

# Autoimuni hepatitis u djece

---

**Balaško, Tihana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:733149>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Tihana Balaško**

# **AUTOIMUNI HEPATITIS U DJECE**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014**



Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinici za pedijatriju, na Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu pod vodstvom prof.dr.sc. Jurice Vukovića, dr.med.i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## **SKRAĆENICE**

**AIH** – autimunosni hepatitis

**HLA** – humani leukocitni antigen

**PHD** – patohistološka dijagnoza

**APECED** - autoimunosna poliendokrinopatija/kandidijaza/ektodermalna distrofija

**PBC** – primarna bilijarna ciroza

**PSC** – primarni sklerozirajući kolangitis

**ASC** – autoimunosni sklerozirajući kolangitis

**ANA** – antinuklearna antitijela

**SMA** – (smooth muscle antibodies) – protutijela na glatku muskulaturu

**LKM1** – (liver kidney microsome type 1) – protutijela na mikrosome jetre i bubrega tip 1

**LC1** – (antibody to liver cytosol) – protutijela jetrenog citosola

**HCV** – hepatitis C virus

**HAV** – hepatitis A virus

**CMV** – citomegalovirus

**ANCA** – (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) – protutijela na citoplazmu neutrofila

**SLE** - sistemski lupus erythematosus

**RF** – reumatoidni faktor

**DNA** – deoksiribonukleinska kiselina

**RNA** – ribonukleinska kiselina

**LDH** – laktat dehidrogenaza

**AST** – aspartat transaminaza

**ALT** – alanin transaminaza

**GGT** – gama-glutamiltransferaza

**IAIHG** - Autoimmune Hepatitis Group

**IgG** – imunoglobulin G

**AF** – alkalna fosfataza

**UDCA** – ursodeoksikolna kiselina

**OB** – opća bolnica

**N** – normalno

**UZV** – ultrazvuk

**DKS** – diferencijalna krvna slika

**PV** – protrombinsko vrijeme

**APTV** – aktivno parcijalno tromboplastinsko vrijeme

**GUK** – glukoza u krvi

**DM II** – diabetes mellitus tip 2

**SE** – sedimentacija eritrocita

**MSCT** – multi-slice computed tomography

## SADRŽAJ

SAŽETAK .....	i
SUMMARY .....	ii
1 UVOD.....	1
2 AUTOIMUNI HEPATITIS.....	2
2.1 DEFINICIJA.....	2
2.2 EPIDEMIOLOGIJA .....	2
2.3 PATOFIZIOLOGIJA.....	3
2.4 AUTOANTITIJELA I KLASIFIKACIJA.....	6
2.4.1 VRSTE AUTOANTITIJELA.....	7
2.4.2 DIJAGNOSTIČKA I PROGNOСТИČKA VAŽNOST .....	9
2.5 KLINIČKA SLIKA.....	11
2.5.1 SINDROMI PREKLAPANJA.....	14
2.5.1.1 AIH – PBC SINDROM PREKLAPANJA.....	16
2.5.1.2 AIH – PSC SINDROM PREKLAPANJA.....	18
2.6 DIJAGNOZA.....	18
2.6.1 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	20
2.7 LIJEČENJE .....	21
2.8 PRIKAZI SLUČAJEVA.....	24

2.8.1	PACIJENTICA J.K. ....	24
2.8.2	PACIJENTICA D.Č. ....	26
2.8.3	PACIJENT N.S. ....	28
2.9	DISKUSIJA ....	30
2.10	ZAKLJUČAK ....	32
3	ZAHVALE ....	34
4	LITERATURA ....	35
5	ŽIVOTOPIS ....	39





# SAŽETAK

## Autoimuni hepatitis u djece

**Autor: Tihana Balaško**

Autoimuni hepatitis je kronična bolest jetre nepoznate etiologije karakterizirana hepatocelularnom upalom, cirkulirajućim autoantitijelima i povišenom razinom imunoglobulina G. Razlikujemo dva tipa AIH u djece prema vrsti protutijela koja nalazimo u serumu - tip 1 (pozitivna ANA i/ili SMA autoantitijela) i tip 2 (pozitivna anti LKM1 autoantitijela). Iako je uzrok bolesti nepoznat, liječenje imunosupresivima vrlo je učinkovito te s istim treba započeti odmah, zbog tendencije bolesti da brzo progredira. Osim AIH postoje još dva entiteta autoimune podloge : overlap sindromi i post-transplantacijski AIH de novo koji dijele mnoge karakteristike AIH. Klinička slika je izrazito varijabilna kako je i prezentirano u prikazu slučaja tri pacijenta, što nerijetko postavljanje dijagnoze čini izazovom. Iako prve spoznaje o naravi autoimunih bolesti počinju još polovicom 20.stoljeća, njihove karakteristike još su nedostavno razjašnjene i plodonosno su tlo za uporna i koncizna istraživanja, stalan napredak i usavršavanje. Ciljevi liječenja su suzbiti upalu, nestanak simptoma, uvođenje bolesnika u remisiju, ultimativno zdravlje ili produženje kvalitetnog života s bolešću. Postojanje ciroze pri postavljanju dijagnoze (u 40-80% djece) nije ominozan predznak, bolest ima mali mortalitet i većina bolesnika godinama je stabilna s dobrom kvalitetom života.

**Ključne riječi:** autoimuni hepatitis, seropozitivnost, imunosupresija, varijabilnost

# SUMMARY

## Autoimmune hepatitis in children

**Author: Tihana Balaško**

Autoimmune hepatitis is a chronic liver disease of unknown etiology characterized by hepatocellular inflammation, circulating autoantibodies and increased level of immunoglobulin G. There are two main types of AIH in children classified by seropositivity – AIH type 1 (ANA and SMA antibodies positive) and AIH type 2 (anti LKM1 autoantibodies positive). Although the cause of AIH is unknown, immunosuppressive treatment is highly efficient and it should start immediately concerning the tendency of AIH for disease progression. Besides AIH there are two more liver autoimmune diseases: overlap syndromes and post-transplant AIH de novo sharing a lot with AIH. Clinical presentation is variable, as I presented in case reports of three patients, which often makes the diagnosis a real challenge. Our understanding of autoimmune diseases has started in the second half of the 20<sup>th</sup> century, but their characteristics are not yet fully apprehended, so they are a fruitful field for research, making progress and improvement. Our treatment goals are lack of inflammation, symptoms withdrawal, clinical remission and healthy liver or at least good quality of life with minor disease presence. Cirrhosis at the presentation is not an ominous sign regarding natural history of the disease (almost 40-80% of children have cirrhosis according to the initially obtained liver biopsy tissues). Mortality is very low, and majority of patients enjoy almost healthy and productive life with the disease.

**Keywords:** autoimmune hepatitis, seropositivity, immunosuppressive, variability

# 1 UVOD

Autoimune bolesti su skupina bolesti u kojima imunološki sustav pojedinca doživljava vlastite antigene kao vanjsku prijetnju što rezultira napadom na vlastite stanice, tkiva ili organe. Pojam autoimunosti datira u sredinu 20.stoljeća. Danas je jasno da neovisno o eventualnoj genskoj osnovi raznih bolesti, njihova fenotipska ekspresija može rezultirati zahvaćenjem čitavog niza organa, ali i pojavom više autoimunih bolesti istovremeno u jednom organizmu.

Autoimuni hepatitis samo je jedna u nizu danas znanih autoimunih bolesti. Zbog epidemioloških podataka koji govore da je nalazimo u ljudi bilo koje dobi, spola i rase treba ustrajati u njenom otkrivanju i nastaviti sa istraživanjima kako bi maksimalno smanjili broj pacijenata koji prođu nezapaženo, pogotovu uzimajući u obzir veliku uspješnost danas dostupnog liječenja. Unatoč velikom napretku sama etiologija ostaje misterij. Upravo iz navedenih razloga sam odabrala ovu temu kao diplomski rad. Zahvaljujući razvoju imunologije, velik broj bolesti iz raznih područja medicine postaje dostupno shvaćanju s patofiziološke strane, a onda po mogućnosti i vrhuncu medicine – etiološkom liječenju, što me upravo i privuklo području autoimunog hepatitisa kao plodonosnog tla za napredak.

## **2 AUTOIMUNI HEPATITIS**

### **2.1 DEFINICIJA**

Autoimuni hepatitis je kronična bolest jetre nepoznata uzroka, čije su osnovne osobitosti hepatocelularna upala i nekroza, cirkulirajuća nespecifična tkivna protutijela i povišene razine imunoglobulina G. Autoimuni hepatitis je po patofiziološkom obrascu svrstan u autoimune bolesti, općenito definirane kao bolesti u kojima postoji nenormalna aktivnost imunskog sustava spram tkiva normalno prisutnih u tijelu. Autoimuni obrazac može biti orijentiran prema različitim strukturama tijela, ili pak prema specifičnom organu, kao što je slučaj upravo kod AIH. Iako je lokalizacija primarno jetra, AIH je često povezan sa istodobnom prisutnošću drugih autoimunih bolesti.

Poznate su dvije forme autoimunog hepatitisa, AIH 1 i 2 koji se razlikuju po kliničkoj slici, učestalosti i vrsti cirkulirajućih autoantitijela koja služe za dijagnostiku.

### **2.2 EPIDEMIOLOGIJA**

Incidencija AIH u Europi je 1.9 bolesnika na 100 000 osoba, a prevalencija varira između 11.6 – 16.9 bolesnika / 100 000 osoba. Za usporedbu, riječ je o brojci jednakoj incidenciji primarne bilijarne ciroze (PBC) i duplo većoj od one primarnog sklerozirajućeg kolangitisa (PSC). Procjenjuje se da se oko 3% svih transplantacija jetre učini radi progresije AIH u terminalnu fazu bolesti jetre. U Europi omjer incidencija između dva tipa AIH iznosi oko 1,5 - 2 (tip 1): 1 (tip2).

Što se tiče rasne pripadnosti, bolest je najučestalija među bijelcima Sjeverne Europe s visokom frekvencijom HLA – DR3 i HLA – DR4 markera, što nas upućuje na važnost genetskih čimbenika u etiopatogenezi. Žene su zastupljenije među oboljelima čineći oko 70-80 % svih pacijenata.

AIH ima bimodalnu distribuciju, sa dva vrška pojavnosti, jedan u dobi od 10-20 godina (skupina pacijenata od našeg interesa), te drugi u dobi od 45-70 godina. Gotovo polovica pacijenata je u skupini ispod 20 godina, a najveća je incidencija među premenstrualnim djevojčicama. Što se tipova AIH-a tiče, oni sa AIH-2 su obično mlađe životne dobi čemu u prilog govori podatak da su 80% pacijenata s AIH- 2 djeca. Unatoč navedenom, bolest se može pojaviti u bilo kojoj dobi pa se ne smije zanemariti niti kod pacijenata starijih od 70 godina (Czaja 2009 , Mieli-Vergani i Vergani 2009, Haider et al. 2009).

## **2.3 PATOFIZIOLOGIJA**

Patogeneza ovog stanja ne može biti objašnjena kroničnom virusnom infekcijom, konzumacijom alkohola niti izloženošću hepatotoksičnim lijekovima ili kemikalijama. Danas poznata patogeneza AIH-a uključuje kombinaciju genetičke predispozicije i okolišnih čimbenika. Genetička predispozicija podrazumijeva defekte imunskog sustava u kontroli autoreaktivnosti. Nepoznati, ali snažan čimbenik mora biti uključen kao otklonac ovog događanja. Danas se sumnja da je riječ o određenom (ili više potencijalnih?) okolišnom čimbeniku koji djeluje kao okidač autoimunog odgovora protiv antigena jetre uzrokujući upalnu nekrozu, fibrozu te posljedično i cirozu, ukoliko AIH nije adekvatno liječen.

Genetska strana uključuje HLA gene (humane leukocitne antigene) kao glavnu predispoziciju za AIH. Genetski faktori utječu na pojavnost, kliničku manifestaciju i prognozu. Danas se smatra da je HLA-DR3 glavni faktor predispozicije u bijelaca sjeverne Europe i sjeverne Amerike, a HLA-DR4 sekundarni, ali neovisni rizični faktor (Donaldson PT et al. 1991). 85 % bijelaca s tipom 1 AIH iz SAD-a i sjeverne Europe su nositelji HLA-DR3, HLA-DR4 ili oba (Vuković 2011). Važnost razlučivanja pripadnosti pacijenata određenom genotipu potvrđena je raznim studijama, a kao jedan od rezultata ističe se ekspresija DRB1\*0301 ili DRB1\*0401 alela. Naime, pacijenti sa prvim alelom češće ne odgovaraju na terapiju kortikosteroidima, češće umiru od zatajenja jetre te zahtijevaju transplantaciju. (Gregorio GV et al. 1997). Još jedan od primjera važnosti genetike je AIH tip 2 kao dio sindroma autoimune poliendokrinopatije-kandidijaze-ektodermalne distrofije (APECED), koji je autosomno recesivna monogenska bolest sa zahvaćenom jetrom u 20% slučajeva. Riječ je o mutaciji jednog jedinog transkripcijskog faktora važnog za imunotoleranciju – autoimunog regulatora (AIRE gen), a koji bi mogao biti važan za razumijevanje patogeneze multiorganskih autoimunih bolesti (Lankisch et al 2009).

U oba tipa AIH razina C4 komponente komplementa konstantno je niža od normale. C4 komponenta je inače zaslužna za uspješnu neutralizaciju virusa, a nedostatak iste mogao bi dovesti do imune reakcije protiv antigena na zaraženoj stanici. C4 je kodiran unutar HLA klase III te je genetskom analizom pokazano da kod oboljelih od AIH na tom mjestu postoji „tihi gen“ na C4A lokusu. Ovaj gen bi stoga mogao biti predispozicijski faktor za oba tipa AIH (Gregorio GV et al. 1997).

Od okolišnih čimbenika potencijalno uključenih u patogenezu AIH navodi se čitav niz virusa, od kojih je za hepatitis C virus (HCV) dokazana homologna sekvenca aminokiselina s CYP2D6, molekularnom metom LKM-1 protutijela, što sugerira mehanizam molekularne mimikrije za stvaranje ovih protutijela u HCV infekciji (Marceau et al 2005). Ovaj virusni okidač bi mogao biti dio tzv. „hit and run“ fenomena u kojem se indukcija desi godinama prije manifestne autoimune bolesti. Lijekovi se često dovode u svezu s patogeneзом autoimunih bolesti jetre, ali do danas niti jedan specifičan lijek nije identificiran. U prilog teoriji lijekova kao okidača ide činjenica da su metabolizirajući enzimi (npr. citokrom P450, uridin difosfat glukuronil-transferazni protein) meta virusom - inducirane i lijekovima - inducirane autoimunosti (Manns i Obermayer –Straub 1997).

Objedinjenjem genetičkog i okolišnog utjecaja na razvoj AIH, dolazimo do osnovnog patogenetskog obrasca u AIH. Smatra se da je ozljeda jetre posljedica stanično posredovane imunosti koja djeluje na abnormalne HLA antigene na površini hepatocita koji prezentiraju inače normalne komponente stanice imunološkom sustavu. I Th1 i Th2 limfociti sudjeluju u daljnjem razbuktavanju imunološke reakcije pomoću sustava interleukina 2,4,5 i 10, što sve vodi prema proizvodnji autoantitijela od strane B limfocita (nuklearna, protutijela na antigene bubrega i jetre, solubilni jetreni antigen itd.) (Longhi MS et al. 2009). Autoantitijela oblažu hepatocite koji u pokusu inkubacije sa autolognim alogenim limfocitima bivaju uništeni, što ide u prilog ovog mehanizma imunosti in vivo. (Wen L et al. 1990). Pojedina istraživanja podupiru tzv. Knudsonovu hipotezu dvostrukog udarca, gdje okolišni čimbenik, primjerice CMV, ošteti stanicu, čime dolazi do izlaganja antigena imunološkom sustavu koji abnormalno reagira (Knudson A 1971).



U prilog autoimune etiologije AIH-a navodimo i sljedeće činjenice:

- PHD lezije se sastoje od citotoksičnih T limfocita i plazma stanica
- cirkulirajuća autoantitijela
- hipergamaglobulinemija i prisutnost reuma faktora RF
- udruženost s drugim autoimunim bolestima
- odgovor na terapiju kortikosteroidima i imunosupresivnim lijekovima

## **2.4 AUTOANTITIJELA I KLASIFIKACIJA**

Ključni kriterij za sve bodovne sustave i klasifikaciju AIH-a je detekcija nekoliko vrsta autoantitijela – autoantitijela na jezgru (ANA), glatko mišićje (SMA) te na mikrosome jetre i bubrega tip 1 (LKM1). Autoantitijela su općenito vrsta molekula visoke molekularne mase proizvedena od jednog B limfocita koji se zatim klonalno umnaža. U normalnim okolnostima kada se i dogodi greška organizma i nastane klon koji prepoznaje vlastitu stanicu kao stranu te proizvodi protutijela protiv nje, ona bude uništena. Zbog razloga prethodno objašnjenim u patofiziološkom obrascu AIH-a, ali koji su i danas nedovoljno poznati, takav klon izbjegne uništenje te se pojave cirkulirajuća protutijela koja su jedna od glavnih karakteristika ove bolesti. Autoantitijela osim što služe za dijagnostiku, osnova su i klasifikacije bolesti, te prognostičkih faktora. Važno je naglasiti da prisutnost autoantitijela nije dostatna za dijagnozu AIH.

## 2.4.1 VRSTE AUTOANTITIJELA

### • ANA – antinuklearna autoantitijela

1954. Leoni je prvi puta prijavio da je kod pacijenata sa cirozom jetre pronašao lupus erythematosus stanice te ga nazvao 'fenomenom LE'. U različitim dijelovima svijeta su se pojavila istraživanja kod pacijenata sa hipergamaglobulinemijom i cirozom jetre te je tako ova nova vrsta entiteta privremeno nazvana 'lupoidni hepatitis'. Tek deset godina poslije postalo je jasno kako su SLE i 'lupoidni hepatitis' dvije različite bolesti pa je Mackay predložio da se forma bolesti sa cirozom jetre i protutijelima koja reagiraju na komponente jezgre nazove autoimuni hepatitis. Ovaj termin je usvojen tek 1993.godine kada su ANA protutijela prva definitivno povezana sa AIH. Slučajevi AIH koji su ANA pozitivni nemaju neki specifični antigen, već autoantitijela reagiraju sa različitim dijelovima jezgre – centromerama, histonima, dvostrukim lancem DNA, kromatinom i RNA kompleksom.

