

V súvislosti s týmto podujatím
nemám žiaden konflikt záujmov.

Prípád SD-IAP č. 718

B. Rychlý, Alpha Medical, Bratislava

Biopsie pečene

- "Punktát pečene"
- 2000 – 48
 - grade a stage chronickej vírusovej hepatitídy - väčšina
- 2017 – 21
 - grade a stage chronickej vírusovej hepatitídy - 0

Klinické údaje

- 71-ročný muž
- punktát pečene
- hepatopatia nejasnej etiológie
- zvýšené cholestatické enzýmy
- AMA-, ANA +++++
- MRCP normálny nález

Ochorenia pečene

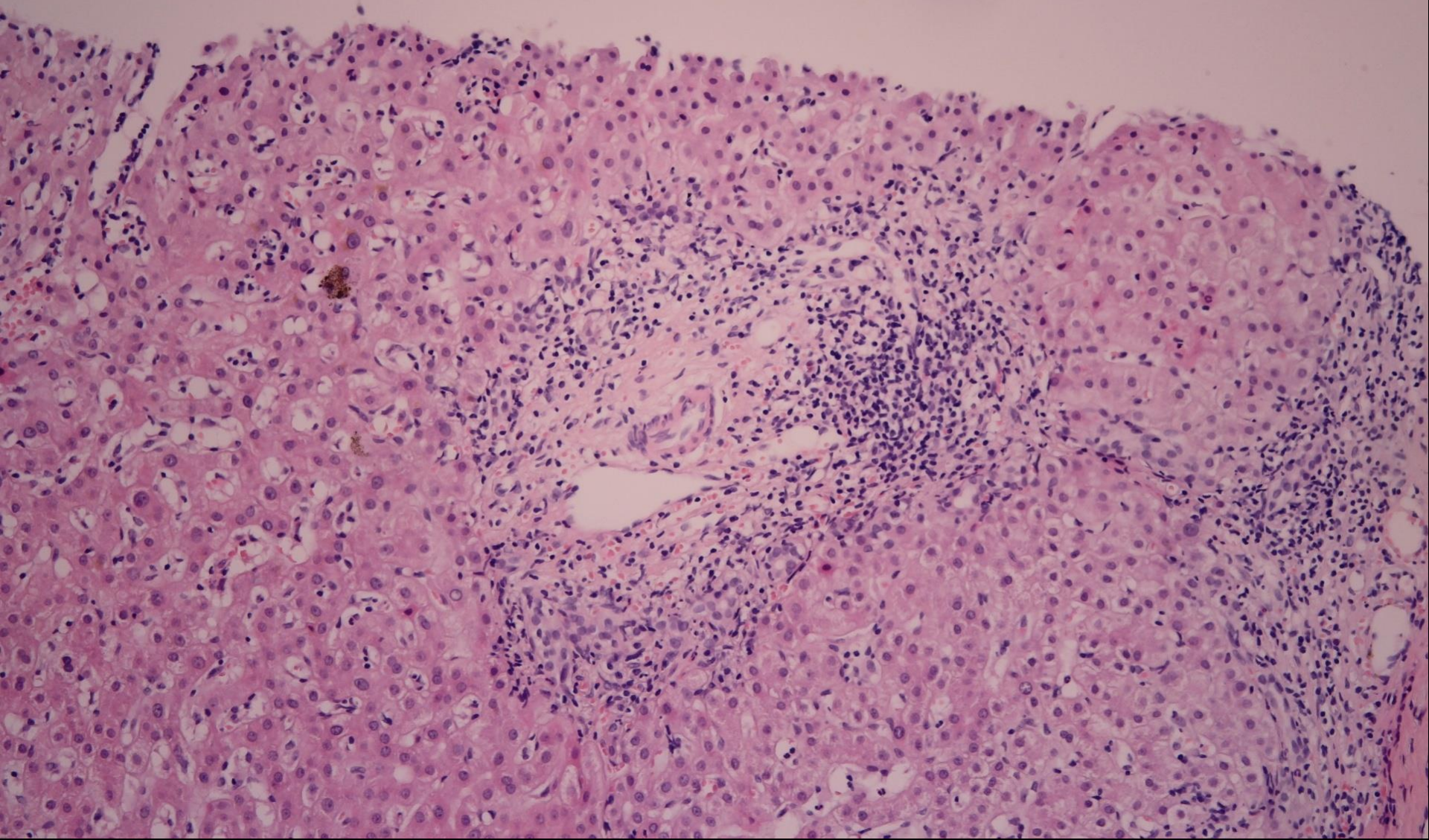
- cytolytické (hepatocelulárne)
- cholestatické

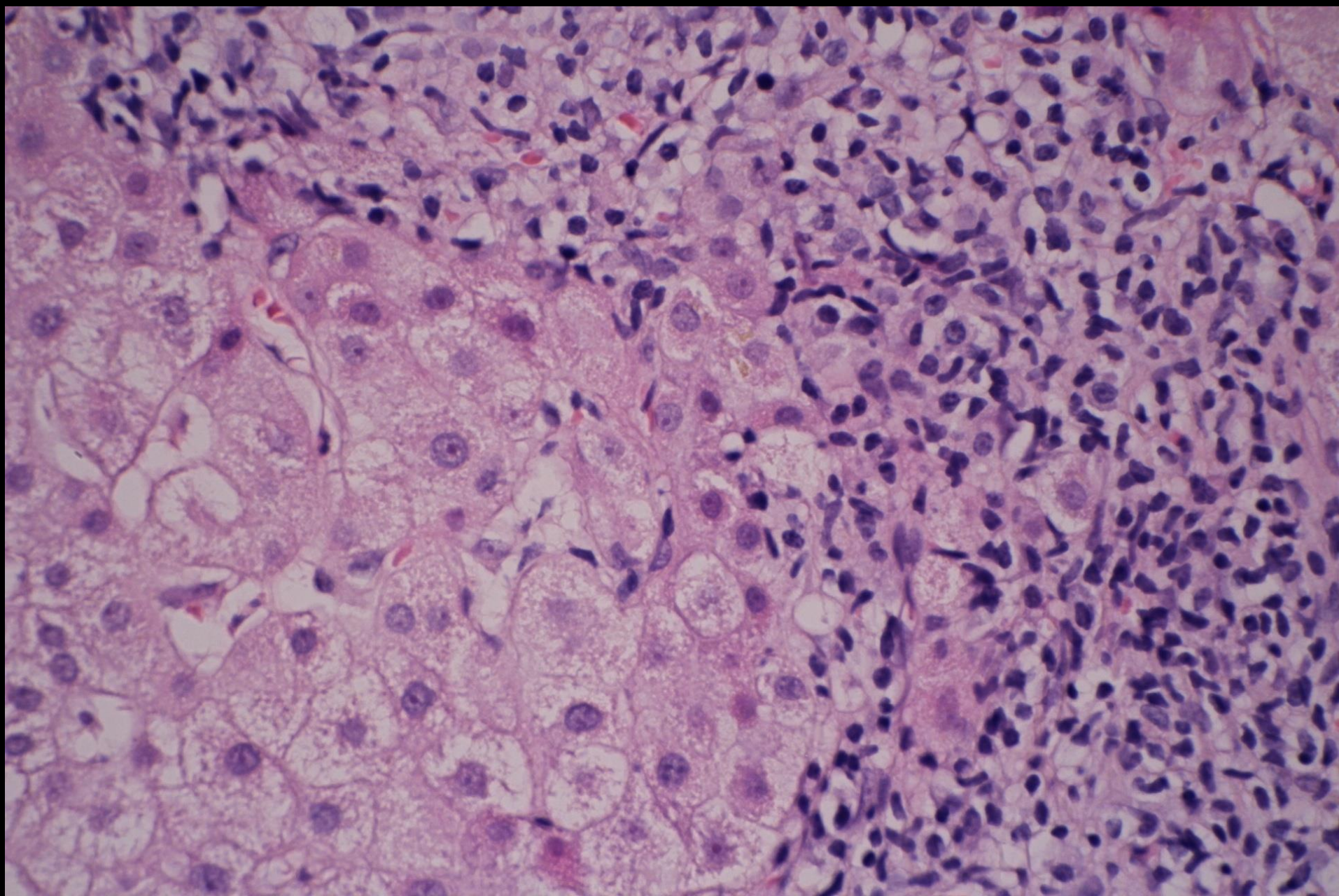
Category	Aminotransferases	AP
Hepatocellular	+++	+
Cholestatic	+	++

