

Titel: Glat muskel antistof og øvrige autoantistoffers rolle i udredning af autoimmun levergaldevejssygdom

Indeksering/søgeord:

Forfattergruppe: Trine Korsholm, Anna Christine Nilsson, Karen Buch Lauridsen, Kerstin Soelberg, Jakob T. Bay, Hans Jakob Hartling, Frank Hinnerfeldt, Søren T. Lillevang.

Godkendt af: Trine Korsholm, Anna Christine Nilsson, Karen Buch Lauridsen, Kerstin Soelberg, Jakob T. Bay, Hans Jakob Hartling, Frank Hinnerfeldt, Søren T. Lillevang.

Godkendt dato: Høringsversion godkendt 26.6.2024

Revisions dato:

Standarden er i høring ved følgende selskaber (høringsfrist 1.11.2024):

Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi

Målgruppe

Standarden henvender sig til

- Klinikere, der rekvirerer analyse for glat muskel antistof (GMA) og øvrige relevante autoantistoffer på mistanke om autoimmun lever-galdevejssygdom
- Laboratorier, der udfører analyse for glat muskel antistof (GMA) og øvrige relevante autoantistoffer associeret til autoimmun lever-galdevejssygdom

Baggrund

Diagnose af autoimmun lever-galdevejssygdom baseres på en kombination af kliniske, biokemiske, immunologiske og histologiske elementer samt eksklusion af viral, toksisk, metabolisk og genetisk leversygdom (1, 2).

Serologisk udredning med analyse for autoantistoffer ved mistanke om autoimmun lever-galdevejssygdom anvendes som led i diagnostik og for nogle antistoffers vedkommende også til klassificering. Enkelte antistoffer har tillige prognostisk værdi.

Der er stor forskel på de enkelte antistoffers sensitivitet og specificitet for autoimmun lever-galdevejssygdom, og de skal derfor tolkes med omhu. Kendskab til antistofferne, herunder indikation, analyseprincip og performancekarakteristika er en forudsætning for optimal anvendelse af resultater i diagnostisk øjemed.

I standarden gennemgås indikation for og tolkning af autoantistoffer associeret til autoimmun lever-galdevejssygdom.

Analyseprincipper, herunder anbefalet teknik samt principper for resultatafgivelse, gennemgås målrettet de udførende laboratorier.

Definition af patientgruppe

Patienter mistænkt for autoimmun lever-galdevejssygdom, herunder autoimmun hepatitis (AIH), primær biliær kolangitis (PBC) og primær skleroserende kolangitis (PSC), samt overlapssyndromer.

Formål:

Formålet med retningslinjen er:

- At medvirke til en ensretning af indikationer for rekvirering af analyser
- At øge kendskabet til analysernes diagnostiske værdi og derved medvirke til optimal tolkning af analyseresultater
- At medvirke til diagnostik med ensartet, høj kvalitet på tværs af landet
- Vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet

Forkortelser og definitioner

AIH: Autoimmun hepatitis

AIH-1: AIH type 1

AIH-2: AIH type 2

ANA: Anti-nukleære antistoffer. Vævs- og artsuspecifikke antistoffer rettet mod kerne- (og cytoplasmatiske samt mitotiske) antigener. Diagnostisk værdi ved immuninflammatoriske sygdomme, herunder ANA-associerede bindevævssygdomme og autoimmun leversygdom.

