

AZ AUTOIMMUN HEPATITIS DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE

Tornai István dr.

Debreceni Egyetem OEC,
II. Belklinika,
Gasztroenterológiai Tanszék,
Debrecen



O L O H U

A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

Az autoimmun hepatitis a máj ismeretlen eredetű krónikus gyulladós betegsége. Komplex klinikai, szerológiai, biokémiai és szövettani paraméterek együttese alapján állítható fel a diagnózis, nincsen a betegségnek egyetlen specifikus diagnosztikus tesztje. A betegség kezdődhet heveny hepatitis képében is vagy teljesen tünetszegényen is. Kezelés nélkül a betegség folyamatosan progrediál és cirrhosishoz vezet. A diagnózis a magas transzamináz szintek, az emelkedett immunglobulin G és gamma globulin, több autoimmun antitest jelenléte és a krónikus hepatitisre jellemző szövettani kép alapján állítható fel. A betegek kb. 80%-a jól reagál a standard szteroid vagy szteroid/azathioprin kezelésre, amelyet legalább 2-3 évig kell folytatni. A relapszus gyakori a fenn tartó kezelés elhagyását követően. A kezelésre nem reagáló betegek nagyon komoly terápiás problémát jelentenek, számukra jelenleg biztos gyógyszeres kezelés nem áll rendelkezésre. Az alternatív kezelési lehetőségek között szerepelnek a calcineurin antagonisták ciklosporin és tacrolimus, a purinszintézist gátló mycophenolat-mofetil és a szteroid hatású budesonid. A végstádiumú májbetegségbe progrediáló esetekben egyedül a májtranszplantáció jelent megoldást.

Az autoimmun hepatitis (AIH) egy krónikus gyulladós betegség, amelyben a májszövetrel szemben az immuntolerancia elvesztése feltételezhető. A kórkép első leírása *Waldenströmtől* származik 1950-ből (1), amikor fiatal nőkben jelentkező sárgaságot, emelkedett gamma-globulint, amenorrhoeát észlelt, akikben a folyamat alkalmanként májzsugorba ment át. Szintén *Waldenströmtől* származik a szteroid kedvező hatásának felismerése és ezzel megalapozta az első krónikus májbetegség kuratív gyógyszeres kezelését. Az AIH-t később egyéb extrahepatikus autoimmun szindrómákban is megfigyelték, felismerték az antinukleáris faktort (ANF), és ekkor került bevezetésre a „lupoid hepatitis” fogalma (2). További alapos elemzések után mégis kiderült, hogy az AIH mégis egy külön entitás, ami szerológiai heterogén és specifikus terápiás stratégiát igényel. A diagnosztikai lehetőségek tárházának folyamatos bővülése jelenleg már a legtöbb krónikus májbetegség

precíz elkülönítését teszi lehetővé. Az AIH-ben szenvedő betegek jelentős része jól kezelhető, de ennek alapvető feltétele a korai korrekt diagnózis, ami még ma is komoly kihívást és feladatot jelent.

EPIDEMIOLOGIA ÉS KLINIKAI MEGJELENÉS

Az epidemiológiai felmérések szerint Európában és Észak-Amerikában 1 millió lakos közül 50-200 AIH eset előfordulása várható. A prevalencia hasonló, mint a szisztémás lupus erythematosus vagy primer biliaris cirrhosis vagy myasthenia gravis esetében, amelyek szintén autoimmun eredetű betegségek (3). A betegek kb. felében heveny kezdet látható, ritkán még fulmináns hepatitis formájában is felléphet a betegség. Ilyenkor hirtelen sárgaság, gyengeség, a fulmináns esetekben társuló tudatzavar, a máj szintetikus kapacitásának

