

Αυτοάνοση ηπατίτιδα
Σύγχρονες απόψεις

A. Μιχαήλ,
Γ.Β. Παπαθεοδωρίδης

*B' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα*

**Autoimmune hepatitis.
Current aspects**

Abstract at the end of the article

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα αποτελεί χρόνια νεκροφλεγμονώδη νόσο του ήπατος, που χαρακτηρίζεται από παρουσία αυτοαντισωμάτων και υπεργαμμασφαιριναιμία. Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τους άνδρες. Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά συνήθως εμφανίζεται μεταξύ της 6ης και 7ης δεκαετίας της ζωής. Η κλινική εικόνα ποικίλλει. Ένα ποσοστό ασθενών παρουσιάζει μη ειδικά συμπτώματα, σε άλλους η διάγνωση τίθεται όταν σε τυχαίο κλινικό ή εργαστηριακό έλεγχο ανευρίσκεται διαταραχή των βιοχημικών δοκιμασιών του ήπατος ή ηπατοσπληνομεγαλία, ενώ σπανιότερα η νόσος μπορεί να εισβάλλει με τη μορφή της οξείας ή της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας. Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη, αλλά γενετικοί παράγοντες φαίνεται ότι συμμετέχουν στην παθογένειά της. Με βάση τα αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται στο πλάσμα, έχουν καθιερωθεί δύο τύποι αυτοάνοσης ηπατίτιδας. Η αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου I αποτελεί την πιο συχνή μορφή και χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) ή και αντισωμάτων έναντι των λείων μυϊκών ινών (SMA), αντισωμάτων έναντι του κυτταροπλάσματος ουδετεροφίλων (συνηθέστερα p-ANCA) ή, σπανιότερα, από την παρουσία αντισωμάτων έναντι διαλυτών ηπατικών αντιγόνων ή αντιγόνων ήπατος-παγκρέατος (αντι-SLA/LP). Η αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου II χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων έναντι των μικροσωμίων ήπατος-νεφρού κυρίως τύπου 1 (αντι-LKM-1) ή και αντισωμάτων κατά κυτοσολίων ήπατος τύπου 1 (αντι-LC1) και εμφανίζεται συνήθως στην παιδική ηλικία. Εκτός των προαναφερθέντων, υπάρχουν και άλλα αυτοαντισώματα, η παρουσία των οποίων είτε ενισχύει τη διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας, είτε συμβάλλει στη διάγνωσή της σε περιπτώσεις που θεωρούνται κρυψιγενείς. Τα σύνδρομα αλληλοεπικάλυψης παρουσιάζουν χαρακτηριστικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας και πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης ή πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας. Η θεραπεία της αυτοάνοσης ηπατίτιδας συνίσταται στη χορήγηση κορτικοστεροειδών ή και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, εφόσον υπάρχουν οι απαραίτητες ενδείξεις. Η πλειονότητα των ασθενών ανταποκρίνεται στη θεραπεία, η οποία έχειδειχθεί ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής, παρατείνει την επιβίωση και καθυστερεί την ανάγκη για μεταμόσχευση ήπατος.

Λέξεις ευρετηρίου

Αντιμικροσωμιακά αντισώματα
Αντιπυρηνικά αντισώματα
Αντισώματα έναντι λείων μυϊκών ινών
Αυτοάνοση ηπατίτιδα
Κίρρωση ήπατος

*Υποβλήθηκε 23.1.2001
Εγκρίθηκε 15.5.2001*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται από υπεργαμμασφαιριναιμία, παρουσία μη όργανο-ειδικών αυτοαντισωμάτων, φλεγμονή του ηπατικού παρεγχύματος και, συχνά, ταχεία εξέλιξη σε κίρρωση του ήπατος και ηπατική ανεπάρκεια.^{1,2} Το κλινικό φάσμα της αυτοάνοσης ηπατίτιδας είναι ευρύ. Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά συνήθως εκδηλώνεται με-

ταξύ 6ης και 7ης δεκαετίας της ζωής. Αν και παλαιότερα η αυτοάνοση ηπατίτιδα πρωτοεκδηλωνόταν και κατά την εφηβεία, οι μορφές αυτές σήμερα ολοένα και σπανίζουν.³⁻⁵ Οι γυναίκες προσβάλλονται πιο συχνά από τους άνδρες (αναλογία γυναικών-ανδρών 4:1).⁶ Η εισβολή της νόσου ποικίλλει. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, οπότε η διάγνωση τίθεται με τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο και αποκάλυψη παθολογικών βιοχημικών δεικτών της ηπατικής λειτουργίας. Η πλειονό-

τητα των ασθενών παρουσιάζει μη ειδικά συμπτώματα, όπως εύκολη κόπωση, αρθραλγίες ή αρθρίτιδα, κοιλιακό άλγος, ενώ μερικές φορές η νόσος εισβάλλει με τη μορφή της οξείας ή κεραυνοβόλου ηπατίτιδας. Συχνά, επίσης, υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών που πρωτοεμφανίζονται με εικόνα κίρρωσης ήπατος με ή χωρίς ασκίτη, περιφερικά οιδήματα και σπληνομεγαλία.^{1,7}

2. ΤΥΠΟΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η καθιέρωση τύπων στην αυτοάνοση ηπατίτιδα βασίζεται στην ανίχνευση αυτοαντισωμάτων. Φαίνεται ότι η ταξινόμηση αυτή είναι χρήσιμη, αν και δεν είναι γνωστό εάν τα αυτοαντισώματα συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου. Σήμερα αναγνωρίζονται δύο τύποι αυτοάνοσης ηπατίτιδας.

2.1. Αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) ή και αντισωμάτων έναντι των λείων μυϊκών ινών (SMA). Παλαιότερα, αυτή η οντότητα ονομαζόταν λυκοειδής ηπατίτιδα, ιδιοπαθής αυτοάνοση χρονία ενεργός ηπατίτιδα ή κλασική αυτοάνοση χρονία ενεργός ηπατίτιδα.⁷ Είναι η πιο συχνή μορφή αυτοάνοσης ηπατίτιδας, τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής όσο και στην Ευρώπη, όπου αποτελεί τουλάχιστον το 80% του συνόλου των περιπτώσεων αυτοάνοσης ηπατίτιδας.^{2,8} Σύγχρονα δεδομένα γενετικών, κλινικών και ορολογικών μελετών έχουν δείξει ότι στην αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι θα πρέπει να ενσωματωθούν και οι ασθενείς με την παλαιότερα αποκαλούμενη αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου ΙΙΙ,^{3,8,9} που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων έναντι διαλυτών ηπατικών αντιγόνων (αντι-SLA).¹⁰

Το 70% των ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι είναι γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών.^{3,4} Η νόσος εισβάλλει οξείως σε 40% των περιπτώσεων, οπότε τίθεται θέμα διαφορικής διάγνωσης από την οξεία ιογενή ηπατίτιδα. Συχνά (17–48%) συνυπάρχουν αυτοάνοσα νοσήματα, όπως αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα.^{2,11} Η νόσος μπορεί να έχει ύπουλη εισβολή και 25% των ασθενών έχουν ήδη αναπτύξει κίρρωση ήπατος όταν τίθεται η διάγνωση.²

Τα ANA (όπως και τα SMA) ανιχνεύονται με την τεχνική του έμμεσου ανοσοφθορισμού, χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα Hep-2 κύτταρα ή κύτταρα ήπατος-νεφρών-στομάχου αρουραίων. Ανιχνεύονται σε τίτλο $\geq 1:40$ σε 74% των ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι. Τα ANA μπορεί να αποτελούν το μοναδικό δείκτη αυτοά-

