

Az autoimmun hepatitis diagnosztikájának és kezelésének nehézségei egy eset kapcsán

Kováts Patrícia Julianna dr.^{1,2,3,4} Sipeki Nóra dr.^{1,2,3} Papp Mária dr.^{1,2,3}

Munkahely: ¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen; ²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Debrecen; ³Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózata (ERN RARE-LIVER) Társult Centrum, Debrecen; ⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laki Kálmán Doktori Iskola, Debrecen
Correspondence: papp.maria@med.undideb.hu

Az autoimmun hepatitis (AIH) epidemiológia, klinikai megjelenés és kórlefolyás szempontjából igen heterogén betegség. A patognomikus tünetek és markerek hiánya miatt diagnosztikája és kezelése kihívást jelenthet a mindennapi klinikai gyakorlatban.

Esetismertetésünkben egy akut megjelenésű AIH-ban szenvedő, fiatal nőbeteg esetén keresztül mutatjuk be a diagnosztika kiemelt figyelmet érdemlő pontjait és a standard kezelésre nem reagáló esetekben alkalmazható, alternatív terápiás lehetőségeket.

KULCSSZAVAK: autoimmun hepatitis, heveny sárgasággal járó forma, differenciáldiagnosztika, azatioprintolerancia, másodvonalbeli kezelés

Challenges in the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis – a case report

Autoimmune hepatitis (AIH) is a heterogeneous disease with respect to its epidemiology, clinical presentation and disease course. Its diagnosis and management can be challenging in daily clinical practice owing to the lack of pathognomonic symptoms and markers.

In our case report, we present a young female patient with acute-onset AIH, highlighting the diagnostic difficulties and alternative therapeutic options in cases of failure of standard treatment.

KEYWORDS: autoimmune hepatitis, acute icteric presentation, differential diagnosis, azathioprine intolerance, second-line therapy

Háttér

Az autoimmun hepatitis (AIH) egy ritka, multifaktoriális, immunmediált, krónikus gyulladással járó májbetegség. Kialakulásának pontos oka nem ismert, a tudomány jelenlegi állása szerint a genetikailag predisponált egyéneknél környezeti hatásokra toleranciavesztés alakul ki egyes májantigénekkal szemben, amelyek gyulladást okozó folyamatot indukálnak (1, 2). A betegség bármely életkorban manifesztálódhat, és alapvetően női dominancia jellemzi (3). A kórállapot felismerése a változatos klinikai megjelenési forma miatt nehéz. Heveny esetekben az AIH-ra jellemző, azonban nem betegség-

specifikus laboratóriumi és szövettani eltérések is hiányozhatnak, míg a krónikus, gyakran aszimptomatikus betegség lefolyás esetén a betegség diagnózisa késhet, és egyes esetekben a már kialakult májcirrózis szövődésének kapcsán ismerik fel (4). A diagnosztika három alappillére a jellegzetes laboratóriumi (transzaminázok szintjének emelkedése, hypergammaglobulinaemia és/vagy immunglobulin- [Ig]G- emelkedés és májautoantitest-pozitivitás) és szövettani eltérések, valamint a májbetegség alternatív etiológiájának kizárása. A betegek többsége élethosszig tartó kezelésre szorul. Fontos a terápia monitorozása, a terápiás válasz elmaradása, valamint az első vonalban alkalmazott készítmények-

kel szembeni intolerancia kialakulása másod-, illetve harmadvonalbeli szerek adását teszi szükségessé (5). Akut májelégtelenség képében jelentkező, gyógyszeres terápiára nem reagáló AIH, valamint előrehaladott, végstádiumú májbetegség esetén a végső megoldást a májtranszplantáció jelentheti.

Esetismertetés

30 éves kaukázusi nőbeteg fokozódó heveny sárgaság és emelkedett májenzimek miatt vették fel 2022 januárjában a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Gasztroenterológiai Klinikájának fekvőbetegosztályára. Anamnéziséből a 2014 óta ismert immunthrombocytopenia (ITP) emelhető ki, amelyre első terhessége során derült fény, emiatt

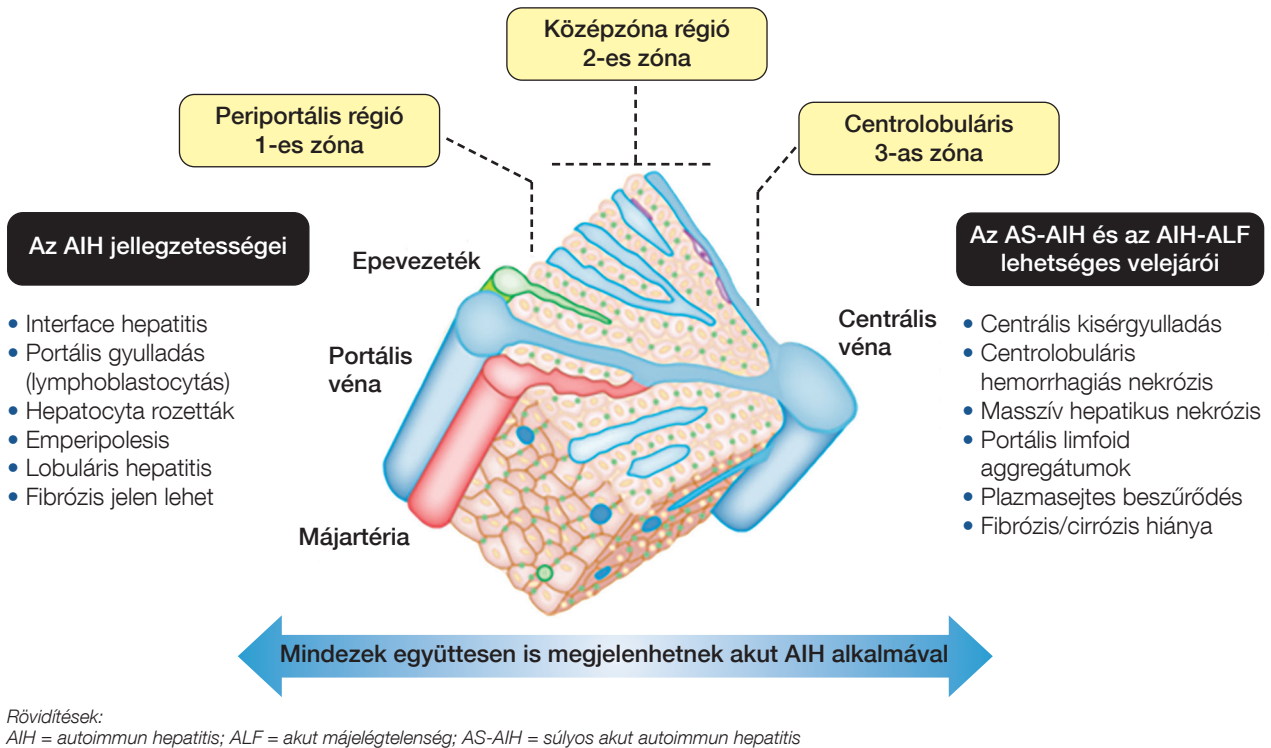
többször időszakos szteroidkezelésben részesült. 2021-ben kivizsgálták *Sjögren-szindróma* irányába, amely a diagnosztikus kritériumokat akkor nem merítette ki. Fizikális vizsgálat során a sárgaságon kívül egyéb eltérést nem észleltünk, és hepatikus encephalopathia sem volt jelen. Konvencionális laboratóriumi vizsgálatokban hyperbilirubinaemia, jelentősen emelkedett szérumtranszamináz-értékek (GOT = AST és GPT = ALT; a normáltartomány felső értékének [ULN] 30-szorosa, GOT-dominanciával), mérsékelt emelkedett koleszterikus enzimek (az ULN 2-szerese) voltak észlelhetők (MELD Na: 19 pont; MELD: 18 pont). Ezek alapján a májkárosodás biokémiai mintázatát meghatározó, ún. R-faktor (R = ALT/ALT ULN-aránya az ALP/ALP ULN-hez viszonyítva) 15-nek adódott, amely jelentős hepatocelluláris károsodás mellett szólt (6–9). Továbbá

1. táblázat: Laboratóriumi és szövettani eredmények

Laboratóriumi értékek	Normáltartomány	Érték	Anti-testek	Eredmény	Titer	Szövettani eredmények	
GOT	<40 U/l	1253	ANA	Granuláris mintázat	1:5120	Májbiopszia	Duodenumbiopszia
GPT	<40 U/l	1116	AMA	Negatív		Plazmasejtekből dús, portális mononukleáris infiltrátum	Hipertrófiás kripták (boholy/kripta arány 2:1)
GGT	7–50 U/l	101	LKM	Negatív		Periportális piecemeal-nekrózis	CD3-, CD8-pozitív intraepithelialis lymphocyták (kevesebb mint 70-75/100 hámsejt)
ALP	40–115 U/l	242	SLA/LP	Negatív		Rozettaképződés	Krónikus duodenitis
Összbilirubin	<20 µmol/l	232,7	LC	Negatív		Emperipolesis	Marsh-pontszám: 2
Direkt bilirubin	<5 µmol/l	208,2	Ro-52	Erősen pozitív		Fokális és konfluáló lobáris nekrosis	
Albumin	35–52 g/l	31	Parietális sejt elleni antitest	Pozitív	1:100	Hepatocytá ballooning	
Immunoglobulinok			Anticito-plazmatikus antitest	Szemcsés citoplazmatikus mintázat		Intrahepaticus cholestasis és enyhe epeúti károsodásra utaló jelek	
IgG	7–16 g/l	30,35	Endomysium IgA e. at.	Negatív		Ishak-pontszám: 5/12 + 1/6	
IgA	0,70–4 g/l	7,49	Endomysium IgG e. at.	Negatív		HAI: 11 pont	
IgM	0,40–2,30 g/l	4,20	Transz-glutamináz IgA e. at.	4,2 U/ml			
Gamma-globulin	8–18%	34,2	Transz-glutamináz IgG e. at.	1,7 U/ml			
Cöruoplazmin	0,200–0,600 g/l	1,83					
Alfa-1-antitripszin	0,90–2 g/l	0,209					
INR		1,31					
ÉRTÉKELÉS							
Autoimmun hepatitis módosított diagnosztikus pontrendszere: 19 pont (definitív AIH) Egyszerűsített AIH pont: 6 pont (lehetséges AIH)							

1. ábra: A súlyos akut autoimmun hepatitis (AS-AIH) szövettani megjelenése (12)

Az akut formában jelentkező AIH diagnosztikája során a legnagyobb kihívást az aspecifikus eltérések adják. A krónikus AIH-ra jellemző laboratóriumi leletek sokszor csak az akut szakasz lezajlása után láthatóak, a szövettani eltérések alapján sok esetben más etiológia (gyógyszer indukálta májkárosodás vagy vírushepatitis) irányába terelődhet el a klinikus figyelme. A szövettani kép értékelése során kiemelendő, hogy az AS-AIH esetében az ábrán látható elváltozások elsősorban a centrilobuláris zónában észlelhetők. A szövettani jellegzetességek elhelyezkedése fontos differenciáldiagnosztikai szempont lehet az egyéb etiológiai tényezőkkel szemben. Az akut és krónikus eredet elkülönítésében ezen túl fontos szerepe van a fibrózis kimutatásának, amely a stádiummeghatározás alapjául is szolgál.



mérsékelt vashiányos hypochrom, microcytaer anaemia és a már ismert thrombocytopenia emelhető ki, amelyet a véralvadási paraméter eltérései és sokszervi elégtelenségre utaló jelek nem kísérték. A fehérje-elektroforézis gamma-globulin-szaporulatot igazolt, és az IgG-szint is emelkedett volt. Immunszerológia során magas titerű antinukleáris antitest (ANA 1:5120, granuláris mintázat) mellett Ro-52 elleni antitest, parietális sejt elleni antitest (PCA) és atípusos perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest (atípusos P-ANCA) pozitívitas igazolódott. Extenzív vírusserológiai vizsgálatok akut és krónikus vírushepatitis irányába (hepatitis A, B, C és E, citomegalovírus [CMV], Epstein-Barr-vírus [EBV], herpes simplex [HSV], parvovírus, valamint humán immunodeficienciavírus [HIV-1 és -2] és SARS-CoV-2) negatívnak bizonyultak. Öröklött májbetegségek közül a réz- (Wilson-kór) és vasanyagcsere zavarait (hereditær haemochromatosis), valamint az α -1-antitripszin-hiányt kizártuk. Hasi ultrahang és májvénák duplex ultrahangvizsgálata segítségével az icterus és emelkedett májenzimértékek háttérben az intra- vagy extrahepatikus epeúti obstrukciót, a keringésszavart és a malignitást kizártuk. Zsír májra utaló radiológiai eltérés látszódot a hasi ultrahang felvételen. Krónikus májbetegségekre, májsugorra utaló laboratóriumi, radiológiai, illetve klinikai eltérés nem volt észlelhető. A be-

teg kiindulási laboratóriumi értékeit az 1. táblázat, míg a vírushepatitis diagnosztikájában jelenleg alkalmazott szerológiai és molekuláris diagnosztikai eljárásokat a 2. táblázat foglalja össze.

A klinikai kép, a laboratóriumi eltérések, illetve az egyéb etiológiai tényezők hiánya miatt akut ictericus AIH merült fel kóroki tényezőként, így még a bennfekvés során percután májbiopsziát végeztünk, amely alátámasztotta a kórképet. A szövettani mintában az AIH-ra jellemző hisztológiai eltéréseket láttak minimális portális fibrózisra utaló jelek (Ishak-fibrózis, stádium: 1) mellett (1. ábra és 1. táblázat). Míg az egyszerűsített AIH-pontrendszer (6 pont) lehetséges, az autoimmun hepatitis módosított diagnosztikus pontrendszere (19 pont) definitív AIH-ra utalt. Akut megjelenésű AIH esetén szakirodalmi adatok is alátámasztják, hogy heveny formára specifikus pontrendszer hiányában a jelenleg alkalmazott klinikai pontrendszerek közül egyelőre az IAIHG által kifejlesztett átfogó pontrendszer jobban alkalmazható, mint az egyszerűsített forma, amelyet jelen esetünk is megerősített (10). Remisszióindukció céljából szteroidkezelés indult (prednisonon, 1 mg/ttkg/nap dózisban), amelynek hatására a laborértékei javulást mutattak. A kórházi elbocsátás után a beteg hozzájárulásával 2022 márciusában tiopurin-S-metiltransferáz (TPMT) genetikai analízis történt, amellyel a kaukázusi populációban

