Autoimunitní hepatitida

Petr Urbánek

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Autoimunitní hepatitida je chronické zánětlivé onemocnění jaterní tkáně z neznámé příčiny, které je charakteristické sérologickou reaktivitou různých typů autoprotilátek a hypergamaglobulinemií. Postiženými jsou převážně ženy mladšího či středního věku. Bez léčby dochází ve většině případů k postupné progresi onemocnění a k rozvoji jaterní cirhózy se všemi důsledky. Klinická manifestace není jednotná, existuje několik fenotypů manifestace: akutní jaterní hepatocelulární poškození připomínající akutní virovou hepatitidu, vzácnější je manifestace ve formě fulminantní hepatitidy, nejčastěji však má onemocnění plíživý průběh, kdy jedinou možnou známkou jaterního onemocnění je dlouhodobý mírný vzestup sérových aktivit jaterních transamináz. V klinicky méně vyjádřených případech může být rozpoznání onemocnění diagnostickým problémem. V těchto případech lze použít několik skórovacích systémů, které jsou účinným diagnostickým pomocníkem. Terapeutickým cílem je dosažení kompletní odpovědi, která je definována jako úplná normalizace sérové aktivity ALT i AST a normalizace sérové koncentrace gamaglobulinů. Léčba se dělí do dvou fází: indukční a udržovací. Základním postupem obou fází je podání prednisonu v monoterapii či v kombinaci s azatioprinem. Při vysazení léčby jsou relapsy velmi časté, během 3 let relabuje až 80 % nemocných.

Klíčová slova: autoimunitní hepatitida, imunosupresivní terapie, jaterní cirhóza.

Autoimmune hepatitis

Autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory disease of hepatic tissue of unknown aetiology characterized by serological reactivity of various types of autoantibodies and hypergammaglobulinaemia. It predominantly affects younger or middle-aged women. If untreated, in the majority of cases there occurs gradual disease progression and development of liver cirrhosis with all its consequences. Clinical manifestations are not uniform, with several manifestation phenotypes having been identified: acute hepatocellular injury resembling acute viral hepatitis; more rarely, a manifestation in the form of fulminant hepatitis; most commonly, however, the disease has a silent clinical course, with a chronic mild elevation in serum hepatic transaminase activity being the only possible sign of liver disease. In clinically less obvious cases, recognition of the disease may be a diagnostic challenge. In these cases, several scoring systems can be used that effectively aid in diagnosing the condition. The therapeutic goal is to achieve a complete response defined as full normalization of the serum ALT and AST activities, as well as normalization of serum gamma globulin concentration. The treatment is divided into two phases: induction and maintenance. The administration of prednisone in monotherapy or in combination with azathioprine is the basic procedure in both phases. Relapses are very frequent when treatment is discontinued, with as many as 80% of the patients having a relapse within three years.

Key words: autoimmune hepatitis, immunosuppressive therapy, liver cirrhosis.

Úvod

Autoimunitní hepatitida (AIH) je chronické zánětlivé onemocnění jaterní tkáně vznikající z neznámé příčiny. Charakteristickými rysy onemocnění je vysoká aktivita sérových transamináz (ALT, AST), vysoká sérová koncentrace gamaglobulinů (IgG) a v typickém případě i pozitivita

sérových autoprotilátek. V histologickém obraze je typickým nálezem tzv. „interface“ hepatitida (1).

Onemocnění jako první popsal v roce 1950 Waldenström, který si všiml u mladých žen asociace jaterního onemocnění vedoucího v průběhu času k jaterní cirhóze s významnou hypergamaglobulinemií (2).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc., petrurbanek@uvn.cz
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN
U Vojenské nemocnice 200, 160 00 Praha

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(E-1): e11–e18
Článek přijat redakcí: 8. 1. 2019
Článek přijat k publikaci: 17. 4. 2019

V minulosti se pro AIH používaly nejrůznější názvy. V roce 1956 Mackay poprvé použil termín lupoidní hepatitida, ale až s objevem LE buněk a antinukleárních protilátek byl postupně stejným autorem v roce 1965 zaveden termín autoimunitní hepatitida (3, 4). S technologickým pokrokem 70. let minulého století se podařilo kromě antinukleárních protilátek identifikovat i další typy autoprotilátek (nejdříve LKM-1, později anti-SLA – viz dále) a AIH se tak rozdělila na 3 základní typy. Po objevu HCV a možnostech detekce anti-HCV protilátek se ještě v rámci AIH II. typu rozlišoval typ IIa s reaktivními anti-HCV protilátkami a typ IIb bez reaktivity anti-HCV. Toto dělení typu II však bylo opět vzápětí velmi rychle opuštěno poté, co se jednoznačně prokázalo, že jde o tzv. sekundární autoimunitní fenomén u chronické HCV infekce. AIH byla prvním jaterním onemocněním, u kterého byly podány důkazy o tom, že farmakoterapie vede k prodloužení přežití. První studii v tomto smyslu publikoval v roce 1980 Kirk et al (5). Autoři prokázali významné prodloužení přežití u osob s pozitivním průkazem antinukleárního faktoru léčených prednisolonem (*poznámka autora: prednison je proléčivo, které je v játrech transformováno na účinný metabolit prednisolon. V ČR nemá prednisolon ve formě pro perorální užití stanovenou úhradu, což je rozdíl proti většině zemí EU. Většina v přehledu citované literatury proto zmiňuje prednisolon, ale v ČR lze ve stejných situacích použít perorální přípravky obsahující prednison*) v dávce 15 mg až do normalizace ALT proti skupině osob, které léčeny prednisolonem nebyly. V léčené skupině bylo 10leté přežití téměř 70 %, ve skupině neléčené pouze 30 %.

Klinický obraz

AIH nemá jednotnou klinickou prezentaci, což přirozeně významně komplikuje její rozpoznání, stanovení diagnózy i optimální péči (6, 7). Onemocnění postihuje obě pohlaví, dominantně nicméně ženy (přibližně 4:1), vyskytuje ve všech věkových skupinách a ve všech rasách a etnických skupinách (8). Pacienti se mohou manifestovat obrazem akutního jaterního poškození připomínajícím akutní virovou hepatitidu, extrémním případem může být těžký akutní (fulminantní) obraz (7). Stejně tak ale může být klinický obraz plíživý až asymptomatický. Pacienti nemusí mít vyjádřeny typické sérologické známky, mohou mít i atypický histologický obraz onemocnění. Na AIH je třeba myslet ve všech případech akutní i chronické hepatitidy nemající jinou jasnou příčinu, včetně pacientů s dysfunkcí štěpu po transplantaci jater (9).

Variety klinické manifestace

Akutní a těžká akutní (fulminantní) hepatitida

Akutní manifestace je popisována 25–75 % pacientů s AIH, fulminantní hepatitida s obrazem akutního jaterního selhání se vyskytuje v Evropě a Severní Americe u 3–6 % případů AIH (10). Obě varianty připomínají akutní virovou nebo toxickou akutní jaterní lézi. V diferenciální diagnóze je třeba uvažovat i o polékovém jaterním poškození (DILI). Situace je o to složitější, že v případech akutní manifestace velmi často chybějí typické znaky AIH: antinukleární protilátky (ANA) lze prokázat u méně než 1/3 pacientů, IgG mají normální sérovou koncentraci až u 40 % případů. Typickým histologickým nálezem (> 85 %) je centrilobulární hemoragická nekróza jater nebo různě rozsáhlá nekróza tkáně (11).

Dalšími nálezy svědčícími pro diagnózu AIH je centrální perivenulitida s lymfoplazmocytárním infiltrátem a interface hepatitidou (12).

Asymptomatický průběh

AIH je asymptomatická u 25–35 % pacientů. Na diagnózu AIH je proto třeba myslet u všech osob s nově prokázanou mírnou elevací sérových aktivit jaterních transamináz ALT a AST (13). Od prvního zjištění elevace transamináz do rozvoje jaterní symptomatologie může u osob bez správné diagnózy uplynout 2–120 měsíců. Symptomatologie v těchto případech zahrnuje únavu, bolesti a tlaky v pravém podžebří, nechutenství, pruritus, polyartralgii malých kloubů (velmi často roky trvající a vedoucí k špatné diagnóze či dokonce k intermitentnímu podávání kortikoterapie). Histologické nálezy u těchto případů zahrnují především různě těžkou interface hepatitidu (85–93 %), periportální či přemostující fibrózu (40–50 %) (13). Jaterní cirhóza je v těchto případech popisována až v 1/3 případů, což předpokládá léta trvající pomalý, skrytý průběh onemocnění. Spontánní remise onemocnění je vzácná, dochází k ní vzácněji, než lze dosáhnout kompletní remise indukční terapií u těžké fulminantní hepatitidy během sledovacího období 77 ± 31 měsíců (12 % vs. 63 %, $p = 0,006$). Neléčené osoby mají také nižší 10leté přežití (67 % vs. 98 %, $p = 0,01$) (14). I u pacientů se středně aktivním onemocněním je proto indikace k imunosupresivní terapii.

Séronegativní manifestace

Jako séronegativní se označují osoby s negativním sérologickým průkazem typických autoprotilátek (viz dále) (15). U těchto případů je velmi vhodným nástrojem pomáhajícím stanovení správné diagnózy revidovaný skórovací systém IAIHG (viz dále). Při užití tohoto systému bylo v evropské populaci reklasifikováno jako AIH až 34 % osob, které byly do té doby vedeny jako kryptogenní chronická hepatitida (16). ANA nebo protilátky proti hladkému svalstvu (SMA) se mohou objevit později v průběhu onemocnění, je potřeba proto jejich stanovení opakovat. U séronegativní manifestace se lze setkat s pozitivitou protilátek ze skupiny netypických tak, jak je o nich zmínka dále. Jedná se zejména o protilátky proti rozpustnému jaternímu antigenu (10–30 %) (17). Objevit se můžou i atypické perinukleární protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů, diagnózou může podpořit i průkaz protilátek proti tkáňové transglutamináze v rámci celiakie (18). Je třeba zdůraznit, že séronegativita nevylučuje diagnózu AIH ani přínos imunosupresivní terapie ve smyslu potlačení zánětlivé aktivity biochemické i histologické (19).

Atypická histologická manifestace

Interface hepatitida je považována za podmínku sine qua non pro diagnózu AIH, ale kromě toho existuje rozsáhlé spektrum dalších histologických nálezů, které mohou interface hepatitidu doprovázet (9). Nekróza centrilobulární zóny 3 jaterního lalůčku se vyskytuje asi u 1/3 případů a může při terapii vymizet (20). Výše zmíněná centrilobulární nekróza může být znakem akutní až fulminantní hepatitidy, ale stejně tak bývá popisována u spontánní exacerbace chronicky mírně probíhajícího onemocnění (21). Pacienti s centrilobulární nekrózou dobře odpovídají na imunosupresivní léčbu a pravděpodobně dosahují biochemické remise častěji než osoby bez nekrózy (95 % vs. 88 %) (20). Dalším nálezem

doprovázejícím interface hepatitidu může být poškození žlučových cest (22). Izolované postižení malých žlučových cest bez klinického syndromu cholestázy při negativitě antimitochondriálních protilátek (AMA) může však být rysem AMA negativní primární biliární cholangitidy (PBC) (23). Destruktivní cholangitida ve spojení s AMA, ale i dalšími rysy AIH jsou podkladem překryvného syndromu AIH/PBC (24). Duktopenie, portální fibróza a portální edém jsou zase typickým nálezem překryvného syndromu AIH a primární sklerotizující cholangitidy (AIH/PSC) (25).

Překryvné syndromy

Dvě základní varianty překryvného syndromu byly zmíněny v předchozím odstavci, AIH/PBC a AIH/PSC. Pacienti s AIH však mohou mít i cholestatický syndrom při absenci znaků PBC i PSC. U těchto osob může jít o překryv AIH s AMA negativní PBC nebo tzv. PSC s postižením malých vývodů (small duct PSC) (24, 26). Překryvné syndromy jsou popisovány u asi 10 % pacientů s AIH (24). Nejdůležitějším důsledkem existence překryvných syndromů je variabilní odpověď na imunosupresivní terapii. U pacientů s cholestázou je doporučována kombinace imunosupresivní léčby s ursodeoxycholovou kyselinou (27). Za „zlatý standard“ při snaze o diagnózu překryvných syndromů je považován expertní názor a histologické vyšetření (28).

Diagnóza

Jedním z typických znaků AIH je pozitivní průkaz několika typů autoprottilátek. Jedná se o autoprottilátky většinou orgánově nespecifické, které se často vyskytují i u jiných onemocnění, než je AIH. Jejich pozitivní průkaz přitom není nezbytnou podmínkou stanovení diagnózy AIH. Senzitivita a specifita jejich průkazu je proto u jednotlivých typů velmi rozdílná a s touto limitací je proto třeba počítat zejména u nejednoznačně vyjádřených případů. Základní metodikou stanovení jejich přítomnosti v séru vyšetřované osoby je nepřímá imunofluorescence. U většiny autoprottilátek je však dnes již známa cílová struktura a její primární struktura, takže jsou často dostupné i metody ELISA a odvozené techniky. Obecně však platí, že detekce autoprottilátek (zejména atypických, viz dále) není ani technicky jednoduchá, ani standardizovaná, ani levná, a proto nemusí být celé jejich spektrum běžně dostupné.

Sérologické markery

Standardní autoprottilátky

Do skupiny tzv. standardních autoprottilátek řadíme antinukleární protilátky (ANA), protilátky proti hladkému svalu (SMA) a protilátky proti jaterním a ledvinným mikrozomům typu 1 (LKM-1). Tyto protilátky charakterizují většinu případů AIH. Jejich vyšetření by proto mělo být standardní součástí vyšetření osoby se suspekci na AIH. ANA a SMA jsou obvykle prokazatelné při absenci LKM-1 a obráceně, což umožnilo odlišení dvou typů AIH, AIH-1 a AIH-2 (29). Oba typy se klinicky liší věkovým složením postižených osob, genetickou predispozicí, ale nikoliv efektem imunosupresivní terapie (30, 31). Rozdělení AIH na tyto dva typy je v posledních letech opakovaně zpochybňováno, protože se nikdy nepodařilo prokázat významné laboratorní, histologické či genetické rozdíly, které by dělení odůvodnily (32).

Antinukleární protilátky a protilátky proti hladkému svalu

Antinukleární protilátky (ANA) a protilátky proti hladkému svalu (SMA) postrádají specifitu jak ve smyslu onemocnění, tak ve smyslu postižení orgánů. ANA lze prokázat až u 80 % případů AIH, SMA u 63 % případů AIH (33). ANA lze prokázat u 20–40 % alkoholické choroby jater, u NAFLD, ale i u primární biliární cholangitidy (PBC) či primární sklerotizující cholangitidy (PSC) (33). SMA lze u stejných onemocnění prokázat ve 3–16 % případů. Pokud je jejich reaktivita prokazována izolovaně, je senzitivita ANA 32 % a SMA 16 % pro diagnózu AIH. Pokud je prokázána současná reaktivita ANA i SMA, je senzitivita 43 % a specifita až 99 % (33). ANA jsou považovány za nejvariabilnější marker v průběhu onemocnění (17). ANA jsou reaktivní proti mnoha jaderným komponentám, např. proti centromerám, ribonukleoproteinům, histonům, ribonukleoproteinům. 46 % osob s ANA má reaktivitu vůči více než jediné komponentě (34). SMA jsou namířeny především proti vláknitému aktinu, pouze u 14 % osob je popisována aktivita proti jiným strukturám než proti aktinu (34).

Protilátky proti jaterním a ledvinným mikrozomům 1

Protilátky proti jaterním a ledvinným mikrozomům 1 (LKM-1) jsou prokazatelné u 3 % případů AIH v USA, u 14–38 % případů v Evropě (35). Lze je prokázat až u 10 % nemocných s chronickou HCV infekcí (32). Jejich cílovým epitopem je cytochrom monooxygenáza P450 2D6 (36). Jejich specifita je 99 %, pouze 2 % osob s ANA či SMA pozitivitou mají pozitivitu také LKM-1.

Nestandardní autoprottilátky

Nestandardní autoprottilátky představují skupinu sérologických markerů, které mohou podpořit diagnózu AIH u pacientů, u kterých standardní protilátky nejsou suficientní pro stanovení diagnózy (37, 38).

