



# Hepatitis Autoimun

Sigit Triyus Priyantoro<sup>1</sup>, Harijono Achmad<sup>2</sup>

<sup>1</sup>PPDS1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,

<sup>2</sup>Guru Besar Divisi Gastroenterohepatologi Ilmu Penyakit Dalam RS Saiful Anwar /  
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

## ABSTRAK

Laki-laki 22 tahun datang ke rumah sakit karena keluhan lemah badan, dan kadar serum transaminase tetap tinggi AST (757 IU/L) dan ALT (345 IU/L) setelah didiagnosis hepatitis akut, dirawat di RS 3 bulan yang lalu dan mengkonsumsi hepatoprotektor. Hasil pemeriksaan *seromarker* hepatitis negatif, hipergammaglobulinemia, tes ANA negatif. Hasil biopsi hati menyokong gambaran hepatitis autoimun. Pengobatan dengan metilprednisolon oral 16 mg perhari dan hepatoprotektor menghasilkan penurunan kadar serum transaminase dan perbaikan gejala kelelahan badan.

**Kata kunci:** Hepatitis autoimun, asimtomatik, peningkatan transaminase serum

## ABSTRACT

A 22-year-old man was referred to our hospital because of liver dysfunction with increased serum levels of AST/SGOT (757 IU/l) and ALT/SGPT (345 IU/l). Histological findings after liver biopsy were compatible to autoimmune hepatitis (AIH). He was formerly admitted to other hospital 3 months ago, and diagnosed with acute viral hepatitis, but his serum level transaminase remains elevated. He had negative hepatitis viral marker, hypergammaglobulinemia and liver biopsy compatible to autoimmune hepatitis (AIH). Treatment with methylprednisolone 16 mg once daily and hepatoprotector resulted in decreased serum level transaminase and clinical improvement. **Sigit Triyus Priyantoro, Harijono Achmad. Autoimmune Hepatitis.**

**Key words:** Autoimmune hepatitis, *asymptomatic*, increased serum transaminase

## PENDAHULUAN

*Autoimmune Hepatitis* (AIH), merupakan suatu inflamasi hepar yang tidak diketahui penyebabnya.<sup>1</sup> Hepatitis autoimun digambarkan sebagai gangguan limfosit T supresor sehingga terbentuk autoantibodi yang menyerang *surface antigen* sel hepar atau hepatosit menimbulkan suatu nekroinflamasi progresif atau jika berlanjut bisa menjadi suatu proses fibrosis pada sel hati.<sup>2</sup>

Hepatitis autoimun lebih dominan pada usia muda dengan perbandingan wanita dengan laki-laki 3,6:1, dan bisa terjadi pada semua etnik. Data epidemiologi rata-rata insiden hepatitis autoimun di Norwegia dan Swedia 1-2 kasus per 100.000 penduduk pertahun, dengan prevalensi 11-17 tiap 100.000 penduduk pertahun.<sup>3,4</sup> Hepatitis autoimun 25% bermanifestasi sebagai hepatitis akut dan tanda penyakit autoimun lain seperti: demam, malaise, ruam urtikaria, poliarteritis,

Tabel 1 Tipe Hepatitis Autoimun

Tipe 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sering pada anak atau orang tua</li> <li>• <i>Anti-smooth muscle antibodies</i> (ASMA) positif (80%)</li> <li>• <i>Antinuclear antibody</i> (ANA) positif (10%)</li> <li>• <i>Hypergammaglobulinemia</i>(IgG)</li> </ul>
Tipe 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sering terjadi pada wanita muda</li> <li>• Progresifitas tinggi menjadi sirosis</li> <li>• <i>Anti-liver/kidney microsomal type 1 (LKM1) antibody</i> positif</li> </ul>
Tipe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sering pada dewasa</li> <li>• Secara klinis sulit dibedakan dengan tipe 1</li> <li>• Adanya antibodi terhadap <i>liver soluble antigen</i> atau antigen pankreas.</li> </ul>

atau glomerulonephritis, sebagian besar lainnya bisa asimtomatik dan baru diketahui saat terjadi gambaran *chronic liver disease*.<sup>5,6</sup>

