Diagnostica di laboratorio delle epatiti autoimmuni

D. Villalta

Allergologia e Immunologia clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, A.O. "S. Maria degli Angeli", Pordenone

Riassunto

Gli autoanticorpi rivestono un ruolo importante nella diagnosi e nella classificazione dell'epatite autoimmune (EAI), e ciò è confermato dal ruolo che essi rivestono nei criteri classificativi proposti dall'*International Autoimmune Hepatitis Group* (IAHG), nonché nel sistema diagnostico semplificato recentemente proposto, dove la presenza degli autoanticorpi rappresenta uno dei quattro paramenti considerati per la diagnosi di EAI.

Classicamente la EAI è suddivisa in due tipi sulla base del profilo immunologico: tipo 1, caratterizzato dalla presenza di autoanticorpi anti-nucleo (ANA) e anti-muscolo liscio (ASMA); tipo 2 in cui sono presenti autoanticorpi anti microsomi epatici e renali (anti-LKM) e anti-citosol epatico tipo 1 (anti-LC-1). In assenza di tali autoanticorpi, la diagnosi di EAI può essere supportata dalla presenza di altri autoanticorpi, quali gli anti-antigene epatico solubile (anti-SLA), gli anti-citoplasma dei neutrofili a morfologia perinuclerare (P-ANCA) atipica e gli anti-F actina.

Gli autoanticorpi anti-SLA, anti-LC-1 e anti-recettore dell' asialoglicoproteina (anti-ASGPR) sono considerati anche marcatori prognostici, in quanto si associano ad una maggiore severità della malattia, una maggiore frequenza di recidive e a una più rapida progressione verso la cirrosi.

Summary

Laboratory diagnosis of autoimmune hepatitis

Autoantibodies are important tools for the correct diagnosis and classification of autoimmune hepatitis (AIH). The presence of disease-related autoantibodies is included both in the revised criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) and in a recently proposed simplified diagnostic scoring system for AIH.

Classically, on the basis of the immunological profile, AIH is subdivided in type 1, which is characterized by anti-nuclear (ANA) and anti-smooth muscle (SMA) antibodies, and type 2, which is marked by anti-liver and kidney microsomes (anti-LKM) and anti-liver cytosole type 1 (anti-LC-1) antibodies. Detection of atypical perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (P-ANCA), anti-soluble liver antigen (anti-SLA) antibodies, and anti-F actin antibodies (by ELISA or indirect immunofluorescence on VSM47 cell line) can act as an additional pointer toward the diagnosis of AIH, particularly in the absence of conventional autoantibodies.

Finally, anti-SLA, anti-LC1, and anti-asialoglycoprotein receptor (anti-ASGPR) antibodies have been associated with the occurrence, severity, and progression of AIH.

Key-words: autoimmune hepatitis, anti-nuclear antibodies, anti-smooth muscle antibodies, LKM, LC-1, SLA.

Introduzione

L'epatite autoimmune (EAI) è una malattia infiammatoria cronica del fegato ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da infiltrato infiammatorio prevalentemente periportale, presenza di ipergammaglobulinemia e autoanticorpi circolanti, la quale, nella maggior parte dei casi, risponde al trattamento immunosopressivo.

Colpisce maggiormente il sesso femminile (*ratio* 3.6:1) e presenta una associazione con l'aplotipo HLA A1-B8-DR3 (DRB1*0301, DRB3*0101) o DR4 (DRB1*0401, DRB4*0103) e nella popolazione americana con DR6 (DRB1*13). La suscettibilità a sviluppare una EAI di tipo 2 è conferita dalla presenza, oltre che di HLA DR3, anche da HLA DR7 (DRB1*0701).