Protilátky proti aktinu

Protilátky proti aktinu jsou zaměřeny proti vláknitému (F) aktinu a jsou prokazatelné až u 87 % pacientů s AIH (37, 39). Tyto protilátky jsou prokazatelné i u řady jiných nejatrných autoimunitních onemocnění, jako je systémový lupus, Sjögrenův syndrom, revmatoidní artritida, celiakie, diabetes, autoimunitní tyreoiditida a Crohnova nemoc (37). Protilátky proti aktinu jsou podskupinou SMA, 85–100 % SMA pozitivních osob s AIH mají tuto podskupinu reaktivní (40). SMA i antiaktin protilátky jsou nepřímými markery laboratorní i histologické aktivity onemocnění (41). Většina antiaktin pozitivních osob má pozitivní SMA, ANA nebo LKM-1 protilátky (39). Někteří autoři prokazují vyšší jaterní mortalitu u osob s pozitivními protilátkami proti aktinu, avšak tyto korelace jsou závislé na použitém detekčním kitu (42, 47).

Protilátky proti α -aktininu

α -aktininy jsou proteiny, které se vážou na aktin. Existují ve 2 izoformách: v buňkách svalových a ostatních (44). Protilátky proti α -aktininu byly prokázány metodou ELISA u 42 % pacientů s AIH ve srovnání s 13 % pacientů s jinými jaterními nemocemi. Prokazatelné jsou ale i u 6 % zdravých jedinců. Tyto protilátky jsou prokazatelné až u 2/3 pacientů s AIH s pozitivními protilátkami proti F aktinu a kombinace obou typů je pravděpodobně specifická pro AIH (45). Dvojitá reaktivita anti-F aktin a anti- α -aktinin má

zřejmě prognostický význam. Pacienti s oběma typy protilátek mají vysoce aktivní onemocnění charakterizované akutním začátkem (45). Pacienti, kteří odpovídají na léčbu kortikosteroidy, mají nižší vstupní titry anti- α -aktininu než osoby, které relabují nebo mají inkompletní odpověď na léčbu. Detekce anti- α -aktininu však není jednoduše dostupná.

Protilátky proti rozpustnému jaternímu antigenu

Protilátky proti rozpustnému jaternímu antigenu (anti-SLA) jsou prokazatelné u 7–22 % pacientů s AIH, jejich výskyt je vysoce rozdílný u různých etnických skupin, nejvzácněji se vyskytují v Japonsku (46). Rozdíly výskytu souvisí pravděpodobně s výskyty různých HLA haplotypů. Jejich pozitivita je asociována s HLA DRB*0301 a HLA A1-B8 (47). Anti-SLA jsou vysoce specifické pro AIH (99 %) a mohou být jediným pozitivním sérologickým markerem až u 20 % pacientů s AIH klasifikovanými mylně jako kryptogenní chronická hepatitida (48). Jejich pozitivita je také asociována se závažnějším histologickým nálezem, delším trváním terapie do dosažení remise, vyšší frekvencí relapsů po skončení léčby a vyšší frekvencí transplantace jater a vyšší pravděpodobností úmrtí z jaterních příčin (49). Cílovou strukturou těchto protilátek je t-RNA – protein komplex, recentně označený jako SEPSECS (Sep (O-fosforin) tRNA:Sec (selenocystein) tRNA syntáza) (50, 51).

Atypické perinukleární protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů

Atypické perinukleární protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (pANCA) jsou prokazatelné u 50–92 % pacientů s AIH (52). Titry pANCA přitom nekorelují s aktivitou onemocnění. Nevyskytují se nikdy spolu s LKM-1, prokazatelné jsou naopak u jiných onemocnění (PSC, PBC, ulcerózní kolitida) (53). Cílovým epitopem je protein o hmotnosti 50 kDa vyskytující se na vnitřní straně obalu jádra označovaný jako β -tubulin izotyp 5 (52). pANCA byly začleněny do výše zmíněných klasifikačních systémů a jejich průkaz může být opět jediným sérologickým markerem AIH u osob do té doby mylně klasifikovaných jako kryptogenní chronická hepatitida. Pozitivita pANCA je asociována s jaterní cirhózou a relapsy po ukončení terapie kortikosteroidy (54). Prognostický význam pANCA u AIH však dosud nebyl dostatečně datově podpořen, a proto k těmto účelům nelze tyto protilátky použít.

Protilátky proti asialoglykoproteinovému receptoru

Protilátky proti asialoglykoproteinovému receptoru (anti-ASPGR) jsou prokazatelné u 67–88 % pacientů s AIH (52). Vyskytují se i u akutní hepatitidy A či B, u alkoholické jaterní choroby, u chronické hepatitidy B (53). Tato jejich nízká specifita je základní limitací jejich použití. Na druhou stranu mohou být opět jediným pozitivním sérologickým markerem u osob s negativitou všech ostatních sérologických markerů AIH (55). Anti-ASPGR mohou vymizet při imunosupresivní terapii a jejich vymizení koreluje s vymizením histologické aktivity (58). Osoby, u nichž anti-ASPGR přetrvávají i během imunosupresivní léčby, mají vyšší riziko relapsu onemocnění po ukončení léčby než osoby, u kterých anti-ASPGR během léčby vymizí (58). Nevýhodou a limitací použití anti-ASPGR jako klíčového vyšetření pro terapeutická rozhodování je jejich obtížná a nestandardizovaná detekce, v rutinní praxi je k tomuto účelu nelze použít (59).

