

Extrahepatic autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis and their relatives: A Danish nationwide cohort study

Lisbet Grønbaek, Hendrik Vilstrup, Lars Pedersen, Peter Jepsen

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή & Σκοπός

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα έχουν αυξημένο επιπολασμό εξωηπατικών αυτοάνοσων νοσημάτων. Θεωρείται ότι οι συγγενείς των ασθενών φέρουν αυτό το “στίγμα”, χωρίς ωστόσο αυτό να έχει μελετηθεί σε ένα ικανοποιητικό πλαίσιο. Πραγματοποιήσαμε μια εθνικής κλίμακας, βασισμένη σε αρχεία ασθενών, μελέτη- κοόρτη.

Μέθοδοι

Από τα αρχεία ασθενών του ασθενών του Δανέζικου συστήματος υγείας 1994-2015, περιλάβαμε 2745 ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα, 17 812 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού συγγενείς των ασθενών αυτών, και 27 450 άτομα του γενικού πληθυσμού ως ομάδα ελέγχου, με αντιστοίχιση ως προς την ηλικία και το φύλο. Συγκρίναμε τον επιπολασμό των εξωηπατικών αυτοάνοσων νοσημάτων ανά ηλικία και φύλο, μεταξύ ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα, τους συγγενείς τους και την ομάδα ελέγχου. Υπολογίσαμε το λόγο επιπολασμών ως μέτρο του σχετικού επιπολασμού, χρησιμοποιώντας την ομάδα ελέγχου, ως ομάδα αναφοράς.

Αποτελέσματα

Στους ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα, ο λόγος επιπολασμού εξωηπατικών αυτοάνοσων νοσημάτων κυμάνθηκε από 7 έως 10 μέχρι την ηλικία των 30 ετών (λόγος επιπολασμών στην ηλικία των 20 = 9,92; 95% διάστημα εμπιστοσύνης 6,21-15,83), ο οποίος σταδιακά μειώθηκε κοντά στο 2 (λόγος επιπολασμών στην ηλικία των 80 = 2,37; 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.89-3.00). Ούτε οι πρώτου βαθμού, ούτε οι δεύτερου βαθμού συγγενείς είχαν αυξημένο επιπολασμό εξωηπατικών αυτοάνοσων νοσημάτων (λόγος επιπολασμών συγγενών στην ηλικία

των 20 = 1.11; 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.72-1.70; λόγος επιπολασμών στην ηλικία των 80 = 0.96; 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.70-1.31).

Συμπεράσματα

Οι Δανοί ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα, έχουν ισχυρή προδιάθεση εξωηπατικών αυτοανόσων νοσημάτων, σε αντίθεση με τους συγγενείς του οι οποίοι δε φέρουν την προδιάθεση αυτή.

Σχόλιο άρθρου

Η ενδιαφέρουσα, εθνικής κλίμακας μελέτη των Grønbaek et al. βασισμένη στα αρχεία ασθενών του Δανέζικου Εθνικού Συστήματος υγείας αμφισβητεί την κοινή πεποίθηση της συνάθροισης εξωηπατικών αυτοάνοσων νοσημάτων σε συγγενείς ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα. Η εν λόγω συσχέτιση η οποία έχει περιληφθεί και στο αρχικό διαγνωστικό score του 1999¹, βασιζόταν σε μια σειρά μελετών, μη βασισμένων στο γενικό πληθυσμό (population based) και απουσία συγκριτικής ομάδας ελέγχου (με εξαίρεση μία Σουηδική μελέτη σε πληθυσμό εγκύων γυναικών). Αντιθέτως, η παρούσα μελέτη των Grønbaek et al, αποτελεί την πρώτη, βασισμένη στον πληθυσμό και συγκρινόμενη με ομάδα ελέγχου κοόρτη που διερευνά τον επιπολασμό εξωηπατικών αυτοάνοσων νοσημάτων σε ασθενείς με ΑΙΗ και συγγενείς αυτών. Όπως αναμενόταν, αναδεικνύεται αυξημένος επιπολασμός εξωηπατικών αυτοάνοσων νοσημάτων στους ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Σε νεαρότερες ηλικίες ΑΙΗ ασθενών, ο επιπολασμός εξωηπατικών αυτοανόσων νοσημάτων είναι σημαντικά υψηλότερος και κυριαρχούν οι αυτοάνοσες παθήσεις του ενδοκρινικού συστήματος και του γαστρεντερικού συστήματος. Σε μεγαλύτερες ηλικίες, ο σχετικός επιπολασμός των εξωηπατικών αυτοάνοσων νοσημάτων μειούται, παραμένει ωστόσο υψηλότερος της ομάδας ελέγχου, ενώ κυριαρχούν οι αυτοάνοσες ενδοκρिनοπάθειες και τα νοσήματα του συνδετικού ιστού. Όπως σημειώνεται ωστόσο στο editorial του άρθρου, το διαφορετικό πρότυπο αυτοάνοσων νοσημάτων ανά ηλικία ενδεχομένως αντανακλά ζητήματα ταξινόμησης της αυτοάνοσης ηπατίτιδας, με πλέον

χαρακτηριστικό παράδειγμα εκείνο της ταξινόμησης ως αυτοάνοσης ηπατίτιδας στο παιδιατρικό πληθυσμό περιπτώσεων Αυτοάνοσης Σκληρυντικής Χολαγγειίτιδας (Autoimmune Sclerosing Cholangitis-ASC) η οποία σχετίζεται ισχυρά με τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου.

Ως προς τη συχνότητα των εξωηπατικών αυτοάνοσων νοσημάτων στους συγγενείς AIH ασθενών, σε αντίθεση και τις προηγούμενες μελέτες, δεν αναδεικνύεται σε καμία ηλικιακή ομάδα/ ομάδα φύλου αύξηση της συχνότητας αυτοάνοσων νοσημάτων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου του γενικού πληθυσμού, αμφισβητώντας επομένως τη γενική αυτή πεποίθηση. Η επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών και σε άλλες βασισμένες στο πληθυσμό, συγκρινόμενες με ομάδα ελέγχου μελέτες σε άλλες χώρες, θα τροποποιήσει την αντίληψη της ύπαρξης κληρονομούμενου “ίχνους” αυτοανοσίας στους κοντινούς συγγενείς αθενών με AIH, υποδεικνύοντας ενδεχομένως την ανάγκη διερεύνησης και άλλων μονοπατιών, πέραν των κληρονομικών, προκειμένου να εμβαθύνουμε στη παθογένεση των αυτοανόσων νοσημάτων του ήπατος.

Link άρθρου: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.13963>

Link editorial: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.13989>

Σχετική Βιβλιογραφία:

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31:929-938.
2. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(10):1245-1254.
3. 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(10):1232-1240.

Αστέριος Ι. Σαΐτης

Παθολόγος

Υποψήφιος Διδάκτωρ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας