

Πρόλογος

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ) αποτελεί μια άγνωστης αιτιολογίας και σχετικά σπάνια νόσο του ήπατος, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία υπεργαμμασφαιριναιμίας, αυτοαντισωμάτων και χρόνιας νεκροφλεγμονώδους βλάβης του ηπατικού παρεγχύματος, η οποία οδηγεί στην κίρρωση και την ηπατική ανεπάρκεια. Αν και θεωρείται ότι προσβάλλει γυναίκες νεαρής ηλικίας, στην πραγματικότητα ο έλεγχος για ΑΗ θα πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή με ηπατική νόσο. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της νόσου με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με ΑΗ.

Οι παρακάτω οδηγίες αποτελούν σύνοψη των υπάρχοντων επιστημονικών δεδομένων και έχουν ως στόχο να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Οι ανασκοπήσεις, οι συστάσεις επισήμων διεθνών οργανισμών, αλλά και η εμπειρία των συγγραφέων απετέλεσαν την πηγή των δεδομένων. Έγινε προσπάθεια για συνοπτική παρουσίαση των βασικών σημείων χωρίς να μειωθεί η ουσία, αλλά σε καμιά περίπτωση δεν καλύπτονται όλες οι περιπτώσεις, για τις οποίες απαιτείται η προσφυγή σε εξειδικευμένο ιατρό.

Επιδημιολογία

Η ΑΗ προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες (αναλογία 3,6:1). Μπορεί να παρατηρηθεί σε όλες τις φυλές και τις ηλικίες, αλλά επιδημιολογικά στοιχεία υπάρχουν κυρίως για την Καυκάσια φυλή, όπου η επίπτωση και ο επιπολασμός υπολογίζονται σε 1-2 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ανά έτος και 11-17 ασθενείς ανά 100.000 άτομα, αντίστοιχα. Η ύπαρξη ωστόσο υποκλινικών μορφών δεν βοηθά στην εκτίμηση της πραγματικής συχνότητας της νόσου. Υπολογίζεται ότι σε κάποιες χώρες έως και 20% των ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια μπορεί να πάσχουν από ΑΗ, αλλά το ποσοστό είναι αρκετά μικρότερο σε χώρες με υψηλό επιπολασμό ιογενών ηπατιτιδών. Διαφορές στην επιδημιολογία της νόσου ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και τη φυλή δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς, αλλά πιθανόν να έχουν σημασία στην κλινική εκδήλωση και πορεία των ασθενών με ΑΗ.

Παθογένεια

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί που σχετίζονται με την παθογένεια της ΑΗ δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί, θεωρείται ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η διαταραχή του ανοσολογικού συστήματος με την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Υπέρ της ανοσολογικής διαταραχής

συνηγορούν τα εξής : α. η ΑΗ σχετίζεται με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, β. η φλεγμονώδης διήθηση του ήπατος αποτελεί χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα, γ. η εμφάνιση αυτόματων αναζωπυρώσεων και δ. η καλή ανταπόκριση στα ανοσοκατασταλτικά. Η ΑΗ μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με γενετική προδιάθεση υπό την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. Συγκεκριμένοι HLA απλότυποι σχετίζονται με αυξημένο (π.χ. DRB1*0301 / DRB1*0401 στους Καυκάσιους και DRB1*0405 στους Ιάπωνες) ή μειωμένο κίνδυνο (π.χ. DRB1*1501) εμφάνισης της νόσου. Η επίδραση άλλων γονιδίων στην εμφάνιση της νόσου χρήζει περαιτέρω επιβεβαίωσης.

Σημαντικό επίσης ρόλο στην παθογένεια της ΑΗ φαίνεται ότι παίζει η διαταραχή των ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν το σημαντικό ρόλο των T ρυθμιστικών (CD4+ CD25+) κυττάρων, τα οποία υπολείπονται τόσο σε αριθμό όσο και σε λειτουργία. Οι διαταραχές αυτές σχετίζονται με την βαρύτητα της νόσου και αποκαθίστανται στο φυσιολογικό μετά από την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Διάγνωση

Χαρακτηριστικό της νόσου είναι η ετερογένεια στην κλινική εικόνα. Το κλινικό φάσμα κυμαίνεται από υποκλινική μη προϊούσα νόσο έως κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια. Έτσι, το 1/3 περίπου των ασθενών με ΑΗ είναι ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση (μερικοί ακόμη και με κίρρωση), ενώ σημαντικό ποσοστό ασθενών (40%) θα εμφανισθεί με εικόνα οξέος ικτερικού επεισοδίου. Η μετάπτωση σε χρόνια ηπατίτιδα μέσω πορείας με εξάρσεις και υφέσεις είναι συνήθης, γι' αυτό οι ασυμπτωματικοί ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται υπό παρακολούθηση για το ενδεχόμενο ενεργοποίησης της νόσου. Υπολογίζεται ότι το 40% των ασθενών με σοβαρή νόσο που δεν θα λάβει θεραπεία θα καταλήξει εντός 6μηνου.

