

© Borgis

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby – opis przypadku

***Marcin Gierach^{1,2}, Agnieszka Skowrońska², Joanna Gierach¹, Krzysztof Rosiński², Roman Junik¹**

¹Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Collegium Medicum, Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

Kierownik Katedry: prof. prof. dr hab. n. med. Roman Junik

²Oddział Chorób Wewnętrznych, Nowy Szpital, Wąbrzeźno

Ordynator Oddziału: dr n. med. Marcin Gierach

AUTOIMMUNE HEPATITIS – CASE REPORT

Summary

Autoimmune hepatitis (AIH) is a disease of unknown etiology. In the course of the disease, Th lymphocytes become activated to recognise hepatocytes as antigens. In consequence, Th cells produce interleukins activating B cells, which in turn produce specific antibodies directed against liver cells and leading to their damage. Initially, the disease is asymptomatic, but left untreated it leads to chronic hepatitis. AIH is a rare disease, occurring at the frequency of 0.1-1.9 cases per million. Its incidence is four times higher in women than in men. The disease occurs in all ages, but most frequently during puberty and between 40 and 60 years of age. Diagnosing autoimmune hepatitis (AIH) is not always straightforward and, to date, there is no ultimate diagnostic test. The most common typical parameters used to establish the AIH status are the increased activity of transaminases, the presence of specific antibodies and hypergammaglobulinaemia. Most patients respond positively to standard treatment, but in approx. 20% patients, no improvement is obtained and complications occur. Here we present a case of a female patient admitted to the Internal Medicine Department for epigastric pain with concomitant increased aminotransferase levels. In patients who did not demonstrate remission, an alternative therapy should be carefully considered, as there are limited data on second-line therapies. In elderly patients with concomitant liver diseases or in pregnant patients, treating AIH is not straightforward and the therapy should be selected based on individual characteristics of every patient.

Key words: autoimmune hepatitis, hypergammaglobulinemia, specific antibodies

WSTĘP

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH) to choroba o nieznannej etiologii. Może prowadzić do ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby. W przebiegu choroby dochodzi do aktywacji limfocytów Th, które rozpoznają hepatocyty jako antygeny. W konsekwencji produkują one interleukiny, aktywujące limfocyty B, które produkują specyficzne przeciwciała atakujące komórki wątroby, powodując ich uszkodzenie. W reakcji także uczestniczą makrofagi. Wzrost poziomu limfocytów B wiąże się z pojawieniem hipergammaglobulinemii (1). Na początku choroba przebiega bezobjawowo, a nieleczona prowadzi do przewlekłego zapalenia wątroby. Większość pacjentów pozytywnie odpowiada na standardowe leczenie, lecz u ok. 20% chorych niestety nie uzyskuje się poprawy po leczeniu i pojawiają się powikłania.

Prezentujemy opis pacjentki, która była hospitalizowana na oddziale chorób wewnętrznych z powodu dolegliwości bólowych w nadbrzuszu z towarzyszącymi podwyższonymi poziomami aminotransaminaz.

OPIS PRZYPADKU

73-letnia pacjentka została przyjęta na Oddział Chorób Wewnętrznych z powodu dolegliwości bólowych w nadbrzuszu utrzymujących się od kilku dni oraz podwyższonych parametrów wątrobowych.

W wywiadzie:

- pacjentka neguje nadużywanie alkoholu oraz przyjmowanie hepatotoksycznych leków,
- choroba zwyrodnieniowa stawów,
- zespół cieśni nadgarstka,
- stan po histerektomii z powodu mięśniaków w 1981 roku.

W badaniu przedmiotowym: stan ogólny dobry, czynność serca miarowa o częstości 72/min, brzuch miękki, nieco bolesny w prawym i środkowym nadbrzuszu, brzeg wątroby wyczuwalny ok. 3 cm poniżej łuku żeberowego w linii środkowo-obojęczykowej prawej, o gładkim zarysie. Objaw Chełmońskiego ujemny.

