

EPATITE AUTOIMMUNE

Diego Vergani*, Giordina Mieli-Vergani**

* MD PhD FRCPATH FRCP FAASLD, Emeritus Professor of Liver Immunopathology, King's College London Faculty of Life Sciences & Medicine at King's College Hospital, Institute of Liver Studies and Paediatric Liver, GI and Nutrition Centre, King's College Hospital, London, UK

** MD PhD FRCPATH FRCP FAASLD, King's College London Faculty of Life Sciences & Medicine at King's College Hospital, Institute of Liver Studies and Paediatric Liver, GI and Nutrition Centre, King's College Hospital, London, UK

L'epatite autoimmune (EAI) è una malattia infiammatoria del fegato caratterizzata istologicamente da un denso infiltrato mononucleare negli spazi portali che invade il parenchima circostante causando la necrosi degli epatociti (epatite ad interfaccia), biochimicamente da un aumento dei livelli di transaminasi e sierologicamente dalla presenza di autoanticorpi circolanti ed alti livelli di immunoglobuline G (IgG). EAI si può presentare acutamente o insidiosamente e risponde generalmente molto bene ad un trattamento immunosoppressivo a base di cortisone, che va instaurato al più presto per evitare la progressione del danno epatico. Un tempo considerata molto rara, l'EAI viene diagnosticata più frequentemente al giorno d'oggi sia per una maggiore consapevolezza della sua esistenza, sia per un reale aumento della sua prevalenza in parallelo ad una diminuzione dell'epatopatie croniche dovute a virus.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Esistono due forme di EAI, che si distinguono sulla base degli autoanticorpi circolanti. L'EAI di tipo 1 (EAI-1) è positiva per anticorpi contro la muscolatura liscia (smooth muscle antibodies, SMA) e/o contro il nucleo (antinuclear antibodies, ANA), mentre l'EAI di tipo 2 (EAI-2) è caratterizzata dalla presenza di anticorpi contro i microsomi di fegato e rene (anti-liver kidney microsomal di tipo 1, anti-LKM1) e/o contro il citosolo epatico (anti-liver cytosol type 1, anti-LC1).

EAI-1 rappresenta i tre quarti dei casi e colpisce sia adulti che bambini, mentre EAI-2 è una malattia tipicamente giovanile, colpendo prevalentemente bambini, adolescenti e giovani adulti. Le IgG sono elevate alla presentazione nella maggioranza dei casi, sebbene un 15-25% di pazienti possano avere valori di IgG normali, particolarmente se la malattia si presenta in modo acuto. Una deficienza parziale di IgA è presente in circa il 40% dei pazienti con EAI-2.

Vi sono vari modi di presentazione della malattia:

- acuta, che assomiglia a quella di una epatite virale, con sintomi non specifici di malessere, nausea/vomito, anoressia, dolori articolari e addominali, accompagnati da ittero, urine scure e feci chiare (40-50% dei pazienti con EAI-1 o EAI-2)

- insufficienza epatica fulminante con encefalopatia epatica di grado II – IV che si sviluppa tra 2 settimane e 2 mesi dopo l’inizio dei sintomi (~3% dei pazienti con EAI-1 e ~20% di quelli con EAI-2)
- insidiosa, caratterizzata da sintomi non specifici (stanchezza progressiva, amenorrea, cefalea, anoressia, dolori articolari e addominali, diarrea, perdita di peso) che durano da 6 mesi ad alcuni anni prima della diagnosi (~40% dei pazienti con EAI-1 ed ~25% dei pazienti con EAI-2)
- tardiva, con complicazioni di cirrosi ed ipertensione portale (ematemesi da varici esofagee/gastriche, predisposizione al sanguinamento, splenomegalia) senza una storia precedente di ittero o malattia epatica (~10% di entrambi i tipi di EAI)
- scoperta accidentale di transaminasi anormali senza sintomi e segni di malattia epatica (rara nelle serie meno recenti, ma riportata in ~ 30% dei casi più recentemente).

Il tipo di presentazione dell’EAI è perciò variabile, e la malattia dovrebbe essere sospettata ed esclusa in tutti i pazienti con sintomi e segni di malattia epatica non attribuibili ad altre cause note e più frequenti. Il corso della malattia può essere fluttuante, con riacutizzazioni e remissioni spontanee, un comportamento che può risultare in una diagnosi tardiva ed un ritardo nella terapia. Tuttavia, all’esame clinico spesso ci sono segni di malattia epatica cronica, come spider nevi, eritema palmare, leuconichia, strie cutanee, fegato palpabile e duro e splenomegalia. All’ecografia il fegato spesso appare nodulare ed eterogeneo.

Circa un terzo dei pazienti è cirrotico alla diagnosi, qualsiasi sia il modo di presentazione, riflettendo il fatto che il processo patologico è di lunga durata. Anche pazienti che si presentano acutamente spesso hanno fibrosi avanzata o cirrosi alla biopsia epatica.

Bambini, adolescenti e giovani adulti tendono ad avere una malattia più aggressiva delle altre fasce di età. In particolare, bambini e adolescenti con EAI-2 tendono a presentarsi più acutamente e talora con decorso fulminante.

EPIDEMIOLOGIA E PREDISPOSIZIONE GENETICA

EAI è presente in tutto il mondo. La prevalenza riportata in passato varia da 1,9 casi/100.000 abitanti in Norvegia e 1/200.000 negli Stati Uniti, a 20/100.000 in femmine oltre i 14 anni in un centro di riferimento spagnolo. Uno studio in Gran Bretagna riporta una incidenza annuale di 3,5/100.000, mentre una prevalenza di 24,5/100.000 è stata riportata in Nuova Zelanda e di 34,5/100.000 tra i nativi dell’Alaska. Nei paesi scandinavi, una incidenza di 1,68 per 100.000 abitanti/anno è stata riportata in Danimarca, con un aumento costante durante il periodo di osservazione (1994-2012). Uno studio olandese riporta una prevalenza di 18,3 per 100.000 abitanti, con incidenza annuale di 1,1 tra pazienti adulti.

Anche nei paesi asiatici, dove si pensava che EAI fosse molto rara, si è osservato un aumento della sua prevalenza ed incidenza.

Tutti questi dati epidemiologici sono probabilmente sottostimati, dato che EAI può rimanere non diagnosticata per parecchi anni ed essere classificata come “cirrosi criptogenetica” quando il paziente si presenta con scompenso epatico cronico.

Dal punto di vista genetico, l'EAI è in malattia a 'trait' complesso, cioè non è ereditata secondo uno schema Mendeliano, ma il suo insorgere coinvolge uno o più geni che agiscono indipendentemente o in concerto aumentando o riducendo il rischio del “trait” ed interagendo con fattori ambientali.

Diversi geni sono stati riportati predisporre all'EAI-1. Tra questi, i più importanti sono localizzati nella regione dello “human leukocyte antigen” (HLA) che costituisce il “major histocompatibility complex” [MHC] umano ed i cui geni sono coinvolti nella presentazione di peptidi antigenici ai linfociti T e nell'iniziazione delle risposte immunitarie adattative. L'associazione più forte è con il locus HLA-DRB1. Gli alleli che codificano le molecole HLA-DR3 (DRB1*0301) e DR4 (DRB1*0401) conferiscono suscettibilità a EAI-1 nelle popolazioni Europee e Nord Americane, mentre quelli che codificano DR4 conferiscono suscettibilità alle popolazioni Orientali. Nell'EAI-1 giovanile (bambini ed adolescenti), mentre DR3 conferisce suscettibilità, DR4 ha un effetto protettivo.

Sono state riportate associazioni tra il possesso di particolari geni HLA predisponenti e le manifestazioni cliniche, la risposta al trattamento e la prognosi. Per esempio, nei paesi Nord Europei DRB1*0301 è più frequente in pazienti che hanno una malattia progressiva malgrado la terapia.

Suscettibilità a EAI-1 è stata associata anche a polimorfismo di geni situati fuori da MHC, tra cui il “cytotoxic T lymphocyte antigen-4” (CTLA-4), il “tumor necrosis factor alpha” (TNF- α) gene promotore e Fas.