### • SMA – smooth muscle antibodies (autoantitijela na glatku muskulaturu)

1965. Johnson i suradnici su prijavili prisutnost visokih titara protutijela koja reagiraju na glatko mišićje u pacijenata sa cirozom jetre te je uskoro postalo jasno da su ova protutijela visoko specifična za AIH. Daljim proučavanjem Botazzo i suradnici 1976. su otkrili da različiti obrasci reakcije sa tkivom glodavaca predstavljaju i različit intenzitet bolesti, primjerice, pojava VGT obrasca (žile, glomeruli i tubuli) bila je povezana sa agresivnijom formom bolesti – za što će kasnije postati jasno da je AIH tip1. Do danas ostaje tajnom koja je točno meta SMA protutijela, jer su mnogi

pokušaji sugerirali da je aktin meta, no postoji 20% slučajeva u kojima nema te reakcije.

- **anti LKM (anti liver kidney microsome autoantibodies) – autoantitijela na mikrosome jetre i bubrega**

Iako je postojanje anti LKM protutijela utvrđeno još 1973., tek je 1987. Homberg sa suradnicima povezo ove molekule sa AIH 2. Kasnije su podijeljena u dva različita tipa od kojih je anti LKM 1 bio povezan sa AIH, dok se LKM 2 pojavio u čitavom nizu drugih bolesti jetre. Meta protutijela identificirana je kao citokrom enzim – CYP2D6.

- **SLA (soluble liver antigen) – autoantitijela na toplivi antigen jetre i ASGPR (anti asijaloglikoproteinski receptor protutijela)**

Pokušaji da se identificira točna meta na površini hepatocita rezultirala je otkrićem asijaloglikoproteinskog receptora. U središte pažnje ova su autoantitijela došla 80-ih godina kada je njihova koncentracija povezana sa histološkim oštećenjem, a također i izostankom reakcije na imunosupresiju te pojavu relapsa. Kakogod, zadnjih godina ova su protutijela zanemarena u dijagnostici jer su dokazana u mnogim bolestima jetre i nije dostupan dovoljno pouzdan komercijalni test.

- **ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) autoantitijela**

Ova obitelj autoantitijela se sastoji od autoantitijela koja prepoznaju različite komponente citoplazme neutrofila. Prvi opis ANCA seropozitivnosti bio je u slučaju pacijenta s vaskulitisom, a poslije su podijeljena na dvije različite vrste – cANCA i

pANCA (citoplazmatski ili perinuklearni obrazac). U slučaju AIH1, pANCA se prezentiraju u atipičnoj formi jer prepoznaju komponente periferne membrane, a ne mete uobičajenih protutijela. Ova su autoantitijela nazvana pANNAs, a njihova je meta tubulin.

## **2.4.2 DIJAGNOSTIČKA I PROGNOСТИČKA VAŽNOST**

Iako naglašavamo važnost protutijela kako za donošenje dijagnoze tako i za klasifikaciju te na kraju i prognozu pojedinog pacijenta, važno je napomenuti da sama seropozitivnost, a bez kliničke manifestacije i drugih kriterija za dijagnozu - ne znači baš mnogo. Kako bi postupak dokazivanja protutijela bio jednak u cijelom svijetu postoje smjernice koje bi valjalo poštovati.

Tehnika koja bi se trebala upotrebljavati je indirektna imunofluorescencija na svježim pripremljenim uzorcima glodavaca, uključujući bubreg, jetru i tkivo želuca kako bi se uspješno detektirali ANA, SMA i LKM1 (Haider et al. 2009). Rezultati dobiveni ovom tehnikom su podložni grešci obzirom na subjektivnost operatera u čitanju imunofluorescentnih obrazaca. Današnji testovi su nedovoljno standardizirani, ali u svrhu poboljšanja postoje smjernice donešene od strane IAIHG komisije za serologiju (Vergani D et al. 2008). Važan je kriterij značajan titar protutijela, a on se razlikuje između djece i odraslih – za odrasle je uzet titar od 1/40 kao klinički značajan, dok je kod djece on 1/10 za ANA i SMA te 1/10 za anti LKM1. U svjetlu ovih smjernica važno je da svaki laboratorij brine o komercijalno dostupnim setovima u slučaju da oni ne mogu detektirati jako nizak titar protutijela, a koji je svejedno bitan za dijagnozu. Iz tog razloga savjetuje se da se prijavi bilo kakva razina jednaka ili veća od 1/10 u djece (Dimitrios P et al. 2009).

Titar autoantitijela može varirati kroz tijek bolesti pa seronegativnost kod postavljene dijagnoze ne znači isključenje AIH (dapače mogu se pojaviti protutijela ili čak promijeniti cjelokupnu klasifikaciju), a s druge strane samo prisutnost protutijela ne može biti dostatna za dijagnozu, već ona mora obuhvaćati i kliničke i laboratorijske kriterije AIH-a. Postoji još čitav niz ostalih autoantitijela koja se rjeđe testiraju, ali nose veliku dijagnostičku važnost. To su primjerice LC1 (autoantitijela na citosol hepatocita), antineutrofilna citoplazmatska protutijela (ANCA) i topivi jetreni antigen (SLA).

### **Na što ukazuje prisutnost specifičnih autoantitijela?**

- Pojavnost rjeđih protutijela često ukazuje na prisutnost drugih autoimunih bolesti, kao u primjeru pANNA protutijela koji se pojavljuje samo u AIH 1, ali i u upalnim crijevnim bolestima te sklerozirajućem kolangitisu.
- prisutnost anti SLA ukazuje na mogući ozbiljniji tok bolest, te lošiju prognozu
- U istraživanju iz 2002.godine Gregorio i suradnici zabilježili su korelaciju između titra SMA i AST (aspartat aminotransferaze) u pedijatrijskom AIH1 što indicira da bi razina ovih protutijela mogla biti oruđe u nadzoru aktivnosti bolesti
- I ANA i SMA protutijela mogu biti prisutna u ostalim bolestima jetre, ali njihova učestalost, titar i obrazac se razlikuju od onih viđenih u AIH (Vergani D et al. 2008).
- anti LKM1/anti LC1 seropozitivnost ukazuje na dijagnozu AIH 2, posebice u odsutnosti HCV-a. U usporedbi sa djecom koja imaju ANA/SMA protutijela, ona koja su anti LKM1 pozitivna su obično mlađa (Marek Hartleb et al. 1997)

- Iz novih istraživanja 3D modela molekula CYP enzima da se naslutiti kako u patofiziologiji AIH podlogu ima i Knudsonova hipoteza dvostrukog udara, od primarnog oštećenja hepatocita primjerice CMV virusom pa do poremećaja imunosti

Finalno, kroz ovaj opis željela sam naglasiti tijek razvoja u serološkoj dijagnostici AIH te korištenje u kliničkoj praksi. Unatoč velikom napretku, kliničari moraju biti svjesni prednosti i nedostataka pojedinih testova ponajprije zbog nedostatne usklađenosti sa smjericama IAIHG grupe. Dosadašnja otkrića tek su prozor u budućnost serologije obzirom na nove mogućnosti otkrivanja konkretnih epitopa porodice CYP enzima kao mete protutijela. Iako još nije posve jasno jesu li ova autoantitijela „markers or makers“ bolesti (Dimitrios et al., 2009), ono što je bjelodano je da mjesta za istraživanje ima napretek.

## **2.5 KLINIČKA SLIKA**

Kao što već prije navedeno postoje dva tipa: AIH tip 1 koji također zahvaća i odrasle te AIH tip 2 koji je primarno pedijatrijska bolest. Klinička slika je izrazito heterogena te se dijagnoza postavlja na temelju više biokemijskih, histoloških i kliničkih kriterija.

Prevalencija ženskog spola prepoznaje se u oba tipa AIH- a, a AIH 1 najčešće ima pojavnost u pubertetu, dok se tip 2 pojavljuje u mlađoj dobi te kod novorođenčadi. Hipergamaglobulinemija IgG se pojavljuje kod oba tipa. Težina bolesti je slična u oba tipa, ali oni sa AIH tip 2 češće imaju povišene transaminaze i bilirubin pri pojavi bolesti, češće počinju kao fulminantno zatajenje jetre te zahtijevaju doživotnu terapiju, dok se ona kod oko 20% pacijenata sa AIH tip 1 uspije ukinuti.

Težina 'interface' hepatitisa je slična kod oba tipa, ali je ciroza na inicijalnoj biopsiji puno češća kod AIH1 što sugerira kroničniji tijek bolesti. U oba tipa se pokazalo da polovica pacijenata koji imaju SLA antitijela imaju veću tendenciju relapsu i težu bolest. Kod AIH često se pojavljuju i prateće bolesti autoimune bolesti, a zahvaćenost ostalih sustava ne mora biti jasna od početka bolesti. U oba tipa bolesti oko 20% pacijenata ima neku formu autoimunog poremećaja – tiroiditis, vitiligo, tip 1 diabetesa, upalnu bolest crijeva i nefrotski sindrom, dok 40 % ima u obiteljskoj anamnezi autoimunu bolest. Osim bolesti autoimune podloge, česte su i bolesti gastrointestinalnog sustava, a prisutnost ulceroznog kolitisa zahtijeva hitnu kolangiografiju zbog sumnje na PSC.

U 40% pacijenata prezentacija se ne razlikuje od one kod akutnog virusnog hepatitisa (nespecifični simptomi malaksalosti, mučnina i povraćanje, anoreksija, abdominalna bol, žutica, tamni urin i blijeda stolica). Neka djeca unutar 2-8 tjedana od početka simptoma razviju akutno zatajenje jetre. Kod 25 – 40% pacijenata početak je podmukao sa bolesti koju karakterizira progresivan umor, relapsi žutice, anoreksija, glavobolja, amenoreja i gubitak tjelesne težine. Cjelokupno trajanje simptoma je mjesecima i godinama prije postavljanja dijagnoze. U 10% pacijenata nema nikakve povijesti žutice, a dijagnoza je postavljena po pojavi komplikacija portalne hipertenzije (splenomegalija, hematemeza zbog krvarećih varikoziteta, kronična dijareja i gubitak težine).

Iz priloženog valja zaključiti da je početak bolesti izrazito varijabilan pa tako treba pomisliti na dijagnozu autoimune podloge kad se isključe češći uzroci bolesti jetre u djece. Jedno od najvažnijih istraživanja proveo je Gregorio sa suradnicima objavom

52 slučaja sakupljena tokom 20 godina rada, te zaključio da je medijan pojave 10.2 godina za AIH1, te 7.4 za AIH2. Tijek bolesti pokazuje fluktuacije od spontanih remisija do izraženih relapsa, što često produžuje dijagnozu. Unatoč svemu na pregledu je najčešće dijete koje ima simptome kronične bolesti jetre, uključujući kožne znakove poput spider nevusa, palmarnog eritema, leukonihije i strija. Poseban su problem djeca koja se prezentiraju kao akutno zatajenje jetre prvenstveno jer slabo reagiraju na standardnu terapiju, no to je tema posebnog dijela o terapijskom pristupu AIH – u u djece. Zbog veće preglednosti prilažem tablicu simptoma i najčešćih pratećih bolesti.

**Tablica 1: Simptomi AIH u djece**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• česti</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. žutica (58%)</li> <li>2. nespecifična slabost (57%)</li> <li>3. anoreksija (47%)</li> <li>4. abdominalna bol (38%)</li> <li>5. bljedilo (26%)</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• rjeđi</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>6. pruritus</li> <li>7. proljev</li> <li>8. kožni osipi</li> <li>9. edemi</li> <li>10. gubitak težine</li> </ol>



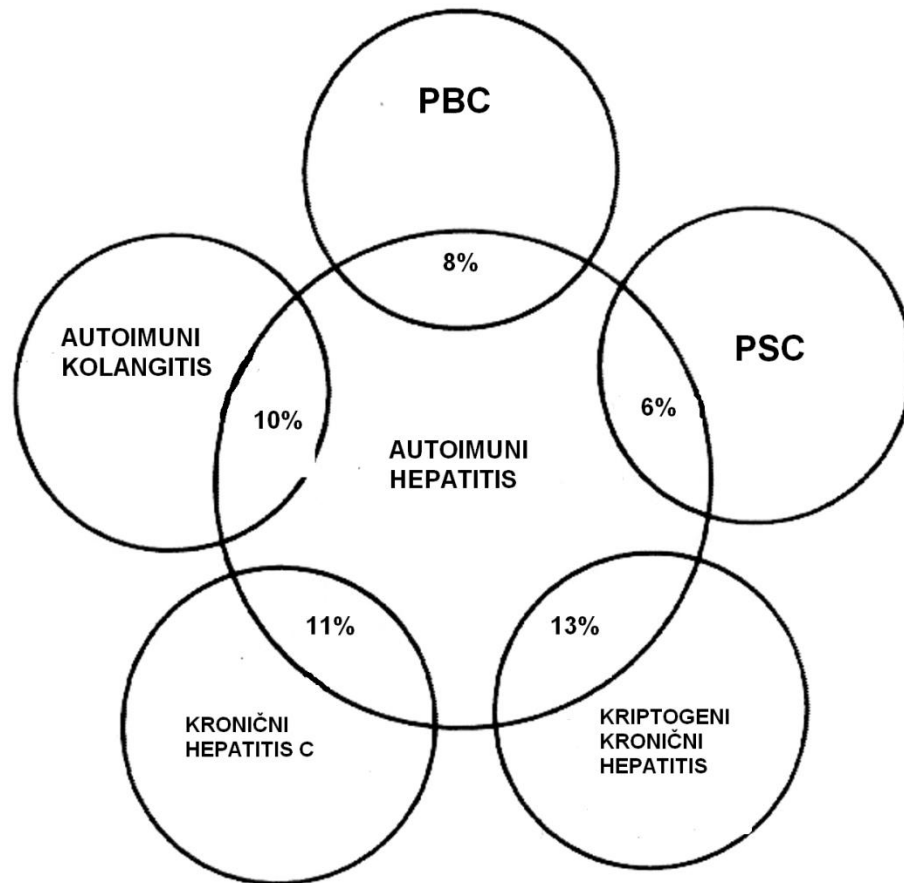
Problem varijacija u kliničkoj slici ponajbolje opisuje Albert J.Czaja riječima „Autoimmune hepatitis has diverse clinical presentations, and this diversity can obscure its identity.“ Identificirati AIH u raznolikim kliničkim slučajevima je kritično jer uvođenje terapije kortikosteroidima na vrijeme spašava živote. Razlozi ovakvih razlika između pojedinih pacijenata, a posebice između određenih specifičnih skupina nisu potpuno poznati, no smatra se da proizlaze iz individualnih promjena regulatornih mehanizama imunosti, a na što utječe dob, okoliš, genetika i hormonalni faktori. Upravo je dječja populacija od posebnog interesa po tome pitanju pa je važno ustanoviti razlike između adultnog i dječjeg oblika.

### **2.5.1 SINDROMI PREKLAPANJA**

Izraz sindrom preklapanja je uveden na području hepatologije kako bi se opisale različite forme AIH koje se prezentiraju sa karakteristikama AIH i primarne bilijarne ciroze ili primarnog sklerozirajućeg kolangitisa (Beuers 2005) . Još uvijek je nejasno jesu li to doista drugačiji entiteti ili samo različite kliničke sike iste bolesti jetre autoimune podloge. Dijagnostički kriteriji za sindrom preklapanja uključuju kliničke, biokemijske, patohistološke i kolangiografske kriterije, Dosad nije pronađen jedan jedini kriterij koji bi značio konkretnu dijagnozu, a i standardizacija više kriterija je još uvijek manjkava. Obzirom da ovakvi slučajevi zauzimaju značajan broj među svim dijagnosticiranim AIH, važno ih je razlikovati od:

- Komorbiditeta – npr.pacijent sa sarkoidozom koji istovremeno boluje od PSC
- Sekvencijskih sindroma – dijagnoza AIH se ponekad tokom bolesti promijeni primjerice iz PBC –a u AIH

Dijagram u nastavku slikovito prikazuje odnose između ostalih jetrenih bolesti i AIH (Ulrich 2005, Mieli-Vergani i Vergani 2009).



**Slika 1: Sindromi preklapanja, učestalost.**

Tri glavne autoimune hepatopatije inače imaju dobro definirane dijagnostičke kriterije, no u određenom postotku (vidi dijagram) nemoguće je razlikovati dva entiteta. U tablici 3. navedene su osnovne karakteristike čistih formi autoimunih jetrenih bolesti.

**Tablica 3: Klinički, biokemijski, histološki i kolangiografski kriteriji za autoimune jetrene bolesti (Ulrich 2005)**

	<b>AIH</b>	<b>PBC</b>	<b>PSC</b>
<b>Žene:muškarci</b>	4:1	9:1	1:2
<b>Predominantni uzorak jetrenih enzima</b>	ALT, AST	AF, GGT	AF, GGT
<b>Ig elevacija</b>	IgG	IgM	IgG, IgM
<b>Autoantitijela</b>	ANA,ASMA, LKM,SLA, pANCA	AMA, AMA-M2	pANCA
<b>HLA</b>	A3, DR8, DR3, DR4	DR8	DR52
<b>Histološki nalaz</b>	Interface hepatitis	Duktalne lezije	Fibrozirajuće duktalne lezije

### **2.5.1.1 AIH – PBC SINDROM PREKLAPANJA**

Prije 30 godina (Geubel et al 1976, Kloppel G et al. 1977) opisani su prvi slučajevi preklapanja PBC i AIH (ili su se pojavili dovoljno osjetljivi testovi kako bi se oni po prvi puta prepoznali?) i donedavno se smatralo da su takvi slučajevi samo iznimni. No u dva nedavna istraživanja pokazalo se drugačije – 9% pacijenata je pokazalo karakteristike obje bolesti prema sljedećim uvjetima (Chazouilleres O et al. 1998):

- **Ispuniti 2 ili 3 kriterija za PBC**
  - AF >2xN ili GGT>5xN
  - AMA pozitivnost
  - Floridne duktalne lezije
  
- **Ispuniti 2 ili 3 kriterija za AIH**
  - ALT>5xN
  - IgG>2xN ili ASMA pozitivnost
  - "interface" hepatitis

U drugom istraživanju pokazano je da pacijenti sa sindromom preklapanja imaju karakteristike PBC, ali sa više 'hepatičnom' slikom te dobrom reakcijom na steroidnu terapiju (Lohse AW et al. 1999). Kada je proučen njihov genotip, ispostavilo se da pokazuju veću sličnost AIH, pa je mišljenje da su to zapravo pacijenti sa PBC-om koji razviju specifičnu sliku kolestatske bolesti sa znacima hepatitisa zbog genetske pozadine slične AIH-u.