ANCA: Anti-neutrofilocyt cytoplasmatisk antistof

AMA: Anti-mitochondrie-antistoffer

ASC: Autoimmun skleroserende kolangitis (juvenil)

GMA: Glat muskel antistof

Gp210: Nuclear pore membrane glycoprotein 210

HEp-2: Humane epitheliale celler

ICAP: International Consensus on ANA Patterns (ANAPatterns.org)

IIF: Indirekte immunfluorescens

LC-1: Lever cytosol type-1 (proteinet efterfølgende defineret som Formimidoyltransferase-cyclodeaminase)

LKM1: Liver kidney microsome type 1 (proteinet efterfølgende defineret som Cytochrom P450 2D6)

PBC: Primær biliær kolangitis

PSC: Primær skleroserende kolangitis

SLA/LP: Solubelt lever antigen/lever pancreas (proteinet efterfølgende defineret som O-phosphoseryl-tRNA(Sec) selenium transferase)

Solid phase assay: Betegnelse for immunoassays, hvor en immunologisk aktiv substans (eks. antigen) er bundet fast til en overflade (eks. mikrotiterbrønd, bead, tube, mm) og øvrige reaktanter (eks. antistoffer) findes frit i opløsning. Anvendes hyppigt til at analysere protein-protein interaktioner, herunder antigen-antistof binding. Eksempler er enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA), fluorescence enzyme immunoassay (FEIA) og kemiluminiscens (CLIA)

Sp100: Nuclear autoantigen Sp100

Anbefaling:

Serologisk udredning ved mistanke om AIH	Anbefalet screeningsmetode
<p>P-Glat muskel-Ab(IgG, imm.flu)</p> <p>Synonymer: GMA, SMA</p>	<p>IIF på vævssnit (mave, lever og nyre)</p> <p>Voksne: screeningsfortynding 1:40</p> <p>Børn: screeningsfortynding 1:20</p>
<p>P-Selenium transferase-IgG [SLA]</p> <p>Synonymer: Anti-SLA, -solubelt lever antigen</p>	<p>Solid phase assay</p> <p>(detekteres ikke med IIF)</p>
<p>P-Cytochrom P450 2D6-IgG [LKM1]</p> <p>Synonymer: Anti-LKM-1, -liver-kidney-microsome</p>	<p>Solid phase assay</p> <p>Detekteres også med IIF på vævssnit (mave, lever og nyre), men med lavere sensitivitet end solid phase assays</p>
<p>P-Lever cytosol type-1-IgG</p> <p>Synonymer: Anti-LC1, -lever cytosol</p>	<p>Solid phase assay</p> <p>Detekteres også med IIF på vævssnit (mave, lever og nyre), men med lavere følsomhed end solid phase assays</p>
<p>P-Actin-IgG</p> <p>Synonymer: Anti-F-Actin</p>	<p>IIF på dedikerede celler (høj specificitet)</p> <p>Kun stærkt positive resultater har høj specificitet for AIH, når der anvendes solid phase assays</p>
<p>P-ANA (mønster, imm.flu.) gruppe</p> <p>Synonymer: ANA, HEp-2</p>	<p>IIF på HEp-2 celler</p> <p>Kan udføres, hvis ANA er påvist ved IIF på vævssnit (mave, lever og nyre).</p>

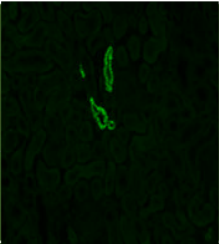
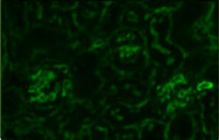
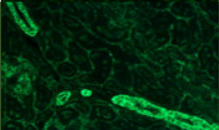
Tolkning ved fund af AIH-associerede antistoffer

Diagnosen AIH forudsætter karakteristisk histologi og udelukkelse af virale, arvelige, metaboliske, kolestatiske og lægemiddelinducerede sygdomme, der kan ligne AIH.

