

**Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος  
(ΕΕΜΗ) για τη Διάγνωση και Αντιμετώπιση  
της Αυτοανόσου Ηπατίτιδας**

Γ.Ν. Νταλέκος, Κ. Ζάχου, Ν.Κ. Γατσέλης, Γ.Κ. Κουκούλης, Ι. Κοσκίνας



**Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, Απρίλιος 2015**

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ) έχουν γραφεί σύμφωνα με την υπάρχουσα διεθνή βιβλιογραφία σε έγκριτα διεθνή περιοδικά και έχουν ως στόχο να βοηθήσουν τους ιατρούς που ασχολούνται με τα νοσήματα του ήπατος, ώστε να μπορούν έγκαιρα να αναγνωρίζουν το νόσημα και επομένως να παρέχουν άμεσα την κατάλληλη θεραπεία καθώς και την καλύτερη παρακολούθηση στους Έλληνες ασθενείς που πάσχουν από αυτή τη νόσο.

Οι βαθμοί αξιοπιστίας των στοιχείων – αποδείξεων καθώς και των συστάσεων στις οδηγίες αυτές έχουν γίνει σύμφωνα με το σύστημα που ακολουθεί η Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τη Μελέτη του Ήπατος (EASL)<sup>1</sup> ως ακολούθως:

- I: Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (Randomized controlled trials)
- II-1 Ελεγχόμενες μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση (Controlled trials without randomization)
- II-2 Μελέτες αναλυτικής παρατήρησης ομάδας ασθενών (Cohort or case-control analytic studies)
- II-3 Μελέτες πολλαπλής χρονολογικής σειράς και εξαιρετικά μη ελεγχόμενες μελέτες (Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments)

III Γνώμες αξιόπιστων ερευνητών ή υπεύθυνων επιστημονικών εταιρειών, περιγραφική επιδημιολογία (Opinions of respected authorities, descriptive epidemiology)

#### **A. Εισαγωγή – Ιστορική Αναδρομή**

Στη αρχή της δεκαετίας του '50, μια νέα μορφή χρόνιας ηπατίτιδας περιγράφηκε για πρώτη φορά από το Σουηδό ιατρό Jan Waldenström<sup>2</sup> ο οποίος, έγινε διεθνώς γνωστός στη συνέχεια για την ομώνυμη μακροσφαιριναιμία, και αργότερα από τους Kunkel και συν.<sup>3</sup> Η μορφή αυτή ηπατίτιδας είχε ορισμένα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όπως, η προδιάθεση εκδήλωσης σε νέες γυναίκες και κορίτσια, η παρουσία αρθραλγιών, ενδοκρινικών διαταραχών, δερματικών ραβδώσεων (ραγάδες) και σταγονοειδούς ακμής, καθώς και πολύ υψηλών τιμών ανοσοσφαιρινών στον ορό (ιδιαίτερα της IgG) που σχετιζόνταν με την ύπαρξη άφθονων πλασματοκυττάρων στη βιοψία ήπατος ενώ επιπλέον, η πορεία της χαρακτηριζόταν από ταχεία προοδευτική επιδείνωση και συνήθως θανατηφόρο έκβαση. Το 1956, λόγω της ανίχνευσης των «κυττάρων λύκου» στους ασθενείς αυτούς, χρησιμοποιήθηκε ο όρος «*λυκοειδής ηπατίτιδα*» από τους Mackay και συν.<sup>4</sup>, αλλά 10 έτη αργότερα ο όρος αυτός αντικαταστάθηκε από τον όρο «*αυτοάνοση ηπατίτιδα*» (ΑΗ)<sup>5</sup>, ο οποίος

έγινε δεκτός μετά από πολλά έτη και συγκεκριμένα στη δεκαετία του '90 από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης της ΑΗ (International AIG Group, IAIG) ως ο οριστικός επιστημονικός όρος για αυτή τη νοσολογική οντότητα<sup>6</sup>.

## **B. Επιδημιολογία**

### **B1. Επιδημιολογία**

Η ΑΗ αποτελεί μια χρόνια ηπατική νόσο, η οποία προσβάλλει κυρίως γυναίκες και χαρακτηρίζεται από την παρουσία: α). σημαντικού βαθμού πολυκλωνικής υπεργαμμασφαιριναιμίας ακόμα και σε απουσία κίρρωσης, β). αυτοαντισωμάτων, γ). ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (Human Leukocyte Antigens, HLA) DR3 ή DR4, δ). περιπυλαιας ηπατίτιδας στη βιοψία ήπατος και ε). ευνοϊκή ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική αγωγή<sup>7-9</sup>. Στην περίπτωση που η νόσος δε διαγνωσθεί έγκαιρα και παραμένει χωρίς θεραπεία οδηγεί συχνά σε κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα (5-10 έτη)<sup>7,10</sup>.

Η ΑΗ θεωρείται μια σχετικά σπάνια νόσος, καθώς ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 160-180 ασθενείς/1.000.000 κατοίκους στην Ευρώπη<sup>11-16</sup>. Μέχρι σήμερα, η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΑΗ σε επίπεδο γενικού πληθυσμού έχουν εκτιμηθεί μόνο σε δύο

μελέτες<sup>11,14</sup>. Εντούτοις, υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού έχουν αναφερθεί σε περιοχές με σταθερούς - κλειστούς πληθυσμούς. Για παράδειγμα, υψηλός επιπολασμός (42.9 και 24.5 ασθενείς/100.000 κάτοικους) έχουν αναφερθεί στην Αλάσκα<sup>17</sup> και τη Νέα Ζηλανδία<sup>14</sup>, αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, μία μεγάλη μελέτη γενικού πληθυσμού από τη Δανία υπολόγισε την επίπτωση και τον επιπολασμό της ΑΗ κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 20 περίπου ετών (1994-2012) περιλαμβάνοντας 1712 ασθενείς με ΑΗ<sup>18</sup>. Στη μελέτη αυτή, η πιο εντυπωσιακή παρατήρηση ήταν η προοδευτικά αυξανόμενη επίπτωση του νοσήματος στην πάροδο του χρόνου, η οποία δε μπορούσε να αποδοθεί απλώς σε μία αντίστοιχη αύξηση της καταγραφής των ασθενών. Στην πραγματικότητα, η επίπτωση της ΑΗ στη Δανία μεταξύ 1994 και 2012 σχεδόν διπλασιάστηκε, φθάνοντας το 2012 σε επιπολασμό 24 ασθενείς/100.000 κάτοικους (35/100.000 για τις γυναίκες)<sup>18</sup>.

Ο επιπολασμός της ΑΗ και η κλινική έκφραση της νόσου ποικίλλουν ανάλογα με την εθνικότητα. Πράγματι, σημαντικές μελέτες έχουν δείξει ότι: α). ασθενείς από την Αλάσκα εμφανίζουν συχνότερα κατά την έναρξη της νόσου την οξεία ικτερική μορφή της ΑΗ<sup>17</sup>, β). η νόσος είναι συχνότερη και σοβαρότερη στους κατοίκους της Β. Αμερικής που έχουν

ιθαγενή καταγωγή συγκριτικά με τους Καυκάσιους μη-ιθαγενούς καταγωγής<sup>19</sup>, γ). Αφροαμερικανοί ασθενείς παρουσιάζουν συχνότερα κίρρωση, δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία σε υψηλότερο ποσοστό και εμφανίζουν υψηλότερη θνητότητα σε σχέση με τους λευκούς Αμερικάνους ασθενείς<sup>20,21</sup>, δ). Μεξικάνοι mestizos έχουν συχνότερα ήδη εγκατεστημένη κίρρωση κατά την πρώτη εκτίμηση<sup>22</sup>, ε). ασθενείς Ισπανικής καταγωγής χαρακτηρίζονται από μία επιθετική εμφάνιση της νόσου τόσο σε βιοχημικό όσο και σε ιστολογικό επίπεδο με αυξημένο επιπολασμό κίρρωσης και χολοστατικών εκδηλώσεων<sup>23,24</sup>, και τέλος στ). ασθενείς από την Ασία ή άλλοι μη-Ευρωπαίοι Καυκάσιοι παρουσιάζουν μειωμένη επιβίωση<sup>23,25</sup>. Αν και οι περισσότερες από τις παραπάνω μελέτες είναι αναδρομικές και έχουν πραγματοποιηθεί σε τριτοβάθμια κέντρα αναφοράς, τα ευρήματά τους οδηγούν στην παραδοχή ότι η ΑΗ έχει διαφορετικούς κλινικούς φαινότυπους και διαφορετικές εκβάσεις που σχετίζονται με την εθνικότητα τόσο εντός του πληθυσμού μίας χώρας αλλά και μεταξύ των χωρών, και ότι αυτές οι διαφορές μπορεί να υποδηλώνουν διαφορές σχετικές με τη γενετική προδιάθεση, τους αιτιολογικούς παράγοντες, τους μηχανισμούς φαρμακογενωμικής και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση<sup>26</sup>.

## Γ. Κλινικό Φάσμα της Νόσου

### Γ1. Κλινικά Χαρακτηριστικά

Η ΑΗ αποτελεί ένα διακριτό κλινικό σύνδρομο χαρακτηριζόμενο από μεγάλη ετερογένεια των κλινικών, εργαστηριακών και ιστολογικών εκδηλώσεων (Πίνακας 1). Γι' αυτό το λόγο, η πιθανότητα ΑΗ πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στη διαφορική διάγνωση σε κάθε ασθενή με οξεία ή χρόνια ηπατική νόσο, ιδιαίτερα δε όταν υπάρχει συνοδός υπεργαμμασφαιριναιμία και ο ασθενής έχει προηγούμενο ιστορικό άλλων αυτοανόσων νοσημάτων (Πίνακας 2)<sup>6-9,27-29</sup>. Η νόσος μπορεί να προσβάλλει οποιαδήποτε ηλικία συμπεριλαμβανομένων των ανδρών που αποτελούν σχεδόν το 25-30% των ασθενών<sup>13-18,30-34</sup>. Στις περισσότερες μελέτες έχει αναφερθεί μια διφασική ηλικιακή κατανομή των προσβληθέντων ασθενών με μια αιχμή στην παιδική ηλικία και την εφηβεία και την άλλη στη μέση ηλικία (μεταξύ 4<sup>ης</sup> και 6<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής), αν και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι περισσότεροι πλέον ασθενείς διαγιγνώσκονται σε ακόμη μεγαλύτερες ηλικίες (μεγαλύτερη των 65 ετών)<sup>16,18,31-33,35</sup>.

Το κλινικό φάσμα της νόσου ποικίλει από την τελείως ασυμπτωματική μορφή χωρίς κανένα σημείο ηπατικής νόσου, έως τη σοβαρή και σχεδόν πανομοιότυπη με μια

οξεία ή ακόμα και κεραυνοβόλο μορφή ιογενούς ηπατίτιδας (Πίνακας 1)<sup>7,10,29,36</sup>. Πράγματι, περίπου το 25% των ασθενών εμφανίζουν οξεία εισβολή της ΑΗ, η οποία δε διαφέρει καθόλου από τις περιπτώσεις οξείων ηπατιτίδων άλλης αιτιολογίας<sup>34,37</sup>. Εντούτοις, η οξεία εκδήλωση ΑΗ στην πραγματικότητα περιλαμβάνει δύο κλινικές οντότητες. Η μία αφορά στην οξεία έξαρση προϋπάρχουσας χρόνιας ΑΗ που δεν είχε διαγνωσθεί ή είχε υποδιαγνωσθεί και η άλλη, στην «αληθή» οξεία πρωτοεμφανιζόμενη ΑΗ χωρίς ιστολογικά ευρήματα χρονιότητας στη βιοψία ήπατος (Πίνακας 1)<sup>34,36-38</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ορισμένους ασθενείς με οξεία εκδήλωση της νόσου, τα επίπεδα της IgG ανοσοσφαιρίνης είναι φυσιολογικά, ενώ στον πρώτο έλεγχο, τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) και/ή τα αντισώματα κατά των λείων μυϊκών ινών (SMA) μπορεί επίσης να είναι αρνητικά, με αποτέλεσμα ο κλινικός ιατρός να μη θεωρήσει την ΑΗ ως πιθανή διάγνωση, αν και ένας περισσότερο ειδικός ανοσολογικός έλεγχος σχετιζόμενος με τα αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος συχνά βοηθά στην έγκαιρη και ορθή διάγνωση<sup>7-10,29,39</sup>. Ορισμένες από αυτές τις οξείες περιπτώσεις ΑΗ μπορεί σπάνια να οδηγήσουν σε οξεία ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια. Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, καθώς η

αναγνώριση της ΑΗ ως αιτιολογικού παράγοντα οξείας και/ή κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, είναι πολύ σημαντική, αφού είναι σαφές ότι καθυστέρηση στη διάγνωση και επομένως καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπευτικής αγωγής έχει σαν αποτέλεσμα τη χειρότερη πρόγνωση της νόσου, ενώ αντιθέτως η έγκαιρη έναρξη ανοσοκαταστολής με κορτικοστεροειδή μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στην αποφυγή ενδεχόμενης μεταμόσχευσης ήπατος<sup>34,36-41</sup>.

Στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών, η ΑΗ εκδηλώνεται με ένα ή περισσότερα μη ειδικά συμπτώματα που φαίνονται στον Πίνακα 1<sup>13,16,18,23,26,30,34,42,43</sup>. Η εμφάνιση αμηνόρροιας είναι επίσης συχνή, ενώ δερματικά εξανθήματα και ανεξήγητος χαμηλού-βαθμού πυρετός αποτελούν σπάνια ευρήματα. Τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης κυμαίνονται από τελείως φυσιολογικά έως την παρουσία σημείων προχωρημένης ηπατικής νόσου όπως ασκίτης, οισοφαγικοί κιρσοί, υπερσπληνισμός και ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

Περίπου 12-35% των ασθενών εμφανίζουν ύπουλη έναρξη της νόσου χωρίς κανένα σύμπτωμα κατά τη διάγνωση (ασυμπτωματική μορφή). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η τελική διάγνωση επιτυγχάνεται συνήθως κατά τη διερεύνηση ανεξήγητης αύξησης των αμινοτρανσφερασών που βρέθηκε σε τυχαίο έλεγχο για άλλη αιτία<sup>13,16,18,30,32,33,42,43</sup>. Παρόλα αυτά,

περίπου το ένα τρίτο των ενηλίκων ασθενών και το 50% των παιδιών έχουν ήδη κίρρωση τη στιγμή της διάγνωσης, η παρουσία της οποίας σχετίζεται στις περισσότερες μελέτες με χειρότερη συνολική επιβίωση ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία συμπτωμάτων (Πίνακας 1)<sup>7,10,13,18,30,42-46</sup>. Το αυξημένο ποσοστό κίρρωσης κατά τη διάγνωση της ΑΗ σε συνδυασμό με την παρουσία ιστολογικών ευρημάτων χρόνιας νόσου σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών με εκδηλώσεις οξείας ΑΗ, υποδεικνύει ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν πιθανά υποκλινική νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα και είχαν υποδιαγνωσθεί<sup>36,37,40</sup>. Πράγματι, αυτό αποτελεί και τη διαγνωστική πρόκληση για έγκαιρη διάγνωση καθώς η υποκλινική νόσος συχνά προηγείται της έναρξης των συμπτωμάτων της ΑΗ, ενώ μεγάλες περίοδοι υποκλινικής νόσου μπορεί επίσης να ακολουθούν μετά τις εμφανείς κλινικές εκδηλώσεις.

Σύμφωνα με το είδος των αυτοαντισωμάτων που ανιχνεύονται, η ΑΗ υποδιαιρείται σε δύο μεγάλες κατηγορίες την τύπου 1 ΑΗ (ΑΗ-1) και την τύπου 2 (ΑΗ-2) (Πίνακας 1). Η ΑΗ-1 χαρακτηρίζεται από την παρουσία των ANA και/ή SMA<sup>7-10,27-29</sup>. Η ΑΗ-2 χαρακτηρίζεται από την ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων κατά μικροσωμίων ήπατος/νεφρών τύπου 1 (anti-liver/kidney microsomal antibody type 1, anti-LKM1), ή σπανιότερα των anti-LKM

τύπου 3 (anti-LKM3) και/ή αντισωμάτων κατά κυτοσολίων ήπατος τύπου 1 (anti-liver cytosol type 1, anti-LC1)<sup>7-10,27-29</sup>. Αυτή η διάκριση μεταξύ ΑΗ-1 και ΑΗ-2 στηρίχθηκε αρχικά μόνο στα διαφορετικά αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται αλλά αργότερα και άλλες διαφορές έγιναν εμφανείς οι οποίες μάλιστα έχουν πιθανά και κλινική σημασία (Πίνακας 1).

## **Γ2. Ειδικά Χαρακτηριστικά ΑΗ**

Η νόσος μπορεί να πρωτοδιαγνωσθεί κατά την εγκυμοσύνη ή πιο συχνά αμέσως μετά τον τοκετό αν και αυτή η εμφάνιση της ΑΗ (είτε στην εγκυμοσύνη είτε κατά την περίοδο της λοχείας) είναι σχετικά σπάνια (Πίνακας 3). Επιπλέον, εξάρσεις της νόσου κατά τη λοχεία μπορεί να εμφανισθούν σε ασθενείς των οποίων η κατάσταση είχε βελτιωθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης<sup>47-51</sup>. Γι' αυτό το λόγο, η πιθανότητα ΑΗ πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη εάν διαταραχές των ηπατικών ενζύμων, ιδιαίτερα συνδυαζόμενες με υπεργαμμασφαιριναιμία και εκλεκτική αύξηση της IgG ανοσοσφαιρίνης, παρατηρηθούν στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή πιο συχνά στη λοχεία. Πρέπει εδώ να τονισθεί, ότι η χορήγηση ανοσοκαταστολής σε νέες γυναίκες με αμηνόρροια λόγω ΑΗ, ευοδώνει την επίτευξη εγκυμοσύνης.

Η ΑΗ μπορεί επίσης να αναπτυχθεί μετά από τη χορήγηση διαφόρων φαρμάκων

(Πίνακας 3). Οι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν συστηματικά διερευνηθεί μόνο για ορισμένα φάρμακα τα οποία όμως δεν είναι σε χρήση πλέον, όπως το τιενλικό οξύ και η διϋδραλαζίνη<sup>52,53</sup>. Μεταξύ των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ακόμη ευρέως, η νιτροφουραντοΐνη και η μινουκυκλίνη αποτελούν τα πιο συχνά φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ΑΗ επαγόμενης από φάρμακο<sup>54</sup>. Σύγκριση των ασθενών με ΑΗ και εκείνων με ΑΗ μετά από φάρμακο έδειξε, ότι οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια κλινικά και ιστολογικά πρότυπα, αν και η δεύτερη ομάδα είχε ηπιότερη δραστηριότητα ιστολογικά και δεν χρειάζονταν μακροχρόνια ανοσοκαταστολή<sup>55</sup>. Η επαγόμενη από φάρμακα ΑΗ αποτελεί μια διαγνωστική πρόκληση καθώς μπορεί να εμφανισθεί με διάφορους κλινικούς φαινότυπους<sup>56</sup>. Πράγματι, τουλάχιστον τρεις κλινικοί φαινότυποι έχουν προταθεί όπως: α). η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη φαρμακοεπαγόμενη ηπατοτοξικότητα (drug-induced liver injury, DILI) που μιμείται ΑΗ, β). η «αληθής» φαρμακοεπαγόμενη ΑΗ (DILI-induced AH) και γ). η ΑΗ που μιμείται DILI λόγω πρόσφατης χρήσης φαρμάκου που ακολουθείται από αυτόματη ύφεση μετά από τη διακοπή του<sup>56</sup>. Η ιστολογική διάκριση μεταξύ DILI και ΑΗ παραμένει μια διαγνωστική πρόκληση, αν και μια

πρόσφατη μελέτη έχει δείξει ότι επαρκείς διαφορές υπάρχουν και επομένως, οι παθολογοανατόμοι μπορούν να περιγράψουν το πρότυπο της βλάβης ώστε να κατευθύνουν προς τη σωστή διάγνωση<sup>57</sup>. Παρόλα αυτά, η διαφορική διαγνωστική είναι δύσκολη καθώς, όπως και για την ΑΗ, η DILI δεν έχει κάποια αξιόπιστη ειδική διαγνωστική δοκιμασία και η διάγνωση τίθεται με αποκλεισμό άλλων νοσολογικών οντοτήτων<sup>58</sup>. Αν και η συχνότητα της ΑΗ που επάγεται από φάρμακα είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, υπολογίζεται ότι αποτελεί το 9-12% όλων των περιπτώσεων ΑΗ<sup>55-59</sup>. Ένα σημαντικό στοιχείο για την αναγνώριση αυτού του συνδρόμου είναι το ιστορικό του ασθενούς<sup>55</sup>. Στο 30% των περιπτώσεων DILI που μιμείται ΑΗ, το σύνδρομο σχετίζεται με χαρακτηριστικά τύπου υπερευαισθησίας, όπως πυρετός, εξάνθημα και ηωσινοφιλία<sup>60</sup>. Η απουσία κίρρωσης κατά την εμφάνιση του συνδρόμου μπορεί επίσης να αποτελεί ένα ενισχυτικό στοιχείο υπέρ DILI που προσομοιάζει στην ΑΗ<sup>60</sup>. Η σοβαρή μορφή DILI συνήθως ανταποκρίνεται εύκολα σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών όπως και η σοβαρή ΑΗ, εάν η θεραπεία αρχίσει χωρίς καθυστέρηση. Η παρακολούθηση επίσης μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διαγνωστική μεταξύ ΑΗ και DILI. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να

διακοπεί (συνήθως εντός 2-3 μηνών) στη DILI χωρίς την εμφάνιση υποτροπής, σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στην αληθή DILI-induced AH (Σχήμα 1). Άλλα φάρμακα και συμπληρώματα διατροφής που έχουν αναφερθεί ότι επάγουν AH περιλαμβάνουν την οξυφαινακετίνη, την ορνιδαζόλη, τη μεθυλ-ντόπα, τη δικλοφαινάκη, την ιντερφερόνη, την ατορβαστατίνη, τη λιραγλουτίδη, την αντιρετροϊκή αγωγή για τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV), και βιολογικοί παράγοντες όπως το infliximab, natalizumab και adalimumab<sup>7,10,61-64</sup>.

Σε γενετικά ευαίσθητους πληθυσμούς, η AH μπορεί να επαχθεί μετά από ιογενείς λοιμώξεις (Πίνακας 3)<sup>7,10,29,65,66</sup>. Η ανάπτυξη AH έχει επίσης αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη-α<sup>67,68</sup> και σπάνια σε οξεία HCV λοίμωξη ακόμα και μετά από την κάθαρση του ιού<sup>69</sup>.

Η νόσος μπορεί να εμφανισθεί μετά από μεταμόσχευση ήπατος που έγινε για άλλη ηπατοπάθεια (*de novo* AH)<sup>70,71</sup>. Έχουν επίσης προταθεί εναλλακτικές ονομασίες που ενδεχομένως αντικατοπτρίζουν την κατάσταση αυτή καλύτερα, όπως “ανοσολογικά επαγόμενη ηπατίτιδα μετά από μεταμόσχευση” ή “δυσλειτουργία μοσχεύματος προσομοιάζουσα στην AH” ή “πλασματοκυτταρική ηπατίτιδα μετά

από μεταμόσχευση”<sup>72</sup>. Η έγκαιρη αναγνώριση αυτής της νοσολογικής οντότητας φαίνεται να αποτρέπει την απόρριψη μοσχεύματος και την ανάγκη νέας μεταμόσχευσης, βελτιώνοντας επίσης τη μακροχρόνια επιβίωση<sup>70</sup>.

Τέλος, ένα άλλο χαρακτηριστικό της AH αποτελεί η παρουσία ποικίλων αυτοανόσων ή ανοσολογικά μεσολαβούμενων νόσων στον ασθενή ή σε πρώτου βαθμού συγγενείς του (Πίνακας 3)<sup>7,10,18,30,43,73-76</sup>. Πράγματι, συνυπάρχοντα αυτοάνοσα νοσήματα ή σύνδρομα είναι συχνά σε ασθενείς με AH και γι’ αυτό το λόγο, ένας αντίστοιχος έλεγχος -ιδιαίτερα για αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα- φαίνεται λογικός<sup>75</sup>.

### Γ3. Επιπλοκές AH

Οι επιπλοκές της νόσου είναι ίδιες με αυτές που εκδηλώνονται σε κάθε χρόνια ηπατοπάθεια. Η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) αποτελεί ένα γνωστό επακόλουθο της κίρρωσης που σχετίζεται με την AH, αν και η πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ στην AH είναι σημαντικά μειωμένη σε σχέση με εκείνη που παρατηρείται σε κίρρωση άλλης αιτιολογίας (Πίνακας 1)<sup>16,18,29,77,78</sup>. Παρόλα αυτά, μια πρόσφατη μελέτη σε γενικό πληθυσμό έδειξε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης τόσο ηπατικής όσο και εξωηπατικής κακοήθειας είναι αυξημένος σε ασθενείς με AH<sup>79</sup>, ενώ μελέτες από το Ηνωμένο Βασί-



λειο, τη Γερμανία, τη Δανία, την Ολλανδία, τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και την Ιαπωνία έχουν διαπιστώσει ότι οι άνδρες ασθενείς και η παρουσία κίρρωσης αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΗΚΚ, με ετήσια επίπτωση 1.1-1.9%<sup>16,18,77,78,80-82</sup>. Επίσημες συστάσεις για την επιτήρηση του ΗΚΚ δεν έχουν μέχρι στιγμής δοθεί στην ΑΗ, αλλά καθώς ο κίνδυνος ΗΚΚ παραμένει υπαρκτός στους ασθενείς με ΑΗ και κίρρωση, φαίνεται ότι η παρακολούθηση με υπερηχογράφημα ήπατος κάθε 6 μήνες να αποτελεί λογική επιλογή. Αξίζει να σημειωθεί ότι εξωηπατικές κακοήθειες διαφόρων τύπων ανευρίσκονται στο 5 % των ασθενών, χωρίς μάλιστα αυτή η ανάπτυξη των κακοηθειών να μπορεί να προβλεφθεί. Μεταξύ αυτών των κακοηθειών, οι δερματικοί καρκίνοι (μη σχετιζόμενοι με το μελάνωμα) αποτελούν τους συχνότερους<sup>79,83</sup>. Γι' αυτούς τους λόγους συνιστάται περιοδική εκτίμηση κατά την παρακολούθηση των ασθενών και για άλλες κακοήθειες πλην ΗΚΚ, ανάλογα με τα ευρήματα της εκάστοτε κλινικής εξέτασης και των εργαστηριακών ευρημάτων.