Preporuke za terapiju se oslanjaju na uspješnost liječenja čistih oblika bolesti obzirom da je malen broj slučajeva onemogućio provođenje istraživanja. U empirijskom liječenju odrasle populacije preporuča se liječenje kolestatske komponente s UDCA te imunosupresivna terapija kortikosteroidima i azatioprinom za hepatalnu komponentu (Beuers 2005).

### **2.5.1.2 AIH – PSC SINDROM PREKLAPANJA**

Unazad 10 godina objavljena je serija iz King's College-a koja prvi put pokušava jasno definirati ovaj entitet. U seriji od 55 pacijenata s AIH, 27 pacijenata je pokazalo kolangiografske promjene slične PSC-u te su češće bolovali od upalnih bolesti crijeva. Tako je skovan termin autoimunosti sklerozirajući kolangitis (ASC). Ova otkrića sugeriraju da AIH i ASC pripadaju procesu iste bolesti i također se preklapaju s PSC-om (Johnson i McFarlane 1993). Preporučena je terapija imunosupresivima i adjuvantna terapija ursodeoksikolnom kiselinom.

## **2.6 DIJAGNOZA**

Kliničari moraju posumnjati na dijagnozu AIH u svakom slučaju kada pacijent ima sliku akutnog hepatitisa ili akutno zatajenje jetre, pogotovo ukoliko je klasičnim testovima eliminirana većina češćih jetrenih bolesti.

Dijagnostička obrada treba uključivati:

- Razine jetrenih aminotransferaza i ostale jetrene funkcije
- Autoantitijela : ANA, AGLM, LKM-1
- elektroforeza serumskih proteina i razina imunoglobulina
- biopsija jetre

Dijagnoza AIH se zasniva na nizu pozitivnih i negativnih kriterija (Alvarez et al. 2008 te Johnson i McFarlane 1993). Nakon što smo se uvjerali da nije riječ o

fulminantnom virusnom hepatitisu, pri osnovanoj sumnji na AIH radi se niz akcija istovremeno. Uzima se uzorak krvi zbog utvrđivanja abnormalnosti nalaza jetrene funkcije i testova na autoantitijela, učini se biopsija jetre i uvede terapija. Nakon inicijalne energične reakcije čeka se biokemijski odgovor na terapiju, PHD nalaz biopsije jetre te rezultat testova protutijela. Preduvjet postavljanja dijagnoze je nalaz učinjene biopsije jetre. Osim ovih pozitivnih kriterija nove su smjernice IAIHG donijele i negativne kriterije kojima se isključuje infekcija hepatitisom B ili C ili alkoholna etiologija ciroze. Važno je naglasiti da iako je jedan od negativnih navedenih kriterija otkloniti mogućnost Wilsonove bolesti, ovu je dijagnozu u pedijatrijskoj populaciji izrazito teško isključiti, pa je bolje govoriti o pokušaju isključenja iste. IAIHG je donijela koristan sustav bodovanja za dijagnozu AIH namijenjen kliničkim istraživanjima, a također i pojednostavljeni za kliničku uporabu na temelju autoantitijela, razine IgG, histologije i isključenog virusnog hepatitisa. Poseban je problem što su svi sustavi bodovanja namijenjeni odraslim pacijentima pa je za pedijatriju potrebna prilagodba, tablica 4 (Mieli – Vergani et al. 2009).

Osim biopsije jetre ključ za dijagnostiku je i prisutnost ANA, SMA ili anti-LKM1 protutijela, iako pozitivan titar protutijela ne znači dijagnozu bez ostalih kriterija. Prilagodba pedijatrijskim pacijentima je sljedeća:

- titar protutijela od 1/10 za ANA i SMA te anti - LKM1 smatra se klinički relevantnim
- smjernice za laboratorije koji provode dijagnostiku su da prijave svaku razinu autoantitijela od 1/10 za djecu te 1/40 za odrasle

Uz kliničke znakove AIH i negativnu serologiju valjalo bi razmišljati o posebnom entitetu koji se još treba razjasniti u djece : seronegativnom AIH.

**Tablica 4: Kriteriji za dijagnozu AIH u djece (Mieli – Vergani 2009)**

<b>Povišene transaminaze Povišeni IgG</b>	
<b>Pozitivna autoantitijela</b>	ANA i/ili SMA (titar >1/10=AIH tip 1) Anti LKM1 (titar>1/10=AIH tip 2) Anti LC1 = AIH tip 2 Anti SLA = AIH 1 ili 2
<b>Biopsija jetre</b>	'interface' hepatitis Multilobularni kolaps
<b>Isključen virusni hepatitis i Wilsonova bolest</b>	
<b>Normalni kolangiogram</b>	

### 2.6.1 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Zbog dobrog odgovora AIH na terapiju, pogrešna dijagnoza može imati ozbiljne posljedice. Slično kao i odgođena prava dijagnoza AIH, i krivo postavljena izlaže pacijenta velikom riziku zbog agresivne imunosupresivne terapije. Važno je naglasiti da bez obzira na inicijalnu kliničku sliku, AIH uvijek prelazi u kroničan tijek čime postaje nepotrebno čekati 6 mjeseci da se postavi konačna dijagnoza što je prije bio jedan od kriterija, a može produživati period bez terapije (Gregorio et al, 1997.).

Neke od jetrenih bolesti koje mogu predstavljati dijagnostičke izazove: deficit alfa 1 antitripsina, Wilsonova bolest, virusni hepatitis, hepatotoksični lijekovi itd. Jedan od značajnijih predstavlja HCV hepatitis. Daljnji dijagnostički problem mogu predstavljati već spomenuti sindromi preklapanja, a posebno se izdvaja diferencijalna dijagnoza PSC-a u djece. Kod djece se PSC često prezentira čistim autoimunim značajkama poput povišenih razina autoantitijela (ANA i SMA), povišenim IgG te 'interface' hepatitisom. Zbog sličnosti ovih karakteristika sa AIH, a poglavito zbog izostanka povišenog GGT-a kao velike značajke PSC-a, dijagnoza se bazira na kolangiografiji. Kada se ova pretraga ne učini odmah na početku djeteta se vodi pod dijagnozom AIH, a tek s vremenom postane jasno pravo stanje. Ovo stanje naziva se ASC- autoimuni sklerozirajući kolangitis i jednake je učestalosti kao AIH u djece.

## **2.7 LIJEČENJE**

AIH dobro odgovara na terapiju imunosupresivima pa tako terapiju valja započeti čim prije da se izbjegne progresija bolesti. Cilj terapije je postići remisiju, smanjiti simptome, ublažiti hepatitis i na kraju, naravno, produžiti životni vijek. Brzina i stupanj odgovora na terapiju ovisi o težini bolesti na početku, prezentaciji i tipu. Iako je ciroza po nekim izvorima prisutna u 44-80 % djece (Costa et al. 2000) na početku liječenja, mortalitet je nizak i djeca obično ostaju klinički stabilna, sa dobrom kvalitetom života. Remisijom se smatra :

- Odsutnost kliničkih znakova bolesti
- Normalna razina transaminaza i IgG
- Histološki povlačenje upale, histološki odgovor uvijek zaostaje za biokemijskim poboljšanjem bolesti (Mieli Vergani i Vergani 2009)



Relaps bolesti nastupa u oko 40% pacijenata i zahtijeva intenziviranje terapije. Djeca u adolescentnoj dobi pokazuju slabiji compliance (Kerkar et al. 2006.). Ustanovljeno je da su male doze steroida dobro rješenje u održavanju remisije bolesti, smanjuju potrebu za visokim pulsni dozama steroida prilikom relapsa te posljednje i najvažnije, ne utječu na konačnu visinu djeteta. Važno je naglasiti da režimi terapije nisu čvrsto postavljeni u pedijatrijskoj populaciji zbog nedostatka randomiziranih, kontroliranih studija (Homan 2011). Standardna terapija su steroidi i azatioprin, a u nastavku navodimo i ostale.

### **- STEROIDI**

Konvencionalna terapija AIH započinje prednizolonom (ili prednisonom) u dozi od 2mg/kg/dan do maksimuma od 60 mg/dan, koja se tijekom 4-8 tjedana smanjuje do doze održavanja od 2.5-5 mg/dan. Običaj je kad ukupna dnevna doza padne ispod 0.5 mg/kg/dan da se krene s terapijom po 'alternate day' principu. Normalna se razina aminotransferaza postigne u roku od dva mjeseca, a djecu nadzire na tjednoj bazi. Iako se biokemijski parametri relativno brzo stabiliziraju, za histološko poboljšanje bolesti ponekad su potrebne godine. Mehanizam djelovanja steroida je u principu prekinuti proizvodnju citokina i inhibirati aktivaciju T limfocita.

### **- AZATIOPRIN**

Uvođenje azatioprina varira od različitih kliničkih centara, no smatra se standardnom terapijom uz prednizolon. Preporuka je da se uz doze prednizolona daje azatioprin 1-2 mg/kg/dan. Mehanizam djelovanja je blokada sazrijevanja limfocitnih prekursora i ostvaruje ga nakon perioda od oko tri mjeseca.

## · **ALTERNATIVNA TERAPIJA**

U djece koja ne reagiraju na terapiju steroidima i/ili azatioprinom pokušava se s uvođenjem antimetabolita, inhibitora kalcineurina, drugom generacijom kortikosteroida te ne-imunosupresivnom terapijom. Od terapije se koristi mikofenolat mofetil kao prva linija zamjene azatioprina. Mehanizam djelovanja je redukcija T i B limfocitne proliferacije. Takrolimus kao makrolid je također lijek izbora, uz ciklosporin kao inhibitorom kalcineurina. Uporabi ciklosporina na putu stoje mnoge nuspojave poput hipertenzije, hiperlipidemije, malignoma, infekcija, oštećenja bubrega te mnoge druge. Unatoč svemu može biti terapija od životne važnosti za pacijente na dugotrajnim visokim dozama steroida. Uz standardni terapijski protokol oko polovica djece će imati barem jedan relaps. Cilj svih lijekova koji su u uporabi je normalizirati razinu transaminaza i IgG te da titar protutijela postane negativan ili <1:40. Nakon što je dijete u remisiji najmanje 3 godine učini se kontrolna biopsija jetre radi utvrđivanja aktivnosti bolesti na tkivnoj razini i ukoliko nalaz zadovoljava pokušava se ukinuti terapija. Po jednom istraživanju ostanak u remisiji nakon ukidanja terapije ovisi o tome koliko je dugo pacijent bio na kontinuiranom režimu (Kanzler et al. 2001). Ukidanje terapije svakako treba učiniti postupno, a dijete valja redovito nadzirati. Djeca s akutnim jetrenim zatajenjem poseban su terapijski izazov jer ih tek šestina reagira na standardnu terapiju i ne treba transplantaciju jetre (Mieli Vergani, 2009.)

## · **TRANSPLANTACIJA JETRE**

Neophodna je u djece koja ne odgovore na medikamentoznu terapiju. Prema različitim iskustvima takvih je 10-20 %.

## 2.8 PRIKAZI SLUČAJEVA

Različite kliničke prezentacije naših bolesnika jasno oslikavaju prije spominjanu varijabilnost fenotipske slike bolesti.

### 2.8.1 PACIJENTICA J.K.

Pacijentica u dobi od 15 godina, premještena je iz OB Zadar zbog sumnje na AIH. Iz obiteljske anamneze karcinom pluća u jednog djeda. Sadašnja bolest se otkriva tijekom redovite obrade u sportskoj ambulanti (riječ je o aktivnoj košarkašici) temeljem izrazito visokih aminotransferaza (AST 1118, ALT 1155). Šest mjeseci ranije izgubila je menstruaciju (nakon 3 godine regularnih ciklusa), no to je pripisano intenzivnim treninzima. U Zadru je isključena infektološka podloga bolesti. Iz nalaza učinjenih u Zadru : L 5.0, DKS b.o., AST 1328, ALT 1737, GGT 140, AF 202, LDH 517, amilaza (s) 63, ukupni bilirubin 48 (dir 31), Fe 52, feritin 628, ceruloplazmin 0.28, alfa-1 antitripsin 0.43. UZV abdomena pokazao blago uvećanu jetru, 153 mm, te uvećanu slezenu 136x60 mm. Uz hilus slezene splenunkulus. Učinjen oftalmološki pregled- b.o. Po premještaju potvrđena je sumnja da pacijentica boluje od AIH (tip 1, AGLM+) iz obrade priložene u tablici 5. Uvedena je terapija steroidima na koju dolazi do poboljšanja kliničke slike i vrijednosti laboratorijskih nalaza.

**Zaključak:** Pacijentica J.K. je ispunila više kriterija za dijagnozu **čiste forme AIH 1.**

- povišene transaminaze i hipergamaglobulinemija, odgovor na steroide
- PHD nalaz biopsije jetre s kroničnim aktivnim hepatitisom i izraženom fibrozom
- imunološkom imunofluorescencom dokazana su + ANA protutijela i + AGLM

**Tablica 5: Obrada pacijentice J.K. tijekom hospitalizacije**

<b>DANI</b>	<b>PRETRAGA</b>	<b>PATOLOŠKI NALAZ</b>
<b>1.dan liječenja</b>	<b>DKS</b>	eritrociti $3,58 \cdot 10^{12}$ , trombociti $114 \cdot 10^9$
	<b>Opća biokemija</b>	Ukupni bilirubin 41 $\mu\text{mol/L}$ , bilirubin konjugirani 29 $\mu\text{mol/L}$ , ALP 207 U/L, AST 1267 U/L, ALT 2061 U/L, GGT 123 U/L Bakar u urinu normalna koncentracija.
	<b>Koagulogram</b>	PV 0.4 , APTV 35,5, fibrinogen 1,6 g/L
	<b>Specijalna biok.</b>	Proteini 93 g/L, IgG 41,83 g/L, IgA 3,33 g/L
	<b>Elektroforeza proteina</b>	Albumin 41,5 %, gama globulini 43,4 % (40,4 g/L) omjer A/G 0,71
	<b>Oftalmološki pregled</b>	b.o.
	<b>Genetička analiza za nedostatak AAT</b>	Homozigot za alel PI*M dominantan u populaciji, AAT razina serum – norm.
	<b>Imunološke pretrage</b>	ANA (ENA) IIF homogeno, AGLM pozitivno Ostali markeri 0
<b>3.dan</b>	<b>EEG</b>	b.o.
	<b>Biokemija</b>	AST 381, ALT 1289
<b>5. dan</b>	<b>KS</b>	Er $2,95 \cdot 10^{12}/\text{L}$ , tr $95 \cdot 10^9/\text{L}$
	<b>Biopsija jetre</b>	Histol.teški poremećaj arhitekture uz piecemeal nekrozu, mjestimice bridge nekroze uz regeneraciju hepatocita. Jako izražena pericelularna i perisin.fibroza. Nalaz je kronični hepatitis.
<b>6. dan</b>	<b>Biokemija</b>	AST 167, ALT 673, GGT 97, kreatin kinaza 378 U/L
	<b>Elektroforeza</b>	Albumin 44,8%, gamaglobulin 36,7%
<b>10. dan</b>	<b>Bakar urin (opterećenje PA)</b>	>15,6 $\mu\text{mol/L}$
	<b>UZV abdomena i bubrega</b>	Jetra dijelom izbrisanije strukture bez žarišnih promjena. Nema hiperehogenosti.
<b>12.dan Otpust</b>	<b>Biokemija, koagulogram</b>	AF 152, AST 105, ALT 431, GGT 92, Uk proteini 78, albumin 36,8, PV 0,56

## 2.8.2 PACIJENTICA D.Č.

Petnaestgodišnjakinja je nakon inicijalnog liječenja u vanjskoj ustanovi premještena na Zavod radi dovršetka obrade, a sa sumnjom na AIH. Iz obiteljske anamneze oba djeda i baka boluju od DM tip II. Unazad mjesec dana djevojka ima žute bjeloočnice i žutu kožu. U istom razdoblju pojavljuju se tragovi krvi pri ispuhivanju nosa, što se nastavilo i po sanaciji prehlade. Mokraća tamnija. Inicijalna laboratorijska obrada: SE 120, CRP 3.3, ukupni bilirubin 90, AST 1194, ALT 987, GGT 140, ALP 150, amilaza serum 111, amilaza urin 595, PV 0.62, uk.proteini 108, Ig G 41,7. U statusu hepatomegalija. Temeljem rezultata učinjene obrade (tablica 6) zaključuje se da je riječ o AIH, ali ima elemenata koji upozoravaju na mogućnost generaliziranije autoimune bolesti koja još nije u punom zamahu. Nakon inicijalnog pulsa steroida, biokemijski dobar odgovor na terapiju metilprednisolonom i azatioprinom. Tri tjedna po uvođenju terapije klinička slika bolesti se obogaćuje pojavom osipa na prsima koji je izgledao kao kombinacija vaskulitičnih ekstravaziranih promjena i nešto makula koje anemiziraju na pritisak uz pojedine punktiformne crvene eflorescence na potkoljenicama. Biopsijom kože nije bilo dovoljno elemenata za dijagnozu vaskulitisa, ali je etablirana sumnja da je riječ o **sindromu preklapanja** .