Clinicamente l'EAI non è distinguibile da altre epatopatie e in circa 25% dei casi può presentarsi con un quadro acuto, che in rari casi può avere un andamento fulminante. Nella maggior parte dei casi, comunque, la presentazione

Ricevuto: 23-07-2010 Pubblicato on-line: 01-10-2010

Corrispondenza a: Dott. Danilo Villalta, Allergologia e Immunologia clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, A.O. "S. Maria degli Angeli", Via Montereale n.24, 33170 Pordenone. Tel. 0434-399381, fax 0434-399344, e-mail: danilo.villalta@aopn.fvg.it

clinica non differisce da quella di altre forme di epatopatie croniche. In una piccola percentuale di casi il riscontro di EAI è del tutto occasionale, per identificazione di uno specifico pattern autoanticorpale scoperto in occasionale di accertamenti eseguiti per altro sospetto diagnostico.

In circa il 40% dei pazienti con EAI è presente una famigliarità per malattie autoimmuni e, alla diagnosi o durante il decorso della malattia, un quinto dei pazienti presenta un'altra malattia autoimmune, in particolare tiroidite autoimmune, diabete tipo 1, vitiligo, celiachia, Addison. L'EAI può far parte di un raro disordine autoimmune caratterizzato da poliendocrinopatia, candidiasi cutanea e distrofia ectodermica (APECD) causato da una singola mutazione genetica localizzata nel cromosoma 21q22.3 che altera la produzione della proteina regolatoria AIRE.

In base al pattern autoanticorpale, infine, l'EAI è classicamente suddivisa in EAI di tipo 1, associata ad autoanticorpi anti-nucleo (ANA) e anti muscolo liscio (ASMA), ed EAI di tipo 2, associata ad autoanticorpi anti-microsomi epatici e renali (anti-LKM) e anti-citosol epatico di tipo 1 (anti-LC 1).

Criteri diagnostici

In assenza di caratteristiche patognomoniche e di un *gold standard*, la diagnosi di EAI viene posta dopo esclusione di altre possibili cause di epatopatia cronica e la verifica della presenza di alcuni criteri diagnostici, come stabilito nel 1993[1] *dall'International Autoimmune Hepatitis Study Group* (IAHG), e successiva revisione del 1999[2] (Tab. I). Originariamente proposto come sistema per selezionare gruppi omogenei di pazienti a scopo di ricerca clinica, il sistema classificativo si è rilevato uno strumento utile nella pratica clinica in particolare per la diagnosi di casi atipici o che presentano sovrapposizioni con altre patologie, in particolare con le patologie autoimmuni del tratto biliare. Un punteggio pretrattamento di 10 (che corrisponde a una EAI probabile) ha una sensibilità diagnostica del 100% e una specificità del 73%, mentre un punteggio uguale o superiore a 15 (che corrisponde a una EAI definita) ha una sensibilità del 95% e una specificità del 97%. Nel 2008 un sottogruppo di ricercatori appartenenti all'IAHG ha proposto un nuovo sistema diagnostico semplificato[3] di facile applicazione nella pratica clinica (Tab. II) in cui vengono presi in considerazione solo quattro parametri (autoanticorpi, concentrazione delle immunoglobuline seriche, istologia e assenza di marcatori virali). Recenti studi retrospettivi hanno confermato l'elevata accuratezza diagnostica (sensibilità 88%; specificità 97%) di tale sistema semplificato, ma tali dati aspettano di essere confermati da studi prospettici.

Tabella I. Sistema di punteggio per la diagnosi di epatite autoimmune, secondo l'*International Autoimmne Hepatitis Group* (IAHG)[2].

Sesso Femminile	+2
Ratio ALP:ALT	
<1.5	+2
1.5 – 3.0	
>3.0	0-2
γ-globuline o IgG superiori alla norma	
>2	+3
1.5 – 2.0	+2
1.0 . 1.5	+1
<1	0
ANA, ASMA o LKM1	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
Positività AMA	-4
Marcatori di epatite virale	
Presenti	-3
Assenti	+3
Assunzione di farmaci epatotossici	
Si	-4
No	+1
Consumo di alcol giornaliero	
< 25 g/giorno	+2
> 60 g/giorno	-2
Istologia epatica	
Epatite da interfaccia	+3
Rosette delle cellule epatiche	+1
Nessuna delle due	-5
Alterazioni vie biliari	-3
Altre forme	-3
Presenza di altre malattie autoimmuni	+2
Positività per altri marcatori immunologici (anti-SLA, anti-actina, anti-LC1, P-ANCA)	+2
HLA DR3 o DR4	+1
Risposta alla terapia	
Completa	+2
Recidive	+3
Interpretazione dello score	
Pre-trattamento	
EAI definita	>15
EAI probabile	>10-15
Post-trattamento	
EAI definita	>17
EAI probabile	>12-17

