

Autoimune bolesti jetre

Autoimmune Liver Diseases

Irena Hršćić, Marko Brinar, Rajko Ostojić

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Sažetak Tri dobro definirane autoimune bolesti jetre jesu autoimuni hepatitis, primarna bilijarna ciroza i primarni sklerozirajući kolangitis. Njihovu autoimunu komponentu čine organski nespecifična protutijela koja se nalaze u serumu oboljelih. U bolesnika s autoimunim hepatitisom ciljna stanica jest hepatocit, dok je kod primarne bilijarne ciroze i primarnoga sklerozirajućeg kolangitisa ciljna stanica epitel žučnih vodova. U dijagnozi autoimune bolesti jetre ključna je istodobna prisutnost specifičnih kliničkih, seroloških i histoloških obilježja. Sindrome preklapanja karakterizira ne tako jasan sklop obilježja tipičnih za pojedinu autoimunu bolest jetre. Nadalje, učestalo se u kroničnoj virusnoj bolesti jetre aktiviraju autoimune reakcije. Najzorniji primjer jest prisutnost autoprotutijela u bolesnika s kroničnim C-hepatitisom te posljedično pogoršanje bolesti u slučaju kad bolesnik primi terapiju kortikosteroidima. Uprkos složenosti te nepotpunom razumijevanju patogeneze autoimunih bolesti jetre većina bolesnika se liječi u remisiji bolesti kortikosteroidima (autoimuni hepatitis) ili ursodeoksikolnom kiselinom (primarna bilijarna ciroza ili primarni sklerozirajući kolangitis).

Ključne riječi: autoimune bolesti jetre, autoimuni hepatitis, primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis, sindromi preklapanja

Summary Three well-defined autoimmune diseases that affect the liver are autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). These disorders are called "autoimmune", because non-organ specific antibodies can be found in patients' serum. In patients with AIH, the main target is hepatocyte. In PBC and PSC, the main targets are bile duct cells. Diagnosis of autoimmune liver diseases is based on the combination of typical clinical, serological and histological features. Overlap syndromes have been described in patients where this kind of differentiation is less evident. In addition, some patients with chronic viral liver infection may develop an autoimmune reaction, the best example being the presence of autoantibodies in patients with chronic hepatitis C and the aggravation of the disease when a patient receives treatment with corticosteroids. Despite the complexity and incomplete understanding of pathogenesis of autoimmune liver diseases, the majority of patients respond well to corticosteroid therapy (AIH) or therapy with ursodeoxycholic acid (PBC or PSC).

Key words: autoimmune liver diseases, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, overlap syndromes

Pojam autoimune bolesti jetre u širem smislu riječi obuhvaća: autoimuni hepatitis, primarnu bilijarnu cirozu, primarni sklerozirajući kolangitis te različite sindrome preklapanja (engl. *overlap syndrome*). Nadalje, nerijetko se u pojedinog bolesnika istodobno mogu naći klinička, laboratorijska i histološka obilježja karakteristična za više autoimunih bolesti jetre. Upravo stoga ponekad nije moguće odmah postaviti jednoznačnu dijagnozu. Posljednjih se godina u kliničkoj praksi sve više rabi novi pojam, sindrom preklapanja (engl. *overlap syndrome*) kako s obzirom na karakteristike različitih bolesti koje se istodobno preklapaju tako i zbog povezanosti s različitim protutijelima (1, 2).

Etiopatogeneza

Iako etiologija odnosno patogeneza autoimunih jetrenih bolesti nije poznata, pretpostavljeni etiopatogenetski mehanizam upućuje na tri čimbenika: poremećaj humoralne imunosti, poremećaj celularne imunosti te gensku predispoziciju. Osnovna karakteristika autoimunih bolesti jetre jesu cirkulirajuća serumska protutijela koja upućuju na važnu ulogu humoralne autoimunosti. S druge strane, neka istraživanja upućuju na disregulaciju celularne imunosti. Treće, genska predispozicija je ključna za pojavu bolesti, osobito kod autoimunog hepatitisa i primarnoga

sklerozirajućeg kolangitisa. Zbog svega navedenog najvjerojatnije točna hipoteza pretpostavlja da su autoimune bolesti jetre posljedica djelovanja nepoznatog čimbenika okoliša (tzv. molekularna mimikrija između tjelesnih i vanjskih, primjerice virusnih i/ili bakterijskih proteina) koji dovodi do autoimune reakcije i destrukcije hepatocita i/ili bilijarnog epitela u genski predisponirane osobe (3).

Klinička slika

U bolesnika s autoimunom bolesti jetre može se naći široka lepeza kliničkih obilježja: od asimptomatskog povišenja alkalne fosfataze (primarna bilijarna ciroza; primarni sklerozirajući kolangitis) i/ili asimptomatskog povišenja aminotransferaza (autoimuni hepatitis) preko portalnog i/ili kroničnog hepatitisa sve do ciroze jetre sa svim njezinim komplikacijama. Ova skupina jetrenih bolesti često je udružena i s nizom drugih autoimunih bolesti (3, 4).

Uz četiri uobičajene komplikacije kronične kolestatske jetrene bolesti (pruritus; steatoreja; deficit vitamina topljivih u mastima; osteopenija i osteoporozna), u 85% bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom prisutni su hiperkolesterolemija i hiperlipidemija. Inicijalno je izrazito povišen HDL-kolesterol. Tek u uznapredovalim stadijima bolesti dolazi do porasta vrijednosti LDL-kolesterola, čime se objašnjava rijetkost pojave ateroskleroze u tih bolesnika usprkos značajnoj hiperkolesterolemiji. S druge strane, primarni sklerozirajući kolangitis često je udružen s upalnim bolestima crijeva, osobito s ulceroznim kolitismom (90%). U pravilu se upalne bolesti crijeva javljaju i dijagnosticiraju nekoliko godina prije primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. Osim prije navedenih komplikacija kroničnih kolestatskih bolesti jetre, za primarni sklerozirajući kolangitis specifične su i ove komplikacije: kolecistolitijaza i koledoholitijaza; bilijarne strikture; kolangiokarcinom (4, 5).

Dijagnostički postupak

Dijagnostički postupak kod autoimunih jetrenih bolesti sastoji se od kliničke, laboratorijske i histološke procjene.

Klinička procjena

U ranim stadijima bolesti uredan je fizikalni nalaz. Kako bolest napreduje postaju izraženi:

1. klinički znakovi uznapredovale jetrene bolesti (primjerice gubitak mišićne mase; ikterus; spider nevusi; palmarni eritem; znakovi hemoragijske dijateze /petehije, ekhimoze, hematomi/; hepatomegalija; splenomegalija; *caput medusae*; ascites; periferni edemi) i
2. klinički znakovi kroničnih kolestatskih bolesti jetre (ekskorijacije; hiperpigmentacija; ikterus; ksantelazme i ksantomi /planarni; tuberozni; eruptivni/) (4-6).

Laboratorijska procjena

Osnovna karakteristika autoimunih bolesti jetre jesu cirkulirajuća serumska protutijela (1-4, 7).

Antinuklearna protutijela, ANA (engl. *anti-nuclear antibodies*) usmjerena su protiv funkcionalnih i strukturnih komponenta membrane te strukturnih i genomskih komponenta stanične jezgre. Najčešća su u bolesnika s autoimunim hepatitisom. Često se pojavljuju u visokim titrovima ($\geq 1:80$ u odraslih; $\geq 1:40$ u djece).

Protutijela na glatku muskulaturu, AGLM (SMA) (engl. *smooth muscle antibodies*) usmjerena su protiv komponenta citoskeleta poput aktina, troponina i tropomiozina. Obično se pojavljuju u visokim titrovima i udružena s ANA.