2. táblázat: Vírushepatitisek szerológiai és molekuláris diagnosztikája (41)

Vírushepatitisek	Diagnosztika
Epstein–Barr-vírus (EBV)	Virális kapszidantigén-specifikus IgM típusú antitest (VCA-IgM), korai (early) D antigén antitest (EA-D), Epstein–Barr nukleáris antigén-specifikus antitest (EBNA), EBV kvantitatív PCR
Citomegalovírus (CMV)	CMV IgG típusú antitest, CMV kvantitatív PCR
Herpes simplex vírus (HSV 1, 2, 6)	HSV 1 és 2 IgM típusú antitestek, HSV kvalitatív PCR
Varicella zoster vírus (VZV)	VZV IgM típusú antitestek, kvalitatív PCR
Humán immunodeficiencia-vírus (HIV)	HIV-1/-2 antitestek, kvantitatív PCR
Parvovírus B19	Parvovírus B19 IgM, kvalitatív PCR
Súlyos, akut légúti szindrómát okozó koronavírus 2 (SARS-CoV-2)	Pozitív PCR vagy rapid antigénteszt légzőszervi mintában
Influenza A, influenza B, légúti sincitiális vírus (syncytial respiratory virus, RSV)	Pozitív PCR légzőszervi mintában
Hepatitis B vírus (HBV) infekció vagy reaktiváció	Emelkedett HBV-DNS, emelkedett HBsAg (S-variánsokban negatív), 10-25%-ban pozitív anti-HBc IgM
Krónikus hepatitis B fertőzésre rakódott hepatitis D (HDV)	Pozitív HDV IgM és IgG, emelkedett PCR (HDV-RNS)
Hepatitis A (HAV)	Pozitív anti-HAV-IgM
Hepatitis E (HEV)	Anti-HEV-IgM (és IgG) és kvantitatív PCR (HEV-RNS)
Hepatitis C (HCV)	Emelkedett HCV-RNS

Rövidítések:

DNS = dezoxiribonukleinsav; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; Ig = immunglobulin; RNS = ribonukleinsav; PCR = polimeráz-lánreakció

előforduló defektív allélok több mint 95%-át képesek dektálni. A vizsgálattal a leggyakoribb *2, *3A, *3B, *3C és ritkább (*3D, *4, *7, *8, *9, *10, *16, *19, *20, *22, *25, *27, *28, *32, *33, *34, *37) allélok kimutatása lehetséges. Mivel a génben funkcióvesztéssel járó mutációt nem tudtak kimutatni, a beteg nagy valószínűséggel normál TPMT enzimaktivitással rendelkezik, így standard dózisu (1 mg/ttkg/nap) fenntartó azatioprin- (AZA-) kezelés indult további szoros laboratóriumi kontroll (vérkép és májenzimek) mellett. Mivel számos mellékhatás a TPMT-aktivitástól független, illetve nem zárható ki patogén mutáció jelenléte a gén nem vizsgált régióiban, az AZA-gyógyszertoxicitásra utaló laboratóriumi paraméterek és klinikai tünetek szoros monitorizálása a mutációanalízis után is elengedhetetlen. Az AZA beépítését az icterus mérséklődését követően, 100 µmol/l összbilirubinszint alatt javasolják, így jelen esetben is ennek megfelelően jártunk el. Emellett, bár a laboratóriumi rutindiagnosztikának nem része, azonban a Debreceni Egyetem Klinikai Központjában elérhető, így az AZA-metabolitszinteket is regulárisan monitoroztuk (3. táblázat). Az alacsony dózisu AZA-t a beteg jól tolerálta, a 6-thioguanin-nukleotid- (6-TGN-) szint alapján (terápiás céltartomány:

3. táblázat: Azatioprin-metabolitmérés

A minta dátuma	Az azatioprin dózisa	6-TGN pmol/8×10 ⁸ VVT	6-MMP pmol/8×10 ⁸ VVT
2022. 03. 08.	50 mg/nap	70	34
2022. 03. 28.	50 mg/nap	109	25
2022. 04. 19.	75 mg/nap	68	4

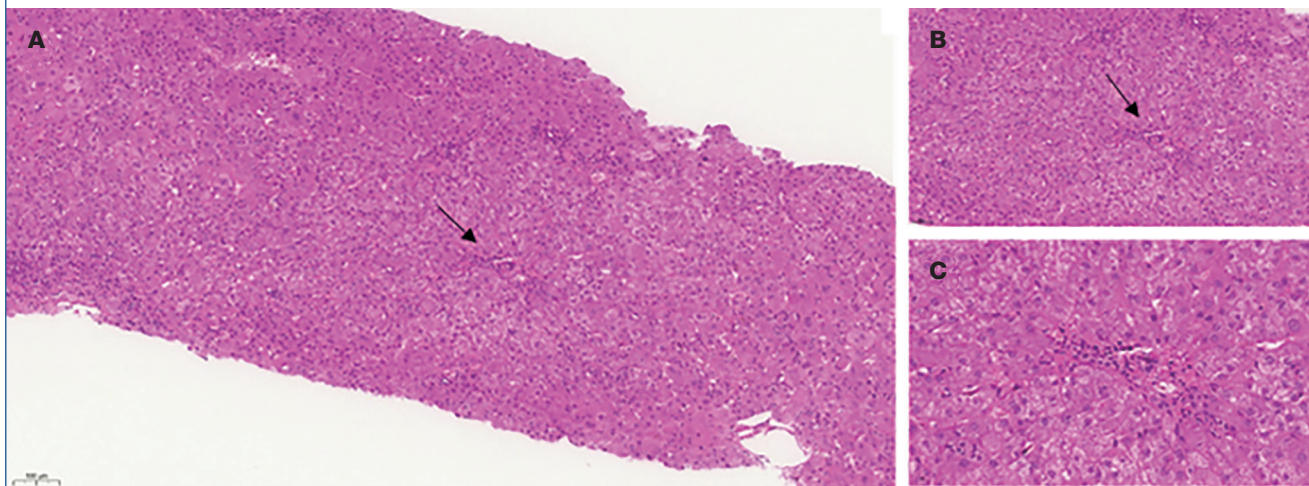
Rövidítések:

6-MMP = 6-metil-merkaptopurin; 6-TG = 6-thioguanin; VVT = vörösvértest

235–450 pmol/8×10⁸ vörösvértest [VVT]) további dózis-emelés történt az 1-2 mg/tskg ajánlott dózis elérésére. A beteg megfelelő gyógyszereszedési adherenciája mellett az AZA-metabolitszintek továbbra is terápiás tartomány alatti 6-TGN-szintet igazoltak (<220 pmol/8×10⁸ VVT), illetve a toxicitásért felelős 6-metil-merkaptopurin (6-MMP) szintje sem volt emelkedett (<5700 pmol/8×10⁸ VVT), azonban további dózisemelésre már nem került sor, ugyanis súlyos akut gastroenteritisnek megfelelő tünetegyüttes (hányinger, hányás, hasmenés) alakult ki, amelynek megjelenése egyértelműen a gyógyszer beviteléhez volt köthető. A panaszok okának tisztázására gasztroszkópia történt, amelyen az epés reflux mellett peptikus fekély nem igazolódott, azonban makroszkóposan colikiára utaló jeleket láttak a duodenum területén. Bár a genetikai vizsgálat igazolta a HLA-DQB1*0201 allél hordozását, továbbá a beteg vashiányos anémiáját, sőt akár májenzimteléréseit is magyarázhatta volna egy esetlegesen fennálló, kezeletlen colikia, azonban az immunszuppresszív kezelést megelőző szérumbintából mért colikiáspecifikus autoantitestek negativitása (normál totál IgA-szint mellett) és a szövettani vizsgálat során a colikiával kompatibilis, de boholyatrófiát nem mutató aspecifikus kép (Marsh–Oberhuber 2) végül nem támasztotta alá a diagnózist (2. ábra). Az anamnézisben szereplő ITP-re, a panaszok jellegére, valamint az aspecifikus duodenum-szövettani képre való tekintettel a *Helicobacter pylori* infekciót is kizártuk ureakilégzési teszt segítségével. A panaszok háttérében AZA-intoleranciát véleményeztünk, amely miatt másodvonalbeli, a forgalomba hozatali engedélyben jóváhagyott alkalmazási előírásban nem szereplő (indikáción túli, ún. „off label”) terápiaként – az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi

2. ábra: Az autoimmun hepatitis (AIH) szövettani képe

Az AIH-ra jellemző szöveti kép a plazmasejtekből dús, portális mononukleáris infiltrátum (nyíl), a periportális piecemeal nekrozis (interface hepatitis), a fokális és a konfluáló lobális nekrozis. Bár korábban az AIH-ra jellegzetesnek tartották, a rozetta-képződés, az emperipolesis és a hepatocytá ballooning nem tipikusnak mondható eltérések, inkább a májsejtek károsodását és regenerációját tükrözik a májkárosodással összefüggésben. Ishak-pont: 5/12 + 1/6; HAI: 11 pont (közepes fokú hepatitis).



