

Autoimmun májbetegségek átfedő (overlap) szindrómáinak áttekintése

A felismerés és a kezelés nehézségei

Hagymási Krisztina dr.¹ ■ Tulassay Zsolt dr.^{1, 2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

Az overlap szindróma az autoimmun májbetegségek közötti biokémiai, szerológiai, hisztológiai vagy radiológiai átfedéseket, az autoimmun hepatitis és primer biliaris cirrhosis vagy primer szklerotizáló cholangitis együttes fennállását jelenti. Pontos gyakoriságuk nem ismert, 5–20%-os előfordulásról számolnak be. Az overlap szindrómáknak nincs kórjelző diagnosztikus vizsgálata, a klinikai tünetek, biokémiai, szerológiai, radiológiai és hisztológiai vizsgálatok eredményének együttes értékelésén alapul a kórisme. A domináns megjelenésen alapuló, egyénre szabott, ursodezoxikólsavval végzett és/vagy immunszuppresszív (kortikoszteroid-) kezelést a tapasztalatok, illetve retrospektív, nem randomizált vizsgálatok eredményei alapozzák meg. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 923–929.

Kulcsszavak: overlap szindróma, kórisme, kezelés, ursodezoxikólsav, immunszuppresszió

Review of overlap syndromes of autoimmune liver diseases

Difficulties in the diagnosis and treatment

Overlap syndromes are biochemical, serological, histological and radiological overlaps across the classic autoimmune liver diseases in the presence of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis. The exact prevalence of the disease is not known, but it may vary between 5% and 20%. Because it has no generally accepted diagnostic criteria, clinical signs, biochemical, serological, radiological and histological findings are evaluated together. Treatment depends on the predominant feature of the overlap syndrome; ursodeoxycholic acid and/or immunosuppressive (corticosteroid) treatment are used, based on observations from retrospective, non-randomized studies. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 923–929.

Keywords: overlap syndromes, diagnosis, treatment, ursodeoxycholic acid, immunosuppression

(Beérkezett: 2013. április 20.; elfogadva: 2013. május 16.)

Rövidítések

AIH = autoimmun hepatitis; AiSC = autoimmun szklerotizáló cholangitis; Alba = acetylation lowers binding affinity; AMA = antimitokondriális antitest; ANA = antinukleáris antitest; ASGP-R = aszialoglikoprotein-receptor; EASL = European Association for the Study of the Liver; ERCP = endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia; IAIHG = International Autoimmune Hepatitis Group; IBD = gyulladáscélú bélbetegség; MRCP = mágneses rezonanciás cholangiopancreatographia; pANCA = perinukleáris antineutrophil cytoplasmaticus antitest; PBC = primer biliaris cirrhosis; PDC-E2 =

piruvát-dehidrogenáz komplex E2 alegysége; PSC = primer szklerotizáló cholangitis; SMA = simaizom-ellenes antitest; UDCA = ursodezoxikólsav

Az autoimmun hepatitis (AIH), a primer biliaris cirrhosis (PBC), valamint a primer szklerotizáló cholangitis (PSC) nem pontosan ismert immunfolyamatokkal jellemzett májbetegségek, jellegzetes immunológiai, szerológiai és szövettani eltérésekkel. Ha egy időben két

különböző autoimmun májbetegség jellegzetességei megtalálhatóak, átfedő (overlap) szindrómáról beszélünk [1].

Az overlap szindrómák diagnosztikus kritériumai pontosan nem ismertek [2]. Elnevezésük sem mindig egységes: „AIH/PBC overlap”, „autoimmun cholangitis”, „AIH/PSC overlap” a leggyakrabban használt elnevezések, amelyeket a „klasszikus” AIH-tól, PSC-től, PBC-től kell megkülönböztetni [2]. Nem egyértelmű, hogy különböző entitásokról vagy csak az adott autoimmun májbetegség klinikai variánsáról van-e szó [3]. A különböző betegségek megjelenése sem egységes. A megjelenés az idővel is változhat egy betegnél, illetve a kezelés is befolyásolhatja [2].

Az overlap nem használható AIH és hepatitis C-vírus-fertőzés együttes fennállására [3].

Egyéb extrahepaticus autoimmun kórképek is társulhatnak overlap szindrómával (autoimmun pajzsmirigybetegség 18,4%, Sjögren-szindróma 18,4%, coeliakia 4,2%, rheumatoid arthritis 4,2%, szisztémás lupus erythematosus 2,8%) [4].

Az autoimmun májbetegségek kialakulása

Mindhárom autoimmun májbetegségre jellemző, hogy kialakulását májfajlagos antigének, célpontok ellen fellépő sejt és antitest közvetítette immunológiai támadás hozza létre. A folyamatot elindító és fenntartó tényezők nem pontosan ismertek. Az autoreaktivitás immunológiai kontrolljának elvesztésére való genetikai hajlam környezeti tényezőkkel együtt vezet az önkárosodásra. A genetikai hajlam bizonyos, egyes betegségekben különböző HLA-szakaszokhoz kötött [1].

