

Αυτοάνοση Ηπατίτιδα: κλινική εικόνα, διαγνωστικά κριτήρια και θεραπεία

A. ΧΟΥΝΤΑ
A. ΕΛΕΖΟΓΛΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι ένα χρόνια φλεγμονώδες νόσημα του ήπατος που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα μιας αυτοάνοσης απάντησης κατά των ηπατοκυττάρων σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Η διάγνωσή της στηρίζεται στο συνδυασμό κλινικών, βιοχημικών, ανοσολογικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων και, ταυτόχρονα, μέσα από διαγνωστικές εξετάσεις, στον αποκλεισμό νοσημάτων του ήπατος άλλης αιτιολογίας με παρόμοια κλινική εικόνα. Παρατηρείται σημαντική ποικιλομορφία στις κλινικές μορφές της αυτοάνοσης ηπατίτιδας, στη βαρύτητά της, αλλά και στην ανταπόκριση στη θεραπεία και για το λόγο αυτό έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες ταξινόμησης των ασθενών με βάση κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους για τη διευκόλυνση της κλινικής διερεύνησης, την επιλογή της καλύτερης θεραπευτικής στρατηγικής και την ορθότερη εκτίμηση της πρόγνωσής τους. Στην παρούσα ανασκόπηση αναφερόμαστε στην παθογένεια και στην κλινική εικόνα της αυτοάνοσης ηπατίτιδας, στα κριτήρια που υποβοηθούν τη διάγνωσή της καθώς και στους ορολογικούς τύπους της νόσου που συχνότερα απαντώνται στην κλινική πράξη, καθώς και στη συνύπαρξή της με τα ρευματικά αυτοάνοσα νοσήματα.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 17(4):298-315

Όροι ευρετηρίου: αυτοάνοσα νοσήματα ήπατος, αυτοάνοση ηπατίτιδα, ταξινόμηση, αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), αντισώματα έναντι λείων μυϊκών ινών (ASMA), αντισώματα έναντι διαλυτών ηπατικών αντιγόνων (αντι-SLA), αντισώματα έναντι μικροσωματικών αντιγόνων ήπατος νεφρών (αντι-LKM), αντισώματα έναντι κίτρουλλινικού πεπτιδίου (anti-CCP).

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος κατά κυτταρικών



Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική
Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο «Αττικόν»

αντιγόνων του ίδιου του οργανισμού οδηγεί σε μία «λανθασμένη» ανοσολογική απάντηση που καλείται αυτοάνοση απόκριση (αυτοανοσία) και χαρακτηρίζεται από παραγωγή αντισωμάτων που στρέφονται ενάντια στα «ίδια» κυτταρικά αντιγόνα (αυτοαντισώματα) ή και από επικράτηση αυτοδραστικών κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυτταρικών κλώνων. Η αυτοανοσία είναι μια κατάσταση διάσπασης των φυσιολογικών ανοσολογικών μηχανισμών ανοχής (εξάλειψη, ανοσολογική άγνοια, ανοσολογική ρύθμιση) με τους οποίους ο οργανισμός «αντιλαμβάνεται» τα κυτταρικά στοιχεία ως «ίδια» (self) και ασφαλή και όχι ως «ξένα» (non-self) και επιβλαβή. Ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία στους μηχανισμούς που φυσιολογικά ρυθμίζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη ή υπερβολική απόκριση και να προκαλέσει ιστική καταστροφή, είτε μέσω της εναπόθεσης των κυκλοφορούντων αυτοσυμπλεγμάτων (αυτοαντίσωμα – αυτοαντιγόνο – συμπλήρωμα), είτε μέσω της άμεσης κυτταροτοξικής δράσης των κυκλοφορούντων αυτοαντιδραστικών Τ-λεμφοκυττάρων (CD8+) στους ιστούς με τελικό αποτέλεσμα την εκδήλωση αυτοάνοσου νοσήματος¹. Οι κλινικές εκδηλώσεις των αυτοάνοσων νοσημάτων είναι ποικιλόμορφες και είναι δυνατόν να αφορούν είτε μόνο σε ένα όργανο (οργανοειδικά) ή είτε σε πολλά όργανα συγχρόνως (συστηματικά ή μη-οργανοειδικά), ενώ δεν είναι ασυνήθιστο ένα οργανοειδικό αυτοάνοσο νόσημα να παρουσιάζει παράλληλα και εκδηλώσεις από άλλα όργανα ή να συνυπάρχουν περισσότερα από ένα οργανοειδικά ή συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα (σύνδρομα επικάλυψης) στον ίδιο ασθενή.

Εξαιτίας της επικάλυψης ή της συνύπαρξης των κλινικών εικόνων, η ανασκόπηση κάποιων οργανοειδικών αυτοάνοσων νοσημάτων είναι χρήσιμη για το γιατρό που διαχειρίζεται νοσήματα με αυτοάνοση παθογένεια, όπως ο ρευματολόγος, γιατί μπορεί να εμφανιστούν συνεκφραζόμενα με το ρευματολογικό νόσημα στον ίδιο ασθενή.

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Τα αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος είναι οργανοειδικά, χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα αγνώστου

αιτιολογίας με παθογένεια που οφείλεται σε αυτοάνοση απόκριση έναντι ηπατικών κυττάρων-στόχων (ηπατοκύτταρα ή χολαγγειοκύτταρα) σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και η αυτοάνοση χολαγγειίτιδα είναι τα συχνότερα αυτοάνοσα ηπατικά νοσήματα, αλλά αρκετά συχνά στην κλινική πράξη παρατηρούνται και σύνδρομα επικάλυψης (overlap syndromes), καθώς και οριακές μορφές (outlier syndromes) των παραπάνω νοσημάτων.

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ) οφείλεται σε διαταραχή του ανοσολογικού συστήματος στην αναγνώριση και στην ανοχή των «ιδίων» ηπατικών πρωτεϊνών - αντιγόνων, που έχει ως αποτέλεσμα υπέρμετρη αυτό-ενεργοποίηση χυμικών και κυτταρικών ανοσολογικών μηχανισμών, πρόκληση χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης στο ήπαρ και νέκρωση των ηπατοκυττάρων. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι ειδικών ή και μη ειδικών πρωτεϊνών για το ήπαρ και από σημαντικό βαθμό πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία².

Η ΑΗ περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Waldestrom το 1950³. Προσβάλλει όλες τις ηλικίες, κυρίως γυναίκες (4:1) και παρουσιάζει δύο αιχμές ηλικιακής εμφάνισης στα 10-30 και στα 40-50 έτη. Ο επιπολασμός της νόσου στη Βορειοδυτική Ευρώπη υπολογίζεται σε 140-170 ασθενείς ανά 1.000.000 κατοίκους⁴, η μέση ετήσια επίπτωσή της είναι περίπου 0,7-1,6 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους και στις Η.Π.Α αντιστοιχεί στο 10-20% του συνόλου των χρόνιων ηπατοπαθειών. Στη χώρα μας αν και έχουν γίνει διάφορες μελέτες, δεν υπάρχουν ωστόσο αρκετά στοιχεία για την ακριβή επιδημιολογία της νόσου⁵.

1. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Από τους μηχανισμούς πρόκλησης αυτοανοσίας, δύο είναι αυτοί που φαίνεται να βρίσκουν εφαρμογή στην ΑΗ:

A. Μοριακή Μίμηση

B. Διαταραχή Ανοσολογικής Απόκρισης.

Ο όρος «μοριακή μίμηση» χρησιμοποιήθηκε

για πρώτη φορά από τον Snell το 1968, για να περιγράψει την έκφραση από τους ιούς αντιγόνων παρόμοιων με αντιγόνα του ξενιστή (ομολογία αμινοξέων μεταξύ «ίδιων» και «ξένων» κυτταρικών στοιχείων) που προκαλούν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Μοριακή μίμηση μεταξύ ηπατοτρόπων ιών και ηπατοκυττάρων πιθανολογείται ως πυροδοτικός μηχανισμός, ενώ παράλληλα η ελάττωση της λειτουργίας των κατασταλτικών Τ-λεμφοκυττάρων φαίνεται ως η κυρίως διαταραχή της ανοσολογικής απόκρισης κατά την πρόκληση της ΑΗ.

Δύο θεωρούνται οι πιθανοί μηχανισμοί της ιστικής βλάβης στο ήπαρ:

A. Εξαρτημένη από αντισώματα κυτταροτοξικότητα (μηχανισμός χυμικής ανοσίας)

B. Έκτοπη έκφραση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας τύπου II (μηχανισμός κυτταρικής ανοσίας).

Η παθογένεια της ΑΗ πυροδοτείται όταν ένα γενετικά προδιατεθειμένο άτομο, εκτίθεται σε έναν περιβαλλοντικό παράγοντα που μπορεί να είναι ιός, βακτήριο, χημική ουσία ή φάρμακο⁶. Ανοσογενετικές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση της ΑΗ με τα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA) του Μείζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας (MHC), το οποίο κωδικοποιείται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6⁷. Ο απλότυπος HLA-A1-B8-DR3 ανευρίσκεται περίπου στο 37% των ασθενών και χαρακτηρίζει άτομα νεαρής ηλικίας μικρότερης των 30 ετών, ιδιαίτερα γυναίκες, που εμφανίζουν υψηλή ενεργότητα νόσου, χαμηλή θεραπευτική ανταπόκριση και σημαντικό αριθμό υποτροπών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο απλότυπος αυτός σχετίζεται και με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), η αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια, ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης κ.ά. Ο γονότυπος HLA-DR4 αφορά συνήθως σε ασθενείς μεγαλύτερους των 40 ετών που εμφανίζουν μικρή ενεργότητα νόσου, υψηλή θεραπευτική ανταπόκριση και μικρό ποσοστό υποτροπών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο γονότυπος HLA-A11 σχετίζεται με συχνή εμφάνιση

εξωηπατικών εκδηλώσεων. Οι παράγοντες, περιβαλλοντικοί ή μη, που προκαλούν την εκδήλωση της ΑΗ σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα δεν είναι πλήρως γνωστοί, ωστόσο έχουν ενοχοποιηθεί ιογενείς λοιμώξεις από τον ιό της ιλαράς, της ηπατίτιδας Α, τον ιό Epstein Barr κ.ά. καθώς και η χορήγηση ιντερφερόνης.

2. ΜΟΡΦΕΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ

Οι κλινικές εκδηλώσεις ασθενών με ΑΗ διαφέρουν σε αριθμό και βαρύτητα και διακρίνονται στις παρακάτω μορφές:

2.1. Ασυμπτωματική μορφή

Το 20% περίπου των ασθενών δεν έχει εύρημα που να υποδηλώνει ηπατική νόσο⁸ και η διάγνωση τίθεται μετά από τυχαία κλινική ή εργαστηριακή εξέταση, με συχνότερα ευρήματα ηπατοσπληνομεγαλία και μέτρια ή μεγάλη αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Σε ποσοστό περίπου 25% των ασθενών τίθεται καθυστερημένα η διάγνωση, ενώ ήδη έχουν εμφανίσει ίκτερο, ασκίτη, κίρσους οισοφάγου και βρίσκονται στο στάδιο της κίρρωσης.

2.2. Οξεία μορφή

Ένα μικρό ποσοστό ασθενών, στους οποίους πιθανώς έχει προηγηθεί μεγάλη ασυμπτωματική περίοδος, εμφανίζεται με εικόνα οξείας ικτερικής ηπατίτιδας, σπανίως κεραυνοβόλου.

2.3. Συμπτωματική μορφή

Στους περισσότερους ασθενείς (60% των περιπτώσεων), η ΑΗ εκδηλώνεται με την τυπική κλινική εικόνα⁹, δηλαδή με κακουχία, καταβολή, ανορεξία, εύκολη κόπωση, ήπια πυρετική κίνηση (< 38°), απώλεια βάρους, αρθραλγίες, μυαλγίες, κνησμό με ή χωρίς εξάνθημα και διαταραχές εμμήνου ρύσης στις γυναίκες. Κατά την κλινική εξέταση μπορεί να συνυπάρχει ίκτερος, υπερτρίχωση, ακμή ή και τηλεαγγειεκτασίες¹⁰. Το 50% των ασθενών αυτών, συγχρόνως ή κατά την εξέλιξη της ΑΗ, πάσχει και από άλλο αυτοάνοσο νόσημα σε ένα τουλάχιστον όργανο εκτός του

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΤΕΙ ΜΕ ΑΗ

Υπερθυρεοειδισμός	Ρευματοειδής Αρθρίτιδα ^{63-67,69-71,73-75}
Θυρεοειδίτιδα Hashimoto ^{11,12}	Σύνδρομο Sjögren ^{13-24,62,70,76}
Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία	ΣΕΛ ^{62,70}
Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα	Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα ^{30,31}
Ελκώδης Κολίτιδα	Μικτή Νόσος του Συνδετικού Ιστού ^{14,24,79,80}
Κοιλιοκάκη	Συστηματικό Σκληρόδερμα - Πολυμυοσίτιδα ^{77,78}
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1	Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο ⁷⁶
Άποιος διαβήτης	Περικαρδίτιδα
Σύνδρομο Αυτοάνοσης Πολυενδοκρινοπάθειας τύπου Ι	Μελαγχρωστική Κνίδωση
	Πνευμονική Ίνωση
Εωσινοφιλικό Σύνδρομο	Σπειραματονεφρίτιδα
Μυασθένεια	Σύνδρομο Sweet
Λειχνοειδής Πιτυρίαση	Ιριδοκυκλίτιδα / Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet

ήπατος ή έχει κάποιο συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα¹¹. Συχνότερα συνυπάρχει δερματικό εξάνθημα αυτοανόσου αιτιολογίας, θυρεοειδίτιδα Hashimoto^{11,12}, αυτοάνοσος αιμολυτική αναιμία, ελκώδης κολίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)⁷⁰, σύνδρομο Sjögren (SjS)¹³⁻²⁴, συστηματικό σκληρόδερμα και πολυμυοσίτιδα⁷³ (πίνακας 1).

3. ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η ΑΗ είναι μια ετερογενής οντότητα και οι ορολογικοί τύποι της καθορίζονται από το είδος των αυτοαντισωμάτων και τους γενετικούς δείκτες που ανιχνεύονται στους πάσχοντες. Τα αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια, είτε μέσω αναστολής της αντιγονικής πρωτεΐνης έναντι της οποίας στρέφονται, είτε μέσω δημιουργίας ανοσοσυμπλεγμάτων με το ανάλογο αντιγόνο και ενεργοποίηση της αυτοανόσου φλεγμονής²⁵. Σύμφωνα με τα αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται στους ασθενείς, η ΑΗ ταξινομήθηκε το 1994 σε τρεις υποτύπους με διαφορετικά κλινικά, ανοσιακά, γενετικά και προγνωστικά χαρακτηριστικά²⁶ (πίνακας 2).

3.1. Αυτοάνοση Ηπατίτιδα τύπου 1 (ΑΗ-1)

Εκδηλώνεται στο 70% των ασθενών με ΑΗ,

είναι συχνότερη σε γυναίκες και εμφανίζει διφασική ηλικιακή κατανομή, με πρώτη έξαρση στις ηλικίες 15-30 ετών και δεύτερη 50-79 ετών. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) με στικτό ή διάχυτο τύπο ανοσοφθορισμού, αντισωμάτων έναντι των λείων μυϊκών ινών (ASMA)^{27,28}, σημαντικού βαθμού πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία (κυρίως IgG) και από την παράλληλη εκδήλωση και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα απλότυπο HLA-A1B8DR3 ή γονότυπο HLA-DR4. Σπάνια μπορεί να ανιχνευθούν αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (p-ANCA) ή έναντι του υποδοχέα της ασιαλογλυκοπρωτεΐνης (αντι-ASGP-R), ενώ τα ANA έναντι μονής ή διπλής έλικας (αντι-ssDNA ή αντι-dsDNA) είναι συνήθως αρνητικά.

Η ΑΗ-1 είχε ονομασθεί στο παρελθόν «λυκοειδής» ηπατίτιδα λόγω των θετικών ANA και της ανεύρεσης κυττάρων λύκου σε ποσοστό έως και 15% των ασθενών. Όμως ο όρος αυτός δεν πρέπει να χρησιμοποιείται γιατί η νόσος δεν αποτελεί εκδήλωση του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (ΣΕΛ), αλλά ανεξάρτητη νοσολογική οντότητα. Στους ασθενείς με ΑΗ-1 και εξωηπατικές εκδηλώσεις (αρθρίτιδα, πλευρίτιδα, εξάνθημα) συχνά προκύπτει κλινικό διαφοροδιαγνωστικό

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΥΠΩΝ ΑΗ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ	ΤΥΠΟΣ 1	ΤΥΠΟΣ 2	ΤΥΠΟΣ 3
Μέση ηλικία εμφάνισης	39 έτη	25 έτη (ενήλικες)	37 έτη
Συχνότητα υποτύπου	70%	4% (ενήλικες)	<4%
Φύλο	το 71% είναι γυναίκες	το 89% είναι γυναίκες	?
Κύρια αυτοαντισώματα	ANA ± ASMA	αντι-LKM1	αντι-SLA
Αντιγονικός στόχος	ακτίνη	P450 IID6	κυτταροκερατίνες τρανσφεράση της γλουταθειόνης αντι-LP
Άλλα αυτοαντισώματα	± p-ANCA, αντι-LP, αντι-ASGP-R	± αντι-LC1, αντι-LP, αντι-LKM3, αντι-ASGP-R	αντι-LP
Συνύπαρξη με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα	17% των ασθενών	40% των ασθενών	?
Ύφεση με πρεδνιζολόνη	70%	>90%	100%
Εξέλιξη σε κίρρωση	43%	82%	?

πρόβλημα με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και το ΣΕΛ. Η βιοψία ήπατος στα νοσήματα αυτά δεν αποκαλύπτει σοβαρή παρεγχυματική βλάβη ιστολογικά και η προσβολή του οργάνου είναι πολύ περιορισμένη.

3.2. Αυτοάνοση Ηπατίτιδα τύπου 2 (ΑΗ-2)

Χαρακτηρίζεται από την παρουσία ειδικών αυτοαντισωμάτων έναντι μικροσωμιακών αντιγόνων του ήπατος και των νεφρών (αντι-LKM, liver kidney microsomal antibodies) ή και αυτοαντισωμάτων κατά κυτοσολίων του ήπατος τύπου 1 (αντι-LC₁, antibodies against liver cytosol type 1)²⁹, απουσία ANA και ASMA, ενώ η υπεργαμμασφαιριναιμία που παρατηρείται δεν είναι μεγάλη και η τιμή της IgA είναι χαμηλή. Συχνά εμφανίζονται αντι-θυρεοειδικά αντισώματα (αντι-TPO και αντι-Tg) καθώς και αντισώματα έναντι των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου (APCA). Στον τύπο αυτό ανήκει περίπου το 4% των ενηλίκων με ΑΗ, ενώ είναι συχνότερος σε παιδιά ηλικίας 2-14 ετών. Η ΑΗ-2 παρουσιάζει επιπολασμό που διαφέρει γεωγραφικώς σημαντικά από 5 έως 10 περιπτώσεις/1.000.000 κατοίκους σε ορισμένες χώρες της Ευρώπης. Είναι εξαιρετικά σπάνια στις Η.Π.Α αλλά

και στην Ελλάδα. Συχνή είναι η συνύπαρξη της με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα^{30,31}, η θυρεοειδίτιδα^{11,12}, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, η αιμολυτική ή η μεγαλοβλαστική αναιμία, η ΡΑ, η ελκώδης κολίτιδα. Οι ασθενείς με θετικά τόσο τα αντι-LKM όσο και τα αντι-LC₁ είναι νεότεροι σε ηλικία και εμφανίζουν εντονότερη δραστηριότητα της νόσου σε σχέση με αυτούς που έχουν θετικά μόνο τα αντι-LKM αντισώματα. Οι ασθενείς που εμφανίζουν θετικά μόνο τα αντι-LC₁ νοσούν βαρύτερα από εκείνους με θετικά και τα δύο αυτοαντισώματα. Τα αντι-LC₁ αντισώματα αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη για την ΑΗ.

3.3. Αυτοάνοση Ηπατίτιδα τύπου 3 (ΑΗ-3)

Χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων έναντι διαλυτών ηπατικών αντιγόνων (αντι-SLA, antibodies against soluble liver antigens), δηλαδή αντιγονικών επιτόπων της κυτταροκερατίνης 8 και 18 ή από την παρουσία αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου ήπατος-παγκρέατος (anti-LP, antibodies against liver pancreas antigen). Ο τύπος αυτός εμφανίζεται στο μικρότερο ποσοστό των ασθενών με ΑΗ. Τα τελευταία χρόνια η μορφή αυτή

εντάσσεται στον τύπο AH-1 γιατί παρουσιάζει παρόμοια κλινική πορεία και σαφή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή.

4. ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

4.1. Αντιπυρηνικά Αντισώματα (ANA)

Τα ANA αποτελούν μια ετερογενή ομάδα αυτοαντισωμάτων που στρέφονται κατά διαφόρων αντιγονικών συστατικών του πυρήνα, ιστονικών και μη ιστονικών πρωτεϊνών, όπως το DNA (απλής ή διπλής έλικας), το tRNA, η λαμινίνη A, η λαμινίνη C, η κυκλική A κ.ά. και υποδεικνύουν ύπαρξη είτε συστηματικού, είτε οργανοειδικού αυτοανόσου νοσήματος³². Η ανίχνευσή τους στον ορό των ασθενών γίνεται σήμερα με τη χρήση του έμμεσου ανοσοφθορισμού. Το 4% του υγιούς πληθυσμού ηλικίας μικρότερης των 65 ετών, εμφανίζει θετικά ANA και το ποσοστό αυτό αυξάνεται με την ηλικία³³. Αναγνωρίζονται διάφοροι τύποι ανοσοφθορισμού, όπως ο ομοιογενής (μπορεί να παρατηρηθεί σε όλα τα αυτοάνοσα νοσήματα), ο στικτός (λεπτός ή αδρός), ο αντιπυρηνισκικός, ο περιφερικός (ειδικός για το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο), ο αντικυτταροπλασματικός (αντισώματα είτε κατά δομικών συστατικών των κυττάρων, όπως π.χ. των λείων μυϊκών ινών, είτε κατά συστατικών των κυτταρικών οργανυλλίων π.χ. των μιτοχονδρίων), ο αντικεντρομεριδιακός (στικτός τύπος ανοσοφθορισμού, ειδικός για το αντικεντρομεριδιακό αντιγόνο), καθώς και ποικίλοι συνδυασμοί των παραπάνω τύπων³³.

Θετικά ANA χαρακτηρίζουν την AH τύπου 1 και ανευρίσκονται σε ποσοστό περίπου 70% των περιπτώσεων. Ασθενείς με φθορισμό στικτού τύπου θεωρείται ότι εμφανίζουν τη νόσο σε πιο σοβαρή μορφή³⁴. Συνήθως, τα ANA συνυπάρχουν με τα αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών (ASMA) σε ποσοστό 86-91%.

4.2. Αντισώματα Έναντι Λείων Μυϊκών Ινών (ASMA)

Τα αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών (ASMA) αποτελούν υποκατηγορία των ANA που

στρέφονται κατά της F-ακτίνης του κυτταροσκελετού¹¹. Η ανίχνευσή τους γίνεται κατ' εξοχήν σε υποστρώματα ανθρώπινων κυτταρικών σειρών (π.χ. Hep2 κύτταρα), όπου δίνουν αντικυτταροπλασματικού τύπου ανοσοφθορισμό και εμφανίζουν χαρακτηριστική εικόνα «ιστού αράχνης». Ανιχνεύονται συχνά στα αυτοάνοσα νοσήματα, ενώ παρατηρούνται και σε άλλες ηπατοπάθειες, καθώς επίσης και σε κακοήθη νοσήματα³³. Χαρακτηρίζουν την AH-1 και σε ένα ποσοστό 34% μπορεί να αποτελούν και τη μόνη ένδειξη της νόσου. Με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής, τόσο τα ANA όσο και τα ASMA συνήθως αρνητικοποιούνται στην πλειονότητα των ασθενών, αλλά το γεγονός αυτό δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο ρόλος των ANA και ASMA δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμη σαφώς στην παθογένεια της AH-1 και η παρουσία τους στον ορό των ασθενών έχει μεγαλύτερη διαγνωστική παρά προγνωστική αξία.

Θετικά ANA ή ASMA ανιχνεύονται συχνά και σε ασθενείς με οξείες ή χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες A, B και κυρίως C αλλά, στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις, δεν παρουσιάζουν ειδικότητα έναντι της F-ακτίνης, όπως στην AH, αλλά στρέφονται κατά της βιμεντίνης^{11,35}. Υποστηρίζεται ότι ο μηχανισμός παραγωγής των αυτοαντισωμάτων στις χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες είναι η διαρκής ηπατοκυτταρική καταστροφή, η οποία, εξαιτίας της χρονιότητάς της, οδηγεί στην ανάδειξη «ίδιων» νέο-αντιγόνων. Σύμφωνα με μια μελέτη από τη Μ. Βρετανία, φαίνεται ότι ο κυρίαρχος μηχανισμός επαγωγής τους, τουλάχιστον στους ασθενείς με χρόνια λοίμωξη C, είναι η μοριακή μίμηση μεταξύ της πολυπρωτεΐνης του HCV και των αντιγονικών στόχων των ANA και ASMA του ξενιστή³⁶. Στην κλινική πράξη, οι ασθενείς με θετικά ANA και ASMA και χρόνια ενεργό ιογενή ηπατίτιδα μπορούν να λάβουν με ασφάλεια ιντερφερόνη-α, αν και μπορεί να εμφανίσουν αυτοπεριοριζόμενες αυτοάνοσες διαταραχές, σε αντίθεση με τους ANA / ASMA-αρνητικούς ασθενείς.

4.3. Αντισώματα Κατά Κυτταροπλάσματος Των Ουδετερόφιλων (ANCA)

Είναι αντισώματα που στρέφονται κατά διαφόρων συστατικών του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων κυττάρων και των μονοκυττάρων. Ανιχνεύονται με δύο εργαστηριακές μεθόδους:

α) με έμμεσο ανοσοφθορισμό, όπου εμφανίζονται ο κυτταροπλασματικός (διάχυτος ή κοκκιδής) τύπος ανοσοφθορισμού, ειδικός έναντι της πρωτεΐνης-3 (θετικά c-ANCA) και ο περιπυρηνικός, ειδικός έναντι της μυελοϋπεροξειδάσης (θετικά p-ANCA). Συχνά παρατηρείται ένας «άτυπος» ανοσοφθορισμός των ANCA έναντι της ελασάσης των λευκοκυττάρων, της λακτοφερίνης, της καθεψίνης G κ.ά. αντιγονικών στόχων.

β) με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA), όπου τον αντιγονικό στόχο αποτελούν οι πρωτεΐνες πρωτεΐνη-3 (PR3, αντι-PR3 αντισώματα που αντιστοιχούν στα c-ANCA) και η μυελοϋπεροξειδάση (MPO, αντι-MPO αντισώματα που αντιστοιχούν στα p-ANCA).

Τα ANCA αποτελούν πολύτιμους διαγνωστικούς και προγνωστικούς δείκτες σε ασθενείς με κοκκιωμάτωση Wegener (υψηλή ειδικότητα των c-ANCA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (p-ANCA και c-ANCA). Θετικά p-ANCA ή «άτυπες» μορφές ANCA ανιχνεύονται συχνά σε αυτοάνοσες παθήσεις, όπως στα φλεγμονώδη νοσήματα του έντερου (50-70% στην ελκώδη κολίτιδα, 10-30% στη νόσο του Crohn), στην πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (30%), στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (30%), στο σύνδρομο Felty (90%), στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο (10-20%), ενώ πολλές μελέτες έχουν αναφέρει την ανίχνευση υψηλών τίτλων p-ANCA στο 60-96% των ασθενών με AH-1^{37,38}. Τέλος, ασθενείς με λοιμώξεις ή χρήση φαρμάκων όπως η μινοκυκλίνη, η υδραλαζίνη, η προπυλθιουρακίλη και η D-πενικιλλαμίνη μπορεί να εμφανίσουν θετικά p-ANCA.

4.4. Αντισώματα Έναντι Υποδοχέα Της Ασιαλογλυκοπρωτεΐνης (Αντι-ASGP-R)

Ο υποδοχέας της ασιαλογλυκοπρωτεΐνης (ASGP-R) είναι μια πρωτεΐνη της μεμβράνης

του συμπλέγματος της ηπατοειδικής μεμβρανικής λιποπρωτεΐνης (LSP) των ηπατοκυττάρων, που συμμετέχει στη σύνδεση και ενδοκυττάρωση των γλυκοπρωτεϊνών που φέρουν τελικές ομάδες γαλακτόζης³⁹. Εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων της πυλαίας ζώνης. Αυτοαντισώματα κατά του ASGP-R ανιχνεύονται στους ασθενείς με AH-1 και AH-2^{40,41}, είναι οργανοειδικά και συσχετίζονται με τη βαρύτητα της ιστολογικής εικόνας της AH και την ανταπόκρισή της στη θεραπεία¹¹. Αντι-ASGP-R ανιχνεύονται, ωστόσο και σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση, αλκοολική ηπατοπάθεια ή χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες Β και C, έχοντας ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της διαγνωστικής τους ειδικότητας.