**Tablica 6: Obrada pacijentice D.Č.tijekom hospitalizacije**

<b>DATUM</b>	<b>PRETRAGA</b>	<b>PATOLOŠKI NALAZ</b>
<b>1.dan liječenja</b>	<b>DKS</b>	Leuk, $12,71 \cdot 10^{12}/L$ , er $3,26 \cdot 10^{12}/L$ , Hb 100
	<b>Biokemija</b>	AST 137U/L, ALT 394 U/L, GGT 156 U/L.
	<b>Oftalmološki pregled</b>	0
	<b>Koagulogram</b>	0
	<b>Biopsija jetre</b>	Nalaz odgovara kroničnom hepatitisu visoke aktivnosti, s jakom fibrozom i blagom kolestazom.
	<b>Komplement</b>	C3 0,98, C4 0,09.
	<b>Imunološka analiza</b>	pANCA +, MPO-ANCA 109, SLA/LP 200
<b>6. dan</b>	<b>UZV abdomena</b>	Jetra malo anizoehogenog izgleda. Slezena blaga splenomegalija.
	<b>Konzilij neuropedijatar</b>	Diskretni intencijski tremor, tremor jezika.
<b>14. dan</b>	<b>DKS, SE</b>	Leukociti $18,6 \cdot 10^{12}/L$ , segmentiranih 75%, trombociti $172 \cdot 10^9/L$ , SE 42
	<b>Biokemija</b>	AST 55, ALT 144, GGT 261
<b>2.boravak 1.dan liječenja</b>	<b>Biokemija</b>	AST 60, ALT 113, GGT 264
	<b>DKS</b>	Leuk $15 \cdot 10^{12}/L$ , tromb $133 \cdot 10^9/L$ , SE 34
	<b>Dermatolog pregled, Bioptat promjena kože</b>	Pityriasis rosea bez znakova vaskulitisa.
	<b>Imunolog pregled</b>	Obzirom na visoki titar pANCA kožne promjene promatrati u sklopu autoim.bolesti

### 2.8.3 PACIJENT N.S.

Trineastogodišnjaku koji je tijekom febriliteta laboratorijski obrađivan otkrivena je trombocitopenija i hepatosplenomegalija. Dosadašnja anamneza b.o. Po primitku klonuo, blijedo ikterične kože, odaje dojam kroničnog bolesnika. Tankih ekstremiteta i oskudne muskulature. Nad srcem jasni sistolički šum intenziteta 2/6. Abdomen distendiran, iznad razine toraksa, splenomegalija 4-5 cm ispod rebrenog luka. Obradom (tablica 8) su kod pacijenta potvrđene promjene u smislu jetrene ciroze s portalnom hipertenzijom. Postavljena je sumnja na AIH. Terapija steroidima i azatioprinom dovela je do kliničkog poboljšanja. Zbog varikoziteta 2.stupnja uvedena je i terapija propranololom. Učinjena je eradikacija H.pylori. Nakon otpusta preporučeno je nastaviti s terapijom metilprednisolona, azatioprina, omeprazola i propranolola. U prilog AIH išli su sljedeći **kriteriji** :

- povišene transaminaze i hipergamaglobulinemija
- pozitivna ANA protutijela
- Biopsija jetre s nalazom kroničnog hepatitisa (dif.dijagnostički moguće AIH, hepatitis virusne etiologije ili toksično oštećenje parenhima)
- Odgovor na terapiju kortikosteroidima

Bila je riječ o pacijentu koji se za razliku od prva dva slučaja inicijalno prikazao sa znakovima febriliteta bez sumnje na jetrenu bolest, a obrađivan je zbog trombocitopenije te je pronađen i uzrok – hipersplenizam zbog splenomegalije. Analizom tkiva jetre ustanovljen je kronični hepatitis, a pronađena su pozitivna ANA protutijela. Ovo je još jedan primjer varijabilnosti bolesti te važnosti postavljanja dijagnoze na vrijeme kako bi se spriječilo kronično zatajenje jetre.

**Tablica 7: Obrada pacijenta N.S. tijekom hospitalizacije**

DATUM	PRETRAGA	PATOLOŠKI NALAZ
1.dan liječenja	DKS	Er $3,45 \cdot 10^{12}/L$ , Hb 98, Leuk $3,1 \cdot 10^9/L$ , tromb $44 \cdot 10^9/L$
	Biokemija	GUK 6,3 mmol/L, uk bilirubin 54 $\mu\text{mol}/L$ , AP 652, ALT 178, AST 180, GGT 54, LDH 246
	Koagulogram	PV 0,39, APTV 45,4, fibrinogen 1,5 g/L
	Dopler portalnog sustava	10 mm široka portalna vena, rekanalizirana umbilikalna vena, uz slezeni izraženi venski splet
	Sternalna punkcija Imunofenotipizacija srži Molekularnacitogenetika (FISH)	0
	Imunološka analiza	ANA (ENA) IIF 119 (+)
5.dan	Biopsija jetre	Kronični hepatitis izrazito visoke aktivnosti, jako napredovanje fibroze i pericelularna upala.
11.dan	Elektroforeza proteina	Albumin 41,8%, gama globulin 38,7%
	DKS	Er 3,44, Hb 99, trombociti 44
	Biokemija	GUK 6,1 mmol/L, uk bilirubin 39, AST 137, ALT 168, GGT 60
13.dan	EGD Biopsija želuca	Od gornje trećine jednjaka vizualizira se više lanaca varikoziteta 2.stupnja PHD želuca: kronični gastritis. H pylori +.
	Imunohistokemija trombocita i leukocita	Nađena slobodna antitrombocitna protutijela IgG razreda.
19.dan	Scintigrafija srca	Blagi L-D shunt, hemodinamski beznačajan, iznosi 8% pulmonalne cirkulacije.
	Biokemija	GUK 3,6, uk.bilirubin 39, ALT 145, GGT 66 Alfa amilaza 96
	Elektroforeza	Albumin 46,5%, gama globulini 34,9%



## 2.9 DISKUSIJA

U literaturi još uvijek možemo naići na prijepor da bi za dijagnozu AIH trebalo proći 6 mjeseci i onih koji znaju da je to krivo. Pravo je pitanje: zašto čekati? Više od 56 % pacijenata se manifestira akutnom kliničkom slikom (Gregorio et al. 1997), ali inicijalnom obradom se većinom nađu znakovi kronične bolesti jetre, a oklijevanje može u pojedinačnim slučajevima značiti i ugrozu života. Pacijenti već na početku bolesti mogu imati cirozu jetre (poput pacijenta N.S) pa uvođenje učinkovite terapije koja je danas dostupna treba biti promptno.

Da li je susretanje s različitim virusima, toksinima ili kancerogenima tijekom vremena razlogom zašto je klinička slika AIH u starijih drugačija, a najčešće i više kroničnog tijeka nego u djece? S druge strane određeni antigeni inicijalno nisu ni prisutni na hepatocitima pa to može biti uzrok razlike titrova protutijela između djece i odraslih. U prilog tom mišljenju išla bi i potencijalna atenuacija staničnog imunog odgovora starenjem (de Paoli et al.1988). Starenje mijenja imuni odgovor smanjenjem ekspresije HLA molekula klase II i smanjenjem diferencijacije i proliferacije T citotoksičnih limfocita. Ove promjene u homeostazi imunosti mogu pridonijeti tome da je među starijima bolest lakšeg toka i više odgovara na imunosupresivnu terapiju (uz veliku učestalost autoantitijela u inače zdravoj starijoj populaciji!) (Czaja 2006). Varijabilnost kliničke slike je uočena i između spolova. Po nekim je autorima riječ o hormonalnim razlikama, a drugi pak tvrde da je riječ o nastanku svojevrsnog mikrokimerizma godinama nakon trudnoće u žena. Rasna pripadnost još je jedna varijabla koja pridonosi vrsti AIH i kliničke slike. Pripadnici crne rase naspram bijelaca u S.Americi imaju kao puno češće prezentaciju cirozu

jetre (86 %naspram 38%!). (Lim KN et al. 2001). Varijacije kliničkog fenotipa sugeriraju da genetika i geografska lokacija stoje u pozadini, kao i izloženost određenim hepatogenim virusima (HAV kao endemska infekcija određenih dijelova svijeta).

Što se tiče posebnosti pedijatrijske populacije pitanje je zašto neki pacijenti pri postavljanju dijagnoze nemaju pozitivna protutijela. Jedno od mogućih objašnjenja sugerira da se prilikom masovne nekroze hepatocita odjednom oslobađa velika količina antigena koji formiraju komplekse s cirkulirajućim protutijelima pa njihov titar bude premalen da bi bio otkriven standardiziranim testovima. Zbog toga i zbog mnogih drugih problema postavlja se potreba daljnje revizija dijagnostičkih kriterija, iako su oni već sad prilagođena verzija onog kod odraslih. Kad se već govori o kriterijima valja naglasiti razlike adultnog i pedijatrijskog AIH. U dijagnostici AIH djece nužno je koristiti manje titrove za detekciju, te na to upozoriti i nadležne laboratorije, kako pacijenti ne bi izbjegli dijagnozu zbog nedostatne senzitivnosti testova, ili jednostavno, 'cut off' vrijednosti koja je prevelika. Glavni problemi današnjice glede AIH jesu:

- PREVENCIJA – utjecati na smanjenje čimbenika koji pridonose razvoju bolesti, primjerice cijepljenje protiv hepatitis virusa i uklanjanje hepatotoksičnih agensa iz okoliša
- PRAĆENJE – ustanoviti precizne i točne kriterije kako bi što manji broj pacijenata izbjegao točnoj dijagnozi, ali isto tako znati procijeniti kada je opasna terapija preuranjena i nepotrebna. Jedan od aspekata rješavanja je usuglašenje dijagnostike u laboratorijima diljem svijeta

· TERAPIJA – iako je današnja terapija podloga liječenja svih autoimunih bolesti, valja raditi na napretku iste, a prvenstveno se usmjeriti na slučajeve koji ne reagiraju na standardnu terapiju kortikosteroidima i azatioprinom te kako napraviti najbolju kombinaciju alternativnih lijekova. Danas se pojavljuje novo područje od interesa – genska terapija. Preduvjet bi naravno bio poznavanje točnih meta za autoantitijela u AIH (što je danas još uvijek nepoznanica za mnoge)

## **2.10 ZAKLJUČAK**

AIH rijetka je bolest, koja se javlja u 2 tipa. Ključ za postavljanje dijagnoze predstavlja kombinacija visokih transaminaza, hipergamaglobulinemije i “interface” hepatitisa na biopsiji jetre. Temeljna razlika između 2 tipa uz razliku u vrsti protutijela koju nalazimo nije u kliničkom tijeku bolesti, već u činjenici da ćemo u bolesnika s tipom 1 barem u 20% bolesnika biti u stanju nakon dugogodišnjeg relapsa ukinuti terapiju, dok je to u bolesnika s tipom 2 praktički nemoguće očekivati. Temelj terapije je kombinacija steroida i azatioprina i u većini slučajeva vrlo je učinkovita. Manji broj bolesnika ne odgovara na nju (do 20%) i njihovo medikamentozno liječenje puno je složeniji izazov, a uz sav trud neki se moraju i transplantirati. Na žalost danas se zna da postoji i de novo autoimunosni hepatitis u transplantiranih bolesnika. Britanski hepatolozi odnedavno u djece sugeriraju postojanje autoimunog sklerozirajućeg kolangitisa (ASC-a) i predlažu da bi se kod postavljanja dijagnoze u svakog djeteta trebalo učiniti neku vrstu kolangiografije (danas uz sve veću dostupnost neinvazivne MR kolangiografije čini se da taj zaključak nije neopravdan). ASC bi predstavljao u djece jedinstven entitet na razmeđi AIH-a i PSC-a.

