

# Autoimmuunihepatiitti

Autoimmuunihepatiitti (AIH) on krooninen autoimmuunisairaus, jota on kahta muotoa. Diagnoosi perustuu suurentuneisiin aminotransferaasi- ja IgG-arvoihin sekä positiivisiin tuloksiin sileälihas- tai tumavasta-ainetesteissä (tyypin 1 AIH) tai maksa-munuaisvasta-ainetesteissä (tyypin 2 AIH). Laukaisevina tekijöinä voivat toimia infektiot tai lääkeaineet; tyypin 2 AIH:n autoantigeeni on tunnistettu. Autoimmuunihepatiitin esiintyvyys on 10–17:100 000. Sairausten ennuste ilman hoitoa on huono. Suomessa maksansiirroista noin 6 % tehdään AIH:n vuoksi. Taudin hoitoon on saatu uusia vaihtoehtoja. Induktioidossa voidaan käyttää maksassa metaboloituvaa budesonidia, jolloin kortikosteroidien systeemihaittavaikutukset jäävät pois. Valtaosa potilasta tarvitsee jatkuvan ylläpito-hoidon, johon tavallisesti käytetään tiopuriineja. Tavanomaisella hoidolla 60–80 % potilasta saavuttaa remission. Lopuille voidaan antaa siklosporiinia ja takrolimuusia sekä kaikkeen muuhun hoitoon reagoimattomille rituksimabia. Hoitovastetta seurataan plasman aminotransferaasiarvojen, seerumin IgG-pitoisuuksien ja maksabiopsian avulla.

**Autoimmuunihepatiitti (AIH)** on etiologialtaan tuntematon, krooninen, etenevä ja immuunivälitteinen maksasairaus, johon sairastuneista noin 80 % on naisia. Diagnoosi perustuu tyypilliseen histologiseen kuvaan, hypergammaglobulinemiaan ja positiivisiin tuloksiin autovasta-ainetesteissä. Taudin katsotaan olevan T-soluvälitteinen autoimmuunisairaus, jossa virus, lääke tai jokin muu ympäristötekijä laukaisee immuunivasteen maksasolujen auto- tai neoantigeneja vastaan. AIH:ssa säätelijä-T-solujen (Treg-solut) määrä on vähentynyt ja niiden toiminta heiken-

tynyt. Immuunivaste johtaa auttaja-T-solujen aktivaatioon ja erilaistumiseen Th1- ja Th2-soluiksi ja yhdessä tulehdusreaktioita välittävien sytokiinien kanssa tulehduskaskadin käynnistymiseen, maksasoluvaurioon ja lopulta kirroosiin. Maksasoluvaurio syntyy joko suoraan soluvälitteisen tai vasta-ainevälitteisen sytotoksisuuden tai niiden yhdistelmän seurauksena. Laukaiseviksi tekijöiksi viruksista on epäilty tuhkarokko- ja hepatiittiviruksia sekä sytomegalo- ja Epstein–Barrin viruksia. Useiden eri lääkeaineiden on kuvattu laukaiseen autoimmuunihepatiitin. Näitä ovat metyyliidopa, nitrofurantoiini, diklofenaakki, interferoni, minosykliini ja atorvastatiini sekä TNF-alfan salpaajat (Czaja ja Manns 2010).

AIH jaetaan kliinisin ja serologisoin perustein kahteen päätyyppiin (TAULUKKO 1). Toistaiseksi vain tyypin 2 AIH:n laukaiseva autoantigeeni on identifioitu. Sytokromi P450 IID6:ssa on lineaarinen 33 aminohapon ketju (254–271), jota vastaan LKM1-vasta-aineet reagoivat. Antigeenia tavataan maksasolujen pinnalla. Myös C-hepatiittia sairastavilla todetaan joskus LKM1-vasta-aineita. Autoimmuunihepatiitille altistavia geneettisiä tekijöitä ovat muun muassa fenotyypit HLA-DR3 ja HLA-DR4 (Czaja 2010) (TAULUKKO 1). Fenotyyppiin HLA-DR3 liittyvään tautiin sairastuvat potilaat ovat yleensä nuoria ja heillä on vaikea ja usein uusiutuva tauti. SLA-vasta-ainepositiiviseen tautimuotoon liittyy vaikeita histologisia muutoksia, tarve pidempään immunosuppressiiviseen hoitoon ja taudin todennäköisempi uusiutuminen hoidon päätyttyä. Sairautta todetaan kaikenikäisillä, mutta se on naisilla tavallisempi (3,6:1). Suomesta ei toistaiseksi ole tarkkoja tietoja taudin esiintyvyydestä, mutta norjalaisen tutkimuksen mukaan se on 16,8:100 000 ja vuosittainen ilmaantuvuus 1,9:100 000 (Boberg ym. 1998). Nämä arviot vastaavat luultavasti myös taudin esiintymistä Suomessa.



**TAULUKKO 1.** Autoimmuunihepatiitin alatyypit ja niiden kliiniset ominaispiirteet.

Muuttuja	Tyyppi 1	Tyyppi 2
Tyypilliset vasta-aineet	ANA- ja SMA-va, epätyypilliset pANCA-va, asialoglykoproteiinivasta-aineet SLA-ag, LP-ag	LKM-va (tyypit 1–3), LC1-va
Autoantigeenit	ANA-va: kromatiini, ribonukleoproteiinit SMA-va: mikrofilamentit (filamentous actin) ja välikokoiset filamentit (vimentini, desmiini) SLA-va: tRNP(SER)Sec (transfer ribonucleo-protein complex) pANCA-va: tumalevyn proteiinit	LKM-va: CYP450 2A6 LKM1-va: CYP450 2D6 LKM2-va: CYP450 2C9 LKM-3-va: UDP-glukuronosyylitransferaasi (UGT1A) LC1-va: formiminotransferaasi-syklodeami-naasi (FTCD)
Geneettiset riskitekijät	DRB1*0301 ja *0401	B14, DR3, C4A-Q0, DR7
Jakauma	80 %	20 %
Sairastumisikä	16–30 vuotta, ja yli 50 vuotta	2–14 vuotta
Naisia	78 %	89 %
Etenee kirroosiin	45 %	80 %
Tavalliset liitännäis-sairaudet	Autoimmuunityreoidiitti (10–23 %), haavainen koliitti (2–8 %), reuma (2–5 %), psoriaasi (3 %), LED (1–2 %), keliakia (1–2 %)	Tyyppin 1 DM (7–9 %), autoimmuunityreoidiitti, vitiligo

ANA-va = tumavasta-aineet, SMA-va = sileälihasvasta-aineet, LKM-va = maksa-munuaismikrosomivasta-aineet (tyypit 1–3), LC1-va = maksa-sytosolivasta-aineet, pANCA = neutrofiilien sytoplasmavasta-aineet, SLA-ag = liukoinen maksa-antigeeni, LP-ag = maksa-haima-antigeeni

## Diagnostiikka

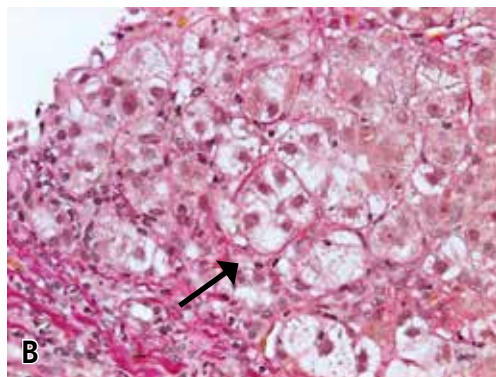
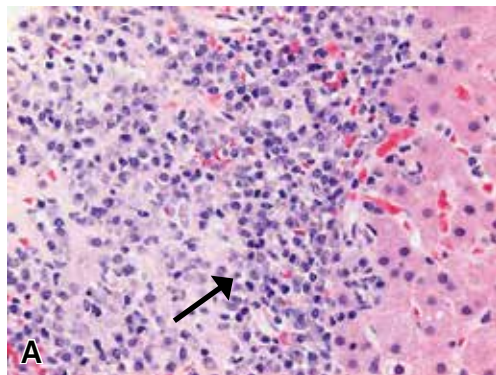
**Kliininen taudinkuva.** AIH etenee tavallisesti hitaasti, mutta 20–40 % tapauksista alkaa äkillisesti ja muistuttaa akuuttia virushepatiittia tai toksista maksavauriota. Tällöin tauti saattaa vaatia jo alkuvaiheessa maksansiirron. Tyyppin 1 AIH on Suomessa tavallisin. Yleensä potilas on nuori nainen, jolla tauti todetaan sattumalta epäspesifisten oireiden (esim. väsymyksen, pahoinvoinnin, ruokahaluttomuuden, laihtumisen, amenorreaan, vatsakipujen, kutinan tai niveloireiden) vuoksi tehdyissä tutkimuksissa tai selviteltäessä suurentuneita aminotransferaasiarvoja, anemiaa tai suurta laskoarvoa. Tauti voidaan todeta yllättäen jo kirroosivaiheeseen edenneenä väsymyksen ja keltaisuuden takia tehdyissä tutkimuksissa. Siihen liittyy usein myös muita autoimmuunisairauksia, tavallisimpina niveloireet (synoviitit), autoimmuunityreoidiitti, reuma, haavainen paksusuolitulehdus, diabetes, keliakia ja vitiligo.

**Laboratoriolöydökset.** Tyypillisiä löydöksiä ovat suurten aminotransferaasiarvojen lisäksi positiiviset tulokset tuma- ja sileälihasvasta-ainetesteissä ja huomattava hypergammaglobulinemia. Tyyppin 2 AIH on Suomessa erittäin harvinainen. Useimmat sairastuneista ovat lapsia, 2–14-vuotiaita. Kliiniseltä kulultaan tauti on aggressiivisempi ja nopeammin etenevä. Sairauden kansainväliset yksinkertaiset diagnostiset kriteerit (Hennes ym. 2008) on esitetty **TAULUKOSSA 2**.

**Histologia.** Maksabiopsiaa suositellaan kaikille AIH-potilaille diagnoosin varmistamiseksi (Gleeson ja Heneghan 2011). Vaikka maksan histologia on AIH:lle tyypillinen, se ei ole sille spesifinen. Histologisina piirteinä todetaan lymfoplasmosyyttisten solujen infiltraatio portaalialueilla, tulehduksen leviäminen ympäröivään maksakudokseen niin sanotuksi interfaasitulehdukseksi sekä nekroosialueiden ympäröivät maksasolujen muodostamat rosetit, jotka ovat seurausta tulehdusaktiivisuudesta (**KUVA 1**) (Hennes ym. 2008). **1765**

Rajavyöhykeaktiivisuus ja maksasolunekroosit ovat vaikean maksavaurion merkkejä.

Histologinen tutkimus on tarpeen taudin alkuvaiheessa erotusdiagnoosiin kannalta sekä tulehdusaktiivisuuden ja fibroosin vaikeusasteen määrittämiseksi. Noin kolmasosalla todetaan jo diagnoosivaiheessa kirroosimuutoksia (Al-Chalabi ym. 2006, Werner ym. 2008, Gleeson ja Heneghan 2011). Biopsiassa todetuilla histologisilla muutoksilla on myös selkeää ennustearvoa: mikäli jo primaarivaiheen biopsiassa on todettavissa nekroosia, tauti etenee kirroosiksi jopa 82 %:lla potilaista ja viiden vuoden elossaolo-osuus ilman siirtoa on ainoastaan 55 % (Strassburg ja Manns 2011). Normaalit maksaentsyymiarvot eivät sulje pois histologisia muutoksia, sillä vain 36–44 %:lla todetaan maksabiopsiassa normaali histologinen kuva, vaikka maksa-arvot ovat viitealueella. Maksabiopsiaa tarvitaan taudin seurannassa tulehdusaktiivisuuden määrittämisessä ja fibroosin etenemisen seurannassa.



## Erotusdiagnoosiikka

Histologisesti ja kliiniseltä taudinkuvaltaan AIH muistuttaa esimerkiksi muita akuutteja ja kroonisia hepatiitteja. Erotusdiagnoosiikassa on suljettava pois muun muassa virushepatiitit ja lääkkeiden aiheuttamat maksavauriot sekä kuparinkertymä- eli Wilsonin tauti (TAULUKKO 3). AIH saattaa esiintyä yhtä aikaa vaikka-

**KUVA 1.** Histologinen löydös autoimmunihepatiitissa. **A)** Rungas portaalin plasmaluoittainen tulehdus (nuoli) ja portaalin alueen reunalla interfaasiaktiivisuutta hematoksyliini-eosiniväryksessä. **B)** Vaikeassa autoimmunihepatiitissa kehittyä nopeasti toisiinsa yhteydessä olevia (konfluoivia) nekroosialueita, joiden sisään jää eläviä hepatosyyttejä. Ne muodostavat saarekkeitä, joita kutsutaan rosetiksi (ruusukkeiksi). Periportaalin hepatosyytien rosettimuodostus (nuoli) Herovicin väryksessä. Kuva: Johanna Arola.

**TAULUKKO 2.** Yksinkertaistetut kriteerit autoimmunihepatiitin (AIH) kliiniseen diagnoosiikkaan.

Muuttuja	Raja-arvo	Pisteet
S-ANA-va, S-SMA-va	≥ 1:40	1
S-ANA, S-SMA-va	≥ 1:80	
anti-LKM-va	≥ 1:40	2*
SL-antigeeni	Positiivinen testitulos	
S-IgG	Yli viitealueen ylärajan	1
	1,10 x yli viitealueen ylärajan	2
	Sopii AIH:hon	1
Maksan histologinen kuva	AIH:lle tyypillinen	2
Hepatiittiviruserologia	Negatiivinen testitulos	2
Pistesumma	Todennäköinen AIH	≥ 6
	Varma AIH	≥ 7

\*Autovasta-aineista korkeintaan 2 pistettä yhteensä

1766 Lyhenteet taulukossa 1.

**TAULUKKO 3.** Autoimmuunihepatiitin erotusdiagnostiikassa huomioon otettavia tauteja. Autoimmuunihepatiitti voi esiintyä yhtä aikaa PBC:n tai PSC:n kanssa (ns. overlapping oireyhtymät).

Tauti	Erotusdiagnostinen testi
Hepatiittivirukset (A–D)	HAV-va, HCV-va, HCV-nh, HBsAg, HBV-DNA, HDV-va
Muut virushepatiitit	EBV-nh, CMV-nh, HHV-6-va,
Lääkkeiden tai luontaistuotteitten aiheuttama hepatiitti	Anamneesi
Primaarinen biliaarinen kirroosi (PBC)	S-mitokondriovasta-aineet, S-IgG, S-IgM, maksan histologiset tutkimukset: granuloomat
Primaarinen sklerosoiva kolangiitti (PSC)	ERCP tyypillinen, magneettikolangiografia
Autoimmuunikolangiitti	Normaali ERC, maksabiopsiassa kolangiitti, mitokondriovasta-ainetestin tulos negatiivinen, mutta tumavasta-ainetestin tulos positiivinen, IgG-arvo suurentunut
Wilsonin tauti	S-keruloplasmiiini, dU-Cu, maksabiopsia
Hemokromatoosi	S-ferritiini, S-Fe, S-transferriniiniasaturaatio, HFE-geenitestit (C282Y), rauta maksabiopsianäytteestä
Alfa <sub>1</sub> -antitrypsiinin puute	Alfa <sub>1</sub> -antitrypsiini, tarvittaessa genotyypin määrittäminen: PiZZ/PiSS/PiMZ/PiSZ
Alkoholihepatiitti	Anamneesi, S-GT, B-MCV, S-CDT, S-ASAT, S-ALAT

pa primaarisen biliaarisen kirroosin (PBC), autoimmuunikolangiitin ja etenkin primaarisen sklerosoivan kolangiitin (PSC) kanssa (ns. overlapping-oireyhtymät). Lapsilla AIH on tavallinen löydös PSC:n yhteydessä. Jopa 50 %:lla PSC:tä sairastavista lapsista todetaan samanaikainen AIH, kun aikuisilla osuus on vain noin 7–8 % (Kaya ym. 2000, Gleeson ja Heneghan 2011). AIH:ta sairastavilla aikuispotilailla taudin kolestaattinen muoto (alkalisen fosfataasin pitoisuus selvästi suurentunut) tai huono vaste tavanomaiseen lääkitykseen antavat syyn epäillä sklerosoivaa kolangiittia. PSC:n diagnoosi perustuu endoskooppiseen retrogradiseen kolangiografiaan (ERC). Potilaalla on AIH:n ja PBC:n välimuoto, jos hänellä todetaan tuma- tai sileälihasvasta-aineita ja jos mitokondriovasta-ainetestien tulokset ovat positiiviset. Usein myös plasman IgG- ja IgM-arvot ovat suurentuneet. AIH-positiivisista potilaista 8–12 %:lla todetaan mitokondriovasta-aineita ja 8 %:lla PBC:hen sopivia histologisia muutoksia (Gleeson ja Heneghan 2011).

## Hoito

Ilman hoitoa taudin ennuste on erittäin huono valtaosalla potilaista ja vain 10 % elää yli kymmenen vuotta. Kortikosteroidihoito on muuttanut taudin ennustetta merkittävästi. Induktiohoidon tavoitteena onkin saada taudin aktiivisuus sammumaan ja sairaus remissioon. Ylläpitoehdolla pyritään estämään fibroosin ja kirroosin kehittyminen. Hoitovasteen mittarina käytetään aminotransferaasiarvojen pienenemistä, seerumin IgG-pitoisuuden normalisoitumista sekä interfaasihepatiittimuu-  
tosten häviämistä (Manns ym. 2010, Gleeson ja Heneghan 2011). Kuuden kuukauden kuluessa 80 %:lla potilaista tavanomaisella kortikosteroidihoidolla tai kortikosteroidin ja muun immunosuppressiivisen lääkityksen yhdistelmällä aminotransferaasiarvot saadaan pienenemään arvoon, joka on alle kaksi kertaa normaalin yläraja (Soloway 1972).

**Milloin hoito on aiheellinen?** Britannian gastroenterologiyhdistyksen (BSG) vastikään julkaiseman tuoreen suosituksen (Gleeson ja

Heneghan 2011) mukaan hoito on aiheellinen nuorille potilaille, kaikille kohtalaista tai vaikeaa AIH:ta sairastaville sekä potilaille, joilla on kudосnäytteessä todettu kirroosin lisäksi lievään aktiivisuuteen (TAULUKKO 4). AIH määritellään aktiivisuudeltaan kohtalaiseksi tai vaikeaksi, jos plasman ASAT-arvo on yli viisi kertaa ja IgG-arvo yli kaksi kertaa viitealueen ylärajan suuruinen ja maksan kudосnäytteessä todetaan konfluoivaa nekroosia.

**Lääkehoito.** Koska taudin etiopatogeneesi tunnetaan edelleen huonosti, lääkehoito perustuu poikkeavan immuunivasteen sammuttamiseen lääkityksellä (TAULUKKO 5). KUVASSA 2 on esitetty AIH:n hoidon kulku. Induktioidossa, etenkin akuutissa vaiheessa, käytetään ensisijaisesti prednisolonia (30–60 mg/vrk) tai metyyliprednisolonia joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin kanssa (Manns ym. 2010a, Gleeson ja Heneghan 2011). Toistaiseksi laajimmassa AIH:sta tehdyssä vertailevassa tutkimuksessa budesonidi (9 mg/vrk) on kuitenkin osoit-

**TAULUKKO 4.** Kortikosteroidien tai immunosuppressiivisen hoidon aiheet autoimmuunihapatiitissa.

#### Milloin hoito on aiheellinen

Nuori potilas

Kohtalainen tai vaikea tauti:

ASAT-arvo yli 5 x viitealueen ylärajan

IgG-arvo yli 2 x viitealueen ylärajan

Maksan kudосnäytteessä konfluoiva nekroosi

Kirroosi, jossa todetaan lievä histologinen aktiivisuus

#### Milloin hoitoa ei tarvita

Ei osoitettavaa aktiivisuutta serologisesti (ASAT, ALAT, IgG) tai histologisesti

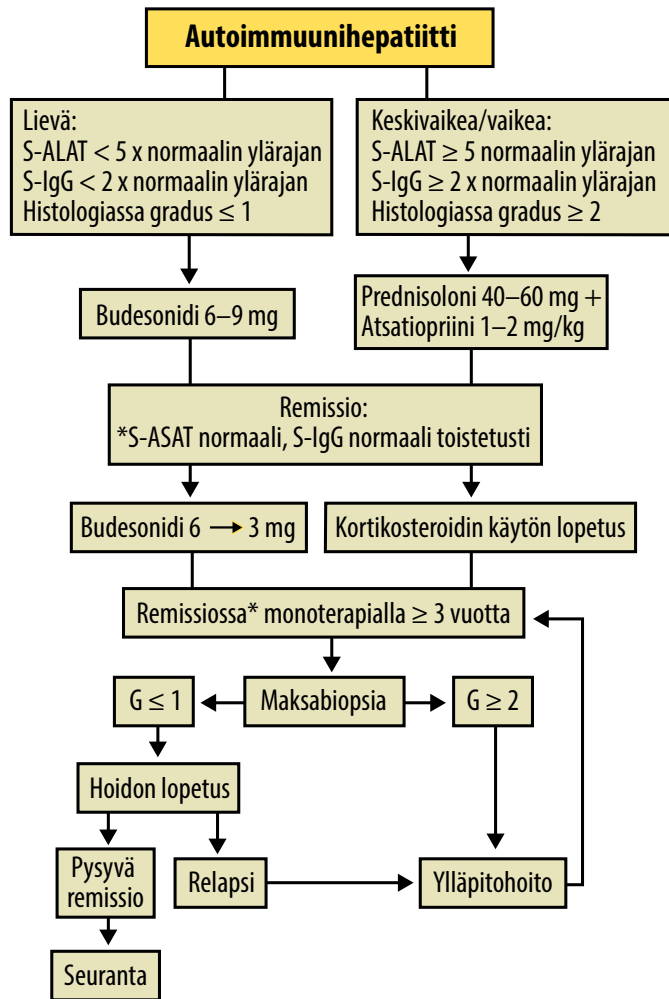
Kirroosiin edennyt autoimmuunihapatiitti, jossa ei todeta tulehdusaktiivisuutta

tautunut yhtä tehokkaaksi induktiolääkkeeksi kuin prednisoloni (40 mg/vrk). Lisäksi sen yhteydessä ilmeni vähemmän haittavaikutuksia (Manns ym. 2010b). Primaarin kortikosteroidivasteen saa 65–80 % potilaista sen mukaan, mitä pidetään hoitovasteen mittarina. Mikäli alkua on akuutti, suositellaan pred-

**TAULUKKO 5.** Autoimmuunihapatiitin hoidossa käytettävät lääkkeet ja hoidonaiheet.

Aihe	Lääke	Annos/vrk	Huomioitavaa
Induktio	Budesonidi	3–9 mg	Lievä tauti, ei systeemioireita
	Prednisoloni	30–60 mg	Keskivaikea tai vaikea tauti
Remission ylläpito	Budesonidi	3–9 mg	Remission ylläpito
	Prednisoloni	30–60 mg	Pieniannoksena ( $\leq 10$ mg/vrk) remission ylläpito
	Tiopuriinit	1–2 mg/kg	Remission ylläpito yhdessä kortikosteroidin kanssa tai monoterapiana
	Mykofenolaatti	2 g	Remission ylläpito potilailla, jotka eivät siedä tiopuriineita
Relapsi	Budesonidi	6–9 mg	Uusi induktio
	Prednisoloni	30–60 mg	
	Tiopuriinit	1–2 mg/kg	Aloitus, jos ylläpito on ollut ainoastaan kortikosteroidi
	Mykofenolaatti	2 g	Annoksen lisäys relapsia edeltävää suuremmaksi siedettyyn määrään
Tavanomaiseen hoitoon reagoimaton tauti	Siklosporiini	5–6 mg/kg (pitoisuus)	Remission ylläpito tiopuriini- ja kortikosteroidihoitoon reagoimattomassa taudissa
	Takrolimuusi	2–10 mg (pitoisuus)	Remission ylläpito tiopuriini- ja kortikosteroidihoitoon reagoimattomassa taudissa
	Rituksimabi	1000 mg i.v. päivinä 0 ja 15 <sup>1</sup>	Muuhun hoitoon reagoimaton, kroonisesti aktiivinen tauti, jossa B-soluaktivaation merkinä suuri IgG-arvo

1768 <sup>1</sup> Vastearvion mukainen ylläpitohoito 6–12 kk:n välein



**KUVA 2.** Autoimmuunihepatiitin hoito. Oireettomilla, lievää tautia sairastavilla ensisijaiseksi hoidoksi voidaan aloittaa budesonidilääkitys monoterapiana. Keskivaikeassa ja vaikeassa taudissa hoito aloitetaan jo primääristi prednisolonin ja tiopuriiniin yhdistelmällä. Hoitovastetta seurataan seerumin ALAT- ja IgG-pitoisuuksien avulla. Mikäli tauti on 2–3 vuoden hoidon jälkeen edelleen remissiossa, voidaan yhdistelmähoidossa kortikosteroidin käyttö lopettaa. Mikäli remissio jatkuu monoterapian aikana, voidaan hoito yrittää lopettaa. Tavallisesti tämä kuitenkin edellyttää sitä, että histologinen aktiivisuus (G), erityisesti interfaasitulehdus, on sammunut.

Remissio = ALAT- ja IgG-arvot normaalit, relapsi = ALAT-arvo > 3 x normaalin yläraja, remission menetys = ALAT-arvo > normaalin yläraja, IgG-arvo > 20 mg/l

nisoloniannosta 30–60 mg/vrk yhdistettynä atsatiopriiniin annoksella 1–2 mg/kg/vrk. Kortikosteroidihoito lopetetaan erittäin hitaasti, kuukausien kuluessa hoitovastetta seuraten. Mikäli kyseessä on oireeton, lievä tauti, voidaan hoito aloittaa budesonidilla tai pienemmällä kortikosteroidiannoksella (20–30 mg/kg). Osa potilaista (20–35 %) ei saa vastetta tavanomaiseen hoitoon, ja joskus potilas ei siedä suurta kortikosteroidiannosta.

**Tavanomaiseen hoitoon reagoimattoman taudin hoito.** Vasteen puuttumista kortikosteroidi-induktihoitoon ennustavat muun muassa akuutisti tai nuorena alkanut tauti (alle 40 vuotta), ikterus tai plasman suuri bilirubiinipitoisuus diagnoosin aikaan sekä HLA-DRB1\*0310-haplotyyppi (Selvarajah 2012). Siklosporiinia tai takrolimuusia voidaan antaa potilaille, jotka eivät saa vastetta kortikosteroidiin. Mikäli potilas ei siedä tiopuriineja, 1769

## YDINASIAI

- ▶▶ Autoimmuunihepatiitti on useimmiten nuorilla naisilla tavattava krooninen autoimmuunisairaus.
- ▶▶ Diagnostisoimattomana ja hoitamattomana sen ennuste on erittäin huono.
- ▶▶ Induktiohoidossa budesonidi on osoittautunut prednisolonin veroiseksi ilman systeemihaittoja.
- ▶▶ Valtaosa potilaista tarvitsee jatkuvan ylläpitolääkityksen, tavallisimmin atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla.
- ▶▶ Tavanomaiseen hoitoon reagoimattomille potilaille (n. 20 %) vaihtoehtoisia lääkkeitä ovat siklosporiini, takrolimuusi ja rituksimabi.

on niiden sijasta mahdollista käyttää mykofenolaattia (Sharzehi ym. 2010). Jos tauti ei ole reagoinut tiopuriineihin, on epätodennäköistä, että mykofenolaatillakaan saataisiin hoitovastetta (Selvarajah ym. 2012). Mikäli potilas ei reagoi myöskään yhdistelmähoitoon (kortikosteroidi, tiopuriini/mykofenolaatti ja siklosporiini), voidaan käyttää rituksimabia (Burak ym. 2008), joka on kimeerinen, monoklonaalinen CD20-vasta-aine B-lymfosyyttien solunpinnan transmembraanista reseptoria vastaan. Se vähentää tehokkaasti näiden reseptorien määrää sekä sytotoksisten mekanismien että ohjelmoituneen solukuoleman induktion kautta. Rituksimabihoitoa voidaan antaa niille muuhun hoitoon reagoimattomille potilaille, joilla voimakkaan B-soluaktivaation merkinä todetaan suuret IgG-pitoisuudet seerumissa. Alustavat yksittäisiä potilaita koskevat hoitokokemukset ovat olleet erinomaisia, ja potilaat on saatu 1–2 infuusion jälkeen täydelliseen remissioon sekä maksaentsyymi- että IgG-vasteen perusteella arvioituna (Burak ym. 2008).

