

Autoimmune Lebererkrankungen

**3. Studienjahr Humanmedizin, Hybridkurs
Labormedizin
Unterlagen für das Selbststudium zu Hause**

Klinik für Immunologie, Diagnostiklabor

Dr. med. Dr. phil II Elsbeth Probst

Lernziele

Zur Info: Seiten mit kursiv gedruckten Titeln sind mehr zur Info und nicht zum Auswendiglernen gedacht.

Autoimmunhepatitis (AIH):

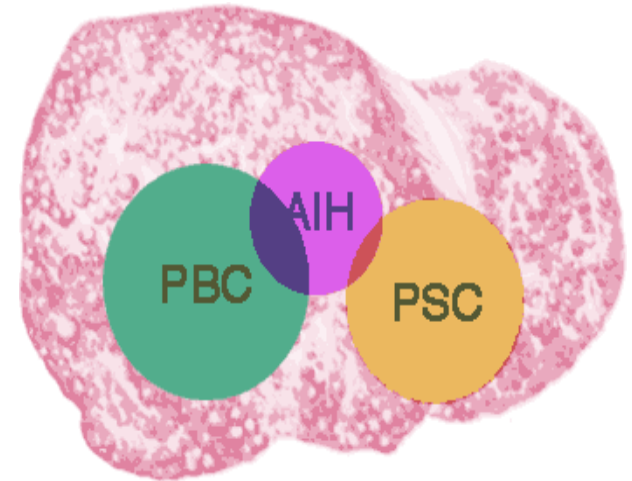
- Klinik und Einteilung
- Diagnostik
- Therapie

Primär biliäre Cholangitis (PBC):

- Klinik der Cholestase und der PBC
- Pathogenese
- Diagnostik
- Therapie

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC):

- Klinik
- Diagnostik
- Therapie



archiv.lebertransplantation.eu

Autoimmunhepatitis (AIH)

- Autoimmunerkrankung der Leber
- Jährliche Inzidenz: 2/100'000
- Ursache von 3% aller Transplantationen in Europa
- Frauen zu Männer = 3:1, oft Kinder
- Symptome: von asymptomatisch über leichte Beschwerden bis zu fulminantem Verlauf (Leberversagen in Tagen bis Wochen) alles möglich



Symptome bei AIH

- Müdigkeit, eventuell Fieber
- Verminderter Appetit
- Eventuell Ikterus
- Bauchschmerzen oben rechts
- Hepatosplenomegalie
- Myalgien, Gelenksschmerzen
- Amenorrhöe oder verspätete Menarche
- Andere Autoimmunsyndrome in mind. 20%

Leber

Milz



ecx.images-
amazon.com

Einteilung der AIH

Typ	Vorkommen	ANA	SMA	Anti-LKM1	Anti-LC1	Anti-SLA
I	Häufig (80%)	+	+			möglich
II	Selten, junge Mädchen			≈100%	+	möglich

ANA: Anti-nukleäre AK, vor allem homogen oder fein-/grobgranulär nukleär

SMA: AK gegen glatte Muskulatur (smooth muscle)

Anti-LKM1: AK gegen Leber-Niere-Mikrosomen (liver-kidney-microsomal)

Anti-LC1: AK gegen Leber-Cytosol Typ I

Anti-SLA: AK gegen lösliches Leber-Antigen (soluble liverantigen)

Einteilung der AIH

Typ I:

- ANA, SMA (AK gegen glatte Muskulatur) positiv
- alle Altersgruppen
- Langsamerer Verlauf, daher öfters schon Zirrhose bei Diagnose

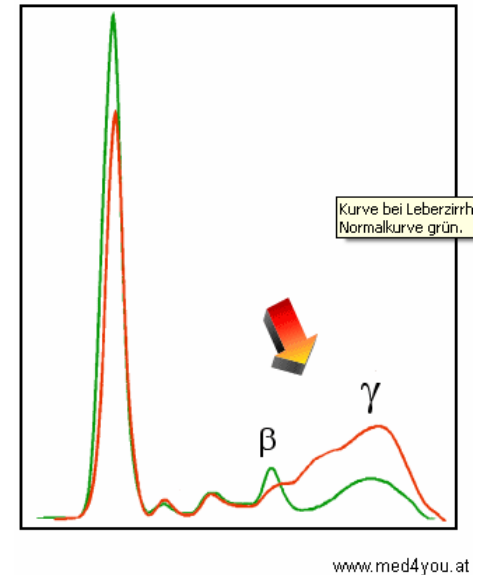
Typ II:

- Anti-LKM1-AK positiv und/oder Anti-LC1
- junge Mädchen oder Frauen
- Partieller IgA-Mangel häufig

Diagnostik der AIH

Labor:

- Hypergammaglobulinämie (IgG↑)
- leichte Hyperbilirubinämie
- hohe Transaminasen
- Autoantikörper je nach Typ
- Bei Zirrhose auch Zeichen der gestörten Leberfunktion:
Albumin, Quick erniedrigt



Pathologie: Interface-Hepatitis (für Diagnose und Prognose wichtig)

Diagnostik-Kriterien der AIH

Table 2

Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis.

Adapted from Hennes EM, Zeniya M et al. Hepatology 2008; 48: 169–176.

