

Autoimmune Lebererkrankungen

Klinischer Hintergrund

Zu den klassischen autoimmunen Lebererkrankungen zählen die autoimmune Hepatitis (AIH), die primär biliäre Cholangitis (PBC) sowie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Hauptmerkmal der AIH ist die immunologisch vermittelte Zerstörung der Hepatozyten, während bei PBC und PSC die Schädigung der Gallengänge im Vordergrund steht. Die sogenannten „Überlappungssyndrome“ weisen Charakteristika sowohl der AIH als auch der PBC oder der PSC auf.

Das Wichtigste auf einen Blick

Die Diagnose einer autoimmunen Lebererkrankung stützt sich auf klinische, serologische und histologische Befunde. Die Bestimmung von Autoantikörpern im Serum ist besonders richtungsweisend. Bei der AIH werden Antikörper gegen Zellkerne, glatte Muskulatur, SLA/LP, LKM-1 und LC1 gefunden, während bei der PBC vorwiegend AMA-M2 und Antikörper gegen gp210, sp100 und PML nachweisbar sind. Bei der PSC können ANCA ohne eindeutige Spezifität („x-ANCA“) nachweisbar sein.

Tabelle 1: Charakteristika der autoimmunen Lebererkrankungen

	AIH	PBC	PSC
Alter	Jedes Alter	Jedes Alter, mehrheitlich über 40 Jahre	Ungefähr 40 Jahre
Geschlecht	Vorwiegend Frauen (4 : 1)	Vorwiegend Frauen (10 : 1)	Vorwiegend Männer (7 : 3)
Begleiterkrankungen	Andere Autoimmunerkrankungen, meistens Thyreopathien, Diabetes mellitus, Zöliakie oder rheumatoide Arthritis	Andere Autoimmunerkrankungen, meistens Thyreopathien, Diabetes mellitus, Zöliakie oder rheumatoide Arthritis	Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel als eine Begleiterkrankung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, vorwiegend der Colitits ulcerosa
Transaminasen	Stark erhöht	Erhöht (stabil)	Erhöht (schwankend)
Alkalische Phosphatase (AP)	Erhöht	Stark erhöht	Stark erhöht (schwankend)
Richtungsweisende Autoantikörper	<ul style="list-style-type: none"> • ANA • Glatte-Muskulatur-Ak • LKM-1-Ak • LC1-Ak • SLA/LP-Ak 	<ul style="list-style-type: none"> • ANA (gp210-Ak, Sp-100-Ak, Zentromer-Ak) • AMA 	Keine spezifischen Autoantikörper
Immunglobuline	Gesamt-IgG erhöht	Gesamt-IgM erhöht	
Gallengangsbeteiligung	Nein	Ja (kleine Gallengänge)	Ja (kleine und große Gallengänge)
Ansprechen auf Steroide und Immunsuppression	Ja	Nein	Nein
Ansprechen auf UDCA	Nein	Ja	Gelegentlich
Prognose	Gut unter Immunsuppression, unbehandelt sehr schlecht	Gut bei Ansprechen auf UDCA	Ungünstig

Autor: Dr. Jan Bartel, Limbach Gruppe
Literatur:

- Berg P, Klein R, Lindenborn-Fotinos, J: Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 1986; 2: 123-131.
- Beuers U, Gershwin M et al.: Changing Nomenclature for PBC: From 'Cirrhosis' to 'Cholangitis'. Gastroenterology 2015; 149: 1627-1629.
- Davis P, Leung P et al.: M4 and M9 antibodies in the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: Epitopes or epiphenomena? Hepatology 1992; 16: 1128-1136.
- Hu C, Zhang F et al.: Primary biliary cirrhoses: What do autoantibodies tell us? World J Gastroenterol 2010; 16: 3616-3629.
- Liberal R, Grant C et al.: Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. Autoimmun Rev 2014; 13: 435-440.
- Liberal R, Longhi M et al.: Autoimmune hepatitis after liver transplantation. Clin Gastroenterol and Hepatol 2012; 10: 346-353.
- Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D: Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. J Autoimmun 2013; 46: 17-24.
- Nakamura M: Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhoses. Semin Liver Dis 2014; 34: 334-340.
- Purohit, T, Cappel M: Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. World J Hepatol 2015; 7: 926-941.
- Schirmacher P, Fleig W, Dienes H: Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet). Z Gastroenterol 2004; 42: 175-185.
- Than N, Oo Y (2015): A concise review of autoimmune liver diseases, autoimmunity – pathogenesis, clinical aspects and therapy of specific autoimmune diseases. Dr. Katerina Chatzidionysiou (Ed.), Intech, DOI: 10.5772/60520. Available from: <http://www.intechopen.com/books/autoimmunity-pathogenesis-clinical-aspects-and-therapy-of-specific-autoimmune-diseases/a-concise-review-of-autoimmune-liver-diseases>
- Yamagiwa, S, Kamimura H et al.: Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: Recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. World J Gastroenterol 2014; 20 (10): 2606-2612.

Stand: September / 2018

Ihr Ansprechpartner:
Prof. Dr. med. Cassian Sitaru
 Fachbereich Immunologie
 E-Mail: c.sitaru@mvz-clotten.de
 Telefon: +49 761 31905-314

Herausgeber: © Limbach Gruppe SE – 09/2018_V1

Webversion Webversion Webversion

Autoimmune Hepatitis (AIH)

Epidemiologie

Die autoimmune Hepatitis wird vorwiegend bei Frauen diagnostiziert (75%) und kann in jedem Alter auftreten.

Klinik

Aus klinischer Sicht ist eine Hepatitis als chronisch anzusehen, wenn Symptome und pathologische Veränderungen der Laborparameter länger als sechs Monate andauern. Die Symptome sind meist unspezifisch wie Müdigkeit, Gelenkschmerzen und Appetitlosigkeit. Während bei einem Viertel der Patienten zu Beginn klinisch keine fortgeschrittene Lebererkrankung vorliegt, werden bei der Mehrzahl bereits bei der Diagnosestellung eine portale Hypertension oder eine dekompensierte Zirrhose gefunden. Einige Patienten präsentieren sich im akuten Schub der chronischen AIH, der klinisch einer akuten oder fulminanten Hepatitis sehr ähnlich sein kann. Typisch ist zudem das gemeinsame Auftreten mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, Typ-1-Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis oder Zöliakie.

Labordiagnostik

Im Labor finden sich Erhöhungen der Transaminasen (GPT meist bis 500 U/l) und gelegentlich eine Bilirubinämie. Typisch ist eine Erhöhung des Gesamt-IgG-Spiegels zusammen mit dem Auftreten bestimmter Autoantikörper. Serologisch können zwei Typen der AIH unterschieden werden. Bei Typ-1-AIH werden antinukleäre Antikörper (ANA), zusammen mit Antikörpern gegen glatte Muskulatur (vorwiegend Aktin) oder gegen SLA/LP (in 10% der Fälle als singulärer Marker) gefunden. Antikörper gegen SLA/LP sind mit schwereren Verläufen assoziiert. Typ-1-AIH tritt meist bei Erwachsenen auf.

Typ-2-AIH ist bei Kindern häufiger und ist mit Antikörpern gegen LKM-1 und/oder Anti-LC1 assoziiert. Bei knapp einem Fünftel der Fälle sind keine Autoantikörper nachweisbar. Auch deshalb müssen zur Diagnosesicherung Virushepatitiden sowie medikamentöse und toxische Ursachen ausgeschlossen sowie eine histopathologische Untersuchung durchgeführt werden. Basierend auf den genannten Untersuchungen wurde ein Scoringssystem zur Diagnose von AIH entwickelt (Tabelle 2).

Therapie

Die Standardtherapie der AIH besteht in der Gabe von Steroiden (Prednisolon oder Budenosid) mit und ohne Azathioprin. Bei Nichtansprechen kommen alternative Therapien mit anderen Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolat, Infliximab oder Rituximab) in Frage. Lebertransplantationen werden ebenfalls erfolgreich durchgeführt.

Primär biliäre Cholangitis (PBC)

Epidemiologie

Die Erkrankung tritt bevorzugt bei Frauen auf (10 : 1), die älter als 40 Jahre sind. Es wird vermutet, dass eine genetische Prädisposition zusammen mit Umweltfaktoren (Toxine, Infektionserreger) ursächlich eine Rolle spielen.

Klinik

Bei der primär biliären Cholangitis (früher primär biliäre Zirrhose oder chronische nichteitrigige Cholangitis) handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die eine chronische voranschreitende Zerstörung der kleinen und mittleren interlobulären Gallengänge verursacht. Dies führt zur portalen Entzündung, Fibrosierung und schrittweise zu Zirrhose und Leberversagen. Bei Diagnosestellung ist die Mehrzahl der Patienten noch frei von einer schweren Organschädigung. Fatigue (bei ca. 85% der Patienten) und Pruritus (ausgeprägter Juckreiz, bei ca. 75% der Patienten) sind die häufigsten subjektiven Beschwerden. Oftmals begleitende Autoimmunerkrankungen sind Thyreopathien, eine Raynaud-Symptomatik oder ein Sicca-Syndrom (auch im Intimbereich). Sekundäre Veränderungen sind Osteoporose, Xanthome und Fettstoffwechselstörungen.