νοσης ηπατίτιδας (9–14% των περιπτώσεων), αν και ανευρίσκονται συνήθως (60%) σε συνδυασμό με SMA.¹² Ο μέσος τίτλος ANA κατά τη διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας είναι 1:320.¹³ Τα ANA κατά τον έμμεσο ανοσοφθορισμό είναι συχνά σπικτού (38%) ή ομοιογενούς (34%) τύπου και σπανιότερα διάχυτου, κοκκιώδους, κεντρομεριδιακού, πυρηνισκικού ή μικτού τύπου.^{11,14} Τα αυτοαντιγόνα που έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανοί στόχοι των ANA είναι πολλά, όπως απλής και διπλής έλικας DNA, tRNA, ιστόνες, κυκλίνη A, λαμίνες.^{14–18} Οι ασθενείς με ANA σπικτού τύπου είναι συνήθως νεότεροι και έχουν υψηλότερα επίπεδα αμινοτρανσφερασών κατά τη διάγνωση της νόσου.¹⁴ Οι ασθενείς με θετικά ANA έχουν καλύτερη πρόγνωση απ' ό,τι οι ασθενείς με αρνητικά ANA, αλλά ο τύπος των ANA δεν έχει κλινική σημασία.¹⁵ Αντισώματα έναντι της διπλής αλυσίδας του DNA (αντι-dsDNA) ανευρίσκονται συχνά σε ασθενείς με ANA-θετική αυτοάνοση ηπατίτιδα σε συνδυασμό με την παρουσία του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας (HLA) DR4 (ιδιαίτερα σε εκείνους που είναι θετικοί για αντισώματα κατά ιστονών, κυρίως ιστόνης 3).^{16,17} Πιστεύεται ότι η ομάδα αυτή των ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι έχει πτωχότερη ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Αντισώματα έναντι της μονής αλυσίδας του DNA (αντι-ssDNA) ανιχνεύονται επίσης συχνά, αλλά δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.¹⁸

SMA συνήθως συνυπάρχουν με ANA, αλλά μπορεί και να αποτελούν τα μοναδικά αυτοαντισώματα στο 25–35% των ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι.¹¹ Η συνύπαρξη ANA και SMA είναι ασυνήθης σε άτομα με χρονία ιογενή ηπατίτιδα.¹¹ Ο μέσος τίτλος SMA κατά τη διάγνωση της νόσου είναι 1:160, ενώ το 20% των ασθενών (συνήθως αφορούν παιδιά) έχουν τίτλους 1:40.¹¹ Τα αυτοαντιγόνα-στόχοι των SMA στην αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι αποτελούν κυρίως η F-ακτίνη και λιγότερο άλλα συστατικά του κυτταροσκελετού (τουμπουλίνη, βιμεντίνη, δεσμίνη, σκελετίνη).¹⁹ Ο προσδιορισμός των ειδικών αντισωμάτων έναντι της F-ακτίνης αυξάνει την ειδικότητα, αλλά ελαττώνει την ευαισθησία για τη διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας.¹⁹ SMA σε τίτλους $\geq 1:320$ συνήθως υποδηλώνουν την παρουσία αντισωμάτων έναντι της F-ακτίνης.⁷ Οι ασθενείς με αντισώματα έναντι της F-ακτίνης είναι συχνότερα HLA-B8-DR3-θετικοί, νεότερης ηλικίας και φαίνεται να παρουσιάζουν ταχύτερη εξέλιξη προς ηπατική ανεπάρκεια.¹⁹

Εκτός από ANA και SMA, σε 65–96% των ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι ανιχνεύονται με την τεχνική του έμμεσου ανοσοφθορισμού και αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA).^{20,21}

Κατά κανόνα, τα ANCA στην αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι έχουν το χαρακτηριστικό περιπυρηνικό τύπο (p-ANCA).^{3,32} Τα p-ANCA δεν ανιχνεύονται σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου ΙΙ.²³ Όλοι οι ασθενείς με ηπατίτιδα άγνωστη αιτιολογίας θα πρέπει να υποβάλλονται και σε έλεγχο για p-ANCA, αφού η ανίχνευση μόνο των ANA και SMA μπορεί να αποβεί αρνητική σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με αυτοάνοση τύπου Ι ηπατίτιδα.²⁴

Τα αντι-SLA αυτοαντισώματα ανιχνεύονται με ραδιοανοσοενzymικές μεθόδους, ανταγωνιστικές μεθόδους ELISA ή μεθόδους ανοσοαποτύπωσης.²⁵ Τα τελευταία χρόνια, διαπιστώθηκε ότι τα αντισώματα αυτά στρέφονται εναντίον μιας διαλυτής πρωτεΐνης 35 kDa, με άγνωστη μέχρι στιγμής λειτουργία, και όχι εναντίον των υπομονάδων της S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης.^{10,26} Συχνά συνυπάρχουν με ANA ή SMA, αλλά σε 25% περίπου των ασθενών αυτών αντι-SLA ανιχνεύονται ως μόνος δείκτης αυτοανοσίας.^{11,27} Τα αντισώματα έναντι ήπατος-παγκρέατος (αντι-LP) είναι ταυτόσημα με τα αντι-SLA.¹⁰

2.2. Αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου ΙΙ

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου ΙΙ χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων έναντι των μικροσωμίων ήπατος-νεφρού τύπου Ι (αντι-LKM-1), τα οποία ανιχνεύονται κυρίως με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού, αλλά και με ανταγωνιστικές ELISA ή ανοσοαποτύπωση. Προσβάλλει συνήθως παιδιά ηλικίας 2–14 ετών, αν και οι ενήλικες μπορεί να προσβληθούν, κυρίως στη Δυτική Ευρώπη (20%) και σπανιότερα στις ΗΠΑ (<4%).^{2,28} Αντι-LKM-1 ανευρίσκονται και σε 2–10% των ασθενών με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV).^{8,29} Το αυτοαντιγόνο-στόχος των αντι-LKM-1 και στις δύο περιπτώσεις είναι το κυτόχρωμα P450 IID6, τη δράση του οποίου τα αυτοαντισώματα αναστέλλουν *in vitro*, αλλά όχι *in vivo*.¹¹ Οι ασθενείς με HCV-λοίμωξη και θετικά αντι-LKM είναι συνήθως ηλικιωμένοι άνδρες, με ιστορικό μεταγγίσεων αίματος, σε αντίθεση με τους ασθενείς με αληθή αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου ΙΙ, που είναι συνήθως νεαρές γυναίκες.^{30,31} Επιπρόσθετα, στην αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου ΙΙ τα αντι-LKM-1 στρέφονται κυρίως κατά μικρών επίπεδων επιτόπων (257–269, 196–218, 321–351, 373–389, 419–429),³² ενώ στην HCV-λοίμωξη τα αντι-LKM στρέφονται τόσο εναντίον επίπεδων όσο και κατά τρισδιάστατων επιτόπων.^{33,34} Σε ασθενείς με HCV-ηπατίτιδα και αντι-LKM, η θεραπεία με ιντερφερόνη είναι κατά κανόνα ασφαλής, με την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς θα βρίσκονται υπό συχνή ιατρική παρακολούθηση, αφού η αντι-ική θεραπεία μπορεί να «αποκαλύψει» ή να «εσο-

δώσει» την εκδήλωση αυτοάνοσης ηπατίτιδας.³ Επίσης, σε 5–10% των περιπτώσεων αυτοάνοσης ηπατίτιδας τύπου ΙΙ ανιχνεύονται και αντι-LKM-3. Το αυτοαντιγόνο-στόχος αυτών των αντισωμάτων είναι η οικογένεια Ι των UDP-γλυκουρονικών τρανσφερασών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αντι-LKM-3 ανιχνεύονται και σε 13% των χρονίων ηπατίτιδων δέλτα.^{35,36}

Αντισώματα έναντι κυτοσολίων των ηπατοκυττάρων τύπου Ι (αντι-LC1) ανιχνεύονται με την τεχνική του έμμεσου ανοσοφθορισμού, με διπλή ανοσοδιάχυση, ανάστροφη ανοσοηλεκτροφόρηση ή μεθόδους ανοσοαποτύπωσης. Το αυτοαντιγόνο-στόχος των αντι-LC1 είναι το ένζυμο formininotransferase cyclodeaminase, το οποίο συμμετέχει στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος.³⁷ Ανευρίσκονται σε 32% των ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου ΙΙ και αποτελούν τα μόνα ανιχνεύσιμα αυτοαντισώματα σε 14% των παιδιών με αυτοάνοση ηπατίτιδα.^{2,11} Παρατηρούνται συνήθως σε άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών. Η παρουσία τους ενισχύει τη διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε επιλεγμένους ασθενείς,^{2,11} ενώ οι μεταβολές του τίτλου τους ακολουθούν τις μεταβολές της ηπατικής βιοχημείας.³⁸ Αντι-LKM/αντι-LC ανιχνεύονται σε 16% των ασθενών με θετικά αντισώματα έναντι του HCV.³⁹

2.3. Άλλα αυτοαντισώματα

Εκτός των προαναφερθέντων αυτοαντισωμάτων, στην αυτοάνοση ηπατίτιδα συχνά ανευρίσκονται και αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ασιαλογλυκοπρωτεΐνης (αντι-ASGP-R). Τα αντι-ASGP-R στρέφονται εναντίον μιας γλυκοπρωτεΐνης, η οποία εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων που βρίσκονται στις περιπυλαίες περιοχές των ηπατικών λοβίων και η οποία μπορεί να δρα ως αυτοαντιγόνο.^{2,40} Τα αντι-ASGP-R παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία για τη διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας και είναι παρόντα σε όλους τους τύπους της νόσου. Ανευρίσκονται σε 88% των ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα, 7% των ασθενών με χρόνια λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β, 8% των ατόμων με αλκοολική νόσο του ήπατος και 14% των ασθενών με πρωτοπαθή χολική κίρρωση.² Οι τίτλοι των αντι-ASGP-R παραλληλίζονται με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα και την ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.^{2,41} Οι ασθενείς με αντι-ASGP-R υποτροπιάζουν συχνότερα μετά τη διακοπή των κορτικοστεροειδών απ' ό,τι οι ασθενείς χωρίς αντι-ASGP-R.²

2.4. Σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης

Τα σύνδρομα αλληλοεπικάλυψης παρουσιάζουν χαρακτηριστικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας και πρωτοπαθούς

χολικής κίρρωσης ή αυτοάνοσης ηπατίτιδας και πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας.⁷ Σε μερικούς ασθενείς ανιχνεύονται αντι-μιτοχονδριακά αντισώματα (AMA), αλλά η ιστολογική εξέταση του ήπατος συνηγορεί υπέρ αυτοάνοσης ηπατίτιδας. Αντίθετα, στην αυτοάνοση χολαγγειοπάθεια ή αυτοάνοση χολαγγειίτιδα ή AMA-αρνητική πρωτοπαθή χολική κίρρωση υπάρχει ιστολογική εικόνα πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης στη βιοψία ήπατος, με θετικά ANA ή SMA και αρνητικά AMA.^{7,42,43} Τέλος, η πιθανότητα συνύπαρξης αυτοάνοσης ηπατίτιδας και πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας θα πρέπει να διερευνάται σε κάθε ασθενή με πιθανή ή τεκμηριωμένη αυτοάνοση ηπατίτιδα, που έχει αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) ή λόγο αύξησης ALP/αύξηση AST > 1,5. Σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται η διενέργεια ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (ERCP), ειδικά εφόσον διαπιστωθεί βλάβη των χοληφόρων στη βιοψία ήπατος.^{44,45}

3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι νόσος άγνωστης αιτιολογίας. Πιθανολογείται ότι η έκθεση γενετικά προδιατεθειμένων ατόμων σε περιβαλλοντικούς παράγοντες πυροδοτεί την έναρξη μιας αυτοάνοσης διεργασίας εναντίον ηπατικών αντιγόνων, με αποτέλεσμα προοδευτική νέκρωση και φλεγμονή του ηπατικού παρεγχύματος, που οδηγεί τελικά σε ίνωση και κίρρωση.⁴⁶

Ως αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες για την αυτοάνοση ηπατίτιδα έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι ιοί, όπως οι ιοί της ηπατίτιδας Α, Β και C,⁴⁷⁻⁴⁹ ο μεγαλοκυτταροϊός,⁵⁰ ο ιός της ιλαράς⁵¹ και ο ιός Epstein-Barr.⁵² Οι ιοί μπορεί να ενεργοποιήσουν αυτοάνοσους μηχανισμούς, είτε μέσω απελευθέρωσης κυτταροκινών από τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα και τροποποίησης της παρουσίας αυτοαντιγόνων, είτε μέσω μοριακής μίμησης ιικών αντιγόνων προς αυτοαντιγόνα.⁵³ Επίσης, οι ρετροϊοί, με την ενσωμάτωσή τους στο ανθρώπινο γενετικό υλικό, μπορεί να προδιαθέσουν σε αυτοανοσία.⁵³ Αυτοάνοση ηπατίτιδα έχει επίσης παρατηρηθεί μετά από χρήση βοτάνων,⁵⁴ μετά από χορήγηση ιντερφερόνης σε άτομα με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα⁵⁵ και μετά από μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς που δεν είχαν αυτοάνοση ηπατίτιδα πριν από τη μεταμόσχευση.⁵⁶

Τα αντιγόνα του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (MHC) αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτοάνοσης ηπατίτιδας και εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου, αφού αποτελούν κύρια επιφανειακά αντιγόνα των Τ-βοηθητικών λεμφοκυττάρων, που ουσιαστικά πυροδοτούν την έναρξη της ανοσιακής α-

πάντησης.^{5,57,58} HLA-DR3 ανευρίσκονται σε 52% και HLA-DR4 σε 42% των ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι. HLA-B8, που συνυπάρχει με HLA-DR3 σε 94% των περιπτώσεων, ανευρίσκεται σε 47% των ασθενών. Ο απλότυπος A1-B8-DR3 ανευρίσκεται σε 37% των ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι και σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξη και πτωχότερη ανταπόκριση στη θεραπεία.^{53,57,59-62} Αντίθετα, η παρουσία HLA-DR4 σχετίζεται με νόσο σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, εντονότερη υπεργαμμασφαιριναιμία, συνύπαρξη και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων και μεγαλύτερη πιθανότητα πλήρους ανταπόκρισης στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.^{59,61} Σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι παρατηρούνται συχνότερα HLA-B14 και -DR3.⁶³ Επιπρόσθετα, η εμφάνιση αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε νεαρή ηλικία συχνά συνδυάζεται με εξάλειψη του C4A γονιδίου και χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος. Εξάλειψη του C4A γονιδίου έχει επίσης παρατηρηθεί και σε ενήλικες ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι, που παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα υποτροπής και βραχύτερη επιβίωση.^{59,63} Κατά συνέπεια, τα HLA όχι μόνο αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας, αλλά επηρεάζουν την κλινική εικόνα και την πρόγνωση της νόσου.⁶² Τα HLA-DR3 και HLA-DR4 ανευρίσκονται συχνότερα στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική και τα HLA-DR4 στην Ιαπωνία.⁶⁴ Εκτός από τα HLA, και άλλοι παράγοντες έχουν εμπλακεί στην παθογένεια της αυτοάνοσης ηπατίτιδας και της αυτοανοσίας γενικότερα, όπως η μειονεκτική λειτουργία των κατασταλτικών Τ-λεμφοκυττάρων^{46,65} και οι διαταραχές του γονιδίου που κωδικοποιεί το αντιγόνο 4 των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων (CTLA-4), που όμως εμπλέκονται στην εκδήλωση αυτοανοσίας γενικότερα και όχι ειδικά στην εμφάνιση αυτοάνοσης ηπατίτιδας.⁶⁶

Σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι ανευρίσκεται συχνότερα πολυμορφισμός του γονιδίου του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF). Ειδικότερα, η μορφή TNF-2 (TNF-308A) φαίνεται ότι σχετίζεται με συχνή ανάπτυξη κίρρωσης και πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.^{67,68} Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με TNF-2 έχουν συχνότερα το αλληλίο HLA-DR3 και το φαινότυπο A1-B8-DR3 και σπανιότερα το αλληλίο HLA-DR4.^{67,69} Σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα, τα Τ-λεμφοκύτταρα που διηθούν το ήπαρ παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση του υποδοχέα TCR-Vβ₃.⁷⁰ Ειδικότερα, σε αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι έχουν περιγραφεί κληρονομικές μεταλλαγές του γονιδίου FAS/ApoI/CD95, που κωδικοποιεί έναν υποδοχέα στη μεμβράνη των κυττάρων. Ο υποδοχέας αυτός συμμετέχει στη διαδικασία του κυτταρικού θανάτου και του ελέγχου της αυτοαντιδραστικότητας.⁷¹

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Προϋπόθεση ασφαλούς θεραπείας ενός ασθενούς με πιθανή αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι σαφέστατα η ακριβής διάγνωση. Η διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας βασίζεται στο συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών και ιστολογικών ευρημάτων και στον αποκλεισμό άλλων αιτίων ηπατικής βλάβης.⁷ Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα προσφάτως αναθεωρημένα κριτήρια σχετικά με τη διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας.^{3,72} Οι σημαντικότερες αλλαγές που επήλθαν με την αναθεώρηση των κριτηρίων το 1999 αφορούσαν το λόγο της αύξησης της αλκαλικής φωσφατάσης προς την αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (ALP/AST), το ιστορικό χρήσης φαρμάκων, την ανταπόκριση στη θεραπεία και τα ευρήματα από την ιστολογική εξέταση του ήπατος. Στον πίνακα 2 φαίνονται οι επεξηγήσεις των παρατηρήσεων του πίνακα 1, στον πίνακα 3 τα τροποποιημένα περιγραφικά κριτήρια για τη διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας, ενώ στον πίνακα 4 οι ορισμοί της πλήρους ανταπόκρισης στη θεραπεία και της υποτροπής της νόσου. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, συχνά, διάφορα νοσήματα δημιουργούν προβληματισμό στη διαφορική διάγνωσή τους από πιθανή αυτοάνοση ηπατίτιδα (πίν. 5).

Οι ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα ανταποκρίνονται κατά κανόνα στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.^{2,7,46} Πρέπει όμως να τονιστεί ότι ανάγκη θεραπείας δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα. Οι απόλυτες και σχετικές ενδείξεις θεραπείας των ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα παρουσιάζονται στον πίνακα 6.² Επιμέρους αύξηση της AST ≥ 10 ×ανώτερη φυσιολογική τιμή (ΑΦΤ) ή AST ≥ 5 ×ΑΦΤ σε συνδυασμό με υπεργαμμασφαιριναιμία (γ -σφαιρίνες ≥ 2 ×ΑΦΤ) σχετίζονται με 3ετή επιβίωση 50% και 10ετή επιβίωση μόλις 10%. Επιπρόσθετα, ασθενείς με σοβαρή νόσο παρουσιάζουν θνητότητα έως και 40% σε έξι μήνες. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς αυτοί έχουν απόλυτη ένδειξη άμεσης θεραπευτικής παρέμβασης.² Αντίθετα, ασθενείς με ηπιότερη κλινικά, βιοχημικά ή ιστολογικά νόσο έχουν καλύτερη πρόγνωση και είναι σχετικό ή ίσως και απίθανο τα πλεονεκτήματα από τη χορήγηση θεραπείας να υπερσχύουν των κινδύνων αυτής (πίν. 6).

Εφόσον αποφασιστεί η έναρξη θεραπευτικής αγωγής, τα κορτικοστεροειδή με ή χωρίς αζαθειοπρίνη αποτελούν τα φάρμακα εκλογής. Ο συνδυασμός πρεδνιζολόνης και αζαθειοπρίνης είναι εξίσου αποτελεσματικός με τη χορήγηση πρεδνιζολόνης σε μεγαλύτερες δόσεις. Ωστόσο, η συνδυασμένη θεραπεία προτιμάται, γιατί παρουσιάζει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (10%) από τη μονοθεραπεία (44%).² Ασθενείς με παχυσαρκία, σοβαρή ακμή, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη

Πίνακας 1. Αναθεωρημένα κριτήρια διάγνωσης αυτοάνοσης ηπατίτιδας. International Autoimmune Hepatitis Group 1999.³

Παράμετροι	Βαθμολογία
Θήλυ φύλο	+2
Λόγος ALP/AST (ή ALT) ¹	
<1,5	+2
1,5–2,0	0
3,0	-2
Ολικές σφαιρίνες ή IgG (×ΑΦΤ)	
>2,0	+3
1,5–2,0	+2
1,0–1,5	+1
<1,0	0
ANA, SMA ή αντι-LKM-1 ²	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
AMA θετικά	-4
Δείκτες ιογενούς ηπατίτιδας ³	
Θετικοί	-3
Αρνητικοί	+3
Λήψη φαρμάκων-ηπατοτοξινών	
Ναι ⁴	-4
Όχι	+1
Κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης	
<25 g/ημέρα	+2
>60 g/ημέρα	-2
Ιστολογία του ήπατος	
Περιπυλαία ηπατίτιδα	+3
Λεμφοπλασματοκυτταρική επικράτηση	+1
Ροζέπτες	+1
Τίποτα από τα ανωτέρω	-5
Βλάβες των χοληφόρων ⁵	-3
Άλλες αλλοιώσεις ⁶	-3
Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα ⁷	+2
Άλλες παράμετροι ⁸	
Οροθετικότητα για άλλα αυτοαντισώματα ⁹	+2
HLA-DR3 ή -DR4 ¹⁰	+1
Ανταπόκριση στη θεραπεία ¹¹	
Πλήρης ¹²	+2
Υποτροπή ¹²	+3

Διαγνωστικό συνολικό αποτέλεσμα

Πριν από τη θεραπεία: Βέβαιη διάγνωση >15, πιθανή διάγνωση 10–15
 Μετά τη θεραπεία: Βέβαιη διάγνωση >17, πιθανή διάγνωση 12–17
 ΑΦΤ: Ανώτερη φυσιολογική τιμή
 Σημείωση: Οι εκθέτες επεξηγούνται στον πίνακα 2

και οστεοπόρωση είναι ιδανικοί υποψήφιοι για τη συνδυασμένη θεραπεία, ενώ οι έγκυες γυναίκες και οι ασθενείς με σοβαρή κυτταροπενία πρέπει να υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με πρεδνιζολόνη.

Πίνακας 2. Επεξηγήσεις του πίνακα 1.³

- ¹ Ο λόγος ALP (αλκαλικής φωσφατάσης)/AST (ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης) [ή ALT (αλανινικής αμινοτρανσφεράσης)] αναφέρεται σε βαθμό αύξησης πάνω από την ανώτερη φυσιολογική τιμή (ΑΦΤ)
- ² Με την τεχνική του έμμεσου ανοσοφθορισμού (ΕΑΦ) σε παρασκευάσματα αρουραίων ή για τα ANA και σε Hep-2 κύτταρα. Χαμηλότεροι τίτλοι (ιδιαίτερα των αντι-LKM-1) είναι σημαντικοί στα παιδιά και πρέπει να βαθμολογούνται τουλάχιστον με +1
- ³ Θετικά ή αρνητικά IgM αντι-HAV, HBsAg, IgM αντι-HBc, αντι-HCV και HCV-RNA. Εάν υπάρχει υποψία για λοίμωξη με άλλους, δυνητικά ηπατοτρόπους ιούς, τότε γίνεται ο κατάλληλος έλεγχος
- ⁴ Ιστορικό πρόσφατης ή τρέχουσας χρήσης γνωστών ή ύποπτων ηπατοτοξικών φαρμάκων ή άλλων παραγόντων
- ⁵ Αναφέρεται σε βλάβες τυπικές για πρωτοπαθή χολική κίρρωση ή πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα ή και σημαντική περιπυλαία αντίδραση στα χοληφόρα με συνοδό αυξημένη συγκέντρωση χαλκού
- ⁶ Οποιαδήποτε άλλη αλλοίωση συμβατή με άλλης αιτιολογίας ηπατοπάθεια
- ⁷ Ιστορικό άλλων αυτοάνοσων νόσων ή συνδρόμων στον ασθενή ή στους συγγενείς πρώτου βαθμού
- ⁸ Οι βαθμοί των άλλων παραμέτρων προστίθενται μόνον όταν τα ANA, SMA και αντι-LKM-1 είναι αρνητικά
- ⁹ Περιλαμβάνουν τα p-ANCA, αντι-LC1, αντι-SLA/LP, αντι-ASGP-R και αντισώματα κατά σουλφατίδης (γλυκοσφιγγολιπίδιο της πλασματοκυτταρικής μεμβράνης των ηπατοκυττάρων)
- ¹⁰ Ισχύουν κυρίως για ασθενείς από τη Βόρεια Ευρώπη και την Ιαπωνία. Ένας βαθμός μπορεί να προστεθεί για άλλα HLA τάξης II, για τα οποία υπάρχει δημοσιευμένη πληροφορία συσχέτισης με αυτοάνοση ηπατίτιδα σε άλλους πληθυσμούς
- ¹¹ Εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία μπορεί να γίνει ανά πάσα στιγμή. Βαθμοί προστίθενται, όταν βελτιώνονται κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά που είχε ο ασθενής κατά την αρχική επίσκεψη
- ¹² Η πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία και η υποτροπή ορίζονται στον πίνακα 4

Πίνακας 3. Τροποποιημένα περιγραφικά κριτήρια για τη διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας (ΑΗ).³**Α. Ιστολογία ήπατος**

Βέβαιη ΑΗ: Περιπυλαία ηπατίτιδα μέτριας ή έντονης δραστηριότητας, με ή χωρίς λοβιδιακή ηπατίτιδα ή πυλαιοκεντρική γεφυροποιό νέκρωση, αλλά χωρίς κοκκιώματα ή βλάβες χοληφόρων ή βλάβες που να συνηγορούν για διαφορετική αιτιολογία

Πιθανή ΑΗ: Ίδια όπως και στη «βέβαιη ΑΗ»

Β. Βιοχημικοί δείκτες

Βέβαιη ΑΗ: Υπερτρανσαμινασαιμία, ιδιαίτερα (όχι όμως αποκλειστικά) με φυσιολογική ή ήπια αυξημένη αλκαλική φωσφατάση. Σερουλοπλασμίνη, α₁-αντιθρυψίνη, χαλκός: φυσιολογικά

Πιθανή ΑΗ: Ίδια όπως και στη «βέβαιη ΑΗ». Μπορεί να συμπεριλαμβάνονται και ασθενείς με παθολογική σερουλοπλασμίνη ή με αυξημένο χαλκό ορού (προϋπόθεση ο αποκλεισμός της νόσου Wilson)

Γ. Ανοσοσφαιρίνες ορού

Βέβαιη ΑΗ: Αύξηση (>1,5×ΑΦΤ) των ολικών σφαιρινών ή γ-σφαιρινών ή IgG ανοσοσφαιρινών

Πιθανή ΑΗ: Οποιαδήποτε αύξηση των ολικών σφαιρινών, των γ-σφαιρινών ή των IgG ανοσοσφαιρινών

Δ. Αυτοαντισώματα

Βέβαιη ΑΗ: Οροθετικότητα (>1:80) για ANA, SMA ή αντι-LKM-1. AMA αρνητικά. Χαμηλότεροι τίτλοι μπορεί να είναι σημαντικοί στα παιδιά

Πιθανή ΑΗ: Ίδια όπως και στη «βέβαιη ΑΗ» αλλά σε τίτλους ≥1:40. Μπορεί να συμπεριληφθούν ασθενείς αρνητικοί γι' αυτά τα αυτοαντισώματα, που είναι θετικοί για άλλα (π.χ. p-ANCA, αντι-SLA/LP)

Ε. Ιολογικοί δείκτες

Βέβαιη ΑΗ: Οροαρνητικοί δείκτες για λοίμωξη από τους ιούς ηπατίτιδας Α, Β, C

Πιθανή ΑΗ: Ίδια όπως και στη «βέβαιη ΑΗ»

Στ. Άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες

Βέβαιη ΑΗ: Κατανάλωση αλκοόλ <25 g/ημέρα. Απουσία χρήσης γνωστών ηπατοτοξικών παραγόντων

Πιθανή ΑΗ: Κατανάλωση αλκοόλ <50 g/ημέρα. Μη χρήση ηπατοτοξικών παραγόντων. Ασθενείς που υπερβαίνουν τα παραπάνω, μπορεί να περιλαμβάνονται, εάν η ηπατική βλάβη συνεχίζει παρά τη διακοπή του αλκοόλ ή του παράγοντα

ΑΦΤ: Ανώτερη φυσιολογική τιμή

Πίνακας 4. Ορισμός της πλήρους ανταπόκρισης και της υποτροπής στην αυτοάνοση ηπατίτιδα.³*Πλήρης ανταπόκριση*

A. Ένα ή και τα δύο από τα παρακάτω:

- α. Σημαντική βελτίωση συμπτωμάτων και επάνοδος τρανσαμινασών, χοληρυθρίνης και σφαιρινών στα φυσιολογικά επίπεδα εντός έτους, με παραμονή στις φυσιολογικές τιμές για επιπρόσθετο διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών και ενώ χορηγείται θεραπεία συντήρησης
- β. Ελάχιστη δραστηριότητα σε βιοψία ήπατος οποτεδήποτε στο παραπάνω διάστημα ή

B. Ένα ή και τα δύο από τα παρακάτω:

- α. Σημαντική βελτίωση συμπτωμάτων μαζί με μείωση όλων των βιοχημικών ηπατικών δεικτών τουλάχιστον κατά 50% στη διάρκεια του πρώτου μήνα και συνεχής πτώση των τρανσαμινασών σε επίπεδα <2×ΑΦΤ εντός εξαμήνου
- β. Ελάχιστη δραστηριότητα σε βιοψία ήπατος εντός έτους

Υποτροπή

A. Ένα ή και τα δύο από τα παρακάτω:

- α. Αύξηση AST ή ALT >2×ΑΦΤ
- β. Αλλοιώσεις ενεργού νόσου σε βιοψία ήπατος με ή χωρίς επανεμφάνιση συμπτωμάτων, μετά από πλήρη ανταπόκριση ή

