

Pregledni rad

Autoimunski hepatitis: savremeni stavovi o dijagnostici i lečenju

Tamara Alempijević

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Sažetak

Autoimunski hepatitis (AIH) je imunološki posredovana progresivna nekroinflamacija jetre, koja se karakteriše hipergamaglobulinemijom, autoantitelima i histološki graničnim hepatitisom. Prvi put je opisan 1950. godine, kada je pokazano da adekvatno lečen AIH ima dobru prognozu, dok u suprotnom vodi u terminalnu insuficijenciju jetre. Bolest prolazi kroz periode remisije i egzacerbacije, a ređe se manifestuje akutnom insuficijencijom jetre. Dijagnoza se zasniva na kombinaciji biohemijskih, seroloških i histoloških parametara, kao i isključenju drugih oboljenja jetre.

Standardna terapija AIH se sastoji od primene kortikosteroida i azatioprina. Pokazano je da ova terapija ima uspeha kod oko 80% pacijenata. U poslednje vreme se sve više ispituju alternativne terapijske metode kod pacijenata koji nisu reagovali na standardnu terapiju ili je došlo do razvoja neželjenih efekata. U grupi lekova tzv. „druge linije“ za lečenje AIH su mikofenolat mofetil, ciklosporin, takrolimus i dr.

Ključne reči: autoimunski hepatitis, imunosupresija, bolest jetre, autoantitela

Uvod

Autoimunski hepatitis (AIH) je prvi put opisao Jan Waldenström 1950. godine [1].

To je retko oboljenje koje se karakteriše hroničnom imunskom inflamacijom hepatocita. Ukoliko se ne prepozna i ne leči progredira u cirozu i terminalnu insuficijenciju jetre. Kliničko ispoljavanje AIH je varijabilno i uključuje asimptomatsko povećanje aminotransferaza i nespecifične simptome kao što je mučnina, malaksalost, artralgijske simptome i znaci ciroze jetre i fulminantne

hepatične insuficijencije. Uprkos novim saznanjima, AIH je i dalje klinički, dijagnostički i terapijski izazov, s obzirom da je etiologija i dalje nejasna [2-4].

Epidemiologija

Tipično se AIH otkriva kod žena u drugoj ili trećoj deceniji života. Noviji epidemiološki podaci, međutim, ukazuju da je u 72% slučajeva bolest dijagnostikovana u uzrastu preko 40 godina, a prosečan uzrast kada se bolest najčešće dijagnostikuje je 50 godina.

Adresa autora:
Doc. Dr Tamara Alempijević
Klinički centar Srbije,
Klinika za gastroenterologiju i
hepatologiju
Dr Koste Todorovića 2
tamara.alempijevic@med.bg.ac.rs

Godišnja incidencija u SAD je 1,9/100000, a prevalencija je 16,9/100000 stanovnika. U 11-23% slučajeva AIH je uzrok hronične bolesti jetre, a u 6% uzrok za transplantaciju jetre. Bolest se u 70-80% slučajeva dijagnostikuje kod žena, a ukoliko se dijagnostikuje kod muškaraca, to je češće u uzrasnoj grupi preko 70 godina [5].

Patogeneza

Primarni uzrok AIH je nepoznat. U patogenezi bolesti značajnu ulogu imaju oštećenje imunitetne, genetska predispozicija i spoljašnji činioci koji u sadejstvu sa T-ćelijskim imunskim odgovorom napadaju antigene hepatocita i dovode do nekroinflammacije i fibrotičnih promena. Naime, oslabođanje citokina *IL-12* i *IL-2* od strane *TH1* i *TH2* *CD4* dovodi do proliferacije *CD8* ćelija, a *IL-4* i *IL-10* do proliferacije *B* ćelija [6,7]. Da bi se bolest razvila neophodna je i genetska predispozicija - *HLA B8*, *B14*, *DR3*, *DR4*, *Dw3* [8]. Najverovatnije da do akutne bolesti dovodi okidač („*trigger*“), mada tačan okidač još nije utvrđen. Potencijalno su u pitanju virusi, kao što su virusi osipnih

groznica, virusi hepatitisa, citomegalovirus i *Epstein-Barr* virus [9]. Drugi mogući uzroci su lekovi, biljni preparati, antibiotici kao što su minociklin ili ofloksacini, statini itd [10]. Skorašnje studije su opisale potencijalnu povezanost između primene antitela protiv faktora nekroze tumora adalimumaba i infliksimaba i razvoja AIH [11].

Dijagnoza i klinička slika

Kriterijumi za dijagnozu autoimunskog hepatitisa su postavljeni na međunarodnom skupu eksperata 1992. godine, a revidirani 1999. godine (Tabela 1) [12].

Najpre su ovi kriterijumi dati radi dijagnostike AIH u istraživačke svrhe, a potom je počela primena u svakodnevnom kliničkom radu. Takođe je dat numerički skor o sigurnom, mogućem ili odsutnom AIH baziran na kliničkim, biohemijskim i histološkim karakteristikama (Tabela 2) [13].

Ovi dijagnostički kriterijumi imaju senzitivnost preko 80%, a specifičnost preko 95% [13]. Međutim i pored postojanja ovih nu-

Tabela 1. Deskriptivni kriterijumi za dijagnozu autoimunskog hepatitisa (AIH)

	Sigurno AIH	Mogući AIH
Histologija jetre	Granični hepatitis-umerene ili izražene aktivnosti sa ili bez lobularnog hepatitisa ili „ <i>bridging</i> “ nekroze. Bez bilijarnih oštećenja, granuloma ili drugih promena sugestibilnih za drugu etiologiju	Isto kao za sigurni AIH
Laboratorijski parametri	Svaki porast aminotransferaza, naročito kada je normalna alkalna fosfataza. Normalne koncentracije α 1-antitripsina, bakra i ceruloplazmina.	Isto kao i sigurni AIH, s tim što i pacijenti sa poremećenim koncentracijama bakra i ceruloplazmina mogu biti shvaćeni kao AIH dok se Wilson-ova bolest ne isključi drugim metodama
Imunoglobulini u serumu	Koncentracija globulina, γ -globulini ili <i>IgG</i> , za više od 1,5 puta viša od gornje granice normalnog.	Svaki porast koncentracije globulina, γ -globulina ili <i>IgG</i> , iznad gornje granice normalnog.
Autoantitela u serumu	Anti nuklearna antitela, anti glatkomišićna antitela ili anti jetra-bubreg mikrozomalna antitela tip 1 u titru $\geq 1:80$; niži titar je moguć kod dece, posebno anti jetra-bubreg mikrozomalna antitela tip 1. Nema antimitohondrijalnih antitela.	Isto kao za sigurni AIH, ali sa titrom $\geq 1:40$ ili prisustvo drugih specifičnih autoantitela
Virusni markeri	Odsustvo markera hepatitisa A, B i C virusa	Isto kao za sigurni AIH
Ostalo	Prosečan unos alkohola <25 g/dan	Prosečan unos alkohola <50 g/dan. Bez skorašnjeg unosa hepatotoksičnih lekova. Kod pacijenata sa unosom veće količine alkohola ili korištenjem hepatotoksičnih lekova treba smatrati da imaju AIH ukoliko oštećenje jetre progredira nakon apstinencije i prestanka unosa lekova.

Tabela 2. Međunarodni dijagnostički skor za dijagnozu autoimunskog hepatitisa

		Skor
Ženski pol		+ 2
Odnos alkalne fosfataze i aspartat aminotransferaza (ili alanin amnittransferaze)	<1,5	+ 2
	1,5-3,0	0
	>3,0	- 2
Koncentracija globulina ili IgG u serumu iznad gornje granice normalnog	>2,0	+ 3
	1,5-2,0	+ 2
	1,0-1,5	+ 1
	<1,0	0
Titar antinuklearnih antitela, anitiglatkomišićnih antitela ili anti jetra-bubreg mikrozomalnih antitela tip 1	>1:80	+ 3
	1:80	+ 2
	1:40	+ 1
	<1:40	0
Pozitivna antimitohondrijalna antitela		- 4
Hepatitis virusni markeri	Pozitivni	- 3
	Negativni	+ 3
Unos lekova	Pozitivni	- 4
	Negativni	+ 1
Prosečan unos alkohola	<25 g/dan	+ 2
	>60 g/dan	- 2
Histologija jetre	Granični hepatitis	+ 3
	Predominantno limfocitna infiltracija	+ 2
	Rozete od hepatocita	+ 1
	Bilijarne promene	- 3
	Atipične promene	- 3
	Ništa od navedenog	- 5
Postojanje autoimunske bolesti kod rođaka prvog reda		+ 2
Opcione dodatne varijable	Seropozitivnost za druga autoantitela	+ 2
	<i>HLA DR3 ili DR4</i>	+ 1
Odgovor na terapiju	Remisija	+ 2
	Remisija sa relapsom	+ 3
Sigurno je autoimunski hepatitis ako je skor >15 pre lečenja ili >17 posle lečenja. Verovatno je autoimunski hepatitis ako je skor 10-15 pre lečenja ili 12-17 posle lečenja.		

meričkih kriterijuma dijagnoza AIH mora biti postavljena klinički.

Na osnovu kliničkih i laboratorijskih kriterijuma razlikuju se tri tipa autoimunog hepatitisa (Tabela 3) [3,4,14,15].

Klinička slika varira od subkliničkih oblika do akutne insuficijencije jetre i hronične terminalne insuficijencije jetre. Tipični nespecifični simptomi su anoreksija, mučnina, bol u trbuhu, artralgijske, svrab, makulo-papularna osipa, tako da se dijagnoza bolesti najčešće postavlja kasnije[16]. Fizikalni pregled je obično bez

osobenosti, sem kada postoji insuficijencija jetre. Žutica može postojati bez korelacija sa stepenom fibroze jetre. Zato se dijagnoza AIH postavlja analizom kombinacije biohemijskih nalaza i seroloških markera kao što su porast serumskih aminotransferaza (*ALT i AST*), visoke koncentracije imunoglobulina i prisustva visokog titra cirkulišućih autoantitela (titar>1:80, sem kod dece gde je i niži titar od dijagnostičkog značaja). Bitno je isključivanje drugih oboljenja koja dovode do imunološke aktivacije i nekroinflamacije jetre (npr. *Wil-*

Tabela 3. Tipovi autoimunskog hepatitisa

	Tip I	Tip II	Tip III
Uzrast	stariji	2-14 godina	30-10 godina
Ženski pol	78%	90%	90%
Autoantigen	asijaloproteinski glikoreceptor?	CYP450 IID6	transferni ribonukleoproteiniski kompleks
Autoantitela	ANA, ASMA	LKM-1	SLA/LP
Druga	pANCA, actin, ASGPR, SLA/LP	LC-1, SLA/LP	actin, ASMA, ANA
Ekstrahepatična autoimuna bolest	15-40%	40%	58%
Elevacija gamaglobulina	izražena	izraženija nego kod tipa I?	umerena

ANA - antinuklearna antitela, ASMA - anti glatkomišićna antitela ili anti jetra-bubreg mikrozomalna, pANCA - perinukleusna antineutrofilna citoplazmatska antitela, ASGPR - antitela na asijaloglikoproteinski receptor, SLA/LP - antitela specifična za antigene jetre i pankreasa, LC1 - antitela na antigene citosola jetre

son-ova bolest, hronični C virusni hepatitis, hepatotoksični lekovi) [17].

Biopsija jetre je neophodna za inicijalnu dijagnozu i praćenje efekta lečenja kod AIH. Prvo, histološki pregled omogućava procenu stepena fibroze i nekroinflammacije jetre. Drugo, histologija je ključna za dijagnozu AIH jer oko 20% pacijenata ima nedetektabilna autoantitela. Treće, biopsija omogućava diferencijaciju između AIH i drugih autoimunskih bolesti jetre (kao što je primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući holangitis i autoimunski holangitis) i može identifikovati preklapajuće sindrome. Na kraju, tokom terapije, biopsija je korisna za praćenje toka bolesti: često se ne poklapaju biohemijski i histološki odgovor [18]. Stoga za sveobuhvatnu procenu aktivnosti bolesti, neophodan je kompletan pristup sa analizom svih parametara. Štaviše, fibroza može progredirati, uprkos laboratorijskoj kontroli bolesti. Takođe, na osnovu histološke slike je moguće proceniti tok bolesti. Tako na primer, ako se dijagnostikuje granični hepati-

tis rizik za razvoj ciroze u narednih 5 godina iznosi 17%, ako se dijagnostikuje „bridging“ ili multilobularna nekroza, taj rizik iznosi 82%, a ukoliko se dijagnostikuje ciroza, petogodišnji mortalitet iznosi 45% ukoliko se ne primeni adekvatna terapija [19].

Iako se ne mogu definisati patognomični nalazi pri patohistološkoj analizi tkiva jetre, dominantna limfoplazmocitna infiltracija od portnog prostora ka okolnom parenhimu je najčešći nalaz. Pojam granični hepatitis se odnosi na jasnu granicu između inflamirane zone i normalnog parenhima jetre i ovaj nalaz zajedno sa infiltratom plazma ćelija ukazuje na dijagnozu AIH. Različiti stepeni inflamacije mogu biti prisutni, od minimalne do submasivne nekroze i kolapsa kod teških formi bolesti, što se klinički manifestuje kao akutna ili subakutna insuficijencija jetre [18].

Na osnovu kliničkih i histoloških parametara razlikuje se blaga/umerena i izražena forma bolesti (Tabela 4) [20].

Tabela 4. Klinička podela autoimunskog hepatitisa (AIH)

AIH - blaga do umerena bolest	AIH - izražena bolest
AST < 10 x od gornje granice	AST ≥ 10 x od gornje granice
Gama-GT < 2 x od gornje granice	AST ≥ 5 x od gornje granice + gama-GT ≥ 2 x od gornje granice
Periportalni hepatitis	GT ≥ 2 x od gornje granice
HLA DR 4	Multilobularni kolaps
Komplikacije	HLA B8, DR3
49% rizik za cirozu u periodu od 15 godina	Mortalitet
desetogodišnji mortalitet je 10%	50% trogodišnji
	90% desetogodišnji

Terapija

S obzirom na heterogenu prezentaciju i progresiju bolesti, pristup i način imunosupresivne terapije može biti klinički izazov. Većina pacijenata ima dobar odgovor na imunosupresivnu terapiju, međutim, korist dobijena lečenjem bolesnika sa blagom formom bolesti još nije dokazana. Lečenje je bazirano na datim smernicama relevantnih udruženja hepatologa. Pacijenti sa izraženom nekroinflamacijom (bazirano na histološkom nalazu i elevaciji aminotransferaza i imunoglobulina) sa simptomima bolesti treba da budu lečeni. Prema savetu ovih udruženja i pacijente sa blažom formom bolesti i one sa većim rizikom od neželjenih efekata kortikosteroida treba lečiti (Tabela 5) [21].

Standardna terapija AIH uključuje kortikosteroide i azatioprin. Kortikosteroidi samostalno ili u kombinaciji sa azatioprinom su se pokazali kao efikasna terapija još početkom 70-ih godina prošlog veka. Postoje različiti režimi za indukciju remisije i njeno održavanje. Najčešće se koristi protokol prikazan u Tabeli 6 za postizanje remisije, na osnovu rezultata brojnih kliničkih studija i metaanaliza [21].

Prednost monoterapiji prednizonom se daje kod teške citopenije, deficijencije thiopurine

metiltransferase (TPMT), ranije netolerancije na azatioprin, trudnoće i maligniteta. Kombinovana terapija je poželjnija posle menopauze, pri postojanju osteoporoze, dijabetesa, gojaznosti, akni, emocionalne labilnosti i hipertenzije. Mora se uzeti u obzir i enzimska aktivnost TPMT pri uvođenju azatioprina, jer ako je ona snižena, neželjeni efekti azatioprina su značajano češći i time je upotreba ovog leka kontraindikovana.

Remisije se definiše kao:

- nestanak simptoma
- normalne vrednosti serumskog bilirubina, globulina
- AST, ALT < 2x normalne vrednosti
- normalna histologija jetre ili minimalna inflamacija, bez graničnog hepatitisa

Za održavanje remisije neophodna je terapija održavanja. Utvrđeno je da je monoterapija azatioprinom (2 mg/kg TT/d) ili niže doze kombinovane terapija azatioprin-prednizon superiornija u odnosu na prednizon monoterapiju. Tokom terapije održavanja neophodno je dodati vitamin D (50,000 IU/nedeljno) i kalcijum (1-1,5 g/dan), pratiti razvoj hipertenzije, katarakte, glaukoma, koštane bolesti, naročito kod terapije prednizonom, a kod terapije azati-

Tabela 5. Indikacije za lečenje autoimunskog hepatitisa

	Apsolutne	Relativne	Nije indikovano lečenje
Serologija	AST >10x iznad gornje granice	AST > normalne vrednosti	Normalne vrednosti
	IgG > 2x iznad gornje granice	IgG > normalne vrednosti	
Histologija	Bridging i multiacinusna nekroza	Granični hepatitis	Inaktivna ciroza
			Blaga portalna inflamacija
Simptomi	Izraženi	Blagi do umereni	Bez simptoma
Neželjeni efekti lečenja	Bez	Osteopenija, depresija, diabetes, citopenija	Kompresivne frakture, psihoze, neregulisani diabetes, intolerancija na prednizon ili azatioprin

Tabela 6. Terapijski protokol za postizanje remisije autoimunskog hepatitisa

Interval	Monoterapija		Kombinovana terapija	
	Prednizon mg/dan		Prednizon mg/dan	Azatioprin mg/dan
Nedelja 1	60		30	50
Nedelja 2	40		20	50
Nedelja 3	30		15	50
Nedelja 4	30		15	50
Do prekida	20		10	50

oprinom pratiti broj leukocita i trombocita [22].

Pokazano je da se remisija održava u manje od 12% pacijenata ukoliko se ne primenjuje terapija održavanje, a mnoge studije su pokazale da je u tom slučaju i značajno veći mortalitet.

Terapija se savetuje do postizanja normalnih vrednosti aminotransferaza i održavanje normalnih vrednosti najmanje 1-2 godine. Radi prekida terapije je neophodna biopsija jetre i potvrda histološke remisije bolesti. Iako vrednosti aminotransferaza najčešće adekvatno korelišu sa stepenom nekroinflamacije, utvrđeno je da kod oko 50% pacijenata i dalje postoji histološka inflamacija i pored normalnih vrednosti aminotransferaza [23]. Rizik od relapsa bolesti iznosi preko 90% ukoliko postoji limfoplazmocitna infiltracija, a preko 70% ako postoji granični hepatitis, dok normalna histologija nosi rizik od oko 30% za razvoj relapsa bolesti [24]. Pokazano je da pacijenti koji imaju jedan relaps imaju sličnu progresiju bolesti kao pacijenti u stabilnoj remisiji, međutim multipli relapsi su udruženi da lošijim ishodom, bržim razvojem ciroze i terminalne insuficijencije jetre [23]. Stoga odluku o prekidu terapije održavanja treba doneti racionalno. Zbog rizika od multiplih relapsa, u kliničkoj praksi najčešće nakon jednog relapsa, terapija održavanja se primenjuje trajno.

Ukoliko nije bilo kliničkog odgovora za postizanje remisije moguće je primeniti drugu liniju koja uključuje primenu prednisona 60 mg/d ili prednisona 30 mg/d + azatioprina 150 mg/dan [21]. Međutim, ukoliko nije bilo terapijskog odgovora ili postoji intolerancija na ove lekove moguće je primeniti sledeće alternativne lekove [21,22]:

- Mycophenolate mofetil (2x1 g/dan)
- Tacrolimus (2x4 mg/d, do serumske

koncentracije= 6-10 ng/mL)

- Cyclosporine (5-6 mg/kg/dan, do serumske koncentracije= 200-250 ng/mL)

Utvrđeno je da je mikofenolat mofetila efikasan u 39-100% pacijenata, a u poslednje vreme se ispituje i njegova efikasnost u kombinaciji sa prednizonom za postizanje remisije kao prva linija lečenja. Preliminarni rezultati su pokazali da je kod 59% pacijenata postignuta remisija. Iako su rezultati limitirani, preliminarni rezultati lečenja refraktarnog AIH kalcineurinskim inhibitorima (takrolimus i ciklosporin) su obećavajući [25].

