

Dr. Kádár János

Autoimmun hepatitisek

Autoimmun májgyulladásban az immunrendszer a saját májsejt-struktúra ellen olyan immunológiai reakciót indít el, melynek hatására funkcionális rendellenesség, betegség lép fel, megfelelő szövettani elváltozások kíséretében. A háttérben – mint általában az autoimmun betegségekben – immunhisztológiai elváltozások állnak, és az autoimmun reakciók patológiai szerepét legtöbbször bizonyítani lehet. Az esetek döntő többségében nem ismert, milyen külső- és belső tényezők indítják be a gyulladásos rendszert, csak annyit tudunk, hogy egyes kóros állapotokban autoimmun mechanizmus viszi tovább az elindított sejtkárosító folyamatot¹.

Klinikailag az esetek egy részében a májgyulladás poliszisztémás autoimmun betegség részjelensége. Ezeket a „nagy immunológiai kórkép”-eket egyre jobban megismerjük, gondolkodásunk részei, és az észlelt májgyulladás, illetve a tünettan beillesztése a szisztémás kórképbe nem nehéz. Így szisztémás lupus erythematosusban (SLE) a hepatomegalia és májfunkciós eltérés gyakori. (Olyannyira, hogy a májbetegségekre utaló eltérések nem is eléggé specifikusak, így nem is jelentenek diagnosztikus kritériumot SLE irányában.) A szövettan legtöbbször reaktív hepatitisnek felel meg². Rheumatoid arthritis, különösen annak juvenilis, szoptikus formával járó változata (Still betegség) gyakran jár a máj hasonló érintettségével. Sjögren-szindrómában intrahepaticus cholestasis, esetleg primer biliáris cirrhosis képehez vezető gyulladásos folyamat jöhet létre. Gyulladásos bélbetegségekben, különösen Crohn betegségben hasonló a helyzet. Szisztémás vasculitisek, granulomatosus folyamatok is okozhatnak a máj érintettségével is járó rendszerbetegséget.

Olyan kórkép, amikor rendszerbetegség fennállása nem nyilvánvaló, és a máj érintettségére utaló tünetek vannak előtérben, sokkal nehezebb feladatot jelent: a máj – esetleg egyértelműen megállapítható - gyulladásos állapota mellett kell véleményt alkotni, hogy a folyamat autoimmun mecha-

nizmussal zajlik-e, vállalva a döntés minden terápiás következményét.

Definíció szerint az *autoimmun hepatitis*: „a nem javuló, dominánsan periportális lokalizációjú hepatitis, hipergammaglobulinémiával és jellegzetes szövettelenes autoantitestek jelenlétével, mely immunszuppresszív kezelésre többnyire reagál”³. Az etiológia ismeretlen, így hepatitiszindrómáról van szó, amelyben a májparenchyma progresszív destruktív folyamatok hatására az immunmechanizmusok jelentik⁴.

A folyamat leggyakrabban a középkorú nőket érinti. A gyulladás hullámzó aktivitással halad előre a májcirrhosis végállapota felé.

Etiológia

A betegsége fogékonyságot jelentenek részben ismert genetikai tényezők (HLA és immunglobulin gének), környezeti provokáló tényező, vírusok (HAV, HCV, EBV, herpesz- és kanyaró vírusok), gyógyszerek.

A közös *sejtkárosító patomechanizmus* kettős: ellenanyag-függő sejtkárosító reakció, melyet autoantitestek irányítanak immunregulációs zavar talaján; másrészt a citokinek és adhéziós molekulák irányításával zajló T sejtes (CD8⁺) citotoxicitás⁵: a máj lymphocytákkal infiltrálódik, ezek a célsejtekhez tapadnak, és sejtdestrukció jön létre, a lobulus membránját a portális tér felől áttörő, ún. piecemeal necrosisok formájában.

Klinikai kép, laboratóriumi leletek

Ezek nem különböznek az akut vírushepatitis klinikai tüneteitől és ismert laboratóriumi eltéréseitől, azzal a különbséggel, hogy spontán javulás helyett általában perzisztálnak vagy progresszióznak.

Autoimmun folyamat irányában a következő adatokat lehet értékesíteni:

- jellegzetes szövettani kép periportális lymphocytás-plasmasejtes infiltrációval, széli piecemeal-necrosisokkal, az egyes portális és centrális területeket áthidaló „bridging” elhalásokkal, vagy a nélkül,

- autoantitestek jelenléte legalább 1:80 titerben,

- a GOT érték legalább kétszeres (de

gyakran 10 – 100-szoros), a γ -globulin szint, vagy IgG szint legalább másfélszeres emelkedése.

Az autoantitestek megismerése újabb adatokkal szolgál, a gyakorlati tudásunk bővítéséhez elsősorban ezeket kell tanulmányoznunk. A betegek több mint 80%-ában jelen van valamilyenük⁴. Bár önmagukban nem betegség-specifikusak, és hiányuk nem zár ki autoimmun májbetegséget, azonban annak jelenlétük a diagnózist támogatja, főképp egyéb kritériumok megléte esetén.

