

Avtoimunski hepatitis

Anja Rihtaršič*, Katja Novak

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 17–20

Ključne besede: avtoimunski hepatitis, avtoprotitelesa, gamaglobulinemija, interface hepatitis, imunosupresivno zdravljenje

IZVLEČEK

Avtoimunski hepatitis (AIH) je kronična bolezen jeter, pri kateri avtoprotitelesa sprožijo vnetni odgovor z okvaro jetrnega parenhima. Klinična slika je raznolika. Sum na AIH postavimo na podlagi anamneze in kliničnega pregleda, potrdimo ga s pomočjo biokemijskih in patohistoloških parametrov. Bolnike običajno zdravimo s kortikosteroidi in z azatiopriinom, redkeje z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Zdravljenje je večinoma dosmrtno. Če AIH napreduje v jetrno cirozo, je možno zdravljenje s presaditvijo jeter.

UVOD

Avtoimunski hepatitis (AIH) je redka avtoimunska, kronična bolezen jeter neznanega vzroka. V Evropi se pojavlja s prevalenco 15–25 bolnikov na 100.000 prebivalcev, ki v zadnjih letih narašča v vseh etičnih in rasnih skupinah. Ženske zbolevajo vsaj trikrat pogosteje kot moški. Pojavlja se v vseh starostnih obdobjih. Vrh zbolevanja se razlikuje glede na tip AIH: bolniki s tipom 1 zbolijo v puberteti ali med 40. in 60. letom, medtem ko so bolniki s tipom 2 po navadi mlajši od 15 let (2, 4). Na patogenezo bolezni verjetno vplivajo dejavniki iz okolja (toksini, zdravila), moteni mehanizmi imunološke tolerance in

genetska predispozicija. Osebe, ki nosijo v svojem genomu haplotipe DR3 (značilno predvsem za Evropejce) in DR4, imajo večjo verjetnost za razvoj bolezni (3). Kombinacija naštetih dejavnikov sproži z limfociti T posredovan avtoimunski vnetni odziv v jetrnem parenhimu, kar vodi postopoma v njegovo vnetje, nekrozo, fibrozo in cirozo (1, 4).

KLINIČNA SLIKA

Klinično se AIH kaže na različne načine. Pogosti so nespecifični simptomi, kot so splošno slabo počutje, utrujenost, neješčnost, hujšanje, bolečine v trebuhu ali sklepah, amenoreja, itd. Tretjina bolnikov je asimptomatskih. Okoli 25 % bolnikov zbolijo s klinično sliko akutne jetrne odpovedi, kot prvi zagon AIH brez kroničnih histopatoloških sprememb jeter ali kot akutno poslabšanje neodkrite kronične jetrne bolezni. Pri kliničnem pregledu najpogosteje ugotovljamo zlatenico in tipno povečana jetra, pri tretjini bolnikov so že prisotni znaki jetrne ciroze (pajkasti nevusi, palmarni eritem, ascites) (1, 4). Bolniki imajo pogosto pridružene druge bolezni, ki so imunske posredovane, kot so avtoimunske bolezni ščitnice, ulcerozni kolitis, revmatoidni artritis, celiakija, Sjogrenov sindrom, vitiligo, sladkorna bolezen tipa 1, hemolitična anemija, itd. (5).

*Anja Rihtaršič, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: anja.rihtarsic@gmail.com

DIAGNOSTIČNI PRISTOP

Sum na AIH postavimo najprej na podlagi anamneze in kliničnega pregleda. Diagnozo potrdimo z laboratorijskimi izvidi (povišane vrednosti aminotransferaz, prisotnost specifičnih avtoprotiteles, hipergamaglobulinemija s prevladovanjem IgG) ter s tipičnim patohistološkim izvidom biopsije jeter (Slika 1). Vrednosti aminotransferaz in IgG ne korelirajo z stopnjo poškodbe jetrnega tkiva. Pri postavitvi diagnoze v vsakodnevni klinični praksi nam je lahko v pomoč tudi poenostavljen točkovnik (Tabela 1) (6, 9).