W badaniach pomocniczych: nieprawidłowe wyniki badań dodatkowych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

Oznaczenie (jednostka)	Wynik	Norma
Leukocyty ($10^3/uL$)	3,81	3,98-10,4
Trombocyty ($10^3/uL$)	128	163-337
Limfocyty (%)	56,7	20-45
Monocyty (%)	9,4	4-8
Aminotransferaza alaninowa (IU/l)	1007	< 40
Aminotransferaza asparaginowa (IU/l)	917	< 40
Γ -glutamylotransferaza (GGT) (IU/l)	503	< 35
Albuminy (%)	47,8	55-65
β -globuliny (%)	8,8	9-13
Γ -globuliny (%)	30,6	14-20

Ponadto stwierdzono:

- prawidłowy poziom bilirubiny – 1,15 mg/dl (0,3-1,2 mg/dl) oraz fosfatazy zasadowej – 165 IU/L (< 270 IU/L),
- prawidłowe poziomy parametrów zapalnych: CRP 1,9 mg/dl (0,08-3,1 mg/dl), Fibrynogen – 287 mg/dl (180-350 mg/dl),
- obecność przeciwciał dsDNA SP100 (jądrowe białko granulocytów) oraz przeciwciał przeciwjądrowych ANA w mianie 1:3200 o typie świecenia homogennym i jądkowym do przeciwciał przeciwcytoplazmatycznych o typie świecenia ziarnistym i filametywym,
- wykluczono HbsAg i anty-HCV,
- wykonano ręczny rozmaz krwi, w którym opisano wzmoczoną granulopoezę, zmiany wodniczkowe i asynchronię w dojrzewaniu jądra i cytoplazmy w obrębie układu granulocytarnego,
- wykonano proteinogram: obniżony poziom albumin i β -globulin, podwyższony poziom γ -globulin.

Badania obrazowe:

- w USG jamy brzusznej opisano prawidłową wielkość wątroby, w prawym płacie uwidoczono torbiele o dł. ok. 8 mm oraz hiperechogeniczny obszar o wymiarach 13 x 11 mm odpowiadający najprawdopodobniej naczyńniakowi, dodatkowo opisano pogrubiałą ścianę pęcherzyka żółciowego do 8 mm bez obecności złożeń,
- w tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej zauważono powiększoną wątrobę z cechami stłuszczenia, obszary hipodensyjne w prawym płacie o średnicy 12 mm, które nie ulegają wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. W lewym płacie zauważono zmiany izodensyjne o średnicy 8 i 9 mm – obraz naczyńniaka. Dodatkowo opisano powiększoną głowę trzustki oraz torbiele w obrębie warstwy korowej obu nerek.

Rozpatrując wyniki wszystkich badań, rozpoznano autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Rozpatrzono

skalę AIH, uzyskując 15 punktów (tab. 2). Włączono sterydoterapię – prednizon w dawce 40 mg raz dziennie. U pacjentki uzyskano remisję po zastosowaniu standardowej terapii.

Tabela 2. Skala punktowa do rozpoznawania autoimmunologicznego zapalenia wątroby na podstawie wytycznych Międzynarodowej Grupy AZW.

Analizowany parametr	Punkty
Płeć żeńska	+2
Stosunek ALP:AST lub ALT: < 1,5 1,5-3,0 > 3,0	+2 0 -2
ANA, SMA lub LKM-1: > 1:80 1:80 1:40 < 1:40 Obecność AMA	+3 +2 +1 0 -4
Wielokrotność normy stężenie globulin lub IgG: > 2,0 1,5-2,0 1,0-1,5 < 1,0	+3 +2 +1 0
Przyjmowanie leków hepatotoksycznych: Obecne Nieobecne	-4 +1
Serologiczne markery WZW: Obecne Nieobecne	-3 +3
Inne choroby autoimmunologiczne	+2
Spożycie alkoholu: < 25 g/dobę > 60 g/dobę	+2 -2
Histopatologia wątroby: Zapalenie okołowrotne Naciek limfocytarno-plazmat. Rozety z kom. wątrobowych Żadne z powyższych Zmiany dróg żółciowych Zmiany sugerujące inną chorobę	+3 +1 +1 -5 -3 -3
Parametry dodatkowe – mogą być brane pod uwagę tylko u pacjentów ANA, SMA i LKM-1 negatywnych: Występowanie innych autoprzeciwciał (p-ANCA, anty-LC1, anty-SLA, anty-ASGPR, anty-LP) HLA DR3 lub DR4	+2 +1
Odpowiedź na leczenie: Całkowite Nawrót choroby	+2 +3
Rozpoznanie AIH w oparciu o sumę punktów:	
Pewne	Przed leczeniem > 15 Po leczeniu > 17
Prawdopodobne	10-15 12-17