Labordiagnostik

Charakteristisch sind deutliche Erhöhungen der alkalischen Phosphatase (AP) und des Gesamt-IgM, bei nur leichter Erhöhung der Transaminasen. Bei mehr als 90% der Patienten sind antimitochondriale Antikörper vom M2-Subtyp (AMA-Subtyp M2) gegen die E2-Untereinheiten der 2-Ketoglutarat-Dehydrogenase (OGDC-E2), der Pyruvat-Dehydrogenase (PDC-E2) oder der 2-Ketosäure-Dehydrogenase (BCOADC-E2), sowie PDC-E1 α und das E3-bindende Protein der Dihydrolipoamid-Dehydrogenase (Protein X) nachweisbar.

Bei einem Drittel bis zur Hälfte der PBC-Patienten treten antinukleäre Antikörper (ANA) auf. Diese werden auch bei einem Teil der AMA-negativen Patienten gefunden. Die häufigsten Zielantigene sind das Sp-100-Protein, promyelotisches Leukämieprotein (PML) und gp210, ein Glykoprotein der Kernmembran, welches mit einem progressiven Verlauf assoziiert ist. Zentromerantikörper werden bei 30% der Fälle gefunden und stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer portalen Hypertension dar. Die Diagnose einer PBC kann bei erhöhter AP und dem Vorliegen von AMA-Subtyp M2 auch ohne Histologie gestellt werden.

Therapie

Obwohl die PBC als Autoimmunerkrankung gilt, gibt es kein therapeutisches Ansprechen auf Immunsuppression. Die Standardtherapie wird mit UDCA (Ursodeoxycholsäure) vorgenommen. Als Zweitlinientherapie für Patienten, die ungenügend auf die Standardtherapie

Tabelle 2: Vereinfachter Score zur Diagnose einer autoimmunen Hepatitis

Parameter	Cut-off	Punkte
ANF oder ASMA	$\geq 1 : 40$	1
	$\geq 1 : 80$	2
LKM-1-Ak	$\geq 1 : 40$	2
SLA/LP-Ak	Positiv	1
IgG	> Referenzbereich	1
	> 1.1 x Referenzbereich	2
Leberhistologie	Vereinbar mit AIH	1
	Typisch für AIH	2
Ausschluss einer Virushepatitis	Ja	2
Gesicherte AIH: kumulativer Score ≥ 7 ; wahrscheinliche AIH: kumulativer Score = 6		

ansprechen oder diese nicht vertragen, steht seit 2017 die Behandlung mit Obeticholsäure zur Verfügung. In fortgeschrittenen Fällen werden Lebertransplantationen durchgeführt.

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Epidemiologie

60–80% der Patienten leiden zusätzlich an einer Colitis ulcerosa. Auf Grund der unterschiedlichen Häufigkeit haben damit etwa vier Prozent der Colitispatienten eine PSC. Die Erkrankung tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf, mit einem durchschnittlichen Alter von 40 Jahren bei Diagnosestellung.

Klinik

Die PSC ist vergleichsweise selten und betrifft vorwiegend die größeren Gallengänge. Die chronische Entzündung führt zu Strikturen und Dilatationen im Gallengangssystem und zu chronischer Cholestase, welche ihrerseits zu Zirrhose mit portaler Hypertension und Leberversagen führt. Die PSC kann alle Teile des Gallengangsystems inkl. der Gallenblase betreffen. Die Spätfolgen sind vergleichbar mit denen der PBC, darüber hinaus besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Gallengangskarzinoms (Auftreten bei 5–10% der Patienten).

Labordiagnostik

Die Transaminasen liegen in der Regel 2–3-fach über dem Referenzbereich, die AP ist meist 3–10-fach erhöht. Bei etwa einem Drittel der Patienten sind ANCA mit meist atypischem perinukleärem Muster nachweisbar (x-ANCA). Sie können sich gegen verschiedene Antigene richten, wie Lactoferrin, Elastase, Cathepsin, BPI und andere. Der Nachweis dient jedoch allenfalls zur Bestätigung der Diagnose. Die Diagnosesicherung geschieht mittels Magnetresonanztomographie (MRCP).

Therapie

Die Therapie der Wahl zur Linderung der Symptome erfolgt mit UDCA. Eine Heilung ist nur durch Transplantation möglich, allerdings kann es auch hier zu einem Wiederauftreten der Erkrankung kommen.

Präanalytik

Die nachzuweisenden Autoantikörper der IgG-Klasse sind bei Raumtemperatur über mehrere Tage stabil. Bevorzugtes Untersuchungsmaterial ist Serum (0,5 ml). Das Untersuchungsmaterial kann problemlos per Post verschickt werden.