Az autoimmun hepatitiseket a genetikai háttér és immunszerológiai profil alapján jelenleg legalább 15 csoportba oszthatjuk. Csekély azonban az ilyen felosztás klinikai jelentősége, nem is használják. A gyakorlatban a kórképet három alcsoportra osztják, éppen az autoantitestek figyelembevételével.

Autoimmun hepatitisre jellemző autoantitestek:

- nem szerv-specifikus autoantitestek: ANA (antinuclearis antitest), SMA (simaizom-ellenes antitest),

- szervspecifikus autoantitestek: máj-specifikus protein (LSP) ellenes és aszialoglikoprotein-receptor (ASGPr) ellenes autoantitest. Ezek titere a gyulladásos májbetegség aktivitásával változik, annak monitorizálására alkalmazható, kortikoszteroid kezelés alatt, illetve remisszióban eltűnik, de relapszust megelőzően újra megjelenik a szérumban.

- mikroszomális antitestek: LKM1 (máj-, vese mitochondrium)-ellenes antitest (a 2. típusú autoimmun hepatitis marker antitestje, de néha krónikus C-vírus hepatitisben (HCV) is pozitív lehet); az LKM3-ellenes antitest (néha krónikus delta-hepatitisben (HDV) is pozitív) és a sejtmembrán antigén (LM)-ellenes antitest.

- citoplazmatikus antigének elleni autoantitestek: szolubilis májantigén (SLA)-ellenes és a máj-pancreas antigén (LP)-ellenes autoantitest (a 3. típusú autoimmun hepatitisre jellemzőek); illetve a máj citoszol antigén (LC1)-ellenes antitest.

Az autoimmun hepatitisek osztályozása⁶:

1. típusú autoimmun hepatitis: Jellemző az ANA és SMA pozitivitás. Főként

Dr. Kádár János
Szent László Kórház
VI. Fertőző Belgyógyászat
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

fiatalabb nőket érint. A betegség kezdete többnyire akut, néha azonban a diagnózis felállítása már cirrhotikus stádiumban történik. Sokszor társul szisztémás, vagy más szervspecifikus autoimmun betegséggel.

Az autoimmun cholangitis formájában megjelenő változata a primer biliaris cirrhosis képéhez hasonló, intrahepatikus cholestasisal jár. Az autoimmun hepatitisre jellemző májbiopsziás lelet mellett az endoszkópos retrográd cholangiographia (ERCP) a kis epeutak szűkületét mutatja (ún. overlap szindróma).

2. típusú autoimmun hepatitis: ANA és SMA pozitívítás nincs. Anti-LKM1 pozitív⁷. Fiatalokat érint. Agresszív lefolyású. Alcsoportjai: (a): Fiatal nők betegsége, kortikoszteroid kezelésre jól reagál;

(b): Idősebb férfiak betegsége HCV pozitívítással (!), alacsonyabb autoantitest koncentrációval⁸. Ezek az esetek szteroidokra rosszabbul reagálnak, interferon kezeléssel vannak mérsékelten jó eredmények.

3. típusú autoimmun hepatitis: ANA, SMA gyakori pozitívítással és anti-SLA és/vagy anti-LP pozitívítással. A nők aránya 90%, az esetek több mint felében más autoimmun betegséggel társul. A betegség szteroidokra igen jól reagál.

Elkülönítő diagnózis

Akut vírushepatitistől elkülönítésében segíthetnek a vírus-markerek, az autoimmun betegségekben gyakran látott magasabb γ -globulin és alacsonyabb szérum albumin érték és az autoantitestek. A májbiopszia sokszor perdöntő.

Krónikus hepatitisekben a helyzet nehezebb: idült vírusos gyulladásban is előfordulhat kis koncentrációban autoantitest. Magas ellenanyag titer (1:320 felett) – még pozitív vírus-szerológiai lelet birtokában is – autoimmun mechanizmus társulása mellett szól. Ha toxikus eredetű hepatitisre gondolunk (gyógyszer, alkohol, stb.) – a klinikai kép a károsító noxa elhagyása után általában javul.

Érdemes ennyit várni, mert a toxikus eredetű krónikus májbetegség gyakorisága nagyságrendekkel magasabb. A szövettani vizsgálat itt is alapvető.

Prognózis

Az autoimmun hepatitisek típusa, a károsító tényezők és az esetleges virális eredet társulása, illetve a kezelés megkezdésének időpontja szabja meg.

Kezelés nélkül az enyhe esetekben (nincs cirrhosis, a gyulladásos beszűrődés minimális), spontán javulás is előfordul (40%), az 5 éves túlélés 90%, cirrhosis az esetek felében alakul ki. Súlyos aktív folyamatnál – necrosissal – az 5 éves túlélés 40%, és cirrhosis az esetek 80%-ában alakul ki.

