

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Β. Παπαδημητρόπουλος

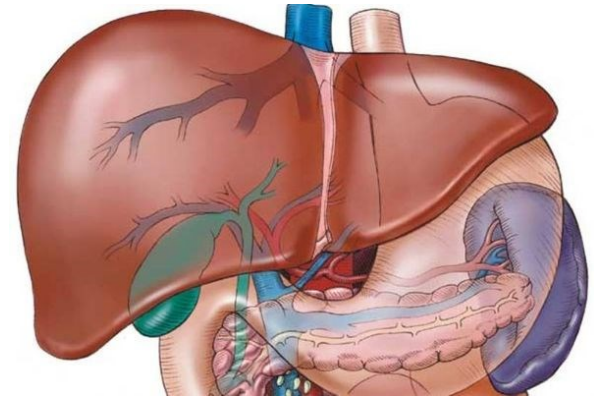
Παθολόγος-Ηπατολόγος

Διευθυντής ΕΣΥ

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ

ΚΑΤ' ΕΠΙΛΟΓΗΝ ΜΑΘΗΜΑ ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΚΠΑ

Ορισμός

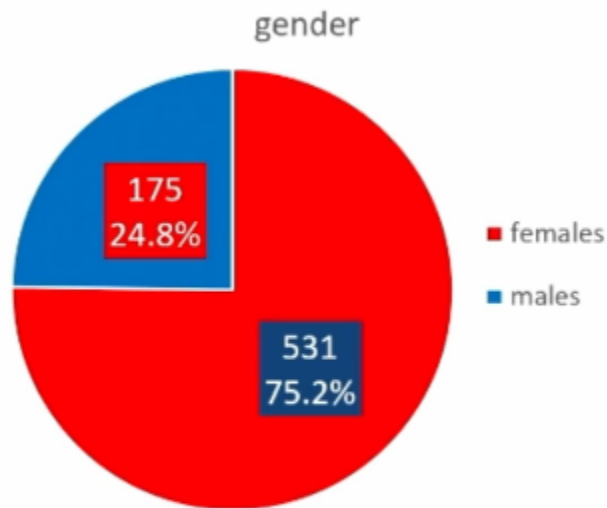
Η αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι μία χρόνια (σπανιότερα οξεία) ηπατική νόσος άγνωστης αιτιολογίας που προκαλεί φλεγμονή και νέκρωση των ηπατοκυττάρων διαμεσολαβούμενη από το ανοσιακό σύστημα και χαρακτηρίζεται από:

- πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία (IgG),
- κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα,
- κάποια «ειδικά» (όχι παθογνωμονικά) ιστολογικά χαρακτηριστικά (στη χρόνια μορφή)
- ευνοική ανταπόκριση στα κορτικοειδή (στην ανοσοκαταστολή γενικότερα)
- δυσμενή επιβίωση χωρίς θεραπεία (10ετής επιβίωση 10%)

Επιδημιολογία

- Επιπολασμός $15-25 / 10^5$ πληθυσμού στην Ευρώπη που φτάνει τα 35 περιστατικά / 10^5 στις γυναίκες
- Προσβάλλει όλες τις ηλικίες και τα δύο φύλα (F/M: 3-4/1) και όλες τις εθνότητες
- Κλασσικά θεωρείται ότι έχει δικόρυφη κατανομή στην ηλικία εμφάνισης με κορυφές την εφηβεία και 4η-6η δεκαετία. Ωστόσο, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών είναι >65 ετών
- Η επίπτωση και ο επιπολασμός στην Ευρώπη αυξάνεται και στα δύο φύλα

Επιδημιολογία-ελληνικά δεδομένα



Gatselis & Dalekos, on behalf of the Hellenic Autoimmune Liver Diseases Study Group of HASL (EASL 2023)

Ειδικές περιπτώσεις ανάπτυξης «αυτοάνοσης» ηπατίτιδας

- Ανάπτυξη ανοσοεπαγόμενης ηπατίτιδας μετά από χρήση φαρμάκων, συμπληρωμάτων ή βοτάνων
 - Νιτροφουραντοΐνη και μινοκυκλίνη εμπλέκονται στις περισσότερες περιπτώσεις
 - Άλλα φάρμακα περιλαμβάνουν: οξυφαινισατίνη, ορνιδαζόλη, μεθυλντόπα, δικλοφενάκη, ιντερφερόνη-α, ατορβαστατίνη, λιραγλουτίδη, βιολογικοί παράγοντες
 - Μετά από ανοσοθεραπεία
- Ανάπτυξη ανοσοεπαγόμενης ηπατίτιδας μετά από ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. Epstein-Barr, κυτταρομεγαλοϊός) συμπεριλαμβανομένου του HCV

Κλινική εικόνα

- Τα 2/3 των ασθενών εμφανίζονται με εμμένουσα υποκλινική αύξηση των τρανσαμινασών (ή με μη ειδικά συμπτώματα όπως κακουχία, κόπωση, διαταραχές εμμήνου ρύσεως, πολυαρθραλγίες μικρών αρθρώσεων)
- Οξεία ηπατίτιδα παρουσιάζεται στο 25-40% των ασθενών είτε ως οξεία επιδείνωση προυπάρχουσας (μη διαγνωσμένης) χρόνιας αυτοάνοσης ηπατίτιδας είτε ως πραγματική οξεία αυτοάνοση ηπατίτιδα (χωρίς ευρήματα χρόνιας νόσου στην ιστολογία του ήπατος).
- Κατά τη διάγνωση, το 1/3 των ασθενών έχουν ήδη κίρρωση, ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία συμπτωμάτων, γεγονός που υποδηλώνει καθυστέρηση στη διάγνωση
- Συνύπαρξη αυτοάνοσων νοσημάτων ή σε 1^{ου} βαθμού συγγενή
- Η φυσική εξέταση ποικίλλει από φυσιολογική στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, πιθανή εμφάνιση ικτέρου στην οξεία μορφή, σημεία ηπατικής ανεπάρκειας ή/και πυλαίας υπέρτασης στη προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο

Συνυπάρχουσες άλλες αυτοάνοσες παθήσεις

Hashimoto thyroiditis – the strongest association

Grave's disease

Vitiligo, alopecia, psoriasis

Rheumatoid arthritis

Diabetes mellitus type 1

Inflammatory bowel disease

Systemic lupus erythematosus

Sjögren's syndrome

Celiac disease

Panniculitis, mononeuritis, urticaria pigmentosa, Sweet's syndrome, idiopathic thrombocytopenic purpura, polymyositis, hemolytic anemia, uveitis

Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis ectodermal dystrophy syndrome also known as autoimmune polyendocrinopathy syndrome-type 1

Βιοχημική εικόνα

- Αύξηση τρανσαμινασών ALT/AST (μέχρι και 50 χ ΑΦΤ). **Στις χρόνιες μορφές μπορεί αυξομειώσεις μέχρι και ομαλοποίησης (εξάρσεις και υφέσεις)**
- ALP **συνήθως κφ** ή μικρή αύξηση
- γGT συνήθως **μικρή ή μέτρια αύξηση**
- Χολερυθρίνη φυσιολογική έως πολύ αυξημένη (στην οξεία ικτερική μορφή)
- **IgG αυξημένη**
 - φυσιολογική μπορεί σε πραγματικά οξεία νόσο, σε παιδιά, σε ηλικιωμένους
 - αύξηση όμως της IgG μπορεί να έχουμε και σε κίρρωση οποιασδήποτε αιτιολογίας

Αυτοαντισώματα

- Δεν είναι ειδικά της νόσου
- Ο έμμεσος ανοσοφθορισμός σε φρέσκιες κατεψυγμένες τομές υποστρώματος ήπατος-νεφρών-στομάχου αρουραίου η μέθοδος εκλογής (εκτός από το anti SLA/LP). Άλλες μέθοδοι είναι η ELISA και η ανοσοαποτύπωση
- Αντιπυρηνικά αντισώματα (**ANA**): $\geq 1/40$ θετικό σε ενήλικες
- Αντισώματα έναντι λείων μυικών ινών (**SMA**): $\geq 1/40$ θετικό σε ενήλικες
- Αντισώματα έναντι μικροσωματικών αντιγόνων ήπατος νεφρών τύπου 1 (**anti LKM-1**): $1/40$ θετικό σε ενήλικες
- Αντισώματα έναντι μικροσωματικών αντιγόνων ήπατος νεφρών τύπου 3 (**anti LKM-3**): $1/40$ θετικό σε ενήλικες
- Αντισώματα έναντι διαλυτών αντιγόνων ήπατος, παγκρέατος (anti SLA/LP)-**το μόνο με πολύ μεγάλη ειδικότητα**: οποιοσδήποτε τίτλος θετικός
- Αντισώματα έναντι κυτοσωλικών αντιγόνων ήπατος τύπου 1(**anti LC1**): οποιοσδήποτε τίτλος θετικός
- Άλλα αντισώματα: anti Ro52, anti F actin, anti- α -actinin, pANCA, anti ASGP-R

Ταξινόμηση αυτοάνοσης ηπατίτιδας

Αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 1 (90%)

- ANA
- SMA
- anti SLA/LP
- anti Ro52
- anti F actin
- anti- α -actinin
- pANCA
- anti ASGP-R
- AMA

Αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2 (10%)

- anti LKM-1
- anti LC1
- anti LKM-3
- anti ASGP-R

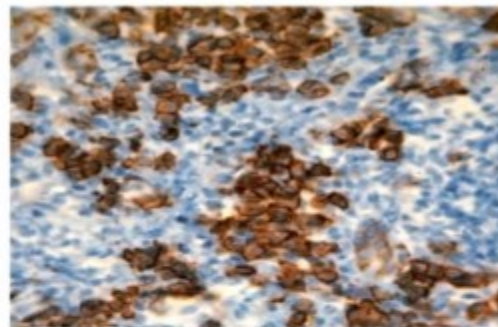
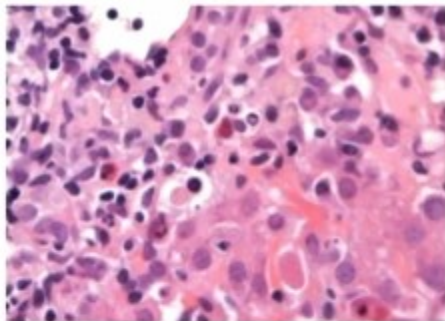
Ταξινόμηση αυτοάνοσης ηπατίτιδας

Table 2 | Clinical and serological phenotypes of autoimmune hepatitis (AIH)

Feature	AIH-1	AIH-2
Autoantibodies	ANA, SMA, anti-F-actin, antialpha-actinin, anti-SLA/LP	anti-LKM1, anti-LC1, rarely anti-LKM3
Age at presentation	Any age	Usually in children and young adulthood
Genetic susceptibility	HLA DR3, DR4 and DR13	HLA DR3 and DR7
Clinical severity	Variable	Usually acute severe
Histopathological feature at presentation	Mild disease to cirrhosis	Commonly advanced
Failure of treatment	Rare	Frequent
Relapse after drug withdrawal	Variable	Frequent
Need for long-term maintenance therapy	Variable	Very common

Ιστολογικά χαρακτηριστικά

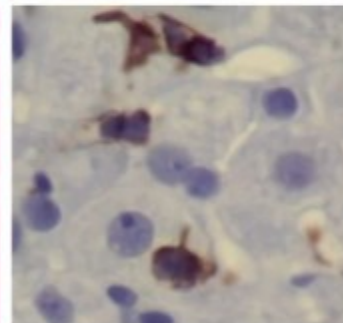
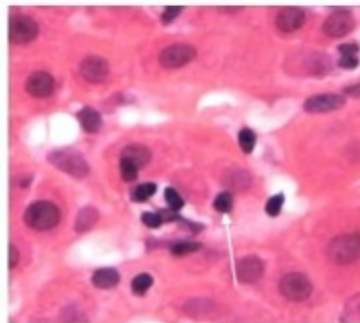
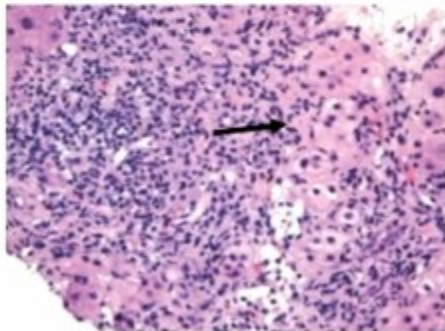
Interface hepatitis



Plasma cell infiltration

.....suggestive of AIH

Rosette formation



Διαφορική διάγνωση

Acute or chronic viral hepatitis A, B, C, D, E

Drug-induced liver injury

Alcoholic liver disease

PBC, PSC, AIH/PBC variant, AIH/PSC variant

Wilson's disease

Non-alcoholic fatty liver/steatohepatitis

Hemochromatosis

α 1-antitrypsin deficiency

Celiac disease

Διαγνωστικά κριτήρια

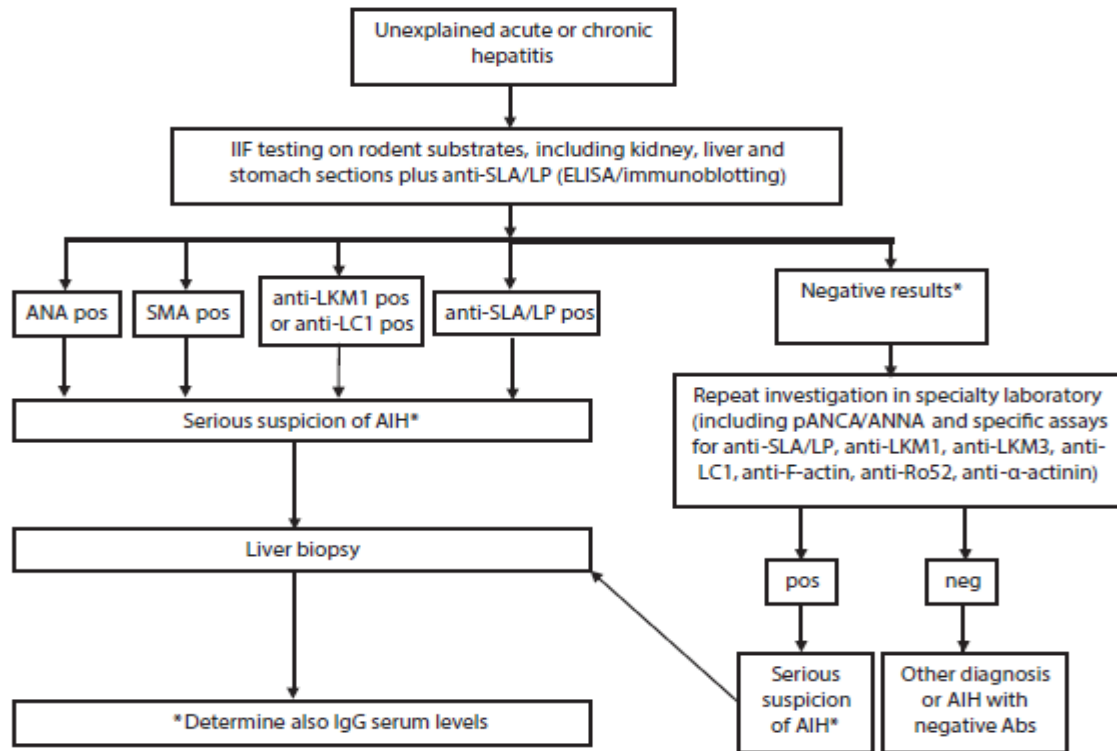
Parameter/Feature	Finding	Points
ANA or SMA pos	$\geq 1:40$	+1
ANA or SMA pos or anti-LKM pos or anti-SLA/LP pos	$\geq 1:80$ $\geq 1:40$ Positive	+2*
Liver histology (presence of hepatitis is necessary)	Typical AIH**	+2
	Compatible with AIH**	+1
	Atypical**	0
Serum IgG levels	> Upper normal limit	+1
	> 1.1 Upper normal limit	+2
Absence of viral hepatitis***	Yes	+2
	No	0
Sum	≥ 6 : probable AIH ≥ 7 : definite AIH	

*Addition of points achieved for all autoantibodies (maximum, 2 points).

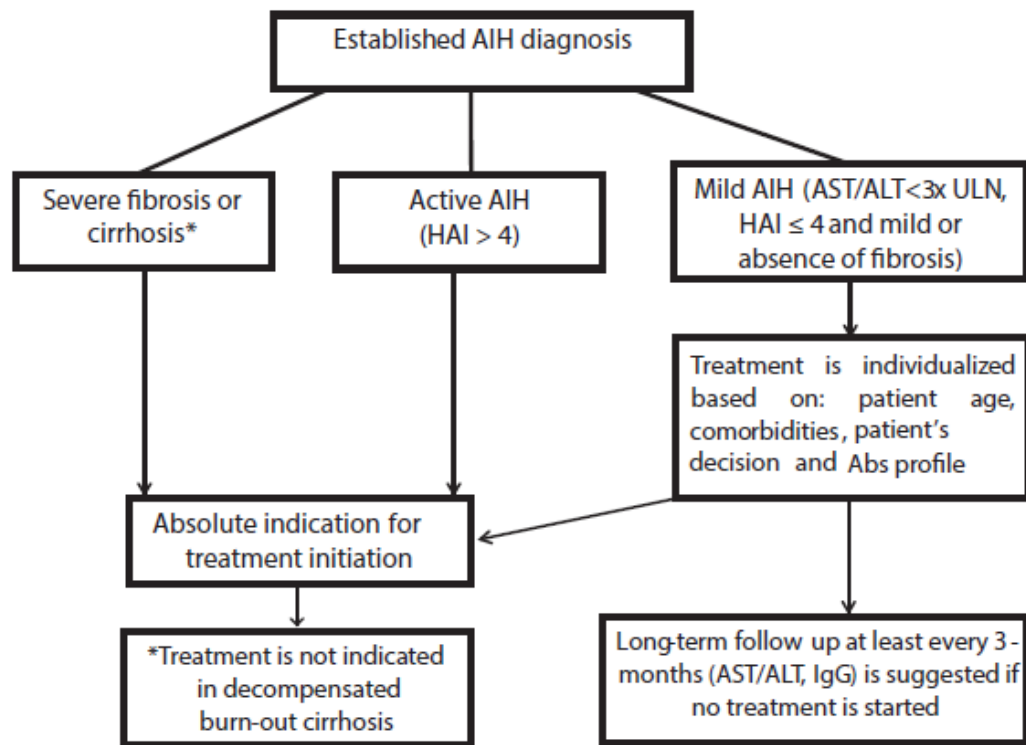
Definition of typical lesions as in section "Liver histology"; Compatible liver histology: chronic hepatitis with lymphocytic infiltration without all the features considered typical; Atypical: histological lesions supporting another diagnosis. *In chronic cases absence of hepatitis B and C viral markers; in acute cases absence of serological markers of acute hepatitis A, B, C, D and E is needed. ANA or SMA detection refers to the use of indirect immunofluorescence assay, not ELISA