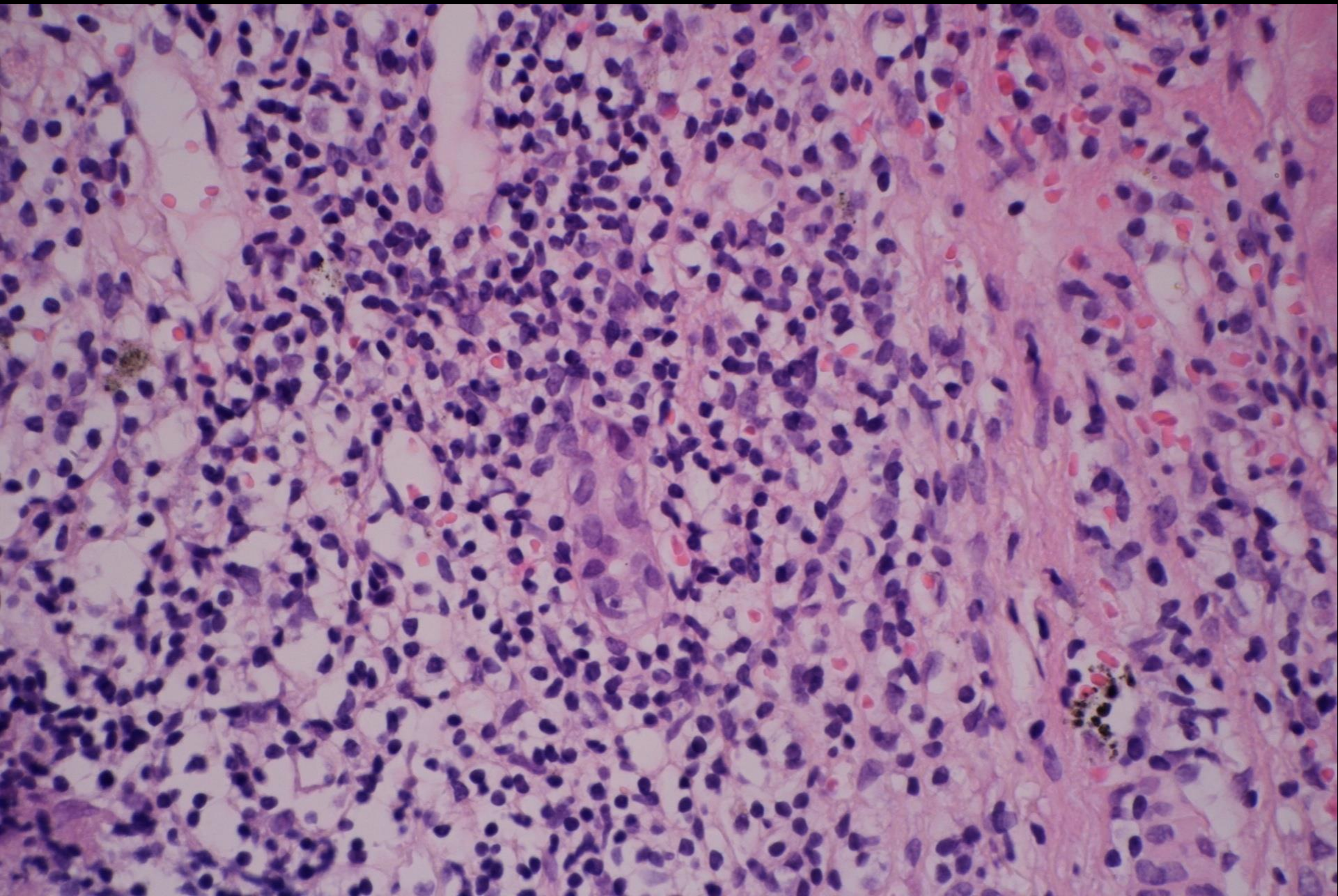
ALT-to-AP ratio is expressed as multiples of the upper limit of normal:
 $R < 2$ = cholestatic; >5 hepatocellular; 2–5 = mixed cholestatic-hepatocellular injury.

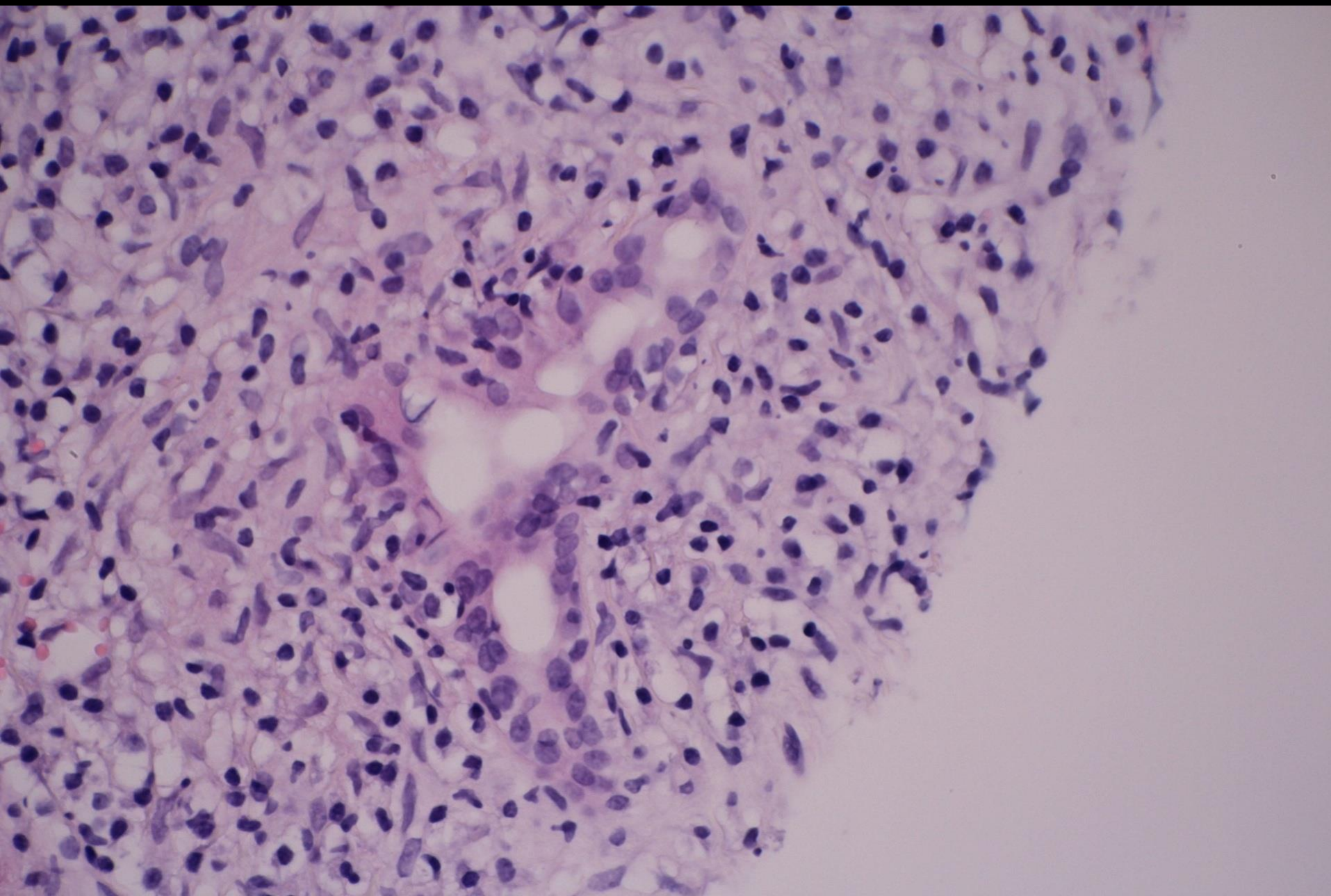
ALT indicates alanine aminotransferase.