Η διάγνωση στηρίζεται στην παρουσία κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων, την ιστολογική εικόνα, την υπεργαμμασφαιριναιμία με την παρουσία αυτοαντισωμάτων και τον αποκλεισμό άλλων αιτιών χρόνιας ηπατίτιδας. Κατανάλωση αλκοόλ και λήψη φαρμάκων με πιθανή ηπατοτοξικότητα πρέπει πάντα και ενδελεχώς να διερευνώνται. Στη δεκαετία του '90 συναντήσεις ειδικών κατέληξαν στα διαγνωστικά κριτήρια και σε ένα διαγνωστικό σύστημα που στηρίζεται στη βαθμολόγηση συγκεκριμένων κλινικοεργαστηριακών δεδομένων. Με βάση την βαθμολόγηση, η νόσος θεωρείται ως πιθανή ή σίγουρη. Παρόλο που τα συστήματα βαθμολόγησης προτάθηκαν αρχικά ως μέσο για την επιλογή της θεραπείας, γρήγορα υιοθετήθηκαν για την εκτίμηση ασθενών με αμφίβολη διάγνωση. Σύνολο 10 ή

περισσότερων βαθμών πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι ενδεικτικό πιθανής ΑΗ, ενώ με >15 βαθμούς η νόσος θεωρείται βέβαιη. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε ένα απλοποιημένο πρακτικό σύστημα για τη διάγνωση της ΑΗ απαραίτητο και χρηστικό στην καθημερινή κλινική πράξη. Τα κριτήρια αυτού του συστήματος περιλαμβάνουν: α) χαρακτηριστική για ΑΗ ιστολογία, β) υψηλούς τίτλους κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων ($\geq 1/40$) (στα παιδιά & οι μικρότεροι τίτλοι είναι αξιολογήσιμοι) γ) αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών [IgG] και δ) αρνητικός έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα (**Πίνακας 1**).

Πίνακας 1: Απλοποιημένα διαγνωστικά κριτήρια για την αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ)
(Hennes EM et al Hepatology 2008; 48: 169-176)

Παράμετροι	Εύρημα	Πόντοι
Αυτοαντισώματα	ANA ή SMA ή anti-LKM $\geq 1/40$	1
	ANA ή SMA ή anti- LKM $\geq 1/80$	2
	anti-SLA/anti-LP (+) (>20 units)	2
IgG	Ανώτερα φυσιολογικά	1
	>1.10 φορές του φυσιολογικού	2
Ηπατική Ιστολογία	Συμβατή με ΑΗ	1
	Τυπική ΑΗ	2
Απουσία Ιογενούς Ηπατίτιδας	Ναι	2
	Όχι	0

Βέβαιη ΑΗ: ≥ 7 - Πιθανή ΑΗ: 6

ANA: αντιπυρηνικά αντισώματα, SMA: αντισώματα έναντι λείων μυϊκών ινών, LKM: αντιμικροσωμακά αντισώματα (anti-Liver Kidney Microsomal), anti-SLA: αντισώματα έναντι διαλυτού ηπατικού αντιγόνου. anti-LP: αντισώματα έναντι ήπατος-παγκρέατος

Η ΑΗ διακρίνεται σε δύο βασικούς τύπους ανάλογα με το είδος των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων. Ο τύπος 1 σχετίζεται με την παρουσία αντιπυρηνικών (ANA: antinuclear) ή έναντι λείων μυϊκών ινών (SMA: anti-smooth muscles) αντισωμάτων στον ορό και αφορά το 80% των ασθενών. Από τους ασθενείς με τύπου 1 ΑΗ, το 70% είναι γυναίκες μεταξύ 16-30 ετών. Οι τίτλοι των αυτοαντισωμάτων παρουσιάζουν διακύμανση κατά τη θεραπεία και δεν σχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου ή την απάντηση στη θεραπεία. Ο τύπος 2 ΑΗ απαντάται συχνότερα στην Ευρώπη, αφορά κυρίως παιδιά και

σχετίζεται με την παρουσία αντιμικροσωμιακών αντισωμάτων (anti-LKM1: anti-Liver Kidney Microsomal) ή anti-LC1 (anti-liver cytosolic-1) χωρίς την παρουσία ANA.

Ένα 10-30% των ασθενών με ΑΗ μπορεί να έχουν αντισώματα έναντι διαλυτού ηπατικού αντιγόνου (anti-SLA: anti-soluble liver antigen) ή αντισώματα έναντι ήπατος-παγκρέατος (anti-LP: anti-liver pancreas antigen). Αυτά τα αντισώματα είναι τα πιο ειδικά στην ΑΗ και μπορεί να αποτελέσουν χρήσιμο εργαλείο στη διάγνωση τύπου 1 ΑΗ, όταν τα συμβατικά αυτοαντισώματα είναι αρνητικά. Γενικά, δεν υπάρχουν ειδικά αυτοαντισώματα για ΑΗ, ενώ οι χαμηλοί τίτλοι δεν αποκλείουν τη διάγνωση, ούτε και οι υψηλοί τίτλοι την επιβεβαιώνουν. Ασθενείς με ΑΗ χωρίς την παρουσία αυτοαντισωμάτων αρχικά, δεν αποκλείεται να τα εμφανίσουν αργότερα στην πορεία της νόσου. Έχουν επίσης περιγραφεί και περιπτώσεις με αντίχνευση άλλων αυτοαντισωμάτων όπως τα περιπυρηνικά έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (p-ANCA), έναντι του υποδοχέα της ασιαλογλυκοπρωτεΐνης (anti-ASGPR) και έναντι της χρωματίνης του *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Η διαγνωστική τους αξία περιορίζεται σε περιπτώσεις όπου τα κλασικά αυτοαντισώματα δεν ανευρίσκονται αλλά και στη ταξινόμηση της νόσου.

Η βιοψία ήπατος κρίνεται ως απαραίτητη εξέταση για τη διάγνωση της ΑΗ και για τον καθορισμό των θεραπευτικών χειρισμών. Στις αμφίβολες περιπτώσεις είναι το βασικότερο όπλο. Στις περιπτώσεις με οξεία προσβολή η θεραπεία πρέπει να αρχίζει άμεσα και δεν δικαιολογείται καθυστέρηση λόγω δυσκολίας διενέργειας βιοψίας ήπατος. Η περιπυλαία ηπατίτιδα (interface hepatitis) αποτελεί τυπικό χαρακτηριστικό της ΑΗ και απαντάται στο 85-98% των ασθενών. Άλλα χαρακτηριστικά που βοηθούν τη διάγνωση είναι ο σχηματισμός ροζετών, η εμπειρόλεση και η πλασματοκυτταρική διήθηση. Η παρουσία περιπυλαίων λεμφοκυττάρων ή λεμφοκυτταρικής φλεγμονής, οιδήματος και ηπατοκυτταρικής νέκρωσης είναι συχνά και χαρακτηριστικά ευρήματα. Πρέπει να σημειωθεί ότι το 1/3 των ασθενών με ΑΗ έχουν λίγα ή καθόλου πλασματοκύτταρα στα πυλαία διαστήματα ή στα λόβια.

Η ΑΗ πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση κάθε ασθενούς με ηπατοπάθεια ή με κίρρωση. Η διαφορική διάγνωση από φαρμακευτική ηπατίτιδα (εξ' υπερευαισθησίας) ή άλλα αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος που μπορεί να μοιάζουν με την ΑΗ, όπως η πρωτοπαθής χολική κίρρωση και η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι συχνά δύσκολη. Τα νοσήματα αυτά μπορεί να έχουν κλινικά, εργαστηριακά ή ιστολογικά ευρήματα που μοιάζουν με την ΑΗ. αλλά και η ΑΗ μπορεί να εμφανίζει στοιχεία παρόμοια με εκείνα της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης ή της σκληρυντικής χολαγγειίτιδας. Τα μη ειδικά αυτά ευρήματα σε πολλές περιπτώσεις οδηγούν με βάση τα συστήματα βαθμολόγησης στη διάγνωση της ΑΗ. Υπολογίζεται ότι το 19% και 0% των ασθενών με

πρωτοπαθή χολική κίρρωση έχει με βάση το αρχικό σύστημα βαθμολόγησης ως πιθανή ή βέβαιη αντίστοιχα τη διάγνωση της ΑΗ. Προσεκτική κλινική εκτίμηση και βιοψία ήπατος απαιτούνται προκειμένου να καθορισθεί ο φαινότυπος της αυτοάνοσης εκδήλωσης και να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία.

Οι δείκτες ΑΗ μπορεί να συνοδεύουν οποιαδήποτε περίπτωση οξείας ή χρόνιας ηπατοπάθειας, ενώ το 5% των ασθενών με ΑΗ έχει ανιχνεύσιμα ΑΜΑ χωρίς όμως εργαστηριακή εικόνα χολοστατικής νόσου. Στα παιδιά η ΑΗ μπορεί να συνυπάρχει με εικόνα σκληρυντικής χολαγγειίτιδας με ή χωρίς ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Η χολαγγειογραφική απεικόνιση είναι απαραίτητη για παιδιά ή ενήλικες με ΑΗ και ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή όταν μετά από 3μηνο χορήγησης ανοσοκατασταλτικής αγωγής η νόσος δεν υποχωρεί. Σημειώνεται ότι στο 30-50% των ασθενών με ΑΗ συνυπάρχουν και άλλες αυτοάνοσες νόσοι (**Πίνακας 2**). Η ανταπόκριση στη θεραπεία αποτελεί στοιχείο συνηγορητικό της διάγνωσης της ΑΗ. Η νόσος παρουσιάζει σχεδόν πάντα καλή ανταπόκριση σε επαρκή ανοσοκατασταλτική αγωγή και σχεδόν πάντα υποτροπιάζει εντός μηνών με τη διακοπή της ανοσοκαταστολής.

Πίνακας 2: Νοσήματα σχετιζόμενα με αυτοάνοση ηπατίτιδα

Νόσημα	Επιπολασμός σε αυτοάνοση ηπατίτιδα
Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα	10-25%
Πρωτοπαθής χολική κίρρωση	4-14%
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα	2-8%
Σακχαρώδης Διαβήτης	7-9%
Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος Εντέρου	2-8%
Ψωρίαση	3%
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	2-5%
Σύνδρομο Sjogren	1-4%
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος	1-2%
Κοιλιοκάκη	1-2%
Σπειραματονεφρίτιδα	1%

Η ΑΗ μπορεί να υποτροπιάσει μετά τη μεταμόσχευση ήπατος σε ποσοστό 8-12% στο 1^ο έτος και 36-68% στα 5 έτη. Η διάγνωση της ΑΗ μετά τη μεταμόσχευση στηρίζεται στη συνεκτίμηση ιστολογικών, ανοσολογικών και βιοχημικών παραμέτρων (**Πίνακας 3**). Από την άλλη πλευρά έχει παρατηρηθεί το φαινόμενο της «de novo» ΑΗ μετά από μεταμόσχευση ήπατος που έγινε για οποιαδήποτε άλλο λόγο. Πρόκειται για μια σπάνια επιπλοκή που εμφανίζεται μετά από τη μεταμόσχευση ήπατος και θεωρείται ως μια μορφή καθυστερημένης κυτταρικής απόρριψης μοσχεύματος. Παρατηρείται στο 2.5% - 3.4% των ασθενών, κυρίως στα παιδιά. Δεν είναι ξεκάθαρο αν η ανοσολογική απάντηση στρέφεται ενάντι αλλο-αντιγόνων ή αυτο-αντιγόνων ή οφείλεται σε διαταραχή της αντιγονοπαρουσίασης. Επιπλέον είναι δυνατόν να υπάρχουν άτυπα αυτοαντισώματα έναντι της glutathione S-τρανσφεράσης T1 (anti-GSTT1). GSTT1. Η de novo ΑΗ φαίνεται να ανταποκρίνεται στην ανοσοκαταστολή.

Πίνακας 3: Κριτήρια διάγνωσης υποτροπής αυτοάνοσης ηπατίτιδας μετά τη μεταμόσχευση ήπατος

-
- Μεταμόσχευση ήπατος για αυτοάνοση ηπατίτιδα
 - Αυτοαντισώματα σε σημαντικό τίτλο
 - Εμμένουσα αύξηση τρανσαμινασών (>2 του φυσιολογικού)
 - Αυξημένες ανοσοσφαιρίνες ορού
 - Διαγνωστική ή συμβατή ιστολογική εικόνα
 - Εξάρτηση από τα κορτικοστεροειδή
 - Αποκλεισμός άλλων αιτίων δυσλειτουργίας του μοσχεύματος (π.χ απόρριψη, λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας C)
-

Διάγνωση: Συστάσεις

- Η διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας (ΑΗ) τίθεται όταν υπάρχουν συμβατά συμπτώματα-σημεία, βιοχημικά, ορολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά, και εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια χρόνιας ηπατίτιδας.
- Η διάγνωση με το απλοποιημένο διαγνωστικό σύστημα βαθμολόγησης βασίζεται σε 4 μείζονα κριτήρια: (1) αυξημένα IgG (2) χαρακτηριστικά αυτοαντισώματα (ANA, SMA, LKM, SLA/LP) (3) ειδικά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά (4) απουσία ιογενούς ηπατίτιδας.
- Το απλοποιημένο διαγνωστικό σύστημα βαθμολόγησης έχει σχετικά χαμηλό ποσοστό ανίχνευσης σε κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια και στα παιδιά.
- Με βάση το είδος των αυτοαντισωμάτων, η ΑΗ διακρίνεται σε τύπο 1 (ANA/SMA) και τύπο 2 (αντι-LKM1). Τα αντι-LKM1 πρέπει πάντα να αναζητούνται προκειμένου να μη διαλάθει η διάγνωση της ΑΗ.
- Ασθενείς αρνητικοί για συμβατικά αυτοαντισώματα αλλά με πιθανότητα για ΑΗ πρέπει να ελέγχονται με άλλους ορολογικούς δείκτες (anti-SLA, pANCA, anti-LP).
- Η βιοψία αποτελεί βασικό όπλο για τη διάγνωση αλλά και για τον καθορισμό της πρόγνωσης και των θεραπευτικών χειρισμών.
- Αποκλεισμός σκληρυντικής χολαγγειίτιδας με χολαγγειογραφία προτείνεται για α) ενήλικες που δεν ανταποκρίνονται μετά 3μηνη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, β) για παιδιά με ΑΗ και γ) ενήλικες με ΑΗ και ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.
- Η απάντηση σε επαρκή ανοσοκατασταλτική αγωγή αποτελεί κριτήριο της διάγνωσης της ΑΗ.

Θεραπεία

Ένδειξη θεραπείας

Ένδειξη χορήγησης θεραπείας έχει κάθε ασθενής με ΑΗ και ένα από τα ακόλουθα: α) αύξηση των αμινοτρανσφερασών (ALT/AST) ≥ 10 φορές των ανώτερων φυσιολογικών τιμών (ΑΦΤ), β) αύξηση των ALT/AST ≥ 5 ΑΦΤ και των γ-σφαιρινών ≥ 2 ΑΦΤ, γ) ευρήματα γεφυροποιού ή λοβιδιακής νέκρωσης στη βιοψία ήπατος, δ) κίρρωση με παρουσία οποιουδήποτε βαθμού φλεγμονή στη βιοψία, ε) παιδική ή νεαρή ηλικία και στ) ύπαρξη συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την ΑΗ (π.χ. αδυναμία, αρθραλγίες), τουλάχιστον δοκιμαστικά για εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Αν δεν εκπληρώνεται κανένα από τα παραπάνω κριτήρια, η τελική απόφαση θα πρέπει να ληφθεί εκτιμώντας το όφελος και τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από την ανοσοκατασταλτική αγωγή, όπως είναι η χορήγηση α) κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ψυχιατρικές ασθένειες, δύσκολα ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή αρτηριακή υπέρταση, οστεοπόρωση και β) αζαθειοπρίνης σε ασθενείς με γνωστή πλήρη έλλειψη S-μεθυλτρανσφεράσης της θειοπουρίνης (TPMT) ή σοβαρή παν-κυτταροπενία (WBC $<2.5 \times 10^9/L$ ή PLT $<50 \times 10^9/L$). Σε ασθενείς με λευκοπενία, παρόλο που συνήθως το αίτιο της λευκοπενίας είναι ο υπερσπληνισμός, συνιστάται η μέτρηση της TPMT. Οι ασθενείς που τελικά δεν υποβάλλονται σε θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3-6 μήνες και να υποβληθούν σε επαναληπτική βιοψία ήπατος μετά από 2-3 έτη.

Θεραπεία δεν χορηγείται σε ασθενείς με κίρρωση χωρίς στοιχεία νεκροφλεγμονής στη βιοψία ήπατος ή με εγκατεστημένη μη αντιρροπούμενη νόσο, λόγω υψηλού κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από την ανοσοκατασταλτική αγωγή. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3-6 μήνες. Οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση παραπέμπονται σε μεταμοσχευτικό κέντρο για αξιολόγηση.

Θεραπευτικά σχήματα

Ο στόχος της θεραπείας είναι η ύφεση της νόσου και η αποφυγή ανάπτυξης κίρρωσης και των επιπλοκών αυτής.

Φαρμακευτική αγωγή: α) Φάση εφόδου με μονοθεραπεία πρεδνιζολόνης 60 mg/ημέρα ή με συνδυασμό πρεδνιζολόνης 30-60 mg/ημέρα και αζαθειοπρίνης 1-2 mg/kg/ημέρα, ενώ ακολουθεί προοδευτική μείωση της πρεδνιζολόνης, και β) Φάση συντήρησης, όπου η πρεδνιζολόνη χορηγείται από 2,5 ως και 20mg (σε περίπτωση μονοθεραπείας) (**Πίνακας 4**). Εναλλακτικά της πρεδνιζολόνης συχνά χρησιμοποιείται η μεθυλ-πρεδνιζολόνη σε αναλογία δόσης μεθυλ-πρεδνιζολόνης:πρεδνιζολόνης 4:5.

Πίνακας 4. Θεραπευτικά σχήματα σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα

Εβδομάδα	Μονοθεραπεία*		Συνδυασμός*
	Πρεδνιζολόνη (mg/ημέρα)	Πρεδνιζολόνη (mg/ημέρα)	Αζαθειοπρίνη (mg/ημέρα)
1 ^η	60	30	50
2 ^η	40	20	50
3 ^η	30	15	100
4 ^η	30	15	100
5 ^η	20 (συνήθης δόση συντήρησης)	10	100
6 ^η		7,5	100
7-8 ^η		0-5 (δόση συντήρησης)	100

Σε κάποιες περιπτώσεις (π.χ. επί διαγνωστικών διλημάτων και μέχρι οριστικοποίησης της διάγνωσης), ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί αρχικά σε μονοθεραπεία με πρεδνιζολόνη και έπειτα να του χορηγηθεί συνδυασμός πρεδνιζολόνης με αζαθειοπρίνη

Στον **Πίνακα 5** παρουσιάζονται οι βασικές αρχές παρακολούθησης των ασθενών υπό θεραπεία. ΑΗ που εκδηλώνεται ως οξεία ηπατική ανεπάρκεια και συνήθως χρήζει επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος, ειδικά αν οι αμινοτρανσφεράσες δεν βελτιωθούν μετά από χορήγηση στεροειδών για 1 εβδομάδα.

Πίνακας 5. Κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα

	Προ	Υπό	Υπό	Διακοπή	Διακοπή	Εκτίμηση
	θεραπείας	θεραπεία προ ύφεσης	θεραπεία μετά ύφεση	θεραπείας	θεραπείας υπό ύφεση	υποτροπής ^
		Ανά 4 εβδ.	Ανά 3-6 μήνες	Ανά 3 εβδ. για 3 μήνες	Ανά 3-6 μήνες	
Φυσική εξέταση	+	+	+	+	+	+
Βιοψία ήπατος*	+			+		+
Γενική	+	+	+	+	+	+

αίματος						
AST/ALT	+	+	+	+	+	+
γGT	+	+	+	+	+	+
γ-σφαιρίνες	+	+	+	+	+	+
Χολερυθρίνη	+	+	+	+	+	+
PT (INR)	+	+	+	+	+	+
Αυτοαντισώμ	+					+
ατα						
Θυρεοειδικός	+					+
έλεγχος						
Έλεγχος ιών	+					
ηπατίτιδας**						

*Η βιοψία ήπατος βοηθά στη λήψη απόφασης για διακοπή της θεραπείας

** Εκτίμηση για εμβολιασμό έναντι ηπατίτιδας A και B ή χημειοπροφύλαξης σε χρόνιους ανενεργούς φορείς ιού ηπατίτιδας B ή ίσως σε HBsAg αρνητικούς και anti-HBc θετικούς ασθενείς με πιθανή «λανθάνουσα» HBV λοίμωξη

