

20. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, Teramo K, Hamalainen AM, Paronen J, Riikjarv MA, Ormiston A, Ludvigsson J, Dosch HM, Hakulinen T, Knip M; National TRIGR Study Groups. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia* 2005; 48: 829-837.
21. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367: 847-858.
22. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 36: 1881-1893.
23. Peterson P, Uibo R, Krohn KJ. Adrenal autoimmunity: results and developments. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 285-90.
24. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bene MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*. 2004; 10: 163-175.
25. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1441-1448.

### Summary

*Endocrine autoimmune diseases. Batstra MR, Drexhage HA. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2006; 31: 275-281.  
Endocrine autoimmune diseases are of multifactorial origin,

characterised by a polygenic background superimposed with environmental factors. Typical for the diseases is the presence of an organ specific immune response, which becomes immunologically manifest by the presence of autoantibodies. Autoimmune thyroid diseases are characterised by the presence of autoantibodies directed against thyroid peroxidase, thyroglobulin or TSH-receptors. In type 1 diabetes mellitus, islet cell antibodies, antibodies against glutamic acid decarboxylase and insulinoma antigen 2 are often present. Autoimmune polyglandular syndrome presents as a complex of endocrine diseases. Apart from the above-mentioned diseases, M. Addison, premature ovarian failure and pernicious anemia are important manifestations of this syndrome. Antibodies directed against adrenal cortex, steroidogenic enzymes and parietal cells and intrinsic factor can be detected respectively. Most endocrine autoimmune diseases are of cellular origin. M. Graves and pernicious anemia are the exception to this rule, since the associated autoantibodies interfere with the function of the TSH-receptor and intrinsic factor respectively. Despite their limited role in pathogenesis autoantibodies are important for differential-diagnostic purposes.

*Keywords: autoimmune thyroiditis; diabetes mellitus type 1; autoimmune polyendocrinopathies; Addison's disease; pernicious anemia; premature ovarian failure; autoantibodies*

*Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2006; 31: 281-289

## Auto-immuunziekten van de lever

L.E. BAKKER-JONGES<sup>1</sup> en H.R. van BUUREN<sup>2</sup>

Auto-immune hepatitis (AIH), primaire biliare cirrhose (PBC), primaire scleroserende cholangitis (PSC) en auto-immune pancreatico-cholangitis (APC) zijn chronische leveraandoeningen met een veronderstelde auto-immune pathogenese. Voor alle vier aandoeningen geldt dat de oorzaak en precieze pathogenese onbekend zijn en dat zij kunnen leiden tot levercirrose en leverfalen. De diagnose berust steeds op een combinatie van klinische, laboratorium-, radiologische en histologische gegevens. Laboratoriumonderzoek speelt een essentiële rol bij zowel de diagnostiek als bij het bepalen van de activiteit en het beloop van de ziekte en de respons op therapie. Bij AIH worden vaak autoantistoffen, zoals antinucleaire antistoffen, antistoffen tegen glad spierweefsel en 'anti-soluble liver antigen'(SLA)-antistoffen gevonden en tevens meestal een matig tot sterk verhoogd serum-IgG-gehalte. Bij PBC zijn bepaling van anti-mitochondriale antistoffen en van het serum IgM van groot diagnostisch belang. Bij PSC zijn er geen typische autoantistoffen en wordt de diagnose vooral gesteld op basis van beeldvormend onderzoek van de

galwegen. Bij APC zijn het serum-IgG-gehalte en met name de IgG-subklasse IgG4 meestal fors verhoogd. AIH en PBC komen vooral bij vrouwen voor. Voor beide aandoeningen is er een effectieve medicamenteuze therapie: resp. prednison/azathioprine en ursodeoxycholzuur. PSC en APC zijn vooral ziekten van respectievelijk jonge en oude mannen. Voor PSC ontbreekt een effectieve behandeling behalve levertransplantatie in een vergevorderd stadium van de ziekte. Bij APC is prednison een effectieve behandeling gebleken. AIH kan gecombineerd voorkomen met PBC en PSC; ook bij patiënten met een dergelijk overlapbeeld is immunosuppressieve therapie geïndiceerd.

*Trefwoorden: auto-immune hepatitis; primaire biliare cirrose; primaire scleroserende cholangitis; auto-immune pancreatico-cholangitis; autoantistoffen; autoantistoffen; diagnostiek; PBC; PSC; APC*

Auto-immune leverziekten komen relatief weinig voor. De klinische presentatie van deze aandoeningen is vaak specifiek en vergelijkbaar met die bij andere (virale, metabole, toxische) leveraandoeningen. De diagnose berust steeds op een combinatie van gegevens waarbij klinisch-chemisch en immunologisch laboratoriumonderzoek een essentiële rol spelen. In dit artikel worden de drie klassieke auto-immuunziekten van de lever besproken: auto-immune hepatitis, primaire biliare cirrose en primaire scleroserende cholan-

*Afdeling Immunologie<sup>1</sup> en Maag-, Darm- en Leverziekten<sup>2</sup>, Erasmus MC, Rotterdam*

Correspondentie: dr. L.E. Bakker-Jonges, Afdeling Immunologie Ee877, Dr. Molewaterplein 50, 3015 GE, Rotterdam.  
E-mail: l.e.bakker@erasmusmc.nl

gitis. Daarnaast wordt aandacht geschonken aan auto-immune pancreatico-cholangitis, een aandoening die pas sinds kort als een aparte entiteit wordt herkend.

## Auto-immune hepatitis

### Epidemiologie

Auto-immune hepatitis (AIH) is een chronische leveraandoening met onbekende oorzaak (1). Op basis van epidemiologische data wordt de prevalentie geschat op 20-200 patiënten per 10<sup>6</sup> in West-Europa en Noord-Amerika in de Kaukasische populatie. De ziekte komt frequenter bij vrouwen dan bij mannen voor, met pieken voor de incidentie op de leeftijd van 15-25 jaar en 50-65 jaar. AIH komt over de hele wereld voor en het ziekteverloop lijkt consistent in verschillende geografische gebieden. Zo bleken het klinische immunofenotype, de laboratoriumbevindingen en het beloop van de ziekte in een Indiase en Poolse populatie vergelijkbaar (2, 3).

### Symptomatologie

Door heterogeniteit in verschijningsvormen en ontbreken van specifieke klinische kenmerken kan AIH moeilijk te onderscheiden zijn van andere leverziekten. AIH manifesteert zich vaak met weinig specifieke symptomen, zoals vermoeidheid, malaise en gewrichtspijnen. Soms zijn er evenwel nauwelijks klachten. In een later stadium kunnen symptomen optreden wijzend op een vergevorderde leverziekte, zoals geelzucht, hepatische encefalopathie, ascites en varicesbloedingen. Naast een sluipend begin kan de presentatie ook acuut zijn en overeenkomsten vertonen met acute virale hepatitis. Een enkele keer presenteren patiënten zich met fulminant leverfalen (4). De histopathologische bevindingen bij AIH zijn niet specifiek doch aanwezigheid van o.a. 'interface-hepatitis' (een portaal ontstekingsinfiltraat overgrijpend op de omliggende lobulus), met voorkomen van vooral lymfocyten en plasmacellen, en het ontbreken van op de voorgrond staande galgangafwijkingen, kunnen een sterke aanwijzing vormen voor AIH. Bij 30-50% van de patiënten is er bij presentatie al sprake van levercirrose wat het onderscheid met andere leveraandoeningen kan bemoeilijken.

### Pathogenese en genetische factoren

Het ontstaansmechanisme van AIH is nog altijd niet ontrafeld. Verondersteld wordt dat een virale infectie, een toxische stof of een andere mogelijke 'trigger' aanleiding geeft tot het tot expressie komen van bepaalde hepatocellulaire antigenen, leidend tot het op gang komen van een T-celgemedieerde, chronische ontstekingsreactie. Hierbij zouden moleculaire 'mimicking' en genetische factoren een rol spelen. Het necro-inflammatoir ontstekingsproces leidt tot progressieve leverschade met ontwikkeling van leverfibrose en uiteindelijk cirrose (5).

Op grond van het voorkomen van autoantistoffen en de klinische presentatie, maar ook naar mogelijke pathogenese, kan AIH worden onderverdeeld in type I en type II (tabel 1; 6). Soms wordt ook nog een derde type onderscheiden dat wordt gekarakteriseerd door aanwe-

zigheid van anti-SLA-antistoffen. De klinische waarde van deze onderverdeling is echter beperkt. Om de specifieke schade aan de lever te kunnen verklaren lijkt expressie van een specifiek membraaneiwit noodzakelijk. Bij zowel AIH type I als type II komen autoantistoffen tegen de asialoglycoproteïne-receptor (ASGPR) voor. Deze receptoren komen in sterke mate tot expressie op periportale hepatocyten. De aanwezigheid van antistoffen tegen ASGPR lijkt verband te houden met de ontstekingsactiviteit bij AIH. Zodoende speelt de ASGPR mogelijk een fundamentele rol bij het ontstaan van AIH (7). Recent is ontdekt dat het SLA ('soluble liver antigen')/LP-antigeen, waartegen autoantistoffen bij AIH type I gericht kunnen zijn, aminozuursequentiehomologie heeft met de ASGPR. Ook dit 50-kD-cytoplasmatisch eiwit is daarom waarschijnlijk van pathofysiologisch belang (8). Ook het antigeen CYP2D6 van cytochroom P450, waartegen antistoffen tegen 'liver-kidney-membrane type 1' (LKM-1) gericht zijn, lijkt bij patiënten met AIH type II op de plasmamembraan van de hepatocyten tot expressie te komen. Mogelijk spelen deze antistoffen direct een rol bij de destructie van de levercellen, of activeren ze T-lymfocyten die de lever infiltreren en daar schade aanrichten (7). Het auto-immuunproces bij AIH type II ondersteunt tevens de moleculaire 'mimicking' theorie. De AIH-type-II-(LKM-1)-autoantistoffen zijn in de meeste gevallen gericht tegen het antigeen cytochroom P450 2D6 (CYP2D6). Dit epitoom heeft overeenkomsten met diverse eiwitstructuren van o.a. het hepatitis-C-virus (HCV) en herpes-simplexvirus. Bij patiënten met HCV worden vaak LKM-1-antistoffen aangetoond. Dit suggereert dat CYP2D6 een relevant antigeen is dat, via moleculaire 'mimicking', betrokken is bij het initiëren van het auto-immuunproces (9). Ook zijn er aanwijzingen voor een verminderde functie van CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-regulatorische T-cellen bij auto-immuunziekten, waaronder AIH (10).

**Tabel 1.** Autoantistoffen bij AIH

Type AIH*	Autoantistof	Antigeenstructuur waartegen de antistof gericht is
AIH type I	ANA	Verschillende antigenen
	Anti-SMA	F-actine
	pANCA	Verschillende antigenen
	Anti-SLA	50-kDa-UGA-suppressor-transfer-RNA-geassocieerd eiwit
	Anti-ASGP-R	Asialoglycoproteïne-receptor
AIH type II	Anti-LKM-1	Cytochroom P450 CYP2D6
	Anti-LC-1	Formiminotransferase-cyclodeaminase
	Anti-ASGP-R	Asialoglycoproteïne-receptor

\*Op basis van de aanwezigheid van het soort autoantistoffen en op grond van de klinische presentatie wordt AIH ingedeeld in type I en type II.

ANA: antinucleaire antistoffen, anti-SMA: antistoffen tegen glad spierweefsel, pANCA: antineutrofielencytoplasmatische antistoffen (perinucleair patroon), anti-SLA: antistoffen tegen oplosbaar ('soluble') leverantigeen, anti-ASGP-R: antistoffen tegen asialoglycoproteïne-receptor, anti-LKM-1: antistoffen tegen lever-niermicrosoomantigeen type 1, anti-LC-1: antistoffen tegen levercytosolantigeen type 1.

De erfelijke component van AIH lijkt niet zo groot te zijn. Er is geen rol voor één enkele genetische locus die ontvankelijkheid voor AIH kan verklaren. AIH is net als vele auto-immuunaandoeningen een complexe ziekte. Er lijkt een associatie bij AIH-patiënten en de MHC-klasse-II-regio, namelijk HLA-allelen HLA DRB1\*0301 en DRB\*0401 (11). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat tumornecrosisfactor(TNF-)genen mogelijk betrokken kunnen zijn bij AIH: een polymorfisme op positie 308 van het TNF- $\alpha$ -gen is geassocieerd met AIH type I in Europa en Noord-Amerika, maar niet in Japan of Brazilië (12). Daarnaast zijn er ook polymorfismen in het cytotoxische T-celantigeen 4 (CTLA-4) gerapporteerd. CTLA-4 is een costimulator molecuul op de membraan van cytotoxische T-cellen, dat betrokken is bij de stimulatie van deze cellen (13).

#### *Diagnostiek*

Een hulpmiddel bij de diagnostiek van AIH is het scoringssysteem dat is opgesteld door de 'International Auto-immune Hepatitis Group', waarin een combinatie van klinische, histologische en laboratoriumparameters is samengebracht (14). Bij het stellen van de diagnose is het uitsluiten van andere oorzaken van hepatitis van wezenlijk belang. Bij onbehandelde ziekte zijn de serumtransaminasen ASAT en ALAT meestal tenminste 3-5 x verhoogd. Het alkalischefosfatase- en  $\gamma$ -glutamyltransferasegehalte zijn meestal ook verhoogd, doch relatief minder dan de transaminasen. Het serumbilirubinegehalte kan afhankelijk van de ernst van de ziekte variëren van normaal tot sterk verhoogd. Het serum-IgG-gehalte en de totale gammaglobulinespiegel zijn vaak fors verhoogd; deze bepalingen - bij voorkeur het totale IgG-gehalte in het serum - zijn essentieel bij de diagnostiek en het vervolgen van de ziekte.

Er zijn verschillende autoantistoffen beschreven bij AIH. Daarvan kunnen er vijf in een diagnostische setting bepaald worden: anti-nucleaire antistoffen (ANA), gladspierantistoffen (SMA), antistoffen tegen 'oplosbaar lever antigeen' (SLA), antistoffen tegen LKM-1 ('liver-kidney microsomes') en perinucleaire antineutrofielencytosplasma-antistoffen (pANCA) (tabel 1; 6).

Antistoffen tegen SLA en LKM-1 zijn specifiek voor AIH (specificiteit 100%), maar helaas niet erg gevoelig (sensitiviteit 14% en 2%, respectievelijk) (6). Gezien de hoge specificiteit van anti-SLA-antistoffen in vergelijking met ANA, anti-SMA en pANCA en het vóórkomen van deze antistoffen bij 1 op de 7 patiënten met AIH, lijkt het zinvol om op deze antistof te testen bij aanwijzingen voor AIH.

ANA, SMA en pANCA zijn als op zichzelf staande bepalingen niet specifiek en gevoelig genoeg. Echter, een combinatie van deze autoantistoffen verhoogt de mogelijkheid om te discrimineren tussen AIH en een andere leveraandoening. In een retrospectieve studie naar de autoantistoffen bij AIH en andere leveraandoeningen nam de sensitiviteit van het gecombineerd vóórkomen van autoantistoffen voor de diagnose 'AIH' af naarmate meer antistoffen aangetoond konden worden, maar de specificiteit was bij een combi-

natie van 3 of 4 antistoffen 100% (6). Bij ca. 20% van de AIH patiënten kunnen in het geheel geen autoantistoffen worden aangetoond (6).

Autoantistoffen zijn niet de enige parameters die een rol spelen bij de diagnostiek van AIH. Andere laboratorium-, klinische en histologische bevindingen kunnen, al dan niet in combinatie met de aanwezigheid van een autoantistof, leiden tot het stellen of verwerpen van de diagnose. Afhankelijk van de klinische en overige initiële gegevens zal daarom vooralsnog per patiënt moeten worden afgewogen welke strategie bij het aanvragen van diagnostische (serologische) bepalingen de beste lijkt: trapsgewijze screening of bepaling van alle relevante autoantistoffen tegelijkertijd.

#### *Behandeling en prognose*

De standaardbehandeling van AIH bestaat uit prednison, meestal in combinatie met azathioprine (15). Het doel van de behandeling is om zowel een klinische als een biochemische en histologische remissie te bewerkstelligen. Indien dit doel bereikt wordt is de prognose vrijwel vergelijkbaar met die van een in leeftijd en geslacht overeenkomende selectie uit de normale populatie. Het induceren van een remissie lukt bij ca. 80% van de patiënten binnen 3 jaar. Na het stoppen van de therapie blijft echter slechts een beperkt aantal patiënten in remissie (ca. 20%). Bij de meerderheid van de patiënten keert de ziekteactiviteit terug en is een levenslange behandeling noodzakelijk (15). De aanwezigheid van autoantistoffen tegen SLA lijkt gerelateerd aan de kans op een relapse (16).

Bij patiënten met acuut fulminant leverfalen of wanneer er ondanks behandeling progressie van de ziekte optreedt is levertransplantatie een uitstekende optie. Na transplantatie kan bij 10-35% van de patiënten AIH terugkeren in de getransplanteerde lever (15).

#### **Primaire biliaire cirrose**

##### *Epidemiologie*

Net als bij AIH is bij primaire biliaire cirrose (PBC) de oorzaak onbekend. De meeste gegevens duiden op een auto-immuunziekte die gerelateerd is aan omgevings- en genetische factoren. PBC wordt gekarakteriseerd door een T-celgedemedieerde ontsteking van de kleine intralobulaire galgangen. De continue ontsteking leidt tot destructie en verdwijnen van galwegen (ductopenie) met ontwikkeling van toenemende cholestase en leverfibrose, uiteindelijk leidend tot cirrose en leverfalen (17). De naam van de ziekte is ongelukkig aangezien er alleen in een laat stadium sprake is van cirrose.

PBC lijkt geclusterd voor te komen met een gerapporteerde hoge prevalentie in Noord-Engeland, Scandinavië en bepaalde delen van de Verenigde Staten (tot ca. 400 gevallen per miljoen inwoners), terwijl in Australië, Afrika en India de ziekte nauwelijks voor lijkt te komen (18). De ziekte treft voornamelijk (ongeveer 90%) vrouwen met een leeftijd tussen de 30 en 65 jaar. Onder 30-jarige leeftijd komt PBC niet voor. Familieleden van patiënten hebben een sterk verhoogde kans om de ziekte te krijgen (17).

### Symptomatologie

De meest voorkomende symptomen zijn vermoeidheid, jeuk en gewrichtsklachten, doch klachten kunnen ook geheel ontbreken (19). Soms is er bij presentatie al sprake van een vergevorderde ziekte met icterus, hepatomegalie of ascites. PBC is geassocieerd met andere auto-immuunziekten zoals hypothyreoïdie, ziekte van Sjögren, CREST en sclerodermie (17).

### Pathogenese en genetische factoren

De aanwezigheid van autoantistoffen tegen mitochondriën (AMA) bij ca. 90% van de patiënten, de aanwezigheid van autoreactieve T-cellen, de associatie met andere auto-immuunaandoeningen en het vaker voorkomen bij vrouwen pleit voor een auto-immune oorzaak. Er is geen duidelijke associatie met het genetische HLA-profiel. De geografische variatie in prevalentie van PBC suggereert dat omgevingsfactoren van etiologisch belang zouden kunnen zijn. Ook bij PBC wordt verondersteld dat 'mimicking' van epitopen, in combinatie met een genetische aanleg, van pathogenetisch belang is. Een infectieus agens dat aanleiding geeft tot het tot expressie komen van antigenen zou leiden tot vorming van autoreactieve T-cellen, bij PBC gericht tegen de epitheliale cellen van de galgangen (20).

Het ontstaan van AMA zou een 'bystander'-effect zijn. Alleen van AMA van het IgA-subtype wordt gesuggereerd dat ze wel direct pathogeen voor de galgangen zouden zijn (20, 21).

### Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld wanneer aan tenminste twee van de drie volgende criteria wordt voldaan: 1. aanwezigheid van antistoffen tegen mitochondriën; 2. verhoogde alkalische fosfatasespiegels langer dan 6 maanden bestaand; 3. een passend histologisch beeld (17).

Laboratoriumonderzoek toont cholestatische levertestafwijkingen met aanvankelijk meestal een normaal of licht verhoogd serum bilirubine, forse verhogingen van het alkalische fosfatase- en  $\gamma$ -glutamyltransferasegehalte en matige verhoging van de transaminasen. Veelal is het IgM-gehalte karakteristiek verhoogd. Ook het totaalcholesterolgehalte is meestal licht tot matig verhoogd (17).

Antistoffen tegen mitochondriën (AMA) kunnen worden gedetecteerd met een indirecte immunofluorescentie test, waarbij rattennier als substraat wordt gebruikt. Deze techniek heeft echter een beperkte sensitiviteit en specificiteit. AMA kunnen worden onderscheiden in verschillende (M1-M9) subgroepen. Met behulp van ELISA en immunoblottechnieken kunnen antistoffen tegen het recombinante mitochondriale M2-antigeen worden gedetecteerd, die specifiek zijn voor PBC (22). De antistoffen reageren met eiwitten uit het 2-oxo-acid-dehydrogenasecomplex, een familie van enzymen die gelegen is in de binnenste mitochondriale membraan. Hierbinnen zijn vier homologe autoantigenen bekend die betrokken zijn bij de oxidatieve fosforylering. De meeste M2-antistoffen bij PBC-patiënten reageren met het pyru-

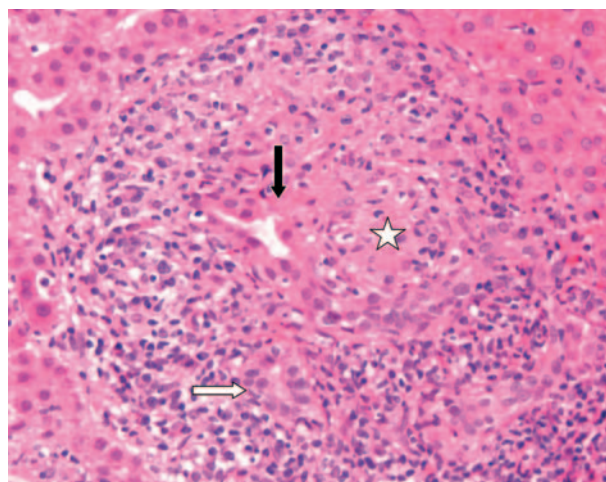
vaatdehydrogenase-E2-complex, maar ook reacties tegen de andere drie autoantigenen of tegen combinaties zijn mogelijk. Een positieve test voor antistoffen tegen M2 is vrijwel bewijzend voor aanwezigheid van PBC, of tenminste suggestief dat de patiënt binnen 5 tot 10 jaar deze ziekte gaat ontwikkelen (22). De meeste AMA zijn van IgG-subtype, maar ook IgA-antistoffen worden beschreven. Deze laatste spelen mogelijk een rol bij beschadiging van het billiaire epitheel (21). Bij ca. 90% van de PBC-patiënten kunnen AMA worden aangetoond. De aanwezigheid van AMA, of de titer van deze antistoffen, heeft echter geen relatie met de mate van ziekteprogressie, de respons op therapie en de uiteindelijke prognose (17).

Naast AMA kunnen bij ca. 70% van de PBC-patiënten ook ANA worden aangetoond. De aanwezigheid van ANA is mogelijk gerelateerd aan een verhoogd risico op leverfalen (anti-centromeerpatroon) en kan tevens duiden een AIH/PBC-overlapsyndroom (17).

Ter bevestiging van de diagnose PBC kan de beoordeling van een leverbiopt behulpzaam zijn. Met name in de vroege stadia kunnen er afwijkingen gevonden worden die kenmerkend zijn voor PBC: aanwezigheid van een portaal lymfocytair ontstekingsinfiltraat, aantasting van galgangen en vorming van granulomen (figuur 1). In latere stadia treedt een toenemende ductopenie en bindweefselvorming op gepaard gaande met hepatocellulaire koperstapeling en uiteindelijk ontstaan van cirrose (20).

### Behandeling en prognose

PBC is een variabel-progressieve ziekte. Het beloop bij AMA-positieve en AMA-negatieve patiënten is vergelijkbaar. Patiënten met asymptomatische ziekte lijken een langere overlevingsduur te hebben dan symptomatische patiënten. De aanwezigheid van cirrose is, zoals bij alle leverziekten, een risicofactor voor het ontwikkelen van hepatocellulair carcinoom. Zonder behandeling ontstaat bij een groot gedeelte van de patiënten de noodzaak tot levertransplantatie. Na transplantatie kan de ziekte bij ongeveer 20% van de patiënten terugkeren in de geïmplanteerde lever (18).



**Figuur 1.** Microscopisch beeld van een portaal gebied in de lever bij primaire biliëre cirrose. Het portaal gebied is vergroot met aanwezigheid van een voornamelijk rondkernig infiltraat van lymfocyten en plasmacellen met granuloomformatie (\*) en destructie (zwarte pijl) en aantasting (witte pijl) van galductuli.