#### **Γ4. «Εναλλακτικές» μορφές ΑΗ**

Ορισμένοι ασθενείς εντός του κλινικού φάσματος της ΑΗ εμφανίζουν είτε ταυτόχρονα είτε διαδοχικά, κλινικά, βιοχημικά, ορολογικά, και/ή ιστολογικά χαρακτηριστικά πρωτοπαθούς χολικής

κίρρωσης (ΠΧΚ) ή πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας (ΠΣΧ)<sup>84</sup>. Μέχρι στιγμής, διάφορες ορολογίες έχουν χρησιμοποιηθεί όπως: “σύνδρομα επικάλυψης”, “ηπατιτιδικές μορφές ΠΧΚ”, “αυτοάνοση χολαγγειίτιδα”, “αυτοάνοση σκληρυντική χολαγγειίτιδα” ή “σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από συνδυασμένες ηπατιτιδικές και χολοστατικές βλάβες”. Οι αναφορές αυτές έγιναν για να περιγράψουν ασθενείς με ταυτόχρονα χαρακτηριστικά τόσο ΑΗ όσο και ΠΧΚ ή ΠΣΧ<sup>84-87</sup>. Εντούτοις, καθώς η συχνότητα αυτών των μορφών ΑΗ είναι αρκετά χαμηλή και τα περισσότερα κριτήρια ταξινόμησής τους είναι αυθαίρετα, το EASL έχει προτείνει να μη χρησιμοποιείται ο όρος *overlap syndromes* (σύνδρομα επικάλυψης) γιατί ο όρος αυτός φαίνεται να δημιουργεί περαιτέρω σύγχυση στους ιατρούς που ασχολούνται με τα αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος<sup>84,88</sup>.

Πράγματι, αν και οι διάφορες αυτές «εναλλακτικές» μορφές ΑΗ υπάρχουν, δεν υφίστανται διεθνώς αποδεκτά κριτήρια ταξινόμησης αυτών των καταστάσεων, και γι' αυτό, η διάγνωσή τους είναι συνήθως δύσκολη και προβληματική. Επιπλέον, πρόσφατα, εκ μέρους του IAIHG, μία διεθνής ομάδα εργασίας ανέλυσε με προσοχή μία μεγάλη σειρά ασθενών με αναφερόμενα “επικαλυπτόμενα σύνδρομα” και βρήκε ότι τα διαγνωστικά συστήματα βαθμολόγησης για τη

διάγνωση ΑΗ (είτε το τροποποιημένο είτε το απλοποιημένο)<sup>84</sup> είχαν χαμηλή ευαισθησία, γεγονός που είναι σε απόλυτη συμφωνία και με προηγούμενες μελέτες (Πίνακας 3)<sup>89,90</sup>. Σε κάθε περίπτωση όμως πρέπει να τονισθεί ότι η παρουσία περιπυλαίας ηπατίτιδας στη βιοψία ήπατος αποτελεί θεμελιώδες εύρημα για την εκτίμηση ασθενών με «εναλλακτικές» μορφές ΑΗ.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί των «εναλλακτικών» μορφών ΑΗ είναι ασαφείς και θα πρέπει να τονιστεί, ότι ελλείψει αντικειμενικών κριτηρίων διάγνωσης οι μορφές αυτές δεν πρέπει να υπερδιαγιγνώσκονται, ώστε να αποφεύγονται οι κίνδυνοι από μη αναγκαίες χορηγήσεις κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ΠΧΚ ή ΠΣΧ.

Η παρουσία αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA) καθώς και anti-ds DNA αντισωμάτων φαίνεται να συνδυάζεται με την κλινική και ιστολογική διάγνωση «εναλλακτικής» ΑΗ και πιο συγκεκριμένα της μορφής ΑΗ-ΠΧΚ<sup>91</sup>. Επιπρόσθετα, η παρουσία HLA-DR7 ή IgG ή IgM πλασματοκυττάρων με ανοσοϊστοχημεία στις ηπατικές βιοψίες έχουν προταθεί ως επιβοηθητικοί δείκτες για τη διάγνωση των «εναλλακτικών» μορφών ΑΗ-ΠΧΚ<sup>92-94</sup>. Εντούτοις και πάλι, κανένα από τα πρότυπα αυτά δεν είχε προγνωστική αξία για τη διάγνωση ΑΗ, ΠΧΚ ή ΑΗ-ΠΧΚ<sup>93</sup>, αν και ο λόγος IgG/IgM <1 βρέθηκε μόνο σε

ασθενείς με ΠΧΚ, ενώ όταν ο λόγος ήταν >1 οι περισσότεροι ασθενείς είχαν «εναλλακτική» μορφή ΑΗ (ΑΗ-ΠΧΚ)<sup>94</sup>. Παρόλα αυτά, ακόμα και αυτά τα ευρήματα δεν αποτελούν διεθνείς θέσεις ομοφωνίας.

#### Γ4.1. ΑΗ-ΠΧΚ

Παρά τα διαγνωστικά προβλήματα από την έλλειψη κωδικοποιημένων κριτηρίων, ο επιπολασμός της μορφής αυτής κυμαίνεται μεταξύ 5 και 9% μεταξύ των ενηλίκων ασθενών με ΑΗ ή ΠΧΚ<sup>95,96</sup>. Επί του παρόντος, τα «κριτήρια των Παρισίων» είναι αυτά που χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη για τη διάγνωση της «εναλλακτικής μορφής» ΑΗ-ΠΧΚ. Τα κριτήρια αυτά στηρίζονται στην παρουσία τουλάχιστον 2 από τα 3 διεθνώς αποδεκτά κριτήρια για κάθε νόσο και πιο αναλυτικά, για την ΠΧΚ: 1). αλκαλική φωσφατάση (ΑΛΦ)  $\geq 2X$  ανώτερων φυσιολογικών τιμών (ΑΦΤ) ή γ-γλουταμινικής τρανσπεπτιδάσης (γ-GT)  $\geq 5X$  ΑΦΤ, 2). παρουσία AMA, 3). βιοψία ήπατος συμβατή ή τυπική ΠΧΚ και για την ΑΗ: 1). αλανινοαμινοτρανσφεράση (ALT)  $\geq 5X$  ΑΦΤ, 2). Επίπεδα IgG ανοσοσφαιρίνης  $\geq 2X$  ΑΦΤ ή παρουσία SMA, 3). βιοψία ήπατος με μέτρια ή σοβαρή περιπυλαία λεμφοκυτταρική διαβρωτική νέκρωση<sup>95</sup>. Πράγματι, μια πρόσφατη μελέτη<sup>97</sup>, έδειξε ότι τα κριτήρια αυτά που ορίστηκαν από τους

Chazouilleres και συν.<sup>95</sup> μπορούσαν να αναγνωρίσουν ασθενείς με αυτή την παραλλαγή ΑΗ (ΑΗ-ΠΧΚ), έχοντας υψηλή ευαισθησία (92%) και ειδικότητα (97%) υποδεικνύοντας ταυτόχρονα, ότι τα κριτήρια των Chazouilleres και συν.<sup>95</sup> ήταν καλύτερα για αυτές τις περιπτώσεις ασθενών σε σχέση με τα τροποποιημένα<sup>27</sup> και τα απλοποιημένα<sup>28</sup> κριτήρια του IAHG. Αξίζει να σημειωθεί, ότι το 2009 το EASL υιοθέτησε αυτά τα κριτήρια<sup>95</sup> στις οδηγίες για την αντιμετώπιση των χρονίων χολοστατικών νόσων<sup>88</sup>, αλλά ταυτόχρονα τόνισε ότι πρέπει οπωσδήποτε στη βιοψία ήπατος να υπάρχει περιτυλαία ηπατίτιδα για να θεωρηθεί ότι πρόκειται για την «εναλλακτική μορφή» ΑΗ-ΠΧΚ. Επιπλέον, στις ίδιες οδηγίες συστήνεται ότι η συνύπαρξη ΑΗ πρέπει πάντα να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη σε περιπτώσεις με αρχική διάγνωση ΠΧΚ όταν υπάρχει μη ανταπόκριση στη θεραπεία με αρκτο-δεοξυχολικό οξύ (ursodeoxycholic acid, UDCA) καθώς υπάρχουν δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης που ενδεχομένως να αλλάζουν την έκβαση των ασθενών<sup>88</sup>.

Από κλινικής σκοπιάς, η ταυτόχρονη συνύπαρξη ευρημάτων και των δύο νόσων δεν είναι ασυνήθης, αν και η διαφορετική χρονικά εμφάνισή τους με πρώτη την ΠΧΚ έχει επίσης περιγραφεί. Είναι ενδιαφέρον πάντως, ότι στις περισσότερες περιπτώσεις, είναι πιθανό να

καθοριστεί η πρωταρχική διαταραχή («επικρατούσα» νόσος) που συνήθως είναι η ΠΧΚ<sup>84</sup>.

#### Γ4.2. ΑΗ-ΠΣΧ

Η μορφή αυτή έχει περιγραφεί σε ενήλικους αλλά και σε παιδιά<sup>84-87</sup>. Δυστυχώς όμως, τα διαγνωστικά κριτήρια είναι ακόμα λιγότερο τεκμηριωμένα σε σχέση με εκείνα των μορφών ΑΗ-ΠΧΚ. Έτσι, ο αναφερόμενος επιπολασμός κυμαίνεται αρκετά στις διάφορες σειρές ασθενών (6-11%)<sup>84</sup>. Η διάγνωση της ΠΣΧ των μεγάλων χοληφόρων πρέπει πάντα να στηρίζεται στα τυπικά χολαγγειογραφικά ευρήματα, έχοντας όμως υπόψη ότι το ενδοηπατικό χοληφόρο δένδρο μπορεί να προσομοιάζει με ένα «σκληρυντικό» πρότυπο σε οποιαδήποτε χρόνια ηπατική νόσο όταν συνυπάρχει εκτεταμένη ίνωση<sup>98</sup>. Επιπλέον, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών με ΠΣΧ των μικρών χοληφόρων (φυσιολογική απεικονιστική μελέτη του χοληφόρου δένδρου με αρνητικά AMA αλλά αυξημένα χολοστατικά ένζυμα και αλλοιώσεις ΠΣΧ στη βιοψία ήπατος) και ΑΗ, αν και περίπου 10% των ασθενών με τυπική ΑΗ, ανεξάρτητα της παρουσίας ελκώδους κολίτιδας, μπορεί να έχουν ιστολογικές βλάβες στα χοληφόρα χωρίς συνοδό ΠΣΧ. Στην κλινική πράξη, η διάγνωση της μορφής ΑΗ-ΠΣΧ γίνεται σε ένα ασθενή με χολαγγειογραφικές ή

ιστολογικές βλάβες ΠΣΧ, ενώ υπάρχουν και τυπικές ιστολογικές αλλοιώσεις ΑΗ. Πρέπει να τονισθεί ότι στα παιδιά με ΑΗ μια ειδική νοσολογική οντότητα έχει περιγραφεί σχεδόν στο 50% των ασθενών, που χαρακτηρίζεται από βλάβες τόσο ΑΗ όσο και σκληρυντικής χολαγγειίτιδας. Έτσι, ο όρος «*αυτοάνοση σκληρυντική χολαγγειίτιδα*» έχει προταθεί από την ομάδα της Mieli-Vergani<sup>85</sup> γι' αυτή την οντότητα, υποδεικνύοντας παράλληλα την ανάγκη μελέτης του χοληφόρου δένδρου τουλάχιστον με μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP), σε όλα τα παιδιά με διάγνωση ΑΗ (Πίνακας 3)<sup>85,87</sup>. Μέχρι στιγμής, αυτή η μορφή ΑΗ φαίνεται να συναντάται μόνο στα παιδιά καθώς μια προοπτική μελέτη σε ενήλικες με ΑΗ ήταν αρνητική για την παρουσία αλλοιώσεων ΠΣΧ και γι' αυτό το λόγο, δεν συστήνεται ο έλεγχος ρουτίνας με MRCP σε ενήλικες ασθενείς που πάσχουν από ΑΗ αν δεν υπάρχουν βιοχημικές ενδείξεις χολόστασης<sup>98</sup>.

#### Γ4.3. IgG4-σχετιζόμενη ΑΗ

Στην αναδυόμενη εποχή των IgG4-σχετιζόμενων νόσων, ο ρόλος της IgG4 απόκρισης έχει μελετηθεί και σε ασθενείς με ΑΗ<sup>99,100</sup>. Αυτή η μορφή ΑΗ φαίνεται να αντιπροσωπεύει έως το ένα τρίτο των ασθενών με ΑΗ σε ανέκδοτες μελέτες από την Ιαπωνία χαρακτηριζόμενη από

υψηλές συγκεντρώσεις IgG4 στον ορό, πιο έντονο λεμφοπλασματοκυτταρικό φλεγμονώδες διήθημα στην περιπυλαία περιοχή και αξιοσημείωτη ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε σχέση με τους IgG4-αρνητικούς ασθενείς<sup>99,100</sup>. Εντούτοις, παρόμοια δεδομένα δεν έχουν επιβεβαιωθεί από άλλα κέντρα και γι' αυτό το λόγο δεν φαίνεται προς το παρόν πιθανή η ύπαρξη αυτής της νοσολογικής οντότητας στο πλαίσιο του κλινικού φάσματος της ΑΗ.

Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη την τρέχουσα, πολύ περιορισμένη γνώση σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της ΑΗ, της ΠΧΚ και της ΠΣΧ, ο ορισμός διαγνωστικών κριτηρίων για αυτές τις «*εναλλακτικές μορφές ΑΗ*» είναι πολύ δύσκολο να γίνει με αξιόπιστο τρόπο και γι' αυτό μπορεί να είναι μόνο αυθαίρετος. Σαν αποτέλεσμα, οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος είναι καλύτερο να κατηγοριοποιούνται ως ΑΗ, ΠΧΚ και ΠΣΧ συμπεριλαμβανομένης της μορφής με προσβολή των μικρών χοληφόρων, αντίστοιχα, λαμβάνοντας υπόψη την επικρατούσα νόσο ενώ, εκείνοι με «*εναλλακτικές μορφές*» να μη θεωρούνται ως πάσχοντες από ξεχωριστές κλινικές οντότητες. Από την άλλη μεριά, ο χαμηλός επιπολασμός αυτών των ιδιαίτερων μορφών αυτοανόσων νοσημάτων του ήπατος έχει σαν αποτέλεσμα τη μη

δυνατότητα διενέργειας τυχαιοποιημένων μελετών. Εντούτοις, καθώς οι καταστάσεις αυτές υπάρχουν πραγματικά σε ασθενείς με ΠΧΚ ή ΠΣΧ και ευρήματα ΑΗ, μπορεί να απαιτηθούν ειδικοί θεραπευτικοί χειρισμοί (βλέπε Κεφ. Ειδικών - δύσκολα αντιμετωπιζόμενων περιπτώσεων ασθενών)<sup>101</sup>.

### Συστάσεις

- Ο επιπολασμός της ΑΗ κυμαίνεται από 160 έως 180 περιπτώσεις ανά 1.000.000 κατοίκους στην Ευρώπη και βαίνει αυξανόμενος έως και 240 περιπτώσεις ανά 1.000.000 πληθυσμό (350/1.000.000 σε γυναίκες) (II-2).
- Η διάγνωση της ΑΗ πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη σε κάθε ασθενή με οξεία ή χρόνια ηπατική νόσο, ιδιαίτερα δε όταν συνυπάρχει υπεργαμμασφαιριναιμία, αφού η νόσος έχει παγκόσμια κατανομή ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου και εθνικότητας και το κλινικό της φάσμα ποικίλλει από την ασυμπτωματική μορφή έως τη σοβαρή και σχεδόν παρόμοια μορφή με εκείνη της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας (Πίνακας 1) (II-2).
- Η ταχεία και έγκαιρη διάγνωση της ΑΗ είναι κριτικής σημασίας, καθώς οι μη θεραπευόμενοι ασθενείς με ΑΗ παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα (I).
- Περίπου το 33% των ενηλίκων ασθενών και το 50% των παιδιών με ΑΗ έχουν κίρρωση τη στιγμή της διάγνωσης, γεγονός που υποδεικνύει ότι πολλοί ασθενείς έχουν υποκλινική νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν τη διάγνωση (II-2).
- Οξεία εμφάνιση ΑΗ υπάρχει και εμφανίζεται ως:
  - οξεία έξαρση προϋπάρχουσας μη διαγνωσμένης ή υποδιαγνωσμένης ΑΗ ή
  - αληθής οξεία πρωτοεμφανιζόμενη ΑΗ χωρίς ιστολογικές βλάβες χρονίας νόσου (II-2).
- Η νόσος ταξινομείται σε δύο κύριους τύπους (ΑΗ-1, ANA και/ή SMA θετική και ΑΗ-2, anti-LKM1 και/ή anti-LC1 θετική) οι οποίοι, εκτός τις διαφορές στα κυκλοφορούντα αντισώματα, παρουσιάζουν και άλλες διαφορές σε κλινικό επίπεδο που είναι σημαντικές για τους κλινικούς ιατρούς (Πίνακας 1) (II-2).
- Η πιθανότητα ΑΗ πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν υπάρχουν τα κατάλληλα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα, μετά από ιογενείς λοιμώξεις, ηπατική μεταμόσχευση (de novo ΑΗ), χορήγηση φαρμάκων, και σπάνια κατά την εγκυμοσύνη ή τη λοχεία (Πίνακας 3) (II-3).
- Η ΑΗ συνδυάζεται με πληθώρα αυτοανόσων νόσων και γι'αυτό το λόγο,

- πρέπει να γίνεται έλεγχος διαλογής (screening) για συνυπάρχοντα αυτοάνοσα νοσήματα και ιδιαίτερα, της αυτοανόσου θυρεοειδίτιδας (II-2).
- Ασθενείς με ΑΗ-σχετιζόμενη κίρρωση πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 6 μήνες με υπερηχογράφημα ήπατος για την πρώιμη ανίχνευση ΗΚΚ, όπως ακριβώς συμβαίνει και στις υπόλοιπες περιπτώσεις κίρρωσης του ήπατος (II-2).
  - Συστηματικοί έλεγχοι ρουτίνας για άλλες κακοήθειες και ιδιαίτερα για δερματολογικούς καρκίνους μη σχετιζόμενους με μελάνωμα, φαίνεται να είναι απαραίτητοι (III).
  - Όλα τα παιδιά με διάγνωση ΑΗ πρέπει να ελέγχονται με χολαγγειογραφική μελέτη ώστε να αποκλεισθεί η σημαντική πιθανότητα αυτοάνοσης σκληρυντικής χολαγγειίτιδας (II-3).
  - Αντιθέτως ενήλικοι ασθενείς με ΑΗ, πρέπει να ελέγχονται με χολαγγειογραφική μελέτη ώστε να αναγνωρίζεται η πιθανότητα σκληρυντικής χολαγγειίτιδας μόνο όταν υπάρχουν βιοχημικά ευρήματα χολόστασης (II-3).
  - Συνύπαρξη χαρακτηριστικών ΑΗ και χολοστατικών ηπατικών νοσημάτων (ΠΧΚ ή ΠΣΧ), αν και σπάνια, μπορεί να παρατηρηθεί τόσο στη διάγνωση όσο και στη διάρκεια της παρακολούθησης, αλλά η κλινική τους διάγνωση είναι συνήθως προβληματική, καθώς διεθνώς αποδεκτά κριτήρια διάγνωσης δεν υπάρχουν (II-2).
  - Σε αυτές τις περιπτώσεις ασθενών με ΑΗ, πρέπει να γίνονται διαγνωστικές δοκιμασίες για ΠΧΚ και ΠΣΧ, αλλά τα διαγνωστικά συστήματα βαθμολόγησης για τη διάγνωση της ΑΗ δεν πρέπει να εφαρμόζονται (II-2).
- Δ. Εργαστηριακή Διερεύνηση και Διαγνωστικά Κριτήρια ΑΗ**
- Η διάγνωση της ΑΗ είναι κλινική και στηρίζεται κυρίως στην παρουσία του κλινικού φαινότυπου της νόσου σε συνδυασμό με τον εργαστηριακό έλεγχο και τον αποκλεισμό άλλων αιτιών χρόνιου ή οξέος ηπατικού νοσήματος (Πίνακες 2 και 4). Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΑΗ έχουν κωδικοποιηθεί από την ΙΑΙΗΓ το 1993<sup>6</sup>, τροποποιήθηκαν το 1999<sup>27</sup> (Πίνακας 4) και απλοποιήθηκαν πιο πρόσφατα το 2008 ώστε να έχουν καλύτερη εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πρακτική<sup>28</sup> (Πίνακας 5).
- Δ1. Εργαστηριακά Ευρήματα ΑΗ**
- Το βιοχημικό πρότυπο που επικρατεί είναι κυρίως ηπατιτιδικό, με τις συγκεντρώσεις χολερυθρίνης και των αμινοτρανσφερασών να κυμαίνονται από μόλις πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια

έως και 50 φορές αυτά τα επίπεδα, ενώ οι τιμές των χολοστατικών ενζύμων είναι συνήθως φυσιολογικές ή ήπια αυξημένες<sup>6,710,27,28</sup>. Εντούτοις, τα βιοχημικά αυτά ευρήματα δεν ανταποκρίνονται στη βαρύτητα της ΑΗ σε ιστολογικό επίπεδο. Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι μαζί με την άνοδο των αμινοτρανσφερασών, τα επίπεδα της γ-GT αλλά όχι της ΑΛΦ, μπορεί να είναι αυξημένα σε ποικίλο εύρος, και τα οποία μάλιστα, αποτελούσαν ανεξάρτητους παράγοντες έκβασης της θεραπείας<sup>30,43</sup>. Οι τιμές των ηπατικών ενζύμων μπορούν να ομαλοποιηθούν αυτόματα χωρίς θεραπεία (αυτόματη βιοχημική ύφεση), ακολουθώντας κατά κάποιο τρόπο την κυμαινόμενη πορεία των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου, παρά τη συνεχιζόμενη ιστολογική δραστηριότητα. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει και άλλους παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστέρηση ή υποεκτίμηση της διάγνωσης καθώς η επόμενη ενεργοποίηση μπορεί να είναι εμφανής μετά από αρκετούς μήνες ή έτη και μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματική.

Αυξημένα επίπεδα γ-σφαιρινών ή IgG ανοσοσφαιρίνης βρίσκονται περίπου στο 85% των ασθενών με ΑΗ με αποτέλεσμα αυτό να θεωρείται ένα διακριτό χαρακτηριστικό του νοσήματος (τα επίπεδα IgA και IgM ανοσοσφαιρινών είναι συνήθως φυσιολογικά)<sup>30,102,103</sup>. Η συχνότητα αυτή

τείνει μειούμενη σε ασθενείς με οξεία έναρξη της νόσου όπου το 25-39% των πασχόντων έχουν φυσιολογική IgG<sup>104,105</sup>. Είναι σημαντικό να τονιστεί πάντως, ότι το εύρος των φυσιολογικών τιμών αναφοράς των εκάστοτε εργαστηρίων για τις γ-σφαιρίνες και κυρίως για την IgG ανοσοσφαιρίνη είναι αρκετά μεγάλο, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση ενδεχόμενης υπεργαμμασφαιριναιμίας. Τα επίπεδα της IgG ανοσοσφαιρίνης είναι ένας σημαντικός και χρήσιμος δείκτης για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την επίτευξη ύφεσης καθώς η επαναφορά των τιμών IgG στα φυσιολογικά επίπεδα έχει δειχθεί ότι σχετίζεται με τη βελτίωση της φλεγμονώδους δραστηριότητας<sup>106</sup>.

## **Δ2. Αυτοαντισώματα στην ΑΗ**

Τα αυτοαντισώματα αποτελούν έναν από τους ακρογωνιαίους λίθους για τη διάγνωση της ΑΗ (Σχήμα 2)<sup>7-10,28</sup>. Ο έμμεσος ανοσοφθορισμός (ΕΑΦ) είναι η προτιμητέα και κύρια τεχνική που πρέπει να χρησιμοποιείται στην καθημερινή πρακτική ως έλεγχος ρουτίνας<sup>10,107</sup>. Βασίζεται στη χρήση φρέσκων κατεψυγμένων τομών που έχουν ως υπόστρωμα συνδυασμό ήπατος-νεφρών-στομάχου αρουραίων. Αυτός ο συνδυασμός επιτρέπει την ανίχνευση των ANA, SMA, anti-LKM1 και anti-LC1 (τα τελευταία αντισώματα ανιχνεύονται με ΕΑΦ όταν δεν συνυπάρ-

χουν τα anti-LKM1). Στους ενήλικες, σημαντικοί τίτλοι θεωρούνται αυτοί που είναι  $\geq 1:40$  ενώ, στα παιδιά τίτλοι 1:20 για τα ANA ή τα SMA και 1:10 για τα anti-LKM1 πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη για την πιθανή διάγνωση ΑΗ όταν και τα υπόλοιπα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα είναι συμβατά με τη νόσο<sup>87</sup>. Άλλες μέθοδοι όπως ELISA ή ανοσοαποτύπωση είναι διαθέσιμες για τον έλεγχο των anti-LKM1, anti-LC1 και των αντισωμάτων κατά διαλυτών αντιγόνων/ήπατος παγκρέατος (soluble liver antigen/liver pancreas antibody, anti-SLA/LP)<sup>7,10,107,108</sup>.

Τα ANA, SMA και anti-SLA/LP αντισώματα αποτελούν δείκτες της ΑΗ-1 η οποία αφορά περίπου το 75% των ασθενών με ΑΗ<sup>13,16,30</sup>, αλλά δεν είναι ειδικά της νόσου και παρουσιάζουν μια ευρεία ετερογένεια όσον αφορά στην αντιγονοειδικότητα και τους τίτλους ανίχνευσης. Το πρότυπο ΕΑΦ των ANA στην ΑΗ-1 είναι συνήθως ομοιογενής φθορισμός με τη χρήση των ΗΕρ2 κυττάρων ως υπόστρωμα, αλλά ο στικτός τύπος δεν είναι επίσης σπάνιος. Τα ANA ανιχνεύονται στο 43% των ασθενών με ΑΗ-1<sup>30</sup>, και στρέφονται έναντι πλήθους αντιγόνων όπως ιστόνες, διπλής έλικας DNA (15%), χρωματίνη, και συμπλέγματα ριβονουκλεοπρωτεϊνών. Εντούτοις, κανένα πρότυπο ή συνδυασμός προτύπων δεν είναι παθογνωμονικά της ΑΗ, ενώ η διερεύνηση των διαφορετικών

προτύπων ανοσοφθορισμού των ANA δεν φαίνεται να έχει κάποια πρακτική διαγνωστική σημασία στην καθημερινή κλινική πράξη και γι' αυτό το λόγο, η χρήση των ΗΕρ2 κυττάρων στον έλεγχο ρουτίνας για ΑΗ δεν συστήνεται<sup>107-109</sup>. Τα SMA στρέφονται κατά στοιχείων του κυτταροσκελετού συμπεριλαμβανομένης της F-ακτίνης (επιπολασμός των αντισωμάτων κατά F-ακτίνης: 41%). Η εξέταση με ΕΑΦ των τομών νεφρού αρουραίου είναι εξαιρετικής σημασίας καθώς επιτρέπει την ανίχνευση των V (από vessels), G (από glomeruli) και T (από tubules) προτύπων των SMA. Τα πρότυπα VG και VGT είναι αυτά που σχετίζονται περισσότερο με την ΑΗ. Το πρότυπο VGT είναι αυτό που αντιστοιχεί στα αντισώματα κατά F-actin αν και, ούτε το VGT πρότυπο στον ΕΑΦ ούτε τα αντισώματα κατά F-ακτίνης με ELISA είναι από μόνα τους ικανά να θέσουν με ασφάλεια τη διάγνωση ΑΗ-1<sup>107,109,110</sup>. Προς το παρόν, ο ΕΑΦ παραμένει ανώτερος της ELISA καθώς η διερεύνηση μόνο με τη μέθοδο της ELISA μπορεί να οδηγήσει σε υποδιάγνωση της ΑΗ έως και κατά 20% των περιπτώσεων αφού η F-ακτίνη είναι ένα πιθανό, αλλά όχι το μόνο αυτοαντιγόνο-στόχος των SMA<sup>7,10,107,108,111-113</sup>. Οροθετικότητα για ANA και SMA συχνά συνυπάρχει στον ίδιο ασθενή και αυτό το γεγονός ενισχύει περαιτέρω μια ενδεχόμενη διάγνωση ΑΗ.



Τα anti-LKM1 και/ή anti-LC1 αντισώματα αποτελούν τους ορολογικούς δείκτες της AH-2. Τα δύο αυτά αντισώματα συνήθως συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή με συχνότητες έως και 66% για τα anti-LKM1 και 53% για τα anti-LC1<sup>30</sup>. Τα μείζονα αυτοαντιγόνα-στόχοι των anti-LKM1 και των anti-LC1 έχουν ταυτοποιηθεί ως το κυτόχρωμα P4502D6 (CYP2D6) και η formiminotrasferase cyclodeaminase (FTCD), αντίστοιχα. Παρόλα αυτά, ούτε τα anti-LKM1 ούτε τα anti-LC1 είναι ειδικά της νόσου, καθώς έχουν περιγραφεί στο 5-10% των ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη<sup>67,68,114-118</sup>. Η παρουσία παρόμοιων αλληλουχιών μεταξύ του CYP2D6 και πρωτεϊνών του HCV αποτελεί τη βάση της ανάπτυξης των anti-LKM1 αντισωμάτων σε γενετικά ευαίσθητους HCV ασθενείς (κυρίως DRB1\*07 θετικούς) μέσω του μηχανισμού της μοριακής μίμησης<sup>119</sup>.

Οι τίτλοι των αυτοαντισωμάτων και η ειδικότητά τους μπορεί να μεταβάλλεται στη διάρκεια της νόσου και ασθενείς με «αρνητικό» έλεγχο αντισωμάτων κατά τη διάγνωση μπορεί να εμφανίσουν τα κλασσικά αντισώματα αργότερα<sup>120,121</sup>. Στην πραγματικότητα, επαναλαμβανόμενοι έλεγχοι μπορεί να αποκαλύψουν την παρουσία αυτοαντισωμάτων και έτσι, να συμβάλουν στη σωστή διάγνωση και ταξινόμηση της νόσου<sup>27,107,108</sup>. Στους ενήλικες οι τίτλοι των αυτοαντισωμάτων σχετίζον-

ται ελάχιστα με την ενεργότητα της AH, την κλινική πορεία και την ανταπόκριση στη θεραπεία<sup>122</sup> και γι'αυτό το λόγο δεν χρειάζεται να ελέγχονται στην πορεία του νοσήματος. Αντίθετα στα παιδιά, οι τίτλοι των αυτοαντισωμάτων μπορεί να αποτελούν χρήσιμους βιοδείκτες της ενεργότητας της νόσου και ως εκ τούτου μπορούν να χρησιμοποιούνται κατά την παρακολούθησή τους (ιδιαίτερα τα anti-LKM1 και τα anti-LC1)<sup>123,124</sup>.

Όταν τα κλασσικά αυτοαντισώματα δεν ανιχνεύονται (SMA, ANA, anti-LKM1, anti-LC1), άλλα αυτοαντισώματα μπορεί να αποβούν χρήσιμα στη διάγνωση και την ταξινόμηση της AH. Τα anti-SLA/LP είναι τα μόνα ειδικά για τη νόσο αυτοαντισώματα και γι'αυτό έχουν υψηλή διαγνωστική αξία. Το αντιγόνο-στόχος έχει ταυτοποιηθεί ως μια συνθάση (synthase, S) που μετατρέπει το O-phosphosereryl-tRNA (Sep) σε selenocysteinylyl-tRNA (Sec), και έτσι η ορθή ορολογία του είναι ως SepSecS<sup>125,126</sup>. Η ταυτοποίηση του αυτοαντιγόνου-στόχου οδήγησε στην ανάπτυξη αξιόπιστων εμπορικών μεθόδων για την ανίχνευση των anti-SLA/LP με ELISA και/ή dot-blot<sup>125,127</sup>. Τα αντισώματα αυτά ανιχνεύονται περίπου στο 30% των ασθενών με AH (ιδιαίτερα στην AH-1), σχετίζονται πάρα πολύ συχνά με τα anti-Ro52 αντισώματα (συνύπαρξη με τα anti-Ro52 σε 77-98% των ασθενών)<sup>127-130</sup>, αλλά ορισμένες φορές αποτελούν τα μοναδικά

αντισώματα που ανιχνεύονται υποδεικνύοντας έτσι την αναγκαιότητα ελέγχου όταν υπάρχει η κλινική υποψία ΑΗ.

Η παρουσία των αντι-SLA/LP αντισωμάτων έχει συνδυασθεί με βαρύτερη νόσο και χειρότερη έκβαση σε ασθενείς με ΑΗ<sup>131-133</sup>, αν και οι προγνωστικές αυτές συσχετίσεις δεν έχουν επιβεβαιωθεί από όλες τις ερευνητικές ομάδες<sup>134</sup> και μπορεί απλά να αντανakλούν τη συχνή συνύπαρξή τους με τα anti-Ro52 αντισώματα τα οποία είτε μόνα είτε σε συνδυασμό με τα anti-SLA/LP σχετίζονται με επιταχυνόμενη πρόοδο της νόσου σε κίρρωση και θάνατο σχετιζόμενο με τη χρόνια ηπατοπάθεια ή την ανάγκη για μεταμόσχευση ήπατος<sup>130</sup>.

Η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι κυτταροπλάσματος ουδετεροφίλων (antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) σε υπόστρωμα ανθρώπινων ουδετεροφίλων μονιμοποιημένων σε αιθανόλη (αρχική αραιώση 1:20) με άτυπο περιπυρηνικό πρότυπο στον ΕΑΦ (pANCA) μπορούν να βοηθήσουν επιπρόσθετα προς την ορθή διάγνωση της ΑΗ, ιδιαίτερα αν τα υπόλοιπα αντισώματα είναι αρνητικά. Τα μη τυπικά pANCA, θεωρήθηκαν αρχικά ειδικά της ΠΣΧ και των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντεροπαθειών αλλά ανιχνεύονται επίσης συχνά σε ασθενείς με ΑΗ-1<sup>135,136</sup>. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα αυτοαντιγόνα στόχοι των μη τυπικών pANCA στην ΑΗ-1 βρίσκονται στην πυρηνική

μεμβράνη των κυττάρων και γι'αυτό το λόγο κάποιοι ερευνητές αναφέρουν αυτά τα αντισώματα ως περιπυρηνικά αντισώματα κατά του πυρήνα των ουδετεροφίλων (perinuclear anti-neutrophil nuclear antibodies, pANNA)<sup>137,138</sup>. AMA που αποτελούν ειδικό ορολογικό δείκτη για τη διάγνωση της ΠΧΚ, μπορεί περιστασιακά να ανιχνευθούν (8-12%)<sup>139,140</sup> σε ασθενείς με κλασικό φαινότυπο ΑΗ και χωρίς κανένα άλλο στοιχείο συμβατό με ΠΧΚ, υποδεικνύοντας για άλλη μια φορά ότι ορισμένες φορές, ο ορολογικός έλεγχος αυτοαντισωμάτων μπορεί να αποτελέσει την Αχίλλειο πτέρνα στη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με ΑΗ<sup>141</sup>.

Σε γενικές γραμμές, καθώς η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων κατέχει κεντρικό ρόλο στη διάγνωση της ΑΗ, τόσο οι εργαστηριακοί ιατροί όσο και οι κλινικοί χρειάζεται να γίνουν περισσότερο οικείοι με τις κλινικές «εκφράσεις» του νοσήματος και την εξήγηση των αποτελεσμάτων από τον ορολογικό έλεγχο των αντισωμάτων ώστε ο ασθενής να έχει το βέλτιστο όφελος. Γι'αυτό το λόγο, ο κλινικός ιατρός πρέπει να παραπέμπει για τον κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο δίνοντας πλήρεις κλινικές πληροφορίες και να προσπαθεί να εκτιμήσει τα αποτελέσματα σύμφωνα με αυτές ώστε να πάρει αποφάσεις στηριζόμενες σε αποδείξεις, λαμβάνοντας όμως υπόψη, ότι πλήρη διαγνωστική εργαστηριακή προσέγγιση για την ΑΗ δεν παρέχε-

ται από όλα τα εργαστήρια και επομένως, ίσως θα ήταν σημαντικό για ανεξήγητες περιπτώσεις ασθενών να βρει εργαστήρια πιστοποιημένα για τον πλήρη ανοσολογικό έλεγχο της ΑΗ (Σχήμα 2)<sup>7,10,107</sup>.

### **Δ3. Ιστοπαθολογικές Αλλοιώσεις ΑΗ**

Η βιοψία ήπατος θεωρείται σχεδόν υποχρεωτικό «προαπαιτούμενο» για τη διάγνωση της ΑΗ<sup>6,27,28</sup>. Εκτός από τη διάγνωση, η βιοψία βοηθά στις θεραπευτικές αποφάσεις καθώς για παράδειγμα, η παρουσία κίρρωσης μπορεί να επηρεάσει την επιλογή και τη δόση των ανοσοκατασταλτικών ενώ, υποδεικνύει την ανάγκη τακτικού ελέγχου για την ανάπτυξη επιπλοκών. Ιδανικά, η βιοψία πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη θεραπείας αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις<sup>7,10,27,28</sup>. Αν υπάρχουν σημαντικές διαταραχές του ηπατικού μηχανισμού, μπορεί να επιχειρηθεί η διενέργεια διασφαγιτιδικής βιοψίας.

Στα τυπικά ιστολογικά ευρήματα της ΑΗ περιλαμβάνονται η πυλαία/περιπυλαία ηπατίτιδα με εμφανή πλασματοκύτταρα και λεμφοκύτταρα, ο σχηματισμός ηπατοκυτταρικών ροζεττών, και η εμπειρόληση (οριζόμενη ως η συνάθροιση λεμφοκυττάρων, γύρω από τα ηπατοκύτταρα και η φαινομενική «διείσδυση» ορισμένων εντός του κυτταροπλάσματος των ηπατοκυττάρων) καθώς και η παρουσία υδρωπικής

εκφύλισης των ηπατοκυττάρων<sup>7,10,28,142,143</sup>. Εντούτοις, πρέπει να γίνει σαφές ότι κανένα από τα παραπάνω ευρήματα δεν αποτελεί ειδικό παθολογικό χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα της ΑΗ. Επιπλέον, τα πλασματοκύτταρα που είναι συνήθως αρκετά στην περιπυλαία περιοχή και το λόβιο, μπορεί να απουσιάζουν έως και στο 34% των περιπτώσεων ΑΗ χωρίς βεβαίως, αυτή η απουσία να αποκλείει το νόσημα<sup>142,144,145</sup>. Πανλοβιακή ηπατίτιδα, γεφυροποιός νέκρωση και μαζική νέκρωση που αποτελούν σημεία σοβαρής δραστηριότητας, παρατηρούνται λιγότερο συχνά αλλά αποτελούν επίσης μέρος του ιστολογικού φάσματος της νόσου<sup>27</sup>, ιδιαίτερα μάλιστα της σοβαρής/οξείας ΑΗ. Στις περιπτώσεις αυτές παρατηρείται «σύμπτωση» της ηπατικής δομής (parenchymal collapse) που προσομοιάζει με την επαγόμενη από φάρμακα ηπατίτιδα<sup>146,147</sup>. Εναλλακτικά, μπορεί να παρατηρηθεί κεντρολοβιακή νέκρωση (ζώνη 3 κατά Rappaport), η οποία επίσης ομοιάζει με οξεία τοξική ηπατική βλάβη<sup>148-150</sup>. Είναι ενδιαφέρον, ότι αυτές οι ιστολογικές βλάβες έχουν προταθεί πρόσφατα από την Ομάδα Μελέτης Οξείας Ηπατοκυτταρικής Ανεπάρκειας του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ ως διαγνωστικά κριτήρια της ΑΗ που εκδηλώνεται με την οξεία κεραυνοβόλο μορφή<sup>151</sup>. Επιπρόσθετα χαρακτηριστικά σε περιπτώσεις ΑΗ που εκδηλώνονται ως

οξεία ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια περιλαμβάνουν την παρουσία λεμφοζιδίων στα πυλαία, φλεγμονώδες διήθημα από πλασματοκύτταρα και περιφλεβίτιδα των κεντρικών φλεβών<sup>150,151</sup>. Μετατροπή από ηπατίτιδα περίξ των κεντρικών φλεβών σε περιπυλαία ηπατίτιδα έχει δειχθεί σε διαδοχικές βιοψίες ασθενών με αρχικά οξεία εμφάνιση της νόσου<sup>152</sup>, υποδεικνύοντας ότι το πρότυπο της περικεντρικής βλάβης αποτελεί πρώιμο ιστολογικό εύρημα της νόσου το οποίο δεν ανιχνεύεται σε βιοψίες που γίνονται αργότερα κατά την πορεία της νόσου. Άλλες βλάβες όπως κοκκιώματα, εικόνα λεμφοκυτταρικής χολαγγειίτιδας, στεάτωση ή στεατοηπατίτιδα μπορεί να παρατηρηθούν, αλλά αν αυτές οι βλάβες είναι οι επικρατούσες τότε η πιθανότητα ΑΗ μειώνεται σημαντικά<sup>27</sup>. Λεμφοκυτταρική χολαγγειίτιδα και περιχολαγγειίτιδα έχει περιγραφεί στο 10% των ασθενών αλλά αυτές οι περιπτώσεις συνήθως στερούνται των κλινικών, ορολογικών και ανοσολογικών χαρακτηριστικών της ΠΧΚ, ενώ ανταποκρίνονται πολύ καλά στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή όπως και οι ασθενείς με κλασική ΑΗ<sup>153,154</sup>. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, κατά τη στιγμή της διάγνωσης περίπου το ένα τρίτο των ενηλίκων ασθενών έχουν ήδη εγκατεστημένη κίρρωση<sup>142,143,155</sup>. Πρέπει να σημειωθεί, ότι η βαρύτητα της νεκρο-

φλεγμονώδους δραστηριότητας σε ιστολογικό επίπεδο δεν βαίνει παράλληλα με τη βαρύτητα της βιοχημικής δραστηριότητας της νόσου<sup>8-10,27,28</sup>. Συνιστάται η μελέτη της βιοψίας να γίνεται από έμπειρο παθολογοανατόμο ασχολούμενο με τα νοσήματα του ήπατος και στα πλαίσια προσεκτικής κλινικοπαθολογοανατομικής συσχέτισης με τον υπεύθυνο ηπατολόγο. Παρά το αυξημένο ενδιαφέρον για τις μη-επεμβατικές τεχνικές εκτίμησης της ίνωσης και της φλεγμονής, ελάχιστη πληροφορία υπάρχει στο πεδίο αυτό για την ΑΗ<sup>156</sup>. Πρόσφατα, ένα μη-επεμβατικό διαγνωστικό σύστημα βαθμολόγησης για την πρόβλεψη της φλεγμονώδους δραστηριότητας και της βαρύτητας της ίνωσης βασιζόμενο σε κλασσικούς εργαστηριακούς δείκτες, φαίνεται να είναι χρήσιμο για την παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου στη διάρκεια της θεραπείας αλλά και πάλι δεν μπορεί να αντικαταστήσει την ανάγκη βιοψίας κατά τη διάγνωση και πριν την απόφαση για πλήρη διακοπή της θεραπείας<sup>157</sup>.

#### **Δ4. Διαγνωστικά Κριτήρια ΑΗ**

Ένα πλήρες σύστημα βαθμολόγησης για τη διάγνωση της ΑΗ δημοσιεύθηκε το 1999 από το ΙΑΗΓ<sup>27</sup> (Πίνακας 4). Αυτό το διαγνωστικό σύστημα έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες<sup>158-160</sup> και, παρά του γεγονότος ότι αρχικά είχε αναπτυχθεί σαν

ένα ερευνητικό μέσο για να επιτύχει συγκρίσιμες ομάδες ασθενών για κλινικές μελέτες, χρησιμοποιήθηκε ευρέως στην κλινική πράξη για την εκτίμηση ασθενών με άτυπες ή λίγες εκδηλώσεις ΑΗ<sup>161</sup>. Εντούτοις, μειονέκτημά του αποτελεί η σημαντική πολυπλοκότητα κατά τον υπολογισμό του καθώς και η σχετική του αδυναμία να διακρίνει πάντα την ΑΗ από τα χολοστατικά σύνδρομα.

Το 2008, προτάθηκε από το IAIHG, ένα απλοποιημένο σύστημα βαθμοποίησης το οποίο σχεδιάστηκε για την καθημερινή κλινική πρακτική<sup>28</sup>. Βασίζεται σε 4 παραμέτρους μόνο: παρουσία και τίτλος αυτοαντισωμάτων με ΕΑΦ ή ELISA (για τα anti-SLA/LP), συγκέντρωση IgG ανοσοσφαιρίνης ορού, παρουσία τυπικών ή συμβατών ιστολογικών βλαβών, και απουσία των ορολογικών δεικτών ιογενούς ηπατίτιδας Β και C (Πίνακας 5). Το απλοποιημένο σύστημα συγκρινόμενο με το παλαιότερο του 1999 έχει κάπως μικρότερη ευαισθησία (95% vs 100%) αλλά μεγαλύτερη ειδικότητα (90% vs 73%) και διαγνωστική ακρίβεια (92% vs 82%)<sup>89,160,162,163</sup> ενώ επιπλέον, σύμφωνα με κάποιες μελέτες φαίνεται να μπορεί να «ανιχνεύει» και τους ασθενείς με εναλλακτικές μορφές ΑΗ-ΠΧΚ<sup>162,164</sup> αν και, επίσημα δεν συστήνεται για διαγνωστική χρήση στα σύνδρομα αυτά. Ένα από τα χαρακτηριστικά του απλοποιημένου συστήματος είναι ότι δεν βαθμολογεί την

ανταπόκριση στη θεραπεία όπως αντιθέτως συμβαίνει στο προηγούμενο διαγνωστικό σύστημα βαθμοποίησης<sup>163</sup>.

Συμπερασματικά, το απλοποιημένο σύστημα για τη διάγνωση της ΑΗ είναι πολύ εύχρηστο για την καθημερινή κλινική πρακτική αλλά, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να γνωρίζουν ότι οποιοδήποτε διαγνωστικό σύστημα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο ως μια βοήθεια για τη διάγνωση της ΑΗ καθώς δεν υπάρχει ένα τεκμηριωμένο διαγνωστικό “gold standard” της νόσου και τα όποια διαγνωστικά κριτήρια πρέπει να εκτιμώνται μαζί με την εκάστοτε κλινική εικόνα του ασθενούς<sup>165</sup>. Σύμφωνα με τα ανωτέρω δύο υπο-ομάδες ασθενών με ΑΗ μπορεί να υποδιαγνωσθούν ή να μη διαγνωσθούν ως ΑΗ με τη χρήση των υπαρχόντων διαγνωστικών κριτηρίων και γι’ αυτό το λόγο απαιτείται μεγάλη προσοχή. Πρόκειται για την οξεία ή κεραυνοβόλο μορφή ΑΗ και την επαγόμενη από φάρμακα ηπατίτιδα που προσομοιάζει με την ΑΗ. Η οξεία ή κεραυνοβόλος ΑΗ χαρακτηρίζεται από μια απότομη έναρξη των συμπτωμάτων συνοδευόμενη συνήθως από οξεία ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια. Η πρόκληση της διάγνωσης σχετίζεται τόσο με την απουσία ενός ευρέως αποδεκτού ορισμού αυτής της μορφής της ΑΗ όσο και με τη μη καλή καταγραφή των κλινικών και φαινοτυπικών χαρακτηριστικών της<sup>166</sup>. Στην πραγ-

ματικότητα, 25% έως 39% των ασθενών με οξείας έναρξης ΑΗ έχουν φυσιολογικές τιμές IgG ανοσοσφαιρίνης<sup>104,105</sup> ενώ, στο 9%-17% των περιπτώσεων αυτών δεν ανιχνεύονται αυτοαντισώματα<sup>38,104</sup>. Ως εκ τούτου, η βιοψία ήπατος είναι θεμελιώδους σημασίας για τη διάγνωση της ΑΗ στις περιπτώσεις αυτές, αν και οι τυπικές βλάβες που περιγράφηκαν παραπάνω (περιτυλαία ηπατίτιδα, σχηματισμός ροζεττών και εμπειρόληση) συνήθως απουσιάζουν και το πιο συχνό εύρημα είναι η παρουσία περικεντρικής νέκρωσης<sup>148,149,151,152</sup>. Μέχρι στιγμής ελάχιστη διαθέσιμη πληροφορία υπάρχει από τη χρήση των υφιστάμενων διαγνωστικών συστημάτων βαθμοποίησης για τη διάγνωση της ΑΗ στις περιπτώσεις ασθενών με οξεία ή κεραυνοβόλο μορφή ΑΗ<sup>163,167</sup>. Πράγματι, φαίνεται ότι και τα δύο διαγνωστικά συστήματα (του 1999 και του 2008) υστερούν σημαντικά στο να ενισχύσουν τη διάγνωση της ΑΗ όταν αυτή εκδηλώνεται ως οξεία/κεραυνοβόλος μορφή (μόλις στο 24-40% των ασθενών)<sup>163,167</sup>.

### Συστάσεις

- Η διάγνωση της ΑΗ είναι κλινική και στηρίζεται κυρίως στην παρουσία αυτοαντισωμάτων, διάχυτης (πολυκλωνικής) υπεργμμασφαιριναιμίας, και τυπικών ή συμβατών ιστολογικών βλαβών στη βιοψία ήπατος (II-2).
- Η παρουσία αυξημένων επιπέδων IgG ανοσοσφαιρίνης αποτελεί ένα διακριτό χαρακτηριστικό της ΑΗ (II-3).
- Η παρουσία εκλεκτικής αύξησης της IgG ανοσοσφαιρίνης (απουσία αύξησης των IgA και IgM ανοσοσφαιρινών) είναι ιδιαίτερα υποδηλωτική ΑΗ (II-3).
- Φυσιολογικές τιμές IgG ή γ-σφαιρινών δεν αποκλείουν τη διάγνωση ΑΗ. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν μια σημαντική πτώση των επιπέδων IgG μετά την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής (III).
- Οι τιμές των αμινοτρανσφερασών και της χολερυθρίνης ποικίλλουν από μόλις πάνω από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές έως πολύ υψηλές τιμές (έως 50X ΑΦΤ) (II-2).
- Αυτοαντισώματα ανιχνεύονται στην συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΑΗ όταν εκτελούνται σύμφωνα με τις διεθνώς αποδεκτές οδηγίες (II-2).
- Ο ΕΑΦ σε φρέσκιες κατεψυγμένες τομές ήπατος-νεφρών-στομάχου αρουραίων, αποτελεί τη δοκιμασία εκλογής για την ανίχνευση των ANA, SMA, anti-LKM και anti-LC-1 (II-2).
- Οι ανοσοενζυμικές μέθοδοι (ELISA/Western blotting) είναι οι δοκιμασίες εκλογής για την ανίχνευση των anti-LC1 (όταν δεν μπορούν να

- ανιχνευθούν στον ΕΑΦ λόγω συνύπαρξης anti-LKM) και των anti-SLA/LP (II-2).
- Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται καθώς και οι τιμές των cut-off πρέπει να αναφέρονται σε κάθε απάντηση του εργαστηρίου (II-2).
  - Η ιστολογική «απόδειξη» ύπαρξης ηπατίτιδας αποτελεί «προαπαιτούμενο» για τη διάγνωση της ΑΗ και πρέπει να γίνεται κατά τον αρχικό διαγνωστικό έλεγχο (II-2).
  - Δεν υπάρχουν μορφολογικά χαρακτηριστικά παθολογικά της ΑΗ, αλλά η ύπαρξη περιπυλίας ηπατίτιδας παρουσία εμπειρόλησης και ηπατικών ροζετών είναι υποδηλωτικά ΑΗ (II-2).
  - Οι ανωτέρω βλάβες πρέπει να υπογραμμίζονται από τον παθολογοανατόμο και να μην αναφέρεται μόνον ο δείκτης της ενεργότητας (hepatitis activity index, HAI) και το στάδιο ίνωσης της νόσου (II-2).
  - Νέκρωση περίξ των κεντρικών φλεβών παρατηρείται συνήθως στην οξεία/σοβαρή μορφή ΑΗ και ιστολογικά αυτές οι βλάβες μπορεί να μην διακρίνονται εύκολα από τις αντίστοιχες που ανευρίσκονται στη DILI (II-3).
  - Το απλοποιημένο σύστημα διάγνωσης της ΑΗ (2008) του IAHG, είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την καθημερινή κλινική πρακτική (II-2).
  - Το παλαιότερο σύστημα διάγνωσης της ΑΗ (1999) του IAHG, φαίνεται να είναι χρήσιμο για τη διάγνωση δύσκολων περιπτώσεων καθώς περιλαμβάνει ως σημαντική παράμετρο την ανταπόκριση στη θεραπεία (II-2).

## **E. Θεραπεία ΑΗ**

Στόχος της θεραπείας είναι η πλήρης ύφεση της νόσου και η αναστολή της προόδου των ηπατικών βλαβών μέσω θεραπείας συντήρησης ή με την επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης μετά τη διακοπή της αγωγής. Η αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΗ πρέπει επίσης να περιλαμβάνει την έγκαιρη αναγνώριση των εξωηπατικών εκδηλώσεων και την παρακολούθηση για την ανάπτυξη των ειδικών για το νόσημα επιπλοκών καθώς και εκείνων που σχετίζονται με τη θεραπευτική αγωγή. Ιδανικά, λόγω των ιδιαιτεροτήτων στην κλινική, εργαστηριακή, ορολογική και ιστολογική έκφραση της νόσου, οι ασθενείς με ΑΗ πρέπει να αντιμετωπίζονται από έμπειρο ηπατολόγο ή γαστρεντερολόγο σε συνεργασία με εξειδικευμένο Κέντρο αντιμετώπισης της ΑΗ και να παρακολουθούνται εφ' όρου ζωής.

### **E1. Ενδείξεις Θεραπείας (Σχήμα 3)**

Οι τρέχουσες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες βασίζονται σε μελέτες της δεκαετίας του '70 και του '80<sup>168-171</sup> οι οποίες ανέδειξαν ότι χωρίς θεραπεία ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ΑΗ είχαν πολύ πτωχή πρόγνωση, ενώ αντίθετα η ανοσοκαταστολή είχε σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση των βιοχημικών ηπατικών δοκιμασιών, την ύφεση των συμπτωμάτων και την επιμήκυνση της επιβίωσης. Τα οφέλη της

χορήγησης ανοσοκατασταλτικής αγωγής σε ασυμπτωματικούς ασθενείς μεγάλης ηλικίας με ελάχιστη ή ήπια νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα στη βιοψία ήπατος δεν είναι καλά τεκμηριωμένα και ως εκ τούτου η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών παραμένει αμφιλεγόμενη. Πράγματι, έχει δημοσιευθεί ότι η 10ετής επιβίωση σε μη θεραπευόμενους ασθενείς με ήπια νόσο φθάνει το 67-90%<sup>172,173</sup> ενώ, σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη ασυμπτωματικοί ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία είχαν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης με εκείνους που είχαν λάβει θεραπεία<sup>42</sup>. Επιπλέον, αυτόματη ύφεση της ΑΗ μπορεί να παρατηρηθεί<sup>174</sup>. Για όλους τους ανωτέρω λόγους, η απόφαση έναρξης ανοσοκαταστολής σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ήπια νόσο πρέπει να είναι δικαιολογημένη ιδιαίτερα μάλιστα αν υπάρχουν σχετικές αντενδείξεις για τη χρήση κορτικοστεροειδών (Σχήμα 3).

Εντούτοις, πρέπει να γίνει κατανοητό ότι οι περισσότερες περιπτώσεις μη θεραπευόμενων ασθενών με ΑΗ χαρακτηρίζονται από μια απρόβλεπτη πορεία με διακυμάνσεις των βιοχημικών δεικτών και των συμπτωμάτων με τελικό αποτέλεσμα ένα σημαντικό ποσοστό να εμφανίζει συμπτώματα κατά τη διάρκεια του νοσήματος<sup>42,175</sup>, καθώς και προοδευτική επιδείνωση προς τελικού σταδίου νόσο με εκδήλωση ηπατοκυτταρικής ανεπάρ-



κείας και ανάπτυξη ΗΚΚ<sup>173</sup>. Επομένως, είναι ύψιστης σημασίας η στενή και εφ' όρου ζωής παρακολούθηση των μη θεραπευόμενων ασθενών.

Θεραπεία πρέπει οπωσδήποτε να δίδεται σε όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ενεργό (βιοχημικά ή ιστολογικά) κίρρωση, αφού η επιτυχής θεραπεία οδηγεί σε σημαντική υποχώρηση της ίνωσης<sup>7,42,102,155,176</sup>.

### Συστάσεις

- Η θεραπεία της ΑΗ πρέπει να αποσκοπεί στην πλήρη βιοχημική και ιστολογική ύφεση της νόσου ώστε να αποφευχθεί η περαιτέρω πρόοδος του ηπατικού νοσήματος (II-2).
- Βιοχημική ύφεση της ΑΗ ορίζεται ως η ομαλοποίηση της IgG ανοσοσφαιρίνης και των αμινοτρανσφερασών (II-2).
- Ιστολογική ύφεση ορίζεται η φυσιολογική ή με ελάχιστες αλλοιώσεις ιστολογία του ήπατος (HAI ≤ 4) (II-2).
- Η αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΗ πρέπει επίσης να περιλαμβάνει την πρώιμη ανίχνευση των εξωηπατικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων, των σχετιζόμενων με την ΑΗ αυτοανόσων νόσων καθώς επίσης και την επιτήρηση για την ανάπτυξη των ειδικών για τη νόσο, και των

σχετιζόμενων με τη θεραπεία επιπλοκών (III).

- Όλοι οι ασθενείς με ενεργό νόσο πρέπει να θεραπεύονται (I).
- Η δοσολογία της θεραπευτικής αγωγής πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη δραστηριότητα της νόσου (III).
- Μόνο ασθενείς με αυτόματη βιοχημική ύφεση μπορεί να μη απαιτούν θεραπεία αλλά πρέπει να παρακολουθούνται στενά εφόρου ζωής ανά 3-6 μήνες (III).

### **E2. Επαγωγή Ύφεσης**

Για πρακτικούς λόγους η θεραπεία της ΑΗ διακρίνεται στη θεραπεία για την επίτευξη της ύφεσης και στη συνέχεια στη θεραπεία συντήρησης που έχει ως στόχο τη μακροχρόνια διατήρηση της ύφεσης και επομένως την καθυστέρηση έως πλήρη αναστολή της προόδου της νόσου<sup>7,29,177-179</sup>.

Ως πλήρης ύφεση του νοσήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ορίζεται η επίτευξη φυσιολογικών τιμών IgG ανοσοσφαιρίνης, αμινοτρανσφερασών και η εξαλειψη ή σαφής βελτίωση των συμπτωμάτων ενώ, ιστολογική ύφεση ορίζεται η παρουσία φυσιολογικής βιοψίας ήπατος ή βιοψία με ελάχιστη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα (HAI ≤ 4).

Η αρχική θεραπεία πρώτης γραμμής περιλαμβάνει τη χορήγηση πρεδνιζολό-

νης ακολουθούμενης από την προσθήκη αζαθειοπρίνης μετά από δύο εβδομάδες. Η αρχική δόση πρεδνιζολόνης πρέπει να εξατομικεύεται (0.5-1 mg/kg/ημέρα) ενώ της αζαθειοπρίνης 50 mg/ημέρα (αν η χολερυθρίνη είναι < 6 mg/dl) με προοδευτική αύξησή της ανάλογα με την ανταπόκριση ή την ενδεχόμενη τοξικότητά της έως 1-2 mg/Kg/ημέρα<sup>9,29,178</sup>. Οι ανωτέρω αρχικές εξατομικευμένες δοσολογίες πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με την ενεργότητα και τη βαρύτητα της νόσου αλλά και άλλες ενδεχόμενες συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις του ασθενούς (Πίνακας 6). Και τα δύο φάρμακα πρέπει να λαμβάνονται σε μια δόση το πρωί. Η πρεδνιζολόνη μειώνεται προοδευτικά (Πίνακας 6), ώστε εντός 3 περίπου μηνών και εφ' όσον έχει επιτευχθεί πλήρης ύφεση, ο ασθενής να λαμβάνει 10 mg/ημέρα με στόχο την περαιτέρω μείωση έως και πλήρους διακοπής της<sup>7,29,178</sup>. Πράγματι, μη κίρρωτικοί ασθενείς που έλαβαν την παραπάνω εξατομικευμένη θεραπεία εμφάνισαν ταχύτερα πλήρη ύφεση σε σχέση με τα παλιότερα χορηγούμενα σταθερά σχήματα πρεδνιζολόνης και αζαθειοπρίνης (77% έναντι 39% εντός 6 μηνών)<sup>178</sup>. Η καθυστερημένη έναρξη της αζαθειοπρίνης βοηθά σημαντικά στην αντιμετώπιση ασθενών με ΑΗ, καθώς ο χειρισμός αυτός μπορεί να αποφύγει το διαγνωστι-

κό δίλημμα μεταξύ της επαγόμενης από την αζαθειοπρίνη ηπατοτοξικότητας και της μη ανταπόκρισης στην ανοσοκατασταλτική αγωγή αν τα δύο φάρμακα χορηγηθούν μαζί από την αρχή<sup>29</sup>. Η χορήγηση πρεδνιζολόνης στις ανωτέρω δόσεις (αλλά με βραδύτερη αποκλιμάκωση) ως μονοθεραπεία είναι αποδεκτή καθώς θεωρείται ότι έχει τα ίδια αποτελέσματα σε σχέση με τη θεραπεία συνδυασμού με αζαθειοπρίνη, αλλά δεν πρέπει να προτιμάται αφού οι σχετιζόμενες με τα κορτικοστεροειδή επιπλοκές είναι πολύ πιο συχνές συγκριτικά με τη θεραπεία συνδυασμού<sup>7-9,29</sup>. Ανεξάρτητα του σχήματος που θα χρησιμοποιηθεί κατά την επαγωγή της ύφεσης (θεραπεία συνδυασμού ή μονοθεραπεία με πρεδνιζολόνη) πρέπει να γίνει προσπάθεια ταχείας μείωσης της πρεδνιζολόνης (Πίνακας 6), ώστε να αποφευχθεί η πιθανότητα ανάπτυξης κορτικο-εξαρτώμενης νόσου καθώς και σημαντικές επιπλοκές από τη χρήση της (δασυτριχισμός, σταγονοειδής ακμή, πανσεληνοειδές προσωπείο, ραγάδες δέρματος, αλωπεκία, αύξηση σωματικού βάρους, οστεοπενία, διαβήτης, υπέρταση, ευερεθιστότητα, ψύχωση, ευκαιριακές λοιμώξεις, παγκρεατίτιδα, κλπ). Αντιθέτως, η χορήγηση αζαθειοπρίνης ως μονοθεραπεία κατά τη φάση επαγωγής της ύφεσης αποτελεί πλήρη αντένδειξη αφού ο χειρισμός αυτός σχετίζεται με αυξημένη θνητότη-

τα<sup>7-9,29</sup>. Προσοχή στη χρήση αζαθειοπρίνης (ως θεραπεία συνδυασμού) απαιτείται σε ασθενείς με κακοήθειες, κυτταροπενίες, ανεπάρκεια της μεθυλτρανσφεράσης της θειοπουρίνης (TPMT) και στην εγκυμοσύνη (ίδια παρακάτω ειδικές περιπτώσεις ασθενών). Εντούτοις, 15-25% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται με το παραπάνω θεραπευτικό σχήμα ή παρουσιάζουν δυσανεξία ή παρενέργειες είτε λόγω της χρήσης των κορτικοστεροειδών είτε της αζαθειοπρίνης, η οποία αποτελεί ένα μη εκλεκτικό ανοσοκατασταλτικό<sup>180</sup>. Η μέτρηση των μεταβολιτών της αζαθειοπρίνης δεν έχει αποδειχθεί πλήρως ότι συνεισφέρει στην αποφυγή της τοξικότητας της αζαθειοπρίνης ή στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης, ενώ επιπρόσθετα είναι χρονοβόρος και όχι ευρέως διαθέσιμη<sup>181,182</sup>. Επιπρόσθετα, οι Lamers και συν.<sup>183</sup> σε μια συστηματική πρόσφατη ανασκόπηση των δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων μελετών από το 1950 έως το 2009, ανέλυσαν την καταλληλότητα των οδηγιών για τη βέλτιστη θεραπευτική επαγωγή της ύφεσης του νοσήματος. Είναι εντυπωσιακό ότι παρά τη γενική παραδοχή επίτευξης επαγωγής της ύφεσης στο 70-85% των ασθενών που λαμβάνουν την κλασική επαγωγή συνδυασμού<sup>184</sup>, οι Lamers και συν.<sup>183</sup> μετά την ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων μελετών με 578 ασθενείς με ΑΗ συμπεριλαμβανομένων 363 πρωτοθερα-

πευόμενων ασθενών, βρήκαν πολύ μικρότερα ποσοστά ύφεσης (περίπου 43%)<sup>183</sup>. Γι' αυτό το λόγο οι ερευνητές συμπέραναν ότι η θεραπεία της ΑΗ με πρεδνιζολόνη μόνη ή σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη απέχει πολύ από την ιδανική θεραπευτική αγωγή της ΑΗ και επομένως, ότι υπάρχει επιτακτική ανάγκη χρήσης άλλων ασφαλών φαρμάκων με ευνοϊκότερα αποτελέσματα<sup>183</sup>.

Παράλληλα, έχει δειχθεί πρόσφατα ότι η εφαρμογή των αυστηρότερων κριτηρίων ανταπόκρισης του 2010 της Αμερικάνικης Ηπατολογικής Εταιρείας (AASLD)<sup>8</sup> σε σχέση με τα προηγούμενα κριτήρια του 2002<sup>185</sup> μειώνει σημαντικά τα ποσοστά ύφεσης του νοσήματος (από το 73% στο 26%)<sup>186</sup>. Είναι σημαντικό να αναφερθεί εδώ ότι η επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης, όπως ορίζεται από την παρουσία φυσιολογικών γ-σφαιρινών ή IgG ανοσοσφαιρίνης αλλά και φυσιολογικών αμινοτρανσφερασών είναι θεμελιώδους σημασίας καθώς οι ασθενείς έχουν τότε πολύ καλή μακροχρόνια πρόγνωση, ενώ οι ασθενείς που αδυνατούν να πετύχουν πλήρη ύφεση είναι εκείνοι με τη μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης μακροχρόνιων επιπλοκών<sup>30,186,187</sup>.

Τέλος, μια πολύ πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη σε μεγάλο αριθμό ασθενών (n=130) από την Ολλανδία, έδειξε ότι η υποτροπή του νοσήματος συμβαίνει σχεδόν σε όλους τους ασθενείς μετά τη δια-

κοπή της ανοσοκαταστολής με αζαθειοπρίνη σε ασθενείς με ΑΗ που βρίσκονταν σε πλήρη ύφεση για μακρύ χρονικό διάστημα (>2 ετών) ενισχύοντας περαιτέρω τις ανησυχίες για την έλλειψη μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας της κλασσικής θεραπείας<sup>188</sup>.

Λόγω όλων των παραπάνω προβλημάτων έχουν χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά, ως θεραπεία πρώτης γραμμής η μυκοφαινόλη (MMF, αρχικά σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη) και η βουδεσονίδη (σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη).

Η χρήση της MMF στη θεραπευτική φάρετρα της ΑΗ στηρίζεται στην εκλεκτική της ανοσοκατασταλτική δράση σε σχέση με την αζαθειοπρίνη με ελάχιστες μάλιστα παρενέργειες, καθώς παρουσιάζει εκλεκτική κατασταλτική δράση στα ενεργοποιημένα Β και Τ λεμφοκύτταρα λόγω της πενταπλάσιας ανασταλτικής της ικανότητας στη λειτουργία της τύπου II ισομορφής του ενζύμου IMP (inosine-5'-monophosphate dehydrogenase), ενός απαραίτητου ενζύμου για τη σύνθεση πουρινών, χωρίς να επηρεάζει την τύπου I ισομορφή που εκφράζεται σε άλλα κύτταρα<sup>189,190</sup>. Επιπλέον, επάγει τον πολλαπλασιασμό και έκφραση των CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Τ-ρυθμιστικών κυττάρων τα οποία είναι μειωμένα τόσο αριθμητικά όσο και λειτουργικά στην ΑΗ<sup>191,192</sup>. Η MMF πράγματι είναι εξαιρετικά ασφαλής και αποτελεσματική ως θεραπεία πρώτης

γραμμής για την επαγωγή της ύφεσης και τη διατήρησή της σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με ΑΗ με μια ταχεία μείωση και τελική διακοπή των κορτικοστεροειδών (Σχήμα 4)<sup>43,193</sup>. Μεγάλες προοπτικές μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με ΑΗ (n=59 και n=85) έδειξαν ότι το 88-95.3% των ασθενών ανταποκρίνονται αρχικά πλήρως (4.7-12% μερικώς ανταποκριθέντες, αποτυχία θεραπείας-μη ανταπόκριση: 0%) εντός 3 μηνών αγωγής με MMF (1.5-2 g/ημέρα σε δύο διαιρεμένες δόσεις) σε συνδυασμό με εξατομικευμένη δόση πρεδνιζολόνης (0.5-1 mg/kg/ημέρα) λαμβάνοντας υπόψη τα αυστηρά εργαστηριακά και κλινικά κριτήρια ανταπόκρισης<sup>43,194</sup>. Πρόσφατη αναδρομική μελέτη ανέδειξε παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης (84%) σε 29 ασθενείς με ΑΗ που έλαβαν MMF (συμπεριλαμβανομένων 17 πρωτοθεραπευόμενων ασθενών)<sup>193</sup>. Πλήρη ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας είχαν 59.3-76.5% των ασθενών<sup>43,194</sup> σε σχέση με 26% και 43% στις μελέτες των Muratori και συν.<sup>30,186</sup> και Lamers και συν.<sup>183</sup>, αντίστοιχα, όπου χορηγήθηκε η κλασσική θεραπευτική αγωγή ενώ, η πρεδνιζολόνη διακόπηκε οριστικά στο 58-67.5% των ασθενών σε 8 μήνες<sup>43</sup> σε σχέση με 22 και 36 μήνες στις μελέτες των Johnson και συν.<sup>195</sup> και Muratori και συν.<sup>30</sup> με την κλασσική αγωγή. Όλα τα ανωτέρω ευρήματα ήταν ανεξάρτητα από

την παρουσία κίρρωσης ή προηγούμενου ιστορικού χορήγησης κλασσικού σχήματος συνδυασμού (πρεδνιζολόνη και αζαθειοπρίνη)<sup>43,194</sup>. Είναι ενδιαφέρον επίσης, ότι η πλήρης ομαλοποίηση των βιοχημικών δεικτών σε ασθενείς με ΑΗ που έλαβαν κλασσική θεραπεία συνδυασμού πρεδνιζολόνης και αζαθειοπρίνης καθυστερεί, καθώς μόλις το 11% αυτών των ασθενών ανταποκρίνονται πλήρως σε λιγότερο από 6 μήνες αγωγής<sup>30,184,196</sup>. Λόγω της πιθανότητας επαγωγής τερατογένεσης, η χορήγηση της MMF αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη.

Πρόσφατη προοπτική, διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2b, εκτίμησε την αποτελεσματικότητα χορήγησης βουδεσονίδης (9 mg/ημέρα) και αζαθειοπρίνης (1–2 mg/kg/ημέρα) για 6 μήνες σε μη κίρρωτικούς ασθενείς με ΑΗ συγκριτικά με την κλασσική ανοσοκατασταλτική αγωγή<sup>197</sup>. Το σχήμα βουδεσονίδης/ αζαθειοπρίνης οδηγούσε συχνότερα σε ομαλοποίηση των τρανσαμινασών (έλεγχος της IgG ανοσοσφαιρίνης και ιστολογικά κριτήρια ανταπόκρισης δεν μελετήθηκαν) με λιγότερες κορτικοεξαρτώμενες παρενέργειες συγκρινόμενο με το κλασσικό σχήμα (47% στην ομάδα της βουδεσονίδης vs 18.4% στο κλασσικό σχήμα πρεδνιζολόνης)<sup>197</sup>. Εντούτοις, πληροφορίες σχετικά με την ιστολογία ήπατος και τη μακροχρόνια έκβαση ιδιαίτερα, μετά από διακοπή της αγωγής δεν είναι διαθέσιμες.

Η απόφαση για τη χρήση βουδεσονίδης σε ένα ασθενή με ΑΗ πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του αναμενόμενου ασφαλούς οφέλους από πλευράς παρενεργειών έναντι της αβεβαιότητας αναφορικά με την ισχύ και τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η βουδεσονίδα παρουσιάζει ένα 90% first-pass κάθαρσης από το ήπαρ και γι' αυτό το λόγο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε κίρρωτικούς ασθενείς, ή σε εκείνους με πυλαία υπέρταση, λόγω του υψηλού κινδύνου παρενεργειών σε ασθενείς που δεν προστατεύονται από αποτελεσματικό ηπατικό first-pass<sup>198,199</sup>. Επιπρόσθετα, η απόφαση για χορήγηση βουδεσονίδης πρέπει να επηρεάζεται από την συνύπαρξη εξωηπατικών ανοσολογικά επαγόμενων νόσων καθώς εξάρσεις είναι πιθανές<sup>200,201</sup>. Συμπερασματικά, βουδεσονίδα (9mg/ημέρα) σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε πρωτοθεραπευόμενους, μη κίρρωτικούς ασθενείς με πρώιμη νόσο ή όταν οι ειδικές παρενέργειες των στεροειδών θεωρούνται σχεδόν βέβαιες με τη χρήση πρεδνιζολόνης.

### **E3. Θεραπεία Συντήρησης**

Μετά την επίτευξη ύφεσης, πρέπει να γίνει έντονη προσπάθεια για τη διατήρησή της, ώστε να αποφευχθούν υποτροπές και κατά συνέπεια, η πρόοδος της νόσου. Ασθενείς με ήπια νεκροφλεγ-

μονώδη δραστηριότητα και δυσανεξία στην αζαθειοπρίνη μπορούν να λάβουν ως θεραπεία συντήρησης μονοθεραπεία με χαμηλές δόσεις πρεδνιζολόνης<sup>30</sup>. Σε όλους τους υπόλοιπους ασθενείς, ο στόχος της θεραπείας συντήρησης πρέπει να είναι μονοθεραπεία ελεύθερη κορτικοστεροειδών με αζαθειοπρίνη ή MMF<sup>43,178,195</sup>. Η δοσολογία των φαρμάκων στη θεραπεία συντήρησης πρέπει να προσαρμόζεται στην όσο το δυνατό χαμηλότερη δόση η οποία όμως, θα πρέπει ταυτόχρονα να εξασφαλίζει σταθερή την ύφεση του νοσήματος στον ασθενή (φυσιολογική IgG και φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες). Η συχνότητα υποτροπής της νόσου μετά από τη διακοπή της πρεδνιζολόνης μπορεί να μειωθεί με την εφαρμογή δόσης συντήρησης 2mg/kg/ημέρα αζαθειοπρίνης ή 1-2 g/ημέρα MMF<sup>7,183,195,202</sup>. Η συνολική ανοσοκατασταλτική αγωγή πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 3 έτη και οπωσδήποτε για τουλάχιστον 2 έτη μετά από την επίτευξη πλήρους ύφεσης της ΑΗ (φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες και φυσιολογική IgG ανοσοσφαιρίνη). Η θεραπεία συντήρησης δεν πρέπει να διακόπτεται ποτέ σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν πλήρη βιοχημική ύφεση (φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες και IgG ανοσοσφαιρίνη) μετά από κατάλληλη θεραπεία επαγωγής ή που συνεχίζουν να έχουν νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα στη βιοψία ήπατος

(HAI>3). Το ίδιο ισχύει και για εκείνους που παρουσιάζουν μερική ανταπόκριση (βελτίωση των κλινικών, εργαστηριακών και ιστολογικών δεικτών αλλά όχι στα φυσιολογικά επίπεδα) μετά από αγωγή 2-3 ετών παρά την πιστή συμμόρφωση στη θεραπεία.

#### **E4. Υποτροπή του Νοσήματος**

Υποτροπή της ΑΗ ορίζεται ως η επανεμφάνιση δεικτών επανενεργοποίησης του νοσήματος μετά από επίτευξη ύφεσης είτε στη φάση της επαγωγής κατά τη μείωση ή τη διακοπή των κορτικοστεροειδών είτε κατά τη θεραπεία συντήρησης ή μετά από την πλήρη διακοπή της θεραπείας. Η υποτροπή χαρακτηρίζεται (ανεξάρτητα από την επανεμφάνιση ή όχι συμπτωμάτων) από αυξημένες τιμές αμινοτρανσφερασών (ALT > τριπλάσιο των ΑΦΤ) και/ή αύξηση των γ-σφαιρινών ή της IgG ανοσοσφαιρίνης μεγαλύτερη των 2 g/dL η οποία συνήθως, προηγείται της ανόδου των αμινοτρανσφερασών. Βιοψία ήπατος συνήθως δεν απαιτείται καθώς οι ανωτέρω εργαστηριακοί δείκτες είναι καλοί προγνωστικοί παράγοντες για την ύπαρξη υποτροπής της νόσου. Η υποτροπή της ΑΗ είναι συχνή (60-95%) μετά την πλήρη διακοπή της θεραπείας και συνήθως, συμβαίνει 6-12 μήνες από τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής<sup>203-206</sup>. Εντούτοις, υποτροπή μπορεί να συμβεί ακόμα και μετά από πολλά έτη<sup>188</sup>. Γι'αυτό

το λόγο οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά μετά από τη διακοπή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και η επιτήρηση αυτή θα πρέπει να διατηρείται εφόρου ζωής.

Η εμφάνιση υποτροπής της ΑΗ μετά από διακοπή της αγωγής έχει συσχετιστεί με α). βραδεία ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία, β). παραμονή αυξημένων τιμών αμινοτρανσφερασών και/ή IgG, γ). υπολειπόμενη φλεγμονώδη δραστηριότητα στη βιοψία ήπατος και δ). μικρότερη διάρκεια θεραπείας<sup>207-209</sup>.

Η θεραπεία των υποτροπών αφορά στην επαναχορήγηση των αρχικών σχημάτων που είχαν σαν αποτέλεσμα την πρωτογενή επαγωγή της ύφεσης. Είναι ευνόητο ότι ασθενείς που παρουσιάζουν πολλαπλές υποτροπές εμφανίζουν και περισσότερες παρενέργειες λόγω της φαρμακευτικής αγωγής ενώ έχουν και χειρότερη έκβαση<sup>205,210,211</sup>.

#### **E5. Τελικά Καταληκτικά Σημεία της Θεραπείας και Διακοπή της Θεραπείας**

Η πλήρης κλινική, βιοχημική (φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες και IgG ανοσοσφαιρίνη) και ιστολογική ύφεση του νοσήματος συνοδευόμενη από παρατεταμένη ανταπόκριση μετά την πλήρη διακοπή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής αποτελεί το ιδεατό καταληκτικό σημείο, αφού η παραμονή βιοχημικής δραστηριό-

τητας της νόσου έχει συσχετισθεί με την: α). εμφάνιση υποτροπών μετά τη διακοπή της θεραπείας, β). συνεχιζόμενη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα στη βιοψία ήπατος, γ). πρόοδο σε κίρρωση και δ). πτωχή πρόγνωση<sup>186,187,207,208,210,212,213</sup>.

Εντούτοις, στην πραγματικότητα αυτό επιτυγχάνεται μετά την πλήρη διακοπή της αγωγής -αν τελικά συμβαίνει- σε ελάχιστους ασθενείς που έλαβαν το κλασικό σχήμα συνδυασμού πρεδνιζολόνης και αζαθειοπρίνης<sup>188</sup>. Σχετική πληροφορία για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης αγωγής βουδεσονίδης με αζαθειοπρίνη και ιδιαίτερα για την ιστολογία του ήπατος και τη μακροχρόνια έκβαση μετά από διακοπή της αγωγής δεν υπάρχει.

Αντιθέτως, προκαταρκτικά αποτελέσματα της διακοπής της αγωγής σε μεγάλη σειρά πρωτοθεραπευόμενων ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού πρεδνιζολόνης με MMF (συνολική διάρκεια θεραπείας 3-5 έτη) έδειξαν ποσοστά μακροχρόνιας ύφεσης (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης μετά από διακοπή ανοσοκαταστολής: 51 μήνες) που φθάνουν το 70-75%, παρά τα πολύ αυστηρά κριτήρια ανταπόκρισης που λήφθηκαν υπόψη (φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες, φυσιολογική IgG ανοσοσφαιρίνη, απουσία συμπτωμάτων και ελάχιστη ή ήπια νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα στη βιοψία

ήπατος χωρίς επιδείνωση του σταδίου της ίνωσης)<sup>7,43,194</sup>.

Η θεραπεία μπορεί να διακόπτεται μόνο σε εκείνους τους ασθενείς που έχουν σταθερή βιοχημική ανταπόκριση τουλάχιστον τα τελευταία 2 έτη της θεραπευτικής αγωγής και ιδανικά θα πρέπει να προηγείται βιοψία ήπατος με HAI <4. Είναι αξιοσημείωτο ότι η ιστολογική ύφεση της νόσου συμβαίνει 6-12 μήνες μετά την επίτευξη της βιοχημικής ύφεσης. Είναι τέλος προφανές, ότι η προσπάθεια διακοπής της αγωγής προϋποθέτει στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος και του ασθενούς.

#### **Ε6. Παρακολούθηση στη Διάρκεια της Θεραπείας**

Στους ασθενείς που λαμβάνουν το κλασικό σχήμα ανοσοκαταστολής με πρεδνιζολόνη (μόνη ή σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη) πρέπει να προσδιορίζονται αρχικά (baseline) και στη συνέχεια ανά εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες οι αμινοτρανσφεράσες, η αλβουμίνη, ο χρόνος προθρομβίνης, η γλυκόζη νηστείας, η λιπάση και η γενική αίματος. Στους ασθενείς που λαμβάνουν είτε βουδεσονίδη με αζαθειοπρίνη είτε πρεδνιζολόνη με MMF ο ανωτέρω έλεγχος μπορεί να γίνεται με μεσοδιαστήματα 2-3 μηνών. Μετά την αποκλίμακωση των δόσεων των κορτικοστεροειδών η παρακολούθηση μπορεί να

γίνεται κάθε 1-3 μήνες ενώ, στη θεραπεία συντήρησης κάθε 3-6 μήνες.

Όλοι οι ασθενείς με εγκατεστημένη κίρρωση τη στιγμή της διάγνωσης ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να παρακολουθούνται με υπερηχογράφημα ήπατος ανά 6 μήνες για την έγκαιρη διάγνωση ΗΚΚ<sup>78-83</sup>. Πριν την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής πρέπει να γίνεται έλεγχος του anti-HBc και του HBsAg και να ακολουθεί εμβολιασμός για τους ανοσολογικά ανεπαρκείς ενώ, σε περίπτωση θετικότητας για το HBsAg ή το anti-HBc πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ για την αποφυγή επανενεργοποίησης του HBV<sup>214</sup>. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται ετησίως κατά του ιού της γρίπης. Η εμβολιαστική κάλυψη κατά του πνευμονιοκόκκου είναι επίσης απαραίτητη ιδιαίτερα στους κίρρωτικούς ασθενείς. Οδηγίες για την προφύλαξη από την ηλιακή ακτινοβολία πρέπει να λαμβάνουν οι ασθενείς που βρίσκονται σε μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή ενώ, κατά την παρακολούθηση όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, απαιτείται περιοδικός έλεγχος για ανάπτυξη καρκίνου δέρματος (όχι τύπου μελανώματος)<sup>79</sup>.

Κατά την έναρξη της αγωγής συνιστάται η μέτρηση της οστικής πυκνότητας (DEXA). Χορήγηση βιταμίνης D και ικανοποιητική πρόσληψη ασβεστίου καθώς και περιοδικός έλεγχος (ανά 6-12 μήνες) των



οφθαλμών για καταρράκτη ή γλαύκωμα πρέπει να συστήνεται σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή.

### Συστάσεις

- Η θεραπεία της ΑΗ πρέπει να «καθοδηγείται» από την ανταπόκριση (response-guided) και τα φαρμακευτικά σκευάσματα να εξατομικεύονται (II-2).
- Η χορήγηση πρεδνιζολόνης ως αρχική θεραπεία ακολουθούμενη από την προσθήκη αζαθειοπρίνης μετά από 2 εβδομάδες αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής της ΑΗ (I).
- Η αρχική δόση της πρεδνιζολόνης πρέπει να είναι 0.5-1 mg/kg/ημέρα (σε μια πρωινή δόση) (II-2).
- Η αζαθειοπρίνη μπορεί να αρχίσει όταν η χολερυθρίνη είναι μικρότερη από 6mg/dl (100μmol/l) και ιδανικά 2 εβδομάδες μετά την έναρξη των κορτικοστεροειδών. Η αρχική δόση πρέπει να είναι 50mg/ημέρα, και να αυξάνεται ανάλογα με την ανταπόκριση και την τοξικότητα έως τη δόση συντήρησης (1-2mg/kg/ημέρα) (II-2).
- Λόγω αρκετών προβλημάτων του κλασσικού συνδυασμού πρεδνιζολόνης/αζαθειοπρίνης (π.χ. ανεπάρκεια TRMT, μη εκλεκτική ανοσοκαταστολή, μη ανταπόκριση, δυσανεξία ή εμφάνιση παρενεργειών στο 15-25% των ασθενών, πραγματικά ποσοστά

ύφεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας περίπου στο 40% των ασθενών, υποτροπή του νοσήματος σχεδόν σε όλους τους ασθενείς μετά τη διακοπή της ανοσοκαταστολής με αζαθειοπρίνη σε ασθενείς με ΑΗ που βρίσκονταν σε πλήρη ύφεση για μακρύ χρονικό διάστημα), υπάρχουν έντονες ανησυχίες για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της κλασσικής θεραπείας καθώς φαίνεται ότι η θεραπεία της ΑΗ με πρεδνιζολόνη μόνη ή σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη απέχει πολύ από την ιδανική θεραπευτική αγωγή της ΑΗ (I και II-1).

- Σε εξειδικευμένα κέντρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής ο συνδυασμός πρεδνιζολόνης (0.5-1 mg/kg/ημέρα) με MMF (2g/ ημέρα) καθώς η MMF έχει εκλεκτική ανοσοκατασταλτική δράση σε σχέση με την αζαθειοπρίνη με ελάχιστες μάλιστα παρενέργειες και σημαντικά υψηλότερα ποσοστά μακροχρόνιας ύφεσης μετά τη διακοπή της αγωγής σε σχέση με τα αντίστοιχα του κλασσικού συνδυασμού (II-3 και III).
- Βασικός στόχος της θεραπείας συντήρησης πρέπει να είναι η ελεύθερης κορτικοστεροειδών μονοθεραπεία με αζαθειοπρίνη ή MMF (II-2).

- Η θεραπεία συντήρησης πρέπει να προσαρμόζεται σε εκείνες τις δόσεις που είναι ικανές να διατηρούν σταθερή ύφεση του νοσήματος με φυσιολογικά επίπεδα αμινοτρανσφερασών και IgG ανοσοσφαιρίνης (II-2).
- Η συχνότητα υποτροπών μετά από τη διακοπή των κορτικοστεροειδών, μπορεί να μειωθεί με τη χορήγηση αζαθειοπρίνης στη δόση των 2mg/kg/ημέρα ή της MMF σε δόση 2g/ημέρα (σε δύο διαιρεμένες δόσεις) (II-2).
- Η ανοσοκατασταλτική αγωγή πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 3 έτη και για τουλάχιστον 2 έτη μετά από την επίτευξη πλήρους ύφεσης της ΑΗ (ομαλοποίηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών και της IgG ανοσοσφαιρίνης (II-2).
- Ιδανικά στους ασθενείς αυτούς (με πλήρη βιοχημική ύφεση για τουλάχιστον 2 έτη), πρέπει να γίνεται βιοψία ήπατος πριν τη σκέψη για πλήρη διακοπή της αγωγής (II-2).
- Η προσπάθεια διακοπής της θεραπείας απαιτεί στενή συνεργασία μεταξύ του ασθενούς και του ιατρού. Δυστυχώς μόνο η μειονότητα των ασθενών παραμένει σε μακροχρόνια ύφεση χωρίς θεραπεία συντήρησης με το κλασικό σχήμα (II-2).
- Οι υποτροπές εμφανίζονται πιο συχνά εντός 12 μηνών από τη διακοπή της αγωγής. Εντούτοις, υποτροπή μπορεί να εκδηλωθεί πολλά έτη αργότερα και γι' αυτό το λόγο, οι ασθενείς πρέπει μετά την πλήρη απόσυρση της ανοσοκαταστολής, να παρακολουθούνται στενά και να επιτηρούνται εφ' όρου ζωής (II-2).
- Στις υποτροπές αυτές, η αύξηση της IgG μπορεί να προηγείται της αύξησης των αμινοτρανσφερασών (II-2).
- Η θεραπεία των υποτροπών ή των εξάρσεων συνήθως απαιτεί παρόμοιες δόσεις κορτικοστεροειδών με εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη φάση επαγωγής. Η πρώιμη ανίχνευση των υποτροπών επιτρέπει την εκ νέου επαγωγή πλήρους ύφεσης με τη χρήση χαμηλότερων δόσεων ανοσοκατασταλτικών (II-2).
- Ασθενείς που έχουν λάβει επαρκείς δόσεις ανοσοκατασταλτικών για αποδεκτό χρονικό διάστημα (3-5 έτη) και έχουν υποτροπιάσει μετά την απόσυρση της ανοσοκαταστολής ή που έχουν παρουσιάσει μια σημαντική έξαρση στη διάρκεια επαρκούς θεραπείας συντήρησης πρέπει να παραμείνουν διαρκώς σε ανοσοκαταστολή ώστε να επιβραδύνουν ή να αναστείλουν πλήρως την εξέλιξη του νοσήματος προς κίρρωση και/ή ΗΚΚ (II-2).

- Μέτρηση της οστικής πυκνότητας συ-  
νιστάται πριν την έναρξη της αγωγής.  
Προσθήκη βιταμίνης D και επαρκής  
πρόσληψη ασβεστίου πρέπει να συσ-  
τήνονται σε όλους τους ασθενείς που  
λαμβάνουν κορτικοστεροειδή (II-2).
- Εμβολιασμός κατά του ιού της ηπα-  
τίτιδας A και του ιού της ηπατίτιδας B  
καθώς και ετήσιος εμβολιασμός κατά  
του ιού της γρίπης πρέπει να  
συστήνεται σε όλους τους ασθενείς  
με AH, ενώ εμβολιασμός κατά του  
πνευμονιοκόκκου πρέπει να  
συνιστάται ανάλογα με τις εκάστοτε  
εθνικές οδηγίες (III).

#### **E7. Ειδικές - Δύσκολα Αντιμετωπιζό- μενες Περιπτώσεις Ασθενών**

##### E7.1. Μη ανταποκρινόμενοι ασθενείς

Η μη ανταπόκριση διαβαθμίζεται στη μερική (partial ή incomplete response) και στη μηδενική ή αποτυχία θεραπείας (null response ή treatment failure) που συνοδεύεται ή όχι από σοβαρή νόσο.

##### E7.1α. Μερική ανταπόκριση

Ορίζεται ως η εμφάνιση κάποιας βελτίωσης των κλινικών, βιοχημικών και ιστολογικών δεικτών αλλά χωρίς την πλήρη ομαλοποίησή τους (όπως αυτό συμβαίνει στην πλήρη ανταπόκριση)<sup>7-9</sup>. Η μη επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης πρέπει πάντοτε να εγείρει βάσιμες υποψίες για λάθος

αρχική διάγνωση και/ή προβλήματα συμ-  
μόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή.

Σε ασθενείς με μερική ανταπόκριση που βρίσκονται υπό την κλασσική αγωγή συν-  
δυασμού πρεδνιζολόνης και αζαθειοπρί-  
νης και στους οποίους υπάρχει επιβεβαί-  
ωση της αρχικής διάγνωσης καθώς και  
της συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγω-  
γή, η δόση της αζαθειοπρίνης μπορεί να  
αυξηθεί (2 mg/kg/ημέρα) σε συνδυασμό  
με 5-10 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης και βιο-  
ψία ήπατος μετά από 12-18 μήνες<sup>9,195,215</sup>.  
Σε ασθενείς με μερική ανταπόκριση σε  
σχήματα βουδεσονίδης, η πιθανότητα  
αντικατάστασης της βουδεσονίδης από  
πρεδνιζολόνη (σε δόση >20 mg/ημέρα)  
πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη.

Παρά τις όποιες προσπάθειες που περι-  
γράφηκαν παραπάνω, η επίτευξη πλή-  
ρους ανταπόκρισης μπορεί να μην είναι  
δυνατή και σε αυτές τις περιπτώσεις  
ασθενών ο στόχος πρέπει να είναι η  
μικρότερη δυνατή βιοχημική δραστηριό-  
τητα με τις λιγότερο δυνατές παρε-  
νέργειες. Η διενέργεια βιοψίας ήπατος σε  
αυτές τις περιπτώσεις έχει θέση με στόχο  
να εκτιμηθεί η δραστηριότητα και η  
ενδεχόμενη πρόοδος του νοσήματος<sup>216</sup>.

##### E7.1β. Μηδενική ανταπόκριση ή αποτυχία θεραπείας

Πρωτογενής μη ανταπόκριση κατά τη  
φάση επαγωγής με την κλασσική θερα-  
πεία που εκδηλώνεται με επιδείνωση των

κλινικών, εργαστηριακών και ιστολογικών παραμέτρων του νοσήματος συμβαίνει στο 5-10% των ασθενών. Η αποτυχία στη θεραπεία πρέπει να εγείρει βάσιμες υποψίες για λάθος στην αρχική διάγνωση (ιδιαίτερα η νόσος Wilson πρέπει οπωσδήποτε να αποκλεισθεί σε τέτοιες περιπτώσεις με τον κατάλληλο βιοχημικό και γενετικό έλεγχο)<sup>217</sup> ή προβλήματα συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή (ιδιαίτερα συχνά σε ασθενείς νεαρής ηλικίας).

Η αποτυχία της θεραπείας διακρίνεται σε εκείνη που συνοδεύεται από σοβαρή/βαριά νόσο και σε εκείνη όπου η βαρύτητα είναι ήπια ή μέτρια. Στην πρώτη περίπτωση περιλαμβάνονται συνήθως ασθενείς με οξεία/σοβαρή ή κεραυνοβόλο ΑΗ και συρρέουσα νέκρωση στη βιοψία ήπατος. Πράγματι, οι ασθενείς αυτοί είναι αυξημένου κινδύνου για μη ανταπόκριση και αποτυχία στη θεραπεία<sup>25,40,218-222</sup> και γι' αυτό το λόγο, θα πρέπει να μεταφέρονται και να εγγράφονται άμεσα σε λίστα επείγουσας μεταμόσχευσης σε μεταμοσχευτικά κέντρα, ιδιαίτερα, αν δεν υπάρχει βελτίωση μετά από 7 ημέρες άμεσης ενδοφλέβιας αγωγής με κορτικοστεροειδή ( $\geq 1\text{mg/kg/ημέρα}$ )<sup>219,223,224</sup>. Ο κίνδυνος βέβαια λοιμώξεων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και γι' αυτό το λόγο η χρήση προφυλακτικών αντιβιοτικών και/ή αντιμυκητιασικών

φαρμάκων μπορεί να δικαιολογείται σε αυτές τις περιπτώσεις<sup>220</sup>.

Στη δεύτερη περίπτωση περιλαμβάνονται ασθενείς που δεν παρουσιάζουν βελτίωση παρά τη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή αλλά η βαρύτητα της νόσου δεν είναι σοβαρή. Σε αυτούς τους ασθενείς ενδεχόμενη μέτρηση των επιπέδων των μεταβολιτών της αζαθειοπρίνης (TGN) μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην αναπροσαρμογή των δόσεων της αζαθειοπρίνης ή στην αποκάλυψη μη συμμόρφωσης στην αγωγή αν και τα θεραπευτικά όρια των επιπέδων των TGN στην ΑΗ δεν είναι πλήρως καθορισμένα<sup>225,226</sup>. Η σύσταση σε αυτές τις περιπτώσεις ασθενών είναι η αύξηση των κορτικοστεροειδών και της αζαθειοπρίνης στη μέγιστη δόση (π.χ.  $1\text{mg/kg/ημέρα}$  και  $2\text{mg/kg/ημέρα}$ , αντίστοιχα) για τουλάχιστον ένα μήνα.

Εντούτοις, λίγοι θα βοηθηθούν από αυτό το έντονο σχήμα με κίνδυνο μάλιστα εμφάνισης πολλαπλών επιπλοκών. Έτσι, συνήθως απαιτούνται εναλλακτικές θεραπείες με αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη ή tacrolimus), MMF, αναστολείς TNFa (infliximab), μεθοτρεξάτη ή κυκλοφωσφαμίδη<sup>7</sup>. Βέβαια, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια όλων αυτών των εναλλακτικών θεραπειών δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες και επομένως χρειάζεται μεγάλη προσοχή για την ασφάλειά τους όπως για παράδειγμα στη

χρήση των αναστολέων TNFa<sup>61-63,227,228</sup>. Γι' αυτούς τους λόγους οι εναλλακτικές θεραπείες πρέπει να χορηγούνται κατά προτίμηση μόνο από εξειδικευμένα κέντρα.

#### E7.2. Μη συμμόρφωση στη θεραπεία

Όπως σε κάθε χρόνιο νόσημα έτσι και στην ΑΗ, η συμμόρφωση στην αγωγή όσο και η συμμόρφωση στις ιατρικές οδηγίες αποτελούν σημαντικά προβλήματα ιδιαίτερα για τα παιδιά και την εφηβική ηλικία που τελικά οδηγούν είτε σε συχνές υποτροπές ή μη ανταπόκριση είτε σε κοσμητικές παρενέργειες από τη χρήση των κορτικοστεροειδών<sup>229,230</sup>. Η αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών είναι δύσκολη ακόμα και όταν επιβεβαιωθεί μετά από μέτρηση των TGN καθώς χρειάζεται πολυπαραγοντική προσέγγιση του ασθενούς από ομάδα ψυχολόγων, κοινωνικών λειτουργών, επισκεπτών υγείας, νοσηλευτριών και ηπατολόγων παιδιών και ενηλίκων που πρέπει να προσπαθήσουν με αφοσίωση ώστε να «επανακινητοποιήσουν» τον ασθενή<sup>231,232</sup>. Επιπλέον, χρειάζεται πολύ μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με κατάθλιψη ή έντονο άγχος που δεν διαγιγνώσκονται ότι πάσχουν από αυτές τις ψυχιατρικές διαταραχές και δεν θεραπεύονται κατάλληλα για το ψυχιατρικό τους πρόβλημα, καθώς η ομάδα αυτή χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά μη συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή της ΑΗ και τελείως λανθασμένα θεωρούνται

ως μη ανταποκριθέντες με αποτέλεσμα να οδηγούνται σε άλλα ισχυρότερα ανοσοκατασταλτικά σχήματα με απρόβλεπτες συνέπειες<sup>233</sup>.

#### E7.3. Ασθενείς με δυσανεξία στην κλασσική αγωγή ή εμφάνιση παρενεργειών

Παρενέργειες των κορτικοστεροειδών εμφανίζονται έως και στο 80% των ασθενών αν τα λαμβάνουν για περισσότερο από 2 έτη και συνήθως σε δόση >20 mg/ημέρα. Αν σε αυτούς τους ασθενείς η δόση της αζαθειοπρίνης που έχει χρησιμοποιηθεί είναι η ανώτερη επιτρεπτή (2 mg/Kg/ημέρα) και δεν έχει επιτευχθεί ύφεση τότε η αλλαγή της πρεδνιζολόνης σε βουδεσονίδη (με την απαραίτητη προϋπόθεση της απουσίας κίρρωσης) μπορεί να βοηθήσει.

Στην περίπτωση δυσανεξίας ή επιπλοκών στην αζαθειοπρίνη όπως, μυελοτοξικότητα, ναυτία, έμετοι, παγκρεατίτιδα, κλπ, το φάρμακο εκλογής που πρέπει να χρησιμοποιηθεί είναι η MMF<sup>234-243</sup> με δεύτερη εναλλακτική επιλογή τη χορήγηση 6-μερκαπτοπουρίνης (6-MMP) ή αλλοπουρινόλης 100 mg/ημέρα η οποία, επάγει τη μεταβολική οδό της αζαθειοπρίνης προς παραγωγή υψηλότερων συγκεντρώσεων 6-TGN (προσοχή απαιτείται μείωση της αζαθειοπρίνης κατά 50-75% της δόσης που οδήγησε σε δυσανεξία ή επιπλοκές)<sup>244,245</sup>.

Ο έλεγχος για ανεπάρκεια του ενζύμου μεταβολισμού της αζαθειοπρίνης TPMT μπορεί να βοηθήσει μερικώς στην πρόληψη των επιπλοκών της αζαθειοπρίνης όπως η εμφάνιση της μυελοτοξικότητας<sup>180,246,247</sup>. Εντούτοις, πρακτικά, οι ασθενείς που εκδηλώνουν παρενέργειες από τη χρήση αζαθειοπρίνης δεν μπορούν να «εντοπιστούν» με ασφάλεια μετά από προσδιορισμό της δραστηριότητας του ενζύμου TPMT ή το γενετικό έλεγχο πολυμορφισμών<sup>181,182,248,249</sup>. Παρ' όλα αυτά, λαμβάνοντας υπόψη τα σοβαρά επακόλουθα που μπορούν να προκύψουν σε ασθενείς με TPMT ανεπάρκεια, θεωρείται σκόπιμο ο έλεγχος να εφαρμόζεται εάν βεβαίως, είναι διαθέσιμος. Σε ασθενείς με TPMT ανεπάρκεια συστήνεται μονοθεραπεία με πρεδνιζολόνη ή καλύτερα συνδυασμός πρεδνιζολόνης με MMF.

#### E7.4. Συν-νοσηρότητες και μεγάλη ηλικία

Το ένα τρίτο των ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας (> 65 έτη) έχουν ήδη κίρρωση κατά τη στιγμή της διάγνωσης, αν και παρουσιάζουν λιγότερα συμπτώματα από τους νεότερους ασθενείς<sup>31,33-35,42</sup>. Έτσι, στους ηλικιωμένους ασθενείς που έχουν ιστολογικά τουλάχιστον μέτρια δραστηριότητα, αλλά και σε εκείνους με διάφορα συνοδά νοσήματα (π.χ. δύσκολα ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη, οστεοπόρωση, ιστορικό ψύχωσης, ανθεκτική

υπέρταση) η χρήση των κορτικοστεροειδών πρέπει να γίνει με μεγάλη προσοχή. Καθώς οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν σχετικά εύκολα βιοχημική ανταπόκριση, ένας χειρισμός θα μπορούσε να είναι η ταχεία αποκλιμάκωση της πρεδνιζολόνης (μείωση της πρεδνιζολόνης κατά 10 mg/εβδομάδα) ενώ στους υπολοίπους με διάφορες συν-νοσηρότητες, η χρήση της βουδεσονίδης (απαραίτητη προϋπόθεση η απουσία κίρρωσης). Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η ικανοποιητική πρόσληψη ασβεστίου και η χορήγηση βιταμίνης D βοηθά στην αποφυγή απώλειας οστικής μάζας για το διάστημα που χορηγούνται κορτικοστεροειδή σε δόση μεγαλύτερη των 10 mg/ημέρα ενώ, η χρήση των διφωσφονικών (ιδιαίτερα της αλενδρονάτης) συνιστάται σε ήδη εγκατεστημένη οστεοπόρωση<sup>250,251</sup>.

Τέλος, ΑΗ, έχει περιγραφεί σε ασθενείς με HIV λοίμωξη είτε στη φάση της ανοσολογικής αποκατάστασης μετά από αντιρετροϊκή αγωγή<sup>252</sup> είτε σε τυχαία συνύπαρξη<sup>253,254</sup>. Οι βασικοί κανόνες ανοσοκατασταλτικής αγωγής της ΑΗ ισχύουν και στην περίπτωση ανάπτυξης της νόσου σε ασθενείς με HIV λοίμωξη αν και απαιτείται προσοχή καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων<sup>254</sup>.

#### E7.5. «Εναλλακτικές» μορφές ΑΗ

Οι ασθενείς με ΑΗ-ΠΧΚ φαίνεται να έχουν σοβαρότερη νόσο και χειρότερη έκβαση

σε σχέση με αυτούς που πάσχουν μόνο από ΠΧΚ<sup>96,164,255,256</sup>. Έτσι, αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες λόγω του πολύ χαμηλού επιπολασμού περιπτώσεων ΑΗ-ΠΧΚ, συστήνεται η προσθήκη κορτικοστεροειδών μόνα ή σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη είτε τη στιγμή της διάγνωσης είτε 3 μήνες μετά από τη χρήση του αρκτοδεοξυχολικού οξέος (UDCA, 13-15 mg/kg/ημέρα), αν δεν υπάρχει ανταπόκριση<sup>88,96,255,257</sup>. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης με το ανωτέρω σχήμα (κορτικοστεροειδή ± αζαθειοπρίνη + UDCA), συστήνεται η χορήγηση εναλλακτικών φαρμάκων όπως κυκλοσπορίνη, tacrolimus, και MMF<sup>257</sup>.

Όπως και στη μορφή ΑΗ-ΠΧΚ, έτσι και στην «παραλλαγή» ΑΗ-ΠΣΧ λόγω της σπανιότητας των πραγματικών περιπτώσεων ΑΗ-ΠΣΧ, δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες ώστε να υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών<sup>84</sup>. Η μορφή της *αυτοανόσου σκληρυντικής χολαγγειίτιδας* που παρατηρείται στα παιδιά αντιμετωπίζεται με συνδυασμό ανοσοκατασταλτικών και UDCA αλλά παρά τη βελτίωση των βιοχημικών και ιστολογικών παραμέτρων ενεργότητας του νοσήματος, υπάρχει πρόοδος των βλαβών στα χοληφόρα<sup>85</sup>. Στους ενήλικες, η αντιμετώπιση της «εναλλακτικής μορφής» ΑΗ-ΠΣΧ γίνεται κυρίως με τη χορήγηση UDCA (15-20 mg/kg/ημέρα), κορτικοστεροειδών και

αζαθειοπρίνης<sup>88,258</sup>. Παρόλα αυτά, η μακροχρόνια έκβαση φαίνεται ότι είναι χειρότερη σε σχέση με την κλασική ΠΣΧ ή την κλασική ΑΗ αφού μετά από παρακολούθηση μεγαλύτερη των 10 ετών, η πλειονότητα των ασθενών έχει αναπτύξει κίρρωση<sup>259,260</sup>.

#### E7.6. Αντιμετώπιση ΑΗ στην εγκυμοσύνη

Μεγάλες μελέτες από το Ηνωμένο Βασίλειο<sup>48,49</sup> και τη Γερμανία<sup>261</sup> έχουν δείξει ότι η χρήση ή συνέχιση της αζαθειοπρίνης (παρά την κατηγορία D που ανήκει το φάρμακο σύμφωνα με το FDA), στη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν σχετίζονταν με κακή έκβαση είτε της μητέρας είτε του εμβρύου. Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες χρησιμοποίησης της αζαθειοπρίνης στη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες επιβεβαίωσαν τη σχετική ασφάλεια του φαρμάκου<sup>262-264</sup>. Σε μια άλλη μελέτη σε εγκυμονούσες με ΑΗ, βρέθηκε ότι τα ποσοστά καισαρικών τομών ήταν υψηλότερα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά αυτό δεν συνοδεύονταν από αυξημένη θνητότητα ή δυσμορφίες στα νεογνά<sup>265</sup>.

Η ενεργότητα της νόσου συνήθως μειώνεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης (στο πρώτο τρίμηνο μπορεί να παρατηρηθεί ήπια έξαρση) και επόμενως τροποποίηση της αγωγής σε χαμηλότερες δοσολογίες φαίνεται λογική αν και μελέτες σχετικές

με το ποσοστό μείωσης των δόσεων δεν υπάρχουν<sup>50</sup>. Εντούτοις, μετά τον τοκετό οι εξάρσεις είναι συχνές και γι' αυτό το λόγο η ανοσοκαταστολή πρέπει να αυξηθεί και πάλι στα προηγούμενα επίπεδα κοντά στην προβλεπόμενη ημερομηνία τοκετού. Αν η νόσος δεν ελέγχεται ικανοποιητικά ένα έτος πριν από την εγκυμοσύνη, τότε οι πιθανότητες επιπλοκών είναι αυξημένες<sup>48</sup>. Τέλος, ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη κίρρωση είναι αυξημένου κινδύνου για κακή έκβαση είτε στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είτε έως και ένα έτος μετά τον τοκετό και γι' αυτό το λόγο η κατηγορία αυτή των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται πολύ στενά.