A: HE 10-szeres nagyítás; **B:** HE 20-szoros nagyítás; **C:** HE 40-szeres nagyítás

Rövidítések:

AIH = autoimmun hepatitis; HAI = hepatitisaktivitási index; HE = hematoxilin-eosin

Intézet (OGYÉI) engedélyével, valamint a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) által jóváhagyott egyedi méltányossági kérelemmel (EMK) a birtokunkban, a beteg részletes tájékoztatása után – 2022 júniusában mikofenolát-mofetil- (MMF-) kezelést kezdtünk 1000 mg/nap kezdő dózisban, szoros laborkontroll mellett (vérképpenőrzés kéthetente, majd 2022 szeptemberétől havonta, valamint hypogammaglobulinaemia veszélye miatt az immunglobulinszintek rendszeres kontrollja). Tekintettel arra, hogy betegünk fogamzóképes korú, és az MMF igazoltan teratogén (a spontán abortusz aránya 45-49%, míg a veleszületett rendellenességek becsült aránya 23-27% között mozog), a kezelés megkezdése előtt betegünkkel tisztáztuk, hogy 3 egészséges gyermeke mellett újabb terhességet nem tervez, valamint a terhességet két, egymástól 8 nap különbséggel végzett, legalább 25 mIU/ml érzékenységgű terhességi teszttel kizártuk. Emellett tájékoztattuk arról is, hogy a teratogén kockázat minimalizálása érdekében a kezelés megkezdésekor, alatt és a befejezést követő 6 héten belül, legalább egy hatékony, de ideális esetben két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása javasolt (11). Az MMF-kezelés és a javuló laboreredmények mellett megkezdtük a szteroid lépcsőzetes leépítését, majd 2023 januárjában a beteg stabil állapota és kedvező laboreredményei miatt a szteroid elhagyása mellett döntöttünk. Az MMF jelenlegi, fenntartó dózisa 2000 mg/nap. Az AIH remissziója a kezelésnek köszönhetően sikeresen elérhető volt (GOT-, GPT-érték és IgG a normáltartományban, gamma-globulin-szaporulat nem észlelhető; GPT < az ULN fele, és egyidejűleg IgG <12 g/l). A vashiányos anémia okán betegünk 2022 májusában intravénás vaspótlásban részesült vas(III)-karboximaltóz formájában, amelyet orális

vaspótlással egészítettünk ki. Vasfelszívódási problémát nem észleltünk, a vasparaméterek normalizálódása, a vashiányos anémia rendeződése és a vasraktárak telítődése miatt 2022 augusztusában az orális vaspótlás elhagyása mellett döntöttünk, amióta vashiány nem jelentkezett. Az anémia nagy valószínűség szerint az AIH megjelenését egy évvel megelőző terhesség és a szoptatás következménye lehetett. Mivel a beteg az AIH manifesztációjának időpontjában már nem szoptatott, ezt a gyógyszeres kezelések esetén nem kellett külön mérlegelni. Azonban hasonló esetben elmondhatjuk, hogy prednisonon és AZA mellett a szoptatás folytatható (szoptatás szempontjából nagyon alacsony rizikócsoporthoz sorolt készítményekről van szó). Az MMF esetén, bár a szakmai ajánlások többnyire biztonságosnak tartják szoptatás mellett a használatát, mivel vélhetőleg érdemi mennyiségben az anyatejbe nem kerül, így alacsony rizikócsoporthoz sorolt készítmény. Ugyanakkor mivel kevés humán adat áll erről rendelkezésre, szoptatás mellett (különösen kora-, illetve újszülöttek esetén) más, biztonságosabb alternatíva alkalmazása, vagy ha klinikai döntés alapján mindenképp MMF adása szükséges, a szoptatás felfüggesztése javasolt.

Megbeszélés

Az AIH klinikai megjelenés szempontjából igen heterogén betegség, amely a tünetmentes, krónikus hepatitistól akár májelégtelenséget okozó akut hepatitis formájában is fel léphet (12). A klinikai gyakorlatban első lépésként fontos az akut hepatitis egyéb, gyakrabban előforduló okainak kizárása (vírushepatitis – beleértve a parvovírust és a COVID-19-et is –, gyógyszer indukálta akut májkárosodás, Wilson-

