistaxis en spontane hematomen. Zij was echter niet vermoeid, had geen buikpijn en geen gestoorde menstruatie. De familie had gezien dat haar ogen geel waren geworden. In de

Routinematig en gericht biochemisch onderzoek bij de twee beschreven patiënten

onderzoek	normale waarden		patiënte A	patiënte B
Hb-gehalte	7,5 - 9,7	mmol/l	7,0	7,6
MCV	82 - 100	fl	83	85
reticulocytenaantal	≤ 20	promille	77	nv
leukocytenaantal	4,0 - 10,0	10(9)/l	3,5	4,5
lymfocytenpercentage	20 - 30		58	44
trombocytenaantal	140 - 320	10(9)/l	468	113
ureumgehalte	2,5 - 8,0	mmol/l	1,0	3,9
creatininegehalte	60 - 110	μmol/l	60	62
Na-gehalte	136 - 148	mmol/l	142	137
K-gehalte	3,6 - 5,1	mmol/l	4,0	4,5
Cl-gehalte	97 - 109	mmol/l	104	103
Ca-gehalte	2,20 - 2,65	mmol/l	2,07	2,40
P-gehalte	0,60 - 1,40	mmol/l	0,93	1,28
albuminegehalte	36 - 48	g/l	30	45
totaal eiwitgehalte	65 - 80	g/l	93	114
γ-globulinegehalte	9 - 16	g/l	47,9	40,0
bilirubinegehalte	2 - 12	μmol/l	672	76
alkalische fosf.	25 - 75	IU/l	86	146
SGOT-gehalte	5 - 30	IU/l	383	407
SGPT-gehalte	5 - 30	IU/l	252	314
LDH-gehalte	160 - 320	IU/l	405	243
glucosegehalte in bloed	3,3 - 6,0	mmol/l	1,9	5,6
cholesterolgehalte	3,3 - 8,0	mmol/l	1,3	2,8
Normotest	65 - 110	%	13	50
fibrinogeengehalte	1,6 - 2,8	g/l	0,9	1,4
ammoniakgehalte (art.)	10 - 30	μmol/l	175	77
IgG-gehalte	8,0 - 18,0	g/l	46,7	56,9
IgA-gehalte	0,9 - 4,5	g/l	3,1	2,1
IgM-gehalte	0,6 - 2,8	g/l	3,4	2,3
α <sub>1</sub> -antitrypsinegeh.	1,9 - 3,5	g/l	1,5	2,4
Clq-binding	≤ 7	%	32	5
ceruloplasminegehalte	0,20 - 0,45	g/l	nv	0,22

nv: niet verricht.

familie komen geen leverziekten voor. Patiënte had geen bloedtransfusie gehad en gebruikte geen alcohol, 'drugs' of medicijnen. Zij had geen contact gehad met patiënten met hepatitis.

Bij lichamenlijk onderzoek zagen wij een gezond meisje met icterische sclerae en - voornamelijk op de armen - grote spider naevi: lengte 1,64 m, gewicht 54 kg, bloeddruk 130/85 mmHg en pols 80/min., regulair en eequaal. Er bestond een divergerend strabisme, maar overigens waren aan hoofd en hals geen afwijkingen. Over het hart werd een systolisch uitdrijvingsgeruis gehoord. Er waren een sonore percussie en normaal ademgeruis van de longen. De buik was niet opgezet; de zijden waren bij percussie niet gedempt. Lever en milt reikten tot resp. 2 en 5 cm onder de ribbenboog. Na rectaal toucher waren de faeces aan de handschoen normaal bruin van kleur. Aan de benen was het reflexpatroon normaal en bestond geen oedeem.

Immunologisch onderzoek (zie ook tabel). De antilichamen HBsAg, anti-HBs en anti-HBc waren niet aantoonbaar; IgG-gehalte 56,9 g/l (sterk verhoogd), IgA-gehalte 2,1 g/l, IgM-gehalte 2,3 g/l, antilichamen tegen mitochondriën ontbraken, wel waren er antilichamen tegen glad spierweefsel aantoonbaar en waren de nucleaire factoren positief. De LE-celtest was positief:

klasse IV. Het gehalte aan alfa<sub>1</sub>-antitrypsine (2,37 g/l) en ceruloplasmine (0,22 g/l) was normaal.

Bij laparoscopie werd de hepatosplenomegalie bevestigd. De lever was oranje-rood van kleur en had een hobbelig oppervlak. Microscopisch onderzoek toonde een geheel verstoorde leverstructuur met uitgebreide collaps en bridging necrosis. In de bindweefselsepta bevond zich voornamelijk rondkernig infiltraat.

De diagnose werd gesteld op auto-immune chronisch actieve hepatitis, reeds in het cirrotische stadium. Patiënte werd behandeld met prednison 1 dd 30 mg; na 6 weken was de dosis verminderd tot 1 dd 10 mg en werd azathioprine 1 dd 50 mg bijgevoegd. Patiënte kwam hiermee in een klinische en biochemische remissie. In juli 1985 - 1½ jaar later - werden laparoscopie en biopsie herhaald. Er werd een macronodulaire cirrose gezien en in de bindweefselsepta bevond zich een gering, niet-actief rondkernig ontstekingsinfiltraat. Aangezien nu ook een histologische remissie was bereikt, werd de behandeling met prednison en azathioprine over een periode van 6 weken geleidelijk beëindigd. Eind 1986 vlamde de activiteit van de ontsteking weer op met verhoging van SGOT-, bilirubine- en γ-globulinegehalten. Sindsdien gebruikt patiënte wederom prednison en azathioprine.

Auto-immune chronisch actieve hepatitis (vroeger onder andere bekend als lupoïde hepatitis) komt het meest voor bij vrouwen, met name rondom de menarche.<sup>1,2</sup> De eerste klachten zijn meestal vermoeidheid, icterus, amenorroe, buikpijn of artralgie.<sup>2</sup> Naast een verhoging van SGOT- en SGPT-gehalten vindt men ook een hypergammaglobulinemie.<sup>1,3</sup> Bij verder onderzoek worden niet-specifieke immunologische afwijkingen gevonden, zoals een positieve LE-test, antinucleaire factoren en antilichamen tegen glad spierweefsel.<sup>1</sup> Histologisch varieert het beeld van periportale piecemeal necrosis tot intra-lobulaire of zelfs multilobulaire necrose.<sup>2</sup> In het ontstekingsinfiltraat bevinden zich veel lymfocyten en plasmacellen; bij ernstige multilobulaire necrose kan het infiltraat specifiek zijn.<sup>2</sup> Indien deze afwijkingen langer dan 8-10 weken bestaan, bestaat de klassieke vorm van auto-immun chronisch actieve hepatitis.<sup>3</sup> Bij ca. 20% van deze patiënten treedt een spontane remissie op, maar bij de meesten leidt de ziekte uiteindelijk tot cirrose.<sup>1</sup>

De ziektegeschiedenissen van de twee hier besproken patiënten betreffen twee minder bekende uitingen van auto-immune chronisch actieve hepatitis, namelijk de acute vorm en het recidief na staken van de corticosteroïd-therapie.

- Het beloop bij patiënte A toont hoe weinig specifiek de symptomen in de beginfase van de ziekte kunnen zijn en hoe snel progressie kan optreden. Lefkowitz et al. hebben ook een patiënt beschreven met acute hepatitis op basis van een chronisch actieve hepatitis.<sup>4</sup>

- Patiënte B toonde aanvankelijk het klassieke ziektebeeld, met een klinische, biochemische en histologische remissie onder immunosuppressieve behandeling (de cirrose wordt inactief, maar blijft wel bestaan). Het recidief trad ongeveer 15 maanden na het staken van de therapie op. Hegarty et al. vonden opvlamming van

ontstekingsactiviteit bij 87% van 30 patiënten met complete remissie, binnen 1 jaar na staken van de behandeling met prednison en azathioprine. Hervatting van de therapie leidde in ongeveer 3 maanden opnieuw tot remissie; 1 patiënte overleed echter 2 dagen na opname wegens geelzucht, 6 weken na het stoppen van prednison/azathioprine.<sup>5</sup> Het recidief is nu de meest voorkomende vorm van chronisch actieve hepatitis bij naar ons verwezen patiënten.

Op grond van bovenstaande adviseren wij bij een meisje met onbegrepen vermoeidheid, icterus, buikpijn, amenorroe of artralgie en duidelijk verhoogde transaminasen in het serum, ook de diagnose auto-immune chronisch actieve hepatitis te overwegen. Naast het gebruikelijke onderzoek dient dan ook immunologisch onderzoek verricht te worden (immunoglobulinen, antilichamen tegen nucleaire factoren en glad spierweefsel, en LE-celtest).

Met betrekking tot het virologisch onderzoek is van belang te weten dat IgM-antistoffen tegen hepatitis A (IgM-anti-HAV) fout-positief kunnen zijn (het totale anti-HAV is dan negatief). Anders dan de meeste auteurs in de literatuur wachten wij niet met het stellen van de diagnose tot de arbitraire periode van 10 weken voorbij is: zodra het klinische, biochemische, immunologische en histologische onderzoek op een 'auto-immune' oorzaak wijst, wordt een therapeutisch plan opgesteld.