Συμπερασματικά, η καλά ελεγχόμενη ΑΗ δεν αποτελεί αντένδειξη ούτε για ενδεχόμενη εγκυμοσύνη ούτε για το θηλασμό. Η θεραπεία συντήρησης με αζαθειοπρίνη με ή χωρίς πρεδνιζολόνη πρέπει να συνεχισθεί, ίσως με κάποια μικρή τροποποίηση σε χαμηλότερη δοσολογία, στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά οπωσδήποτε να αυξηθεί, λίγο πριν τη προβλεπόμενη ημερομηνία του τοκετού. Η MMF αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη (κατηγορία D κατά FDA) και ιδανικά, θα πρέπει να αποσύρεται πριν από τη σύλληψη όταν η ασθενής επιθυμεί εγκυμοσύνη<sup>266</sup>.

#### E7.7. ΑΗ στα παιδιά

Οι γενικές αρχές αντιμετώπισης και οι ενδείξεις θεραπείας της ΑΗ στην παιδική

ηλικία είναι παρόμοιες με αυτές που αναφέρθηκαν στους ενήλικες με ορισμένες όμως ιδιαιτερότητες<sup>267</sup>. Η νόσος φαίνεται να είναι περισσότερο επιθετική κατά τη διάγνωση (50% ήδη έχουν κίρρωση) σε σχέση με τους ενήλικες χωρίς να είναι γνωστό αν αυτό οφείλεται στην παρουσία άλλων αυτοανόσων νόσων, σε καθυστερήσεις στη διάγνωση ή σε γενετικούς παράγοντες<sup>268</sup>. Όπως αναφέρθηκε επίσης σε άλλα κεφάλαια, στα παιδιά σχεδόν αποκλειστικά, συναντάται η οντότητα που αναφέρεται ως *αυτοάνοση σκληρυντική χολαγγειίτιδα*<sup>85,267</sup>.

Μέχρι πρόσφατα, δεν υπήρχαν τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με τη θεραπεία της ΑΗ κατά την παιδική ηλικία αλλά μόνο δημοσιευμένη εμπειρία από κέντρα αναφοράς<sup>85,238,267,269,270</sup>. Μέχρι τώρα, ο βασικός κορμός της θεραπευτικής αγωγής ήταν η χορήγηση πρεδνιζολόνης σε υψηλότερη δόση από τους ενήλικες (1-2 mg/kg/ημέρα, ανώτερη δόση 60 mg/ημέρα)<sup>85,267</sup>, που οδηγούν σε ομαλοποίηση των αμινοτρανσφερασών στο 90% των ασθενών σε 6-9 μήνες<sup>85,267,269</sup>. Διαφορές υπάρχουν στα σχήματα μείωσης της πρεδνιζολόνης με ορισμένα κέντρα να προτείνουν την εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα μείωση, ενώ άλλα την παραμονή σε μια χαμηλή δόση (2.5-10 mg/ημέρα) για μεγάλο διάστημα.

Λόγω των ανησυχιών στους θεράποντες, στα παιδιά αλλά και στους γονείς σχετικά



με επιπτώσεις στην ανάπτυξη από τη χρήση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών, συστήνεται πλέον η πρώιμη εισαγωγή αζαθειοπρίνης (1-2 mg/kg/ημέρα) ή 6-MMP (1.5 mg/kg/ημέρα) για όλα τα παιδιά που δεν έχουν αντενδείξεις στα ανωτέρω φάρμακα<sup>85,267,269</sup>.

Η αποτελεσματικότητα της βουδεσονίδης σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη για 6 μήνες ελέγχθηκε σε μια διπλή τυφλή ελεγχόμενη μελέτη σε μικρό αριθμό ασθενών<sup>271</sup>. Τα αποτελέσματα έδειξαν μη κατώτερη της βουδεσονίδης σε σχέση με την πρεδνιζόνη γεγονός που υποδεικνύει την πιθανή χρήση της σε μη κίρρωτικούς ασθενείς μετά όμως, από περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια του φαρμάκου στην ανάπτυξη και τον οστίτη ιστό. Άλλα εναλλακτικά σχήματα που έχουν δοκιμασθεί με καλά αποτελέσματα, είναι η χορήγηση κυκλοσπορίνης<sup>270</sup> και MMF<sup>238</sup>.

#### E7.8. ΑΗ μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Υποτροπιάζουσα ΑΗ στο μόσχευμα αναφέρεται στο 20-25% και αντιμετωπίζεται με τις βασικές θεραπευτικές αρχές της ΑΗ<sup>272,273</sup>. Το ίδιο από πλευράς αντιμετώπισης συνιστάται και για τη *de novo* ΑΗ<sup>274,275</sup>.

#### E7.9. ΑΗ σε συνυπάρχουσες άλλες ηπατοπάθειες

#### Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (NAFLD)

Χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, και η παχυσαρκία επιδεινώνονται με την ανοσοκατασταλτική αγωγή και ιδιαίτερα με τη χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών. Επομένως η συνυπάρχουσα NAFLD πρέπει να θεραπεύεται κατάλληλα (τροποποίηση του τρόπου ζωής και κατάλληλες φαρμακευτικές παρεμβάσεις για καλύτερη ρύθμιση των επιμέρους παραγόντων). Σε αυτή την ομάδα ασθενών πρέπει να γίνει προσπάθεια για την όσο το δυνατόν μικρότερη συνολική δόση και διάρκεια των κορτικοστεροειδών και πάντα σε σχήματα συνδυασμών.

#### Θ2. Χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες Β, C

Αν και η απουσία των ιογενών ηπατιτίδων είναι μια από τις τέσσερις παραμέτρους που περιλαμβάνεται στα απλοποιημένα κριτήρια για τη διάγνωση της ΑΗ<sup>28</sup>, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι σε χώρες με μέτρια ή υψηλή ενδημικότητα των ιογενών ηπατοπαθειών, η συνύπαρξη ΑΗ με χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες δεν είναι τελείως απίθανη<sup>276-278</sup>. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η διάγνωση της ΑΗ είναι ιδιαίτερα δύσκολη και μπορεί να υποεκτιμηθεί με αποτέλεσμα η νόσος να παραμένει χωρίς θεραπεία<sup>278</sup>. Πράγματι, ΑΗ μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με ΗΒV ή

HCV λοίμωξη είτε αυτόματα είτε μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη-α, ενώ από την άλλη μεριά, ασθενείς με ΑΗ μπορεί να νοσήσουν από ιογενή ηπατίτιδα Β ή C. Γι' αυτό το λόγο ιδιαίτερα για την HBV λοίμωξη, σε περιοχές με μέτρια ενδημικότητα ο έλεγχος για το anti-HBc (εκτός του HBsAg) κρίνεται σκόπιμος ώστε να ακολουθηθούν οι αντίστοιχες οδηγίες τόσο του EASL<sup>279</sup> όσο και του ΚΕΕΛΠΝΟ<sup>214</sup>.

Συνήθως η ΑΗ έχει μια περισσότερο επιθετική πορεία και πρόγνωση σε σχέση με τις ιογενείς ηπατοπάθειες (είτε την HBV είτε την HCV) και η προσεκτική εκτίμηση της βιοψίας μαζί με τον ανοσολογικό έλεγχο και τον προσδιορισμό της IgG ανοσοσφαιρίνης μπορεί να βοηθήσουν στην ταυτοποίηση της συνύπαρξης ενός διπλού μηχανισμού ηπατικής βλάβης.

Σε ασθενείς με ενεργό ιικό πολλαπλασιασμό και στοιχεία ΑΗ κατά τη διάγνωση, η αντική θεραπεία με σχήματα χωρίς ιντερφερόνη, τόσο κατά του HBV όσο και κατά του HCV, πρέπει να προηγηθεί και η ανάγκη για ανοσοκαταστολή επανεκτιμάται μετά την ιολογική ανταπόκριση. Ιδιαίτερα για ασθενείς με ΑΗ και συνυπάρχουσα HBV λοίμωξη συνιστάται πριν την έναρξη της ανοσοκαταστολής (ανεξάρτητα των επιπέδων του HBV DNA), η χορήγηση φαρμάκων με υψηλό γενετικό φραγμό όπως η τενοφοβίρη ή η εντεκαβίρη καθώς η ανοσοκατασταλτική

αγωγή θα χορηγηθεί για μεγάλο διάστημα (τουλάχιστον 3-5 έτη).

### Συστάσεις

- Αποτυχία επαρκούς ανταπόκρισης πρέπει να εγείρει υποψίες για μη συμμόρφωση του ασθενούς ή λάθος διάγνωση (I).
- Σε μη ανταποκρινόμενους ασθενείς παρά την επιβεβαίωση της διάγνωσης και της συμμόρφωσης στη θεραπεία, πρέπει είτε να αυξηθεί η δόση της πρεδνιζολόνης και της αζαθειοπρίνης (>10-20 mg/ημέρα πρεδνιζολόνη και 2 mg/kg/ημέρα αζαθειοπρίνη) είτε να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικές θεραπευτικές αγωγές (II-2).
- Οι εναλλακτικές θεραπείες περιλαμβάνουν: αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη ή tacrolimus), αναστολείς TNFα (infliximab), μεθοτρεξάτη ή κυκλοφωσφαμίδη. Η σχετική αποτελεσματικότητα των θεραπειών δεύτερης γραμμής δεν έχει ελεγχθεί σε κλινικές μελέτες. Γι' αυτό, τα φάρμακα αυτά πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο μετά από συμβουλευτική γνώμη από ειδικό για το νόσημα κέντρο (II-3).
- Μετρήσεις των επιπέδων TGN μπορεί να βοηθήσουν στην τροποποίηση της δοσολογίας της αζαθειοπρίνης και να ανιχνεύσουν πιθανή μη συμμόρφωση. Μη ανιχνεύσιμα επίπεδα TGN

- μπορεί να παρατηρηθούν σε μη συμμόρφωση στην αγωγή ή σε διαταραχή του μεταβολισμού της αζαθειοπρίνης ενώ, υψηλά επίπεδα TGN υποδηλώνουν πιθανώς τοξικότητα (II-2).
- Σε ασθενείς που δεν έχουν βιοχημική ανταπόκριση, η θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται. Το ίδιο πρέπει να γίνεται και σε εκείνους που δεν παρουσιάζουν ιστολογική ύφεση του νοσήματος (HAI>3) (II-2).
  - Ασθενείς με οξεία/σοβαρή ΑΗ πρέπει να θεραπεύονται ενδοφλέβια με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ( $\geq 1\text{mg/kg}$ ), όσο πιο πρώιμα γίνεται. Αποτυχία βελτίωσης εντός 7 ημερών πρέπει να οδηγεί άμεσα σε ένταξη σε λίστα επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος (III).
  - Σε μη κίρρωτικούς ασθενείς, η χορήγηση βουδεσονίδης με αζαθειοπρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία επαγωγής μόνο για ασθενείς με σημαντικές συν-νοσηρότητες οι οποίες μπορεί δυνητικά να επιδεινωθούν από τη χρήση πρεδνιζολόνης (I-2).
  - Εντούτοις, πληροφορία σχετικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της βουδεσονίδης στην ΑΗ δεν υπάρχει (I-1).
  - Σε ασθενείς με μη πλήρη ανταπόκριση υπό βουδεσονίδη, πρέπει να επιχειρείται αντικατάσταση της βουδεσονίδης με πρεδνιζολόνη (>20mg/ημέρα αρχικά) (III).
  - Σε ορισμένους ασθενείς πλήρης ανταπόκριση δεν είναι εφικτή οπότε ο στόχος σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να είναι η χαμηλότερη βιοχημική δραστηριότητα με όσο το δυνατόν λιγότερες παρενέργειες. Επιπλέον, σε αυτές τις περιπτώσεις εκτίμηση των ιστολογικών βλαβών υπό θεραπεία και/ή της προόδου της νόσου μπορεί να είναι αναγκαία (II-3).
  - Η διατήρηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία είναι υψίστης σημασίας ιδιαίτερα στους εφήβους και τους νεαρούς ενήλικες (II-2).
  - Η αντιμετώπιση των παιδιών με ΑΗ κατά την ενηλικίωση από τμήματα ενηλίκων, επιτυγχάνεται καλύτερα σε ειδικά κέντρα «μετάβασης» με διεπιστημονική προσέγγιση (II-3).
  - Σε ασθενείς με δυσανεξία στην αζαθειοπρίνη, φάρμακο εκλογής αποτελεί η MMF (II-2).
  - Η σχετιζόμενη με την MMF αποτελεσματικότητα και ανοχή σε ασθενείς με ΑΗ σε σύγκριση με την αζαθειοπρίνη, δεν έχει ερευνηθεί σε τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη (II-2).
  - Η δοκιμή 6-MMP σε ασθενείς με δυσανεξία στην αζαθειοπρίνη θα μπορούσε να αποτελέσει μια εναλλακτική λύση (III).

- Σε ασθενείς με ήπια νόσο και δυσανεξία στην αζαθειοπρίνη, η μονοθεραπεία με πρεδνιζολόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί (II-2).
- Αν επαρκής δοσολογία με αζαθειοπρίνη, δεν μπορεί να διατηρήσει την ύφεση σε ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στην πρεδνιζολόνη αλλά παρουσιάζουν σοβαρές παρενέργειες των κορτικοστεροειδών, τότε μπορεί να επιχειρηθεί αλλαγή σε βουδεσονίδη (II-3).
- Συνδυασμένη αγωγή με UDCA και ανοσοκατασταλτικά συστήνεται σε ασθενείς με ΑΗ και χαρακτηριστικά είτε ΠΧΚ είτε ΠΣΧ (III).
- Ελεγχόμενη ΑΗ δεν αποτελεί αντένδειξη ούτε για εγκυμοσύνη ούτε για θηλασμό (II-2).
- Η θεραπεία συντήρησης με αζαθειοπρίνη ± πρεδνιζολόνη πρέπει να συνεχίζεται στην εγκυμοσύνη (II-2).
- Ήπιες εξάρσεις μπορεί να συμβούν στο πρώτο τρίμηνο και ιδιαίτερα κατά τη λοχεία οπότε μπορεί να απαιτηθεί παροδική αύξηση της ανοσοκαταστολής. Η χρήση MMF αποτελεί απόλυτη αντένδειξη στην εγκυμοσύνη (II-2).
- Παιδιά με ΑΗ χρειάζονται υψηλότερες δόσεις κορτικοστεροειδών κατά την επαγωγή της ύφεσης. Οι βασικές αρχές όμως της αντιμετώπισης της ΑΗ

στην παιδική ηλικία, είναι παρόμοια όπως αυτή των ενηλίκων. (II-2).

- Η θεραπεία της ΑΗ μετά από μεταμόσχευση ήπατος (υποτροπιάζουσα ή *de novo* ΑΗ) πρέπει να ακολουθεί τις βασικές αρχές αντιμετώπισης της ΑΗ (II-3).

## ΣΤ. Θέματα Αντιμετώπισης – Ποιότητας Ζωής, Παροχής Φροντίδας Υγείας στην ΑΗ

### ΣΤ1. Παροχή Φροντίδας Υγείας

Σύμφωνα με τις γενικές διεθνείς παραδοχές των σχετικά σπάνιων νοσημάτων, έτσι και για την ΑΗ, απαιτείται να υπάρχει η δυνατότητα πρόσβασης όλων των ασθενών σε ιατρικό προσωπικό με εμπειρία στη νόσο. Στην εποχή μας δυστυχώς, η φροντίδα των ασθενών με ΑΗ δεν είναι οργανωμένη με αποτέλεσμα την άνιση κατανομή των παροχών υγείας στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών<sup>280</sup>. Για να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα, οι ασθενείς πρέπει να έχουν δυνατότητα πρόσβασης σε εξειδικευμένα κέντρα, όπου θα αντιμετωπίζονται ολιστικά σε όλα τα στάδια της νόσου, δηλαδή από τη διάγνωση, την εκτίμηση της πρόγνωσης τους, την εφαρμογή στρατηγικών βέλτιστης αντιμετώπισης αλλά και την αντιμετώπιση των επιπλοκών που σχετίζονται με το νόσημα. Η παροχή ιατρικής φροντίδας στους ασθενείς με ΑΗ εξαρτάται από

την οργάνωση του συστήματος υγείας τόσο σε τοπικό όσο και σε εθνικό επίπεδο, αλλά αναμένεται ότι η παραπομπή των ασθενών σε ειδικά κέντρα θα βελτιώσει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της περίθαλψής τους. Επίσης, με τον τρόπο αυτό θα επιτευχθεί μείωση και αποφυγή της επανάληψης περιττών διαγνωστικών εξετάσεων και θα διευκολυνθεί έτσι, η στόχευση προς νέες διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις, προσαρμοσμένες στις κλινικές ανάγκες και το όφελος των ασθενών. Υπάρχουν δεδομένα από άλλα σπάνια νοσήματα, τα οποία αποδεικνύουν το όφελος και την εντυπωσιακή μείωση του κόστους, όταν οι ασθενείς αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα<sup>281,282</sup>.

## **ΣΤ2. Ποιότητα Ζωής**

Η ΑΗ είναι μία χρόνια ηπατική νόσος με εξάρσεις και υφέσεις που οδηγούν συνήθως στον επηρεασμό τόσο της καθημερινότητας και της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης των ασθενών όσο και των δαπανών σε οικονομικό επίπεδο, του συστήματος υγείας. Σε μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των μελών της Ολλανδικής Οργάνωσης Ασθενών με ΑΗ, ελέγχθηκε η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (Health Related Quality of Life, HRQoL), με τη χρήση 3 εργαλείων και συγκεκριμένα: του ερωτηματολογίου για συμπτώματα σχετιζόμενα

με ηπατική νόσο (Liver Disease Symptom Index 2.0, LDSI 2.0), του Ολλανδικού σύντομου ερωτηματολογίου (Dutch Short-Form 36, SF-36) και του πολυδιάστατου ερωτηματολογίου της κόπωσης (Multi-dimensional Fatigue Inventory-20, MFI-20). Οι ασθενείς με ΑΗ (n=142) είχαν χαμηλή βαθμολογία σε όλες τις κατηγορίες του SF-36 αλλά κυρίως στις ερωτήσεις που αναφέρονται σε περιορισμούς λόγω φυσικών προβλημάτων αλλά και γενικότερων προβλημάτων υγείας. Οι ασθενείς ανέφεραν επίσης σε υψηλότερο βαθμό κόπωση, όπως αυτή προσδιορίζεται με το ερωτηματολόγιο MIF-20<sup>283</sup>. Σε άλλη μελέτη 24 παιδιών με ΑΗ ή με αυτοάνοση σκληρυντική χολαγγειίτιδα, διαπιστώθηκε με τη χρήση του παιδιατρικού ερωτηματολογίου για την ποιότητα ζωής (Pediatric Quality of Live Inventory 4.0, PedsQL 4.0), σημαντική επιδείνωση της HRQoL λόγω της συχνής παρουσίας συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την ηπατική νόσο, όπως το κοιλιακό άλγος, η κόπωση και διαταραχές διάθεσης<sup>284</sup>. Η πιο καθοριστική μελέτη μέχρι σήμερα σχετικά με HRQoL σε ασθενείς με ΑΗ, αφορά 103 ασθενείς εκ των οποίων το 77% παρουσίαζε βιοχημική ύφεση<sup>285</sup>. Χρησιμοποιήθηκε το σύντομο ερωτηματολόγιο - Short Form Health Survey-12 (SF-12). Παρόλο που η νόσος ήταν σε ύφεση στην πλειονότητα των ασθενών και η φυσική κατάσταση δε διέφερε από

το γενικό πληθυσμό, υπήρχε σημαντική αρνητική επίδραση στη ψυχολογική κατάσταση των ασθενών. Οι ερευνητές ανέλυσαν περαιτέρω το εύρημα αυτό και διαπίστωσαν συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους σε αυξημένο ποσοστό ασθενών, τα οποία είχαν σχέση (συχνά αδικαιολόγητα) με θέματα κληρονομικότητας της νόσου, της παρούσας φάσης αλλά και της μελλοντικής εξέλιξης της κατάστασής τους<sup>285</sup>. Ήταν επίσης ενδιαφέρον, ότι υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της χρήσης της πρεδνιζολόνης και της κατάθλιψης, υποδεικνύοντας με αυτό το τρόπο ότι ένας από τους μελλοντικούς θεραπευτικούς στόχους πρέπει να αποτελεί δυννητικά και ο σχεδιασμός θεραπειών οι οποίες δε θα περιλαμβάνουν κορτικοστεροειδή.

### **ΣΤ3. Πρακτικά Υποστηρικτικά Μέτρα για τους Ασθενείς**

Η πρώτη επαφή μεταξύ ασθενούς και ιατρού κατά τη διάγνωση ΑΗ είναι πρωταρχικής σημασίας. Το άγχος και η αγωνία μπορούν να περιορισθούν, εφόσον ο ιατρός κατανοήσει τις ψυχικές και κοινωνικές ανάγκες του ασθενούς, δίνοντας σιγουριά και υποστήριξη κατά την πρώτη ενημέρωση σχετικά με τη νόσο<sup>286</sup>. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τον τρόπο επικοινωνίας με τους πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς και πως αυτοί αντιδρούν στην αναγγελία της

διάγνωσης. Πολύ συχνά συμβαίνουν παρανοήσεις και αυτό οφείλεται στην έλλειψη εμπειρίας των ιατρών στο συγκεκριμένο νόσημα. Υπάρχουν διαθέσιμα προγράμματα και εργαλεία για την εκπαίδευση των ασθενών με ηπατικά νοσήματα, εντούτοις, δεν υπάρχει αρκετή έρευνα σχετικά με την εφαρμογή τους, την αποτελεσματικότητά τους και τη συνάφειά τους με την ΑΗ. Οι ασθενείς με ΑΗ χρειάζονται μία απλή αλλά ταυτόχρονα ειδική για την πάθησή τους ενημέρωση, η οποία πρέπει να εστιάζεται σε πρακτικά θέματα όπως είναι οι τυχόν επιδράσεις στην εργασία, στην ασφάλεια, στον τρόπο ζωής και στον οικογενειακό προγραμματισμό, επιτρέποντας έτσι στην από κοινού λήψη αποφάσεων. Επίσης, εάν είναι διαθέσιμες, οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε τοπικές ή εθνικές ομάδες υποστήριξης. Είναι σημαντικό, η προσέγγιση του κάθε ασθενούς να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται στο μορφωτικό επίπεδο, την κουλτούρα και τη γλώσσα του και οπωσδήποτε πρέπει να διατηρείται μία θετική στάση.

### **ΣΤ4. Τελική Έκβαση Προσδιοριζόμενη από τους Ασθενείς**

Εργαλεία στα οποία οι ίδιοι οι ασθενείς απαντούν σχετικά με την έκβασή τους (Patient-Reported Outcome Measures, PROM) έχουν αναπτυχθεί κυρίως, για να

χρησιμοποιηθούν ως τελικά σημεία αναφοράς στις διάφορες κλινικές μελέτες. Το PROM προσφέρει μία εικόνα σχετικά με την άποψη του ασθενούς όσον αφορά στην επίδραση της νόσου και της θεραπείας και έχει τη δυνατότητα να προσδιορίσει τις θεραπευτικές στρατηγικές οι οποίες θα βελτιώσουν περισσότερο την HRQoL. Οι κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με ΑΗ έχουν χρησιμοποιήσει βιοχημικούς δείκτες ανταπόκρισης, ωστόσο τα στοιχεία δείχνουν ότι η βιοχημική βελτίωση των ασθενών δεν μεταφράζεται άμεσα και υποχρεωτικά σε καλύτερη HRQoL. Η δημιουργία των PROM μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό και την παρακολούθηση των αναγκών των ασθενών. Δυστυχώς όμως, μέχρι στιγμής, δεν έχει αναπτυχθεί κάποιο ειδικό ερωτηματολόγιο για την ΑΗ, ούτε επίσης κάποιο επιβεβαιωμένο PROM.

### Συστάσεις

- Η μεγάλη ετερογένεια και η πολυπλοκότητα της ΑΗ, απαιτεί

εξειδικευμένες διαγνωστικές και θεραπευτικές «υπηρεσίες». Οι ασθενείς πρέπει να έχουν τη δυνατότητα πρόσβασης σε εξειδικευμένη αντιμετώπιση και φροντίδα σε μια προσπάθεια βελτίωσης της έκβασης, της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής τους, είτε μέσω εξειδικευμένων κέντρων είτε μέσω ενός αξιολογημένου κλινικού δικτύου (II-3).

- Υπάρχει αυξανόμενη αναγνώριση της μειωμένης ποιότητας ζωής των ασθενών με ΑΗ. Γι' αυτό το λόγο, η αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΗ πρέπει να περιλαμβάνει υποχρεωτικά και την αντιμετώπιση των ψυχοκοινωνικών αναγκών τους (II-2).
- Η ανάπτυξη ενός ειδικού για την ΑΗ ερωτηματολογίου καθώς και ενός σχετικού με την τελική έκβαση προσδιοριζόμενη από τους ίδιους τους ασθενείς, φαίνεται να είναι εξαιρετικής σημασίας (III).