Een curatieve behandeling is niet voorhanden. Helaas zijn corticosteroïden en andere immunosuppressieve, immuunmodulerende of anti-inflammatoire geneesmiddelen nauwelijks tot niet effectief, hetgeen opmerkelijk is gezien de veronderstelde auto-immuun pathogenese. Bij PBC resulteert de ontsteking en vernietiging van galgangen in een retentie van toxische galzuren, leidend tot verdere leverschade. Behandeling met het hydrofiele galzuur ursodeoxycholzuur (UDCA) beïnvloedt de samenstelling van de totale galzuurpool en verlaagt de concentratie van hydrofobe, toxische galzuren. Daarnaast worden ook andere (immuunmodulerende en hepatoprotectieve) werkingsmechanismen verondersteld. Behandeling met UDCA leidt vrijwel altijd tot een aanzienlijke verbetering van de serumlevertesten. Op grond van een groot aantal studies kan tevens worden aangenomen dat deze behandeling de progressie van de ziekte afremt en de uiteindelijke prognose sterk verbetert. UDCA wordt thans dan ook wereldwijd beschouwd als de standaardtherapie voor PBC (18, 19). Behandeling met prednison kan geïndiceerd zijn bij patiënten die naast PBC ook AIH hebben. Een dergelijk overlapbeeld bij PBC is relatief zeldzaam.

### **Primaire scleroserende cholangitis**

#### *Epidemiologie*

Primaire scleroserende cholangitis (PSC) is een progressieve chronische cholestatische leverziekte, die wordt gekarakteriseerd door ontsteking en fibrotische stenosering van de intra- en extrahepatische galwegen. De continue ontsteking, die in wisselende mate ook het leverparenchym aantast, leidt tot destructie van de galgangen en uiteindelijk tot cirrose en de daarbij optredende complicaties (23).

Van de patiënten lijdt 60-80% eveneens aan een inflammatoire darmziekte (colitis ulcerosa en -in mindere mate- de ziekte van Crohn), terwijl omgekeerd ongeveer 5% van de patiënten met IBD PSC ontwikkelt (23). Daarnaast komt PSC niet zeldzaam voor in combinatie met auto-immuunhepatitis (24).

PSC komt vaker bij mannen dan bij vrouwen voor met een ratio van 3:1. De gemiddelde leeftijd bij diagnose ligt bij ca. 40 jaar. De prevalentie wordt geschat op ca. 1:100.000 bij mannen en 0.5: 100.000 bij vrouwen (23). De ziekte komt ook bij kinderen voor waarbij het dan meestal een overlapbeeld betreft met AIH (25).

#### *Symptomatologie*

Klachten kunnen ontbreken of, afhankelijk van stadium en optreden van symptomatische galwegstricturen, variëren van vermoeidheid, jeuk en bovenbuikpijn tot geelzucht, koorts met koude rillingen of ascites. Bij PSC kunnen zich, onafhankelijk van het stadium van de ziekte, uitgesproken ('dominante') galwegstenosen ontwikkelen die aanleiding kunnen geven tot het binnen korte tijd ontwikkelen van icterus en van bacteriële cholangitis (23).

#### *Pathogenese en erfelijke factoren*

De oorzaak van PSC is niet bekend, maar de sterke

relatie met inflammatoire darmziekten en verschillende immunologische afwijkingen suggereren een mogelijke auto-immune etiologie (26). Net als bij AIH kunnen ANA, SMA of pANCA worden aangetoond bij ca.75% van de patiënten. Daarnaast wordt er histologisch een infiltraat van T-lymfocyten gezien rondom de beschadigde galgangen, compatibel met een immuun-gemedieerd ontstekingsproces. Gezien de sterke associatie met inflammatoire darmziekten is een initiërende rol van darmbacteriën of van intestinale (afbraak)producten, die via de portale route de lever kunnen bereiken, verondersteld. Memory T-cellen zouden jaren na activatie in de darm naar de galgangen kunnen migreren en daar een ontstekingsproces in gang zetten (26).

Bij PSC lijken erfelijke factoren van belang. Eerstegraads familieleden hebben een 100x hoger risico op het ontwikkelen van de ziekte dan de normale bevolking. Er zijn HLA-associaties met HLA-DRw52, HLA-DR4 en HLA-B8 bekend. Daarnaast is een specifiek polymorfisme voor MICA in associatie met PSC beschreven. Ook een variant voor de chemokine-receptor-CCR5-genotype is een aanwijzing voor een genetische aanleg. Deze receptor speelt een rol bij generatie van de T-helper-1-respons (27).

#### *Diagnostiek*

De diagnose PSC berust op het aantonen van de, veelal karakteristieke, vernauwingen en verwijdingen van de galwegen. Dit kan door middel van magnetische resonantie cholangio-pancreaticografie (MRCP) of endoscopische retrograde cholangio-pancreaticografie (ERCP). Leverbiopsie kan de diagnose ondersteunen, met name wanneer peri-cholangiolaire 'uien-schil' fibrose gevonden wordt, doch vaak zijn de bevindingen niet karakteristiek. Belangrijk bij het stellen van de diagnose is ook het zoveel mogelijk uitsluiten van andere aandoeningen die gepaard gaan met galwegstricturen, zoals ischemische en portale biliopathie (28).

Bij ca. 30% van de patiënten wordt een hypergammaglobulinemie waargenomen en bij 40-50% een lichtverhoogd serum-IgM (29). Zoals eerder beschreven, komen autoantistoffen zoals ANA, SMA, reumafactor en anti-tyroidperoxidaseantistoffen regelmatig voor, maar deze zijn niet specifiek voor de ziekte. Bij 30-80% van de patiënten wordt pANCA aangetoond (28). Deze antistoffen spelen tevens een (beperkte) rol bij de diagnostiek van colitis ulcerosa, een aandoening die sterk geassocieerd is met PSC (30).

#### *Behandeling en prognose*

Het beloop van de ziekte is onvoorspelbaar maar doorgaans langzaam progressief. De mediane duur tot levertransplantatie of dood varieerde in verschillende follow-up studies van 14 tot 18 jaar. Bij patiënten met PSC en 'inflammatory bowel disease' (IBD) is er geen relatie tussen ernst en beloop van deze aandoeningen (28). Er is geen enkele behandeling waarvan is aangetoond dat deze de prognose verbetert. Dit geldt niet voor patiënten met een overlapbeeld van PSC en AIH; immunosuppressieve therapie kan dan zeer effectief zijn. Behandeling met UDCA heeft een

significant effect op de afwijkende laboratorium levertesten, maar of dit gepaard gaat met een gunstig effect op het natuurlijk beloop van de ziekte is onvoldoende gedocumenteerd. Levertransplantatie is een effectieve behandeling voor patiënten met onbehandelbare complicaties of toenemende leverinsufficiëntie. Na transplantatie ligt de 5-jaarsoverleving rond de 70% (31). Na transplantatie kan de ziekte in de nieuwe lever terugkeren. Bij PSC is er een sterk verhoogd risico op ontwikkeling van cholangiocarcinoom en, bij patiënten die tevens IBD hebben, op coloncarcinoom. In een Nederlandse cohortstudie was de 10-jaarsincidentie van cholangiocarcinoom 7% en die van coloncarcinoom 9% (32).

