Autoimmune Lebererkrankungen

Hintergrund

Die Indikation zur Leberbiopsie bei entzündlichen Lebererkrankungen hat sich in den letzten Jahrzehnten erheblich gewandelt. Serologische Untersuchungen erlauben es, Hepatitiden durch hepatotrope Viren zu diagnostizieren und im Verlauf zu verfolgen. Die biopsische Diagnostik ist in diesem Zusammenhang nur in Ausnahmefällen erforderlich. Ultraschall und Magnetresonanztomografie zeigen den entzündlich bedingten Leberumbau auf. Nichtinvasive Messung der Steifigkeit/Elastizität der Leber erlauben Aussagen zum Ausmaß der Fibrose. Die bildgebenden Verfahren, ggf. ergänzt durch ERCP, erlauben es darüber hinaus, die Beschaffenheit der Gallengänge zu beurteilen. Sie sind damit auch wesentlicher Bestandteil zur Diagnose entzündlicher Cholangiopathien, insbesondere extrahepatischer Manifestationen der primären sklerosierenden Cholangitis (PSC) [8, 25, 37]. Kennzeichnende serologische Autoantikörper in Verbindung mit cholestatischem Leberenzymmuster begründen die Diagnose der primären biliären Cholangitis (PBC) ohne Notwendigkeit einer biopsischen Verifizierung [18, 37].

Mit Ausnahme der Autoimmunhepatitis (AIH) steht die Leberbiopsie erst an späterer Stelle der hepatologischen Stufendiagnostik oder wird durch genannte Verfahren ersetzt [17, 37]. Hieraus folgt, dass insbesondere untypische Verläufe einer Hepatitis und entzündliche Lebererkrankungen unklarer Ursache der histologischen Klärung zugeführt werden. Die abnehmende Erfahrung mit „typischen“ histopathologischen Krankheitsbefunden steht dem gegenüber. Um diesem Phänomen entgegenzuwirken, ist folgende Übersicht der leberbiopsischen Diagnostik primärer autoimmun-entzündlicher Lebererkrankungen einschließlich der Overlapsyndrome und Leberentzündungen mit autoimmunologischem Hintergrund gewidmet. Zu letzteren zählen hepatitische Unverträglichkeitsreaktionen mit Autoimmunphänomenen und Leberbegleitentzündungen bei extrahepatischen Autoimmunerkrankungen.

Autoimmunhepatitis

Die Autoimmunhepatitis ist eine chronische immunologisch begründete, nicht selbst heilende Leberentzündung unklarer Ätiologie. Sie beruht auf einer aberrierenden Autoreaktivität bei ge-

netisch bedingt hierfür empfänglichen Patienten und spricht in den meisten Fällen auf eine immunsuppressive Therapie an. Die Inzidenz der AIH beträgt in Europa ca. 1–2/100.000 Fälle pro Jahr [37], die Prävalenz ca. 10–30/100.000 [17, 37]. Die Erkrankung beginnt schleichend oder unter dem Bild einer akuten Hepatitis (Abb. 1) mit einer Vielzahl möglicher Begleitsymptome. Selten sind sehr rasche, binnen weniger Wochen zur Leberdystrophie führende Verläufe. Unter den Leberenzymen führen die eine hepatozelluläre Schädigung anzeigenden Enzyme GOT bzw. AST und GPT bzw. ALT gegenüber GGT und AP. Entsprechend den begleitenden Autoantikörpern und der Altersverteilung lassen sich 3 Typen der AIH unterscheiden ([43]; Tab. 1). Ungewöhnliche Autoantikörperbefunde sind möglich, so in etwa 10 % der Fälle antimitochondriale Antikörper ohne weitere klinische Hinweise auf eine PBC ([17, 37]; Abb. 2) oder bislang verdeckte PBC.

Die 3 essenziellen Bausteine der Diagnose einer AIH sind über einem Grenzwert liegende Spiegel der Immunglobuline vom Typ IgG, Autoantikörper im Serum sowie der histopathologische Befund. Auszuschließen ist eine virale Hepatitis.

Tab. 1 Gegenüberstellung der 3 Haupttypen der Autoimmunhepatitis. (Nach Washington und Manns [43])

Typ	Autoantikörper	Alter zum Beginn (Jahre)	Kommentar
1	ANA und/oder SMA	Bimodal; mit Peaks 10–25 und 45–70	Nahezu 90 %, gutes Ansprechen auf Therapie
2	LKM-1, LKM-2, LC-1; ANA und SMA negativ	<15	Etwa 10 %, Schwere Aktivität, nicht selten ungenügendes Ansprechen auf Therapie, häufig Relapse nach Therapie
3	SLA/LP	Um 40	Selten, klinisch wie Typ 1

ANA antinukleäre Antikörper, SMA glattmuskuläre Antikörper, LKM Liver-Kidney-Mikrosomen-Antikörper, LC-1 leberzytosolischer Antikörper Typ 1, SLA/LP lösliches Leberantigen/Leber-Pankreas Antikörper

Abb. 1 ▲ Akut einsetzende Autoimmunhepatitis mit portaler, periportaler und lobulärer Entzündung, alternativen und regenerativen Parenchymzellveränderungen ohne Fibrose (Klinik: Ikterus seit 14 Tagen, ALT: 1484 U/l, GGT 553 U/l; virale Hepatitis ausgeschlossen, IgG im oberen Normbereich, SMA 1:160 als einziger Autoantikörper). Nach 3 Monaten SMA 1280, ANA 1:320, Ansprechen auf Prednisolon. Nach einem Jahr Leberenzyme im Normbereich

Abb. 2 ▲ Chronische Autoimmunhepatitis mit periportal dominanter plasmazellreicher „Grenzflächenhepatitis“ und periportaler Fibrose. Pathologische Leberwerte seit 1 Jahr. GOT 260, GPT 280, GGT 220, AP 280, Gammaglobuline 22 mg/dl, Nachweis von AMA-M2 und hochtitrig von Antikörpern gegen Doppelstrang-DNA

Histologische Befunde der AIH in Abhängigkeit von der klinischen Präsentation und dem Verlauf:

Der seltene *fulminante Verlauf* führt binnen weniger Wochen zur subakuten Leberdystrophie.

Die bei etwa 25 % der Patienten primär akut einsetzende *Acute-onset-AIH* präsentiert sich unter dem histologischen Bild einer akuten panacinar Hepatitis (Abb. 1). Zentrilobuläre Nekrosen

können hierbei im Vordergrund stehen [39] und eine medikamentös induzierte, hepatitisartige Unverträglichkeitsreaktion vortäuschen. Autoantikörperbefunde und eine IgG-Erhöhung im Serum können in diesem Präsentationsstadium noch fehlen [17, 37, 45]. Schwere Rückfälle nach Absetzen der Immunsuppression manifestieren sich u. a. als panacinar Hepatitis [37].

Bei akutem Schub einer *chronischen Hepatitis* ist neben der aktiven Entzündung der chronisch entzündliche Vorverlauf der Hepatitis in unterschiedlichem Fibrosestadium zu erkennen. Im Vordergrund steht das Bild der Interfacehepatitis, eine auf den Grenzbereich von Portalfeld und angrenzendem Parenchym konzentrierte Entzündung assoziiert mit lymphoplasmazellulärem Infiltrat, Schwellung, Pyknosen von Hepatozyten (Abb. 2 und 3). Der Plasmazellreichtum ist typisch aber nicht obligat. Cluster aus mindestens 5 Plasmazellen in Portalfeldern und insbesondere in den Leberläppchen wurden kürzlich als morphologisches Unterscheidungskriterium der AIH gegenüber einer aktiven Hepatitis C herausgearbeitet [20]. Gerade in den periportal parenchymatischen Bereichen bilden sich Leberzellrosetten aus, bei denen Leberepithelien kreisförmig einen prominenten Gallecanaliculus umlagern (Abb. 3b). Das Phänomen der Emperipoese, der Inklusion von Entzündungszellen in den Zelleib von Hepatozyten, kann hinzutreten (Abb. 3b, Inset; [6, 39]). Synzytiale hepatozelluläre Riesenzellen können eine AIH begleiten und zum Bild einer *adulten Riesenzellhepatitis* führen [19, 39].