Autoprotutijela na mikrosome jetre i bubrega, anti-LKM (engl. *autoantibodies against liver-kidney microsome*) usmjerena su protiv proteina endoplazmatskog retikula. Razlikujemo tri podgrupe LKM-protutijela. Anti-LKM 1-protutijela udružena su s ANA-negativnim autoimunim hepatitisom. Anti-LKM 2-protutijela inducirana su kod tikri-nafenskog hepatitisa. Anti-LKM 3-protutijela utvrđena su kod infekcije hepatitisom D te kod autoimunog hepatitisa tipa 2.

Protutijela na topljive jetrene antigene, anti-SLA (engl. *antibodies against soluble liver antigens*) usmjerena su protiv citokeratina 8 i 18 te drugih citoplazmatskih autoantigena. Nalaze se u bolesnika s autoimunim hepatitisom tipa 3.

Protutijela na antigene jetre i gušterače, anti-LP (engl. *antibodies to liver-pancreas antigen*) usmjerena su protiv proteina citosola i mogu se naći u trećine bolesnika s autoimunim hepatitisom tipa 3.

Autoprotutijela na asijaloglikoproteinski receptor, anti-ASGP-R (engl. *autoantibodies against the asialoglycoprotein receptor*). ASGP-R je glikoprotein visoko specifičan za jetru, pa su i ova protutijela visoko specifična za autoimuni hepatitis. Koncentracija ASGP-R dobro korelira s upalnom aktivnošću u jetri, pa se može rabiti kao marker za monitoriranje terapijske učinkovitosti.

Autoprotutijela na jetreni citosolni antigen tip 1, anti-LC1 (engl. *autoantibodies against liver cytosolic protein type 1*) nalaze se u bolesnika s autoimunim hepatitisom tip 2.

Antiaktinska protutijela, AAA (engl. *anti-actin antibodies*) usmjerena su protiv polimeriziranog F-aktina. Nalaze se kod autoimunog hepatitisa tipa 1. Prema nekim istraživanjima udružena su s lošijim ishodom bolesti.

Antimitohondrijska protutijela, AMHA (AMA) (engl. *anti-mitochondrial antibodies*) imunološki su marker primarne bilijarne ciroze i nalaze se kod 95% ovih bolesnika. AMHA prepoznaju devet skupina (M1-M9) mitohondrijskih antigena. Glavno protutijelo za primarnu bilijarnu cirozu jest anti-M2, usmjereno protiv E2-komponente dihidrolipoamid-aciltransferaze, odnosno unutarnjeg mitohondrijskoga multienzimskog kompleksa. U bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom mogu se naći i pozitivna anti-M4, anti-M8 i anti-M9 AMHA.

Antinuklearno protutijelo gp210, anti-gp210 (engl. *anti-nuclear envelope gp210 antibody*) usmjerena su protiv isto-

imenoga transmembranskog nuklearnog proteina. Mogu se naći kod 25% bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom.

Perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela, pANCA (engl. *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies*) antineutrofilna citoplazmatska protutijela (ANCA) usmjerena su protiv citoplazmatskih struktura neutrofilnih granulocita i monocita. Razlikuju se dva pod-tipa ovisno o načinu prikaza indirektnom imunofluorescencijom: dominantno, bilo difuzno ili granularano citoplazmatska ANCA (cANCA) te dominantno perinuklearna ANCA (pANCA). Potonja se uglavnom nalaze u primarnome sklerozirajućem kolangitisu (65%).

Autoimuni hepatitis

Autoimuni hepatitis (AIH) kronična je autoimuna upalna bolest jetre, koja traje najmanje šest mjeseci uz povišenje aminotransferaza od najmanje 1,5 puta od referentnih vrijednosti. Incidencija iznosi 1,9/100.000, a prevalencija od 5 do 20/100.000 stanovnika. Veliku većinu bolesnika (70-85%) čine žene, u dobi od 15 do 40 godina (8).