### **Auto-immune pancreatico-cholangitis**

#### *Epidemiologie*

De laatste jaren wordt in toenemende mate een vierde auto-immuunaandoening van de lever onderscheiden, die steeds ook gepaard gaat met alvleesklierontsteking (33). Voor deze aandoening is de naam auto-immune pancreatico-cholangitis (APC) gesuggereerd (34). Er zijn geen gegevens betreffende prevalentie of incidentie. Waarschijnlijk komt APC vaker voor dan tot nu toe wordt aangenomen, maar wordt de ziekte veelal (nog) niet herkend. Patiënten worden dan onterecht geclassificeerd als 'pancreaskopcarcinoom', 'PSC met chronische pancreatitis', 'secundaire scleroserende cholangitis na Whipple-operatie', etc. De ziekte komt vooral, doch niet uitsluitend, voor bij ouderen met meestal een presentatie tussen de 55 en 75 jaar. Ongeveer 90% van de patiënten is van het mannelijke geslacht. Opvallend is dat in Nederland vooral de combinatie van auto-immune pancreatitis en cholangitis wordt gevonden, terwijl in landen als Japan met name gerapporteerd wordt over auto-immune pancreatitis (23).

#### *Symptomatologie*

De meest voorkomende presentatie is die met gewichtsverlies en geelzucht. Het gewichtsverlies berust vooral op endo- en exocriene pancreasinsufficiëntie en de icterus op vernauwing van de distale ductus choledochus op basis van inflammatoire vergroting van het pancreaskopgebied. Pijn staat niet op de voorgrond en is meestal afwezig. Gezien deze kliniek wordt in eerste instantie veelal gedacht aan aanwezigheid van een pancreaskopcarcinoom en een deel van de patiënten ondergaat hiervoor, achteraf onterecht, pancreaticoduodenectomie (Whipple-operatie). Gelijktijdig met de verschijnselen samenhangend met de pancreatitis kan er sprake zijn van stenosen hogerop in de galwegen, die vaak het meest uitgesproken zijn in het hilaire gebied van de lever. Bij een deel van de patiënten treden deze afwijkingen pas weken tot maanden op na de initiële presentatie of na genoemde operatie. Bij APC kunnen de klachten en bevindingen sterk wijzen op pancreas- (kop)carcinoom, cholangiocarcinoom, PSC of ischemische galwegstenosen. Het beloop in de tijd is sterk variabel en spontane exacerbaties en remissies zoals

bij AIH kunnen voorkomen. Onbehandeld leidt APC waarschijnlijk in de meeste gevallen tot levercirrose. APC is geassocieerd met een aantal andere aandoeningen, met name het syndroom van Sjögren en retroperitoneale fibrose, doch niet met inflammatoire darmziekten (33).

#### *Pathogenese en genetische factoren*

Het ontstaansmechanisme van APC is niet duidelijk. Het gecombineerd voorkomen van APC met aandoeningen als het syndroom van Sjögren suggereert een mogelijke auto-immune genese. Mogelijk spelen antistoffen tegen 'carbonic' anhydrase II (CA-II) en lactoferrine een rol, maar deze zijn niet specifiek voor APC en komen ook bij andere auto-immuunaandoeningen voor. Het is echter mogelijk dat er een epitooptverschil is, of een verschil in presentatie van het targetantigeen in het pancreas. Het merendeel van de patiënten heeft verhoogde IgG- en/of IgG4-serumspiegels. IgG4 is in staat om de complementfactor C1q te binden en zo de klassieke complementroute te activeren. Het verhoogde serum IgG4-gehalte wordt bij geen enkele andere auto-immuunziekte aangetroffen en dit gegeven lijkt een sleutel bij het ontrafelen van de pathogenese van deze aandoening. Het ontstekingsinfiltraat in het pancreas bevat overwegend CD4<sup>+</sup>-T-cellen, B-cellen en IgG4-positieve plasmacellen. Het moet blijken of dit autoreactieve T-cellen zijn of dat het cytokineprofiel van deze cellen een rol speelt bij het in stand houden van de ontsteking (35). Voor de Japanse groep APC patiënten lijkt er een HLA-DR-associatie te bestaan (36).

#### *Diagnostiek*

De diagnose berust op een combinatie van klinische, radiologische, histologische en laboratoriumbevindingen (33). Beeldvormend onderzoek kan een diffuse zwelling van het pancreas tonen. De ductus pancreaticus heeft een atypisch irregulair kaliber met soms uitgesproken stenosen. In de distale choledochus kan een stenose voorkomen samenhangend met de ontsteking van het pancreas en tegelijkertijd of later kunnen er stenosen gevonden worden van de intrahepatische galwegen, met name in het hilaire gebied. Vaak is er daarbij een opvallende corona van perifeer gedilateerde galwegen (figuur 2). Het verhoogde IgG- of IgG4-gehalte is van groot diagnostisch belang. Daarnaast kunnen ook autoantistoffen worden aangetoond zoals ANA, antilactoferrine en anti-CA-II-antistoffen en reumafactoren. Geen van deze antistoffen is echter specifiek voor APC en hun diagnostische betekenis is beperkt (37).

Bij de meeste patiënten zijn er afwijkingen in de levertesten die wijzen op cholestase. Vaak is er diabetes mellitus en ook exocriene pancreasinsufficiëntie met een verlaagd feceselastasegehalte. Histologisch is APC een chronisch immuungemedieerd fibro-inflammatoir proces. Het wordt gekenmerkt door ontstekingsinfiltraten bestaande uit lymfocyten, plasmacellen en vaak ook eosinofielen in pancreas en galwegen. Leverbiopsie toont meestal weinig specifieke afwijkingen (35).

Bij patiënten met APC kunnen ook verhoogde serumspiegels van tumormarkers zoals CA19-9 gevonden worden. Doorgaans zijn deze echter beduidend lager dan bij pancreas- of galwegcarcinoom (33).

#### Behandeling en prognose

In tegenstelling tot patiënten met PSC reageren APC-patiënten goed op behandeling met corticosteroiden. Gebleken is dat met prednisontherapie de galwegstenosen reversibel kunnen zijn en er een meestal snelle klinische verbetering optreedt (34). Langetermijnstudies betreffende APC zijn niet voorhanden en de prognose, al dan niet met behandeling, is nog niet goed gedocumenteerd. De voorlopige indruk is dat de ziekte onbehandeld doorgaans een geleidelijk progressief karakter heeft en kan leiden tot levercirrose en leverfalen, terwijl met behandeling de ziekte bij een groot deel van de patiënten geïnactiveerd kan worden (33).

#### Conclusie

AIH, PBC, PSC en APC zijn immuungemedieerde aandoeningen, waarbij de reactie waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een (onbekende) externe stimulus welke leidt tot een auto-immunreactie. Hoewel in alle gevallen de lever en/of galwegen betrokken zijn bij het ontstekingsproces, presenteren deze ziektes zich verschillend. In tabel 2 is een samenvatting weergegeven van de belangrijkste kenmerken van de in dit artikel beschreven ziektebeelden.



**Figuur 2.** Endoscopisch retrograad cholangiogram bij patiënt met APC die eerder een Whipple-operatie onderging. Er is een percutane galdrain in het linker galwegsysteem aanwezig. Sterk afwijkend aspect van de intrahepatische galwegen met uitgesproken hilaire stenosing en perifere dilataties.

**Tabel 2.** Beknopt overzicht met kenmerken van auto-immune leverziekten

Ziekte	Epidemiologie	Symptomatologie	Genetische factoren	Diagnostiek	Behandeling en prognose
AIH	- prevalentie 20-200/10 <sup>6</sup> - v > m - 15-25 jaar en 50-65 jaar	- vermoeidheid, malaise, gewrichtspijnen - onset: sluipend of acuut	- geen grote erfelijke component - HLA-DR3-, -DR4-associatie	- uitsluiten andere oorzaken van hepatitis (viraal, toxisch) - IgG↑↑ - autoantistoffen: ANA, SMA, pANCA, anti-SLA, anti-LKM-1	- prednison + azathioprine - bij bereiken remissie goede prognose
PBC	- prevalentie geografisch gebonden - v >> m - 30-65 jaar, nooit bij kinderen	- vermoeidheid, jeuk, gewrichtsklachten - associatie andere AIZ	- erfelijke component - geen HLA-associatie	- alkalische fosfatase ↑ (> 6 maanden) - AMA (M2) - histologie	- UDCA - variabel progressief verloop
PSC	- prevalentie 0,5-1 /10 <sup>5</sup> - m > v  - rond 40 jaar, kan ook bij kinderen	- wisselende klachten: vermoeidheid, jeuk, geelzucht, koorts -relatie met IBD	- lijkt erfelijke component: hoog risico binnen families - HLA-DRw52-, -DR4- en -B8-associatie	- beeldvormend onderzoek - Ig totaal ↑ (30%), IgM ↑ (40-50%) - geen specifieke autoantistoffen (ANA, SMA, reumafactor, pANCA)	- geen effectieve medicamenteuze therapie - langzaam progressief
APC	- prevalentie onbekend - m >> v - 55-75 jaar	- gewichtsverlies, geelzucht	- geen gegevens erfelijke component - HLA-DRB10405, - DQB10401-associatie in Japan	- IgG4↑↑ - geen specifieke autoantistoffen (ANA, anti-lactoferrine, anti-CAII) - beeldvormend onderzoek	- goede respons op corticosteroiden

AIH: auto-immune hepatitis, PBC: primaire biliare cirrhose, PSC: primaire scleroserende cholangitis, APC: auto-immune pancreatico-cholangitis, v: vrouw, m: man, IBD: inflammatoire darmziekten, Ig: immunoglobuline, ANA: antinucleaire antistoffen, SMA: anti-('smooth muscle')gladdespierantistoffen, pANCA: perinucleaire antineutrofielencytoplasma-antistoffen, SLA: 'soluble liver antigen'-antistoffen, LKM-1: 'liver-kidney membrane'-type-1-antistoffen, AMA: antimitochondriale(M2)-antistoffen, UDCA: ursodeoxycholzuur.

## Literatuur

1. Czaja AJ. Current concepts in autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* 2005; 4: 6-24.
2. Michalska Z, Radowska D, Staike P, Sikorska K, Lakomy A, Witzczak-Malinowska K, Bakowska A, Stolarczyk J, Trocha H, Pawiak A, Kowalik M. Autoimmune hepatitis in the material of Department and Regional Hospital of Infectious Diseases in Gdansk. *Med Sci Monit* 2003; 9: 49-54.
3. Gohar S, Desai D, Joshi A., Bhaduri A, Deshpande R, Balkrishna C, Chawla M, Rodrigues C, Joshi VR. Autoimmune hepatitis: a study of 50 patients. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22: 140-142.
4. Czaja AJ. Diverse manifestations and evolving treatments of autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005; 51: 313-333.
5. Czaja AJ. Understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1224-1231.
6. Bakker-Jonges LE, Borg PCJ ter, Buuren HR van, Hooijkaas H. Een retrospectieve studie naar de rol van antistoffen tegen oplosbaar ('soluble') leverantigeen en van andere autoantistoffen bij de diagnostiek van auto-immuun hepatitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 490-494.
7. Zachou K, Rigopoulou E, Dalekos GN. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *J Autoimmune Dis* 2004; 1: 2.
8. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, Underhill J, Durr R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 658-664.
9. Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bogdanos DP, Muratori L, Bianchi F, Williams R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cytochrome P4502D6(193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. *J Immunol* 2003; 170: 1481-1489.
10. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Impairment of CD4(+)/CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* 2004; 41: 31-37.
11. Czaja AJ, Strettell MD, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Donaldson PT, Williams R. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 25: 317-323.
12. Czaja AJ, Cookson S, Constantini PK, Clare M, Underhill JA, Donaldson PT. Cytokine polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 645-652.
13. Bittencourt PL, Palacios SA, Cancado EL, Porta G, Carrilho FJ, Laudanna AA, Kalil J, Goldberg AC. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphisms do not confer susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2 in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1616-1620.
14. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
15. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006; 43: S132-144.
16. Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 413-419.
17. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1261-1273.
18. Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002; 123: 1044-1051.
19. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004; 53: 865-870.
20. Giorgini A, Selmi C, Invernizzi P, Podda M, Zuin M, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis: solving the enigma. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 185-193.
21. Fukushima N, Nalbandian G, Van De Water J, White K, Ansari AA, Leung P, Kenny T, Kamita SG, Hammock BD, Coppel RL, Stevenson F, Ishibashi H, Gershwin ME. Characterization of recombinant monoclonal IgA anti-PDC-E2 autoantibodies derived from patients with PBC. *Hepatology* 2002; 36: 1383-1392.
22. Gershwin ME, Ansari AA, Mackay IR, Nakanuma Y, Nishio A, Rowley MJ, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against epithelial cells. *Immunol Rev* 2000; 174: 210-225.
23. Macfaul GR, Chapman RW. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 288-293.
24. van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 33: 543-548.
25. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-553.
26. Worthington J, Cullen S, Chapman R. Immunopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 28: 93-103.
27. Eri R, Jonsson JR, Pandeya N, Purdie DM, Clouston AD, Martin N, Duffy D, Powell EE, Fawcett J, Florin TH, Radford-Smith GL. CCR5-Delta32 mutation is strongly associated with primary sclerosing cholangitis. *Genes Immun* 2004; 5: 444-450.
28. Charatcharoenwithaya P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 75-82.
29. Milligen van Wit AW de, Deventer SJ van, Tytgat GN. Immunogenetic aspects of primary sclerosing cholangitis: implications for therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 893-900.
30. Linskens RK, Mallant-Hent RC, Groothuisink ZM, Bakker-Jonges LE, van de Merwe JP, Hooijkaas H, von Blomberg BM, Meuwissen SG. Evaluation of serological markers to differentiate between ulcerative colitis and Crohn's disease: pANCA, ASCA and agglutinating antibodies to anaerobic coccoid rods. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1013-1018.
31. Cullen SN, Chapman RW. Review article: current management of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 933-948.
32. Vleggaar FP. Advances in classification, prognostication and treatment of immunocholangitis. Thesis, Erasmus Medical Centre Rotterdam 2000.
33. van Buuren HR, Vleggaar FP, Willemien Erkelens G, Zondervan PE, Lesterhuis W, Van Eijck CH, Puylaert JB, Van Der Werf SD. Autoimmune pancreatocholangitis: a series of ten patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006; 243: 70-78.
34. Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354: 43-44.



35. Ketikoglou I, Moulakakis A. Autoimmune pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 211-215.
36. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122: 1264-1269.
37. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573-581.

## Summary

*Autoimmune diseases of the liver. Bakker-Jonges LE, van Buuren HR. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 281-289.*

Autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) and autoimmune pancreatico-cholangitis (APC) are chronic autoimmune liver diseases of unknown cause which may all lead to cirrhosis and liver failure. Diagnosis is based on a combination of clinical, laboratory, radiological and histological findings. Laboratory

investigations are of key importance with respect to diagnosis, prognosis and for monitoring disease activity and response to therapy. Characteristic findings in AIH are the presence of antinuclear, anti-smooth muscle and anti-soluble liver antigen (SLA) antibodies and elevated IgG-serum levels. Presence of antimitochondrial antibodies and elevated serum-IgM levels are important for diagnosing PBC. In PSC no typical autoantibodies are found and diagnosis is mainly based on biliary imaging. APC patients usually have increased serum IgG or IgG4 levels. AIH and PBC mainly affect women. For both diseases effective therapy, prednisone/azathioprine and urodeoxycholic acid respectively, is available. PSC and APC predominantly affect men. For PSC no effective medical treatment has been established. Liver transplantation is an option in the late stage of the disease. APC can be effectively treated with prednisone. AIH can occur in patients who also suffer from PBC or PSC. In patients with this overlap syndrome immunosuppressive therapy is usually indicated.

*Keywords: autoimmune hepatitis; primary biliary cirrhosis; primary sclerosing cholangitis; autoimmune pancreatico-cholangitis; autoantibodies; PBC; PSC; APC*

*Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 289-295*

## ANCA en vasculitis, een complexe relatie

P.C. LIMBURG<sup>1</sup> en C.G.M. KALLENBERG<sup>2</sup>

De ontdekking van autoantistoffen tegen cytoplasmatische bestanddelen van neutrofielen (ANCA) in het bloed van patiënten met vasculitis van de kleine vaten heeft sterk bijgedragen aan de diagnostiek van deze aandoeningen en aan het pathofysiologisch denken over het mechanisme van deze ziekten. De vasculitis is een indirect gevolg van de interactie tussen aan het endotheel gehechte geactiveerde neutrofielen, bijvoorbeeld tijdens een infectie, en tegen deze neutrofielen gerichte autoantistoffen. De belangrijkste ANCA-antigenen zijn proteinase 3 (PR3) en myeloperoxydase (MPO). Autoantistoffen tegen deze eiwitten zijn in meer of mindere mate specifiek geassocieerd met de verschillende vormen van vasculitis van kleine vaten. Serologische detectie van deze autoantistoffen dient bij voorkeur uitgevoerd te worden middels een combinatie van een indirecte immunofluorescentietest op humane granulocyten en een antigeenspecifieke test, zoals een al dan niet geautomatiseerde ELISA test of een immunoblottest. Hierover bestaan internationale consensus afspraken.

*Laboratorium Centrum en Afdeling Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde<sup>1</sup> en Afdeling Interne Geneeskunde<sup>2</sup>, Universitair Medisch Centrum Groningen*

Correspondentie: prof.dr. P.C. Limburg, Afdeling Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde UMCG, Hanzeplein 1, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.  
E-mail: p.c.limburg@lc.umcg.nl

*Trefwoorden: ANCA, antistoffen; antineutrofiel-cytoplasmatische; proteinase-3; glomerulair basaalmembraan; myeloperoxydase; anti-MPO, anti-GBM, anti-PR3, cANCA; vasculitis; ziekte van Wegener, polyangiitis, Churg-Strauss*

Vasculitis is een verzamelnaam voor ziekten die gekarakteriseerd worden door acute of chronische ontsteking van bloedvaten, zich uitend in microscopische en macroscopische schade aan de bloedvaatwand en ischemische schade aan weefsels of organen die voor de bloedvoorziening afhankelijk zijn van de aangedane bloedvaten. De klinische manifestaties worden bepaald door de aard en lokalisatie van de aangedane bloedvaten en door de aard en omvang van de ontstekingsreactie. Vasculitis kan een secundaire manifestatie zijn van een systemische auto-immuunziekte, zoals gesystematiseerde lupus erythematosus (SLE), of van infectieuze aandoeningen. In deze gevallen wordt de vasculitis vooral veroorzaakt door depositie van gevormde immunocomplexen, of door vorming in situ van immunocomplexen. Depositie van deze immunocomplexen is dan veelal aantoonbaar in biopten van aangedane vaten. Vasculitis kan ook een op zich staande ziekte zijn zonder een aanwijsbare andere onderliggende ziekte en we spreken dan van een primaire of idiopathische vasculitis. De primaire vasculitiden worden ingedeeld op basis van de grootte van de aangedane vaten en de histopathologie van de lesies in combinatie met klinische verschijnselen.