B. Επανεμφάνιση συμπτωμάτων σημαντικής βαρύτητας, που απαιτεί αύξηση ή επανέναρξη ανοσοκαταστολής, συνοδευόμενη από οποιουδήποτε βαθμού αύξηση της AST ή ALT μετά από πλήρη ανταπόκριση

ΑΦΤ: Ανώτερη φυσιολογική τιμή

Πίνακας 5. Νοσήματα που περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας.⁷

Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
 Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
 Σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης
 Χρονία ηπατίτιδα Β (με ή χωρίς ηπατίτιδα D)
 Χρονία ηπατίτιδα C
 AIDS-χολαγγειοπάθεια
 Αλκοολική νόσος του ήπατος
 Ανεπάρκεια α₁-αντιθρυψίνης
 Φαρμακευτική ηπατίτιδα
 Κοκκιωματώδης ηπατίτιδα
 Αιμοχρωμάτωση
 Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
 Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
 Νόσος Wilson
 Νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή

Η θεραπεία εφόδου συνίσταται στη χορήγηση πρεδνιζολόνης 30–60 mg ή πρεδνιζολόνης 10–30 mg και αζαθειοπρίνης 50–150 mg ημερησίως. Βιοχημική ανταπόκριση (ελάττωση των αμινοτρανσφερασών και των σφαιρινών) παρατηρείται σε 1–3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας.^{7,46} Η θεραπεία εφόδου οδηγεί σε ύφεση περίπου 80% των ασθενών και η 10ετής επιβίωση, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με κίρρωση, ξεπερνά το 90%.^{7,73} Η έγκαιρη έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της ιστολογικής εικόνας στο ήπαρ. Η τελευταία συχνά εμφανίζεται μετά παρέλευση 18μήνου.⁷⁴ Μη ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή παρατηρείται περίπου σε 20% των ασθενών. Πρόκειται συνήθως για ασθενείς που έχουν ήδη αναπτύξει κίρρωση, πρωτοεκδήλωσαν τη νό-

σο σε νεαρή ηλικία, είναι HLA-B8-DR3 θετικοί ή έλαβαν καθυστερημένα θεραπεία.⁷

Όταν επιτευχθεί ύφεση, η θεραπεία συντήρησης συνίσταται στη χορήγηση πρεδνιζολόνης 5–15 mg ή αζαθειοπρίνης 100–200 mg ή πρεδνιζολόνης 5–10 mg σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη 50–150 mg.^{7,46,74,75} Η ιδανική διάρκεια χορήγησης της ανοσοκατασταλτικής αγωγής παραμένει αδιευκρίνιστη. Κατά κανόνα, η θεραπεία συνεχίζεται για τουλάχιστον δύο χρόνια. Εάν αποφασιστεί διακοπή της θεραπείας, η στενή παρακολούθηση των ασθενών κάθε 3 μήνες θεωρείται απολύτως απαραίτητη, καθώς η υποτροπή της νόσου, που μπορεί να εμφανιστεί και μετά από 11 χρόνια, μπορεί να αποβεί μοιραία.⁷⁵ Αν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αγωγής είναι συχνές, μόνο 13% των ασθενών (συνήθως κίρρωτικοί) αναγκάζονται να διακόψουν πρόωρα τη θεραπεία λόγω επιπλοκών.² Ανεπιθύμητες ενέργειες της αζαθειοπρίνης (χολοστατική ηπατίτιδα, ναυτία, έμετος, εξάνθημα, κυτταροπενία) παρατηρούνται σε <10% των ασθενών που λαμβάνουν 50 mg αζαθειοπρίνης και βελτιώνονται με την ελάττωση της δόσης ή τη διακοπή του φαρμάκου.²

Ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα και ρήξη της αντιρόπησης της ηπατικής λειτουργίας, κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας, είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση ήπατος. Η 5ετής επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση είναι περίπου 90% και είναι συγκρίσιμη με την επιβίωση των ασθενών που παρουσιάζουν ύφεση της νόσου με φαρμακευτική αγωγή.² Τα πρώτα δεδομένα από τους ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα, που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος, ήταν ενθαρρυντικά. Εντούτοις, κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών

Πίνακας 6. Ενδείξεις θεραπείας αυτοάνοσης ηπατίτιδας.²

Απόλυτες	Σχετικές	Καμιά
AST $\geq 10 \times$ ΑΦΤ AST $\geq 5 \times$ ΑΦΤ και γ-σφαιρίνες $\geq 2 \times$ ΑΦΤ Γεφυροποιός νέκρωση ή πολυλοβώδης νέκρωση στη βιοψία ήπατος Συμπτώματα που περιορίζουν τη δραστηριότητα Επιδείνωση της νόσου	AST $< 5 \times$ ΑΦΤ AST = 5–10 \times ΑΦΤ, αλλά γ-σφαιρίνες $< 2 \times$ ΑΦΤ Περιπυλαία ηπατίτιδα στη βιοψία ήπατος Ήπια έως μέτρια συμπτώματα, ιδίως κόπωση	Μικρές αυξήσεις της AST ή και της γ-σφαιρίνης Ελάχιστα ή όχι συμπτώματα Ανενεργός κίρρωση Ηπατική ανεπάρκεια με ήπια φλεγμονώδη δραστηριότητα Προϋπάρχουσες καταστάσεις,* που μπορεί να επιδεινωθούν με τη θεραπεία

AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ΑΦΤ: Ανώτερη φυσιολογική τιμή

* Ψύκωση, σοβαρή κυτταροπενία, σοβαρή οστεοπενία με συμπίεση σπονδύλων, παθολογική παχυσαρκία

των ασθενών, διαπιστώθηκε ότι η υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα δεν είναι ασυνήθης.^{76,77} Έτσι, υποτροπή μπορεί να παρατηρηθεί μέχρι και σε 68% των ασθενών⁷⁸ και εκδηλώνεται κυρίως με λεμφοπλασματοκυτταρική ενδοηπατική, πυλαία και περιπυλαία διήθηση. Το χρονικό διάστημα εμφάνισης της υποτροπής ποικίλλει και ευτυχώς η εξέλιξη της νόσου στο μόσχευμα είναι βραδεία. Ο κυριότερος προγνωστικός δείκτης υποτροπής της αυτοάνοσης ηπατίτιδας στο μόσχευμα είναι η έντονη φλεγμονώδης δραστηριότητα κατά τη μεταμόσχευση.⁷⁶

Εκτός από τα κορτικοστεροειδή και την αζαθειοπρίνη, στην αντιμετώπιση των ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα έχουν δοκιμαστεί η μεθοτρεξάτη,⁷⁹ η 6-μερκαπτοπουρίνη,⁸⁰ το αρκτοδεοξυχολικό οξύ,⁸¹ η κυκλοσπορί-

νη,^{2,11} η βουδεσονίδη,² η μυκοφαινόλη και το τακρόλιμους,^{2,11} με μερικές φορές ενθαρρυντικά αρχικά αποτελέσματα. Η θεραπεία ανοσοπαρέμβασης με τη χορήγηση ιντερλευκίνης-10, μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του TNF ή με έγχυση Τ-λεμφοκυττάρων ανοίγει νέους ορίζοντες θεραπευτικής προσέγγισης για τους μη ανταποκριθέντες στα κλασικά σχήματα ασθενείς.^{53,82} Η απευαισθητοποίηση με την από του στόματος χορήγηση αντιγόνων, η κατανόηση του μηχανισμού υποτροπής της νόσου μετά τη μεταμόσχευση ήπατος και η ανεύρεση νέων ανοσοκατασταλτικών ή και ανοσοτροποποιητικών θεραπειών αποτελούν τους νέους τομείς της έρευνας στην προσπάθεια επιτυχούς και ασφαλούς ελέγχου της ανοσιακής απάντησης.

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis: Current aspects

A. MICHAEL, G.V. PAPATHEODORIDIS

Academic Department of Medicine, Hippokration General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2001, 18(5):485–495

Autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory liver disease associated with autoantibodies and high levels of serum globulin. The disease is more prevalent among females and may develop at any age but usually between the sixth and seventh decades of life. The clinical features cover a spectrum which extends from non-specific symptoms, the incidental findings of abnormal liver function tests during a screening examination or hepatosplenomegaly to acute or fulminant hepatitis or cirrhosis. Autoimmune hepatitis is a disease of unknown etiology but genetic factors seem to play a major role in its pathogenesis. Two types of autoimmune hepatitis have been proposed based on the circulating autoantibodies. Type I autoimmune hepatitis is characterized by the presence of antinuclear antibodies (ANA) and/or smooth muscle antibodies (SMA), antineutrophil cytoplasmic antibodies and, more rarely of antibodies against soluble liver antigens or liver-pancreas antigens (anti-SLA). Type II autoimmune hepatitis is characterized by the presence of antibodies to liver/kidney microsome type 1 (anti-LKM-1) and/or antibodies against liver cytosol 1 antigen (anti-LC1). In addition to the previously mentioned autoantibodies, other autoantibodies may also be detected; their presence further supports the diagnosis of autoim-

mune hepatitis or contributes in the reclassification of cryptogenic cases. Characteristics of both autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis or autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis are observed in several overlapping syndromes. The treatment of autoimmune hepatitis is based on the administration of prednisone alone and/or other immunosuppressive drugs whenever there is an appropriate indication for therapy. The majority of patients respond satisfactorily to therapy, which prolongs survival, improves their quality of life and delays or even obviates the need for liver transplantation.

Key words: Antinuclear antibodies, Antibodies to liver/kidney microsome, Autoimmune hepatitis, Cirrhosis, Smooth muscle antibodies

Βιβλιογραφία

- INTERNATIONAL WORKING PARTY REPORT. Terminology of chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1995, 90:181–189
- CZAJA AJ. Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. *Med Clin North Am* 1996, 80:973–994
- INTERNATIONAL AUTOIMMUNE HEPATITIS GROUP REPORT. Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999, 31:929–938
- PARKER DR, KINGHAM IG. Type I autoimmune hepatitis is primarily a disease of late life. *Q J Med* 1997, 90:289–296
- TODA G, ZENIYA M, WATANABE F, IMAWARI M, KIYOSAWA K, NISHIOKA M ET AL. Present status of autoimmune hepatitis in Japan correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 1997, 26:1207–1212
- McFARLANE IG. The relationship between autoimmune markers and different clinical syndromes in autoimmune hepatitis. *Gut* 1998, 42:599–602
- KRAWITT E. Can you recognize autoimmune hepatitis? *Postgrad Med* 1998, 104:145–149, 152
- OBERMAYER-STRAUB P, STRASSBURG CP, MANNS MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000, 32(Suppl 1):181–197
- MANNS MP. Antibodies to soluble liver antigen: specific marker of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000, 33:326–328
- WIES I, BRUNNER S, HENNINGER J, HERKEL J, KANZLER S, MEYER ZUM BUSCHENFELDE KH ET AL. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000, 355:1510–1515
- CZAJA AJ. Autoimmune hepatitis. Evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sci* 1995, 40:435–456
- CZAJA AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999, 30:394–401
- CZAJA AJ, CARPENTER H, SANTRACH P, MOORE SA. Genetic predispositions for the immunological features of chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993, 18:816–822
- CZAJA AJ, NISHIOKA M, MORSHED S, HACHIYA T. Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994, 107:200–207
- CZAJA AJ, CASSANI F, CATALETA M, VALENTINI P, BIANCHI F. Antinuclear antibodies and patterns of nuclear immunofluorescence in type I autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1997, 14:1688–1696
- CZAJA AJ, MING C, SHIRAI M, NISHIOKA M. Frequency and significance of antibodies to histones in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1995, 23:32–38
- CZAJA AJ, HOMBURGER HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001, 120:239–249
- CZAJA AJ, MORSHED S, PARVEEN S, NISHIOKA M. Antibodies to single-stranded and double-stranded DNA in antinuclear antibody-positive type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997, 26:567–572
- CZAJA A, CASSANI F, CATALETA M, VALENTINI P, BIANCHI FA. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996, 24:1068–1073
- ROOZENDAAL C, KALLENBERG CG. Anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *Hepato-gastroenterology* 1999, 46:3034–3040
- ROOZENDAAL C, DE JONG MA, VAN DEN BERG AP, VAN WIJK RT, LIMBURG PC, KALLENBERG CG. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000, 32:734–741
- TARGAN S, LANDERS C, VIDRICH A, CZAJA A. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995, 108:1159–1166
- ZAULI D, GHETTI S, GRASSI A, DESCOVICH C, CASSANI F, BALLARDINI G ET AL. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997, 25:1105–1107
- LABRECQUE D, PHILLIPS M, IPPOLITO L, MITROS F, GOEKEN J. Antineutrophil cytoplasmic antibody and chronic liver disease. *Hepatology* 1999, 30:428A
- MANNS M, GERKEN G, KYRIATSIOULIS A. Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against soluble liver antigen. *Lancet* 1987, i:292–294
- VOLKMAN M, MARTIN L, BAURLE A, HEID H, STRASSBURG C, TRAU-TWEIN C ET AL. Isolation and characterisation of a cDNA clone encoding a gene product recognizing anti-SLA/LP sera in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000, (Suppl 2):130
- KANZLER S, WIEDEMANN C, GERKEN G, LOHR H, GALLE P, HERMANN K ET AL. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999, 31:635–640
- CZAJA A, MANNS M, HOMBURGER H. Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1992, 103:1290–1295

29. BORTOLOTTI F, VAJRO P, BALLI F, GIACCHINO C, CRIVELLARO C, BARBERA C ET AL. Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996, 25:614–620
30. BELLARY S, SCHIANO T, HARTMAN G, BLACK M. Autoimmune hepatitis and/or hepatitis C. How to decide. *Hepatology* 1996, 23:647–649
31. LUNEL F, ABUAF N, FRANGEUL L, GRIPPON P, PERRIN M, COZ Y ET AL. Liver/kidney microsome antibody type 1 and hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1992, 16:630–636
32. KLEIN R, ZANCER UM, BERG T, HOPF U, BERG PA. Overlapping but distinct specificities of anti-liver-kidney microsome antibodies in autoimmune hepatitis type II and hepatitis C revealed by recombinant native CYP2D6 and novel peptide epitopes. *Clin Exp Immunol* 1999, 118:290–297
33. DUCLOS-VALLEYE JC, HAJOU I, YAMAMOTO A, JACQZ-AIGRAIN E, ALVAREZ F. Conformational epitopes on CYP 2D6 are recognized by liver/kidney microsomal antibodies. *Gastroenterology* 1995, 108:470–476
34. DURAZZO M, PHILIPP T, VAN PELT FN, LUTTING B, BORGESIO E, MICHEL G ET AL. Heterogeneity of microsomal autoantibodies (LKM) in chronic hepatitis C and D virus infection. *Gastroenterology* 1995, 108:455–462
35. PHILIPP T, DURAZZO M, TRAUTWEIN C, ALEX B, STRAUB P, LAMB JG ET AL. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D. *Lancet* 1994, 344:578–581
36. STRASSBURG CP, OBERMAYER-STRAUB P, ALEX B, DURAZZO M, RIZZETTO M, TUKEY RH ET AL. Autoantibodies against glucuronosyltransferases differ between viral hepatitis and autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996, 111:1582–1592
37. LAPIERRE P, HAJOU O, HOMBERG JC, ALVAREZ FA. Forminotransferase cyclodeaminase is organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999, 116:643–649
38. MURATORI L, CATALETA M, MURATORI P, LENZI M, BIANCHI F. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut* 1998, 42:721–726
39. LENZI M, MANOTTI P, MURATORI L, CATALETA M, BALLARDINI G, CASSANI F ET AL. Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995, 36:749–754
40. HAJOU O, MARTIN S, ALVAREZ F. Study of antigenic sites on the asialoglycoprotein receptor recognized by autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 1998, 113:339–345
41. TREICHEL U, McFARLANE BM, SEKI T, KRAWITT EL, ALESSI N, STICKEL F ET AL. Demographics of anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994, 107:799–804
42. CHAZOUILLERS O, WENDUM D, SERFATY L, MONTEBAULT S, ROSMOR-DUC O, POUPON R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998, 28:296–301
43. GOODMAN Z, McNALLY P, DAVIS D, ISHAK K. Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995, 40:1232–1242
44. MOLONEY M, PORTMANN B, WILLIAMS R, McNAIR A, McFARLANE I. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:777–784
45. KOSKINAS J, RAPTIS I, MANIKA Z, HADZIYANNIS S. Overlapping syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis associated with pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999, 11:1421–1424
46. KRAWITT E. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996, 334:897–903
47. VENTO S, GAROFANO T, DI PERRI G, DOLCI L, CONCIA E, BASSETTI D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991, 337:1183–1187
48. HILZENRAT N, ZILBERMAN D, KLEIN T, ZUR B, SIKULER E. Autoimmune hepatitis in a genetically susceptible patient. Is it triggered by acute viral hepatitis A. *Dig Dis Sci* 1999, 44:1950–1952
49. EDELSTON A. Hepatitis C infection and autoimmunity. *J Hepatol* 1996, 24:55–60
50. KAMISATO T, TSUBAKI K, ADACHI Y. Autoimmune hepatitis after cytomegalovirus infection in a bone marrow-transplanted patient. *Am J Gastroenterol* 1996, 92:1238–1239
51. VENTO S, CAINELLI F, FERRARO T, CONCIA E. Autoimmune hepatitis type 1 after measles. *Am J Gastroenterol* 1996, 91:2618–2620
52. VENTO S, GUELLA L, MIRANDOLA F, CAINELLI F, DI PERRI G, SOLBIATI M ET AL. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet* 1995, 346:608–609
53. CZAJA A, MANNNS M, McFARLANE I, HOOFNAGLE J. Autoimmune hepatitis: The investigational and clinical challenges. *Hepatology* 2000, 31:1194–2000
54. KAMIYAMA T, NOUCHI T, KOJIMA K, MURATA N, IKEDA T, SATO C. Autoimmune hepatitis triggered by administration of a herbal medicine. *Am J Gastroenterol* 1997, 92:703–704
55. GARCIA-BUEY L, CARCIA-MONZON C, RODRIGUEZ S, BORQUE MJ, CARCIA-SANCHEZ A, IGLESIAS R ET AL. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995, 108:1770–1777
56. KERKAR N, HADZIC N, DAVIES E, PORTMANN B, DONALDSON P, RELA M ET AL. *De novo* autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998, 351:409–413
57. STRETTELL M, DONALDSON P, THOMSON L, SANTRACH P, BREANNAN MOORE S, CZAJA A. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997, 112:2028–2035
58. STRETTELL J, CZAJA A, THOMSON L, SANTRACH P, BREANNAN MOORE S, WILLIAMS R ET AL. Susceptibility to autoimmune hepatitis is determined by a lysine residue at position 71 of the DRβ polypeptide chain. *Gastroenterology* 1996, 110:A1335
59. CZAJA A, MANNNS M. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: A point of view. *Am J Gastroenterol* 1995, 90:1206–1211
60. DONALDSON P, DOHERTY D, HAYLLAR K, McFARLANE I, JOHNSON P, WILLIAMS R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis. Human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology* 1991, 13:701–706
61. CZAJA A, CARPENTER H, SANTRACH P, BREANNAN MOORE S. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1993, 105:1502–1507

62. CZAJA A, STRETTLETT M, THOMSON L, SANTRACH P, BREANNAN MOORE S, DONALDSON P ET AL. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997, 25:317–323
63. MANNS M, KRUGER M. Immunogenetics of chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1994, 106:1676–1697
64. BITTENCOURT P, GOLDBERG A, CANCADO E, PORTA G, LAUDANNA A, KALIL J. Different HLA profiles confer susceptibility to autoimmune hepatitis type 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:1394–1395
65. BRIEN C, VENTO S, DONALDSON P, McSORLEY C, McFARLANE I, WILLIAMS R ET AL. Cell-mediated immunity and suppressor-T-cell defects to liver-derived antigens in families of patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1986, i:350–353
66. AGARWAL K, CZAJA A, JONES D, DONALDSON P. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000, 31:49–53
67. CZAJA A, COOKSON S, CONSTANTINI P, CLARA M, UNDERHILL J, DONALDSON P. Cytokine polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999, 117:645–652
68. MANNS M, JAECKEL E. Searching for the needle in the Haystack: another candidate needle in autoimmune hepatitis? *Gastroenterology* 1999, 117:728–731
69. COOKSON S, CONSTANTINI P, CLARE M, UNDERHILL J, BERNAL W, CZAJA A ET AL. Frequency and nature of cytokine gene polymorphisms in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1999, 30:851–856
70. ARENZ M, MEYER ZUM BUSCHENFELDE KH, LOHR H. Limited T cell receptor V β -chain repertoire of liver-infiltrating T cells in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1998, 28:70–77
71. PENSATI L, COSTANZO A, IANNI A, ACCAPEZZATO D, IORIO R, NATOLI G ET AL. Fas/APO1 mutations and autoimmune lymphoproliferative syndrome in a patient with type 2 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997, 113:1384–1389
72. ΛΙΑΣΚΟΣ Χ, ΝΤΑΛΛΕΚΟΣ Γ. Νεότερα επιδημιολογικά και κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα για τη διάγνωση και διαφορική διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας. *Ιατρική* 2000, 78:233–243
73. ROBERTS S, THERNEAU T, CZAJA A. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996, 110:848–857
74. SCHVARCZ R, GLAUMANN H, WEILAND O. Survival and histological resolution of fibrosis in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1993, 18:15–23
75. JOHNSON P. Treatment of autoimmune hepatitis. *Gut* 1997, 41:3–4
76. AYATA G, GORDON F, LEWIS D, POMFRET E, POMPOSELLI J, JENKINS R ET AL. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. A long-term pathologic study. *Hepatology* 2000, 32:185–192
77. NARUMI S, HAKAMADA K, SASAKI M, FREISE C, STOCK P, ROBERTS J ET AL. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. Rejection and recurrence. *Transplant Proc* 1999, 31:1955–1956
78. PRADOS E, CUERVAS-MONS V, DE LA MATA M, FRAGA E, RIMOLA A, PRIETO M ET AL. Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* 1999, 66:1645–1650
79. BURAK K, URBANSKI S, SWAIN M. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998, 29:990–993
80. PRATT D, FLAVIN D, KAPLAN M. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology* 1996, 110:271–274
81. CZAJA A, CARPENTER H, LINDOR K. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis. A randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology* 1999, 30:1381–1386
82. LOHSE A, DIENES HP, MEYER ZUM BUCHENFELDE KH. Suppression of murine experimental autoimmune hepatitis by T-cell vaccination or immunosuppression. *Hepatology* 1998, 27:1536–1543

Corresponding author:

G.V. Papatheodoridis, 1 Ath. Diakou street, GR-152 35 Athens, Greece
e-mail: gpath@cc.uoa.gr