

ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΗΠΑΤΟΣ

I) αυτοάνοση ηπατίτιδα

Ιωάννης Κοσκίνας

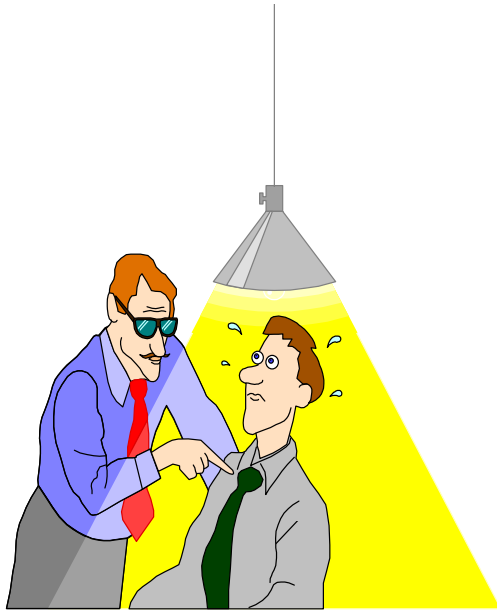
Καθηγητής Παθολογίας-Ηπατολογίας



**Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα**



ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ



Εισαγωγή

- γενετικοί παράγοντες
- συνύπαρξη άλλων αυτοανόσου αιτίας νοσημάτων
- χαρακτηριστικά αυτοαντισώματα
- άλλες διαταραχές αυτοανοσίας
- ιστολογικά στοιχεία
- ανταπόκριση στα ανοσοκατασταλτικά

ΑΗ - Επιδημιολογία

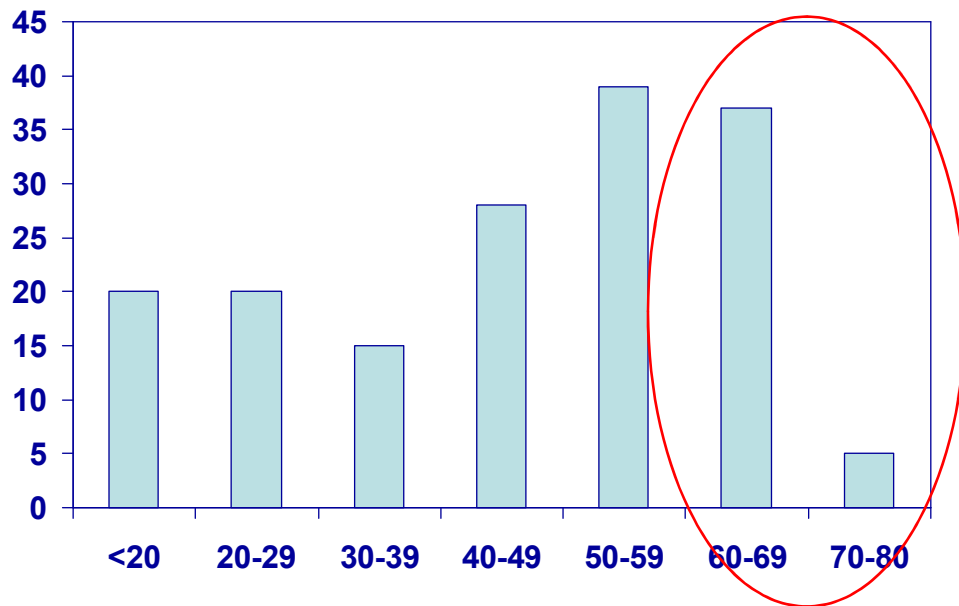
- **Β. Ευρώπη:**
επιπολασμός → 1.9 περιπτώσεις/ 100,000 άτομα /ετησίως
συχνότητα → 16.9 περιπτώσεις/ 100,000 άτομα /ετησίως
- **ΗΠΑ :** 11-23% των χρόνιων ηπατικών νοσημάτων
6% των μεταμοσχεύσεων ήπατος

Czaja AJ, Am J Gastroenterol. 2002;97:2051–2057

ΑΗ – Ηλικία

- Αρχική εντύπωση: δύο αιχμές ηλικίας: 10 - 30 και 40 - 50 χρονών
- Σήμερα → όλες ηλικίες

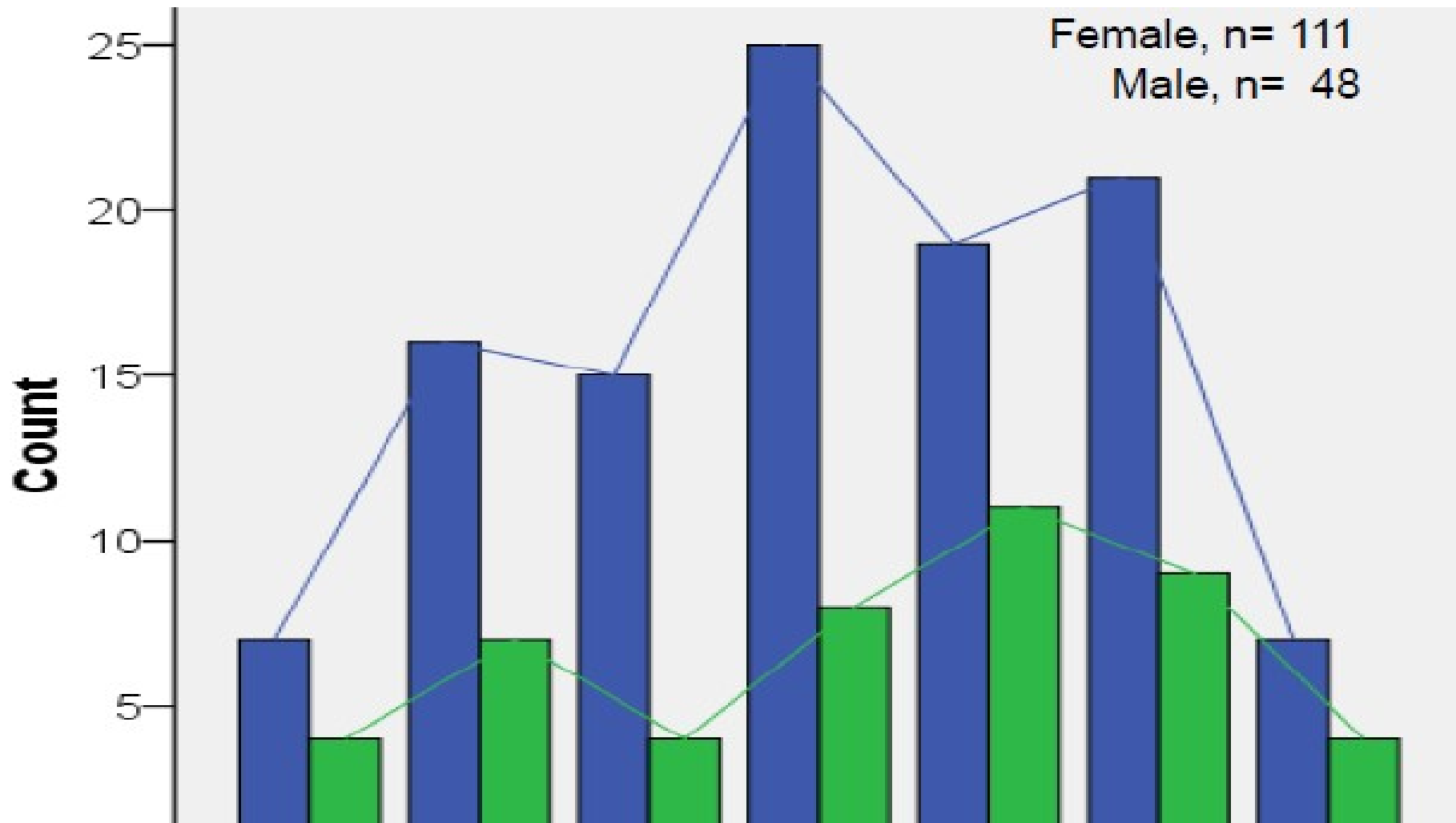
Κατανομή ηλικίας 164 ασθενών με ΑΗ



>20% ηλικία >60

- Μεγαλύτερος βαθμός ίνωσης
- Αυξημένη συχνότητα κίρρωσης (33% vs 10%)
 - Συχνότερη συνύπαρξη «ρευματοπάθειας» (0% vs 13%)
 - Ίδια % ανταπόκρισης στη θεραπεία

ΑΗ – Ηλικία



ΑΗ – φύλο

- 78% γυναίκες
- γυναίκες/άνδρες 3.5
- Δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά στην κλινική/εργαστηριακή εικόνα, βαρύτητα νόσου, συχνότητα κίρρωσης στην διάγνωση ή ανταπόκριση στην θεραπεία.
- Οι γυναίκες έχουν αυξημένη συχνότητα συνοδών αυτοάνοσων νοσημάτων (34% vs 17%)

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

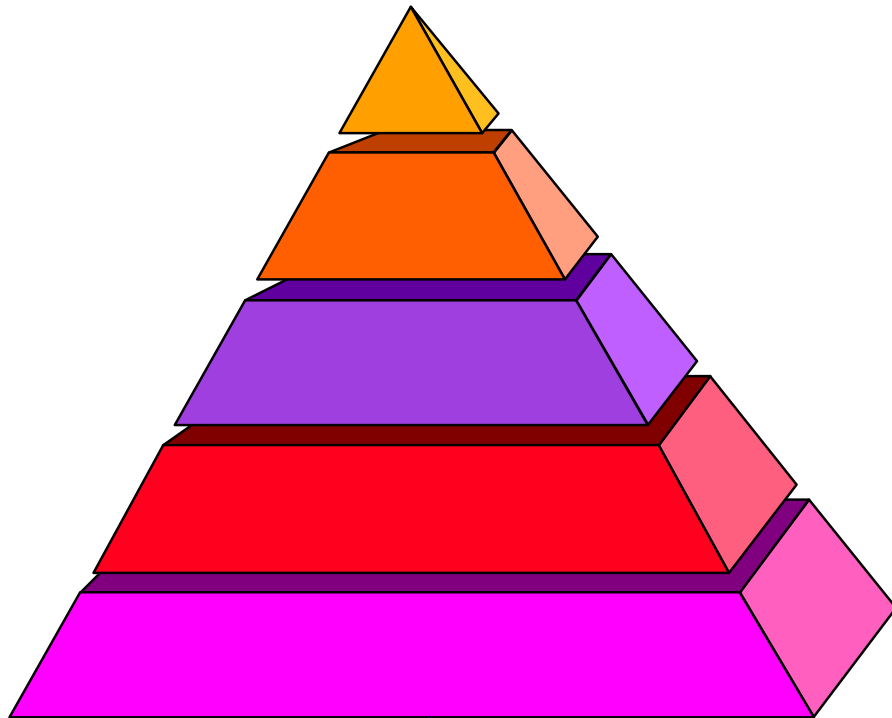
κεραυνοβόλος

οξεία ικτερική

χρονία συμπτωματική

χρονία ασυμπτωματική

υποκλινική ή λανθάνουσα



Ιοί ? IFNa? ↑ φάρμακα?



ΑΗ - Αιτιολογία

Εκλυτικοί παράγοντες

- Φάρμακα

methyl-dopa

diclofenac

minocycline

atorvastatin (lupus like)

ezetimibe

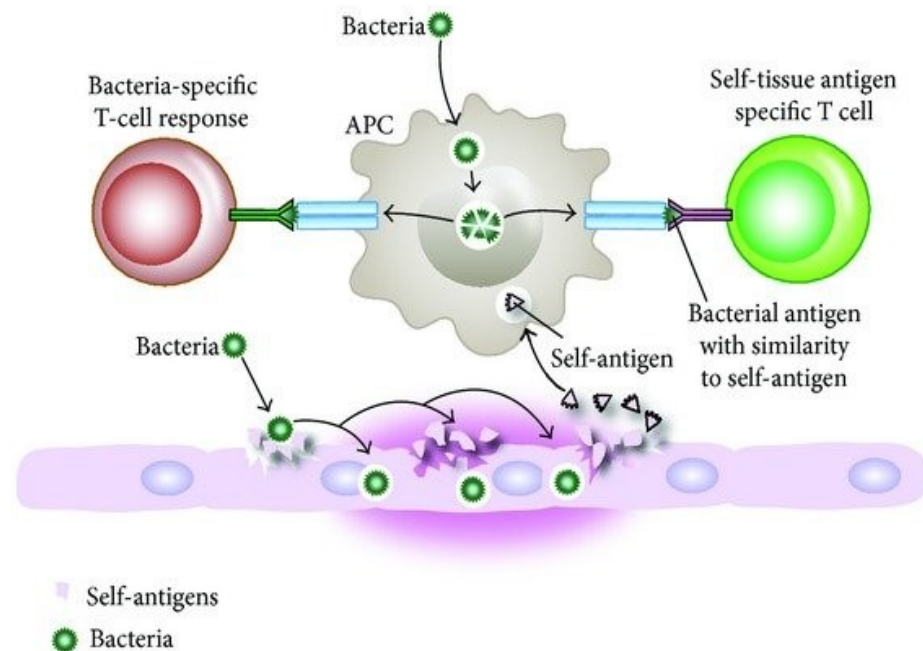
imatinib mesylate

IFNβ

- Βότανα

- Ιοί → Μοριακή μίμηση :

– HAV, HBV, HCV, EBV, HSV, HHV6, ιός ιλαράς



ΑΗ- Γενετικοί παράγοντες

- Επηρεάζουν την εμφάνιση, κλινική έκφραση και την ανταπόκριση στην θεραπεία
- Προδιάθεση για ΑΗ
- **HLA DR3** → Β. Ευρώπη και Αμερική
HLA DR4 = δευτερεύων αλλά ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου
Donaldson PT, Hepatology. 1991;13:701–706
- **55% ασθενών με ΑΗ** → **HLA DR3, DR4, ή DR3 και DR4**
Czaja AJ, Gastroenterology. 1993;105:1502–1507

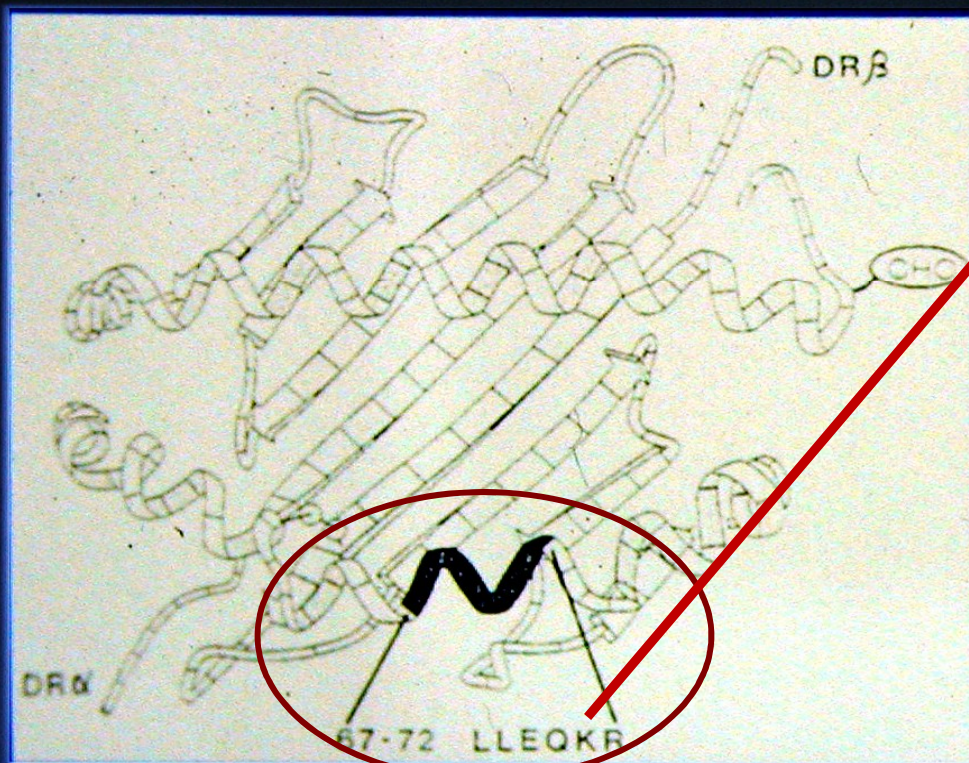
Οι ασθενείς με HLA DR3

- είναι νεότεροι
- χειρότερη πρόγνωση
- μη ανταπόκριση στην θεραπεία
 - υποτροπές
- συχνότερα μεταμόσχευση

Οι ασθενείς με HLA DR4

- είναι μεγαλύτεροι
- έχουν συχνότερα συνοδά αυτοάνοσα νοσήματα (30%)

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ



- DRB1* 0301
DRβ 71 lysine RR 8.6
- DRB1*1501
DRβ 71 alanine RR 0.12
- DRβ 71 lysine 90% vs 60%
- 4 DRβ 71 lysine RR 16.38

ΑΗ

Gastroenterology 97; 112: 2028

ΑΗ- Γενετικοί παράγοντες

*DRB1*0301 και DRB1*0401 = ΑΗ (ΑΝΑ+) στη Β Ευρώπη και ΗΠΑ*
*DRB1*0405 = ΑΗ (ΑΝΑ+) στην Ιαπωνία*
*DRB1*1301 = ΑΗ (ΑΝΑ+) στην Ν Αφρική και Ινδία*
*DQB1*0201 = ΑΗ (LKM+)*

- Η τυποποίηση ΗΛΑ δεν χρησιμοποιείται στην διάγνωση της ΑΗ αλλά μπορεί να είναι χρήσιμη στην ταξινόμηση και την πρόγνωση

ΑΗ - Κλινική εικόνα

υπεροξεία

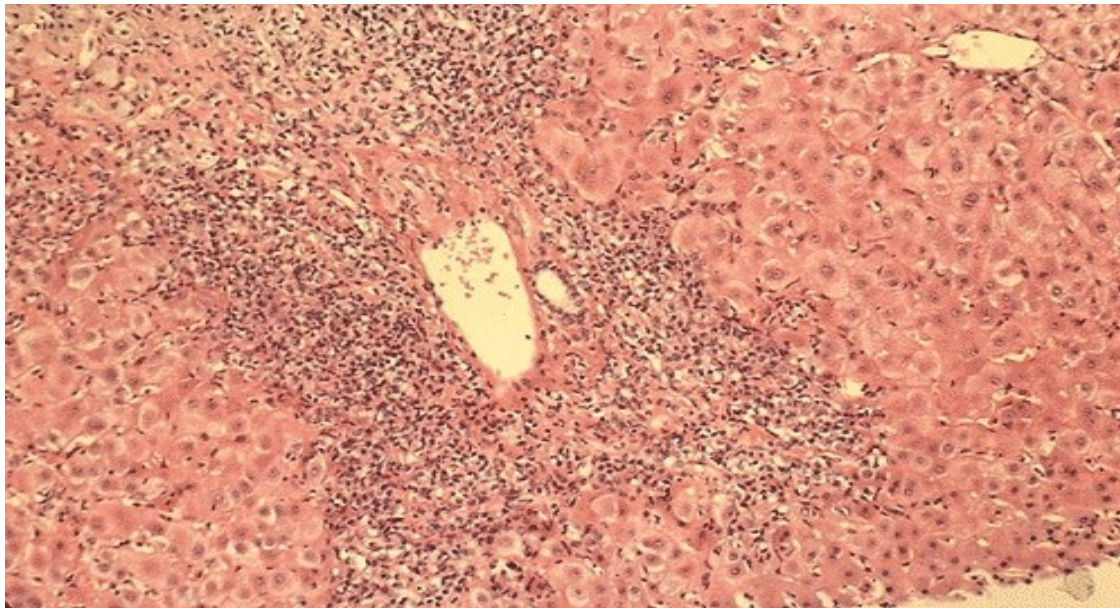
οξεία

χρόνια ηπατίτιδα

κίρρωση 30%

επιπλοκές κίρρωσης

Ασυμπτωματική

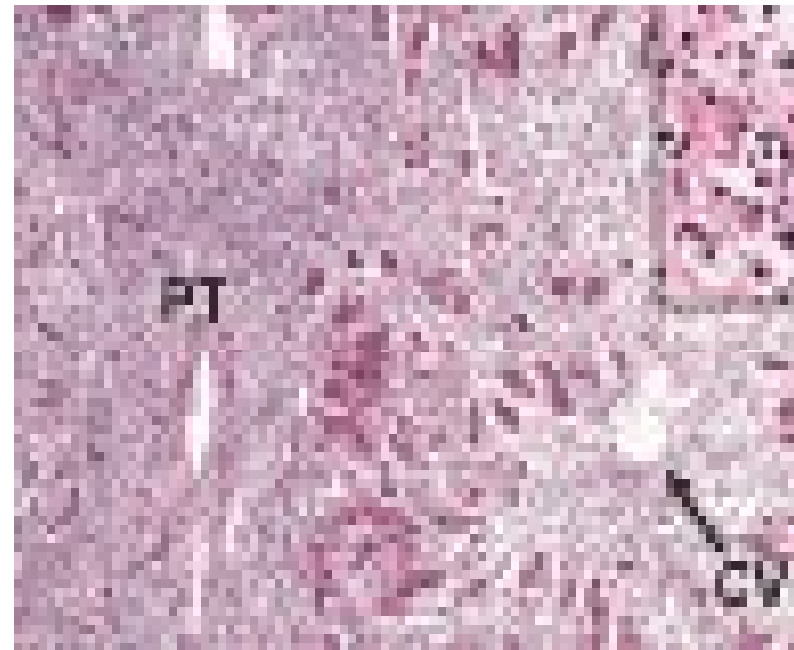


ΟΗΑ-ΑΗ

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

- σπάνια με την μορφή της ΟΗΑ
- ενήλικες, συχνότερα παιδιά (8%)
- **7-10% από το σύνολο της ΟΗΑ**
- μη ανταπόκριση στα στεροειδή
- μεταμόσχευση

- **Ενήλικες**
- **N=72, 58% Γ, 66% AutoAbs+, ΗΕ 40%, αυτόματη επιβίωση 15%**
 - Hepatology 2011

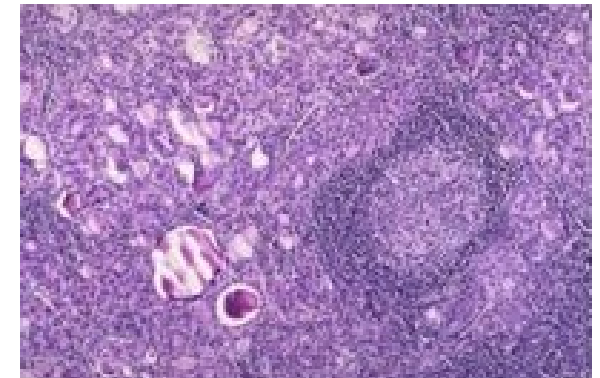


ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

- Ηπια τρανσαμινασαιμία (ασυμπτωματική)
- Οξεία ηπατίτιδα (20-30%) με ή χωρίς
 - Εξάνθημα
 - Λεμφαδενοπάθεια
 - Αρθρίτιδα
 - Ηωσινοφιλία
- Υποτροπιάζουσα οξεία (ιστορικό)
- **20-30% κίρρωση κατά τη διάγνωση**

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΥΝΔΕΟΜΕΝΑ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Αυτοάνοση Θυροειδοπάθεια



- **θυροειδοπάθεια**
- ελκώδης κολίτις
- **αιμολυτική αναιμία**
- **θρομβοπενία**
- σακχαρώδης διαβήτης
- άπποιος διαβήτης
- **κοιλιοκάκη**
- πολιομυοσίτις

μυασθένεια

πνευμονική ίνωση

περικαρδίτις

σπειραματονεφρίτις

λειχηνοειδής πιτυρίασις

σύνδρομο Sjogren/Sicca

ηωσινοφιλικό σύνδρομο

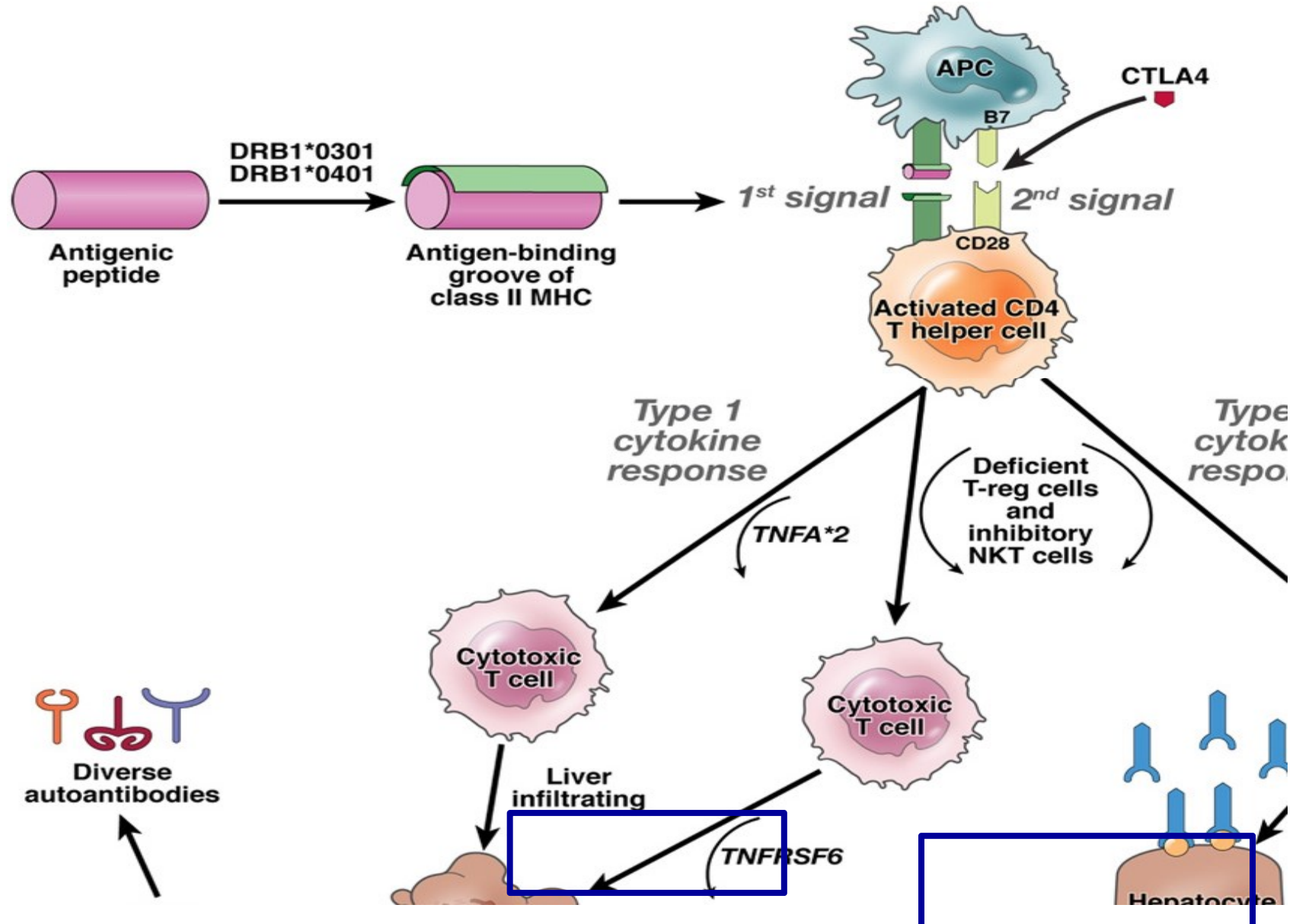
ΣΕΛ / μικτή νόσος

ΑΗ – Ασυμπτωματικοί ασθενείς

- **34%** διάγνωση στα πλαίσια εξετάσεων ρουτίνας
- συχνότερα άνδρες
- χαμηλότερα επίπεδα AST/ALT
- χαμηλότερα επίπεδα IgG
- **ίδια ιστολογική εικόνα** με τους συμπτωματικούς
- **70%** θα γίνουν συμπτωματικοί.

Kogan J, J Clin Gastroenterol. 2002;35:75–81.

ΑΗ- Παθογένεια

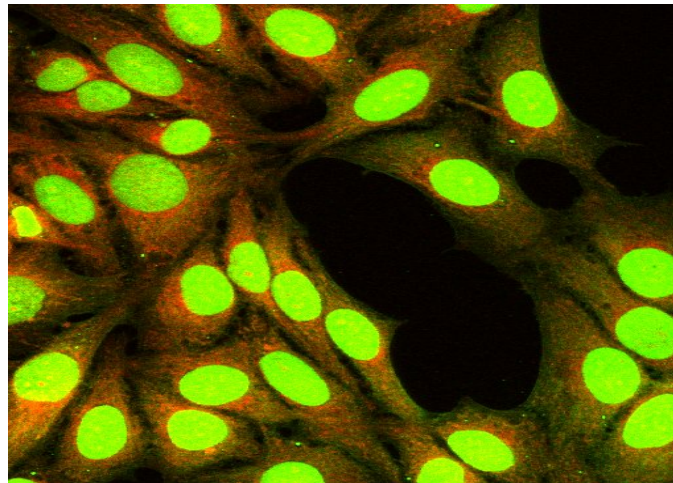
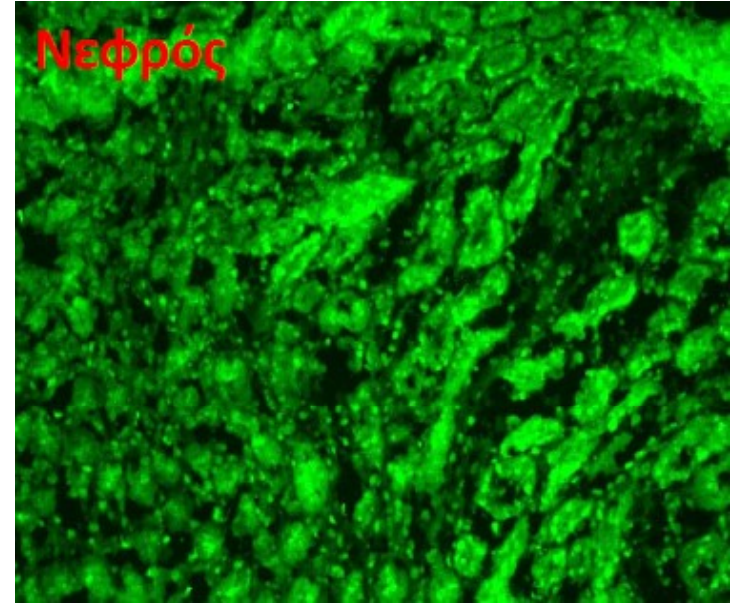
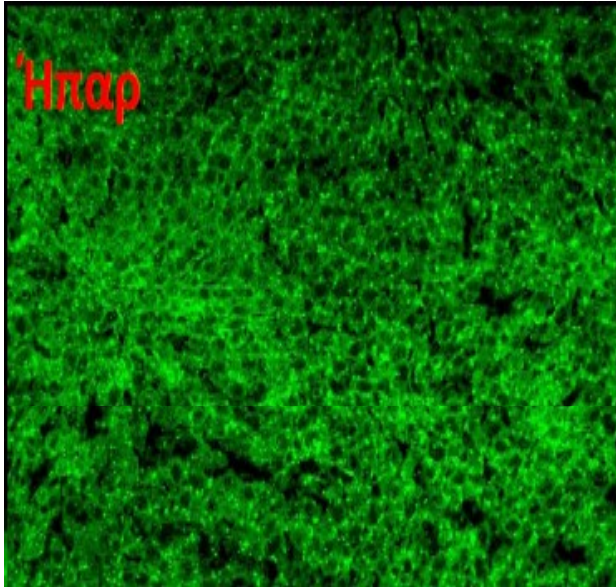


ΑΗ – Εργαστηριακός έλεγχος

- +/- αύξηση χολερυθρίνης
- αύξηση αμινοτρανσφερασών (AST/ALT)
- υπερ-γ-σφαιριναιμία
- αύξηση IgG
- χολοστατικά ένζυμα < 2 X ΑΦΤ
 - **21%** των ασθενών αυξημένη αλκαλική φωσφατάση (SAP)
- **ύπαρξη αυτοαντισωμάτων (85-90%)**
 - ANA/SMA
 - LKM

ANA

50-60% ασθενών AI

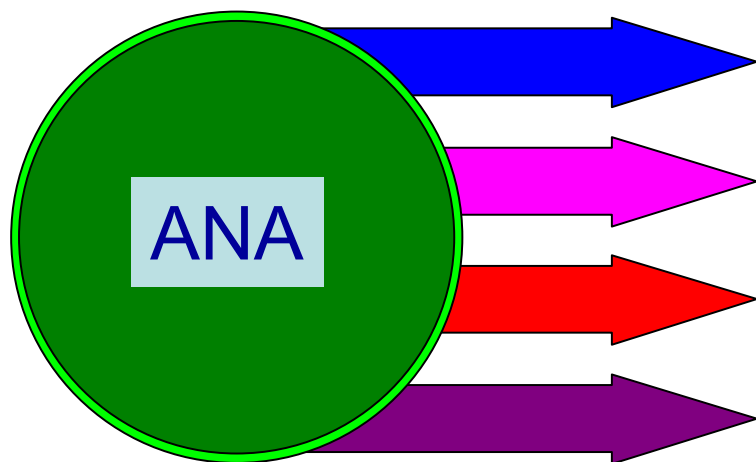


ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Αντίσωμα

Νόσος

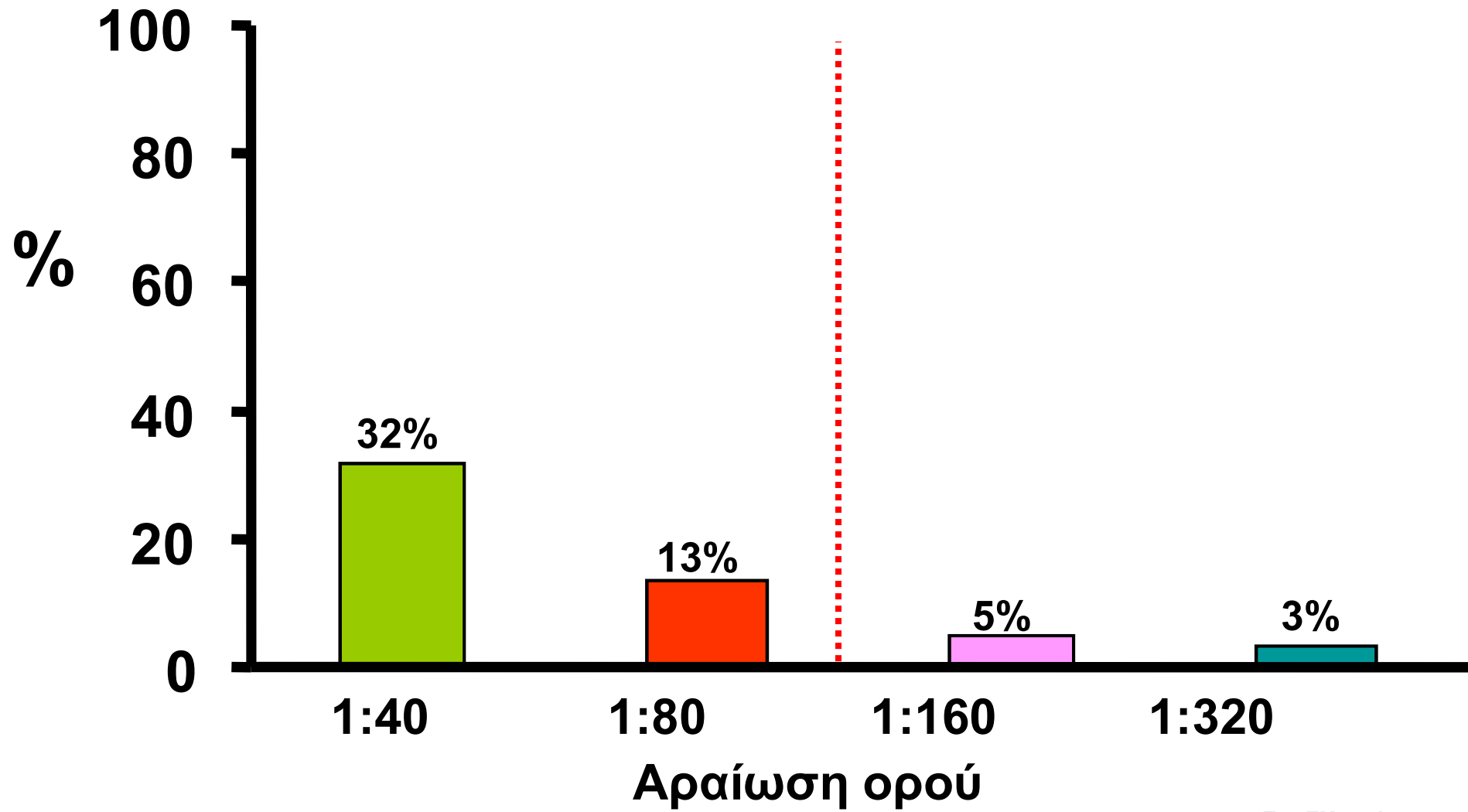
Σχόλια



- ΑΙΗ-1 > 1/160, ομοιογενής [60%]
 - ΡΒC/PSC
 - Ιογενής
 - φάρμακα
 - Υγιείς
- χαμηλή συχνότητα (20%)
<1/ 160
- 10%, <1/80