Etwa ein Drittel der Patienten haben zum Diagnosezeitpunkt eine *Zirrhose* entwickelt. Hier ist der Verlauf offensichtlich unbemerkt, schleichend [17].

Immunhistochemisch wird das entzündliche Infiltrat portal periportal und lobulär von CD3- und CD8-positiven Lymphozyten dominiert. Unter den Plasmazellen dominiert der Typ IgG [43]. Die histologischen Befunde, insbesondere Interfaceaktivität, Plasmazellreichtum und Leberzellrosetten, gehen mit großem Gewicht in die Scoringssysteme ein (Tab. 2). Für das Grading und Staging der AIH besteht kein eigenständiges Bewertungssystem. Es werden meist die für virale Hepatiden vorgesehenen Systeme angewandt [43], die Europäische Practical Guideline [17] und die aktuell gültige S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen [37] schlagen den modifizierten Hepatitis-Aktivitätsindex nach Ishak vor (Tab. 3 und 4; [22]). Im deutschsprachigen Raum ist der Desmet-Score verbreitet [37].

Erhebliche Schwierigkeiten bereiten Fälle, die nicht in das kennzeichnende Befundraster der AIH-Scoresysteme passen. Hierzu rechnen:

- panacinar Hepatitis mit schwerem akutem Verlauf,
- zentrilobuläre Hepatitis mit/ohne wesentlicher portaler Entzündung im Frühstadium des Verlaufs,
- Hepatitis mit negativem Autoantikörperprofil in bis zu 20 % der Patienten (u. a. bei unvollständiger serologischer Abklärung),
- chronische Hepatitis mit untypischem Autoantikörperprofil,
- Overlapsyndrome und
- mutmaßliche Vorschädigung, u. a. durch Medikamente oder andere Erkrankungen, z. B. Morbus Wilson.

Eine entzündliche Einbeziehung kleiner Gallengänge in das dichte portale Infiltrat muss nicht als eigenständige Cholangitis bewertet werden [40]. Granulomatöse oder sklerosierende Cholangitis, schwere Siderose, ausgeprägte Steatose, Kupferablagerungen sind hingegen keine Merkmale der AIH. Sie weisen auf eine andere Ursache der Entzündung oder auf das Bestehen einer Overlapvariante hin.

Der histologische Befund wird sowohl in einem ausführlichen Scoresystem [2] als auch in einem vereinfachten Scoresystem zur Diagnose der AIH ([21]; **Tab. 2**) berücksichtigt. Als AIH-typische Befunde werden hierbei die Interfacehepatitis, der Plasmazellreichtum und Leberzellrosetten benannt. Die Zusammensetzung der Scorepunkte verdeutlicht den Beitrag der Leberbiopsie zur Diagnosesicherung [17]. Erfolgt die Leberbiopsie nach eingeleiteter Therapie, ist der Wert der Histologie für die Diagnose einer AIH eingeschränkt [37]. Die Biopsie kann über die Diagnose der AIH hinaus auch zur Überwachung der Therapie, zur Beurteilung der Krankheitsprogression und zur Entscheidung über das Ende einer immunsupprimierenden Therapie genutzt werden.

Die Standardtherapie der AIH erfolgt mit einem Regime aus Prednisolon und Azathioprin, die in 80 % zur Remission führt. Bei Nichtzirrrose kann Budesonid zur Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Die Behandlung wird über min-

Pathologe 2020 · 41:444–456 <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00807-7>
© Der/die Autor(en) 2020

H.-P. Fischer · D. Goltz

Autoimmune Lebererkrankungen

Zusammenfassung

Autoimmune Lebererkrankungen umfassen ein Spektrum idiopathischer fortschreitender Leberentzündungen mit im Einzelfall histologisch kennzeichnenden Befunden. Hierzu gehören bei der autoimmunen Hepatitis (AIH) das Bild einer chronischen Hepatitis mit plasmazellreicher dominierender Grenzflächenaktivität, Rosettierung der Hepatozyten und Emperipolesen, bei der primären biliären Cholangitis (PBC) chronische, nichteitrige, destruierende Gallengangsläsionen, bei der primären sklerosierenden Cholangitis (PSC) die zwiebelchalenartige periduktale Fibrose bis zur verödenden Gangsklerose. Histopathologische Schnittmengenbefunde dieser Entitäten untereinander kennzeichnen Varianten der AIH bzw. Overlapsyndrome. Die Diagnose autoimmuner Lebererkrankungen beruht auf der Gesamtkonstellation klinischer, enzymserologischer, immunspezifischer und bildgebender Befunde, zu denen

fakultativ oder obligat die Leberbiopsie hinzugezogen wird. Der Leberbiopsie kommt eine gewichtige Rolle zu bei der Diagnose der AIH und ihrer Varianten, der Small-Duct-PSC, der AMA-negativen PBC, der IgG4-assoziierten Entzündungen und der Abgrenzung gegenüber konkurrierenden Lebererkrankungen insbesondere der medikamentös-toxischen Leberschädigung. Damit leistet die histologisch gestützte Diagnose einen gewichtigen Beitrag zu einer differenzierten Therapie autoimmun-entzündlicher Lebererkrankungen.

Schlüsselwörter

Autoimmune Hepatitis · AIH · Primäre Biliäre Cholangitis · PBC · Primäre Sklerosierende Cholangitis · PSC · Overlapsyndrome · IgG4-assoziierte Erkrankung · Leberbiopsie · Histopathologische Diagnostik

Autoimmune liver diseases

Abstract

Autoimmune liver diseases comprise a spectrum of progredient idiopathic inflammatory diseases. Typical histological features of autoimmune hepatitis (AIH) include the pattern of chronic hepatitis with predominant plasma cell-rich interface activity, rosetting of hepatocytes, and emperipolesis. Florid bile duct lesions are the key feature of primary biliary cholangitis (PBC); onion-like periductal fibrosis characterizes the primary sclerosing cholangitis (PSC). Variants of AIH, or overlap syndromes, show intersecting histomorphologic findings with PBC or PSC. The diagnosis of the different autoimmune inflammatory liver diseases is based on clinical presentation, a hepatic or cholestatic pattern of liver enzymes, immuno-serological

findings, image analysis in PSC, and liver biopsy as a facultative or obligatory adjunct. Liver biopsy plays a major role in the diagnosis of AIH, small-duct PSC, AMA-negative PBC, IgG4-related diseases, overlap syndrome, and in the recognition of concurrent liver diseases, especially drug-induced liver diseases. Herewith pathologists can help clinicians find adequate therapy for different autoimmune inflammatory liver diseases.

Keywords

Autoimmune hepatitis · AIH · Primary biliary cholangitis · PBC · Primary sclerosing cholangitis · PSC · Overlap syndrome · IgG4-related diseases · Liver biopsy · Histologic findings

destens 3 Jahre und über 2 Jahre nach Normalisierung der Transaminasen und Immunglobuline (biochemische Remission) empfohlen. Die histologische Entzündungsaktivität in Form einer residuellen Interfacehepatitis kann über die biochemische Normalisierung hinaus fortbestehen. Die histologische Remission setzt einen HAI-Wert ≤ 3 voraus [37]. Die Leberbiopsie trägt zur Bestimmung

des Endpunktes einer Behandlung wesentlich bei [17]. Serologisch nachweisbare Autoantikörper, insbesondere ANA, können auch bei biochemischer und histologischer Remission fortbestehen [11, 17, 37].