4.5. Αντισώματα Κατά Διαλυτών Ηπατικών Αντιγόνων (Αντι-SLA)

Τα αυτοαντισώματα αυτά στρέφονται ιδιαίτερα έναντι των κυτταροκερατινών 8 και 18 και των υποομάδων της S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης και περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1987^{42,43}. Συχνά συνυπάρχουν με τα ASMA και τα αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA) και χαρακτηρίζουν την AH-3.

4.6. Αντισώματα Έναντι Αντιγόνου Ήπατος-Παγκρέατος (αντι-LP)

Τα αντι-LP στρέφονται κατά στοιχείων του κυτταροπλάσματος των ηπατοκυττάρων και χαρακτηρίζουν την AH-3⁴⁴, ενώ ανευρίσκονται και στην AH-1 σε ποσοστό 17%, στην AH-2 στο 8% των ασθενών και σε ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β ή C (3%).

4.7. Αντισώματα Έναντι Μικροσωμιακών Αντιγόνων Ήπατος-Νεφρών (Αντι-LKM)

Τα LKM αυτοαντισώματα διακρίνονται σε τρεις τύπους:

α. Αντι-LKM₁

Χαρακτηρίζουν τους ασθενείς με AH-2 που δεν εμφανίζουν θετικά ANA και ASMA και απαντώνται πιο συχνά σε ασθενείς της Δυτικής Ευρώπης⁴⁵. Στρέφονται έναντι ομάδας ενζύμων του κυτο-

χρώματος P450. Το αντιγόνο-στόχος των LKM₁ ανευρίσκεται στην εξωτερική επιφάνεια της πλασματοκυτταρικής μεμβράνης των ηπατοκυττάρων, μεταξύ των αμινοξέων 254-271 και είναι μια μικροσωματική πρωτεΐνη 50kD, τμήμα του ενζυμικού συστήματος P450 IID6 E₁ του κυτοχρώματος P450, που συμμετέχει στο μεταβολισμό των φαρμάκων (β-αδρενεργικοί αναστολείς, αντιαρρυθμικά, αντικαταθλιπτικά κ.ά.). Ο κύριος β-λεμφοκυτταρικός επίτοπος στο κυτόχρωμα P450 IID6 είναι μια αλληλουχία 8 αμινοξέων που παρουσιάζει ομολογία με τη βασική πρωτεΐνη του ιού του απλού έρπητα τύπου I (HSV-I) και για το λόγο αυτό οι πάσχοντες από AH-2 παρουσιάζουν και αντισώματα έναντι του HSV-I⁴⁶. Παρόμοια αντισώματα ανιχνεύονται σε ποσοστό έως και 7% σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C ανεξαρτήτως γονότυπου του ιού⁴⁷, γεγονός που φαίνεται να οφείλεται σε διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ του επίτοπου P450 IID6, της πρωτεΐνης GOR-47-1 των ηπατοκυττάρων και μιας πρωτεΐνης C23 του ιού¹¹. Τα αντι-LKM₁ κάποιες φορές, ενώ δίνουν τυπική εικόνα στον ανοσοφθορισμό, ωστόσο δεν αντιδρούν στο ανοσοαποτύπωμα με κανένα ειδικό μικροσωματικό αντιγόνο. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι αναγνωρίζουν μάλλον κάποιο στερεοτακτικό επίτοπο. Επιπρόσθετα, δε γνωρίζουμε αν έχουν παθογόνο δράση, ωστόσο έχει εκφραστεί η άποψη ότι προκαλούν κυτταρόλυση, αφού ο στόχος τους εκφράζεται στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης των ηπατοκυττάρων⁴⁸.

β. Αντι-LKM₂

Στρέφονται έναντι του ενζύμου KYTP450 2C9 του κυτοχρώματος P450 και ανιχνεύονται σε ορισμένες ασθενείς με φαρμακευτική ηπατίτιδα, ενώ δεν ανιχνεύονται ποτέ στην AH. Η σύνδεση του ενεργού μεταβολίτη κάποιου φαρμάκου με το KYTP450 2C9, το οποίο στη συνέχεια γίνεται αντιγονικός στόχος, φαίνεται να είναι ο επικρατέστερος μηχανισμός επαγωγής των αντι-LKM₂ αντισωμάτων⁴⁷.

γ. Αντι-LKM₃

Στρέφονται κατά των UDP-γλυκουρονικών τρανσφερασών (οικογένεια-1) και ανιχνεύονται μόνα

τους ή σε συνδυασμό με τα αντι-LKM₁ στο 5% των ασθενών με AH-2. Αντι-LKM₃ έχουν ανιχνευθεί και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα-D⁴⁸.

4.8. Αντισώματα Έναντι Κυτταροπλάσματος Των Ηπατοκυττάρων (Αντι-LC1)

Τα αυτοαντισώματα αυτά βρέθηκε να αντιδρούν με μια πρωτεΐνη των κυτοσολίων του ήπατος (αντι-LC₁) και είναι οργανοειδικά, αλλά όχι ειδικά για τη νόσο⁴⁹. Συνυπάρχουν σε ποσοστό 30% με τα αντι-LKM και στο 14% αποτελούν τη μοναδική ένδειξη αυτοάνοσης ηπατικής βλάβης.

4.9. Αντισώματα Έναντι Κυκλικού Κιτρουλλινικού Πεπτιδίου (Αντι-CCP)

Πρόσφατα, σε τρεις ερευνητικές εργασίες, έχουν περιγραφεί θετικά αντισώματα έναντι του κιτρουλλινικού πεπτιδίου (anti-CCP) σε ασθενείς με AH-1, ανεξαρτήτως συνύπαρξης ή όχι με RA⁶⁸⁻⁷¹. Οι Fusconi και συν.⁶⁸ ανίχνευσαν θετικά anti-CCP2 (δοκιμασία δεύτερης γενιάς, υψηλής ευαισθησίας) στο 9% ενός μεγάλου δείγματος ασθενών με AH-1, ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη ή όχι RA σε αυτούς. Ωστόσο, αργότερα, η ίδια ερευνητική ομάδα υπό τον Vannini⁷¹, χρησιμοποιώντας επιπρόσθετα και ELISA με μη-κιτρουλλινοποιημένη αργινίνη ως αντιγόνο, υποστήριξε ότι τα δείγματα των AH-1 ασθενών αντιδρούν σε υψηλό ποσοστό (42-50%) με τα anti-CCP2, αλλά με τρόπο μη-εξαρτώμενο από την παρουσία κιτρουλλίνης (μη-κιτρουλλινικοί επίτοποι), σε αντίθεση με τα δείγματα ασθενών χωρίς RA, αλλά με άλλα ρευματικά νοσήματα που συγκρίθηκαν. Με βάση αυτήν την παρατήρηση, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η ανίχνευση anti-CCP σε ασθενείς με AH-1 είναι μειωμένης διαγνωστικής αξίας. Αντίθετα, οι Montano-Loza, Czaja και συν.⁶⁹, μελετώντας την παρουσία anti-CCP σε σχέση με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους και ιστοπαθολογικά ευρήματα βιοψιών σε 179 ασθενείς με AH-1, βρήκαν σχετικά υψηλό ποσοστό οροθετικότητας (11%) και θετική συσχέτιση με πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία, με την ιστολογική παρουσία κίρρωσης, με αυξημένη θνητότητα από ηπατική ανεπάρκεια

και με αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης με RA σε σχέση με τους anti-CCP αρνητικούς ασθενείς. Ο Czaja υποστηρίζει ότι τα anti-CCP μπορούν να αποτελέσουν έναν ορολογικό δείκτη για την ύπαρξη ηπατικής ίνωσης ή επιθετικότερης μορφής της νόσου στους ασθενείς με AH-1⁷⁰.

Τα συμπεράσματά του στηρίζονται στην υπόθεση ότι τα anti-CCP επάγονται είτε τοπικά στο ήπαρ από την κίτρουλλινοποίηση της ινικής, που παράγεται κατά τη χρόνια φλεγμονώδη ινωτική διαδικασία της AH και διεγείρει τα CD4 λεμφοκύτταρα, είτε, εναλλακτικά, από την υπερέκφραση αλληλίων του κοινού επιτόπου και μοριακή μίμηση που οδηγεί σε παραγωγή πολλαπλών αυτοαντισωμάτων με καταρράκτη ανοσιακών αντιδράσεων, συνέκφραση εξηπατικών αυτοάνοσων νοσημάτων και επιθετικότερη ηπατική και συστηματική νόσο.

4.10. Αντισώματα Έναντι Καρδιολιπίνης (aCL)

Τα aCL ανευρίσκονται συχνότερα (39%) στην AH σε σχέση με άλλα χρόνια ηπατικά νοσήματα. Η παρουσία θετικών IgG-aCL έχει συσχετιστεί με κίρρωση και φλεγμονώδη ενεργότητα στην AH και δεν υποδηλώνει συνύπαρξη με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ενώ τα IgM-aCL έχουν προταθεί ως ορολογικοί δείκτες αυξημένης ενεργότητας ή προχωρημένου ιστολογικού σταδίου της νόσου^{70,72,75}.

5. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ιστολογική εικόνα στο βιοψικό υλικό του ήπατος δεν είναι ειδικά παθολογική, ώστε να θέσει τη διάγνωση της AH, αλλά εφόσον τίθεται η κλινική υπόνοια και ανιχνεύονται αυτοαντισώματα στον ορό των ασθενών, συμβάλλει σημαντικά στην επιβεβαίωσή της. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία περιπυλαίας ή περιδιαφραγματικής διαβρωτικής νέκρωσης με λεμφοκυτταρική και πλασματοκυτταρική διήθηση που μπορεί να συνυπάρχει με πυλαιο-πυλαία ή πυλαιο-φλεβική νεκρωτική γεφύρωση. Μπορεί, επίσης, να παρατηρηθεί και εικόνα λοβιακής ηπατίτιδας στην AH, κυρίως όμως στις υποτροπές της νόσου⁵⁰.

Ιστολογική εικόνα με τα παραπάνω χαρακτηριστικά, αλλά με συνύπαρξη λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C ή με παρουσία στεάτωσης συνηγορεί περισσότερο υπέρ ιογενούς ηπατίτιδας. Η χρήση ανοσοϊστοχημείας και μονοκλωνικών αντισωμάτων αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα της ιστοπαθολογικής μελέτης του ήπατος και βοηθά περισσότερο τη διάγνωση.

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της AH βασίζεται σε συγκεκριμένες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους που θεσπίστηκαν ως κριτήρια ταξινόμησης της νόσου το 1993, από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης της Αυτοάνοσης Ηπατίτιδας και είναι οι εξής (πίνακας 3)^{51,52}:

1. Παρουσία αυτοαντισωμάτων (σχήμα 1)
2. Το θήλυ φύλο
3. Παρουσία υπεργαμμασφαιριναιμίας (πολυκλωνικής)
4. Ύπαρξη γενετικών δεικτών (ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, παρουσία αλληλίων HLA-B8DR3 ή HLA-DR4 στον ασθενή)
5. Απουσία δεικτών ιογενούς ηπατίτιδας
6. Αύξηση των τρανσαμινασών (τιμές 100-1.000 IU/L) που υπερτερεί της αύξησης των χολοστατικών ενζύμων, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις αύξηση της χολερυθρίνης (3-10 mg/dl) κυρίως του άμεσου τύπου
7. Ανεύρεση παθολογικής ιστολογικής εικόνας στη βιοψία ήπατος
8. Ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Με βάση αυτές τις παραμέτρους δημιουργήθηκε το Διεθνές Σύστημα Βαθμοποίησης για τη Διάγνωση της Αυτοάνοσης Ηπατίτιδας, που αποτελεί διαγνωστικό αλγόριθμο για τη βέβαιη (definite AH) ή την πιθανή (probable AH) ύπαρξη της νόσου^{52,53}. Σύμφωνα με το σύστημα, το αριθμητικό άθροισμα που προκύπτει από τη βαθμολόγηση των παραμέτρων που υπάρχουν στον ασθενή καθορίζεται και η θεραπευτική αντιμετώπισή του.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑ ΒΑΘΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΗ

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΒΑΘΜΟΣ	ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΒΑΘΜΟΣ
Φύλο		Ιολογικοί Δείκτες	
Γυναίκα	+2	IgM antiHAV(+), HbsAg(+), IgM antiHbc(+)	-3
Άνδρας	0	antiHCV(+) με ELISA, RIA	-2
Ηπατική Βιοχημεία		HCV-RNA(+) με PCR	-3
Πηλίκο αύξησης τρανσαμινασών		Ενεργός λοίμωξη από CMV, HSV, EBV	-3
ALP/ALT ≥ 3	-2	Αρνητικά για CMV, HSV, EBV	+3
ALP/ALT <3	+2		
Σφαιρίνες (γ ή IgG)		Γενετικοί Παράγοντες	
γ σφαιρίνες >2x αύξηση φυσ. τιμών	+3	Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα στον ασθενή ή σε 1ου βαθμού συγγενή	+1
γ σφαιρίνες <2x αύξηση φυσ. τιμών	0	HLA-B8DR3 ή HLA-DR4	+1
Αυτοαντισώματα		Ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία	
ANA, ASMA, αντι-LKM > 1:80	+3	Πλήρης ανταπόκριση	+2
ANA, ASMA, αντι-LKM = 1:80	+2	Μερική ανταπόκριση	0
ANA, ASMA, αντι-LKM =1:40	+1	Επιδείνωση ή Μη Ανταπόκριση	0
ANA, ASMA, αντι-LKM <1:40	0	Υποτροπή μετά τη διακοπή	+3
AMA > 1:40	-2		
AMA < 1:40	0		
Άλλα Αυτοαντισώματα		Άλλοι Προδιαθεσικοί Παράγοντες	
Αντι-SLA, αντι-ASGP-R, αντι-LSP, αντι-LC1	+2	Ιστορικό λήψης ηπατοξικού φαρμάκου	+1
		Χρήση αλκοόλης (σ^{\uparrow} <35g, ρ^{\downarrow} <25g)	+2
Ιστολογική Εικόνα Ήπατος			
Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα με διαβρωτική νέκρωση, λοβιακή διήθηση και γεφυροποιό νέκρωση			+3
Διαβρωτική νέκρωση μόνο			+2
Σημαντική πλασματοκυτταρική διήθηση			+1
Κοκκιώματα, παρουσία Fe-Cu			-3
Βλάβες χοληφόρων			-1

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΒΑΘΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

Προ Θεραπείας

Βέβαιη ΑΗ > 15

Πιθανή ΑΗ 10 -15

Μετά Θεραπείας

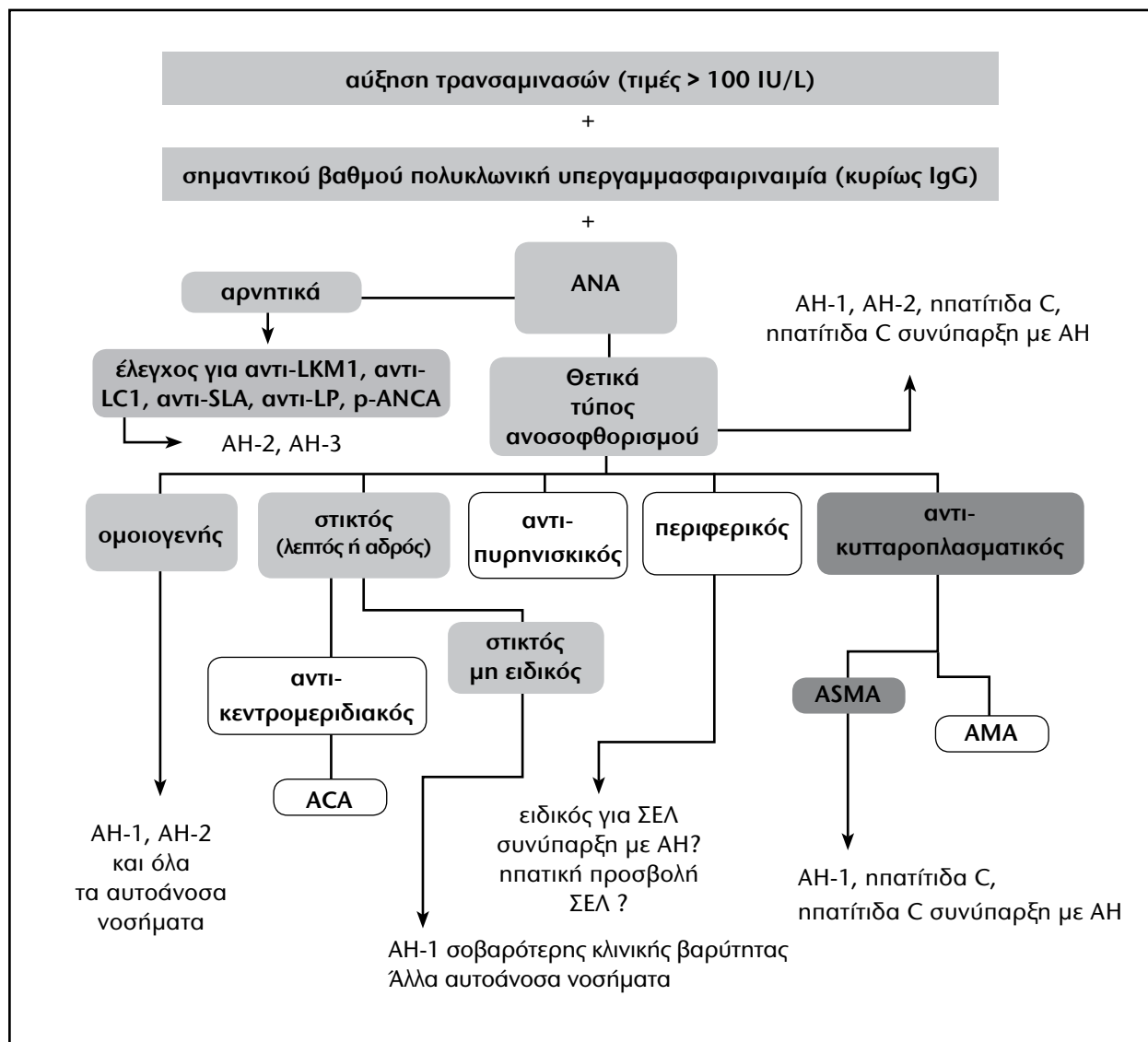
Βέβαιη ΑΗ >17

Πιθανή ΑΗ 12 - 17

7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η νόσος οφείλεται σε διαταραχή της ανοσορρύθμισης και σε δυσλειτουργία των Τ κατασταλτικών λεμφοκυττάρων και, για το λόγο αυτό, στη

θεραπεία της ΑΗ χορηγούνται κορτικοστεροειδή με ή χωρίς συγχορήγηση αζαθειοπρίνης⁵⁴. Συνιστάται, συγχρόνως, σωματική άσκηση και χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D για απο-



Σχήμα 1. Αλγόριθμος διερεύνησης αυτοαντισωμάτων στην ΑΗ.

