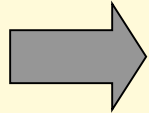


Autoimmune Lebererkrankungen

22. Oktober 2013, 19:00 Uhr

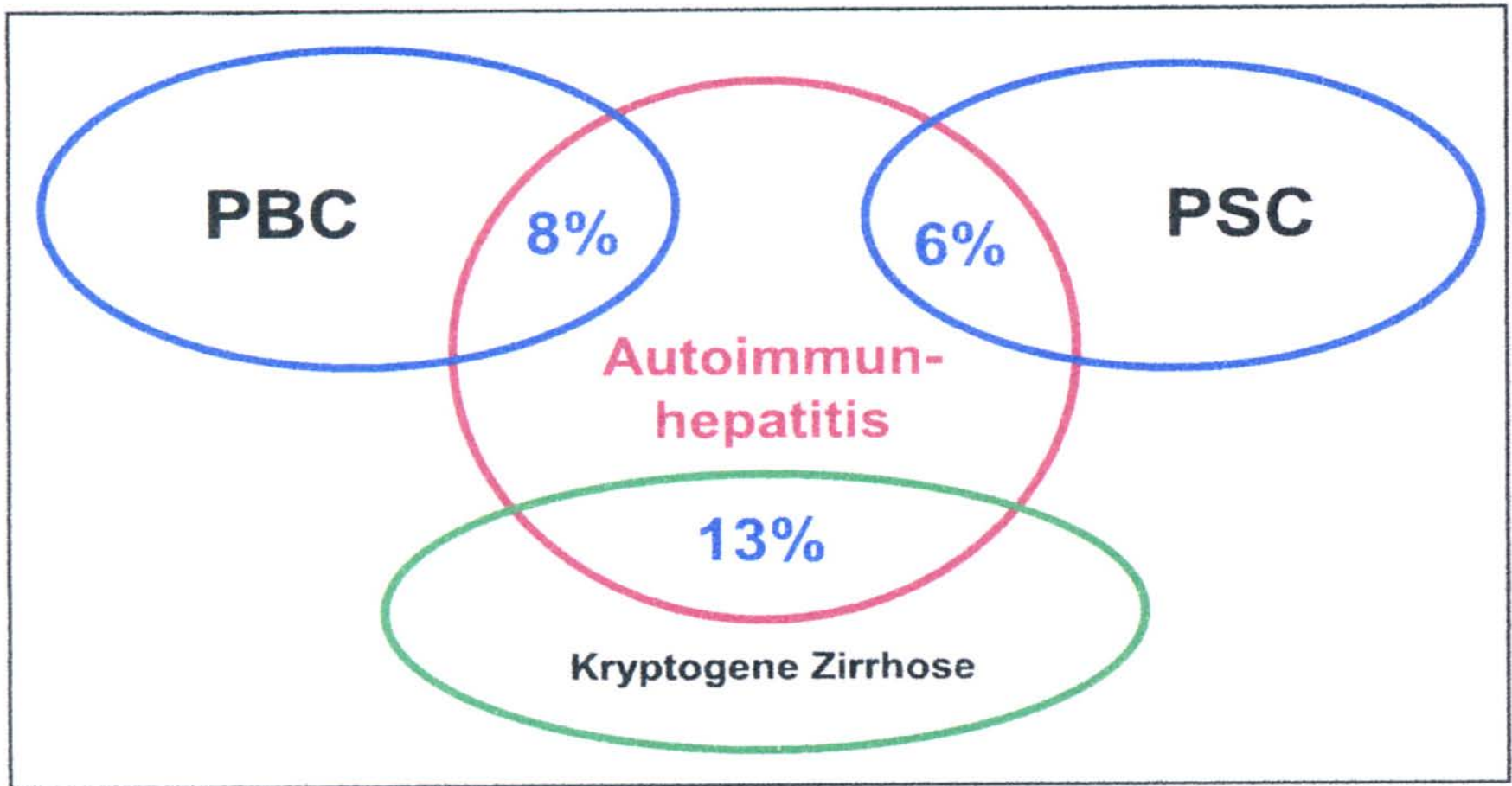
Dr. rer. nat. Brit Kieselbach

Autoimmune Lebererkrankungen



...sind eine Gruppe von Lebererkrankungen, die durch Fehlsteuerungen des körpereigenen Immunsystems entstehen, nicht-infektiös

- Autoimmunhepatitiden (AIH)
- primär-biliäre-Leberzirrhose (PBC)
- primär-sklerosierende-Cholangitis (PSC)
- Overlap-Syndrome



C. P. Strassburg, 2006

PBC = Primär-biliäre-Zirrhose

AIH = Autoimmunhepatitis

PSC = Primär-sklerosierende-Cholangitis



Ursachen der autoimmunen Lebererkrankungen

- Ätiologie noch ungeklärt
- äußere Faktoren:
 - Infekte (Bakterien, Viren, Pilze)
 - Medikamente
 - Toxine
- gestörte Immuntoleranzmechanismen
- genetische Prädisposition
- hormonelle Einflüsse

Autoimmune Lebererkrankungen

- **Autoimmunhepatitiden (AIH)**
- primär-biliäre-Leberzirrhose (PBC)
- primär-sklerosierende-Cholangitis (PSC)
- Overlap-Syndrome

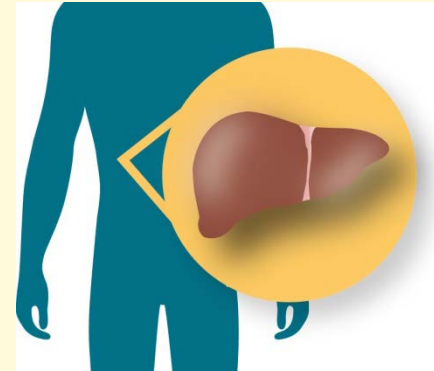


1. Autoimmunhepatitis (AIH)

- chronische Leberentzündung unklarer Genese
- Unterscheidung in 3 Formen: AIH-Typ 1, 2 und 3
- Zerstörung der Leberzellen durch eine T-Zell-vermittelte Immunantwort → Fibrosierung
- Folge: akutes Leberversagen / Zirrhose
- 2 unterschiedliche Präsentationsformen:
 1. asymptomatischer Verlauf
(Diagnose im Rahmen der Abklärung erhöhter Transaminasen)
 2. akute Hepatitis
(Ikterus, akute Hepatitis, Leberversagen)

Epidemiologie der Autoimmunhepatitis (AIH)

- Prävalenz: 5-20 / 100.000 weltweit
→ selten, aber Ursache für ca. 5-10% aller Lebertransplantationen
- Manifestation in allen Altersstufen,
mittleres Alter bei Diagnose: 45 Jahre
- Frauen häufiger betroffen als Männer
(w : m = 3,6 : 1)





Symptome der AIH

Symptome:

- bei 25-40% Manifestation wie akute Hepatitis, viele asymptomatisch
- oft unspezifisch: Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen
- Pruritus, Ikterus, Oberbauchbeschwerden, wechselnden Gelenkbeschwerden,...
- Spätstadium: sonstige Symptome einer Zirrhose
(z.B. Gelbfärbung der Augen, Splenomegalie, Spider Naevi, Palmarerythem, Störungen im Hormonaushalt, Ösophagusvarizen, Aszites,...)

Therapie der AIH

- Immunsuppression (in 80% lebenslang)
- Lebertransplantation (bei Therapieversagen oder Leberinsuffizienz, Rückfall im Transplantat selten)
- AIH ist nicht heilbar, kann aber in Remission gehen

Kriterien der Vollremission:

- 1.) Symptombefreiheit
- 2.) Transaminasen $< 2 \times$ normal
- 3.) Bilirubin normal
- 4.) Gammaglobuline normal
- 5.) Leberhistologie: keine aktive Hepatitis

Prognose der AIH

	<u>Letalität:</u>
• unbehandelt	60% in 5 Jahren
• behandelt (Prednisolon)	30% in 10 Jahren
• Zirrhose bei Behandlungsbeginn	60% in 10 Jahren
• keine Zirrhose bei Therapiebeginn	5% in 10 Jahren

Wichtigster Prognoseparameter:

Bestehen einer Zirrhose bei Behandlungsbeginn



Bei 30–50% der Patienten mit Autoimmunhepatitis liegen extrahepatische immunologische Begleiterkrankungen vor...

- Schilddrüsenerkrankung (Autoimmunthyreoiditis)
- Vitiligo
- Alopezie
- chron.-entzündliche Darmerkrankung (Colitis ulcerosa)
- entzündlich-rheum. Erkrankung (rheumatoide Arthritis)
- Synovitis
- Diabetes mellitus Typ 1
- viele andere

Wesentliche diagnostische Kriterien einer Autoimmunhepatitis

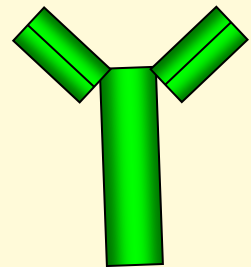
1. Ausschluß anderer Diagnosen:

z.B. Virushepatitis, genetische, toxische oder metabolische Lebererkrankungen

2. Erhöhte Gammaglobuline (IgG) und Transaminasen

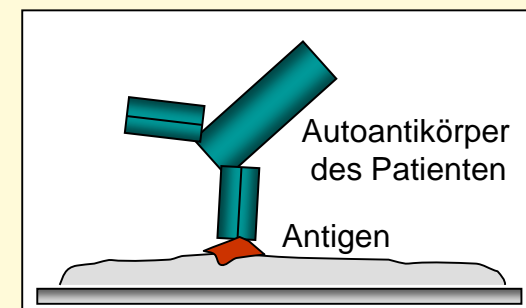
3. Histologie (“Interface Hepatitis”: Nekrose mit Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen)

4. Positiver Nachweis von Autoantikörpern (AAk)



Autoantikörper (AAk) sind diagnostisch wegweisend

- *ANA* (AAk gegen Zellkerne)
- *ASMA* (AAk gegen glatte Muskulatur)
- *LKM-AAk* (AAk gegen Leber-Niere-Mikrosomen)
- *SLA-AAk* (AAk gegen lösliches Leberantigen)
- *LC-1-AAk* (AAk gegen Leberzytosol)
- u.a.



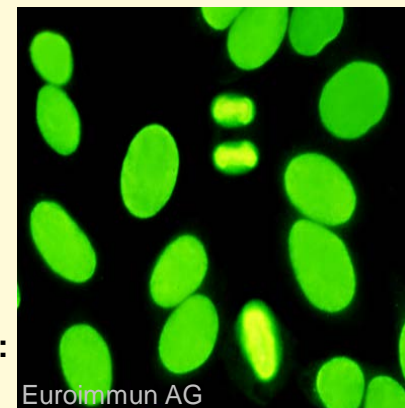
Einteilung der Autoimmunhepatitis-Typen nach Autoantikörpern

AIH Typ:	Autoantikörper:	
AIH Typ 1	ASMA, ANA	<ul style="list-style-type: none">- 80 % der Fälle (w>m)- Alter 16-30 Jahre- 2. Gipfel 55-60 Jahre- meist langsamer Beginn
AIH Typ 2	LKM1-, LC-1-AAk	<ul style="list-style-type: none">- 20 % der Fälle- Alter um die 10 Jahre (2- 14)- 70 - 80 % Mädchen- Prognose ungünstiger
AIH Typ 3	SLA-AAk	<ul style="list-style-type: none">- ähnlich wie Typ 1- w/m = 5:1

ANA

(anti-nukleäre Antikörper)
AAk gegen Zellkerne

- Keine Spezifität für Autoimmunhepatitis (AIH)!
- trotzdem **Markerantikörper und Klassifikationskriterium der AIH Typ 1**
- bei 49% der Patienten mit AIH sind ANA und ASMA (AAk gegen glatte Muskulatur) nachweisbar, in 15% isolierter ANA
- Titer korreliert nicht mit Krankheitsaktivität



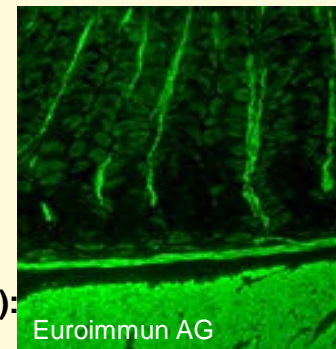
Immunfluoreszenz (IFT):
homogener ANA

Euroimmun AG

ASMA

(anti-smooth muscle antibodies)
= AAk gegen glatte Muskulatur

- Markerantikörper und Klassifikationskriterium der AIH Typ 1
- sind gegen Mikrofilamente der glatten Muskulatur gerichtet (Aktin, Myosin) → Aktin = Hauptantigen bei AIH
- diagnostische Sensitivität: 80%
- mit ANA assoziiert (49%) oder isoliert (30-35%)
- niedrige Titer u.a. bei Virusinfektionen wie infektiöse Mononukleose, Hepatitis C (~10%), PBC (22%), Gesunden (5%)



Immunfluoreszenz (IFT):
Positiver ASMA

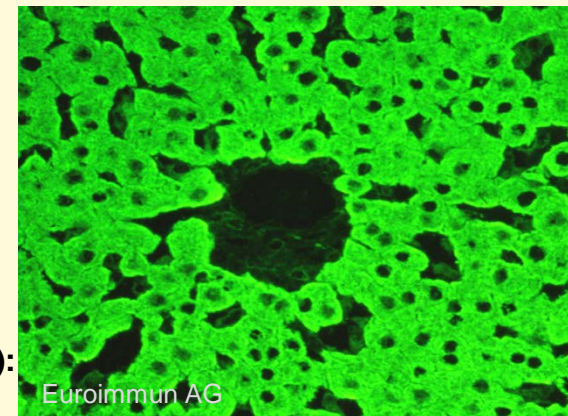
Euroimmun AG

LKM1-Antikörper

(liver-kidney microsomal antibodies)

AAk gegen Leber-Niere-Mikrosomen

- Markerantikörper und Klassifikationskriterium der AIH Typ 2
- Sensitivität 95-100%
- vorzugsweise junge Patienten
- bei Hepatitis C-Virusinfektion 6-10% !



Immunfluoreszenz (IFT):
Positiver LKM-AAk

SLA-Antikörper

(soluble liver antigen)

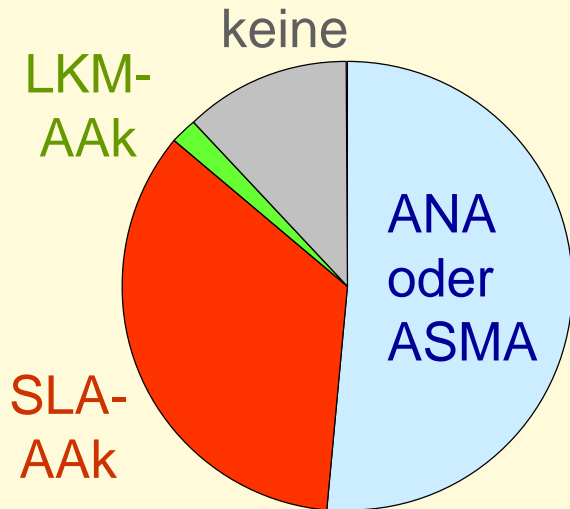
AAk gegen lösliches Leberantigen

- hochspezifischer Marker einer AIH Typ 3
- Sensitivität 19-33%, positiver prädiktiver Wert 100%
- weisen auf einen schweren Verlauf und ungünstige Prognose hin
- korrelieren jedoch nicht mit Krankheitsaktivität
- SLA-AAk sind nicht bei Virushepatitiden nachweisbar

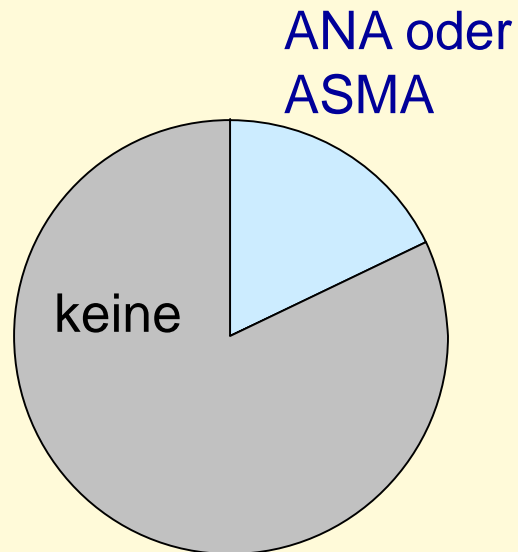
Keine Immunfluoreszenz (IFT) möglich → ELISA, Immunoblot !

Prävalenz der SLA-AAk

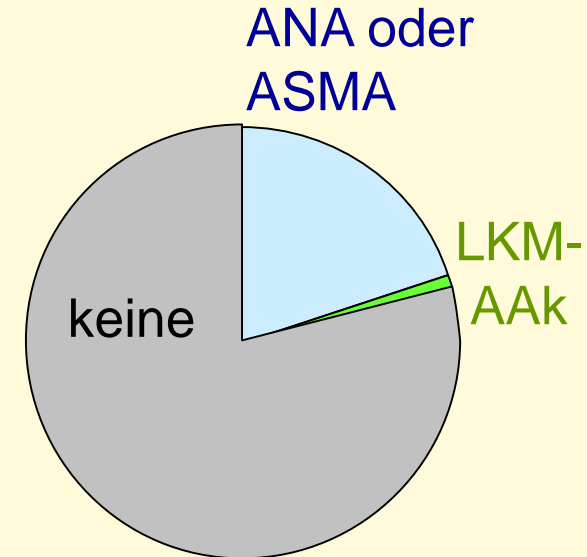
Autoimmun-
hepatitis (AIH)



Hepatitis B



Hepatitis C



Lohse et al.; Z. Gastroenterol. 1995; 33: 527

SLA-AAk: nur bei AIH

⇒ Abgrenzung zur viralen Hepatitis

⇒ entsprechende Therapie

Vereinfachte Kriterien der AIH

(nach Hennes, 2008)

Parameter		Score
Autoantikörper	ASMA oder ANA > 1:40	1
	ASMA oder ANA > 1:80 oder LKM-Ak > 1:40 oder SLA-Ak positiv	2
IgG	>16 g/l	1
	>18 g/l	2
Histologie	vereinbar mit AIH (lymphozytäre Infiltration)	1
	typisch für AIH (Interface-Hepatitis / Mottenfraßnekrose + Plasmazellinfiltrate + Rosettierung der Leberzellen)	2
Virale Marker	negativ	2

6 Punkte = AIH wahrscheinlich / 7-8 Punkte = AIH definitiv

Beispielbefund: Patientin (62 Jahre)

Routineuntersuchung

ASAT (GOT) i.S.	449	U/l	10 - 50
ALAT (GPT) i.S.	839	U/l	10 - 50
GGT i.S.	147	U/l	< 66
Eisen i.S.	32.1	µmol/l	14 - 32
IgG i.S. (Turb.)	3247	mg/dl	700 - 1600
CRP i.S. (Turb.)	4.1	mg/l	< 5.0

Hepatitis Diagnostik

Anti-HAV IgG i.S.	(CMIA)	>100.0	mIU/ml	< 14
Anti-HAV-IgM i.S.	(CMIA)	negativ		negativ
Immunität nach Impfung anzunehmen, ggf. Zustand nach zurückliegender Hepatitis A.				
HBs-Antigen i.S.	(CMIA)	negativ		negativ
Anti-HBc (IgG/IgM) i.S.	(CMIA)	negativ		negativ
Anti-HBs quantitativ i.S.	(CMIA)	<5	mIE/ml	< 10
Interpretation Hepatitis B				
Serologisch kein Anhalt für Hepatitis B. Keine Immunität!				
Hepatitis C-Virus-Ak i.S.	(CMIA)	negativ		negativ

Empfehlung: Bestimmung der Autoantikörper zur Abklärung autoimmuner Lebererkrankungen

Untersuchung der AAK: ANA, ASMA, AMA, LKM-AAk, SLA-AAk

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ANA (Antinukleäre Ak) i.S. (IFT)	< 1:100		< 1:100
Interpretation antinukleäre AAK Nebenbefund: ----- Es sind zytoplasmatische Autoantikörper (AAk) nachweisbar: V.a. AAK gegen Aktin. Wir empfehlen bei entsprechender Indikation (AIH = autoimmune Hepatitis, Typ I) einen Bestätigungstest: Aktin-AAk			
AMA (Anti-Mitochondriale Ak) i.S. (IIF)	< 1:50		< 1:50
Kein Nachweis von AAK gegen Mitochondrien (AMA) in der IFT. Bei bestehendem Verdacht auf primär-biliäre-Leberzirrhose (PBC) empfiehlt sich zusätzlich der sensitivere Nachweis: M2-AMA.			
Ak gegen glatte Muskulatur (IFT) Autoantikörper gegen glatte Muskulatur (ASMA) positiv. Bei entsprechender Indikation (Autoimmunhepatitis) empfehlen wir die Bestimmung von Aktin-AAk.	1:400		< 1:50
Liver-kidney-Mikrosomen Ak i.S. (IFT)	< 1:50		< 1:50
Ak gg. lösl. Leber-Antigen (SLA/LP)	negativ		negativ

Sind die ASMA gegen das Hauptzielantigen „Aktin“ gerichtet?
→ Bestimmung der Aktin-AAk

Aktin ist das relevante Hauptzielantigen der ASMA für die Diagnostik der Autoimmunhepatitis

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Aktin-AAk i.S.	(IFT)	1:320	< 1:100

Aktin-Autoantikörper gelten als weitgehend spezifisch für die autoimmune Hepatitis (AIH) Typ I. Sie sind gelegentlich auch bei anderen Erkrankungen, wie z.B. bei der primär-biliären Leberzirrhose (PBC), Kollagenosen oder Zöliakie zu finden. Allerdings trägt der Patient die HLA-Merkmale B8 und DR3, die gehäuft bei Patienten mit AIH vorkommen (siehe bitte Befund mit der TN 0335044749).

Für eine AIH wären u.a. ein Anstieg der Transaminasen (wechselnder Verlauf) und der Gammaglobuline (bes. IgG) charakteristisch. Für die Diagnosesicherung wird eine Leberhistologie empfohlen.

- Serologischer Hinweis auf: **Autoimmunhepatitis (AIH)**
- Diagnosesicherung: Histologie der Leberbiopsie

Beispielbefund: Patient (34 Jahre) mit gesicherter Hepatitis C und schwach positiven ASMA. AIH?

Bilirubin (gesamt) i.S. (Photom.)	0.20	mg/dl	< 1.2
ASAT (GOT) i.S.	30	U/l	10 - 50
ALAT (GPT) i.S.	25	U/l	10 - 50
GGT i.S.	101	U/l	< 66
Alkalische Phosphatase i.S.	80	U/l	< 130
Lipase i.S.	18	U/l	< 60
Amylase i.S.	34	U/l	< 100
Hepatitis C-Virus-RNA (RT-PCR)	2280000	IU/ml	negativ
Linearitätbereich 15 IU/ml bis 6,9E7 IU/ml Bestimmung erfolgte aus Vollblut.			

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ANA (Antinukleäre Ak) i.S. (IFT)	< 1:100		< 1:100
dsDNA-AAk i.S. (ELISA)	<10.0	IE/ml	< 100
Kein Hinweis auf Autoantikörper gegen dsDNA.			
AMA (Anti-Mitochondriale Ak)i.S.(IIF)	< 1:50		< 1:50
Kein Nachweis von AAK gegen Mitochondrien (AMA) in der IFT.			
Bei bestehendem Verdacht auf primär-biliäre-Leberzirrhose (PBC) empfiehlt sich zusätzlich der sensitivere Nachweis: M2-AMA.			
Ak gegen glatte Muskulatur (IFT)	1:100		< 1:50
Autoantikörper gegen glatte Muskulatur (ASMA) positiv.			
Bei entsprechender Indikation (Autoimmunhepatitis) empfehlen wir die Bestimmung von Aktin-AAk.			

Interpretation von schwach positiven Autoantikörpern bei viralen Hepatitiden:

- Vorkommen in ca. 10-15% der Fälle
- AAK meist vom Typ ASMA (am zweithäufigsten: ANA)
- meist in niedrigen Titern → nicht spezifisch
- fast immer nur 1 AAK nachweisbar

Empfehlung: regelmäßige AAK-Verlaufskontrolle

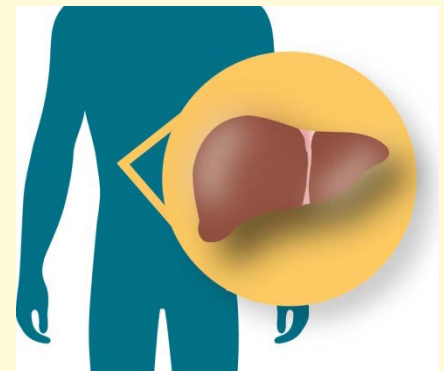
Autoimmune Lebererkrankungen

- Autoimmunhepatitiden (AIH)
- **primär-biliäre-Leberzirrhose (PBC)**
- primär-sklerosierende-Cholangitis (PSC)
- Overlap-Syndrome

2. Primär-biliäre Leberzirrhose (PBC)

= chronisch nichteitrige destruierende Cholangitis

- häufigste autoimmune Lebererkrankung
- nur das Zirrhosestadium kann als PBC bezeichnet werden
- chronisch-progredient entzündliche Destruktion der interlobulären und septalen Gallengänge
→ Cholestase, Zirrhose





Epidemiologie der PBC

- Inzidenz: 3,2 / 100.000
- Prävalenz: 25-40 / 100.000
(Frauen 70-90 / 100.000)
→ 90% weibliche Patienten betroffen!
- weltweites Vorkommen
- Alter 25 – 60 Jahre (aber auch bei Kindern)
- verantwortlich für 1% aller Leberzirrhosen
- schwache Assoziation zum Genotyp HLA-DR8

Symptome der PBC sind unspezifisch

- viele Jahre asymptomatischer Verlauf (60%)!
- Müdigkeit / Abgeschlagenheit
- Pruritus (hauptsächlich nachts, später auch tagsüber)
- Ikterus (im Spätstadium)
- Xanthelasmen, Xanthome
- Osteoporose
- Steatorrhö
- Gelenkschmerzen



Quelle: www.wikipedia.org



PBC ist oft mit extrahepatischen immunologischen Begleiterkrankungen assoziiert:

- Sicca-Symptomatik /Sjögren-Syndrom (70%)
- Kollagenosen (SLE, Mischkollagenose, CREST-Syndrom)
- Rheumatoide Arthritis (25%)
- Thyreopathie (15-25%)
- CED (Colitis ulcerosa)
- Myasthenia gravis
- Zöliakie (6%)
- Perniziöse Anämie



Therapie der PBC

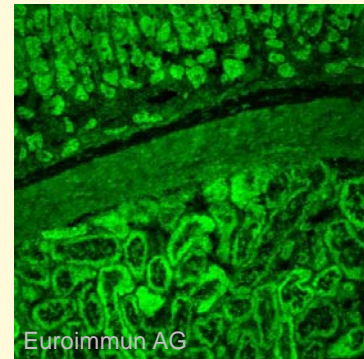
- Lebenserwartung bei Nichtbehandlung: ca. 12 Jahre
- Ursodeoxycholsäure (UDCA) als Dauertherapie
- bei nicht ausreichendem Ansprechen ggf. Kortison und Immunsuppressiva (noch nicht gesicherte Wirkung)
- Lebertransplantation (im Endstadium)

Wie kontrolliere ich den Therapieverlauf bei der PBC?

- Beobachtung der Symptomatik (insbesondere des Juckreizes)
- Beobachtung der Laborparameter:
AP, GGT, IgM, ALT-GPT, AST-GOT, Prothrombinzeit, Bilirubin
- AMA bleiben durch die Therapie unbeeinflusst

Wesentliche diagnostische Kriterien einer PBC

- Anamnese (im Frühstadium alles unauffällig !)
- **AP, GGT**, Bilirubin (spät), IgM erhöht
- Ultraschall und **Histologie**:
T-Zellinfiltration und Immunreaktion gegen Epithelzellen der intrahepatischen Gallengänge)
- assoziierte Autoimmunsyndrome
- wegweisende Serologie:
 1. **AMA** (anti-mitochondriale Ak) →
 2. ANA (anti-nukleäre AAk, aber nur bestimmte Typen (Sp100, Kernmembran)





AMA:

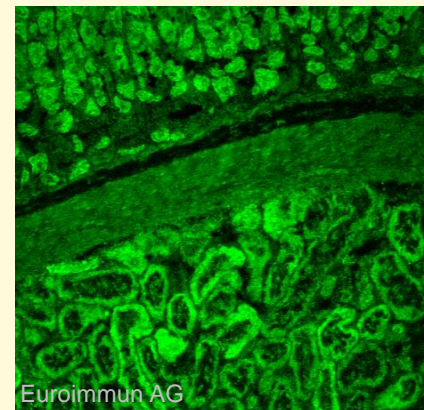
es gibt viele verschiedene AMA-Typen!

- AMA-M1 Lues, Anti-Phospholipid-Syndrom
- AMA-M2 PBC
- AMA-M3 Arzneimittel-induzierter LE
- AMA-M4 PBC (immer mit M2-AMA)
- AMA-M5 Kollagenosen, APS, AIHA
- AMA-M6 andere Hepatitiden
- AMA-M7 Myokarditis, Kardiomyopathie
- AMA-M8 PBC (immer mit M2-AMA)
- AMA-M9 PBC

M4-, M8-, M9-AMA: keine klinische und diagnostische Bedeutung

M2-AMA gelten als Marker-AAk der PBC

- M2-AMA sind Diagnosekriterium der PBC (Prävalenz 90-95%)
- hoch spezifisch für eine PBC
- auch bei Patienten des rheumatischen Formenkreises nachweisbar (z.B. systemischer Lupus) → erhöhtes Risiko der Entwicklung einer PBC
- AMA / AMA-M2 haben prädiktive Bedeutung (viele Jahre vor der Erkrankung nachweisbar; symptomlose Phase ca. 6 Jahre !)



Untersuchung

ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)

Ergebnis Einheit

< 1:100

Referenzbereich

< 1:100

SS-A (Ro)-AAk i.S. (ELISA)

negativ

negativ

Interpretation ANA

Kein Hinweis auf Autoantikörper gegen nukleäre Antigene.

Nebenbefund:

Es sind zytoplasmatische Autoantikörper (AAk) nachweisbar:

V.a. mitochondriale AAK (AMA). Wir empfehlen

bei entsprechender Indikation (primär-biliäre Leberzirrhose)

einen Bestätigungstest: AMA-IFT (wenn positiv, M2-AMA).

Folgeuntersuchung:

AMA (anti-mitochondriale Ak) i.S.

1:3200

< 1:50

M2-AMA i.S. (ELISA)

>200.0 IU/ml

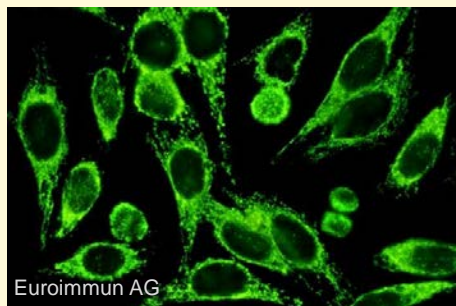
< 10.0

AMA vom Typ M2 besitzen eine Sensitivität von über 95%

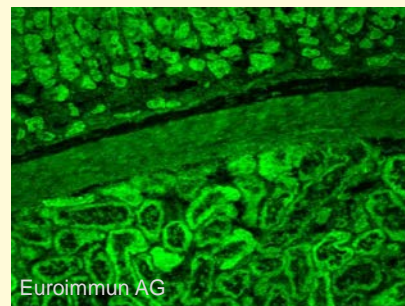
und eine hohe Spezifität für die PBC (primär-biliäre

Leberzirrhose) und gelten als frühdiagnostischer Hinweis.

ANA negativ (Hep2-Zelle),
Nebenbefund: **AMA-Verdacht**



AMA-Nachweis (Gewebe):
AMA positiv

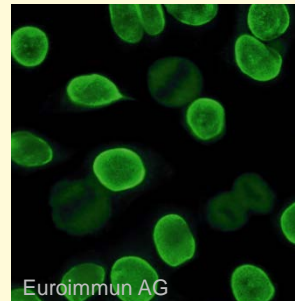


AMA-Differenzierung
(ELISA):
M2-AMA positiv



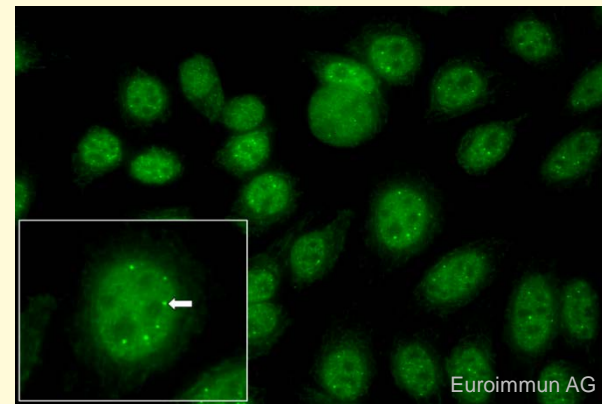
Wesentliche diagnostische Kriterien einer PBC

- Anamnese (im Frühstadium alles unauffällig !)
- AP, GGT, Bilirubin (spät), IgM erhöht
- Ultraschall und Histologie:
T-Zellinfiltration und Immunreaktion gegen Epithelzellen der intrahepatischen Gallengänge
- assoziierte Autoimmunsyndrome
- wegweisende Serologie:
 1. AMA (anti-mitochondriale Ak)
 2. **ANA** (anti-nukleäre AAk, aber nur bestimmte Typen (**Sp100, Kernmembran**))



ANA vom Typ Sp100 (multiple nuclear dots) gelten als hochspezifische AAK für eine PBC

- Spezifität 97%
- Sensitivität 31%, bei AMA-negativen Patienten 48% (!)
- Positive AMA und Sp100-AAk → PBC
- selten bei RA (3%), SLE (10%), Sklerodermie (5%), Sjögren-Syndrom (2%)
- prädiktive Bedeutung?

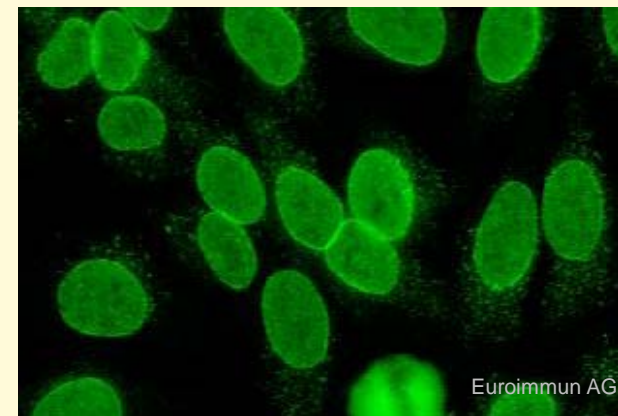


ANA-Fluoreszenzmuster:
multiple nuclear dots

ANA vom Typ gp210 (Kernmembran) gelten als hochspezifische Marker einer PBC

- Spezifität 99,5%
- Sensitivität 20-40% (auch bei AMA-neg. Patienten)
- sind mit extrahepatischen Manifestationen assoziiert
- Prognosemarker → ungünstiger Verlauf

ANA-Fluoreszenzmuster:
Kernmembran



Beispielbefund: Patientin (48 Jahre) ohne Vorerkrankung

- seit halben Jahr Pruritus
- zunehmend Müdigkeit und Mundtrockenheit
- mäßige Gelenkbeschwerden

ASAT (GOT) i.S.	40	U/l	10 - 35
ALAT (GPT) i.S.	44	U/l	10 - 35
GGT i.S.	228	U/l	< 39
Alkalische Phosphatase i.S.	117	U/l	< 104
Cholesterin i.S.	243	mg/dl	< 200

- Leber nicht vergrößert tastbar
- keine Gelbfärbung der Augen
- Ausschluss von Noxen

Empfehlung:

1. Abklärung viraler Hepatitiden
2. Bestimmung der Autoantikörper zur Abklärung autoimmuner Lebererkrankungen

Virale Hepatitiden ausgeschlossen

Hepatitis Diagnostik

Anti-HAV IgG i.S.	(CMIA)	<5.0	mIU/ml	< 14
Anti-HAV-IgM i.S.	(CMIA)	negativ		negativ

Serologisch kein Anhalt für Hepatitis-A Infektion,
keine Immunität gegen Hepatitis A.

Anti-HBc (IgG/IgM) i.S.	(CMIA)	negativ		negativ
-------------------------	--------	---------	--	---------

Interpretation Hepatitis B

Hepatitis B: serologisch keine abgelaufene Hepatitis B
nachweisbar

Hepatitis C-Virus-Ak i.S.	(CMIA)	negativ		negativ
---------------------------	--------	---------	--	---------

Hepatitis C-Antikörper lassen sich zumeist erst 4 - 6 Wochen
post infectionem nachweisen. Bei Verdacht auf eine frische
Hepatitis C empfehlen wir:

- a) Kontrolluntersuchung der Hepatitis C-Antikörper
in ca. 3 Wochen (Serummonovette)
- b) Nachweis von HCV-RNA zur Erfassung eines sehr
frühen Infektionsstadiums (separate EDTA-Monovette!)

ANA (Antinukleäre Ak) i.S. (IFT) **1:32000** < 1:100

Fluoreszenzmuster:

multiple nuclear dots

Interpretation antinukleäre AAK

Autoantikörper gegen multiple nuclear dots sind charakteristisch für die primär-biliäre Leberzirrhose (PBC; ca.30 %), werden aber auch bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises beobachtet (ca.3 %). Im Zusammenhang mit den positiven AMA ist eher eine PBC verdächtig.

AMA (Anti-Mitochondriale Ak)i.S.(IIF) **1:1600** < 1:50

AAK gegen Mitochondrien können bei verschiedenen Erkrankungen nachgewiesen werden. Besonders zur Diagnose der primär-biliären Leberzirrhose (PBC) ist die Bestimmung der M2-AMA von Bedeutung.

Folgeuntersuchung:

M2-AMA i.S. (ELISA) **>200.0** IU/ml < 10.0

Interpretation autoimmune Lebererkrankung:

Es wurden deutlich positive AMA vom Typ M2 nachgewiesen. M2-AMA besitzen eine Sensitivität von über 95% und eine hohe Spezifität für die PBC (primär-biliäre Leberzirrhose)

**ANA (multiple nuclear dots) und M2-AMA positiv →
diagnostischer Hinweis auf primär-biliäre Leberzirrhose (PBC)**

Autoimmune Lebererkrankungen

- Autoimmunhepatitiden (AIH)
- primär-biliäre-Leberzirrhose (PBC)
- **primär-sklerosierende-Cholangitis (PSC)**
- Overlap-Syndrome



3. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

- chronischer Entzündungsprozess der intra- und extrahepatischen Gallenwege
- Folge: obliterative Fibrose und sekundäre biliäre Zirrhose
- Gallengangskarzinom in ca. 10% der Fälle
- 6% aller Lebertransplantationen wegen einer PSC durchgeführt



Epidemiologie der PSC

- Prävalenz: ca. 10 / 100 000
- ca. 2 / 3 der Patienten haben gleichzeitig eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (meist Colitis ulcerosa)
- ca. 3-5 % der Patienten mit einer Colitis ulcerosa entwickeln ebenfalls eine PSC
- die PSC betrifft etwas häufiger Männer
- typisches Erkrankungsalter: 25-45 Jahre
- Seltener: Manifestation der PSC im Kindesalter, dann häufig wie eine autoimmune Hepatitis



Symptome der PSC sind ähnlich der PBC

- Unklare Oberbauchbeschwerden
- Pruritus
- Ikterus
- Gewichtsverlust
- Müdigkeit, Fieber
- keine Symptome ca. 30 %



Therapie und Prognose der PSC

- aktuell keine gesicherte Therapie der PSC
- Standardbehandlung: Ursodesoxycholsäure (UDCA) in Abhängigkeit vom Körpergewicht
- Endoskopische Aufdehnung von eingeeengten Gallengangsabschnitten
- die Behandlung begleitender Komplikationen
- Endstadium der Erkrankung: Lebertransplantation
- Es besteht ein erhöhtes Risiko, einen Tumor der Gallenwege, Gallenblase oder des Dickdarms zu entwickeln

Diagnostik der PSC

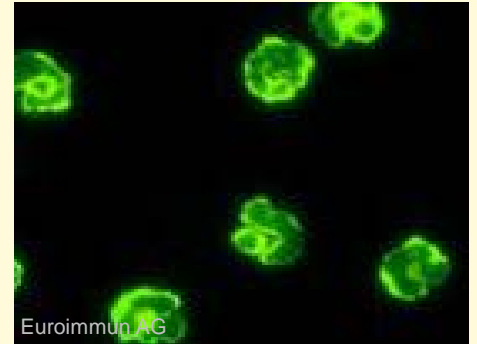
1. Anamnese (CED,...), Labor:
typische Laborbefunde

2. Bildgebung:

ERCP (endoskopisch retrograde Cholangio- Pankreatikographie)

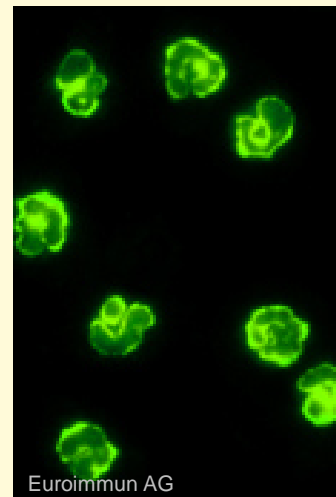
3. Histologie:

Gallenwegsentzündung, Ringfibrose



Typische Laborbefunde bei PSC

- Blutsenkungsgeschwindigkeit
- Alkalische Phosphatase (AP) erhöht
- GGT erhöht
- Bilirubin erhöht
- Transaminasen erhöht (mäßig)
- IgM (ca. 30 %)
- ANA (20-70%), AMA immer negativ!
- **pANCA (MPO-ANCA negativ!)**
Sensitivität: bis zu 90 %, jedoch geringe
Spezifität



Euroimmun AG

Immunfluoreszenz:
pANCA-Muster

Stufendiagnostik bei Verdacht auf eine autoimmune Lebererkrankung

Ausschluss einer viralen Hepatitis
(Serologie zur Abklärung Hepatitis A, B, C, D, E)

Serologie negativ

Quantitative Bestimmung der Immunglobuline im Serum
(IgG, IgM, IgA) und
Nachweis von Autoantikörpern (AAk):

ANA

positiv

ANA-Differenzierung

ASMA

LKM-
AAk

AMA

positiv

M2-AMA

SLA-
AAk

pANCA

positiv

MPO-ANCA