Tab. 2 Vereinfachtes Scoresystem für die Autoimmunhepatitis. (Nach Hennes et al. [21])

Variable	Cut-off	Score
ANA oder SMA+	≥1:40	1
ANA oder SMA+	≥1:80	2
Oder LKM+	≥1:40	2
Oder SLA/LP+	Jede Titerstufe	2
IgG oder γ-Globuline	Über oberem Normalwert	1
	1,1× über oberem Normalwert	2
Leberhistologie	Vereinbar mit AIH ^a	1
	Typisch für AIH ^b	2
Ausschluss viraler Hepatitis	Nein	0
	Ja	2
Wahrscheinliche AIH		≥6 Scorepunkte
Definitive AIH		≥7 Scorepunkte

AIH Autoimmunhepatitis, *ANA* antinukleäre Autoantikörper, *SMA* glattmuskuläre Autoantikörper, *LKM* Liver-Kidney-Mikrosomen-Autoantikörper, *SLA/LP* lösliches Leberantigen/Leber-Pankreas Antikörper

^aVereinbar mit AIH: Bild der chronischen Hepatitis ohne die als „typisch“ charakterisierten Kriterien

^bTypisch für AIH: Interfacehepatitis mit lymphozytärer oder lymphoplasmazellulärer Portalfeldinfiltration übergreifend auf das Läppchenparenchym. Leberzellrosetten, Emperipoliosis

Tab. 3 Modifizierter Histologischer Aktivitätsindex (mHAI). (Nach Ishak et al. [22])

<i>Interfacehepatitis</i>	0	Keine
	1	Fokal, wenige Portalfelder
	2	Fokal, Mehrzahl der Portalfelder
	3	Kontinuierlich um <50 % der Portalfelder
	4	Kontinuierlich um >50 % der Portalfelder
<i>Konfluente Nekrose</i>	0	Keine
	1	Fokal
	2	Zone-3-Nekrosen, wenige
	3	Zone-3-Nekrosen, zahlreiche
	4	Zone-3- und einzelne portozentrale Brücken
	5	Zone-3- und multiple portozentrale Brücken
<i>Einzelzelluntergänge</i>	0	Keine
	1	Bis 1 Herd pro Gesichtsfeld (10er-Objektiv)
	2	2–4 Herde pro Gesichtsfeld (10er-Objektiv)
	3	5–10 Herde pro Gesichtsfeld (10er-Objektiv)
	4	>10 Herde pro Gesichtsfeld (10er-Objektiv)
<i>Portale Entzündung</i>	0	Keine
	1	Gering, wenige oder alle Portalfelder
	2	Mäßig, wenige oder alle Portalfelder
	3	Mäßig ausgeprägt, alle Portalfelder
	4	Ausgeprägt, alle Portalfelder

AIH in besonderem klinischem Kontext

Die AIH kann in 10–18 % der Fälle einer APECED (autoimmune Polyendokrino-pathie-Candidiasis-ectodermale Dystrophie) bzw. im Rahmen des autoimmunen

polyglandulären Syndroms Typ 1 (APS-1) auftreten. Deren Grundlage sind Mutationen in autoimmunregulatorischen Genen [26].

Gegenüber dem Rezidiv einer AIH im Lebertransplantat ist die unabhängig von der primären Lebererkrankung neu

Tab. 4 Staging der chronischen Hepatitis. (Nach Ishak et al. [22])

Stadium	Histologische Merkmale
0	Keine Fibrose
1	Fibröse Verbreiterung einzelner Portalfelder ± kurze Septen
2	Fibröse Verbreiterung >50 % der Portalfelder ± kurze Septen
3	Fibröse Verbreiterung >50 % der Portalfelder, einzelne fibröse portoportale Brücken
4	Fibröse Verbreiterung der Portalfelder mit ausgedehnter brückenbildender Fibrose (auch portozentral!)
5	Inkomplette Zirrhose mit einzelnen Pseudolobuli
6	Komplette Zirrhose

auf tretende AIH bzw. De-novo-AIH in Lebertransplantaten abzugrenzen [17]. Da sie die Spenderleber betrifft, ist sie nicht strictu sensu autoimmun und kann alternativ als Post-transplant-immune-Hepatitis bezeichnet werden. Im pädiatrischen Krankengut ist sie bei nicht-immunologischer Grunderkrankung der Primärleber und in Verbindung mit dem im Abschnitt „Autoimmunhepatitis“ angegebenen AIH-Scoring gut definiert und entsprechend einer AIH zu therapieren [23]. Pathogenetisch nicht abschließend bewertet wird die Plasmazellhepatitis der Transplantatleber im Erwachsenenkollektiv, für die auch eine alloimmune T-Zell- und antikörpermedierte plasmazellreiche Rejektion diskutiert wird. Sorgfältiges serologisches AIH-Scoring und Überprüfung auf C4D-Expression sind hier für eine genauere Zuordnung notwendig [14, 23].

Primäre biliäre Cholangitis

Die PBC (früher primäre biliäre Zirrhose) ist eine chronische, immunologisch begründete, nicht selbst heilende, fortschreitende Cholangitis intrahepatischer Gallengänge unklarer Ätiologie. Ihr Endstadium ist eine biliäre Leberzirrhose. Zu etwa 80–90 % sind Frauen betroffen, meist zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr [18, 37]. Selten sind Patienten jünger als 30 Jahre – der früheste dokumentierte Krankheitsbeginn betraf eine 15 Jahre alte Patientin nach der Menarche [12].

Abb. 3 ▲ Chronische Autoimmunhepatitis mit plasmazellreicher Grenzflächenhepatitis und portozentraler Brückennekrose (a). b Leberzellrosetten, Emperipoles im Inset

Abb. 4 ▲ Primäre biliäre Cholangitis (PBC) im Stadium I (Klinik: GPT nahezu normal, GGT 4,5fach über oberer Normwertgrenze, Nachweis von AMA-M2). a Isolierter Befall eines Portalfeldes, b floride Ganglions mit granulomatöser Komponente

Abb. 5 ▲ PBC mit florider Ganglions mit plasmazellreichem, aber auch neutrophil-granulozytarem Infiltrat (a). b Die Plasmazellen dominant vom IgM-Typ

Die PBC ist daher keine Erkrankung des Kindesalters. Die Inzidenz in Europa liegt bei etwa 1/100.000 per anno [18].

Unter den Leberenzymen führen die Cholestase anzeigenden Leberenzyme GGT und AP gegenüber GOT und GPT. Wichtiger serologischer Diagnoseparameter ist der Nachweis antimitochondrialer Antikörper (AMA) vom Typ AMA-M2 [18, 37]. Das historisch benannte „M2-Antigen“ beinhaltet mindestens 5 Untereinheiten, von denen die Determinante M2a bzw. die E2-Untereinheit des Pyruvatdehydrogen-

asekomplexes (PDC-E2) bei 80 % der AMA-M2 positiven PBC-Patienten als eigentliches Antigen fungiert. In den 10 % der AMA-negativen PBC finden sich in der Hälfte der Fälle PBC-spezifische ANA vom Typ Anti-sp100 mit dem Immunfluoreszenzmuster der „nuclear dots“ oder vom Typ Anti-gp210 mit perinukleärem Immunfluoreszenzmuster [18, 30, 34, 37]. Einzelne PBC gehen ausschließlich mit Autoantikörpern gegen Zentromere einher [37]. Im Serum können die Immunglobuline vom Typ IgM erhöht sein.