PARAMÉTER	PONT	PARAMÉTER	PONT
Női nem:	+2	Máj szövettan:	
ALP/GPT-arány		Interface hepatitis	+3
<1,5	+2	Domináló plazmasejtes infiltráció	+1
1,5–3,0	0	Májsejt rozetta képződés	+1
>3,0	-2	Egyik fenti sem	-5
Szérum globulin vagy IgG-emelkedés:		Epeúti eltérések	-3
>2,0	+3	Egyéb eltérések: pl steatosis stb.	-3
1,5–2,0	+2	Egyéb autoimmun betegség:	+2
1,0–1,5	+1		
<1,0	0	Egyéb paraméterek:	
ANF, SMA vagy LKM-1:		Egyéb autoantitest: LC1 vagy SLA	+2
>1:80	+3	HLA DR3 vagy DR4	+1
1:80	+2	A terápiára adott válasz:	
1:40	+1	Teljes	+2
<1:40	0	Relapszus	+3
AMA pozitivitás	-4		
Hepatitis vírus marker:		A pontszám interpretálása	
Pozitív	-3	Kezelés előtt:	
Negatív	+3		
Gyógyszerszedés:		Definitív AIH	>15
Pozitív	-4	Valószínű AIH	10–15
Negatív	+1		
Alkoholfogyasztás:		Kezelés után:	
<25 g/nap	+2	Definitív AIH	>17
>60 g/nap	-2	Valószínű AIH	12–17

1. táblázat:
Pontrendszer
az autoimmun hepa-
titis diagnózisára

gyors csökkenése és magas mortalitás jellemzi a kórképet. Az esetek másik felében viszont lassú, krónikus kezdet észlelhető, ahol a fáradékonyság a vezető tünet, amelyhez májtáji feszülő fájdalom, később sárgaság, palmaris erythema, csillag naevusok társulhatnak. A komolyan előrehaladott esetekben már a portális hipertónia tünetei társulnak, azaz ascites, oesophagus varicositas, splenomegalia vagy encephalopathia. Extrahepatikus tünetek is jellemzőek, azaz autoimmun thyreoiditis, vitiligo, alopecia, colitis ulcerosa, rheumatooid arthritis, diabetes mellitus vagy glomerulonephritis (4, 5).

AZ AUTOIMMUN HEPATITIS DIAGNOSZTIKÁJA

A jelenleg használt kritériumok alapjait egy nemzetközi szakértői testület fektette le 1992-ben. Az időpont azért fontos, mert ezt megelő-

zően került felismerésre a hepatitis C-vírus (HCV), amely által okozott krónikus hepatitis korábban nem lehetett egyértelműen elkülöníteni az AIH-től. Megállapítható, hogy nincsen egyetlen specifikus teszt, ami alapján az AIH egyértelműen diagnosztizálható. Emiatt egy komplex diagnosztikus listát állítottak össze egy pontrendszer keretében, így az elért pontszám alapján valószínű vagy egyértelmű, azaz definitív AIH véleményezhető.

Az első kritériumrendszert néhány évvel később pontosították (6), ez az azóta is használatos, amelyet az 1. táblázatban foglaltunk össze. A pontrendszerben vannak a diagnózist megerősítő, illetve az egyéb krónikus májbetegségeket kizáró szempontok. A betegség minden életkorban megjelenhet. Korábban ezt egyértelműen a fiatal nők megbetegedésének tartották, de az egyre javuló diagnosztika szerint a nő:férfi arány 3,5:1, és a megbetegedés minden életkorban megjelenhet. Két életkori csúc van, az egyik 15-25 év között, a másik 50-60 év között, de vannak közlések 70 éves korban felismert AIH-ről is (7).

A betegségre az emelkedett transzaminázszintek alapján kell gondolni. Az enzimszintek mértéke nem igazán fontos, bármilyen mértékű emelkedést nagyon gondosan kell értékelni. A GPT-szint általában magasabb, mint a GOT és jelentősebb alkalikus foszfatáz (ALP) nem szokott előfordulni. A diagnosztikai algoritmusban természetesen először a krónikus vírushepatitiszeket kell kizárni, de ezt követően a második vonalban azonnal az autoimmun hepatitis diagnosztikája következik.

