

# **Autoimunitní fenomény u chronických zánětů jater**

**T. Fučíková**

# Chronické záněty jater – vývoj terminologie

- Chronická hepatitida 1947 (Kalk, laparoskopie)  
západní Evropa, později Amerika a Anglie  
Hypergamaglobulinemická purpura –1950  
Chronická hepatitis mladých žen (Waldenstrom)  
Chronická hepatitis s hirsutismem, artritidami,  
obezitou, amenorhoe 1955, 1956 (Kunkel, Bearn)  
LE fenomen u chronické virové hepatitidy 1955  
(Joske)

# Chronická onemocnění jater –vývoj terminologie

Lupoidní hepatitida 1956 (Mackay)

Chronické onemocnění jater mladých osob 1956  
(Bern, Slater)

- Chronické onemocnění jater u žen v menopauze 1957 (Caltan, Vesin, Bodin)
- **V terminologii chronických hepatitid 50 názvů 1974 (Desmet)**

# Chronická onemocnění jater – vývoj terminologie

- 1968 Evropská společnost pro studium jater dělení na morfologickém podkladě
- Chronická perzistující hepatitida (stabilizovaná) zánětlivý infiltrát v portál.polích, minim tvorby vaziva
- Chronická aktivní hepatitida – **progresivní**
- **agresivní (autoimunitní)**  
zánětlivý infiltrát, nekrózy, fibroproduktivní aktivita

# Chronická aktivní hepatitida

- Výskyt : u VHB, VHC, Wilsonovy choroby, po léčích, alkoholu, defektu alfa1 antitrypsinu, autoimunitní
- tvořila „mírnou“ formu mezi perzistující a agresivní (později autoimunitní) hepatitidou.
- v našich geografických podmínkách nejčastější, zatímco ve skandinávských a anglosaských zemích zřetelně vyšší výskyt a asociace se systémovým onemocněním

## Serologické autoimunitní fenomény u jaterních chorob ( Thomas1992)

ANA, SMA, ASGr,LMA, dsDNA, AMA

---

• Výskyt            nad 50%            30-50%            10-30%

---

Akutní VH            ASGr            ssDNA            LMA

CHB            AGPr                       LMA

Autoimunitní            ANA,SMA  
AMA

PBC            AMA(M2)            SMA,ANA

Léková            LKM,AMA

# Dělení chronických hepatitid 1994

- Chronická hepatitis B
- Chronická hepatitis C
- Chronická hepatitis D (G)
- Autoimunitní hepatitis
- Kryptogenní chronická hepatitis
- Chronická poléková hepatitis
- Wilsonova choroba, defekt alfa1 AT, PBC,PSC
- Překryvné syndromy

# Diagnostická kritéria chronických hepatitid

- Klinický obraz (hepatomegalie, ikterus, splenomegalie, ascites)
- Biochemický nálezn – jaterní soubor, koagulopatie, autoimunitní cytopenie
- Virologické vyšetření – VHB, VHC, VHD,
- Morfologie – jaterní biopsie
- Serologické autoimunitní znaky
- Typizace HLA (HLA –A1-B8-DR3, DR4, C4A, C4B)

# Autoimunitní fenomen nebo autoprotilátka

- Má význam patogenetický ?
- Je diagnosticky cenná? Specifická pro zvažované onemocnění?
- Má prognostický význam ?

# Autoprotilátky patogeneticky významné

- Proti receptorům:

**ASGp** (asialoglykoproteinový receptor)

- Proti enzymům :

UDP glukuronyltransferáza	<b>LKM 3</b>
UGA –serin tRNA komplex	<b>SLA/LP</b>
CYP (cytochrom P 450)	<b>LKM 1 - CYP2D6,</b> <b>LKM 2 – CYP2C9</b>
(foramimo-transferáza cyklodeamináza)	<b>LC1</b>

## Terčové antigeny u hepatitid

CYP2A6

CYP1A2-LMA

VHC

Hydralazin.h

**Cytochrom  
P 450**

CYP2E1 halotan.h

CYP2D6

CYP3A1

AIH II

LKM1

h. po antikonvulsivech

CYP2C9 - LKM 2

h. polékové

**LKM –1**

**Cytochrom 540**

CYP 2D6

**257-260**

321-351

373-389

419-429

6 aminokyselových sekvencí identických

S IEP 175 - Immediate Early Protein

**HSV**

# LKM - 1

- 3/4 nemocných AIH 2 má protilátky proti
- sekvenci 257-260
- CYP 2D6 je enzymatický systém metabolizující léky, 1.fáze detoxikace
- 1/10 kavkazské populace má nízkou nebo žádnou aktivitu CY 2D6, tzv. pomalu metabolizující. Nevyvinou proto také protilátky LKM-1

# Patogenetický význam autoprotilátek

**ASGP-r** – jaterně specifický membránový antigen  
exprimován zejména periportálně  
zodpovídá za internalizaci asialoglykoproteinů  
u 88 % pacientů s AIH  
hladina koreluje s aktivitou choroby  
předpokládá se jejich přímá účast v patogenezi  
choroby

# Patogenetický význam autoantilátok

**LKM-1** typická ? autoantilátka pro AIH 2 typu (CYP2D6), VHC

Váže se přímo na hepatocyt s následnou lýzou a aktivací jaterních T lymfocytů s následným rozvojem autoimunitní reakce zprostředkované T i B lymfocyty

**LKM-2** Typická u některých léky indukovaných hepatitid (CYP2C9)

**LC-1** –vymizí po IS terapii, při exacerbaci znovu

## Patogenetický význam autoprotilátek

**LKM-3** samostatně nebo s anti-LKM-1 v 5-10 %  
u AIH 2 typu

Cílový antigen – UDP-glukuronyltransferáza

- **SLA/LP** diagnosticky cenný u AIH I typu

v kombinaci s ANA/SMA nebo samostatně

Cílový antigen - komplex UGA-serin s tRNA

## **Současně uznávané serologické autoimunitní fenomény**

- **Orgánově nespecifické  
autoprotilátky:**

**ANA, SMA, AMA, ENA (SS/A,SS/B)  
RF, ANCA, APLA,**

## Autoprotilátky obecně doporučované v diagnostice hepatitid

- AIH I.typ ANA, SMA
- AIH II.typ LKM1
- Doporučovaná další :
- SLA/LP pANCA
- LKM1 LKM2
- PBC AMA (M2)
- PSC pANCA

## Výskyt ANA a SMA,ANCA,ACLA u autoimunitní hepatitidy a VHC

AIH 1 :		Hepatitis C :	Kontroly:
ANA	25%	25%	16%
SMA	6%	6%	10%
ANA,SMA	50%		
pANCA	90%	55 %	
	Zachou 2004		Lenzi 2004
• ACLA	39%	19%	1%
	Liaskos 2004		

## Závislost ANA na aktivitě histologické a biochemické

- Chronická hepatitis aktivní 15%
- Přejchod v cirhozu stabilizovanou 10%
- Stadium cirhozy – autoimunitní 31%
- Stadium cirhozy - dekompenz. 17%
- PBC 13%

počet vyšetřených 382, Fučíková 1985

## Závislost SMA na histologii a biochemické aktivitě

- Chronická hepatitis aktivní 22%
- Přejchod v cirhozu stabilizovanou 9%
- Cirhoza aktivní (autoimunitní) 38%
- Cirhoza dekompenz. 23%
- PBC 33%
- Počet vyšetřených 360, Fučíková 1985

## Diagnostické závěry u chronických hepatitid

- Chronická
- Etiologie, přítomnost viremie
- Biochemická aktivita (ALT)
- Histologická aktivita (grading, staging)
- Odpověď na léčbu
- **Imunologická aktivita ? – nevyžaduje se**

# Závěr hepatologa dle doporučení 1994

## Příklad

- Chronická hepatitis B ve fázi virové replikace HBe a HBV DNA pozitivní s počínající cirhózou, biochemicky a histologicky značně aktivní
- Chronická hepatitis C v částečné remisi po léčbě interferonem, biochemicky inaktivní, se středně pokročilou fibrózou a trvající HC RNA pozitivitou

## Zhodnocení imunologické aktivity ? Autoprotilátky? Autoimunitní fenomény?

- Imunopatologický proces nepopíratelný
- Proč není komentář vyžadován ?
- Protože : autoprottilátky nejsou patogeneticky ani prognosticky významné
- mají omezený i diagnostický význam
- Nezávisí ani na jejich titru
- Jsou to jenom autoimunitní fenomény ?

## Zhodnocení serologických nálezů u chronických hepatitid imunologem

- Přítomnost autoprotilátek, autoimunitních fenoménů
- Znamky aktivace B systému jiné :  
zvýšení imunoglobulinů, vysoké titry EBV  
MGUS  
zhodnocení komplementu (význam u cirhóz)

## Zhodnocení nálezů imunologem

### příklad

- Známky vysoké imunologické aktivity s přítomností protilátek (ANA,SMA, pANCA,AMA) a přítomností četných autoimunitních fenomenů (APLA, TG aj.)
- Bez známek zvýšené imunologické aktivity s normálními hodnotami imunoglobulinů a bez přítomnosti autoimunitních fenomenů

# Zhodnocení nálezů imunologem

## příklad

- **Známky výrazné polyklonální aktivity**  
(vysoké hodnoty imunoglobulinů, vysoké titry EBV protilátek, MGUS) s četnými autoimunitními fenomény (pozitivní autoprotilátky)
- Známky sekundární deprese v ukazatelích buněčné imunity**
- Známky iatrogenní suprese (snížení CD19, IgG)**

# Primární biliární cirhóza a sklerozující cholangitida

Hojný výskyt orgánově nespecifických  
autoimunitních fenomenů : pANCA, ANA,  
ENA, Tg, APLA, RF, GPCA

**Autoprotilátky :**

**AMA/M2 - PBC**

E2 podjednotka pyruvátdehydrogenázového  
komplexu

**pANCA - PSC**

Pomocná vyšetření komplexní !

# Autoimunitní fenomény

Nemají patogenetický ani diferenciálně diagnostický význam

V současnosti jsou dostupná vyšetření dif.dg.cenných autoprotílátek  
(proti intracelulárním enzymům)

Nejčastějším prokazovaným autoimunitním fenomenem jsou ANA

# Autoimunitní fenomény

- Jsou adaptační snahou imunitního systému o překonání infekce  
preadaptivními mechanizmy  
(přirozené autoproti látky)
- Nemusí vést k onemocnění
- Výskyt autoproti látek proti intracelulárním enzymům nelze považovat za autoimunitní fenomen

# Co indikovat u chronických hepatitid

- „Cluster“ autoprotilátek:
  - ANCA, SMA –f aktin, ANA, AMA
  - LKM 1(SLA/LP, LC-1)
  - IgG, IgA, IgM, C3,C4, PEG
  - Protilátky proti EBV
  - Dle možností – APLA, GPCAb,TG,TPO

# Závěr

- Autoprotilátky orgánově nespecifické u chronických hepatitid
- NEMAJÍ : patogenetický význam
- prognostický význam
- omezený diagnostický
- Jsou ale varovným signálem možné další autoimunitní indukce jiného poškození

T lymfocyty

Zatím nemůžeme u hepatologů očekávat žádné uznání - oprávněně

Děkuji za pozornost