φυγή της οστεοπενίας που προκαλούν τα κορτικοστεροειδή.

Τα κορτικοστεροειδή, με την αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση τους στα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα που διηθούν το ήπαρ, μειώνουν την παραγωγή των αυτοαντισωμάτων⁵⁵, ενώ η αζαθειοπρίνη μειώνει τον αριθμό άρα και τη δράση των κυττάρων-φυσικών φονιάδων (NK)⁵⁶. Η παρουσία αυτοαντισωμάτων στα ηπατοκύτταρα εξαρτά τη βλαπτική δράση των κυτταροτοξικών

Τ-λεμφοκυττάρων και των NK, η οποία και περιορίζεται με τη θεραπεία. Η μονοθεραπεία με κορτικοστεροειδή προτιμάται σε παιδιά, λευκοπενικούς ασθενείς, έγκυες γυναίκες και σε ασθενείς με νεοπλασίες. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με οστεοπενία, διαβητικούς, παχύσαρκους ή υπέρτασικούς. Ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών με αζαθειοπρίνη χορηγείται σε διαβητικούς ασθενείς, οστεοπενικούς, υπέρτασικούς και παχύσαρκους, ενώ αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες, λευκοπε-

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΗ

ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ		ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ
	Πρεδνιζολόνη	+ Αζαθειοπρίνη	Πρεδνιζολόνη
1n	30mg/24h	50mg/24h	60mg/24h
2n	20mg/24h	50mg/24h	40mg/24h
3n	15mg/24h	50mg/24h	30mg/24h
4n	15mg/24h	50mg/24h	30mg/24h
5n έως διακοπή θεραπείας	10mg/24h	50mg/24h	20mg/24h

νικούς ασθενείς και σε ασθενείς με νεοπλασίες.

Η θεραπεία στην ΑΗ (πίνακας 4) μπορεί να είναι:

A. Αγωγή δια βίου, αφού η ΑΗ συνήθως υποτροπιάζει με τη διακοπή της θεραπείας.

B. Αγωγή με δόσεις εφόδου αρχικά και στη συνέχεια με δόση συντήρησης, για 28 μήνες τουλάχιστον. Εφόσον ο ασθενής παραμένει κλινικά, βιοχημικά και ιστολογικά βελτιωμένος γίνεται προσπάθεια διακοπής της αγωγής στους 36 μήνες.

Γ. Διαλείπουσα αγωγή με μεταβολή της δοσολογίας των φαρμάκων και της διάρκειας της θεραπείας ανάλογα με την κλινική και βιοχημική εικόνα του ασθενούς.

Ένδειξη θεραπείας έχουν οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια της ΑΗ και εμφανίζουν τα παρακάτω:

7.1. Απόλυτη Ένδειξη Θεραπείας

1. Αύξηση της AST > 10πλάσια της φυσιολογικής τιμής ή αύξηση της AST > 5πλάσια της φυσιολογικής τιμής και αύξηση των γ-σφαιρινών > 2πλάσια της ανώτερης φυσιολογικής τιμής.

2. Γεφυροποιός νέκρωση ή ενδολοβιακή νέκρωση ως ιστοπαθολογικό εύρημα στη βιοψία ήπατος.

3. Έντονα συμπτώματα.

7.2. Σχετική Ένδειξη Θεραπείας

1. Αύξηση της AST > 10πλάσια της φυσιολογικής τιμής ή αύξηση της AST > 5πλάσια της φυσιολογικής τιμής και αύξηση των γ-σφαιρινών > 2πλάσια της ανώτερης φυσιολογικής τιμής.

2. Περιπυλαία ηπατίτιδα ως ιστοπαθολογικό εύρημα στη βιοψία ήπατος.

3. Συμπτώματα ήπιας ή μέσης βαρύτητας.

7.3. Χωρίς Ένδειξη Θεραπείας

1. Ελάχιστες βιοχημικές διαταραχές.

2. Ανεργός κίρρωση ως ιστοπαθολογικό εύρημα στη βιοψία ήπατος.

3. Ανεργός μη αντιρροπούμενη ηπατική ανεπάρκεια.

4. Ελάχιστα ή κανένα σύμπτωμα.

5. Μη ανοχή στα κορτικοειδή ή την αζαθειοπρίνη.

Στόχος της θεραπείας είναι η ύφεση της νόσου. Ο μέσος όρος του χρόνου που απαιτείται για την επίτευξη ύφεσης είναι περίπου 6 έως 36 μήνες. Ως πλήρης ύφεση ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής απαλλάσσεται από τα συμπτώματα, η ηπατική βιοχημεία καθίσταται φυσιολογική και η ιστοπαθολογική εικόνα του ήπατος εμφανίζει βελτίωση. Ως μερική ύφεση ορίζεται η κατάσταση όπου εκτός από τη βελτίωση των συμπτωμάτων, παρατηρείται και βελτίωση της ηπατικής βιοχημείας κατά 50% και οι αμινοτρανσφεράσες δεν έχουν επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας. Καμία ανταπόκριση δε σημειώνεται όταν η ηπατική βιοχημεία δεν παρουσιάζει σημαντική βελτίωση. Αποτυχία στη θεραπεία παρατηρείται σε επιδείνωση του ασθενούς. Ως υποτροπή της νόσου ορίζεται η κατάσταση όπου, μετά από πλήρη ανταπόκριση και διακοπή της θεραπείας, παρατηρείται νέα αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Υποτροπή παρατηρείται στο 50% των ασθενών κατά

το πρώτο εξάμηνο μετά τη διακοπή της θεραπείας, αποτελώντας σημαντικό κλινικό πρόβλημα. Στους κίρρωτικούς ασθενείς υποτροπή παρατηρείται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 85% και οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζονται καλύτερα με μικρές δόσεις κορτικοειδών. Προτείνεται η χορήγηση κυκλοσπορίνης A⁵⁷, Tacrolimus⁵⁸, μυκοφαινολάτης μοφετιλ⁷⁰ καθώς και κορτικοειδών δεύτερης γενιάς όπως η βουδεσονίδη^{59,70} σε ασθενείς όπου δεν επιτυγχάνεται μακροχρόνια ύφεση της νόσου.

8. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ ΜΕ ΤΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η ΑΗ εμφανίζει κοινή γενετική προδιάθεση, κλινικές εκδηλώσεις, ορολογικούς δείκτες, θεραπευτική αντιμετώπιση και πιθανόν και κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς με τα ρευματικά αυτοάνοσα νοσήματα, στοιχεία που συχνά δυσκολεύουν το διαχωρισμό των νοσολογικών οντοτήτων στην κλινική πράξη και εξηγούν τη χρήση στο παρελθόν του όρου «λυκοειδής ηπατίτιδα».

Οι εξωηπατικές εκδηλώσεις (αρθρίτιδα, εξάνθημα, πλευρίτιδα) που παρατηρούνται σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 30% των ασθενών με ΑΗ-1 και η ανίχνευση θετικών ANA μπορεί συχνά να συγκαλύψουν μια υποκείμενη πρωτοπαθή αυτοάνοση ηπατική νόσο και να οδηγήσουν στη διάγνωση του ΣΕΛ ή της ΡΑ ως βασικής νόσου υπαίτιας για την προσβολή του ήπατος^{70,71}. Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 60 ετών) με ΑΗ εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα συνύπαρξης ρευματικών εκδηλώσεων ή και νοσημάτων (ΡΑ, SjS, ΣΕΛ, πολλαπλή μονονευρίτιδα, περικαρδίτιδα) σε σχέση με τους νεαρούς ενήλικες και το εύρημα αυτό, σύμφωνα με τον Czaja, επισημαίνει την ανάγκη διερεύνησης της ηπατικής δυσλειτουργίας και πέρα από το πρίσμα του υπερκείμενου ρευματικού νοσήματος προς την κατεύθυνση της ΑΗ^{70,73}. Συχνά, ωστόσο, συμβαίνει και το αντίστροφο, καθώς 25-29% των ασθενών με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα εμφανίζουν συνοδό ηπατική νόσο και μπορεί να ταξινομηθούν κλινικά ως πάσχοντες από πρωτοπαθή ΑΗ^{63,70,74}. Η ανίχνευση των anti-CCP σε ασθενείς με ΑΗ και

πολυαρθραλγία ή πολυαρθρίτιδα μπορεί είτε να βοηθήσει, σύμφωνα με τον Czaja, στη διαφοροδιάγνωση των εκδηλώσεων αυτών ως εξωηπατικές της ΑΗ ή ως πρώιμες συνυπάρχουσας ΡΑ, είτε να υποδείξει τους ασθενείς που είναι επιρρεπείς για την ανάπτυξη φλεγμονώδους αρθρίτιδας ή ΡΑ στα πλαίσια του αυτοανόσου περιβάλλοντος της ΑΗ^{69,70}.

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, οι περισσότερες αναφορές για τη συνύπαρξη αυτοάνοσης ηπατίτιδας και ρευματικού νοσήματος αφορούν στη ΡΑ^{63-67,69-71,73-75} και στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren (SjS)^{13-24,62,76}. Υπολογίζεται ότι το 4% των ασθενών με ΑΗ-1 πάσχει και από ΡΑ^{68,69}, ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνει στο 7,8% για τα άτομα 60 ετών⁷⁵. Οι ΑΗ-1 ασθενείς με θετικά anti-CCP εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης με ΡΑ και βαρύτερη ηπατική νόσο σε σχέση με τους anti-CCP αρνητικούς⁶⁹. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τρεις περιγραφές περιπτώσεων συνδρόμου Felty (ΡΑ, σπληνομεγαλία, ουδετεροπενία) με ηπατική προσβολή συμβατή ιστολογικά με ΑΗ⁶⁵⁻⁶⁷. Υπενθυμίζεται ότι η πιο συχνή ηπατική βλάβη που παρατηρείται στους ασθενείς με σύνδρομο Felty είναι η οζώδης αναγεννητική υπερπλασία.

Αναφορικά με το SjS, υπάρχουν πολλαπλές αναφορές περιπτώσεων συνύπαρξής του με ΑΗ, στη διεθνή βιβλιογραφία^{14-24,62,76}. Ωστόσο, σημαντική είναι η μελέτη από τους Matsumoto και συν.¹³ 17 ασθενών με πρωτοπαθές SjS που παρουσίασαν ηπατική δυσχέρεια και υποβλήθηκαν σε βιοψίες επικουρικού σιελογόνου αδένου και ήπατος και εκτεταμένη ιστοπαθολογική μελέτη. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι το 47% των ασθενών που μελέτησαν είχε ΑΗ, διαγνωσμένη με το σύστημα βαθμοποίησης και επιβεβαιωμένη με βιοψία ήπατος, ενώ ιδιαίτερα ενδιαφέροντα ήταν τα κοινά ιστοπαθολογικά ευρήματα στις βιοψίες αδένου και ήπατος (λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση με υπεροχή CD3(+) Τ-κυττάρων), στοιχείο που πιθανόν υποδεικνύει κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς στα δύο νοσήματα¹³.

Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, το 10%

των ασθενών με ΑΗ πληρούν τα κριτήρια ταξινόμησης του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας για το ΣΕΛ, ενώ παράλληλα ηπατική προσβολή σε ασθενείς με ΣΕΛ μπορεί να παρατηρηθεί, αν και σπάνια, είτε πρωτογενώς από τη νόσο, είτε από ηπατοτοξικότητα της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής. Η αλληλοκάλυψη μεταξύ ΑΗ και ΣΕΛ-ηπατίτιδας αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα καθώς στη δεύτερη περίπτωση απαιτείται περισσότερο επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση^{62,70}. Άλλες αναφερόμενες περιπτώσεις συνύπαρξης ρευματικού νοσήματος και ΑΗ αφορούν στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) σε τρεις περιπτώσεις, η μία σε ασθενή με ΑΦΣ και SjS⁷⁶, στη μικτή νόσο του συνδετικού ιστού^{14,24,79,80} σε τέσσερις περιπτώσεις, στο περιερισμένο συστηματικό σκληρόδερμα⁷⁸ και στο σύνδρομο επικάλυψης σκληροδέρματος-πολυμυοσίτιδας⁷⁷. Τέλος, ιδιαίτερης κλινικής σημασίας είναι η συσχέτιση της ΑΗ τύπου 2 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα στα παιδιά^{30,31}.

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ) εμφανίζεται σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, ως το αποτέλεσμα μιας αυτοάνοσης απάντησης έναντι ηπατοκυτταρικών αυτοαντιγόνων που οδηγεί σε λεμφοκυτταρική και πλασματοκυτταρική διήθηση και προοδευτική διαβρωτική νέκρωση του ήπατος. Η χρόνια αυτή φλεγμονώδης διαδικασία επιτελείται μέσω αυτοαντισωμάτων, οργανοειδικών ή μη, που στρέφονται έναντι κυτταρικών στοιχείων, όπως έναντι των λείων μυϊκών ινών ή, ειδικότερα, έναντι διαλυτών ηπατικών αντιγόνων ή έναντι μικροσωματικών αντιγόνων του ήπατος ή των νεφρών. Η παρουσία των αυτοαντισωμάτων στον ορό των ασθενών διακρίνει την ΑΗ σε τρεις υποτύπους, που σε κάποιο βαθμό οριοθετούν και την κλινική εκδήλωση της νόσου. Η διάγνωση της ΑΗ στηρίζεται στο συνδυασμό κλινικών, βιοχημικών, ανοσολογικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων και, ταυτόχρονα, σε προσεκτικό αποκλεισμό, μέσα από διαγνωστικές εξετάσεις, κάποιων ηπατικών νοσημάτων άλλης αιτιολογίας με παρόμοια κλινική εικόνα. Εξαιτίας

της έντονης ποικιλομορφίας που παρατηρείται στις κλινικές μορφές της νόσου, στη βαρύτητα αλλά και στην ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή, έχει υιοθετηθεί στην κλινική πράξη, κατά την τελευταία δεκαετία, το Διεθνές Σύστημα Βαθμοποίησης για τη διάγνωση της Αυτοάνοσης Ηπατίτιδας που βοηθά στην ταξινόμηση των ασθενών, σχηματίζει την κλινική τους διερεύνηση και τη θεραπευτική στρατηγική που θα ακολουθηθεί και εκτιμά, εν μέρει, την πρόγνυσή τους. Η ΑΗ εμφανίζει κοινή γενετική προδιάθεση, κλινικές εκδηλώσεις, ορολογικούς δείκτες, θεραπευτική αντιμετώπιση και πιθανόν και κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς με τα ρευματικά αυτοάνοσα νοσήματα, ενώ συχνά μπορεί και να συνυπάρχει με αυτά, όπως συχνότερα με τη ΡΑ, το SjS και το ΣΕΛ. Ο κλινικός διαχωρισμός των παραπάνω νοσολογικών οντοτήτων είναι δύσκολος και απαιτεί γνώση των μηχανισμών που διέπουν τόσο τα οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ΑΗ, όσο και τα συστηματικά.

ABSTRACT

Autoimmune Hepatitis: Clinical characteristics, diagnostic criteria and treatment.

A. Chounta, A. Elezoglou

4th Dept of Internal Medicine, University of Athens, ATTIKON University Hospital

Autoimmune hepatitis (AH) is a chronic inflammatory liver disease caused by an autoimmune response directed against self-antigens of the hepatocytes, in genetically predisposed individuals. Diagnosis of AH requires the presence of a combination of suggestive clinical, biochemical, immunologic and histological features together with a careful exclusion of liver diseases of other aetiologies. A considerable variety on clinical presentation, disease severity and response to therapy do exist among the patients of AH. In order to guide laboratory investigation, to plan therapeutic strategies and to define prognosis in those patients, a diagnostic scoring system has been developed to classify patients according to various clinical and laboratory parameters. In the

present review, pathogenesis and clinical manifestations, as well as the diagnostic criteria and the serological subtypes of AH are discussed.

Hellenic Rheumatology 2006;17(4):298-315

Key words: *autoimmune liver diseases, autoimmune hepatitis, classification, scoring system, antinuclear antibodies, against smooth muscles autoantibodies (ASMA), autoantibodies against soluble-liver antigen (anti-SLA), liver kidney microsomal autoantibodies (anti-LKM), autoantibodies against cyclic citrulline peptide (anti-CCP).*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μουτσόπουλος Χ.Μ. Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα. Στο: Χ.Μ. Μουτσόπουλος. Αυτοανοσία - Αυτοάνοσα Ρευματικά Νοσήματα. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1990; σ. 11-7.
2. Obermayer-Straub P, Stassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. J Hepatology 2000; 32(Suppl 1):181-97.
3. Mackay IR, Gershwin ME. The nature of autoimmune disease. Semin Liver Dis 1997; 17(1):3-11.
4. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. In: Fedman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds) Gastrointestinal and liver Disease. Pathophysiology Diagnosis / Management. 6th ed. WB Saunders CO. Philadelphia, USA, 1998; 1265-74.
5. Dalekos Gn, Zachou K, Makri E et al. Autoimmune hepatitis type 1 (AH-1) in Greece: Clinical, laboratory and demographic characteristics, Hepatogastroenterology 2001; 48 (Suppl1):25.
6. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 1996; 334(14):897-903.
7. van der Berc. Autoimmune hepatitis: Pathogenesis, diagnosis and treatment. Scand J Gastroenterology 1998; 225(Suppl):66-69.
8. Plotz PH. Asymptomatic chronic active hepatitis. Gastroenterology 1975; 68:1.629-30.
9. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: Clinical challenges. Gastroenterology 2001; 120:1.502-17.
10. Krawitt EL. Can you recognize autoimmune hepatitis? Post-grad Med 1998; 104:15-45, 149-152.
11. Κοσκινάς Ι. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά Αυτοάνοσης Ηπατίτιδας και Πρωτοπαθούς Χολικής Κίρρωσης. Στο: Δ. Τσαντούλας. Αυτοάνοσα νοσήματα Ήπατος-Χοληφόρων. Πρακτικά 7^{ου} Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου Ηπατολογίας, Αθήνα 1999; σ. 28-42.
12. Ahonem P, Myllrneimi S, Sipil I et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy - candidiasis - ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. N Engl J Med 1990; 322:1829-36.
13. Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y et al. Autoimmune hepatitis in Sjögren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjögren's syndrome. Pathol Int 2005; 55(2):70-6.
14. Kmiecik Le, Corguille M, Rocher P et al. Autoimmune hepatitis, acute pancreatitis, mixed connective tissue disease and Sjögren's syndrome. A case report. Gastroenterol Clin Biol 2003; 27 (8-9):840-1.
15. Csepreri A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjögren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up. Scand J Immunol 2002; 56 (6):623-9.
16. Yamaike N, Saigo K, Imoto S et al. Autoimmune hepatitis accompanied by idiopathic thrombocytopenic purpura and Sjögren's syndrome. Intern Med 2002; 41 (1):72.
17. Wada M, Kamimoto H, Park SY, Shintani S, Nakasho K. Autoimmune hepatitis concomitant with hypergammaglobulinemic purpura, immune thrombocytopenia and Sjögren's syndrome. Intern Med 2001; 40 (4):269-70.
18. Katayama Y, Kohriyama K, Kirizuka K, Nishizaki H, Fujii H, Tanji Y. Sjögren's syndrome complicated with autoimmune hepatitis and antiphospholipid antibody syndrome. Intern Med 2000; 39 (1):73-6.
19. Hoshino S, Yoshizawa T, Hayashi A, Ohkoshi N, Tamaoka A, Shoji S. A combination of autoimmune hepatitis, sensory-dominant peripheral neuropathy and primary Sjögren's syndrome in the same patient: a rare association. J Med 1999; 30 (1-2):83-92.
20. Wanchu A, Bambery P, Sud A, Chawla Y, Vaiphei K, Deodhar SD. Autoimmune hepatitis in a patient with primary Sjögren's syndrome and selective IgA deficiency. Trop Gasrtoenterol 1998; 19

