

Autoimmun májbetegségek

Pécsi Tudományegyetem KK
I. Belgyógyászati Klinika
Pécs



Autoimmun májbetegségek

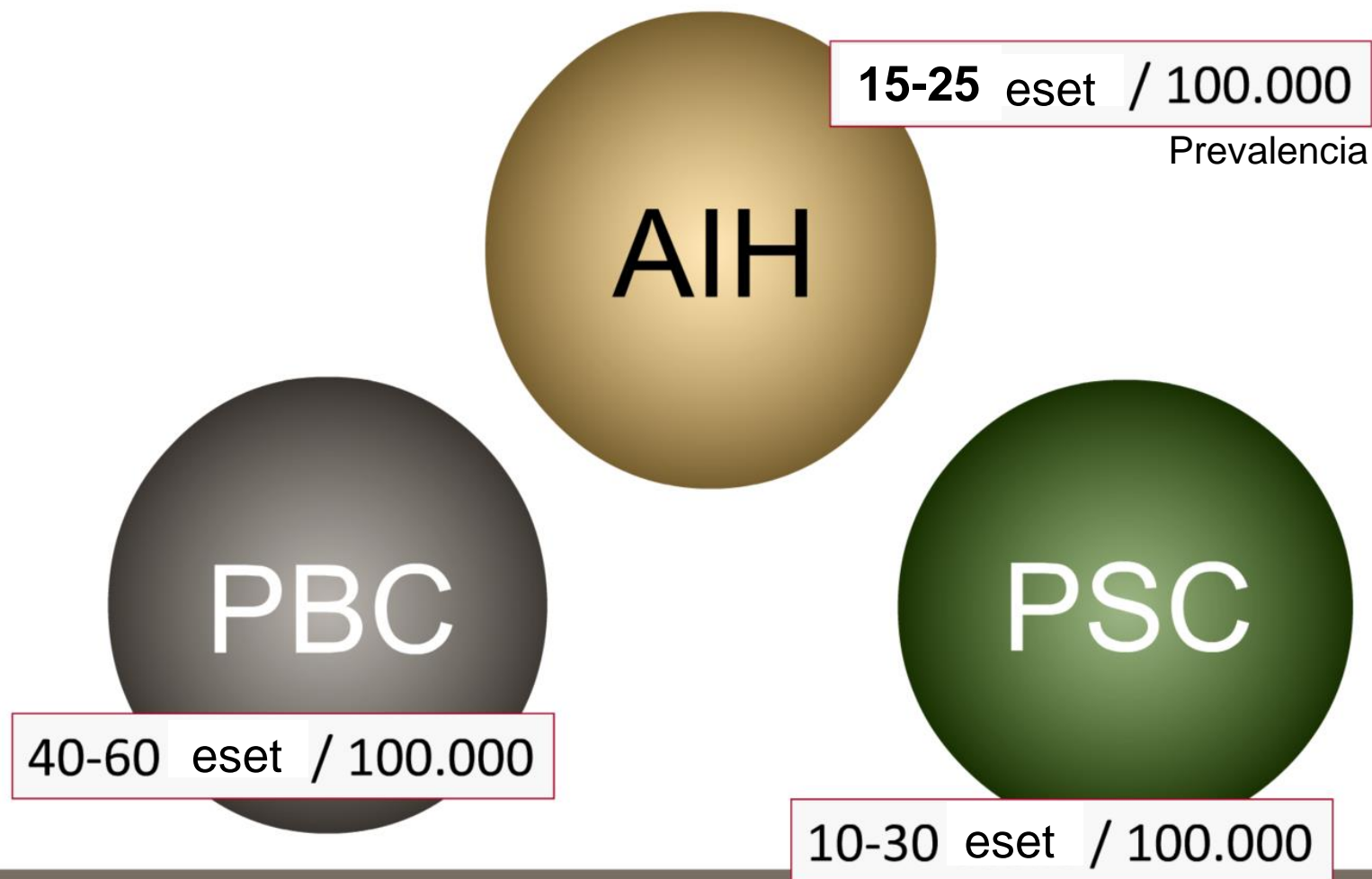
Autoimmun hepatitis (AIH)

Primer biliaris cholangitis / cirrhosis (PBC)

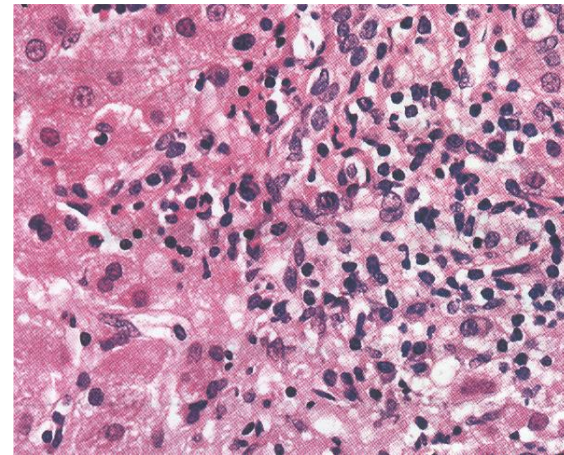
Primer sclerotizáló cholangitis (PSC)

IgG4-asszociált cholangitis

Autoimmun májbetegségek



Autoimmun hepatitis (AIH)



Autoimmun hepatitis (AIH)

Ritka, gyakran súlyos, necro-inflammációs májbetegség.

Patogenezisére jellemző:

- **genetikailag** hajlamos egyéneknél
- **a májantigenek elleni öntolerancia elvesztése,**
- amelyet ismert v. nem ismert **környezeti** tényezők (patogének vagy xenobiotikumok) váltanak ki, és
- a **regulátoros T sejt (Treg) funkció elégtelensége** teszi lehetővé az autoimmun betegség kialakulását.

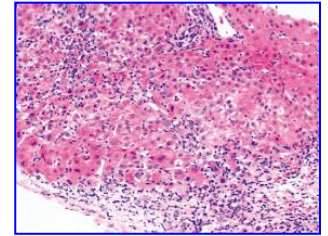
Jelentkezhet bármely életkorban, mindkét nemben, és a májbetegség bármely formájában.

Korai diagnózisa / kezelése döntő a kimenetelében.

AIH fő jellemvonásai

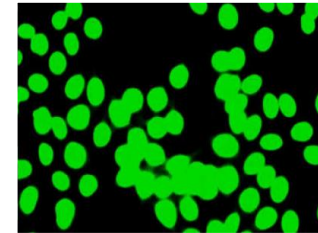
Májszövetben

- lympho-plazmasejtes infiltratio: interface hepatitis portalis **necro-inflammatio**, progresszió **cirrhosisba**



Szérumban

- transzamináz (GPT, GOT) emelkedés
- hypergammaglobulinaemia, IgG >16 g/l
- autoantitestek (ANA, SMA, LKM1, SLA)



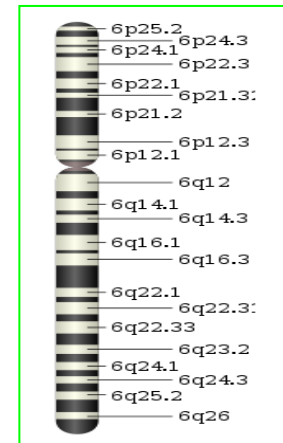
Genetika

- Predispozíció (HLA B8, DR3, DR4, DR7)

Társulások

más autoimmun kórképekkel (PBC, PSC)
és extrahepatikus manifesztációkkal

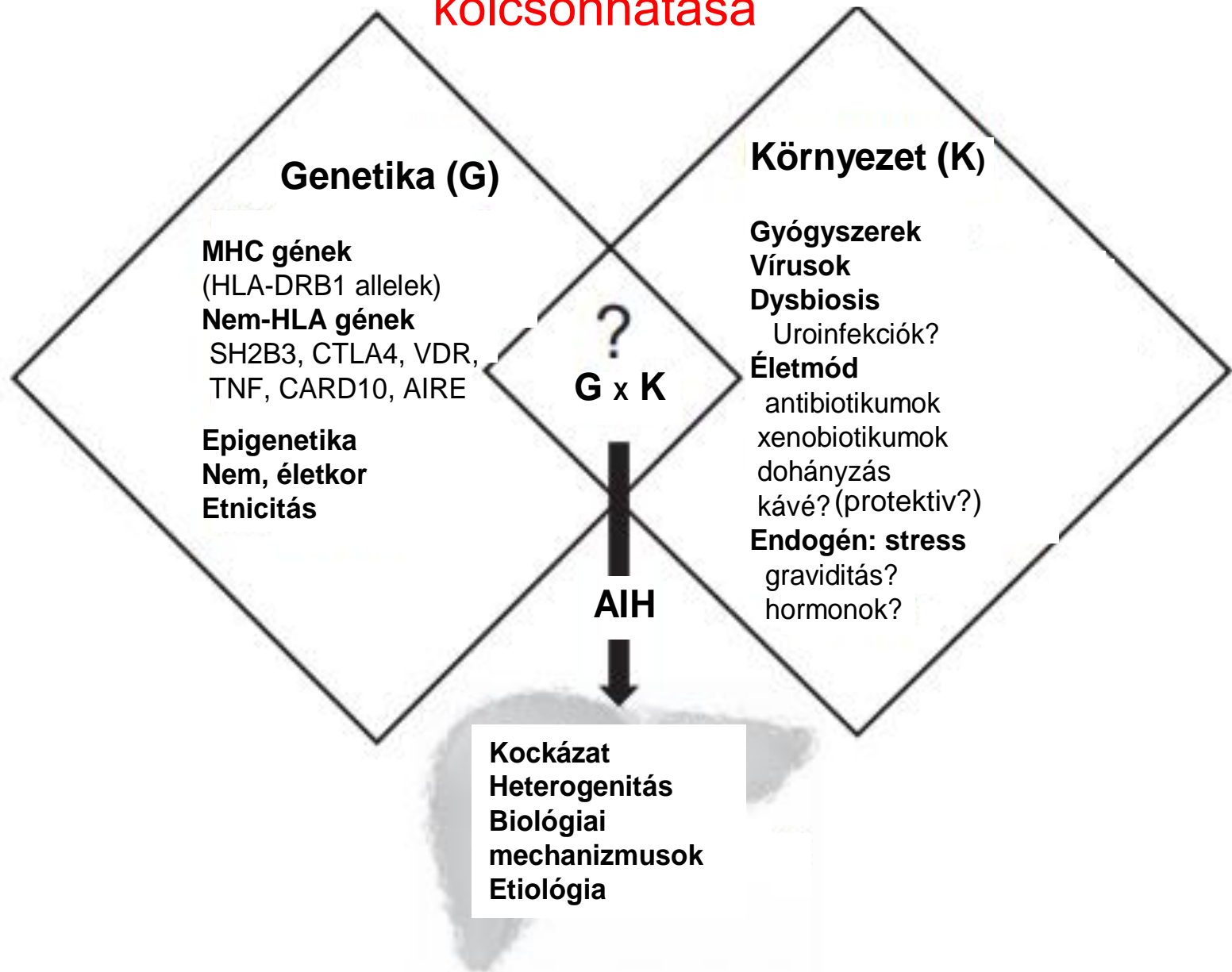
- Immunszuppresszív kezelésre reagál



Autoimmun hepatitis (AIH) patogenezis

- genetikai fogékonyság
- immuntolerancia elvesztése
- környezeti kiváltó tényezők

AIH: patogenezis: a genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatása



AIH: patogenezis

Genetika

Az AIH un. „**Komplex**, poligenetikus **betegség**”
különböző populációkban, különböző genetikai és
különböző környezeti tényezők játszanak szerepet.

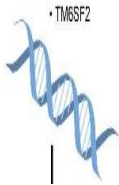
Legrégebben vizsgált és megismert gének AIH-ben
a Human Leukocyta Antigen (HLA) gének,
a Major Histocompatibilitás Complex (MHC) alleljei:

Szerepük: - az autoreaktív T sejtek szelekciójában
- és az autoantigenek prezentálásában

Vannak un. - fogékonyságra hajlamosító allelek
- feltehetően protektív szerepű allelek

Vizsgáló módszerek:

- kandidátusgén vizsgálatok
- teljesgenom-társulás vizsgálatok



Kandidátus gén vizsgálatok

Egyes, már **ismert funkciójú** génpolymorfizmusok gyakoriságát vizsgálták egy adott betegségben és egészségesekben pl. a gyulladást, az immunválaszt érintő génvariánsok előfordulását

Major histocompatibitási (MHC) gének (6-os chr)

Human leukocyta antigenek (HLA)

MHC I. HLA A1B8 (antigén prezentáció a **CD8⁺** T sejtnek)

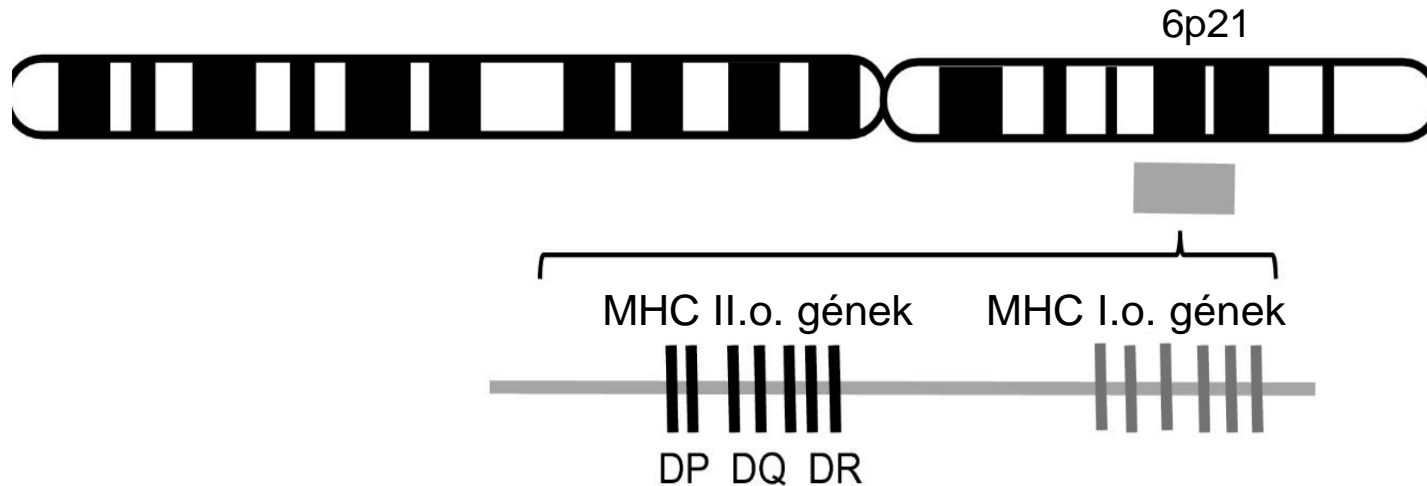
MHC II. (antigén prezentáció a **CD4⁺** T sejtnek)

HLA DR3 (DRB1*0301) fiatalok, relapsussal, RR: 5

HLA DR4 (DRB1*0401) idős, extrahepatikus, RR: 4

HLA DR5 (DRB1*1501) protektív RR:0.3

Fogékonyági és protektív HLA allelek AIH-ben

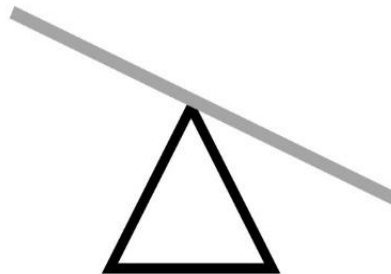


HLA kockázati allelek

*DRB1*0301*
*DRB1*0401*
*DRB1*13*
*DRB1*0404*
*DRB1*0405*
*DRB1*14*

HLA protektív allelek

*DRB1*1501*
*DRB5*0101*
*DRB1*11*
*DQB1*04*
*DQB1*0301*



AIH-re hajlamosító **nem-HLA** génvariánsok

- Autoimmun regulátor-1 (**AIRE-1**) gén (**21q22.3**)
- **CTLA-4** (A49G) gén (**2q33**)
- D-vitamin receptor (**VDR**) gén (**12q13.1**)
- Caspase recruitment domain family member 10 (**CARD10**) gén (**22q13.1**)
- Tumor necrosis factor (**TNF α**) gén (**6p21**)
- Src homology 2 adaptor protein 3 (**SH2B3**) gén (**12q24**) (rs3184504 SNP)

AIH patogenezis

Kiváltó környezeti tényezők:

vírusok: **HAV**, HBV, HCV, EBV, **HEV?**
herpes, kanyaró
Influenza vírus-, HAV-vakcina!

gyógyszer: INH, **hydralazin**, **minocyclin**, interferon,
mesalasin, metildopa, oxifenizatin,
atorvastatin, diclophenac, **Infliximab**,
levofloxacin, clarithromycin, simvastatin,
nitrofurantoin, propylthiouracil

Mechanizmus

- molekuláris mimikri (HCV protein és P450 CYP2D6)
- upregulálják az autoantigen expressziót
- haptén képződés – módosítják a májproteineket

AIH: patogenezis

Immunológia

Genetikailag determinált **immunregulációs zavar**
(HLA DR3, DR4, DRB1*13, CTLA-4, D-vitamin.r)

- **T regulátor sejt (Treg) funkció elégtelensége**
= károsodik az autoreaktív T sejt kontrollja és elvész az autoantigenekre az (ön)immuntolerancia

- **MHC II** expresszió kóros a hepatocytákon
→ immunválasz a májsejt eredetű antigenek ellen

- **B-sejt** aktivitás (TH2 dominancia!): hyperglobulinaemia
autoantitestek képződése (ANA, SMA, LKM1, ASGPr, SLA)

- antitest-dependes cellularis cytotoxicitás (**ADCC**)

- **CD8⁺ T sejt** cytotoxicitás:

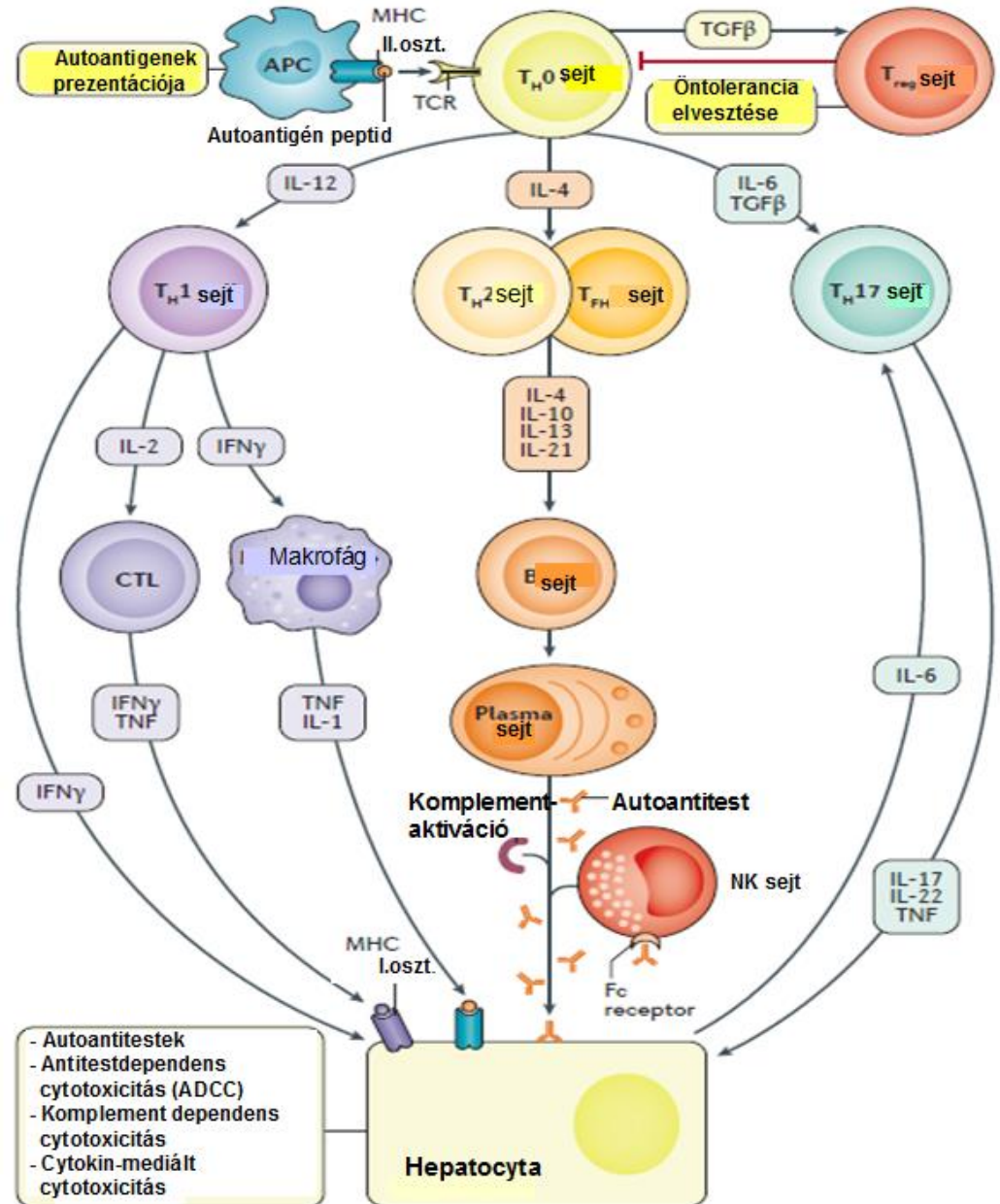
- máj-specifikus CD8⁺ T-sejtek megszorodása

→ és fokozott **IFN γ** termelése → **AIH**

Az autoimmun válasz aktivációja AIH-ben

1. **Autoantigen epitópok prezentációja**
"naív" CD4⁺T helper (**T_{H0}**) sejteknek
2. A **T_{H0}** sejtek differenciálódnak:
(IL-12, IL-4, IL-6 és TGFβ hatására)
T_{H1}, T_{H2}, T_{H17}, T_{FH}, T_{reg} sejtekké
3. **T_{H1}** cytokinekre: Cytotoxikus (**CTL**)
sejtek, **DC és NK** sejtek aktiválódnak
4. **T_{H2}** cytokinekre: a **B lymphocyák**
antitestképző plazmasejtekké érnek
5. **T_{H17} sejtek** (IL-17, IL-22, TNF révén)
IL-6 képzés fokozás hepatocytákban
6. **Follicularis CD4⁺ T sejtek (T_{FH})**
B sejteket aktiválnak
7. A **regulátor T sejtek (T_{reg})** a
T_{H0} sejtekből (TGFβ, IL-2-re) képződnek:
az immunválasz negatív regulátorai
(AIH-ben csökken a funkciójuk)

T_{H1} cytokinek: IL-2, IFNγ
T_{H2} cytokinek: IL-4, IL-10, IL-13, IL-21
T_{H17} cytokinek: IL-17, IL-22, TNF



Az AIH ritka és heterogén* kórkép:

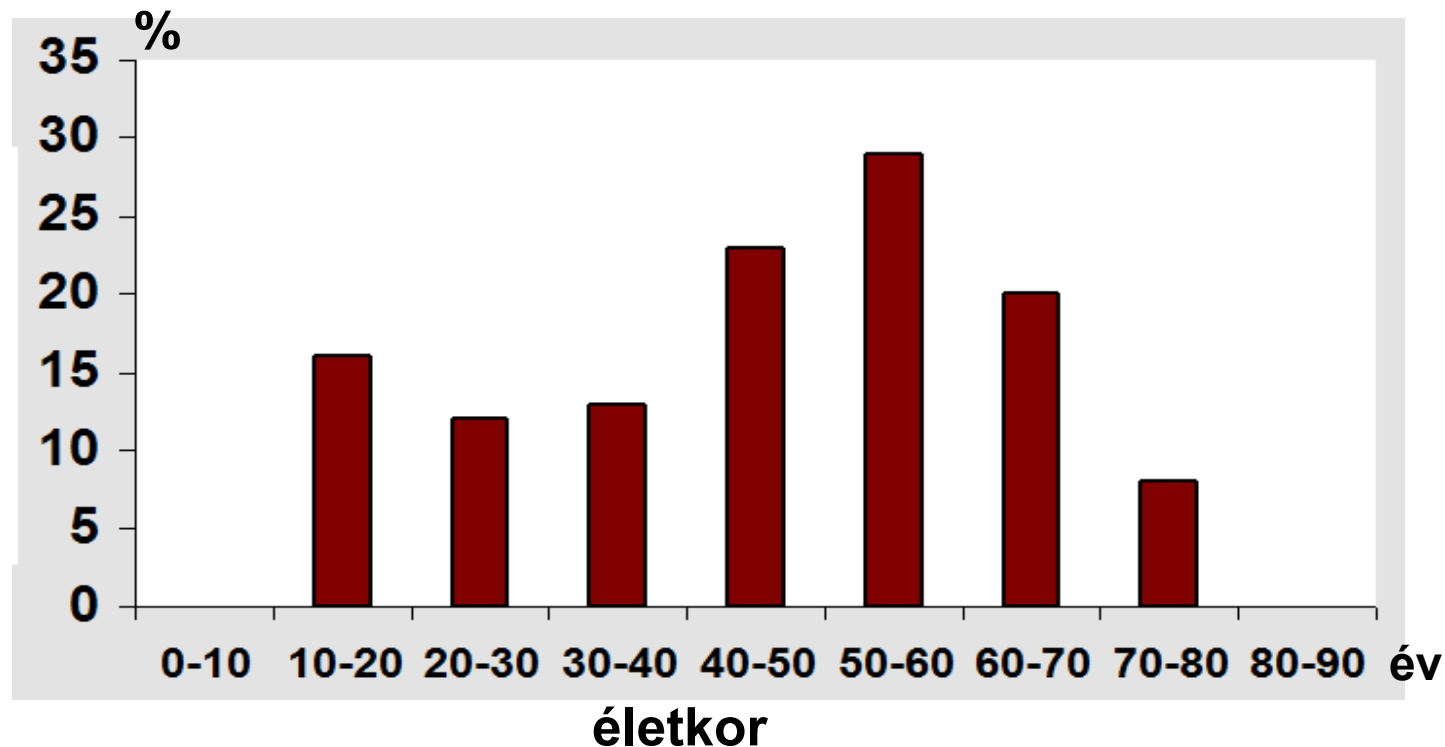
Incidenciája: 1-3 /100.000 lakos/év

Prevalenciája: 15-25 / 100.000 lakos

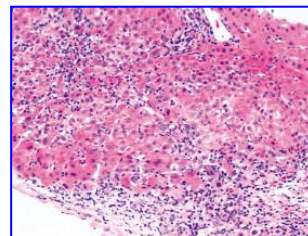
Előfordul* - mindkét nemben: 1:3 (f/n)
- bármely életkorban
(csúcs:10-15 és 40-65 év között)

7-17 év alatt
gyakorisága
~2x nőtt

A férfiak
aránya
~2x nőtt ?



Az AIH klinikai jellemvonásai



70% nő

50% 40 év alatti *

40% a mortalitás féléven belül kezelés nélkül

25% akut hepatitisként kezdődik

30% tünetmentes - kóros májpróbákkal

33% cirrhosis a diagnózis idején (gyermekben: 50%)

20% társulás más autoimmun kórképekkel

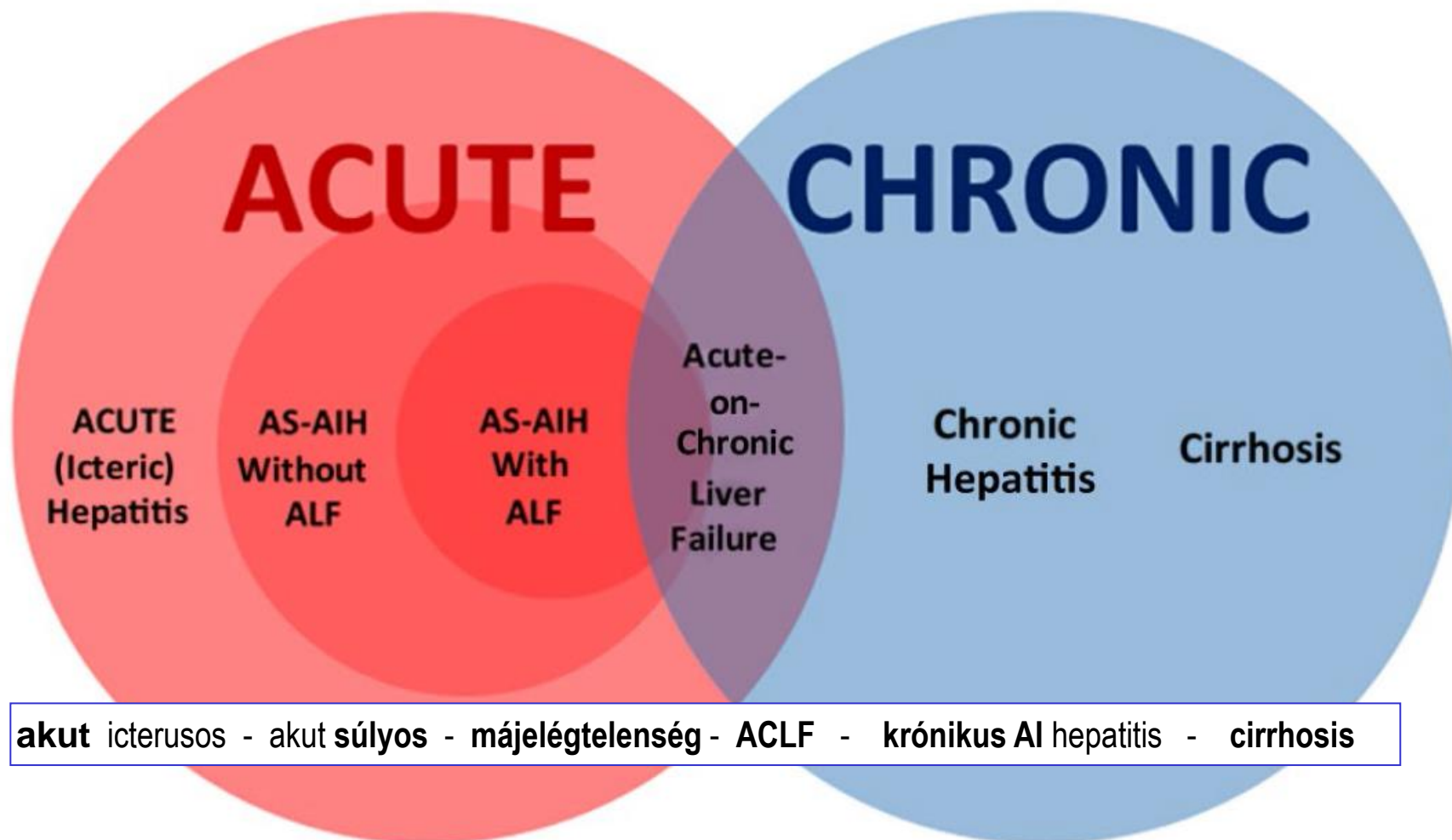
*** Minden életkorban jelentkezhethet, főleg
10-20 és 50-60-65 év közötti csúcsokkal**

Az AIH klinikai megjelenési formái

- évekig **tünetmentes**, kóros májpróbákkal (25-30%)
- **akut** hepatitis (20-25%)
 - *de novo*: újonan keletkezett AIH (nincs fibrosis)
 - krónikus AIH **fellángolása** (**flare**, exacerbáció)
(kiváltó ok: vírus, gyógyszer, graviditás, post-partum?)
- "primér" **krónikus** autoimmun hepatitis (30-40%)
- **társulás** más autoimmun májbetegségekkel
(PBC, PSC) (10-20%)
- **cirrhosis** (20-33%) (gyermekekben: 50%)



The spectrum of autoimmune hepatitis



akut icterusos - akut súlyos - májelégtelenség - ACLF - krónikus AI hepatitis - cirrhosis

AS-AIH = Acute severe AIH

ALF = acute liver failure

ACLF = acut on chronic liver failure

Acute autoimmune hepatitis (AIH)

Severity

Acute AIH

Icteric (**Sebi: 3x norm**)
No coagulopathy
No encephalopathy

AS-AIH

Icteric
Coagulopathic (INR ≥ 1.5)
No encephalopathy

AS-AIH
with ALF

Icteric
Coagulopathic (INR ≥ 1.5)
Encephalopathic (**HE**)

Activity

ALT: 10 x norm
or
5x normal and
 γ -glob 2x norm
Biopsy: HAI: >4/18

AS= acute **severe**

ALF= acute **liver failure**



Az AIH szerológiai szubtípusai

1. típus: (“lupoid”) ANA (LE), SMA pozitív.
(68 %)
2. típus: LKM₁ (P450 2D6) antitest pozitív
(22 %)

1-es típusú AIH: “lupoid” hepatitis

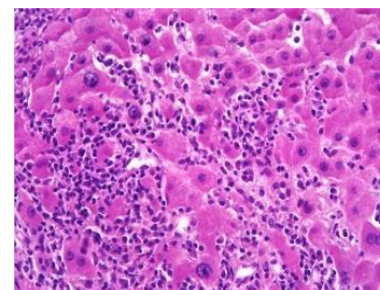
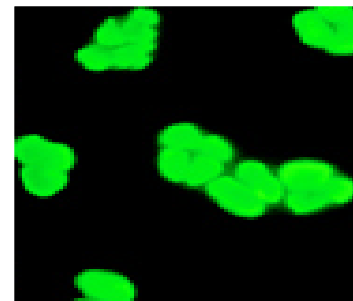
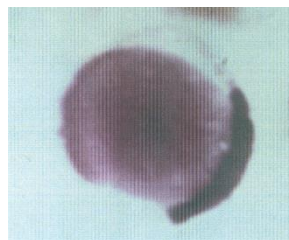
70% nő, átlag életkor 40 év

ANA (41-60%) (homogen), LE-sejt +
SMA (43-70%) (anti-aktin)

Hypergammaglobulinaemia
(magas >16.0 g/l IgG szint)

Szérum GPT és GOT emelkedés

Hisztológia: lymphoplasmasejtes
interface hepatitis



2-es típusú AIH: anti-LKM1-poz. hepatitis

Máj-vese microsoma **P450 (CYP2D6)** antitest

Gyakran fiatal nők, gyermekek (1-14 éves!)

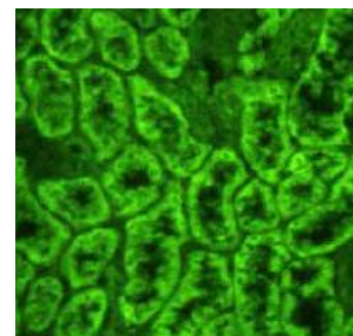
Legtöbbször negatív az ANA- és az SMA!

Pajzsmirigy at, PCA, vitiligo, DM, alacsony IgA

Langerhans at,

HLA DR3, HLA DR7

Gyors a folyamat progressziója cirrhosisba
(Ha nem javul: transzplantáció jön szóba!)



Fő autoantitestek AIH-ben

1) ANA: Anti-nuclearis at. 41-60%

(1-es típusú AIH-ben)

2) SMA: simaizom (aktin) at. 43-70%

(1-es típusú AIH-ben)

3) LKM1: máj-vese microsoma at. <10%

(Liver Kidney Microsoma ab)

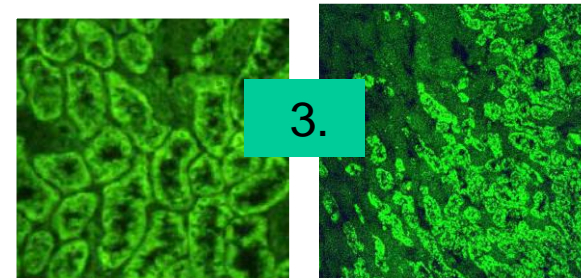
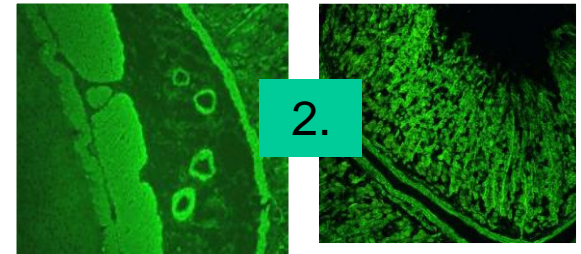
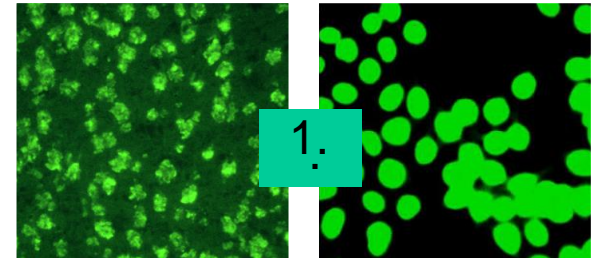
(2-es típusú AIH-ben)

4. SLA/LP: solubilis máj antigen/

(máj-pancreas at)

20-50 %

Immunfluorescencia



Kimutatása

ELISA technikával

Autoantitestek és autoantigének AIH-ben

	Antitest	Autoantigen	Megjegyzés
AIH-1	ANA (41-60%)	ribonukleoprotein, kromatin, hiszton, DNS	Nem betegség-specifikus (alkohol, NASH, vírus is)
	SMA (43-70%)	aktin, microfilamentum	
	SLA (20-50%)	szeleno-cystein syntház	Májspecifikus 98%-ban, súlyos AIH-t jelezhet
	ASGPR (90%)	asialoglikoprotein-receptor	
AIH-2	p-ANCA (50)%	β -tubulin, nuklearis membran	anti-neutrophil cytoplasma at (PSC társulás)
	LKM1 (10-20%)	P450 CYP2DA	Gyermekkori AIH 2-ben (HCV, HSV infekcióban is)
	LKM3 (17%)	UDP-glukuronil-transzferáz	(HDV infekcióban is pozitív)
	LC-1 (30%)	formimino-transzferáz ciklodeamináz	Gyermekkori AIH 2-ben

ANA = antinuklearis at;

SLA = szolubilis májantigén at,

LKM= máj-vese microsoma at,

SMA= simaizom ellenes at;

p-ANCA= antineutrofil citoplasma at

LC-1=máj cytosol at

Manns MP et al. J Hepatol 2015; 62:S100-S111
Schmeltzer PA. Am J Gastroenterol 2018; 113:951-8.
Mieli-vergani G et al. Nat Rev.Dis. 2018; 18017.
TanakaA. Gut and Liver 2020 14:430-438
Mack CL et al. Hepatology 2020; 72:671..

AIH: extrahepatikus manifesztációk – kísérő kórképek

Hematológiai kórképek:

- AIHA
- ITP
- anaemia perniciosa

Gastrointestinális kórképek:

- colitis ulcerosa/Crohn
- coeliakia!

Rheumatológiai betegségek:

- rheumatoid arthritis, SLE
- Synovitis
- CREST sy
- Szisztémás sclerosis, PM
- Sjögren szindróma

Endokrinológiai betegségek:

- autoimmun pajzsmirigy betegség (Hashimoto)
- Graves hyperthyreosis
- diabetes mellitus ID 1 tip.
- APECED, APS-1*

Egyéb :

- glomerulonephritis
- erythema nodosum
- lichen planus
- alopecia, vitiligo
- uveitis
- fibrotizáló alveolitis

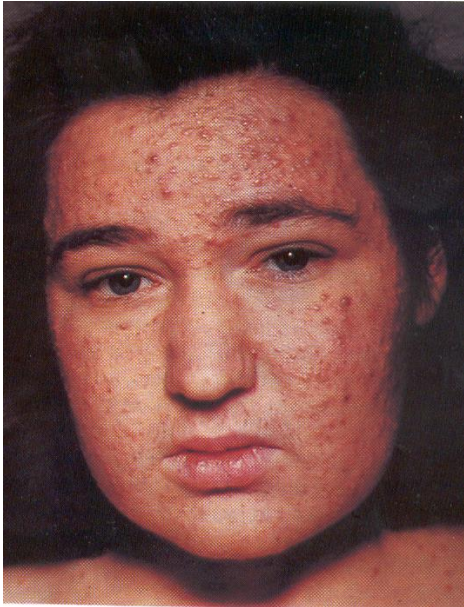
Anxietás, depressio

APECED = autoimmun polyendokrinopatia candidiasis ectodermal dystrophia

APS-1 = autoimmun polyglandular syndroma

AIH

extrahepatikus manifesztációk



Acne



Thrombocytopeniás
purpura



Vasculitis

AIH extrahepatikus manifestáció



Erythema nodosum

AIH

extrahepatikus manifestációk



Vitiligo

AIH

extrahepatikus manifesztáció

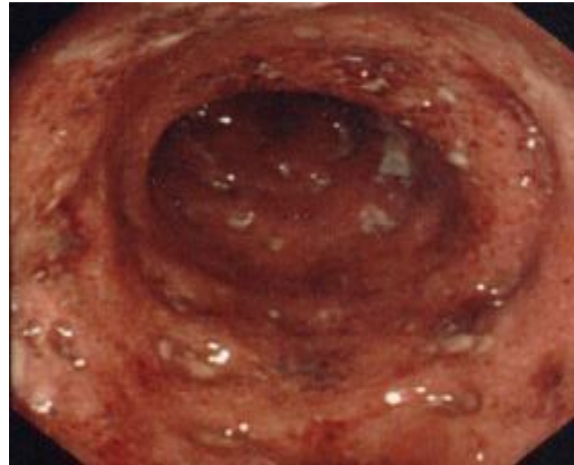


Rheumatoid arthritisre emlékeztető
izületi gyulladás AIH-ben

AIH extrahepatikus társulások

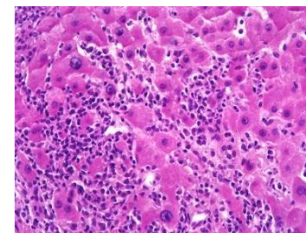


Coeliakia



Colitis ulcerosa





AIH: diagnózis

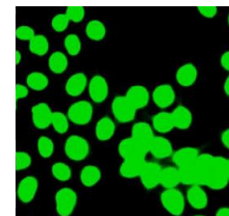
- Az AIH-re jellemző vonások megléte
- Más betegségek kizárása

AIH diagnózis

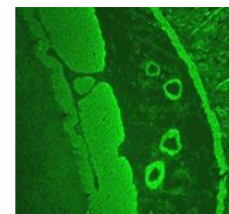
1. Transzamináz (**GPT, GOT**) emelkedés
(ha **>10x** norm = **súlyos** akut AIH-re utal)
2. Szérum γ -globulin, **IgG** szint **>16 g/l**
tükrözi az immunológiai aktivitást
(*de novo* akut AIH-ben normális lehet)
3. Autoantitestek (**ANA, SMA, SLA, LKM1**)
AIH szubtípus meghatározásban szerep
15-25 %-ban (**akut** AIH-ben!) negatívak*
4. Genetika? (HLA DR3, DR4, DR5, DR7)
5. **Hisztológia**
 - az aktivitás + stádium megállapítása,
 - az immunszuppresszió indikálásához
 - a tartós remisszió igazolása (stop?)
 - differenciál diagnosztika! (Wilson!)

Fibrosis követés nem invazív módszerrel
(FIB-4, ELF, elasztográfiák)

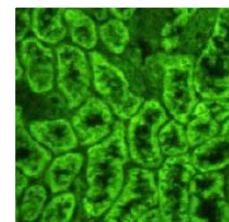
Kezdés 6 hónappal a terápia indítás után



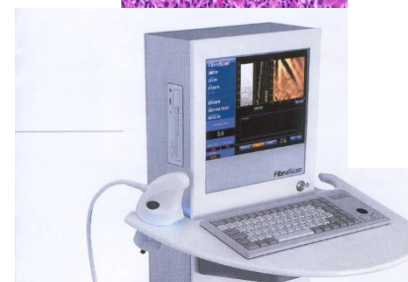
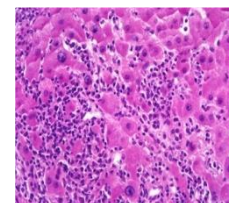
ANA



SMA



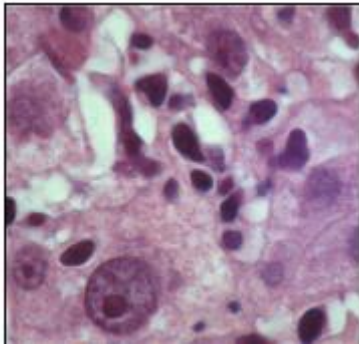
LKM1



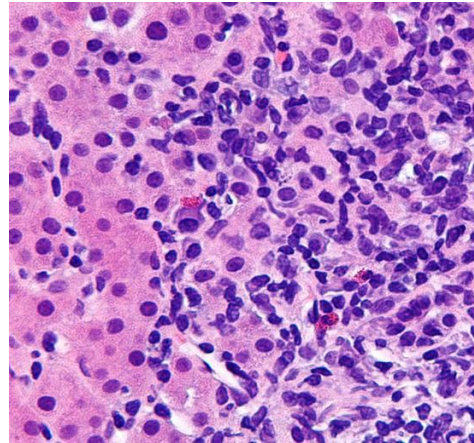
Manns MP et al. *J Hepatol* 2015; 62:S100-S111
Schmeltzer PA. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:951-8.
Mieli-Verigani G et al. *Nat Rev Dis* 2018; 18017.
Tanaka A. *Gut and Liver* 2020 14:430-438.

*ismételni kell az AIH kórlefolyása alatt!

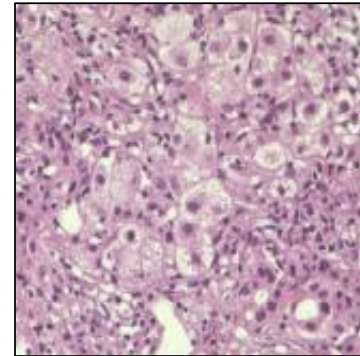
AIH hisztológiai képe



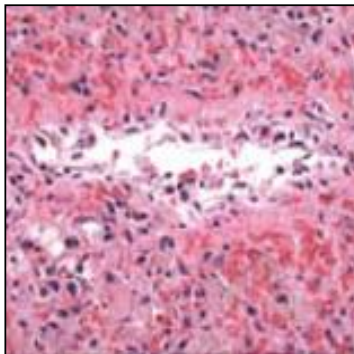
Emperipolesis



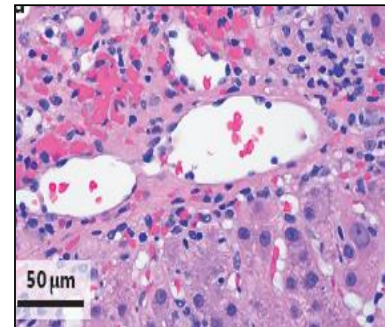
Interface hepatitis
lympho-plazmasejtes
infiltráció
(piecemeal necrosis)



Rozetta képződés

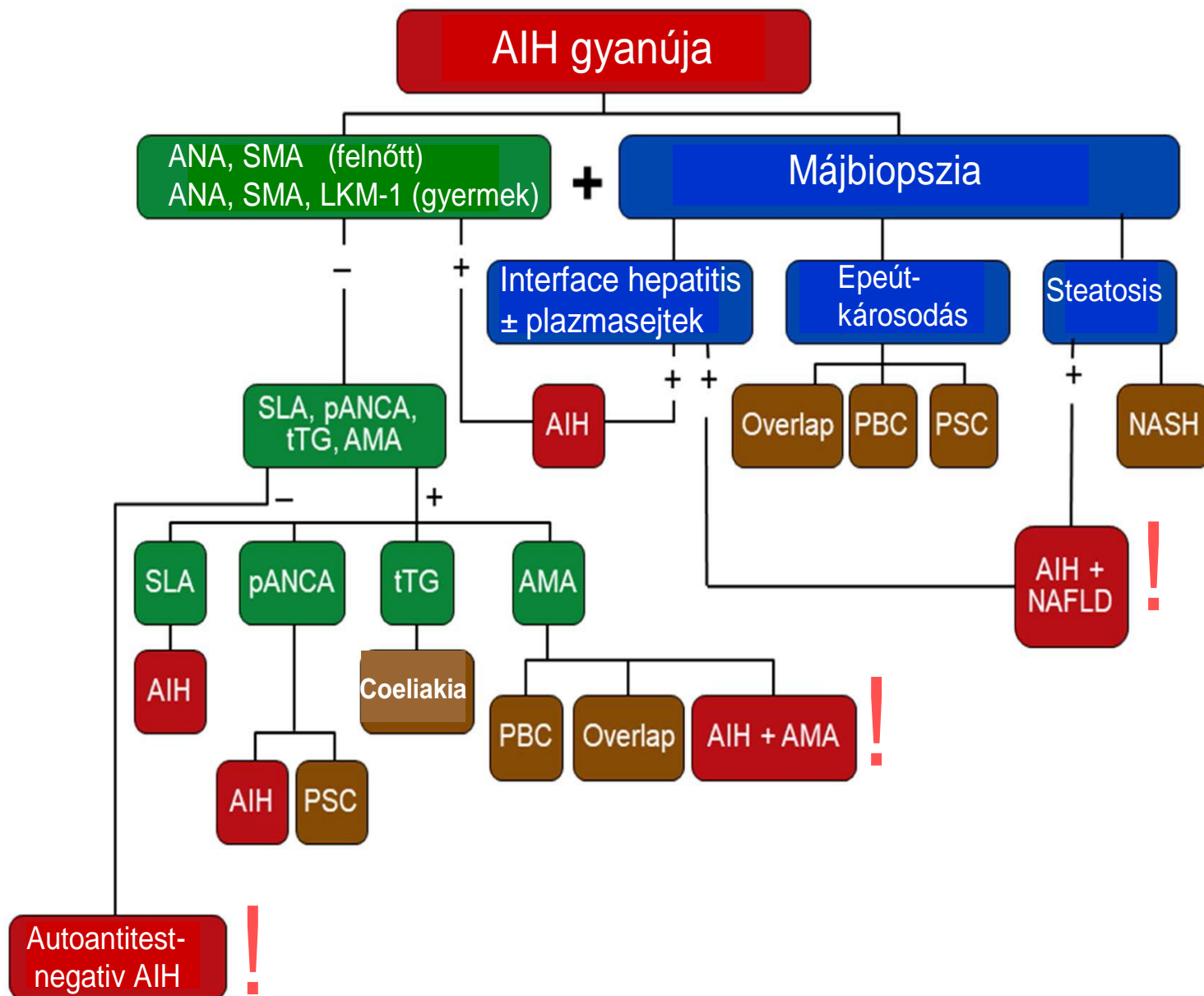


Centralis necrosis



Perivenulitis

Diagnosztikai algoritmus AIH-ben



Autoimmun hepatitis revidált diagnosztikus kritériumok (11)

Női nem +2 pont

ALP/GOT hányados: < 1.5 +2
 1.5-3 0
 > 3 -2

γ-globulin vagy **IgG** > 2x norm +3
 1- 15 x +1
 < 1.0 x 0

ANA, SMA, anti-LKM > 1:80 +3
 1:80 +2
 1:40 +1
 < 1:40 0

AMA pozitív -4
 negatív 0

Vírus szerológia pozitív -3
 negatív +3

Gyógyszeres eredet igen -4
 nem +1

Alkohol < 25 g /nap +2
 >60 g/nap -2

Kísérő immunbetegség igen +2
 nincs 0

Hisztológia

Interface hepatitis (IH) +3
 Plazmasejt +1
 Nincs IH, plazmasejt -5
 Epeuti lézió -3
 Egyéb elváltozás -3

Immunszuppresszióra

válasz +2
 relapszus +3

Értékelés:

Kezelés előtt: >15 = definitív dg
 10-15 = valószínű dg

Kezelés után: >17 = definitív dg
 12-17 = valószínű

Autoimmun hepatitis egyszerűsített diagnosztikus kritériumok

Autoantitestek

ANA v. SMA titer	>1:40	+1 pont
	>1:80	+2
anti-KLM	≥ 1:40	+2
anti-SLA	pozitív	+2

Értékelés:

≥ 7 = definitív dg
≥ 6 = valószínű dg

Immunglobulinok

IgG	> normális	+1
γ-globulin	>1 .1x norm	+2

(Ha "valószínű" a dg:
"revideált kritériumok"
vizsgálata is javasolt)

Hisztológia

Kompatibilis AIH-szel	+1
Típusos AIH-re	+2

Vírushepatitis marker

nincs	+2
van	0

AIH differenciál diagnózis

- Vírushepatitis (HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV)
HIV cholangiopathia
- PBC (ALP, AMA)
- PSC (MRCP, ERCP, ANCA)
- Ig4-asszociált cholangitis, SLE
- Gyógyszer (dihydralazin, metildopa, halothan, augmentin, INH, IFN, mynociklin, nitrofurantoin, anti-TNF- α kezelés
(a steroid elhagyás után nem újúl ki!))
- Alkoholos hepatitis (GGT, GOT>GPT, MCV)
- Wilson kór, haemochromatosis, α -1-AT hiány
- NASH

Minden akut vagy krónikus májbetegség esetén
- és nemcsak fiatal nőkben - gondolni kell AIH-re!

AIH terápia

Immunszuppresszió AIH-ben:

Indikáció

> 10 x normális felső határ GPT
vagy

> 5x normális felső határ GPT +

> 2x normális felső határ γ -globulin

±

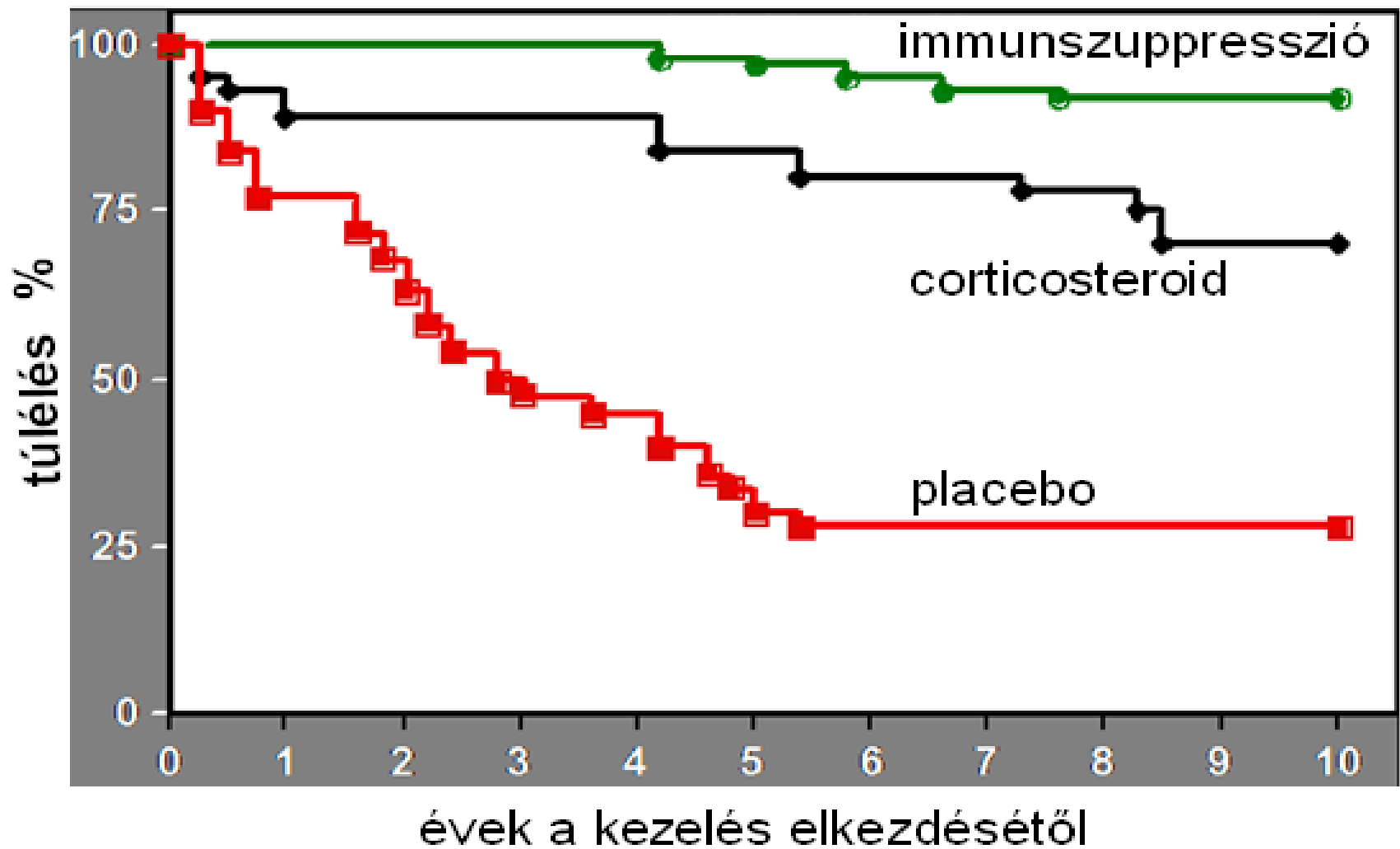
Bridging vagy multilobularis necrosis

- HAI 4/18 (interface hepatitis ± fibrosis)

AIH terápia

- Immunszuppresszió
 - corticosteroid +
 - azathioprin (Imuran) (2-3 évig!)
(v. más immunszuppresszív szer)
- Kiegészítő kezelés
 - ursodeoxycholsav (cholestasisban)
- Májtranszplantáció

Az AIH kórlefordyasának változása a terápiával



Az AIH immunszuppresszív terápiája

corticosteroid

Prednizolon 60-30-15-10 mg/nap vagy

Budezonid 9-6 mg /nap

+

- azathioprin (AZA) (Imuran) (1-2 mg/kg/nap) vagy

- tacrolimus (Prograf) (0.2 mg/kg) vagy

- ciclosporin (Sandimmun) (5 mg/kg) vagy

- cyclophosphamid (1.5 mg/kg) vagy

- mycophenolat (2x1000 mg) (AZA intolerancia esetén)

(A relapsus előrejelzéséhez: kontroll biopszia!)

Az AIH remissziót indukáló kezelése*

A kezelés hete	Prednizolon mg/nap	Azathioprin mg/nap
1.	60	-
2.	50	-
3.	40	50
4.	30	75
5.	25	75
6.	20	100
7.+ 8.	15	100
9.+10.	12.5	100
11.-14.	10	100
15.-18.	7.5 **	100
19.-től	5 **	100

** 10 mg alá akkor csökkenthető, ha a GOT normális

* 60 kg testsúlyú beteg esetén

Azathioprin (AZA) kontraindikációi:

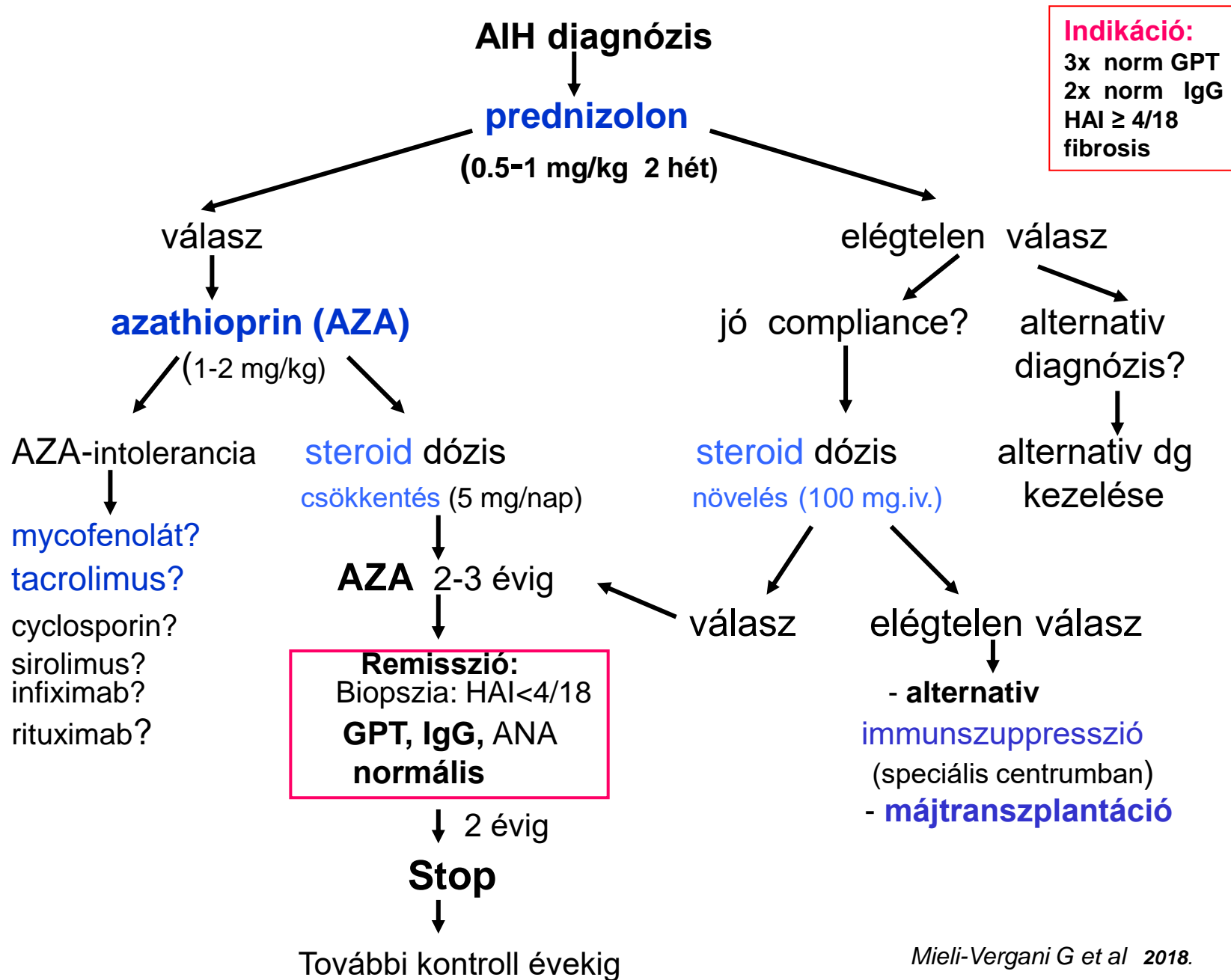
- < 2.500 fvs
- < 50.000 thrombocyta
- thiopurin metiltranszferáz (TMT)- hiány
(6-thioguanin akkumulálódik → 6-mp-toxicitás)
- szerum bilirubin $> 100 \mu\text{mol/l}$

Graviditásban nem kontraindikált

AZA - intolerancia vagy kontraindikáció esetén:

- steroid monoterápia (ha jó a csont-denzitás)
- mycofenolát (Cellcept) (66%-ban hatásos)
- tacrolimus, v. ciklosporin v. ciklofoszfamid

Autoimmun hepatitis kezelési algoritmus (2018)



AIH elsővonalbeli kezelés sémái

AIH

Indukciós kezelés

Prednizolon 20-40 mg
(Budenozid 9 mg)
+ **AZA** (2 hét után)
50-150 mg

Kontroll: 1-2 hetente

AIH-cirrhosis

Prednizolon 20-40 mg
(Nem Budenozid!)
+ **AZA** 50-150 mg
(Ha decomp: AZA tilos!)

1-2 hetente

Súlyos akut AIH

Nem Budenozid!
Nem AZA!
Prednizolon 60 mg p.o.
vagy 100 mg i.v.

24 óránként

Fenntartó kezelés

Prednizolon 5-10 mg
(Budenozid 3 mg)
+ **AZA** 50-100 mg

Kontroll: 2-4 hetente

Prednizolon 5-10 mg
+ **AZA** 50-100 mg

2-4 hetente

Prednizolon
alacsony dózis tartósan
non stop

1- 2 hetente

Súlyos akut AIH-ben
ha 2 hét után nem javul:
transzplantáció!

AIH terápia

Mi a teendő ha elégtelen a terápiás válasz AIH-ben?*

- Megállapítani korrekt-e a diagnózis?
- Adekvát-e a gyógyszer és a dózis?
- Megfelelő-e a compliance?

Ha a diagnózis korrekt:

- az eredeti szerek **nagyobb dóziséval** folytatni
(Ha súlyos akut (INR >1.5) **i.v. medrol** 1 mg/kg 7 napig)
vagy
- **alternatív** lehetőségre váltani (másod-, harmadvonal)
(Ha a diagnózis: AIH / PBC overlap (10%): + **Ursofalk**)

*** Nem reagáló, ha transzamináz 2 hét után nem csökken 25 %-kal!**

AIH másodvonalbeli kezelése

- 6-merkaptopurin (6-MP) (az AZA dózis 50%-ában).
- AZA-intoleránsak **steroid monoterápiát** is kaphatnak
- Leggyakrabban a második vonalban az immunszuppresszív **mycofenolát mofetilt (MMF)** alkalmazzák.
(Graviditásban MMF teratotoxicitása miatt kontraindikált!)

AIH harmadvonalbeli terápia

- Calcineurin inhibitorok: **ciclosporin, tacrolimus**
- **Ciklofoszfamid**
- monoclonalis antitestek: **infliximab, rituximab**
- **methotrexat**
- **everolimus**

Kiegészítő kezelés AIH-ben

Osteoporosis prevenció és terápia

- D-vitamin 1000 E/nap (immunreguláció is!)
- Calcium 1.5 g/nap
- női hormon pótlás (menopausea v. osteoporosis esetén)
- biszfoszfonát (alendronat 10 mg/nap)
- multivitaminok
- rendszeres fizikai aktivitás,
étrend: testsúly kontroll

Cholestasis

- ursodeoxycholsav (13-15 mg/kg)

Szorongás, depresszió kezelése

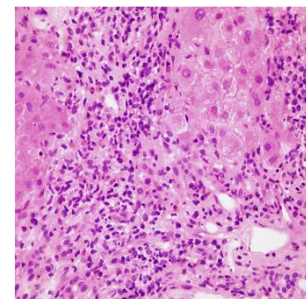
Graviditás és AIH

- foetalis mortalitás: 4-21%
 - anyai 3%
- (Főleg ha Ro/SSA, SLA pozitív!)

AIH fellángolása terhesség alatt: 21%
post-partum: 52%

Az immunszuppressziót folytatni kell!
Azathioprin, és kis dózis prednizolon
nem kontraindikált graviditásban
(**De mycophenolat tilos!**)

Várható szülés előtt 2 héttel újra adni
az immunszuppressziót, ha nem kapott
addig a várandótság alatt.



Májtranszplantáció AIH-ben

Indikáció:

ha a várható élettartam transzplantáció nélkül nem több mint 1 év (<50% valószínűség) (MELD score: ≥ 18)

(akut májelégtelenség v. dekompenzált cirrhosis)

- sebi **>50** $\mu\text{mol/l}$ (több mint 6 hónapja)
- albumin: **<30** g/l, Model for
- prothrombin: <20-30% (**INR: > 1.5**)
- refrakter ascites,
- spontán bacterialis peritonitis
- hepaticus encephalopathia (**HE**)
- recurrens varix vérzések

**Model for End-stage
Liver disease:**
kreatinin, bi, INR, Na

A májtranszplantációk 4-5%-ában AIH az indikáció

Probléma: - az AIH késői diagnózisa,
- az AIH elégtelen kezelése

Túlélés: 1 év: 85-90%,	Akut allograft rejectio: 61%
5 év: 75-80%	AIH recurrencencia: (5 év): 36%
10 év: 75%	

AIH terápiája: jövőbeli lehetőségek?

- **CCR2/5 antitest** (Cenicriviroc): **chemokin** gátlás (NASH-ban ismert)
- **Lysil-oxidáz-like** protein 2 elleni antitest (Simtuzumab): **fibrosis gátló**
- **Angiotenzin II R gátlás** (Candesartan): **fibrosis** gátlás (NASH-ban)
- **Caspase** inhibitorok: **apoptosis** gátlás (NASH modellben ismert)
- **TGF β** antagonisták: **fibrosis** gátlás
- **CTLA-4** - immunglobulinnal fuzionálva: **immuncheckpoint-gátlás fokozása**
- **B-sejt** aktiváló faktor (BAFF) elleni at.: **humoralis** immunválasz gátlás
- **Treg** sejt adaptív transzfer | a **cellularis** immunszuppresszió fokozása
Treg /IL-2 kombináció

AIH prognózis:

80% remisszióba jut, de később 50-70% relapszus!

Fontos a remisszió indukálása és fenntartása

= norm.transaminase / IgG , alacsony ANA, SMA, - HAI <4/18

A relapszus megelőzése: tartós (2-3 év) kezelés!

Remisszió elérése után még 2 évig kell folytatni

Élethosszig kell monitorozni. (~20 % gyógyul meg)

Immunszuppresszív terápiára a fibrosis/cirrhosis

AIH-ben **reverzibilis** lehet különösen gyermekekben

AIH: 10 éves túlélés:

Ha a diagnózis idején

- még nincs cirrhosis: 80%

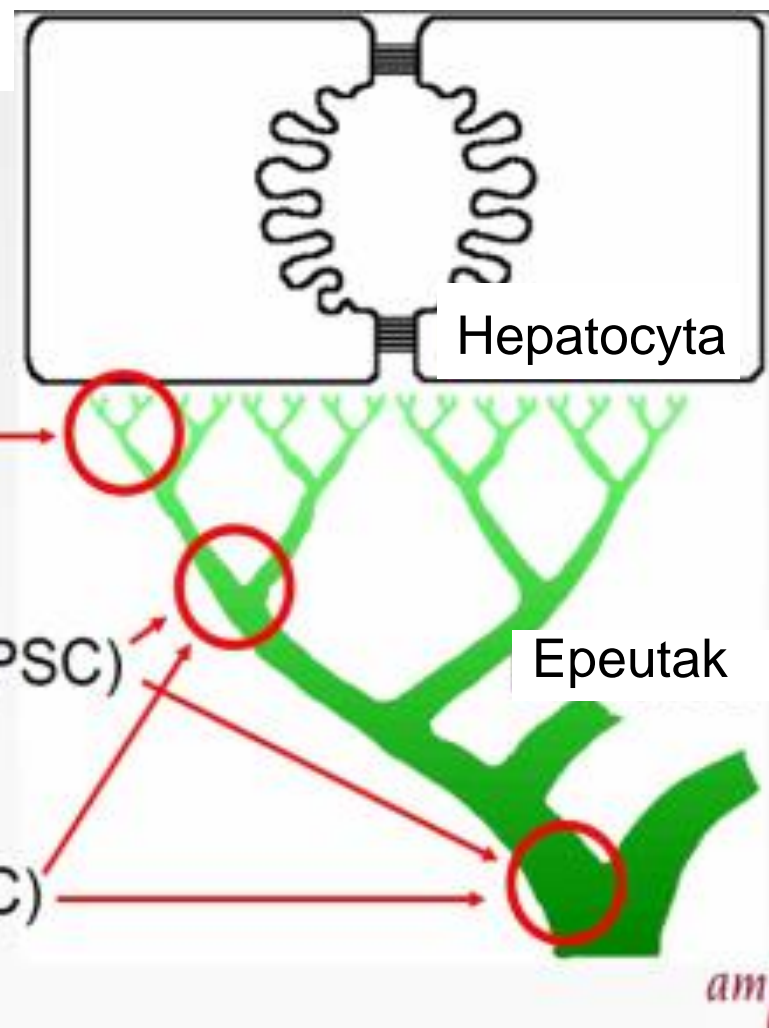
- ha már van cirrhosis: 45%

Autoimmun cholestasisos májbetegségek

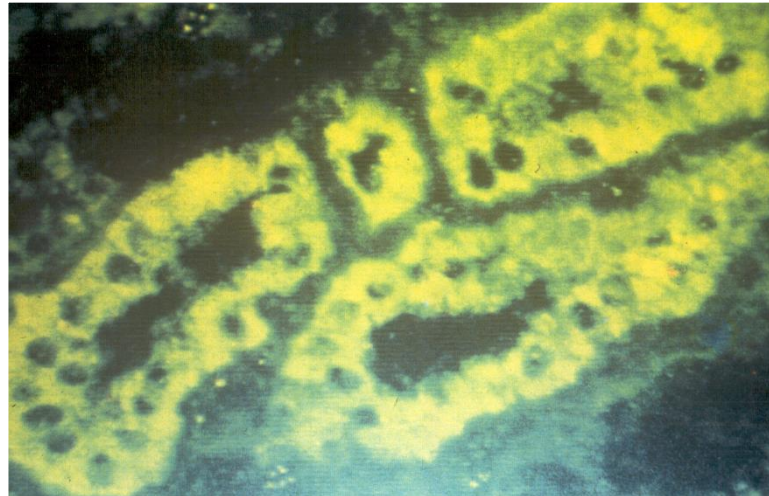
Primer biliaris cirrhosis =
Primer biliaris cholangitis

Primer sclerotizáló cholangitis (PSC)

IgG4-asszociált cholangitis (IAC)



Primer biliaris cirr~~X~~osis (PBC) cholangitis



Primer biliaris cirrhosis / cholangitis (PBC)

Dominálónan menopausa körüli nőkben előforduló, intrahepatikus cholestasissal, az epeutak granulomás gyulladásával és destrukciójával járó és fibrosishoz vezető autoimmun májbetegség

Keletkezésében a genetikai faktorok,
az immunmechanizmusok és
a környezeti tényezők
együttes hatása játszik meghatározó szerepet.

Csak a végstádiuma cirrhosis!

(1965: "Krónikus non-suppurativ destruktiv cholangitis")

Autoimmun cholestasisos májbetegségek

1851: *Addison*: első leírása a betegségnek

1949: *McMahon*: xanthomatosis biliaris cirrhosis

1950: *Ahrens, Kunkel*: **Primary biliary cirrhosis (PBC)**

Sherlock: chr. intrahepatic obstructive jaundice

1965: *Rubin, Schaffner, Popper*:

"chr. nonsuppurative destructive cholangitis"

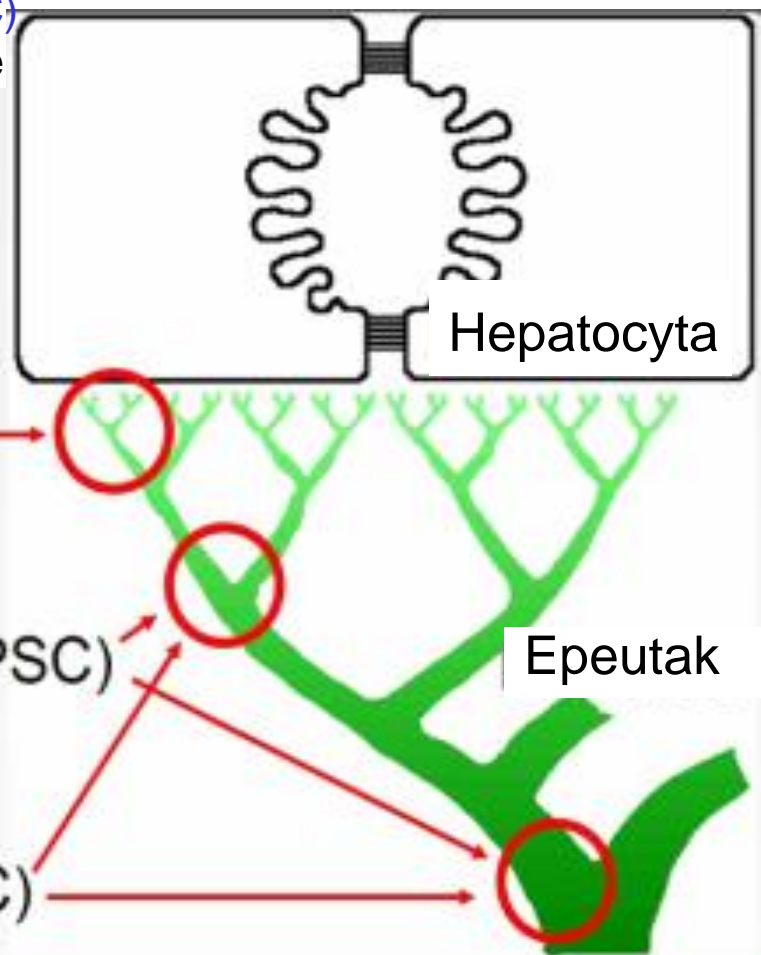
2014-2015. *EASL, 2015: AASLD*:

primary biliary cholangitis (PBC)

Primer biliaris cirrh~~osis~~ = (PBC)
Primer biliaris cholangitis

Primer szclerotizáló cholangitis (PSC)

IgG4-asszociált cholangitis (IAC)



Primer biliaris cholangitis (PBC)

Genetika

Concordancia: monozygotákban: 63%

elsőfokú rokonokban: 6%

Testvérekben 10-szeres a PBC kockázata

Társulások autoimmun betegségekkel

Hajlamosító gének PBC-ben:

MHC II HLA gének (6p21.3)
(aberráns MHC II expresszió)

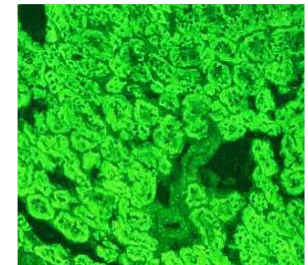
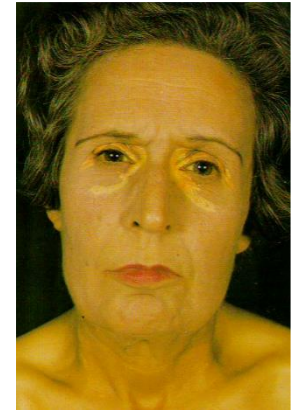
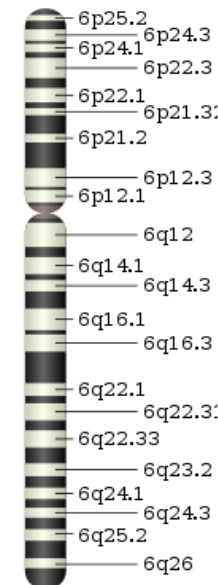
CTLA4 (2q33.3) rs6748358 OR:1.3

C4Q0 (HLADR8 + C4Q0: RR:184)

VDR (12q13.1) D-vitamin receptor gén

Transzporter gének (ABCB 11,4)

Anion exchanger-2 (AE2) gén



PBC patogenezis

Immunológia: (PBC: GVH analóg?)

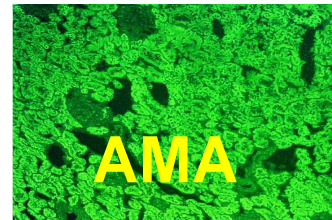
Kóros MHC II expresszió a biliaris epithelsejteken (BEC):
Th1 válasz, ROS, az epeúti sejtek CD95-mediált apoptosisa

Fontos: a " HCO_3 ernyő" epesejteket védő hatásának kiesése

Epeúti sejteken autoantigen: pyruvat dehydrogenáz (PDC-E2) és egyéb (nuclearis) proteinek expressziója is fokozódik

- **AMA**: PDC-E2 **mitochondrialis** protein elleni antitest

PDC= pyruvat dehydrogenáz complex

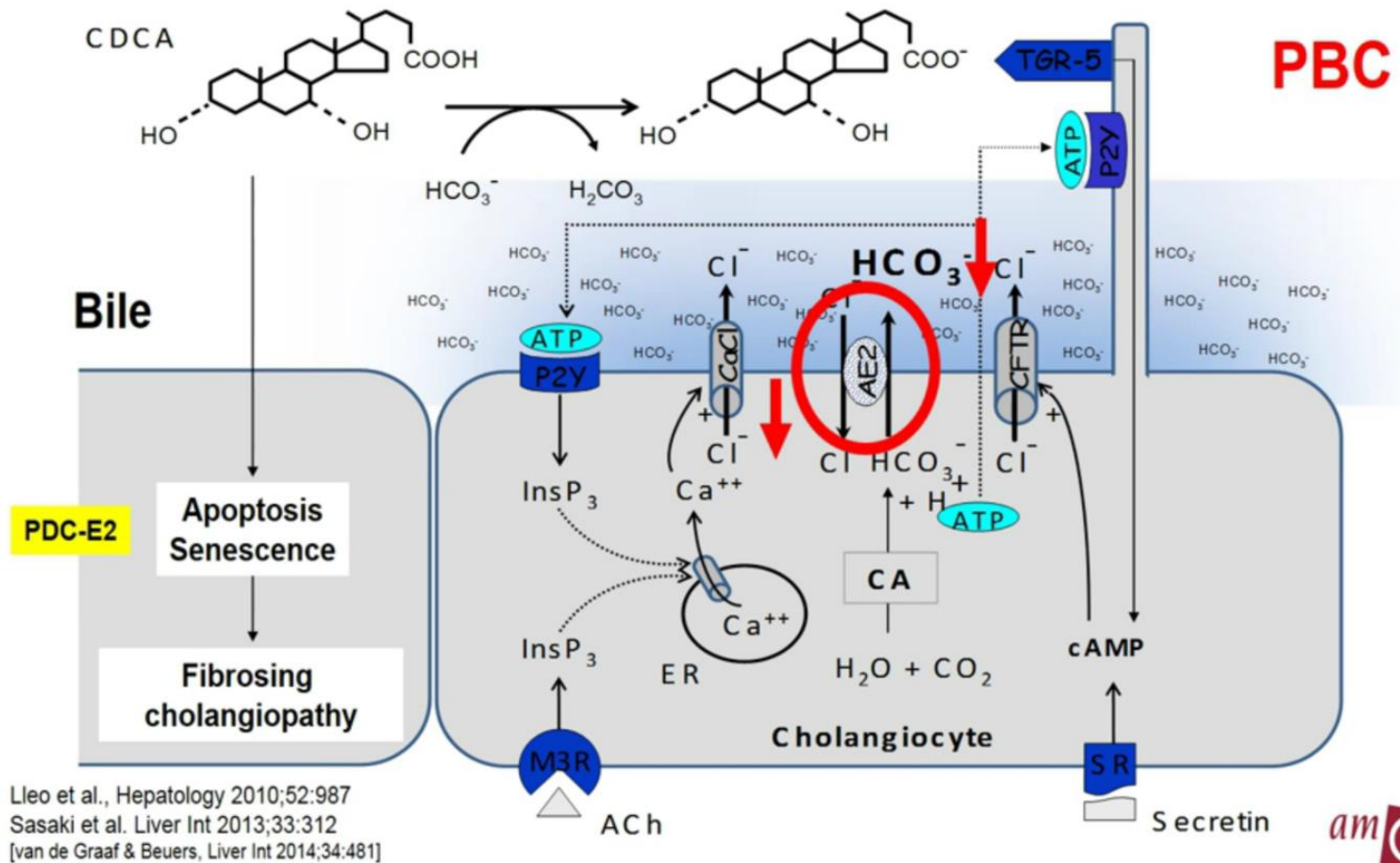


- **ANA**: Sp100, Gp210 **nuclearis antigen** elleni antitestek



PBC patogenezis

PDC-E2-peptidek kórosan expresszálódnak az apoptotikus és senescens cholangiocytákon **elégtelen a "HCO₃ védő ernyő"**



PDC= pyruvát dehidrogénáz komplex
CDCA= chenodeoxycholsav

PBC patogenezis

Környezeti faktorok

- Bakterialis antigennel keresztreakció?

 - M. Gordonae HSP

 - E. coli protease?

 - Novosphingobium aromaticivorans - AMA, PD-E2 at

- Human beta retrovirus?

- Kémiai agens? *
 - autoantigen-felszabadulást okoz?
 - facilitálja az MHC II expressiót?
 - nativ autoantigeneket módosít?

* ("ivóviz járvány" UK-ban?)

hajfestés?

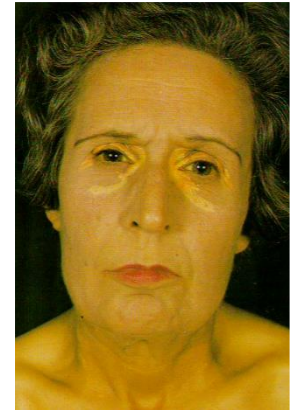
körömlakk?

dohányzás?

oestrogen?

PBC: diagnózis

Sokáig tünetszegény ! pruritus, fáradtság, xantelasmák
osteoporosis, CREST, sicca sy, Sjögren, scleroderma,
depresszió, Hashimoto thyreoiditis



Biokémia:

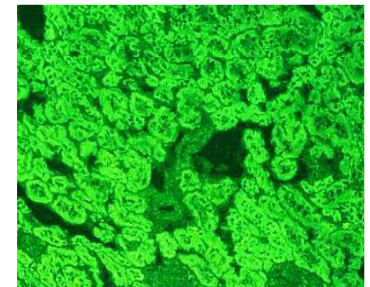
- Cholestasis: **ALP**, GGT, hypercholesterinaemia
átjárható epeutak (normális UH / MRCP!)

GOT>GPT = fibrosis, thrombopenia = cirrhosis

Fibroscan <albumin és < prothrombin

Immunológia:

- **AMA**-pozitivitás, (PDH-E2 at) és **IgM** ↑,
> 1:40 titerben: >90 % pozitív, 95% specifitás
- **ANA**-pozitivitás (Gp210, Sp100 at) (30%-ban pozitív)



Hisztológia: (granulomák!)

- aktivitást, stádiumot mutat (stádium: prognózist jelzi)
- differenciál diagnózis: sarcoidosis, „small duct PSC”,
drug: anabolikum, amoxicillin, azathioprin, alkohol

PBC diagnózis

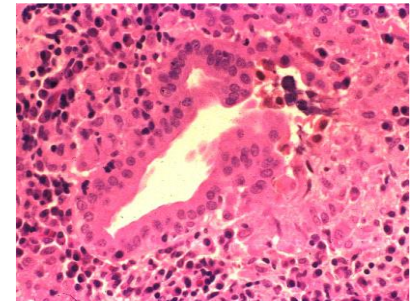
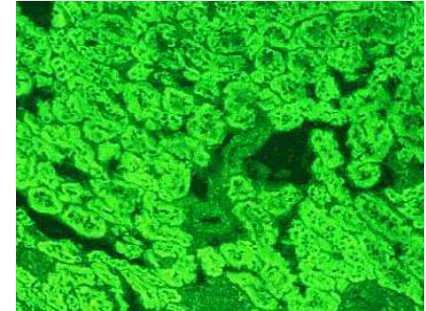
Nem szükséges biopszia PBC-ben

- Ha az
- AMA >1:40 pozitív
 - ALP >1.5x norm.
 - GPT < 5x norm.

PBC diagnózis valószínűsége 98% (PPV)
(szenzitivitás: 80%, specificitás: 92%)

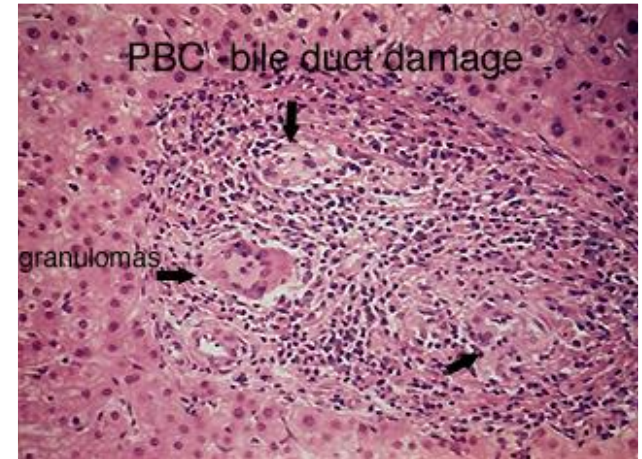
Biopszia indokolt:

- ha bizonytalan a diagnózis
- **AIH** + PBC overlap (ANA+AMA poz.)
- "AMA-negatív" PBC esetén



PBC hisztológiai stádiumok

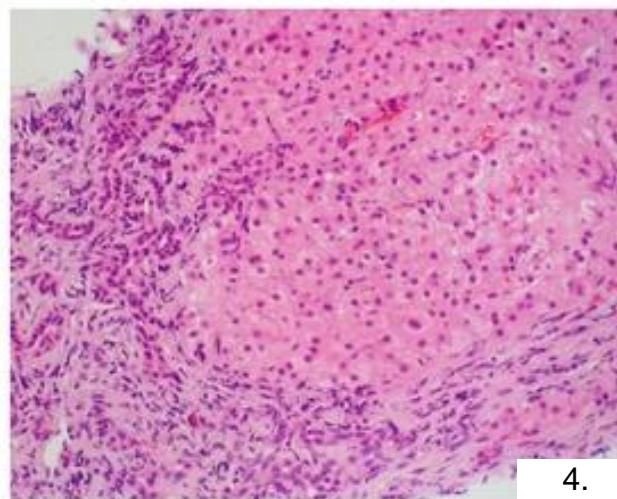
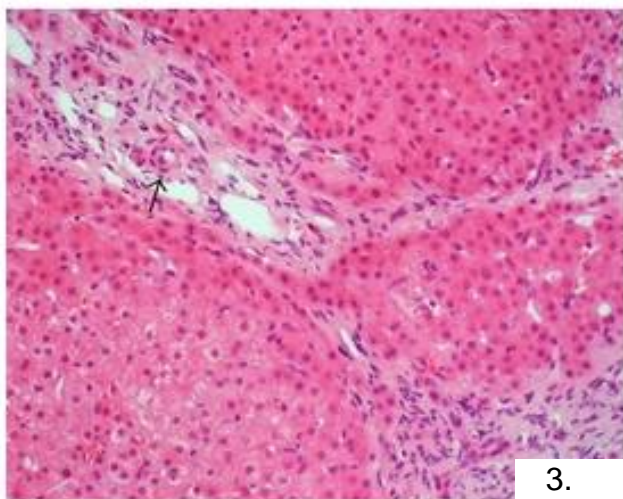
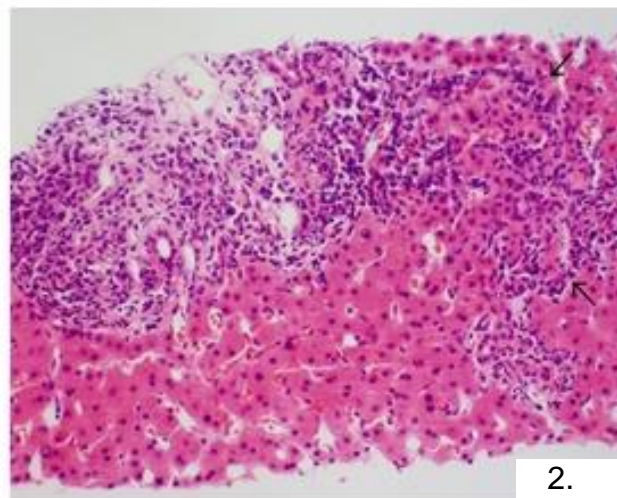
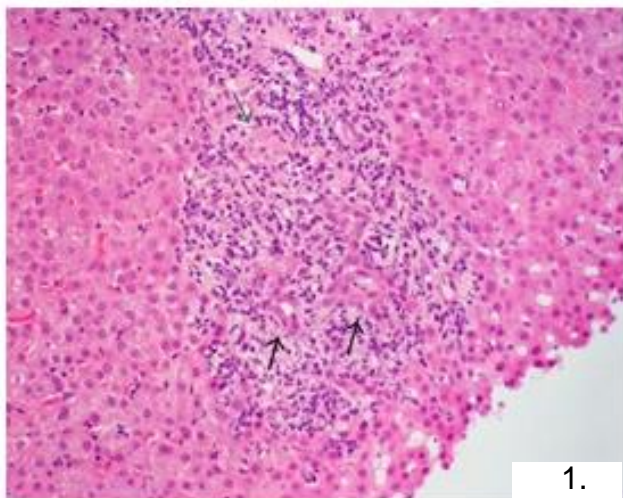
1. Florid portalis gyulladás, granulomák
2. Periportalis fibrosis/gyulladás és a kis epeutak proliferációja
3. Bridging fibrosis
4. Biliaris cirrhosis



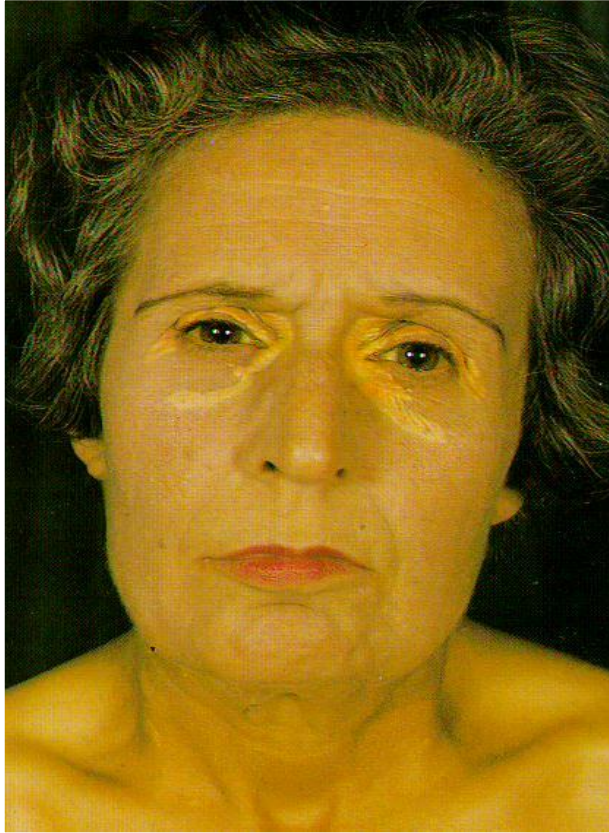
A kis epeutak krónikus **non-suppuratív granulomás, lymphocytás cholangitise**, immunmediált eputkárosodás, cholestasissal, ductopeniával, fibrosissal, cirrhosisba progresszióval = PBC

Csak a végstádium a cirrhosis!

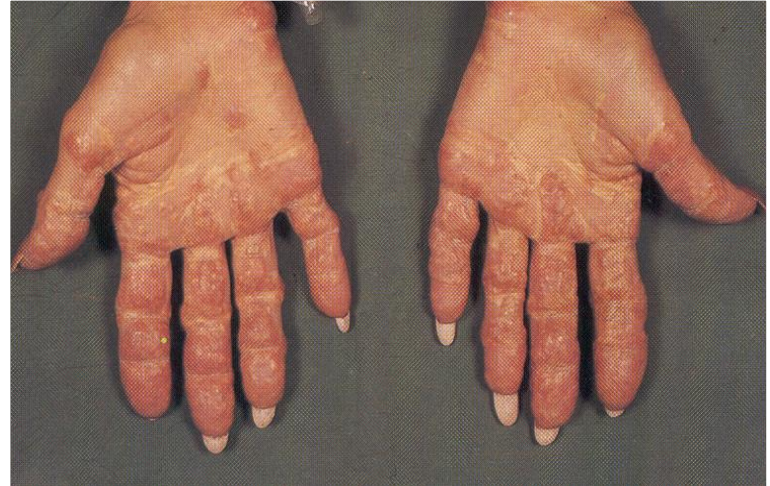
PBC hisztológiai stádiumai



1. stádium: florid portalis gyulladás, granulomák az epeutakban
2. stádium: periportalis fibrosis/gyulladás és epeut proliferáció
3. stádium: bridging fibrosis
4. stádium: biliaris cirrhosis



Xanthelasma és
xantomák
PBC-ben



A PBC társbetegségei

"Sicca szindróma"

Sjögren szindróma

Rheumatoid arthritis

Autoimmun pajzsmirigybetegség

Renalis tubularis acidosis

Kevert kötőszöveti betegség (MCTD)

Polymyositis

Polymyalgia rheumatica

Tüdőfibrosis

Systemás lupus erythematosus

Anaemia perniciosa

Colitis ulcerosa

Myasthenia gravis

PBC differenciál diagnózisa

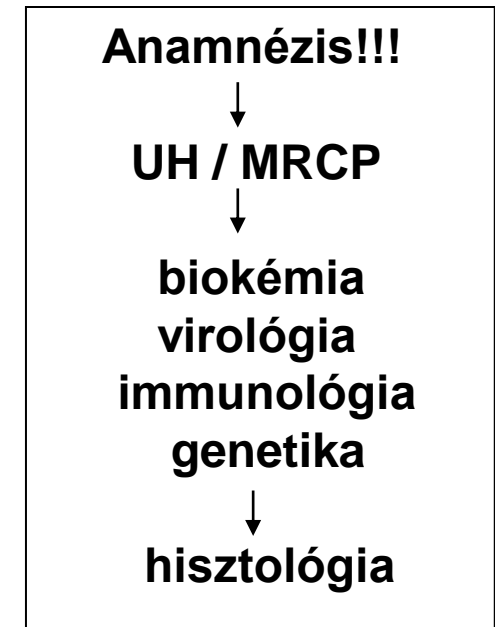
(= a cholestasis differenciál diagnosztikája)

Hepatocellularis cholestasis

Sepsis, vírushepatitis,
Alkohol, NASH, gyógyszer
Malignus infiltráció, paraneoplasia,
Veserák, Hodgkin
Genetikai betegség,
Veno-occlusiv disease,
Cirrhosis

Cholangiocellularis cholestasis

PSC, AIH overlap szindróma,
Idiopathiás felnőttkori ductopenia,
Caroli szindróma, CholangioCC,
Cystás fibrosis, gyógyszer, GVH,
Secunder sclerotizáló cholangitis
Ishemia, periarteritis nodosa, AIDS



PBC: patogenezis és kezelésmódok

Epeutak **immun-**
mediált sérülése



Hydrophób epesavak
által az epeúti
sérülés fokozódása



Cholestasis, epesavak
retenciója a májsejtekben



Májsejtkárosodás
apoptosis ⇒ necrosis
fibrosis ⇒ **cirrhosis**



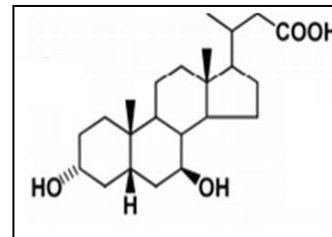
Májelégtelenség

Budezonid ?
(6-9 mg/nap)

Obetikólsav?
Fibrátok?

cirrhosisban
tilos!

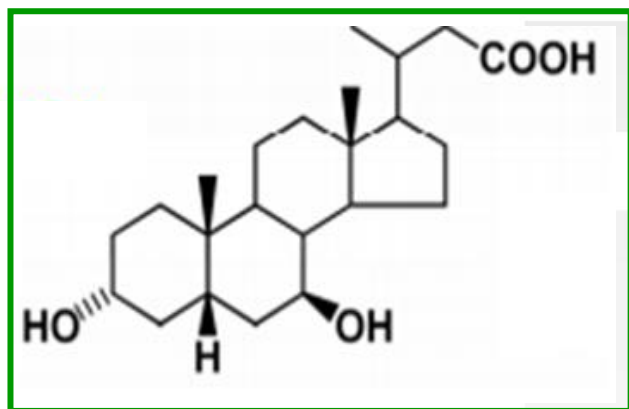
UDCA: 13-15 mg/kg
epeszekréció
stimulálása



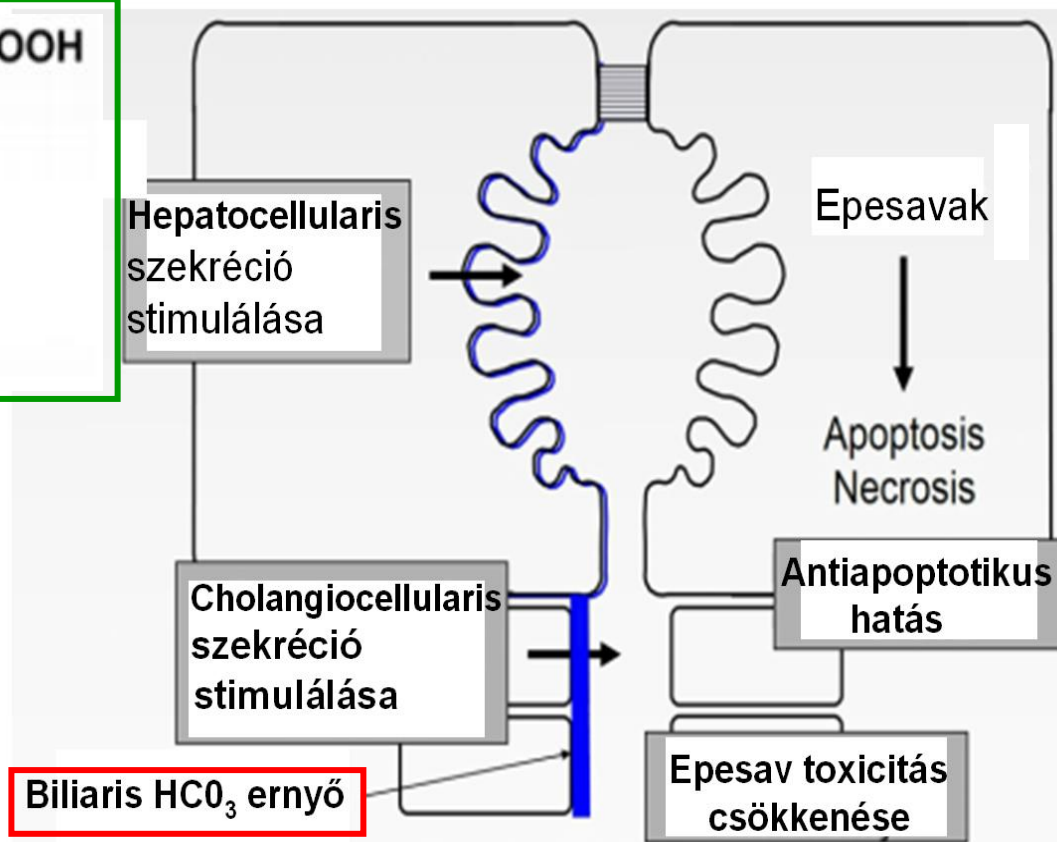
Transzplantáció

Cél: lassítani a progressziót, javítani az életminőséget
az eredetileg alacsony kockázatu betegek: nem progrediálnak
magas kockázatúak: általában rosszul reagálnak a kezelésre

Az UDCA potenciális hatásmechanizmusa



**Ursodeoxycholsav
(UDCA)**



PBC terápia

Ursodeoxycholsav (UDCA) (13-15 mg/kg)

hydrophil epesav, stimulálja az epe és a HCO_3 szekréciót, fokozza a transzport-proteinek expresszióját a hepatocytákban és a cholangiocytákban, kicseréli a toxikus hydrophob epesavakat, májsejtmembrant stabilizál, cytoprotektív hatású, anti-apoptotikus, immunmodulans és antioxidans.



Klinikai hatások:

- csökken a **fibrosis** progresszió
- nő a transzplantáció-mentes **túlélés**
- ritkább a dekompenzáció (4 év: varix kialakulás: 53%-ról → 16%-ra)

A placebóval szemben:

(évi 34 %-ról → 7%-ra)

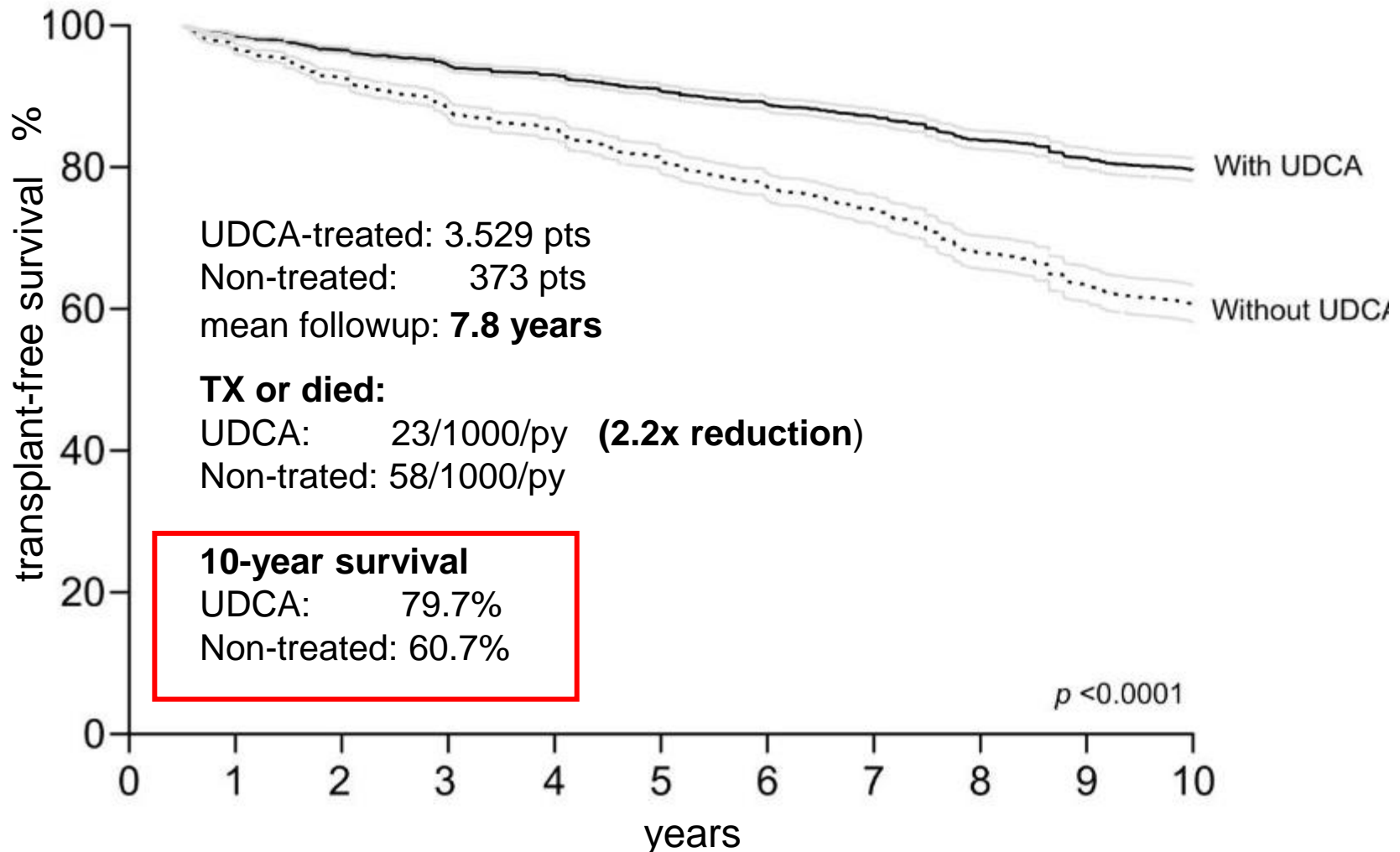
(10 év: 59 %-ról → 78%-ra)

UDCA mellékhatás:

- hajelvékonyodás,
- diarrhea,
- testsúly növekedés (3 kg/év)

Liver transplant-free survival in PBC

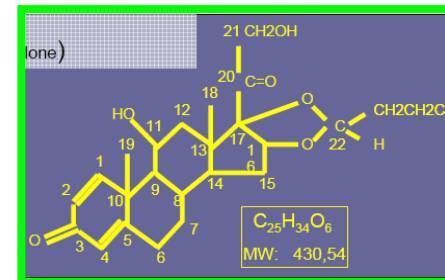
The effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy



py = patient/year

Harms MH et al. J. Hepatol 2019;71:357-365

PBC terápia



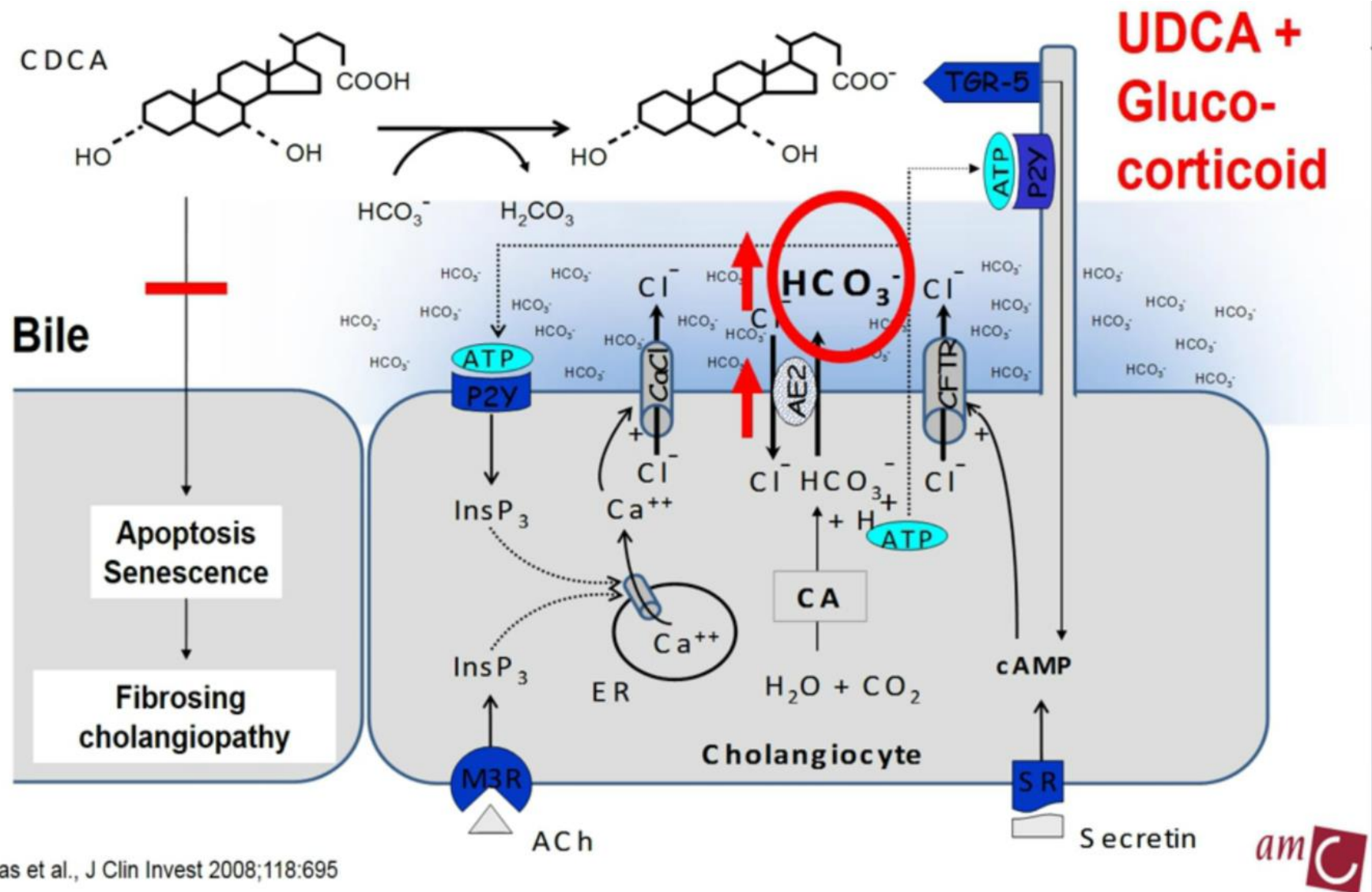
Budesonid (Budenofalk) (6-9 mg/nap)

16 α hydroxy-prednisolon

Korai (I-II) stádiumban UDCA kombinációban?

Cirrhosisban tilos: porta thrombosis!

Effects of the combination of UDCA and steroids

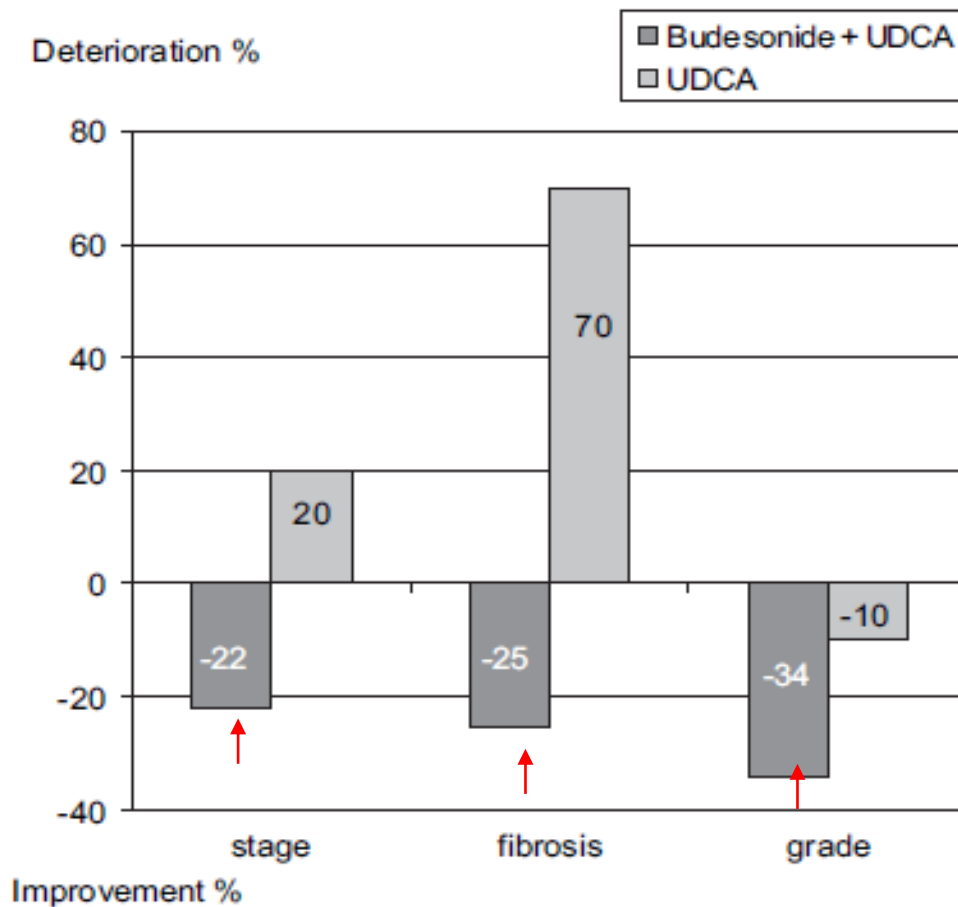


UDCA + Budesonid PBC-ben

3 éves nyílt vizsgálatban: 6 mg Budesonid + 15 mg/kg UDCA:

Hisztológiai **stádium** és **fibrosis** javult (szóló UDCA: romlott)

Gyulladás javult **34%-ban** (szóló UDCA javult **10%-ban**, NS)



UDCÁ-ra nem reagáló PBC:
36 hónapos kezelésre

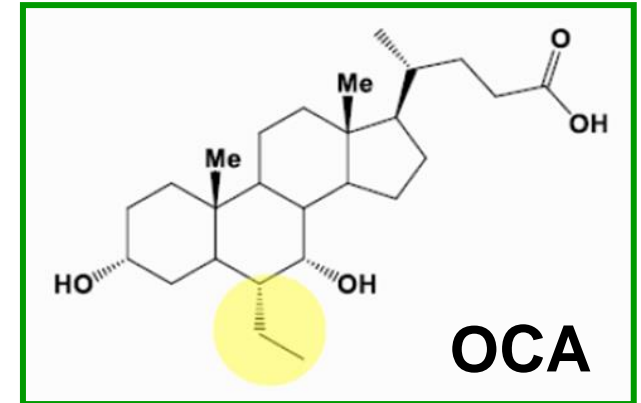
ALP normalizálódott:

UDCA + 9 mg Budesonid: **35%**
UDCA + placebo: **9 %** (p=0.023)

Hirschfeld GM.et al.
J. Hepatol 2021; 74:321-329.

Javasolható a kombináció
UDCÁ-ra 6 hó után nem reagáló
korai esetekben (I-II stádium)
De nem cirrhosisban!
(porta trombosis!)

PBC terápia



Farnesoid X receptor (FXR) agonista obetikólsav (OCA)

FXR: epesav-érzékelő nuclearis hormon receptor

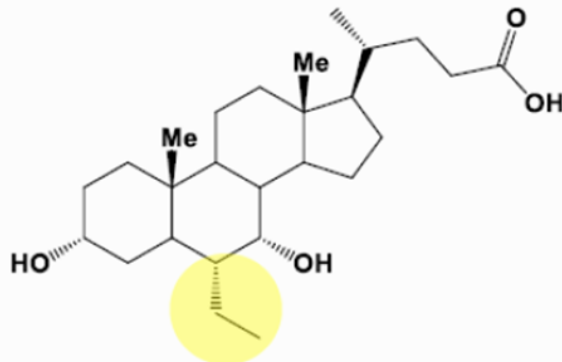
a lipid- és glukóz-metabolizmust, a gyulladást és az oncogenezist
szabályozó gének expresszióját módosítja

Farnesoid X receptor (FXR) agonista: obeticholsav

A chenodeoxycholsav félszintetikus származéka:
szelektív FXR agonista, anti-cholestatikus aktivitással

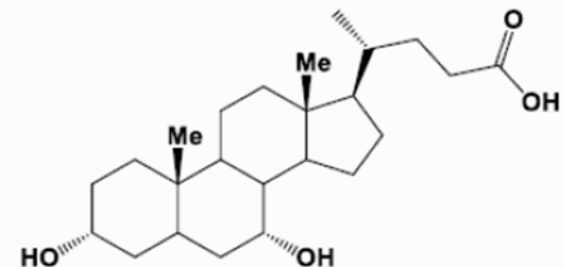
Obetikólsav

6a-ethyl chenodeoxycho|sav



CDCA

Chenodeoxychol sav



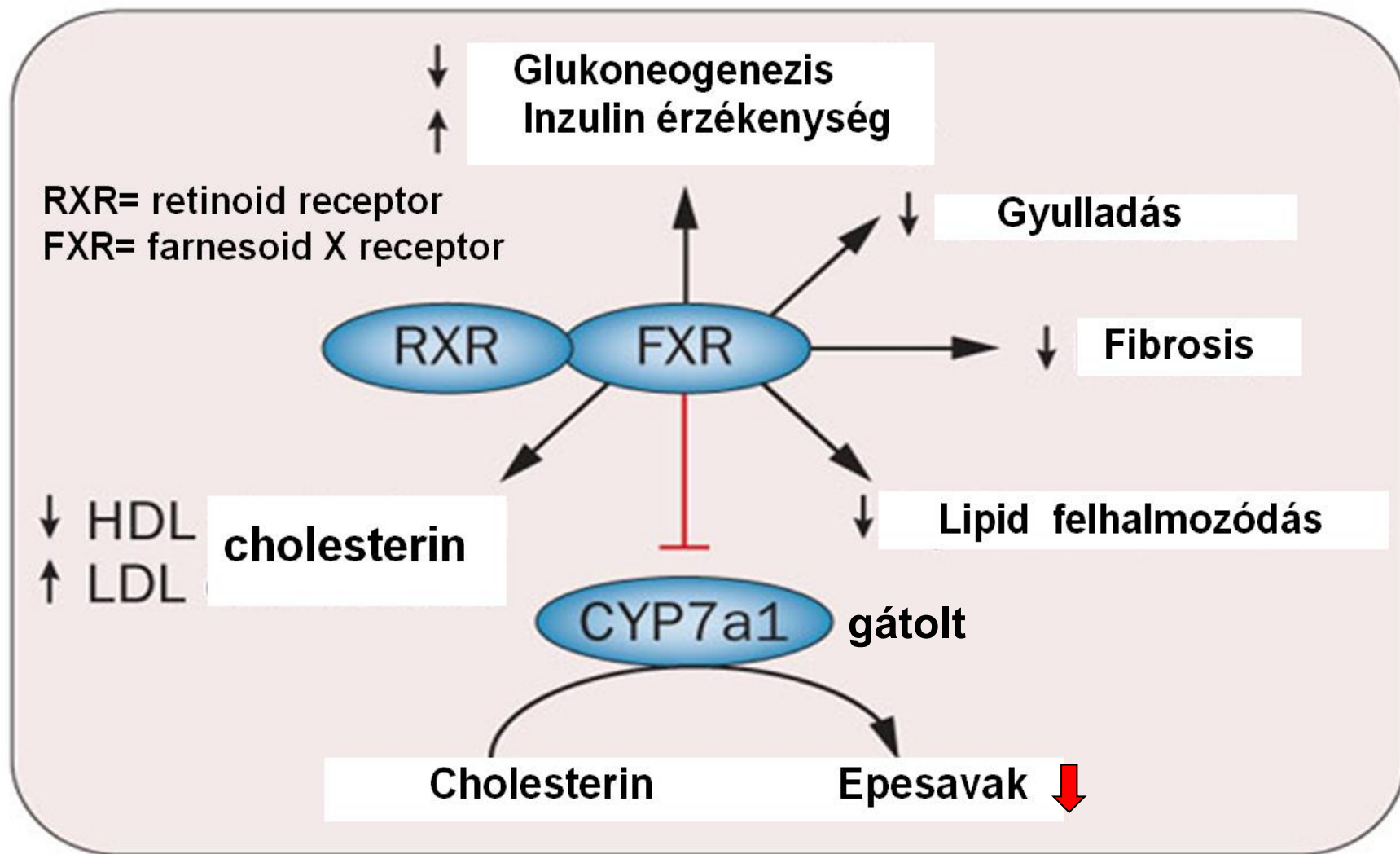
FXR EC₅₀
agonista

0.099 mM

8.66 mM

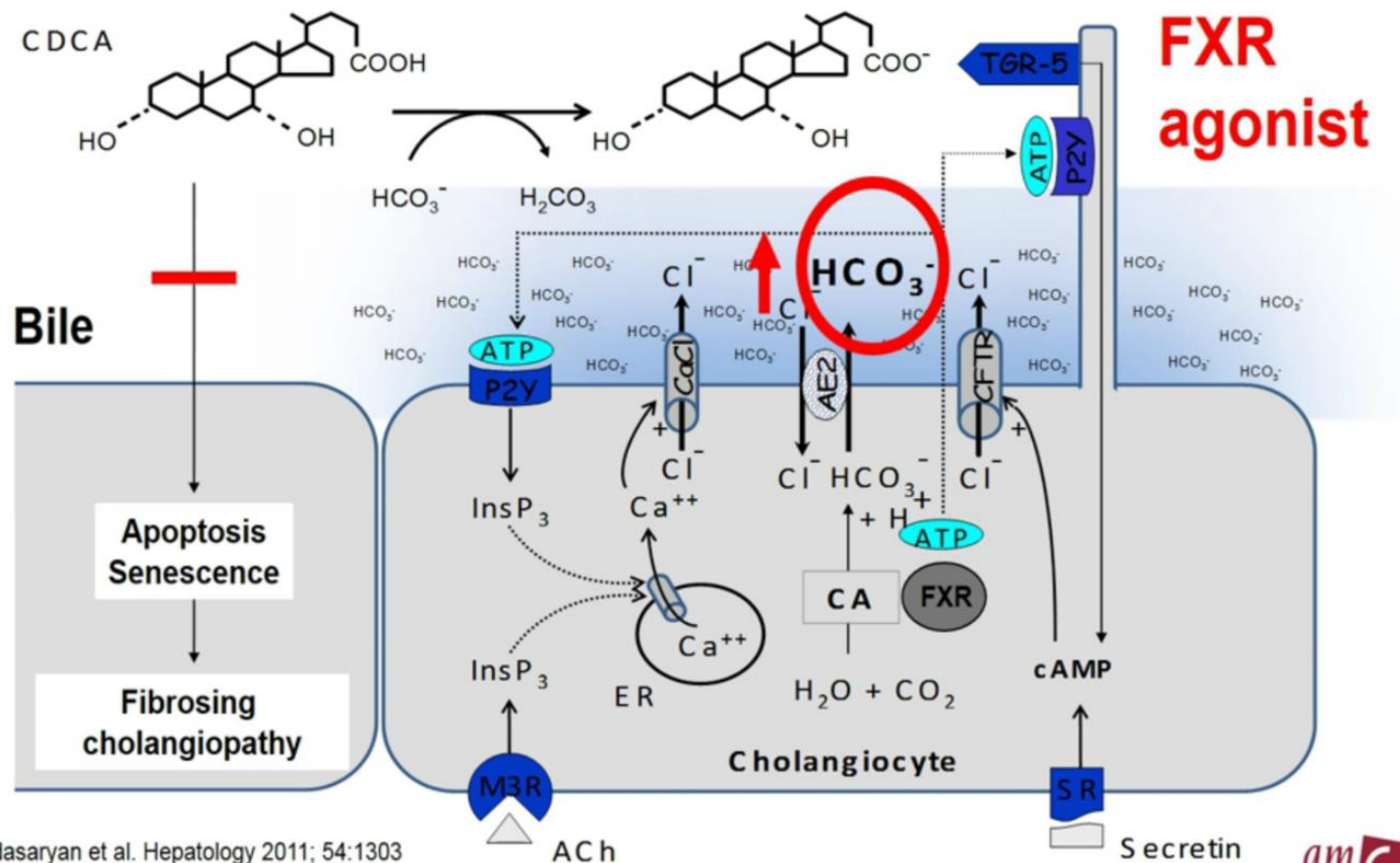
~ 2 log ↑ FXR agonista hatás

Az obetikólsav hatásai



Farnesoid receptor agonista: obetikólsav

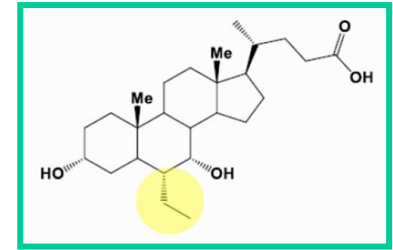
fokozza a cholangiocyták HCO_3^- szekrécióját
gátolja az epesav szintézist, gyulladást, apoptosist, fibrosist



Baghdasaryan et al. Hepatology 2011; 54:1303
Baghdasaryan et al. Mol Asp Med 2014: epub

amC

CDCA= chenodeoxycholsav



Obetikólsav (OCA) + UDCA klinikai hatásai

UDCA non-responderekben

- **UDCA-val kombináltan OCA** 5-10 mg napi dózisban
12 hónap kezelés után **ALP** >15%-os csökkenés: **47%**
UDCA + placebo: 10%

Mellékhatások:

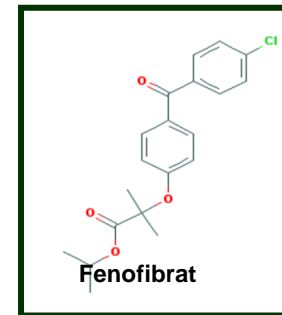
- pruritus (dózisdependens)
- LDH szint növekedés,
- HDL szint csökkenés

- **OCA monoterápiában** is hatékony volt 3 hónap után:
ALP 37.2 %-kal csökkent, sebi, GOT, GGT és IgM ↓

Fibrátok

Peroxisoma proliferator activated receptor (PPAR- α) agonista

hatás: - az epesav szintézis downregulációja +
- a biliaris foszfolipid szekréció stimulálása



Gátolják a CYP2C9 enzimet – (NSAID hatása fokozódhat)
Növelik a tranzamináz szintézist (GPT emelkedés)
Izomban nő a kreatinin túlprodukció

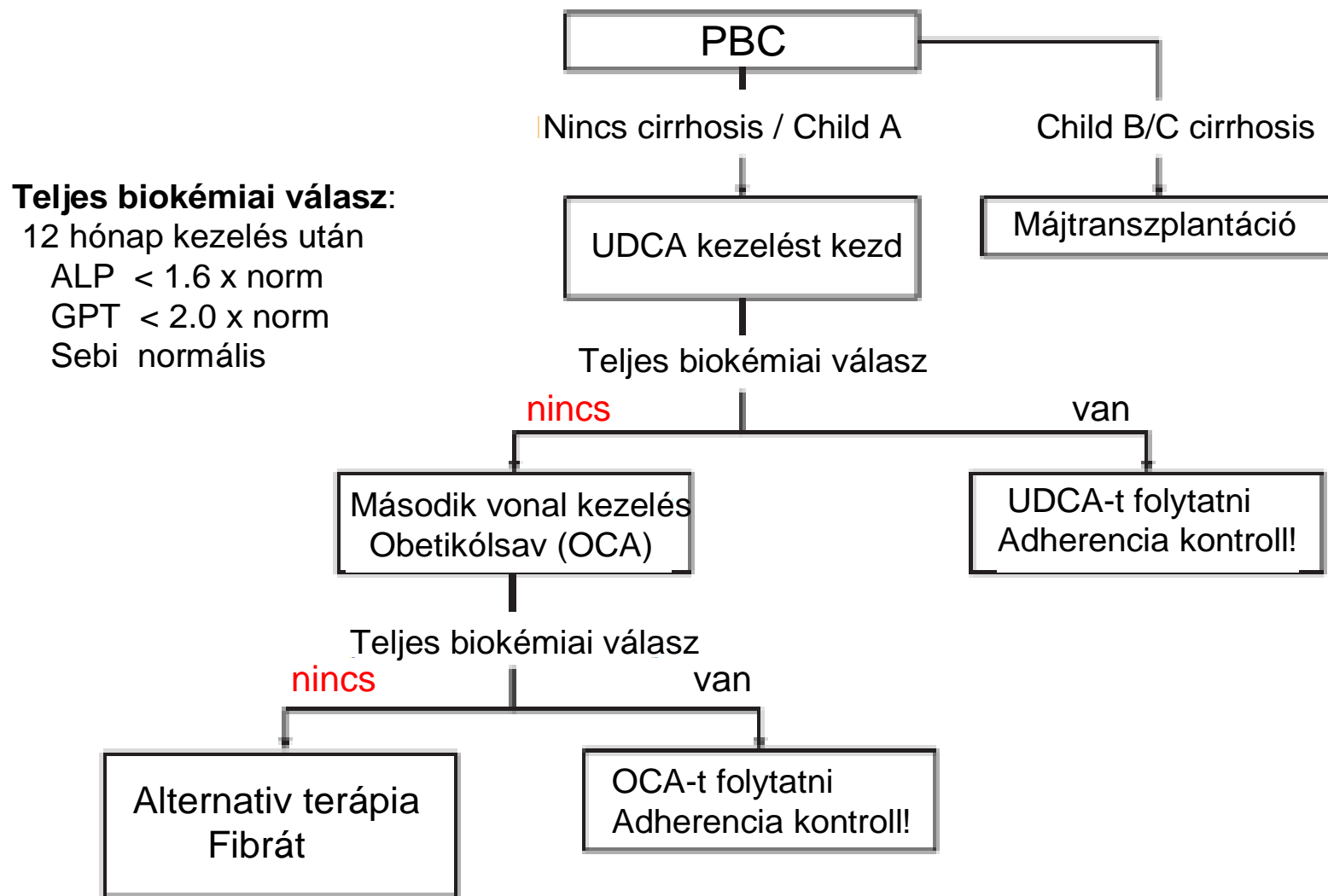
Bezafibrat (400 mg/nap) + **UDCA** kombináció hatására
(UDCÁ-ra nem reagáló PBC betegekben)

ALP normalizálódás **45-67** %-ban (UDCA-ra **2-18**%-ban)
fibrosis javult 15% (vs romlott 22%-ban)
nőtt a túlélés, csökkent a viszketés, fáradtság

Fenofibrat (160 mg/nap)

csökkent az ALP, nőtt a dekompenzáció-mentes túlélés

Terápiás algoritmus PBC-ben



PBC tüneti terápia

Pruritus: (epekövet, allergiát ki kell zárni)

- cholestyramin
- rifampicin (hepatotoxicitás, K-vitamin antagonist, hemolysis)
- ópiát antagonist (naltrexon, nalmefen)
(ópiátmegvonás szindróma = fokozott fájdalomérzés)
- sertralin (SSSRI),
- gabapentin
- antihisztamin
- fizikai eljárások: MARS, UV. sugárzás, nasobliaris drenázs
- májtranszplantáció

Fáradtság szindróma (fatigue)

(50 %-ban előfordul, 20 %-ban súlyos fokú, hat az életminőségre)

(cognitív károsodással, memória- és koncentráció képesség zavarával)

Psychológiai segítséget, családtámogatást igényel

Differenciálni: hypothyreosistól, - a bétablokkoló ronthatja)

Sicca komplex (száraz szem, -száj, dysphagia, -vagina), Raynaud, CREST, scleroderma)

- pilocarpin, műkönny,
- Candida terápia,
- caries kezelés,
- oestrogén krém, hidratálás

PBC szövődmények kezelése

Osteoporosis

- **D-vitamin** szint monitorozás és szupplementáció
(Calcium csak akkor ha Ca-hiány áll fenn)
- növelni a fizikai aktivitást
- alendronat hetente, vagy ibandronat inj havonta

Zsirban oldódó vitaminok szintjének monitorozása

K-vitamin szupplementáció: súlyos cholestasisban,
v. invazív procedurák előtt

Hyperlipidemia (nem jár cardiovascularis kockázat növekedéssel)

Portalis hypertenzió (már pre-cirrrosisban is jelentkezhetsen!)

Gyanús: 140.000 thrombocyta, alacsony albumin és prothrombin
felső endoscopia indikált (>20 kPa FS lelet esetén!)

- nonszelektív bétablokkoló (**propranolol, carvediol**)
- varix ligatio

Hepatocellularis carcinoma (3.6 /1000 / év)

Nagyobb a kockázat:

férfiak, UDCA-nonresponderek, ha diagnóziskor előrehaladott stádium
6 havonta UH monitorozás szükséges!

PBC: májtranszplantáció

Indikált:

- decompenzált cirrhosis szövődményei (varix, SBP, ascites),
ha várható túlélés 1 éven belül <50%
- szerum bilirubin >50 $\mu\text{mol/l}$ (>6 hónapja)
- MELD score > 18
- prothrombin < 30% (INR: >1.5)
- elviselhetetlen pruritus

PBC TX után

5 éves túlélés:	80-85%
PBC relapsus:	15-20%

PBC terápiás stratégia

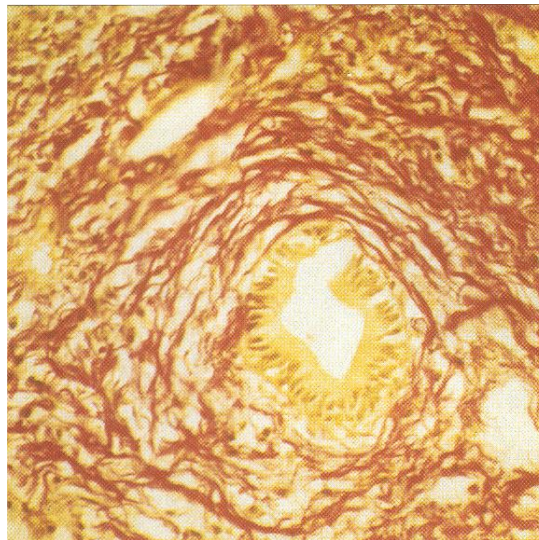
Nemcsak a végstádiumú májbetegséget kell megelőzni,
de a kísérő tüneteket is figyelni és kezelni kell:

a PBC élethosszig tartó
holisztikus megközelítést igényel.

EASL. J. Hepatology 2017; 67(1): 145-172.

Lindor KD et al. Hepatology 2019; 69:394-419 (AASLD).

Primer sclerotizáló cholangitis (PSC)

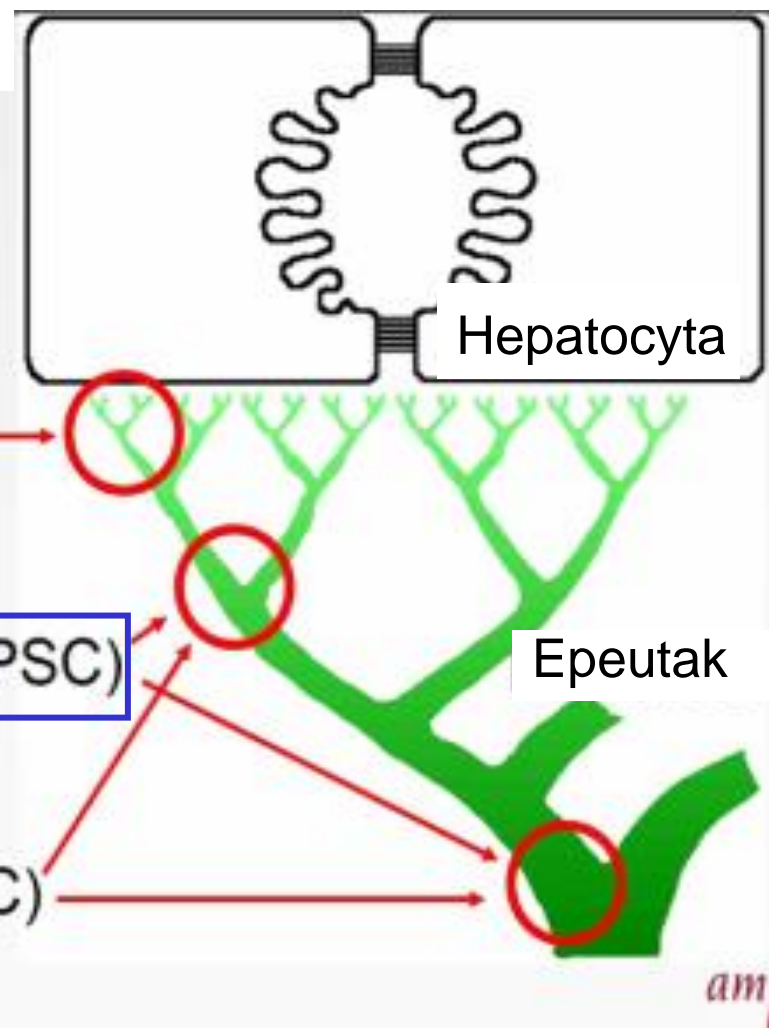


Autoimmun cholestasisos májbetegségek

Primer biliaris cirrhosis =
Primer biliaris cholangitis

Primer sclerotizáló cholangitis (PSC)

IgG4-asszociált cholangitis (IAC)



Primer sclerotizáló cholangitis (PSC)

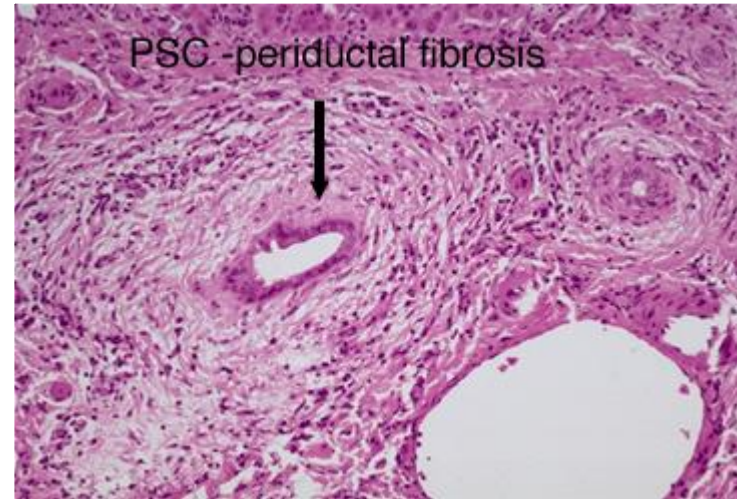
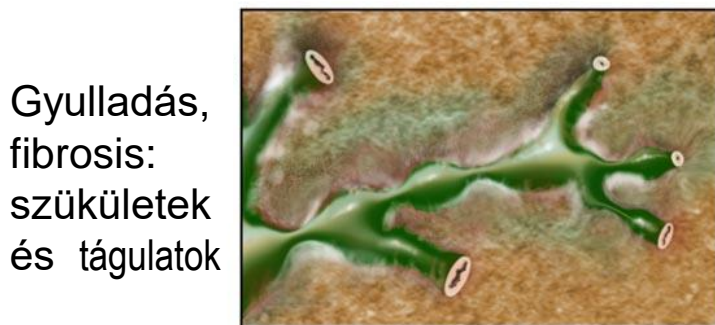
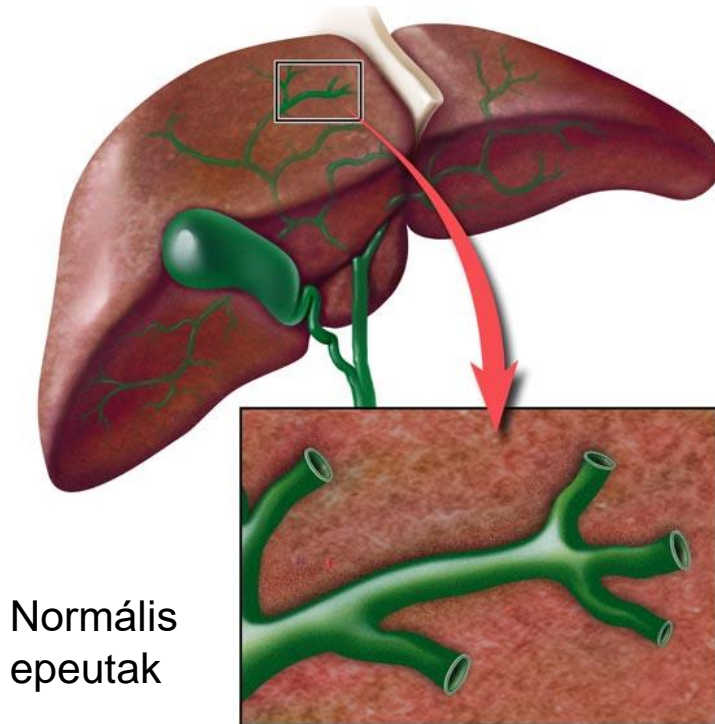
Ismeretlen eredetű ("idiopathiás") immun-mediálta májbetegség, az intrahepatikus és az extrahepatikus epeutak gyulladásával és obliteratív fibrosisával, ami cholestasishoz és biliaris cirrhosishoz vezet.

Fő vonása: az esetek 80%-ban IBD-vel társul.

Gyakran cholangiocarcinoma(CCA) alakul ki

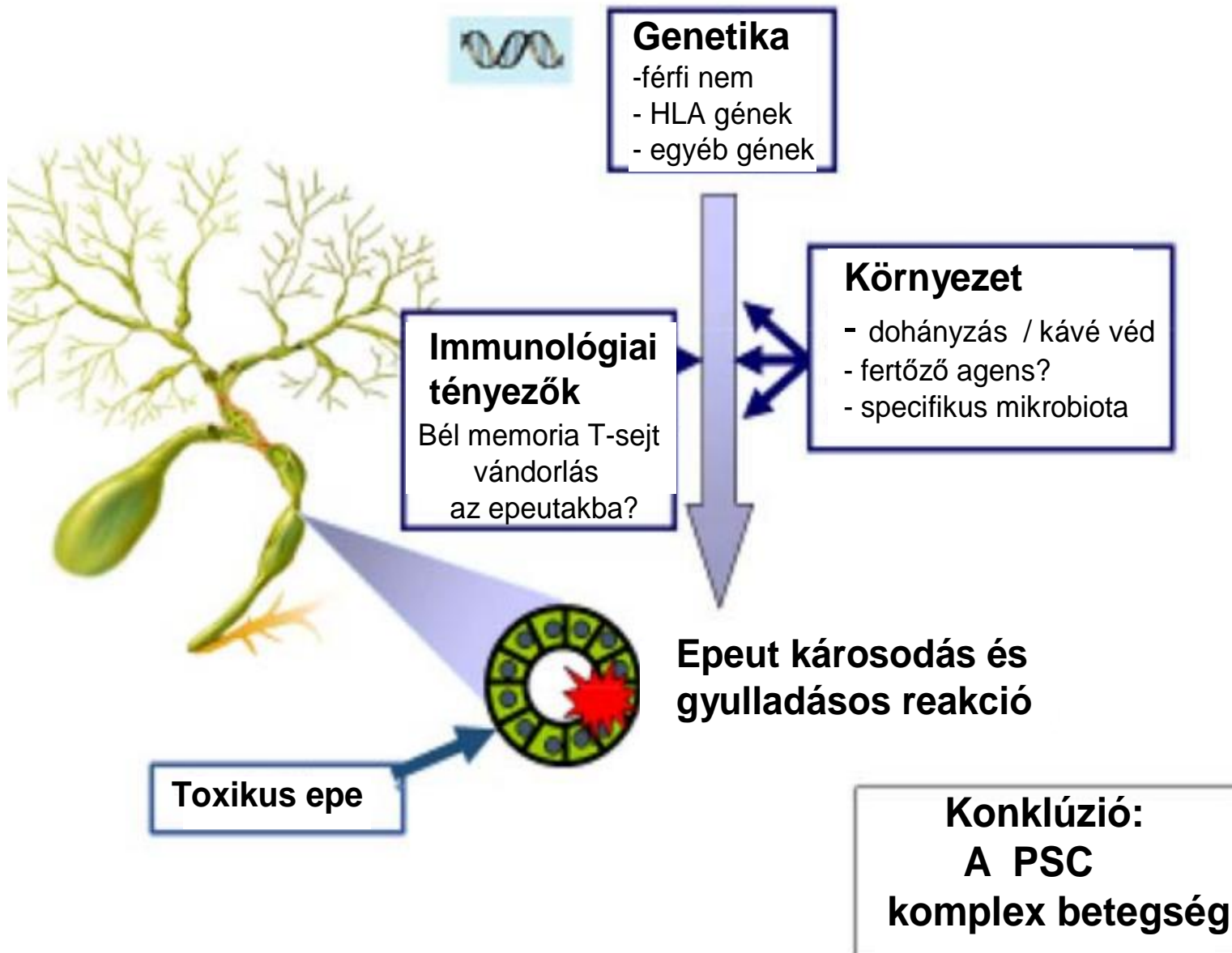
Egyéb társulások: thyreoiditis, SLE, RA, Sjögren szindróma, mediastinalis fibrosis, AIH, coeliakia.

PSC



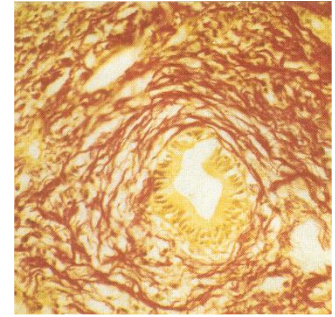
az intrahepatikus és az extrahepatikus epeutak gyulladása, obliteratív fibrosisa

PSC patogenezis



PSC patogenezis

Genetika



- Familiaris esetek gyakori előfordulása PSC-ben: az elsőfokú rokonokban 10-szeres a PSC kockázata

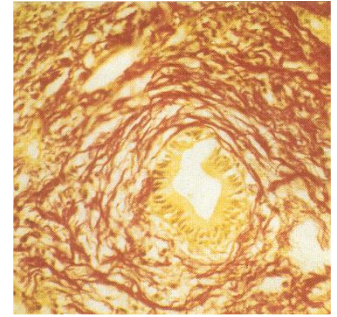
- Az korai kandidátusgén vizsgálatok PSC betegekben **MHC** HLAB8, HLA DR3, DR4 gyakoriságát találták
= **immunregulációs zavarra hajlamosító** allelek

MHC I. o. HLA-B8 (B1*0801), rs3099844, rs2844559 **5x kockázat**

MHC II. o. HLA-DRB1*0301, -DQA1*0501, -DQB1*02 **hajlamosít**
HLA-DRB1*04, -DQA1*03, -DQB1*03 **protektív** hatású.

- **A teljes genom társulás (GWAS) vizsgálatok**
Összesen 23 fogékonysági locust igazoltak PSC-ben
Több olyan fogékonysági locust találtak, amelyek **PSC**-ben és **IBD**-ben is megtalálhatók, de
a 150 IBD-génből csak 10 társul PSC-vel,
a PSC-géneknek csak fele társul IBD-vel.

PSC patogenezis



Környezeti tényezők

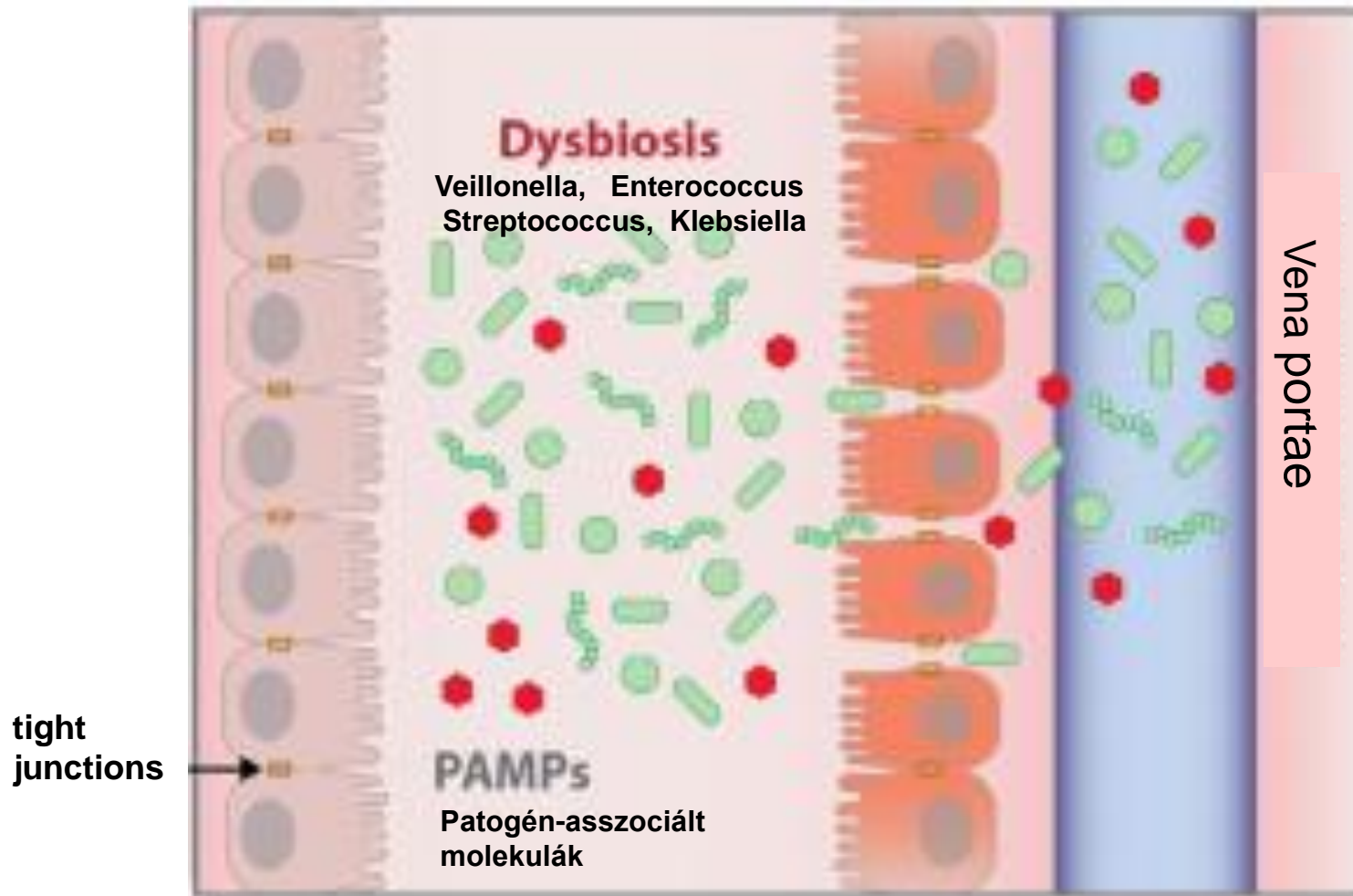
Bakterialis eredet ("leaky gut hypothesis")

- csökkent bélmikrobiota diverzitás, **dysbiosis** (Veillonella, Enterococcus, Streptococcus, Klebsiella)
- a bélnyálkahártya fokozott permeabilitása az enterális baktériumok toxinjaira (LPS) \Rightarrow

Kupffer sejtekben és a bél-eredetű T-lymphocyákban

- **proinflammációs citokinek** (IL-1 β , IFN γ , TFN) \Rightarrow
a **cholangiocyta**kon a citokinek (IL-8) és a kemoattraktánsok szekréciója fokozódik \Rightarrow
- **periductularis gyulladás: cholangitis** és a
- **stellatum sejt (HSC) aktivációjára \Rightarrow fibrosis**

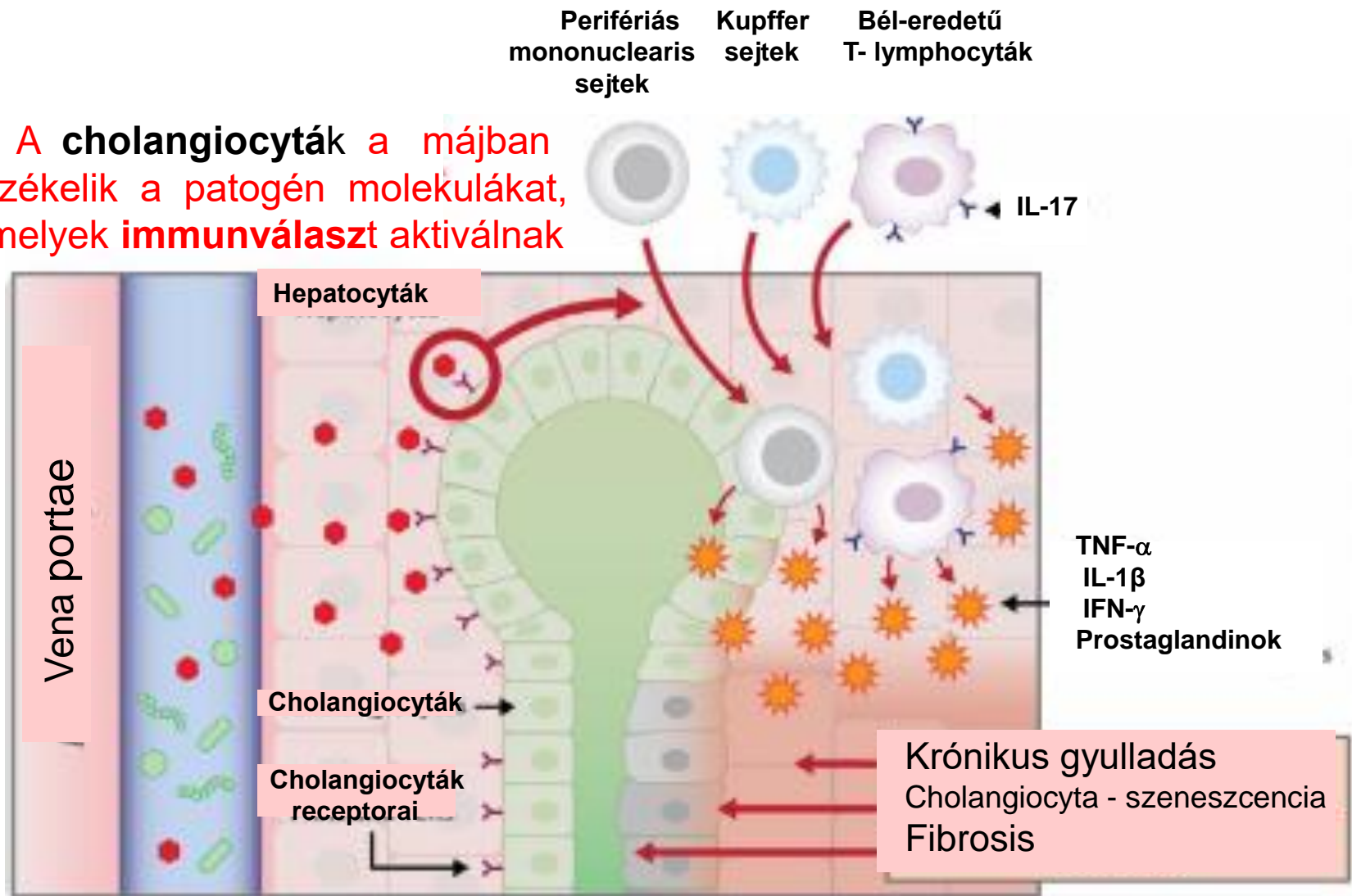
PSC patogenezis: a bél-máj tengely elváltozásai



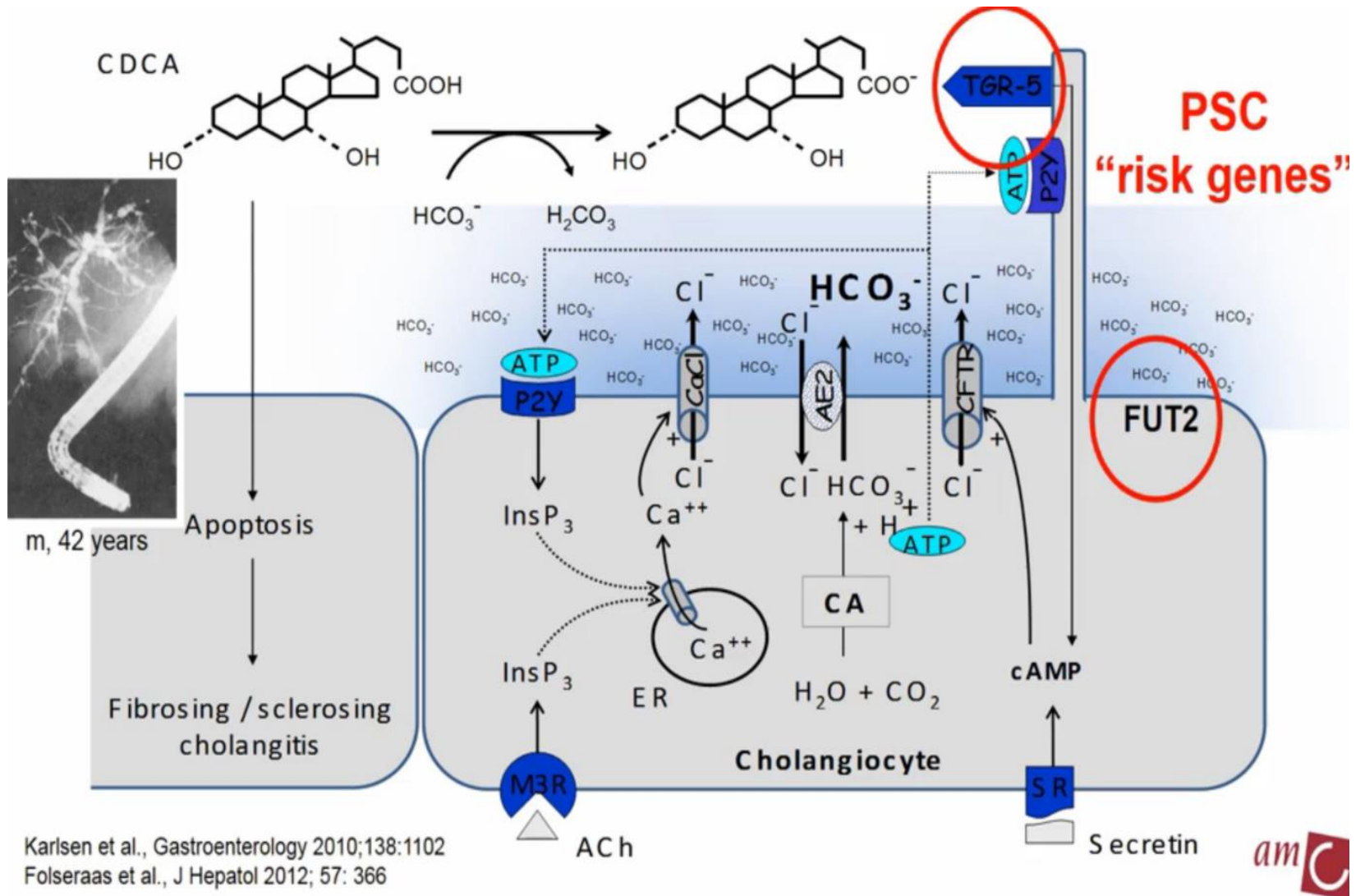
Az enterális **dysbiosis** és a patogén organizmusok toxikus produktumai (**PAMPs**) gyulladásához és az **intestinalis permeabilitás fokozódásához** vezetnek, majd az enterotoxinok a vena portaen keresztül a májba jutnak.

PSC patogenezis: a cholangitis és a fibrosis kialakulása

A **cholangiocyták** a májban érzékelik a patogén molekulákat, amelyek **immunválaszt** aktiválnak



PSC patogenezis: károsodott a "biliaris HCO_3^- ernyő"?



PSC patogenezis

Immunológia

autoimmunitásra genetikailag fogékony

(HLA DR3, DR4-pozitív stb egyéneknél =

CD8 regulatorikus T-sejt funkció károsodás (Treg)

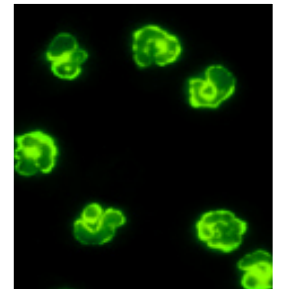
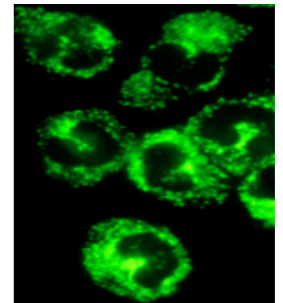
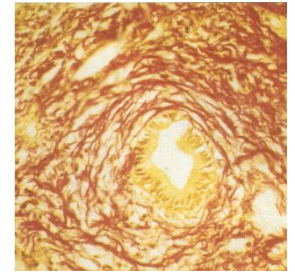
+ fokozott **B-sejt** proliferáció

+ biliaris epithel sejteken kóros **MHC II** expresszió



- **ANCA** = **anti-neutrophil cytoplasm** antitest
keresztreagál cytoplasmikus granularis proteinekkel
(elastase, cathepsin, lactoferrin, tubulin és a bakteriális
antigenekkel)

- **ANNA** = **anti-neutrophil nuclearis** antitest
- colon-antigennel és cholangiocytákkal reagáló
autoantitestek (autoantigen: 40 kD protein)
- simaizom- és antinuclearis antitestek (SMA, ANA)
- IgM-emelkedés, immuncomplexek ⇒ vasculitis



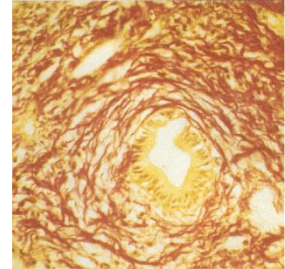
PSC: klinikum

Tünettan

70%-ban fiatal (25-45 éves) férfiak betegsége

IBD-vel társul az esetek 60-80%-ában

(80% C.U. - 10% Crohn - 10% intermedier)



Gyakori - recidiváló *bakterialis cholangitis*

- *domináns striktúra (DS):* klinikailag jelentős stenosis
(közös epevezeték: <1.5 mm, ductus hepaticus < 1.0 mm).
- *hepatobiliaris malignitás* (CCA 20% 30 év alatt)
- ha IBD: 9x a kockázat *colon carcinomára*

Diagnózistól a TX-ig medián időtartam 13-21 év

Halálok: (évente 3%) májelégtelenség vagy CCA

- | | |
|--------------------------------------|-------|
| - sokáig tünetmentes lehet | (30%) |
| - pruritus, fogyás, májtáji fájdalom | (70%) |
| - icterus, lázas állapotok | (50%) |
| - epekőbetegség | (30%) |

CCA = cholangiocarcinoma

TX = transzplantáció

PSC diagnózis

- **cholestasis** (szerum ALP, GGT, sebi emelkedés)

ALP: = epesav retenció. (Fiatalokban: csont-eredet is!)

Ha a szűkület megoldódik (ERCP) – csökkenhet
Javulásra utal: 15 hó kezelés után: **40%** csökkenés,
vagy **<1,5 x** normál érték

GGT: ritkán álnegatív! gyermekekben jobb mint az ALP
(vese-, pancreas-eredetű is lehet)

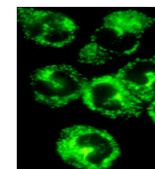
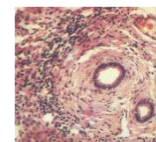
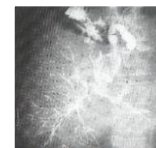
Bilirubin: csak késői stádiumban (> 3 hónap: rossz prognózis!)
Ha a szűkület megoldódik (ERCP) – csökkenhet

- **típusos ERCP / MRCP elváltozás**

- **hisztológia** - „small bile duct PSC” esetén!
 - autoimmun hepatitis overlap?

fibrosis non invaziv - ELF, Fibroscan,
- lépnagyság (>120 mm)

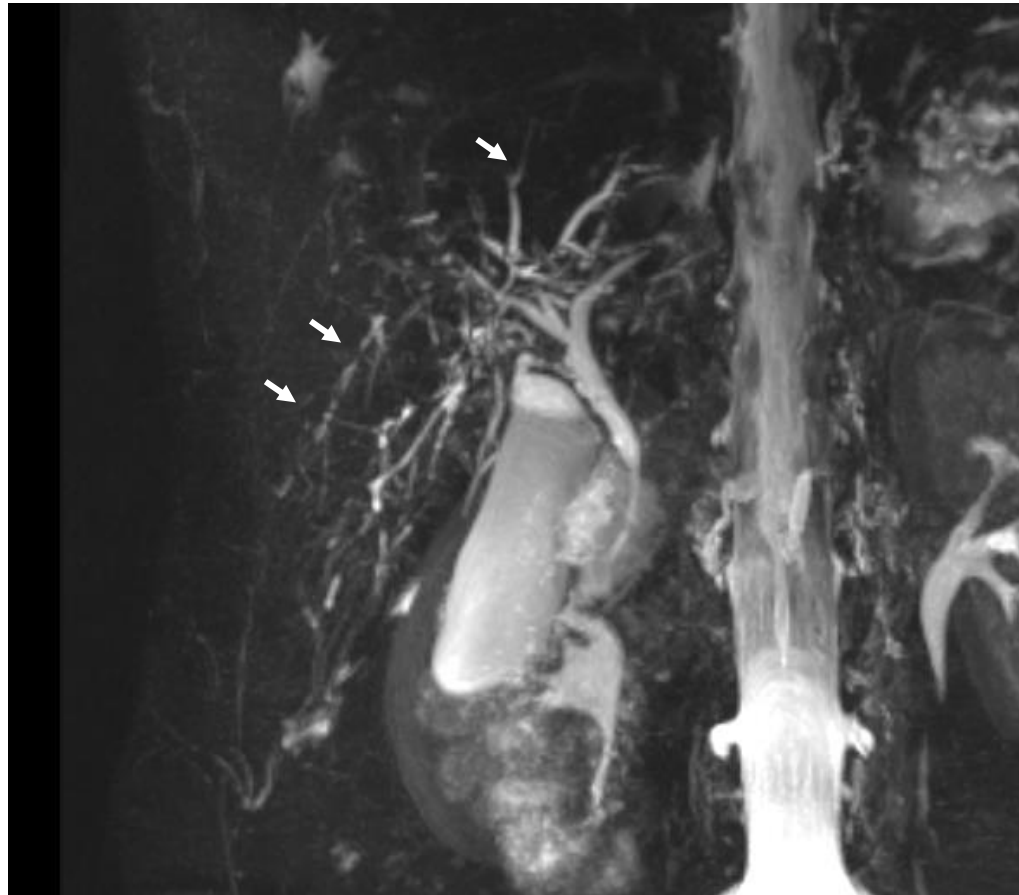
- **autoantitestek** (pANCA, ANNA)



PSC - Radiologiai diagnózis



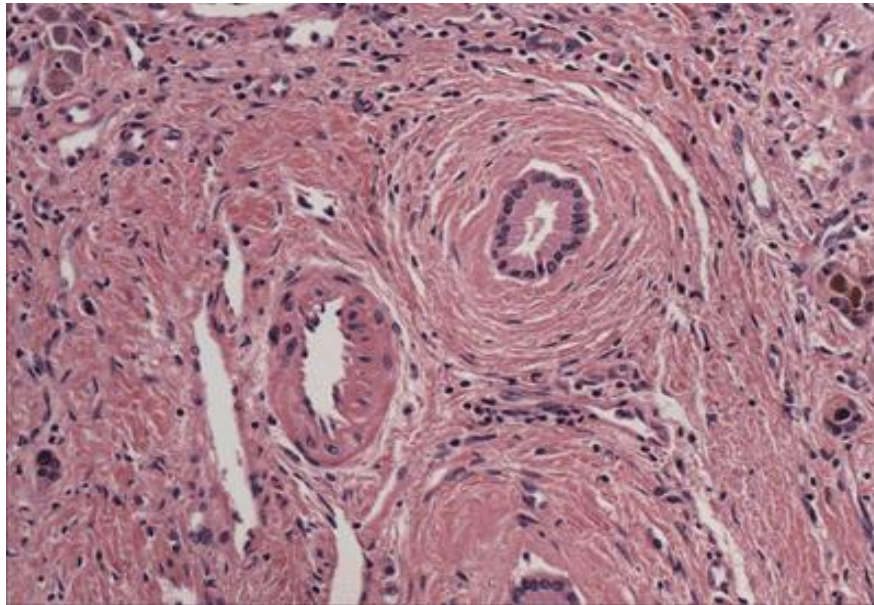
ERCP



MRCP

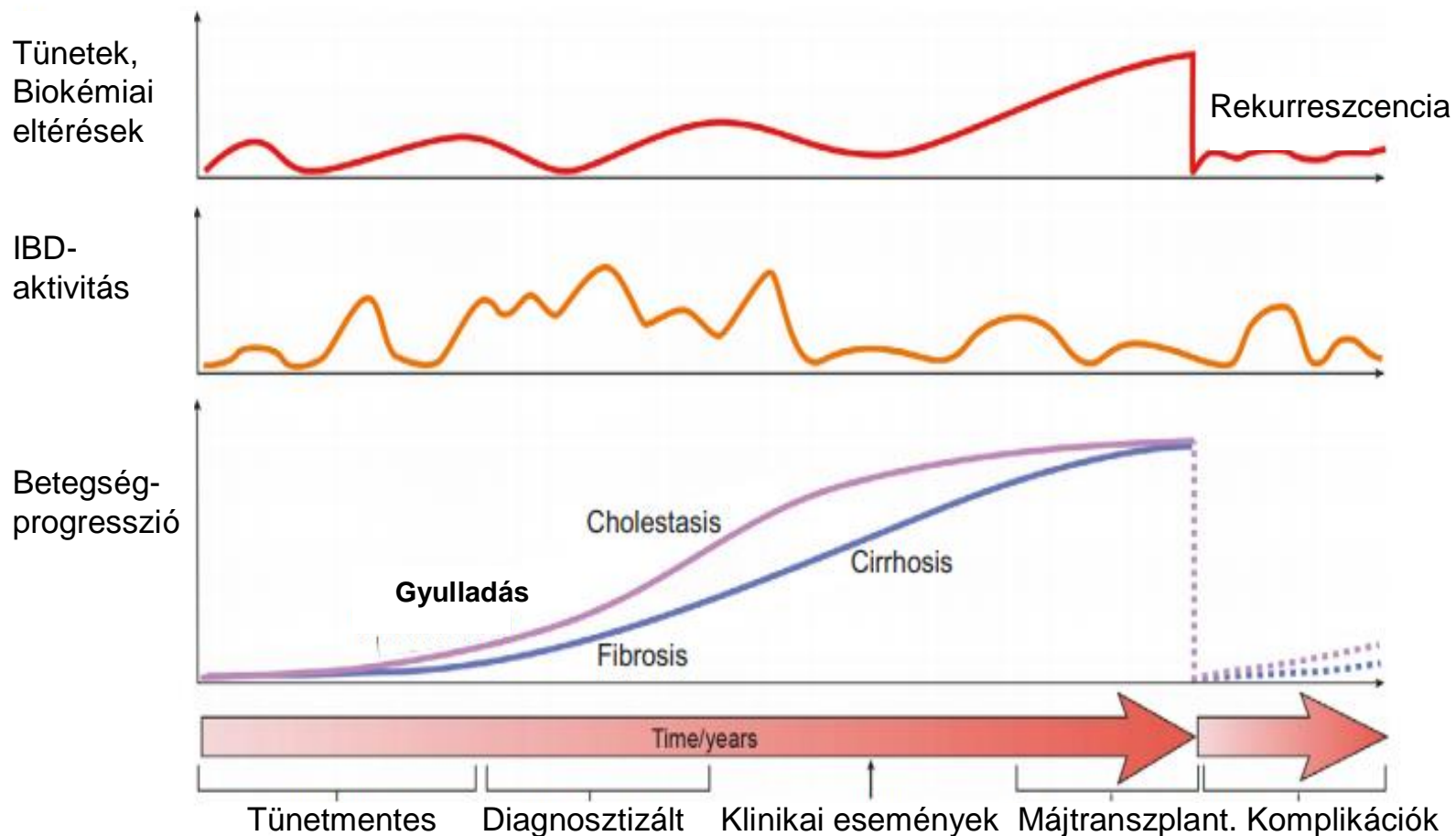
PSC diagnózis: májbiopszia

Indokolt: negatív ERCP ("small duct PSC") esetén

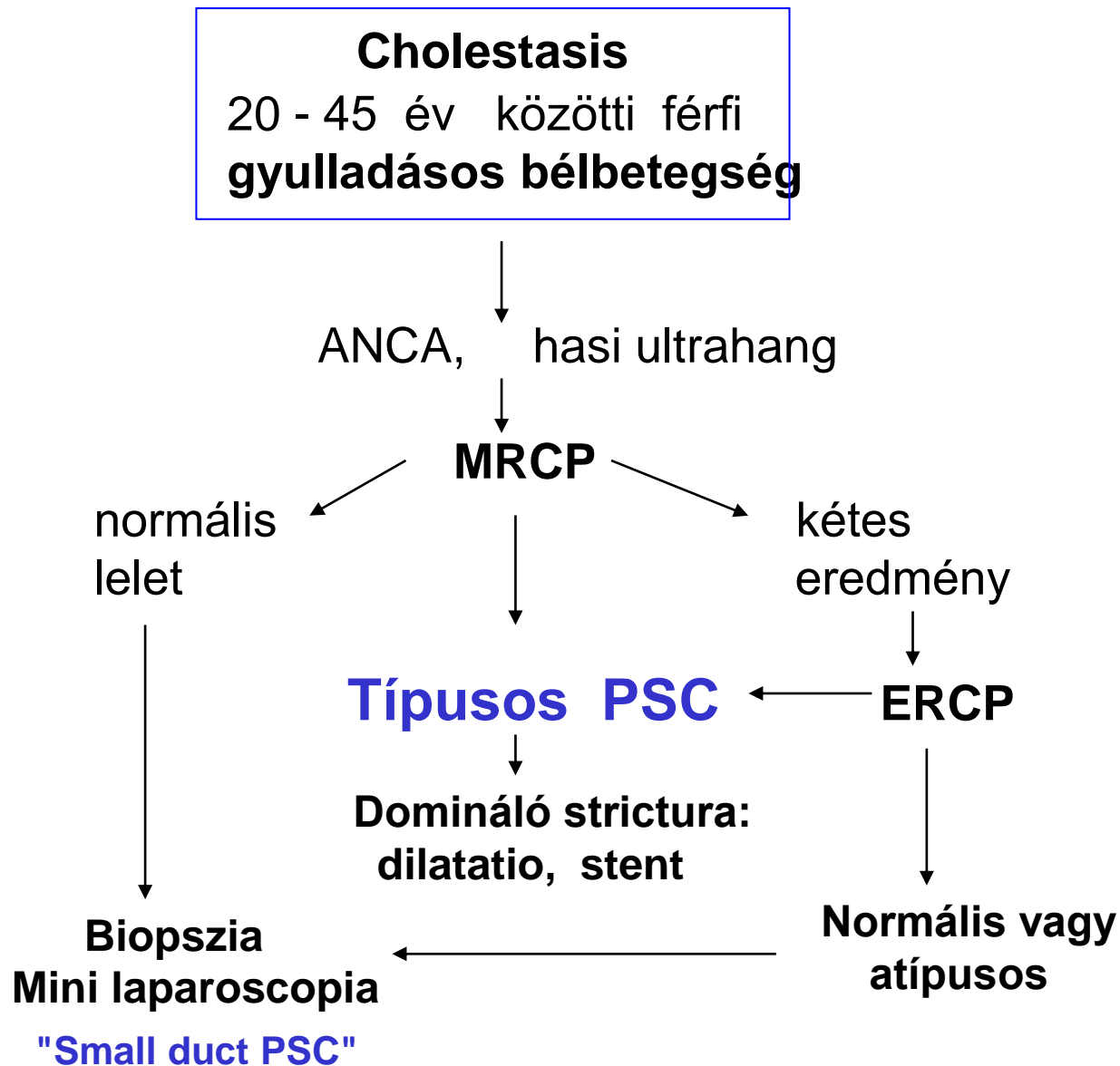


Epeutakat „hagymalevélszerűen” kötőszöveti rostok és nagyszámban lymphocyták veszik körül

PSC kórlefolyása



PSC: diagnosztikus algoritmus



A PSC differenciál diagnózisa

Alagille szindróma

Cisztás fibrosis

Epeut atresia

Sarcoidosis

Secunder sclerotizáló cholangitis

Infekciós cholangitis

Ischemiás epeuti léziók

Gyógyszerindukálta cholestasis

Autoimmun cholangitis IgG4 típus

Graft versus host betegség (GVHD)

Máj allograft rejekció

Daganatok társulása PSC-ben

- Cholangiocarcinoma** PSC betegek 10-20 %-ában alakul ki, **évente 1.5 %** (gyakran a diagnózistól számított 1 éven belül)
Icterus, férfi dominancia, hasi fájdalom jellemzi.
Dohányzás növeli a kockázatot.
- Colorectalis carcinoma** 9-szeres kockázat PSC + colitis ulcerosa esetén
(PSC + colitis ulcerosa: **évente colonoscopia !**)
- Pancreas carcinoma** 14-szeres kockázat PSC betegekben?
Hasi ultrahang!(CT?)

PSC: az alapbetegség kezelése

PSC-ben nem ismert hatékony specifikus farmakoterápia

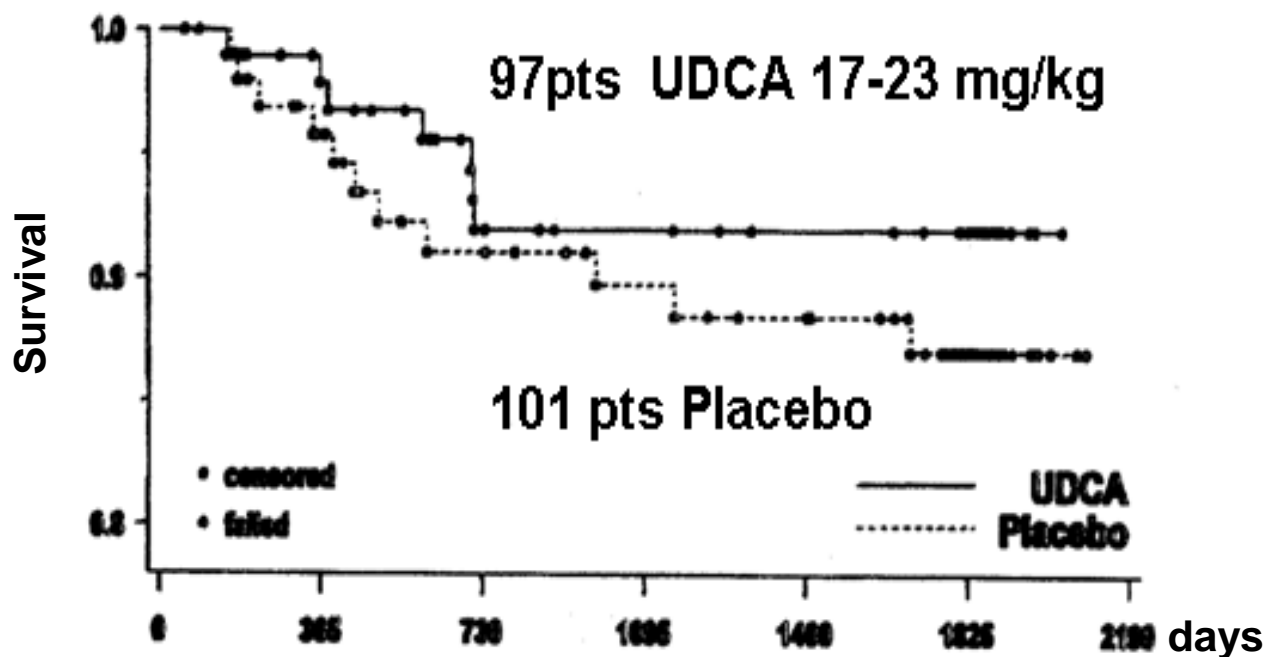
Ursodeoxycholsav (UDCA) (15-20 mg/kg)
PSC-ben a cholestasist javította de a túlélést nem,
nagy dózisban (28-32 mg/kg) rontotta a prognózist.

UDCA ma elsővonalbeli kezelésként nem ajánlott

- Cholangioplastika, ballon dilatáció, műtét
- Új lehetőségek: nor-UDCA, OCA, fibrátok?
antibiotikumok (vancomycin)
széklet transzplantáció?
immunmodulánsok?
- Májtranszplantáció (fontos az időzítés)

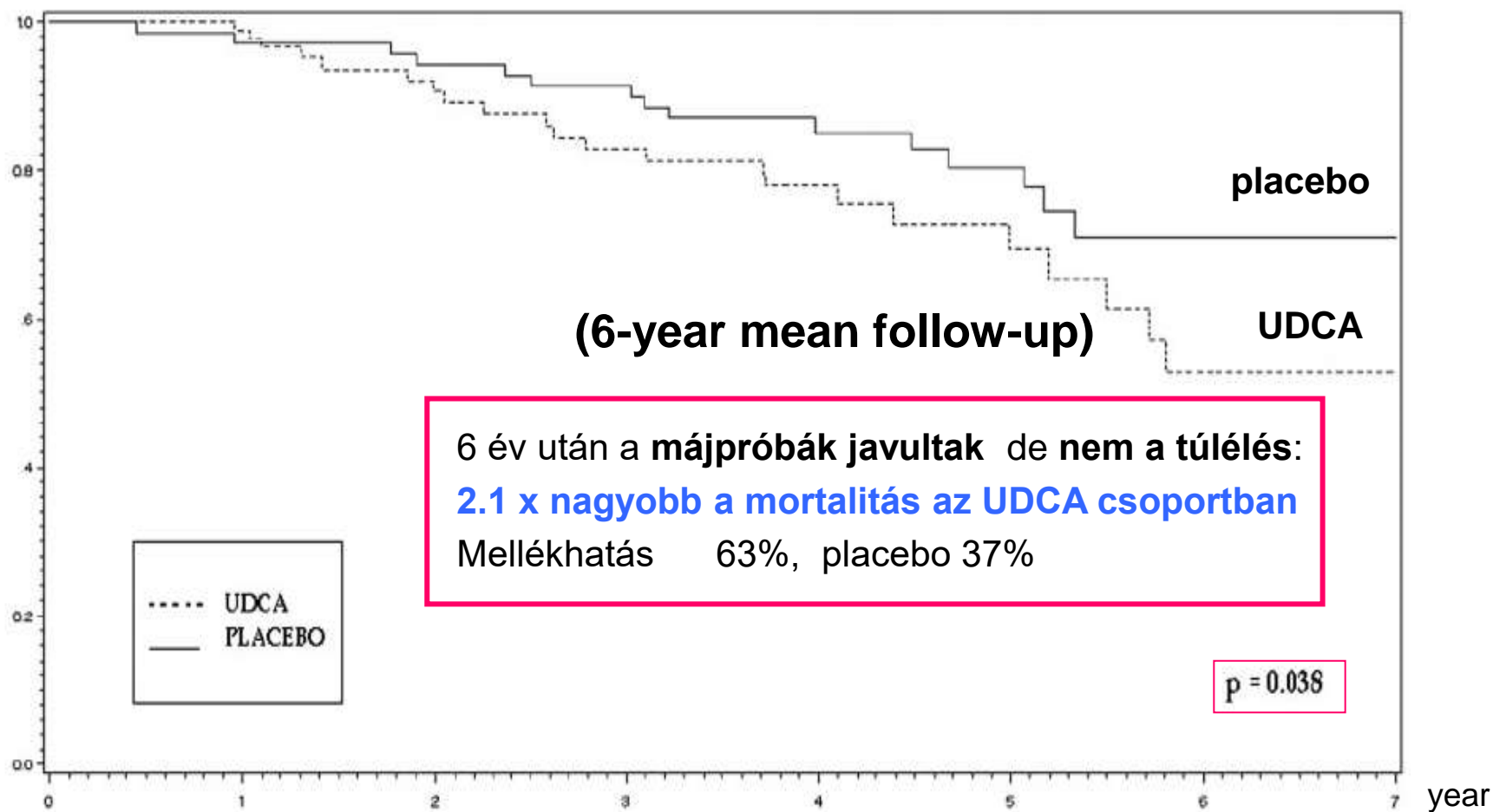
PSC: a szokásos dózis UDCA hatása a túlélésre nem volt jelentős

Moderate dose UDCA

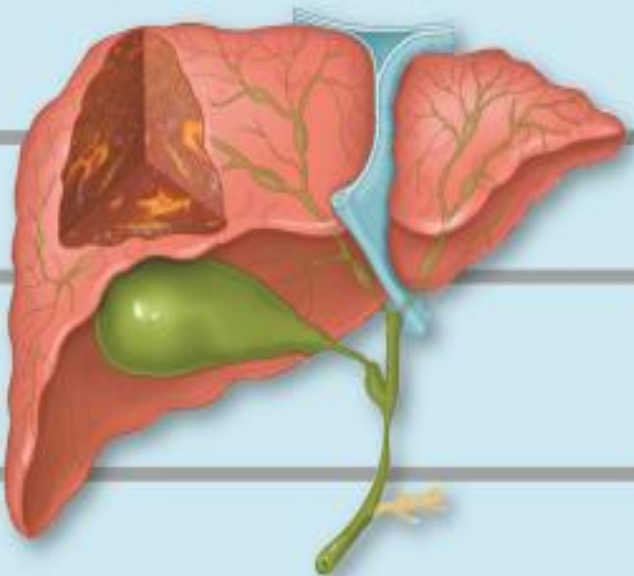


**Death or Transplantation: (6-year)
7.2% UDCA vs 10.9% placebo (NS)**

**PSC: a nagy dózis (28-30 mg/kg) UDCA
a placebohoz képest nagyobb mortalitással járt**



Új terápiák PSC-ben

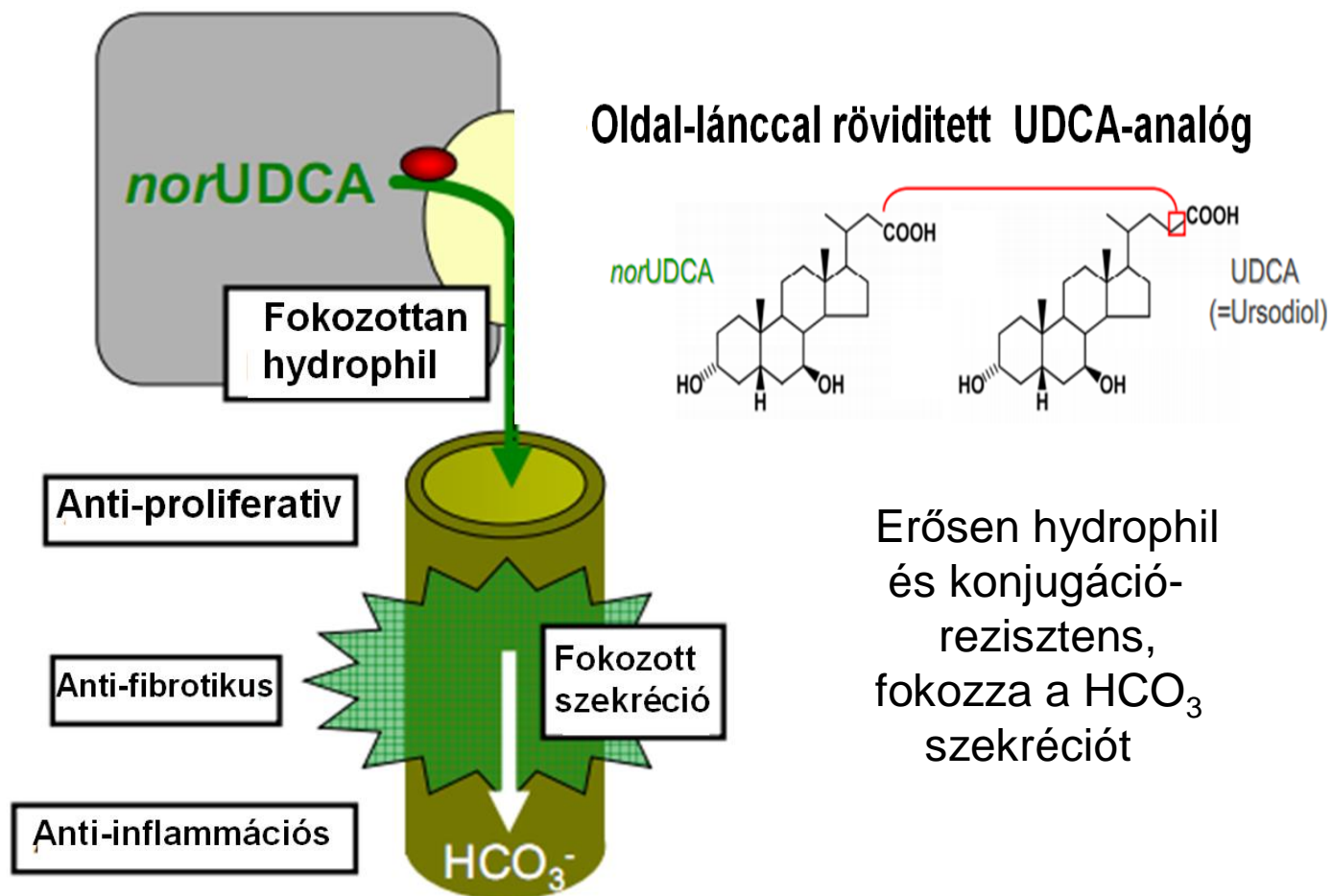
Kezelés	Epeúti szükületek és cholestasis	ALP jelzés
Epesav-alapú terápia <ul style="list-style-type: none"> - norUDCA - FXR és FGF analógok 		✓
PPAR agonisták <ul style="list-style-type: none"> - bezofibrát és fenofibrát 		✓
Mikrobiota-alapú terápia <ul style="list-style-type: none"> - antibiotikum (vancomycin) - széklet transzplantáció 		✓
Immunmodulációs terápia <ul style="list-style-type: none"> - steroidok és azathioprin - calcineurin inhibitorok - anti-TNFα - vedolizumab 		✗

© K. C. Toverud CMI

Vesterhus M, Karlsen TH J Gastroenterol 2020; 55:588-614.

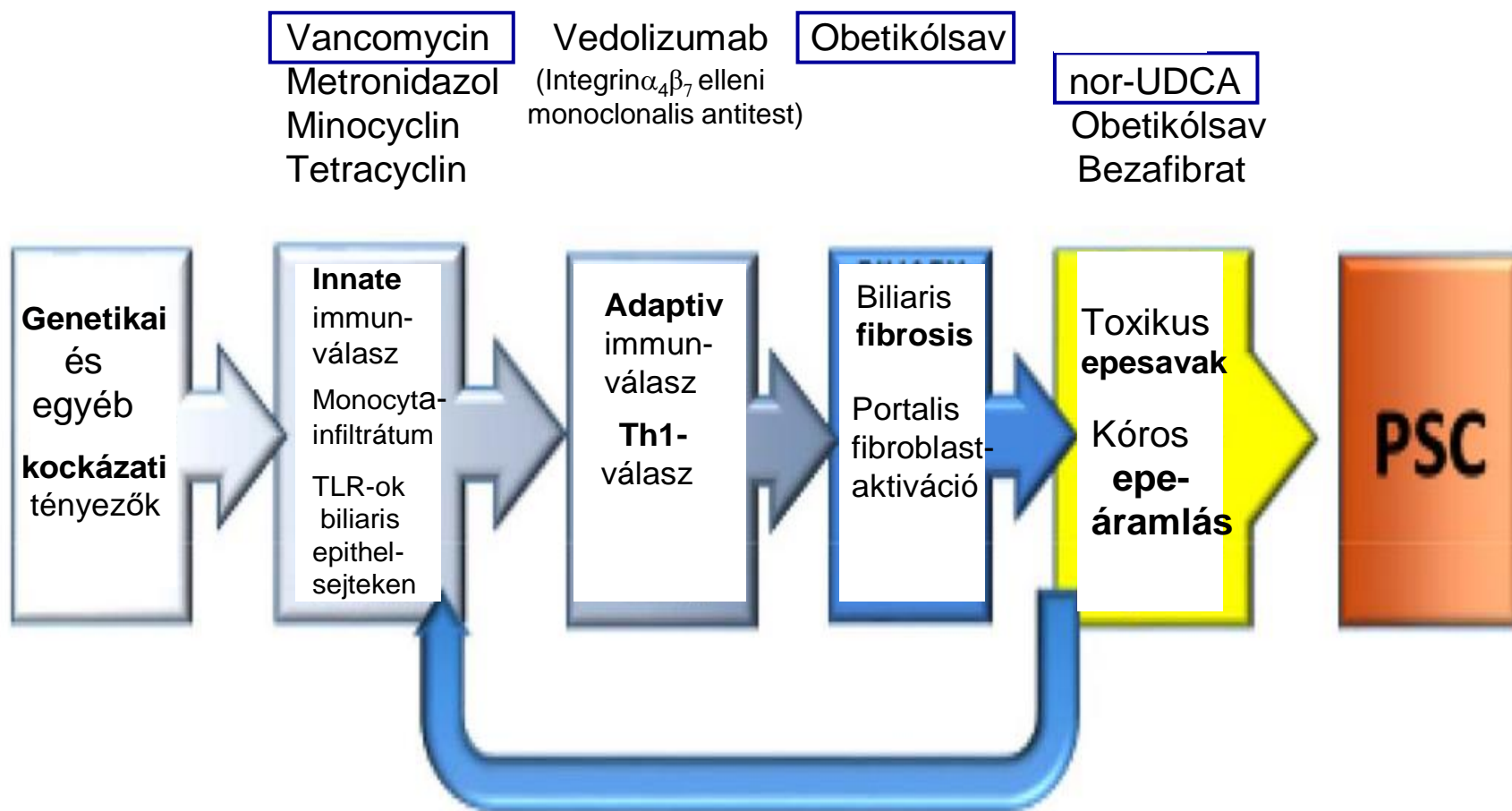
Ha 12-15 hónapos kezelés után $ALP < 1.5$ nom vagy 40%-ot csökkent = jelentős javulás: nő a túlélés, csökken a cholangiocarcinoma kockázata.

PSC kezelés új lehetőség: norUDCA



500-1000 mg/nap norUDCA dózisdependens módon ALP csökkenést okozott

PSC: patogenezis és terápiás lehetőségek



A **vancomycin** nemcsak antibakterialis de **immunmoduláns** hatású: adására csökkent a TNF és a TGF β szint, nőtt a Treg sejtszám, javult a cholestasis, az endoscopos kép és az IBD is.

Májtranszplantáció

Jelenleg a PSC-ben az egyetlen hatékony *kuratív terápia*
Erre sokszor a diagnózistól számított 20 év után kerül sor.

Indikáció:

- végstádiumú májbetegség,
- életminőséget rontó recidiváló cholangitisek,
- biliaris daganat gyanúja.

Gyakori egyrészt az akut vagy krónikus **rejectio**,
másrészt a graftban a **PSC kiújulása** (20-50%),
(főként az IBD-vel társult PSC-ben)

Májtranszplantáció előtt az IBD remisszióban legyen,
(de nem feltétlenül szükséges a colectomia).

PSC szövődmények kezelése

Pruritus: cholestyramin, (4x4 g), fenobarbital (160 mg)
(70%) antihisztaminok, naloxon, naltrexon
rifampicin (3-600 mg/nap)
plazmaferézis, fototerápia, májtranszplantáció

Steatorrhea: 40 g zsír, közepes szénláncú zsírsavak
Vitamin-szubsztitúció (A, D, E, K vitamin)

Cholangitis: ciprofloxacin + Klion, epeúti lavage

Choledocholithiasis, cholelithiasis: ERCP, EST, műtét

Cholangiocarcinoma (CCA)

PSC-ben évente 1.5% a CCA kockázat (10 év: 20%)

Terápia: Resectio + irradiatio + gemcitabin + cysplatin?

PSC diagnosztikához és követéshez

Ultrahang: A ductus cysticus, a choledochus és az
(UH) epehólyag is mutathat eltérést PSC-ben!
Cirrrosisban 6 havonta kontroll! HCC?

ERCP: sepsis, pancreatitis kockázat! Helyette: **MRCP!**

Diagnóziskor kötelező a colonoscopia (szövetten is!)
(60-80 % előfordulás IBD)

Lefolyás alatt: ha IBD + PSC: évente colonoscopia!

PSC-ben 6 év alatt: 161 X kockázat cholangiocarcinomára
a betegek 13%-nak lett daganata
(évente 1.5 % a CCA kockázata)

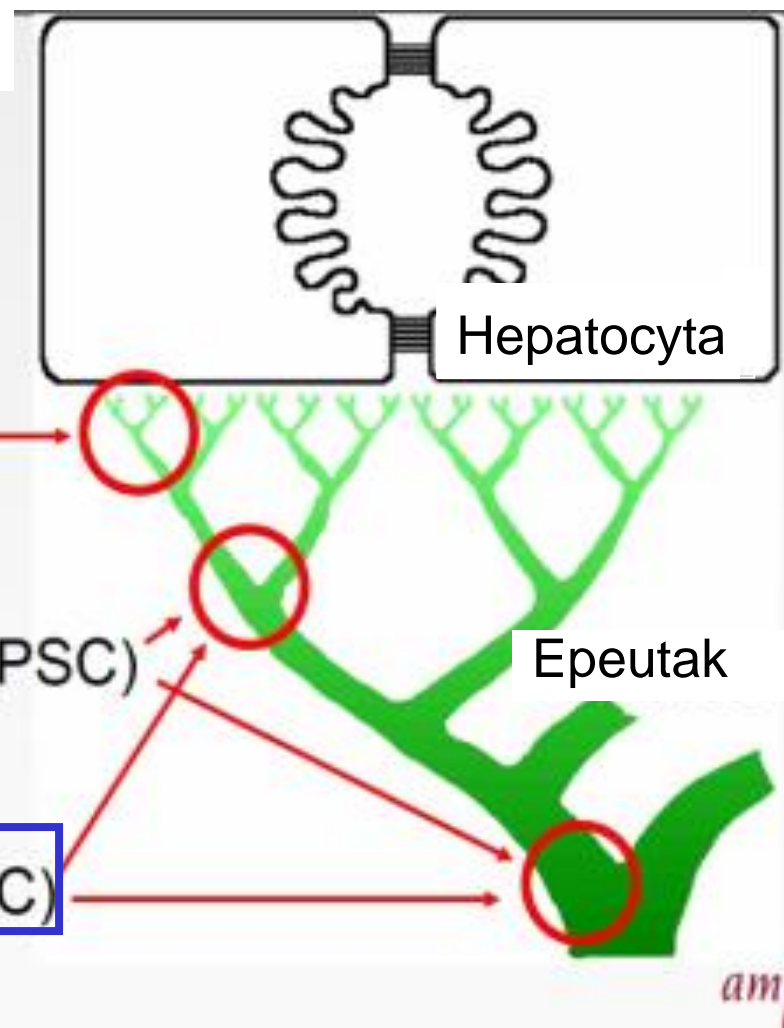
Évente hasi UH: epehólyag, epeutak? (Epekövet műteni!)
Két évente MRCP (cholangiocc?)

Autoimmun cholestasisos májbetegségek

Primer biliaris cirrhosis =
Primer biliaris cholangitis (PBC)

Primer sclerotizáló cholangitis (PSC)

IgG4-asszociált cholangitis (IAC)



IgG4-asszociált cholangitis

PSC-nek felel meg klinikailag, 40 év férfiakban, de nem társul IBD-vel!

Jellemző a magas szerum **IgG4** szint és a májban, epeutakban IgG4 plasmasejt infiltráció

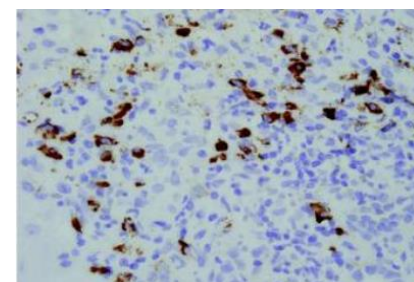
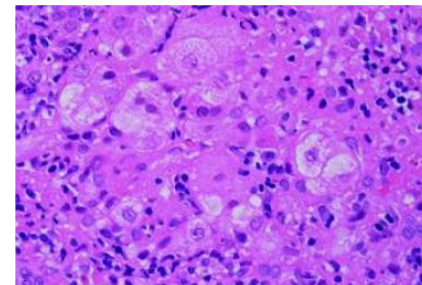
Társul **autoimmun pancreatitiszel** (UH kép!)

Sclerotizáló sialadenitis, retroperitonealis fibrosis, abdominalis IgG4-lymphadenopathia is előfordul

Kezelés

Steroid terápiára 3 hónapon belül gyógyul.
Relapsusban + azathioprin adása javasolt

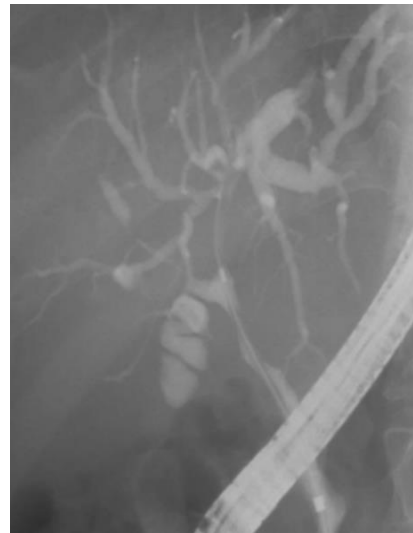
PSC esetek 20 %-ában van IgG4 szaporulat
– PSC altípus?



IgG4 immunfestés

IgG4-asszociált cholangitis

Steroid kezelés előtt

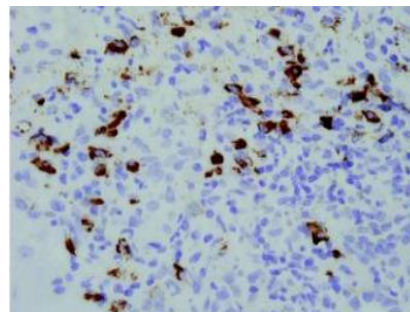


Steroid kezelés után

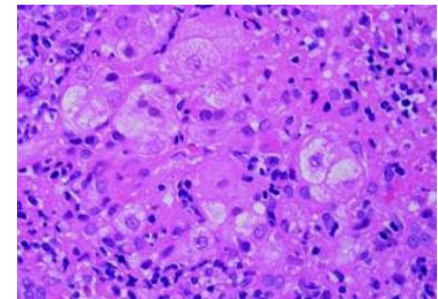


CT

ERCP



IgG4 immunfestés



Hisztológia

"Overlap szindrómák"

"Overlap szindrómák"

Két autoimmun májbetegség
előfordulása egy betegben

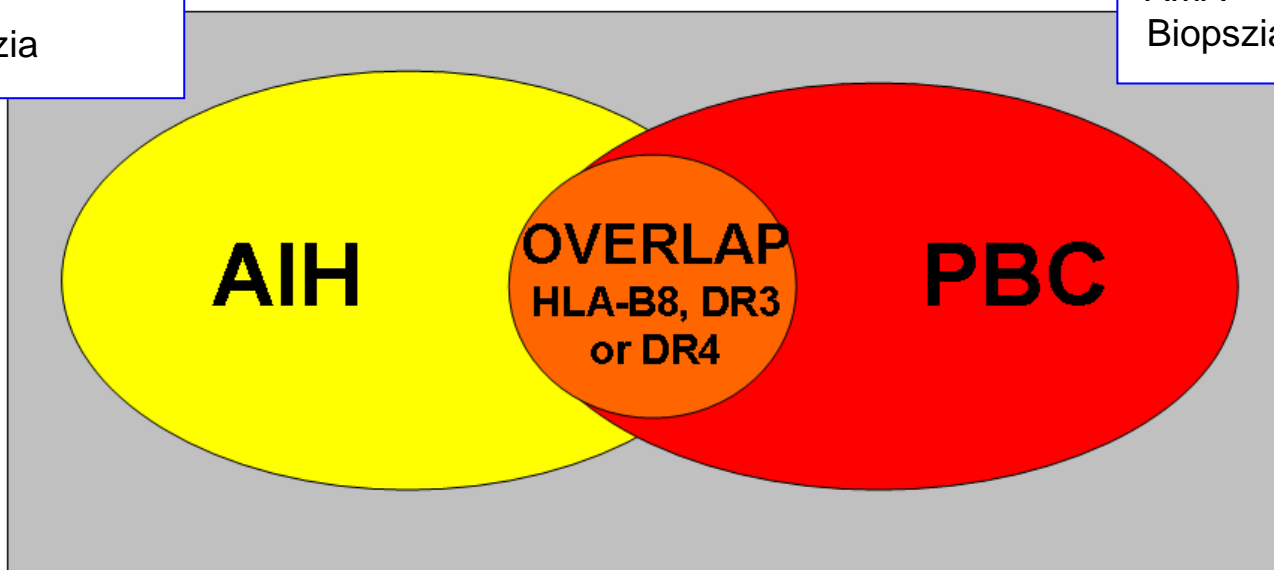
- a) egyidejűleg vagy
- b) egymást követően

AIH

GPT 5x norm
IgG 1.2 x norm
SMA
Biopszia

PBC

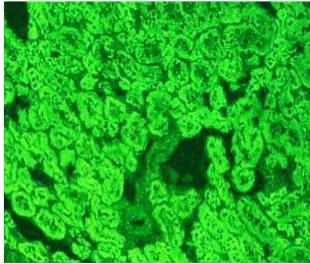
ALP 2 x norm
GGT 5x norm
AMA
Biopszia?



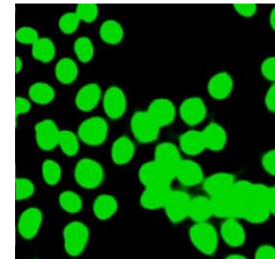
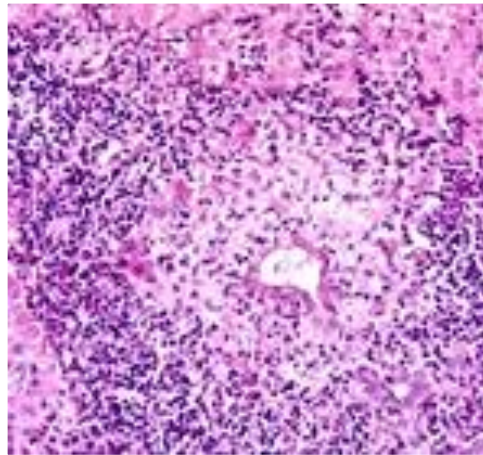
PBC betegek 10%-ában AIH jellegzetességei is

PBC / AIH overlap szindróma

PBC* - kísérő AIH vonásokkal



AMA



ANA

Szekvenciálisan jelenhet meg, bármelyikkel kezdődhet

Gondolni kell rá, ha a PBC nem reagál UDCA-ra!

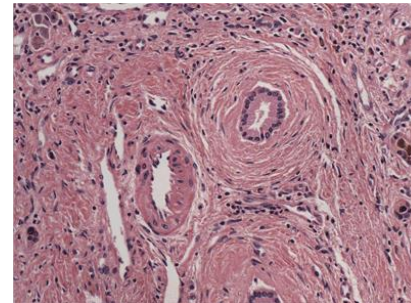
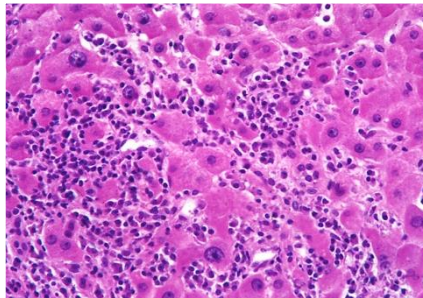
Diagnózis: biopszia, GPT, IgG, AMA, ANA, SMA, SLA

***PBC= primer biliaris cholangitis**

Overlap szindróma: AIH /PSC

Gyermekekben viszonylag gyakran:

AIH progrediál PSC-be



Autoimmun sclerotizáló cholangitis

PSC-ben 10-15%-ban fordul elő AIH

Ha AIH-ben cholestasis jelentkezik:
PSC gyanú (AIH/PSC overlap) **(MRCP!)**

Terápia: steroid + azathioprin + UDCA.

Gyermekkori autoimmun májbetegségek



- Autoimmun hepatitis AIH

1-es típusú AIH-ben: az **ANA** és az **SMA** a jellemző marker,

2-es típusú AIH-ben: az **LKM-1** és a májcytosol-1(**LC-1**) antitest

A **2-es típusú AIH** agresszivebb lefolyású, mint a felnőttkori, gyorsabb a hepatitis **cirrrosis**ba történő progressziója, 40%-ban autoimmun betegség **családi** halmozódása, **IgA** hiány, 20%-ban: **extrahepatikus** immunbetegség (IBD,DM,vitiligo,coliakia)

Az autosomalis recessziv genetikai betegség: **APECED**

autoimmun polyendokrinopathia-candidiasis-ectodermalis dystrophia szindróma

Addison-kórral, hypoparathyreosissal, candidiasissal

az esetek 20%-ában **2-es típusú AIH**-szel is társul.

- Autoimmun sclerotizáló cholangitis (ASC) (AIH+PSC)

szerológiailag és hisztológiailag az 1-es típusú **AIH**-nek felel meg, gyakori (75%) az anti-neutrophil cytoplazma antitest (pANCA), jellemző, hogy a **cholangiográfia** **epeuti károsodást** mutat. Az ASC-t gyakran (45%-ban) kíséri gyulladásos **bélbetegség** (AIH-ben ez 20%).

- Gyermekkori májtranszplantációt követő de novo AIH

ritka, az esetek 4-6%-ában fordul elő, ANA, SMA pozitív

Gyermeckori autoimmun májbetegségek

Kezelés

Az AIH standard terápiájára nem reagálóknak azathioprin helyett **alternatív immunszuppresszió**: mycofenolat, cyclosporin, **tacrolimus**, sirolimus, rituximab, infiximab, ciklofoszfamid?

Prednizolon-intolerancia esetén (ha nem cirrhosisos) **budezonid** jön szóba. (Extrahepatikus hatás nincs)

A kezelés célja az AIH **teljes remissziója**: vagyis

- szövettanilag igazolt inaktivitás,- a transzaminázok
- és az immunglobulinok teljes normalizálódása, és
- autoantitestek negativitása, vagy alacsony (1:20) titere,

Feltétel: a **2-3 éves immunszuppresszív terápia**.

A tartós remisszió és a kezelés elhagyása után is legalább 5 évig még szükséges a beteg ellenőrzése.

Összefoglalás

Az autoimmun májbetegségek ismeretlen eredetű, progresszív gyulladásos kórformák.

Keletkezésükben genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatása meghatározó.

Kezelésük csak akkor lehet sikeres, ha korrekt a diagnózis és az indikáció, megfelelő a terápiás séma és a mellékhatásokat időben felismerjük.

Autoimmun hepatitisben a folyamatos, több éves immunszuppresszió, primer biliaris cholangitisben az ursodeoxycholsav javíthatja a prognózist.

PSC kezelése jelenleg még komoly kihívást jelent

Cirrhosisban a májtranszplantáció a terápia.



Köszönöm a figyelmet!