Gli autoanticorpi

Autoanticorpi anti-nucleo (ANA)

La presenza di ANA a titolo ≥ 1:160 si riscontra nel 60-80% dei pazienti con EAI di tipo 1, spesso in associazione con gli ASMA. Oltre che essere marcatori sierologici di molte malattie del connettivo, tali autoanticorpi si possono riscontrare in altre epatopatie autoimmuni e pertanto sono dotati di bassa specificità. Gli antigeni verso cui sono rivolti gli ANA nella EAI sono molteplici, quali il DNA a doppia o singola elica, gli istoni, altri antigeni cromatinici, le piccole ribonucleoproteine nucleari (snRNP), i centromeri, la laminina e la ciclina A. In circa il 70% dei casi il *pattern* fluroscopico e di tipo omogeneo. Né il titolo, né il *pattern* fluoroscopico sembrano correlare con il decorso, la prognosi e la progressione della malattia.

Autoanticorpi anti-muscolo liscio (ASMA)

Gli ASMA rappresentano una categoria eterogenea di autoanticorpi rivolti verso diversi autoantigeni, quali vimentina, desmina, citocheratine, tubulina, actina. Gli ASMA diretti verso la forma filamentosa dell'actina (F actina) sem-

Tabella II. Criteri semplificati per la diagnosi di EAI secondo le indicazioni dell'IAHG 2008[3].

Parametro	Punteggio
ANA* o ASMA ≥ 1:40	1 punto
ANA** o ASMA ≥ 1:80, oppure anti-LKM ≥ 1:40, oppure anti-SLA positivo	2 punti***
IgG > limite superiore di normalità	1 punto
IgG > 1.10 limite superiore di normalità	2 punti
Istologia epatica compatibile o tipica di EAI	1 o 2 punti
Assenza di epatite virale	2 punti
Interpretazione del punteggio	**6 punti: EAI probabile** **≥ 7 punti EAI definita**

* se ANA è eseguito tramite IFI su HEp-2 il valore è ≥ 1:80.
** se ANA è eseguito tramite IFI su HEp-2 il valore è ≥ 1:160.
*** la somma massima di punteggio attribuibile a positività autoanticorpali è di 2.

brano avere una maggiore specificità per EAI. Non esiste, comunque, un *gold standard* per la determinazione degli anti-F actina. Un *pattern* fluoroscopico su tessuti di rene, fegato e stomaco, il quale, oltre alla positività dei vasi (ASMA-V), evidenzi anche positività peritubulare (ASMA-T) e/o positività glomerulare (ASMA-G) è suggestivo per presenza di autoanticorpi anti- F actina. La successiva conferma della positività per anti-F actina con i recenti metodi ELISA o di immunofluorescenza indiretta (IFI) su cellule embrionali di aorta di ratto (VSM47) aumenta il valore predittivo positivo per EAI[4]. L'uso di questi ultimi metodi non è consigliato come test di screening, poiché circa il 20% dei pazienti con EAI presenta positività ASMA non dirette verso la F actina e quindi il metodo IFI su tessuti rimane ancora a tutt'oggi il metodo di elezione per lo screening, con positività tra 70 e 85% dei casi non trattati. Il titolo degli ASMA può decrescere fino a scomparire durante la terapia immunosoppressiva, ma né il titolo né la modifica dello stesso durante le prime fasi del trattamento sembrano essere in grado di predire il decorso e l'*outcome* della malattia.

Autoanticorpi anti-antigeni microsomiali epatici e renali (anti-LKM)

Tali autoanticorpi, e in particolare il sottotipo anti-LKM1 il cui autoantigene è stato identificato nel citocromo P4502D6 (CYP2D6), rappresentano il marcatore caratteristico della EAI di tipo 2 (90% dei casi), la quale si distingue dalla EAI di tipo 1 non solo per il profilo autoanticorpale, ma anche per le caratteristiche cliniche. I pazienti affetti da EAI tipo 2, infatti, sono in genere più giovani, presentano una forma più aggressiva di epatite e spesso presentano altre malattie autoimmuni associate. Rara negli USA (4%), in Europa la EAI di tipo 2 rappresenta il 20% delle EAI e il 30-40% delle EAI pediatriche. Gli anti-LKM1 producono un tipico quadro fluoroscopico su sezione di tessuti con una fluorescenza marcata ed omogenea del tessuto epatico e una fluorescenza disomogenea del tessuto renale, in quanto colorano solo il terzo distale dei tubuli prossimali. A differenza degli autoanticorpi anti-mitocondrio, invece, non colorano le cellule parietali gastriche e ciò è la principale caratteristica che differenzia le due specificità autoanticorpali all'IFI.

Gli anti-LKM1 non sono specifici per EAI in quanto sono presenti anche nel 5-10% dei pazienti con epatite cronica da HCV. L'identificazione di diversi bersagli epitopici nella molecola del CYP2D6, ha permesso di evidenziare come i pazienti con EAI producano autoanticorpi prevalentemente diretti verso la sequenza aminoacidica 257-269, ma la parziale sovrapposizione dei profili autoanticorpali fra EAI ed epatopatia da HCV fa sì che la definizione delle specificità epitopiche sia di scarso valore nella pratica clinica[5].

Gli anti-LKM3, riscontrati inizialmente nella epatite D (delta), e rivolti verso l'UDP-glucurosiltranferasi, sono presenti nel 10-20% dei soggetti con EAI tipo 2, nella maggior parte di casi in associazione con LKM1. Essi possono determinare una fluorescenza di altri tessuti, quali quello pancreatico, surrenale, tiroideo, gastrico e la conferma della loro presenza avviene con metodi di Western blot (banda attorno ai 55 kDa) o Immunoblot.

Positività anti-LKM, non distinguibili fluoroscopicamente dagli anti-LKM1, possono essere dovute a reattività verso isoforme del citocromo P450 diverse dal 2D6, quali il 2A6 e 1A2, e in genere si associano alla APECED. A volte la presenza di autoanticorpi anti CYP1A2 colora solo il tessuto epatico (anti-LM), rendendo difficilmente distinguibile tale quadro fluoroscopio da quello prodotto dagli anti-LC1.

Autoanticorpi anti-citosol epatico (anti-LC1)

Tali autoanticorpi, diretti verso la formiminotransferasi-ciclodeaminasi (FTCD), sono identificabili con il metodo IFI su tessuti, in quanto colorano il tessuto epatico risparmiando in parte la zona adiacente alla vena centro lobulare. Si riscontrano in circa il 50% dei pazienti con EAI di tipo 2, anche se nella maggior parte dei casi non possono essere identificati con il metodo IFI in quanto la fluorescenza è coperta da quella degli anti-LKM, per cui per una loro corretta identificazione è bene utilizzare un metodo ELISA o immunoblot.

Meno frequentemente gli anti-LC1 si trovano associati ad ANA e ASMA in pazienti con EAI tipo 1 oppure a pazienti con epatite cronica da HVC. Essi possono rappresentare il solo marcatore sierologico nel 10% delle EAI.

Autoanticorpi anti-antigene epatico solubile (anti-SLA)

Gli anti-SLA sono autoanticorpi che riconoscono come bersaglio antigenico *l'UGA tRNA supressor-associated antigenic protein (tRNP(ser)Sec,* recentemente rinominato SEPSECS *(Sep[O-phosphoserine] tRNA synthase) Selenocysteine Synthase*[6]. Tali autoanticorpi, non rilevabili con il metodo IFI, ma solo tramite metodo ELISA o immunoblot, sono marcatori specifici di EAI tipo 1 negli adulti, con una prevalenza

variabile tra il 10 e il 50% dei casi, in base alle casistiche e ai metodi usati per la determinazione. Nella popolazione pediatrica sono riscontrati sia nella EAI di tipo 1 che nella EAI di tipo 2, con prevalenze oscillanti ripettivamente tra il 15 e il 50% e tra il 18 e il 44%. La positività anti-SLA è stata associata all'antigene HLA-DR3 e a una forma più grave di malattia con maggiore frequenza di recidive.

Autoanticorpi anti-recettore dell'asialoglicoproteina (anti-ASGPR)

Gli anti-ASGPR sono rivolti verso una proteina transmembrana degli epatociti che cattura, trasporta ed espone al sistema immunitario antigeni esogeni o self. I recettori sono composti da due subunità (H1 e H2) e ora è noto che la parte antigenica della molecola è localizzata prevalentemente nella subunità H1. Noti da anni, tali autoanticorpi non hanno mai avuto rilevanza nella diagnostica della EAI in quanto aspecifici, dal momento che sono stati identificati nella epatopatie croniche da HBV e HCV, nelle epatopatie alcoliche e nella cirrosi biliare primitiva. Di recente, comunque, lo sviluppo di un monoclonale specifico per la sub unità H1 e il miglioramento nelle tecniche di purificazione e stabilizzazione dell'antigene hanno permesso lo sviluppo di saggi diagnostici più specifici e ciò potrebbe dare nuovo impulso all'uso diagnostico di tale test e soprattutto al suo utilizzo nel monitoraggio del pazienti con EAI, dal momento che il suo valore sembra correlare con l'attività della malattia.

Autoanticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA)

Gli ANCA presenti nella EAI sono P-ANCA atipici, che riconoscono target diversi dalla mielopersossidasi e dalla proteinasi 3, tipici degli ANCA presenti nelle vasculiti. Essi sembrano riconoscere un autoantigene presente nella membrana nucleare che di recente è stato identificato in una proteina di 50 kDa del *nuclear pore-complex*, l'isotipo 5 della β-tubulina (TBB5)[7]. Tale specificità autoantigenica, comunque non sarebbe specifica delle EAI, ma presente anche in altre epatopatie autoimmuni e nelle IBD. La ricerca degli ANCA, quindi, pur essendo presente in circa il 70% delle EAI, riveste un ruolo diagnostico solo in caso di forte sospetto di EAI e assenza di altri marcatori autoanticorpali.

Algoritmo diagnostico delle epatopatie autoimmuni

Nella pratica clinica tutti i pazienti con epatopatia di causa sconosciuta dovrebbero essere indagati per uno specifico pannello autoanticorpale, che possa indirizzare verso la possibile natura autoimmune dell'epatopatia. In base a quanto sopra riportato nella descrizione dei singoli autoanticorpi, un approccio razionale potrebbe essere l'algoritmo sintetizzato nella Figura 1. Tale algoritmo è il risultato di una *consensus conference* sulla diagnostica delle epatoptie autoimmuni del Gruppo di Studio in Autoimmunologia e Allergologia della SIMeL (GdSAIA) tenutasi a febbraio 2009, che ampiamente coincide con le linee guida recentemente proposte *dall'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*[8].

I test in IFI su tessuti di roditore (fegato, rene e stomaco) e su HEp-2, a un titolo di partenza di 1:40, rappresentano i test di primo livello nella diagnostica delle epatopatie autoimmuni e quindi anche della EAI. Essi permettono di identificare le specificità autoanticorpali ANA, ASMA, LKM; le prime due sono presenti in oltre il 95% dei pazienti con EAI tipo 1 e la seconda in oltre il 90% di quelli con EAI di tipo 2. Con il test IFI su tessuti, inoltre, è possibile identificare gli anti-mitocondrio (AMA), specifici per la cirrosi biliare primitiva (CBP), nonché gli anti-LC1, che comunque è sempre opportuno che vengano confermati con un secondo test ELISA o Immunoblot.

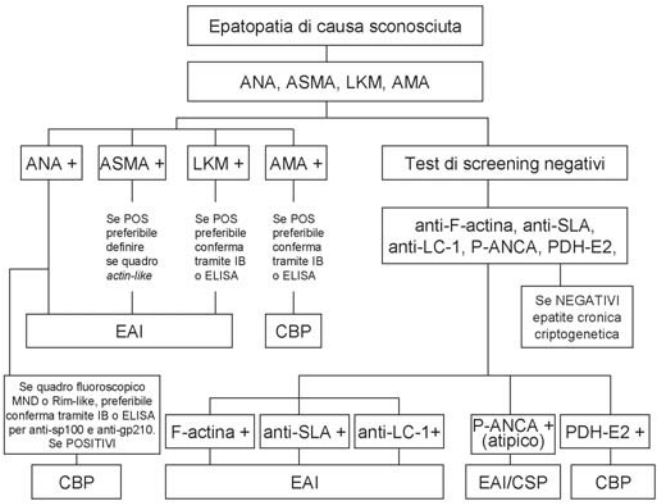

Figura 1. Algoritmo diagnostico dei test anticorpali nella diagnosi delle epatopatie autoimmuni proposto dal Gruppo di Studio in Autoimmunologia e Allergologia (GdS-AIA) della SIMeL.
ANA, autoanticorpi anti-nucleo; ASMA, autoanticorpi anti-muscolo liscio; LKM, autoanticorpi anti-LKM; AMA autoanticorpi anti-mitocondrio; P-ANCA, autoanticorpi anti-citoplasma dei neutrofili; PDH-E2, subunità E2 della piruvato deidrogenasi; MND, multiple nuclear dots; EAI, epatite autoimmune, CBP, cirrosi biliare primitiva; CSP, colangite sclerosante primitiva.

A differenza di quanto ribadito nel *consensus statement* dell'IAHG[9], dove anche per la determinazione degli ANA è previsto l'utilizzo del metodo IFI su tessuti, il GdS-AIA consiglia il metodo IFI su cellule HEp-2, e ciò perché nei laboratori di tutto il mondo tale substrato è usato routinariamente per la ricerca degli ANA, in quanto permette una migliore definizione dei quadri fluoroscopici. Come suggerito dall'IAHG, comunque, dal momento che con tale substrato aumenta la sensibilità analitica, il punteggio attribuibile alla positività ANA su HEp-2 nel sistema *score* per la diagnosi di EAI sarà di 1 punto per valori ≥ 1:80 e di 2 punti per valori ≥ 1:160.

Nel caso di epatopatia di natura indeterminata, la presenza di autoanticorpi ANA, ASMA o anti-LKM orienta verso la diagnosi di EAI, che comunque dovrà essere confermata dalla presenza delle altre caratteristiche, cliniche, laboratoristiche (aumento di AST o ALT, aumento delle IgG totali o delle γ-globuline) e istologiche (epatite dell'interfaccia). In caso di positività ANA e ASMA non sono necessari altri test di conferma, anche se la positività per F actina, con test ELISA o su cellule VSM47, aumenta la specificità ASMA per EAI. Per quanto riguarda gli anti-LKM, poiché un occhio inesperto potrebbe scambiarli per AMA, in particolare se nello stesso siero sono presenti autoanticorpi anti-cellule parietali gastriche, può essere indi-

cata la conferma degli anti-LKM1, tramite metodo Immunoblot o ELISA. La positività per AMA, invece, orienta per diagnosi di CBP e ciò verrà confermato dai test laboratoristici (incremento della FA e della γ GT) e dall'istologia.

Qualora i test convenzionali sopra riportati dovessero risultare negativi e permanga il sospetto di EAI, si possono ricercare gli anti-F actina, gli anti-SLA gli anti-LC1 e gli ANCA; qualora, invece, ci sia sospetto di CBP possono essere ricercati con metodo ELISA o Immunoblot gli autoanticorpi diretti verso la sub unità E2 della piruvato deidrogenasi (PDH-E2), che è il principale target degli AMA, e/o gli anticorpi verso le proteine SP100 e gp210, che sono le specificità autoanticorpali responsabili dei quadri fluoroscopici ANA tipo *multiple nuclear dots* e *rim like*.

Autoanticorpi come marcatori prognostici nella EAI

Mentre è ampiamente noto il ruolo diagnostico degli autoanticorpi nelle EAI, più incerto è il loro ruolo come marcatori prognostici, anche se per alcuni autoanticorpi stanno accumulandosi evidenze in tal senso[10].

Gli anti-SLA si associano all'HLA DRB1*0301, nonchè a una forma più severa di EAI sia dal punto di vista istologico che clinico, con necessità di una maggior durata di trattamento, più frequenti recidive dopo la sua sospensione, maggior frequenza di trapianto di fegato o morte per insufficienza epatica.

Gli anti-actina sono stati correlati con un'età più giovane di esordio della malattia e una scarsa risposta alla terapia, sia negli adulti che nella popolazione pediatrica, anche se va ribadito come i risultati degli studi siano spesso metodo-dipendenti, dal momento che ancora non esiste, come sopra ribadito, un metodo *gold standard* per il loro rilevamento.

Gli anti-LC1 sembrano associarsi a un quadro di marcata infiammazione epatica con rapida progressione verso la cirrosi, anche se ci sono ancora controversie sul ruolo prognostico di tali anticorpi nella popolazione pediatrica. Più frequentemente pazienti positivi per anti-LC1 hanno altre concomitanti malattie autoimmuni.

Gli anti-ASGPR sono stati associati a un più elevato valore di γ-globuline e IgG all'esordio, nonché ad una maggiore frequenza di recidive alla sospensione della terapia immunosopressiva. Il dato più interessante di tali autoanticorpi, però, è che sembrerebbero associarsi all'attività istologica e la loro persistenza o scomparsa durante la terapia cortisonica rifletterebbe la risposta al trattamento. Come già ribadito, il loro utilizzo è stato limitato dalla aspecificità dei metodi diagnostici e dalla assenza di standardizzazione. Le recenti novità metodologiche potrebbero dare nuovo impulso all'utilizzo di tale marcatore, anche per il follow up della EAI.

Altri autoanticorpi non utilizzati per la diagnosi di EAI, infine, quando presenti, sembrano essere indicatori prognostici, quali gli anticorpi anti-cromatina, che sono più comuni nei pazienti con forma attiva che inattiva di EAI come pure nei soggetti che vanno incontro a recidiva dopo il termine del trattamento, o gli autoanticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati, marcatori dell'artrite reumatoide (AR), che però sono stati decritti nel 9-11% dei pazienti con EAI senza concomitante AR e che sembrano associarsi alla propensione a evolvere verso la cirrosi e l'insufficienza epatica.

Bibliografia

1. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993; 18:998-1005.
2. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Concado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune Hepatitis. J Hepatol 1999: 31:929-38.
3. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48:169-76.
4. Villalta D, Bizzaro N, Da Re M, Tozzoli R, Komorowski L, Tonutti E. Diagnostic accuracy of four different immunological methods for detection of anti-F actin autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis and other liver-related disorders. Autoimmunity 2008; 41:105-10.
5. Strassburg CP, Manns MP. Liver cytosol antigen type 1 autoantibodies, liver kidney microsomal autoantibodies, and liver microsomal autoantibodies. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL, eds. Autoantibodies. 2nd Edition. Amsterdam: Elsevier; 2007. pp. 463-71.
6. Xu XM, Carlson BA, Mix H, Zhang Y, Saira K, Glass Rs, et al. Biosynthesis of selenocysteine on is tRNA in eukaryotes. PLoS Biol 2007; 5:e4.
7. Terjung B, Spengler U. Atypical p-ANCA in PSC and AIH: a hint toward a "leaky gut"? Clin Rev Allergy Immunol 2009; 36:40-51.
8. Manns MP, Czaja A, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010; 51:2193-213.
9. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cançado ELR, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: A consensus statement for the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol 2004; 41:677-83.
10. Czaja AJ. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. Dig Dis Sci 2010; 55:2144-61.