

# Autoimmunologiczne zapalenie wątroby w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności

Autoimmune hepatitis in the course of human immune deficiency virus infection

Piotr Stefaniuk<sup>1</sup>, Marta Dusza<sup>2</sup>, Alicja Wiercińska-Drapała<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Oddział IV Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (1): 1–7

**Słowa kluczowe:** autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności, odbudowa immunologiczna, leczenie antyretrowirusowe.

**Key words:** autoimmune hepatitis, human immunodeficiency virus infection, immune restoration, antiretroviral therapy.

---

**Adres do korespondencji:** dr hab. n. med. Alicja Wiercińska-Drapała, prof. nadzw. WUM, Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, tel. +48 22 335 52 22, faks +48 22 631 05 35, e-mail: awiercinska@gmail.com

## Streszczenie

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) jest przewlekłym procesem martwiczo-zapalnym tkanki wątrobowej, charakteryzującym się naciekiem limfocytarnym, dużym stężeniem krążących  $\gamma$ -globulin i autoprzeciwciał, oraz związkiem z antygenami układu HLA. Patomechanizm choroby wciąż nie jest znany. Nie ma typowych, patognomicznych objawów, a przebieg kliniczny jest bardzo zróżnicowany, z najczęściej dobrą odpowiedzią na wdrażane leczenie immunosupresyjne. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby rozwija się zwykle u osób predysponowanych genetycznie (HLA-DR3 i DR4) na skutek egzogenego czynnika inicjującego, tj. leków, ksenobiotyków czy wirusów. Występowanie AIH opisywano w związku z zakażeniem wirusami hepatotropowymi. Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się występowaniu tego schorzenia u chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Dotychczas na świecie opisano zaledwie 15 takich przypadków. Z obserwacji tych wynika, że najbardziej narażeni są chorzy z koinfekcją HIV/HCV oraz ci, u których pod wpływem skutecznego leczenia antyretrowirusowego dokonuje się odbudowa immunologiczna. W tej grupie chorych obowiązują takie same kryteria diagnostyczno-terapeutyczne co u osób niezakażonych HIV, opracowane przez *International Autoimmune Hepatitis Group* (IAHG).

## Wprowadzenie

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie procesem martwiczo-zapalnym tkanki wątrobowej, charakteryzującym się obfitym w limfocyty T naciekiem, dużym stężeniem krążących  $\gamma$ -globulin i autoprzeciwciał, związkiem z antygenami

## Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) represents a chronic inflammatory liver disease, characterized by lymphocytes T infiltration, hypergammaglobulinaemia and circulating autoantibodies, also by connections with human leucocyte antigens (HLA). Its pathogenesis is still unknown, there is no typical symptoms, the clinical course is heterogeneous with very often positive response for immunosuppressive treatment. Multiple factors have been involved, with the general understanding that in a predisposing genetic background (HLA-DR3 and DR4), environmental, pharmacological or infectious agents may trigger this condition. Many data indicate that hepatitis viruses probably play an important role as AIH trigger agents. Several cases (precisely 15 cases) of AIH in HIV-infected patients have been communicated, suggesting that HIV infection may be also one of such triggers. For HIV infected and not infected patients formal criteria for AIH diagnosis and therapy are the same and based on recommendations of *International Autoimmune Hepatitis Group* (IAHG).

zgodności tkankowej HLA (*human leucocyte antigen*) i występowaniem innych chorób autoimmunologicznych. Patomechanizm choroby wciąż nie jest znany. Nie ma typowych, patognomicznych objawów, a przebieg kliniczny jest bardzo zróżnicowany, ze zwykle dobrą odpowiedzią na wdrażane leczenie immunosupresyjne. Szacuje się, że częstość występowania AIH

w krajach rozwiniętych wynosi od 1/5 tys. do 1/10 tys. [1]. Schorzenie to w 75% dotyczy kobiet, najczęściej przed 4. dekadą życia. Uważa się, że AIH rozwija się u osób predysponowanych genetycznie zazwyczaj w wyniku działania czynnika inicjującego, tj. leków, ksenobiotyków czy wirusów [2]. Występowanie AIH opisywano w związku z zakażeniem wirusami pierwotnie hepatotropowymi (HAV [3], HBV, HCV i HDV [4], GBV-C i TTV [5]) oraz wtórnie hepatotropowymi (EBV [6], CMV [7]). Istnieją również nieliczne doniesienia opisujące występowanie AIH u chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV).