**Ylläpitohoito.** Autoimmuunihepatiitin hoidon ongelmana on taudin uusiutuminen, kun lääkitys lopetetaan tai kun sitä vähennetään, ja onkin ilmeistä että valtaosa potilaista tarvitsee jatkuvan ylläpitolääkityksen (van Gerven ym. 2013). Siinä käytetään ensisijaisesti atsa-

tiopriinia (1–2 mg/kg) tai 6-merkaptopuriinia ja pienintä mahdollista kortikosteroidiannosta, jolla tauti pysyy remissiossa. Tämä onnistuu pelkällä atsatiopriinihoidolla jopa 80 %:lla potilaista, joilla tauti on alun perin saatu remissioon. Mikäli sairaus uusiutuu lääkityksen aikana, relapsit voidaan hoitaa kortikosteroidi-induktioin ja myös tiopuriiniannosta on mahdollista suurentaa. Jos potilas ei siedä tiopuriineja tai lääke ei riitä pitämään tautia remissiossa, voidaan tarvittaessa käyttää siklosporiini- tai takrolimuusylläpitohoitoa, lievimmissä tapauksissa budesonidia. Välimuotoisten tautien hoidossa käytetään yhdistelmälääkitystä, tavallisimmin budesonidin, kortikosteroidin, tiopuriinin ja ursodeoksikoolihapon yhdistelmää (EASL Clinical Practice Guidelines 2009, Trivedi ym. 2012). Pitkälle edenneessä kirroosissa kortikosteroidihoito on syytä lopettaa muun muassa infektiokomplikaatioiden vuoksi. Lääkehoitoa voi yrittää vähentää tai lopettaa, mikäli tauti on ollut maksa-arvojen ja immunoglobuliinipitoisuuksien perusteella vähintään yli vuoden remissiossa eikä maksa-biopsiassa todeta tulehdusmuutoksia tai edennyttä sidekudoslisää aiempaan kudonäytteen verrattaessa.

## Raskaus ja AIH

Koska huomattava osa sairastuneista on nuoria naisia, ei raskaus ja AIH ole harvinainen yhdistelmä. Potilaiden hedelmällisyys on normaali, jos sairaus ei ole ehtinyt kirroosivaiheeseen. Ennen suunniteltua raskautta tauti tulisi saada hyvään remissioon, jotta välttyttäisiin raskaudenaikaisilta pahenemisvaiheilta. Hyvässä hoitotasapainossa oleva sairaus ei lisää keskenmenoja eikä synnynnäisiä epämuodostumia. Aloitettua atsatiopriinihoitoa on syytä jatkaa koko raskauden ja imetyksen ajan normaaliin tapaan raskauden jälkeisten pahenemisvaiheiden ehkäisemiseksi (Gleeson ja Heneghan 2011). Mykofenolaattia sen sijaan ei tule käyttää raskauden aikana. Synnytyksen jälkeen potilasta on seurattava tarkoin mahdollisen tautiaktivaation vuoksi. Immunosuppressiivista lääkitystä lisätään herkästi, tavallisesti suurentamalla kortikosteroidiannosta.

## Seuranta

Lääkehoidon tavoitteena on remissio. Tällöin plasman tai seerumin maksaentsyymi- ja IgG-arvot ovat normaalit eikä histologisessa tutkimuksessa todeta merkkejä tulehdusaktiivisuudesta. Hoitovastetta seurataan aminotransferaasiarvojen avulla: niiden suurentuminen tarkoittaa aktiivista maksasolutuhoa (TAULUKKO 6). Normaalitkaan pitoisuudet eivät sulje pois tulehdusaktiivisuutta, joka havaitaan histopatologisissa tutkimuksissa. Suurenevat immunoglobuliinipitoisuudet ennustavat hyvin taudin aktiivisuutta, mutta sen sijaan seerumin vasta-ainepitoisuudet (ANA, SMA) eivät korreloi tulehduksen asteeseen. Primaarihoitovasteen varmistamiseksi seurantamaksabiopsia on aiheellinen 1–2 vuoden kuluessa hoidon aloittamisesta. Tulehdusaktiivisuutta ja fibroosia on syytä seurata kudospäytteen avulla 3–5 vuoden välein (Gleeson ja Heneghan 2011). Pitkälle edenneessä kirroositasoisessa taudissa tarvitaan maksan kaikukuvausta puolivuositain hepatosellulaarisen karsinooman vaaran vuoksi (Feld ym. 2005) (TAULUKKO 6).

Lisääntyneen osteoporoosiriskin vuoksi potilaille suositellaan kalsium-D-vitamiini-korvaushoitoa. Luuntiheysmittaus kannattaa tehdä diagnoosivaiheen jälkeen vähintään parin vuoden välein (Gleeson ja Heneghan 2011).

## Ennuste

Ennuste on varsin hyvä, jos tauti ei diagnoosivaiheessa ole jo edennyt kirroosiin tai jos akuutissa tautimuodossa hoito on aloitettu ajoissa. Kanadalaistutkimuksessa kymmenen vuoden eloonjäämisosuus oli 94 %, mikäli potilaalla ei ollut kirroosia. Osuus oli sama oireettomilla ja oireisilla (Gautam ym. 2006). Sen sijaan jo diagnoosivaiheessa todettu kirroosi heikentää ennustetta selvästi, ja kymmenen vuoden eloonjäämisosuus on enää 62 %. Tauti lisää kuolleisuutta (Hoeroldt ym. 2011): kaikkien kuolinsyiden suhteen vakioitu kuolleisuussuhde (SMR) on 1,63. Hoidossa olevien potilaiden kokonaisennuste on hyvä, sillä 90 % potilasta selviää kymmenen vuotta ilman maksansiirtoa.

**TAULUKKO 6.** Autoimmunihepatiittipotilaan seuranta.

Muuttuja	Tutkimus
Tulehdusaktiivisuus	ALAT, ASAT, AFOS Merkittävän maksa-arvojen suurentumisen yhteydessä tai lääkityksen lopettamista suunniteltaessa maksabiopsia ja tarvittaessa S-C3, C4, IgG
Fibrogeneesi	Maksabiopsia 3–5 vuoden välein, S-PIIINP, ASAT-trombosyyttisuhde, ASAT-ALAT-suhde
Maksan toiminta	TT, prealbumiini- ja bilirubiiniarvot
Porttilaskimopaine	Gastroskopia variksmuutosten sulkemiseksi pois
Maksasyövän seulonta	Kirroositasoisessa taudissa: vatsan kaikukuvaus 6 kk:n välein, tarvittaessa TT tai MK
Huono hoitovaste	Overlapping-oireyhtymä: ERCP tai magneettikolangiografia PSC:n sulkemiseksi pois Wilsonin taudin sulkeminen pois

## Maksansiirto

Siirron aiheena on tavallisesti pitkälle edennyt maksakirroosi komplikaatioineen (askites, variksvuodot, hepaattinen enkefalopatia ja spontaanit bakteeriperitoniitit tai hepatorenaalinen oireyhtymä). Maksan toimintaa kuvaava MELD score ([www.esot.org/elita/meldcalculator.aspx](http://www.esot.org/elita/meldcalculator.aspx)) on tällöin yli 15 tai Child-Pugh score yli 10,3. Eurooppalaisessa aineistossa ([www.eltr.org](http://www.eltr.org)) maksansiirroista 2,6 % on tehty AIH:n vuoksi. Suomessa on tehty maksansiirto vuoden 2012 loppuun mennessä yhteensä 32:lle kroonista ja viidelle akuuttia autoimmunihepatiittia sairastavalle potilaalle, mikä käsittää 6 % kaikista siirroista. Tauti uusiutuu siirteeseen keskimäärin 20 %:lla potilaista, useimmiten immunosuppressiivisen lääkityksen ansiosta lievänä (Gautam ym. 2006). Ennuste siirron jälkeen on hyvä, sillä viiden ja kymmenen vuoden elossaolo-osuus eurooppalaisessa aineistossa on 75 % (Schramm ym. 2010), Suomessa vielä tätäkin suurempi. ■



**KIRJALLISUUTTA**

- Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, ym. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006; 45:575–83.
- Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:99–103.
- Burak KW, Williamson-Coffey S, Swain MG, ym. Rituximab for refractory autoimmune hepatitis: interim results of a phase 1 study. *Hepatology* 2008;48: S1093.
- Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Kirjassa: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, toim. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease – pathophysiology, diagnosis, management. 9. painos. 2010, s. 1461–76.
- Czaja AJ, Manns M P. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:58–72.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–67.
- Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, ym. Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005;42:53–62.
- Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813–24.
- Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60:1611–29.
- Hennes EM, Zeniya M Czaja AJ, ym. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48:169–76.
- Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, ym. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980–9.
- Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000; 33:537–42.
- Manns M, Czaja AJ, Gorham JD, ym. AASLD Practice guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010(a);51:2193–213.
- Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, ym. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010(b);139:1198–206.
- Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1944–51.
- Schramm C, Bubenheim M, Adam R, ym. European Liver Intestine Transplant Association: primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2010;16:461–9.
- Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing sub-optimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:691–707.
- Sharzehi K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010;24:588–92.
- Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, ym. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63:820e33.
- Strassburg CP, Manns MP. Therapy of autoimmune hepatitis. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2011;25:673–87.
- Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:517–33.
- van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, ym. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013;58: 141–7.
- Werner M, Prytz H, Ohlsson B, ym. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1232–40.

**MARTTI FÄRKKILÄ, professori, ylilääkäri**

Helsingin yliopisto, kliininen laitos  
ja HYKS, medisiininen tulosyksikkö, gastroenterologian  
klinikka

**SIDONNAISUUDET**

Asiantuntijapalkkio (MSD, Roche, Abbott, Bayer, Hospira), luento-  
palkkio (MSD, Roche, Abbott, Bayer), osakeomistus (Orion Oyj)

**Summary****Autoimmune hepatitis**

Autoimmune hepatitis is chronic liver disease with two subtypes, type 1 with anti nuclear or smooth muscle antibodies and type 2 with LKM1 or LC1 antibodies, and both with hypergammaglobulinemia and typical histology. Prevalence of AIH is between 10 to 17 per 100 000 in Europe. Up to 20–40 % of cases present with acute hepatitis. Budesonide can be used as a first line induction therapy in non-cirrhotic patients, and tiopurines, mercaptopurine or mycophenolic acid as maintenance therapies. Patients not responding to conventional therapy can be treated with ciclosporin, tacrolimus or rituximab or finally with liver transplantation.