Histologische Befunde der PBC. Die PBC betrifft ausschließlich intrahepatische Gallengänge, hierunter bevorzugt interlobuläre Gangabschnitte von 40–80 µm Durchmesser. Es werden 4 Stadien unterschieden [35, 36, 38]:

- Stadium 1: Histologischer Schlüsselbefund der portal konzentrierten Entzündung ist eine chronische, nichteitrige, destruiende Cholangitis mit lymphoepithelialen Läsionen, Plasmazellen und gallengangsbezogenen Granulomen (■ Abb. 4). Im Gegensatz zur IgG-dominanten Plasmazellinfiltration bei der AIH überwiegen bei einem Teil der PBC-Fälle IgM-typische Plasmazellen [1, 24]; neutrophile Granulozyten können mitbeteiligt sein (■ Abb. 5). Die Entzündung betrifft punktuell zunächst einzelne Gallengänge bzw. Portalfelder (■ Abb. 4). Daher können in frühen Stadien auch bei wegweisenden serologischen Befunden die kennzeichnenden histologischen Veränderungen fehlen oder bei isolierter rundzelliger Infiltration eines einzelnen Portalfeldes erst in erforderlichen Schnittstufen hervortreten.
- Stadium 2: Der Prozess überschreitet die Portalfeldergrenzen mit lymphoplasmazellulärer Infiltration (lymphozytäre Interfaceaktivität)

Abb. 6 ▲ Primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) mit Portalfeldsklerose um einen septalen Gallengang mit abgehobener Epitheltapete (a), zwiebelschalenartiger periduktaler Fibrose und distinkt PAS-positiver Basalmembran um einen interlobulären Gallengang (b)

Abb. 7 ▲ Primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) mit breiter PAS-positiver biliärer Basalmembran (a) und obliterierender Fibrose eines ehemaligen interlobulären Gallengangs neben erhaltener Arteriole und portaler Venole (b)

oder neoduktulären Proliferaten, periduktulären Fibrosen und Cholestase (biliäre Interfaceaktivität). Die Cholestase geht mit fedriger Degeneration der Hepatozyten, Mallory-Denk-Körpern, Ablagerungen von kupferassoziiertem Protein oder histochemisch nachweisbarer Kupferretention einher.

- Stadium 3: Fibrose mit Septenbildung, Gallengangsreduktion, Abnahme der Entzündung.
- Stadium 4: Biliäre Zirrhose, Duktopenie, Cholestase

Auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien können floride entzündlich destruierte Gallengänge neben narbig obliterierten Gangresiduen und neben völlig unaffizierten Gallengängen nachweisbar sein. Dann liegen unterschiedliche Stadien der Erkrankung nebeneinander vor.

In einer neueren japanischen Einteilung [31] werden zur Stadieneinteilung Ausmaß der Fibrose, des Gallengangsverlustes und der Cholestase zusammenfassend bewertet und die entzündliche Aktivität bzw. das Grading hinsichtlich der

cholangitischen und der hepatitischen Komponente differenziert. Dieser Score soll eher die Entwicklung einer Zirrhose vorhersagen als die im vorangegangenen Absatz dargestellte Vier-Stadien-Einteilung nach Scheuer [36].

Die Diagnose PBC wird gestellt beim Vorliegen von mindestens 2 der 3 Kriterien (a) chronisch erhöhte Cholestaseparameter über 6 Monate, (b) AMA, insbesondere AMA-M2 oder PBC-spezifische ANA, (c) typische Histologie [16, 18, 37]. Mit dieser Vorgabe kann in vielen Fällen die biopsische Abklärung vermieden werden. Die Kenntnis der Morphologie ist erforderlich, wenn bei klinischerseits unklarer Befundlage die Erkrankung gegenüber anderen Cholangiopathien, z. B. medikamentös-toxisch bedingter cholestatischer Hepatopathie, abgegrenzt werden soll. Indiziert ist die Biopsie bei klinischem Verdacht auf eine koexistente AIH oder Steatohepatitis [18]. Auch die Sarkoidose der Leber kann sich unter dem Bild einer cholestatischen Lebererkrankung manifestieren. Die Sarkoidosegranulome besitzen jedoch meist keinen unmittelbaren Bezug zu Gallengängen, der cholangiopathische Effekt ist durch die Einbeziehung der Gallengänge in den Verfaserungsprozess bedingt [48].

Primäre sklerosierende Cholangitis

Die PSC ist eine mutmaßlich immunmedierte chronische Gallenwegserkrankung gekennzeichnet durch Entzündung, Fibrose und Zerstörung intrahepatischer und/oder extrahepatischer Gallengänge gefolgt von Cholestase, Gallengangsstrikturen, hepatischer Fibrose bis zur biliären Zirrhose [8, 25, 48]. Etwa 33–88 % der PSC gehen mit pANCA oder anderen Autoantikörpern im Serum einher [25]. Diese Autoantikörperbefunde besitzen keine diagnostische Spezifität. Drei Viertel aller Patienten sind jünger als 50 Jahre, auch Neugeborene und Kinder können betroffen sein. Es dominiert das männliche Geschlecht in einer Relation von 2–3:1. Die Inzidenz beträgt etwa 1/100.000 per anno. Von 7121 Patienten wurden nach im Median von 14,4 Jahren als Endpunkte eine Lebertransplantation (1696 Patienten),

Abb. 8 ▲ Sklerosierende Cholangitis mit granulozytären epithelialen Läsionen (GEL). **a** Portalfelder verbindende Fibrosklerose. **b** GEL eines interlobulären Gallenganges; keine Granulozyten in der Lichtung. Rundzellige Infiltration und Fibrose des Portalfeldes (Klinik: 6 Jahre, m, AST 128 U/l, GGT 304 U/l, LKM Typ 1 [Autoantikörper gegen Leber-Nieren-Mikrosomen] 1:3200, pANCA 1:80)

Abb. 9 ▲ Langerhans-Zell-Histiozytose (LHC). **a** Mit nahezu granulomatöser Destruktion eines Gallenganges in sklerosiertem Portalfeld. **b** CD1a-positive Langerhans-Zell-Infiltrate (19 Jahre, w, bekannte LHC mit Befall des Felsenbeines)

Tod an der Erkrankung ohne Lebertransplantation (920 Patienten) und bei 721 ein Karzinom des hepatobiliären und pankreatischen Systems dokumentiert, hierunter 594 Cholangiokarzinome [44].

Die PSC wird anhand eines cholestatischen Leberenzymusters in Kombination mit typischen bildgebenden Befunden bevorzugt unter Einsatz der MRCP diagnostiziert. Die Leberbiopsie ist in diesen Fällen nicht erforderlich [8, 25, 37]. Die ERCP kommt zur Gewinn-

nung von Gewebe- oder Zellmaterial aus den Gallengängen zum Einsatz [8].

Die *Small-Duct-PSC* ist als Variante durch ein cholestatisches Leberenzymbild, histologische Kennzeichen der PSC und unauffällige extrahepatische Gallengänge in bildgebenden Befunden gekennzeichnet [48]. Diese ca. 4–10 % betreffende Sonderform geht mit einem günstigeren Verlauf und einem sehr viel niedrigeren Risiko eines Cholangiokarzinoms einher [44]. Die Leberbiopsie ist

zur Diagnosestellung der *Small-Duct-PSC*, der Overlapsyndrome wie auch zur Klärung unklarer Cholangiopathien anderer Ursache indiziert [8, 25, 37].

Histologische Befunde der PSC. Die präformierten Gallengänge sind von einer konzentrischen zwiebelschalenartigen Ödemfibrose betroffen, die mit lockerem lymphoplasmazellulärem Infiltrat assoziiert sein kann (Abb. 6). Dieses peribiliäre Fibrosemuster kann auch bei sekundären fibrosierenden Cholangiopathien auftreten und ist somit nicht spezifisch für die PSC. Degenerative Epithelveränderungen mit Apoptosen, in kleinen Gängen mit unregelmäßig über die Zirkumferenz verteilten Zellkernen (Abb. 11b) und manchmal Metaplasien in Form biliärer Hepatozyten treten hinzu. Als Grundlage werden wie bei der PBC eine deregulierte Autophagie und aktivierte Seneszenzmechanismen in den Cholangiozyten vermutet, die sekundär das peribiliäre Gewebemilieu verändern [32]. Folge fortschreitender Degeneration ist die zellarme fibröse Verödung früherer Gangabschnitte (Abb. 7). Umgebende Portalfeldbereiche enthalten wechselnd dichte lymphoplasmazelluläre Infiltrate. Eine Sklerosierung des gesamten Portalfeldes und portale venolitische Veränderungen können hinzutreten. Eine lineare Verbreiterung der biliären Basalmembran, sichtbar insbesondere in der PAS-Färbung, kann um kleine interlobuläre Gallengänge beobachtet werden (Abb. 7; [9]). Im periportalen Leberparenchym können als Zeichen der Cholestase eine fedrige Parenchymzelldegeneration, Mallory-Denk-Körper, Anreicherung von Kupfer und kupferbindendem Protein in Hepatozyten hinzutreten. Die Stadieneinteilung der PSC erfolgt in 4 Stufen ähnlich wie bei der PBC [27]. Da die PSC zumeist ungleich im Lebergewebe vorschreitet, liegen oft unterschiedliche Stadien nebeneinander vor.

