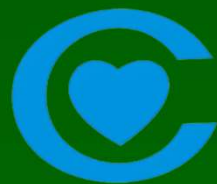


AUTOIMMUNIZACYJNE ZAPALENIE WĄTROBY

MAŁGORZATA WOŹNIAK



INSTYTUT „POMNIK - CENTRUM ZDROWIA DZIECKA”

AUTOIMMUNIZACYJNE ZAPALENIE WĄTROBY

Przewlekły proces zapalny charakteryzujący się:

- naciekiem plazmo i limfocytarnym przestrzeni wrotnych (martwica kęsowa),
- obecnością krążących w surowicy autoprzeciwciał,
- podwyższonym stężeniem γ -globulin i IgG
- genetyczną predyspozycją,
- dominacją płci żeńskiej



PREDYSPOZYCJA GENETYCZNA

- etiologia nieznana
- w klasycznej postaci- HLA A1 B8 DR3 lub DR4
- brak lub obniżona tolerancja dla własnych tkanek
- defekt czynności supresorowej limfocytów T
- genetycznie uwarunkowana podatność do tworzenia p/ciał



PATOGENEZA –

Udział komórkowych i humoralnych mechanizmów odpornościowych

Czynniki wyzwalające: toksyny, leki, wirusy, bakterie

Zjawisko mimikry molekularnej (reakcja krzyżowa komórek immunokompetentnych → własne antygeny rozpoznanawane jako obce →destrukcja hepatocytów



AZW- rozpoznanie

KRYTERIA POTWIERDZAJĄCE

- ↑ stężenia IgG ($>16\text{g/l}$)
- ↑ stężenia γ -globulin ($>20\text{g/l}$)
- obecność autoprzeciwciał
- aktywny naciek zapalny limfo i plazmocytarny w ocenie histopatologicznej



A jeśli przeciwciała p/tkankowe są ujemne ?

- u 13% pacjentów z klinicznymi, laboratoryjnymi i histopatologicznymi cechami autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby nie stwierdza się typowych autoprzeciwciał
- między populacją chorych z autoprzeciwciałami i bez nich nie występują różnice w zakresie uzyskania remisji, częstości nawrotów, konieczności LTX
- brak p/ciał u tych chorych nie stanowi przeciwwskazań do włączenia leczenia

Seronegatywne AZW



A jeśli przeciwciała p/tkankowe są dodatnie ?

- Podwyższony ALAT, IgG-N, gammaglobuliny –N



Rozstrzygająca jest biopsja wątroby

- Prawidłowe ALAT, IgG, gamma globuliny



obserwacja



AZW- rozpoznanie

KRYTERIA WYKLUCZAJACE

- stwierdzenie niedoboru α -1 antytrypsyny
- rozpoznanie choroby Wilsona
- stwierdzenie obecności markerów zakażenia HBV, HCV, CMV



DIAGNOSTYKA AZW

BADANIA OKREŚLAJĄCE STOPIEŃ AKTYWNOŚCI I USZKODZENIA FUNKCJI WĄTROBY:

- ↑ ALAT
- ↑ bilirubiny
- ↑ GGTP
- ↑ czas protrombinowy, ↑-wsp. protrombinowy
- ↓albumin
- USG j. brzusznej Doppler
- Fibroscan



KLINIKA AZW

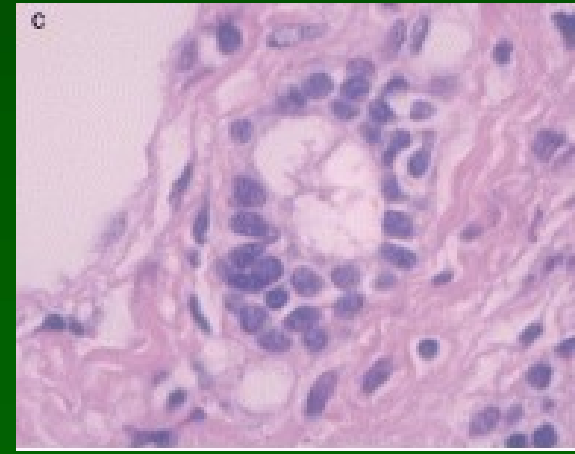
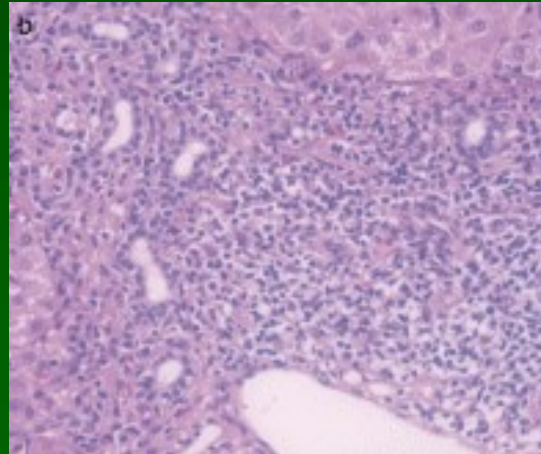
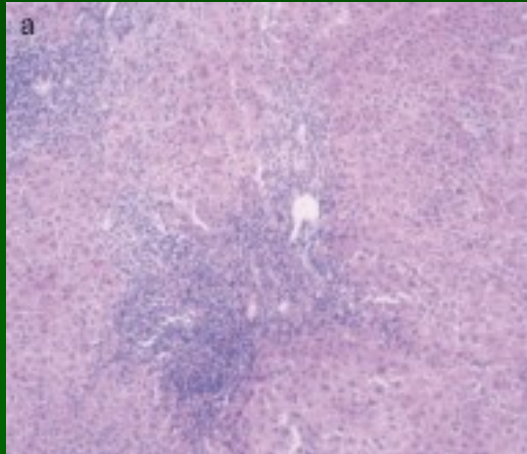
- Pierwsze objawy: osłabienie, brak apetytu
nudności, wymioty, ubytek masy ciała
ból w prawym podżebrzu
zaburzenia miesiączkowania
gorączka, świąd
krwawienia z nosa
wybroczyny
ból i obrzęki stawowe



HISTOPATOLOGIA

Nacieki zapalne, zmiany degeneracyjne hepatocytów, włóknienie, przebudowa marska.

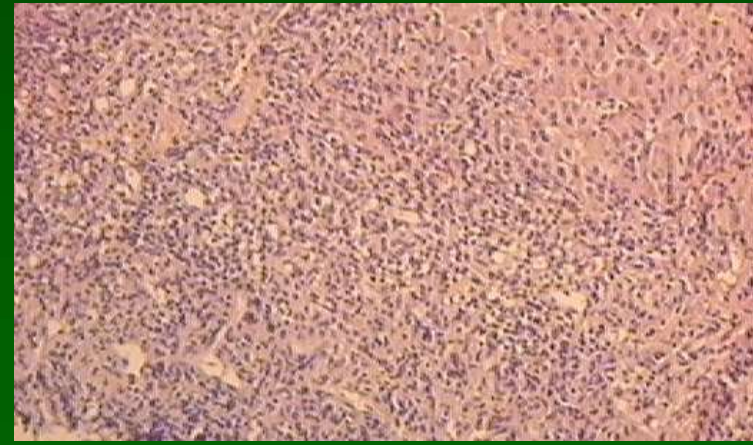
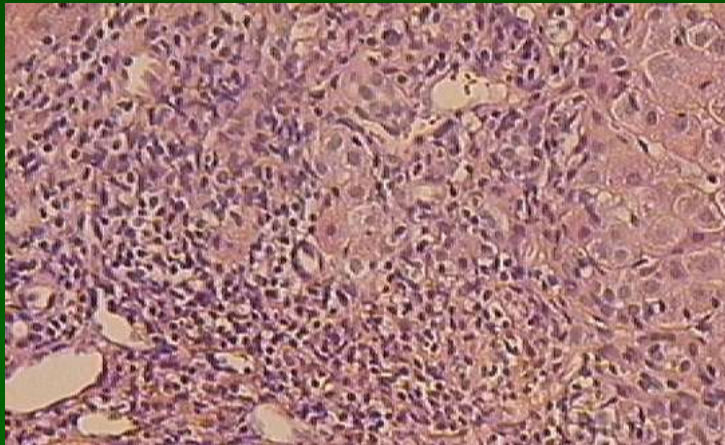
- Nacieki: limfocyty, plazmocyty
- Rozetki, grudki chłonne



HISTOPATOLOGIA

Zmiany degeneracyjne-martwica hepatocytów:

- pojedyncze komórki- *spotty necrosis*
- martwica rozplywna- *confluent necrosis*
- martwica mostkowa- *bridging necrosis*
- martwica kęsowa- *picemeal necrosis*



OCENA HISTOPATOLOGICZNA

GRADING

AKTYWNOŚĆ

MARTWICZO-ZAPALNA

naciek zapalny, martwica
i degeneracja hepatocytów

zmiany odwracalne

STAGING

ZMIANY REPERACYJNE

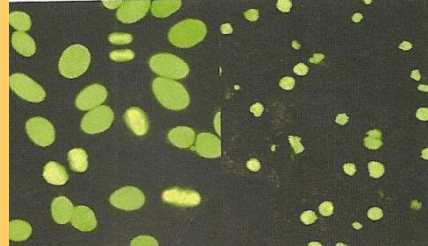
włóknienie

zmiany nieodwracalne



AUTOPRZECIWCIAŁA

ANA- p/jądrowe



SMA- p/mięśniom gładkim



anty-LKM-1 p/mikrosomom hepatocytów i nabłonkowi kanalików nerkowych



anty-LC-1 p/cytosolowe

anty-SLA p/ rozpuszczalnym antygenom hepatocytów

anty-ASGPR p/receptorowi asialoglikoproteinowemu



KLASYFIKACJA AZW

- **TYP I** - ANA i/lub SMA
- **TYP II** - anty-LKM-1 i/lub anty LC-1



KRYTERIA ROZPOZNANIA AZW

- System punktowy- rozpoznanie „pewne” i „prawdopodobne”
- Dane kliniczne, badania laboratoryjne, obraz histopatologiczny→zliczenie punktów
- Kongres – Chicago 1998r.
- SYTEM UPROSZCZONY- Grupa ekspertów IAIHG 2008r.



Uproszczony system punktowy w diagnostyce AZW

parametry		Punkty
ANA lub SMA	>1:40	+1
ANA lub SMA	>1:80 lub	+2
LKM1	>1:40 lub	+2
SLA	dotatnie	+2
IgG	➤ normy lub norma	+1
	➤ przekracza normę o 10%	+2
histopatologia	zmiany mogące występować w AZW	+1
	zmiany typowe dla AZW	+2
wykluczenie innych przewlekłych zapaleń wątroby ; wirusowych, choroby Wilsona, niedobór alfa1 antytrypsyny		+2

maksymalna liczba pkt. za p/ciała =2

6 pkt. rozpoznanie prawdopodobne, > 7pkt. pewne



TERAPIA SKOJARZONA

encorton 1-2mg/kg/d (max 60mg/d)

W 2 dawkach, poranna większa od popołudniowej,
przez 4-6 tyg. następnie, redukcja dawek o 5 mg co 7 dni do 5-15mg/d,
po około 3 miesiącach (przy prawidłowych wynikach badań) dalsza
redukcja dawka 5-15mg co 2 dni

azatiopryna 1-2 mg/kg/d

MONOTERAPIA

encorton 2mg/kg/d (max 60mg/d)

LECZENIE co najmniej 2 lata



LECZENIE U PACJENTÓW NIE ODPOWIADAJĄCYCH NA LECZENIE STANDARDOWE

- **CYKLOSPORYNA**
 - 4-7mg/kg/d w 2 dawkach
 - pod kontrolą poziomu leku w surowicy.
 - pierwsze dni 250+/- 50 ng/ml
 - w następnych miesiącach 200+/- 50 ng/ml
 - budesonid
- **BUDEZONID**
- **FK506 (TACROLIMUS)**
- **MMF (MYKOFENOLAT MOFETYLU)**
- **PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY**



LECZENIE WSPOMAGAJĄCE AZW

- Dieta lekkostrawna, bogatobiałkowa
- Leki dodatkowe;
 - kalipoz,
 - witaminy A, E, D, K
 - PPI,
- Przed włączeniem leczenia:
 - Qantiferon,
 - RTG kl. piersiowej,
 - szczepienie HBV



Objawy uboczne leczenia

Encorton:

- cechy cushingoidalne
- rozstępy skórne
- osteoporoza
- nadciśnienie tętnicze
- cukrzyca posterydowa, insulinozależna
- zaburzenia psychiczne
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- niedobór wzrostu
- zaburzenia miesiączkowania



Objawy uboczne leczenia

Azatipryna:

- wypadanie włosów
- hipoplazja szpiku
- zapalenie trzustki

Cyklosporyna:

- zaburzenia funkcji nerek
- przerost dziąseł
- hirsutyzm



PRZEBIEG AUTOIMMUNIZACYJNEGO ZAPALENIA WĄTROBY

- długotrwały z okresami remisji i zaostrzeń
- objawy mało charakterystyczne o różnorodnej postaci, następstwa wspólne
- ryzyko rozwoju marskości wątroby, nadciśnienia wrotnego, żylaków przełyku, wodobrzusza, raka wątrobowokomórkowego
- 80% dobrze odpowiada na leczenie
- 50% nawrót po odstawieniu leczenia



PIERWOTNE STWARDNIAJĄCE ZAPALENIE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH PSC (PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS)

- **PSC**- przewlekły proces cholestatyczny o niejasnej etiologii
- Stan zapalny i najczęściej odcinkowe włóknienie wewnątrz i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych
- Utrudniony odpływ żółci → włóknienie → marskość → nadciśnienie wrotne → niewydolność wątroby
- Przewaga płci męskiej, ↑IgM (wyższe niż w PBC), **p-ANACA+ ***
- Inne choroby autoimmunizacyjne
- Współistnienie colitis ulcerosa (50-70%)- konieczna kontrola kalprotektyny –i ew. kolonoskopia nawet u pacjentów bez objawów jelitowych

* p/ciała p/cytoplazmie neutrofilów



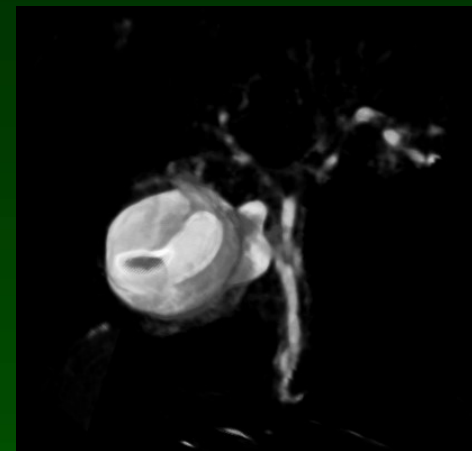
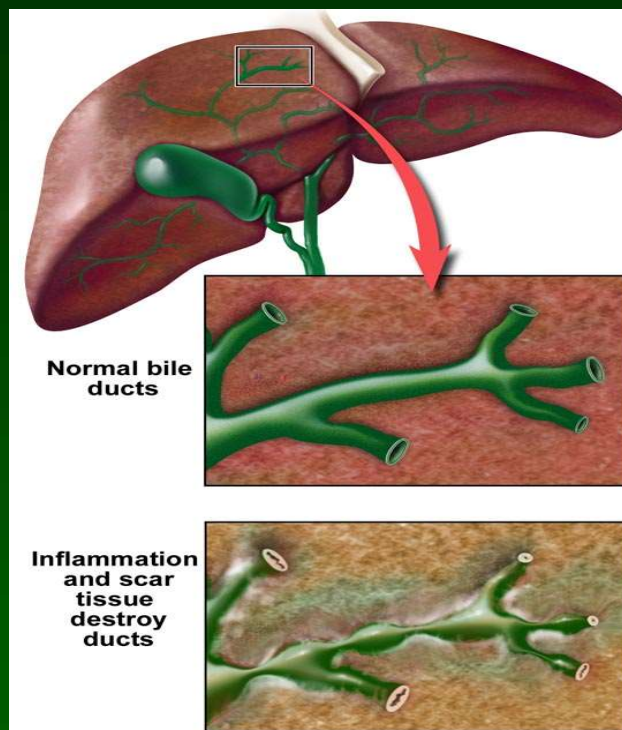
PSC stwardniające zapalenie dróg żółciowych

- Przebieg bezobjawowy (15- 55%), osłabienie, świąd, ból i dyskomfort w jamie brzusznej, nawracające gorączki
- Stadium zaawansowane: żółtaczka, spadek masy ciała, bóle kostno-stawowe, hepatosplenomegalia, objawy nadciśnienia wrotnego, marskości i niewydolności wątroby
- W badaniach dominują cechy cholestazy podwyższona aktywność GGTP-(90-98%), rzadziej ALP i ALAT



Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Diagnostyka → MRCP,



40-67%- drogi zewnątrz i wewnątrzwątrobowe

14-42% -drogi wewnątrzwątrobowe

0-10%- drogi zewnątrzwątrobowe

36 % bez odchyłeń w MRCP (z zajęciem „małych” przewodników żółciowych – small-duct-PSC)- zmiany widoczne w badaniu histopatologicznym



Leczenie UDCA – obserwacje u dzieci

- UDCA znamiennie poprawia parametry biochemiczne, ale nie ma wpływu na czas przeżycia.

Feldstein i wsp. :Primary sclerosing cholangitis in children: a long – term follow-up study.
Hepatology, 2003

- UDCA znamiennie poprawia parametry biochemiczne, rekomendacje: nie przekraczać 20 mg/kg m.c./dobę

Miloh i wsp. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children.

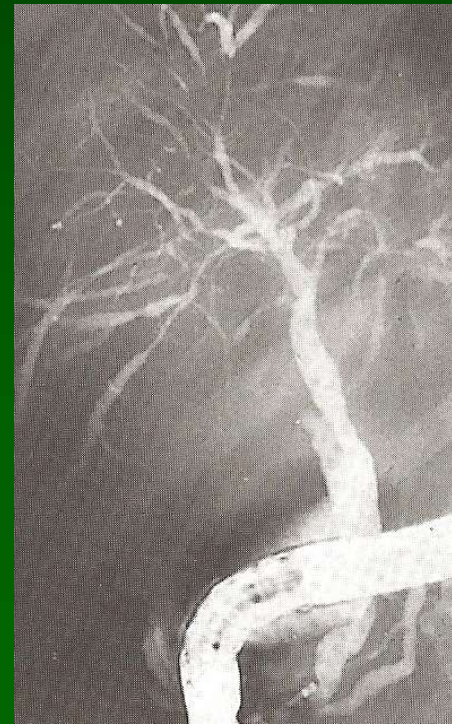
- Clin Gastroenterol Hepatol. 2009



Stwardniające zapalenie dróg żółciowych leczenie

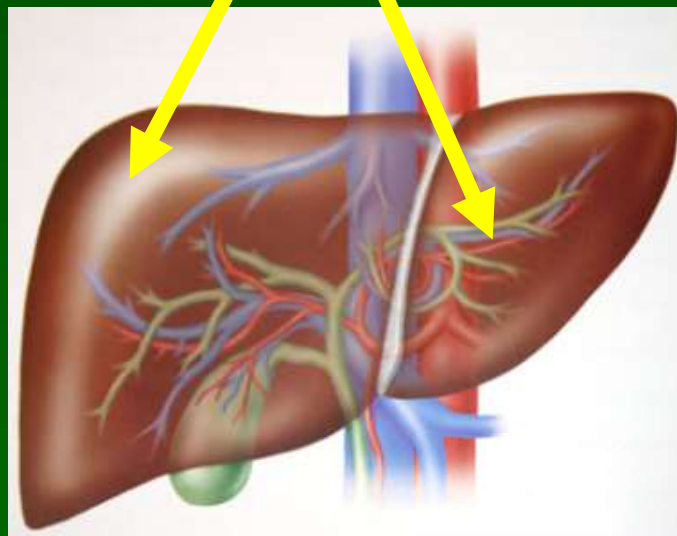
Endoskopowa Cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW)

Sfincterotomia, protezowanie,



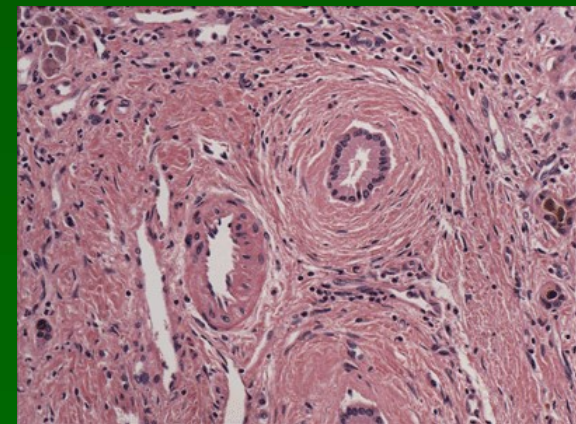
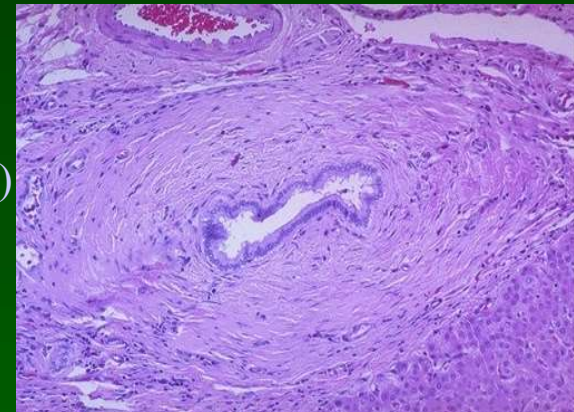
Zespoły nakładania „overlap syndrom”

Dwie różne (autoimmunizacyjne)
choroby dotyczące wątroby



Zespoły nakładania AZW/PSC

- **histologicznie:**
 - zmiany wewnątrz i/lub zewnątrzwątrobowych drogach żółciowych
 - koncentryczne włóknienie przestrzeni okołoprzewodowej - „cebulki” (onion skinning)
 - nacieki zapalne, włóknienie
- **serologicznie:** p-ANCA+,
 - ANA+ SMA+
- **biochemicznie:** cechy AZW/cholestaza
- Terapia PSC → UDCA,
- Zespół nakładania – leczenie immunosupresyjne



DZIĘKUJĘ