Dijagnostički postupak

U laboratorijskim nalazima dominira tzv. hepatocelularni profil jetrenih enzima (izrazito povišene vrijednosti serumskih aminotransferaza: AST i ALT, kao i bilirubina). Prema prisutnim imunoserološkim markerima AIH se klasificira u tri skupine (tablica 1).

U dijagnostičkom postupku izrazito je koristan i sustav bodovanja koji su kreirali *International Autoimmune Hepatitis Group* i *International Association for the Study of the Liver* kojim se s velikom sigurnošću (senzitivnost ovog sus-

tava bodovanja iznosi 97%) može objektivizirati dijagnoza AIH (9-11).

Biopsija jetre je obvezatna prije početka terapije, ali i neposredno prije prekida terapije. Histološki se nalaz kvantificira s obzirom na stupanj upalne aktivnosti i fibroze. Budući da histološke promjene kasne tri do šest mjeseci za biokemijskim promjenama, biopsija je indicirana najranije šest mjeseci nakon utvrđene biokemijske remisije bolesti. Naime, terapijski se odgovor mora ocijeniti histološki jer kontinuirana nekroinflamatorna aktivnost ne mora uvijek biti praćena povišenim vrijednostima serumskih aminotransferaza (3, 6).

Terapija

Kortikosteroidi (prednizon ili prednizolon) kao monoterapija ili kombinirana terapija s azatioprinom zlatni su standard terapije AIH. Jetrena bolest nema učinka na konverziju prednizona u prednizolon, tako da je njihova terapijska učinkovitost jednaka. Azatioprin omogućuje sniženje doze kortikosteroida i često se rabi u terapiji održavanja. Inače, najčešće pogreške u terapiji AIH jesu prekratka i neredovita terapija. Budući da histološke promjene kasne tri do šest mjeseci za biokemijskim promjenama, terapiju treba kontinuirano davati i nakon dostignute biokemijske remisije bolesti. Ukupna duljina terapije mora biti najmanje dvije godine. Bolesnici u kojih se bolest počne liječiti u fazi razvijene ciroze jetre najčešće trebaju doživotnu terapiju održavanja. Na žalost, nuspojave kortikosteroidne terapije su prisutne u 45% bolesnika nakon 12 mjeseci terapije odnosno u 80% bolesnika nakon 24 mjeseca terapije. Upravo zato se preporučuje godišnji probir (engl. *screening*) ovih bolesnika glede eventualnog razvoja šećerne bolesti, katarakte, bolesti kostiju i arterijske hipertenzije (1, 6, 7).

Tablica 1. Podjela autoimunog hepatitisa

	Tip 1	Tip 2	Tip 3
Specifična antitijela	ANA, AGLM	Anti-LKM 1	Anti-SLA, Anti-LP
Pridružena antitijela	pANCA, Anti-ASGP-R, AAA	Anti-LC1, Anti-ASGP-R	ANA, AGLM, Anti-ASGP-R, AMHA
Učestalost	75-80%	15-20%	10%
Životna dob	15-30 godina	oko 10 godina	20-40 godina
Pridružene autoimune bolesti	autoimuni tiroiditis; ulcerozni kolitis; Gravesova bolest	vitiligo; šećerna bolest tip 1; autoimuni tiroiditis	autoimuni tiroiditis; ulcerozni kolitis; Gravesova bolest
Klinički tijek bolesti	indolentan; 25% pacijenata ima razvijenu cirozu	često se prezentira akutno ili fulminantno; ima visoki rizik od progresije u cirozu	indolentan

Legenda:

ANA – Antinuklearna protutijela; AGLM – Protutijela na glatku mišićnu tkulaturu; Anti-LKM – Autoprotutijela na mikrosome jetre i bubrega; Anti-SLA – Protutijela na topljive jetrene antigene; Anti-LP – Protutijela na antigene jetre i gušterače; pANCA – Perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela; Anti-ASGP-R – Autoprotutijela na asijaloglikoproteinski receptor; AAA – Antiaktinska protutijela; Anti-LC1 – Autoprotutijela na jetreni citosolni antigen tip 1; AMHA – Antimitohondrijska protutijela

Prognoza

Ciroza se razvije unutar pet godina kod 17% bolesnika s portalnim hepatitisom, odnosno oko 80% ako su histološki verificirane premoštavajuće ili multilobularne nekroze. Vjerojatnost preživljenja pet godina nakon histološki utvrđene ciroze iznosi oko 50%. HLA-profil ima velik utjecaj na prirodni tijek bolesti, pa bolesnici s HLA DR3 imaju značajno češće relapse bolesti i češće zahtijevaju transplantaciju jetre (6, 12).

Primarna bilijarna ciroza

Primarna bilijarna ciroza (PBC) kronična je progresivna kolestatska bolest karakterizirana destrukcijom intrahepatičnih žučnih vodova. Incidencija iznosi 0,4 do 1,5/100.000 stanovnika, a prevalencija od 1,9 do 15/100.000 stanovnika. Veliku većinu bolesnika (90-95%) čine žene, u dobi od 30 do 65 godina, a prosječna dob postavljanja dijagnoze je 50 godina (4).

Dijagnostički postupak

U laboratorijskim nalazima dominira tzv. kolestatski profil jetrenih enzima (izrazito povišene vrijednosti alkalne fosfataze te povišene vrijednosti GGT-a i 5-nukleotidaze) s umjereno povišenim vrijednostima aminotransferaza. Nadalje, povišene su serumske vrijednosti bilirubina, a što je i vrlo važan prognostički znak. Antimitohondrijska protutijela (AMHA), točnije njihova anti-M2-skupina, ključna su protutijela za PBC (13).

U dijagnostičkom postupku nužno je isključiti promjene u ekstrahepatičnim žučnim vodovima te je indicirana endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) i/ili MR kolangiopankreatografija (MRCP). Pri postavljanju dijagnoze preporučuje se učiniti denzitometriju radi procjene gustoće kostiju koju je potrebno ponavljati u dvogodišnjem intervalu (4).

Osnovna histološka karakteristika PBC-a je kronični nesupurativni destruktivni kolangitis koji se razvija u 4 stadija (Scheuerov i Ludwigov sustav procjene stadija bolesti). Zanimljivo je da se histološke promjene karakteristične za pojedine, osobito rane, stadije bolesti pojavljuju fokalno. S druge strane, istodobno se u jetrenom parenhimu može naći nekoliko stadija bolesti i tada se bolest klasificira prema najvišem stadiju. Stoga neki autori preporučuju istodobnu biopsiju obaju režnjeva jetre (engl. *double stick*) kako bi se povećala reprezentativnost histološkog nalaza (4, 13).

Terapija

Ursodeoksikolna kiselina (ursodiol) jedini je lijek odobren za terapiju PBC-a. PBC je progresivna bolest pa stoga treba liječiti sve bolesnike uključivo i one u asimptomatskoj fazi bolesti. Terapija ursodiolum se preporučuje u dozi 12 do 15 mg/kg/dan, u podijeljenim dozama s obrocima i prije

spavanja. Kolhicin, u dozi od 1,2 mg/dan još uvijek se evaluira u terapiji PBC-a zbog svog protuupalnog i antifibroznog djelovanja. Metotreksat je također evaluiran u terapiji PBC-a, u dozi od 15 mg na tjedan u trima podijeljenim dozama. Može se, kao i kolhicin, dodati ursodiolu, ali samo u kontroliranome kliničkom pokusu. I konačno, transplantacija jetre jedina je djelotvorna metoda liječenja za bolesnike s terminalnim stadijem PBC-a (4, 14).

Prognoza

Srednja duljina preživljenja jasno korelira sa stadijem bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze te za asimptomatske bolesnike iznosi 10 do 16 godina, a za simptomatske bolesnike od 7 do 10 godina. Primjerice, za bolesnike u kojima je histološki verificiran treći ili četvrti stadij bolesti srednja duljina preživljenja je sedam godina. Stoga je u evaluaciji bolesnika s PBC-om ključna postala upravo prognoza bolesti zbog izbora optimalnog termina transplantacije. Postoje različiti prognostički indeksi, ali se smatra da je najvažniji prognostički faktor serumski bilirubin čiji porast iznad 170 $\mu\text{mol/L}$ upućuje na preživljenje kraće od 18 mjeseci (4).