ανοσοφθορισμός

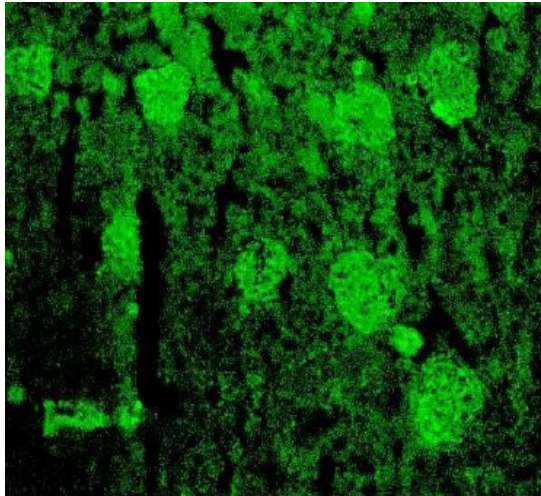
ΑΝΑ: ΥΓΙΕΙΣ



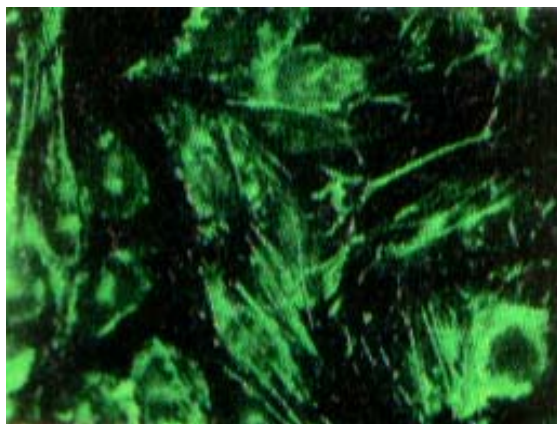
*Tan EM et al
Arthr Rheum 1997*

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

IFT



SMA



ELISA

F-actin
Tubulin

60-80% ασθενών ΑΗ

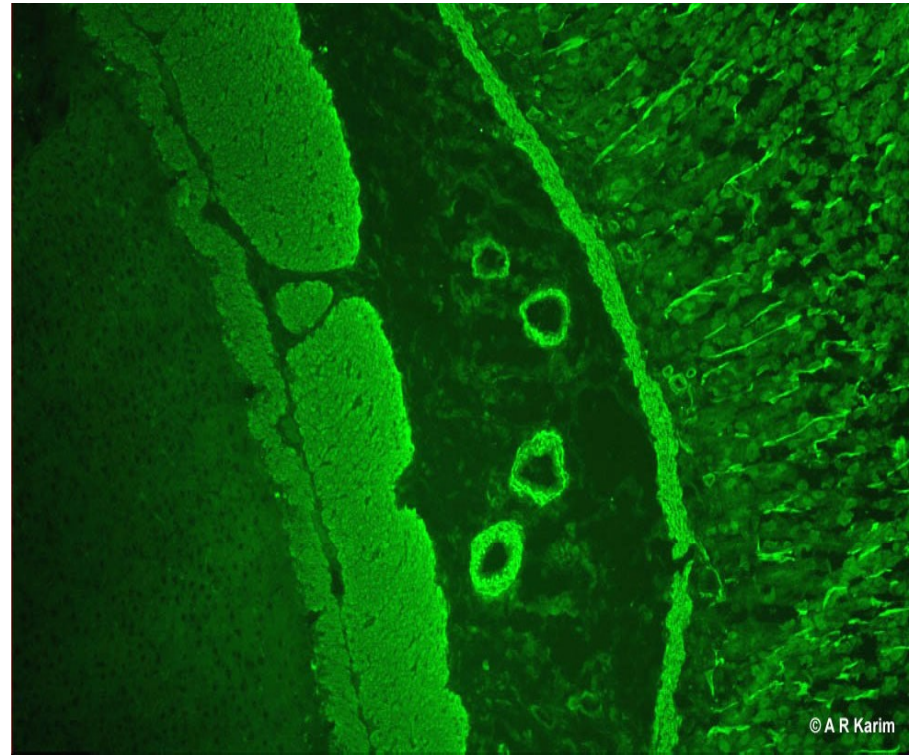
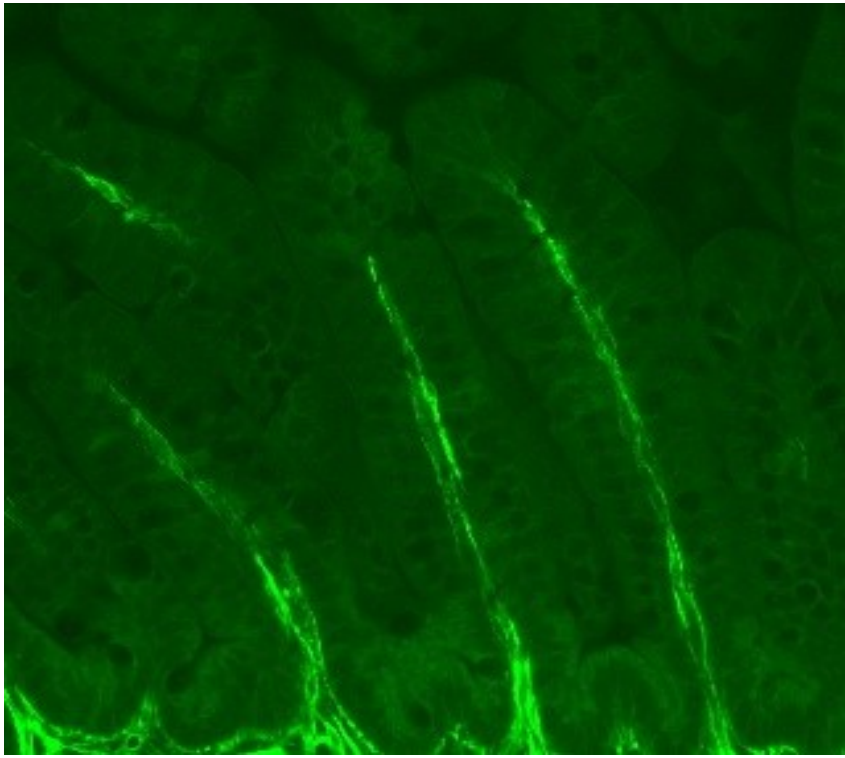
AiH-1

IgG

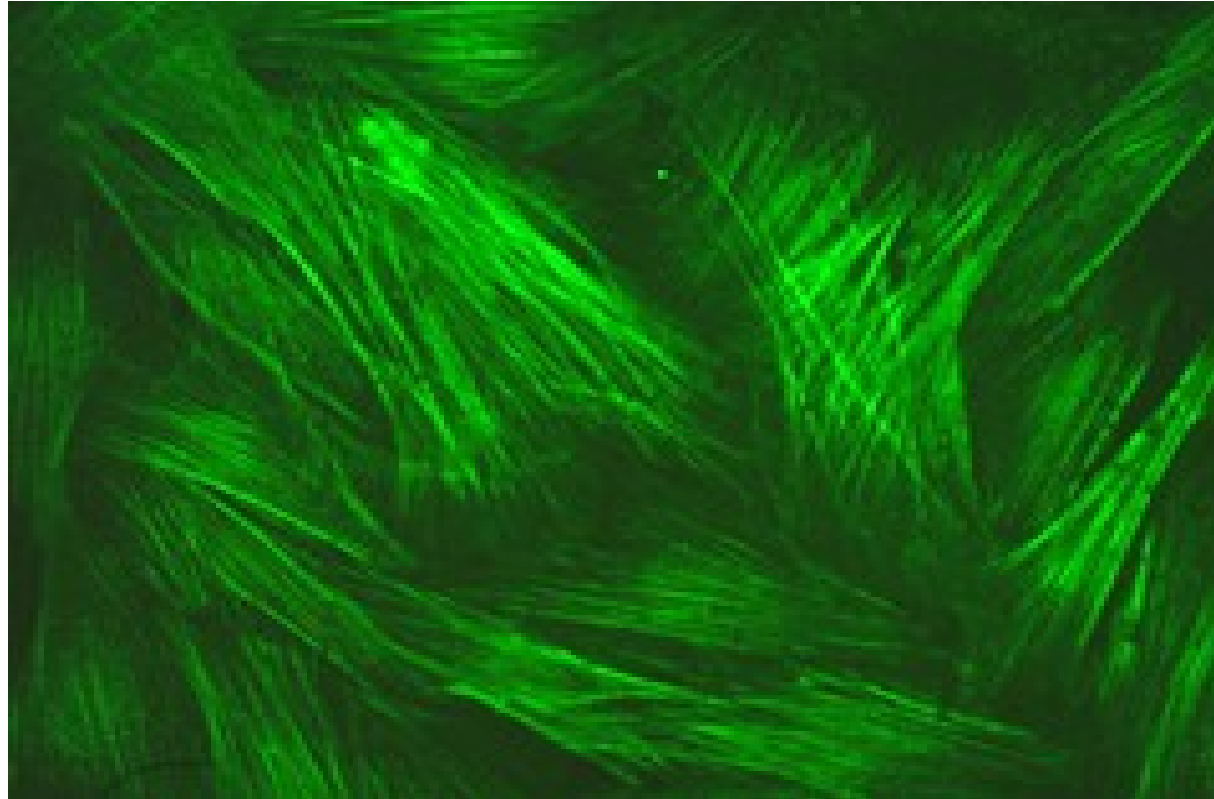
Vimentin

HCV/HBV IgM

- Άλλα νοσήματα
- Υγιείς (20%)

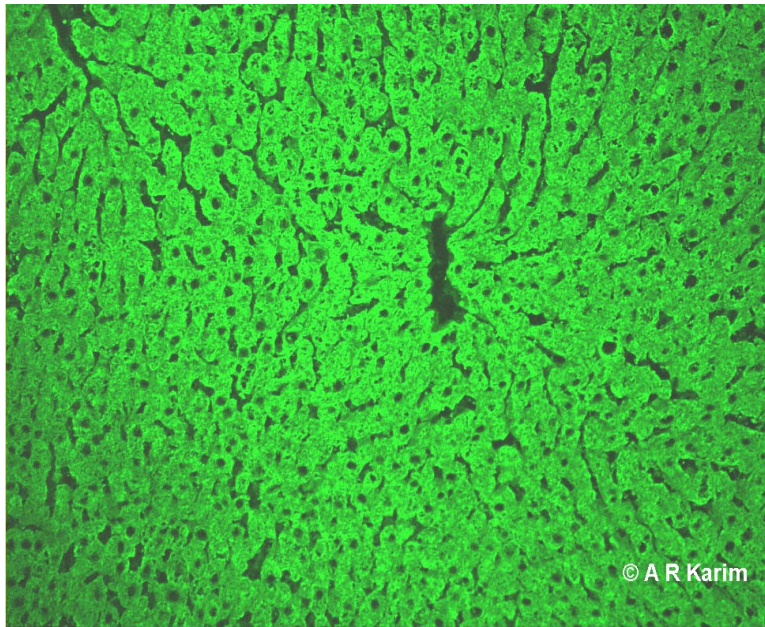


**ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΝΕΦΡΟΣ ΣΤΟΜΑΧΙ ΠΟΝΤΙΚΟΥ
SMA+**

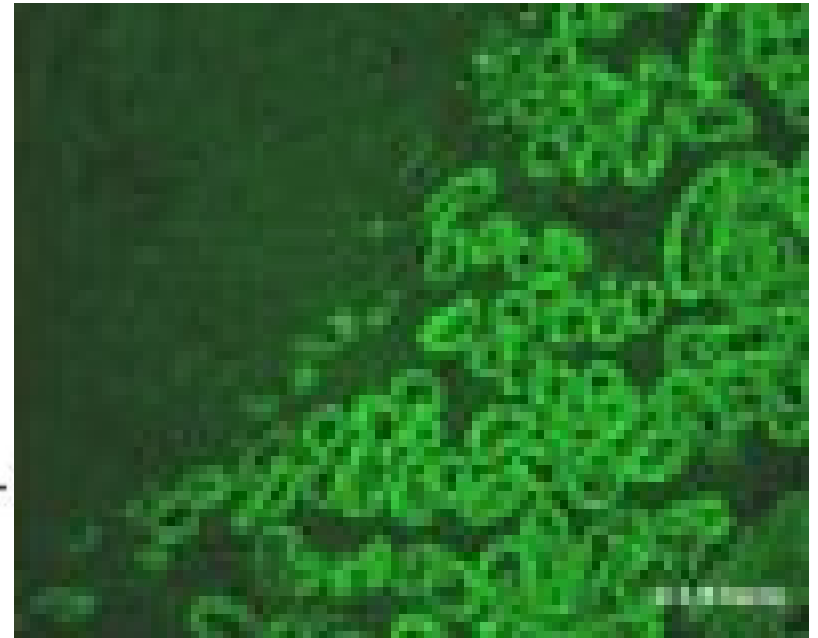
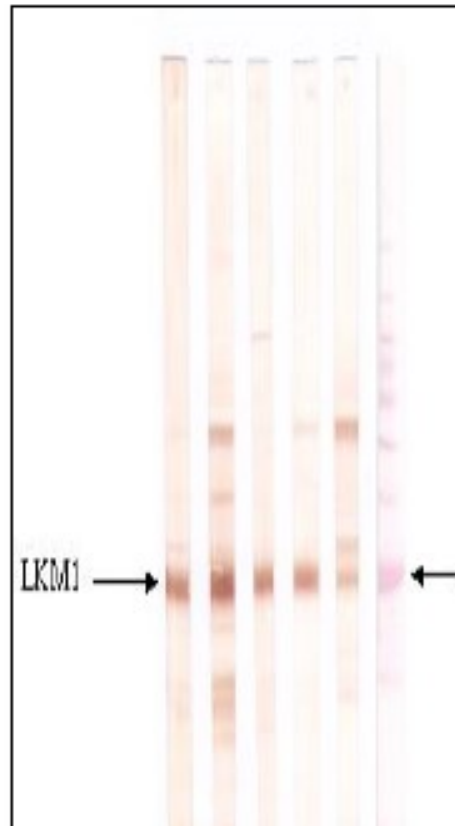


VSM47
ΕΜΒΡΥΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΛΕΙΩΝ ΜΥΙΚΩΝ ΙΝΩΝ ΑΟΡΤΗΣ
F-ACTIN +

LKM-antibodies



ΗΠΑΡ



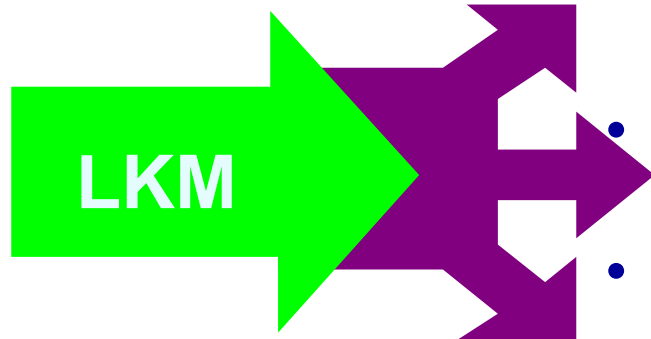
ΝΕΦΡΟΣ

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Αντίσωμα

Αντιγόνο

Νόσος



• 1

P450 2D6

AiH-2

• 2

P450 2C9

tienilic acid

• 3

1-UDP-
glucoronyl transferase

6% in HDV / HCV
8% in AH-2

IFT

WB, ELISA

Anti-LKM1

- εμφανίζονται τυπικά **σε απουσία SMA/ANA**
- **κυρίως στα παιδιά**
- συνήθως στην Ευρώπη (Μεγάλη Βρετανία, Γαλλία, Γερμανία)
Homborg J-C, Hepatology. 1987;7:1333–1339
- **ΗΠΑ → 4% των ασθενών με ΑΗ**
Czaja AJ, Gastroenterology. 1992;103:1290–1295.
- Στην **Ευρώπη 10% των ασθενών** με χρόνια ηπατίτιδα C έχουν και anti-LKM1
Lunel F, Hepatology. 1992;16:630–636
- ? ομολογίες με μέρος του γονιδιώματος του HCV, CMV, HSV → «μοριακή μίμηση» → **διασταυρούμενα αντισώματα**

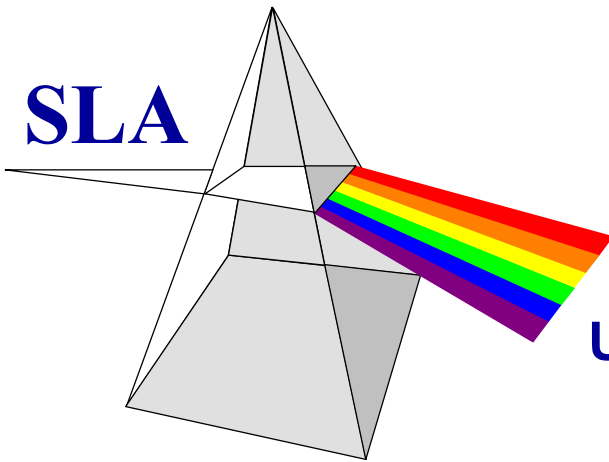
– *Koskinas, Gastroenterology 1994*

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Αντίσωμα

Αντιγόνο

Νόσος



422 αα πρωτεΐνη
UGA serine tRNA –protein

AH
Αυτοάνοση χολαγγειίτιδα
? HCV λοίμωξη

20-26% χρόνια ηπατίτιδα
αγνώστου αιτιολογίας ?

Baers Gut 2002
Ballot J Hepatol 2002

WB, ELISA

In HLA DRB1*03 up to 90%
Japan 7% (HLA DRB1*03 unusual)

ΑΗ- Αυτοαντισώματα

Αντισώματα

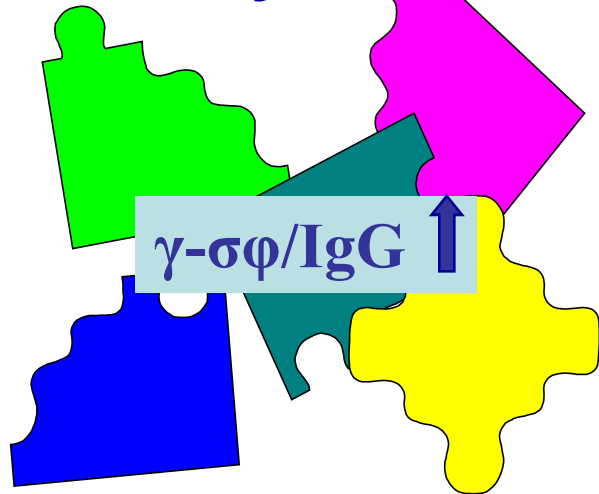
- **pANCA:** διαγνωστική σημασία σε απουσία άλλων αντισωμάτων
- **anti-LC1:** έναντι του ενζύμου FTCD
 - 32% σε ασθενείς με ΑΗ-2 αλλά και σε ΑΗ-1, ΗCV
 - ηλικία <20 ετών, βαρύτητα νόσου ?,
 - τίτλος ανάλογα με δραστηριότητα νόσου
- **anti-ASGPR:** έναντι υποδοχέα της ασιαλο-γλυκοπρωτεΐνης (οργανοειδικά)
 - συσχέτιση με δραστηριότητα της νόσου
 - Koskinas, Hepatology 1993/Abs

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

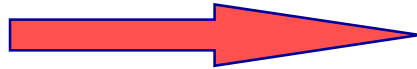
ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ιστορικό
αυτοανοσίας

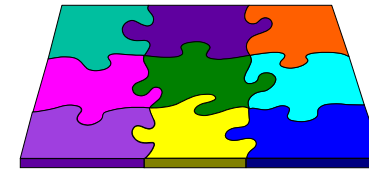
γυναίκα



Σύστημα
βαθμολόγησης



• βεβαία



• πιθανή

HBsAg [-]
anti-HCV [-]
Drugs (-)
EtOH (-)

αυτοαντισώματα +
(ANA, SMA, LKM...)

Διάγνωση αυτοάνοσης ηπατίτιδας

ΝΕΑ ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΗ

(International Autoimmune Hepatitis Group) 2008

Αύξηση της IgG του ορού

IgG > ΑΦΤ

1 βαθμός

IgG > 1,1 x ΑΦΤ

2 βαθμοί

Αυτοαντισώματα

ANA, SMA ή LKM > 1:40

1 βαθμός

ANA, SMA ή LKM > 1: 80,

2 βαθμοί

SLA/LP θετικά

2 βαθμοί

Ιστολογία χρόνιας ηπατίτιδας

Συμβατή με ΑΗ

1 βαθμός

Τυπική για ΑΗ

2 βαθμοί

Απουσία ιογενούς ηπατίτιδας

ΝΑΙ

2 βαθμοί

ΟΧΙ

0 βαθμοί

Ευαισθησία 95%
Ειδικότητα 90%

Βαθμολογία 6 = πιθανή ΑΗ,

Βαθμολογία > or =7 = βεβαία ΑΗ

EASL , Journal of Hepatology 2015

Διαγνωστικές προκλήσεις (1)

- **ANA (-)** στο 9-17% των ασθενών επί οξείας εκδήλωσης

Μέθοδος εκλογής για την ανίχνευση **ANA, SMA, anti-LKM1** στην ΑΗ είναι ο έμμεσος ανοσοφθορισμός. **Υποδιάγνωση με ELISA : 20%**

- **ANA, SMA και anti-SLA/LP** αντισώματα αποτελούν δείκτες της ΑΗ-1 η οποία αφορά το 90% των ασθενών με ΑΗ

- **40% των ασθενών** με οξεία εκδήλωση αυτοάνοσης ηπατίτιδας έχουν **φυσιολογική IgG**

Διαγνωστικές προκλήσεις (2)

- Σύγκριση παρουσίας ανοσολογικών δεικτών μεταξύ ΑΗ – γενικού πληθυσμού

Αυτοαντίσωμα	(+) σε ΑΗ	(+) στο γενικό πληθυσμό
ANA: 1/160	68-75%	15% (♀ <40)-24% (♀ >40)
ASMA	52-59%	43%
Anti-LKM	4-20%	1%
IgG > 1600 mg/dl	86%	5%

- Anti-LKM (+) : 5-10% χρόνιας ηπατίτιδας C

ΑΗ- Κλινικά σύνδρομα

ANA+ (80%)

- $\Gamma > A$, ευρύ ηλικιακό φάσμα
- συχνά άλλα αυτοάνοσα νοσήματα ή εκδηλώσεις

LKM+ (20%)

- $\Gamma = A$, νεαρή ηλικία
- συχνότερα οξεία ηπατίτιδα ή ΟΗΑ
- περισσότερο επιθετική
- υποτροπή μετά διακοπή της ανοσοκαταστολής

ΑΗ- Κλινικά σύνδρομα

Χαρακτηριστικά αντισώματα Άλλα αυτοαντισώματα	ANA+ SMA ANA pANCA, SLA	LKM + LKM1 LC1
Αντιγόνο	άγνωστο	CYP2D6
Ηλικία	όλες	παιδιά (2-14)
Γυναίκες (%)	78	89
Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (%)	38	34
Χαρακτηριστικά συνοδά αυτοάνοσα νοσήματα	θυρεοειδίτιδα νόσος Graves' ελκώδης κολίτιδα	Θυρεοειδίτιδα διαβήτης τύπου 1
HLA	B8, DR3, DR4	B14, DR3, C4A-Q0, DR7
Αλληλία	DRB1*0301 DRB1*0401	DRB1*07
Ανταπόκριση στα κορτικοειδή	+++	++

Autoimmune Hepatitis Type 1

■ HLA A1-B8-DR3

- Young females
- Severe disease
- Relapse after steroids
- Treatment failure with steroids
- More likely to require OLT

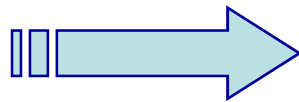
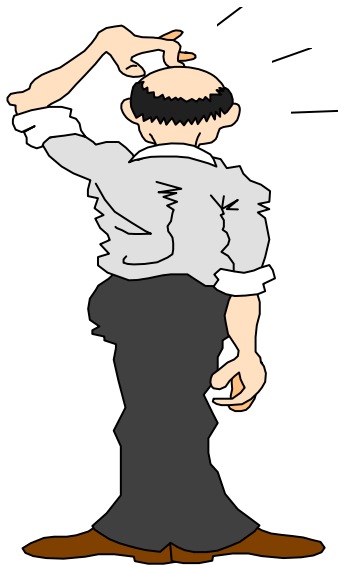
■ HLA DR4

- Older females
- Milder disease
- More steroid responsive
- Higher frequency of extrahepatic autoimmune diseases



Οροαρνητική ΑΗ (Abs-)

13% ασθενών με ΑΗ δεν έχουν αυτοαντισώματα κατά την διάγνωση



ΔΔ Χρονίας Ηπ. Νόσου

- Wilson ?
- φάρμακα ?
- αλκοολική ? (alcohol < 30g)
- στεατοηπατίτιδα ? (NAFLD)
- **οροαρνητική αυτοάνοση ?**
γυναίκα ? σφαιρίνες ? αυτοάνοσα ?



Βιοψία +/- test prezolon

Οι ασθενείς έχουν ίδια κλινική συμπεριφορά και ανταπόκριση στην θεραπεία όπως και οι ασθενείς με (+) αντισώματα

ΑΗ και κίρρωση- ΗΚΚ

- Αυτοάνοση ηπατίτιδα- ΗΚΚ

- σπανία ή μειωμένη επίπτωση (0.1% / patient-year)

- *Park, Dig Dis Sci 2000*

- άνδρες/κίρρωση

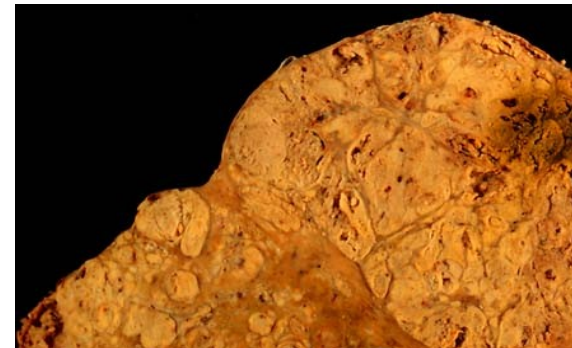
- *Migita, Liver International 2011*

- ρόλος κρυπτικής ή παλαιάς ιογενούς λοίμωξης ?

- *Ryder, Koskinas, Hepatology 1995*

- *Rigoroulou EI, Dalekos GN, 2021*

Επιτήρηση κίρρωτικών για ΗΚΚ



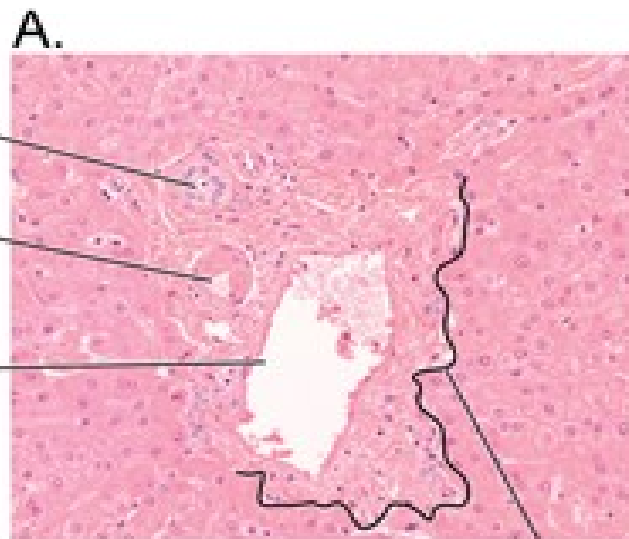
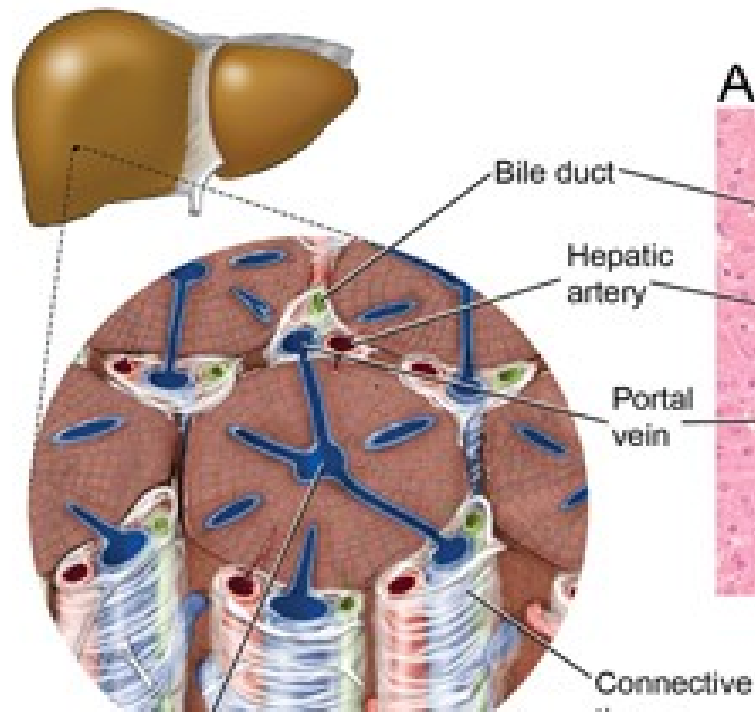
Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Normal