Suscettibilità all'EAI-2 è stata collegata ad alleli che codificano DRB1*0301 and DRB1*0701 in Gran Bretagna e Brasile. Una forma di EAI che assomiglia dal punto di vista sierologico a EAI-2 colpisce circa il 20-30% di pazienti con “autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy” (APECED), una condizione monogenica autosomica recessiva dovuta a mutazioni omozigotiche del gene *AIRE*, caratterizzata da una varietà di malattie autoimmuni organo specifiche, tra cui le più frequenti sono l'ipoparatiroidismo e l'insufficienza adrenocorticale primaria, accompagnate da candidiasi mucocutanea cronica. Il ruolo di possibili mutazioni *AIRE* eterozigotiche nello sviluppo di EAI-2 rimane da chiarire.

DIAGNOSI

La diagnosi di EAI è basata su una combinazione di indici clinici (vedi sopra), biochimici (aumento delle transaminasi), immunologici (aumento delle IgG e positività per autoanticorpi) ed istologici (vedi sotto), e sull'esclusione di altre cause di malattia

epatica che possono avere un profilo simile all'EAI dal punto di vista sia sierologico che istologico, per esempio le epatiti da virus B, C ed E, il morbo di Wilson, la steatoepatite non-alcolica e epatotossicità da farmaci.

Istologia – La biopsia epatica è necessaria per una diagnosi corretta. Il quadro istologico tipico comprende un denso infiltrato mononucleare e plasmacellulare negli spazi portalari, che si estende nel lobulo epatico circondando gli epatociti alla periferia del lobulo (epatite ad interfaccia) (Figura 1).

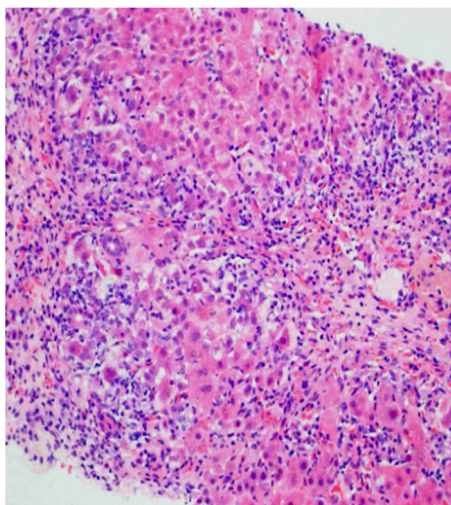


Figura 1. Epatite ad interfaccia.

Gli epatociti circondati dalle cellule infiammatorie si gonfiano e vanno incontro a necrosi picnotica. Le plasmacellule sono di solito presenti in abbondanza all'interfaccia con il lobulo e nel lobulo stesso, ma una loro presenza in basso numero non esclude la diagnosi di EAI. Quando l'EAI si presenta acutamente o durante una ricaduta, spesso si osserva una epatite panlobulare con collasso del tessuto connettivo dovuto alla morte degli epatociti, che si estende dagli spazi portalari all'interno del lobulo (collasso a ponte). Altri riscontri non specifici, ma che suggeriscono la diagnosi di EAI sono l'emperipolesi e la formazione di rosette epatocitarie. Il quadro istologico tipico di EAI può non essere chiaramente presente alla diagnosi e varia a seconda dello stadio della malattia o un possibile precedente trattamento immunosoppressivo per disturbi autoimmuni associati alla malattia epatica. La biopsia epatica permette inoltre di valutare il grado di fibrosi ed aiuta ad identificare possibili malattie da overlap o la presenza di patologie concomitanti, per esempio la malattia grassa del fegato non alcolica.

Autoanticorpi – La presenza di autoanticorpi circolanti è un criterio diagnostico chiave. Gli autoanticorpi non sono solo importanti per la diagnosi, ma permettono di suddividere l'EAI in EAI-1 (positiva per ANA e/o SMA) e EAI-2 (positiva per anti-

LKM-1 e/o anti-LC-1). Quando occasionalmente ANA e/o SMA sono presenti in pazienti positivi per anti-LKM-1 e/o anti-LC-1, il decorso della malattia è simile a EAI-2. Uno dei maggiori targets di SMA è l'actina del muscolo liscio, mentre il target molecolare di anti-LKM-1 è il citocromo P-4502D6 (CYP2D6) e di anti-LC-1 è la formimidoiltransferasi-ciclodeaminasi. ANA, SMA, anti-LKM-1 e anti-LC-1 dovrebbero essere testati con immunofluorescenza indiretta usando come substrato una triade di tessuti di roditore (stomaco, fegato e rene), che permette di evidenziare tutti gli autoanticorpi tipici dell'EAI. Per anti-LKM-1 e per anti-LC-1, di cui si conosce il target antigenico, è anche possibile usare tests commerciali, mentre per ANA ed SMA, i cui targets sono vari e non tutti conosciuti, le tecniche molecolari al momento non sono completamente affidabili. Per gli adulti titoli di immunofluorescenza indiretta di 1:40 o più sono considerati diagnostici, mentre per i bambini titoli più bassi, 1:20 per ANA e SMA e di 1:10 per anti-LKM-1, sono rilevanti dal punto di vista clinico, perché la positività per autoanticorpi in bambini sani è rara. È importante notare che la positività per gli autoanticorpi per sé non è sufficiente per una diagnosi di EAI, dato che autoanticorpi, di solito a basso titolo possono essere presenti nel corso di epatiti virali, nel morbo di Wilson o nella steatoepatite non-alcolica.

Vi sono altri autoanticorpi importanti, anche se meno frequentemente testati, per la diagnosi di EAI. Questi includono il "peripheral anti-nuclear neutrophil antibody" (pANCA atipico o pANNA) e l'"anti soluble liver antigen" (anti-SLA). pANNA è frequente nella EAI-1 e in una sindrome da overlap tra EAI-1 e colangite sclerosante (colangite sclerosante autoimmune) ed è anche comune nelle malattie infiammatorie intestinali. Anti-SLA è presente fino al 50% dei pazienti con EAI-1, EAI-2 o con colangite sclerosante autoimmune. La sua presenza si associa ad un corso di malattia più severo. Anti-SLA non è detettabile con l'immunofluorescenza, ma dato che il suo target è stato identificato essere "UGA transfer RNA (tRNA) suppressor-associated antigenic protein" (SepSecS), vi sono affidabili tests molecolari commerciali.

Criteri diagnostici – Un progresso per la diagnosi accurata dell'EAI degli adulti è stato ottenuto dalla pubblicazione dei criteri diagnostici dell'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG), che comprendono oltre a criteri positivi anche criteri negativi, come l'esclusione delle epatiti virali, del morbo di Wilson e della steatoepatite non-alcolica. Il primo sistema diagnostico pubblicato da IAIHG era applicabile soprattutto nell'ambito della ricerca ed era di difficile applicazione clinica al letto del malato. Per questo motivo l'IAIHG ha pubblicato un sistema diagnostico semplificato ed utile clinicamente, anche se molto meno sensibile del sistema originale, soprattutto quando l'EAI si manifesta acutamente. Dato che né i sistemi diagnostici originali, né quello semplificato sono applicabili in età pediatrica, la European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition (ESPGHAN) ha pubblicato un sistema diagnostico per l'EAI pediatrica.

FISIOPATOLOGIA

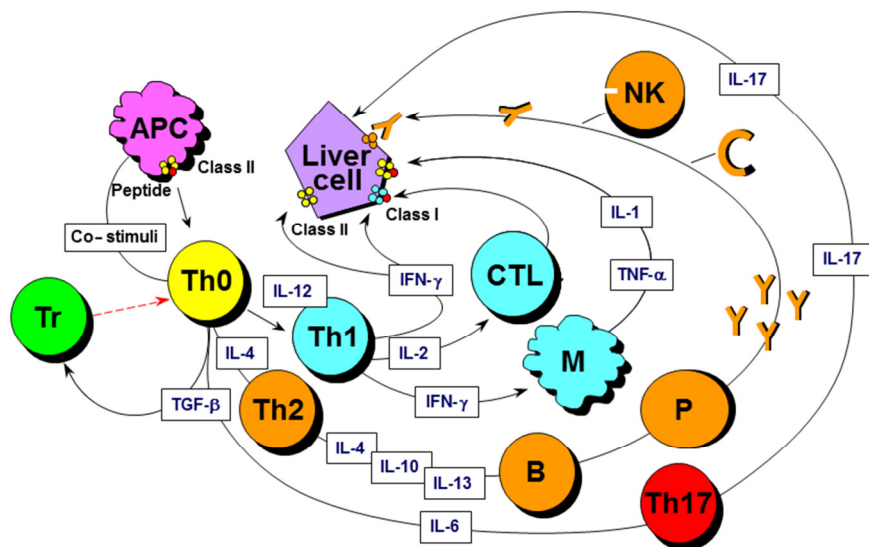


Figura 2. Meccanismi patogenetici.

Il massiccio infiltrato infiammatorio epatico presente alla diagnosi dell'EAI suggerisce l'azione di uno stimolo immunitario possente. Qualsiasi sia il fattore scatenante, è molto probabile che un tale numero di cellule infiammatorie procurino danno epatico. Ci sono una serie di meccanismi tramite cui l'attacco immune può danneggiare l'epatocita, che sono stati dimostrati nella EAI in una serie di studi pubblicati negli ultimi 40 anni (Figura 2). Il danno epatico è probabilmente orchestrato da linfociti T CD4 positivi che riconoscono peptidi self sugli epatociti. Perché la risposta autoimmune avvenga, bisogna che il peptide venga incorporato in una molecola HLA di classe II e presentato a "uncommitted T helpers" (Th0) da "antigen-presenting cells" (APC) professionali, con una interazione tra le due cellule mediata da CD28 sulle Th0 e CD80/CD86 sulle APC. Le cellule Th0 vengono attivate e si differenziano in fenotipi funzionali a seconda delle citochine che prevalgono nel microambiente e della natura dell'antigene. Inizia così una cascata di reazioni immunitarie mediate dalle diverse citochine secrete. In presenza di interleuchina 12 (IL-12) prodotta dai macrofagi vengono indotte cellule Th1 che secernono soprattutto IL-2 ed interferone gamma, i quali attivano i macrofagi, aumentano l'espressione di HLA di classe I (aumentando la vulnerabilità degli epatociti all'attacco citotossico) ed inducono l'espressione delle molecole HLA di classe II sulle cellule epatiche, che di conseguenza sono in grado esse stesse di presentare il peptide autoantigenico alle cellule Th, perpetuando in questo modo il ciclo del riconoscimento immune. Le cellule Th2, che si differenziano dalle Th0 se il microambiente è ricco in IL-4, producono soprattutto IL-4, IL-5 e IL-10, che inducono la produzione di autoanticorpi da parte dei linfociti B. Fisiologicamente, le

cellule Th1 e Th2 si antagonizzano. Il ruolo dei linfociti Th17 è oggetto di studio corrente. Questo complesso processo di riconoscimento di un autoantigene è strettamente controllato da meccanismi regolatori. Se questi meccanismi regolatori vengono meno, come è stato descritto nell'EAI, l'attacco autoimmune si perpetua nel tempo.

TERAPIA

La terapia va istituita al più presto per evitare il peggioramento della malattia e ha lo scopo di fermare l'infiammazione epatica evitando l'evoluzione fibrotica e di migliorare i sintomi clinici. Remissione completa nei pazienti adulti viene considerata la normalizzazione del livello delle transaminasi e delle IgG, mentre in aggiunta per i bambini si richiede la negativizzazione degli autoanticorpi. Il trattamento con corticosteroide con o senza l'aggiunta di azatioprina è altamente efficace, ma la maggioranza dei pazienti (~80%) lo deve continuare per tutta la vita, con il rischio di effetti collaterali. I pazienti che non vanno in remissione, o perché non rispondono adeguatamente alla terapia immunosoppressiva o perché non la tollerano, vanno incontro ad una progressione del danno epatico ed il controllo della loro malattia è difficile. Farmaci alternativi sono impiegati in questi pazienti in centri specializzati, ma nessuno di questi farmaci è stato ufficialmente approvato.

TRATTAMENTO INIZIALE E DI SECONDO LIVELLO

Glucocorticoidi

Il predniso(lo)ne è lo steroide di scelta per il trattamento dell'EAI sia per adulti che per bambini. Il trattamento deve essere adattato a ciascun singolo paziente, a seconda della gravità della malattia, all'età, a possibili comorbidità ed alla risposta. Negli adulti le guidelines dell'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) del 2019 suggeriscono di cominciare con una dose di prednis(ol)one 60mg/die se la malattia è severa o di 20-40 mg/die se la malattia non è severa; le guidelines dell'European Society for the Study of the Liver (EASL) del 2015 indicano una dose iniziale di 0,5-1mg/Kg al giorno. Entrambe le guidelines suggeriscono di aggiungere azatioprina (50-150mg/die), che ha un effetto di "steroid sparing" (risparmio di steroidi), ma può essere epatotossica in pazienti cirrotici e/o itterici, solo dopo circa due settimane di monoterapia steroidea, quando si è raggiunto un parziale controllo della malattia. Nei bambini la dose iniziale di predniso(lo)ne suggerita è di 2mg/Kg/die (dose massima 60mg/die), che viene molto rapidamente diminuita in un periodo di 6-8 settimane. Durante tale periodo l'azatioprina viene aggiunta se la monoterapia steroidea non porta ad una progressiva riduzione dei livelli delle transaminasi. L'aggiunta di azatioprina è necessaria nel circa l'80% dei casi.

Per evitare gli effetti collaterali del cortisone (Cushing, diabete, osteoporosi, cataratta, psicosi, ipertensione), che sono correlati soprattutto alla dose iniziale alta e che sono reversibili, la dose di prednisone deve essere diminuita rapidamente in base ai livelli delle transaminasi misurati settimanalmente, dato che la emivita di questi enzimi è breve (17-47 ore), in contrasto alla emivita delle IgG (21-28 giorni). Se durante la diminuzione della dose degli steroidi le transaminasi smettono di scendere o tendono ad aumentare, viene aggiunta l'azatioprina. Dato che EAI è molto sensibile agli steroidi, di solito una dose di mantenimento di prednisone di 5mg/die (2.5mg/die in bambini piccoli), con o senza azatioprina secondo il bisogno, è sufficiente di solito a mantenere il controllo della malattia.

Budesonide: budesonide è uno steroide con un potente effetto topico ed un alto primo passaggio a livello epatico (> 90%), rendendolo una terapia attraente per EAI. Tuttavia non può essere usato in pazienti cirrotici (circa un terzo dei pazienti con EAI), in cui è meno efficace ed associato a seri effetti collaterali. In uno studio multicentrico Europeo il trattamento con budesonide (3 mg tre volte al giorno) ed azatioprina (1-2 mg/Kg/die) è stato paragonato al trattamento con prednisone (40 mg/die) ed azatioprina (1-2 mg/Kg/die). Lo studio ha mostrato una percentuale più alta di pazienti che raggiungevano livelli di transaminasi normali senza effetti collaterali dovuti agli steroidi nella coorte trattata con budesonide, portando alla licenza di questo farmaco come trattamento iniziale della EAI. Tuttavia, nello studio multicentrico la percentuale di remissione con budesonide ed azatioprina è marcatamente minore di quella che si ottiene con monoterapia con prednisone a cui l'azatioprina viene aggiunta più tardi (come dettagliato sopra). In particolare, nel sottogruppo pediatrico dello studio Europeo, non solo non si è vista alcuna differenza di risposta a 6 e 12 mesi nei bambini trattati con budesonide o prednisone, ma la percentuale di remissione ottenuta con entrambi i farmaci è decisamente più bassa di quella che si ottiene col trattamento standard. Budesonide perciò per il momento non è un farmaco di scelta per il trattamento iniziale della EAI, soprattutto nei bambini, ma può essere una valida alternativa per il mantenimento della remissione a lungo termine in pazienti che rispondono alla terapia standard, in particolare in presenza di effetti collaterali da steroidi.

Inibitori della sintesi delle purine

Gli inibitori della sintesi delle purine sono dei potenti agenti "steroid sparing" e vengono ampiamente usati nella EAI.

Azatioprina: Il più comunemente usato inibitore della sintesi delle purine è l'azatioprina, che, come detto sopra, è bene iniziare solo quando si è raggiunta una parziale remissione con la terapia steroidea, perché l'azatioprina può essere epatotossica in pazienti cirrotici e/o itterici. Si comincia di solito con una dose bassa per evitare possibili effetti collaterali (mielotossicità, epatotossicità) che viene a poco a poco incrementata, dopo controlli ematologici, fino alla dose di mantenimento (1-2

mg/kg/die). I pazienti possono accusare una modesta nausea, che di solito migliora col tempo e se il farmaco viene assunto col cibo e/o la dose viene divisa in due somministrazioni giornaliere. La mielotossicità associata all'azatioprina è dose-dipendente ed è influenzata dalla variabilità individuale della farmacocinetica dell'azatioprina. L'azatioprina si può usare in gravidanza senza effetti collaterali sul feto. Si possono fare tests genetici per identificare mutazioni dell'enzima tiopurina S-metiltransferasi (TPMT) per evitare grave tossicità a livello midollare, ma anche pazienti senza mutazioni TPMT possono sviluppare mielotossicità, mentre alcuni carriers tollerano il farmaco senza problemi. Data la variabilità nel metabolismo dell'azatioprina, può essere utile misurare i livelli sierici dei suoi metaboliti attivi (6-mercaptopurina, 6-MP e 6-tioguanina, 6-TG) per monitorare sia l'efficacia che l'aderenza al trattamento. In pazienti che metabolizzano l'azatioprina con una preferenziale produzione di metaboliti tossici, viene consigliata l'aggiunta di allopurinolo, che dirige il metabolismo della tiopurina verso i metaboliti attivi non tossici. Una volta raggiunta la remissione, è possibile mantenerla con azatioprina in monoterapia, ma i migliori risultati vengono ottenuti con una combinazione individuale delle più basse dosi di predniso(lo)ne ed azatioprina che mantengono livelli di transaminasi e IgG normali nel singolo paziente.

Micofenolato mofetile: Il micofenolato mofetile (MMF) è un inibitore della sintesi delle purine, utilizzato per prevenire il rigetto nei pazienti sottoposti a trapianto di organo. Dato il suo basso profilo tossico, MMF è il trattamento di scelta, in associazione con predniso(lo)ne, in pazienti con EAI che sono intolleranti o che non rispondono all'azatioprina, con buoni risultati soprattutto nei primi. MMF è teratogenico e va usato con cautela nelle donne in età fertile.

TRATTAMENTI DI TERZO LIVELLO

Nel 10-15% dei pazienti che non rispondono al trattamento standard, trattamenti di terzo livello che sono stati usati comprendono inibitori della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), rapamicina, ed anticorpi monoclonali contro i linfociti B (rituximab) o contro con il "tumour necrosis factor alpha" (TNF alpha). L'esperienza è limitata a pochi casi con risultati variabili e la terapia può solo essere condotta in centri specializzati, anche per la possibilità di seri effetti collaterali.

Trapianto epatico

EAI è una indicazione per il trapianto epatico in 2%-3% dei pazienti in Europa e in circa il 5% dei pazienti negli Stati Uniti. Il trapianto epatico è indicato quando EAI si presenta come epatite fulminante non responsiva a terapia steroidea entro 5 giorni, o quando progredisce ad epatopatia cronica scompensata malgrado la terapia. La sopravvivenza dopo trapianto a 5 anni è ottima (80-90%), ma ricorrenza di EAI è riportata in circa il 20% dei casi e deve essere trattata con il trattamento standard per EAI. La ricorrenza può avvenire anche anni dopo il trapianto e per questo si consiglia

di continuare il trattamento steroideo a basse dosi, insieme al trattamento anti-rigetto, indefinitamente in pazienti trapiantati per EAI.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatology*. 1999;31:929-38.
- [2] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169-76.
- [3] Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl* 2013;19:1065-1077.
- [4] Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1198-206.
- [5] Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr*. 2013;163(5):1347-53 e1.
- [6] Mieli-Vergani G, Vergani D. Budesonide for juvenile autoimmune hepatitis? Not yet. *J Pediatr*. 2013;163(5):1246-8.
- [7] Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Regulatory T cells: mechanisms of suppression and impairment in autoimmune liver disease. *IUBMB Life* 2015;67:88-97.
- [8] European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004.
- [9] Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsöfi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66:345-60.
- [10] Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, Lohse AW, Montano-Loza AJ. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18017.
- [11] Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. The clinical usage and definition of autoantibodies in immune-mediated liver disease: A comprehensive overview. *J Autoimmunity*. 2018;95:144-158.
- [12] C. Mack, D. Adams, D. Assis, N. Kerkar, M. Manns, M. Mayo, J. Vierling, M. Alsawas, M. Murad e A. Czaja, Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;72:671-722.