DYSKUSJA

AIH jest rzadką chorobą, występuje z częstością 0,1-1,9 przypadków/100 000 pacjentów. Kobiety chorują cztery razy częściej niż mężczyźni. Zachorowania występują w każdym wieku, ale najczęściej dotyczą osób w okresie pokwitania oraz między 40 a 60 rokiem życia (2). Rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH) nie zawsze jest proste i nie ma na dzień dzisiejszy jednego ostatecznego testu diagnostycznego. Najczęstszymi typowymi parametrami, które świadczą o AIH, są podwyższone aktywności transaminaz, obecność przeciwciał (SMA, ANA, anty-LKM-1, anty-SLA, LP, p-ANCA, anty-LC1, anty-ASGPR) i hipergammaglobulinemii (3, 4). Możemy wyróżnić trzy typy AIH wyróżnione na bazie obecnych przeciwciał w surowicy krwi: typ 1 – potwierdzenie przeciwciał ASMA (przeciw mięśniom gładkim) lub ANA (przeciwjądrowych) – ten typ występuje najczęściej; typ 2 – wykrywane są przeciwciała anty-LKM-1 (przeciw mikrosomom nerki i wątroby); typ 3 – obecne przeciwciała przeciwko rozpuszczalnemu antygenom wątroby (anty-SLA) lub przeciwciała reagujące z antygenami wątroby i trzustki (LP) oraz inne niż w typach 1 i 2 (5).

W diagnostyce różnicowej należy wykluczyć choroby metaboliczne i wirusowe wątroby (3, 6). Pomocnym badaniem jest biopsja wątroby, jednak nie różnicuje ona AIH od innych przewlekłych zapaleń wątroby. Jak już wcześniej wspomniano, w AIH występuje wzrost gammaglobulin, które korelują z aktywnością choroby. Opisywane są jednak badania, w których u 39% pacjentów nie obserwuje się wzrostu poziomu IgG (7).

Użyteczną skalą do potwierdzenia diagnozy jest skala punktowa do rozpoznawania autoimmunologicznego zapalenia wątroby na podstawie wytycznych Międzynarodowej Grupy AZW (tab. 2) (8, 9).

W diagnostyce obrazowej wykorzystywane jest zarówno badanie ultrasonograficzne, jak i badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej. U opisanej pacjentki stwierdzono powiększenie wątroby i zmiany sugerujące torbiele oraz naczyniaki w obrębie wątroby. Najczęstsze opisywane cechy w badaniach obrazowych u pacjentów z AIH to powiększenie wątroby oraz niejednorodna echogeniczność narządu. W literaturze można znaleźć opisy pacjentów z cechami zmian meta w badaniach obrazowych, u których po weryfikacji przy pomocy dodatkowych badań rozpoznano AIH (10).

Wykonywana jest również biopsja wątroby, która potwierdza proces zapalny, jednak nie jest to badanie patognomoniczne. Obraz bowiem nie różnicuje AIH od przewlekłego zapalenia wątroby, dlatego w przypadku opisanej pacjentki odstąpiono od jej wykonania.

U pacjentów z AIH należy rozpocząć leczenie, by zapobiec powikłaniom, takim jak przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby bądź rak wątrobowokomórkowy. Rekomendowanym leczeniem jest zastosowanie kortykosterydów (prednizon) w wysokiej dawce (40-60 mg lub 1 mg/kg), by zaindukować remisję, później gdy obniży się aktywność aminotransferaz ok. 50% (tj. ok. 2-4 tygodni leczenia) należy dołączyć azatioprynę (1 mg/kg/24 h).

Niektórzy autorzy sugerują, żeby azatioprynę włączyć jednocześnie z kortykosterydami, aby uzyskać odpowiednią remisję (6). U 65% pacjentów w ciągu 18 miesięcy, a u 80% w ciągu 3 lat leczenia uzyskuje się remisję choroby. Są przypadki chorych, u których obserwowano normalizację parametrów klinicznych i biochemicznych bez leczenia AIH (4).

Zdarzają się pacjenci, którzy nie odpowiadają właściwie na standardowe leczenie i dalszą, alternatywną terapię trzeba dobrze rozważyć.