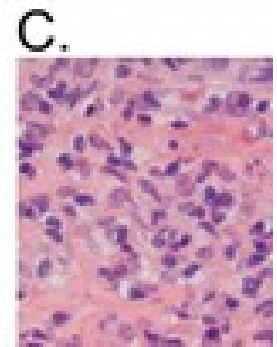
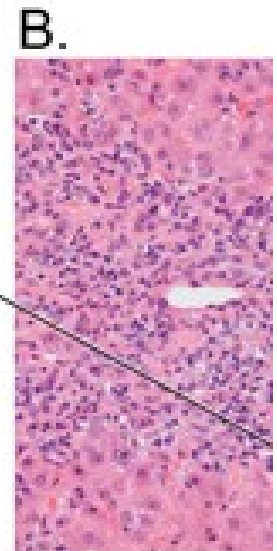
Autoimmu

Hepatic lobule

Portal Triad



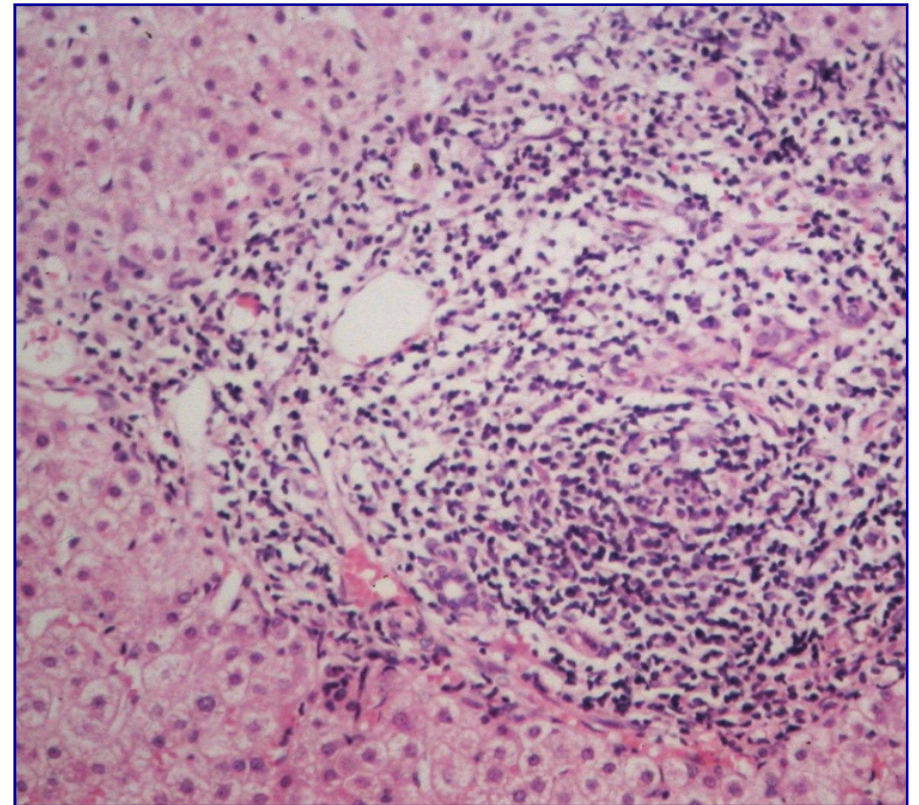
Lymphocytes in the portal triad



Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Βιοψία ήπατος:

- Πυλαία φλεγμονή με λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και ηωσινόφιλα
- Στα ινώδη διαφραγμάτια ανευρίσκονται μέτριες έως ικανές φλεγμονώδεις λεμφοκυτταρικές αθροίσεις
- Στο λόβιο παρατηρούνται ηπατοκύτταρα με θολερά εξοίδηση, λυτικές νεκρώσεις και χολόσταση



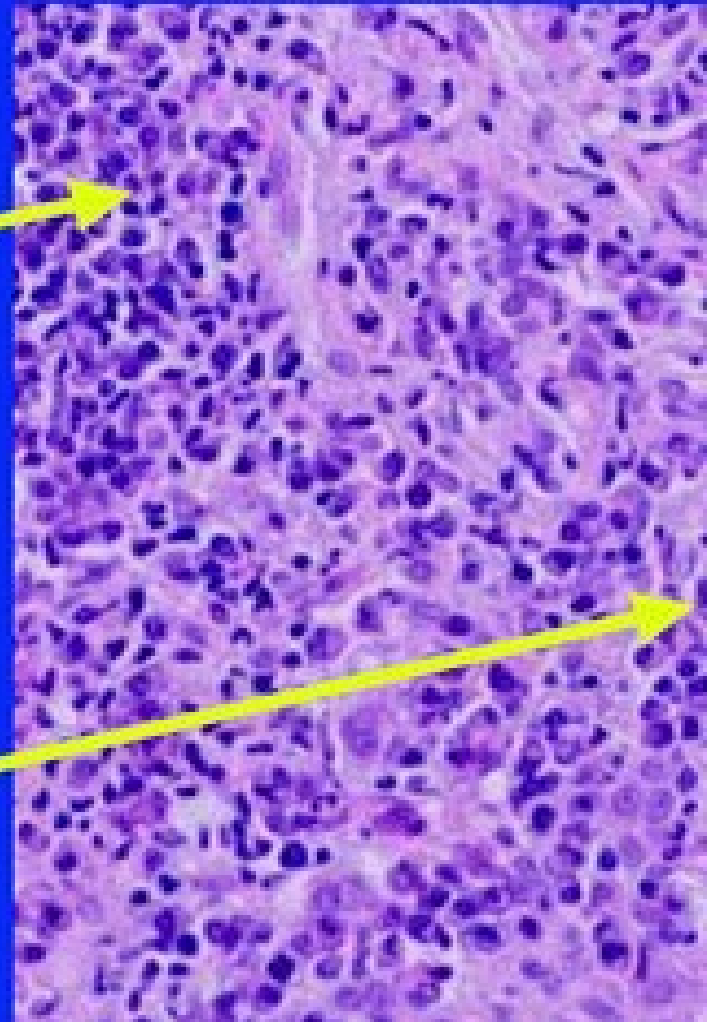
Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Portal tracts

- CD4 T cells >> CD8 CTLs
- Plasma cells
- Activated macrophages

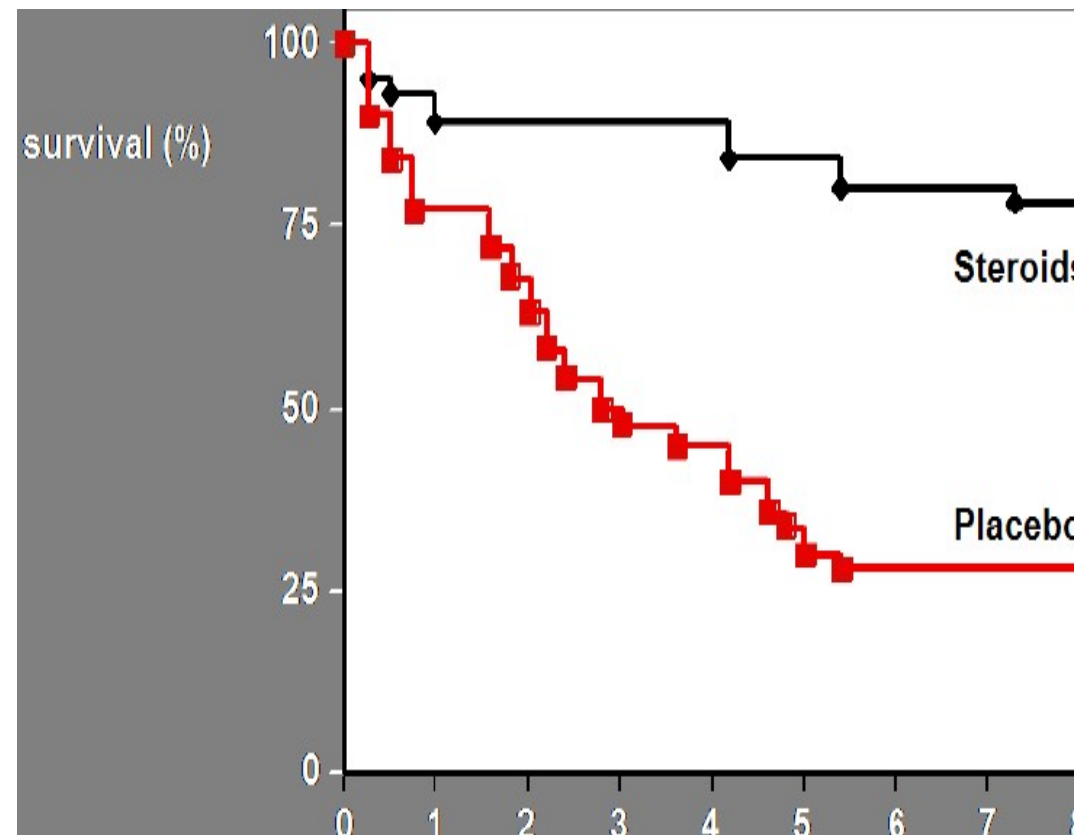
Interface Hepatitis

- CD8 CTLs > CD4 T cells
- Activated macrophages

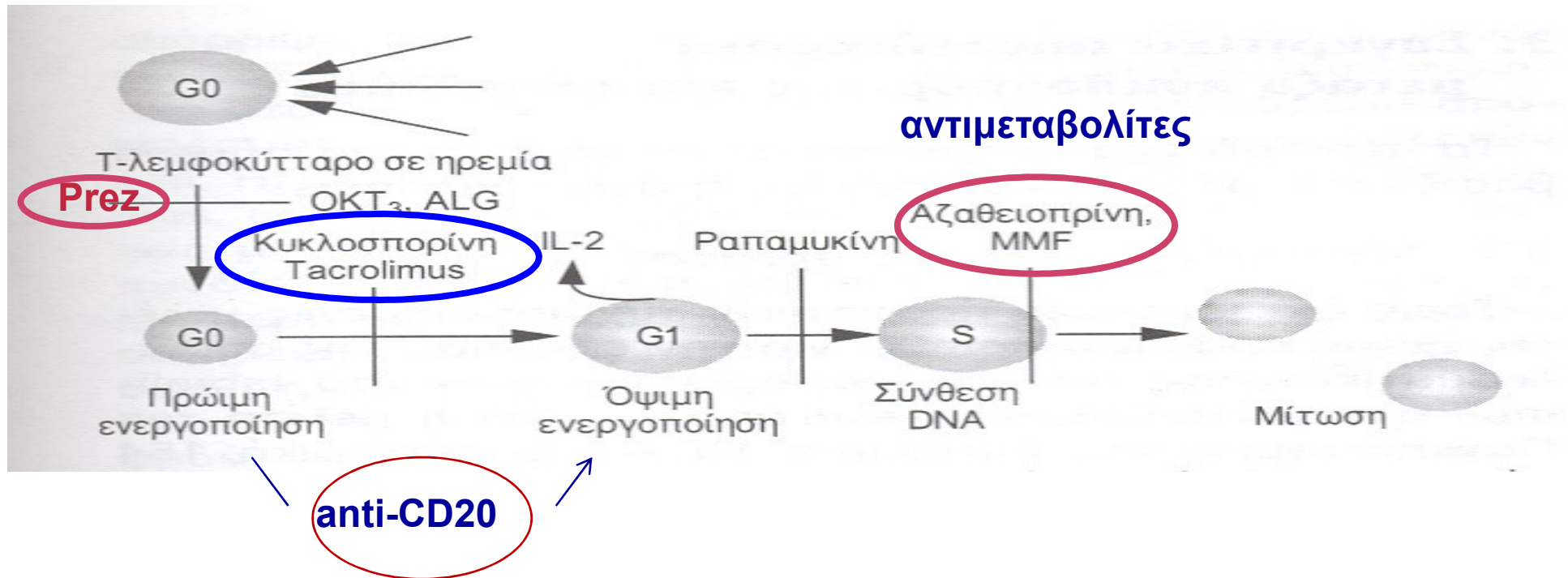


Θεραπεία ΑΗ

- Χωρίς θεραπεία:
- 5-ετής επιβίωση < 50%
- 10-ετής <10%
- Υπό θεραπεία:
- 5-ετής επιβίωση 94%
- 10-ετής 90%
- 20-ετής 80%