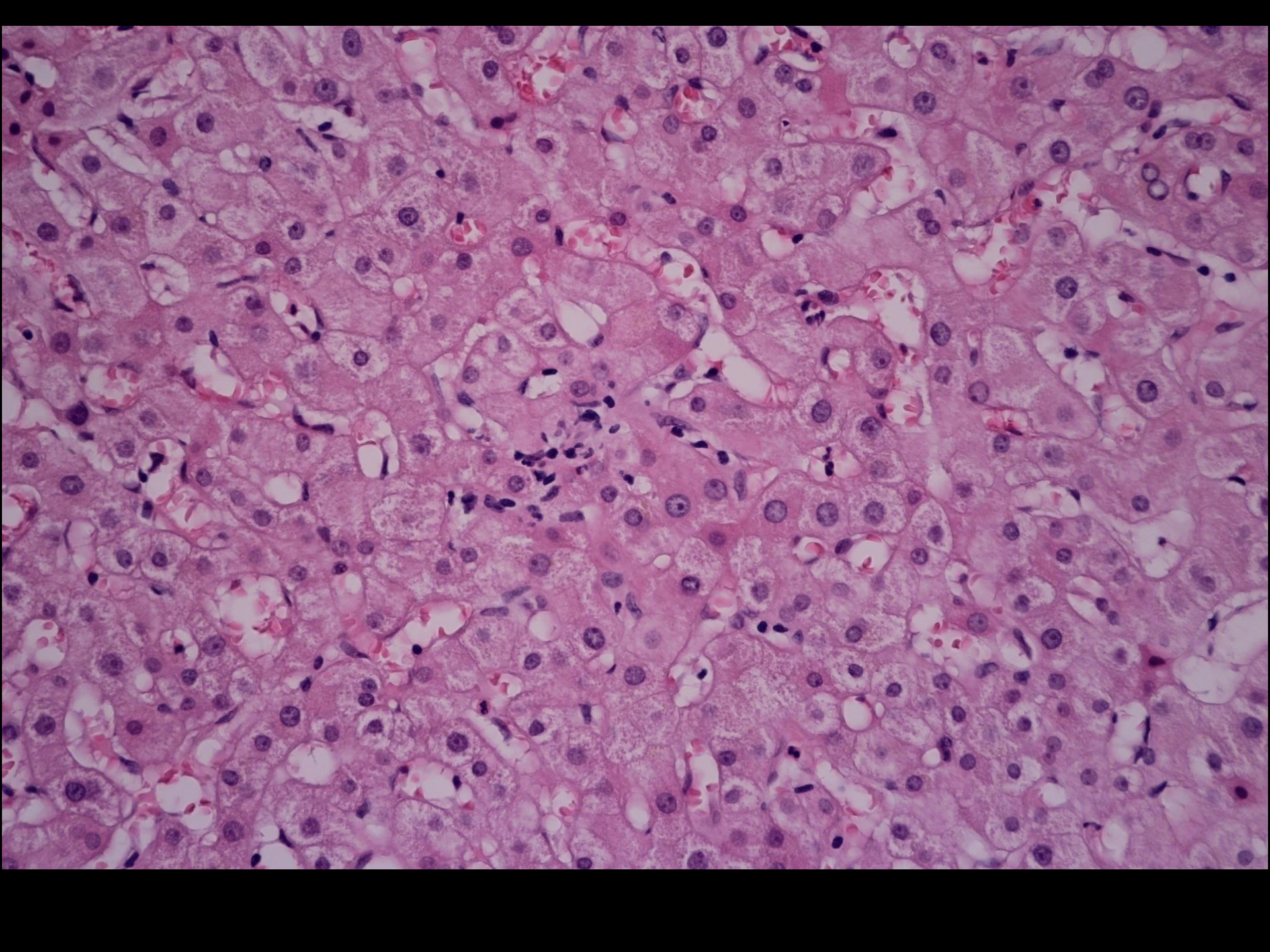
overlap / outlier?

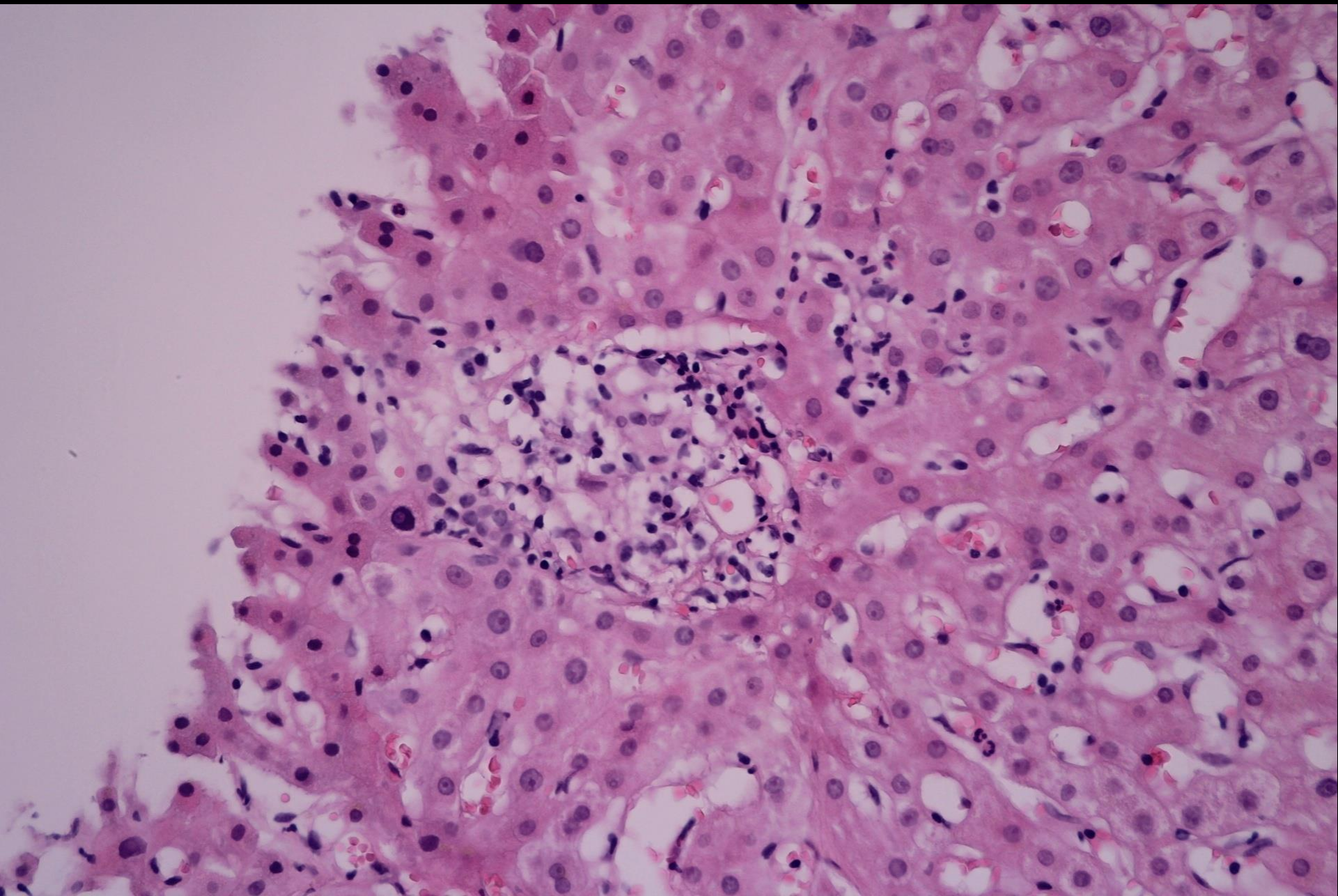


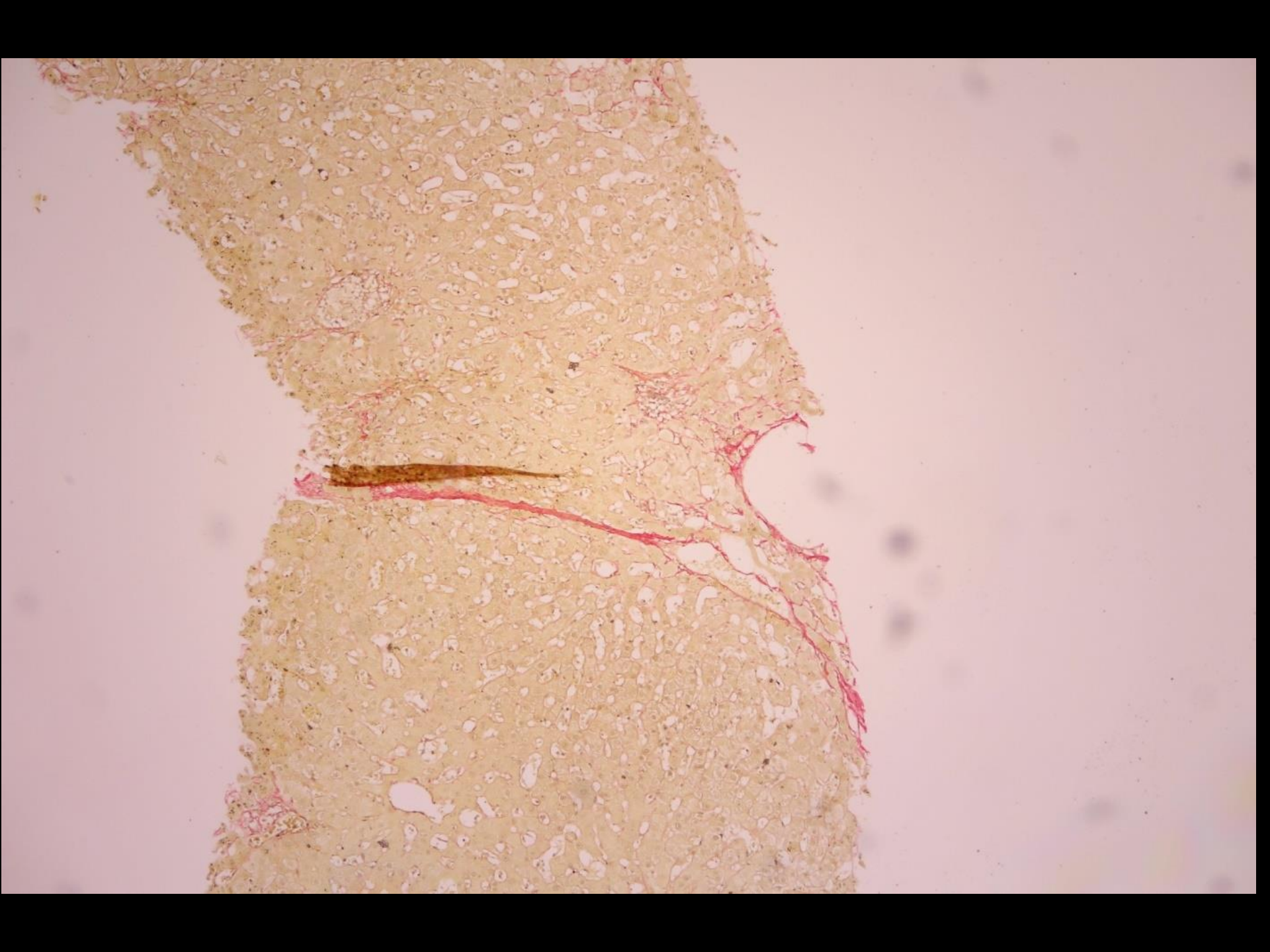


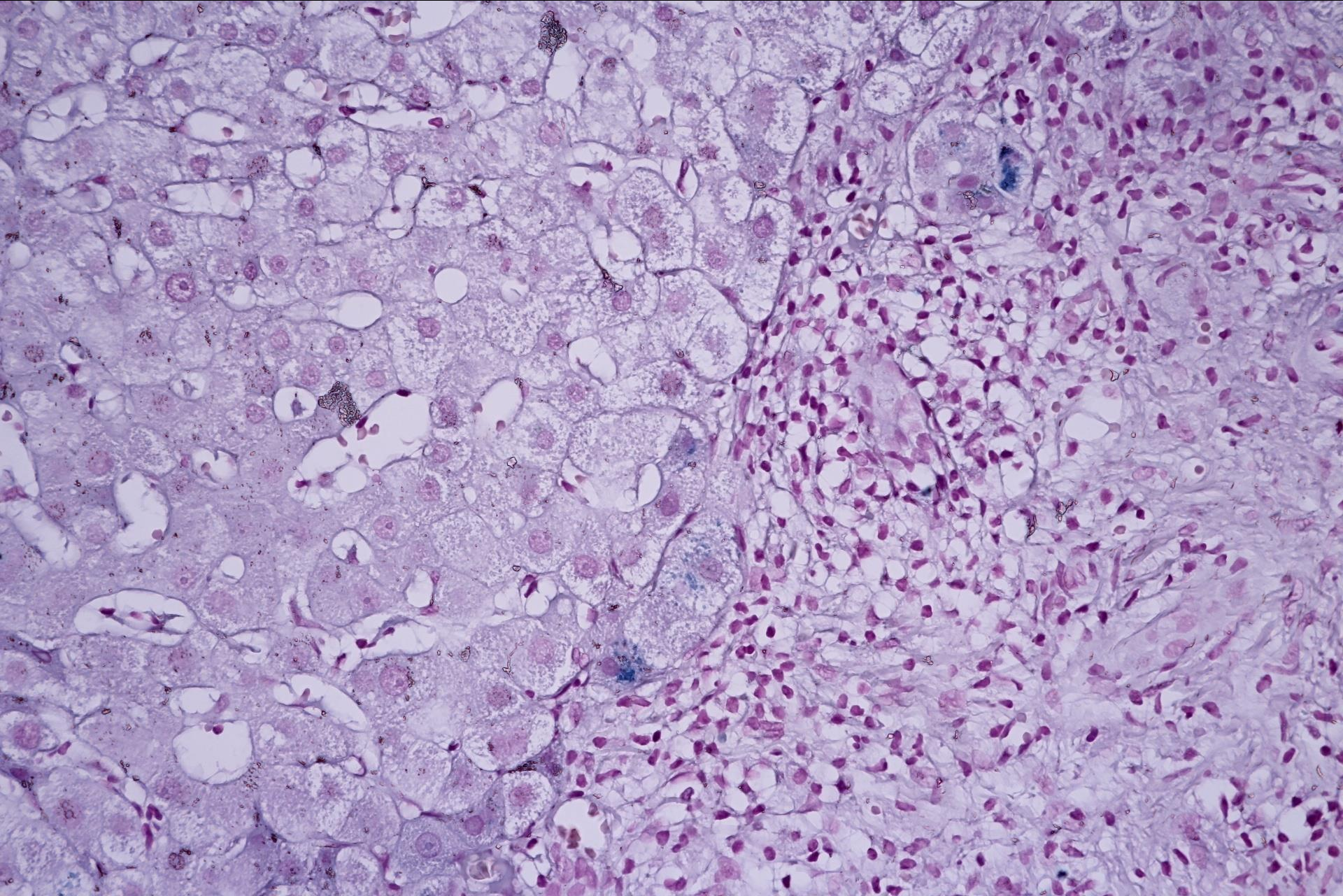


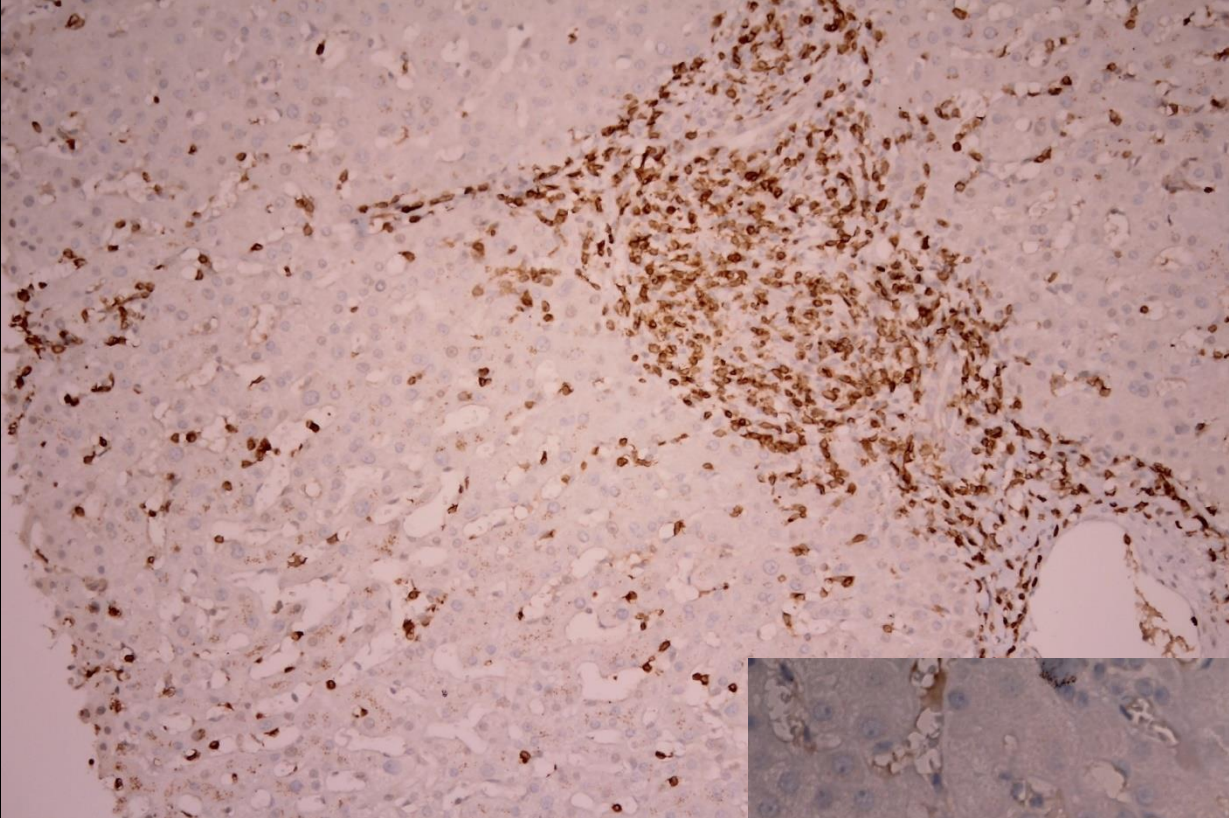




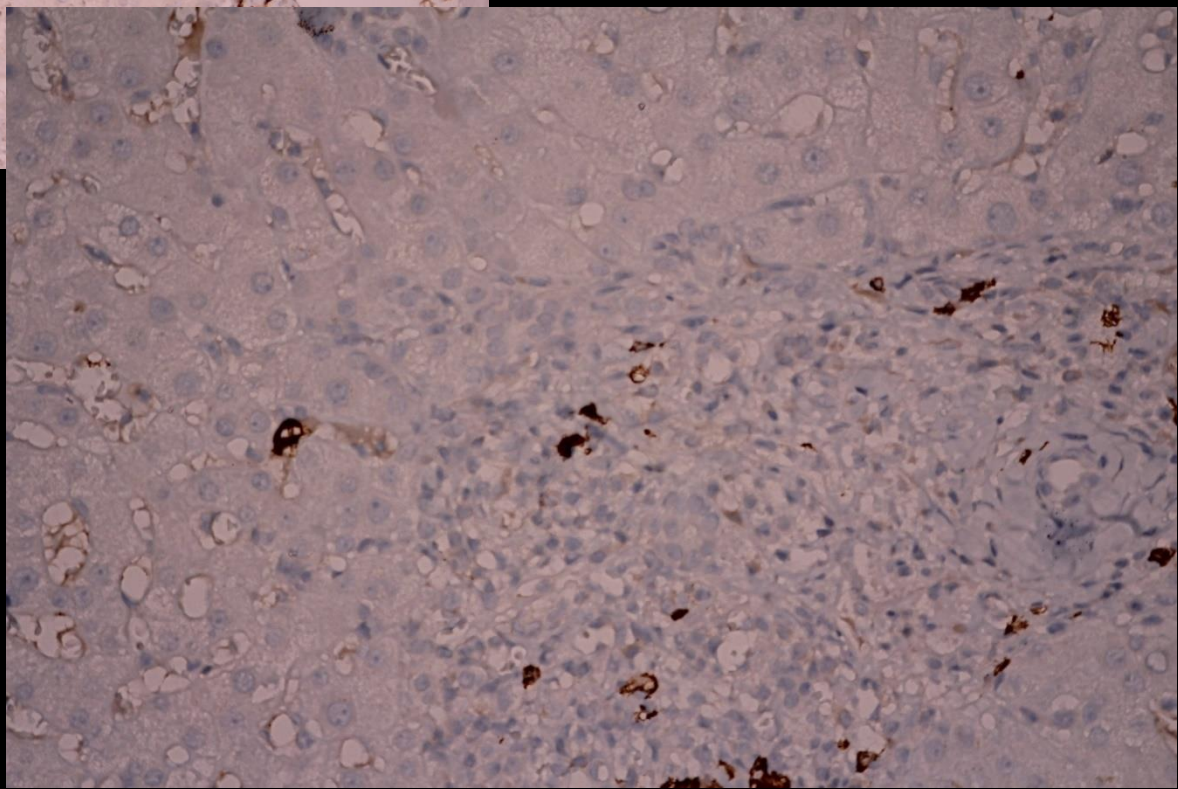






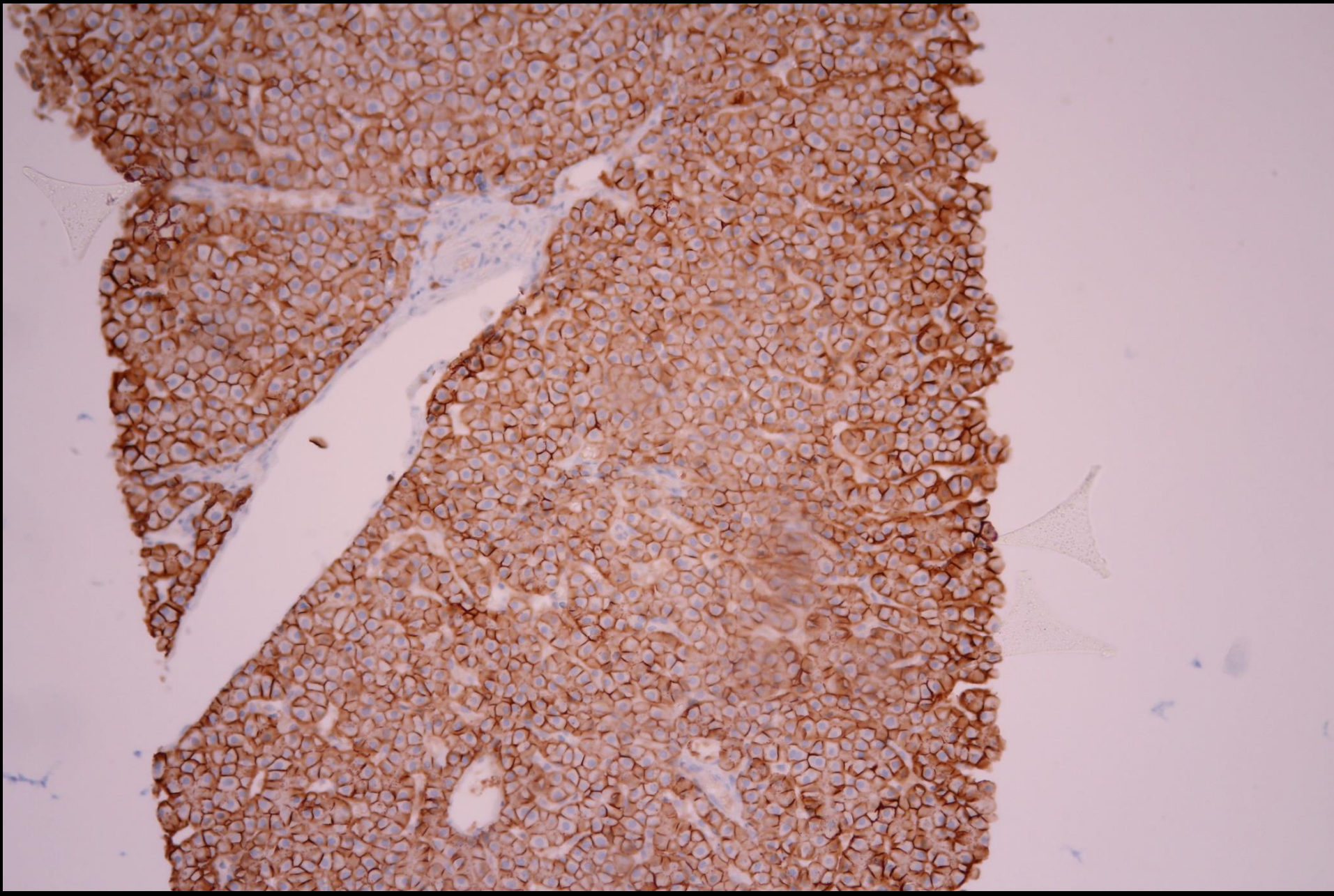


CD3

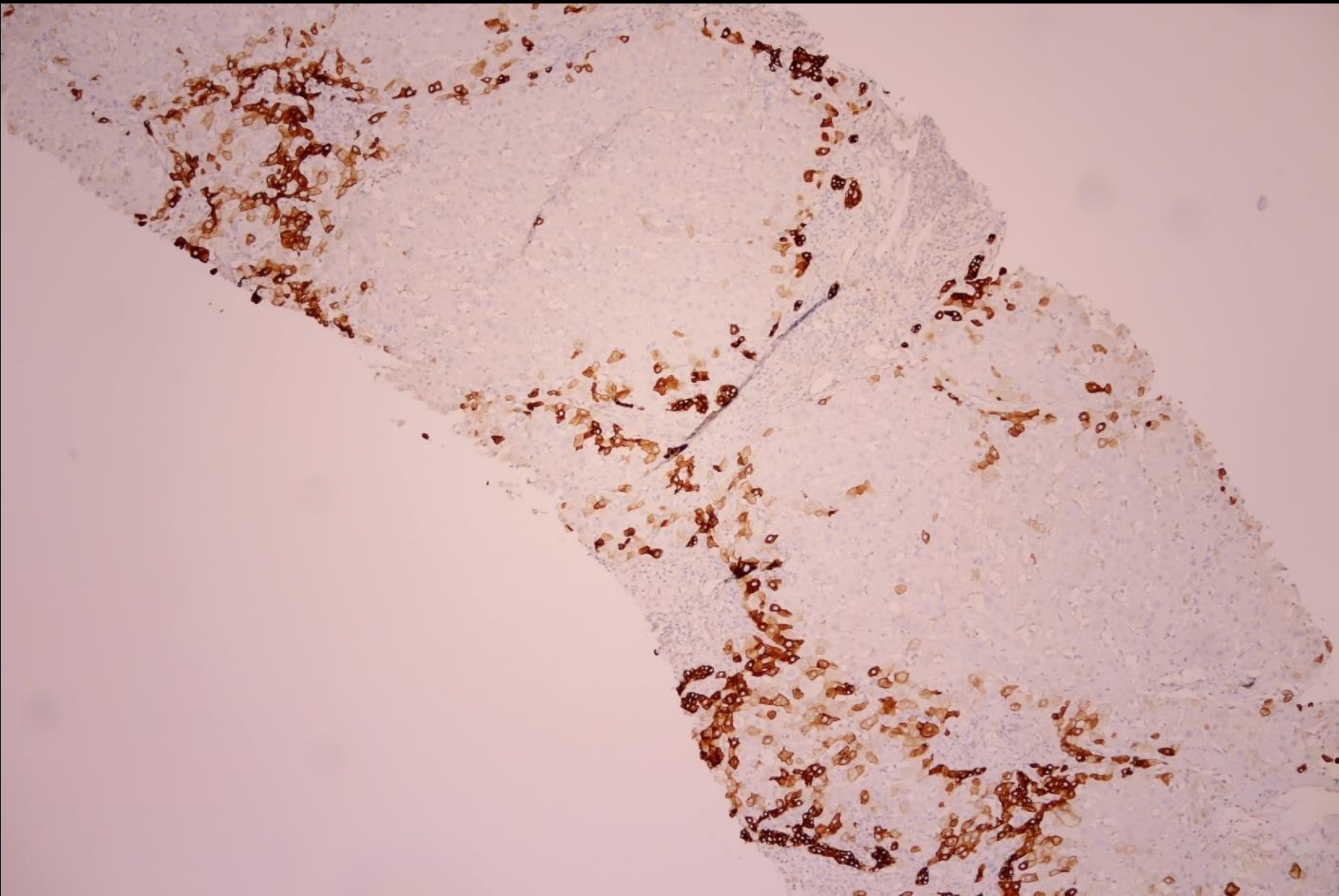


CD20

CD138



CK7



???

Dif. dg.

- AIH (imunosupresia)
- PBC (UDCA – účinná liečba)
- overlap PBC / AIH
(UDCA + imunosupresia)
- PSC (UDCA ale nezastaviteľné)
- DILI
- IGG4 (kortikoidy)
- iná / „sekundárna“ sklerotizujúca cholangitída?

AIH?

- Th: imunosupresia
- bez liečby vedie rýchlo k zlyhaniu pečene
- histológia: interface hepatitída s plazmocytmi

Autoimúnnna hepatitída (ANA)?