Die *sklerosierende Cholangitis mit granulozytären epithelialen Läsionen* wurde als Sonderform einer primären sklerosierenden Cholangitis oder Variante der PSC herausgearbeitet [46]. Bei ihr sind neben einer gemischtzelligen portalen Entzündung mit Interfaceaktivität und

Abb. 10 ▲ Autoimmunhepatitis (AIH)-primäre-sklerosierende-Cholangitis (PSC)-Overlap. **a** AIH-Komponente mit Lymphfollikel, Grenzflächenhepatitis und portozentraler Ausfallstraße. **b** Die Glutaminsynthetasereaktion umgrenzt einen perivenolären Ausfallbereich (Klinik: 16 Jahre, m, GPT 313 U/l, GGT 934 U/l, ANA > 1: 1600, IgG 20 mg/dl)

Abb. 11 ▲ Autoimmunhepatitis (AIH)-primäre-sklerosierende-Cholangitis (PSC)-Overlap (gleicher Fall wie [Abb. 10](#)). **a** PSC-Komponente mit degenerativ verändertem interlobulärem Gallengang in fibrosierter portaler Matrix. **b** Lymphozytäres Infiltrat um degenerativ veränderte Gangtapete mit ungleich verteilten Zellkernen, Apoptose, Zytoplasmavakuolen und deutlich sichtbarer biliärer Basalmembran

periportaler Fibrose ([Abb. 8a](#)) granulozytäre epitheliale Läsionen (GEL) der histologische Leitbefund. GEL sind durch eine fokale extensive Infiltration der Epitheltapete präformierter Gallengänge durch neutrophile Granulozyten gekennzeichnet gefolgt von Disruptionen des Gangepithels ([Abb. 8b](#)). Diese Cholangitisform findet ihre histologische Analogie in der autoimmunen Pankreatitis Typ 2 und kann mit einem Morbus Crohn vergesellschaftet sein. Das gute

und dauerhafte Ansprechen der sklerosierenden Cholangitis mit GEL auf Steroide begründet die diagnostische Charakterisierung dieser Erkrankung [46].

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen ist das Spektrum der sekundären sklerosierenden Cholangitiden mit definierter alternativer Ätiologie, z. B. bedingt durch Gallengangsobstruktion, Ischämie, Infektionen oder anderweitige immunologisch bedingte Erkrankungen

[37]. Eine wichtige Differenzialdiagnose der PSC im Kindes- und Jugendalter ist die Langerhans-Zell-Histiozytose, die hepatisch bevorzugt Gallengänge affektiert und mit granulomartigen Infiltraten und insbesondere gallengangsveröden den Sklerosen einhergeht ([Abb. 9a](#); [40]). Eosinophil-granulozytäre Infiltrate sowie die Expression von Langerin, CD1a ([Abb. 9b](#)) und S100-Protein in den atypischen Histiozyten sind diagnostisch wegweisend. Weiterhin abzugrenzen sind sekundäre sklerosierende Cholangitiden, schließlich das entlang der Portalfelder ausgebreitete, nichtmassebildende Cholangiokarzinom [48].

Overlapsyndrome

Hierunter fallen autoimmune Lebererkrankungen mit klinischen, serologischen, immunserologischen und histologischen Schnittmengenbefunden zwischen AIH und PBC oder AIH und PSC ([Tab. 5](#); [5]). Ein Overlap zwischen PBC und PSC ist nur für Einzelfälle beschrieben [17]. Die Schnittmengenbefunde sind nicht standardisiert definiert [5, 17].

AIH-PBC-Overlap-Befunde sollen histologisch neben floriden Gallengangs-läsionen als Zeichen der PBC auch eine signifikante lymphozytäre Interfaceaktivität als Zeichen einer AIH-Komponente aufweisen. Geringe Grenzflächenaktivität im Rahmen einer PBC reichen nicht zur Diagnose eines AIH-PBC-Overlapsyndroms aus. Die Diagnose von AIH-PBC-Overlapsyndromen hat therapeutische Relevanz: Die mit Ursodesoxycholsäure therapierte PBC bedarf keiner zusätzlichen Steroidbehandlung, die die Osteoporoseneigung der PBC-Patienten verstärken würde. Andererseits lässt sich der Progress der Fibrose bei einem AIH-PBC-Overlapsyndrom durch eine Steroidtherapie hemmen.

Beim AIH-PSC-Overlapsyndrom sind als PSC-Komponente die großen und/oder kleinen Gallengänge beteiligt. In letzterem Falle kann die Diagnose gegebenenfalls an der Biopsie gestellt werden. Bei Kindern firmiert dieses Krankheitsbild auch unter dem Begriff der autoimmunen sklerosierenden Cholangitis (AISC, ASC) ([28, 37]; [Abb. 10](#)

Abb. 12 ◀ IgG4-assoziierte Lebererkrankung mit portalfeldverbindender biliärer Fibrose, peridukta-
ler Fibrose und Infiltration durch
IgG4-exprimierende
Plasmazellen, >20
pro HPF x40

Abb. 13 ▲ Reaktives hämophagozytisches Syndrom. **a** Mit läppchenzentral akzentuiertem Parenchy-
mausfall und T-Zell-reicher Infiltration (obere Bildhälfte). **b** Makrophagenaktivierung und Erythro-
phagozytose im Ausfallbereich (29 Jahre, w, Polyserositis, wechselnde Gelenkbeschwerden, sich an-
bahnendes Leberversagen; in Kindheit chronische Polyarthrit; Befundnormalisierung unter Korti-
son)

und 11). Die Erkrankung ist in frü-
hen Stadien steroidresponsibel, ist aber
im Langzeitverlauf prognostisch un-
günstiger als die reine AIH, wenn die
therapierefraktäre PSC fortschreitet [28].

IgG4-assoziierte Erkrankungen

Die IgG4-assoziierte Erkrankung kann
sich als systemische, chronische, fibro-
inflammatorische Entzündung mit zahl-
reichen IgG4-positiven Plasmazellen und
erhöhtem IgG4-Spiegel im Serum in na-

hezu allen Organen manifestieren, so als
autoimmune Pankreatitis Typ 1, weiter-
hin in den Gallenwegen, den Speichel-
drüsen, seltener in der Leber [15]. Bezo-
gen auf die Leber sind zu unterscheiden:

Der *hepatische lymphoplasmozyti-
sche inflammatorische Pseudotumor* – er
ist durch eine storiforme fibroblastä-
re Herdentzündung mit dominieren-
dem lymphoplasmozytischem Infiltrat
einschließlich zahlreicher IgG4-expri-
mierender Plasmazellen und obliterie-
renden Phlebitis gekennzeichnet und
gegenüber dem fibrohistiozytischen in-
flammatorischen Pseudotumor und in-
flammatorischen Spindelzellneoplasien
abzugrenzen [40].

