

AUTOIMMUNOLOGICZNE ZAPALENIE WĄTROBY WYSTĘPUJĄCE W POPULACJI DOROSŁEJ

AUTOIMMUNE HEPATITIS OCCURRING IN THE ADULT POPULATION

Ewa Dutkiewicz^{1, 2}

¹ Zakład Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów, Instytut Zdrowia Publicznego

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. nadzw. dr hab. n. med. Stanisław Dutkiewicz

² Oddział Zakaźny

Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

Ordynator: prof. nadzw. dr hab. n. med. Wiesław Kryczka

STRESZCZENIE

Prawidłowo działający system odpornościowy chroni człowieka przed wirusami, bakteriami, grzybami i pasożytami. Do zasadniczych właściwości układu odpornościowego należą rozpoznanie antygeny, swoistość reakcji i pamięć immunologiczna. W chorobach autoimmunologicznych struktury własnych tkanek stają się antygenami, przeciwko którym organizm wytwarza przeciwciała. Diagnostyka i leczenie wirusowego oraz alkoholowego zapalenia wątroby są dość dobrze opracowane, modyfikowane zgodnie z postępem wiedzy medycznej, natomiast rzadziej występujące przewlekłe choroby wątroby ciągle sprawiają wiele kłopotów dotyczących klasyfikacji, leczenia, monitorowania i prognozy. Rozwój immunodiagnostyki pozwolił na sprecyzowanie rozpoznań dotychczas nieokreślonych zapaleń wątroby. Dużą trudność sprawia nadal interpretacja wyników łącznie z klinicznymi objawami często nakładanymi z innymi chorobami z autoagresji. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pierwotna żółciowa marskość wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych stanowią coraz większą grupę rozpoznawanych schorzeń wątroby. Wynika to zapewne z większych możliwości diagnostycznych pozwalających na wcześniejsze ich wykrywanie, lecz także z narastającego problemu klinicznego. Leczenie chorych z AZW jest przewlekłe, wymaga monitorowania i indywidualnego prowadzenia pacjenta.

Słowa kluczowe: AZW, PŻMW, PSC, przeciwciała ANA, ASMA, LKM, M2, p ANCA, anty LC, SLA, anty ASGPR

SUMMARY

A properly functioning immune system protects the human-being from viruses, bacteria, fungi and parasites. Identification of the antigen, specificity of the reaction and immune memory are part of the principle characteristics of an immune system. In autoimmune diseases, the structures of own tissues become antigens, against which the human body produces antibodies. Diagnosis and treatment of viral and alcoholic hepatitis are quite well elaborated, and modified in accordance with the advance of medical knowledge, however more rarely occurring chronic liver diseases still cause many problems concerning classification, treatment, monitoring and prognosis. The development of immunodiagnosis allowed for a clarification of hitherto undetermined hepatitis diagnoses. Interpretation of results in connection with clinical symptoms, often overlapping with other auto-aggression diseases, still causes much difficulty. Autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis comprise an ever bigger group of diagnosable liver illnesses. This results most probably from greater diagnostic possibilities allowing for their earlier detection, but also from an increasing clinical problem. Treatment of patients with Autoimmune Hepatitis is long-drawn, requires monitoring and individual patient-management.

Key words: Autoimmune Hepatitis, PBC, PSC, ANA antibodies, SMA, LKM, p-ANCA, anti-LC, SLA, anti-ASGPR.

WSTĘP

Podstawowym zadaniem układu odpornościowego w walce z zakażeniem jest rozpoznanie patogenu i uruchomienie odpowiednich reakcji służących do usunięcia go z ustroju. Układ odpornościowy chroni człowieka przed wirusami, bakteriami, grzybami i pasożytami. Do zasadniczych właściwości układu odpornościowego należą rozpoznanie anty-

genu, współdziałanie komórek, swoistość reakcji i pamięć immunologiczna [1].

U podłoża chorób autoimmunologicznych leży brak zdolności do odróżniania własnych tkanek od obcych przez układ odpornościowy, skutkujący przewlekłym niszczeniem i eliminowaniem elementów własnych tkanek.

W chorobach autoimmunologicznych struktury własnych tkanek stają się antygenami (*antibody ge-*

nerators), przeciwko którym organizm wytwarza przeciwciała. Nie wiadomo, czy w tych chorobach zmienia się informacja genetyczna dotycząca struktury własnych tkanek (np. białek), czy zmienia się sposób ułożenia przestrzennego łańcuchów peptydowych i oligosacharydowych własnych białek, czy zmienia się system immunologiczny, który myli się w rozpoznawaniu własnych i obcych elementów [2].

Przewlekłym zapaleniem wątroby (PZW) nazywamy stan zapalny wątroby nieulegający poprawie przez ponad 6 miesięcy [3]. Klasyfikacje przewlekłych zapaleń wątroby na przestrzeni lat opierały się między innymi na ocenie morfologicznej nacieku zapalnego w wątrobie. Wyodrębniono wówczas przewlekłe przetrwałe zapalenie wątroby (*CPH – Chronic Persistent Hepatitis*), aktywne lub postępujące zapalenie wątroby (*CAH – Chronical Active Hepatitis*), zrazikowe zapalenie wątroby (*CLH – Chronical Lobular Hepatitis*) [4].

W 1983 roku Knodell i wsp. zaproponowali klasyfikację opartą na punktowej ocenie nasilenia zmian martwiczo-zapalnych oraz włóknistych (indeks Knodella) [5]. Wadą tej oceny było wykorzystanie w ocenie łącznej cyfrowej zarówno cech zapalenia, jak i włóknienia. W latach dziewięćdziesiątych XX wieku klasyfikacja przewlekłych zapaleń wątroby uwzględniała etiologię, aktywność i stadium zaawansowania zmian zapalnych (*grading*) i włóknistych (*staging*) w punktatach wątroby [6].

Rzadziej występujące przewlekłe choroby wątroby nadal sprawiają wiele kłopotów dotyczących klasyfikacji, monitorowania, leczenia i prognozy.

Badania epidemiologiczne wskazują na duże zróżnicowanie geograficzne występowania autoimmunologicznych chorób wątroby (ACW) [7].

AUTOIMMUNOLOGICZNE ZAPALENIE WĄTROBY (AZW)

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW) jest chorobą przewlekłą, cechującą się martwiczo-zapalnym naciekiem w przestrzeniach okołowrotnych wątroby, obecnością hipergammaglobulinemii, krążących autoprzeciwciał i dobrą reakcją na leczenie immunosupresyjne [8, 9].

Kryteria rozpoznania AZW opierają się na stwierdzeniu podwyższonej aktywności aminotransferaz, hipergammaglobulinemii i obecności przeciwciał: przeciwwądrowych (ANA), przeciw mięśniom gładkim (ASMA), przeciwkrosomalnym LKM1, oraz innych przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi asialoglikoproteinowemu (anty-ASGPR), anty-cytozolu LC1, przeciw rozpuszczalnemu antygenowi

wątrobowemu (anty-SLA/LP), przeciwalktynowych i/lub przeciwciał p/cytoplazmie neutrofilii (pANCA) [10]. Kryteriami histologicznymi rozpoznawania AZW są ogniska martwicy kęsowej, niekiedy z cechami zrazikowego zapalenia wątroby lub martwicy przeszłowej przy braku cech destrukcji dróg żółciowych, ziarniaków, złogów miedzi lub dodatkowych zmian charakterystycznych dla chorób o innej etiologii [11, 12].

Identyfikacja i charakteryzowanie przeciwciał obecnych w surowicy krwi zapoczątkowało prace nad klasyfikacją i diagnostyką autoimmunologicznych schorzeń wątroby [13].

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW) pierwszy opisał Waldenström w 1950 roku. Obserwował on przewlekłą formę zapalenia wątroby u młodych kobiet prowadzącą do marskości narządu. Objawami sugerującymi chorobę były: żółtaczka, podniesiony poziom gammaglobulin i zaburzenia miesiączki u tych pacjentek. Termin autoimmunologiczne zapalenie wątroby przyjęto w 1994 roku podczas Światowego Kongresu Gastrologicznego w Los Angeles poświęconego przewlekłym zapaleniom wątroby [14, 15].

Rozpoznanie AZW ustala się na podstawie wielu kryteriów diagnostycznych, zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Grupy Ekspertów powołanej do zdefiniowania Autoimmunologicznego Zapalenia Wątroby w 1992 roku (*International Autoimmune Hepatitis Group – IAHG*). Należy wykluczyć inne powody przewlekłego zapalenia wątroby [14, 16] (tabela 1).

Kombinacja testów serologicznych i molekularnych, szczegółowy wywiad, ocena histopatologiczna biopsji wątroby, pozwalają na precyzyjne wykluczenie innych niż przewlekłych zapaleń wątroby. Wykonanie biopsji wątroby jest konieczne w celu oceny mikroskopowej biopsji i ustalenia stopnia aktywności zapalnej (*grading*) i włóknienia (*staging*).

Rozpoznanie utrudniają zespoły nakładania, czyli wspólne wystąpienie AZW i PŻMW lub AZW i pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych PSC. W celu wyłączenia chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby (PŻMW, PBC), należy zastosować testy immunofluorescencyjne wykrywające przeciwciała przeciwmityochondrialne (AMA, MIT) oraz swoiste przeciwciała M2 skierowane przeciwko dehydrogenazie pirogronianowej E2 [11].

W innych przypadkach z wysokimi aktywnościami fosfatazy zasadowej (ALP) i gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP), celem wykluczenia np. pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC) konieczne jest wykonanie endoskopowej lub przeszłkowej przezwątrobowej cholangiografii lub cholangio-pankreatograficznego rezonansu magnetycznego [17].

Przypadki przewlekłych chorób wątroby o podłożu genetycznym, wymagają przeprowadzenia badań genetycznych, np. testy ukierunkowane na identyfi-

Tabela 1. Kryteria wykluczenia zapaleń wątroby o innej etiologii zmodyfikowane [14, 16]

| Choroby, które należy wykluczyć | Testy umożliwiające wykluczenie tych chorób |
|---|---|
| Wirusowe zapalenie wątroby typu C | HCV RNA, aHCV |
| Wirusowe zapalenie wątroby typu B, D | HbsAg, aHBctot, aHBcIgM, HBVDNA, aHDV, HDV RNA |
| Wirusowe zapalenie wątroby typu A | a HAV IgM, IgG |
| Mononukleozą (EBV) | Tylko przy podejrzeniu PBD, VCA IgM |
| Wirusowe zapalenie wątroby typu E | Tylko przy podejrzeniu aHEV IgM |
| Cytomegalia | Tylko przy podejrzeniu CMV DNA |
| Zakażenie HSV | Tylko przy podejrzeniu aHSV |
| Półpasiec | Tylko przy podejrzeniu półpaśca |
| Pierwotna żółciowa marskość wątroby | Autoprzeciwciała AMA (MIT), M2 przeciwciała skierowane przeciw dehydrogenazie pirogronianowej E2 |
| Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych PSC | cholangiopankreatografia |
| Choroba Wilsona | Badanie miedzi, ceruloplazminy, badanie w lampie szczelinowej oczu |
| Hemochromatoza | Stosunek żelaza/ferrytyny, biopsja wątroby, testy genetyczne ukierunkowane na identyfikację mutacji genu HFE polegającej na substytucji tyrozyny przez cysteinę C282Y, H63D |
| Niedobór alfa 1 antytrypsyny | Biopsja wątroby, obecność ziarnistości w hepatocytach, zaburzenia frakcji alfa1 globulin |
| Zapalenie wątroby wywołane lekami | Wywiad, LKM-2 |
| Niealkoholowe stłuszczenie wątroby | USG, biopsja, wywiad |

kację mutacji genu HFE w hemochromatozie, oraz wykonania specyficznych badań biochemicznych m.in. przy podejrzeniu choroby Wilsona badanie stężenia miedzi i ceruloplazminy w osoczu. Istotniejsza diagnostycznie jest ocena stężenia miedzi w dobowej zbiórce moczu. Przy hemochromatozie kliniczne rozpoznanie polega przede wszystkim na pomiarze żelaza i ferrytyny w surowicy krwi oraz pomiarze stopnia wysycenia transferyny żelazem i stwierdzonej obniżonej zdolności wiązania żelaza w surowicy. W obu przypadkach wskazana jest biopsja wątroby potwierdzająca złogi miedzi lub hemosyderyny [18].

AZW może współistnieć z takimi chorobami jak: anemia hemolityczna, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, bielactwo nabyte, reumatoidalne zapalenie stawów, rumień guzowaty, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie błony maziowej, zapalenie kłębuszków nerkowych, zespół Sjögrena i inne.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby najczęściej występuje u młodych dziewcząt i kobiet w średnim wieku, mężczyźni chorują 8-krotnie rzadziej [11].

PRZECIWCIAŁA STWIERDZANE W AZW

a) Przeciwciała przeciwjądrowe – ANA (*AntiNuclaeer Antibodies*).

