

Die Primär Biliäre Zirrhose

Andreas Swart

http://rheumatologie-neuss.net/index_files/RheumatologieNeuss12.htm

Einführung

Immer mehr Erkrankungen erweisen sich als Erkrankungen des Immunsystems (Systemische Autoimmunerkrankungen), die fachübergreifende Erscheinungsformen haben können. Dazu gehört auch die Primär Biliäre Zirrhose (PBC, chronische nichteitrige destruierende Cholangitis). Sie ist eine relativ seltene Autoimmunerkrankung der Leber, die in ca. 90 % der Fälle Frauen betrifft. Sie beginnt (primär) an den kleinen Gallengängen (biliär), die progressiv durch Entzündung zerstört werden. Im längeren Verlauf der Erkrankung kann die Entzündung schließlich auf das gesamte Lebergewebe übergreifen und schließlich zu einer Vernarbung bis hin zur Zirrhose führen.

Die Erkrankung wird durch biochemische Anzeichen von Cholestase, erhöhten Alkalischer Phosphatase-Werten und der Anwesenheit von für die Erkrankung spezifischen Autoantikörpern (AAK) charakterisiert.

Diagnose

Heute lässt sich der Verdacht auf eine Erkrankung frühzeitig durch den Nachweis von folgenden Autoantikörpern erhärten, die allein oder vergesellschaftet vorkommen können:

- die häufigsten Antikörper (bis zu ca. 80%) sind gegen die Mitochondrien (AMA) gerichtet, und zwar gegen Epitope, die auf der E2-Untereinheit des Enzyms Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes (PDHC-E2) liegen, sogenannte AMA-M2 AAK. Die Epitope dieser AAK werden zur serologischen Diagnostik am Besten durch ein künstlich hergestelltes Antigen, das MIT-3 der PDHC-E2, dargestellt. In der indirekten Immunfluoreszenz (IFT) auf der Hep-2 Zell-Linie stellen sich AMA-M2 Antikörper als verzweigte, perlschnurartig angeordnete, feine Punkte im Zytoplasma dar.
- Sp-100, ein nukleäres Antigen, das das "nuclear dots"-Muster in der Hep-2 IFT hervorruft. Antikörper gegen dieses Antigen liegen oft in hohem Titer vor. Die Bedeutung der Proteinkomplexe im Kern, gegen die diese Antikörper gerichtet sind, ist weitgehend unerforscht. Etwa 22% der PBC-Patienten haben diese antinukleären Antikörper, auch zusammen mit AMA.
- Gp-210, ein nukleäres Antigen, das in den Poren der Kernmembran vorkommt, ruft ein typisches Muster (nuclear membrane pores) in der Hep-2-IFT hervor. Etwa 12% der Patienten haben diese antinukleären Antikörper, auch zusammen mit AMA. Eine durch gp-210 charakterisierte PBC hat ein etwas anderes klinisches Bild als eine AMA-korrelierte PBC.
- Etwa 8% der Patienten haben sp-100 oder gp-210 Antikörper allein, ohne AMA.
- In bis zu 30% der PBC-Patienten können Anti-Zentromer-Antikörper (ACA) mit einem charakteristischen Hep-2 IFT-Muster (centromere) nachgewiesen werden. In diesen Fällen sind extrahepatische Manifestationen, z.B. rheumatische Erkrankungen wie die limitierend-kutane Form der Systemsklerose (LSSc), nicht selten. In bis zu 10 % der Fälle können solche Mischformen z. B. PBC/Autoimmunhepatitis oder PBC/LSSc auftreten (sogenannte Overlap-Syndrome). ACA werden als antinukleäre AAK im ELISA oder Immunoblot-Verfahren bestätigt.
- In etwa 11% der Patienten können keine der genannten Antikörper festgestellt werden.

Das Vorliegen dieser Antikörper kann die Diagnose sehr erleichtern. Aber auch ohne den Nachweis der genannten Antikörper kann eine PBC vorliegen. Bei einem klinischen Verdacht und einem negativen Ergebnis in Hep-2 IFT und PBC-Screen-ELISA kann man eine indirekte Immunfluoreszenz auf Nagerschnitten durchführen (Niere/Leber), auf denen man im Prinzip auch andere, noch unbekannte Autoantikörper darstellen kann.

In unserem Labor testen wir die Seren aller Neupatienten in der indirekten Immunfluoreszenz auf der Zelllinie Hep-2, die sehr sensitiv für AMA, sp-100-Ak und gp-210-Ak ist (Screening). Verdachtsfälle in

der IFT werden auf einem Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA), dem PBC-Screen von INOVA (San Diego, U.S.A), bestätigt. Dieser enthält das MIT3-Antigen der PDHC-E2, sowie hochgereinigtes, natives sp-100 und hochgereinigtes, natives gp-210. Wenn dieser Bestätigungs-ELISA positiv ausfällt, kann man auf ein IFT auf Nagergewebe verzichten, und das Vorliegen der dem IFT-Muster auf Hep-2-Zellen entsprechenden Autoantikörper gilt als gesichert. ACA werden in einem speziellen Immunoblot-Verfahren bestätigt.

Wichtig ist, die PBC klar von anderen Autoimmunerkrankungen wie z.B. Autoimmun-Hepatitis oder der primär sklerosierenden Cholangitis abzugrenzen.

Allgemeine Laborwerte, die auf Gallenwegsentzündung bzw. Gallestau hinweisen können, liegen ebenfalls oft über dem Normbereich: Dazu gehören die alkalische Phosphatase (AP) und die Gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT oder Gamma-GT). Die Immunglobuline der Klasse M (IgM-Antikörper) können bei der PBC ebenfalls erhöht sein.

Im Ultraschall (Sonographie) kann die Leber im Frühstadium unauffällig oder ähnlich wie eine Fettleber aussehen. In späteren Stadien kann die Leber vergrößert sein, im Endstadium der Zirrhose ist die Oberfläche oft höckrig oder gewellt, die Leber kann hier wieder schrumpfen.

Eine Leberpunktion (Leberbiopsie) kann bei der Erstdiagnose helfen, die Diagnose auch über eine Gewebeuntersuchung abzusichern.

Aufklärung und Therapie

Patienten mit sp-100-Autoantikörpern sowie mit Zentromer-Antikörpern haben signifikant häufiger eine Fatigue-Symptomatik sowie eine Sicca-Symptomatik. Unterschiede in der klinischen Manifestation zeigen sich auch zwischen einer gp-210- und einer ACA-positiven PBC. Daher sollten Patienten mit einem solchen Autoantikörper-Muster gezielt diesbezüglich beraten und gegebenen Falles auch therapiert werden.

Da das Auftreten von Autoantikörpern einer klinisch manifesten Erkrankung in der Regel zeitlich weit vorausläuft, ist es nicht ungewöhnlich, daß eine Diagnose auf Grund des Autoantikörper-Befundes allein nicht gestellt wird. Da im Falle der PBC aber davon ausgegangen werden kann, daß beim Vorliegen der oben genannten Autoantikörper eine subklinische Erkrankung erfolgt, kann man versuchen, einer klinisch manifesten Erkrankung durch eine Therapie ganz zuvorzukommen oder deren Auftreten zumindest zu verzögern.

Weiterführende Literatur

Shoji I, Takagi T, Kasukawa R.; Anti-centromere antibody and CREST syndrome in patients with primary biliary cirrhosis; Intern Med. 1992 Dec;31(12):1348-55.

Abstract

Anti-centromere antibodies (ACA) in 41 sera from patients with primary biliary cirrhosis (PBC) were analyzed by an immunoblotting method and the correlation between the presence of ACA and the clinical features in these PBC patients was studied. In 10 of 16 ACA-positive PBC patients, one or more clinical features of CREST syndrome (PBC-CREST) were found. Statistical differences were observed in age at disease onset, serum levels of IgM and total bilirubin and titer of anti-M2 antibody, between PBC-CREST patients and the PBC patients without CREST symptoms (PBC-non CREST). By immunoblotting analysis, three major epitopes of ACA were identified at 18 kD, 80 kD and 140 kD polypeptides. The 18 kD polypeptides were detected in all 16 ACA-positive PBC patients. From these results, it is suggested that ACA-positive PBC-CREST patients can be separated from ACA-negative PBC-CREST and PBC-non CREST patients.

Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Abiru S, Yatsuhashi H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z, Norman GL, Ishibashi H.; Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis.; Hepatology. 2007 Jan;45(1):118-27.

Abstract

The predictive role of antinuclear antibodies (ANAs) remains elusive in the long-term outcome of primary biliary cirrhosis (PBC). The progression of PBC was evaluated in association with ANAs using stepwise Cox proportional hazard regression and an unconditional stepwise logistic regression model based on the data of 276 biopsy-proven, definite PBC patients who have been registered to the National Hospital Organization Study Group for Liver Disease in Japan (NHOSLJ). When death of hepatic failure/liver transplantation (LT) was defined as an end-point, positive anti-gp210 antibodies (Hazard ratio (HR) = 6.742, 95% confidence interval (CI): 2.408, 18.877), the late stage (Scheuer's stage 3, 4) (HR = 4.285, 95% CI: 1.682, 10.913) and male sex (HR = 3.266, 95% CI: 1.321, 8.075) were significant risk factors at the time of initial liver biopsy. When clinical progression to death of hepatic failure/LT (i.e., hepatic failure type progression) or to the development of esophageal varices or hepatocellular carcinoma without developing jaundice (Total bilirubin < 1.5 mg/dL) (i.e., portal hypertension type progression) was defined as an end-point in the early stage (Scheuer's stage 1, 2) PBC patients, positive anti-gp210 antibodies was a significant risk factor for hepatic failure type progression [odds ratio (OR) = 33.777, 95% CI: 5.930, 636.745], whereas positive anti-centromere antibodies was a significant risk factor for portal hypertension type progression (OR = 4.202, 95% CI: 1.307, 14.763). Histologically, positive anti-gp210 antibodies were most significantly associated with more severe interface hepatitis and lobular inflammation, whereas positive anticentromere antibodies were most significantly associated with more severe ductular reaction.

Conclusion

These results indicate two different progression types in PBC, hepatic failure type and portal hypertension type progression, which may be represented by positive-anti-gp210 and positive-anticentromere antibodies, respectively.

Liberal R, Grant CR, Sakkas L, Bizzaro N, Bogdanos DP.; Diagnostic and clinical significance of anti-centromere antibodies in primary biliary cirrhosis.; Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013 Dec;37(6):572-85.

Abstract

Primary biliary cirrhosis (PBC) is an autoimmune disease of the liver characterised by biochemical evidence of cholestasis, elevated alkaline phosphatase levels and the presence of the highly disease specific anti-mitochondrial autoantibodies. Extra-hepatic autoimmune manifestations are common, including rheumatic disorders, such as systemic sclerosis (SSc). Notably, PBC is the most frequent autoimmune liver disease in SSc patients. Based on skin lesion extension, two major SSc disease subgroups are recognised: limited cutaneous SSc (lSSc) and diffuse cutaneous SSc. Anti-centromere antibody (ACA) positivity is highly characteristic of SSc, with up to 90% prevalence in lSSc patients. ACA has also been found in up to 30% of PBC patients and 80% of patients with a PBC/SSc overlap syndrome. The diagnostic and clinical significance of ACA positivity in patients with PBC without SSc has recently been under investigation, with several studies highlighting links to severe bile duct injury and portal hypertension. This review discusses the diagnostic and clinical relevance of ACA in patients with PBC, with or without SSc.

Zusammenfassung (deutsch von A. Swart)

Die Primär Biliäre Zirrhose (PBC) ist eine Autoimmunerkrankung der Leber, die durch biochemische Anzeichen von Cholestase, erhöhten Alkalischer Phosphatase-Werten und der Anwesenheit von für die Erkrankung hochspezifischen anti-mitochondrialen Antikörpern charakterisiert (AMA) wird. Diese Antikörper kann man in 60 - 75% der Fälle nachweisen. In bis zu 30% der PBC-Patienten können Anti-Zentromer-Antikörper (ACA) nachgewiesen werden. In solchen Fällen sind auch extrahepatische Manifestationen, z.B. rheumatische Erkrankungen wie die limitierend-kutane Form der Systemsklerose (lSSc), nicht selten. Dann spricht man auch vom PBC/SSc-Overlap-Syndrom. Andererseits haben etwa 80% der Patienten mit einem PBC/SSc-Overlap-Syndrom ACA. Die Bedeutung von ACA in Patienten mit PBC und/oder SSc wird in verschiedenen Studien untersucht (siehe auch Nakamura M, et al., 2007), die eine Korrelation mit einer schweren Schädigung von Gallengängen und portalem Hochdruck nachweisen.

Himoto T, Tanaka N, Saito A, Muro Y, Sugiura K, Tani J, Miyoshi H, Morishita A, Yoneyama H, Haba R, Masaki T; Diversity of humoral responses to the centromere proteins among HCV-related chronic liver disease, PBC and AIH patients; Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014 Sep 11. pii: S2210-7401(14)00184-3.

Abstract

BACKGROUND:

Anticentromere antibodies (ACAs) have been observed in patients with autoimmune hepatitis (AIH) and hepatitis C virus (HCV)-related chronic liver disease (CLD-C) as well as those with primary biliary cirrhosis (PBC). However, little is known about the differences in immune responses to the centromere proteins among these liver diseases.

OBJECTIVE:

By synthesizing recombinant proteins consisting of the N- and C-termini of major centromere proteins, we investigated the humoral responses against them in each disease.

RESULTS:

Eight of the 754 (1%) patients with CLD-C, 14 of the 57 (25%) patients with PBC and six of the 38 (16%) patients with AIH were seropositive for ACAs. There were no significant differences in ACA titers determined by an indirect immunofluorescent method among the groups of patients with CLD-C, PBC and AIH. However, the analysis of immunoreactivities against each recombinant protein revealed that the titers of IgG-subclass autoantibodies against the C-terminus of centromere protein (CENP)-B were significantly higher in the CLD-C patients than in the AIH patients. Likewise, the titers of IgM-subclass autoantibodies against the N-terminus of CENP-A were significantly higher in the PBC group than in the CLD-C group. The ACA-positive patients who developed liver cirrhosis had significantly higher titers of the IgA-subclass autoantibodies against the C-terminus of CENP-C than those who did not.

CONCLUSION:

These findings suggest that immunoreactivities against the fragments of centromere proteins show distinct patterns among CLD-C, PBC and AIH and that the determination of immunoreactivities against the centromere proteins may be useful for the prediction of disease progression.

C. Weiler-Normann, L. Voigt, A.W. Lohse, C. Schramm; Assoziation von Autoantikörpern und Symptomen bei der Primär Biliären Zirrhose (PBC), Kongressbeitrag; Z. Gastroenterol.; 2015, 53 - A5_6

Hintergrund:

In der Literatur finden sich Hinweise auf eine Assoziation von Überleben und der Präsenz von nukleären Antikörpern bei der Primär biliären Zirrhose (PBC), insbesondere gp210 Autoantikörper und Zentromer-Antikörper scheinen mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet zu sein.

Fragestellung:

In der vorliegenden Arbeit soll die Assoziation von Autoantikörpern und Symptomen sowie Erkrankungsstadium bei der PBC untersucht werden.

Methodik:

Die Akten von 280 Patienten mit der wahrscheinlichen oder gesicherten Diagnose einer PBC wurden retrospektiv analysiert. Alle Patienten wurden an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt.

Ergebnisse:

Von den 280 Patienten (89,3% weiblich, medianes Alter 60,7 Jahre) zeigten insgesamt 226 anti-mitochondriale Antikörper (80,7%). 34 wiesen gp-210 Antikörper auf (12%), 62 (22%) sp-100 Antikörper und 32 (11,4%) anti-Zentromer-Antikörper. 22 Patienten hatten nur gp-210 oder sp-100 Antikörper bei negativem Befund für AMA. Der mittlere Beobachtungszeitraum ab Diagnosezeitpunkt war 60 Monate. Das Therapieansprechen gemäß der Paris-Kriterien unterschied sich nicht zwischen den verschiedenen Gruppen. Während keine Assoziation von Autoantikörpern mit dem Verlauf der Erkrankung gefunden wurde, hatten Patienten mit sp-100-Autoantikörpern sowie mit Zentromer-Antikörpern signifikant häufiger eine Fatigue-Symptomatik sowie eine Sicca-Symptomatik.

Diskussion:

Patienten mit einer sp100- oder zentromer-positiven PBC haben signifikant häufiger eine Fatigue-Symptomatik sowie eine Sicca-Symptomatik. Daher sollten Patienten mit einem solchen Autoantikörper-Muster gezielt diesbezüglich beraten und ggf. auch therapiert werden.

P. Milkiewicz; Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis; <http://www.ruwag-lifescience.com/admin/FileUpload/files/fbebf468-60a4-421a-a37a-1ee1dda9e4b8.pdf>