Diagnose understøttes yderligere af forhøjede plasma-aminotransaminaser, forhøjet serum-IgG og i højere eller mindre grad af tilstedeværelse af autoantistoffer (se nedenfor):

P-Glat muskel-Ab(IgG, imm.flu):

Glat muskel antistof påvist ved immunfluorescens på trippel-vævssnit ses hos op mod 85% af patienter med AIH type I. Ved positivt resultat har det påviste mønster stor betydning for tolkning: 3 forskellige mønstre kan identificeres med immunfluorescens:

Mønster	Fluorescerende strukturer i nyrevæv		Klinisk association
V	Kar: Arterievæg		Ofte uspecifikt fund AIH Non-AIH inflammatorisk leversygdom Non-lever autoimmune sygdomme Virale infektioner Raske
VG	Kar: Arterievæg Glomeruli: Mesangiet		Højere specificitet for AIH
VGT	Kar: Arterievæg Glomeruli: Mesangiet Tubuli: Intracellulære fibriller i nyretubuli		Høj specificitet for AIH

Kun GMA-mønstret (VGT) har høj specificitet for autoimmun hepatitis. GMA (VG) har lavere specificitet, og GMA (V) er relativt uspecifikt og bør ikke tillægges selvstændig diagnostisk betydning, da det ses ved andre inflammatoriske tilstande, virale infektioner (inkl. HBV/HCV), malignitet samt hos raske personer. Op mod 20% af GMA-positive AIH-patienter har dog ikke VG eller VGT-mønster, og specificiteten for GMA (V) stiger betydeligt ved titre > 1:80.

Det skal tilføjes, at den positive prædiktive værdi af fund af GMA – uanset mønster – er lav, hvis patienten har normal leverfunktion.

P-selenium transferase-Ab(IgG) (SLA):

Påvises hos 15-25% af patienter med AIH (ses både ved AIH-1 og AIH-2). Antistoffet har meget høj specificitet for AIH (99%). Er beskrevet at være associeret til tidligt relaps efter behandlingsophør og behov for vedvarende immunsuppression og har således potentiel prognostisk værdi.

P-Cytochrom P450 2D6-IgG (LKM1):

Påvises hos hovedparten af patienter med AIH-2. Antistoffet er ikke højspecifikt, da det også kan påvises hos 10-15% af patienter med kronisk hepatitis C virus (HCV) infektion. De novo antistoffer efter levertransplantation er associeret med graft-AIH. Styrken af antistoffet korrelerer med sygdomsaktivitet, og ESPGHAN guidelines anbefaler at anvende analysen til monitorering.

P-FTCD-Ab(IgG) (LC1):

Påvises hos op mod 1/3 af patienter med AIH-2. Co-eksisterer ofte med anti-LKM-1 antistoffer, men er potentielt eneste serologiske fund hos ca. 10% af patienter med AIH-2.

P-ANA (mønster, imm.flu.) gruppe

Tilstedeværelse af ANA er associeret til AIH-1, hvor homogent og/eller plettet mønster er de hyppigst forekommende mønstre. Udredning af kernemønster med specifikke antistoffer er uden kendt klinisk/diagnostisk værdi og anbefales ikke, med mindre anden ANA-associeret sygdom – herunder PBC – mistænkes. Fund af ANA er helt uspecifikt, men tilstedeværelse af øvrige AIH-associerede antistoffer i tillæg til ANA øger sandsynligheden for diagnosen betydeligt.

ANA som isoleret serologisk fund kan også ses ved øvrige leversygdomme, herunder PSC, viral hepatitis, non-alkoholisk fedt lever sygdom og kronisk alkohol-associeret leversygdom, ved øvrige immuninflammatoriske sygdomme samt hos en mindre andel af tilsyneladende raske.

OBS! vedr. ANA i International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) diagnostiske scoringskriterier: Den lave specificitet fordrer yderst kritisk tolkning af ANA, såfremt de diagnostiske scoringskriterier anvendes til at sandsynliggøre diagnosen. Endvidere skal man være opmærksom på, at de ANA-titre, der indgår i kriterierne (1:40, 1:80 og >1:80), er baseret på detektion med indirekte immunfluorescens på trippel-vævssnit fra rotte. Standard analyse for ANA (IIF på HEp-2 celler) har en betydeligt højere sensitivitet, hvorfor kun høje titre ($\geq 1:160$) bør være pointgivende, såfremt de diagnostiske kriterier anvendes.

Serologisk udredning ved mistanke om PBC	Anbefalet screeningsmetode
<p>P-Mitochondrie-Ab</p> <p>Synonymer: AMA</p>	<p>Solid phase assay (PDC-E2/M2/MIT3)</p> <p>Detekteres også med IIF på vævssnit (mave, lever og nyre) samt i ANA IIF, men med lavere specificitet end solid phase assays</p>
<p>P-Nucleoporin Gp210-IgG</p> <p>Synonymer: Anti-Gp210</p>	<p>Solid phase assay</p> <p>(Ses også i ANA IIF med mønsteret laminer (punktat), ICAP AC-12)</p>
<p>P-Nuclear auto-ag Sp-100-IgG</p> <p>Synonymer: Anti-Sp100</p>	<p>Solid phase assay</p> <p>(Ses også i ANA IIF med mønstret dots (multiple), ICAP AC-6)</p>

Tolkning ved fund af PBC-associerede antistoffer:

Diagnosen PBC er karakteriseret ved kolestase, forhøjet levertype p-basisk fosfatase, p-gamma-glutamyltransferase (GGT) og IgM samt serologisk reaktivitet i form af mitokondrie-antistoffer (AMA) og/eller specifikke ANA (anti-Gp210/-Sp100) i kombination med histologiske tegn på kronisk, granulomatøs, lymfocytær kolangitis af de små galdegange.

P-Mitochondrie-Ab (AMA):

AMA påvist med solid phase assay (PDC-E2 specificitet) har høj sensitivitet (> 90%) og specificitet (99%) for PBC. AMA har høj positiv prædiktiv værdi for PBC – også hos patienter uden biokemisk kolestase og PBC-associerede symptomer.

Niveau af antistofreaktivitet korrelerer ikke med sygdomsaktivitet og er ikke associeret med klinisk outcome.

P-Nucleoporin Gp-210-IgG:

Kan påvises hos omkring halvdelen af AMA-negative PBC-patienter og hos 15-20% af AMA-positive PBC-patienter. Antistoffet er højspecifikt for PBC. Tilstedeværelse af P-Nucleoporin Gp-210-IgG er associeret med øget kolestase, leversvigt og reduceret overlevelse.

P-Nuclear auto-ag Sp-100-IgG:

Påvises hos 20-25% af patienter med PBC (og hos op mod halvdelen af AMA-negative PBC-patienter). Tilstedeværelse af P-Nuclear auto-ag Sp-100-IgG er i europæiske populationer beskrevet at være associeret med højere sygdomsaktivitet og dårligere prognose, men dette er ikke endelig bekræftet i yderligere studier.

P-ANA (mønster, imm.flu.) gruppe kan også udføres ved mistanke om PBC, hvor fund af cytoplasmatisk, retikulær (anti-mitokondrie) fluorescens (AC-21) bør føre til specifik analyse for E2-PDC-antistof, da andre anti-mitokondrie-antistoffer med lav specificitet for PBC kan give samme mønster (AC-21) i IIF ANA. Mønstrene multiple nukleære dots (AC-6) og nukleær envelope (laminer) (AC-12) er også associeret til PBC og bør føre til specifik analyse for henholdsvis P-Nuclear auto-ag Sp-100-IgG og P-Nucleoporin Gp-210-IgG. Centromer mønster ses hos omkring 10% af PBC-patienter.

Serologisk udredning ved mistanke om PSC

Autoantistoffer, herunder glat muskel antistof, ANA og anti-neutrofilocyt cytoplasmatisk antistof (ANCA) ses ofte ved PSC, men der er aktuelt ikke evidens for, at disse eller øvrige kendte autoantistoffer bidrager væsentligt til diagnose eller prognose og anbefales derfor ikke.

OBS vedr. børn: P-ANCA (atypisk) er inkluderet i ESPGHANs foreslåede scoringskriterier for juvenil autoimmun leversygdom.

Autoantistoffer *kan* anvendes differentialdiagnostisk, hvor eksempelvis tilstedeværelse af AMA vil tale imod PSC og for PBC.

Anbefalinger målrettet laboratorier, der udfører analyse for autoantistoffer associeret til autoimmun lever-galdevejssygdom:

- Analyse for GMA bør udføres med IIF på trippelvæv (ventrikel, nyre og lever) fra gnaver
Screeningsfortynding børn: 1:20
Screeningsfortynding voksne: 1:40
- GMA-mønster (V / VG / VGT) og titer (1:20 / 1:40 – minimum \geq 1:80) bør rapporteres
- Ved fund af fluorescens i trippelvæv, der kan være foreneligt med øvrige AIH- eller PBC-associerede antistoffer (AMA, anti-LKM-1, -LC1), bør dette rapporteres i kommentar
- Analyse for antistoffer rettet mod F-Actin bør udføres med IIF på dedikerede celler (tilgængelige solid phase assays har lavere specificitet)
- Laboratorier, der udfører analyse for ANA på patienter mistænkt for autoimmun lever-galdevejssygdom bør tilbyde screening i form af immunmorfologiske teknikker med immunfluorescens (IIF) med HEp-2-celler eller tilsvarende cellelinje (eks. HEp2000) som substrat (se også [ANA Klinisk Immunologisk Standard](#)), da disse patienter ofte har antistofspecificiteter, der ikke detekteres med *solid phase assays*
- Det er afgørende, at rekvirenter har adgang til kompetent rådgivning fra det udførende laboratorium vedrørende svartolkning samt vurdering af indikation for eventuel yderligere udredning
- Kommunikation mellem klinikere og laboratorium bidrager til optimal diagnostik. Laboratorier bør være opsøgende i dialogen med rekvirenterne og have fokus på optimal kommunikation af relevant information vedr. performancekarakteristika af analysemetode samt kommentarer med hjælp til tolkning

Litteratur:

Anbefalingerne vedrørende serologisk udredning ved mistanke om autoimmune lever-galdevejssygdomme i denne standard baseres overvejende på internationale rekommandationer fra European Association for the Study of the Liver (EASL) (1, 4, 6), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (2, 7, 8) samt European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)(9).

Gennemgang af evidens:

GMA:

Den diagnostiske værdi af et positivt resultat for GMA afhænger af det kliniske billede (10). IIF GMA på væv fra gnavere anses for at være *gold standard* til screening for GMA (11). Både antistoftiter og i særdeleshed -mønster er informativt, og sensitivitet og specificitet – og dermed sandsynlighed for diagnosen - afhænger fuldstændigt af disse parametre. GMA-mønster tages dog ikke i betragtning i de foreliggende diagnostiske scoringskriterier (3, 12), men nyere litteratur (10, 13, 14) og senest et studie publiceret af European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER)(15) anbefaler differentiering på mønster ved positivt GMA-resultat. I sidstnævnte rapporteres en *specificitet* af GMA i titre 1:40 / 1:80 for GMA (VGT) på 93% / 93%, for GMA (VG) på 71% / 89% og for GMA (V) på 46% / 72%, og den positive prædiktive værdi er således væsentlig højere for GMA (VGT) end for GMA

(V)(15). Det er væsentligt at pointere, at op mod 20% af GMA-positive AIH-patienter ikke har VG eller VGT-mønster (10, 15), samt at specificiteten for GMA (V) steg betydeligt ved tilstedeværelse i titre > 1:80, hvilket underbygger anbefalingen om titrering af alle positive resultater (15).

Anti-SLA:

Antistoffer rettet mod SLA, hvor target antigenet er identificeret at være O-phosphoseryl-tRNA(Sec) selenium transferase (SEPSECS), kan med aktuelt anvendte teknikker påvises hos 20-30% af patienter med AIH-1 eller AIH-2(16-18). Anti-SLA antistoffer rapporteres at være højspecifikke for AIH med en specificitet ~99%, og nyere studier indikerer, at tilstedeværelse af anti-SLA er associeret med behov for vedvarende immunsuppression(19).

Et tidligere studie indikerede, at anti-SLA var associeret med sværere sygdom og dårligere prognose(20), men i nyere studier på større kohorter var antistoffet ikke associeret med kliniske, serologiske, biokemiske eller histologiske fænotyper, og tilsvarende var der ingen forskel i behandlingsrespons eller mortalitet(19, 21).

Anti-SLA er indeholdt i International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) scoringskriterier for AIH(12) og de foreslåede scoringskriterier for juvenil autoimmun leversygdom (AIH/ASC)(9) og anbefales i såvel EASL som AASLD guidelines(1, 2).

Anti-LKM-1:

Antistoffer rettet mod LKM-1, hvor antigenet er identificeret at være cytokrom P450 2D6, er den primære serologiske markør for AIH-2(10). Antistoffet har høj specificitet for AIH-2, men ses dog også hos ~10% af patienter med HCV(22). Ved tilstedeværelse ved AIH er antistofreaktivitet rapporteret at korrelere med sygdomsgrad og kan muligvis anvendes til monitorering af sygdomsaktivitet (10, 23). Anti-LKM-1 er indeholdt i IAIHG scoringskriterier for AIH(12) og de foreslåede scoringskriterier for juvenil autoimmun leversygdom (AIH/ASC)(9) og anbefales i såvel EASL som AASLD guidelines(1, 2).

Øvrige anti-LKM specificiteter (anti-LKM-2 og -LKM-3) er beskrevet i litteraturen(10). Disse kan ses som LKM-1 lignende fluorescens i trippelvæv, men target-antigenene er forskellige fra LKM-1, kun anti-LKM-3 er associeret til AIH-2 og co-eksisterer oftest med anti-LKM-1 og/eller anti-LC-1 ved AIH-2(10). Anti-LKM-3 er også beskrevet ved kronisk hepatitis delta infektion, mens anti-LKM-2 udelukkende er detekteret ved lægemiddel-induceret hepatotoksicitet(13)

Anti-LC-1:

Antistoffer rettet mod LC-1, hvor target antigenet er formiminotransferase cyclodeaminase, kan påvises hos ca. 1/3 af patienter med AIH-2. Det co-eksisterer med anti-LKM-1 i ca. 50% af tilfældene og hos ~10% af AIH-2 patienter rapporteres det som værende eneste serologiske fund(13). Anti-LC-1 er ikke en del af IAIHG scoringskriterier(12), men anbefales i EASL's udredningsalgoritme(1), og analysen er indeholdt i de foreslåede scoringskriterier for juvenil autoimmun leversygdom (AIH/ASC)(9).

AMA:

I litteraturen beskrives forskellige specificiteter af antistoffer rettet mod mitochondrier, benævnt M1-M9(24). AMA påvist ved PBC er langt overvejende af M2-specificitet, hvor targets inkluderer E2 subunits af pyruvat dehydrogenase complex, PDC-E2, OGDC-E2 og BCOADC-32(25).

AMA påvist med solid phase assay (PDC-E2 specificitet) har høj sensitivitet (> 90%) og specificitet (99%) for PBC(26). Niveau af antistofreaktivitet korrelerer ikke med sygdomsaktivitet og er ikke associeret med klinisk outcome(25).

Studier tyder på, at AMA også har høj positiv prædiktiv værdi for PBC hos patienter uden biokemisk kolestase og PBC-associerede symptomer(27-29). I et multicenter kohortestudie i IAIHG-regi kiggede

man på forekomst og betydning af AMA påvist hos AIH-patienter og fandt, at AMA-positive AIH-patienter havde øget risiko for udvikling af galdegangsaffektion (HR 4.65, 95%CI 1.83-11.8)(30). AMA er indeholdt i EASL og AASLD guidelines(4, 5).

I ANA IIF giver dette antistof anledning til cytoplasmatisk, retikulær (anti-mitokondrie) fluorescens (AC-21). Ved klinisk mistanke om PBC anbefales det at udføre solid phase assay for E2-PDC-specifikt AMA, da øvrige anti-mitokondrie-antistoffer med lavere specificitet for PBC også giver anledning til AC-21 i ANA-IIF.

Anti-Gp210:

Kan påvises hos omkring halvdelen af AMA-negative PBC-patienter og hos 15-20% af AMA-positive PBC-patienter. Antistoffet er højspecifikt for PBC. En række studier indikerer prognostisk værdi af fund af antistoffer rettet mod Gp210, idet disse er rapporteret at findes hos patienter med mere avanceret sygdom (17) og er fundet at være associeret med højere dødelighed, selv hos patienter med normal bilirubin på diagnosetidspunktet (31-33).

Anti-Gp210 er et PBC-specifikt ANA og ses som kernemembran (punktat laminer) (AC-12) mønster i IIF ANA.

Anti-Sp100:

Påvises hos 20-25% af patienter med PBC (og hos op mod halvdelen af AMA-negative PBC-patienter). Tilstedeværelse af P-Nuclear auto-ag Sp-100-IgG er i europæiske populationer beskrevet at være associeret med højere sygdomsaktivitet og dårligere prognose(34, 35), men dette er kontroversielt(36) og ikke bekræftet i andre populationer.

Anti-Sp100 er et PBC-specifikt ANA og kan ses som *multiple nukleære dots* (AC-6) i ANA IIF. Øvrige antistofspecificiteter associeret til dette mønster og PBC er beskrevet, herunder promyelocyt leukæmi protein, sp140 og small ubiquitin-related modifier (SUMO)(34).

ANCA

ANCA påvises hos en betydelig del af patienter med PSC, og det er med IIF overvejende perinukleær ANCA (P-ANCA) og atypisk P-ANCA, der ses hos patienter med PSC. ANCA har traditionelt været anvendt i klinisk praksis som serologisk markør og prædiktør for udvikling af PSC (37), men ANCA generelt har lav specificitet for PSC, og på denne baggrund er den diagnostiske værdi tvivlsom. Eksisterende europæiske og amerikanske guidelines anbefaler ikke analyse for ANCA som en del af den diagnostiske udredning hos voksne(6, 7, 38), og seneste EASL guideline har en stærk anbefaling *imod* anvendelse af autoantistoffer, herunder ANCA, til diagnose og/eller risikostratificering(6). P-ANCA er dog inkluderet i ESPGHANs foreslåede scoringskriterier for juvenil autoimmun leversygdom(9).

Serologiske diagnostiske og prognostiske markører for PSC er ønskelige, og forfattere til enkelte studier argumenterer for PR3-ANCA som lovende serologisk markør for PSC (43, 44). Fundene er dog ikke entydige og kræver bekræftelse i yderligere studier.

ANA-diagnostik ved indikationen autoimmun lever/galdevejssygdom:

For gennemgang af evidens se venligst [ANA Klinisk Immunologisk Standard](#)

Referencer

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004.
2. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671-722.
3. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929-38.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(1):145-72.
5. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019;69(1):394-419.
6. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022;77(3):761-806.
7. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2023;77(2):659-702.
8. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2022;75(4):1012-3.
9. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsöfi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):345-60.
10. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune Hepatitis: Serum Autoantibodies in Clinical Practice. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(2):124-37.
11. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):17-23.
12. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169-76.
13. Dalekos GN, Gatselis NK. Autoimmune serology testing in clinical practice: An updated roadmap for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Eur J Intern Med.* 2023;108:9-17.
14. Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):435-40.
15. Galaski J, Weiler-Normann C, Schakat M, Zachou K, Muratori P, Lampalzer S, et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. *J Hepatol.* 2021;74(2):312-20.
16. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado EL, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut.* 2002;51(2):259-64.
17. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. The clinical usage and definition of autoantibodies in immune-mediated liver disease: A comprehensive overview. *Journal of Autoimmunity.* 2018;95:144-58.
18. Klein R, Berg PA. Significance of antibodies to soluble liver/liver pancreas antigen: experiences in Germany. *Liver Int.* 2010;30(1):155-6; author reply 6-7.
19. Zachou K, Weiler-Normann C, Muratori L, Muratori P, Lohse AW, Dalekos GN. Permanent immunosuppression in SLA/LP-positive autoimmune hepatitis is required although overall response and survival are similar. *Liver Int.* 2020;40(2):368-76.
20. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology.* 2002;35(3):658-64.
21. Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, Heinrich E, Hallensleben M, Manns MP, Vogel A. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2015;62(5):1524-35.

22. Gilman AJ, Le AK, Zhao C, Hoang J, Yasukawa LA, Weber SC, et al. Autoantibodies in chronic hepatitis C virus infection: impact on clinical outcomes and extrahepatic manifestations. *BMJ Open Gastroenterol.* 2018;5(1):e000203.
23. Gregorio GV, McFarlane B, Bracken P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity.* 2002;35(8):515-9.
24. Berg PA, Klein R. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis and other disorders: definition and clinical relevance. *Dig Dis.* 1992;10(2):85-101.
25. Leung KK, Hirschfield GM. Autoantibodies in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2022;26(4):613-27.
26. Hu S, Zhao F, Wang Q, Chen WX. The accuracy of the anti-mitochondrial antibody and the M2 subtype test for diagnosis of primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(11):1533-42.
27. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, Meurisse S, Chazouillères O, Poupon R, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2017;65(1):152-63.
28. 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(6):865-70.
29. Terziroli Beretta-Piccoli B, Stirnimann G, Mertens J, Semela D, Zen Y, Mazzucchelli L, et al. Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase: A neglected clinical entity challenging current guidelines. *J Autoimmun.* 2021;116:102578.
30. Gatselis NK, Zachou K, Loza AJM, Cançado ELR, Arinaga-Hino T, Muratori P, et al. Prevalence and significance of antimitochondrial antibodies in autoimmune hepatitis (AIH): Results from a large multicentre study of the International AIH Group. *Eur J Intern Med.* 2023;116:43-50.
31. Yang F, Yang Y, Wang Q, Wang Z, Miao Q, Xiao X, et al. The risk predictive values of UK-PBC and GLOBE scoring system in Chinese patients with primary biliary cholangitis: the additional effect of anti-gp210. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):733-43.
32. Wesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, Selmi C, Zuin M, Hitchman E, et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43(5):1135-44.
33. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2014;34(3):334-40.
34. Rigopoulou EI, Bogdanos DP. Role of autoantibodies in the clinical management of primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2023;29(12):1795-810.
35. Rigopoulou EI, Davies ET, Pares A, Zachou K, Liaskos C, Bogdanos DP, et al. Prevalence and clinical significance of isotype specific antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 2005;54(4):528-32.
36. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM, Adams D, Alpini G, et al. The challenges of primary biliary cholangitis: What is new and what needs to be done. *J Autoimmun.* 2019;105:102328.
37. Lee W-I, Subramaniam K, Hawkins CA, Randall KL. The significance of ANCA positivity in patients with inflammatory bowel disease. *Pathology.* 2019;51(6):634-9.
38. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2019;68(8):1356-78.

Redaktionel uafhængighed

Retningslinjen/standarden er udviklet uden ekstern støtte.

Interessekonflikt

Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter i forhold til den udarbejdede standard.

HØRING