Jellemző módon emelkedett az immunglobulin G-szint, a fehérje elektroforézisben pedig a gamma-globulin frakció. Amennyiben ezek az eltérések észlelhetők, mindenképpen fontos az autoimmun antitestek vizsgálata (8). A konvencionális antitestek közé tartozik az antinukleáris faktor (ANF), a simaizom elleni antitest (SMA) és a máj-vese-mikroszóma (LKM-1) elleni antitest. Amennyiben immunfluoreszcens módszerrel ezek az antitestek legalább 1:80 titerű pozitivitást mutatnak, egyértelműen diagnosztikus értékűek. Az autoantitestek alapján 1. és 2. típusú AIH-t lehet elkülöníteni. Korábban volt 3. típus is, de ezt mostanában azonosnak tartják az 1. típusal. Az 1. típusban (az esetek kb. 80%-a) ANF és SMA pozitivitás észlelhető, míg a 2. típusra az LKM-1 antitest pozitivitás a jellemző (5-10%). Ez az elkülönítés azonban nem jelent majd különbséget a kezelésben. Az

ANTITEST	ANTIGÉN	MÁJBETEGSÉG
ANF	Több antigén:	AIH 1. típus
	Kromatin	PBC
	Ribonukleoprotein	PSC
	Ribonukleoprotein komplex	Gyógyszeres hepatitis
		Krónikus C hepatitis
		Krónikus B hepatitis
		Nem-alkoholos zsírmáj
SMA	Mikrofilamen intermedierek (aktin) és filamentek (vimentin, desmin)	Ugyanaz, mint ANF
LKM-1	Citokróm P450 2D6	AIH 2. típus Krónikus C hepatitis
LC-1		AIH 2. típus Krónikus C hepatitis
SLA		AIH 1. típus Krónikus C hepatitis
pANCA		AIH PSC

ANF: ANTINUKLEÁRIS FAKTOR, SMA: SIMAIZOM ELLENI ANTITEST, LKM-1: MÁJ-VESE-MIKROSZÓMA ELLENI ANTITEST 1. TÍPUS, LC-1: LIVER CITOSZOL ANTITEST 1. TÍPUS, SLA: SZOLUBILIS LIVER ANTIGÉN ELLENI ANTITEST, pANCA: PERINUKLEÁRIS ANTI-NEUTROFIL CITOPLAZMA ANTITEST, AIH: AUTOIMMUN HEPATITIS, PBC: PRIMER BILIARIS CIRRHOSIS, PSC: PRIMER SZKLEROTIZÁLÓ CHOLANGITIS.

*2. táblázat:
Az autoimmun hepatitis diagnosztikájában használt legfontosabb autoantitestek és azok a krónikus májbetegségek, ahol pozitívitás előfordulhat*

AIH diagnosztikájában egyéb autoantitestek is segítségünkre lehetnek, különösen, ha az eddig említett három konvencionális antitest esetleg negatív lenne és az AIH mégis valószínű. Ilyenkor érdemes további meghatározásokat végeztetni.

A szolubilis liver antigén (SLA) elleni antitest gyakran lehet pozitív az 1. típusú AIH-ben, míg a liver citoszol (LC-1) antitest a 2. típusra jellemző. A perinukleáris anti-neutrofil citoplazma antitest (pANCA) gyakran kimutatható, de a specificitása és szenzitivitása rendkívül alacsony, így kevésbé alkalmas a kórkép bizonyítására. A helyzetet nehezítheti, hogy vannak olyan időszakok, hogy az autoantitestek még nem kimutathatók, de egyébként minden egyéb paraméter szerint a valószínűség komolyan fennáll. Ilyenkor ún. kriptogén hepatitisről beszélünk. Az autoantitestek időszakos ismétlése során azonban később pozitívítás megjelenhet, és ekkor válik egyértelművé a diagnózis. Az autoantitestekről fontos tudni, hogy nem vesznek részt a patomechanizmusban, csak markerei a sejtkárosodásnak, és más krónikus májbetegségekben is időnként jelen lehetnek (2. táblázat).

A helyes diagnózis további fontos pillére a szövettani vizsgálat. A szövettani kép hasonló, mint az egyéb krónikus hepatitisekben (4, 5, 6). Interface hepatitis, és a portális területek kereksejtes infiltrációja látható, ebben a plazmasejtek jelenléte tekinthető specifikus jelnek, de hiánya sem zárja ki az AIH-t. A májsejtek rozetta képződését tekintik még fontos jelnek. Ha viszont epeúti érintettség, vagy esetleg granuloma képződés látható, az a cholestatikus májbetegségekre jellemző vagy az ún. overlap szindróma lehetőségét veti fel.

A szövettani vizsgálatnál egyéb, tartós májenzim emelkedéssel járó betegségek elkülönítése is megtörténhet, mint pl. a nem-alkoholos steatohepatitis.

Bizonyos esetekben sor kerülhet genetikai vizsgálatokra is, a HLA DR3 vagy DR4 jelenléte is támogatja az AIH-t, egyelőre azonban nem tekinthető rutin módon kötelező vizsgálatnak.

A diagnózishoz fontos néhány kórkép kizárása, a krónikus vírushepatitiseket már említettük, de a toxikus tényezők, az alkohol és a gyógyszer okozta májkárosodás szintén nagyon fontos, hiszen sokkal gyakoribbak, mint az AIH, de ide tartozik a Wilson-kór is.

KIT KELL KEZELNI?

Az AIH az esetek döntő többségében jól kezelhető (9). Kezelés nélkül viszont a prognózis szerény, a májsugor kialakulásának veszélye nagyon magas, az 5 éves túlélés kb. 50%, míg a 10-éves túlélés csak kb. 10%. A kezelés ennek megfelelően megalapozott diagnózis, emelkedett aminotranszferáz és IgG-szint, illetve aktivitást mutató szövettani kép esetén, minden beteg esetén indikált.

KIT NEM KELL KEZELNI?

Biztos diagnózis esetén alig van olyan beteg, akit nem kell kezelni. Amennyiben felmerül, hogy a kezelés mellékhatásai potenciálisan nagyobb veszélyt jelentenek, mint a kezelés elmaradása, mérlegelni lehet a kezelés elhagyását. Továbbá, a transzplantációs várólistán levő dekompenzált májsugoros betegek vagy a teljesen inaktív kompenzált cirrhosis esetén lehetséges, hogy a kezeléstől már nem várható kedvező hatás.



	MONOTERÁPIA	KOMBINÁLT TERÁPIA		
	PREDNISOLON (MG/NAP)	PREDNISOLON (MG/NAP)	AZATHIOPRIN USA (MG/NAP)	AZATHIOPRIN EU (MG/KG/NAP)
1. hét	60	30	50	1-2
2. hét	40	20	50	1-2
3. hét	30	15	50	1-2
4. hét	30	15	50	1-2
Fenntartó kezelés	20 vagy kevesebb	10	50	1-2

3. táblázat:
Az immunszuppresszív stratégia
autoimmun
hepatitisben

A STANDARD KEZELÉSI STRATÉGIA

A jelenlegi kezelés alapjai az elmúlt három évtizedben, érdemben nem változtak (10). Ma is elsősorban a prednisolon monoterápia vagy a prednisolon-azathioprin kombináció áll rendelkezésre. A kezelés elkezdésekor 4-6 hétig ún. remisszió indukciót végzünk, a szteroid dózist csökkentjük lassan, a fenntartó dózissal (3. táblázat). A fenntartó dózist azután 24-36 hónapig kell adagolni. Az esetek kb. 80%-ában lehet teljes remissziót elérni 2 éves kezelés során, ekkor a májenzimek (GPT, GOT) és az immunoglobulinok teljesen normalizálódnak és a gyulladásos aktivitás szövettanilag is közel teljesen megszűnik. Kb. a betegek 15-20%-a csak részlegesen vagy egyáltalán nem reagál, ilyenkor a fenti paraméterek nem normalizálódnak és a betegség folyamatos romlása várható.

A standard kezelés alatt több probléma merülhet fel. Az első a nem megfelelő terápiás válasz. Ilyenkor fel kell vetni, hogy helyes-e a diagnózis. Megfelelő-e a gyógyszerek dozírózása, illetve, hogy a beteg megfelelően szedi-e az előírt gyógyszereket. További probléma, hogy a teljes remissziót elérő, megfelelően reagáló betegek esetében számos mellékhatás jelentkezhet. A tartós szteroidkezelés mellett cushingoid elváltozások, osteopenia, aszeptikus csontnekrózis, pszichiátriai tünetek, hipertónia, szteroid diabétesz, szürkehályog jelentkezhet. Egyéves kezelés után a betegek közel felében, két év után pedig 80%-ában lehet szteroid mellékhatásokat észlelni. Az azathioprin esetében elsősorban az ún. szteroid spóroló kedvező hatását kell kiemelni, de ez csak kb. 6 hónapos adagolás után alakul ki teljes mértékben. A mellékhatások között pedig, első helyen kell említeni a leukopeniát, bár ennek súlyos formája elég ritka. A hányinger, a hasi diszkomfort, a cholestatikus he-

patitis, bőrkiütések vezethetnek azathioprin intoleranciához, ami a betegek kb. 10%-ában észlelhető 50 mg napi dózis mellett. A jelenlegi standard kezelés tehát, az esetek többségében ugyan hatékony, de közel sem tekinthető mindenki számára könnyen tolerálhatónak. Emiatt fontos a további kérdés, hogy meddig kell a fenntartó kezelést folytatni. A mellékhatások tolerálhatók-e? Elegendő ideig történt-e a kezelés, megelőzhető-e a relapszus, ha a kezelést elhagytuk?

A mai elfogadott ajánlások szerint a remisszió elérést követően a fenntartó kezelést legalább két évig kell folytatni a lehető legkisebb prednisolon dózissal (2,5-10 mg/nap). Ehhez legalább napi 50 mg azathioprin érdemes kombinálni. Reagáló betegekben, különösen szteroid mellékhatások esetén az azathioprin dózist 2 mg/kg-ig érdemes emelni és akár egyedül is adható tartósan.

Relapszus bekövetkezhet az aktuális kezelés alatt is, dóziscsökkentést követően vagy a kezelés elhagyása után is. A relapszus valószínűsége nagyon magas, a kezelés befejezése után 6 hónapon belül az esetek 50%-ában, míg 3 éven belül 80%-ban lehet rá számítani. Amennyiben relapszust észlelünk, az eredetihez hasonló kezelést szükséges alkalmazni, indukciós dózissal, majd a fenntartó kezelés lehet szteroid egyedül, kombinált szteroid+azathioprin vagy a 2 mg/kg azathioprin monoterápia. Az esetek nagy többségében az újabb kezelés szintén legalább két évig adható, de több relapszus esetén akár az élet végéig is fenntartható.

Amennyiben a standard kezelési sémától részleges vagy teljes hatástalanságot észlelünk, akkor a standard indukciós dózissal magasabb, 60 mg/nap prednisolon és 150 mg/nap azathioprinrel próbálkozhatunk néhány héttig, mielőtt az ún. alternatív kezelésekre szöbajönnének (5).

ALTERNATÍV KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

A prednisolon/azathioprin kezelésen kívül egyelőre más készítmény nincsen törzskönyvezve az AIH kezelésére. Ennek megfelelően a következő gyógyszerek alkalmazására csak klinikai vizsgálatok keretében van lehetőség, szabadon nem rendelhetők. A nemzetközi irodalomban is csak kis betegszámú közlések vannak a szöbajöhető gyógyszerekkel. Bizonyító erejű, randomizált tanulmányok általá-

ban nem állnak rendelkezésre, ez alól egyedül a budesonid számít kivételnek. Kipróbálásra kerültek a transzplantáció során alkalmazott immunszuppresszív szerek, a ciklosporin, a tacrolimus, a mycophenolat-mofetil, illetve a ciklofoszfamid, illetve a már említett budesonid.

CIKLOSPORIN A

A calcineurin inhibitorok közé tartozik, kitűnően gátolja a T-sejt aktivitást. Az alternatív készítmények közül az egyik leginkább kipróbált, de így sincsen sok közlemény (11). A hatás empirikus. A tartós adagolás ellen szólhat több mellékhatás, elsősorban a vesetoxicitás, a hipertónia, hyperlipidaemia, hirsutismus, az infekcióhajlam és az esetleges malignitás.

TACROLIMUS

Szintén a calcineurin gátlók közé tartozik, nagyon hatékony szer, de AIH-ben két kisebb esetszámú (21 és 11 eset) közlemény áll rendelkezésre, ahol szteroid-rezisztens esetekben is adták (12, 13). Általában javultak a biokémiai paraméterek az egyéves kezelés hatására. A tacrolimus ígéretes szernek látszik, de mindenképpen további randomizált vizsgálatok szükségesek, hogy a pontos szerepe az AIH kezelésében megállapítható legyen.

MYCOPHENOLAT-MOFETIL

Az azathioprinhez hasonlóan a purinszintézist blokkolja, az inozin-monofoszfát-dehidrogenáz non-kompetitív inhibitora. A T- és B-limfocita proliferációt egyaránt képes blokkolni. Két tanulmány eredményei állnak rendelkezésre, az egyikben kifejezetten az azathioprin intoleráns esetekben vizsgálták a hatását. A 37 betegben egyáltalán nem volt meggyőző a hatás, kevesebb mint 50%-ban lehetett remissziót elérni (14). Ugyanakkor igen kedvező a mellékhatásprofilja. A jelenlegi ajánlások szerint azathioprin intolerancia esetén ezt a szert érdemes választani.

CIKLOFOSZFAMID

Nagyon kevés adat áll rendelkezésre, összesen egy tanulmányban vizsgálták a remissziót

indukáló hatását. A hematológiai mellékhatások miatt egyelőre nem tűnik alkalmazhatónak (15).

BUDESONID

A budesonid egy szintetikus glükokortikoid, ami a májban azonnal, szinte teljes mértékben metabolizálódik, ezért csak a bélben és a májban fejt ki a hatását. Emiatt szisztémás mellékhatással is alig kell számolni. Több kis tanulmányban is vizsgálták a hatását elsősorban korábban még nem kezelt AIH betegekben, de egy vizsgálatban prednisolon-azathioprinre nem reagálóknak is kipróbálták. Ez utóbbi tanulmányban nem találták megfelelően hatékonynak, de a naív betegekben kedvező hatásról számoltak be. Ezt támogatja az utóbbi idők legnagyobb randomizált kontrollált tanulmánya is, amit kilenc országban, köztük hazánkban is végeztek 207 nem-cirrhotikus betegen (16). A betegek egyik fele budesonidot (3×3 mg/nap) és azathioprint kapott, míg a másik fele prednisolont (40 mg kezdő, fokozatosan csökkentve) és azathioprint kapott 6 hónapig, majd onnantól nyílt vizsgálat keretében mindenki a budesonid-azathioprin kombinációval folytatta. A budesonid karon szignifikánsan jobbak voltak az eredmények. Több beteg ért el remissziót a kezelés hatodik hónapjára és nem voltak szteroid dependens mellékhatásai (47 vs. 18,4%). Ezen adatok alapján a budesonid valószínűleg egyre nagyobb jelentőséget fog nyerni a remisszió indukció és a fenntartó kezelés során a szteroid mellékhatások megelőzése céljából, akár első vonalbeli kezelés formájában.

MÁJTRANSZPLANTÁCIÓ

A jelenlegi kezelésre egyáltalán nem reagáló kb. 10% számára ez az egyetlen életmentő beavatkozás. Az indikáció érdemben nem különbözik a többi végstádiumú májbetegségtől. Elsősorban azok a betegek jönnek számításba, akik legalább 4 éven keresztül nem reagálnak a folyamatos immunszuppresszív kezelésre. A májtranszplantáció prognózisa ebben a betegcsoportban egyébként kitűnő, az 5 éves túlélés 80-90% körüli (17).

IRODALOM

Az irodalom a szerkesztőségben megtekinthető