

Autoimmune Lebererkrankungen

Eine unklare Erhöhung der Leberenzyme gehört zu den häufigsten Differenzialdiagnosen in der Inneren Medizin. Voraussetzung für eine adäquate kausale Therapie der vorliegenden Lebererkrankung ist die Abklärung ihrer Ätiologie. Hierbei spielen Anamnese, klinische Befunde und Laboruntersuchungen eine entscheidende Rolle.

Sind Alkoholabusus, arzneimitteltoxische Schäden, Virushepatitis, Hämochromatose, α 1-Antitrypsinmangel und M. Wilson ausgeschlossen, stellt die Diagnostik einer autoimmunen Lebererkrankung eine besondere Herausforderung dar. Hierzu zählen die **autoimmune Hepatitis (AIH)**, die **primär biliäre Cholangitis (PBC)** und die **primär sklerosierende Cholangitis (PSC)**. Überlappungen (sog. **Overlap-Syndrome**) zwischen den einzelnen Entitäten und mit der Hepatitis C sind möglich.

Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Oberbauchbeschwerden, Pruritus, Myalgien, Arthralgien und Fieber können Symptome von chronischen Lebererkrankungen sein. Assoziationen mit extrahepatischen Autoimmunerkrankungen, wie z. B. der Autoimmun-Thyreoiditis, der Rheumatoiden Arthritis, der autoimmunhämolytischen Anämie, dem SLE, dem Sjögren-Syndrom oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kommen vor.

Die **AIH vom Typ 1** ist die klassische, früher als lupoide Hepatitis bezeichnete Verlaufsform. Sie findet sich meist bei jungen Frauen, geht mit Hypergammaglobulinämie sowie IgG-Erhöhung einher und spricht gut auf Immunsuppressiva an. ANA und ASMA sind charakteristische Autoantikörper. Zielantigen der ASMA ist Aktin. SLA/LP-AK-positive Hepatitiden werden als Variante der AIH1 betrachtet.

Die **AIH2** ist durch LKM- bzw. LC1-AK charakterisiert. Die Erkrankung beginnt oft schon im Kindesalter mit einem zweiten Häufigkeitsgipfel zwischen dem 35. und 65. Lebensjahr. Der Krankheitsverlauf ist akuter und geht schneller in eine Zirrhose über als beim Typ 1. Ihre Prognose ist ungünstiger.

Bei negativem Autoantikörperbefund und fortgesetztem AIH-Verdacht kann nach weiteren AAK gesucht werden (z. B. AK gegen den Asialoglykoproteinrezeptor; ASGPR).

Ein klinisch einfach anzuwendender diagnostischer Score ermöglicht die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer AIH (siehe Rückseite).

Die **PBC** ist eine chronische, progressive Erkrankung mit Destruktion der kleinen und mittleren Gallengänge. Sie tritt familiär gehäuft und bevorzugt bei Frauen nach dem 40. Lebensjahr auf. Eine IgM-Erhöhung ist typisch. Bei über 90 % der Betroffenen sind AMA (vor allem vom Subtyp M2) nachweisbar. Die ergänzende Bestimmung von AK gegen Sp100, PML, gp210 und Centromere ist vor allem bei der AMA-negativen PBC diagnostisch relevant.

Die **PSC** ist eine chronische, cholestatische Lebererkrankung. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Das mittlere Lebensalter bei Diagnosestellung beträgt 40 Jahre. Es besteht eine starke Assoziation mit der Colitis ulcerosa (weniger mit dem M. Crohn). Bei bis zu 80 % der Patienten treten p-ANCA bzw. atypische-ANCA auf. Im Gegensatz zu den pANCA bei Vaskulitiden reagieren sie nicht mit der Myeloperoxidase (MPO) als Autoantigen. ANA und ASMA können selten niedrigtitrig nachgewiesen werden.

Klassische Autoantikörper bei autoimmunen Lebererkrankungen (weitere diagnostische Hinweise siehe Rückseite):

AIH Typ 1:	AIH Typ 2:
ANA, ASMA	LKM-AK
SLA/LP-AK	LC1-AK

PBC:
AMA, AMA-M2
Sp100-, PML-, gp210-AK
AK gegen Centromere

PSC:
p-ANCA bzw.
atypische ANCA

Diagnostische Hinweise auf eine autoimmune Lebererkrankung

Kriterium	AIH	PBC	PSC
Alter bei Diagnose	alle Altersgruppen	45-65 Jahre	Kindesalter; 25-50 Jahre
Geschlecht	w > m	w >> m	m > w
erhöhte Gammaglobuline/ Serumeiweiß-Elektrophorese	ja	nein	nein
Immunglobuline	IgG ↑	IgM ↑	IgM↑ (zu 30-50 %)
klassische Autoantikörper	AIH1: ANA, ASMA SLA/LP-AK	AIH2: LKM-AK LC1-AK	AMA, AMA-M2 Sp100-, PML-, gp210- AK; Centromere-AK
Leberhistologie	periportal betonte Hepatitis +/- Fibrose	nicht eitrig Cholangitis + Fibrose	Cholangitis, fehlende Gallengänge
ERCP-Befund	unspezifisch	unspezifisch	charakteristisch

(Auto-AK: ANA = antinukleäre AK, ASMA = AK gegen glatte Muskulatur, SLA = AK gegen soluble liver-Antigen, LKM-1 = AK gegen Liver-kidney microsomes, LC1-AK = AK gegen Leber-Cytosol, AMA = antimitochondriale AK, Sp100 = AK gegen Kerngranula/ nuclear dots, PML = AK gegen promyelocytic leukemia nuclear bodies, gp210 = AK gegen Kernporenkomplex, p-ANCA = Antineutrophile zytoplasmatische AK mit perinukleärer Fluoreszenz)

Vereinfachte diagnostische Kriterien der Autoimmunhepatitis (AIH)

Parameter	Cut-off-Wert	Punkte
ANA (HEp2-Zelle)	≥ 1:80	1*
	≥ 1:160	2*
ASMA	≥ 1:40	1*
	≥ 1:80	2*
LKM	≥ 1:40	2*
SLA	positiv	2*
IgG	> 1,0-facher oberer Normalwert	1
	> 1,1-facher oberer Normalwert	2
Leberhistologie (Zeichen der Hepatitis)	vereinbar mit AIH	1
	typisch für AIH	2
Ausschluss einer Virushepatitis	ja	2
		≥ 6: AIH möglich ≥ 7: AIH wahrscheinlich

* Anrechnung von maximal 2 Punkten für alle nachgewiesenen Auto-AK

Literatur:

1. Strassburg CP et al. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. AWMF-Reg. Nr. 021-027. Z Gastroenterol 2017; 55: 1135-1226
2. Mack CI et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology, Vol. 72, No. 2, 2020
3. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48:169-176