^Εμφανίζεται σε 80% των ασθενών μετά τη διακοπή της αγωγής.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Και τα 2 θεραπευτικά σχήματα θεωρούνται το ίδιο αποτελεσματικά, αλλά ο συνδυασμός προτιμάται ειδικά: α) σε παιδιά, και β) σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών ή με παρενέργειες από τα κορτικοστεροειδή με αποτέλεσμα τον κίνδυνο κακής συμμόρφωσης. Η αζαθειοπρίνη αποφεύγεται σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας, με σοβαρή παν-κυτταροπενία ή πλήρη έλλειψη TPMT (από την οποία πάσχει το 0,5% του πληθυσμού) και κατά την κύηση. Επίσης σε ασθενείς με ίκτερο και γενικότερα σε παροξυσμό της νόσου προτιμάται η μονοθεραπεία με κορτιζόνη λόγω της ηπατοτοξικότητας της αζαθειοπρίνης (**Πίνακας 6**).

Πίνακας 6. Κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες κορτικοστεροειδών και αζαθειοπρίνης

A. Παρενέργειες κορτικοστεροειδών (ως και 80% των ασθενών)*

Ακμή
 Πανσεληνοειδές προσωπείο
 Ύβος βουβαλιού
 Παχυσαρκία

Σακχαρώδης Διαβήτης

Αρτηριακή υπέρταση

Καταρράκτης

Οστεοπόρωση

Αυξημένος κίνδυνος για λοιμώξεις

B. Παρενέργειες αζαθειοπρίνης (ως και 25% των ασθενών)

Ναυτία

Έμετοι,

Διαρροϊκό σύνδρομο

Κοιλιακό άλγος

Ηπατοτοξικότητα

Παγκρεατίτιδα

Εξάνθημα

Λευκοπενία[^]

Τερατογένεση(?)

*Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογικό έλεγχο και μέτρηση οστικής πυκνότητας κάθε 1-2 έτη και να λαμβάνουν προληπτικά συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D.

[^]Ασθενείς με προϋπάρχουσα λευκοπενία ή εμφάνιση αυτής κατά τη θεραπεία με αζαθειοπρίνη χρήζουν προσδιορισμού της TPMT (S-μεθυλτρανσφεράσης της θειοπουρίνης).

Εκτίμηση ανταπόκρισης στη θεραπεία

Πλήρης ύφεση: ορίζεται ως η επάνοδος στα φυσιολογικά όρια όλων των παραμέτρων φλεγμονής συμπεριλαμβανομένων των ιστολογικών βλαβών. Επιτυγχάνεται σε ποσοστό 70% και 90% των ασθενών μετά από 2 και 3 έτη θεραπείας, αντιστοίχως. Οι ασθενείς με πλήρη ύφεση έχουν τη μικρότερη πιθανότητα υποτροπής και το μέγιστο όφελος επιβίωσης.

Μερική ύφεση: ορίζεται η αδυναμία επίτευξης πλήρους ύφεσης παρά τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή.

Μη ανταπόκριση στη θεραπεία: παρατηρείται στο 10% των ασθενών και χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιδείνωση της κλινικής, βιοχημικής και/ή ιστολογικής εικόνας του ασθενούς παρά τη χορήγηση της κλασικής θεραπείας. Σε ασθενείς με μερική ύφεση ή μη ανταπόκριση θεωρείται απαραίτητη η επανεκτίμηση όσον αφορά την: α) ορθότητα της

διάγνωσης, β) συμμόρφωση και/ή ύπαρξη δυσαπορρόφησης, γ) πιθανή αύξηση στη δοσολογία της πρεδνιζολόνης (ως και 60 mg/ημέρα) και/ή αζαθειοπρίνης (ως και 2 mg/kg/ημέρα) ή χορήγηση εναλλακτικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (π.χ. μυκοφαινολικό οξύ), και γ) ανάγκη μεταμόσχευσης ήπατος.

Υποτροπή: ορίζεται η αύξηση των αμινοτρανσφερασών σε επίπεδα >3πλάσιο των ΑΦΤ και/ή των γ-σφαιρινών σε επίπεδα ≥ 2 g/dL κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά την πλήρη διακοπή της αγωγής. Στην περίπτωση αυτή απαιτείται επανεκτίμηση της διάγνωσης, επιβεβαίωση της συμμόρφωσης και συνήθως επαναχορήγηση της κλασικής θεραπείας.

Διακοπή ανοσοκατασταλτικής αγωγής

Μπορεί να δοκιμαστεί σε ασθενείς που έχουν καλή πρόγνωση και μικρό κίνδυνο υποτροπής (π.χ. απουσία κίρρωσης, ταχεία επίτευξη πλήρους ύφεσης, ΑΗ τύπου 1). Προϋποθέτει συζήτηση με τον ασθενή, την πλήρη ύφεση της ΑΗ για τουλάχιστον 24 μήνες και την απουσία φλεγμονής στη βιοψία ήπατος (η ιστολογική ύφεση έπεται της βιοχημικής κατά 3-12 μήνες). Διακόπτεται πρώτα η πρεδνιζολόνη (ύστερα από προοδευτική μείωση π.χ. 2,5mg/μήνα) και ακολουθεί η αζαθειοπρίνη (απλή διακοπή της δόσης των 50 mg ή μείωση κατά 50 mg κάθε 3 μήνες σε χορήγηση υψηλότερης δόσης) πάντα υπό στενή παρακολούθηση.

Οι υποτροπές μετά τη διακοπή της θεραπείας σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου και τον θάνατο, αλλά και με αυξημένη συχνότητα παρενεργειών από τα φάρμακα. Η πιθανότητα υποτροπής ανέρχεται συνολικά στο 80%. Η στρατηγική για μείωση των επεισοδίων υποτροπής και επαναθεραπείας ουσιαστικά χαράσσεται μετά την πρώτη υποτροπή. Ειδικότερα, η έναρξη συνδυασμού κορτιζόνης και αζαθειοπρίνης μέχρι την κλινικοεργαστηριακή ύφεση είναι η προτεινόμενη θεραπεία. Η δόση της αζαθειοπρίνης μπορεί να αυξηθεί στα 2 mg/kg ημερησίως με προοδευτικά μειούμενη τη δόση της κορτιζόνης. Η αζαθειοπρίνη μπορεί ακολούθως να συνεχιστεί για ακαθόριστο χρονικό διάστημα. Μία άλλη επιλογή είναι να χορηγηθεί κορτιζόνη σε δόση που θα διατηρεί τις αμινοτρανσφεράσες μέχρι το πολύ 3πλάσιες του ανώτερου φυσιολογικού. Το 87% των ασθενών παραμένει σε ύφεση με μακροχρόνια χορήγηση 10 mg πρεδνιζόνης ημερησίως ή και ακόμα μικρότερης δόσης. Η χορήγηση βουδεσονίδης μπορεί να δοκιμασθεί αντί της πρεδνιζολόνης προκειμένου να διατηρηθεί η ύφεση με λιγότερες παρενέργειες. Η αγωγή συντήρησης μπορεί να διακοπεί και το 12% των ασθενών να παραμείνει σε ύφεση όπως διαπιστώνεται μετά από 69 μήνες παρακολούθησης.

Εναλλακτικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (Πίνακας 7).

Η αποτυχημένη θεραπεία οφείλει να αντιμετωπισθεί με 60 mg πρεδνιζόνης ημερησίως ή πρεδνιζολόνη 30 mg ημερησίως σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη 150 mg ημερησίως. Εναλλακτικά έχουν δοκιμασθεί σε εμπειρική βάση, σε ενήλικες κυρίως, διάφορα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η εμπειρία γενικά είναι περιορισμένη και καμιά από τις θεραπείες δεν μπορεί να ενσωματωθεί σε αλγόριθμο αντιμετώπισης.

Βουδεσονίδη. Ανήκει στα κορτικοστεροειδή αλλά μεταβολίζεται στο ήπαρ κατά 90% πριν περάσει στη συστηματική κυκλοφορία. Πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη που συμπεριέλαβε μη κίρρωτικούς ασθενείς με ΑΗ έδειξε ταχύτερη επίτευξη βιοχημικής ύφεσης και μικρότερη συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών με τη χορήγηση βουδεσονίδης σε σχέση με την πρεδνιζολόνη.

Κυκλοσπορίνη / Τακρόλιμους. Αποτελούν ισχυρά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Πιθανόν έχουν θέση σε ασθενείς με πτωχή ανταπόκριση στην κλασική θεραπεία, αλλά η χορήγησή τους συνδυάζεται με παρενέργειες.

Μυκοφαινολικό οξύ. Έχει δοκιμαστεί και σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη με πολύ καλά αποτελέσματα. Αποτελεί τον περισσότερο υποσχόμενο παράγοντα. Αποτελεί εναλλακτική λύση σε ασθενείς παιδικής ηλικίας ή με αντένδειξη για ή δυσανεξία στην αζαθειοπρίνη.

Πίνακας 7. Εναλλακτικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για θεραπεία αυτοάνοσης ηπατίτιδας

Φαρμακευτική ουσία (δοσολογία)	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Βουδεσονίδη (9 mg/24ωρο)	Ισχυρή τοπική δράση στο ήπαρ (“first pass effect”)	Όχι χορήγηση σε κίρρωση Έλλειψη μακροχρόνιας παρακολούθησης
Κυκλοσπορίνη (200-250 mg/24ωρο)	Ισχυρή ανοσοκατασταλτική δράση	Παρενέργειες (νεφροτοξικότητα)
Τακρόλιμους (2 mg/24ωρο)	Ισχυρή ανοσοκατασταλτική δράση	Παρενέργειες (νεφροτοξικότητα)
Μυκοφαινολικό οξύ (1.5-2.0 gr/24ωρο)	Μικρό ποσοστό παρενεργειών	Υψηλό κόστος

Συστάσεις θεραπεία

- Έναρξη θεραπείας ενδείκνυται σε ασθενείς με αμινοτρανσφεράσες >10πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ΑΦΤ) ή με αμινοτρανσφεράσες >5πλάσιο της ΑΦΤ σε συνδυασμό με >2πλάσια των ανώτερων φυσιολογικών επίπεδα γ-σφαιρινών και/ή ιστολογικές βλάβες συμβατές με γεφυροποιό ίνωση ή κίρρωση.
- Η έναρξη θεραπείας πρέπει πάντα να είναι εξατομικευμένη και αφού εκτιμηθεί ο κίνδυνος τυχόν παρενεργειών από τη θεραπεία.
- Ανοσοκατασταλτική θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ήπια νόσο ή ανενεργό κίρρωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις προτείνεται παρακολούθηση κάθε 3 - 6 μήνες. Στα παιδιά η θεραπεία πρέπει να γίνεται άμεσα μετά τη διάγνωση και ανεξαρτήτως συμπτωμάτων.
- Η αρχική θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση κορτικοειδών με ή χωρίς χορήγηση αζαθειοπρίνης. Ο συνδυασμός ενδείκνυται ιδιαίτερα σε παιδιά και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών από τις υψηλές δόσεις κορτικοειδών.
- Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει τη χορήγηση πρεδνιζολόνης (60 mg/ημέρα) ή του συνδυασμού πρεδνιζολόνης (30 mg/ημέρα) και αζαθειοπρίνης (1-2 mg/kg/ημέρα). Εναλλακτικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. βουδεσονίδη, μυκοφαινολικό οξύ) συνήθως δεν χορηγούνται ως αρχική θεραπεία.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για εκτίμηση της ανταπόκρισης σε αυτήν και εμφάνιση παρενεργειών.
- Οι ασθενείς υπό θεραπεία θα πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογικό έλεγχο και μέτρηση οστικής πυκνότητας κάθε 1-2 έτη και να λαμβάνουν προληπτικά συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D.
- Πριν από την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, θα πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη εμβολιασμού έναντι ιού ηπατίτιδας Α και Β ή προφύλαξης από αναζωπύρωση HBV λοίμωξης.
- Έλεγχος για τον προσδιορισμό αμινοτρανσφερασών, γ-σφαιρινών και χολερυθρίνης πρέπει να γίνεται κάθε 3-6 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

- Πλήρης διακοπή θεραπείας μπορεί να επιχειρηθεί μόνο σε ασθενείς με πλήρη ύφεση της ΑΗ για τουλάχιστον 24 μήνες και απουσία φλεγμονής στη βιοψία ήπατος.
- Κλινικά, εργαστηριακά και ιστολογικά δεδομένα συμβατά με ατελή (μερική) ανταπόκριση μετά από συνεχή θεραπεία 3 ετών οδηγούν στη λήψη θεραπείας συντήρησης με δόση κορτικοειδών ή αζαθειοπρίνης για εξάλειψη των συμπτωμάτων και τη διατήρηση της εργαστηριακής ύφεσης.
- Οι παρενέργειες των φαρμάκων πρέπει να αντιμετωπίζονται με μείωση της δόσης ή ακόμα και διακοπή τους.
- Η αντιμετώπιση του πρώτου επεισοδίου υποτροπής μετά τη διακοπή της θεραπείας γίνεται με συνδυασμό κορτικοειδών και αζαθειοπρίνης, όπως κατά την έναρξη, και ακολούθως προοδευτική μείωση της κορτιζόνης και συντήρηση με αζαθειοπρίνη (2 mg/kg ημερησίως) ή μικρή δόση πρεδνιζόνης (<10 mg/ημερησίως) σε ασθενείς που εμφανίζουν δυσανεξία στην αζαθειοπρίνη. Προοδευτική μείωση με στόχο τη διακοπή συστήνεται όταν ο ασθενής είναι σε βιοχημική ύφεση για τουλάχιστον 24 μήνες και μετά από προσεκτική εκτίμηση τυχόν κινδύνων νέας υποτροπής.
- Σε περιπτώσεις αστοχίας της θεραπείας ή δυσανεξίας στην αζαθειοπρίνη, το μυκοφαινολικό οξύ (2gr/ημερησίως από του στόματος) αποτελεί τον πιο υποσχόμενο εναλλακτικό παράγοντα.
- Ασθενείς με κίρρωση λόγω ΑΗ πρέπει να υποβάλλονται ανά 6μηνο σε υπερηχογράφημα για την έγκαιρη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου.
- Οι ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια, μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο με MELD >15 και/ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο πρέπει να εκτιμώνται για πιθανή μεταμόσχευση ήπατος.
- Στο 1/3 περίπου των ασθενών που θα μεταμοσχευτούν λόγω ΑΗ, η νόσος θα υποτροπιάσει. Συνδυασμός κορτικοειδών και αζαθειοπρίνης ή αυξημένες δόσεις κορτικοειδών αποτελούν τη θεραπεία για υποτροπή ΑΗ μετά τη μεταμόσχευση, ενώ θα πρέπει να χρησιμοποιείται και η βέλτιση δόση αναστολέα καλσινευρίνης (προτιμητέο το τακρόλιμους).

Βιβλιογραφία

1. Muratori L, Muratori P, Granito A, Pappas G, Cassani F, Lenzi M. Current topics in autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis.* 2010;42:757-64
2. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60:1611-29
3. Strassburg S, Manns M. Therapy of autoimmune hepatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2011; 25: 673–687
4. Lohse A, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2011; 55:171–182
5. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51:2193-213
6. 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
7. 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
8. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176
9. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66
10. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-553
11. Al Chalabi, Portmann BC, Bernal W, et al. Autoimmune hepatitis overlap syndrome : an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209-220