Transplantacija jetre je efikasna terapija za lečenje pacijenata koji su progredirali u cirozu jetre u stadijumu dekompenzacije i terminalne insuficijencije. Rezultati su odlični, s obzirom da petogodišnje preživljavanje iznosi 80-90%. Nešto je češća učestalost akutnog odbacivanja, a recidiv se javlja u 30-40% slučajeva te je neophodno češće praćenje biopsijama jetre i u skladu sa nalazom individualna korekcija imunosupresije [26].

Zaključak

AIH je predominantno bolest sredovečnih žena. Nelečen AIH progredira u cirozu i terminalnu insuficijenciju jetre. Patogeneza nije u potpunosti razjašnjena. Faktori rizika za progresiju bolesti su izraženost nekroinflamacije u trenutku postavljanja dijagnoze i brojni relapsi bolesti. Remisija i regresija bolesti se mogu postići imunosupresijom, ali precizni protokol i dužina trajanja lečenja su individualni.

Autor izjavljuje da nema sukob interesa.
The author declares no conflicts of interest.

Literatura

1. Waldenström J. Leber Blutproteine und Nahrungseiweiß. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr 1950;15:113-9.
2. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. Gastroenterology 2010;139:58-72 e4.
3. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006;354:54-66.
4. Alempijević T, Ješić-Vukićević T. Autoimunski hepatitis. Monografije naučnih skupova AMN SLD 2015;6(1):24-34.
5. Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. Clin Liver Dis 2002;6:635-47.
6. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol 2004;41:677-83.
7. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:635-40.
8. Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2002;47:2139-50.

9. Béland K, Lapierre P, Alvarez F. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:102-34.
10. Sugimoto K, Ito T, Yamamoto N, Shiraki K. Seven cases of autoimmune hepatitis that developed after drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011;54:1892-3.
11. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Wahlin S. Drug-induced autoimmune hepatitis caused by anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Hepatology* 2010;52:2246-7.
12. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
13. Czaja AJ. Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. *Med Clin North Am* 1996;80:973-94.
14. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1206-11.
15. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000;32:181-97.
16. Popovic DDj, Kovacevic NV, Kistic Tepavcevic DB, et al. Validation of the chronic liver disease questionnaire in Serbian patients. *World J Gastroenterol* 2013;19(30):4950-7.
17. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
18. Lohse AW, Wiegand C. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25:665-71.
19. Guindi M. Histology of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis* 2010;14:577-90.
20. Czaja AJ. Challenges in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2013;27:531-9.
21. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, et al. Review article: autoimmune hepatitis – current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(8):887-913.
22. Malnick S, Duek G, Melzer E, Basevitz A. The treatment of autoimmune hepatitis. *Curr Clin Pharmacol* 2012;7(4):318-27.
23. Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: new guidelines, new therapies. *Dig Dis* 2012;30 Suppl 1:11-9.
24. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003;23(2):116-23.
25. Czaja AJ. Current and prospective pharmacotherapy for autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1715-36.
26. Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl* 2013;19(10):1065-77.

Autoimmune hepatitis: contemporary attitudes toward diagnosis and treatment

Tamara Alempijević

Faculty of Medicine, University of Belgrade,
Gastroenterology and Hepatology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Autoimmune hepatitis (AIH) is an immune-mediated necroinflammatory progressive liver disease characterized by hypergammaglobulinemia, autoantibodies detection and interface hepatitis. The disease goes through periods of remissions and exacerbations, and rarely manifests itself by acute hepatic failure. It was first described in 1950, when it was shown that adequately treated disease has a good prognosis, while the opposite, inadequately treated disease, leads to terminal hepatic insufficiency. Diagnosis is based on the combination of biochemical, serological and histological parameters as well as the exclusion of other liver diseases. A standard therapy consists of corticosteroids and azathioprine administration. It has been shown that this therapy is successful in approximately 80% of patients. Lately, more and more alternative therapeutic modalities have been examined in patients who did not respond to standard therapy or developed side effects. Mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus and other drugs are in the group of “second line” drugs for the treatment of AIH.

Keywords: autoimmune hepatitis, immunosuppression, liver disease, autoantibodies