Laboratorijske preiskave

Poleg značilno povišanih aminotransferaz (ALT > AST) so v serumu povišani gamaglobulini, s prevladovanjem IgG, ki so značilni za vse oblike AIH. Vrednosti IgG niso samo diagnostični marker, temveč z njimi tudi spremljamo odziv na zdravljenje. Blago so lahko povišani tudi IgM, medtem ko so vrednosti IgA običajno v mejah normale. Za postavitev diagnoze so ključna specifična avtoprotitelesa. Prva avtoprotitelesa, ki so jih začeli povezovati z AIH, so avtoprotitelesa ANA, ki so v visokih titrih diagnostična za AIH (10). Pomembna so še avtoprotitelesa proti gladkim mišicam (anti-SMA), proti mikrosomalnemu antigenu jeter in ledvic (anti-

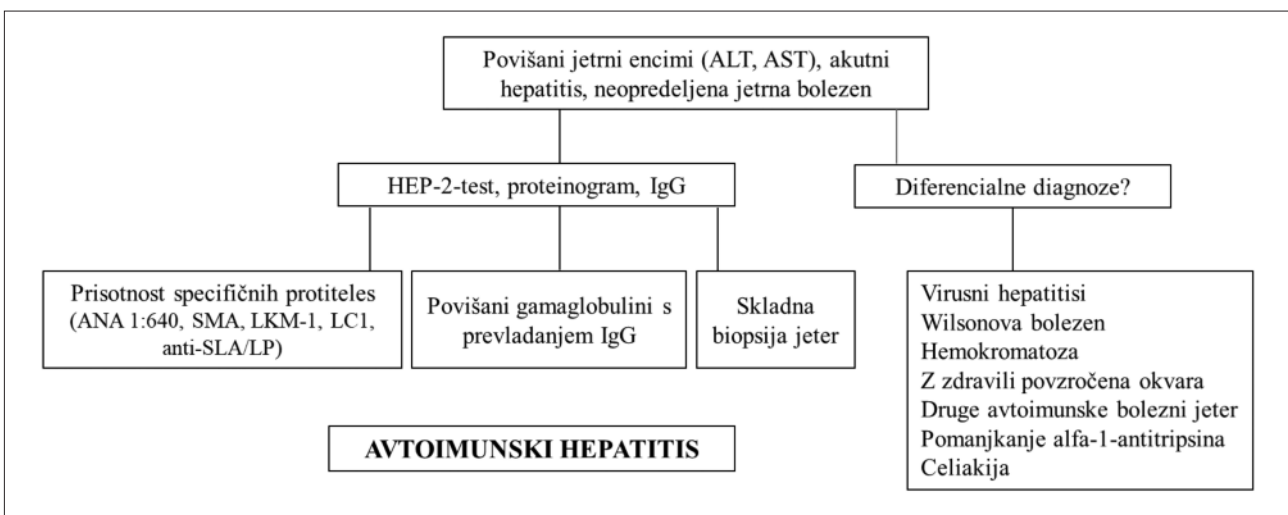
LKM1), proti citosolu jeter (LC), proti topnim antigenom jeter in trebušne slinavke (anti-SLA/LP) in antinevtrofilna citoplazemska protitelesa s perinuklearno razporeditvijo (pANCA) (4, 6).

Glede na prisotnost avtoprotiteles ločimo dva tipa AIH. Bolniki s tipom 1, ki je najpogostejši, imajo prisotna avtoprotitelesa ANA, SMA, anti-SLA/LP ali pANCA. Okrog 10 % bolnikov ima prisotna avtoprotitelesa anti-LKM1 ali anti-LC in jih uvrščamo v obliko tipa 2. Zbolijo že v otroštvu ali zgodnji odrasli dobi in imajo slabšo napoved poteka bolezni (težji klinični potek, slabši odziv na zdravljenje, daljše imunosupresivno zdravljenje) kot bolniki s tipom 1 (4).

Patohistološke značilnosti

Jetрна biopsija potrdi diagnozo AIH, prikaže aktivnost vnetja in stopnjo fibroze. Za tipični histopatološki izvid, ki govori v prid AIH, je značilno:

- gosta infiltracija limfocitov in plazmatk na meji med portalnim poljem in parenhimom,
- uničenje hepatocitov na periferiji jetrnega režna oziroma interface hepatitis,
- nastanek vezivnega tkiva na mestu uničenja hepatocitov,
- rozete hepatocitov,
- periportalna emperipoleza (prisotnost limfocita v citoplazmi hepatocita) (7, 8).



Slika 1. Pristop za postavitev diagnoze AIH

Tabela 1. Poenostavljen točkovnik za postavitev diagnoze AIH (EASL priporočila 2015) (povzeto po 9)

Poenostavljen točkovnik za postavitev diagnoze AIH		
Avtoprotitelesa*		
ANA ali SMA	titer \geq 1:40	1 točka
	titer \geq 1:80	2 točki
LKM-1	titer \geq 1:40	2 točki
SLA/LP	prisotna	2 točki
Imunoglobulini	povišani	1 točka
IgG ali gamaglobulini	> 1,1-x nad zgornjo mejo	2 točki
Histopatološki izvid jetrne biopsije		
Skladen z AIH		1 točka
Tipičen za AIH		2 točki
Atipičen za AIH		0 točk
Pridruženi virusni hepatitis		
Prisotnost virusnega hepatitisa		0 točk
Odsotnost virusnega hepatitisa		2 točki
Verjetni AIH: \geq 6 točk; definitivni AIH: \geq 7 točk		

Legenda: AIH – avtoimunski hepatitis, ANA- protijedrna protitelesa, LKM-1: protitelesa proti mikrosomalnemu antigenu jeter in ledvic, SLA/LP: protitelesa proti topnim antigenom jeter in trebušne slinavke. *skupno največ dve točki na račun avtoprotiteles

SINDROM PREKRIVANJA

Pri vseh odraslih bolnikih z AIH, kronično vnetno črevesno boleznijo in biokemijskimi spremembami, ki govorijo v prid holestatične bolezni jeter, ter pri vseh otrocih z AIH, je potrebno opraviti magnetno-resonančno holangiopankreatikografijo (MRCP) za izključitev pridruženega primarnega sklerozirajočega holangitisa. Pozitivna protitelesa proti piruvatni dehidrogenazi mitohodrijev – AMA anti-PDH in povišane vrednosti IgM kažejo na možnost sočasnega primarnega biliarnega holangitisa, kar potrdimo z biopsijo jeter. (1, 9)

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Številne akutne in kronične bolezni jeter imajo lahko klinične, biokemijske, histološke in serološke značilnosti, ki se sicer pojavljajo pri AIH. Pred postavitvijo diagnoze moramo izključiti druge avtoimunske bolezni jeter (primarni sklerozirajoči holangitis, primarni biliarni holangitis, IgG4 holangiopatije), virusne hepatitis, genetske bolezni jeter

(Wilsonova bolezen, hemokromatoza, pomanjkanje alfa-1-antitripsina), z zdravili (npr. nitrofurantoin, minociklin) ali alkoholom povezane poškodbe jeter, granulomatoze, nealkoholni steatohepatitis, celiakijo, itd. Zlasti pri Wilsonovi bolezni, virusnih hepatitisih B, C in E ter pri z zdravili povzročeni poškodbi jeter (DILI) so histopatološke spremembe zelo podobne spremembam pri AIH (8).

ZDRAVLJENJE

Cilj zdravljenja AIH je doseči remisijo, kar pomeni izboljšanje klinične slike, normalizacijo aminotransferaz, celokupnega bilirubina, gamaglobulinov ali IgG ter normalen histopatološki izvid vzorca jeter (9).