Przeciwciała ANA skierowane są przeciwko funkcjonalnym i strukturalnym składnikom jąder komórkowych, przeciwko błonie jądrowej lub DNA jądra komórkowego [19]. Stwierdzono reaktywność ANA z centromerami, rybonukleoproteinami i wieloma innymi antygenami jądrowymi. Przeciwciała przeciwjądrowe oznaczane na komórkach HEp-2, najczęściej wykazują homogenny i plamkowy typ świecenia w immunofluorescencji pośredniej [15]. ANA należą do najczęściej wykrywanych przeciwciał w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby i występują w wysokim mianie, zwykle przekraczającym 1:160. Wykrycie przeciwciał ANA jest podstawą klasyfikacji I typu AZW, ale można je także wykryć w innych schorzeniach z autoagresji oraz innych chorobach wątroby [20].

b) Przeciwciała przeciwmitochondrialne LKM (*Liver–Kidney Microsomal Antibodies*).

W 1973 roku Rizetto odkrył przeciwciała reagujące z bliższymi kanalikami nerkowymi i cytoplazmą komórek wątroby, posługując się metodą pośredniej immunofluorescencji. Te przeciwciała nazwał LKM-1 [21]. Są przekierowane przeciwko mitochondrialnemu antygenowi wątrobowo-nerkowemu o masie cząsteczkowej 50 kDa, który został zidentyfikowany jako cytochrom P450IID6. Przeciwciała LKM-1 hamują aktywność cytochromu P450IID6 *in vitro*, lecz nie hamują *in vivo*, a ich rola patogenetyczna nie została określona [22].

Determinantę antygenową przeciwciał anty LKM-1 stanowi 8-aminokwasowy motyw rdzenia cytochromu P450IID6 w postaci wyizolowanej lub część sekwencji rozszerzonej do 33 aminokwasów. Rozpoznanie tych aminokwasów pozwala różnicować pomiędzy autoprzeciwciałami LKM-1 związanymi z AZW a tymi, które są związane z przewlekłymi infekcjami HCV [23].

c) Przeciwciała przeciw mięśniom gładkim – SMA. Przeciwciała SMA (*Smooth Muscle (actin) Antibodies*) są skierowane przeciwko białkom szkieletu komórkowego takim, jak aktyna, troponina i tropomiozyna [19]. Reakcję tę warunkuje obecność spolimeryzowanej F-aktyny, ściśle związanej z błoną komórkową hepatocyta. Przeciwciała SMA występują w wysokich mianach i towarzyszą przeciwciałom przeciwjądrowym ANA. Są wykrywane także w chorobach infekcyjnych i zaburzeniach reumatycznych, ale w tych przypadkach miana ich są mniejsze niż 1:80 [19]. Ocena obecności przeciwciał skierowanych przeciw włóknikom aktywnym fibroblastów jest wysoko specyficznym badaniem w rozpoznawaniu AZW [24].

d) Inne przeciwciała przydatne w diagnostyce autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

- Przeciwciała SLA (*Soluble Liver Antibody*) są skierowane przeciw rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu i specyficznie reagują z wątrobową cytokeratyną. Kliniczne znaczenie tych przeciwciał polega na możliwości wcześniejszego zdefiniowania kryptogennego przewlekłego zapalenia wątroby jako zapalenia o podłożu autoimmunologicznym [25, 26].
- Przeciwciała wątrobowo-trzustkowe (LP, anty-LP – *Antibodies to Liver–Pancreas*) odkryto u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby i brakiem przeciwciał ANA, SMA, LKM. Dokładna funkcja i rola wątrobowego antygeny LP we własnej immunologicznej odporności jest niejasna. Wykazano, że autoprzeciwciała SLA reagują z takimi samymi antygenami jak niezależnie opisane przeciwciała wątrobowo-trzustkowe LP, dlatego nazywamy je SLA/LP. Są one wykrywane testem ELISA. W około 75% przypadków z AZW przeciwciała SLA/LP występują równolegle z innymi autoprzeciwciałami, takimi jak SMA i AMA (*AntiMitochondrial Antibodies*) [25].
- Przeciwciała anty-ASGPR (*Antibodies to ASialoGlycoProtein Receptor*) skierowane przeciwko receptorowi asialoglikoproteinowemu są specyficzne dla AZW. Receptor asialoglikoproteinowy jest glikoproteiną specyficzną dla komórek wątrobowych, znajdującą się w błonie

komórkowej hepatocyta, eliminującą z krążenia glikoproteiny pozbawione kwasu sialowego, powodując proliferację limfocytów T oraz aktywują cytotoksyczne limfocyty T. Poziomy przeciwciał dla receptora asialoglikoproteinowego zmieniają się zgodnie z aktywnością zapalną choroby wątroby i mogą być postrzegane jako dodatkowy marker do monitorowania skuteczności terapeutycznej [19].

- Autoprzeciwciała anty-LC1 (*Antibodies to Liver Cytosol type 1*) przeciwcytozolowe typu 1 są postrzegane jako wskaźnik AZW typu 2. Zostały one wykryte w około 50% przypadków AZW z obecnością w surowicach LKM [27]. Przeciwciała anty-LC1 korelują z aktywnością choroby w przeciwieństwie do przeciwciał LKM. Antygenem jest białko enzymu formiminotransferazy cyklodeaminazy, którego znaczenia klinicznego jeszcze nie zdefiniowano [28].
- Autoprzeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilii pANCA (*Perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies*) skierowane są przeciwko cytoplazmatycznym ziarnistościom neutrofilii. Obecność pANCA wykazano w przebiegu kłębuszkowego zapalenia nerek, układowego zapalenia naczyń, ziarniniaka Wegenera, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych i autoimmunologicznego zapalenia wątroby [29]. W odróżnieniu od ziarnistego, rozproszonego typu świecenia przeciwciał cANCA (*classical ANCA*), charakterystycznego dla ziarniniaka, przeciwciała pANCA w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby i PSC odznaczają się fluorescencją okołojądrową [30].

Klasyfikacja i rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby

Podstawą klasyfikacji AZW jest obecność odpowiedniej konstelacji autoprzeciwciał charakterystycznych dla danego typu. Typ I AZW, najczęstszy w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych, występuje u pacjentów z obecnością przeciwciał typu SMA (przeciw mięśniom gładkim) i/lub ANA (przeciwjądrowych) oraz w niektórych przypadkach z obecnością przeciwciał podgrupy SMA przeciwtropomowych. Pacjenci, u których wykryto przeciwciała przeciwmikrosomalne typu 1 (anty LKM1), najczęściej chorują na typ II AZW. Głównie występuje on u dzieci i często współistnieje z innymi schorzeniami o podłożu autoimmunologicznym. Częściej niż w typie I AZW, wykrywane są w tej grupie przeciwciała przeciwtarczycowe, przeciw wyspom Langerhansa i komórkom okładzinowym. Stwierdzono także niższy poziom

osoczowej IgA u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby typu II [15, 24] (tabela 2).

Rozpoznanie III typu AWZ zaproponowano na podstawie obecności przeciwciał skierowanych przeciw rozpuszczalnemu antygenowi wątroby anty-SLA i/lub przeciwciał wątrobowo-trzustkowych (anty-LP). Nadal jest kontrowersyjne, czy te przeciwciała stanowią warianty typu I AZW, czy też wskazują na obecność odmiennego III typu AZW [31, 32].

Klasyfikacja AZW zaproponowana przez międzynarodową grupę ekspertów (International Autoimmune Hepatitis Group) polega na oszacowaniu i zliczeniu punktów [16] (tabela 3).

Rozpoznanie AZW jest pewne, jeżeli na skali punktowej przekroczymy 15 punktów przed leczeniem, a 17 punktów po leczeniu.

Rozpoznanie jest prawdopodobne przy punktacji od 10–15 punktów przed leczeniem, a od 12–17 punktów po leczeniu.

Rozpoznanie jest niepewne, jeżeli na skali punktowej jest mniej niż 10 punktów przed leczeniem, a poniżej 12 punktów po leczeniu.

Podwyższona aktywność aminotransferaz potwierdza rozpoznanie tylko wówczas, gdy dominuje nad innymi nieprawidłowościami w badaniach enzymatycznych wątroby.

Pewne rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby stwierdzamy, gdy:

- całkowity poziom gammaglobulin jest 1,5 razy wyższy niż norma,
- stężenie IgG i białka przekracza górną granicę normy,

- poziom przeciwciał ANA, SMA, LKM1 jest wyższy niż 1:80, praktycznie 1:160 i wyższe, przy braku przeciwciał przeciwmitychondrialnych AMA (MIT) charakterystycznych dla pierwotnej żółciowej marskości wątroby,
- występują charakterystyczne zmiany w biopsji wątroby [33],
- brak zakażenia wirusami hepatotropowymi, nadużywania alkoholu, stosowania leków hepatotoksycznych i symptomów innych chorób z autoagresji.

Monitorowanie chorych:

- regularne oznaczanie aktywności transaminaz i enzymów cholestatycznych,
- regularne badanie stężenia IgG i gammaglobulin, bilirubiny,
- monitorowania morfologii z rozmazem, płytek krwi,
- ocena hemostazy, INR,
- poziom autoprzeciwciał 1–2 razy w roku,
- usg jamy brzusznej co 6–12 miesięcy, gastroscopia raz na 2 lata.

Częstotliwość wykonywania badań zależy od okresu choroby, w fazie ostrej i w okresie dekompenсации konieczne jest ich wykonywanie nawet co kilka dni, w fazie stabilizacji, remisji – rzadziej co 3–6 miesięcy.

W ostatnich latach coraz częściej w klasyfikacji i diagnozowaniu AZW klinicyści opierają się na uproszczonych testach score. Według Hennesa istotnymi kryteriami są płeć, wiek, przeciwciała, immunoglobuliny, brak markerów wirusowego zapalenia

Tabela 2. Podtypy autoimmunologicznego zapalenia wątroby/zmodyfikowane [15, 24]

| Kryterium | Typ I AIH | Typ II AIH | Typ III AIH |
|---|--|--|-------------|
| Charakterystyczne przeciwciała | ANA, SMA, przeciwwakcyjne | LKM 1, P450 II D6, Przeciw sekwencji aminokwasów (254-271) DNA jądra komórkowego | anty-SLA |
| Autoprzeciwciała towarzyszące | Przeciw receptorowi asialoglikoproteinowemu, okołojądrowe, przeciw cytoplazmie neutrofilii | Przeciw receptorowi asialoglikoproteinowemu Przeciwyctożolowe typu 1 | anty-LP |
| Przeciwciała specyficzne narządowi | 4% | 30% | 26% |
| Autoantygeny | Nieznane | Cytochrom P450IID6 | Nieznane |
| Współistniejąca infekcja HCV | 17% | 50–86% | Nieznana |
| Fenotyp HLA | A1-B8-DR3 i DR4 | B14, DR3, C4A0-QO | B8 |
| Wiek | Dorośli | Dzieci | Dorośli |
| Współistnienie innych chorób autoimmunologicznych | 17% | 34% | Brak danych |
| Hipergammaglobulinemia | +++ | + | ++ |
| poziom IgA | Niski | Wysoki | Niski |
| Progresja w marskość | 45% | 82% | 75% |
| Reakcja na kortykoterapię | +++ | +++ | +++ |

+, ++, +++ – natężenie zmian

Tabela 3. Skala punktowa w rozpoznaniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby

| Kategorie | Czynnik | Punktacja |
|--|--|-----------|
| Płeć | Kobieta | +2 |
| | Mężczyzna | 0 |
| Fosfataza alkaliczna | < 1,5 × norma | +2 |
| | 1,5-3 × norma | 0 |
| | 3 × norma | -2 |
| Globuliny IgG | > 2 × norma | +3 |
| | 1,5-2 × norma | +2 |
| | 1-1,5 × norma | +1 |
| | < 1 × norma | 0 |
| ANA, SMA, LKM1 | >1:80 | +3 |
| | 1:80 | +2 |
| | 1:40 | +1 |
| | < 1:40 | 0 |
| AMA | Dodatnie | -4 |
| | Ujemne | 0 |
| Markery wirusowe | Obecne | -3 |
| | Ujemne | +3 |
| Leki hepatotoksyczne w wywiadzie | Obecne | -4 |
| | Nieobecne | +1 |
| HLA | DR3, DR4 | +1 |
| Alkohol | < 25 g/d | +2 |
| | > 60 g/d | -2 |
| Inne choroby immunologiczne | Choroby z autoagresji, SLA, LE itd. | +2 |
| Obraz histologiczny | Martwica wątroby i zrazikowe zapalenie wątroby + martwica przeszłowa | +3 |
| | Limfo-plazmatyczne nacieki | +1 |
| | Rozety | +1 |
| | Komórki plazmatyczne | +1 |
| | Brak zmian w biopsji wątroby | -5 |
| | Zmiany w drogach żółciowych średnio zaawansowane | -3 |
| Zmiany znacznie zaawansowane dróg żółciowych | -3 | |
| Pełna remisja po leczeniu Częściowa remisja Brak reakcji Nawrót po zakończeniu leczenia | Sterydy | +2 |
| | | 0 |
| | | -2 |
| | | +3 |
| Inne autoprzeciwciała | Obecne | +2 |

wątroby. Na podstawie score można klasyfikować przypadki z predyspozycją w kierunku chorób autoagresji wątroby, wczesne ich wykrycie pozwoli na monitorowanie i wczesne leczenie przed pojawieniem się charakterystycznych zmian klinicznych [34].

Epidemiologia, lecz także związki immunogenetyczne w AZW, różnią się występowaniem na świecie. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby u ludzi białych częściej występuje u osób z haplotypem HLA DRB1*0301 [35]. Natomiast w Japonii haplotyp A1-B8-DR3 jest zwykle nieobecny, został za to znaleziony związek zapadalności na AZW u osób z haplotypem HLA DRB1*0405 [36]. Wśród kobiet z haplotypem A1-B8-DR4 wzrasta częstość występowania objawów pozawątrobowych w stosunku do haplotypu DR 3. W 2004 roku pojawiły się doniesienia o związku układu HLA DR3/DR4 (*Human Leukocyte Antigen*) z progresją włóknienia wątroby u chorych leczonych kortykosteroidami. Nasilenie włóknienia wykazano u chorych z obecnością obu haplotypów (heterozygot) DR3 i DR4, nie stwierdzono zaś u homozygot DR3 lub DR4 [37].

W praktyce klinicznej w populacji dorosłych chorych rzadko wykonuje się badania genetyczne w celu rozpoznania AZW.

Leczenie autoimmunologicznego zapalenia wątroby

Każdy pacjent w okresie ostrym rozpoznanego AZW wymaga specjalistycznego leczenia celem uzyskania regresji zmian zapalnych i ustabilizowania choroby, następnie wymaga monitorowania i indywidualnego leczenia. Zasadą jest stosowanie skojarzonego leczenia przeciwzapalnego i immunosupresyjnego sterydami i azathiopryną [8].

Z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań w trakcie terapii pacjent musi być systematycznie monitorowany. Dawki terapeutyczne leków przeciwzapalnych i immunosupresyjnych ustala się indywidualnie, w fazie początkowej rozpoznania AZW zwykle stosuje się wysokie dawki zależne od wagi ciała, następnie minimalizowane do dawki pozwalającej na utrzymanie remisji.

Proponowany schemat leczenia

- Encorton 2 mg/kg wagi ciała lub Metylprednison (Metypred) w dawce odpowiedniej; dawki

zmniejsza się stopniowo w zależności od wyników kontrolnych, zwykle co 4–6 tygodni, do optymalnej dawki podtrzymującej, obserwuje się mniejsze objawy uboczne prowadząc chorych na metylprednisonie;

- Azathiopryna 100 mg/dobę, redukując stopniowo dawkę.

Po uzyskaniu remisji (przynajmniej 6 miesięcy) można przejść na dawkowanie co drugi dzień i dalej redukować dawki leków. Zwykle, gdy w ciągu 3 lat leczenia nie zaobserwowano zaostrzeń, można podjąć próbę odstawienia leczenia poprzedzoną biopsją wątroby celem porównania zaawansowania zmian. W praktyce sporadycznie można odstawić całkowicie leczenie i najczęściej dotyczy to osób po 70 roku życia, u młodszych zwykle utrzymuje się minimalne dawki leków supresyjnych.

W leczeniu wspomagającym należy stosować inhibitory pompy protonowej lub H₂ blokery, witaminy E, D₃, K, potas, magnez, preparaty wapnia, leki hepatoprotekcyjne, żółciopędne. Przy towarzyszącej cholestazie – kwas ursodezoksycholowy.

W zależności od tolerancji leczenia oraz poprawy klinicznej i biochemicznej modyfikuje się leczenie. Przy wystąpieniu objawów niepożądanych posterydowych zwiększane są dawki azathiopryny lub utrzymywana monoterapia azathiopryną, jeśli wystąpią powikłania leczenia azathiopryną należy zwiększyć dawkę steryd. Kobiety planujące ciążę ustawia się na optymalnej dawce sterydów.

W medycynie standardy nie zawsze się sprawdzają i dlatego istotne jest indywidualne podmiotowe monitorowanie każdego pacjenta celem zminimalizowania wystąpienia powikłań.

W stadium zaawansowanym choroby, przy braku efektu terapeutycznego lub u chorych z progresją w kierunku marskości wątroby wskazane jest rozważenie kwalifikacji pacjenta do transplantacji wątroby.

PIŚMIENNICTWO

[1] Madaliński K, Walewska-Zielecka B. Odpowiedź immunologiczna wątroby. W: *Hepatologia – kompendium*. Red. J. Polański Warszawa 2004; 15–19.
 [2] Alberts A. *Molecular Biology of the Cells*. Garland Science. N.Y.N.Y 2002; 1242–1248.
 [3] Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary tract*. Blackwell Science 1997; 10: 239–252.
 [4] Ludwig J. Histopathological diagnosis and terminology of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 23: 49–53.
 [5] Knodell R. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological ac-

tivity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431–432.

[6] Batts KP, Ludwig J. *Histopathology of autoimmune chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis, and primary sclerosing cholangitis*. Raven Press, New York 1991; 75–92.

[7] Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1118–1128.

[8] Czaja AJ, Freese D. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479–497.

[9] Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N. Engl J Med* 1996; 334: 897–903.

[10] Vogel A, Strassburg CP, Manns MP et al. Autoimmune hepatitis. In: Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP. *Liver Immunology*. Hanley & Belfus Inc. Philadelphia 2003: 329–347.

[11] Halota W. Autoimmunologiczne zapalenia wątroby. W: *Hepatologia – kompendium*. Red. J. Polański. Medical Tribune Group, Warszawa 2004; 88–90.

[12] Dienes HP, Propper H et al. Histologic features in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1989; 27: 327–330.

[13] Strassburg CP, Obermayer-Straub P et al. Autoimmunity in liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000; 18: 127–139.

[14] Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993; 18: 998–1005.

[15] Manns MP, Strassburg ChP. Autoimmune Hepatitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1502–1517.

[16] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatology* 1999; 31: 929–938.

[17] Balan V, La Russo NF. Pierwotna marskość żółciowa oraz pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. W: *Tajemnice hepatologii*. Red. PR McNally. Medical Press, Gdańsk 1999: 42–54.

[18] Gładysz A, Juszczyk J. *Leczenia chorób wątroby*. Volumed, Wrocław 1996; 40–59.

[19] Czaja AJ, Cassani F et al. Frequency and significance of antibodies to active in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 24: 1068–1073.

[20] Johnson PJ, Eddleston AL. Autoimmune liver diseases. *Gastroenterol* 1993; 14: 2069–2073.

[21] Homberg J, Abuaf N et al. Chronic active hepatitis associated with anti liver/kidney microsome type 1: a second type of “autoimmune” hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1333–1339.

[22] Manns MP, Johnson EF et al. Major antigen of liver kidney microsomal antibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P 450 db1. *J. Clin Invest* 1989; 83: 1066–1072.

[23] Manns MP, Griffin KJ et al. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6,

- a cytochrome P450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991; 88: 1370–1378.
- [24] Czaja AJ. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby. W: *Tajemnice hepatologii*. Red. P McNally. Medical Press, Gdańsk 1999; 19–41.
- [25] Manns MP, Gerken G et al. Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987; 1: 292–294.
- [26] Woźniak M. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby. *Hepatologia* 2000; 49–57.
- [27] Manotti MP et al. Liver cytosolic 1 antigen-antibody systemic type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995; 36: 749–754.
- [28] Lapierre P, Djilali-Saiah I, Vitozzi S et al. Xenoinmunization with human antigens. *Hepatology* 2004; 39(4): 1066–1074.
- [29] Targan SR, Landers C. High titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1159–1166.
- [30] Mulder AHL, Horst G et al. Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993; 17: 411–417.
- [31] Habiore A, Walewska-Zielecka B, Butruk E. Variant forms of autoimmune liver diseases. *Gastroenterologia Polska* 2003; 10(4): 396–364.
- [32] Poupon RE, Chrétien Y, Poupon R. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1993; 17: 599–605.
- [33] Woźniak M, Woynarowski M, Socha J. Standard leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby u dzieci w Instytucie Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka. *Medical Science Review; Hepatologia* 2009; 9: 12–19.
- [34] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48 (1): 1:10–12.
- [35] Doherty DG, Donaldson PT et al. Allelic sequence variation in the HLA class II genes and proteins in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1994; 19: 609–615.
- [36] Seki T, Ota M et al. HLA class II molecules and autoimmune hepatitis susceptibility in Japanese patients. *Gastroenterology* 1992; 103: 1041–1047.
- [37] Czaja AJ, Carpenter HA. Progressive fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 1631–1638.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Dutkiewicz
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: ewa.dutkiewicz@wp.pl
tel. +48 604 221 602