Variable	Cut-off	Points
ANA or SMA	$\geq 1:40$	1
ANA or SMA	$\geq 1:80$	2 ^a
or anti-LKM-1	$\geq 1:40$	
or SLA	Positive	
IgG	>Upper limit of normal	1
	>1.10 times upper limit of normal	2
Liver histology	Compatible with AIH	1
	Typical of AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2

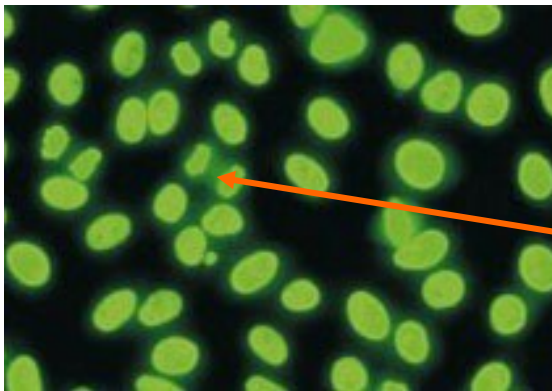
Score ≥ 6 : probable AIH; ≥ 7 : definite AIH.

ANA, anti-nuclear antibody; SMA, anti-smooth muscle antibody; anti-LKM-1, anti-liver kidney microsomal antibody type 1; SLA, soluble liver antigen; IgG, immunoglobulin G; and AIH, autoimmune hepatitis.

Titer/Resultate sind abhängig vom Mikroskop und von der Methode, was in den Kriterien nicht berücksichtigt wird.

ANA: Anti-Zell-AK (Anti-nukleäre AK)

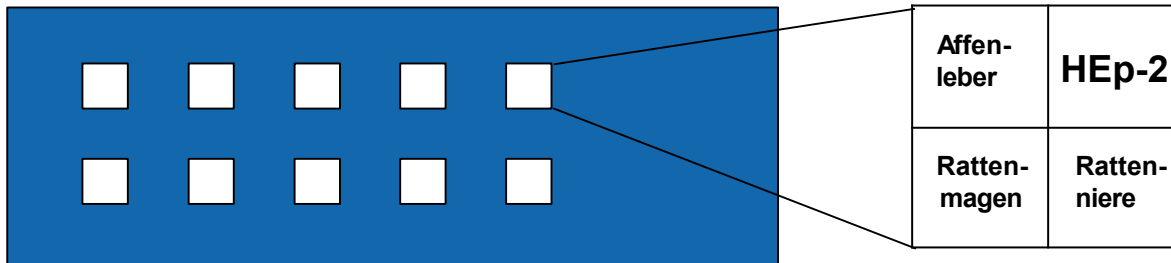
- ANA werden zur Diagnostik von Kollagenosen und der AIH verwendet
- Nachweis mittels indirekter Immunfluoreszenz iIF auf HEp-2-Zellen (Tumorzellen, viele Mitosen, grosse Kerne)
- Bei AIH sind verschiedene Muster möglich, oft homogen oder feingranulär. Antigen variabel. Keine ANAs auch möglich.



Homogene Fluoreszenz der Zellkerne und Chromosomen in der Mitose leuchtend

Indirekte Immunfluoreszenz

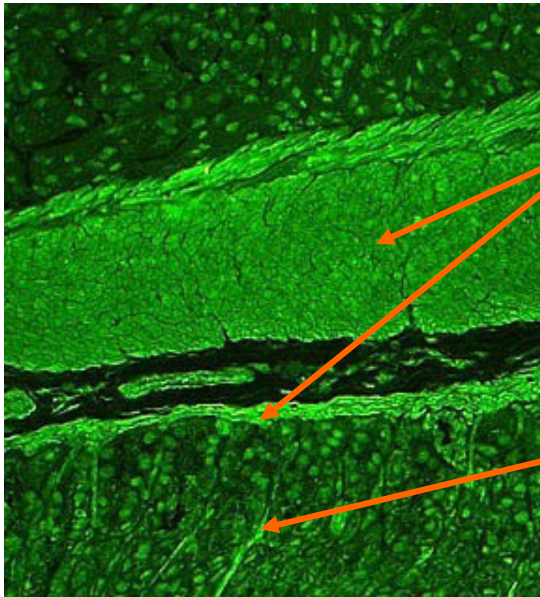
Indirekte Immunfluoreszenz auf verschiedenen Substraten



- Inkubation mit dem Patientenserum in verschiedenen Verdünnungen (Titerstufen)
- Zugabe des Konjugates: Anti-IgG, mit FITC, einem Fluoreszenzfarbstoff, markiert
- Mikroskopieren, abgelesen wird auf HEp-2

Antikörper gegen glatte Muskulatur

- können sich gegen verschiedene Antigen der glatten Muskulatur richten, bei AIH gegen f-Aktin (f: filamentös)
- Nachweis mittels iIF (auf Magen, Leber und Niere, HEp2) oder mittels Dot



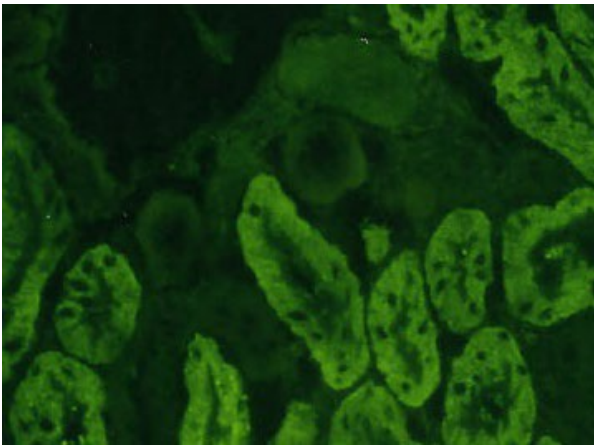
Fluoreszenz der Muskelschichten des
Magens

und der

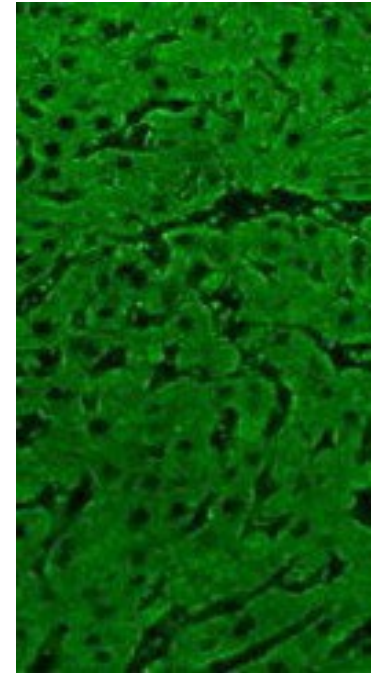
interglandulären Fibrillen, zusätzlich ANA
(Zellkerne)

Anti-LKM1-Antikörper

- LKM = Liver-Kidney-Microsomal
- Fluoreszenz der Niere und die Leber, auf HEp2-Zellen für die ANA-Diagnostik nicht sichtbar
- Antigen: Cytochrom P4502D6 (CYP2D6), Metabolismus von Medikamenten
- Nachweis mittels ELISA und iIF



Fluoreszenz der proximalen Tubuli der Niere (links) und Hepatozyten (rechts)



Anti-SLA-Antikörper

- SLA = soluble liver antigen
- Mittels indirekter Immunfluoreszenz nicht nachweisbar
- kann bei Typ I und Typ II vorkommen
- Einige Autoren unterscheiden drei Typen der AIH.
Typ III: Patienten mit SLA-AK
- Klinik gleich wie Typ I, ev. Verlauf schwerer
- kann als alleiniger AK vorkommen

Nachweis: mittels ELISA oder Dot

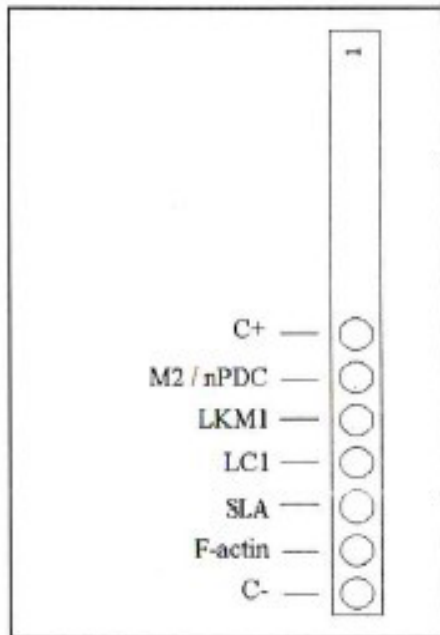
Anti-LC1-Antikörper

- LC1= liver cytosol type 1, Antigen: bifunktionales Enzym im Folsäure-Stoffwechsel
- Mittels indirekter Immunfluoreszenz auf Leber erkennbar: Hepatozyten um die Zentralvene ausgespart
- Nachweis mittels Dot
- Ev. als Verlaufsp parameter verwendbar

Nachweis: mittels ELISA oder Dot

Liver profile dot

Dot für den gleichzeitigen Nachweis von AK
gegen M2 bei PBC (nativer Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex) und
gegen LKM-1, LC-1, SLA und F-Aktin bei AIH



Prinzip:

ELISA: Antigen + AK des Pat. + AK gegen
humanes IgG mit einem Enzym versehen

C+: positive Kontrolle, muss positiv werden

C-: negative Kontrolle

AIH: Wann behandeln?

- sofort behandeln, um den Schaden zu minimieren, nicht erst, wenn der Patient leidet, ausser bei sehr milden Verläufen kann auch zugewartet werden
- immunsuppressiv
- Osteoporoseprophylaxe mit Kalzium und Vit. D
- Bei Leberzirrhose: Lebertransplantation. Erkrankung der neuen Leber möglich

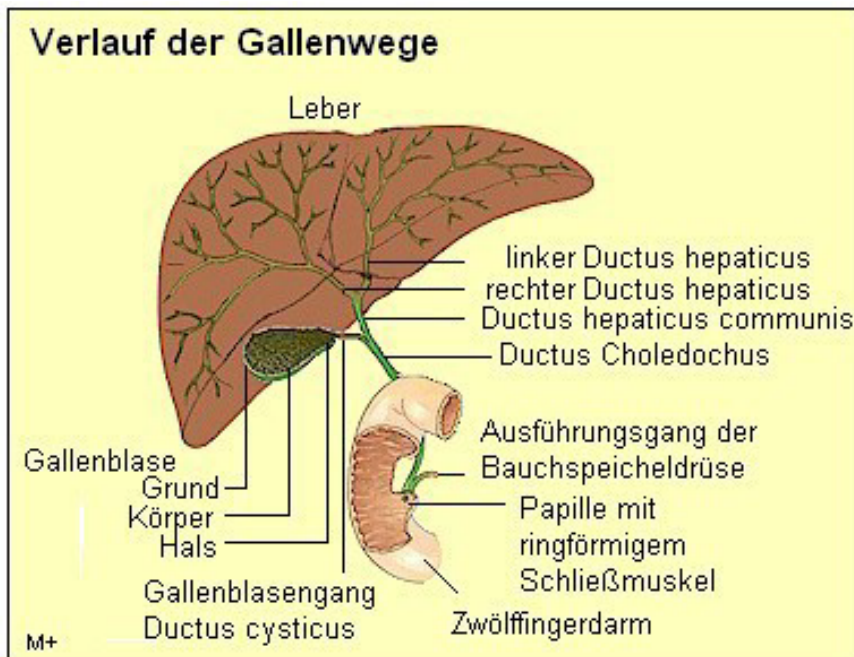


Zusammenfassung AIH

- Autoimmunerkrankung unbekannter Ursache gegen Lebergewebe, die zur Leberzirrhose führen kann
- Labor: IgG und Transaminasen erhöht, Autoantikörper
- 2 Typen je nach vorhandenen Autoantikörpern:
 - Typ I: ANA und SMA
 - Typ II: LKM1-AK
- Therapie: immunsuppressiv

Primär biliäre Cholangitis (PBC)

Eine autoimmune Erkrankung der kleinen Gallenwege, die zur Zirrhose führt. Der alte Name war Cirrhose nicht Cholangitis.



www.medizininfo.de/leber

Laborparameter bei Cholestase

Durch die Entzündung der kleinen Gallengänge kommt es zur Cholestase.

- Bilirubin erhöht
- Paralleler Anstieg von γ -GT und alkalischer Phosphatase (AP)
- Transaminasen weniger stark erhöht als bei Hepatitis

Klinik der Cholestase



www.video-commerz.de

- Ikterus (Gelbsucht), entfärbter Stuhl, bierbrauner Urin
- Probleme mit der Verdauung:
 - Durchfall, Mangelernährung, Eiweissmangel
verminderte Aufnahme fettlöslicher Vitamine (ADEK)
- Pruritus (Juckreiz) durch Ablagerung der Gallensäuren in der Haut



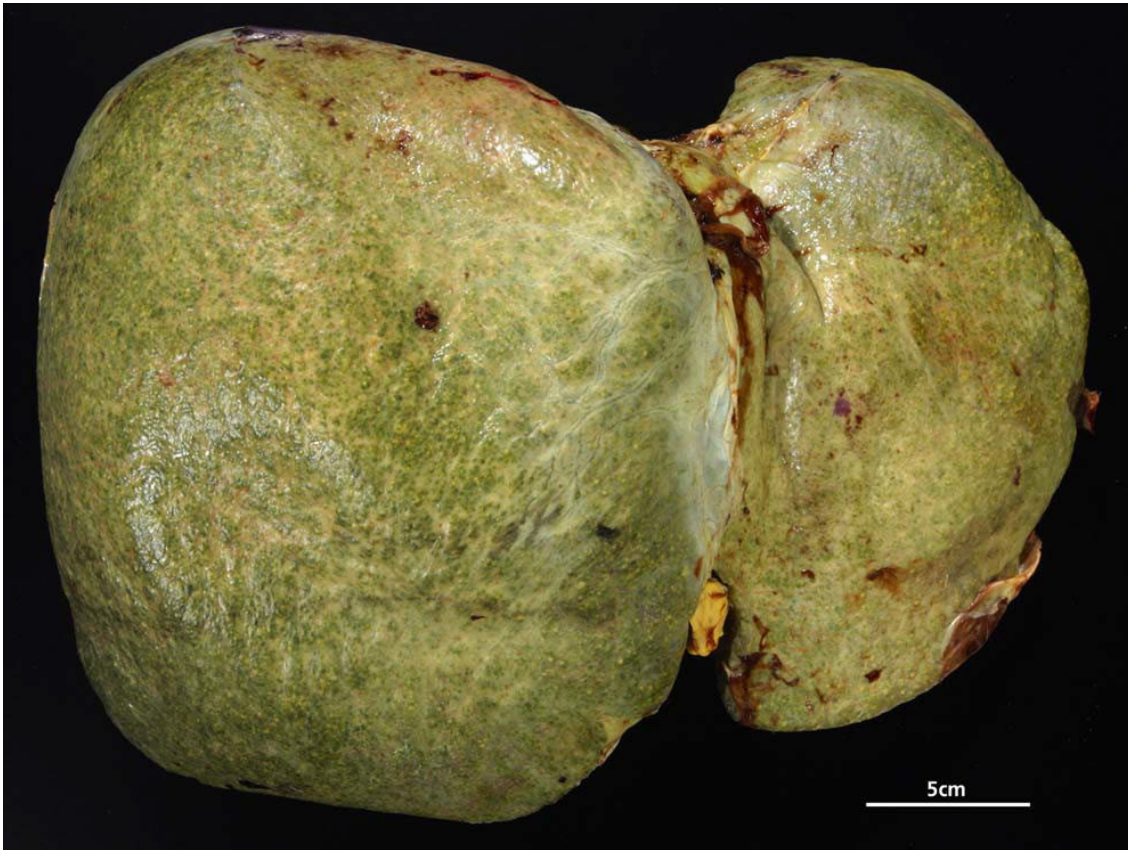
Auftreten und Klinik der PBC

- Vorwiegend Frauen in Nordeuropa, in der 5. Dekade, Inzidenz (Neuerkrankungen/Jahr) ca. 100/1 Mio.
- Risikofaktoren: Infekte, Rauchen
- Bei Diagnose oft keine Symptome, nur AP erhöht
- Müdigkeit
- Juckreiz
- Xanthelasmen der Augen und Ellenbeugen
- Ikterus nach Jahren
- Oft noch andere Autoimmunerkrankungen



