

Ding D, et al. DOI: [10.1016/j.dld.2024.12.024](https://doi.org/10.1016/j.dld.2024.12.024)

Dig Liver Dis. 2025 Jan 13; S1590-8658(24)01150-2.

## The prognostic value of anti-gp210 and anti-centromere antibodies in patients with primary biliary cholangitis : Enhancing the prognostic utility on the Globe scoring system

### Abstract

**Background:** Positivity for anti-gp210 and anti-centromeric antibodies (ACA) in patients with primary biliary cholangitis (PBC) have been associated with the progression of liver failure and portal hypertension (PH), respectively. The value of combining risk autoantibody assessments with prognostic scoring systems in improving risk assessment in patients with PBC remains unclear.

**Aim:** To investigate the prognostic significance of various combinations of anti-gp210 and ACA statuses and their enhancing the prognostic utility on the GLOBE scoring system.

**Methods:** Stepwise Cox regression was used to estimate the relationship between anti-gp210 antibodies or ACA and liver transplant (LT) – free survival. The GLOBE scoring system was used to stratify the patients.

**Results:** A total of 1412 patients with confirmed PBC were included in the study. The anti-gp210+ status was a significant risk factor for LT/liver-related death, whereas the ACA+ status was a significant risk factor for variceal bleeding ( $P = 0.002$  and  $0.007$ , respectively). The anti-gp210 + ACA + status was a risk indicator for the entire cohort independent of the GLOBE score ( $P = 0.001$ , hazard ratio [HR]: 2.649, 95 % confidence interval [CI]: 1.492–4.703) and liver stiffness measurements (LSM;  $P = 0.039$ , HR: 4.969, 95 % CI: 1.088–22.692). A significant difference was observed in the area under the receiver operating characteristic curve between the fitted scoring model (consisting of the GLOBE score, anti-gp210 + ACA+ status, and albumin level) and the GLOBE scoring system alone ( $P = 0.034$ ). When enrolled patients were classified as high-, medium-, and low-risk by the GLOBE scoring system (1.8 and 0.5), the anti-gp210 + ACA+ status was associated with a 1.6- and 3.3-fold higher 5-year incidence of LT/liver-related death in the high- and medium-risk groups, respectively, in comparison with the anti-gp210 + ACA- cases. The anti- gp210 + ACA+ status was also a risk indicator for the presentation of the hepatic failure phenotype in comparison with the anti-gp210- status ( $P = 0.007$ , odds ratio [OR]: 6.419, 95 % CI: 1.645–25.042), and the presentation of PH phenotype in comparison with the anti-ACA-status (OR: 3.473, 95 % CI: 1.328–9.018,  $P = 0.011$ ).

**Conclusion:** The anti-gp210 + ACA + status was an independent prognostic marker that could predict a poor prognosis in patients with PBC at diagnosis and may further optimize risk stratification in combination with the GLOBE scoring system.

### Σχόλιο :

Η πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ) είναι μία χρόνια φλεγμονώδης αυτοάνοση χολοστατική νόσος του ήπατος με την διάγνωση να τίθεται ακολουθώντας το διαγνωστικό αλγόριθμο των δημοσιευμένων κατευθυντήριων γραμμών όπως του EASL 2017 (αναμένεται ανανέωση εντός του 2025). Στο διαγνωστικό αλγόριθμο ανήκει και η ανεύρεση θετικότητας των ειδικών για την ΠΧΧ αντιπυρηνικών αντισωμάτων όπως αντι-gp210 (έναντι της 210kDa γλυκοπρωτεΐνης) ή/και αντι-sr100 (έναντι της πυρηνικής πρωτεΐνης sr100). Υπάρχουν δεδομένα από τη βιβλιογραφία (αναδρομικές μελέτες από κέντρα της Ασίας και της Ευρώπης) όπου η παρουσία των αντι-gp210 και των αντι-ACA (έναντι του πυρήνα – έναντι κεντρομεριδίου) έχει συσχετιστεί με δυσμενέστερη πρόγνωση και αυξημένες επιπλοκές σχετιζόμενες με πυλαία υπέρταση (Yang et al Clin Gastroenterol Hepatol 2004,

*Nakamura et al, Hepatology 2007*). Τόσο οι επίσημες οδηγίες όσο και τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν ξεκαθαρίζουν εάν τα συγκεκριμένα αυτοαντισώματα χαρακτηρίζουν ένα διαφορετικό φαινότυπο της νόσου και εάν μπορούν να έχουν προγνωστικό ρόλο στην έκβαση της νόσου.

Στόχος της παρούσας αναδρομικής μελέτης, στην οποία αναλύθηκαν τα δεδομένα 1412 ΠΧΧ ασθενών από ηπατολογικό κέντρο πανεπιστημιακού νοσοκομείου της Κίνας, ήταν η εκτίμηση της προβλεπτικής ικανότητας των anti-gp210 και anti-ACA για την εκτίμηση της δυσμενούς πρόγνωσης ή εξέλιξης της νόσου.

Στο σύνολο των ασθενών (n=1412), βρέθηκε ότι οι ασθενείς με anti-gp210 (+) (n=508) ήταν νεότεροι σε ηλικία κατά τη διάγνωση, το ποσοστό των ανδρών ήταν μεγαλύτερο, οι τιμές ALP, gGT,AST,ALT, Tbil, IgM ήταν υψηλότερες, οι ανταποκριθέντες στη θεραπεία ασθενείς ήταν λιγότεροι και το Globe Score κατ' απόλυτο αριθμό ήταν υψηλότερο συγκριτικά με όσους ασθενείς ήταν anti-gp210 (-) (n=904). Σχετικά με όσους ασθενείς ήταν anti-ACA (+) (n=335), αυτοί ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, οι τιμές gGT,ALT, IgG, IgM ήταν υψηλότερες, οι ανταποκριθέντες βάση Rotterdam κριτήρια ήταν λιγότεροι και το Globe Score κατ' απόλυτο αριθμό ήταν υψηλότερο συγκριτικά με όσους ασθενείς ήταν anti-ACA(-) (n=1077). Ακολούθως, στην ανάλυση επιβίωσης βρέθηκε ότι οι ασθενείς anti-gp210 (+) εμφάνιζαν μικρότερη επιβίωση σχετιζόμενη με το ηπατικό νόσημα στη διάρκεια των 200 μηνών παρακολούθησης (*HR 1,645, 95% CI 1.201-2.252, p=0.002*). Οι ασθενείς anti-ACA (+) εμφάνιζαν μικρότερη επιβίωση σχετιζόμενη με την εμφάνιση κίρρωσης (*p=0.007*).

Σε υπό-ανάλυση, ακολούθησε η ταξινόμηση ασθενών σε 4 κατηγορίες ανάλογα με τον συνδυασμό θετικότητας ή μη anti-gp210/anti-ACA. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς με παρουσία συνδυασμού θετικότητας anti-gp210 και anti-ACA (n=69) είχαν υψηλότερα ποσοστά κίρρωτικών ασθενών κατά τη διάγνωση (23%) και υψηλότερα ποσοστά ασθενών που εξελίχθηκαν σε κίρρωση (42%) στην πορεία της παρακολούθησης. Ακολούθως, στην ανάλυση επιβίωσης βρέθηκε ότι οι ασθενείς anti-gp210(+)/anti-ACA(+) εμφάνιζαν μικρότερη επιβίωση σχετιζόμενη με το ηπατικό νόσημα στη διάρκεια των 200 μηνών παρακολούθησης (*HR 2.649, 95% CI 1.492-4.703, p=0.001*). Μάλιστα, το αποτέλεσμα αυτό ήταν ανεξάρτητο από το Globe Score ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Στο υποσύνολο των 509 ασθενών με διαθέσιμη ελαστογραφία φάνηκε ότι οι ασθενείς anti-gp210 (+) εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές ελαστογραφίας κατά τη διάγνωση και η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η αύξηση της τιμής της ελαστογραφίας συσχετίστηκε με δυσμενέστερη επιβίωση. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, που ακολούθησε, προέκυψε ο συνδυασμός anti-gp210(+)/anti-ACA(+) ως παράγοντας κινδύνου για δυσμενέστερη πρόγνωση ανεξάρτητα από την ελαστογραφία κατά τη διάγνωση (*HR 4.969, 95% CI 1.088-22.692, p=0.039*).

Στα ενδιαφέροντα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ανήκει το εύρημα ότι ακόμα και οι ασθενείς που κατά τη διάγνωση βρίσκονται σε αρχικό στάδιο (στάδιο I,II) εάν έχουν anti-gp210(+)/anti-ACA(+) θα έχουν συχνότερα εξέλιξη της νόσου σε ηπατική ανεπάρκεια (*HR 6.419, 95% CI 1.645-25.042, p=0.007*). Επίσης, ασθενείς αρχικού σταδίου με anti-gp210(+)/anti-ACA(+) θα εμφανίσουν πιο συχνά επιπλοκές σχετιζόμενες με πυλαία υπέρταση.

Στους περιορισμούς της μελέτης ανήκει το μικρό δείγμα των ασθενών με ταυτόχρονη παρουσία anti-gp210 (+) / anti-ACA (+) και παράλληλα ο περιορισμένος αριθμός κλινικών συμβάντων. Επίσης, τα ποσοστά ασθενών με θετικά anti-gp210 (+), 35.9% και θετικά anti-ACA (+), 23.7% ενώ είναι συμβατά με τη βιβλιογραφία ασιατικών μελετών υπερβαίνουν τα αντίστοιχα ποσοστά ευρωπαϊκών μελετών (16.7% anti-gp210 (+) *Hardar et al, Liver Int 2021, 4.5% anti-gp210 (+) Gatselis et al, Autoimmunity 2013*).

Η μελέτη προσπάθησε να απαντήσει σε ερωτήματα που αφορούν στον προγνωστικό ρόλο των ειδικών για την ΠΧΧ αντιπυρηνικών αντισωμάτων καθώς δεν υπάρχουν μεμονωμένες ειδικές συστάσεις από την κατευθυντήριες οδηγίες. Συνεκτιμώντας, τα δεδομένα της παρούσας μελέτης σχετικά με την κλινική - εργαστηριακή εικόνα κατά την διάγνωση των ασθενών anti-gp210 (+) όπως και τα χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία και τη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών είναι σημαντικό να υπάρξουν μεγαλύτερες σειρές ασθενών που θα αναδείξουν εάν και με ποια κριτήρια αυτή η υποομάδα

ασθενών θα πρέπει να ανιχνεύεται συστηματικά και να θεραπεύεται εγκαίρως με δεύτερης γραμμής φάρμακα βάση της ανταπόκρισης.

Βασιλική Λυγούρα

Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Παν/μίου Θεσσαλίας,

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος,

Πλήρες Μέλος του Ευρωπαϊκού Δικτύου Σπανίων Ηπατολογικών Νοσημάτων (ERN-Rare Liver),

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα