

EPATITE AUTOIMMUNE: WORK-UP E CRITERI DIAGNOSTICI

Dr.ssa Anna Sessa

L'epatite autoimmune (autoimmune hepatitis-AIH) è da considerarsi una patologia relativamente rara, con una prevalenza che oscilla tra i 15 e i 25 casi per 100000 abitanti in Europa. Può colpire tutta la popolazione, uomini e donne, e tutte le età con quadri clinici, laboratoristici e istologici estremamente eterogenei che possono rendere la diagnosi estremamente difficile. Inoltre, circa un terzo dei pazienti presenta un esordio insidioso ed una graduale progressione totalmente asintomatica. Più comunemente, dal punto di vista clinico, la sintomatologia è molto sfumata e gli aspetti che più frequentemente riscontriamo sono: astenia, dolorabilità al quadrante addominale superiore destro, malessere generale, anoressia, calo ponderale, nausea, prurito, poliartralgie soprattutto a livello delle piccole articolazioni, senza artrite, ittero incostante. Tuttavia, in circa il 25 % dei pazienti l'esordio può essere acuto, con autoanticorpi nel sangue non rilevabili. Queste forme non sempre, purtroppo, rispondono ai corticosteroidi.

Per tale ragione, considerando la difficoltà diagnostica, è necessario considerare l'AIH in tutti i casi di epatite acuta e cronica, soprattutto se presenti ipergammaglobulinemia e se presente un contesto nel quale sono presenti tre malattie autoimmuni. In particolare, seppure normali livelli di γ -globuline o IgG non ci permettono di escludere la diagnosi, la presenza di livelli molto elevati di IgG, soprattutto in assenza di cirrosi, è un segno distintivo di epatite autoimmune.

Nonostante la diagnosi sia clinica, il work-up diagnostico è facilitato dalla presenza di autoanticorpi e ipergammaglobulinemia e supportato da un'istologia epatica tipica o compatibile.

Esistono, per fortuna, dei criteri diagnostici e degli score stilati dal gruppo di esperti dell'*IAIHG (International Autoimmune Hepatitis Group)* nel 1993, rivisitati nel 1999 e poi ancora più recentemente semplificati nel 2008, che ci aiutano ad effettuare una diagnosi certa o probabile di epatite autoimmune. Di seguito, riportiamo lo score semplificato:

Parametri	Valori	Score
Anticorpi(max 2 punti) ANA o SMA+ ANA o SMA+ o LKM+ o SLA/LP+	$\geq 1:40$ $\geq 1:80$ $\geq 1:40$ qualsiasi titolo	+1 +2 +2 +2
IgG o livelli di γ-globuline	>ULN >1.1x ULN	+1 +2
Biopsia epatica: istologia (la presenza di epatite è necessaria)	Compatibile con AIH Tipico di AIH* Atipico	+1 +2 0
Assenza di epatite virale	No Yes	0 +2

* epatite di interfaccia con infiltrato linfoplasmacitico, la presenza di rosette e di emperipolesis

Per fare diagnosi certa di epatite autoimmune lo score deve essere ≥ 7 ; si può definire probabile la diagnosi, invece, se il punteggio è ≥ 6 .

Gli autoanticorpi che vediamo elencati in tabella rappresentano una caratteristica dell'epatite autoimmune e sono una parte essenziale del work-up diagnostico. Gli autoanticorpi permettono di effettuare una sub-classificazione all'interno del complesso quadro dell'epatite autoimmune, la cui validità è, tuttavia, ancora incerta e dibattuta.

Sottotipi	Caratteristiche	Risposta al trattamento
AIH-1	<ul style="list-style-type: none"> 90% dei casi di AIH Associazione con HLA DR3, DR4 e DR13 Qualsiasi età 	<ul style="list-style-type: none"> Responsiva al trattamento con steroidi, ma con variabili tassi di relapse
AIH-2	<ul style="list-style-type: none"> Circa il 10% dei casi Anti-LKM1, anti-LC1 e raramente anti-LKM3 positivi Associazione con HLA DR3 and DR7 In genere bambini o giovani adulti Presentazione clinica acuta e di malattia avanzata 	<ul style="list-style-type: none"> Scarsa risposta al trattamento
AIH-3	<ul style="list-style-type: none"> Circa il 10% dei casi Solo SLA/LP positivi Simile ad AIH-1, ma più severa* Spesso Ro52-anticorpi positivi 	<ul style="list-style-type: none"> Necessità di immunosoppressione a vita Nella maggior parte dei pazienti

In caso di difficoltà, potrebbe essere utile utilizzare anche lo score dell' *IAIHG* del 1999, di seguito riportato, che però rende molto difficile la diagnosi differenziale in presenza di colestasi.

Table 3. Revised Original Scoring System of the International Autoimmune Hepatitis Group

Sex	Female	+2	HLA	DR3 or DR4	+1
AP:AST (or ALT) ratio	>3	2	Immune Disease	Thyroiditis, colitis, others	+2
γ globulin or IgG level above normal	<1.5	+2	Other markers	Anti SLA, anti actin, anti LC1, pANCA	+2
	>2.0	+3			
	1.5 2.0	+2			
	1.0 1.5	+1			
ANA, SMA, or anti LKM1 titers	<1.0	0	Histological features	Interface hepatitis	+3
	>1:80	+3			
	1:80	+2			
	1:40	+1			
AMA	Positive	4	Treatment response	Complete	+2
				Relapse	+3
Viral markers	Positive	3	Pretreatment aggregate score:		
	Negative	+3			
Drugs	Yes	4	Definite diagnosis >15		
	No	+1	Probable diagnosis 10 15		
Alcohol	<25 g/day	+2	Posttreatment aggregate score:		
	>60 g/day	2	Definite diagnosis >17		
			Probable diagnosis 12 17		

Adapted from Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. *J Hepatol* 1999;31:929-938.

Inoltre, alcuni pazienti hanno anche aspetti caratteristici per la colangite sclerosante (PSC) o per la colangite biliare primitiva (PBC) (sindrome da overlap). La diagnosi risulta in questi casi molto difficoltosa, per cui bisognerebbe sempre effettuare una colangiografia nei bambini con AIH e con aspetti della PSC e ricercare gli AMA nei pazienti con aspetti della PBC.

Nello specifico, nelle PBC, una sindrome da overlap si riscontra nell'8-10% dei casi. I criteri di Parigi, attualmente, ci permettono di distinguere la variante AIH-PBC. E' necessario che siano

presenti all'interno del contesto di una colangite biliare primitiva, almeno due dei seguenti criteri per fare diagnosi di AIH:

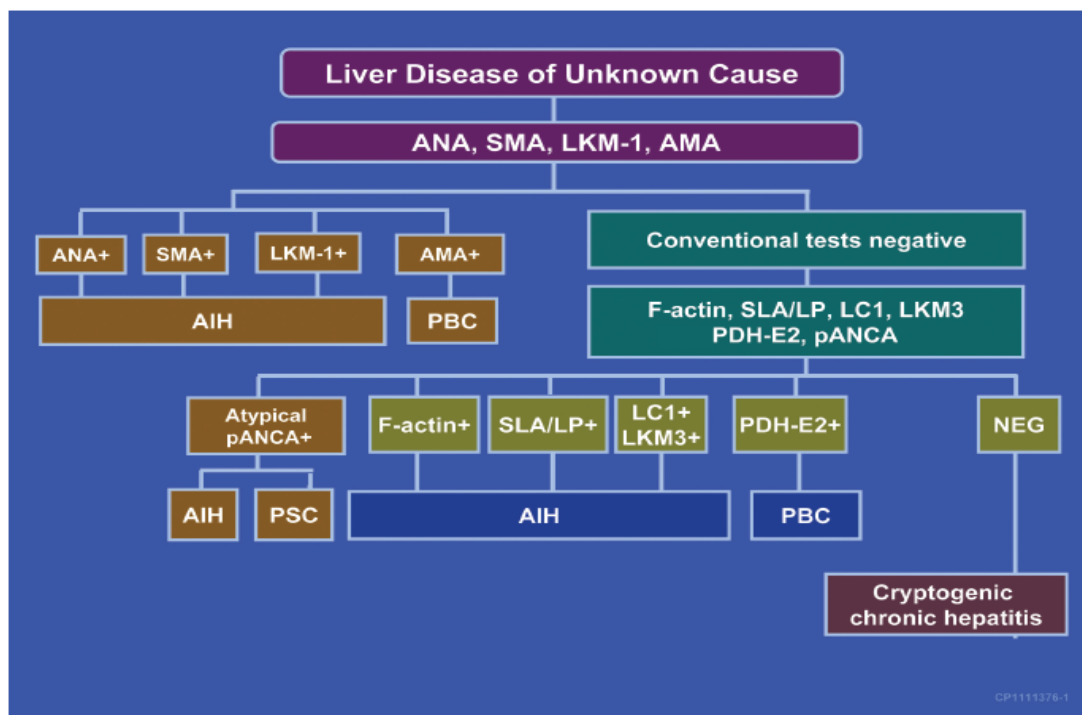
- | |
|---|
| 1) ALT $\geq 5 \times$ ULN |
| 2) IgG $\geq 2 \times$ ULN o presenza di SMA positivi |
| 3) una biopsia epatica che mostri all'istologico una piecemeal necrosis |

Nell'AIH, per fare diagnosi contemporanea di PBC, almeno due dei seguenti criteri:

- | |
|---|
| 1) ALP (alkaline phosphatase) $\geq 2 \times$ ULN (upper normal limit) or γ GT $\geq 5 \times$ ULN |
| 2) AMA positivi |
| 3) una biopsia epatica che mostri all'istologico lesioni duttali floride |

Diagnosi differenziale deve essere fatta anche con la DILI (Drug-Induced-Liver Injury). Un'attenta anamnesi farmacologica dovrebbe essere sempre effettuata in presenza di segni tipici di AIH, tuttavia l'epatite autoimmune può essere scatenata anche dall'assunzione di farmaci ("drug-induced" AIH, indistinguibile da una DILI) come nitrofurantoina and minociclina, erbe, agenti biologici (anti TNF- α) e interferone- α . Una forma insolita di AIH si ritrova nel 10–20% dei pazienti con APECED o sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 1.

In maniera più schematica, alla luce di quanto detto, vediamo un utile algoritmo iniziale che può, mettendo insieme questi aspetti, aiutarci nella diagnosi:



Come si vede in figura, i test da effettuare in prima battuta sono ANA, AMA, SMA, LKM1. Se uno o più di anticorpi risulta avere un titolo positivo, bisognerebbe considerare la diagnosi di AIH e quella di PBC. Se i risultati sono negativi, sarebbe opportuno valutare gli anticorpi anti F-actina, gli SLA/LP (soluble liver antigen/liver pancreas), gli LC-1 (liver cytosol type 1), gli LKM-3 (UDP-glucuronosyltransferasi), le subunità E2 della piruvato deidrogenasi (PDH-E2), i p-ANCA (peninuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies). In base ai risultati, ci si può orientare verso una PSC o una cirrosi criptogenica (vedi tabella).

In conclusione, possiamo dire che i criteri semplificati possono solo aiutarci e guidarci ma non possono essere ancora considerati un vero e proprio “gold standard”.