Berdasarkan keberadaan autoantibodi yang bersirkulasi, hepatitis autoimun dibagi menjadi tiga tipe (Tabel 1).<sup>7</sup>

Diagnosis hepatitis autoimun merupakan diagnosis setelah penyebab kelainan hati lain disingkirkan, karena tidak didapatkan gambaran patognomonis dan tes labora-

torium yang spesifik. Pada *AASLD Practice Guideline* 2010, diagnosis hepatitis autoimun didasarkan pada: gambaran histologi hati abnormal, karakteristik klinis, kadar serum globulin abnormal dan adanya satu atau lebih autoantibodi.<sup>8-12</sup>

Data penelitian 3 RCT (*Randomized Controlled Trial*) menunjukkan prednisone sebagai agen tunggal atau dikombinasikan dengan azathioprine menghasilkan perbaikan gejala, perbaikan hasil laboratorium, perbaikan



Tabel2 Penentuan dekompensasi pada sirosis hati

Parameter	Points assigned		
	1	2	3
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Hepatic encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubin, mg/dL	<2	2-3	>3
Albumin, g/dL	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time Seconds over control INR	<4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3

CPT classification: Child A: score 5-6 (well compensated);  
Child B: score 7-9 (significant functional compromise);  
Child C: score 10-15 (decompensated)

histopatologi dan perbaikan angka *survival*, sedangkan transplantasi hati merupakan terapi definitif pada pasien yang mengalami kondisi gagal hati akut dan pada pasien yang sudah mengalami dekompensasi fungsi hati,<sup>13-16</sup> yaitu terjadi *decompensated cirrhosis* dengan MELD score >15, dan gambaran *hepatocellular carcinoma*. Gambaran sirosis *decompensated* antara lain dengan melihat parameter berikut (Tabel2):

Latar belakang penulisan laporan kasus ini adalah masalah penegakan diagnosis hepatitis autoimun karena gambaran klinis yang tidak patognomonis, sehingga diperlukan pemeriksaan yang cermat dan seksama.

**LAPORAN KASUS**

Laki-laki 22 tahun berobat ke bagian Gastroenterohepatologi dengan keluhan mudah lelah jika beraktivitas sejak kurang lebih dua bulan. Tiga bulan sebelumnya pasien mengeluh demam, mual muntah dan lemah badan jika beraktivitas berat. Pasien dirawat inap selama seminggu dan didiagnosis hepatitis akut. Akan tetapi sampai dengan 2 bulan pasien masih mengeluh lemah badan jika beraktivitas berat, kadar SGOT/SGPT terus menetap tinggi. Riwayat pengobatan: hepatoprotektor 3x1 tablet (selama 2 bulan). Riwayat penyakit dahulu tidak ditemukan. Riwayat keluarga hepatitis disangkal.

**Pemeriksaan Fisik:**

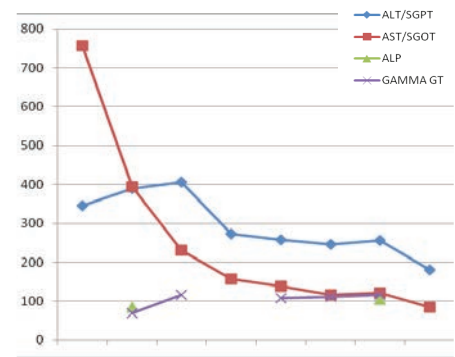
Tampak sakit ringan, tinggi badan 173 cm, berat badan 70 kg, tekanan darah: 110/70 mmHg, nadi: 67 x/menit, pernapasan: 16 x/menit, suhu 36,8 °C. Tidak ditemukan tanda

anemis, ikterus, sianosis maupun edema. Pemeriksaan hati dan limpa normal, bising usus normal.

**Pemeriksaan Penunjang (Tabel 3):**

Hasil USG abdominal (14/5/2014) normal, tidak tampak tanda radang atau patologis lain pada abdomen.

Berdasarkan evaluasi klinis, laboratoris dan histopatologi (gambaran *rosettes* dan infiltrasi sel plasma) dan *marker* hepatitis



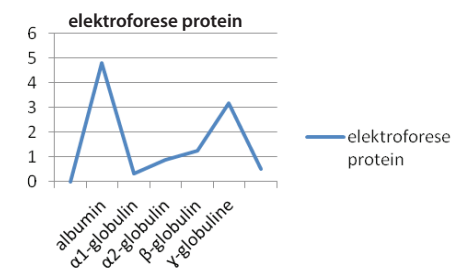
Grafik 1 Grafik penurunan kadar transaminase

Tabel 3a Hasil Laboratorium: 19/5/2014

Jenis Pemeriksaan	Hasil	Normal
Leukosit	7500	/µl N: 3.500 – 10.000
Hemoglobin	16,9	g/dl N: 13,4 – 17,5
MCV	84,40	fL N: 80 – 93
MCH	28,90	Pg N:27 – 31
PCV	49,4	% 40 – 47
Trombosit	333.000	/µL 142.000 – 424.000
GDA		mg/dl <200
Ureum	19,70	mg/dL 16,6 – 48,5
Kreatinin	0,94	mg/dL <1,2
SGOT	<b>256</b>	U/L 0 – 40
SGPT	<b>122</b>	U/L 0 – 41
PPT	9,7	Detik 11,1 – 11,6
APTT	31,4	Detik 28,9 – 30,6
Bilirubin Total	0,94	mg/dl <1,0
Bilirubin Direk	0,60	mg/dl <0,25
Bilirubin Indirek	0,34	mg/dl <0,75
Alkali Fosfatase	122	U/L 66 – 220
Gama globulin	<b>117</b>	U/L 8 – 61
Albumin	4,91	U/L 3,5 – 5,5
HBsAg	Negatif S/CO: 0,667	Negatifbila S/CO: <1,00
Anti HAV IgM	Negatif Index: 0,329	Negatifbila index: <0,8
Anti HCV	Negatif S/CO: 0,074	COI Negatifbila S/CO: <1,00 Positifbila S/CO: >1,20
ANA	0,3	N <1 Positif >1,2

Tabel 3b Elektroforesis Protein Serum (SPE)

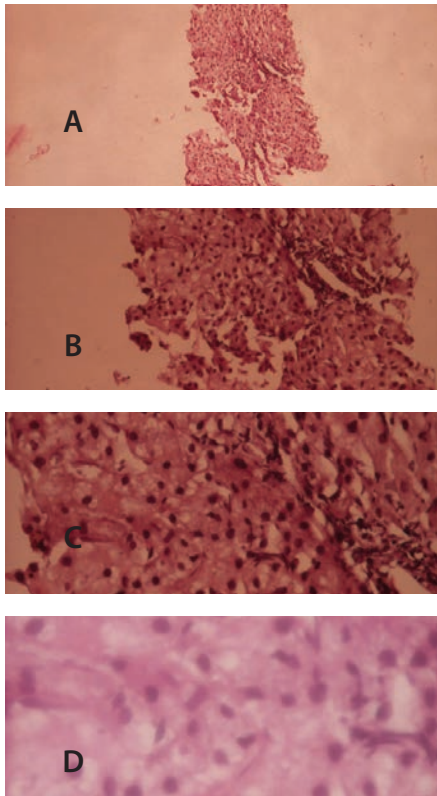
Albumin	4,81 g/dL
α 1-Globulin	0,32 g/dL
α 2-Globulin	0,89 g/dL
β – Globulin	1,25 g/dL
γ – Globulin	3,16 g/dL
Total Protein	10,44 g/dL
Simpulan	Hipergammaglobulinemia



Urinalisis dalam batas normal.

Tabel 4 Hasil Pemantauan Laboratorium

2014	21/4	27/4	03/5	06/5	09/5	12/5	19/5	22/5	26/5
SGOT	345	390	407	274	258	246	256	181	105
SGPT	757	394	231	157	138	116	122	84	60
Fosfatase Alkali		85					105		
Gamma GT		69,7	116		108,7	111,0	117		



**Gambar 1** Hasil Histopatologi Biopsi Hati

Gambaran Histopatologi

- Oversight* histopatologi hepar
- Infiltrat limfosit ringan di daerah portal dan sebagian hepatosit dengan perubahan *ballooning* (perbesaran 100 x)
- Gambaran sel hepatosit dengan perubahan *ballooning* dan sel Kupffer prominan (sel dengan inti memanjang/*spindle*), dan gambaran roset (perbesaran 200 x)
- Pembesaran 400 x, tampak infiltrat sel radang limfoplasmatik dalam *portal track* dan infiltrat limfosit di sentrolobuler

yang negatif, pasien didiagnosis hepatitis autoimun sesuai *guideline* AASLD 2010; diberi pengobatan hepatoprotektor dan kortikosteroid dengan hasil perbaikan kadar transaminase.

## PEMBAHASAN

Pada pasien ini, anamnesis dan pemeriksaan fisik tidak mendapatkan gambaran spesifik, tetapi didapatkan peningkatan transaminase serum yang menetap, hasil elektroforesis protein meningkat, penanda hepatitis A,B dan C negatif serta hasil biopsi hati menunjukkan infiltrasi sel plasma dan gambaran *rosettes*; penemuan tersebut bisa menyokong gambaran hepatitis autoimun, sesuai *AASLD practice guideline 2010* (Class I, level B)(Tabel 5).

**Tabel 5** Kriteria Diagnosis Hepatitis Autoimun (AASLD 2010)

Diagnostic Criteria for Autoimmune Hepatitis		
Requisites	Definitive	Probable
No Genetic Liver Disease	Normal $\alpha_1$ antitrypsin Phenotype Normal serum ceruloplasmin, iron and ferritin levels	Partial $\alpha_1$ antitrypsin deficiency Non specific serum coopers, serum ceruloplasmin, iron and ferritin levels abnormality
No Active Viral Infection	No markers of current infection with Hepatitis A,B and C viruses	No markers of current infection with Hepatitis A,B and C viruses
No toxic or Alcohol injury	Daily alcohol <25 g/day and no recent use of hepatotoxic drugs	Daily alcohol <25 g/day and no recent use of hepatotoxic drugs
Laboratory features	Predominant serum aminotranferase abnormality, globuline, $\gamma$ -globuline or Immunoglobuline G level $\geq 1.5$ times normal	Predominant serum aminotranferase abnormality, Hypergammaglobulinemia of any degree
Autoantibodies	ANA, SMA or anti LKM-1 $\geq 1:80$ in adult, and $\geq 1:20$ in children; no AMA	ANA,SMA or anti LKM-1 $\geq 1:80$ in adult or other autoantibodies*
Histologic findings	Interface hepatitis, no biliary lesion, granulomas or prominent changes suggestive of another disease	Interface hepatitis, no biliary lesion, granulomas or prominent changes suggestive of another disease

Abbreviation: AMA, antimithochondrial antibodies.

\*Includes perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and the not generally available antibodies to soluble liver antigen/liver, pancreas, actin, liver cytosol type 1, and asialoglycoprotein receptor.

Sesuai kriteria diagnosis hepatitis autoimun menurut *AASLD guideline 2010* pada pasien ini didapatkan:

- Hasil negatif untuk *marker* hepatitis baik hepatitis A,B dan C
- Konsumsi alkohol harian <25 g/hari
- Kadar gamma globulin >1,5 kali *cutoff* normal, untuk *marker* autoantibodi telah dilakukan pemeriksaan terhadap ANA tetapi hasilnya normal, untuk anti LKM-1 dan  $\alpha_1$ -antitripsin, karena kurangnya fasilitas tidak dikerjakan
- Gambaran histopatologi biopsi hati berupa infiltrasi sel plasma dan gambaran *rosette* pada sel hepar, bisa menunjang diagnosis hepatitis autoimun.

*Guideline* AASLD 2010 tentang Hepatitis Autoimun rekomendasi 2 mengatakan, jika gambaran klinis dan laboratorium, serologi dan histopatologi tidak spesifik, penegakan diagnosis *autoimmune hepatitis* bisa menggunakan *Scoring System of International Autoimmune Hepatitis Group* (Class IIA, Level B); skor pasien ini yaitu 12 dikatakan *probable diagnosis* (Tabel 6) jadi masih mungkin pasien ini menderita suatu hepatitis autoimun, terlepas dari keberadaan suatu penyakit autoimun lain.

Beberapa laporan kasus hepatitis autoimun di antaranya di Jepang,<sup>17</sup> pada wanita 58 tahun dengan Graves' disease, awalnya diduga hepatitis terkait pemakaian PTU (propil tiourasil) tetapi hasil biopsi menunjukkan gambaran infiltrasi sel

plasma dan bentukan *rosette* pada jaringan hati dan *marker* hepatitis negatif; dengan skoring ditegakkan diagnosis hepatitis autoimun, menunjukkan perbaikan dengan terapi steroid. Sebuah *case series*,<sup>18</sup> melaporkan 3 kasus wanita Kaukasia usia 42, 65 dan 74 tahun yang menunjukkan spektrum dan keluhan klinis seperti pasien dalam laporan kasus ini, yaitu keluhan tidak spesifik dan gambaran USG abdominal normal, tetapi biopsi hati menunjukkan infiltrasi sel radang dan plasma sel. Ketiga kasus tersebut dilaporkan menggunakan nitrofurantoin jangka lama untuk profilaksis infeksi saluran kencing berulang, yang dicurigai mempunyai peranan terhadap kejadian hepatitis autoimun; ketiganya memberikan gambaran perbaikan klinis dengan pemberian kortikosteroid seperti halnya pada kasus yang kami laporkan.

Berdasarkan sistem skoring AASLD (Tabel 8), pada pasien ini didapatkan:

- Rasio fosfatase alkali dengan SGOT <1,5 – skor 2
- Kadar gamma globulin 1,5-2 kali kadar normal – skor 2
- *Marker* hepatitis virus (A,B, C) negatif – skor 3
- Tidak ditemukan riwayat pemakaian obat-obatan – skor 1.
- Konsumsi alkohol harian <25 g/hari – skor 2
- Gambaran histopatologi dari biopsi hati: ditemukan bentukan *rosette* dan infiltrasi sel plasma – skor 2



Tabel 6 Sistem Skoring Hepatitis Autoimun menurut Guideline AASLD 2010

Revised Original Scoring System of The International Autoimmune Hepatitis Group					
Sex	Female	+2	HLA	DR3 or DR 4	+1
AP: AST (or ALT) ratio	> 3	-2	Immune disease	Thyroiditis, colitis, others	+2
	< 1.5	+2	Other markers	Anti SLA, anti actin, anti LC1, pANCA	+2
γ-globuline or IgG level above normal	> 2.0	+3	Histological features	Interface hepatitis	+3
	1.5-2.0	+2		Plasmacytic	+1
	1.0-1.5	+1		Rosettes	+1
	< 1.0	0		None of above	-5
> 1:80	+3	Biliary changes		-3	
ANA, SMA, or anti LKM 1 titers	1:80	+2	Other features	-3	
	1:40	+1	Complete	+2	
	< 1:40	0	Relapse	+3	
AMA	Positive	-4	Treatment response		
	Negative	+3			
Viral markers	Positive	-3	Pretreatment aggregate score: Definite diagnosis >15 Probable diagnosis 10-15 (12)		
	Negative	+3	Posttreatment aggregate score: Definite diagnosis >17 Probable diagnosis 12-17 (14)		
Drugs	Yes	-4			
	No	+1			
Alcohol	< 25 g/day	+2			
	< 60 g/day	-2			

AMA, antimitochondrial antibody; anti LC1, antibody to liver cytosol type 1; anti LKM1, antibody to liver/kidney microsomes type 1; anti SLA, antibody to soluble liver antigen; ANA, antinuclear antibody; AP:AST (or ALT) ratio, ratio of alkaline phosphatase level to aspartate or alanine aminotransferase level; HLA, human leukocyte antigen; IgG, immunoglobuline G; pANCA, perinuclear anti neutrophil cytoplasmic antibody; SMA, smooth muscle antibody.

Pasien didiagnosis hepatitis autoimun, diberi terapi kortikosteroid (metilprednisolon 1x16 mg peroral) dan hepatoprotektor dengan pemantauan efek samping kortikosteroid, didapatkan hasil baik berupa perbaikan gejala klinis dan penurunan kadar transaminase (SGPT/SGOT).

### SIMPULAN

Telah dilaporkan kasus laki-laki 22 tahun, dengan keluhan tidak spesifik tetapi terjadi peningkatan menetap kadar transaminase, penyebab infeksi hepatitis virus (A,B dan C) tidak ditemukan. Berdasar gambaran histopatologi biopsy hati serta scoring untuk hepatitis autoimun menurut AASLD 2010, didiagnosis sebagai hepatitis autoimun. Terapi hepatoprotektor dan kortikosteroid memberikan hasil memuaskan berupa perbaikan kadar transaminase (SGOT/SGPT) dan perbaikan gejala mudah lelah.

Para klinisi perlu mewaspadaai kemungkinan hepatitis autoimun pada pasien muda dengan gejala tidak spesifik dan peningkatan kadar transaminase serum, dengan hasil pemeriksaan *marker* hepatitis virus (A,B dan C) negatif.

### DAFTAR PUSTAKA

- Vergani D, Choudhuri K, Bogdanos DP, Mieli-Vergani G. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:727-37.
- Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis. *Expert RevGastroenterolHepatol* 2007;1:113-28.
- Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99-103.
- Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1232-40.
- Czaja AJ. Diverse manifestations and evolving treatments of autoimmune hepatitis. *Minerva GastroenterolDietol* 2005;51:313-33.
- Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J ClinGastroenterol* 2002;35:75-81.
- Longmore M, B.Wilkinson I, H.Davidson E, Foulkes A, R.Mafi A. Autoimmune Hepatitis (AIH). *Oxford Handbook of clinical medicine* 8<sup>th</sup>. Oxford University press 2010:268-9.
- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
- Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, Nishioka M, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677-83.
- Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006;43:5132-44.
- Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Part B: diagnosis. *Expert Rev GastroenterolHepatol* 2007;1:129-43.
- Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159-85.
- Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, 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.
- Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735-7.
- Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC, Schivins JL, Detre KM. Liver transplantation in the United States from 1987-1998: updated results from the Pitt-UNOS Liver Transplant Registry. *ClinTranspl* 1998:17-37.
- Sato I, Tsunekawa T, Shinohara Y, Nishio Y, Shimizu Y, Suzuki Y, Yosinika S. A Case of Autoimmune Hepatitis with Grave Disease Treated by Propylthiouracil. *Nagoya J.Med.Sci* 2011;73:205-9.
- Appleyard S, Saraswati R, DavidAG. Autoimmune Hepatitis Triggered by Nitrofurantoin: a case series. *J. Medical Case Rep.* 2010;4:311.