Voor de behandeling van patiënten met auto-immune chronisch actieve hepatitis adviseren wij prednison, aanvankelijk 30 mg per dag, later, dagelijks, 10 mg gecombineerd met 50 mg azathioprine.<sup>6</sup> Bijna alle patiënten reageren gunstig;<sup>7</sup> alleen indien de ziekte al te ver is voortgeschreden (encefalopathie, ascites) is de kans op klinische genezing minder dan 50%.<sup>8</sup> In het stadium van (sub)fulminante leverinsufficiëntie heeft prednison nog nauwelijks effect. De prognose van (sub)fulminante leverinsufficiëntie is zeer slecht.<sup>9</sup> Alleen levertransplantatie biedt voor deze patiënten misschien nog genezing. Sinds kort bestaat in Rotterdam de mogelijkheid tot auxiliaire levertransplantatie.<sup>10</sup>

Op grond van de nieuwe gegevens over de recidiefkans blijkt het staken van de therapie – zeker bij patiënten met cirrose – weinig zinvol en niet zonder risico te zijn. Bij afwezigheid van klinische symptomen, normaal geworden leverfunctie en immunologische reacties, en een histologisch normaal of inactief beeld, kan halvering van de dosis tot 5 mg prednison en 25 mg azathioprine worden overwogen bij patiënten met bijwerkingen van de behandeling. Patiënten bij wie zich geen bijwerkingen van de medicatie voordoen, kunnen de onderhoudsbehandeling waarschijnlijk beter voortzetten.

Dames en Heren, indien een jong meisje reeds enige tijd klaagt over vermoeidheid en geel wordt, dient u de diagnose auto-immune chronisch actieve hepatitis te overwegen. Met eenvoudig onderzoek (anamnese, bepaling van SGOT-, SGPT- en  $\gamma$ -globulinegehalten, en enig nader immunologisch onderzoek) heeft u binnen korte tijd zekerheid. Vroege onderkenning is van belang wegens het gunstige effect van corticosteroiden al of niet

gecombineerd met azathioprine. Anders leidt deze meestal therapeutisch goed te beïnvloeden aandoening tot levercirrose of ernstige leverinsufficiëntie. Indien toch een ernstige leverinsufficiëntie ontstaat, is er sinds kort de mogelijkheid tot levertransplantatie.

Na een goede reactie op de therapie is staken ervan niet meer het algemene beleid; bij patiënten zonder cirrose of bij patiënten met duidelijke bijwerkingen van de medicatie dient onder nauwgezette controle de immunosuppressieve medicatie verminderd of beëindigd te worden.

#### LITERATUUR

- Schaffner F. Autoimmune chronic active hepatitis: three decades of progress. In: Progress in liver disease, volume VIII. London: Grune and Stratton, 1986: 485-503.
- Soloway RG, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, et al. Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. Gastroenterology 1972; 63: 820-33.
- Geal MG, Schoenfield FJ, Summerskill WHJ. Classification and treatment of chronic active liver disease. Gastroenterology 1968; 55: 724-9.
- Lefkowitz JH, Apfelbaum TF, Weinberg L, Forester C. Acute liver biopsy lesions in early autoimmune ('lupoid') chronic active hepatitis. Liver 1984; 4: 379-86.
- Hegarty JE, Nouri-Aria KT, Portmann B, et al. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. Hepatology 1983; 3: 685-9.
- Schalm SW, Summerskill WHJ. Treatment of cirrhosis with prednison. N Engl J Med 1975; 292: 1030-1.
- Czaja AJ, Dacis GL, Ludwig J, Tasswell HF. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg negative chronic active hepatitis. Hepatology 1984; 4: 622-7.
- Schalm SW, Ammon HV, Summerskill WHJ. Failure of customary treatment in chronic active liver disease: causes and management. Ann Clin Res 1976; 8: 221-7.
- Knecht RJ de, Schalm SW, Berg B van den, Kate FWJ ten. Causes of death in fulminant hepatic failure. A guide to future management. Neth J Med 1986; 29: 235-41.
- Terpstra OT, Schalm SW, Reuvers CB, et al. The role of auxiliary liver transplantation. Transplant Proc 1987; 19: 4370-2.

Aanvaard op 21 september 1987

#### Bladvulling

*Uit de tijd dat men nog openlijk loofde*  
*Het jubiléum van Professor Donders.* – Wanneer dit blad van ons Tijdschrift het licht ziet, wordt aan Professor DONDERS op plechtig-feestelijke wijze eene welverdiende hulde gebracht. Zonder op die feestviering vooruit te willen loopen, waaraan het geheele wetenschappelijk Nederland, maar in de eerste plaats Nederlands geneeskundigen, deel zullen nemen, moet ons toch reeds thans een enkel woord van hulde en van waardeering van het hart namens de Redactie van het Tijdschrift. Wat zij in de eerste plaats in DONDERS waardeert, is de schrijver op het gebied der Geneeskunde, die een zoo schitterenden arbeid voortgebracht heeft, dat de stralen van zijn roem de Nederlandsche Geneeskunde verlichten, de schrijver, die bij al zijn arbeid het beginsel gehandhaafd en gevolgd heeft, dat men zich ook voor den vorm, voor de aesthetische afwerking, de meest mogelijke moeite moet geven.

(Ned Tijdschr Geneeskd 1888; 32 I: 409.)