Die *IgG4-assoziierte sklerosierende
Cholangitis* [15, 47, 48] – diese ist in
95 % der Fälle mit einer Pankreatitis
Typ I assoziiert, seltener mit anderen
Manifestationen einer IgG4-assoziierten
Erkrankung wie Sialadenitis, Dakryo-
adenitis oder retroperitonealer Fibrose.
Sie betrifft insbesondere Männer älter
als 50 Jahre, besitzt somit ein höhe-
res Manifestationsalter als die PSC. Sie
führt zu einer storiformen Fibrose mit
lymphoplasmazellulären Infiltraten um
große Gallengänge, die im Gegensatz zur
PSC eine intakte Epithelapete aufweisen.
Im Bereich peripherer Portalfelder bzw.
in der Leberbiopsie sind diese Infiltra-
te um kleine Gallengänge ausgerichtet,
weisen aber im Gegensatz zur PSC kei-
ne fibroobliterierende Gangsklerose auf
(Abb. 12). Eine portale Venolitis sowie
eine Vermehrung IgG4-exprimierender
Plasmazellen auf >10/HPF sind weitere
Bausteine der Diagnose [15, 37]. Die
Vermehrung IgG4-exprimierender Plas-
mazellen oder erhöhte IgG4-Werte im
Serum als einzige Befunde reichen zur
Diagnose nicht aus.

Die *IgG4-assoziierte autoimmune He-
patitis*, erstmals beschrieben von Ume-
mura et al. [41], erfüllt die histologischen
Kriterien einer autoimmunen Hepatitis
und ist zudem durch eine vermehrte
Infiltration durch IgG4-exprimieren-
de Plasmazellen und erhöhte IgG4-
Serumspiegel gekennzeichnet [42]. Legt
man als diagnostische Kriterien für die
IgG4-AIH den Nachweis von mindes-
tens 10 IgG4-positiven Plasmazellen/HPF
in Kombination erhöhter Serum-IgG4-

Tab. 5 Klinisch-pathologische Befunde bei Varianten autoimmuner Lebererkrankungen. (Nach Washington et al. [43])

	AIH-PBC-Overlap	AIH-PSC-Overlap
Alter	50–60	Kinder, 30–40
Geschlecht	w >> m	m > w; bei Kindern m = w
Autoantikörper	ANA, SMA, LKM, SLA/LP AMA-PDH E2	ANA, pANCA
Biochemische Tests	Transaminasen, AP, GGT, Immunglobuline erhöht	Transaminasen, AP, GGT erhöht; bei Kindern Immunglobuline erhöht

AIH Autoimmune Hepatitis, *ANA* antinukleäre Antikörper, *AP* alkalische Phosphatase, *GGT* Gamma-Glutamyltransferase, *LKM* Liver-Kidney-Mikrosomen-Antikörper, *pANCA* antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Muster, *PBC* primäre biliäre Cholangitis, *PSC* primäre sklerosierende Cholangitis, *SLA/LP* lösliches Leberantigen/Leber-Pankreas-Antikörper, *SMA* glattmuskuläre Antikörper

Spiegel zugrunde [33], ist diese Entzündung sehr selten. Sie wird auch bei Kindern beobachtet. Hinsichtlich der Leberenzymverschiebung im Serum und dem Auftreten von ANA unterscheiden sich IgG4-AIH und klassische AIH nicht. Sie scheint rasch auf eine Corticoidtherapie anzusprechen. Ob die IgG4-AIH ein Subtyp der AIH darstellt oder dem Spektrum der systemischen IgG4-assoziierten Erkrankung zuzurechnen ist, ist noch nicht abschließend geklärt [17, 29].

Mitbeteiligung der Leber im Zusammenhang mit extrahepatischen Autoimmunerkrankungen

Ein breites Spektrum primär extrahepatischer autoimmuner Erkrankungen kann bei AIH zeitgleich oder sequenziell beobachtet werden, insbesondere rheumatoide Arthritis, Autoimmunsialadenitis, systemischer Lupus erythematoses [17, 37].

Hashimoto-Thyreoiditis und Sjögren-Syndrom begleiten nicht selten die PBC. Bei etwa 60–80 % der PSC in Nordeuropa und Nordamerika findet sich eine meta- oder synchrone chronische entzündliche Darmerkrankung, meist Colitis ulcerosa, seltener ein Morbus Crohn. Etwa 3 % der Colitis-ulcerosa-Fälle sind mit einer PSC assoziiert [37].

Zöliakie und autoimmune Lebererkrankungen: Bei 39–47 % erwachsener und 26–57 % pädiatrischer Zöliakiepatienten werden erhöhte Transaminasen beobachtet. Die hepatitischen Veränderungen in der Leberbiopsie sind meist gering und unter glutenfreier Diät re-

versibel [3]. Einzelfälle einer schweren entzündlichen Lebererkrankung bis zur Zirrhose sind beschrieben. Bei Zöliakie besteht ein 4- bis 10fach erhöhtes Risiko für spezifische autoimmune Lebererkrankungen wie AIH, PBC und PSC [4].

Die *noduläre regeneratorsche Hyperplasie* kann im Rahmen verschiedener immunologischer Grunderkrankungen so bei schwerer rheumatoider Arthritis bzw. dem Felti-Syndrom wie auch im Rahmen des Antiphospholipidsyndroms beobachtet werden. Für diesen nichtzirrhotischen mikronodulären Leberumbau werden entzündlich-obliterative Veränderungen kleiner Portalvenenäste verantwortlich gemacht. Aber auch eine endotheliotoxische Wirkung von Azathioprin, eine häufige Komponente der AIH-Therapie, kann eine pathogenetische Rolle spielen [4].

Das *reaktive hämophagozytische Syndrom (rHS)* bzw. *Makrophagenaktivierungssyndrom* ist durch eine reaktive Histiozytenproliferation mit Phagozytose von Hämatopoesezellen und durch eine ausgeprägte T-Zell-Aktivierung und mit exzessiver Bildung proinflammatorischer Zytokine, dem „Zytokinsturm“ gekennzeichnet. Vor dem Hintergrund einer Autoimmunerkrankung wird das rHS insbesondere im Rahmen der juvenilen Form der rheumatoiden Arthritis (Morbus Still) [7, 10] oder bei Kollagenosen wie dem Lupus erythematoses beschrieben. Histologisch steht die Hyperplasie sinusoidaler Histiozyten mit Erythrophagozytose im Vordergrund (Abb. 13). Hinzutreten können Leberzellnekrosen, makrovesikuläre Steatose,

lobuläre Granulome und ein hepatitisches Bild mit Leberzellnekrosen bis zu einer schweren entzündlichen Leberschädigung. Der Schwerpunkt der Entzündung liegt im Gegensatz zur AIH im Leberparenchym, Gallengangsaffektion und Piecemealnekrosen stehen im Hintergrund ([13]; Abb. 13). Für die Therapie ist es zwingend erforderlich, zwischen infektionsassoziierten rHS und rHS im Rahmen einer autoimmunen Grunderkrankung zu unterscheiden. Letztere sind mit Kortikoiden und gegebenenfalls ergänzenden Immunsuppressiva anzugehen. Bei ersteren hingegen steht die Behandlung der zugrunde liegenden Infektion im Vordergrund.

Beziehungen zwischen autoimmuner Lebererkrankung und medikamenteninduzierter Leberschädigung

Es lassen sich 3 Möglichkeiten unterscheiden [17]:

- Eine Medikamentenunverträglichkeit, die eine AIH imitiert. Die zugrunde liegende immunallergische Reaktion kann serologisch mit einer Hypergammaglobulinämie, ANA und ASMA einhergehen und histologisch durch eine portal/periporale Infiltration durch Lymphozyten, Plasmazellen, eosinophile Granulozyten, im Verlauf durch periporale und portozentrale Brückenfibrosen gekennzeichnet sein.
- Eine Medikamentenunverträglichkeit, die eine zusätzliche AIH verdeckt.
- Eine AIH, die medikamentös induziert wird. Hierfür bekannte Medikamente sind u. a. Nitrofurantoin und Minocyclin, des weiteren alpha-Methyldopa, Clometacin, Statine, Interferon, TNF-alpha-Antagonisten.