- klinická, biochemická, sérologická prezentácia, negatívne vírusové hepatitídy, histológia

Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998–1005.

- revízia (12 parametrov, komplikované pre rutinu)

Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, *et al.* International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–938.

- simplifikované kritériá (5 parametrov)

Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, *et al.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–176.

Simplifikované kritériá, International Autoimmune Hepatitis Group for diagnosis of autoimmune hepatitis (2008)

<i>Variable</i>	<i>Cutoff</i>	<i>Points</i>
Antinuclear antibody or smooth muscle antibody	Equal to or greater than 1:40	1
Antinuclear antibody or smooth muscle antibody	Equal to or greater than 1:80	2 ^a
Or liver–kidney-microsomal antibody	Equal to or greater than 1:40	
Or soluble liver antigen	Positive	
Serum immunoglobulin G	More than upper normal limit	1
	More than 1.10 times the upper normal limit	2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with autoimmune hepatitis	1
	Typical for autoimmune hepatitis	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2

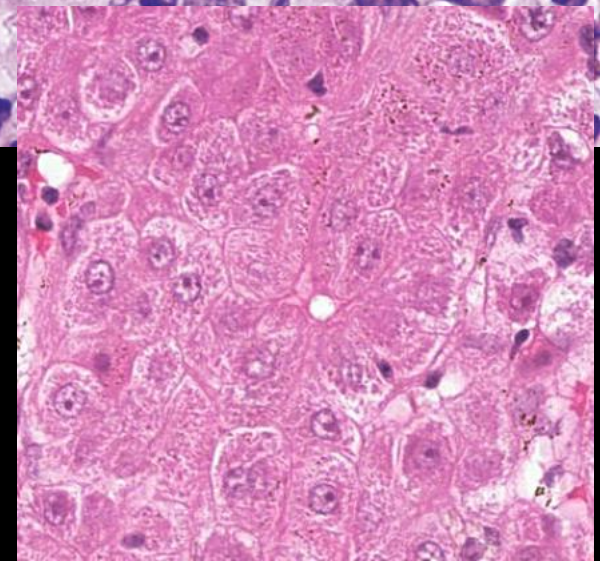
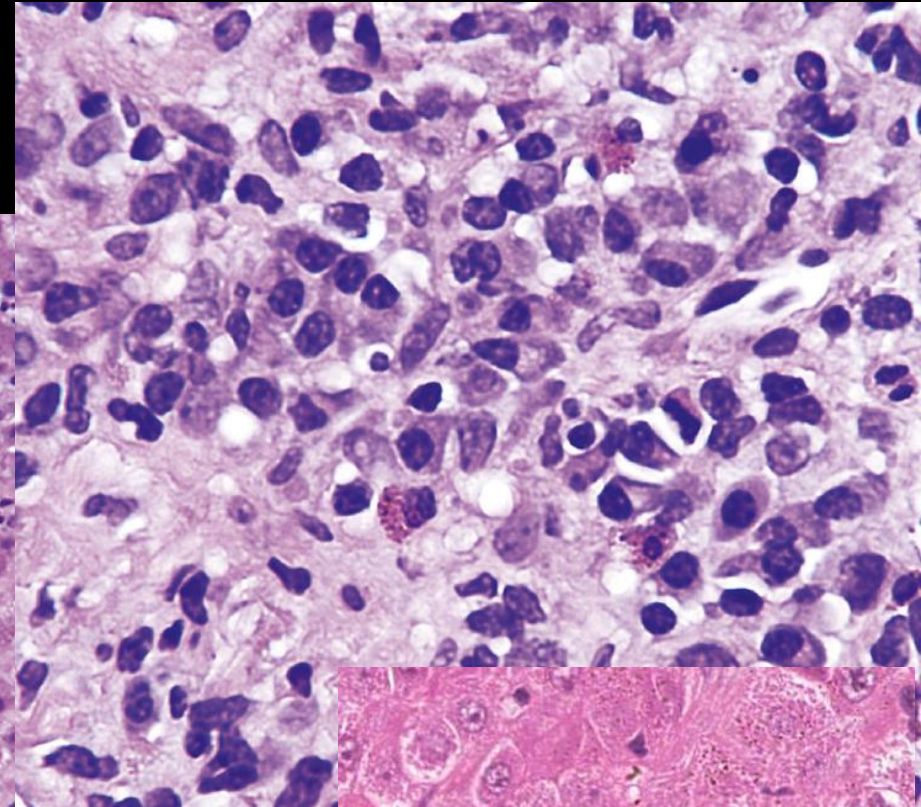
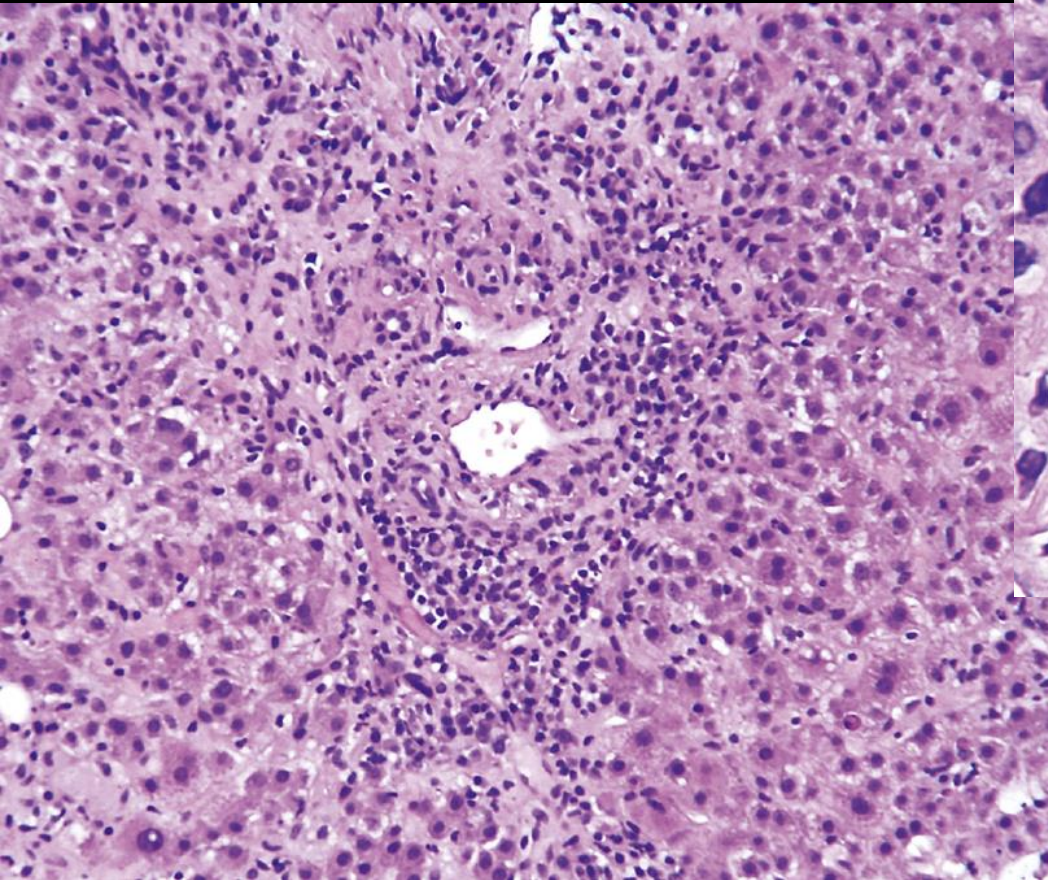
Equal to or more than 6 points: probable autoimmune hepatitis. Equal to or more than 7 points: definite autoimmune hepatitis.
^aAddition of points achieved for all autoantibodies (maximum, 2 points).