**Πίνακας 1.** Κλινικό φάσμα αυτοανόσου ηπατίτιδας (ΑΗ).

<i>Χαρακτηριστικό</i>	
<i>Ηλικία εμφάνισης</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Οποιαδήποτε ηλικία και στα δύο φύλα ανεξάρτητα εθνικότητας. Διφασική κατανομή συνήθως στην εφηβεία και μεταξύ 4<sup>ης</sup> και 6<sup>ης</sup> δεκαετίας αν και οι περισσότεροι πλέον ασθενείς έχουν ακόμα μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση (&gt; 65 ετών)</li></ul>
<i>Κλινική εικόνα κατά την έναρξη της νόσου</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ποικίλλει από τελείως ασυμπτωματική έως οξεία/σοβαρή ή ακόμα και κεραυνοβόλο</li><li>• Ο πιο συχνός κλινικός φαινότυπος (66% των ασθενών) χαρακτηρίζεται από μια ύπουλη έναρξη με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω μη ειδικά συμπτώματα: κόπωση, λήθαργο, αδυναμία, κακουχία, ήπιο άλγος δεξιού υποχονδρίου, ανορεξία, ναυτία, απώλεια βάρους, κνησμό, διαλείποντα ίκτερο, και πολυαρθραλγίες κυρίως των μικρών αρθρώσεων χωρίς όμως αρθρίτιδα, που συνήθως χρονολογούνται από πολλών ετών</li><li>• Οξεία εμφάνιση ΑΗ μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως οξεία έξαρση προϋπάρχουσας (χρόνιας) ΑΗ που είχε υποδιαγνωσθεί είτε ως «πραγματική – αληθής» οξεία ΑΗ χωρίς ιστολογικές βλάβες χρόνιας ηπατοπάθειας αλλά παρουσία συνήθως κεντρολοβιακής νέκρωσης. Απουσία αυτοαντισωμάτων ή άλλων κλασσικών χαρακτηριστικών του νοσήματος δεν είναι σπάνια, ενώ η ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή ποικίλλει</li><li>• 33% των ενηλίκων ασθενών και περίπου 50% των παιδιών με ΑΗ κατά τη διάγνωση έχουν ήδη εγκατεστημένη κίρρωση ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων γεγονός που υπονοεί καθυστέρηση στη διάγνωση</li></ul>
<i>Ταξινόμηση ΑΗ</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ΑΗ-1: ο πιο συχνός τύπος ΑΗ (σχεδόν το 90% των περιπτώσεων ΑΗ). Ανίχνευση ANA, SMA ή anti-SLA/LP. Συσχέτιση με HLA DR3, DR4 και DR13. Οποιαδήποτε ηλικία προσβολής με ποικίλουσα κλινική και ιστολογική βαρύτητα. Αποτυχία θεραπείας είναι σπάνια, αλλά οι υποτροπές μετά από πλήρη διακοπή της αγωγής πολύ συχνές με αποτέλεσμα την ανάγκη μακροχρόνιας ανοσοκατασταλτικής αγωγής συντήρησης στην πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν κλασσική θεραπεία (πρεδνιζολόνη + αζαθειοπρίνη)</li><li>• ΑΗ-2: περίπου το 10% των περιπτώσεων ΑΗ. Ανίχνευση anti-LKM1, anti-</li></ul>



---

LC1 και σπανιότερα anti-LKM3. Συσχέτιση με HLA DR3 and DR7. Έναρξη προσβολής συνήθως στην παιδική ηλικία και στην εφηβεία. Κλινική και ιστολογική βαρύτητα της νόσου είναι συνήθως βαριά και προχωρημένη. Συχνές αποτυχίες θεραπείας και συχνές υποτροπές μετά από διακοπή αγωγής. Πολύ συχνά υπάρχει ανάγκη μακροχρόνιας θεραπείας συντήρησης

---

*Φυσικά σημεία*

- Εξαρτώνται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς τη στιγμή της διάγνωσης (τελείως φυσιολογικά έως τα κλασσικά σημεία και συμπτώματα των χρόνιων ηπατοπαθειών και/ή της πυλαίας υπέρτασης)

---

*Επιπλοκές*

- Ανάπτυξη ΗΚΚ στην ΑΗ είναι λιγότερο συχνή σε σχέση με άλλες ηπατοπάθειες, αλλά ο κίνδυνος εξακολουθεί να υπάρχει και σχετίζεται με την παρουσία κίρρωσης γεγονός που υποδηλώνει την ανάγκη επιτήρησης σε όλους τους κίρρωτικούς ασθενείς με ΑΗ
- Επιπλοκές σχετιζόμενες με τη θεραπευτική αγωγή είναι σημαντικές στο 10-25% των ασθενών και αφορούν συνήθως αυτές που σχετίζονται με μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών ή τοξικότητα και/ή δυσανεξία στην αζαθειοπρίνη

---

*ΗΚΚ=ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, HLA=ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα, ANA=αντιπυρηνικά αντισώματα, SMA=αντισώματα έναντι λείων μυικών ινών, anti-SLA/LP=αντισώματα έναντι διαλυτών αντιγόνων ήπατος παγκρέατος, anti-LKM1=αντισώματα έναντι μικροσωματικών αντιγόνων ήπατος νεφρών τύπου 1, anti-LKM3=αντισώματα έναντι μικροσωματικών αντιγόνων ήπατος νεφρών τύπου 3, anti-LC1=αντισώματα έναντι κυτοσολικών αντιγόνων ήπατος τύπου 1.*

**Πίνακας 2.** Διαφορική διάγνωση αυτοανόσου ηπατίτιδας.

---

Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος

- Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
- Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (συμπεριλαμβανομένης αυτής των μικρών χοληφόρων)
- «Εναλλακτικές» μορφές αυτοανόσου ηπατίτιδας

---

Χρόνιες ιογενείς ηπατοπάθειες

- Χρόνια ηπατίτιδα Β με ή χωρίς ηπατίτιδα δέλτα
- Χρόνια ηπατίτιδα C
- Χρόνια ηπατίτιδα μη-A-E

---

Χολαγγειοπάθεια οφειλόμενη στον HIV

---

Αλκοολική νόσος του ήπατος

---

Ηπατοπάθεια επαγόμενη από φάρμακα ή τοξίνες

---

Κοκκιωματώδης ηπατίτιδα

---

Αιμοχρωμάτωση

---

Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

---

Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης

---

Νόσος Wilson

---

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

---

Κοιλιοκάκη

---

**Πίνακας 3.** Ειδικά χαρακτηριστικά αυτοανόσου ηπατίτιδας (ΑΗ).

<b>Χαρακτηριστικό</b>	
<i>Κλινικά χαρακτηριστικά σε ειδικές καταστάσεις</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Εκδήλωση ΑΗ στη διάρκεια εγκυμοσύνης ή πιο συχνά κατά τη λοχεία είναι πιθανή αλλά σπάνια. Σε προϋπάρχουσα ΑΗ, η νόσος συνήθως υφίσταται στην εγκυμοσύνη αλλά εξάρσεις κατά τη λοχεία είναι συχνές. Οι μητρικές και εμβρυϊκές επιπλοκές είναι ίδιες με το γενικό πληθυσμό</li><li>• ΑΗ μπορεί να παρατηρηθεί μετά από μεταμόσχευση για άλλη ηπατική νόσο (<i>de novo ΑΗ</i>)</li><li>• Μερικοί ασθενείς εντός του φάσματος της ΑΗ, έχουν χαρακτηριστικά είτε ΠΚΧ είτε ΠΣΧ (<i>εναλλακτικές μορφές ΑΗ</i>). Αν και αυτές οι καταστάσεις υπάρχουν πραγματικά, η διάγνωση είναι συνήθως δύσκολη και προβληματική καθώς δεν υπάρχουν διεθνώς αποδεκτά κριτήρια. Όταν συνυπάρχουν ευρήματα χολόστασης απαιτείται έλεγχος για ΑΜΑ και χολαγγειογραφία (ιδιαίτερα στα παιδιά <i>αυτοάνοση σκληρυντική χολαγγειίτιδα</i>). Τα διαγνωστικά συστήματα του ΙΑΗΓ δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν τη διάγνωση τέτοιων ασθενών</li></ul>
<i>Ειδικά χαρακτηριστικά</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ΑΗ μπορεί να αναπτυχθεί μετά από ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. ηπατίτιδα Α, Epstein-Barr, ερπητοϊός 6). Γι' αυτό η ΑΗ πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη ως μια εναλλακτική διάγνωση σε περιπτώσεις ασθενών με προηγούμενες ιογενείς λοιμώξεις και ανεξήγητη και παρατεταμένη ηπατίτιδα</li><li>• ΑΗ μπορεί να αναπτυχθεί μετά από χορήγηση διαφόρων φαρμάκων ή συμπληρωμάτων διατροφής (επαγόμενη από φάρμακο ΑΗ – δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από DILI). Η νιτροφουραντοΐνη και η μινοκυκλίνη ευθύνονται για τις περισσότερες περιπτώσεις ΑΗ μετά από φάρμακο. Βιολογικοί παράγοντες (π.χ. TNF-α αναστολείς) και η ιντερφερόνη-α έχουν επίσης ενοχοποιηθεί</li><li>• Συνυπάρχοντα αυτοάνοσα ή ανοσολογικά επαγόμενα νοσήματα σε ασθενείς με ΑΗ ή σε πρώτου βαθμού συγγενείς είναι συχνές (π.χ. θυρεοειδίτιδα Hashimoto – η πιο συχνή συνύπαρξη, νόσος Grave's, λεύκη, αλωπεκία, ρευματοειδής αρθρίτιδα, διαβήτης τύπου-1, ιδιοπαθής φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, ψωρίαση, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο Sjögren, κοιλιοκάκη, σύνδρομο Sweet, πολυμυοσίτιδα, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, αιμολυτική αναιμία, ραγοειδίτιδα)</li></ul>

*ΙΑΗΓ, international AIH group; DILI=Επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη.*

**Πίνακας 4.** Διεθνή κριτήρια για τη διάγνωση της αυτοανόσου ηπατίτιδας.

<b>Σίγουρη ΑΗ</b>	<b>Πιθανή ΑΗ</b>
Φυσιολογική α-1 αντιθρυψίνη	Μερική ανεπάρκεια α-1 αντιθρυψίνης
Φυσιολογικά επίπεδα σερουλοπλασμίνης	Μη διαγνωστικά επίπεδα σερουλοπλασμίνης/ χαλκού
Φυσιολογικά επίπεδα Fe, κορεσμού τρανσφερίνης & φερριτίνης	Μη διαγνωστικά επίπεδα Fe, κορεσμού τρανσφερίνης & φερριτίνης
Αρνητικός ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδες A, B & C	Αρνητικός ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδες A, B & C
Χρήση οιοπνεύματος <25 g/ημέρα	Χρήση οιοπνεύματος <50 g/ημέρα
Μη χρήση ηπατοτοξικών παραγόντων	Μη χρήση ηπατοτοξικών παραγόντων
Παρουσία αύξησης κυρίως των AST/ALT	Παρουσία αύξησης κυρίως των AST/ALT
γ-σφαιρίνες ή IgG >1,5 ΑΦΤ	Υπεργαμμασφαιριναιμία οποιοδήποτε βαθμού
ANA, SMA, anti-LKM1 ≥1:80 σε ενήλικες & ≥1:20 σε παιδιά	ANA, SMA, anti-LKM1 ≥1:40 σε ενήλικες
AMA αρνητικά	AMA αρνητικά
Άλλα αυτοαντισώματα	Άλλα αυτοαντισώματα
Ιστολογικές βλάβες ήπατος	Ιστολογικές βλάβες ήπατος
- Μέτρια ή σοβαρή περιτυλαία ηπατίτιδα	- Μέτρια ή σοβαρή περιτυλαία ηπατίτιδα
- Απουσία βλαβών των χοληφόρων, κοκκιωμάτων ή σημαντικών βλαβών υπέρ άλλης ηπατοπάθειας	- Απουσία βλαβών των χοληφόρων, κοκκιωμάτων ή σημαντικών βλαβών υπέρ άλλης ηπατοπάθειας

ΑΦΤ= Ανώτερες φυσιολογικές τιμές.

**Πίνακας 5.** Απλοποιημένα κριτήρια για τη διάγνωση αυτοανόσου ηπατίτιδας (ΑΗ).

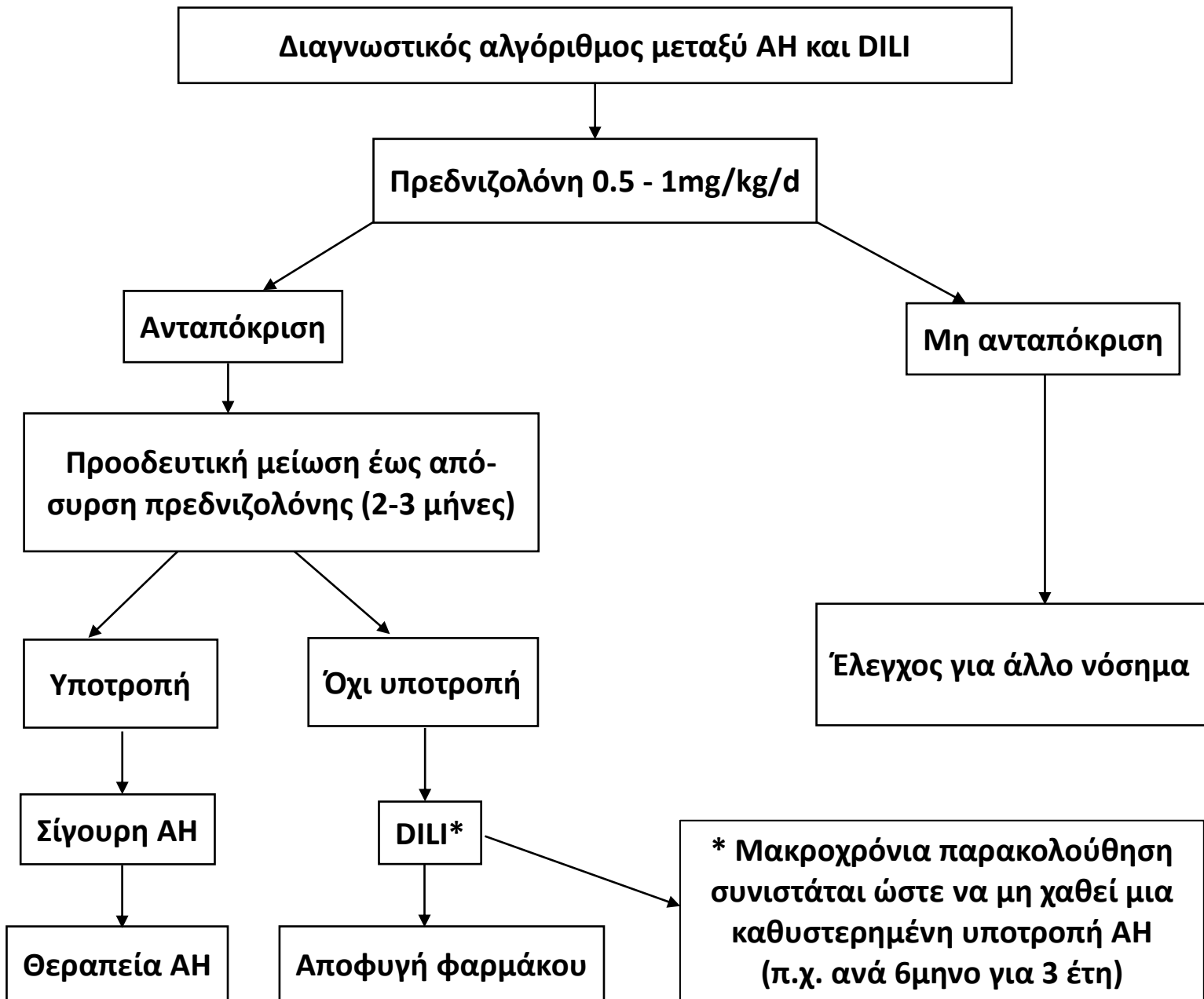
Παράμετρος		Βαθμός
ANA ή SMA +	≥1:40	+1*
ANA ή SMA+	≥1:80	+2*
ή LKM +	≥1:40	+2*
ή SLA/LP +	Οποιοσδήποτε τίτλος	+2*
IgG ή γ-σφαιρίνες	>ΑΦΤ	+1
	>1.1x ΑΦΤ	+2
Βιοψία ήπατος (παρουσία ηπατίτιδας ιστολογικά είναι αναγκαία)	Συμβατή με ΑΗ	+1
	Τυπική ΑΗ	+2
	Άτυπη	0
Απουσία ιογενών ηπατιτίδων	Όχι	0
	Ναι	+2

ΑΦΤ=Ανώτερη φυσιολογική τιμή, Σίγουρη ΑΗ:  $\geq 7$ , Πιθανή ΑΗ:  $\geq 6$ . \*Προσθήκη των βαθμών υπολογίζεται για όλα τα αυτοαντισώματα (ανώτερη συνολική βαθμολόγηση=2). Τυπικές βλάβες για ΑΗ = παρουσία όλων των παρακάτω: περιτυλαία ηπατίτιδα, λεμφοπλασματοκυτταρικά διηθήματα στα πυλαία επεκτεινόμενα στο λόβιο, εμπεριτόλυση (διείσδυση ενός κυττάρου –συνήθως λεμφοκυττάρου- εντός μεγαλύτερου κυττάρου –συνήθως ηπατοκυττάρου), και σχηματισμός ηπατικών ροζεττών. Συμβατές βλάβες για ΑΗ = χρόνια ηπατίτιδα με λεμφοκυτταρικά διηθήματα χωρίς την παρουσία όλων των ευρημάτων που χαρακτηρίζουν την τυπική ΑΗ. Άτυπη ΑΗ = ιστολογικές βλάβες υποδηλωτικές άλλου νοσήματος.

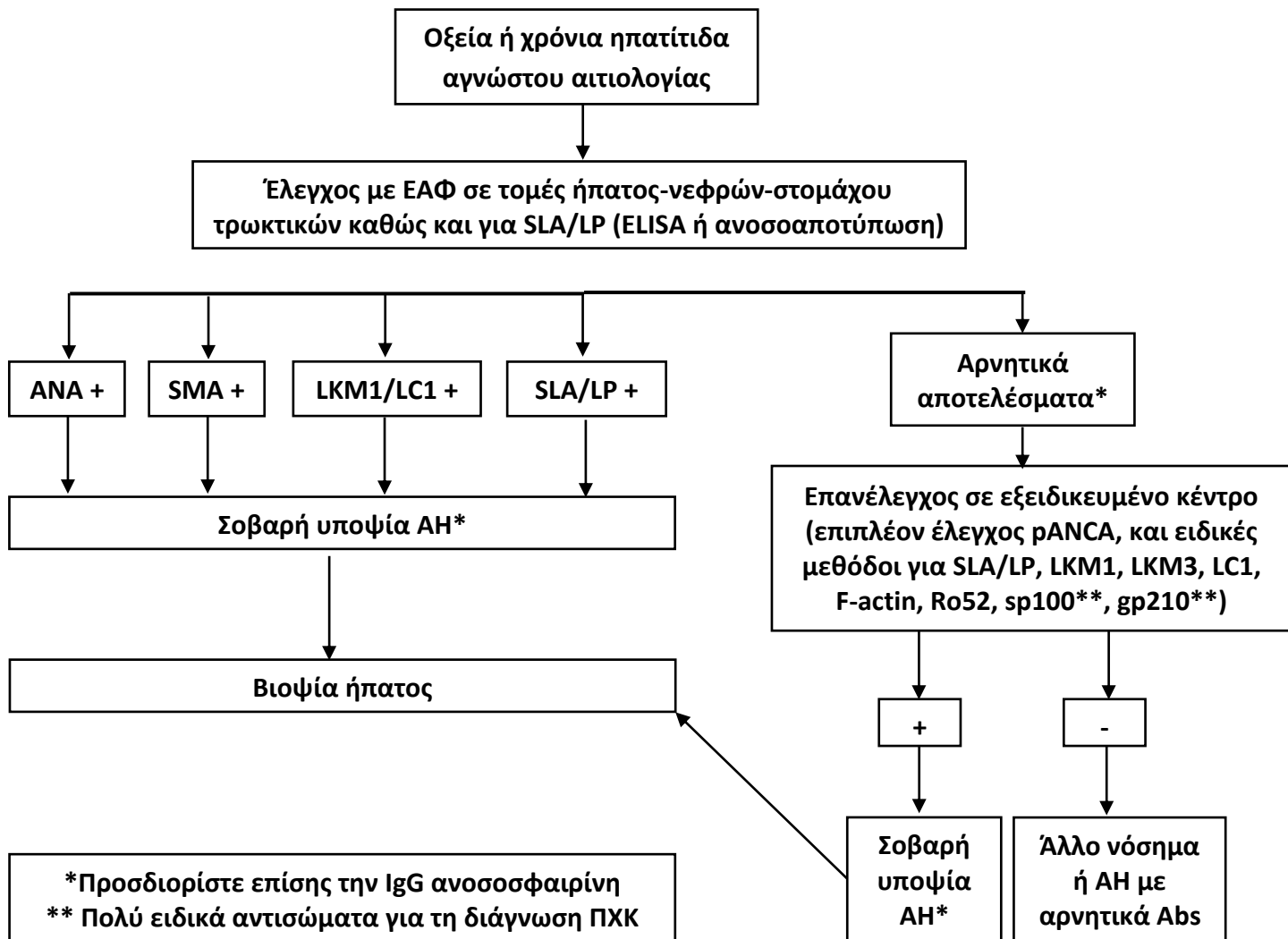
**Πίνακας 6.** Συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα συνδυασμού πρεδνιζολόνης και αζαθειοπρίνης για ενήλικες ασθενείς (π.χ. 70 kg) με πρόσφατη διάγνωση αυτοανόσου ηπατίτιδας.

<i>Εβδομάδα</i>	<i>Πρεδνιζολόνη (mg/d)</i>	<i>Αζαθειοπρίνη (mg/d)</i>
1	70 (= 1 mg/kg βάρους σώματος)	-
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
από 12	10	100

*Χαμηλότερες αρχικές δόσεις πρεδνιζολόνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ήπια νόσο ή σε πρώιμες υποτροπές κατά την προσπάθεια πλήρους διακοπής των κορτικοστεροειδών (π.χ. 0.5-0.7 mg/kg/ημέρα). Η προσπάθεια μείωσης των κορτικοστεροειδών πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα ανάλογα με την ταχύτητα ανταπόκρισης και τις επιπλοκές της αγωγής. Όταν οι αμινοτρανσφεράσες ομαλοποιηθούν, μείωση της πρεδνιζολόνης σε 7.5 mg/ημέρα και μετά 3 μήνες σε 5 mg/ημέρα, με προσπάθεια διακοπής της μετά από 3-4 μήνες είτε άμεσα είτε με μεσοδιάστημα 3 μηνών και δόση 2.5 mg/ημέρα ανάλογα με την εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου και της ανταπόκρισης. \*Η δόση αζαθειοπρίνης προσαρμόζεται σε 1-2 mg/kg σωματικού βάρους.*



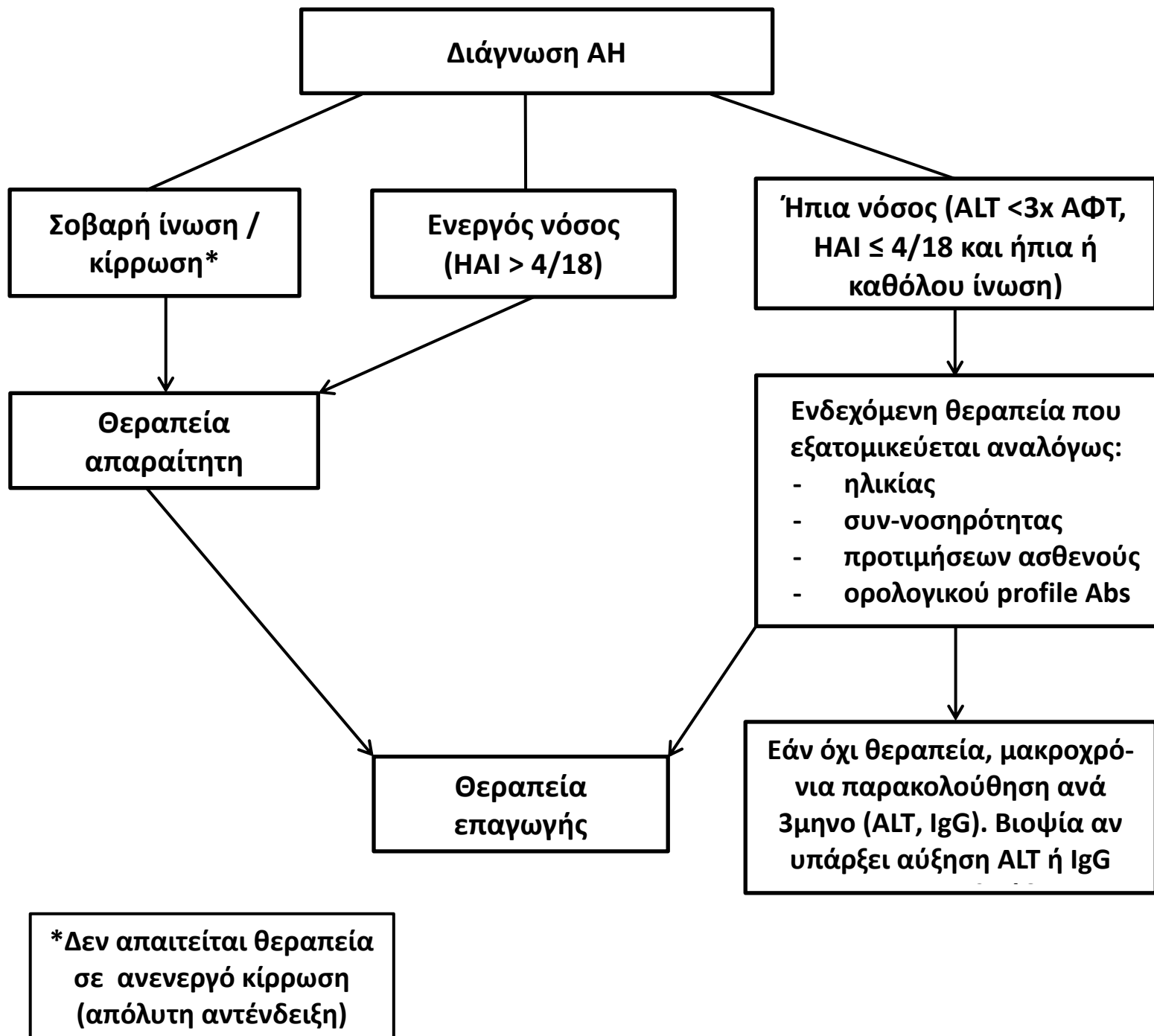
**Σχήμα 1.** Προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος μεταξύ ΑΗ και DILI. ΑΗ=αυτοάνοση ηπατίτιδα, DILI=φαρμακοεπαγόμενη ηπατοτοξικότητα.



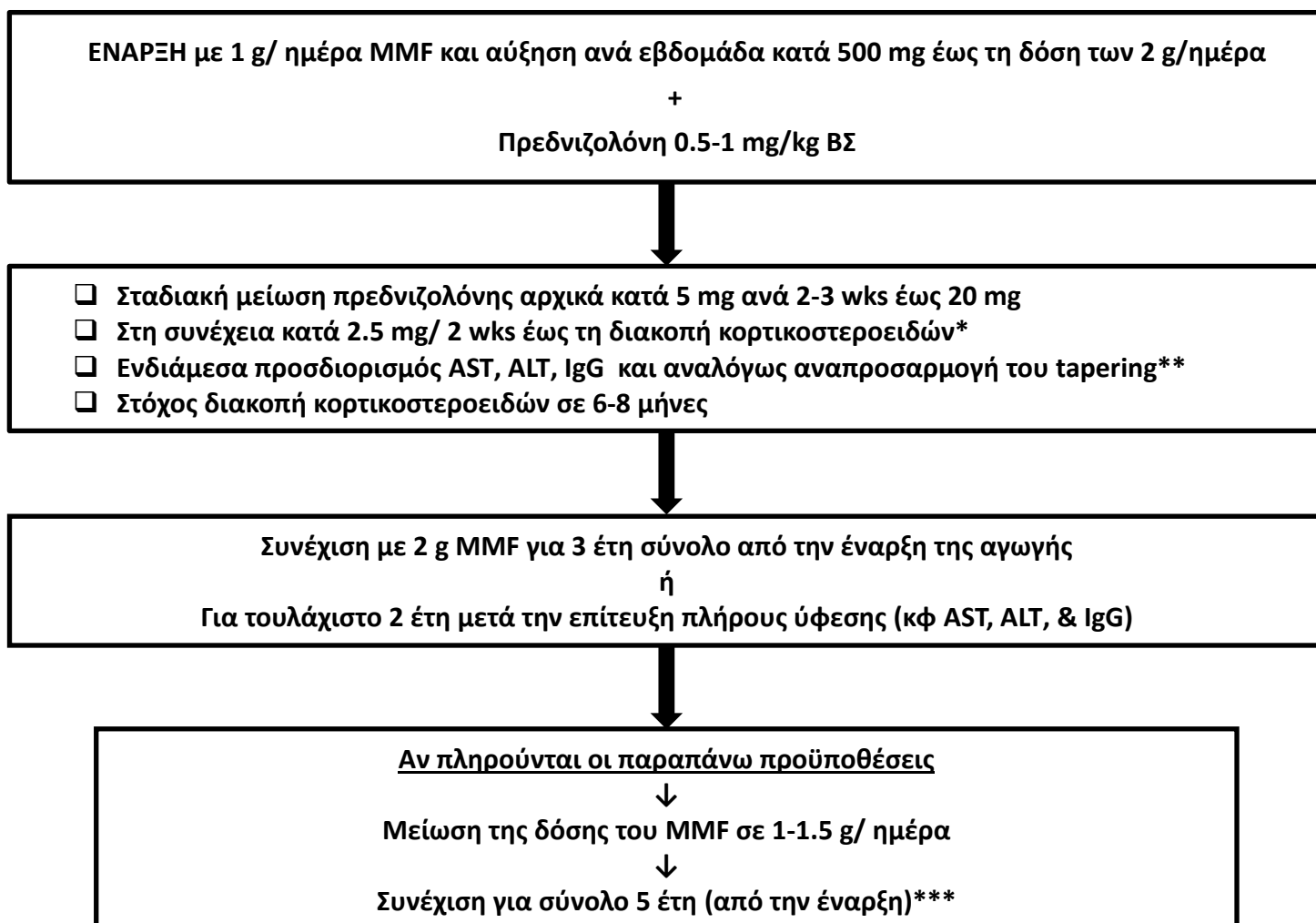
**Σχήμα 2.** Προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος ανίχνευσης αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια ηπατοπάθεια αγνώστου αιτιολογίας. ΕΑΦ=έμμεσος ανοσοφθορισμός, ΑΗ=αυτοάνοση ηπατίτιδα, ΠΧΚ=πρωτοπαθής χολική κίρρωση, Abs=αυτοαντισώματα.



**Σχήμα 3.** Ενδείξεις θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ). ΗΑΙ=Histology activity index, ΑΦΤ=Ανώτερες φυσιολογικές τιμές, ALT=Αλανινοαμινοτρανσφεράση, Abs=αυτοαντισώματα.



**Σχήμα 4.** Προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα συνδυασμού πρεδνιζολόνης και μυκοφαινολάτης (MMF) σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα. \*Σε ασθενείς με κακούς προγνωστικούς δείκτες (π.χ. παρουσία anti-LKM, anti-LC1, anti-α-actinin, anti-SLA/LP, κίρρωση ή ταυτόχρονη αύξηση γGT> x 2UNL κατά τη διάγνωση) η μείωση μπορεί να γίνεται ανά 3 εβδομάδες. \*\*Επί υποτροπής (↑AST, ALT ± IgG) συνιστάται επανέναρξη πρεδνιζολόνης στη δόση που είχε επιτευχθεί αρχικά η πλήρης ύφεση και στη συνέχεια tapering της πρεδνιζολόνης σε διπλάσιο χρόνο ή στον ίδιο χρόνο αλλά κατά το ήμισυ της δόσης σε σχέση με τη δόση μείωσης κατά το αρχικό tapering. \*\*\*Επί υποτροπής επανέναρξη πρεδνιζολόνης σε δόση που ελάμβανε κατά την πλήρη ανταπόκριση και tapering σύμφωνα με τα παραπάνω που αναφέρονται στο \*\*.



## Βιβλιογραφία

1. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999; 281:1900-5.
2. Waldenström J. Leber. Blutproteine und Nahrungseiweiss. *Deutsch Z Verdau Stoffwechselkr* 1950; 15:113-9.
3. Kunkel HG, Ahrens EH Jr, Eigenmenger WJ, et al. Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. *J Clin Invest* 1951; 30:654(abstract).
4. Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956; 268:1323-6.
5. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann NY Acad Sci* 1965; 124:767-80.
6. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18:998-1005.
7. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, et al. Review article: Autoimmune hepatitis – its aetiopathogenesis, clinical features, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:887-913.
8. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51:2193-213.
9. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60:1611-29.
10. Gatselis N, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol* 2015 (In press).
11. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:99-103.
12. Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:1118-28.
13. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: A nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:1232-40.

14. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1681-6.
15. Delgado JS, Vodonos A, Malnick S, et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: A 15-year multicenter study. *J Dig Dis* 2013; 14:611-8.
16. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49:1245-54.
17. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2402-7.
18. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014; 60:612-7.
19. Minuk GY, Liu S, Kaita K, Wong S, Renner E, Rempel J, et al. Autoimmune hepatitis in a North American Aboriginal/First Nations population. *Can J Gastroenterol* 2008; 22:829-34.
20. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007; 46:1828-35.
21. Lim KN, Casanova RL, Boyer TD, Bruno CJ. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3390-4.
22. Munoz-Espinosa L, Alarcon G, Mercado-Moreira A, Cordero P, Caballero E, Avalos V, et al. Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. *Autoimmunity* 2011; 44:543-8.
23. Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:155-61.
24. Levy C, Naik J, Giordano C, Mandalia A, O'Brien C, Bhamidimarri KR, et al. Hispanics with primary biliary cirrhosis are more likely to have features of autoimmune hepatitis and reduced response to ursodeoxycholic acid than non-hispanics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1398-405.

25. Zolfino T, Heneghan MA, Norris S, Harrison PM, Portmann BC, McFarlane IG. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European Caucasoid ethnic origin. *Gut* 2002; 50:713-7.
26. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7:365-85.
27. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-38.
28. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48:169-76.
29. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55:171-82.
30. Muratori P, Granito A, Quarneti C, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009; 50:1210-8.
31. Schramm C, Kanzler S, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1587-91.
32. Peng M, Li Y, Zhang M, et al. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med* 2014; 7:145-8.
33. Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:117-24.
34. Abe M, Mashiba T, Zeniya M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46:1136-41.
35. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, et al. 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.
36. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53:517-26.
37. Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol Res* 2011; 41:498-504.
38. Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and

- differential diagnosis of the 'acute' type. *QJM* 2004; 97:407-12.
39. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in special patient populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25:689-700.
40. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of eleven cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1347-53.
41. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014; 59:612-21.
42. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005; 42:53-62.
43. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol* 2011; 55:636-46.
44. Landeira G, Morise S, Fassio E, et al. Effect of cirrhosis at baseline on the outcome of type 1 autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* 2012; 11:100-6.
45. Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, et al. Evaluation of risk factors for the development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study. *J Gastroenterol* 2011; 46 (Suppl1):56-62.
46. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* 2013; 57:2399-406.
47. Samuel D, Riordan S, Strasser S, et al. Severe autoimmune hepatitis first presenting in early post partum period. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:622-4.
48. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012; 38:J239-44.
49. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001; 48:97-102.
50. Muratori P, Loffreda S, Muratori L, et al. Spontaneous remission of autoimmune hepatitis during pregnancy *Dig Liver Dis* 2002; 34:608-9.
51. Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cançado EL. Follow-up of

- pregnant women with autoimmune hepatitis the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:350-6.
52. Beaune P, Dansette PM, Mansuy D, et al. Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:551-5.
  53. Bourdi M, Larrey D, Nataf J, et al. Anti-liver endoplasmic reticulum autoantibodies are directed against human cytochrome P450 IA2: A specific marker of dihydralazine-induced hepatitis. *J Clin Invest* 1990; 85:1967-73.
  54. Appleyard S, Saraswati R, Gorard DA. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series. *J Med Case Rep* 2010; 4:311.
  55. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-Induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010; 51:2040-8.
  56. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* 2014; 6:160-8.
  57. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011; 54:931-9.
  58. Fontana RJ, Seeff LB, Andreade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010; 52:730-42.
  59. Heurgué A, Bernard-Chambert B, Diebold M, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: a frequent disorder. *Gut* 2007; 56:A271.
  60. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135:1924-34.
  61. Lisotti A, Azzaroli F, Brillanti S, Mazzella G. Severe acute autoimmune hepatitis after natalizumab treatment. *Dig Liver Dis* 2012; 44:356-7.
  62. van Casteren-Messidoro C, Prins G, van Tilburg A, et al. Autoimmune hepatitis following treatment with infliximab for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6:630-1.

63. Saitis A, Gatselis N, Zachou K, Dalekos GN. Use of TNF $\alpha$  antagonists in refractory AIH: revealing the unforeseen. *J Hepatol* 2013; 59:197-8.
64. Kern E, Van Wagner LB, Yang GY, Rinella ME. Liraglutide-induced autoimmune hepatitis. *JAMA Intern Med* 2014; 174:984-7.
65. Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* 2004; 3:61-9.
66. Zellos A, Spoulou V, Roma-Giannikou E, et al. Autoimmune hepatitis type-2 and Epstein-Barr virus infection in a toddler: Art of facts or an artifact? *Ann Hepatol* 2013; 12:147-51.
67. Dalekos GN, Wedemeyer H, Obermayer-Straub P, et al. Epitope mapping of cytochrome P450 2D6 autoantigen in patients with chronic hepatitis C under  $\alpha$ -interferon treatment. *J Hepatol* 1999; 30:366-75.
68. Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, et al. Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type 1-positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994; 21:199-203.
69. Vento S, Cainelli F, Renzini C, Concia E. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet* 1997; 350:1298-9.
70. Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2004; 40:3-7.
71. Montano-Loza AJ, Vargas-Vorackova F, Ma M, et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Int* 2012; 32:1426-33.
72. Fiel MI, Schiano TD. Plasma cell hepatitis (de-novo autoimmune hepatitis) developing post liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17:287-92.
73. Rigopoulou EI, Dalekos GN, Bogdanos DP. How common are connective tissue disorders in patients with autoimmune hepatitis? *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36:332.
74. Panetta F, Nobili V, Sartorelli MR, et al. Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis, and management. *Paediatr Drugs* 2012; 14:35-41.
75. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:208-13.
76. Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, et al. Hepatic autoantigens



- in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001; 121:668-77.
77. Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:578-582.
  78. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008; 48:863-70.
  79. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012; 55:522-9.
  80. Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2012; 32:837-44.
  81. Montano-Loza A, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1944-51.
  82. Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol* 2012; 47:569-76.
  83. Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58:1459–76.
  84. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54:374-85.
  85. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33:544-53.
  86. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluanga G, et al. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol* 2014; 33:202-9.
  87. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49:158-64.
  88. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51:237-67.
  89. Gatselis N, Zachou K, Papamichalis P, et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: A

- new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis* 2010; 42:807-12.
90. Papamichalis PA, Zachou K, Koukoulis GK, et al. The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. *J Autoimmune Dis* 2007; 4:3.
  91. Muratori P, Granito A, Pappas G, et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1420-5.
  92. Coss AE, Granados J, Uribe M, Torre A. Does HLA-DR7 differentiate the overlap syndrome of auto-immune hepatitis/primary biliary cirrhosis (AIH-PBC) from those with autoimmune hepatitis type 1? *Ann Hepatol* 2011; 10:28-32.
  93. Lee H, Stapp RT, Ormsby AH, Shah VV. 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* 2010; 133:430-7.
  94. Abe K, Takahashi A, Nozawa Y, et al. The utility of IgG, IgM, and CD138 immunohistochemistry in the evaluation of autoimmune liver diseases. *Med Mol Morphol* 2014; 47:162-8.
  95. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28:296-301.
  96. Heurgue A, Vitry F, Diebold MD, et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31:17-25.
  97. Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:530-4.
  98. Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology* 2009; 50:528-37.
  99. Chung H, Watanabe T, Kudo M, et al. Identification and characterization of

- IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2010; 30:222-31.
100. Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46(Suppl 1):48–55.
  101. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:517-33.
  102. Al-Chalabi T, Underhill JA, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008; 48:140-7.
  103. Floreani A, Niro G, Rizzotto RE, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1051-7.
  104. Fujiwara K, Fukuda Y, Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43:951-8.
  105. Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46:378-90.
  106. Luth S, Herkel J, Kanzler S, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:926-30.
  107. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver Autoimmune serology: a consensus statement from committee for autoimmune serology of the International autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004; 41:677-83.
  108. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology; current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008; 14:3374-87.
  109. Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver diseases. *Gastroenterology* 2001; 120:239-49.
  110. Frenzel C, Herkel J, Lüth S, et al. Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1-2736.
  111. Villalta D, Bizzarro N, Da Re M, et al. Diagnostic accuracy of four different immunological methods for detection of anti-F-actin autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis and other liver-related disorders. *Autoimmunity* 2008; 41:105-10.
  112. Granito A, Muratori L, Muratori P, et al. Antibodies to filamentous actin (F-

- actin) in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2006; 59:280-4.
113. Liaskos C, Bogdanos DP, Davies ET, Dalekos GN. Diagnostic relevance of antifilamentous actin antibodies in autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2007; 60:107-8.
114. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Muratori P, Giostra F, Francesconi R, et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C. Comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997; 26:561-6.
115. Bortolotti F, Vajro P, Balli F, et al. Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996; 25:614-20.
116. Lenzi M, Manotti P, Muratori L, et al. Liver cytosolic antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995; 116:643-9.
117. Dalekos GN, Makri E, Loges S, et al. Increased incidence of anti-LKM autoantibodies in a consecutive cohort of HCV patients from central Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:35-42.
118. Ferri S, Muratori L, Quarneti C, et al. Clinical features and effects of antiviral therapy on anti-liver/kidney microsomal antibody type1 positive chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 50:1093-101.
119. Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, et al. Cytochrome P4502D6 (193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal antibody type-1 positive liver disease *J Immunol* 2003; 170:1481-9.
120. Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinus JF. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52:2433-7.
121. Potthoff A, Deterding K, Trautwein C, et al. Steroid treatment for severe acute cryptogenic hepatitis. *Z Gastroenterol* 2007; 45:15-9.
122. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 30:394-401.
123. Gregorio GV, McFarlane B, Bracken P, et al. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity* 2002; 35:515-9.
124. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, et al. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in

- type 2 autoimmune hepatitis. *Gut* 1998; 42:721-6.
125. Weis I, Brunner S, Henniger J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000; 355:1510-5.
126. Palioura S, Sherrer RL, Steitz TA, et al. The human SepSecS-tRNA<sup>Sec</sup> complex reveals the mechanism of selenocysteine formation. *Science* 2009; 325:321-5.
127. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, et al. Establishment of standardized SLA/LP immunoassay: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, clinical characteristics. *Gut* 2002; 51:259-64.
128. Liaskos C, Bogdanos DP, Rigopoulou EI, et al. Antibody responses specific for soluble liver antigen co-occur with Ro-52 autoantibodies in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2007; 46(Suppl. 1):S250.
129. Eyraud V, Chazouilleres O, Ballot E, et al. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas: a large French study. *Liver Int* 2009; 29:857-64.
130. Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL, Czaja AJ. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2012; 32:85-92.
131. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002; 35:658-64.
132. Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:413-9.
133. Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2004; 37:195-201.
134. Zachou K, Gampeta S, Gatselis NK, et al. Anti-SLA/LP alone or in combination with anti-Ro52 and fine specificity of anti-Ro52 antibodies in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2014 (in press).
135. Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108:1159-66.
136. Zauli D, Ghetti S, Grassi A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 25:1105-7.
137. Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. Atypical p-ANCA in IBD

- and hepatobiliary disorders react with 50–kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 2000; 119:310-22.
138. Terjung B, Worman HJ, Herzog V, et al. Differentiation of antineutrophil nuclear antibodies in inflammatory bowel and autoimmune liver disease from antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) using immunofluorescence microscopy. *Clin Exp Immunol* 2001; 126:37-46.
139. O’Brein C, Joshi S, Feld JJ, et al. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48:550-6.
140. Farias AQ, Gonçalves LL, Bittencourt PL, et al. Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:887-93.
141. Kerkar N, Ma Y, Davies ET, et al. Detection of liver-kidney microsomal type 1 antibody using molecular based immunoassay. *J Clin Pathol* 2002; 55:906-9.
142. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105:1824-32.
143. Czaja AJ, Carpenter HA. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:898-907.
144. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19:1513-20.
145. Dienes HP, Erberich H, Dries V, Schirmacher P, Lohse A. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clin Liver Dis* 2002; 6:349-62.
146. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, et al. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:625-31.
147. Burgard LJ, Batts KP, Ludwig J, Czaja AJ. Recent onset autoimmune hepatitis: biopsy findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:699-708.
148. Hofer H, Oesterreicher C, Wraba F, et al. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006; 59:246-9.
149. Zen Y, Notsumata K, Tanaka N, Nakanuma Y. Hepatic centrilobular

- zonal necrosis with positive antinuclear antibody: a unique subtype or early disease of autoimmune hepatitis? *Human Pathology* 2007; 38:1669-75.
150. Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46:378-90.
151. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53:517-26.
152. Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2003; 25:263-70.
153. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001; 34:659-65.
154. Czaja AJ, Muratori P, Muratori L, et al. Diagnostic and therapeutic implication of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2004; 24:322-9.
155. Schalm SW, Korman MG, Summerskill WH, et al. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns. *Am J Dig Dis* 1977; 22:973-80.
156. Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, et al. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice; prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22:474-80.
157. Gutkowski K, Hartleb M, Kacperek-Hartleb T, et al. Laboratory-based scoring system for prediction of hepatic inflammatory activity in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2013; 33:1370-7.
158. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000; 33:537-42.
159. Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1191-7.
160. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring system for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48:1540-8.
161. Czaja AJ, Carpenter HA. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41:305-14.
162. Qui D, Wang Q, Wang H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune

- hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011; 54:340-7.
163. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009; 50:538-45.
164. Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:345-53.
165. Lohse AW. Recognizing autoimmune hepatitis: scores help, but no more. *J Hepatol* 2011; 54:193-4.
166. Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, et al; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatol Res* 2013; 43:630-8.
167. Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2011; 31:1013-20.
168. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971; 40:159-85.
169. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972; 63:820-33.
170. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973; 1:735-7.
171. Kirk AP, Jain S, Pocock S, et al. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980; 21:78-83.
172. De Groote J, Fevery J, Lepoutre L. Long term follow up of chronic active hepatitis of moderate severity. *Gut* 1978; 19:510-13.
173. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009; 29:816-23.
174. Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. *J Hepatol* 2002; 37:748-52.
175. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, et al. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:75-81.



176. Keating JJ, O'Brien CJ, Stellon AJ, et al. Influence of aetiology, clinical and histological features on survival in chronic active hepatitis: an analysis of 204 patients. *QJM* 1987; 62:59–66.
177. Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Review article: immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1-16.
178. Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegard C, et al. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 52:2247-8.
179. Wang Q, Qiu D, Ma X. Early normalisation of aminotransferase predicts complete biochemical remission in autoimmune hepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:107-9.
180. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7:319-33.
181. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:753–67.
182. Tamori A, Shinzaki M, Kosaka S, et al. Thiopurine S-methyltransferase gene polymorphism in Japanese patients with autoimmune liver diseases. *Liver Int* 2007; 27:95-100.
183. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010; 53:191-8.
184. Czaja AJ. Current and future treatments of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 269-91.
185. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36:479-97.
186. Muratori L, Muratori P, Lanzoni G, et al. Application of the 2010 American Association for the Study of Liver Diseases criteria of remission to a cohort of Italian patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 52:1857.
187. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1197-205.
188. van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis

- in remission. *J Hepatol* 2013; 58:141-7.
189. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005; 14:s2-s8.
190. Iaccarino L, Rampudda M, Canova M, et al. Mycophenolate mofetil: What is its place in the treatment of autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev* 2007; 6:190–5.
191. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, et al. Impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* 2004; 41:31-7.
192. Longhi MS, Hussain MJ, Mitry RR, et al. Functional study of CD4+CD25+ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis. *J Immunol* 2006; 176:4484-91.
193. Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, et al. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1036-40.
194. Zachou K, Gatselis N, Gabeta S, et al. Autoimmune hepatitis natural history: a single Greek center experience focused on long-term effect of mycophenolate mofetil as first line treatment. *Hepatology* 2013; 58(Suppl):568A.
195. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333:958-63.
196. Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009; 51:161–7.
197. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139:1198-206.
198. Geier AL, Gartung C, Dietrich CG, et al. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2681-5.
199. Efe C, Ozaslan E, Kav T, et al. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Autoimmun Rev* 2012; 11:330-4.
200. Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune

- hepatitis. *Gastroenterology* 2000; 119:1312-6.
201. Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: part A--Steroids. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6:603-15.
202. Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ, et al. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988; 8:781-4.
203. Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, et al. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983; 3:685-9.
204. Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, et al. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission: uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis. *N Engl J Med* 1981; 304:5-9.
205. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002; 35:890-7.
206. Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987; 92:215-19.
207. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, et al. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1510-16.
208. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1005-12.
209. Al-Chalabi T, Heneghan MA. Remission in autoimmune hepatitis: what is it, and can it ever be achieved? *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1013-15.
210. Höroldt B, McFarlane E, Dube A, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011; 140:1980-9.
211. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007; 27:507-15.
212. Tan P, Marotta P, Ghent C, et al. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in

- autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005; 25:728-33.
213. Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology* 1981; 80:687-92.
214. Γ. Παπαθεοδωρίδης, Γ. Γερμανίδης, Γ.Ν. Νταλέκος. Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ίο της ηπατίτιδας Β. Επιστημονική Επιτροπή Ιογενούς Ηπατίτιδας ΚΕΕΛΠΝΟ. Φεβρουάριος 2013, <http://www.keelpno.gr/Portals>
215. Lohse AW, Gil H. Reactivation of autoimmune hepatitis during budesonide monotherapy, and response to standard treatment. *J Hepatol* 2011; 54:837-9.
216. Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:691-707.
217. Deutsch M, Emmanuel T, Koskinas J. Autoimmune hepatitis or Wilson's disease, a clinical dilemma. *Hepat Mon* 2013; 13:e7872.
218. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007; 46:1138-45.
219. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011; 53:926-34.
220. Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007; 13:996-1003.
221. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): The role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014; 61:876-82.
222. Verma S, Maheshwari A, Thuluvath P. Liver failure as initial presentation of autoimmune hepatitis: clinical characteristics, predictors of response to steroid therapy, and outcomes. *Hepatology* 2009; 49:1396-7.
223. Potts JR, Verma S. Optimizing management in autoimmune hepatitis with liver failure at initial

- presentation. *World J Gastroenterol* 2011; 17:2070-5.
224. Weiler-Normann C, Lohse AW. Acute autoimmune hepatitis: Many open questions. *J Hepatol* 2014; 61:727-9.
225. Rumbo C, Emerick KM, Emre S, Shneider BL. Azathioprine metabolite measurements in the treatment of autoimmune hepatitis in pediatric patients: a preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:391-8.
226. Dhaliwal HK, Anderson R, Thornhill EL, et al. Clinical significance of azathioprine metabolites for the maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012; 56:1401-8.
227. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013; 58:529-34.
228. Perez-Alvarez R, Pérez-de-Lis M, Ramos-Casals M; on behalf of the BIOGEAS study group. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:56-64.
229. Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults- a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013; 46:7-16.
230. Kerkar N, Annunziato RA, Foley L, et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:629-34.
231. Soanes C, Timmons S. Improving transition: a qualitative study examining the attitudes of young people with chronic illness transferring to adult care. *J Child Health Care* 2004; 8:102-12.
232. Kelly D. Theory to reality: the role of the transition nurse coordinator. *Br J Nurs* 2014; 23:888, 890, 892-884.
233. Sockalingam S, Blank D, Abdelhamid N, et al. Identifying opportunities to improve management of autoimmune hepatitis: evaluation of drug adherence and psychosocial factors. *J Hepatol* 2012; 57:1299-304.
234. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000; 33:371-5.
235. Devlin SM, Swain MG, Urbanski SJ, Burak KW. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2004; 18:321-6.

236. Chatur N, Ramji A, Bain VG, et al. Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian association for the study of liver (CASL) experience with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Liver Int* 2005; 25:723–7.
237. Inductivo-Yu I, Adams A, Gish RG, et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:799-802.
238. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, et al. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009; 51:156-60.
239. Wolf DC, Bojito L, Facciuto M, Lebovics E. Mycophenolate Mofetil for autoimmune hepatitis: a single practice experience. *Dig Dis Sci* 2009; 54:2519-22.
240. Czaja AJ, Carpenter HA. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 819–25.
241. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3063-70.
242. Sharzehi K, Huang MA, Schreiberman IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010; 24:588-92.
243. Baven-Pronk AM, Coenraad MJ, van Buuren HR, et al. The role of mycophenolate in the management of autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:335-43.
244. de Boer YS, van Gerven NMF, de Boer NKH, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes thiopurine metabolites in patients with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:640-6.
245. Al-Shamma S, Eross B, McLaughlin S. Use of a xanthine oxidase inhibitor in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2013; 57:1281-2.
246. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, et al. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006; 45:584-91.
247. Czaja AJ. Review article: the management of autoimmune

- hepatitis beyond consensus guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:343-64.
248. Langley PG, Underhill J, Tredger JM, et al. Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37:441-7.
249. Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51:968-75.
250. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007; 46:1271-8.
251. Pares A, Guanabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol* 2006; 45:445-53.
252. O'Leary JG, Zachary K, Misdraji J, Chung RT. De novo autoimmune hepatitis during immune reconstitution in an HIV-infected patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 46:e12-4.
253. Puius YA, Dove LM, Brust DG, et al. Three cases of autoimmune hepatitis in HIV-infected patients. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:425-9.
254. Wan DW, Marks K, Yantiss RK, Talal AH. Autoimmune hepatitis in the HIV-infected patient: a therapeutic dilemma. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23:407-13.
255. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006; 44:400-6.
256. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002; 35:409-13.
257. Ozaslan E, Efe C, Heurgue-Berlot A, et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:863-9.
258. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1516-22.
259. Luth S, Kanzler S, Frenzel C, et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:75-80.

260. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, et al. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:209-20.
261. Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:556-60.
262. Francella A, Dyan A, Bodian C, et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124:9-17.
263. Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:15-22.
264. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:433-40.
265. Werner M, Bjornsson E, Prytz H, et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:986-91.
266. Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, et al. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. *Plos One* 2014; 19:e89151.
267. Gregorio GV, Portman B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25:541-7.
268. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105:1502-7.
269. Banerjee S, Rahhal R, Bishop WP. Azathioprine monotherapy for maintenance of remission in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:353-6.
270. Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:635-9.
271. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013; 163:1347-53.
272. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a



- systematic review. *Liver Transpl* 2006; 12:1813-24.
273. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 60:210-23.
274. Montano-Loza AJ, Vargas-Vorackova F, Ma M, et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Int* 2012; 32:1426-33.
275. Salcedo M, Vaquero J, Banares R, et al. Response to steroids in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35:349-56.
276. Georgiadou SP, Liaskos C, Zachou K, et al. Occult hepatitis B virus infection in Greek patients with autoimmune liver diseases *Liver Int* 2009; 29:434-42.
277. Azhar A, Niazi MA, Tufail K, et al. A new approach for treatment of hepatitis C in hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6:233-6.
278. Rigopoulou EI, Zachou K, Gatselis N, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis in patients with chronic HBV and HCV infections: patterns of clinical characteristics, disease progression and outcome. *Ann Hepatol* 2014; 13:127-35.
279. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57:167-85.
280. Dyson, JK, Webb, G, Hirschfield, GM, et al. Unmet clinical need in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2014 (In press).
281. Héon-Klin V, Halbach A, Schlangen M, Schnieders B. Developing a national plan for rare diseases in Germany through concerted action: the national action league for people with rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012; 7(Suppl 2):A9.
282. Olauson A. The Agrenska centre: a socioeconomic case study of rare diseases. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(Suppl 3):73-5.
283. van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, et al. Generic and disease-specific health related quality of life of liver patients with various aetiologies: a survey. *Qual Life Res* 2007; 16:375-88.
284. Gulati R, Radhakrishnan KR, Hupertz V, et al. Health-related quality of life in children with autoimmune liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57:444-50.

285. Schramm C, Wahl I, Weiler-Normann C, et al. Health-related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2014; 60:618-24.
286. Fogarty LA, Curbow BA, Wingard JR, et al. Can 40 seconds of compassion reduce patient anxiety? *J Clin Oncol* 1999; 17:371-9.