ΑΗ-Ανοσοκαταστολή



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΗ

Πρεδνιζολόνη: 1-2 mg/Kg/d [max 60 mg]
μείωση > 6-8 wk- δόση συντήρησης 5-10 mg

- **Οξεία ηπατίτιδα:** 40-50mg/d
- **Χρόνια ηπία:** 10-20 mg/d

ΚΑΙ

Αζαθειοπρίνη: 1-2 mg/Kg/d μετά από 2 εβδομάδες με
χολερυθρίνη < 6 mg/dl
έναρξη δράσης 3-6 μήνες

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΗ

Table 6. Immunosuppressive Treatment Regimens for Adults in Autoimmune Hepatitis

	Combination Therapy		
	Monotherapy		
	Prednisone only* (mg/day)	Prednisone* (mg/day)	USA (mg/day)
Week 1	60	30	50
Week 2	40	20	50
Week 3	30	15	50

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΗ

Βιοχημική ύφεση

- 0.5 έτη [ANA +]
- 0.8 έτη [LKM1 +]

Ιστολογική ύφεση καθυστερεί

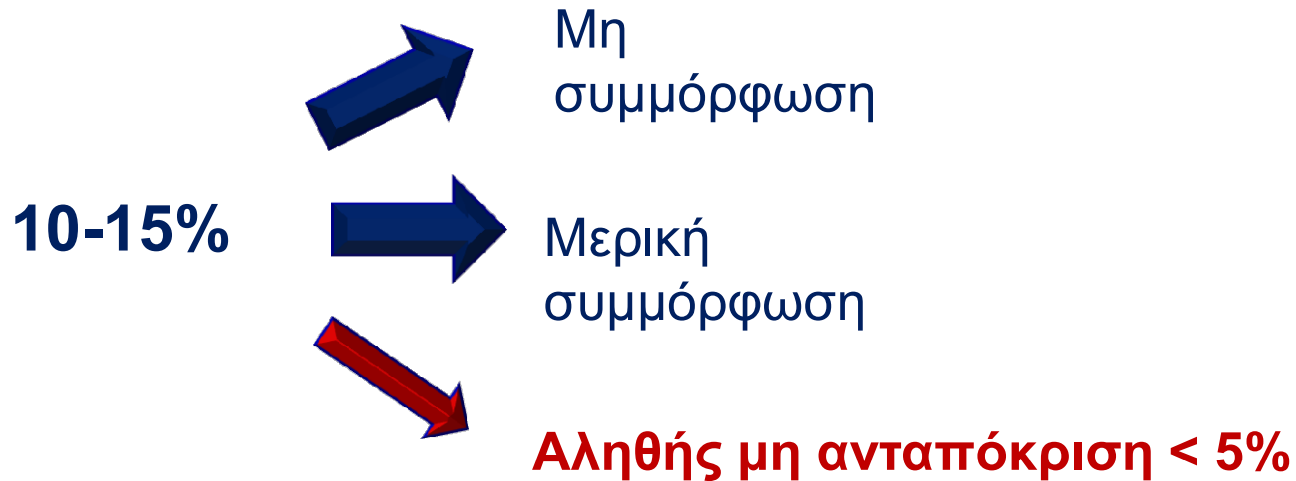
- 65% στους 18 μήνες
- 80%-90% στα 3 χρόνια

Διακοπή λόγω παρενεργειών 13%

- αισθητικοί λόγοι/παχυσαρκία 47%
- οστεοπόρωση/κάταγμα 27%
- διαβήτης 20%

80-90% ανταπόκριση και ύφεση

Μη ανταπόκριση στα συνήθη σχήματα με κορτικοστεροειδή



Ορισμός

• **Απόλυτη μη ανταπόκριση** με ή χωρίς ανάγκη επείγουσας παρέμβασης:
Μη μείωση τρανσαμινασών $\geq 25\%$ εντός 2 εβδομάδων

• **Μερική μη ανταπόκριση:**

Βελτίωση βιοχημικών, ανοσολογικών, ιστολογικών παραμέτρων χωρίς πλήρη ύφεση



• **Ανάγκη χορήγησης μεγάλων δόσεων κορτικοειδών** για την διατήρηση της ύφεσης της νόσου

Θεραπεία ΑΗ

- 55% ασθενών με βιοχημική ύφεση υπό θεραπεία έχουν περιπυλαία ηπατίτιδα στην βιοψία; μεγάλη πιθανότητα υποτροπής

Διακοπή θεραπείας ?

- φυσιολογικά επίπεδα AST/ALT, γ-σφαιρίνης και IgG για 3ετία
- ανενεργός νόσος στη βιοψία ήπατος
- απουσία κίρρωσης

Υποτροπή

- υποτροπή και διάρκεια θεραπείας: > 4χ: 33%, 1-2χ: 77-90%
- υποτροπή μετά από βιοχημική και ιστολογική ύφεση: 20%- 51%
- σε ασθενείς με **AH-LKM+** εφ'όρου ζωής θεραπεία συντήρησης

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΗ

Αζαθειοπρίνη (10%)

- **Λευκο/πανκυτταρο-πενία**
 - 6% σοβαρή
- Γαστρεντερικές διαταραχές
- Δερματικό εξάνθημα
- Παγκρεατίτιδα

Πρεδνιζολόνη

- Cushing
- Οστεοπόρωση
- Διαβήτης
- Ψύχωση
- καταρράκτης

Θεραπεία ΑΗ

- Η αζαθειοπρίνη σε άτομα με έλλειψη θειοπουριν-μεθυλ-τρανσφεράσης (TPMT) προκαλεί βαριά κυτταροπενία
- **0,3%** του γενικού πληθυσμού
- Ο έλεγχος για έλλειψη TPMT προ θεραπείας δεν φάνηκε να μειώνει την πιθανότητα παρενεργειών (5% vs 13%)
- Σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου ο βαθμός ίνωσης

Czaja AJ, Dis Dig Sci 2006 51:968-975

Θεραπεία ΑΗ

Budesonide (3mg x3/d)

- Ταχύς μεταβολισμός στο ήπαρ, όχι συστηματική έκθεση
- Λιγότερες παρενέργειες 28% vs 64%
- Επιλογή για μη κίρρωτικούς ασθενείς
 - Manns Gastroenterology 2010

Mycophenolate mofetil (MMF) vs AZA

Ανθεκτικοί στα κορτικοστεροειδή

- Cyclosporine
- Tacrolimus

- Rituximab

Θεραπεία ΑΗ

MMF (20-40 mg/Kg)

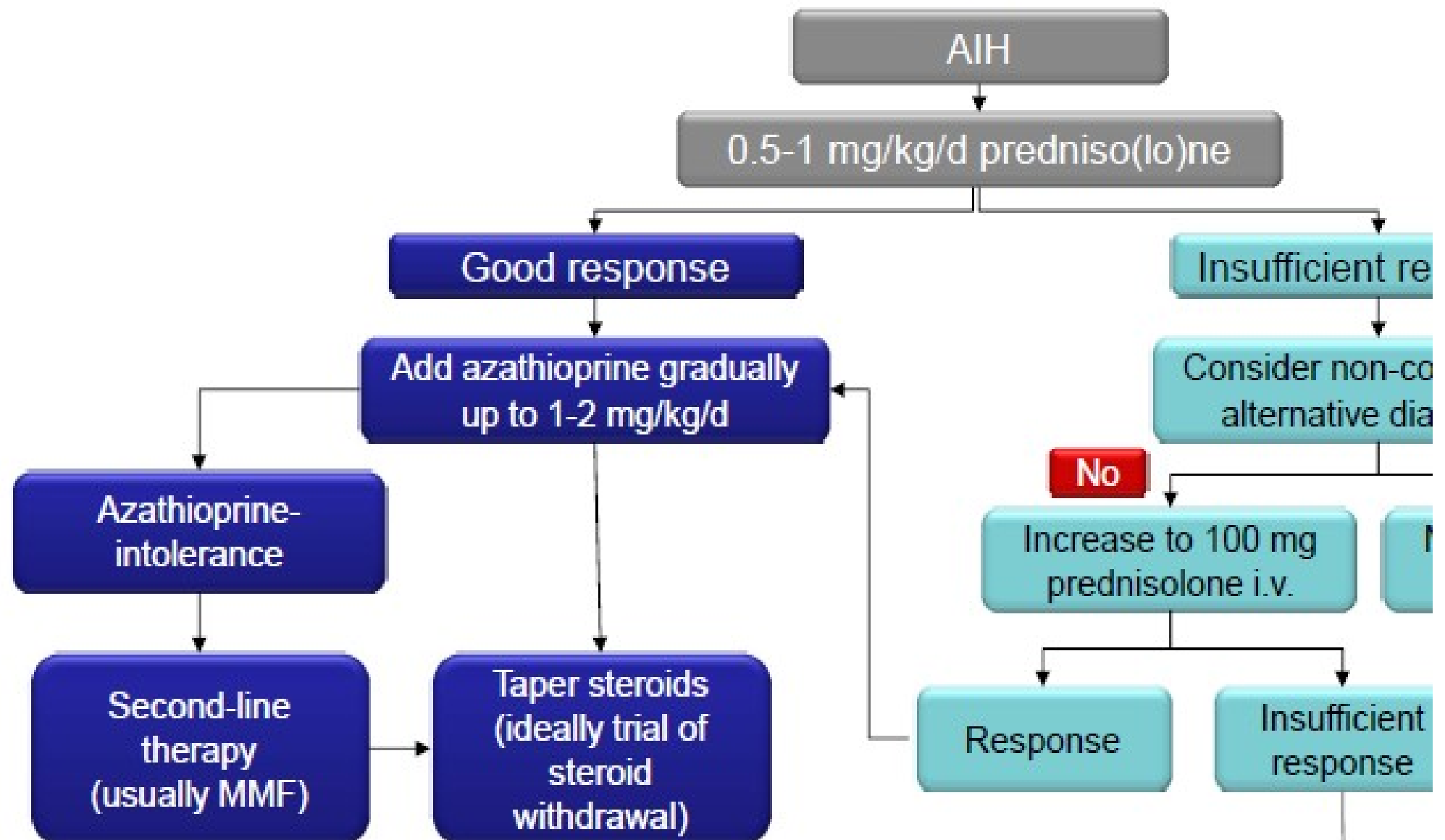
- Ανθεκτική ΑΗ σε Prez/Aza
- Τοξικότητα Aza
- Μικρή ηλικία: 5-15%
 - Richardson, J Hepatol 2000
 - Devlin, Can J Gastroenterol 2004
 - Chatru, Liver Int 2005
 - Inductivo, Clin Gastro Hepat 2007
 - Aw, J Hepatol 2009

Παρενέργειες

- Λευκοπενία
- Αναιμία
- Κοιλιακός πόνος
- Τριχόπτωση
- Κεφαλαλγία/ζάλη

Διακοπή 15%

Therapeutic Strategy In Autoimmune Hep



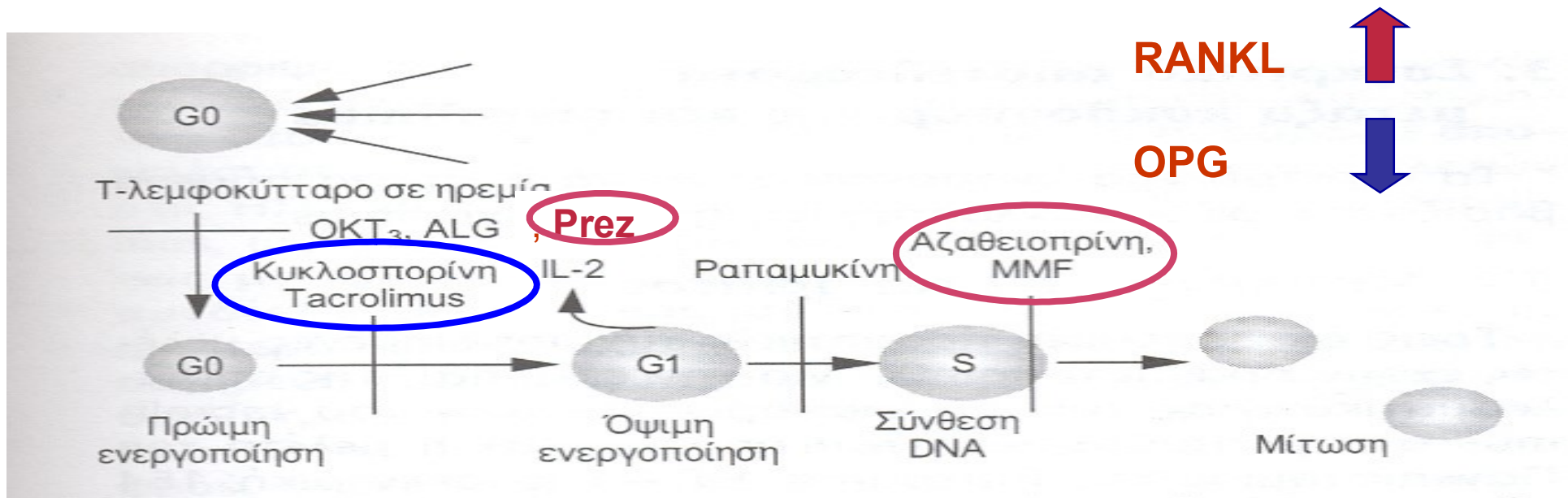
Θεραπεία ΑΗ

Ανάπτυξη νεοπλασματος

- 1/194 ασθενείς-χρόνια
- 3% μετά από 10 χρόνια
- Κίνδυνος OR 1.4
 - Wang, Hepatology 1989