krízis, akut alkoholos hepatitis, *Budd–Chiari-szindróma*) (3. ábra). A bakteriális vagy virális infekciót követően megjelenő AIH már régóta ismert jelenség (13). A 2019-ben újonnan megjelent SARS-CoV-2 tovább bővítette azon vírusok körét, amelyeknek külön figyelmet kell szentelni nemcsak differenciáldiagnosztikai szempontból, hanem egy már meglévő betegség esetén is, hiszen egy aktív vírusfertőzés ronthatja a fennálló májkárosodást (13–15). A kezelés során alkalmazott immunszuppresszió hajlamossá teheti ezt a betegpopulációt a fertőzésekre, így hangsúlyt kell helyezni a beteg oltottsági státuszának felmérésére, és a szükséges védőoltások beadására. Betegünk igazolt koronavírus-fertőzésen nem esett át, a COVID-19 elleni védőoltásokat megkapta, amelyek időbelisége nem mutatott összefüggést a tünetek megjelenésével (a második védőoltás beadásának ideje: 2021. június). Jelentek meg a közelmúltban vektor- és mRNS-alapú, SARS-CoV-2 ellen kifejlesztett vakcinák alkalmazása után kialakult AIH-esetekről beszámolókat, azonban ezeket az eseteket elsősorban atípusos, egyeseknél kifejezetten gyógyszerindukált AIH-szerű kép (szeronegativitás, normál IgG-szint, atípusos szövettani kép eosinophileket is tartalmazó infiltrátummal) jellemezte, és az idiopátiás AIH-val szemben nem igényeltek élet-hosszig tartó immunszuppresszív kezelést sem (14, 15). A vakcinák szerepe azonban az AIH kialakulásában egyelőre kétséget kizáróan nem bizonyítható. *Rüther és munkatársai* felvetették, hogy ennek az összefüggésnek a pandémia és a tömeges vakcináció következtében az epidemiológiai adatokban is meg kéne mutatkoznia, azonban az AIH incidenciája a vizsgált periódusban nem nőtt, sőt inkább

csökkenő tendencia volt megfigyelhető (16). Az általunk bemutatott eset kapcsán a vakcina triggerszerepe az eltelt hosszú időre való tekintettel (1 év) nem merült fel.

A gyakorlatban egy gyakran elhanyagolt differenciáldiagnosztikai tényező a háttérben álló cöliákia. Bár tünetei elsősorban emésztőrendszeri eredetűek, szisztémás betegségnek tekinthető, amely több szervet is érinthet (pl. vastagbél, pajzsmirigy, bőr, hasnyálmirigy, máj). A cöliákia indukálta hepatitis esetén a beteg általában tünetmentes, vagy a betegségre aspecifikus tünetek jelentkezhetnek (mint pl. fáradtság, rossz közérzet) (17). Kezeletlen cöliákias betegek körében 13-60%-ban észlelhető szérumaminotranszferáz-emelkedés, míg az ismeretlen eredetű transzaminázemelkedések 9%-ában igazolódik a háttérben cöliákia. A májérntettség a legtöbb esetben enyhe vagy közepes mértékű izolált aminotranszferáz-emelkedéssel (3-5-ször ULN, GOT: GPT <1) jár, ezért minden, cöliakiában szenvedő beteg esetén ajánlott a májenzimek rendszeres ellenőrzése, amelyek a gluténmentes diéta szigorú betartása mellett a legtöbb esetben normalizálódnak (18, 19). Az alkalikus foszfatáz (ALP) általában normál értéket mutat, csakúgy, mint a bilirubin és a gamma-glutamil-transzferáz (GGT). A protrombinidő (PT) megnyúlása és az alacsony albuminértékek ebben az esetben a májfunkció vonatkozásában nem tekinthetők specifikus eltéréseknek, ugyanis a cöliákia következtében kialakuló malabszorpció súlyosságától függően is változhatnak. A képzővizsgálatok eredményei szintén nem specifikusak, a májbiopszián (ha végeznek) aspecifikus eltérések látszódnak (17). Ritkán a cöliákia indukálta akut hepatitis

3. ábra: Az akut hepatitis okai

A hasonló klinikai megjelenés ellenére az akut hepatitis háttérben sokféle kórok állhat. A gyakori okok (vírushepatitisek, alkoholos vagy gyógyszer indukálta májkárosodás, zsírmáj) mellett mindig gondoljunk a ritkábban előforduló etiológiai tényezőkre is (mint pl. *Budd–Chiari-szindróma*, hereditár és autoimmun májbetegségek vagy cöliákia).



Rövidítések:

AIH = autoimmun hepatitis; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HAV = hepatitis A vírus; HBV = hepatitis B vírus; HCV = hepatitis C vírus; HEV = hepatitis E vírus; NAFLD = nem alkoholos zsírmáj; NASH = nem alkoholos steatohepatitis

egyik meghatározó része a májbiopszia során nyert szövettani minta értékelése (31–33). A klinikai megjelenés ideje fontos a szövettani eredmények interpretálásában és kontextusba helyezésében. Az 1999-ben megalkotott, majd 2008-ban felülvizsgált és egyszerűsített pontrendszer esetén a szövettani kritériumok főként a krónikus megjelenésű betegségekre íródtak, amely elváltozások akut prezentáció esetén sokszor nem láthatóak, így más kórokozót állapítanak meg (pl. gyógyszer indukálta vagy vírus-hepatitis). Az értékeléskor figyelembe kell venni a gyulladáshoz vezető infiltrátum lokalizációját (krónikus AIH esetén főleg portális, akut prezentációnál inkább lebenyi infiltráció). Ezenkívül kiemelt figyelmet kell szentelni a mintában látható fibrózis mértékének, amely nemcsak a stádium meghatározásában, de differenciáldiagnosztikai szempontból is kiemelt jelentőséggel bír. Az irodalom jelenlegi állása szerint az interface hepatitis, a rozettaképződés és az emperipolesis nem kizárólag AIH-ra jellegzetes eltérések, inkább a májsejtek károsodását és regenerációját tükrözik a májkárosodással összefüggésben (34).

Bár az elsővonalbeli terápiára a betegek jelentős része megfelelően reagál, a biokémiai és szövettani remisszió elmaradása esetén másod- vagy harmadvonalbeli terápia válhat szükségessé. Bár az AZA-metabolizmus mérése ebben az indikációban, Magyarországon még nem elterjedt gyakorlat, és az irodalom is megosztó a téren, hogy az adherencia felmérésén túl van-e klinikai jelentősége, már léteznek erre vonatkozó, biztató ajánlások (35, 36). Betegünknek 3 alkalommal mértük az AZA-metabolizmus szintjét (2. táblázat), amely a terápiás tartománynál alacsonyabb 6-TGN-szintet mutatott. Az AZA-metabolizmus mérésének másik fontos aspektusa a toxicitásért felelős 6-MMP szintjének felmérése, amelynek magas szintje esetén a gyulladáshoz vezető bélbetegségek kezelésében már bevett gyakorlatként alkalmazott alacsony dózisú allopurinol adásával lehet az AZA hatását potenciózni, amely hatékonyan csökkenti a 6-MMP útvonalat, ez azonban egyelőre off-label indikáció (37, 38). Abban az esetben, ha a metabolizmus mérése nem elérhető, ajánlott a beteg vérében az MCV (átlagos korpuszkuláris erythrocyta-térfogat) szintjének felmérése, ugyanis a megfelelő dozírozás mellett az MCV értékének növekedése tapasztalható (39, 40). Azatioprintorelancia esetén 6-merkaptopurin (6-MP) ajánlott, ugyanakkor mivel ez kevés indikációban és országban elérhető, általában az MMF-re esik a választás, ez utóbbinál fontos felhívni a

Rövidítések

- ▶ 6-MMP = 6-metil-merkaptopurin
- ▶ 6-MP = 6-merkaptopurin
- ▶ 6-TGN = 6-thioguanin-nukleotid
- ▶ AIH = autoimmun hepatitis
- ▶ ALP = alkalikus foszfatáz
- ▶ ALT = alanin-aminotranszferáz
- ▶ ANA = antinukleáris antitest
- ▶ AST = aszpartát-aminotranszferáz
- ▶ AZA = azatioprin
- ▶ CMV = citomegalovírus
- ▶ COVID-19 = koronavírus-betegség 2019
- ▶ EBV = Epstein-Barr-vírus
- ▶ GGT = gamma-glutamiltanszferáz
- ▶ GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz
- ▶ GPT = glutamát-piruvát-transzamináz
- ▶ HIV = humán immunodeficiencia-vírus
- ▶ HLA = humán leukocyta antigén
- ▶ HSV = herpes simplex
- ▶ IAHG = Nemzetközi Autoimmun Hepatitis Társaság
- ▶ IgA = immunglobulin A
- ▶ IgG = immunglobulin G
- ▶ ITP = immunthrombocytopenia
- ▶ MCV = átlagos korpuszkuláris erythrocyta-térfogat
- ▶ MMF = mikofenolát-mofetil
- ▶ mRNS = mikro-RNS
- ▶ P-ANCA = perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest
- ▶ PCA = parietális sejt elleni antitest
- ▶ PT = protrombinidő
- ▶ SARS-CoV-2 = súlyos, akut légúti szindrómát okozó koronavírus 2
- ▶ TPMT = tiopurin-S-metiltranszferáz
- ▶ ULN = a normáltartomány felső határértéke
- ▶ VVT = vörösvértest

reproduktív korban levő betegek (főként nők) figyelmét a gyermekvállalási szándék mellőzésére az MMF teratogén hatása következtében (36). Az autoimmun hepatitis terápiás algoritmusát a 4. ábra foglalja össze.

Irodalom

1. Sebode M, Hartl J, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver Int* 2018; 38: 15–22.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18017.
3. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013; 382: 1433–44.
4. Pape S, Schramm C, Gevers TJ. Clinical management of autoimmune hepatitis. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 1156–1163.
5. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193–213.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70: 1222–1261.
7. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272–6.

8. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950–66; quiz 967.
9. Fehér KE, Papp M. A májenzimeltérések értékelése a klinikai gyakorlatban. *Magy Belorv Arch* 2019; 18–30.
10. Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2011; 31: 1013–20.
11. Mycophenolate mofetil (Myfenax) EU EMA approved prescribing information https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myfenax-epar-product-information_hu.pdf.
12. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Rep* 2020; 2: 100149.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.