www.med4you.at

Leber bei PBC



Fortgeschrittenes Stadium:
Leber verhärtet und knotig

Diagnostik der PBC

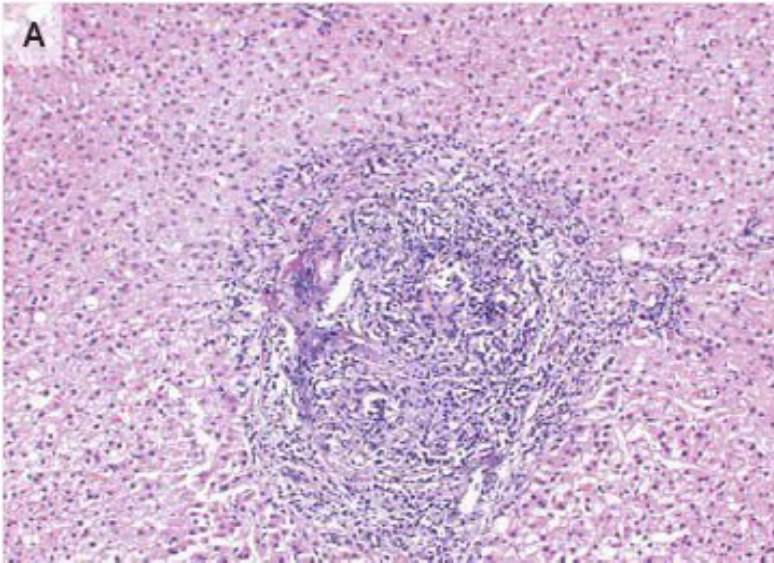
2 von 3 Kriterien müssen erfüllt sein:

- AP länger als 6 Monate erhöht
- **Anti-mitochondriale AK** erhöht (bei 95% der Patienten)
- Histologie: Lymphozyten-Infiltrate um die Gallengänge, Zerstörung der Gallengänge

Anmerkung: weitere AK in der iIF möglich

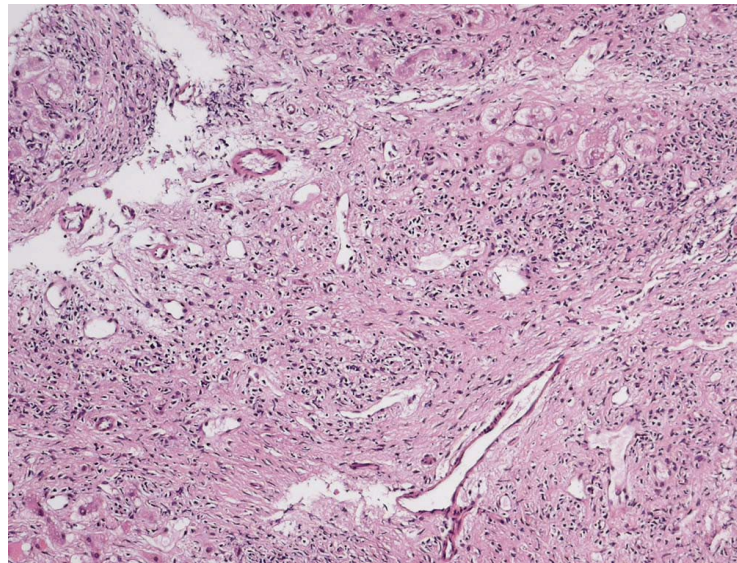
Histopathologie

Lymphozyten bei den
Gallengängen



Kaplan and Gershwin, 2005

Endstadium ohne
Gallengänge

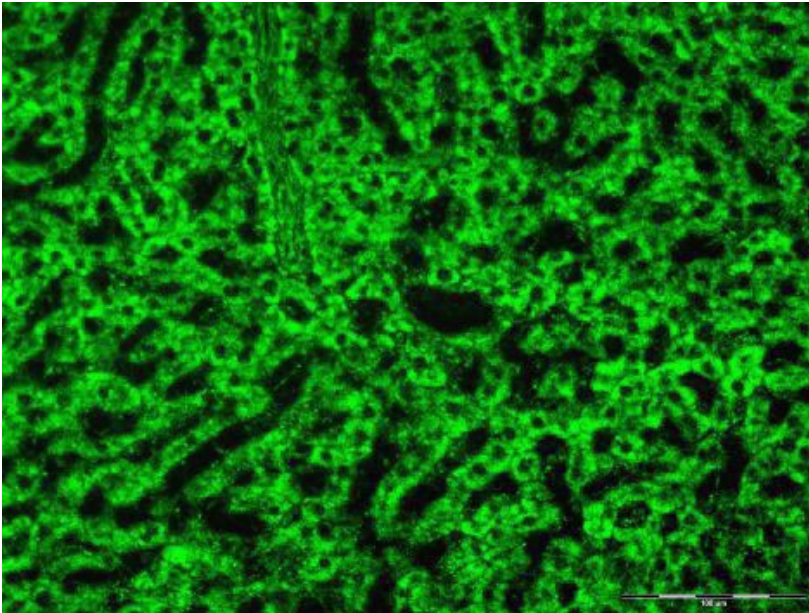


© [PathoPic](#)

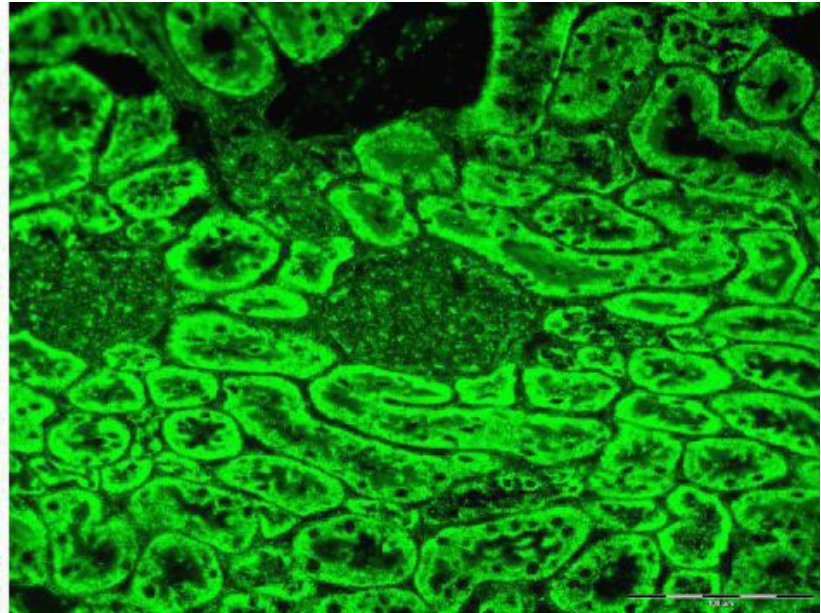
Anti-mitochondriale AK

- Ursprünglich 9 Subtypen mitochondrialer AK beschrieben
- diagnostisch bedeutend nur Anti-M2-AK
- Bestimmung mittels ELISA, iIF oder Dot
- Hauptantigen: Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex (PDH)
- Sensitivität sehr gut, **Spezifität weniger gut als meist beschrieben**, da Anti-M2-AK als Folge von gehäuften E. coli-Infekten nicht zwingend zu einer PPBC führen (siehe Pathogenese)
- In der iIF ist das Zytoplasma der HEp-2- Zellen, der Hepatozyten, der Nierentubulizellen und der Parietalzellen des Magen gefärbt.

Anti-mitochondriale AK, M2-AK



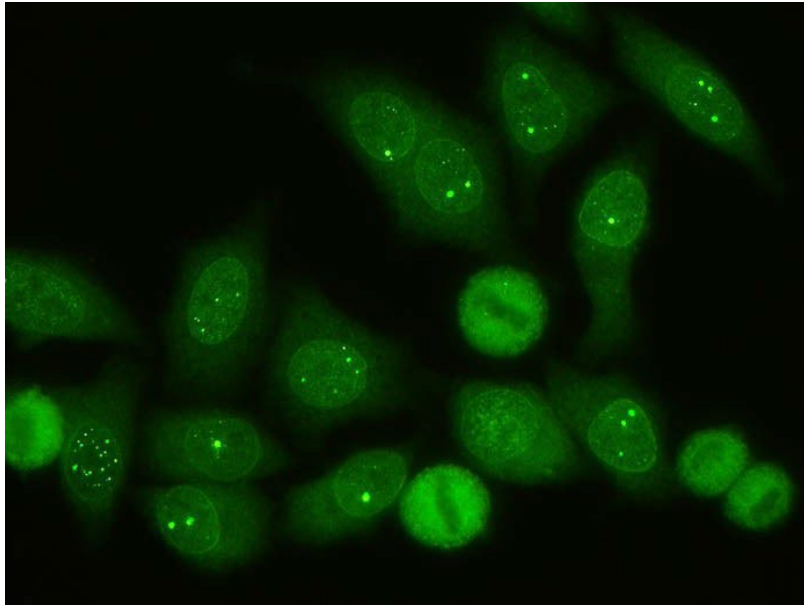
Leber



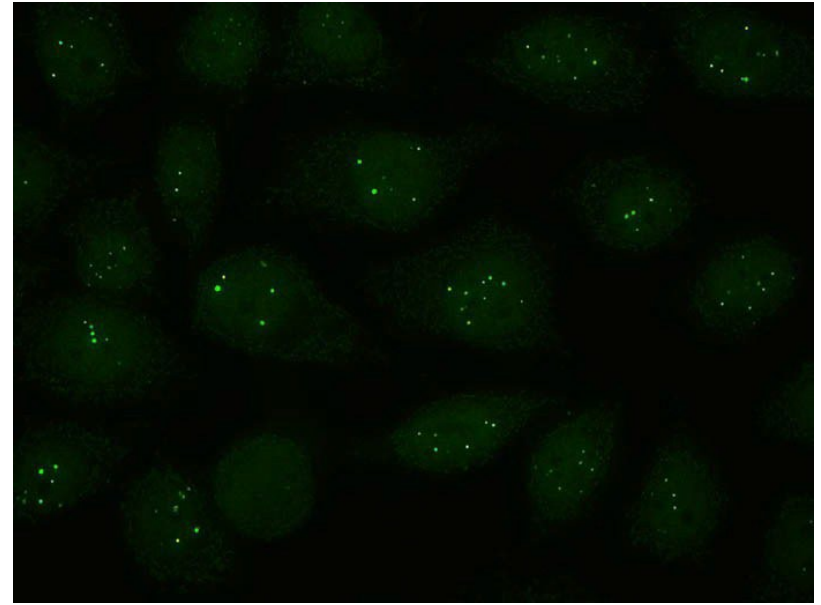
Niere

Granuläre zytoplasmatische Fluoreszenz, Zellkerne ausgespart.

Weitere AK bei PBC



AK gegen Kernporen (Anti-gp210)
und few nuclear dots

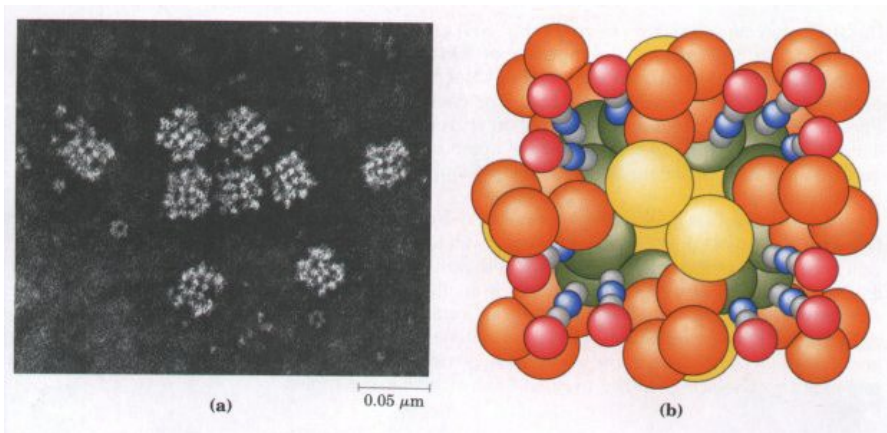


Multiple nuclear dots (Anti-sp100)

Anti-gp210 und Anti-sp100 am AKI als ELISA verfügbar
Diagnostisch vor allem relevant, wenn Anti-M2 negativ

Pathogenese der PBC

- Entstehung von AK gegen Enzyme in Mitochondrien
ev. als Kreuzreaktion nach Infekten mit *E.coli*
oder Modifikation der PDH durch Octinsäure (Zusatz in Kosmetika, Koichi Tsuneyama et al, J. Med., nvest. 64, 2017)
- Das Haupt-Antigen ist der Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex (PDH). AK heissen M2-AK.
- Entstehung dieser AK hängt von der genetischen Veranlagung ab



Links: PDH aus *E. coli*

Rechts: Säuger-PDH

www.bioinfo.org.cn

Pathogenese der PBC

Was passiert als Folge der Immunisierung gegen die mitochondrialen Antigene:

- CD4- und CD8-Zellen, die Antigene in Mitochondrien erkennen, zerstören die kleinen Gallengänge in der Leber
- Warum nur die Gallengänge betroffen sind, ist unklar.
- Galle wird nicht richtig ausgeschieden → Cholestase
- Giftige Substanzen können nicht in die Galle ausgeschieden werden und schädigen die Leber
- Leberzirrhose und Leberversagen

Therapie der PCB

- Unbehandelt Tod nach im Schnitt 12 Jahren
- Ursodeoxycholsäure: lebenslänglich bessert Pruritus
verlangsamt den Verlauf
- Ev. in Kombination mit Budesonid (Steroid)
- Bei fehlendem Ansprechen (definiert über die Werte von Bilirubin und alkalischer Phosphatase): Obeticholsäure
- Bei nicht beherrschbarem Pruritus oder bei Zirrhose: Lebertransplantation



Fallbeispiel PCB



www.med4you.at

Anamnese:

- 62-jährige Patientin, generalisierter (am ganzen Körper) Pruritus, zunehmend seit 2 Mt., sonst gesund

Status:

- Guter Allgemeinzustand, BD 125/80 mm Hg, Puls 72/Min., sonst alles unauffällig
- Xanthelasmen im Bereich der Augen und am Ellbogen

Fallbeispiel PCB Labor

Routinelabor:

- Hämatologie normal
- CRP 3 mg/l (<5 mg/l)
- AST, GOT 42 U/ml (<35 U/ml)
- ALT, GPT 77 U/ml (10-35 U/ml)
- AP 302 U/ml (35-104 U/ml)
- γ -GT 298 U/l (5-36 U/l)
- Cholesterin 7.7 mmol/l (<5 mmol/l)

Restliche Parameter unauffällig

Weitere Laboruntersuchungen

- IgM **3.4 g/l** (0.4-2.3 g/l)
- Immunfixation unauffällig
- Hepatitisserologie Status nach Hepatitis A
- Keine Hinweise auf Hämochromatose und Morbus Wilson

Auto-Antikörper:

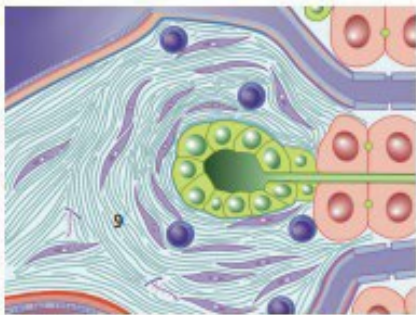
- Anti-mitochondrialeAK **1:1280** (Titer <1:10)
- Anti-M2-AK **97 Units** (<20 Units)
- AK bei AIH negativ

Therapie der Patientin und Verlauf

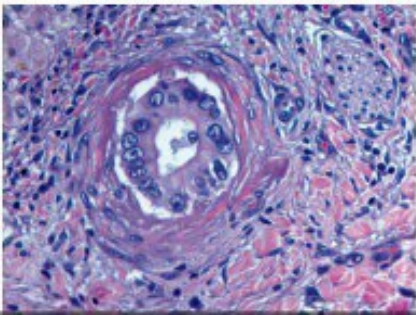
- Behandlung mit Ursodeoxycholsäure
15 mg/kg Körpergewicht
- Deutliche Besserung des Pruritus
- Leichte Verbesserung der Laborparameter, aber keine Normalisierung

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

- Chronisch, progrediente Entzündung der Gallengänge, die zur Sklerosierung und Cholestase führt
- Fast immer mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert
- Altersgipfel: 30-50 Jahre
- Prävalenz: 10/100'000 in Europa

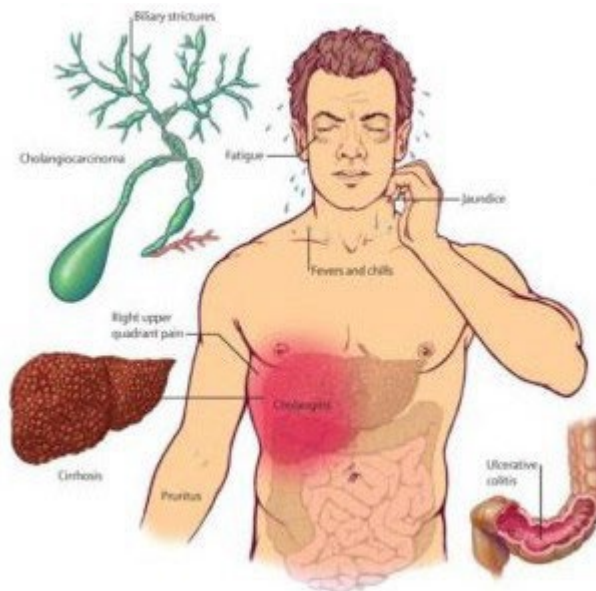


Stenosierende, nicht-eitrige Cholangitis, mit prominenter Fibrose rund um die Gänge.



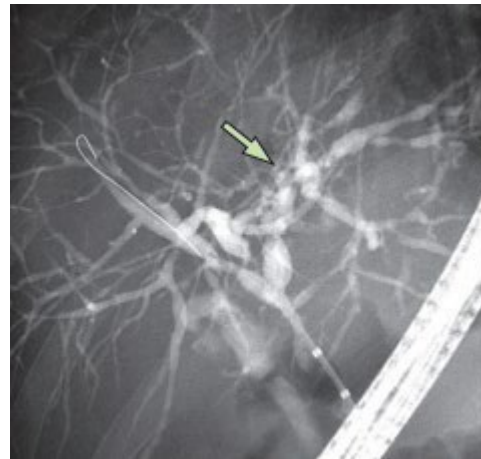
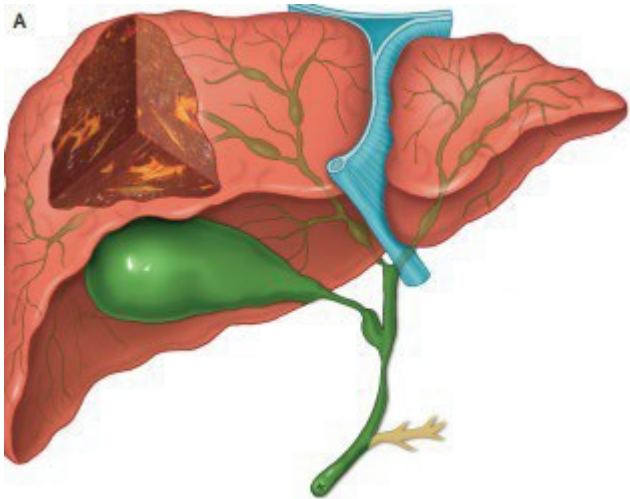
Symptome der PSC

- Im Frühstadium oft asymptomatisch
- Später: Pruritus, Müdigkeit, Schmerzen im rechten Oberbauch, Fieber, Ikterus
- Im Spätstadium: Leberzirrhose, portale Hypertension



Diagnose der PSC

- Klassische Symptome
- Labor: Cholestase, atypische ANCA und PR3-AK (wenig Literatur vorhanden)
- MRCP (Magnetresonananz-Cholangiopankreatikografie): perlschnurartige Irregularitäten der Gallenwege



Therapie der PSC

- Nur symptomatisch
- Ursodesoxycholsäure:
 - wasserlösliche, ungiftige Gallensäure
 - Name kommt vom asiatischen Schwarzbären, wo sie in hoher Konzentration vorhanden ist, wird jetzt synthetisch hergestellt
 - soll den Gallenfluss fördern
 - soll die Zeit bis zur Transplantation verlängern
- Lebertransplantation



Zusammenfassung Autoimmun Lebererkrankungen

- **Autoimmunhepatitis**, Autoantikörper wichtig: ANA (können fehlen), AK gegen glatte Muskulatur, Aktin, LKM1, SLA, LC1, Therapie immunsuppressiv
- Primär biliäre Cholangitis: Autoantikörper wichtig: mitochondriale, M2-AK, Therapie Ursodesoxycholsäure
- Primär sklerosierende Cholangitis: atypische ANCA/PR3-AK, Bildgebung, Therapie Ursodesoxycholsäure