Primarni sklerozirajući kolangitis

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) kronična je progresivna kolestatska bolest intrahepatičnih i ekstrahepatičnih žučnih vodova. Difuzna upala, fibroza i obliteracija cijeloga bilijarnog stabla u konačnici dovode do sekundarne bilijarne ciroze jetre. Incidencija iznosi od 2 do 8/100.000 stanovnika. Najčešće se pojavljuje u muškaraca (70%) tijekom četvrtog desetljeća života. Prevalencija PSC-a u bolesnika s upalnim bolestima crijeva iznosi 3 do 7,5% (15).

Dijagnostički postupak

U laboratorijskim nalazima dominira tzv. kolestatski profil jetrenih enzima (povišene vrijednosti alkalne fosfataze, GGT-a te bilirubina) s blago povišenim vrijednostima aminotransferaza. Cirkulirajuća autoprotutijela nalaze se rjeđe nego u drugim autoimunim bolestima jetre, primjerice u AIH (16).

Vizualizacija bilijarnog stabla ključna je za dijagnozu PSC-a te je od endoskopskih i radioloških pretraga indicirana ERCP i/ili MRCP odnosno perkutana transhepatična kolangiografija – PTC (potonja samo u slučaju neuspješnog ERCP-a i/ili MRCP-a). Opisana su četiri histološka stadija PSC-a (od portalnog edema, upale i proliferacije žučnih vodova do tipične bilijarne ciroze jetre; Ludwigov sustav procjene stadija bolesti). Ominozan znak je progresija duktopenije, budući da epitelne stanice bilijarnih vodova nemaju sposobnost regeneracije. Neki autori prije biopsije jetre u svih bolesnika kod kojih postoji klinička sumnja na PSC preporučuju antibiotsku profilaksu, primjerice ciprofloksacinom (15, 16).

Terapija

Ne postoji učinkovita farmakološka terapija PSC-a. Naime, tijekom posljednjih godina pokušavala se terapija sljedećim lijekovima: penicilaminom, kortikosteroidima, kolhicinom i ursodeoksikolnom kiselinom. Danas se u kliničkoj praksi najčešće rabi ursodeoksikolna kiselina, dok je uporaba ostalih lijekova moguća samo u okviru kontroliranih kliničkih pokusa. Zaključno, danas je transplantacija jetre jedina učinkovita terapija uznapredovalog PSC-a (15).

Prognoza

PSC je progresivna bolest sa značajno skraćenim preživljenjem. Naime, srednja duljina preživljenja od trenutka postavljanja dijagnoze iznosi od 9 do 16 godina (15).

Sindromi preklapanja

Bolesnici koji se klinički prezentiraju skupom obilježja koja se ne mogu uklopiti u definiranu autoimunu bolest jetre svrstavaju se u skupinu bolesnika sa sindromom preklapanja.

Terapija

U bolesnika koji imaju histološku sliku autoimunog hepatitisa uz pozitivna AMHA (**AIH/PBC**) indicirana je ili

monoterapija kortikosteroidima ili kombinirana terapija kortikosteroidima i azatioprinom. Često su potrebne više doze azatioprina. U bolesnika koji imaju histološku sliku sličnu primarnoj bilijarnoj cirozi uz negativna AMHA (tzv. **autoimuni kolangitis**) preporučuje se terapija ursodeoksikolnom kiselinom. Iskustvo je pokazalo da rezultati kortikosteroidne terapije u ovoj grupi bolesnika nisu dovoljno učinkoviti (1, 17, 18).

Sindrom preklapanja autoimunog hepatitisa i primarnoga sklerozirajućeg kolangitisa (**AIH/PSC**) dijagnostički je vrlo kompleksan. Stoga se preporučuje kombinirana terapija kortikosteroidima, azatioprinom i ursodeoksikolnom kiselinom. Međutim, učinkovitost ove terapijske sheme još nije adekvatno evaluirana (1, 5).

Klinički je značajna **udruženost virusne infekcije**, poglavito infekcije hepatitis C ili D-virusom, i autoimunosti. Nerijetka je sljedeća serološka konstelacija: pozitivna LKM-antitijela uz pozitivne markere HCV-infekcije. Stoga je važno opetovano naglasiti da su autoimuni hepatitis tip 2 te infekcija HCV-om s pozitivnim LKM-antitijelima klinički različiti entiteti, koji se i različito liječe. U autoimunom hepatitisu primjenjuje se imunosupresivna terapija, a u virusnom hepatitisu antivirusna terapija. Naime, uporaba interferona u autoimunom hepatitisu može dovesti do teške egzacerbacije bolesti. S druge strane, poznato je da terapija kortikosteroidima dovodi do mnogostrukog (od 10 do 100 puta) povišenja razine HCV-viremije te posljedično značajno težeg kliničkog tijeka bolesti (1, 19, 20).

Literatura

1. MANNS MP, VOGEL A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006; 43 (Suppl 1):S132-S144.
2. BEUERS U. Hepatic overlap syndromes. *J Hepatol* 2005; 42:S93-S99.
3. CZAJA AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:234-40.
4. HEATHCOTE EJ. Management of primary biliary cirrhosis – the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000; 31:1005-13.
5. KAYA M, ANGULO P, LINDOR KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000; 33:537-42.
6. KNESER JM, BANTEL H, MANNS MP. Diagnostic and therapeutic management of autoimmune hepatitis. *Hepatology Rev* 2005; 2:80-7.
7. VERGANI D, ALVAREZ F, BIANCHI FB i sur. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004; 41:677-83.
8. OSTOJIĆ R. Autoimuni hepatitis. *Acta Med Croatica* 2003; 57:201-5.
9. ALVAREZ F, BERG PA, BIANCHI FB i sur. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-38.
10. KRSTULOVIĆ A, KRZNAŘIĆ Ž, RUDOLF M, OSTOJIĆ R, VUCELIĆ B, MALENICA B. Prevalence of antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune hepatitis. *Farm Vest* 1998; 49:425-31.
11. KOZMAR A, VUCELIĆ B, OSTOJIĆ R, KRZNAŘIĆ Ž, MALENICA B. Target antigens of ANCA in patients with autoimmune hepatitis. *Scan J Immunology* 1999; 50: B19.
12. OSTOJIĆ R, HADŽIĆ N, DUBRAVČIĆ D, VUCELIĆ B. Long-term prognosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatology* 1996; 25(Suppl 1):184A.
13. GERSHWIN ME, SELMI C, WORMAN HJ i sur. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005; 42:1194-202.
14. COMBES B, EMERSON SS, FLYE NL i sur. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42:1184-93.
15. GREGORIO GV, PORTMANN B, KARANI J i sur. Autoimmune hepatitis / sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33:544-53.
16. HRŠĆIĆ I, OSTOJIĆ R, RUSTEMOVIĆ N i sur. Primary sclerotic cholangitis: review of the young patient with atypical diagnostic course with the complication of the basic disease. *Med Arh* 2002; 57:29-32.
17. POUPON R. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis* 2003; 7:865-78.
18. VIERLING JM. Primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangiopathy. *Clin Liver Dis* 2004; 8:177-94.
19. LUNEL F, CACOUB P. Treatment of autoimmune and extra-hepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31:210-16.
20. LAGANOVIĆ M, JELAKOVIĆ B, KUZMANIĆ D, RONČEVIĆ T, OSTOJIĆ R. Complete remission of cryoglobulinemic glomerulonephritis (HCV-positive) after high dose interferon therapy. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112:596-600.