Die histomorphologische Schnittmenge zwischen genuiner AIH und medikamentös induzierter Leberschädigung (DILI) ist groß. Stärkere portale, periporale und lobuläre Entzündungsaktivität, der Plasmazellreichtum portal und lobulär, Leberzellrosetten und Emperipolesis sprechen eher für eine AIH, während neutrophil-granulozytäre Infiltrate und

Abkürzungen	
AIH	Autoimmunhepatitis
AISC, ASC	Autoimmune sklerosierende Cholangitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
AMA-PDC-E2	Antimitochondriale Antikörper gegen E2-Untereinheit des Pyruvathydrogenasekomplexes bzw. AMA M2a
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
APECED	Autoimmune Polyendokrinopathie-Candidiasis-ectodermale Dystrophie
AST	Aspartat-Aminotransferase
DILI	Arzneimittelinduzierter Leberschaden, „drug-induced liver injury“
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie
GEL	Granulozytäre epitheliale Läsionen
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, entspricht AST
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase, entspricht ALT
gp210	Nukleäres Glycoprotein 210 (Bestandteil des Kernporenkomplexes)
LC-1	Antikörper gegen Leberzytosolprotein Typ 1
LKM	Antikörper gegen Leber-Nieren-Mikrosomen
LP	Antikörper gegen Leber-Pankreas-Antigen
mHAI	Modifizierter Hepatitis-Aktivitätsindex
MRCP	Magnetresonananz-Cholangiopankreatikografie
pANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Muster
PBC	Primäre biliäre Cholangitis
PSC	Primäre sklerosierende Cholangitis

Abkürzungen (Fortsetzung)	
SLA	Antikörper gegen lösliches Leberantigen
SMA	Antikörper gegen glatte Muskulatur

hepatozelluläre Cholestase eher bei DILI zu finden sind [38].

AIH-ähnliche Medikamentenreaktionen sprechen wie eine AIH auf eine hoch dosierte Steroidtherapie an. Bleibt nach Absetzen des kritischen Medikamentes und Zurückfahren der Steroidtherapie ein Rückfall der Erkrankung aus, spricht dies für eine hepatitisartige Medikamentenreaktion [17]. Zur Prüfung auf mögliche Medikamententoxizität helfen Datenbanken, z. B. NIH LiverTox Database, orientierend weiter.

Bei der der bioptischen Diagnostik autoimmuner Lebererkrankungen ist die vertrauensvolle Zusammenarbeit mit einem kompetenten klinischen Partner ein wichtiger Diagnosebaustein.

Fazit für die Praxis

- Die **Autoimmunhepatitis (AIH)** geht im typischen Fall mit Autoantikörperbefunden im Serum, einer Hypergammaglobulinämie vom Typ IgG und kennzeichnenden histopathologischen Merkmalen einher.
- Die histologisch kennzeichnenden Befunde sind das Bild einer chronischen Hepatitis mit plasmazellreicher dominierender Grenzflächenaktivität, Rosettierung der Hepatozyten und Emperipolose. Diese Befunde gehen in die interdisziplinären Scoringssysteme zur AIH-Diagnose ein. Damit ist die Leberbiopsie ein integraler Bestandteil der AIH-Diagnostik.
- Entsprechend den unterschiedlichen Verlaufsformen kann sich die AIH auch mit varianten histologischen Befunden so dem Bild einer subakuten Dystrophie oder einer akuten Hepatitis oder Leberzirrhose primär manifestieren.
- Die **primäre biliäre Cholangitis (PBC)** betrifft vornehmlich Frauen des mittleren Lebensalters, geht mit antimi-

tochondrialen Autoantikörpern oder besonderen antinukleären Antikörpern einher und befällt ausschließlich intrahepatische Gallengänge im typischen Falle in Form chronischer, nichteitriger, destruierender Gallengangsläsionen.

- Die **primäre sklerosierende Cholangitis (PSC)** betrifft vornehmlich jüngere Männer, aber auch Kinder, kann mit uncharakteristischen Autoantikörperbefunden einhergehen und befällt extra- und/oder intrahepatische Gallengänge. Histologischer Schlüsselbefund ist die zwiebelschalenartige periduktale Fibrose bis zur verödenden Gangsklerose. Die Small-Duct-PSC betrifft ausschließlich intrahepatische Gallengänge.
- Als **Overlapssyndrome** werden histopathologische Schnittmengenbefunde aus AIH und PBC oder AIH und PSC bezeichnet.
- Medikamenteninduzierte Leberschädigungen** können mit für eine AIH typischen immunserologischen Befunden einhergehen und histologisch eine AIH imitieren oder eine AIH induzieren oder eine vorbestehende AIH überdecken.
- Der **Leberbiopsie** kommt eine gewichtige Rolle zu bei der Diagnose der AIH und ihrer Varianten, der Small-Duct-PSC, der AMA-negativen PBC, der IgG4-assoziierten Entzündungen und der Abgrenzung gegenüber konkurrierenden Lebererkrankungen, insbesondere der medikamentösten Leberschädigung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Hans-Peter Fischer
Institut für Pathologie, Universität Bonn
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn,
Deutschland
hans-peter.fischer@ukbonn.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H.-P. Fischer und D. Goltz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Abe K, Takahashi A, Nozawa Y et al (2014) The utility of IgG, IgM, and CD138 immunohistochemistry in the evaluation of autoimmune liver disease. *Med Mol Morphol* 47:162–168
2. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW et al (1999) International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 31:929–938
3. Anania C, De Luca E, De Castro G, Chiesa C, Paficio L (2015) Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol* 21:5813–5822
4. Bellamy C, Burt AD (2018) The liver in systemic disease. In: Burt AD, Portmann BC, Hübscher SG (Hrsg) *MacSween's pathology of the liver*, 7. Aufl. Churchill Livingstone, Edinburgh, S966–1018
5. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E (2011) Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 54:374–385
6. de Boer YS, van Nieuwkerk CM, Witte BI, Mulder CJ, Bouma G, Bloemena E (2015) Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology* 66:351–362
7. Bruck N, Schnabel A, Hendrich CM (2015) Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol* 159:72–83
8. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, Collier J, Dyson JK, Jones DEJ, Patanwala I, Thain C, Walmsley M, Pereira SP (2019) British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 68:1356–1378
9. Colling R, Verrill C, Frier E et al (2016) Bile duct basement membrane thickening in primary sclerosing cholangitis. *Histopathology* 68:816–842
10. Cortis E, Insalaco A (2006) Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr Suppl* 95:38–41
11. Couto CA, Bittencourt PL, Porta G et al (2014) Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 59:592–600
12. Dahlan Y, Smith I, Simmonds D, Jewell LD, Wanless I, Heathcote EJ et al (2003) Pediatric onset primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 125:1476–1479
13. De Kerguenec C, Hillaire S, Molinier V, Gardin C, Degott C, Erlinger S, Valla D (2001) Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 96:854–857
14. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG et al (2016) 2016 Comprehensive update of the Banff Working Group on Liver allograft pathology: Introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 16:2816–2835
15. Deshpande V, Sainani NI, Chung RT et al (2009) IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. *Mod Pathol* 22:1287–1295
16. Deshpande V, Zen Y, Chan JKC et al (2012) Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 25:1181–1192
17. EASL (2015) EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 63:971–1004
18. EASL (2017) Clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 67:145–172
19. Estradas J, Pascual-Ramos V, Martinez B et al (2009) Autoimmune Hepatitis with giant cell transformation. *Ann Hepatol* 8:837–839
20. Gurung A, Assis DN, McCarty TR, Mitchell KA, Boyer JL, Jain D (2018) Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal. *Hum Pathol* 82:51–60
21. Hennes EM, Zeniya M, Czaja A, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL et al (2008) Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48:169–176
22. Ishak K, Baptista A, Bianchi I et al (1995) Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 22:696–699
23. Kerkar N, Vergani D (2018) De novo autoimmune hepatitis—is this different in adults compared to children? *J Autoimmun* 35:26–33
24. Lee H, Stapp RT, Ormsby AH, Shah VV (2010) The usefulness of IgG and IgM immunostaining of periportal inflammatory cells (Plasma cells and lymphocytes) for the distinction of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis and their staining pattern in autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Clin Pathol* 133:430–437
25. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME (2015) ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 110:646–659
26. Lintas C, Cappa M, Comparcola D, Nobili V, Fierabracci A (2008) An 8-year-old boy with autoimmune hepatitis and Candida onychosis as the first symptoms of autoimmune polyglandular syndrome (APS1): identification of a new homozygous mutation in the autoimmune regulator gene (AIRE). *Eur J Pediatr* 167:949–953
27. Ludwig J, La Russo NF, Wiesner RH et al (1986) Primary sclerosing cholangitis. In: Peters R, Craig JR (Hrsg) *Liver pathology: contemporary issues in surgical pathology*. Churchill Livingstone, New York, S193–213
28. Mieli-Vergani G, Vergani G, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, Fischler B, Gupta G, Hierro L, Indolfi G, Jahnke J, Smets F, Verkade J, Hadzić N (2018) Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 66:345–360
29. Minaga K, Watanabe T, Chung H, Kudo M (2019) Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease. *World J Gastroenterol* 25:2308–2314
30. Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A et al (2007) Anti-gp210 and Anti-Centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 45:118–127
31. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K et al (2010) Application of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement. *Pathol Int* 60:167–174
32. Nakanuma Y, Sasaki M, Harada K (2015) Autophagy and senescence in fibrosing cholangiopathies. *J Hepatol* 62:934–945
33. Nakanuma Y, Ishizu Y, Zen Y, Harada K, Umemura T (2016) Histopathology of IgG4-related autoimmune hepatitis and IgG4-related hepatopathy in IgG4-related disease. *Semin Liver Dis* 36:229–241
34. Ozaslan E, Efe C, Ozaslan NG (2016) The diagnosis of antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 5:553–561
35. Portman B, Zen Y (2012) Inflammatory disease of the bile ducts-cholangiopathies: liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. *Histopathology* 60:236–248
36. Scheuer PJ (1967) Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 60:1257–1260
37. Strassburg CP, Beckebaum S, Geier A et al (2017) S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 55:1135–1226
38. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, Lucena MI, Castiella A, Lindor K, Björnsson E (2011) The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 54:931–939
39. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA (2015) Role of histopathology in autoimmune hepatitis. *Dig Dis* 33(suppl 2):53–64
40. Torbensen T, Zen Y, Yeh MM (2018) Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts, 4. Aufl. *Atlas of Tumor Pathology (AFIP Fascicle 27)*
41. Umemura T, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K (2007) Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 46:463–471
42. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Yoshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, Kawa S, Nakanuma Y, Tanaka E (2011) Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 46(Suppl):48–55
43. Washington MK, Manns MP (2018) Autoimmune hepatitis. In: Burt AD, Portmann BC, Hübscher SG (Hrsg) *MacSween's pathology of the liver*, 7. Aufl. Churchill Livingstone, Edinburgh, S491–514
44. Weismüller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY et al (2017) Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 152:1975–1984
45. Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, Oda S, Nakano M, Yokosuka O (2011) Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 46:378–390
46. Zen Y, Grammatikopoulos T, Heneghan MA, Vergani D, Mieli-Vergani G, Portman BC (2012) Sclerosing cholangitis with granulocytic epithelial lesion. A benign form of sclerosing cholangiopathy. *Am J Surg Pathol* 36:1555–1562

47. Zen Y, Harada K, Sasaki M et al (2004) IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 28:1193–1203
48. Zen Y, Hübscher SG, Nakanuma Y (2018) Bile duct diseases. In: Burt AD, Portmann BC, Hübscher SG (Hrsg) *MacSween's pathology of the liver*, 7. Aufl. Churchill Livingstone, Edinburgh, S515–593

Bisher unbekannte Ursachen von Schilddrüsenkrebs entdeckt

Unter Leitung der Universitätsmedizin Mainz hat ein internationales Forschungsteam eine Reihe von Proteinen als mögliche Ziele für Medikamente gegen Schilddrüsenkrebs identifiziert. Wie die Wissenschaftler in der Zeitschrift „Nature Communications“ berichten, könnten ihre Entdeckungen möglicherweise auch zur Entwicklung von Medikamenten für solche PTC-Patienten führen, denen bisher nur schwer geholfen werden kann.

Das sogenannte papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) ist die häufigste Krebserkrankung der Schilddrüse. Mehrere Tausend Menschen in Deutschland erhalten jährlich diese Diagnose. Viele von ihnen können geheilt werden, bei einigen wirkt die entsprechende Standardbehandlung jedoch nicht. Ein internationales Forschungsteam unter Leitung der Universitätsmedizin Mainz hat nun bisher unbekannte Proteine und eine bisher unbekannte Fusion zweier Gene als Ursachen der Krankheit herausgefunden. Wie die Wissenschaftler in der Zeitschrift „Nature Communications“ berichten, könnten ihre Entdeckungen möglicherweise auch zur Entwicklung von Medikamenten für solche PTC-Patienten führen, denen bisher nur schwer geholfen werden kann.

Das Team aus Wissenschaftlern mehrerer in- und ausländischer Forschungseinrichtungen unter Leitung von Prof. Dr. Krishnaraj Rajalingam, Leiter der Cell Biology Unit der Universitätsmedizin Mainz, hatte mit einer Kombination verschiedener Methoden, darunter die sogenannte RNA-Sequenzierung, sämtliche Gene und Proteine in Tumorgewebe und gesundem Gewebe von Patienten mit dem papillären Schilddrüsenkarzinom untersucht. Bereits bekannt war, dass bei der Mehrzahl der Patienten mit dieser Krankheit eine Mutation eines der als BRAF und RAS bezeichneten Onkogene vorliegt. Ziel der Forscher war es, die Tumorentwicklung besser zu verstehen, die in Abwesenheit dieser häufigen Mutationen abläuft.

Als Forschungsansatz für ihre Analyse wählten die Forscher eine Kombination aus Proteomik- und Genomik-Technologien. Als Resultat fanden sie eine Reihe bisher unbekannter Proteine, welche die Entstehung von Tumoren fördern und sich deshalb als Ziele für mögliche neue Medikamente eignen. Im Erbgut eines Patienten entdeckten sie außerdem ein bisher unbekanntes TFG-

RET Fusionsprotein. Durch weitere Analysen stellten sie zudem fest, dass auch das durch die Fusion der beiden Gene TFG und RET gebildete Protein zur Entstehung von Tumoren führt und damit ebenfalls ein Ansatzpunkt für die Medikamentenentwicklung darstellt. Die Studie ist ein Ergebnis eines von der Deutschen Krebshilfe geförderten Forschungsprojekts von Prof. Dr. Krishnaraj Rajalingam zum Aufbau einer Sammlung von Gewebekulturen von Schilddrüsentumoren. Maßgeblich an dem Projekt beteiligt sind neben der Cell Biology Unit die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (AVTC) sowie das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz.

„Die intensive Zusammenarbeit reicht von der Auswahl der Patienten über die Sammlung und Qualitätskontrolle der Gewebeproben bis zur Analyse der Gene und Proteine sowie der Erforschung ihrer Rolle bei der Entstehung der Tumoren“, sagt Professor Rajalingam. Das Projekt sei ein gelungenes Beispiel dafür, wie man Fragestellungen und Ergebnisse von der Klinik ins Labor und zurück transferieren könne.

Originalpublikation: Proteogenomics analysis unveils a TFG-RET gene fusion and druggable targets in papillary thyroid carcinomas; Aswini Krishnan, Jean Berthelet, et al; *Nature Communications* 11, 2056 (2020); <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15955-w>

Kontakt: Univ.-Prof. Dr. Krishnaraj Rajalingam, Cell Biology Unit der Universitätsmedizin Mainz, E-Mail: krishna@uni-mainz.de

Quelle: PM 25.06.2020 der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz