

Autoimmune Lebererkrankungen

Klinischer Hintergrund

Zu den klassischen autoimmunen Lebererkrankungen zählen die autoimmune Hepatitis (AIH), die primär biliäre Cholangitis (PBC) sowie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Hauptmerkmal der AIH ist die immunologisch vermittelte Zerstörung der Hepatozyten, während bei PBC und PSC die Schädigung der Gallengänge im Vordergrund steht. Die sogenannten „Überlappungssyndrome“ weisen Charakteristika sowohl der AIH als auch der PBC oder der PSC auf.

Das Wichtigste auf einen Blick

Die Diagnose einer autoimmunen Lebererkrankung stützt sich auf klinische, serologische und histologische Befunde. Die Bestimmung von Autoantikörpern im Serum ist besonders richtungsweisend. Bei der AIH werden Antikörper gegen Zellkerne, glatte Muskulatur, SLA/LP, LKM-1 und LC1 gefunden, während bei der PBC vorwiegend AMA-M2 und Antikörper gegen gp210, sp100 und PML nachweisbar sind. Bei der PSC können ANCA ohne eindeutige Spezifität („x-ANCA“) nachweisbar sein.

Tabelle 1: Charakteristika der autoimmunen Lebererkrankungen

	AIH	PBC	PSC
Alter	Jedes Alter	Jedes Alter, mehrheitlich über 40 Jahre	Ungefähr 40 Jahre
Geschlecht	Vorwiegend Frauen (4 : 1)	Vorwiegend Frauen (10 : 1)	Vorwiegend Männer (7 : 3)
Begleiterkrankungen	Andere Autoimmunerkrankungen, meistens Thyreopathien, Diabetes mellitus, Zöliakie oder rheumatoide Arthritis	Andere Autoimmunerkrankungen, meistens Thyreopathien, Diabetes mellitus, Zöliakie oder rheumatoide Arthritis	Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel als eine Begleiterkrankung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, vorwiegend der Colitits ulcerosa
Transaminasen	Stark erhöht	Erhöht (stabil)	Erhöht (schwankend)
Alkalische Phosphatase (AP)	Erhöht	Stark erhöht	Stark erhöht (schwankend)
Richtungsweisende Autoantikörper	<ul style="list-style-type: none"> • ANA • Glatte-Muskulatur-Ak • LKM-1-Ak • LC1-Ak • SLA/LP-Ak 	<ul style="list-style-type: none"> • ANA (gp210-Ak, Sp-100-Ak, Zentromer-Ak) • AMA 	Keine spezifischen Autoantikörper
Immunglobuline	Gesamt-IgG erhöht	Gesamt-IgM erhöht	
Gallengangsbeteiligung	Nein	Ja (kleine Gallengänge)	Ja (kleine und große Gallengänge)
Ansprechen auf Steroide und Immunsuppression	Ja	Nein	Nein
Ansprechen auf UDCA	Nein	Ja	Gelegentlich
Prognose	Gut unter Immunsuppression, unbehandelt sehr schlecht	Gut bei Ansprechen auf UDCA	Ungünstig

Autoimmune Hepatitis (AIH)

Epidemiologie

Die autoimmune Hepatitis wird vorwiegend bei Frauen diagnostiziert (75 %) und kann in jedem Alter auftreten.

Klinik

Aus klinischer Sicht ist eine Hepatitis als chronisch anzusehen, wenn Symptome und pathologische Veränderungen der Laborparameter länger als sechs Monate andauern. Die Symptome sind meist unspezifisch wie Müdigkeit, Gelenkschmerzen und Appetitlosigkeit. Während bei einem Viertel der Patienten zu Beginn klinisch keine fortgeschrittene Lebererkrankung vorliegt, werden bei der Mehrzahl bereits bei der Diagnosestellung eine portale Hypertension oder eine dekompensierte Zirrhose gefunden. Einige Patienten präsentieren sich im akuten Schub der chronischen AIH, der klinisch einer akuten oder fulminanten Hepatitis sehr ähnlich sein kann. Typisch ist zudem das gemeinsame Auftreten mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, Typ-1-Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis oder Zöliakie.

Labordiagnostik

Im Labor finden sich Erhöhungen der Transaminasen (GPT meist bis 500 U/l) und gelegentlich eine Bilirubinämie. Typisch ist eine Erhöhung des Gesamt-IgG-Spiegels zusammen mit dem Auftreten bestimmter Autoantikörper. Serologisch können zwei Typen der AIH unterschieden werden. Bei Typ-1-AIH werden antinukleäre Antikörper (ANA), zusammen mit Antikörpern gegen glatte Muskulatur (vorwiegend Aktin) oder gegen SLA/LP (in 10 % der Fälle als singulärer Marker) gefunden. Antikörper gegen SLA/LP sind mit schwereren Verläufen assoziiert. Typ-1-AIH tritt meist bei Erwachsenen auf.

Typ-2-AIH ist bei Kindern häufiger und ist mit Antikörpern gegen LKM-1 und/oder Anti-LC1 assoziiert. Bei knapp einem Fünftel der Fälle sind keine Autoantikörper nachweisbar. Auch deshalb müssen zur Diagnosesicherung Virushepatitiden sowie medikamentöse und toxische Ursachen ausgeschlossen sowie eine histopathologische Untersuchung durchgeführt werden. Basierend auf den genannten Untersuchungen wurde ein Scoringssystem zur Diagnose von AIH entwickelt (Tabelle 2).

Therapie

Die Standardtherapie der AIH besteht in der Gabe von Steroiden (Prednisolon oder Budenosid) mit und ohne Azathioprin. Bei Nichtansprechen kommen alternative Therapien mit anderen Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolat, Infliximab oder Rituximab) in Frage. Lebertransplantationen werden ebenfalls erfolgreich durchgeführt.

Primär biliäre Cholangitis (PBC)

Epidemiologie

Die Erkrankung tritt bevorzugt bei Frauen auf (10 : 1), die älter als 40 Jahre sind. Es wird vermutet, dass eine genetische Prädisposition zusammen mit Umweltfaktoren (Toxine, Infektionserreger) ursächlich eine Rolle spielen.

Klinik

Bei der primär biliären Cholangitis (früher primär biliäre Zirrhose oder chronische nichteitrigige Cholangitis) handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die eine chronische voranschreitende Zerstörung der kleinen und mittleren interlobulären Gallengänge verursacht. Dies führt zur portalen Entzündung, Fibrosierung und schrittweise zu Zirrhose und Leberversagen. Bei Diagnosestellung ist die Mehrzahl der Patienten noch frei von einer schweren Organschädigung. Fatigue (bei ca. 85 % der Patienten) und Pruritus (ausgeprägter Juckreiz, bei ca. 75 % der Patienten) sind die häufigsten subjektiven Beschwerden. Oftmals begleitende Autoimmunerkrankungen sind Thyreopathien, eine Raynaud-Symptomatik oder ein Sicca-Syndrom (auch im Intimbereich). Sekundäre Veränderungen sind Osteoporose, Xanthome und Fettstoffwechselstörungen.

Labordiagnostik

Charakteristisch sind deutliche Erhöhungen der alkalischen Phosphatase (AP) und des Gesamt-IgM, bei nur leichter Erhöhung der Transaminasen. Bei mehr als 90 % der Patienten sind antimitochondriale Antikörper vom M2-Subtyp (AMA-Subtyp M2) gegen die E2-Untereinheiten der 2-Ketoglutarat-Dehydrogenase (OGDC-E2), der Pyruvat-Dehydrogenase (PDC-E2) oder der 2-Ketosäure-Dehydrogenase (BCOADG-E2), sowie PDC-E1 α und das E3-bindende Protein der Dihydrolipoamid-Dehydrogenase (Protein X) nachweisbar.

Bei einem Drittel bis zur Hälfte der PBC-Patienten treten antinukleäre Antikörper (ANA) auf. Diese werden auch bei einem Teil der AMA-negativen Patienten gefunden. Die häufigsten Zielantigene sind das Sp-100-Protein, promyelotisches Leukämieprotein (PML) und gp210, ein Glykoprotein der Kernmembran, welches mit einem progressiven Verlauf assoziiert ist. Zentromerantikörper werden bei 30 % der Fälle gefunden und stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer portalen Hypertension dar. Die Diagnose einer PBC kann bei erhöhter AP und dem Vorliegen von AMA-Subtyp M2 auch ohne Histologie gestellt werden.

Therapie

Obwohl die PBC als Autoimmunerkrankung gilt, gibt es kein therapeutisches Ansprechen auf Immunsuppression. Die Standardtherapie wird mit UDCA (Ursodeoxycholsäure) vorgenommen. Als Zweitlinientherapie für Patienten, die ungenügend auf die Standardtherapie

Tabelle 2: Vereinfachter Score zur Diagnose einer autoimmunen Hepatitis

Parameter	Cut-off	Punkte
ANF oder ASMA	≥ 1 : 40	1
	≥ 1 : 80	2
LKM-1-Ak	≥ 1 : 40	2
SLA/LP-Ak	Positiv	1
IgG	> Referenzbereich	1
	> 1.1 x Referenzbereich	2
Leberhistologie	Vereinbar mit AIH	1
	Typisch für AIH	2
Ausschluss einer Virushepatitis	Ja	2
Gesicherte AIH: kumulativer Score ≥ 7; wahrscheinliche AIH: kumulativer Score = 6		

ansprechen oder diese nicht vertragen, steht seit 2017 die Behandlung mit Obeticholsäure zur Verfügung. In fortgeschrittenen Fällen werden Lebertransplantationen durchgeführt.

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Epidemiologie

60–80% der Patienten leiden zusätzlich an einer Colitis ulcerosa. Auf Grund der unterschiedlichen Häufigkeit haben damit etwa vier Prozent der Colitispatienten eine PSC. Die Erkrankung tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf, mit einem durchschnittlichen Alter von 40 Jahren bei Diagnosestellung.

Klinik

Die PSC ist vergleichsweise selten und betrifft vorwiegend die größeren Gallengänge. Die chronische Entzündung führt zu Strikturen und Dilatationen im Gallengangsystem und zu chronischer Cholestase, welche ihrerseits zu Zirrhose mit portaler Hypertension und Leberversagen führt. Die PSC kann alle Teile des Gallengangsystems inkl. der Gallenblase betreffen. Die Spätfolgen sind vergleichbar mit denen der PBC, darüber hinaus besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Gallengangskarzinoms (Auftreten bei 5–10% der Patienten).

Labordiagnostik

Die Transaminasen liegen in der Regel 2–3-fach über dem Referenzbereich, die AP ist meist 3–10-fach erhöht. Bei etwa einem Drittel der Patienten sind ANCA mit meist atypischem perinukleärem Muster nachweisbar (x-ANCA). Sie können sich gegen verschiedene Antigene richten, wie Lactoferrin, Elastase, Cathepsin, BPI und andere. Der Nachweis dient jedoch allenfalls zur Bestätigung der Diagnose. Die Diagnosesicherung geschieht mittels Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP).

Therapie

Die Therapie der Wahl zur Linderung der Symptome erfolgt mit UDCA. Eine Heilung ist nur durch Transplantation möglich, allerdings kann es auch hier zu einem Wiederauftreten der Erkrankung kommen.

Präanalytik

Die nachzuweisenden Autoantikörper der IgG-Klasse sind bei Raumtemperatur über mehrere Tage stabil. Bevorzugtes Untersuchungsmaterial ist Serum (0,5 ml). Das Untersuchungsmaterial kann problemlos per Post verschickt werden.

Autor: Dr. Jan Bartel, Limbach Gruppe
Literatur:

1. Berg P, Klein R, Lindenberg-Fotinos, J: Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1986; 2: 123-131.
2. Beuers U, Gershwin M et al.: Changing Nomenclature for PBC: From 'Cirrhosis' to 'Cholangitis'. *Gastroenterology* 2015; 149: 1627-1629.
3. Davis P, Leung P et al.: M4 and M9 antibodies in the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: Epitopes or epiphenomena? *Hepatology* 1992; 16: 1128-1136.
4. Hu C, Zhang F et al.: Primary biliary cirrhoses: What do autoantibodies tell us? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3616-3629.
5. Liberal R, Grant C et al.: Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 435-440.
6. Liberal R, Longhi M et al.: Autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2012; 10: 346-353.
7. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D: Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2013; 46: 17-24.
8. Nakamura M: Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhoses. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 334-340.
9. Purohit, T, Cappel M: Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol* 2015; 7: 926-941.
10. Schirmacher P, Fleig W, Dienes H: Bioptische Diagnostik der chronischen Hepatitis – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet). *Z Gastroenterol* 2004; 42: 175-185.
11. Than N, Oo Y (2015): A concise review of autoimmune liver diseases, autoimmunity – pathogenesis, clinical aspects and therapy of specific autoimmune diseases, Dr. Katerina Chatzidionysiu (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/60520. Available from: <http://www.intechopen.com/books/autoimmunity-pathogenesis-clinical-aspects-and-therapy-of-specific-autoimmune-diseases/a-concise-review-of-autoimmune-liver-diseases>
12. Yamagiwa, S, Kamimura H et al.: Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: Recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (10): 2606-2612.

Stand: September/2018

autoimmundiagnostik@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Arosener Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus GbR
Umlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 86027-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-eveld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel
Tel.: +49 561 491830

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoferstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com