A kezelésre a középsúlyos és az alacsony aktivitású esetek általában jól reagálnak, a 2–5 évig tartó kezelés hatására az autoimmun folyamat kialakulhat, a máj regenerálódik. A fenntartó kis dózisú immunszuppresszív kezelés mellett a folyamat évekig tünetmentes lehet, a kezelés elhagyása utáni relapsus a kezelésre újra reagál. A súlyos aktív formákban az 5 éves túlélés 65%, ha a diagnózis felállításakor már cirrhosis volt észlelhető. A kezelésre rosszul vagy nem reagáló formákban cirrhosis alakul ki.

Kezelés

A kezelés nem elsősorban a már kialakult definitív károsodás mértékéhez, hanem az aktuálisan zajló gyulladás aktivitásához kell igazodni. Sajnos, olyan markerünk, amely erre adna egzakt felvilágosítást, nincs. Így csak a transzaminázokat, akut fázis proteinek, autoantitesteket lehet monitorizálni. Az epidemiológiai adatok alapján tett megfontolások miatt a remisszió elérése után a kezelést még legalább két éven át folytatják, és a kezelést akkor is csak fokozatosan lehet elhagyni.

(Ellenkező esetben, a statisztikai adatok 60-80%-os visszaesést mutatnak.) Az alkalmazott immunszuppresszív kezelésre a betegek 78%-a jól reagál⁹, ha sikerült tartós remissziót elérni, a cirrhosis kialakulásának kockázata 5 éven belül 12% alá csökkenthető, ha relapsus jelentkezik, az a szám 5 év alatt 23%.

Az immunszuppresszív kezelés alapja ma is a kortikoszteroid kezelés, hatása gyorsan elkezdődik, de mintegy három hónapos nagyobb adaggal végzett kezelés minimálisan szükséges, és a fenntartó, kis adagot általában egy éven át adják.

Ezzel egy időben, vagy 2-3 hét után kezdenek cytotatikus szert adni, legtöbbször azathioprint. Maga is lehet hepatotoxikus és csontvelő-károsító, eleinte szorosabb vérkép- és transzamináz monitorizálás szükséges. Az alkalmazott kis (napi 50-100 mg) adagoknál mellékhatás ritkán fordul elő. A szer szteroid spóroló (az immunszuppresszív hatás eléréséhez kisebb adag szteroid is elegendő).

Egy év után – ha relapsus nincs – lehet áttérni az azathioprin monoterápiára, melyet újabb egy évig adnak. A szteroid teljes elhagyásakor is kell a májfunkciókat monitorizálni.

Rezisztens esetekben még alkalmazható ciclosporin, tacrolimus, esetleg kiegészítő kezelésként foszfatidilkolin, ursodeoxycholsav.

Ha a terápiás válasz elégtelen, a cirrhosis dekompenzációjának első jelekor már fel kell vetni májtranszplantáció indikációjának lehetőségét. (Az optimális időpont: még viszonylag jó állapot, de az irreverzibilis károsodás kialakulása 1-2 éven belül várható.)

Nagyon fontos, hogy olyan tanácsokkal lássuk el a beteget, amely kiterjed arra, hogy milyen „preventív” életmódot kell folytatnia, hogy ne sietessük, vagy ha lehet, gátoljuk a definitív betegség kialakulását; így nagyon kell arra is vigyázni, hogy milyen ismert gyógyszerektől és exogén faktortól mentesítsük a beteget. Gondolnunk kell a tartós corticosteroid kezelés esetleges mellékhatásainak elhárítására (káliumpótlás, ulcus-prevenció), idősebb korú betegnél az osteoporosis megelőzésére (osteodensitometriás ellenőrzés, D-vitamin), a többnyire fiatal nőbeteget gyakran zavaró cushingoid tünetek, hirsutismus, seborrhea elviselésére, illetve kozmetikai kezelésére is.

Irodalomjegyzék:

1. Szegedi Gyula: Az autoimmun betegségek általános jellemzése – Klinikai Immunológia pp. 417-426, – Medicina, 2000.
2. Gergely Péter: Klinikai immunológia – Medintel, 1995
3. Gastroenterol. Világkongr. 1994. Los Angeles
4. Pár Alajos: A gastrointestinalis és a máj betegségei – Autoimmun májbetegségek – Klinikai Immunológia pp. 546-554 – Medicina, 2000.
5. Vergani D; Mieli-Vergani G.: Autoimmune hepatitis – Ann. Ital Med. Int 1996 Apr-Jun;11(2):119-24
6. Berg, P. et al.: Autoimmune liver disease – Kluwer publ., 1997.
7. Duchini A; McHutchison JG; Pockros PJ: LKM positive autoimmune hepatitis in the western United States: a case series. Am J Gastroenterol 2000 Nov;95(11):3238-41
8. Lenzi M; Manotti P; Muratori L; Cataleta M; Ballardini G; Cassani F; Bianchi FB.: Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection – Gut 1995 May;36(5):749-54
9. Krawitt, E.L.: Autoimmune hepatitis. New Engl. J. Med. 334:897-903 1995