Ogromny postęp medycyny w ostatnich latach zaowocował m.in. coraz bardziej skuteczną terapią antyretrowirusową. Na obecnym etapie wiedzy nie ma leków wirusobójczych. Mimo to, podejmowane leczenie umożliwia efektywną kontrolę zakażenia HIV, ograniczając rozwój charakterystycznych powikłań w postaci zespołu nabytego niedoboru odporności (*acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS). Zakażeni HIV żyją coraz dłużej, stawiając przed lekarzami kolejne wyzwania medyczne. Z tego względu coraz więcej uwagi poświęca się występowaniu m.in. chorób z autoagresji wśród zakażonych HIV. Obserwowane powszechnie w tej grupie chorych różnorodne implikacje hepatologiczne tłumaczą tym bardziej zainteresowanie problemem AIH.

### **Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności i procesy autoimmunologiczne**

W wielu badaniach i doniesieniach klinicznych wykazano, że retrowirusy odgrywają znaczącą rolę w patogenezie wielu chorób o podłożu autoimmunologicznym [8]. Pierwszym retrowirusem wyizolowanym ze ślinianek chorych z zespołem Sjögrena był HIAP (*human intracisternal A-type particle*). Odnotowano, że występowanie przeciwciał anty-HIAP jest charakterystyczne dla osób z zespołem suchości błon i toczniem rumieniowym układowym. Stwierdzenie obecności przeciwciał anty-HIV i anty-HIAP u chorych na pierwotną marskość żółciową i innymi idiopatycznymi schorzeniami dróg żółciowych sugerowało możliwość replikacji tych wirusów w nabłonku kanalików żółciowych, co udowodniono metodami umożliwiającymi identyfikację materiału genetycznego HIV i HIAP w tym nabłonku [8].

Mechanizmy odpowiedzialne za autoimmunologiczne manifestacje w przebiegu zakażenia HIV nie są jeszcze w pełni poznane. Przypuszcza się, że mogą być związane z bezpośrednim cytotatycznym oddziaływaniem wirusa HIV na komórki CD4, a także cytotoksyczną aktywnością samych limfocytów. Dokonująca

się w miarę trwania przewlekłego zakażenia HIV postępująca degradacja limfocytów CD4 indukuje wyrównawczą nadprodukcję tzw. autoreaktywnych limfocytów CD8 i limfocytów B [9]. Obecnie uważa się, że przewlekła aktywacja układu immunologicznego, korelująca z wysoką wiremią HIV i deficytem CD4, jest następstwem lokalnych uszkodzeń w obrębie bariery jelitowej, przez którą przemieszczają się bakteryjne lipopolisacharydy, podtrzymujące patologiczny stan przewlekłego pobudzenia immunologicznego, odpowiedzialnego za ujawnianie się procesów autoimmunologicznych [9]. Inną hipotezą tłumaczącą rozwój procesów autoimmunologicznych u zakażonych HIV jest tzw. mimikra molekularna. Według tej teorii struktura zewnętrznych czynników infekcyjnych, w tym przypadku HIV, jest zbliżona do antygenów własnych i dlatego może krzyżowo indukować patologiczną odpowiedź autoimmunologiczną [10]. Podstawy tego mechanizmu stanowią cel wielu badań naukowych. Zgodnie z opracowaniami Deas i wsp. [11] ponad 30% osób z zespołem Sjögrena i toczniem rumieniowym układowym, niezakażonych HIV, odpowiada syntezą przeciwciał na obecność antygeny rdzeniowego HIV – p24. Podjęto próbę scharakteryzowania swoistości tej reakcji, wykorzystując technikę ELISA do peptydów reprezentujących odpowiednie fragmenty p24. Opisano profile swoistości odpowiednich epitopów w badanych grupach. Chorzy z zespołem Sjögrena odpowiedzieli najsilniej na peptyd F (aminokwasy p24: 69–86) i H (aminokwasy: 101–111), a najslabiej na peptyd A (aminokwasy: 1–16) i P (aminokwasy: 214–228), natomiast pacjenci z toczniem układowym zareagowali najintensywniej na peptyd E (aminokwasy: 61–76), H i P. Hiporeaktywność w stosunku do peptydu P użyta do identyfikacji chorych z zespołem Sjögrena okazała się średnio czułym (64%) i swoistym (79,3%) kryterium, które po wzbogaceniu w dodatkowe informacje dotyczące np. hiperreaktywności na peptyd F bądź H znamienne poprawiło swoistość (do 93,1%), przy jednoczesnym zmniejszeniu czułości (do 41%). Opisane powyżej zjawiska wskazują jednoznacznie na istnienie przewidywalnego modelu krzyżowych reakcji między białkiem p24 wirusa HIV1 a autoimmunogenną surowicą osób z zespołem Sjögrena i toczniem układowym. Dogłębne poznanie tych mechanizmów może wnieść znaczący wkład w zrozumienie immunopatogenezy schorzeń autoimmunologicznych i AIDS oraz wzajemnych relacji między nimi.

