

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: Version godkendt 1.11.2024

Revisions dato: 1.11.2026

Standarden har været i høring ved følgende selskaber:

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 rekvisition 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)

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

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-antigenerne 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 IAHG 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 IAHG-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, Dezsofi 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.