Sustavno prikupljanje podataka o tijeku bolesti i liječenju pedijatrijskih bolesnika s AIH i drugim autoimunskim bolestima jetre ključ je za bolje razumijevanje etiologije i učinaka liječenja koje je u značajnog broja bolesnika doživotno. Neophodno je ustrajati na usuglašavanju kriterija na međunarodnoj razini, inicirati multicentrična longitudinalna klinička istraživanja (s obzirom na mali broj pacijenata čak i u specijaliziranim pedijatrijskim hepatološkim centrima) i zadnje, ali ne i posljednje – stalno se usavršavati u svom području i usvajati najnovija znanja.

### 3 ZAHVALE

Na kraju ovog diplomskog rada željela bih se zahvaliti svojem mentoru prof.dr.sc. Jurici Vukoviću zbog stručnog usmjeravanja, strpljenja i podrške kako bih mogla preći ovu posljednju stepenicu svoga preddiplomskog fakultetskog obrazovanja. Također sam dužna zahvaliti se svim učiteljima i profesorima od najranijih dana djetinjstva bez čije požrtvornosti i velikodušnog prenošenja vlastitog znanja danas ne bih bila ovdje gdje jesam, na završetku studija Medicinskog Fakulteta u Zagrebu.

Najveću zahvalu za sve što su mi pružili, od novčane podrške do čvrste ruke u trenucima iskušenja i bezrezervne ljubavi u kojoj sam odgajana, moram izreći svojim roditeljima koji su me pratili na svakom koraku mog puta. Od njih sam ponijela životne lekcije o važnosti morala i principijelnosti koje će me, nadam se, uz usvojeno medicinsko znanje tokom obrazovanja jednoga dana učiniti odličnim liječnikom.

## 4 LITERATURA

Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et.al. International Autoimmune hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.

Bottazzo et al, Classification of smooth Muscle antibodies detected by immunofluorescence. *J Clin Pathol* 1976;29(5):403-410.

Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis- autoimmune hepatitis overlap syndrome : clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.

Costa M, Rodriguez-Sanchez JL, Czaja AJ, Gelpi C. Isolation and characterization of cDNA encoding the antigenic protein of the human tRNP(Ser)Sec complex recognized by autoantibodies from patients with type 1 AIH. *Clin Exp Immunol* 2000; 121(2):364-374.

Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006;43(3):532-538.

Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis.* Aug 2009;29(3):315-30.

De Paoli P, Battistin S, Santini GF. Age related changes in human lymphocyte subsets: progressive reduction of the CD4 CD45R(supressor inducer) population. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;48(3):290-296.

**Dimitrios P.Bogdanos, G Mieli-Vergani et al.** Autoantibodies and their Antigens in Autoimmune Hepatitis. *Seminars in liver disease* 2009;29(3):241-253

**Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, et.al.** Susceptibility to autoimmune chronic hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology.* 1991; 13(4): 701-6.

**Geubel AP, Baggenstoss AH, Summerskill WH.** Responses to treatment can differentiate chronic active liver disease with cholangitic features from the primary biliary cirrhosis syndrome. *Gastroenterology* 1976;71:444-449.

**Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et.al.** Autoimmune hepatitis in childhood: a 20 year experience. *Hepatology.* 1997; 25 (3): 541-7.

**Haider AS, Kaye G, Thomson A.** Autoimmune hepatitis in a demographically isolated area of Australia. *Intern Med J.* Aug 27 2009

**Homberg JC, Abuf N, Bernard O, et al.** Chronic active hepatitis associated with liver kidney microsome antibody type 1: a second type of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1987.;7(6):1333-1339.

**Johnson PJ, McFarlane IG.** Meeting report: International Autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993; 18:998-1005.

**J.Vuković,** Autoimmune liver disease: Children vs.adults. *Med razgl* 2011; 50:suppl 5: 53-7.

**Kanzler S, Gerken G, Lohr H, et al.** Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol.*2001;34(2):354-5.

Kerker N, Annunziato RA, Foley L, et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(5):629-634.

Kloppel G, Seifert G, Lindner H, Dammermann R, Sack HJ, Berg PA. Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Correlations of liver histology with mitochondrial antibodies of different specificity. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977;373:143-160.

Knudson A (1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68 (4): 820–823

Lankisch TO, Mourier O, Sokal EM, et al. AIRE gene analysis in children with autoimmune hepatitis type I or II. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48 (4):498-500.

Lim KN, Casanova RL, Boyer TD, Bruno CJ. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J Gastroenterology* 2001;96(12):3390-3394.

Lohse AW, zum Buschenfelde, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PB) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078-1084.

Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. Sep 17 2009



**Manns and Obermayer –Straub**, Cytochromes P450 and uridine triphosphate-glucuronosyltransferases: model autoantigens to study drug-induced, virus-induced, and autoimmune liver disease. *Hepatology*. 1997;26:1054-1066.

**Marceau et al.** LKM1 Autoantibodies in Chronic Hepatitis C Infection: A Case of Molecular Mimicry? *Hepatology*. 2005; 42 (3): 675- 682.

**Marek Hartleb et al.** Autoimmune LKM<sub>1</sub> hepatitis presenting in the form of recurrent acute episode, *The American Journal of Gastroenterology* 97, 1267-1268

**Mieli-Vergani G, Vergani D.** Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH?. *Semin Liver Dis*. Aug 2009;29(3):297-306

**Ulrich Beuers**, Hepatic overlap syndromes. *Journal of Hepatology* (2005);42:93-99

**Vergani d, Alvarez F, Bianchi FB, et al.** International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48(1):169-176.

**Wen L, Peakman M, Lobo-Yeo A, McFarlane BM, Mowat AP, Mieli-Vergani G, et al.** T-cell-directed hepatocyte damage in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*. Dec 22-29 1990;336(8730):1527-30

## 5 ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 31.10.1989. godine. U Zagrebu sam pohađala i Osnovnu školu S.S. Kranjčevića gdje sam usvojenim znanjem već shvatila da se želim usmjeriti prema prirodnim znanostima, pa sam tako 2004.godine upisala prirodoslovno – matematičku XV. Gimnaziju. Od malena sam se bavila plesom i odbojkom, što sam i nastavila kroz srednjoškolsko razdoblje. Unatoč interesu za prirodne znanosti, još kao dijete sam učila njemački i engleski, pa sam tako između ostalog sudjelovala na brojnim natjecanjima i iz ovog područja u srednjoj školi. Nakon završene srednje škole s odličnim uspjehom našla sam se pred odlukom nastavka školovanja, a zanimanje liječnika doimalo se kao sinteza svega što sam željela i čemu sam bila sklona. U rujnu 2008. godine postala sam studenticom Medicinskog Fakulteta u Zagrebu. Osim bezbroj sati provedenih za knjigom, tijekom cijelog boravka na Fakultetu bavila sam se izvannastavnim aktivnostima. Glazba me kao moja velika ljubav svakodnevno prati pa sam tako dvije godine bila članicom Zbora Medicinskog Fakulteta 'Lege Artis', i također članicom benda sa fakultetskim kolegama tijekom tri godine. Od 2009. godine studija bavim se radom u zagrebačkom ogranku EMSA-e (European Medical Student's Association), preko koje sam četiri puta sudjelovala na ZIMS-u (Zagreb International Medical Summit), od kojih dva puta kao član organizacijskog odbora i Znanstvene komisije za ocjenu prispjelih studentskih radova. Zadnje tri godine prisustvujem Ljetnoj škole hitne medicine u Dubrovniku kao članica organizacijskog odbora, a koja svake godine okuplja 50-tak studenata diljem svijeta. 2013. godine u sklopu ove Ljetne škole sam položila ispit za ILS provider certifikat Europskog reanimatološkog društva, a također

u srpnju završila i tečaj “Primarne obrade rane” pri Ortopediji KBC-a Zagreb. 2014. godine sam bila članica organizacijskog odbora CROSS studentskog kongresa. Tokom svih šest godina studija bila sam odlična studentica, a na četvrtoj godini sam postala dobitnica Dekanove nagrade kao najbolji student. Sada kada se nalazim na završetku svoga studija smatram da je poziv koji sam odabrala pravi izbor za mene, a nadam se da će nastavak mog obrazovanja biti neka od dvije trenutne preferencije; pedijatrija ili ginekologija.