Indukcija remisije

Zdravljenje aktivnega hepatitisa začnemo z metilprednizolonom v odmerku 0,5–1 mg/kg telesne teže za dva tedna oziroma do upadanja laboratorijskih izvidov (ALT, IgG), nato odmerek postopoma znižujemo. V kolikor je vrednost bilirubina pod 100 μ mol/L in

ni kontraindikacij (levkopenija, trombocitopenija, nosečnost, dojenje, pomanjkanje tiopurin metiltransferaze, pridružena huda okužba, določena maligna obolenja), običajno po dveh tednih zdravljenja z metilprednizolonom dodamo azatioprin v odmerku 1–2 mg/kg telesne teže. Pri bolnikih z novo odkritim AIH, ki nimajo izrazitejših patohistoloških sprememb (začetna fibroza), se lahko odločimo za zdravljenje s kombinacijo azatioprina (1–2 mg/kg/d) in budezonida v odmerku 3x3mg. Večina budezonida se namreč presnovi ob prvem prehodu skozi jetra, zato so sistemski stranski učinki kortikosteroidov redkejši (9, 10).

10–20 % bolnikov (predvsem mlajši bolniki in bolniki s cirozo ob postavitvi diagnoze) z zgoraj naštetimi zdravili ne doseže remisije, takrat se odločimo za zdravljenje z zdravili drugega reda. Pri bolnikih, ki ne prenašajo azatioprina, je možno zdravljenje z mofetil mikofenolatom. Slednjega ne predpisujemo bolnicam v rodni dobi brez učinkovite kontracepcijske zaščite ali nosečnicam zaradi teratogenega učinka zdravila. Pri nezadovoljivem odzivu na standardno terapijo je sprva smiselno potrditi pravilnost diagnoze AIH in preveriti komplianco bolnikov, sicer pa uvedemo kalcinevrinske inhibitorje (takrolimus, ciklosporin) (10, 11).

Vzdrževalno zdravljenje in remisija

Z remisijo dosežemo izboljšanje simptomov in preprečimo napredovanje fibroze. Po podatkih naj bi okoli 80–90 % bolnikov doseglo kriterije za remisijo znotraj treh let z vzdrževalnim zdravljenjem. Odmelek metilprednizolona postopoma znižujemo do njegove ukinitve, kar običajno traja približno leto dni. Zdravilo izbora za vzdrževanje remisije je azatioprin. Zdravljenje mora trajati vsaj še 24–36 mesecev po normalizaciji laboratorijskih izvidov. Po tem obdobju se opravi jetrna biopsija in glede na izvid se odločimo o prekinitvi zdravljenja. Večja študija na Nizozemskem je pokazala, da potrebuje skoraj 60 % bolnikov ponovno zdravljenje zaradi relapsa bolezni že eno leto po ukinitvi vzdrževalne imunosupresivne terapije, okoli 20 % bolnikov pa ostane v remisiji tudi tri leta po ukinitvi (10).

Presaditev jeter

Bolnike z akutno odpovedjo jeter ali jetrno cirozo z zapleti zdravimo s presaditvijo jeter (10).

ZAKLJUČEK

Klinična slika AIH je raznolika. Diagnozo potrdimo s specifičnimi laboratorijskimi izvidi in s tipičnim patohistološkim izvidom biopsije jeter. Vrednosti IgG niso samo diagnostični marker, uporabljamo ga tudi za spremljanje odziva na zdravljenje. Zdravili prvega izbora sta sistemski kortikosteroid in azatioprin. Budezonid se uporablja le pri bolnikih z novoodkritim AIH, ki še nimajo izrazitejših fibroznih sprememb v jetrnem parenhimu.

Literatura

1. Čajka A, Homan M. Avtoimunske bolezni jeter. *Slov Pediatr.* 2014; 21: 172-180.
2. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet.* 2013; 382(9902): 1433-44.
3. Oliveira LC, Porta G, Marin ML, et al. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmun Rev.* 2011; 10(4): 189-93.
4. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med.* 2015; 9(2): 187-219.
5. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44(3): 208-13.
6. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. *Gut Liver.* 2016; 10(2): 177-203.
7. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, et al. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol.* 2017; 30(5): 773-783.
8. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. *Dig Dis.* 2015; 33(2): 53-64.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015; 63: 971-1004.
10. Liwinski T, Schramm C. Autoimmune hepatitis – update on clinical management in 2017. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017; 41(6): 617-625.
11. Lammert C, Loy VM, Oshima K, Gawrieh S. Management of difficult cases of autoimmune hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016; 18(2): 9.