- (2):62-3.
21. Yoshiura K, Sawake M, Esaki Y et al. Extreme right lobar atrophy of the liver: a rare complication of autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26 (4):334-6.
 22. Biasi D, Caramasch P, Carletto A et al. Sjögren's syndrome associated with autoimmune hepatitis. A case report. *Clin Rheumatol* 1997; 16 (4):409-12.
 23. Masaki N, Hayashi S. Autoimmune liver disease complicating Sjögren's syndrome. *Nippon Rishso* 1995; 53 (10):2.530-5.
 24. Wada T, Motoo Y, Ohmizo R, Terada T, Nakanuma Y. Association of mixed connective tissue disease, Sjögren's syndrome and autoimmune hepatitis: report of a case. *Jpn J Med* 1991; 30 (3):278-80.
 25. Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C, Gatselis N. Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis, an overview. *Eur J Intern Med* 2002; 13:293-303.
 26. Strassburg CP, Manns MP. Antinuclear antibody (ANA) patterns in hepatic and extrahepatic autoimmune disease. *J Hepatol* 1999; 31:751.
 27. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB. Antinuclear antibodies and patterns of nuclear immunofluorescence in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1977; 42:1.688-96.
 28. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatology* 1999; 30:394-401.
 29. Zauli O, Ghetti S, Grassi A et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 25:1.105-7.
 30. Nobili V, Devito R, Comparcola D et al. Juvenile idiopathic arthritis associated with autoimmune hepatitis type 2. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (1): 157-8.
 31. Rau R. Liver pathology in juvenile chronic polyarthritis. *Schweiz Med Wochenschr* 1977; 107 (3):1.235-7.
 32. Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120:239-49.
 33. Ζέρβα Λ. Ανίχνευση αντιπυρηνικών αντισωμάτων με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού. Στο: Χ.Μ. Μουτσόπουλος. Αυτοανοσία-Αυτοάνοσα Ρευματικά Νοσήματα. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1990; σ. 225-31.
 34. Strassburg C, Alex B, Zindy F et al. Identification of cyclin A as a molecular target of antinuclear antibodies (ANA) in hepatic and non-hepatic diseases. *J Hepatol* 1996; 25:859-66.
 35. Lenzi M, Manotti P, Muratorr L et al. Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995; 36:749-54.
 36. Ντουράκης ΣΠ. Αξιολόγηση εργαστηριακών εξετάσεων στην ηπατολογία. Πρακτικά 17^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας 1997; σ. 1-26.
 37. Roozendaal C, Kallenberg CGM. Antineutrophil-cytoplasm autoantibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:3034-40.
 38. Lindgren S, Nilsson S, Nassberger L, Verbaan H, Wieslander J. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chronic liver diseases; prevalence, antigen specificity and predictive value for diagnosis of autoimmune liver disease. Swedish Internal Medicine Liver Cluch. *J Gastroenterology Hepatol* 2000; 15:437-42.
 39. Czaja AJ, Pfeifer KD, Decker RH, Vallari AS. Frequency and significance of antibodies to asialoglycoprotein receptor in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41:1733-40.
 40. Treichl U, Mcfarlane BM, Seki T et al. Demographics of anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 107:799-804.
 41. Treichl U, Gerken G, Rossol S, Rotthauwe HW, Buschcnfelde KH, Poralla AS. Autoantibodies against the human asialoglycoprotein receptor: Effects of therapy in autoimmune and virus induced chronic active hepatitis: *J Hepatol* 1993; 19:55-63.
 42. Wies I, Bruner S, Henninger J et al. Identification of target antigen for SLA/ LP autoantibodies in autoimmune hepatitis *Lancet* 2000; 355:1510-15.
 43. Volkmann M, Martin L, Baeurlf A et al. Soluble-liver antigen: Isolation of a 35 KOREcombinant protein (SLA-P35) specifically recognizing sera from patients with autoimmune hepatitis type 3. *Hepatology* 2001; 33:591-6.
 44. Baeres M, Herkel J, Craja AJ et al. Establishment of standardized SLA/LP immunoassays specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence and clinical characteristics. *Gut* 2002; 51:259-64.

45. Manns M, Zanger U, Gerken G et al. Patients with type II autoimmune hepatitis express functionally intact cytochrome P450db1 that is inhibited by LKM1 autoantibodies in vitro but not in vivo. *Hepatology* 1999; 12:127-31.
46. Manns MP, Guffin KY, Sullivan KF, Johnson EF. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991; 88:1370-8.
47. Kerkar N, Choudhuri K, May M et al. Cytochrome P450ZD6 (193-212): A new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. *J Immunol* 2003; 170:1481-9.
48. Loepez J, Descatoire V, Maurice M. Cytochrome P450 in human hepatocyte plasma membrane recognition by several autoantibodies. *Gastroenterology* 1993; 104:203-16.
49. Vergani D. LKM antibody: getting in some target practice. *Cut* 2000; 46:449-50.
50. Philipp T, Durazzo M, Trautwein C et al. LKM-3 autoantibodies on chronic hepatitis D. Recognize the UDP-glucuronosyl-transferase. *Lancet* 1994; 344:578-81.
51. Muratori L, Cataleta M, Muratori P et al. Detection of anti liver cytosol antibody type 1 (anti-LC-1) by immunodiffusion, counterimmunoelectrophoresis and immunoblotting: comparison of three different techniques. *J Immunol Methods* 1995; 187:259-64.
52. Dienes HP, Popper H, Manns M et al. Histologic features in autoimmune hepatitis 2. *Gastroenterology* 1989; 27:325-30.
53. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18:998-1005.
54. Craja AJ, Carpenter HA. Validation of scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41:305-14.
55. Newton JL, Burt AD, Park JB et al. Is the new International diagnostic scoring system for autoimmune hepatitis too rigid? *Hepatology* 1996; 24:235A.
56. Craja AJ. Diagnosis, prognosis and treatment of classical autoimmune chronic active hepatitis. In: Krawitt EL, Wiesner RH (eds) *Autoimmune Liver Disease*. Raven Press, New York, 1991; 143-165.
57. Craja AJ, Wang KK, Shiels MT et al. Oral pulse prednisone therapy after relapse of severe autoimmune chronic active hepatitis: a prospective randomized treatment trial evaluating clinical, biochemical and lymphocyte subset response. *J Hepatol* 1993; 17:180-6.
58. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long term maintenance of remission autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333:958-63.
59. Sherman KE, Narkemer M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994; 21:1040-7.
60. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Ann J. Gastroenterol* 1995; 90:771-6.
61. Danielson A, Prntz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8:585-90.
62. Fonseca JE, Reis P, Saraiva F et al. A complex case of hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1999; 18 (5):414-6.
63. Kojima H, Uemura M, Sakurai S et al. Clinical features of liver disturbance in rheumatic diseases: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance. *J Gastroenterol* 2002; 37 (8):617-25.
64. Balakrishnan C, Mangat G, Kalke S et al. The spectrum of chronic autoimmune hepatitis. *J Assoc Physicians India* 1998; 46 (95):431-5.
65. Sema K, Takei M, Uenogawa K et al. Felty's syndrome with chronic hepatitis and compatible autoimmune hepatitis: a case presentation. *Intern Med* 2005; 44 (4):335-41.
66. Inaba H, Komatsu T, Shimizu K et al. A case report of autoimmune hepatitis with Felty's syndrome. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1995; 92 (11):1876-81.
67. Kaise M, Hashimoto K, Tamura H et al. A case of autoimmune hepatitis developing simultaneously with exacerbation of Felty's syndrome. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1990; 87 (9):1893-6.
68. Fusconi M, Vannini A, Dall'Aglio AC et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:951-5.

69. Montano-Loza A, Czaja AJ, Carpenter HA et al. Frequency and significance of antibodies to cyclic citrullinated peptide in type 1 autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2006; 39(4):341-8.
70. Czaja AJ. Autoimmune liver disease and rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(1):74-80.
71. Vannini A, Cheung K, Fusconi M et al. Anti-CCP positivity in non-RA disease samples: citrulline-dependent or not? *Ann Rheum Dis* 2006; Sep 19 [Epub ahead of print].
72. Liaskos C, Rigopoulou E, Zachou K et al. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin antibodies in patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005; 24:251-60.
73. Craja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006; 43:532-8.
74. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:123-9.
75. Al-Chalabi T, Boccatto S, Portman BC, McFarland IG, Heneghan. 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.
76. Tsutsumi A, Koike T. Hepatic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Intern Med* 2000; 39(1):6-7.
77. Lis-Swiety A, Brzezinska-Weislo L, Pierzchala E, Weislo-Dziadecka D. Systemic sclerosis-polyomyositis overlap syndrome accompanied by autoimmune hepatitis and sarcoidosis of mediastinal lymph nodes. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20:107-8.
78. Ishikawa M, Okada J, Shibuya A, Kondo H. CRST syndrome associated with autoimmune hepatitis. *Intern Med* 1995; 34:6.
79. Maeda M, Kanayama M, Hasumura Y et al. Case of mixed connective tissue disease associated with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1988; 33:1487.
80. Tomsic M, Ferlan-Marolt V, Kveder T et al. Mixed connective tissue disease associated with autoimmune hepatitis and thyroiditis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:554.