Az immunfolyamatok okozta károsodás AIH-ban a portális/periportalis területeket érinti, és bár PBC-ben és PSC-ben is van parenchymakárosodás, a károsodás célpontja a biliaris epithelsejt. A májsejtek járulékos károsodásának intracelluláris antigének további felszabadulása a következménye [1].

Májfajlagos autoantitestek

Autoantitestek megjelenése gyakori autoimmun májbetegségekben, de jelenlétük nem kórjelző. A betegségek kórlefolyását sem befolyásolják, az alcsoportok elkülönítésében van jelentőségük.

Az I-es típusú AIH-ra az antinukleáris antitest (ANA) és a simaizom-ellenes antitest (SMA) jelenléte 70–80%-ban jellemző [2, 5]. Az AIH I-es típusba tartozó betegek 50–96%-ában pANCA (perinukleáris antineutrophil cytoplasmaticus antitest) van jelen [2, 5]. Az SMA-pozitív betegek felében anti-F-aktin-ellenes antitestek is kimutathatók [5]. Az anti-F-aktin-ellenes antitest fajlagossága és érzékenysége körülbelül 80%, illetve 90% AIH-ban. A betegek 26%-ában az egyetlen marker [5]. A II-es típusba tartozó betegek 3–4%-a máj-vese mikro-

szomális antitest- (gyakrabban 1, ritkábban 3) [6] vagy máj-citoszol-1 (anti-LC1) -pozitívak, de az ANA és az SMA hiányzik [2]. Az ASGP-R (aszialoglikoprotein-receptor) -ellenes autoantitest mindkét AIH-betegcsoport 88%-ában van jelen [6]. A III-as típusra a máj-pancreas antigénellenes antitest (10–30%) a jellemző [6], bár ez utóbbi csoportban a betegek 75%-a ANA- és/vagy SMA-pozitív, így klinikailag nem különíthető el az I-es típustól [2, 7]. Az AIH-s betegek 10%-ában nincs jelen specifikus antitest [2].

A PBC-s betegek 95%-ában mutatható ki az antimitochondriális antitest (AMA), 90%-ban a piruvát-dehidrogenáz komplex E2 alegysége (PDC-E2) ellen irányuló [2, 5, 8]. Az AMA Sjögren-szindrómában, scleroderma-ban, vírushepatitisben, tuberculosishoz és autoimmun hepatitisben is kimutatható. PBC-s beteg elsődök rokonaiban előfordulása 13,1% [9]. Az AMA az egészséges lakosság 1%-ában is jelen van [10]. A betegek 30–50%-a ANA-pozitív (főleg az AMA-negatívok). Az ANA ebben a betegcsoportban antigén-specifikus (nukleáris pore membrán glikoprotein ellenes: anti-gp210 és magfehérje Sp100-ellenes: anti Sp-100) [2, 11]. Számos egyéb autoantitest is kimutatható PBC-ben (anti-SSA, anti-ssDNS, anti-hisztin) [9]. Az AMA-pozitív, illetve -negatív betegek hasonló klinikai, biokémiai, szövettani képet mutattak, a kezelésre adott válasz sem különbözött [12]. Az ANA-pozitív PBC-sekben a betegség súlyosabb, a kórjelzés rosszabb [10]. Az autoimmun hepatitisek 10%-a AMA-pozitív [2], ritkán PBC-be megy át a betegség [1].

Az AIH-s betegek 19%-a, a PBC-s betegek 5%-a szeronegatív a diagnózis felállításakor. A szeronegatív AIH és az AMA-negatív PBC lefolyása hasonló a szeropozitívhoz [12, 13], de a betegség cryptogen hepatitisnek való véleményezése a megfelelő kezelés késlekedéséhez vezethet [1].

Az antineutrophil cytoplasmaticus antitest (ANCA) PSC-ben (33–88%), colitis ulcerosában (60–87%) és AIH-ban (50–96%) is megjelenhet. Míg az ANCA-titer és a betegség aktivitása között összefüggés van, szisztémás vasculitisekben, autoimmun májbetegségekben, illetve gyulladásos bélbetegségben (IBD) nincs kapcsolat az antitest titer és az aktivitás között. A PSC-s betegek 8–77%-a ANA-, 0–83%-a SMA- és 26–94%-a pANCA-pozitív [5, 14, 15]. Az autoantitestek titeré kisebb, mint AIH-ban [2].

Újabb specifikusabb autoantigének is ismertek (interleukin-4-receptor fibronectin típusú III domén, riboszomális fehérje S20, DNS/RNS kötő fehérje, Alba (acetylation lowers binding affinity) -like, deoxiuridin-trifoszfátáz, humán tropomiozin-ellenes antitest), de kimutatásuk nem mindenhol lehetséges, és diagnosztikus, valamint kórjelző értékük sem ismert teljesen [5, 16, 17].