W 2002 r. na łamach *Autoimmunity reviews* ukazała się praca *HIV and autoimmunity* [10], której autorzy – Zandman-Goddard i Shoenfeld – zaproponowali podział przebiegu klinicznego zakażenia HIV na 4 okresy, uwzględniając ryzyko rozwoju procesów autoimmunologicznych. W stadium 1., tzw. ostrej choroby retrowiru-

sowej, sprawny układ immunologiczny może indukować procesy autoimmunologiczne. W stadium 2. – mimo tzw. klinicznej latencji, stopniowa destrukcja układu immunologicznego, wyrażona m.in. zmniejszeniem liczby limfocytów CD4, uniemożliwia rozwój chorób z autoagresji. Podobnie w stadium 3. – zaawansowanej immunosupresji manifestującej się klinicznie jako AIDS – nie stwierdza się występowania procesów autoimmunologicznych, z pewnymi wyjątkami, takimi jak łuszczycza czy klinicznie podobny do zespołu Sjögrena DILS (*diffuse immune lymphocytic syndrome*), wywołane przewagą limfocytów T CD8 nad CD4. Problem autoagresji pojawia się dopiero w stadium 4., w wyniku odbudowy immunologicznej spowodowanej skutecznym leczeniem antyretrowirusowym. Szacuje się, że częstość zgłaszanych zespołów reumatologicznych zwiększa się tu od 1 do 60% i składa się na nie wiele jednostek chorobowych, takich jak: toczeń rumieniowy układowy, zespół antyfosfolipidowy, *vasculitis*, pierwotna marskość żółciowa, zapalenie wielomięśniowe, choroba Gravesa, małopłytkowość idiopatyczna i inne [10]. Zgodnie z niedawnym opracowaniem opublikowanym w *Autoimmunity and HIV* w lutym 2009 r., autorstwa Stratton i wsp. [9], leczenie antyretrowirusowe i dokonująca się w jego toku odbudowa immunologiczna nie odpowiadają za rozwój schorzeń autoimmunologicznych wśród chorych zakażonych HIV. W stadium 4. stworzone są tylko warunki do manifestacji klinicznej zjawisk, które „tłą się” od lat, pozostając w utajeniu w stadium 2. i 3., w których zachodzi najistotniejsza dla rozwoju omawianych schorzeń przewlekła patologiczna aktywacja układu immunologicznego.

### **Autoimmunologiczne zapalenie wątroby u chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności**

#### **Mechanizmy etiopatogenetyczne**

Pierwsze opisy AIH pochodzą z 1950 r. i są autorstwa Waldenströma [12]. Sześć lat później Mackay zaobserwował związek nowo odkrytego schorzenia z przeciwciałami przeciwjądrowymi i nadał tej patologii określenie *lupoid hepatitis*. Do dziś nie jest znana rola autoprzeciwciał w patogenezie AIH. Nie we wszystkich przypadkach choroby one występują, nie są narządowo swoiste, a ich miano w surowicy nie wykazuje związku z aktywnością procesu martwiczo-zapalnego [2]. O wystąpieniu AIH decyduje najprawdopodobniej genetycznie uwarunkowana osobnicza zdolność wzbudzania immunoreaktywności przez egzogenny czynnik inicjujący, którym może być m.in. limfotropowy wirus HIV. Wrodzone predyspozycje warunkujące procesy autoimmunologiczne wiążą się