Κανόνες επιτήρησης για νεοπλασματα

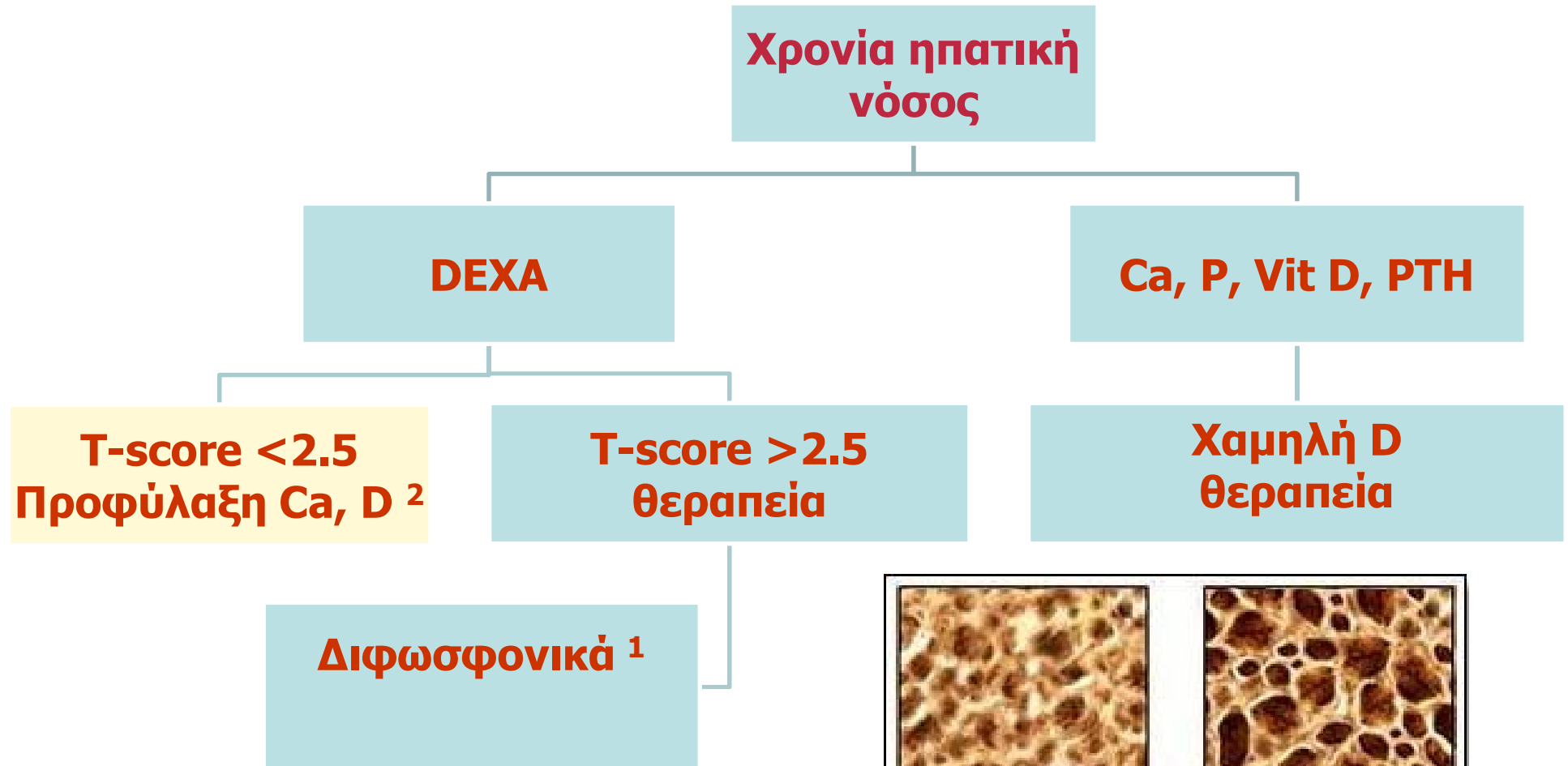
Ανοσοκαταστολή-οστά



- CsA: απώλεια οστικής μάζας (trabecullar, IL-1)
- Tacrolimus: απώλεια οστικής μάζας
- Ραπαμυκίνη: όχι απώλεια οστικής μάζας
- AZA: αύξηση αριθμού οστεοκλαστών
- MMF : καμμία δράση

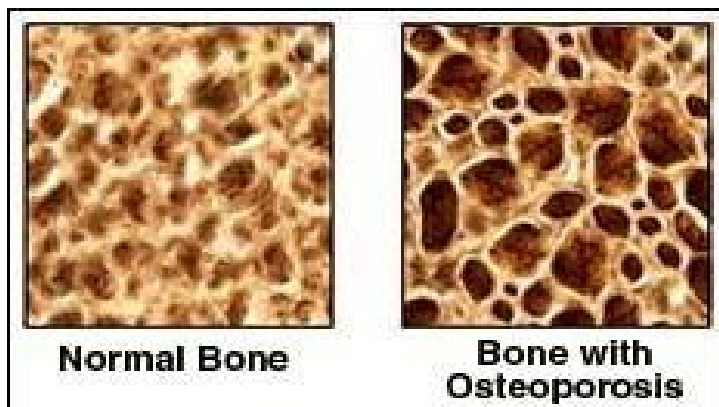
Ποντίκια

ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΟΣΤΑ



¹ Προσοχή – ΧΝΑ (ΗΝΣ)

² Σε ασθενείς υπό Pred



ΑΗ και μεταμόσχευση ήπατος

- σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ΑΗ ή ΟΗΑ
- επιβίωση μοσχεύματος και ασθενών 83% - 92%
- **10ετής επιβίωση 75%**
- **υποτροπή** της νόσου στην 5ετία: **17-22 %**

Gonzalez-Koch A, Liver Transpl. 2001;7:302–310

- Η υποτροπή χειρίζεται εύκολα με τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής

Ratziu V, J Hepatol. 1999;30:131–141

- Ανάπτυξη **de novo ΑΗ** μετά από μεταμόσχευση ήπατος 3% - 5% σε παιδιά και ενήλικες

Kerker N, Lancet. 1998;353:409–413

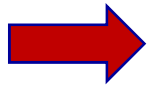
Heneghan MA, Hepatology. 2001;34:464–470

ΑΗ και εγκυμοσύνη

42 κυήσεις/22 ασθενείς
ANA+ 73%/ LKM+ 9%, SLA+ 23%
18% κίρρωση

Outcome of Pregnancies Exposed to Azathioprine

	Azathioprine n (%)	No Azathioprine n (%)
Pregnancies	14/42 (33)	28/42 (67)
Spontaneous abortions	1/14 (7)	6/28 (21)
Adverse pregnancy outcome	3/14 (21)	8/28 (29)
Pre-term deliveries	4/14 (28)	3/28 (11)
Healthy children	11/14 (79)	19/28 (68)



ΑΗ και εγκυμοσύνη

- **189 με Aza vs 230 χωρίς** (όχι ανωμαλίες)
 - Goldstein, Birth Defects Res.. 2007
- **476 με Aza (IBD/SLE): atrial/ventricular septal defects?** (ρόλος της νόσου?)
 - Clearly, Birth Defects Res.. 2009

	AZA group (n=87)	NO AZA group (n=230)
Livebirth, n (%)	72 (82.8)	79 (86.8)
Preterm birth ^a , n (%)	34 (39.0)	32 (40.5)
Abortions, n (%)	7 (8.0)	6 (6.6)
Stillbirth, n (%)	6 (6.9)	2 (2.2)
All fetal loss, n (%)	13 (14.9)	9 (9.9)
Neonatal death, n (%)	2 (2.3)	4 (4.4)
Poor fetal outcome, n (%)	53 (60.9)	49 (53.8)
Weeks gestation ^a	35.9±3.5	35.8±3.5
Weight, g ^a	2525±718	2444±746
Birth weight < 2500 g ^a , n (%)	26 (36.1)	33 (41.7)

- Clin Rheumatology 2015



ΑΗ και εγκυμοσύνη



Ασφάλεια/οδηγίες

- Συνέχιση της αγωγής με χαμηλές δόσεις πρεδνιζολόνης (2.5- 5mg) με ή χωρίς το 50% της δόσης της αζαθειοπρίνης (50 mg/d)
- Η ΑΖΑ δεν περνά εύκολα τον πλακούντα και ανιχνεύεται σε μικρή ποσότητα στο γάλα (όχι αντένδειξη θηλασμού)
- *Am J Gastroenterol 2016;*

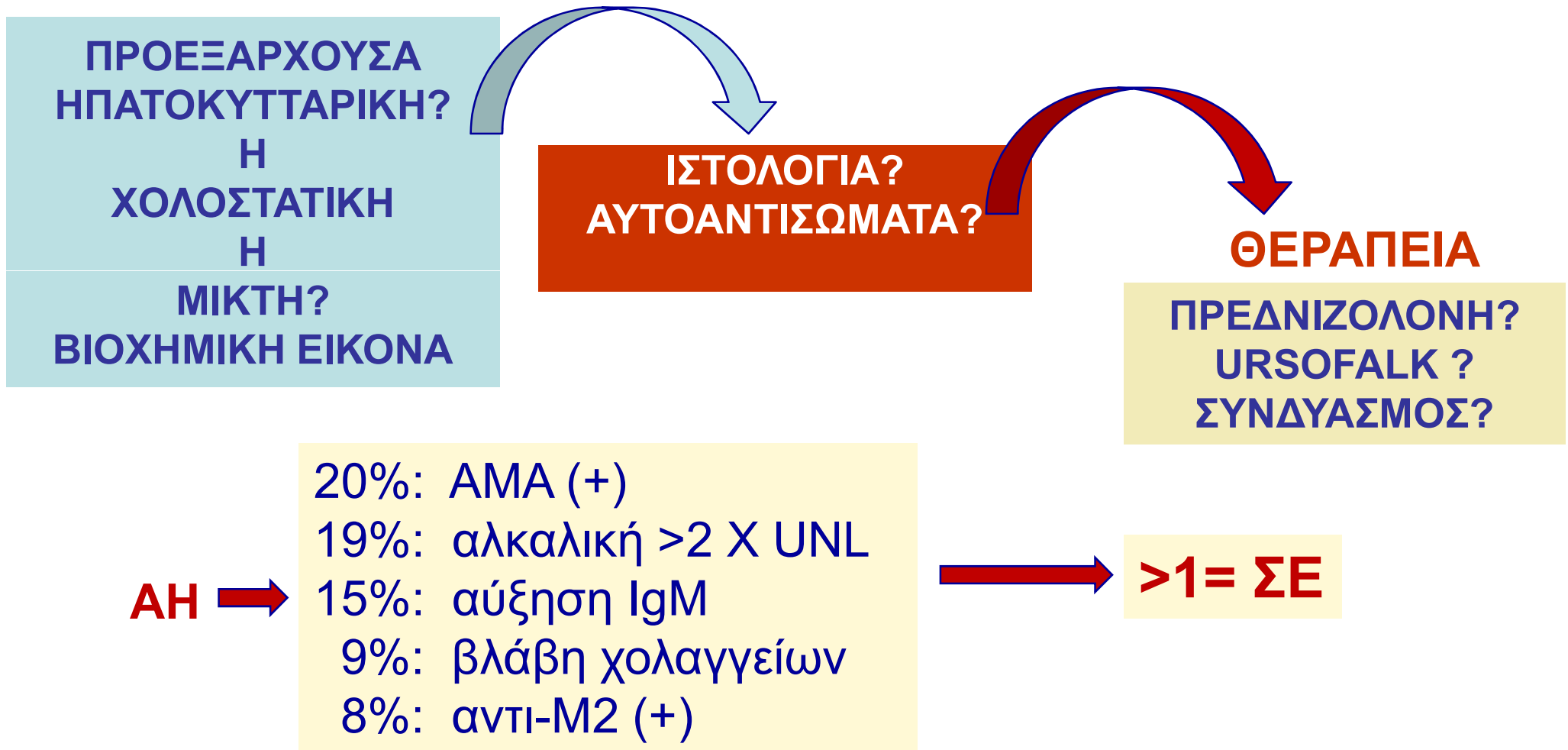
Δεδομένα σε περίπτωση διακοπής των φαρμάκων

- Κατά την εγκυμοσύνη η διακοπή των φαρμάκων σπανίως συνεπάγεται την υποτροπή της νόσου γεγονός που παρουσιάζεται στην περίοδο της λοχείας σε ποσοστό **12-80%**

Μηχανισμοί

- Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η παραγωγή οιστρογόνων προκαλεί μετατροπή της ανοσολογικής αντίδρασης τύπου 1 σε τύπου 2 που είναι αντιφλεγμονώδης και αντίθετα συμβαίνει μετά τον τοκετό

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ ΑΗ- ΠΧΚ



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ ΑΗ & ΠΣΧ

Ορισμός

- χολοστατικού και ηπατιτιδικού τύπου βιοχημική εικόνα
- πυλαία και ενδολοβιακή φλεγμονή με χολαγγειοπενία
- Παρουσία ANA +, SMA+
- χαρακτηριστικές αλλοιώσεις ΠΣΧ στη χολαγγειογραφία



ΑΗ

16% ΙΦΝΕ

10% (ενήλικες) – 50% (παιδιά) αλλοιώσεις χοληφόρων (MRCP/ERCP)