Autoantitestek nemcsak autoimmun betegséggel összefüggésben lehetnek jelen a szervezetben. Nem alkoholos májbeteg (21%) [18], vérérdők (26%), terhesség (10%), malignus betegségekben (30%), valamint fertőzés-

ben szenvedők (50%) bizonyos százalékában is kimutatható az ANA [1]. Hepatitis C-fertőzésben gyakori az ANA- (12–65%), az SMA- (33–37%), valamint az ANCA- (4–26%) pozitívitás [19]. Egészségesek 43%-a SMA-pozitív, ezért az autoantitestek önmagukban nem, csak a képpalkotó eljárások, valamint a szövettani vizsgálat eredményével értékelhetők [1].

Klinikai tünetek, kórjelek

Míg az autoimmun májbetegségek kialakulásának folyamata hasonló, az életkori megjelenésben, a nemek érintettségében, valamint a klinikai megjelenésben különbségek vannak az egyes autoimmun májbetegségek között.

Az AIH minden korcsoportban előfordulhat, de leggyakoribb fiatal, középkorú egyéneknél. A betegség 60 éves koron túl csak 20%-ban jelentkezik [10]. Az AIH-II 18 évnél fiatalabbakat érint. Az AIH-s betegek többsége, 70–80%-a nő [20, 21].

A PBC az 50. életév körül jelentkezik [22, 23]. A „típusos” PBC-s betegek 30–65 év közötti nők [2], 25 éves kor alatt ritka [22, 23]. Gyermekekben nem fordul elő [2].

A PSC-s betegeknek csak a 30–35%-a nő, a kórkép férfiakban gyakoribb. Minden életkori csoportban (gyermekkorban is) előfordul, de gyakoribb a 30–50 életév között [2, 24]. A „jellegzetes” PSC-s beteg 30–40 éves, gyulladással járó bélbetegségben szenvedő férfi [2].

Az autoimmun májbetegségek tünetei nem jellegzetesek: fáradtság, hányinger, étvágytalanság, hasi fájdalom, ízületi panaszok, viszketés, ez utóbbi PBC-ben és PSC-ben jellegzetesebb [21]. A fáradtság, viszketés a PBC-s betegek 85%-át, illetve 20–70%-át érinti [22, 23]. A fáradtság, viszketés, sárgaság, hasi diszkomfort a PSC-s betegek 60%-ában van jelen [24].

Míg PBC-ben és PSC-ben a heveny megjelenés ritka, AIH akut, fulmináns hepatitis, májelégtelenség és előrehaladott májsugor képében is jelentkezhet [1].

Az autoimmun májbetegségek kórisméje

Laboratóriumi eltérések

Az autoimmun májbetegségek kórisméje az autoantitestek jelenlétén, a biokémiai és a szövettani eltérések együttes értékelésén alapul, más kóroki tényező kizárásával [1].

AIH-ban a transzaminázaktivitások (AST, ALT) egészen tízszeres (>10xULN) emelkedése a betegek 50%-át jellemzi. Az ALP, valamint a GGT emelkedése epeúti betegség (PBC, PSC) fennállását valószínűsíti [24]. Az IgG-emelkedés az AIH-t, az IgM-emelkedés a PBC-t jellemzi. PSC-ben az IgG és az IgM 61, illetve 45%-ban emelkedett [2]. Előrehaladott cirrhosisban mindhárom immunglobulin-osztály szintje emelkedhet [1].

Szövettani eltérések

A szövettani vizsgálat a kórisme részét képezi. AIH-ban a lymphoplasmocytás periportalis gyulladás (interface hepatitis, piecemeal necrosis) jellegzetes, bár más betegségben is jelen lehet [20, 21]. Az interface hepatitiset a PBC-s és PSC-s betegek negyedében [2], az epeúti károsodásokat az AIH-s betegek 10–20%-ában is leírják [2]. AMA-negatív AIH-s betegekben destruktív cholangitis (30%), ductopenia (20%), nem destruktív cholangitis (50%) is előfordulhat [2].

Az AMA-pozitív ALP-aktivitás-emelkedéssel és/vagy IgM-szint-emelkedéssel általában elégséges a PBC kórisméjének felállításához. A szövettani vizsgálatnak az AMA-negatív esetekben vagy a prognózis vizsgálatában lehet jelentősége [2, 23]. A jellegzetes szövettani eltérés a kis interlobularis epeutakat érintő idült, nem gennyes, destruktív cholangitis, valamint a granulomaképződés [10]. A szövettani vizsgálat jelentősége PBC-ben, s így a májbiopszia gyakorisága is csökken, vagyis az esetlegesen fennálló interface hepatitis nem kerül felismerésre [1].

A portalis traktus gyulladása, az epeutak kerek sejtes beszűrődése és az epeúti proliferáció jellemző szövettani eltérés PSC-ben. A periductalis kötőszövet-felzaporodás („onion-skinning”) PSC-re jellegzetes [24], néhány esetben azonban nincs szövettani eltérés [2]. A PSC-s betegek 33%-ában írtak le AIH-ra jellegzetes szövettani eltéréseket. Kóros kolangiogram esetén a szövettani vizsgálat elvégzése nem szükséges [2]. A kolangiogram kis epeúti (small duct) PSC esetén normális lehet, ezekben az esetekben a szövettan segíthet [2].

Overlap szindrómák

Az overlap szindróma az autoimmun májbetegségek közötti biokémiai, szerológiai, hisztológiai vagy radiológiai átfedéseket, autoimmun hepatitis és PBC vagy PSC együttes fennállását jelenti. Az autoimmun májbetegségeknek nincs körjelző diagnosztikus vizsgálata, klinikai tünetek, biokémiai, szerológiai, radiológiai és hisztológiai vizsgálatok eredményének együttes értékelésén alapul a kórisme. Az overlap szindrómák pontos gyakorisága nem ismert a közlemények hibája, illetve a definíció pontatlan használata miatt [1]. 5–20%-os előforduláshoz számolnak be; PBC-s betegek 2–19%-ában, a PSC-s betegek 7–14%-ában van AIH overlap [1].

Az overlap szindrómák megjelenési formái:

1. Immunszerológiai overlap: ANA/SMA pozitívitás, IgG-szint-emelkedés és AMA-pozitív PBC vagy AMA-pozitív AIH-ban.
2. Biokémiai overlap: AST/ALT>5xULN PBC-s, vagy PSC-s betegekben, vagy ALP>3xULN AIH-ban.
3. Radiológiai overlap: AIH klinikai tünetei és gyulladással járó cholangiopathiára jellemző cholangiographiás kép.

4. Hisztológiai overlap: lymphoplasmocytás beszűrődés és interface hepatitis PBC-re vagy PSC-re jellegzetes epeúti eltérésekkel.

5. Előzőek kombinációja [1].

Overlap szindróma lehetősége merül fel, ha a betegség klinikai lefolyása, a kezelésre adott válasz nem megszo- kott. Gyógyszer okozta májkárosodás lehetőségét min- dig ki kell zárni [2].

AIH/PBC overlap

Az AIH/PBC overlap a leggyakoribb [20]. Az autoim- mun hepatitis szövettani képéhez AMA-pozitivitás és cholestaticus mintázatú májenzimaktivitás-emelkedés társul. Az IgG koncentrációja alacsonyabb, az IgM-é nagyobb. Az ANA- és az SMA-pozitivitás ritkább [25]. A betegek 90%-a nő [26].

A betegségfolyást az interface hepatitis súlyossága határozza meg. Az AIH/PBC overlap szindróma körle- folyása rosszabb, gyorsabb a cirrhosisba, májelégtelen- ségbe való progresszió [27].

A PBC megjelenése 6 hónap–13 évvel megelőzheti az autoimmun hepatitis megjelenését [28].

Validált kritériumrendszer a kórisme felállításában hiányzik. Az overlap gyakorisága nagyban függ az al- kalmazott pontrendszertől. Az AIH/PBC overlap gya- korisága 4,8–19% PBC-s betegekben és 5–8,3% AIH- betegekben, *Yokokawa és mtsai* vizsglatában 11, illetve 12% volt [29], átlagosan 10% körül van [30].

A Párizsi kritériumok alapján a PBC (ALP>2×ULN, v. GGT>5×ULN, AMA-pozitivitás, epeúti károsodás szö- vettani jelei) és az AIH három kritériuma (ALT> 5×ULN, IgG>2×ULN vagy SMA-pozitivitás, periportalis vagy periseptalis lymphocytás piecemeal necrosis szövettani jelei) közül kettő-kettő jelenléte esetén (interface hepati- tis mindenképpen szükséges) a PBC/AIH overlap elő- fordulása 9,2% volt PBC-ben [31]. PBC-s betegekben a PBC/AIH overlap szindróma gyakorisága 2,1% volt a módosított AIHG-pontrendszert alkalmazva [32]. A valószínűleg PBC/AIH gyakorisága PBC-s betegek- ben 12, illetve 6% volt, attól függően, hogy a módosított IAIHG (International Autoimmune Hepatitis Group) -pontrendszert vagy az egyszerűsített IAIHG-pont- rendszert használták [27] – l. később.

Anti-dsDNS az AIH/PBC lehetséges szerológiai markere lehet. Gyakoribb PBC/AIH overlapban (60%), mint PBC-ben (4%), illetve AIH-ban (26%). Egyidejű AMA- és dsDNS-pozitivitás fajlagos (98%) overlapra [32].

AMA-negatív PBC (autoimmun cholangitis)

PBC-re jellegzetes klinikai és szövettani eltérések ese- tén is lehet AMA-negativitás [33], ezekben az esetekben az ANA, illetve az SMA gyakran kimutatható [34].

AMA-negatív betegekben is jelen vannak egyéb mito- kondriális antitestek. Az IgM-koncentráció kisebb [34], az IgG-koncentráció nagyobb, mint PBC-ben. Az urzo- deoxikólsavra adott terápiás válasz, a betegség és a máj- transzplantáció kimenetele is hasonló a PBC-hez, ezért az „autoimmun cholangitis” önálló entitását többen megkérdőjelezzik, AMA-negatív PBC-nek tartják [12, 35].

AIH/PSC overlap

Az AIH/PSC overlapra jellemző az autoimmun hepa- titis (IAIHG-pontrendszer vagy klinikum alapján), az AMA-negativitás és a cholestasis (sárgaság, ALP-akti- vitás-emelkedés), illetve az epeúti károsodás szövettani képe [36]. Előfordulása 1,4–17% [37].

Az IgG koncentrációja nagy. SMA, ANA, pANCA kimutatható [3, 25]. AIH/PSC overlapra jellemző a PSC-re jellegzetes MRCP (mágneses rezonanciás cho- langiopancreatographia), ERCP (endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia) morfológiai és szövettani kép. A normális MRCP, ERCP morfológia nem zárja ki a lehetőségét [36].

Immunszuppresszív kezelésre adott elégtelen válasz, illetve cholestasis megjelenése AIH/PSC lehetőségét veti fel [3, 36].

Fiatalabb kori diagnózis, nagyobb ALP-aktivitás- emelkedés, nagyobb bilirubinkoncentráció az MR- vizsgálat idején az AIH/PSC overlap valószínűségét nö- veli AIH-s betegekben, azért *Abdalian és mtsai* felnőtt autoimmun hepatitises betegekben MRCP-vizsgálat el- végzését javasolják [38].

Általában először az AIH jelenik meg, majd évekkel később ismerik fel a PSC-t. Az elsődleges PSC diagnózis ritka [2]. PSC-re jellegzetes klinikai és szövettani elté- rések, de normális kolangiogram esetén kis epeúti PSC véleményezhető.

Főleg gyermekek, fiatal felnőttek érintettek [3]. Gya- koribb férfiakban, a betegek 30%-a nő [26].

A betegek 50–88%-a gyulladósos bélbetegségben (IBD) szenved [2], de az IBD hiánya nem zárja ki a kór- képet [36]. Az AIH/PSC overlap előfordulását IBD- ben a PSC-hez hasonlóan tartják. Úgy tűnik, hogy ezekben az esetekben a PSC az elsődleges eltérés [1].

A PSC/AIH overlap szindrómás betegek betegsége súlyosabb, körlefolása rosszabb, mint az AIH-s vagy az AIH/PBC overlap betegé [39].

Autoimmun szklerotizáló cholangitis (AiSC)

Az AiSC-t főként gyermekekben írják le. Jellemző a szklerotizáló cholangitis autoimmun eltérésekkel (ANA- és SMA-pozitivitás, nagy titerben IgG-koncentráció- emelkedés és interface hepatitis a szövettani mintában). A cholestasisra jellegzetes biokémiai markerek normáli-

sak. A gyermekkorban felismert AIH-s esetek 50%-ában kóros a cholangiographia, szklerotizáló cholangitis lehetőségét vetve fel, negyedükben nincs epeúti károsodás szövettani vizsgálatkor. Ezért MRCP minden, gyermekkorban felismert AIH esetén indokolt. AiSC-ben nincs jellegzetes nemi hajlam. Immunszuppresszív kezelésre jól reagál, bár a kezelés ellenére 50%-ban következnek be progresszió [1].

PBC/PSC overlap

A PBC/PSC overlap ritka. A két kórkép tisztán elkülöníthető az esetek legnagyobb részében. A szövettani eltérések hasonlóak, granuloma PSC-ben is jelen lehet. PSC-ben AMA is megjelenhet [2]. Nincs bizonyíték PBC/PSC overlap szindróma jelenlétére [3].

International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) kritériumok

Az IAIHG 1993-ban felállított, majd 1999-ben felújított kritériumai alapján [40] (1. táblázat) a tiszta AIH kórisméje körülbelül 90%-os érzékenységgel és fajlagossággal (92,3–100%) felállítható [41]. Az egyszerűsített IAIHG-pontrendszer (autoantitestek, IgG, szöveten, vírushepatitis kizárása) 81%-os érzékenységgel és 99%-os fajlagosságú AIH-ban [42].

A pontrendszer érzékenysége az AIH/overlap szindrómák irányában kicsi. Az átdolgozott, illetve az egyszerűsített IAIHG-pontrendszer érzékenysége és fajlagossága 40, illetve 17% [36]. Az IAIHG-pontrendszer fajlagossága AIH kizárására alkoholos májbetegségben, idült vírushepatitisekben 98,9–100% [41]. Jelenleg nem elfogadható használata az overlap szindrómák felismerésében [2].

A Párizsi kritériumokkal (két jellemző a három közül mindkét betegségnél) az AIH/PBC overlap szindrómák 92%-os szenzitivitással és 97%-os specificitással felismerhetők [36, 43].

1. táblázat | Az IAIHG-pontrendszer elemei [40]

Női nem.
ALP/AST (v. ALT) arány.
Szérumbglobulinok vagy IgG emelkedett szintje.
ANA, SMA, LKM-1 jelenléte.
AMA-pozitivitás hiánya.
Vírushepatitismarker-negativitás.
Gyógyszerhatás kizárható.
Alkoholfogyasztás (<25 g/nap).
Szöveten (interface hepatitis, lymphoplasmocytás beszűrődés, epeúti eltérések hiánya).
HLA DR3, -DR4.
Terápiára adott válasz.

Az overlap szindrómák kezelése

Az overlap szindróma kezelése egyénre szabott, a jellegzetes biokémiai, immunológiai, szövettani eltéréseken alapul [20].

AIH/PBC

Kontrollált vizsgálatok hiányoznak, a kezelési javaslatok a tapasztalaton, illetve retrospektív, nem randomizált vizsgálatok eredményén alapulnak [30, 34].

AIH-domináns megjelenésben az AIH-ban használt konvencionális kortikoszteroidkezelés alkalmas remiszióindukcióra (75% vs. AIH 64%) és fenntartására [36]. Jobb a terápiás válasz, mint AIH/PSC overlapban vagy AMA-negatív PBC-ben (75% vs. 22%, illetve 0%) [36].

PBC-domináns megjelenésben urzodeoxikólsavval (UDCA) érhető el biokémiai remisszió, de a kezelés nem előzi meg a portalis hipertonia és szövődményeinek kialakulását, a májtranszplantáció szükségességét [36]. Nagy dózisu UDCA alkalmazása (28–30 mg/kg/nap) kerülendő az UDCA májkárosító metabolitja (litokolsav) okozta nem kívánt hatások miatt PSC-ben [36].

AIH/PBC overlap szindrómában az UDCA (13–15 mg/kg/nap) + kortikoszteroid (prednisolon 0,5 mg/kg/nap) kombináció hatékonyabb, 67%-ban érhető el laboratóriumi remisszió és 100%-ban megelőzhető a progresszív májfibrosis kialakulása, szemben UDCA vagy prednisolon önálló alkalmazásával (biokémiai remisszió: 27%, illetve fibrosis megelőzése: 50%) [36].

Az EASL (European Association for the Study of the Liver) is a kombinált kezelést javasolja. Alternatív lehetőségként felmerül elsőként az UDCA-kezelés, majd, ha nem érhető el megfelelő biokémiai válasz három hónap alatt, a kezelés kortikoszteroiddal egészítendő ki [30].

A lényeges szisztémás hatás nélküli budesonid ígéretes lehetőség nemcsak AIH-ban, hanem AIH/PBC overlapban is [3]. Biokémiai remisszió 61%-ban érhető el, de májfibrosisban kevésbé hatékony (terápiás hatástalanság 60% vs. ha nincs fibrosis 12%) [36].

A kezelésre nem reagálók aránya nagyobb, mint AIH-s betegekben [1]. Kortikoszteroid hatástalansága esetén más immunszuppresszív szer alkalmazása (cyclosporin A) is szóba jön [3].

AIH/PSC

Az AIH/PSC kezelése egyénre szabott, a biokémiai eltéréseken, az autoantitestek jelenlétén, az immunglobulin-titerekben, a cholangiographia eredményén, valamint a szövettani eltéréseken alapszik.

Bridging necrosis esetén immunszuppresszív kezelés az elsődleges, majd a gyulladás csökkentése után UDCA-val is ki lehet egészíteni a kezelést [1]. *Boberg és mtsai* vizsgálatában a kortikoszteroidkezelés a biokémiai eltérések javulását (nem normálissá válását) eredményezte transzaminázaktivitás-emelkedéssel járó PSC-ben vs.

cholestaticus dominanciájú PSC [44]. Bármely heveny cholestaticus folyamat is járhat a transzaminázaktivitások emelkedésével, ezekben az esetekben az UDCA-kezelés az elsődleges az immunszuppresszív kezelés bevezetése előtt [1].

Az UDCA és az immunszuppresszió kombinálása a biokémiai eltéréseket javítja AIH/PSC overlapban, bár a kombináció használatát alátámasztó kettős vak, randomizált, kontrollált vizsgálat hiányzik. Az immunszuppresszív kezelés az AIH komponensét javítja, de az UDCA túlélést javító hatása PSC-ben nem igazolt [1].

Az EASL az UDCA és az immunszuppresszió kombinálását javasolja, hangsúlyozva a bizonyíték hiányát [30]. Az AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) az immunszuppressziót ajánlja PSC/AIH overlapban [37].

A hatékony terápia hiányzik PSC-ben, ezért nem meglepő, hogy az AIH/PSC overlap kimenetele rosszabb, gyakoribb az immunszuppresszív kezelés hatástalansága, a májelégtelenségbe való progresszió vagy a májtranszplantáció szüksége, szemben a tisztán AIH-s betegekkel [1]. Az AIH/PSC túlélése jobb, mint az izolált PSC-ben [1].

Következtetések

Az overlap szindrómák ritka kórképek. Osztályozásuk, kritériumrendszerük sem egységes. A gyakorlatban egyszerű diagnosztikus kritériumokon nyugvó kis alcsoportba soroló osztályozás lenne szükséges, amelynek használatával a betegek reprodukálható módon könnyen alosztályokba sorolhatók, ami a kezelés megválasztását és a kórlefordulás megítélését segíti [1].

Az overlap, valamint az autoimmun májbetegségek osztályozása a molekuláris, a genomikai és a proteomikai ismeretek bővülésével válhat valóvá [1].

Kérdéses a „mindenképpen” osztályozás jelentősége, hiszen a meghatározó komponensnek megfelelő kezelés az elsődleges. Az immunszuppresszió az AIH, az UDCA a PBC hatékony kezelési módja. Az UDCA-nak nem bizonyított kórlefordulást befolyásoló hatása PSC-ben. Az overlap szindrómák bizonyítékon alapuló kezelése nem ismert. Retrospektív, kis esetszámú vizsgálatok eredményeit közölték [30, 37].

Az AIH/PBC és AIH/PSC overlap betegek kezelését az UDCA és/vagy immunszuppresszió jelenti az EASL és AASLD-útmutatás alapján, bár a bizonyítékok hiányosak. Az overlap szindrómák kezelésének egyénre szabottan kell történnie. A kezelést a domináló betegség és a megkezdett kezelésre adott válasz határozza meg. Az elsősorban cholestaticus jellegzetességű kórképben az UDCA az elsődleges, immunszuppresszív szer hozzáadása a terápiás választ javíthatja. A nagy epeúti PSC kezelése elsősorban endoszkópos az általános útmutatók alapján. AIH jegyeinél immunszuppresszió is bevezethető [30, 37].

Irodalom

- [1] *Trivedi, P. J., Hirschfield, G. M.*: Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012, 36, 517–533.
- [2] *Boberg, K. M., Chapman, R. W., Hirschfield, G. M., et al.*: Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J. Hepatol.*, 2011, 54, 374–385.
- [3] *Rust, C., Beuers, U.*: Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14, 3368–3373.
- [4] *Efe, C., Wahlin, S., Ozaslan, E., et al.*: Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, 24, 531–534.
- [5] *Zeman, M. V., Hirschfield, G. M.*: Autoantibodies and liver disease: uses and abuses. *Can. J. Gastroenterol.*, 2010, 24, 225–231.
- [6] *Zachou, K., Rigopoulou, E., Dalekos, G. N.*: Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *J. Autoimmune Dis.*, 2004, 1, 2.
- [7] *Kanzler, S., Weidemann, C., Gerken, G., et al.*: Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.*, 1999, 31, 635–640.
- [8] *Shi, T. Y., Zhang, F. C.*: Role of autoimmunity in primary biliary cirrhosis. *World J. Gastroenterol.*, 2012, 18, 7141–7148.
- [9] *Hu, C. J., Zhang, F. C., Li, Y. Z., et al.*: Primary biliary cirrhosis: what do autoantibodies tell us? *World J. Gastroenterol.*, 2010, 16, 3616–3629.
- [10] *Kim, K. A., Jeong, S. H.*: The diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Korean J. Hepatol.*, 2011, 17, 173–179.
- [11] *Bogdanos, D. P., Komorowski, L.*: Disease-specific autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin. Chim. Acta*, 2011, 412, 502–512.
- [12] *Lin, B., Shi, X. H., Zhang, F. C., et al.*: Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis: a subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int.*, 2008, 28, 233–239.
- [13] *Mehendiratta, V., Mitroo, P., Bombonati, A., et al.*: Serologic markers do not predict histologic severity or response to treatment in patients with autoimmune hepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 7, 98–103.
- [14] *Chapman, R., Cullen, S.*: Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14, 3350–3359.
- [15] *Hov, J. R., Boberg, K. M., Karlsen, T. H.*: Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14, 3781–3791.
- [16] *Song, Q., Liu, G., Hu, S., et al.*: Novel autoimmune hepatitis-specific autoantigens identified using protein microarray technology. *J. Proteome Res.*, 2010, 9, 30–39.
- [17] *Zingaretti, C., Arigò, M., Cardaci, A., et al.*: Identification of new autoantigens by protein array indicates a role for IL4 neutralization in autoimmune hepatitis. *Mol. Cell Proteomics*, 2012, 11, 1885–1897.
- [18] *Vuppalanchi, R., Gould, R. J., Wilson, L. A., et al.*: Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatol. Int.*, 2011. May 10. [Epub ahead of print]
- [19] *Himoto, T., Masaki, T.*: Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, 2012, 871401.
- [20] *Fallatah, H. I., Akbar, H. O.*: Autoimmune hepatitis as a unique form of an autoimmune liver disease: immunological aspects and clinical overview. *Autoimmune Dis.*, 2012, 2012, 312817.
- [21] *Makol, A., Watt, K. D., Chowdhary, V. R.*: Autoimmune hepatitis: A review of current diagnosis and treatment. *Hepat. Res. Treat.*, 2011, 2011, 390916.

- [22] *Nguyen, D. L., Juran, B. D., Lazaridis K. L.*: Primary biliary cirrhosis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2010, 24, 647–654.
- [23] *Hobenstein, S., Oude-Elferink, R. P., Beuers, U.*: Primary biliary cirrhosis. *Semin. Immunopathol.*, 2009, 31, 283–307.
- [24] *Silveira, M. G., Lindor, K. D.*: Primary sclerosing cholangitis. *Can. J. Gastroenterol.*, 2008, 22, 689–698.
- [25] *Leuschner, U.*: Overlap syndromes. Atypical manifestations of autoimmune hepatitis. Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, 2010.
- [26] *Schramm, C., Lohse, A. W.*: Overlap syndromes of cholestatic liver diseases and auto-immune hepatitis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2005, 28, 105–114.
- [27] *Neuhauser, M., Bjornsson, E., Treeprasertsuk, S., et al.*: Auto-immune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, 105, 345–353.
- [28] *Poupon, R., Chazouillères, O., Corpechot, C., et al.*: Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2006, 44, 85–90.
- [29] *Yokokawa, J., Saito, H., Kanno, Y., et al.*: Overlap of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: Characteristics, therapy, and long term outcomes. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, 25, 376–382.
- [30] *European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases.* *J. Hepatol.*, 2009, 51, 237–267.
- [31] *Chazouillères, O., Wendum, D., Serfaty, L., et al.*: Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*, 1998, 28, 296–301.
- [32] *Muratori, L., Cassani, F., Pappas, G., et al.*: The hepatic/cholestatic “overlap” syndrome: an Italian experience. *Autoimmunity*, 2002, 35, 565–568.
- [33] *Mendes, F., Lindor, K. D.*: Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2008, 37, 479–484.
- [34] *Lindor, K. D., Gershwin, M. E., Poupon, R., et al.; American Association for the Study of Liver Diseases:* Primary biliary cirrhosis. *AASLD Practice Guidelines.* *Hepatology*, 2009, 50, 291–308.
- [35] *Lindgren, S., Glaumann, H., Almer, S., et al.*: Transitions between variant forms of primary biliary cirrhosis during long-term follow-up. *Eur. J. Intern. Med.*, 2009, 20, 398–402.
- [36] *Czaja, A. J.*: The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 2013, 58, 326–343.
- [37] *Chapman, R., Fevery, J., Kalloo, A., et al.; American Association for the Study of Liver Diseases:* Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *AASLD Practice Guidelines.* *Hepatology*, 2010, 51, 660–678.
- [38] *Abdalian, R., Dhar, P., Jhaveri, K., et al.*: Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology*, 2008, 47, 949–957.
- [39] *Al-Chalabi, T., Portmann, B. C., Bernal, W., et al.*: Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 28, 209–220.
- [40] *Alyarez, F., Berg, P. A., Bianchi, F. B., et al.*: International Auto-immune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.*, 1999, 31, 929–938.
- [41] *Papamichalis, P. A., Zachou, K., Koukoulis, G. K., et al.*: The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. *J. Autoimmune Dis.*, 2007, 4, 3.
- [42] *Hennes, E. M., Zeniya, M., Czaja, A. J., et al.*: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2008, 48, 169–176.
- [43] *Kuiper, E. M., Zondervan, P. E., van Buuren, H. R.*: Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, 8, 530–534.
- [44] *Boberg, K. M., Egeland, T., Schrumph, E.*: Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis patients. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2003, 38, 991–995.

(Hagymási Krisztina dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: hagymasikriszti@freemail.hu)

NÉMETORSZÁGI PRAXIS

Elajándékoznak fél praxist (nagyközségi általános orvosi praxis)
2013. október 1-jétől vagy 2014. január 1-jétől, jó forgalmi hozammal.

Nagyvonalú, jól felszerelt helyiségek, szabályozott ügyelet, minden iskola helyben.

Feltétel: német nyelvismeret.

Helyszín: 56457 Westerburg, Németország.

Kapcsolat: +49-2663-2444 vagy +49-171-4457735.