najczęściej z genami *DR3* i *DR4* zlokalizowanymi na chromosomie 6 wewnątrz kompleksu MHC, np. fenotyp HLA A1-B8-DR3 stwierdza się u 37% pacjentów z typem I AIH [13]. Odgrywające kluczową rolę w immunopatogenezie HIV/AIDS limfocyty CD4 i autoreaktywne limfocyty CD8, przy udziale białek układu HLA, tracą zdolność odróżniania antygenów własnych od obcych. Celem ich ataku są obecne na powierzchni hepatocytów tzw. autoantygeny – monooksygenaza cytochromu P450IID6 i receptor asialoglikoproteinowy. Uważa się, że komórkami prezentującymi antygen są w tym przypadku makrofagi Browicza-Kupffera, wśród których udowodniono występowanie m.in. białka p24, bądź same hepatocyty, z potwierdzoną obecnością mRNA HIV i błonową ekspresją antygenów HLA klasy II. Zainicjowana w ten sposób reakcja autoimmunologiczna, w której biorą udział również cytokiny, adhezyny i składowe dopełniacza, doprowadza do niszczenia hepatocytów, powodując rozwój AIH. Obecnie znane są dwa główne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój AIH. Teoria cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał zakłada, że przyczyną choroby jest defekt supresorowych limfocytów T, powodujący wzmożoną aktywność limfocytów B i niekontrolowaną syntezę przeciwciał skierowanych przeciwko prawidłowym proteinom błony komórkowej hepatocytów. Powstałe w ten sposób kompleksy antygen–przeciwciało na powierzchni hepatocytów stają się celem dla limfocytów cytotoksycznych, mających receptor Fc dla przeciwciał. Innym wytłumaczeniem występowania AIH jest teoria bezpośredniej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, wg której swoisty autoantygen wraz z antygenami układu HLA ulegają ekspresji na powierzchni hepatocytu. Ograniczane przez HLA limfocyty T-cytotoksyczne uczulają się na własny antygen, ulegają aktywacji, naciekają tkankę wątrobową, niszcząc hepatocyty z autoantygenem eksponowanym na ich powierzchni [14].

#### **Postępowanie diagnostyczne**

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby charakteryzuje się przede wszystkim zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy, co jednoznacznie wskazuje na toczący się w tkance wątrobowej proces martwiczo-zapalny. Nietypowe dla AIH są wykładniki cholestazy, których obecność przemawia raczej przeciwko temu rozpoznaniu. Bardzo charakterystyczna jest hipergamaglobulinemia, a w szczególności duże stężenie osoczowej immunoglobuliny G. Najbardziej jednak swoistym markerem okazuje się duże miano krążących autoprzeciwciał tkankowych, bez stwierdzenia których rozpoznanie AIH jest zwykle mało prawdopodobne [14, 15].

W zależności od rodzaju wykrywanych autoprzeciwciał rozróżnia się trzy typy AIH:

- typ 1. (dawniej zwany *lupoid hepatitis*) – najczęstszy, występujący zwykle u dorosłych pacjentów, charakteryzujący się łagodniejszym przebiegiem i lepszą odpowiedzią na steroidy, z obecnością przeciwciał przeciw mięśniom gładkim (*anti-smooth muscle antibodies* – ASMA) i/lub przeciwciał jądrowych (*anti-nuclear antibodies* – ANA);
- typ 2. – rzadki, dotyczący głównie dziewcząt, u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciw mikrosomom wątrobowo-nerkowym typu 1 (*anti-liver kidney microsomal-1* – ALKM-1), cechujący się zdecydowanie gorszym przebiegiem klinicznym i rokowaniem, częstym współwystępowaniem innych chorób o podłożu autoimmunologicznym (34 vs 17% w typie 1), częstą obecnością zakażenia HCV (do 86 vs < 11% w typie 1.), częściej obserwowaną progresją w kierunku marskości wątroby (82 vs 45% w typie 1.), gorszą odpowiedzią na leczenie immunosupresyjne;
- typ 3. – domniemywany, charakteryzujący się występowaniem przeciwciał skierowanych przeciwko rozpuszczalnemu antygenowi wątroby (*sustained liver antigen* – SLA) lub antygenowi wątrobowo-trzustkowemu (*liver pancreas* – LP), związany m.in. z częstszym występowaniem nawrotów.

U ok. 20% chorych nie stwierdza się żadnych auto-przeciwciał. Wówczas pomocne w rozpoznaniu może okazać się badanie genetyczne w kierunku antygenów HLA B8-DR3 lub DR4. Nierzadko rozpoznanie AIH ustala się po wykluczeniu wszystkich innych potencjalnych przyczyn zapalenia wątroby, co w przypadku chorych zakażonych HIV jest dużym problemem. O trafnej diagnozie może decydować dopiero wnikliwa ocena histopatologa, znającego cały kontekst zmian klinicznych, biochemicznych i immunologicznych. W obrazie morfologicznym AIH charakterystyczne, choć nie patognomoniczne, jest zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, silnie zaznaczona martwica kęsowa – *interface hepatitis* z tworzeniem w przestrzeni okołowrotnej wodniczek lub rozet przez hepatocyty oraz naciek zrazików składający się głównie z plazmacytów. W części przypadków przy rozpoznaniu stwierdza się również różnego stopnia włóknienie, a nawet przebudowę marską, sięgającą 30% wśród dorosłych chorych na AIH [14, 15].

### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny AIH jest bardzo zróżnicowany – od przebiegów piorunujących, powodujących szybką niewydolność tego narządu, występujących zwykle u młodych pacjentów, po powolnie postępujące, często asymptomatyczne przewlekłe zapalenie wątroby,

w różnych stadiach zaawansowania, zwykle występujące u osób starszych. Wobec braku patognomonicznych objawów rozpoznanie AIH jest trudne. Grupa robocza IAHG (*International Autoimmune Hepatitis Group*) opracowała punktowy system klasyfikacyjny AIH oparty na kryteriach klinicznych, serologicznych i histologicznych, które przedstawiono w tabeli I [14]. Zgodnie z tym za rozpoznaniem AIH przemawiają: płeć żeńska, hipertransaminazemia, zwiększony poziom IgG i miano auto-przeciwciał, występowanie choroby w rodzinie oraz charakterystyczny obraz histopatologiczny tkanki wątrobowej. Przeciwno rozpoznaniu przemawiają natomiast: płeć męska, wykładniki cholestazy, stosowanie leków hepatotoksycznych w nieodległych wywiadach, nadużywanie alkoholu (> 60 g/dobę), obecność przeciwciał przeciwmitochondrialnych oraz markerów wirusowego zapalenia wątroby [14, 15]. Bardzo ważne jest, aby nawet po potwierdzeniu innych przyczyn dysfunkcji wątroby, np. zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), nie pominąć diagnostyki współistniejącego AIH. Wprowadzenie interferonu do standardu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C spowodowało zwiększenie częstości występowania ostrej niewydolności wątroby u chorych immunopredysponowanych ze współistniejącym AIH. Z tej przyczyny każdy chory kwalifikowany do leczenia interferonem, oprócz biopsji wątroby, musi mieć oznaczone miano krążących auto-przeciwciał tkankowych. Pozwoliło to na wykazanie dość powszechnego współwystępowania zakażenia HCV i AIH. Obecność przeciwciał anti-HCV i/lub HCV RNA stwierdza się u 11% pacjentów z typem 1 oraz u 50–86% z typem 2 AIH.

Rozpoznawanie AIH wśród chorych zakażonych HIV jest znacznie bardziej skomplikowane. U prawie 50% zakażonych tym wirusem stwierdza się powiększoną wątrobę i/lub żółtaczkę, a u ponad 80% – laboratoryjne wykładniki uszkodzenia tego narządu [16]. Już sam fakt istnienia zakażenia HIV/AIDS powoduje wiele implikacji hepatologicznych:

- 1) udowodniono bezpośredni prozapalny wpływ HIV na komórki wątrobowe, potwierdzony m.in. obecnością białka p24 w makrofagach Browicza-Kupffera i lokalnych, wątrobowych komórkach śródbłonna [17], oraz mRNA wirusa HIV w samych hepatocytach [18],
- 2) przebieg HIV i AIDS z obecnością oportunistycznych zakażeń i nowotworów, które bardzo często dotyczą wątroby, m.in.: mikobakteriozy, pelioza, cytomegalia, zakażenia grzybicze (*Histoplasma*, *Coccidioides*, *Candida*, *Sporothrix*), zakażenie *Pneumocystis jiroveci*, mięsak Kaposiego, chłoniaki nieziarnicze [16],
- 3) hepatotoksyczność stosowanej terapii, zwłaszcza leczenia antyretrowirusowego,
- 4) koinfekcje HIV z wirusami pierwotnie hepatotropowymi wynikające ze wspólnej drogi transmisji zakażenia:

współwystępowanie zakażenia HIV i HBV dotyczy 90% przypadków wśród MSM (*men having sex with men*) [19]; HIV/HCV – 89% w grupie chorych przyjmujących narkotyki dożylnie [20],

5) powszechny w tej grupie chorych wywiad intoksykacji narkotykowej i alkoholowej.

Rozpoznanie AIH u chorego zakażonego HIV jest niezwykle trudne. Wyrazem tego jest bardzo mała liczba doniesień poświęcona temu zagadnieniu. Na świecie opisano dotychczas zaledwie 15 przypadków AIH w przebiegu infekcji HIV [21–30], z czego jeden pochodzi z Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie [26]. Analizując dane z 9 raportów (11 przypadków) [21–29], które ukazały się do końca 2008 r., można wyciągnąć następujące wnioski:

- 1) rozpoznania AIH oparto na omawianych wcześniej kryteriach: klinicznych, serologicznych (tylko 1 chory z prawidłowym mianem autoprzeciwciał [25], u pozostałych wykazywano znamienne zwiększone miano ANA i/lub ASMA wskazujące na typ 1 AIH), histologicznych (nie wykonano biopsji wątroby tylko w 1 przypadku – u jednego w tej grupie chorych dziecka [22]);
- 2) u 3 chorych zaobserwowano współistnienie innego schorzenia o podłożu autoimmunologicznym: *poliartthritis* [24], choroby Gravesa [27], DILS [25];
- 3) współistniejące zakażenie HCV u 3 chorych [24, 28, 29] – u 2 z nich podjęto terapię INF, która spowodowała ujawnienie się AIH [28, 29]; nie wykonano oznaczeń w kierunku HCV tylko w pierwszym z omawianych przypadków – raport z 1988 r. [21]; u pozostałych 7 chorych wykluczono wirusowe zapalenie wątroby typu C;
- 4) u 4 chorych zaostrzenie AIH interpretowano jako wynik stosowanej terapii antyretrowirusowej [21, 25, 26]; u 3 z nich jako konsekwencję odbudowy immunologicznej [25, 26]; poza tym opisano 1 przypadek rozwoju AIH *de novo* bezpośrednio po wdrożeniu wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (*high active anti-retroviral therapy* – HAART) w przebiegu tzw. zespołu rekonstrukcji immunologicznej (*immune reconstitution inflammatory syndrome* – IRIS) [27]; u 5 pacjentów leczenie antyretrowirusowe nie wpłynęło na przebieg AIH; dotychczas opisano tylko 1 przypadek AIH w przebiegu HIV, w którym wdrożenie 3-lekowej terapii antyretrowirusowej (*anti-retroviral therapy*) spowodowało remisję AIH w następnych 3 mies. [23]; w tej kwestii zdania ekspertów są podzielone: jedni odczytują to jako dowód bezpośredniego wpływu wirusa na indukcję procesu autoimmunologicznego w wątrobie, inni są skłonni przypuszczać, że rozpatrywany przypadek nie ma nic wspólnego z AIH;
- 5) z wyjątkiem tylko 1 chorego, który odpowiedział szybką remisją AIH na podjęte leczenie ARV [23],

**Tabela I.** Międzynarodowe kryteria diagnostyczne AIH [14]

**Table I.** International diagnostic criteria for AIH [14]

<b>Płeć:</b>	
męczyzna	2
kobieta	0
<b>Fosfataza zasadowa/AST:</b>	
> 3,0	–2
1,5–3,0	0
< 1,5	2
<b>Globuliny, IgG:</b>	
2 razy powyżej normy	3
1,5–2 razy powyżej normy	2
1–1,5 razy powyżej normy	1
poniżej normy	0
<b>Miano ANA, SMA lub LKM1:</b>	
> 1 : 80	3
1 : 80	2
1 : 40	1
< 1 : 40	0
<b>Miano AMA:</b>	
obecne	–4
nieobecne	0
<b>Inne autoprzeciwciała</b>	
	2
<b>Markery WZW (HAV, HBV lub HCV):</b>	
obecne	–3
nieobecne	3
<b>Inne choroby autoimmunologiczne</b>	
	2
<b>Stosowanie leków:</b>	
tak	–4
nie	1
<b>Spożywanie alkoholu:</b>	
< 25 g/dobę	2
> 60 g/dobę	–2
<b>Obraz histologiczny:</b>	
martwica kęsowa	3
naciek limfocytarny	1
rozety	1
żadne z powyższych	–5
zmiany w drogach żółciowych	3
inne zmiany	–3
<b>Odpowiedź na leczenie:</b>	
pełna remisja	2
nawrót po zakończeniu leczenia	3
brak reakcji	–2

Interpretacja wyników	Przed leczeniem	Po leczeniu
rozpoznanie pewne	> 15	> 17
rozpoznanie prawdopodobne	10–15	12–17

u wszystkich pozostałych pacjentów zastosowano leczenie immunosupresyjne (prednizon, azatiopryna, mykofenolan) zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami IAHG, kontynuując terapię antyretrowirusową; skojarzenie obu terapii nie wywołało niepożądanych skutków, prowadząc do remisji AIH przy jednoczesnej zadowalającej kontroli przebiegu zakażenia HIV/AIDS.

W czerwcu 2009 r. na łamach *AIDS Patient Care and STDs* ukazała się praca *Autoimmune hepatitis in the HIV-infected patient: a therapeutic dilemma* [30], w której opisano kolejne 4 przypadki AIH w przebiegu zakażenia HIV. U powyższych chorych podjęto standardowe leczenie immunosupresyjne, oparte na kortykoterapii, z obecnością typowych powikłań (infekcje, zaburzenia metaboliczne) w jej przebiegu, z powodu których modyfikowano leczenie. U dwóch spośród tych chorych wykryto zakażenie HCV. U jednego z nich podjęto nawet leczenie interferonem po udokumentowanej remisji AIH.

## Podsumowanie

Rozpoznanie AIH u zakażonych HIV jest trudne, często następuje po ocenie histopatologicznej. Dotychczas na świecie opisano kilkanaście przypadków AIH w tej grupie chorych. Faktyczna zapadalność nie jest znana. Tym niemniej takie sytuacje kliniczne się zdarzają, a nieleczony AIH charakteryzuje się agresywnym przebiegiem, prowadzącym do szybkiego rozwoju powikłań w postaci marskości wątroby, nadciśnienia wrotnego, niewydolności wątroby, raka wątrobowokomórkowego i w konsekwencji zgonu. Wydaje się, że na rozwój AIH najbardziej narażeni są chorzy współzakażeni HIV i wirusami hepatotropowymi oraz ci, u których pod wpływem skutecznego leczenia ARV dokonuje się odbudowa immunologiczna. W tej grupie chorych, w przypadku przewlekającej się hipertransaminazemii, należy rozważyć wykonanie diagnostycznej biopsji wątroby, bez względu na uzyskiwane wyniki badań serologicznych. Dotychczas u zakażonych HIV obowiązują te same kryteria diagnostyczno-terapeutyczne co u osób niezakażonych, oparte na rekomendacjach ustalonych i aktualizowanych przez powołaną w tym celu IAHG.

## Piśmiennictwo

1. Boberg KM, Aadland F, Jahnsen J, et al. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 635-47.
2. Czaja AJ, Manns MP, McFarlane IG, Hoofnagle JH. Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges. *Hepatology* 2000; 31: 1194-200.
3. Skoog SM, Rivard RE, Batts KP, Smith CI. Autoimmune hepatitis preceded by acute hepatitis A infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1568-9.
4. Obermayer-Straub P, Manns MP. Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations. *J Autoimmun* 2001; 16: 275-85.
5. Nishiguchi S, Enomoto M, Shiomi S, et al. GB virus C and TT virus infections in Japanese patients with autoimmune hepatitis. *J Med Virol* 2002; 66: 258-62.
6. Cabibi D, Scaduti S, Cacciatore M, Di Gaudio F. Epstein-Barr virus infection as a trigger of autoimmune hepatitis: case report. *Am J Inf Dis* 2008; 4: 200-3.
7. Sawada T, Kawamura O, Nakata S, et al. A case of probable autoimmune hepatitis after cytomegalo-ovirus infection. *Med J Mut Aid Ass* 2000; 49: 343-8.
8. Mason AL, Xu L, Guo L, Garry RF. Retroviruses in autoimmune liver disease: genetic or environmental agents? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1999; 47: 289-97.
9. Stratton R, Slapak G, Mahungu T, Kinloch-de Loes S. Autoimmunity and HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 49-56.
10. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 329-37.
11. Deas JE, Liu LG, Thompson JJ, et al. Reactivity of sera from systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome patients with peptides derived from human immunodeficiency virus p24 capsid antigen. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 181-5.
12. Waldenström JL. Blutproteine und Nahrungseiweiss. *Dtsch Ges Verd Soffw* 1950; 15: 113-9.
13. Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2139-50.
14. 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: 929-38.
15. Htun Oo Y, David HA. Immune hepatitis. *Horizons in Medicine* 2007; 19: 337-48.
16. Schneiderman DJ. Hepatobiliary abnormalities of AIDS. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 615-30.
17. Housset C, Boucher O, Girard PM, et al. Immunohistochemical evidence for human immunodeficiency virus-1 infection of liver Kupffer cells. *Hum Pathol* 1990; 21: 404-8.
18. Lafon ME, Kirn A. Human immunodeficiency virus infection of the liver. *Semin Liver Dis* 1992; 12: 197-204.
19. Dove L, Wright T. Hepatitis/HIV coinfection – infection with hepatitis viruses in patients with human immunodeficiency virus: medical dilemma or inconsequential coincidence? *Adv Gastroenterol Hepatol Clin Nutr* 1997; 1: 231-9.
20. Hayashi P, Flynn N, McCurdy S, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among patients infected with human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 1991; 33: 177-80.
21. Ramadori G, Löhr H, Rossol S, et al. Human immunodeficiency virus infection mimics autoimmune hepatitis – a case report. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 1040.
22. Resti M, de Martino M, Tucci F, et al. Infant's HIV-1 related liver disease mimicking autoimmune hepatitis. 7<sup>th</sup> International AIDS Conference, 1991.06.16-21, Florencia, Włochy.
23. German V, Vassiloyanakopoulos A, Sampaziotis D, Giannakos G. Autoimmune hepatitis in an HIV infected patient that responded to antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 148-51.
24. Cazanave C, Rakotondrevelo S, Morlat P, et al. Autoimmune hepatitis in a HIV-HCV co-infected patient: diagnostic and therapeutic difficulties. *Rev Med Interne* 2006; 27: 414-9.

25. Puius YA, Dove LM, Brust DG, et al. Three cases of autoimmune hepatitis in HIV-infected patients. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 425-9.
26. Latarska-Smuga D, Pyziak-Kowalska K, Podlasin RB. Autoimmune hepatitis in a HIV-infected patient – diagnostic difficulties – case report. *HIVAIDS Rev* 2008; 1: 26-8.
27. O'Leary JG, Zachary K, Misdraji J, Chung RT. De novo autoimmune hepatitis during immune reconstitution in an HIV-infected patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 46: e12-4.
28. Vispo E, Maida I, Moreno A, et al. Autoimmune hepatitis induced by pegylated interferon in an HIV-infected patient with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1470-2.
29. Coriat R, Podevin P. Fulminant autoimmune hepatitis after successful interferon treatment in an HIV-HCV co-infected patient. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 208-10.
30. Wan DW, Marks K, Yantiss RK, Talal AH. Autoimmune hepatitis in the HIV-infected patient: a therapeutic dilemma. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23: 407-13.