Alternatywą dla prednizonu może być budezonid. W randomizowanym badaniu, w którym uczestniczyło 209 pacjentów z AIH bez marskości wątroby, wykazano lepszą remisję parametrów biochemicznych u pacjentów stosujących budezonid z azatiopryną, niż u pacjentów stosujących prednizon z azatiopryną. Należy podkreślić, że w badaniu szybko obniżano dawkę prednizonu (11). Ponadto trzeba pamiętać, że budezonid w pierwszej kolejności metabolizowany jest w wątrobie, więc nie można go stosować u osób z marskością wątroby.

Pojawiają się pacjenci z AIH, którzy nie tolerują bądź azatioprynę, bądź nie odpowiadają remisją na standardowe leczenie z azatiopryną. Są w literaturze opisywane doniesienia o nierandomizowanych próbach klinicznych stosowania leczenia drugiego rzutu.

Opisano zastosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF), który wykorzystano u 36 pacjentów. Pozytywna odpowiedź na leczenie MMF jest związana z odpowiedzią na leczenie pierwszego rzutu. 43% pacjentów z uzyskaną remisją to chorzy nietolerujący azatioprynę, a jedynie 25% to leczeni z powodu braku odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu (8). Ponadto MMF jest lekiem teratogennym i powinno się go unikać u młodych kobiet w wieku reprodukcyjnym.

W literaturze odnajdujemy również stosowanie cyklosporyny. Opisano zastosowanie leku w monoterapii u 32 dzieci, osiągając remisję (12). Także stosowano ją u osób dorosłych, gdzie u 4 na 5 pacjentów uzyskano poprawę i odpowiednią odpowiedź na lek (13). Niestety cyklosporyna jest neuro- i nefrotoksyczna i powinna być stosowana tylko w wyjątkowych wskazaniach.

Próbowano także stosować takrolimus. Lek z azatiopryną włączono u 11 pacjentów i przyczynił się do obniżenia poziomu aminotransaminaz (14). U 9 osób takrolimus połączono z prednizonem, w tym przypadku także uzyskano poprawę wyników biochemicznych i histologicznych (15). Takrolimus tak jak cyklosporyna jest nefrotoksyczny, dlatego jego zastosowanie należy rozważyć.

Opisano remisję po stosowaniu cyklofosfamid z kortykosterydami (16). Jednak lek nie powinien być stosowany u pacjentów z AIH, gdyż cyklofosfamid aktywuje odpowiedź immunologiczną poprzez hamowanie regulacji komórek T, co w teorii może być niekorzystne w AIH (17).

Z powodzeniem stosowana jest terapia biologiczna. Opisano przypadek pacjenta, który chorował na AIH i idiopatyczną trombocytopenię, był leczony rituximabem i uzyskano poprawę po 4 tygodniach leczenia (18). Natomiast u pacjenta z chłoniakiem B komórkowym oraz z AIH, który nie odpowiedział na sterydoterapię, opisano zmniejszenie objawów, poziomów aminotransferaz po 12-tygodniowym

leczeniu rituximabem (19). Należy jednak pamiętać, że u pacjentów przed leczeniem biologicznym należy oznaczyć HbsAg i anty-HCV, by nie dopuścić do zwiększenia wirerii i zaostrzenia HBV/HCV (1). Podczas stosowania anty-TNF u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD) oraz AIH obserwowano poprawę parametrów wątrobowych. Te przypadki wskazują, iż leczenie anty-TNF pacjentów z AIH jest efektywne (20-22). Opisano także zastosowanie anty-TNF u pacjenta z chorobą Still'a z współistniejącym AIH, uzyskując remisję obu chorób (23).

U pacjentów z AIH w postaci zaawansowanej, z niewydolnością wątroby, leczeniem z wyboru jest przeszczepienie narządu, najczęściej dotyczy to pacjentów z formą piorunującą, zdekompensowaną marskością wątroby, która powstała wtórnie do AIH oraz u pacjentów, u których rozpoznano AIH w młodym wieku (24).

W literaturze opisywane są przypadki pacjentów, u których autoimmunologiczne zapalenie wątroby pojawiło się wtórnie do wirusowego zapalenia wątroby typu C (25), choroba najprawdopodobniej rozwija się poprzez zjawisko molekularnej mimikry (17). W związku z tym stanowi to poważny problem diagnostyczny i leczniczy. Jeśli u pacjenta rozwija się AIH z obecnością przeciwciał anty-HCV, można błędnie rozpoznać zaostrzenie HCV i zastosować leczenie przeciwwirusowe, jeśli jednak jest to zaostrzenie HCV, a rozpoznajemy AIH i zgodnie z diagnozą stosujemy sterydoterapię, może wiązać się to z nasiloną replikacją wirusa (18).

Podsumowując, pacjenci najczęściej pozytywnie odpowiadają na standardową terapię. U chorych, którzy nie uzyskali remisji, należy rozważyć dobrą alternatywną terapię, ponieważ jest ograniczona ilość danych o leczeniu drugiego rzutu. Zazwyczaj ogranicza się do opisywanych przypadków lub opisanych serii pacjentów leczonych alternatywną immunosupresją bądź metodami biologii molekularnej. U chorych w starszym wieku, ze współistniejącymi chorobami wątroby lub w ciąży leczenie nie jest proste i należy dobrą terapię indywidualnie do pacjenta (1). □

Piśmiennictwo

1. Parker R, Htun Oo Y, Adams D: Management of patients with difficult autoimmune hepatitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2012 Nov; 5(6): 421-437. 2. Gajewski P, Szczeklik A: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012. 3. Czaja AJ, Freese DK: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-497. 4. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T et al.: Autoimmune hepatitis: effect on symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005; 42: 53-62. 5. Oo YH, Hubscher SG, Adams DH: Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Hepatology* 2010; 4: 475-493. 6. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD et al.: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis.

Hepatology 2001; 51: 2193-2213. 7. Fujiwara K, Fukuda Y, Yokosuka O: Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 951-958. 8. Hannes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al.: Simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 167-176. 9. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ: The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007; 46: 1828-1835. 10. Masoodi I, Alsayari K: Acute autoimmune hepatitis mimicking metastatic liver disease: A case report. *World J Hepatol* 2012; 4(7): 234-236. 11. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W et al.: Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1198-1206. 12. Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C et al.: Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999; 30: 222-227. 13. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM et al.: Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 241-248. 14. Aqel BA, Machicao V, Rosser B et al.: Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 805-809. 15. Larsen FS, Vainer B, Eefsen M et al.: Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3232-3236. 16. Kenzler S, Gerken G, Dienes HP et al.: Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis – report of three cases. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 571-578. 17. Greten TF, Ormandy LA, Fikuart A et al.: Low-dose cyclophosphamide treatment impairs regulatory T cells and unmasks AFP-specific CD 4+ T-cell responses in patients with advanced HCC. *J Immunother* 2010; 33: 211. 18. Sanntos ES, Arosemena LR, Raez LE et al.: Successful treatment of autoimmune hepatitis and idiopathic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody, rituximab; case report and review of literature. *Liver Int* 2006; 26: 625-629. 19. Vella FS, Simone B, Orlando P et al.: Chronic hepatitis C/autoimmune hepatitis overlap syndrome report of two cases. *Recent Prog Med* 2004; 95: 472-475. 20. Coffin CS, Fraser HF, Panaccione R, Ghosh S: Liver diseases associated with anti-tumor necrosis factor-alpha use for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 479-484. 21. Jansen TL: When rheumatology meets hepatology: are anti-TNFs safe in hepatitis B virus carriers? *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 103. 22. Ume-kita K, Miyauchi S, Ueno S et al.: Improvement of rheumatoid arthritis and autoimmune hepatitis in a patient treated with tumor necrosis factor inhibitor, etanercept. *Intern Med* 2011; 50: 1245-1249. 23. Kenji F, Ryo R, Yasuhiro O et al.: Adult-onset Still's Disease Complicated by Autoimmune Hepatitis: Successful treatment with Inliximab. *Internal Medicine* 2012; 51: 1125-1128. 24. Schramm C, Bubenheim M, Adam R et al.: Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplant* 2010; 16: 461-469. 25. Woźniak M, Woynarowski M, Socha J: Trudności diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby i zakażeniem HCV – opis przypadków. *Przegląd Epidemiol* 2005; 59: 601-604. 26. Leech S: Molecular mimicry in autoimmune diseases. *Arch Dis Child* 1998; 79: 448. 27. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ: The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007; 46: 1828-1835. 28. Barth E, Clawson J: A case of autoimmune hepatitis treated with rituximab. *Case Report Gastroenterol* 2010; 23: 502-509.

nadesłano: 21.07.2013
zaakceptowano do druku: 30.08.2013

Adres do korespondencji:
*Marcin Gierach
Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii
Collegium Medicum UMK
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel./fax: +48 (52) 585-42-40
e-mail: marcin_gierach@wp.pl