

Autoimmunhepatitis und PSC

Patrick Gerner

Intensivkurs Pädiatrische Hepatologie, 12.-14.06.2013

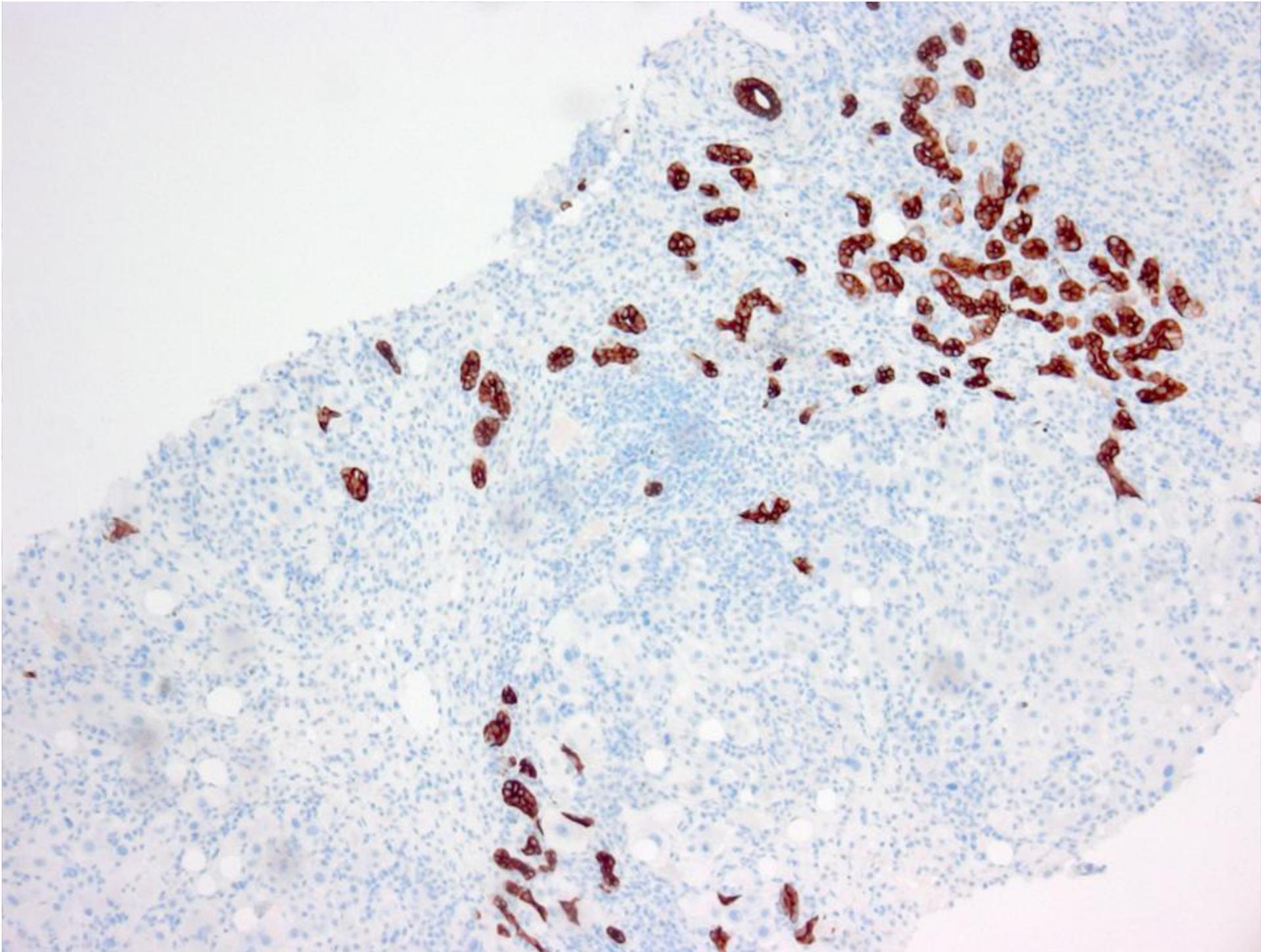
CRP neg., SGOT/SGPT: 1028/1307U/l, gamma-
GT 661U/l, Bilirubin, 3,5 mg%, Quick 69%,
Albumin 3,4 g/l

Gamma-Globuline 40,2 (11-19%)

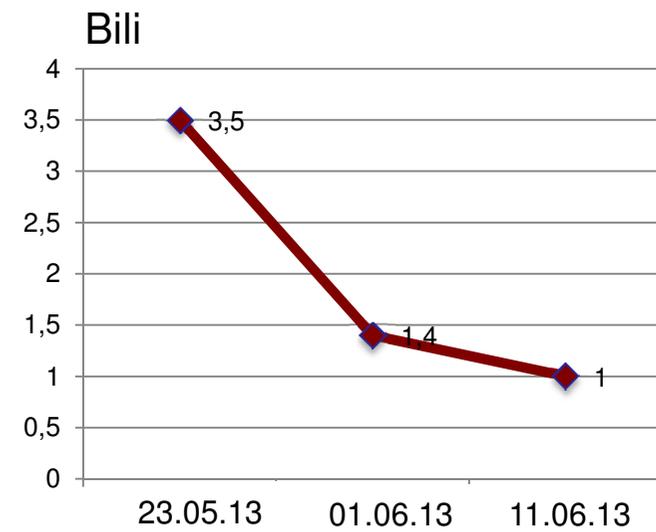
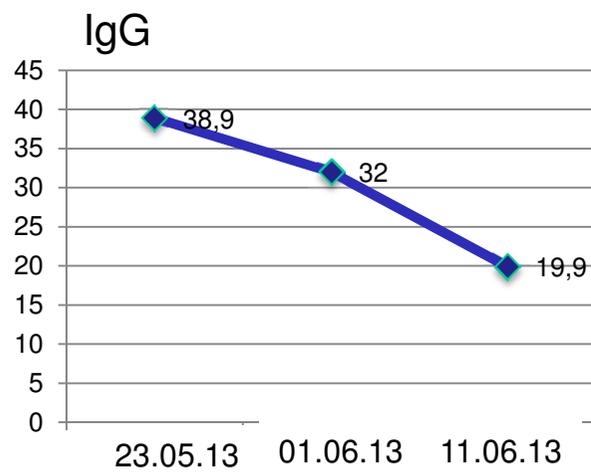
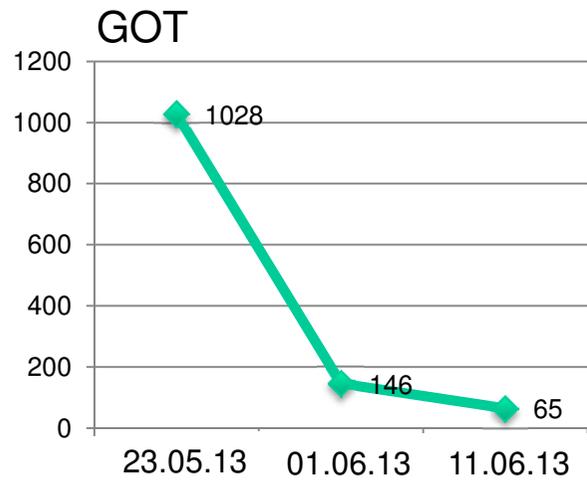
Ig G 38,9 (7-15g/dl)

ANA <1:80, SMA 1:640, SLA und LKM1 neg





Verlauf



Definition

chronisch aktive Hepatitis unklarer Genese mit fortschreitender Zerstörung des Leberparenchyms



Epidemiologie und Ätiologie

Erkrankungsgipfel 5. - 10. Lj und um 12.Lj.

Leichte Mädchenwendigkeit

Unklare Ätiologie, Toleranzverlust gegen Eigenantigene von Zellstrukturen, durch selbstreagierende T-Helfer-Zellen wird TH1-Antwort induziert

Genetische Faktoren (*HLA B8*, DR3, DR4)

Virusinfektionen als Trigger (HAV, EBV, HSV?)

Akutes Leberversagen möglich (v. a. Typ 2)



Autoantikörper

ANA: antinukleäre Antikörper

SMA: Antikörper gegen glatte Muskulatur (smooth muscle antibodies, anti-Aktin)

SLA: Antikörper gegen “soluble liver antigen”

LKM1: Antikörper gegen Leber- und Nierenmikrosomen

LC1: Antikörper gegen Leberzytosol



Klassifikation

	ANA	SMA	SLA	LKM1/LC1
Typ 1 (ANA +)	+	(+)		
SMA +		+		
SLA + (Typ 3?)		(+)	+	
Typ 2 (LKM1/LC1 +)				+



Labor: BSG, Leberfunktionsproben, IgG, γ -Globuline,
Cholestasezeichen incl. Gallensäuren,
Autoantikörper, (HLA-Typisierung)

Leberhistologie

Ausschluss von

Infektionen mit hepatotropen Viren (Hepatitis A-E,
EBV, CMV, Herpes)

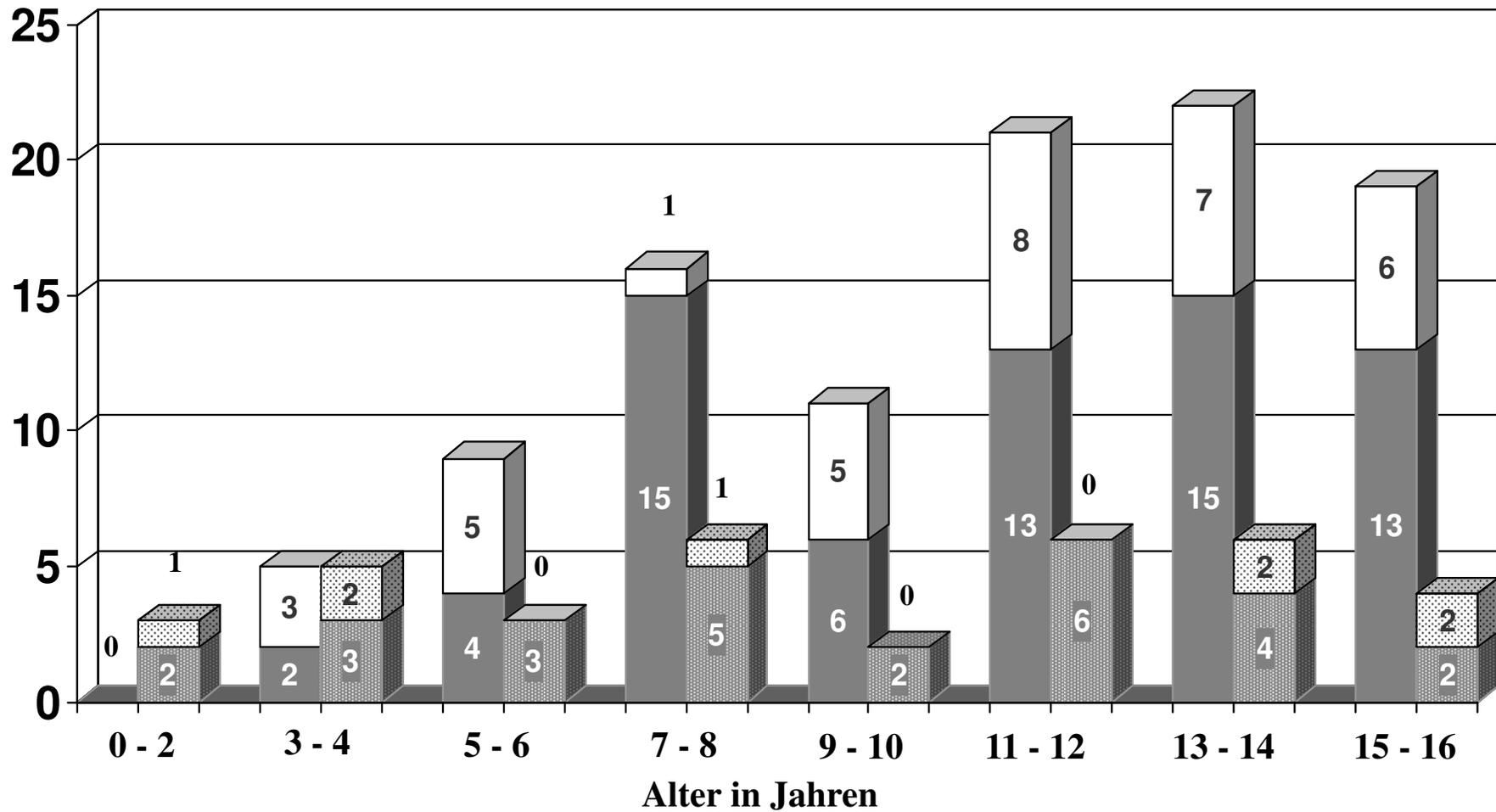
α 1-Antitrypsin-Mangel

Morbus Wilson

(Ggf. CF, toxische Leberschädigung)



ESPED Studie (n=142, Oettinger et al. JAI 2005)



Gerner **AIH Typ 1** Pädiatrische Endoskopie **AIH Typ 2**   

Klinische Befunde bei 142 Kindern mit AIH

Ikterus	82 (57.7%)
Abgeschlagenheit	81 (56.0%)
Appetitlosigkeit	67 (47.2%)
Bauchschmerzen	55 (38.7%)
Blässe	37 (26.1%)
Hautveränderungen	33 (23.2%)
Durchfall	30 (21.1%)
Fieber	26 (18.3%)
Gewichtsabnahme	21 (14.8%)
Juckreiz	17 (12.0%)



Häufigkeit der diagnostischen AK, n = 142

Autoantikörper	Mädchen	Jungen	Gesamt
Typ 1, N = 103			
ANA	49	23	72 (50.7%)
SMA alleine	15	12	27 (19.1%)
SLA alleine	4	0	4 (2.8%)
Typ 2, N = 35			
LKM1	27	8	35 (24.6%)
Nicht klassifizierbar			
	2	2	4 (2.8%)



Initial pathologische Laborbefunde bei AIH (N = 142)

Parameter	Typ 1 (Mittelwert)	Typ 2 (Mittelwert)
BSG (mm/1h)	43.8	23.7
Leukozyten /nl	5.6	10.6
Immunglobulin G (g/l)	33.7	27,1
SGOT (U/l)	531	479
SGPT (U/l)	530	540
γ GT (U/l)	89	82
Bilirubin dir. mg/dl (μ mol/l)	3.8 (65.0)	4.0 (68.4)
Bilirubin indir. mg/dl (μ mol/l)	2.6 (44.5)	1.4 (23.9)
Quick (%)	72.5	67,1



Histologischer Befund bei Diagnose

Biopsate von 122 Kindern

Aktive Hepatitis mit ausgeprägter
lymphoplasmazellulärer portaler Infiltration und
signifikanter Fibrose bei 64 (52%)

Zirrhose bei 46 Patienten (38%).

Bei 12 Kindern (10 %) relativ geringgradige
Entzündung



Therapie

Therapie AIH (Vorschlag)

Prednison 2mg/kg/d in 1 ED, max. 60mg

oder **Budesonid** (Budenofalk) 9mg/d

Aza Start mit 1mg/kg/d in 2 ED, nach 2 Wochen steigern auf 2-2,5mg/kg/d mg/kg/d, Begin sobald TA nach Norm



Keine Remission



MMF (Cellcept) Start mit 20mg/kg/d in 2 ED, dann 40mg/kg/d

Talspiegel 1-5 µg/ml

Besser AUC 30-60 mg*h/l

AUC: 0, 1h, 2 h, Berechnung nach Benz et al, 2009



Therapie AIH (Vorschlag)

Cyclosporin A Zielspiegel: 150 ng/ml, später 60-80 ng/ml.



Keine Remission



Tacrolimus Zielspiegel 6-8ng/ml, später 4-6ng/ml



Keine Remission



Infliximab (nicht bei Beteiligung der Gallengänge- PSC)

Plasmapherese + Rituximab

Lebertransplantation



Sklerosierende Cholangitis und Overlap Syndrom

Sklerosierende Cholangitis

- Neonatale Sklerosierende Cholangitis
- Infektiöse rezidivierende Cholangitiden
- Langerhans Zellhistiozytose
- Immundefizienz (primär & sekundär)
- Zystische Fibrose
- Lupus, Rheumatoide Arthritis, Sjögren
- Zöliakie
- DM
- Paroxysmale Hämoglobinurie
- Autoimmun
- Primär

Diagnose PSC

- MRC für große und mittlere Gallenwege
- ERC sensitiver als MRC aber Risiko post ERCP Pankreatitis, daher in der Regel nicht indiziert
- Histologie für kleine Gallenwege

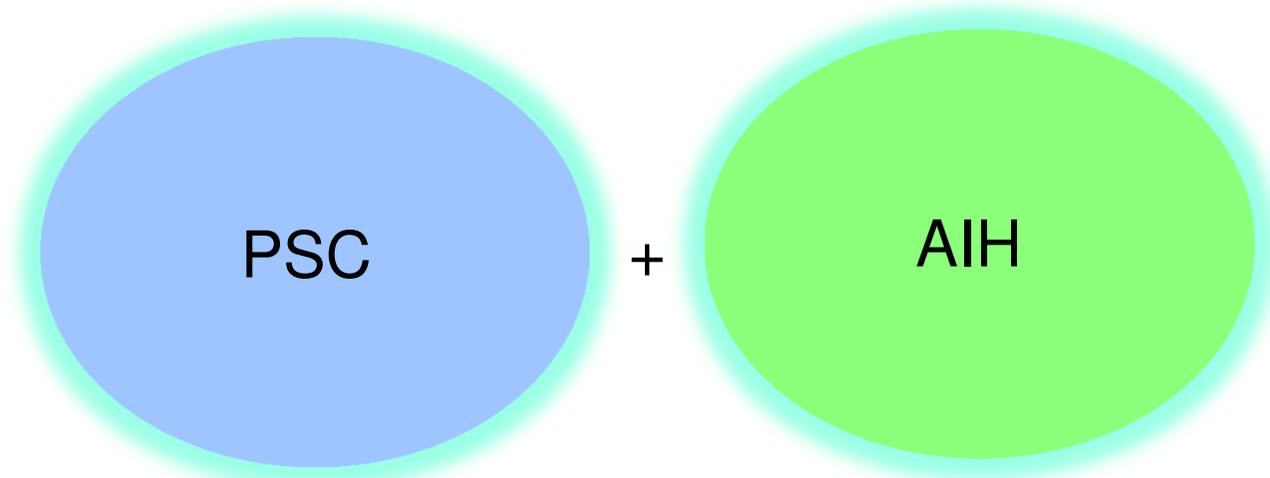
Diagnose PSC





Ursodeoxycholsäure 2x10mg/kg/d, nicht mehr als
25mg/kg/d





Overlap Syndrom

Autoimmune Cholangitis

Autoimmunsklerosierende
Cholangitis (ASC)

Autoimmun Sklerosierende Cholangitis (ASC)

- Diagnostik
- Verlauf und Komplikationen
- Therapie
- Prognose

Diagnose der ASC / overlap-Syndrom

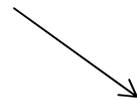
Labor: Auto-AK,
Transaminasen,
Cholestase, IgG

+

Histologie:
Interface Hepatitis
small duct PSC

+

**pathologisches
Cholangiogramm**

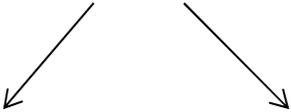


**Autoimmunklerosierende
Cholangitis (ASC)
Overlap Syndrom**

Diagnose der ASC

Gregorio et al. 2001: Studie über 16 Jahre. 55 Kinder mit Auto-Antikörpern.

Diagnostik: Leberhistologie, Cholangiogramm, Sigmoidoskopie.



28 Kinder AIH

27 Kinder ASC

Labor

	AIH	ASC
AST (U/l)	333 (24-4830)	102 (18-1215)
GGT (U/l)	76 (29-383)	129 (13-948)
Bili (micromol/l)	35 (4-306)	20 (4-179)
Erhöhtes IgG	80%	89%
ANA/SMA +	71%	96%
pANCA +	36%	74%

Gregorio et al., Hepatology 2001

Diagnose der ASC

	AIH-1	AIH-2	ASC
Mittleres Alter	12	11	7
Mädchen	75%	75%	55%
Komplikationen	12%	10%	26%
CED	20%	12%	44%

Gregorio et al., Hepatology 2001

Histologie

	AIH		ASC	p
Portalfeldentzündung	92%		58%	0,004
Periportale Hepatitis	58%		35%	0,82
Inflammatorischer Aktivitäts Index	5 (1-11)		8 (3-12)	0,25
Fibrosegrad 1	12%		15%	NS
Fibrosegrad 2	19%		19%	NS
Fibrosegrad 3	46%		50%	NS
Zirrhose	23%	38%	16%	NS
Cholangitis	12%		35%	0,49

Gregorio et al., Hepatology 2001

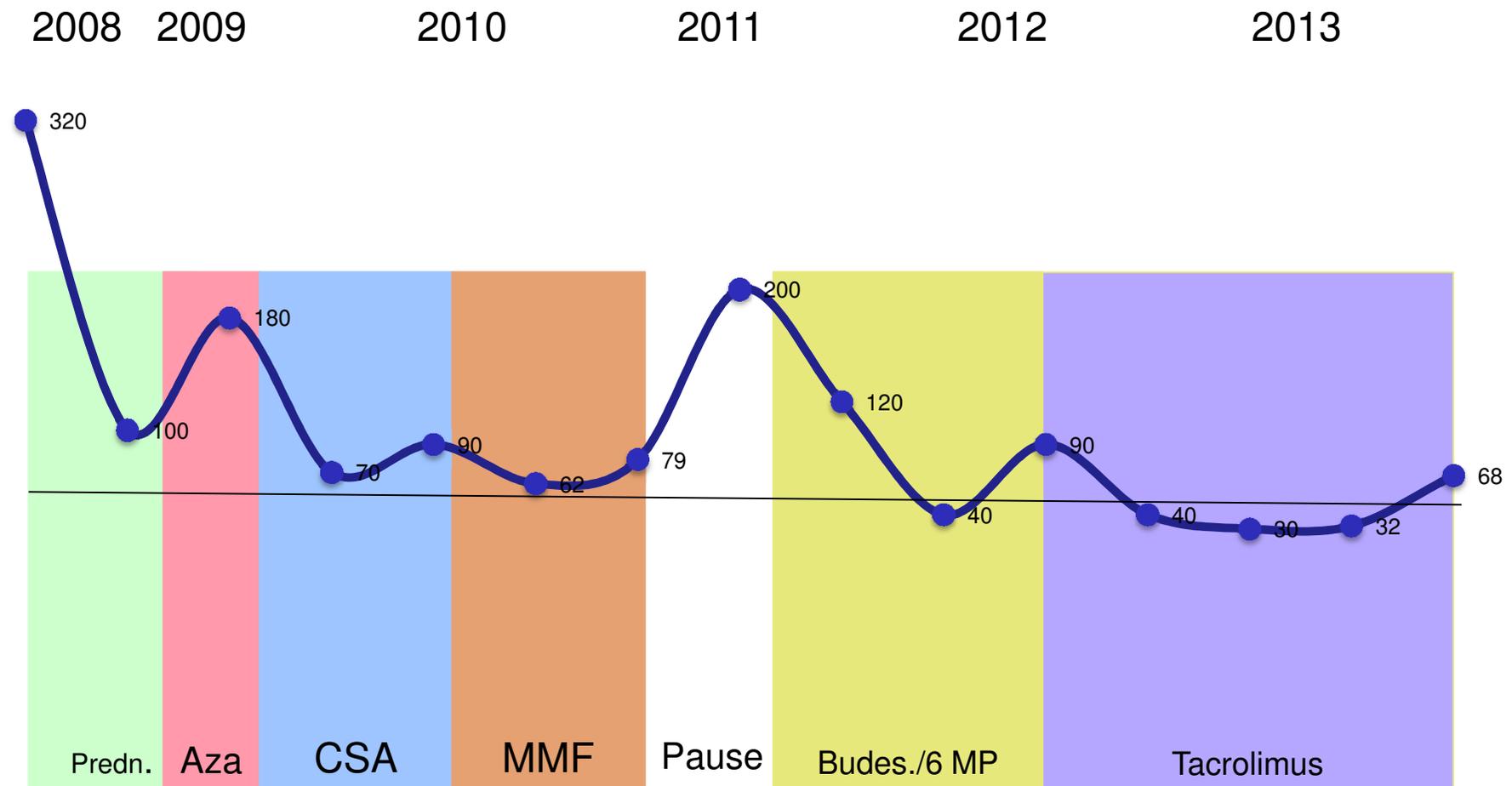
Oettiner et al. J. Autoimmunity 2005

Weder klinische, laborchemische noch histologische Kriterien können eine AIH von einer ASC unterscheiden.

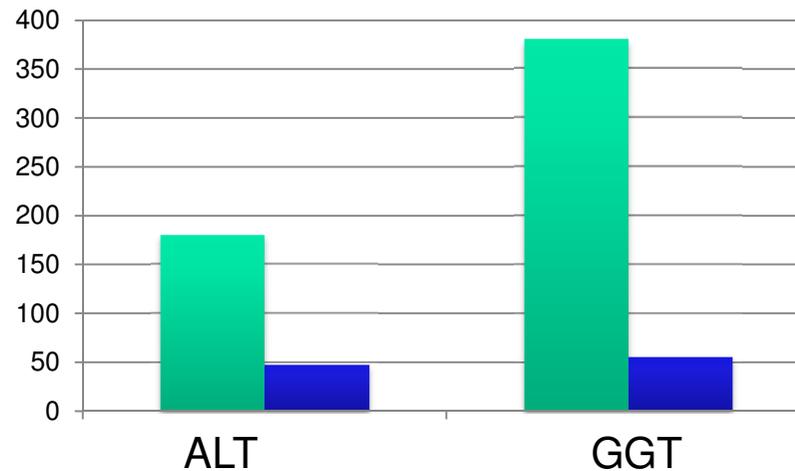
8-jähriges Mädchen mit Zeichen einer ASC (overlap)

Fibrose Grad 3, MRCP diskrete
Lumenunregelmäßigkeiten

Therapie



Vancomycin bei 14 Kindern mit PSC+CED



Demircioglu F., JPGN, 2008

Rituximab: wenige publizierte Fälle.

Santos ES, Livert Int 2006, Barth E Case Rep Gastro 2010, Carey EJ Rev Med Chil 2011.

Lebertransplantation:

Bei absehbarer LTX Indikation an frühzeitige Listung denken. Kinder sammeln bis zum 16. Lebensjahr Wartepunkte!

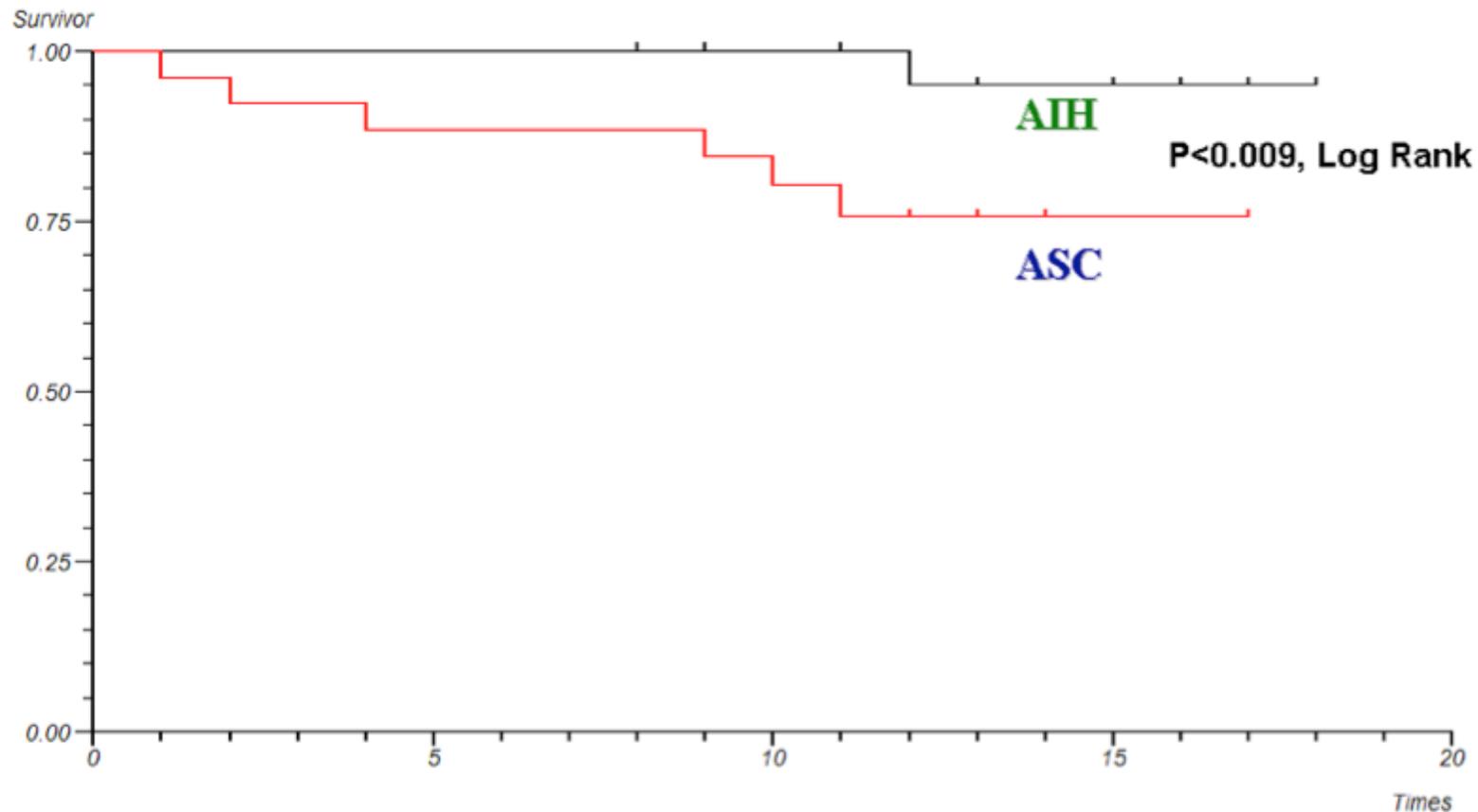
Nor-UDCA (Falk Pharma): Prospektive, multizentrische Studie bei PSC: weltweit 30 Zentren, 160 Patienten, 3 Dosierungen, 1 Placeboarm

3 Monate Therapie, 4 Wochen Nachbeobachtung, primärer Endpunkt Veränderungen der AP

- Rifampicin
- Naltrexon 1-2mg/kg/d, max. 50mg

Prognose

Wahrscheinlichkeit für LTX oder Tod



Scalori, Hepatology 2007; 46 Suppl. 555A

Vortrag Mieli-Vergani, EASL, Monothematic Conference Primary Sclerosing Cholangitis, Oslo 2009

Gerner, AIH

Prognose

	AIH-1	AIH-2	ASC
Remissionsrate	97%	87%	89%
Relapse	42%	46%	45%
Therapiestopp	19%	0	5%
LTX	6%	13%	23%
Rezidiv post LTX	0	0	67%

Gregorio, Hepatology 1997

Gregorio, Hepatology 2001

Scalori, Hepatology Supp. 46, 2007, A 555

Karzinomrisiko

Größte Untersuchung an 604 PSC Patienten, mittleres follow-up 5,4 Jahre. 13,3 % entwickelten Cholangiocarzinom. Jährliche Inzidenz 1,5%.

-Cholangio-Karzinom 161-fach

- Bislang nur 2 jugendliche Patienten (N Engl J Med. 2003 Apr 10;348(15):1464-76; J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 May;52(5):617-20)

-Colorectales-Karzinom 10-fach

-Pankreas-Karzinom 14-fach

Bergquist A., J. Hepatol. 2002

Eine Autoimmunklerosierende Cholangitis läßt sich weder klinisch, laborchemisch oder histologisch sicher diagnostizieren. Eine MRCP ist daher bei Patienten mit AIH sinnvoll.

Die Standardtherapie besteht in der Gabe von Steroiden und Azathioprin. Bei Nichtansprechen werden unterschiedliche Immunsuppressiva eingesetzt (v.a. MMF, CSA, Tacrolimus).

Eine therapierefraktäre ASC hat oft ungünstige Prognose, viele Patienten müssen lebertransplantiert werden mit einer vermutlich hohen Rate an Rezidiven

Aufgrund der hohen Rezidivrisikos lohnt es sich vermutlich die konservativen Möglichkeiten auszuschöpfen.