Απαραίτητη η βιοψία ήπατος

Διαγνωστική προσέγγιση

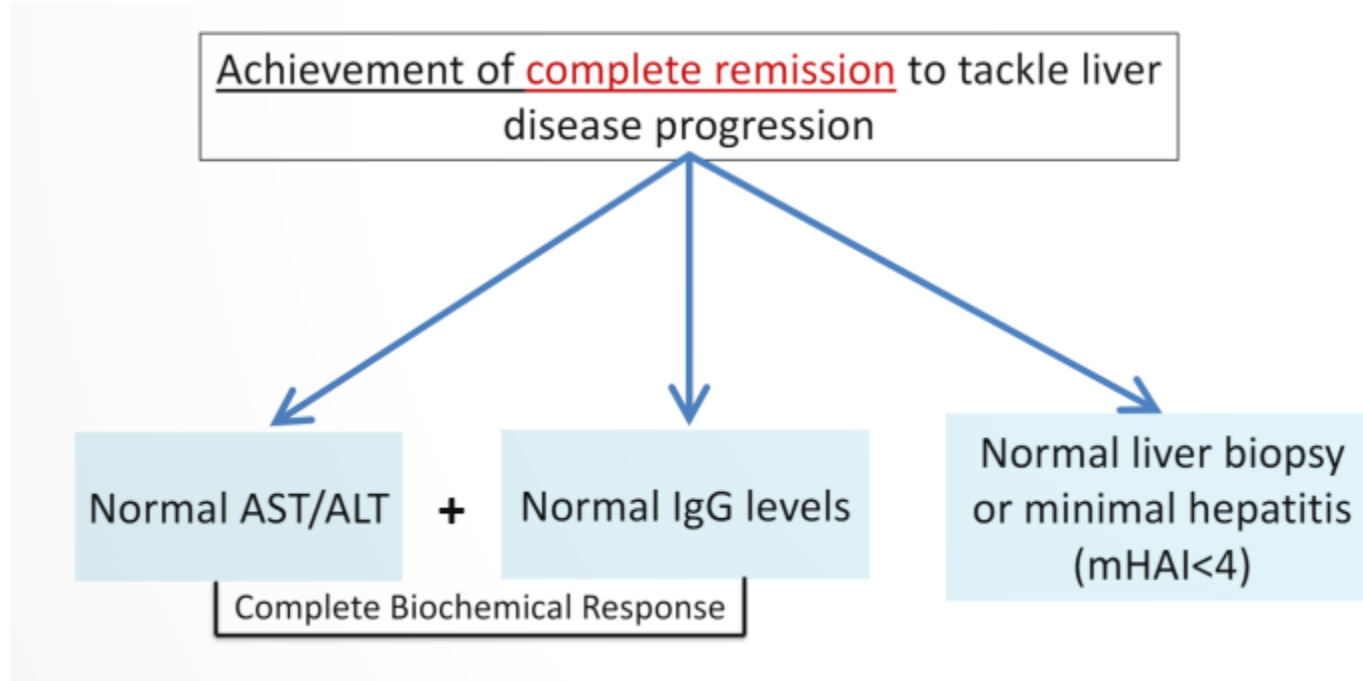


Ενδείξεις θεραπείας



Όλοι οι ασθενείς με ενεργό νόσο πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία

Στόχος Θεραπείας



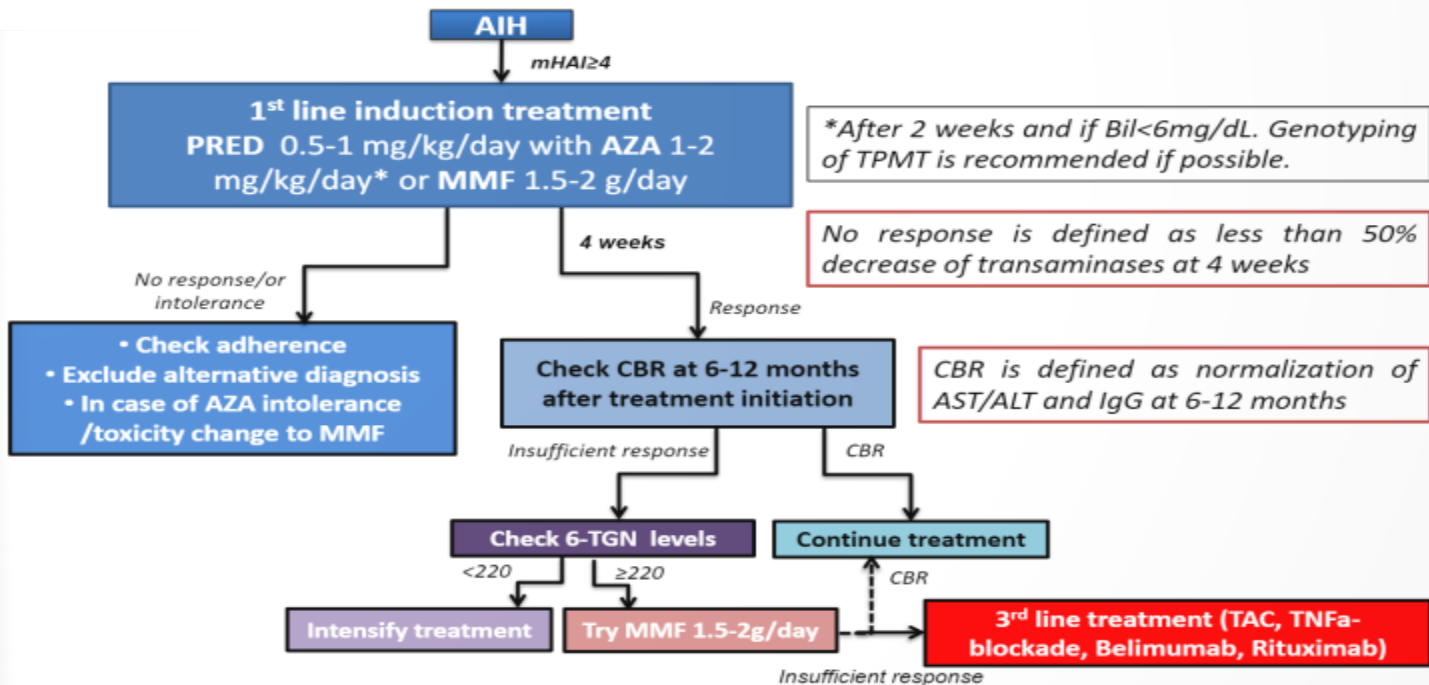
Θεραπευτικό σχήμα

Week	Prednisolone (mg/day)	Azathioprine (mg/day)
1	70 (=1mg/kg)	-
2	60	-
3	50	50
4	40	50
5	30	100**
6	25	100
7	20	100
8 + 9	15	100
10 + 11	12.5	100
From 12	10*	100

A lower prednisolone dose can be used initially in mild disease or in early relapses during corticosteroids withdrawal (e.g., 0.5-0.7 mg/kg/day). The tapering schedule of corticosteroids should be individualized according to the rapidity of the response and the development of side-effects. *If transaminases are normalized, prednisolone could be reduced to 7.5 mg/day and after 3 months to 5 mg/day, aiming at complete withdrawal after 6-8 months (or after 3-4 months at 2.5 mg/day) according to a personalized assessment of the patient's risk and response. **Azathioprine dose according to body weight (1-2 mg/kg)

Παρακολούθηση Θεραπείας

New Proposed Practical Treatment Algorithm



Διάρκεια Θεραπείας

- Η ανοσοκατασταλτική αγωγή πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 3 έτη και τουλάχιστον 2 έτη μετά από την επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης
- Αν δεν υπάρχουν επιπλοκές ή κακή ανοχή στην ανοσοκαταστολή είναι προτιμητέα η μη διακοπή λόγω συχνής υποτροπής μετά τη διακοπή
- Πριν την ενδεχόμενη διακοπή πρέπει να γίνει βιοψία για να επιβεβαιωθεί και η ιστολογική ανταπόκριση
- Στενή παρακολούθηση μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνήθως η υποτροπή 6-12 μήνες μετά αλλά μπορεί και μετά από χρόνια

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