- 6 bodov možná AIH
- 7 a viac definitívna AIH (musí byť histológia)

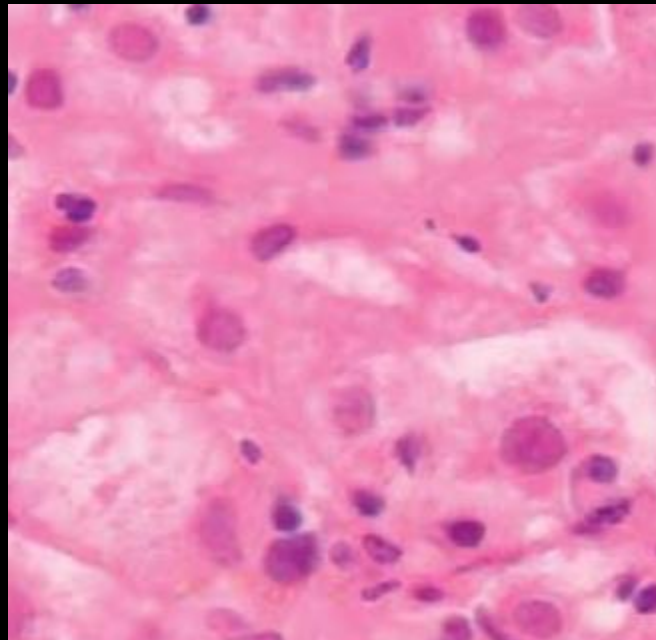
Histológia pre AIH

- typická: lymfoplazomocytárna interface hepatitída, emperipoléza, tvorba roziet (musia byť všetky 3) = **2 body**
- kompatibilné s AIH: chronická hepatitída s lymfocyt. infiltráciou bez všetkých troch znakov pre typickú AIH = **1 bod**
- nekompatibilná: napr. cholestatické znaky = **0 bodov** (*náš pacient*)

Histología AIH



Emperipoléza?



- za patológiu vieme dať len jeden bod (kompatibilné s AIH)?

PBC?

- T cell mediovaná deštrukcia malých žľčovodov (nonsupuratívna cholangitída)
- histologicky môže byť
- AMA? (hlavný diagnostický znak)

PBC

- primárna biliárna cirhóza – primárna biliárna cholangitída (tautológia?)

Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology* 2015;62:1620–2.

Pathology International 2003; 53: 412–414

Letter to the Editor

Primary cholangiohepatitis as an alternative name for primary biliary cirrhosis

Yasuni Nakanuma and Kenichi Harada

Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan

Po 600 rokoch „zrušili“ cirhózu

Beyond “Cirrhosis”

A Proposal From the International Liver Pathology Study Group

Prodromos Hytioglou, MD,¹ Dale C. Snover, MD,² Venancio Alves, MD,³ Charles Balabaud, MD,⁴ Prithi S. Bhathal, MD,⁵ Paulette Bioulac-Sage, MD,⁶ James M. Crawford, MD,⁷ Amar P. Dhillon, MD,⁸ Linda Ferrell, MD,⁹ Maria Guido, MD,¹⁰ Yasuni Nakanuma, MD,¹¹ Valerie Paradis, MD,¹² Alberto Quaglia, MD,¹³ Neil D. Theise, MD,¹⁴ Swan N. Thung, MD,¹⁵ Wilson M.S. Tsui, MD,¹⁶ and Dirk J. van Leeuwen, MD¹⁷

Am J Clin Pathol 2012;137:5-9
DOI: 10.1309/AJCP2T2OHTAPBTMP

Overlap PBC / AIH?

- aspoň dva znaky z každého (Paríž kritéria)

- UDCA
+ imunosupresia

PBC	<ul style="list-style-type: none">• Serum alkaline phosphatase $\geq 2 \times$ upper limit of normal or serum γ-glutamyl transpeptidase $\geq 5 \times$ upper limit of normal• AMAs• Liver biopsy showing florid duct lesions
AIH	<ul style="list-style-type: none">• Alanine transaminase $\geq 5 \times$ upper limit of normal• IgG $\geq 2 \times$ upper limit of normal or ASMAs• Liver biopsy showing moderate/severe interface hepatitis

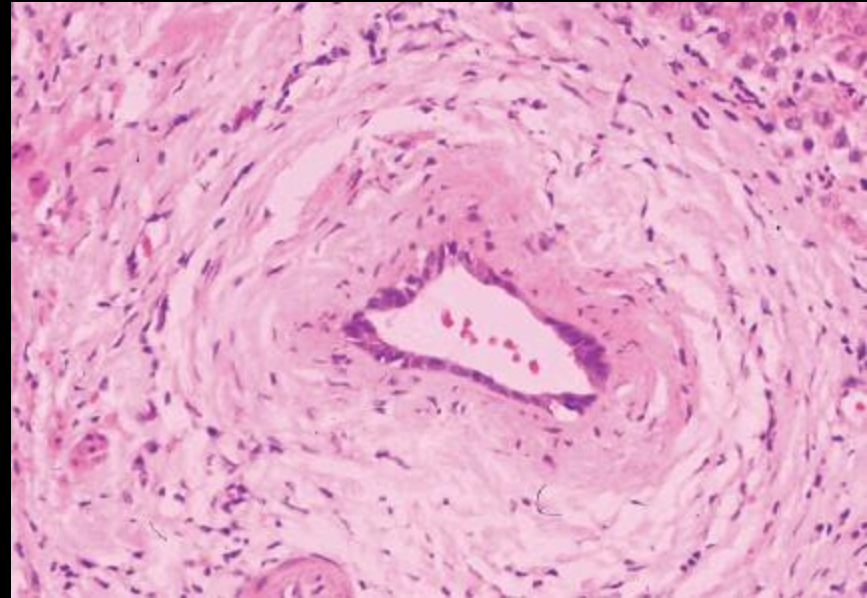
Data from Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology 1998;28:296–301.

PSC?

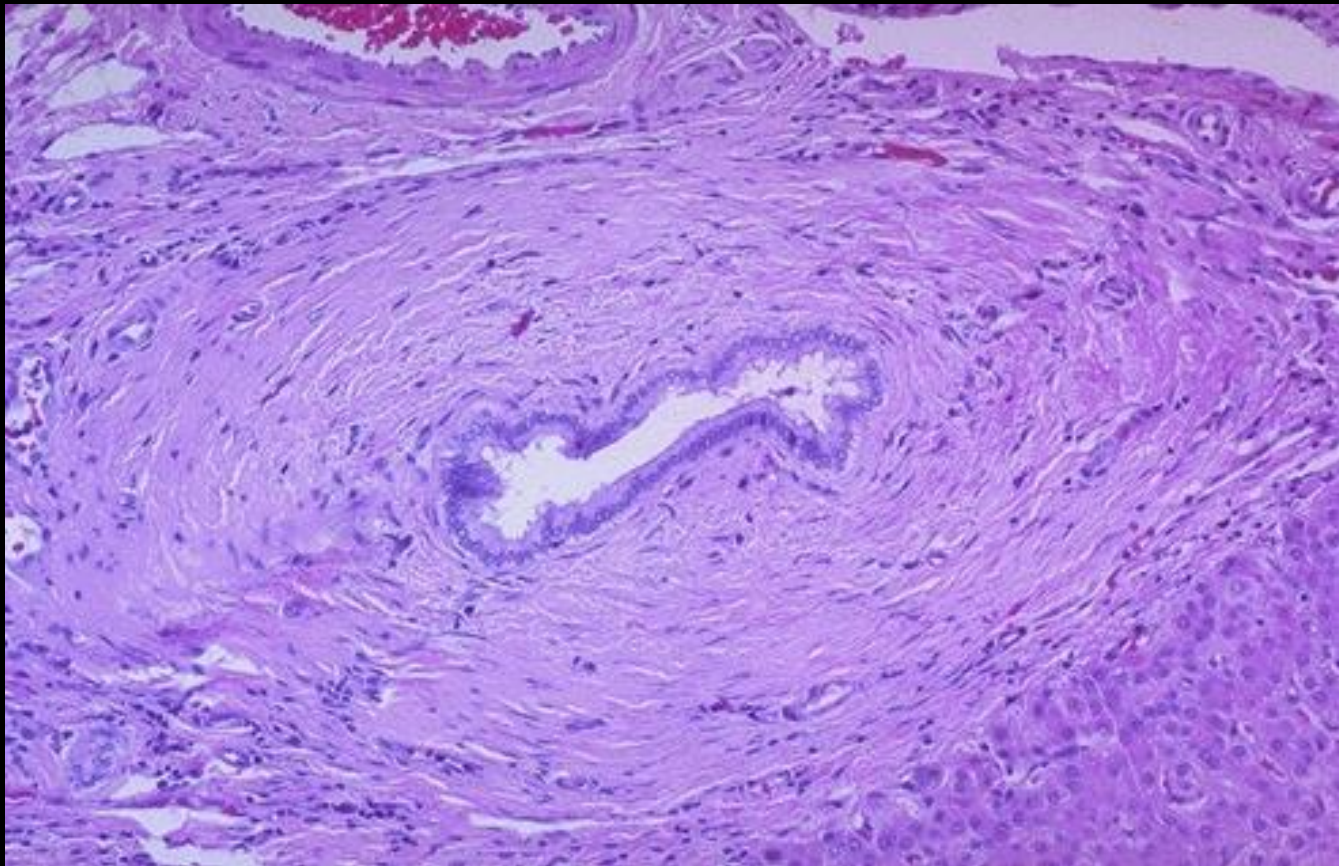
- typicky, 30 - 40 r. muž, IBD / UC, cholestatické enzýmy, MRCP (bez biopsie)
- small duct, normálny CP, treba biopsiu
- paucicelulárny sklerotické proces
- AMA negat., ANA, ASMA občas pozit.
- kauzálna liečba neexistuje (ani spomaľovacia), UDCA, transplantácia

Small duct PSC

- paucicelulárne, sklerotické
- časť v ďalšom priebehu do large ducts
- náš pacient 5 rokov follow up



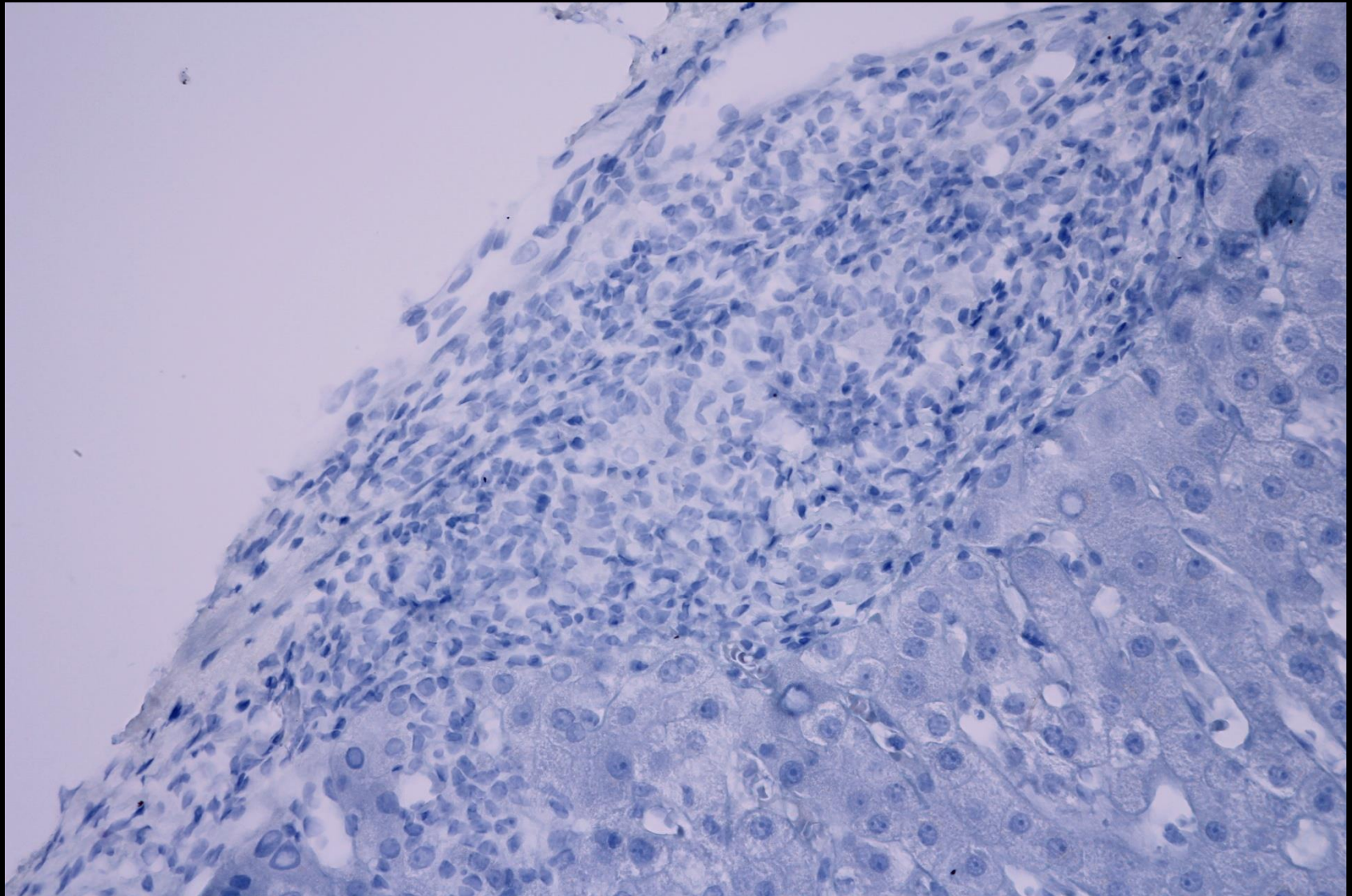
Čo sa deje na small ducts
pri large ducts PSC?



DILI?

- dif. dg. akéhokol'vek
histopatologického obrazu
- 30 % DILI je cholestatických

IGG4 (sérové IGG4 nebolo zvýšené)



???

Naša diagnóza

Autoimúnna cholangitída /
autoimúnna cholangiopatía
(AMA negat. PBC)

PBC

- dôležitý znak je AMA
 - 90 % AMA +
 - časť z 10 % negat. je pozit. pri použití citlivejších metód
 - 5% skutočne negatívnych
 - z nich väčšina je ANA pozit.
- = AIC

Autoimúnná cholangitída (cholangiopatía)

BRUNNER G, KLINGE O. A cholangitis with antinuclear antibodies (immunocholangitis) resembling chronic destructive non-suppurative cholangitis. Dtsch Med Wochenschr 1987; 112: 1454–8.

- klinické a patologické znaky PBC (pohlavie, vek, príznaky, asociované autoimúnné ochorenia...)
- AMA negat.
- ANA pozit.

Je AIC len AMA negat. PBC?

- hľadali sa rozdiely klinické, biochemické, prognostické, histopatologické až po IHC kvantifikáciu zastúpených zápalových bb.
- sporné kontroverzné minoritné rozdiely (HLA, niektoré T receptory, vyššie AST, karboanhydráza autoprotílátky...)
- AIC = AMA negat. PBC

Otázky pre AIC ????????

- AIH s cholestatickými znakmi?
- PBC s hepatitickými znakmi?
- proces „in transition“?
- dg. AIC heterogénna skupina?
(atypická PBC, AIH, small duct PSC)
- samostatné ochorenie s variabilnými histologickými znakmi (PBC, AIH, PSC), ktoré sa môžu meniť v čase?
- **AMA negat. PBC**

Pod'akovanie – prof. Chlumská



d'akujem za pozornost'