Protilátky proti jaternímu cytozolu typu 1

Protilátky proti jaternímu cytozolu typu 1 (anti-LC1) byly prvně popsány v roce 1988 a jsou prokazatelné u 24–32 % pacientů s LKM-1 pozitivitou (60). Odlišení imunofluorescence obou typů protilátek v jaterní tkáni bývá proto diagnostickým problémem. Typicky se jejich pozitivita objevuje u evropských pacientů mladších 20 let (61). Anti-LC1 mohou být jediným sérologickým markerem u osob séro-negativních pro všechny ostatní markery (62). U dětí jde až o 10 % séronegativních případů. Jejich cílovou strukturou je cytozolový enzym formiminotransferáza-cykloamináza (63). Autoprotilátky tohoto typu jsou považovány za relativně specifický nálezu u LKM-1 pozitivní AIH, vyskytnout se mohou vzácně u SMA pozitivní AIH a u chronické HCV infekce (64).

Jak bylo zmíněno, stanovení diagnózy AIH je jednoduché v typických případech. Naopak u méně vyjádřených klinických případů jde většinou o složitý problém. Diagnostická kritéria pro jistou a pravděpodobnou diagnózu AIH podle IAIHG z roku 1999 ukazuje tab. 1. Označení „jistá“ a „pravděpodobná“ AIH definuje míru spolehlivosti stanovení diagnózy AIH podle míry shody vyjmenovaných parametrů. Diagnóza může být jednoduchá v typických a plně vyjádřených případech: chronická/akutní jaterní léze u mladé ženy doprovázená

Tab. 1. Diagnostická kritéria pro AIH podle IAIHG 1999

Jistá AIH	Pravděpodobná AIH
Normální α 1-antitrypsin fenotyp	Parciální α 1-antitrypsin deficiencie
Normální sérová koncentrace ceruloplazminu	Nediagnostická koncentrace ceruloplazminu
Normální sérová koncentrace Fe a feritinu	Nediagnostické změny koncentrací Fe a feritinu
Absence aktivní virové infekce HAV, HBV, HCV	Absence aktivní virové infekce HAV, HBV, HCV
Denní příjem alkoholu < 25 g	Denní příjem alkoholu < 50 g
Absence recentního podání hepatotoxických léčiv	Absence recentního podání hepatotoxických léčiv
Dominantní AST/ALT elevace	Dominantní AST/ALT elevace
gamaglobuliny nebo IgG koncentrace > 1,5krát horní limit normy	Hypergamaglobulinemie jakéhokoliv stupně
ANA, SMA, Anti-LKM-1 > 1 : 80 u dospělých a > 1 : 20 u dětí	ANA, SMA, Anti-LKM-1 > 1 : 40 u dospělých
Negativní AMA	Další autoprotilátky
Jaterní histologie	Jaterní histologie
Střední až těžká interface hepatitida	Střední až těžká interface hepatitida
Absence postižení žlučododů, granulomů a dalších změn obvyklých u jiných onemocnění	Absence postižení žlučododů, granulomů a dalších změn obvyklých u jiných onemocnění

Tab. 2. Kompletní diagnostický skórovací systém AIH podle IAIHG z roku 1999

Parametr	Počet bodů	Parametr	Počet bodů
Ženské pohlaví	+ 2	Průměrný příjem alkoholu (g/den)	
ALP : AST (nebo ALP : ALT)		< 25	+ 2
< 1,5	+ 2	> 60	-2
1,5–1,0	0	Histologický nález	
> 3,0	- 2	Interface hepatitida	+ 3
Sérová koncentrace globulinů nebo IgG (násobky horního limitu normy)		Lymfoplazmocytární infiltrace	+ 1
> 2,0	+ 3	Tvorba rozet	+ 1
1,5–2,0	+ 2	Změny žlučovodů	-3
1,0–1,5	+ 1	Další atypické změny	-3
< 1,0	0	Žádné z výše uvedených	-5
ANA, SMA, LKM-1		Současné jiné autoimunitní onemocnění včetně celiakie	+ 2
> 1 : 80	+ 3	Jiné autoprotilátky	+ 2
1 : 80	+ 2	HLA DRB1*03 nebo DRB1*04	+ 1
1 : 40	+ 1	Odpověď na kortikoidy	
< 1 : 40	0	Kompletní	+ 2
AMA pozitivní	-4	Relaps po vysazení	+ 3
Sérologie virových hepatitid			
Pozitivní	-3		
Negativní	+ 3	Agregované skóre před léčbou	
Expozice hepatotoxickým lékům		Jistá AIH	> 15
Pozitivní	-4	Pravděpodobná AIH	10–15
Negativní	+ 1	Agregované skóre po léčbě	
		Jistá AIH	> 17
		Pravděpodobná AIH	12–17

hypergamaglobulinemií, pozitivním průkazem některých autoprotilátek a při vyloučení akutní hepatitidy virové etiologie. V netypických případech nebo případech s vyjádřením pouze některých klinických či laboratorních rysů se však neobejdeme bez použití skórovacích systémů. K tomuto účelu určení diagnózy v nejednoznačných případech byly sestaveny 2 systémy:

- První systém vytvořila International Autoimmune Hepatitis Group v roce 1999 (65) (tab. 2). Systém byl původně vytvořen za účelem maximální standardizace vstupních kritérií pro klinické studie s AIH, postupně se nicméně stal důležitým diagnostickým vodítkem. Jeho výhodou je, že lze použít jak před zahájením terapie kortikosteroidy, tak i po jejich podání.

Tab. 3. Zjednodušený diagnostický skórovací systém AIH

Parametr	Diskriminátor	Skóre
ANA nebo SMA+	≥ 1 : 40	+ 1
ANA nebo SMA+	≥ 1 : 80	+ 2
nebo LKM+	≥ 1 : 40	+ 2
nebo SLA/LP+	Jakýkoliv titr	+ 2
Hladina IgG nebo gamaglobulinů	> ULN	+ 1
	> 1,1krát ULN	+ 2
Jaterní histologie	Kompatibilní s AIH	+ 1
Aktivní „interface“ hepatitida	Typická AIH	+ 2
	Atypický nález	0
Absence virové infekce	Ne	0
	Ano	+2

Pravděpodobná diagnóza AIH ≥ 6 bodů, jistá diagnóza ≥ 7 bodů.

Tab. 4. Tradiční klasifikace a charakteristika jednotlivých typů AIH

Subtyp AIH	Typické rysy	Klinická charakteristika
AIH-1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pozitivní detekce ANA, SMA nebo anti-SLA ▪ Asociace s HLA DR3, DR4 a DR13 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ asi 90 % všech případů AIH ▪ začátek v kterémkoliv věku ▪ většinou dobrá odpověď na imunosupresivní léčbu, avšak časté relapsy při vysazení, proto vyžaduje většinou dlouhodobou udržovací léčbu
AIH-2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-LKM1, anti-LC1 a vzácně anti-LKM3 ▪ Asociace s HLA DR3 a DR7 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ výskyt do 10 % případů AIH ▪ začátek většinou v dětství nebo v mladším dospělém věku ▪ klinicky i histologicky často vysoká aktivita a pokročilost onemocnění v okamžiku stanovení diagnózy ▪ vyšší riziko selhání léčby než u AIH-1, relapsy při vysazení léčby velmi časté, proto vyžaduje většinou dlouhodobou udržovací léčbu
AIH-3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pozitivní SLA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ výskyt do 10 % případů AIH ▪ klinicky podobná AIH-1 ▪ většina (všechny případy?) si vyžadují doživotní imunosupresivní léčbu

- V roce 2008 byl publikován zjednodušený skórovací systém AIH (66). Systém hodnotí 4 klinické parametry v celkem 9 stupních.

Původní kompletní systém z roku 1999 má vyšší senzitivitu pro AIH (100 % vs. 95 %), zatímco zjednodušený systém má vyšší specifitu (90 % vs. 73 %) (67). Zjednodušený systém nehodnotí efekt imunosupresivní léčby, čímž lze vysvětlit jeho nižší senzitivitu ve srovnání s původním kompletním systémem. Ze srovnání obou systémů také vyplynulo, že původní kompletní systém klasifikuje tzv. kryptogenní hepatitidu jako autoimunitní mnohem častěji než systém zjednodušený (95 % vs. 24 %), zjednodušený systém zase naopak častěji vylučuje AIH u pacientů, kteří mají jiné komitativní autoimunitní onemocnění (83 % vs. 64 %) (67).

Oba skórovací systémy byly velmi extenzivně evaluovány pomocí retrospektivních analýz mnoha kohort pacientů s diagnózou autoimunitního onemocnění stanovenou ve specializovaných centrech (67, 68). Problém všech těchto validací spočívá v tom, že šlo o analýzy retrospektivní, posuzování jednotlivých případů nebylo jednotné, nebylo vedeno podle jednotného protokolu. Bohužel dosud nebyla publikována velká, prospektivní, multicentrická studie, která by tyto limitace neměla. Z těchto důvodů je třeba všechny zmíněné skórovací systémy chápat pouze jako pomocný nástroj sloužící dobře pouze v rukou specialisty, který má znalost jejich limitací a v žádném případě systémy nenahrazují expertní úsudek (67). Nelze je použít v případech fulminantního průběhu AIH ani u osob po transplantaci jater. Chybou je také jejich použití u osob s primární biliární cholangitidou.

Klasifikace AIH

Tradiční klasifikaci a dělení AIH do 3 typů ukazuje tab. 4. Klinický význam tohoto dělení je však nejistý a nemá ani žádnou jednoznačnou terapeutickou implikaci.

Terapie

Terapie AIH má dle doporučení EASL 2 základní cíle (70):

1. dosáhnout kompletní remise onemocnění, která je definována jako dosažení zcela normální sérové aktivity ALT i AST a normalizace sérové koncentrace IgG.
2. prevenovat progresi jaterního onemocnění v čase (tj. zabránit progresi jaterní fibrózy a rozvoji jaterní cirhózy). Při splnění těchto kritérií v čase progreduje jaterní fibróza u < 5 % osob.

Kandidáty imunosupresivní léčby jsou všichni pacienti s AIH bez ohledu na klinickou manifestaci onemocnění. Pouze u malé části nemocných, kteří mají dobré jaterní funkce, nemají pokročilou jaterní fibrózu ani cirhózu a mají nízkou histologickou aktivitu (HAI < 4), nemusí být imunosupresivní léčba zahájena. U těchto pacientů se však jedná o vysoce individuální rozhodnutí (respektující např. i diskuzi s pacientem), které vyžaduje blízké sledování a monitoraci případné progresy onemocnění (14).

Imunosupresivní terapie bývá tradičně dělena na dvě 2:

1. indukční a
2. udržovací.

Graf 1. Pravděpodobnost udržení remise AIH v čase po vysazení imunosupresivní léčby

Základem indukční fáze je podání prednisonu v dávce 0,5–1 mg/kg hmotnosti denně s následným postupným snižováním. Pro udržovací fázi je doporučována monoterapie azatioprinem v dávce 1–1,5 mg/kg denně nebo kombinace azatioprinu a malé dávky prednisonu. Tento postup je účinnější než monoterapie prednisonem (69). Standardy Evropské asociace pro studium jater doporučují zahájit léčbu monoterapií prednisonem a azatioprin do léčby doplnit až po 2 týdnech (70). Důvodem je snaha o rozpoznání primární rezistence na léčbu od azatioprinem indukované hepatotoxicity v případech přetrvávající elevace ALT/AST. Jako alternativu prednisonu v indukční fázi EASL uvádí podání budesonidu v úvodní dávce 9 mg/den. Doporučení se opírá o randomizovanou studii, která ukázala superioritu kombinace budesonid/azatioprin vůči kombinaci prednison/azatioprin ve smyslu dosažení remise i vedlejších účinků (71). Je zajímavé, že podle dotazníkové akce mezi evropskými specialisty tento postup nikdo nepoužívá (72). Budesonid je přínosem spíše v udržovací fázi terapie, kdy je třeba jej upřednostnit zejména u osob netolerujících prednison pro jeho nežádoucí účinky (73). Bohužel, až 25 % těchto osob nemá na budesonid dostatečnou odpověď a je třeba se tedy vrátit u nich k terapii prednisonem. Budesonid je také považován za kontraindikovaný u osob s jaterní cirhózou.

Kombinace prednison + azatioprin v obou fázích je některými autory preferována, protože umožňuje použití nižších dávek prednisonu, čímž omezuje množství kortikodependentních nežádoucích účinků. Oba režimy jsou nicméně stejně účinné ve smyslu dosažení a udržení kompletní remise AIH (74). Monoterapie prednisonem by měla být rezervována pouze pro pacienty s prokázanou nebo očekávanou intolerancí azatioprinu. Nevhodné je také zahajovat léčbu kombinací u pacientů s těžkou akutní manifestací AIH. V těchto případech je nevhodou kombinace skutečnost, že plný účinek azatioprinu nastupuje až za přibližně 6–8 týdnů od zahájení léčby, kdežto prednison má nástup účinku okamžitý. Azatioprin je lék kategorie D podle FDA klasifikace nebezpečnosti jeho použití v graviditě a jako takový ho nelze u gravidních žen doporučit. Nicméně bylo publikováno množství studií gravidních žen léčených azatioprinem pro idiopatické střevní záněty i během gravidity a v těchto nebyly žádné fetální komplikace popsány (75, 76). Je však třeba konstatovat, že azatioprin není u AIH lékem esenciálním

a ve většině případů jej lze nahradit přesně nastavenou vyšší dávkou prednisonu.

Velmi obtížnou otázkou je délka trvání terapie, respektive otázka ukončení imunosupresivní léčby. Je dobře známo, že po ukončení léčby relabuje během 3 let až 80% osob, přičemž není rozdíl mezi jednotlivými variantami léčby (obr. 1) (77). Jako minimální délka trvání léčby bývá uváděno 24 měsíců léčby od okamžiku dosažení normální biochemické aktivity (70). Biochemická aktivita však nekoreluje s aktivitou histologickou a histologická normalizace se významně opožděje za biochemickou (78). Z těchto důvodů mnozí autoři doporučují provést kontrolní jaterní biopsii před ukončením imunosupresivní léčby, a to zejména v případech těžké iniciální aktivity (70). I u pacientů, kteří během 3 let nezrelabují, je však doporučována doživotní monitorace.

Samostatnou skupinou osob, která vyžaduje speciální pozornost, jsou osoby, které výše uvedeným postupem nedosáhnou kompletní remise a osoby, které léčbu první volby netolerují. Problematika léčby této omezené skupiny je velmi speciální, standardní postupy nejsou zdaleka

tak dobře definovány jako léčba v typických případech AIH a přesahuje rozsah a účel tohoto přehledového článku. Je třeba zdůraznit, že svoje místo v terapii těchto obtížných případů má i transplantační léčba.

Závěr

Autoimunitní hepatitida je příkladem dlouho známého chronického jaterního zánětlivého onemocnění, které, pokud není léčeno, prakticky vždy vede k rozvoji jaterní cirhózy a k významnému zkrácení života. Na druhou stranu je také prvním jaterním onemocněním, u kterého byl právě v parametru dlouhodobého přežití prokázán příznivý efekt farmakologické terapie. Pokud se ohlédneme do minulosti, je potřeba si všimnout, že naše terapeutické možnosti se v posledních 2 desetiletích nijak významně nezměnily. Důvodem je nepochybně skutečnost, že naše znalosti o patogenezi AIH jsou i ve 21. století velmi omezené a neumožňují dosud širší uplatnění moderních variant cílené léčby. Jedná se ale pravděpodobně o směr, kterým se terapie AIH bude v nejbližším období ubírat.

LITERATURA

1. Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2016; 75: 6–19.
2. Leber WJ. Blutproteine und Nahrungseiweiss (Liver, blood proteins and nutritive protein). *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr* 1953; 9: 113–119.
3. Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956; 271: 1323–1326.
4. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann NY Acad Sci* 1965; 124: 767–780.
5. 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.
6. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 365–385.
7. Czaja AJ, Bayraktar Y. Non-classical phenotypes of autoimmune hepatitis and advances in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2314–2328.
8. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, et al. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008; 48: 140–147.
9. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193–2213.
10. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53: 517–526.
11. 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: 951–958.
12. Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 378–390.
13. 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.
14. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009; 29: 816–823.
15. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1755–1761.
16. Heringlake S, Schütte A, Flemming P, et al. Presumed cryptogenic liver disease in Germany: high prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 417–423.
17. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 30: 394–401.
18. Prasad KK, Debi U, Sinha SK, et al. Hepatobiliary disorders in celiac disease: an update. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 438184.
19. Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, et al. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2433–2437.
20. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Clinical features of Japanese type 1 autoimmune hepatitis patients with zone III necrosis. *Hepatol Res* 2007; 37: 801–805.
21. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, et al. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 625–631.
22. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001; 34: 659–665.
23. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002; 35: 1494–1500.
24. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 326–343.
25. Czaja AJ. Cholestatic phenotypes of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1430–1438.
26. Kim WR, Ludwig J, Lindor KD. Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1130–1138.
27. 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: 374–385.
28. Gatselis NK, 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: 807–812.
29. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with anti-liver/kidney microsome antibody type 1: a second type of „autoimmune” hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1333–1339.
30. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611–1629.
31. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1206–1211.
32. Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, et al. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1281–1287.
33. Czaja AJ. Performance parameters of the conventional serological markers for autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 545–554.
34. Czaja AJ, Nishioka M, Morshed SA, et al. Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 200–207.
35. 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.
36. Ma Y, Thomas MG, Okamoto M, et al. Key residues of a major cytochrome P4502D6 epitope are located on the surface of the molecule. *J Immunol* 2002; 169: 277–285.
37. Czaja AJ. The role of autoantibodies as diagnostic markers of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2006; 2: 33–48.
38. Czaja AJ, Norman GL. Autoantibodies in the diagnosis and management of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 315–329.
39. Chretien-Leprince P, Ballot E, Andre C, et al. Diagnostic value of anti-F-actin antibodies in a French multicenter study. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1050: 266–273.
40. Frenzel C, Herkel J, Luth S, et al. Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2731–2736.
41. Couto CA, Bittencourt PL, Porta G, et al. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 592–600.
42. Martinez-Neira R, dos Remedios CG, Mackay IR. An actin-myosin functional assay for analysis of smooth muscle (anti-microfilament) autoantibodies in human plasma. *J Immunol Methods* 2008; 338: 63–66.

43. Soares A, Cunha R, Rodrigues F, et al. Smooth muscle autoantibodies with F-actin specificity. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 713–716.
44. Chan Y, Tong HQ, Beggs AH, et al. Human skeletal musclespecific alpha-actinin-2 and -3 isoforms form homodimers and heterodimers in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248: 134–139.
45. Guéguen P, Dalekos G, Noursbaum JB, et al. Double reactivity against actin and alpha-actinin defines a severe form of autoimmune hepatitis type 1. *J Clin Immunol* 2006; 26: 495–505.
46. Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J Hepatol* 2000; 33: 208–215.
47. 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: 413–419.
48. Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1522–1528.
49. Efe C, Ozaslan E, Wahlin S, et al. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: a multicentre study. *Liver Int* 2013; 33: 190–196.
50. Volkmann M, Luthle D, Zentgraf H, et al. SLA/LP/tRNP(Ser)Sec antigen in autoimmune hepatitis: identification of the native protein in human hepatic cell extract. *J Autoimmun* 2010; 34: 59–65.
51. Wies I, Brunner S, Henninger J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000; 355: 1510–1515.
52. Terjung B, Söhne J, Lechtenberg B, et al. p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut* 2010; 59: 808–816.
53. Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, et al. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 2000; 119: 310–322.
54. Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, et al. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32: 734–741.
55. Czaja AJ, Pfeifer KD, Decker RH, et al. Frequency and significance of antibodies to asialoglycoprotein receptor in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1733–1740.
56. Yoshioka M, Mizuno M, Morisue Y, et al. Anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies, detected by a capture-immunoassay, are associated with autoimmune liver diseases. *Acta Med Okayama* 2002; 56: 99–105.
57. Johnson PJ, McFarlane IG, McFarlane BM, et al. Autoimmune features in patients with idiopathic chronic active hepatitis who are seronegative for conventional auto-antibodies. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5: 244–251.
58. McFarlane IG, Hegarty JE, McSorley CG, et al. Antibodies to liver-specific protein predict outcome of treatment withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1984; 2: 954–956.
59. Roggenbuck D, Mytilinaiou MG, Lapin SV, et al. Asialoglycoprotein receptor (ASGPR): a peculiar target of liverspecific autoimmunity. *Auto Immun Highlights* 2012; 3: 119–125.
60. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, et al. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology*. 1988; 8: 1662–1666.
61. Abuaf N, Johanet C, Chretien P, et al. Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992; 16: 892–898.
62. Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2004; 37: 195–201.
63. Renous R, Lapierre P, Djilali-Saiah I, et al. Characterization of the antigenicity of the formiminotransferasecyclodeaminase in type 2 autoimmune hepatitis. *Exp Cell Res* 2004; 292: 332–341.
64. Béland K, Lapierre P, Marceau G, et al. Anti-LC1 autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Autoimmun* 2004; 22: 159–166.
65. 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.
66. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169–176.
67. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 1540–1548.
68. Czaja AJ. Comparability of probable and definite autoimmune hepatitis by international diagnostic scoring criteria. *Gastroenterology* 2011; 140: 1472–1480.
69. Lamers MMH, van Oijen MGH, Pronk M, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010; 53: 191–198.
70. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971–1004.
71. 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: 1198–1206.
72. Liberal R, de Boer YS, Andrade RJ, et al. Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 723–732.
73. Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, et al. Efficacy and Limitations of Budesonide as a Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 260–267.
74. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 423–433.
75. Akbari M, Shah S, Velayut 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.
76. 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: 433–440.
77. van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BJ, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013; 58: 141–147.
78. 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: 820–833.