

# Autoantikörper bei chronischen Lebererkrankungen <sup>1</sup>

WOLF D. KUHLMANN

*Laboratory Diagnostics & Cell Science, 56112 Lahnstein*

---

Chronische Lebererkrankungen können unterschiedliche Ursachen haben. Sie zeichnen sich aus durch heterogene Krankheitsbilder und Krankheitsverläufe. Diagnosen sollen möglichst schnell gestellt werden, um irreversible Schäden und Folgeerkrankungen zu vermeiden. Die Diagnostik stützt sich vornehmlich auf klinische, klinisch-chemische, infektionsserologische und histopathologische Untersuchungen. Der Nachweis von Autoantikörpern gilt als wesentlicher Bestandteil der Diagnostik. Die Histologie des Lebergewebes hilft bei der Abgrenzung von Lebererkrankungen unterschiedlicher Ursache, sie erlaubt die Beurteilung der im Organ vorliegenden Krankheitsaktivität und des konsekutiven Gewebeumbaus. Die essentiellen klinischen Kriterien sowie Therapiemöglichkeiten werden in der S2k Leitlinie *Autoimmune Lebererkrankungen* dargestellt (AWMF-Reg. Nr. 021-27, STRASSBURG CP et al., 2017).

Eine autoimmune Lebererkrankung ist eine eher seltene Erkrankung. Sie kann in jedem Lebensalter auftreten und betrifft vor allem Frauen. Bei Verdacht auf Autoimmunphänomene ist der Nachweis von Autoantikörpern eine wertvolle Hilfe für die Differentialdiagnostik. Dies betrifft alle chronischen Hepatitiden. Die Bestimmung von Autoantikörpern dient der Abgrenzung von schwer zu klassifizierenden Lebererkrankungen einschließlich solchen Erkrankungen, die vornehmlich die Gallengänge betreffen. Autoantikörper sind auch hilfreich bei Verdacht auf Überlappungssyndrome von Lebererkrankungen und Kollagenosen. Autoimmunhepatitiden können mit verschiedenen Autoimmunphänomenen zusammentreffen, z.B. gleichzeitiges Auftreten von Autoimmunhepatitis und Autoimmunthyreoiditis, Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, CREST-Syndrom und Colitis ulcerosa.

Die Ursache von Autoimmunphänomenen ist multifaktoriell. Neben genetischen Faktoren werden Infektionen, Umwelteinflüsse und Fehlregulationen des Immunsystems als Auslöser oder Triggerfaktoren diskutiert (s. *Autoimmune Systemerkrankungen* [https://www.kuhlmann-biomed.de/wp-content/uploads/2020/11/fach\\_leber\\_chron.pdf](https://www.kuhlmann-biomed.de/wp-content/uploads/2020/11/fach_leber_chron.pdf)) Wichtiges Merkmal ist der Nachweis von typischen Autoantikörpern. Für die Diagnostik werden verschiedene serologische Techniken eingesetzt. Hierzu gehören die indirekte Immunfluoreszenz (IFT) mit speziellen Zellpräparaten als antigenes Substrat, ELISA, Immunoblot u.a. Verfahren unter Verwendung von gereinigten und rekombinanten Antigenpräparationen. Antigen spezifische Testformate sind besonders wichtig für die Zuordnung von Antigen-Antikörper-Spezifitäten.

ANA-Screening ist ein wichtiger Bestandteil der serologischen Diagnostik und zwar nicht nur bei Verdacht auf eine Kollagenose, sondern auch bei unklarer Klinik einer Lebererkrankung mit der Möglichkeit einer autoimmunen Ursache. ANA-Screening wird präferentiell mit einem ANA-Immunfluoreszenztest (ANA-IFT) unter Verwendung von Gewebeschnitten durchgeführt. Bei einem positiven Screening-Ergebnis werden anschließend IFT-Muster und Antikörpertiter mit HEp-2-Zellen als Antigen substrat bestimmt. Der ANA-IFT ist vorteilhaft für die Erfassung eines breiten Spektrums von Autoantikörpern. Die mikroskopischen IFT-Muster geben Informationen zu den Zielantigenen, deren Spezifität anschließend mit Antigen spezifischen Testsystemen bestätigt werden muss. IFT-Muster mit Verdacht auf eine autoimmune

---

<sup>1</sup> PDF-Datei auf Anfrage (kuhlmann@immunologie-labor.com)

Lebererkrankung sind z.B. Reaktionen, die auf das Vorliegen von Antikörpern gegen *glatte Muskulatur/Aktin* (SMA), *Sp-100*, (sog. nukleäre Dots, 95-100 kDa Protein), *Kernmembran/Kernporen* (Lamin B-Rezeptor, Nuclear Pore Complex Glykoprotein gp210), *Mitochondrien* und *Zentromere* (bei Overlap) hinweisen. Auch hier müssen die verdächtigen IFT-Muster mittels Antigen spezifischer Assay bestätigt werden.

Autoantikörper können bei chronischen Lebererkrankungen schon nachweisbar sein, wenn klinisches Bild und autoimmune Ursache noch unklar sind. Autoantikörper ermöglichen die Einteilung folgender Hauptformen:

- Autoimmunhepatitis (AIH)
- Primär biliäre Cholangitis (PBC) *syn.* primär biliäre Zirrhose
- Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Der Nachweis von Autoantikörpern ist eine wertvolle Hilfe für die Diagnostik autoimmuner Lebererkrankungen, dennoch ist zu stets beachten, dass auch bei akuten oder chronischen Hepatitiden anderer Ätiologien und sogar bei gesunden Personen „Leber-Autoantikörper“ vorkommen können.

### **Autoimmunhepatitis (AIH)**

Hohe Autoantikörpertiter (IgG Klasse) gegen nukleäre Antigene (ANA) und glatte Muskulatur (SMA) mit Anti-Aktin Spezifität bei gleichzeitiger Erhöhung der IgG Globuline im Serum prägen die AIH Typ I. Die serologischen Marker für hepatotrope Viren sind in der Regel unauffällig. Damit ist die AIH eine Ausschlussdiagnose. Bei gleichzeitig positiver Virus-Hepatitis-Serologie können jedoch differentialdiagnostische Schwierigkeiten bestehen, weil ANA und SMA häufig im Rahmen viraler Infektionen auftreten. Diagnostisch schwierig sind auch Überlappungssyndrome, z.B. bei Vorliegen von Autoantikörpern einer AIH, einer Kollagenose und histologischen Kriterien einer PBC oder PSC.

Die ANA positive AIH wird auch als *lupoide* Hepatitis bezeichnet. Sie ist die klassische und häufigste Form der Autoimmunhepatitis. Mit den nachweisbaren Autoantikörpern wird eine Einteilung in Formen/Subgruppen vorgenommen

- AIH Subgruppe Typ Ia mit Antikörpern gegen nukleäre Antigene (ANA-Typ),
- AIH Subgruppe Typ Ib mit Antikörpern gegen glatte Muskulatur, *Smooth Muscle Antigen* (SMA-/Aktin-Typ),
- AIH Subgruppe Typ II mit Antikörpern gegen *Liver-Kidney-Microsome Antigen* (LKM-Typ), *Leberzytosol Antigen Typ I* (LC-1) und eine früher als eigenständige Subgruppe bezeichnete AIH, i.e.
- **AIH Subgruppe Typ III für eine AIH mit Antikörpern gegen *Soluble Liver Antigen, Leber-Pankreas-Antigen* (SLA/LP Typ). Der SLA/LP-Typ wird jetzt international und in der S2k Leitlinie *Autoimmune Lebererkrankungen* in die **AIH Subgruppe Typ I** eingeordnet.**

Für die AIH wird eine genetische Prädisposition angenommen. Bei Europäern und Nordamerikanern besteht ein erhöhtes individuelles Risiko für eine AIH Typ I bei Trägern von HLA-DR3 (DRB1\*0301, DRB3\*0101) und HLA-DR4 (DRB1\*0401) Allelen. Für AIH Typ II wird eine Assoziation mit HLA-DR3 (DRB1\*0301) und HLA-DR7 (DRB1\*07) diskutiert.

**AIH Typ I** ist die häufigste Form einer chronisch entzündlichen autoimmunen Hepatitis. Das Auftreten von ANA ist typisch, z.B. ANA-Titer > 1:160 mit homogenem oder gesprenkeltem IFT-Muster. Die zugrundeliegende Spezifität der ANA ist oft nicht zu ermitteln. Der ANA-

Nachweis kann auch auf die Assoziation einer Autoimmunhepatitis mit einer Kollagenose hinweisen. Außerdem werden häufig Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA) zusammen mit ANA beobachtet. ANA und SMA sind *per se* nicht spezifisch, weil diese bei vielen Erkrankungen vorkommen können. Relevant ist vor allem die Anti-Aktin Spezifität der SMA Antikörper.

**AIH Typ II (LKM-Typ)** tritt vorwiegend bei Kindern auf und bezieht sich auf den Nachweis von Antikörpern gegen Leber- und Nierenmikrosomen. Spezifisch für AIH Typ II sind solche Antikörper, die mit Cytochrom P450 (CYP 2D6) reagieren (= **LKM 1**). Die Differenzierung verschiedener Anti-LKM Spezies ist nur mit Testsystemen möglich, bei denen entsprechend definierte Epitope verwendet werden. Dies ist zu beachten, weil im Rahmen einer chronischen Hepatitis C andere Anti-LKM Antikörper induziert werden können, die sich von den Zielantigenen der LKM 1 Antikörper unterscheiden.

Antikörper gegen Leberzytosol-Antigen Typ 1 (**LC-1**, Zielantigen: Formiminotransferase-Cyclodeaminase) sind manchmal die einzigen Autoantikörper bei einer AIH Typ II. Im IFT wird mit dem Leberschnitt ein LKM 1 ähnliches Bild erzielt, während der Nierenschnitt mit Anti-LC-1 nicht reagiert. Anti-LC-1 Antikörper können zusammen mit Anti-LKM 1 Antikörpern auftreten, manchmal sind aber LC-1 Antikörper die einzigen nachweisbaren Autoantikörper.

Antikörper gegen **LKM 2** (gerichtet gegen Cytochrom P450 2C9) werden bei Tienilin induzierter Hepatitis beobachtet, spielen aber diagnostisch keine Rolle mehr, weil das verursachende Medikament (Tienilinsäure) nicht mehr im Handel ist. Bei Autoantikörpern gegen **LKM 3** (Epitope der UDP-Glucuronosyltransferasen) ist zu beachten, dass diese sowohl bei AIH als auch bei Hepatitis D und chronischer HCV-Infektion vorkommen können.

Als **AIH Typ III** wurde früher eine aggressive Form der AIH klassifiziert. Sie zeichnet sich durch das Auftreten von Antikörpern gegen ein lösliches Leberantigen/Leber-Pankreas Antigen (**SLA/LP**) aus und wurde deshalb als eigene Form einer Autoimmunhepatitis betrachtet. Bei dem Zielantigen handelt es sich um ein zytoplasmatisches Protein (UGA-Suppressor-tRNA-assoziiertes Protein), das an der Regulation der Proteinsynthese beteiligt ist. Anti-SLA/LP Antikörper haben eine hohe Krankheitsspezifität. Die Bestimmung von Anti-SLA/LP ist ein wesentlicher Bestandteil in der Diagnostik von autoimmunen Lebererkrankungen. Anti-SLA/LP Antikörper kommen bei ca. 10% der AIH-Patienten als einzige Autoantikörper vor, häufig aber auch in Kombination mit ANA und SMA. International und in der S2k Leitlinie *Autoimmune Lebererkrankungen* wird **AIH Typ III** nicht mehr als eigenständiger AIH-Typ geführt. Der Krankheitsmarker SLA/LP wird dem Markerprofil der **AIH Typ I** zugeordnet und die SLA/LP positive Krankheitsform als Variante der AIH Typ I definiert.

### **Primär biliäre Cholangitis, primär biliäre Zirrhose (PBC)**

Die primär biliäre Cholangitis (PBC) ist eine chronisch-entzündliche, cholestatische, von den intrahepatischen Gallenwegen ausgehende Lebererkrankung, die letztlich in eine Zirrhose übergeht. Frauen sind überwiegend von einer PBC betroffen. Neben einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei meist nur gering erhöhten Transaminasen sind auch die IgM Globuline im Serum erhöht. Ätiologisch liegt eine Autoimmunerkrankung vor. Bei über 95% der betroffenen Patienten werden antimitochondriale Antikörper (**AMA**) nachgewiesen.

Bei klinischem Verdacht auf eine PBC sind neben klinisch-chemischen Laborparametern, bildgebenden Verfahren und Leberbiopsien auch Autoantikörper wegweisend. Die Verdachtsdiagnose PBC stellt sich schon beim IFT-Screening (HEp-2-Zellen, Gewebeschnitte von Niere, Magen, Pankreas, Leber). Für Patienten mit PBC ist ein *mitochondriales Muster* typisch. Das

mitochondriale Muster im IFT ist aber nur als Summenantwort und nicht als hochspezifisch zu bewerten, weil unterschiedliche Antikörperspezifitäten gegen verschiedene mitochondriale Zielantigene vorliegen können und mitochondriale Muster geben. Im IFT sind AMA-Muster zurückzuführen auf verschiedene Entitäten wie Anti-M1, Anti-M2 usw. bis Anti-M9, die mit unterschiedlichen Krankheitsbildern assoziiert sind. **AMA vom Typ 2** (Anti-M2) sind die vorherrschenden, typischen Autoantikörper bei einer PBC. Bei Verdacht auf PBC und einem AMA-Muster in der histologischen Immunfluoreszenz muss deshalb zur Bestätigung ein Antigen spezifischer Immunoassay mit dem AMA/M2 Zielantigen (PDC-E2, OADC-E2 und BCOADC-E2) durchgeführt werden.

Die immundominanten Epitope von AMA/Anti-M2 (Zielantigene von AMA/M2) befinden sich in einem mitochondrialen Multienzymkomplex, bestehend aus Pyruvat-Dehydrogenase (PDC-E2/PDH), verzweigtkettiger Alpha-Ketosäure-Dehydrogenase (BCOADC-E2) und Alpha-Ketosäure-Dehydrogenase (OGDH/OGDC-E2) der inneren Mitochondrienmembran. Am häufigsten kommen Antikörper gegen die E2-Untereinheit der PDH (74 kDa Determinante) vor. Für Bestätigungsteste wie ELISA oder Immunoblot) werden die rekombinanten Fusionsproteine der immundominanten Epitope verwendet. Differentialdiagnostisch ist immer zu beachten, dass AMA/Anti-M2 (vorwiegend in niedriger Konzentration) auch bei anderen chronischen oder toxischen Lebererkrankungen sowie bei der Progressiven Systemsklerose nachweisbar sein können (Überlappung von PBC mit Kollagenose).

Neben AMA vom Typ 2 treten bei der PBC auch noch weitere AMA-Typen auf (mit üblicher Bezeichnung als AMA-M1 bis AMA-M9), von denen insbesondere Anti-M4, Anti-M8 und Anti-M9 zu nennen sind. **AMA/Anti-M4** Antikörper sind gegen ein im intermembranösen Spalt der Mitochondrien gelegenes Antigen (Sulfitoxidase) gerichtet. Sie treten in der Regel in Assoziation mit den Anti-M2 Antikörpern auf. **AMA/Anti-M8** Antikörper sind gerichtet gegen ein noch unbekanntes Antigen mit ungesicherter Spezifität. Sie treten bei PBC in ca. 50% der Fälle auf. Als weiteres Antigen-Antikörper-System ist **AMA/Anti-M9** (Glykogen-Phosphorylase in Mitochondrien) zu nennen. Anti-M9 Antikörper kommen in der Regel zusammen mit AMA/Anti-M2 vor. Im Gegensatz zu den wichtigen AMA/M2 bei autoimmunen Lebererkrankungen (PBC) haben die AMA-Typen Anti-M4, Anti-M8 und Anti-M9 keine hohe diagnostische Relevanz erlangt, so dass deren Bestimmung nicht empfohlen wird.

Weitere typische Marker, die den Verdacht auf eine PBC lenken, sind beim ANA-Screening aufgrund ihrer charakteristischen IFT-Muster anzutreffen. Deshalb soll bei Verdacht auf PBC und beim Fehlen von AMA/M2 immer ein ANA-IFT (HEp-2-Zellen) mit Beurteilung des IFT-Musters durchgeführt werden. Verdächtige IFT-Muster müssen mit Antigen spezifischen Tests abgesichert werden. Zu den verdächtigen IFT-Mustern zählen

- Spot pattern/Nuclear Dots: Verdacht auf Anti-Sp 100 (95-100 kDa Protein),
- Kernporen: Verdacht auf Antikörper gegen Lamin gp 210 (210 kDa Glykoprotein),
- Kernmembran: Verdacht auf Antikörper gegen LBR (Lamin B-Rezeptor),
- Zentromere: Verdacht auf Antikörper gegen Zentromerproteine (z.B. CENP-B).

Zusätzlich zu den o.g. PBC assoziierten Autoantikörpern werden neue Autoantikörper beschrieben (anti-kegel-like 12 und Anti-Hexokinase 1 [NORMAN GI et al., 2015]), deren Bedeutung für Krankheitsaktivität und Verlauf einer PBC noch weitgehend unbekannt ist.

## **Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)**

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine fibrooblitative, chronisch-cholestatische Lebererkrankung mit entzündlichen Infiltraten der intra- und extrahepatischen Gallengänge und

hat einen mutmaßlich autoimmunen Hintergrund. Es werden genetische Assoziationen und Umweltfaktoren diskutiert. Männer sind bevorzugt betroffen. PSC ist sehr oft mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (z.B. Colitis ulcerosa) oder anderen Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet (z.B. Diabetes, M. Basedow). Die Diagnose kann mit Leberbiopsie und mittels ERCP gestellt werden und neuerdings bevorzugt mit Magnetresonanztomographie (MRC). Diagnostisch müssen andere sklerosierende Gallengangserkrankungen einschliesslich der IgG4 assoziierten Cholangitis von einer PSC abgegrenzt werden.

Labordiagnostisch steht ein Anstieg der alkalischen Phosphatase im Vordergrund, auch die Gamma-GT (Gamma-Glutamyl-Transferase) kann erhöht sein. Bilirubin ist in der Regel erst bei zunehmendem Schweregrad erhöht. Es gibt keine spezifische, PSC relevante Immunoserologie. Lediglich der Nachweis von **p-ANCA** mit dem indirekten Immunfluoreszenztest (Antikörper gegen humane Granulozyten mit perinukleärem Muster) und das Vorkommen von ANA sind hinweisend, aber ohne Beweiskraft. Das Zielantigen ist nicht hinreichend bekannt, möglicherweise liegt es im Zellkern (und nicht im Zytoplasma). Gegenwärtig wird TBB-5 (Beta-Tubulin Isoform 5) als mögliches Zielantigen diskutiert (TERJUNG B et al., 2010). Das im IFT an Granulozyten nachweisbare p-ANCA Muster reflektiert jedenfalls nicht das bei Vaskulitiden relevante Zielantigen MPO-ANCA (Myeloperoxidase). IFT-Muster und Zielstruktur werden behelfsweise als **x-ANCA** und/oder **atypische ANCA** bezeichnet, ursprünglich formuliert für eine Gruppe von verschiedenen Granulozyten-Enzymen als Antigen-Target mit unbekannter Signifikanz.

Antikörper gegen Glykoprotein 2 (GP2, Glykoproteine des exokrinen Pankreasgewebes) sind möglicherweise geeignete Biomarker für schwere Verlaufsformen einer PSC und einem PSC assoziierten Cholangiokarzinom, ein erster Schritt in der Entwicklung zu einem neuen Biomarker bei PSC und prämaligen Erkrankungen.

In einigen wenigen Untersuchungen wurde über das Auftreten von Antikörpern verschiedener Subtypen gegen biliäre Epithelzellen (BEC) bei PSC Patienten berichtet. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Antikörper gegen BEC und bakterielle Lipopolysaccharide gemeinsam eine Freisetzung von Zytokinen biliärer Epithelzellen induzieren bzw. aktivieren und damit eine Immunantwort auslösen können. Weitere Untersuchungen müssen noch die Beteiligung des Mikrobioms an der Ätiopathogenese der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) erhärten.

### **Autoantikörper bei Lebererkrankungen ohne hohe Relevanz**

Bei autoimmunen Lebererkrankungen sind weitere Autoantikörper beschrieben worden, die letztlich keine große diagnostische Relevanz erlangt haben, aber zusätzliche Informationen geben. Hierzu gehören Antikörper gegen Lebermembran (LM) und Antikörper gegen leberspezifisches Protein (LSP) *syn.* Asialoglykoprotein-Rezeptor (ASGPR), die zur Lebermembran-Antikörper-Gruppe zusammengefasst werden. Für die Diagnostik sind sie nicht ausreichend spezifisch. Antikörper gegen Gallengangepithel (Gallengänge, Gallenkanäle) sind ohne Bedeutung aufgrund ihres häufigen Vorkommens bei nicht-autoimmunen chronischen Lebererkrankungen, bei verschiedenen anderen Erkrankungen und ihres gelegentlichen Vorkommens bei gesunden Personen.

**Tabelle: Antikörper bei Lebererkrankungen, Anmerkungen und Hinweise <sup>2</sup>**

<b>Autoimmunhepatitis (AIH)</b>		
<b>Erkrankungs-Typ</b>	<b>Diagnostische Antikörper</b>	<b>Anmerkungen, Hinweise</b>
<i>Typ I, lupoider Typ</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ANA, ANA-Diff. in speziellen Fällen (IFT Titer und Muster)</li> <li>SMA (glatte Muskulatur)</li> </ul>	ANA, SMA, SLA/LP, LM <sup>3</sup> , ASGPR <sup>4</sup> , p-ANCA  <u>Beachte:</u> ANA und SMA bei Virus-Infektionen (z.B. HBV, HCV), zur Abklärung entsprechende Serologie erforderlich
<i>Typ I, Aktin-Typ</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>F-Aktin</li> </ul>	<u>Beachte:</u> SMA bei viraler Infektion (HBV, HCV u.a.)
<i>Typ I, SLA Typ (Variante AIH Typ 1)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SLA/LP</li> </ul>	SLA/LP kombiniert mit ANA/SMA SLA/LP auch ohne ANA/SMA

<i>Typ II, LKM-Typ (LKM-Subtypen)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LKM 1 (Cytochrom P450 2D6)</li> <li>LC1 (Formiminotransferase Cyclodeaminase, FTCD)</li> <li>LKM 2 (Cytochrom P450 2C9)</li> <li>LKM 3 (UDP Glucuronosyltransferase UGT-1)</li> </ul>	<u>Beachte:</u> LKM bei chronischer HCV (andere Zielantigene als LKM-1)  LC1 auch in Kombination mit LKM 1 <u>Beachte:</u> LC1 auch bei HCV  Med.-induz. Hepatitis (Tienilinsäure, nicht mehr im Handel)  <u>Beachte:</u> LKM 3 auch bei HDV, HCV
---------------------------------------	--	--

<b>Primär biliäre Zirrhose (PBC)</b>		
<b>Labor</b>	<b>Diagnostische Antikörper</b>	<b>Anmerkungen, Hinweise</b>
AMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>AMA-M2, E2-Untereinheit (PDC-E2, OADC-E2, BCOADC-E2)</li> </ul>	AMA-M4, M8 und M9 Assoziation mit AMA-M2
ANA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sp 100, gp 210, LBR, CENP-B</li> </ul>	PBC assoziierte ANA-Muster: Nuclear Dots (Sp 100), Kernmembran (Nuclear Pore Complex gp210, Lamin B Rezeptor), Zentromere

<b>Autoantikörper bei Overlap (AIH, PBC, Kollagenose)</b>		
<b>Labor</b>	<b>Diagnostische Antikörper</b>	<b>Anmerkungen, Hinweise</b>
ANA, AMA, SMA,	<ul style="list-style-type: none"> <li>ANA-IFT, Antigen spezifische Tests</li> </ul>	Ausschluss viraler Hepatitis,

<sup>2</sup> Autoimmune Lebererkrankungen sind oft mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert, dadurch kann eine weiterführende oder entsprechende Differentialdiagnostik erforderlich werden, insbesondere bei Überlappungssyndromen von Lebererkrankungen und Kollagenosen und bei gleichzeitigem Auftreten von Autoimmunthyreoiditis, Diabetes mellitus, Colitis ulcerosa und anderen Autoimmunphänomenen

<sup>3</sup> Auftreten von Anti-LM Antikörpern z.B. bei Dihydralazintherapie induzierter Hepatitis, auch im Rahmen des autoimmun-polyglandulären Syndroms Typ 1

<sup>4</sup> Antikörper gegen ASPGR bei AIH Typ 1 und Typ 2

LKM, SLA/LP	(ELISA, Immunoblot)	Ausschluss von Kollagenosen und anderen Autoimmunerkrankungen
-------------	---------------------	---

### Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Labor	Diagnostische Antikörper	Anmerkungen, Hinweise
Alkal. Phosphatase (AP), Bilirubin, ANA, x-ANCA, atypische ANCA	-----	Diagnostik insbesondere mit MRC, ERCP und Biopsie, PSC häufig assoziiert mit Colitis ulcerosa, M. Crohn
IgG <sub>4</sub>		IgG <sub>4</sub> erhöht bei IgG <sub>4</sub> ass. Cholangitis
Anti-GP2 (PAB)		Biomarker für schwere Verlaufsform

### Literatur

- Agmon-Levin N., Shapira Y., Selmi C., Barzilai O., Ram M., Szyper-Kravitz M., Sella S., Katz B.S., Youinou P., Renaudineau Y., Larida B., Invernizzi P., Gershwin M.E. & Shoenfeld Y. (2010) A comprehensive evaluation of serum autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* **34**, 55-58.
- Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L., Chapman R.W., Cooksley W.G., Czaja A.J., Desmet V.J., Donaldson P.T., Eddleston A.L., Fainboim L., Heathcote J., Homberg J.C., Hoofnagle J.H., Kakumu S., Krawitt E.L., Mackay I.R., MacSween R.N., Maddrey W.C., Manns M.P., McFarlane I.G., Meyer zum Büschenfelde K.H., Zeniya M. & et al. (1999) International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* **31**, 929-938.
- Baeres M., Herkel J., Czaja A.J., Wies I., Kanzler S., Cancado E.L., Porta G., Nishioka M., Simon T., Daehnrich C., Schlumberger W., Galle P.R. & Lohse A.W. (2002) Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut* **51**, 259-264.
- Ballot E., Homberg J.C. & Johanet C. (2000) Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J Hepatol* **33**, 208-215.
- Bauer A., Habior A. & Kraszewska E. (2013) Detection of anti-SP100 antibodies in primary biliary cirrhosis. Comparison of ELISA and immunofluorescence. *J Immunoassay Immunochem* **34**, 346-355.
- Baum H. (1995) Mitochondrial antigens, molecular mimicry and autoimmune disease. *Biochim Biophys Acta* **1271**, 111-121.
- Bayraktar Y., Bayraktar M., Gurakar A., Hassanein T.I. & Van Thiel D.H. (1997) A comparison of the prevalence of autoantibodies in individuals with chronic hepatitis C and those with autoimmune hepatitis: the role of interferon in the development of autoimmune diseases. *Hepatology* **44**, 417-425.
- Beaune P., Dansette P.M., Mansuy D., Kiffel L., Finck M., Amar C., Leroux J.P. & Homberg J.C. (1987) Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. *Proc Natl Acad Sci U S A* **84**, 551-555.
- Beisel C., Weiler-Normann C., Teufel A. & Lohse A.W. (2014) Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematoses: a case series and review of the literature. *World J Gastroenterol* **20**, 12662-12667.
- Benoist C. & Mathis D. (2001) Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? *Nat Immunol* **2**, 797-801.

- Berg P.A. & Klein R. (1995) Mitochondrial antigen/antibody systems in primary biliary cirrhosis: revisited. *Liver* **15**, 281-292.
- Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrumph E. & International Autoimmune Hepatitis G. (2011) Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* **54**, 374-385.
- Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I.R. & Vergani D. (2008) Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* **14**, 3374-3387.
- Bogdanos D.P., Mieli-Vergani G. & Vergani D. (2009) Autoantibodies and their antigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* **29**, 241-253.
- Brady G.F., Kwan R., Bragazzi Cunha J., Elenbaas J.S. & Omary M.B. (2018) Lamins and lamin-associated proteins in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* **154**, 1602-1619 e1601.
- Christen U. & Hintermann E. (2018) Autoantibodies in autoimmune hepatitis: can epitopes tell us about the etiology of the disease? *Front Immunol* **9**, 163.
- Courvalin J.C., Lassoued K., Bartnik E., Blobel G. & Wozniak R.W. (1990a) The 210-kD nuclear envelope polypeptide recognized by human autoantibodies in primary biliary cirrhosis is the major glycoprotein of the nuclear pore. *J Clin Invest* **86**, 279-285.
- Courvalin J.C., Lassoued K., Worman H.J. & Blobel G. (1990b) Identification and characterization of autoantibodies against the nuclear envelope lamin B receptor from patients with primary biliary cirrhosis. *J Exp Med* **172**, 961-967.
- Couto C.A., Bittencourt P.L., Porta G., Abrantes-Lemos C.P., Carrilho F.J., Guardia B.D. & Cancado E.L. (2014) Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **59**, 592-600.
- Cowling D.C., Mackay I.R. & Taft L.I. (1956) Lupoid hepatitis. *Lancet* **271**, 1323-1326.
- Czaja A.J. (2007a) Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* **1**, 113-128.
- Czaja A.J. (2007b) Autoimmune hepatitis. Part B: diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* **1**, 129-143.
- Czaja A.J. (2007c) Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* **23**, 255-262.
- Czaja A.J. (2008) Genetic factors affecting the occurrence, clinical phenotype, and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **6**, 379-388.
- Czaja A.J., Cassani F., Cataleta M., Valentini P. & Bianchi F.B. (1996) Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* **24**, 1068-1073.
- Czaja A.J. & Donaldson P.T. (2000) Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. *Immunol Rev* **174**, 250-259.
- Czaja A.J., Donaldson P.T. & Lohse A.W. (2002) Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* **97**, 413-419.
- Czaja A.J., Nishioka M., Morshed S.A. & Hachiya T. (1994) Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **107**, 200-207.
- Dährnich C., Pares A., Caballeria L., Rosemann A., Schlumberger W., Probst C., Mytilinaiou M., Bogdanos D., Vergani D., Stocker W. & Komorowski L. (2009) New ELISA for detecting primary biliary cirrhosis-specific antimitochondrial antibodies. *Clin Chem* **55**, 978-985.
- Davis P.A., Leung P., Manns M., Kaplan M., Munoz S.J., Gorin F.A., Dickson E.R., Krawitt E., Coppel R. & Gershwin M.E. (1992) M4 and M9 antibodies in the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: epitopes or epiphenomena? *Hepatology* **16**, 1128-1136.

- Dellavance A., Cancado E.L., Abrantes-Lemos C.P., Harriz M., Marvulle V. & Andrade L.E. (2013) Humoral autoimmune response heterogeneity in the spectrum of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Int* **7**, 775-784.
- Donaldson P.T. (2002) Genetics in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* **22**, 353-364.
- Durazzo M., Philipp T., Van Pelt F.N., Luttig B., Borghesio E., Michel G., Schmidt E., Loges S., Rizzetto M. & Manns M.P. (1995) Heterogeneity of liver-kidney microsomal autoantibodies in chronic hepatitis C and D virus infection. *Gastroenterology* **108**, 455-462.
- EASL (2015) EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* **63**, 971-1004.
- EASL (2017) EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* **67**, 145-172.
- Frenzel C., Herkel J., Luth S., Galle P.R., Schramm C. & Lohse A.W. (2006) Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* **101**, 2731-2736.
- Gregorio G.V., McFarlane B., Bracken P., Vergani D. & Mieli-Vergani G. (2002) Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity* **35**, 515-519.
- Gueguen M., Meunier-Rotival M., Bernard O. & Alvarez F. (1988) Anti-liver kidney microsome antibody recognizes a cytochrome P450 from the IID subfamily. *J Exp Med* **168**, 801-806.
- Haagsma E.B., Manns M., Klein R., Grond J., Huizenga J.R., Slooff M.J., Meyer zum Buschenfelde K.H., Berg P.A. & Gips C.H. (1987) Subtypes of antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* **7**, 129-133.
- Hanot V. (1876) *Étude sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie (Cirrhose hypertrophique avec ictère chronique)*. Paris: J. B. Baillière et Fils.
- Hausdorf G., Roggenbuck D., Feist E., Buttner T., Jungblut P.R., Conrad K., Berg C. & Klein R. (2009) Autoantibodies to asialoglycoprotein receptor (ASGPR) measured by a novel ELISA--revival of a disease-activity marker in autoimmune hepatitis. *Clin Chim Acta* **408**, 19-24.
- Heathcote E.J. (2003) Primary biliary cirrhosis: historical perspective. *Clin Liver Dis* **7**, 735-740.
- Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Pares A., Dalekos G.N., Krawitt E.L., Bittencourt P.L., Porta G., Boberg K.M., Hofer H., Bianchi F.B., Shibata M., Schramm C., Eisenmann de Torres B., Galle P.R., McFarlane I., Dienes H.P., Lohse A.W. & International Autoimmune Hepatitis G. (2008) Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **48**, 169-176.
- Herkel J., Heidrich B., Nieraad N., Wies I., Rother M. & Lohse A.W. (2002) Fine specificity of autoantibodies to soluble liver antigen and liver/pancreas. *Hepatology* **35**, 403-408.
- Honda A., Ikegami T. & Matsuzaki Y. (2015) Anti-gp210 and anti-centromere antibodies for the prediction of PBC patients with an incomplete biochemical response to UDCA and bezafibrate. *Hepatol Res* **45**, 827-828.
- Hov J.R., Boberg K.M. & Karlsen T.H. (2008) Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* **14**, 3781-3791.
- Jendrek S.T., Gotthardt D., Nitzsche T., Widmann L., Korf T., Michaels M.A., Weiss K.H., Liaskou E., Vesterhus M., Karlsen T.H., Mindorf S., Schemmer P., Bar F., Teegen B., Schroder T., Ehlers M., Hammers C.M., Komorowski L., Lehnert H., Fellermann K., Derer S., Hov J.R. & Sina C. (2017) Anti-GP2 IgA autoantibodies are associated with poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gut* **66**, 137-144.
- Kanzler S., Bozkurt S., Herkel J., Galle P.R., Dienes H.P. & Lohse A.W. (2001) [Presence of SLA/LP autoantibodies in patients with primary biliary cirrhosis as a marker for secondary autoimmune hepatitis (overlap syndrome)]. *Dtsch Med Wochenschr* **126**, 450-456.

- Kanzler S., Weidemann C., Gerken G., Lohr H.F., Galle P.R., Meyer zum Büschenfelde K.H. & Lohse A.W. (1999) Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* **31**, 635-640.
- Karlsen T.H., Folseraas T., Thorburn D. & Vesterhus M. (2017) Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* **67**, 1298-1323.
- Karrar A., Broome U., Sodergren T., Jaksch M., Bergquist A., Bjornstedt M. & Sumitran-Holgersson S. (2007) Biliary epithelial cell antibodies link adaptive and innate immune responses in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* **132**, 1504-1514.
- Klein R. & Berg P.A. (1988) Characterization of a new mitochondrial antigen-antibody system (M9/anti-M9) in patients with anti-M2 positive and anti-M2 negative primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* **74**, 68-74.
- Klein R., Kloppel G., Fischer R., Fintelmann V., Muting D. & Berg P.A. (1988) The antimitochondrial antibody anti-M9. A marker for the diagnosis of early primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* **6**, 299-306.
- Klein R., Pointner H., Zilly W., Glassner-Bittner B., Breuer N., Garbe W., Fintelmann V., Kalk J.F., Muting D., Fischer R., Tittor W., Pausch J., Maier K.P. & Berg P.A. (1997) Antimitochondrial antibody profiles in primary biliary cirrhosis distinguish at early stages between a benign and a progressive course: a prospective study on 200 patients followed for 10 years. *Liver* **17**, 119-128.
- Klein R., Zanger U.M., Berg T., Hopf U. & Berg P.A. (1999) Overlapping but distinct specificities of anti-liver-kidney microsome antibodies in autoimmune hepatitis type II and hepatitis C revealed by recombinant native CYP2D6 and novel peptide epitopes. *Clin Exp Immunol* **118**, 290-297.
- Krawitt E.L. (2006) Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* **354**, 54-66.
- Lapierre P., Hajoui O., Homberg J.C. & Alvarez F. (1999) Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **116**, 643-649.
- Lenzi M., Manotti P., Muratori L., Cataleta M., Ballardini G., Cassani F. & Bianchi F.B. (1995) Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* **36**, 749-754.
- Leung P.S., Choi J., Yang G., Woo E., Kenny T.P. & Gershwin M.E. (2016) A contemporary perspective on the molecular characteristics of mitochondrial autoantigens and diagnosis in primary biliary cholangitis. *Expert Rev Mol Diagn* **16**, 697-705.
- Liberal R., Grant C.R., Sakkas L., Bizzaro N. & Bogdanos D.P. (2013) Diagnostic and clinical significance of anti-centromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* **37**, 572-585.
- Lindor K.D., Kowdley K.V., Harrison M.E. & American College of G. (2015) ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* **110**, 646-659; quiz 660.
- Lohse A.W. (2015) Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis: scores and more. *Dig Dis* **33 Suppl 2**, 47-52.
- Lohse A.W. & Wiegand C. (2011) Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **25**, 665-671.
- Manns M., Gerken G., Kyriatsoulis A., Staritz M. & Meyer zum Büschenfelde K.H. (1987a) Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* **1**, 292-294.
- Manns M., Gerken G., Trautwein C., Meuer M., Porally T., Dienes H.P. & Meyer zum Büschenfelde K.H. (1987b) Characterization of primary biliary cirrhosis (PBC) specific mitochondrial determinants by immunoblotting. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr* **47**, 59-66.
- Manns M.P., Griffin K.J., Sullivan K.F. & Johnson E.F. (1991) LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* **88**, 1370-1378.

- Manns M.P., Johnson E.F., Griffin K.J., Tan E.M. & Sullivan K.F. (1989) Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450db1. *J Clin Invest* **83**, 1066-1072.
- Manns M.P., Lohse A.W. & Vergani D. (2015) Autoimmune hepatitis--Update 2015. *J Hepatol* **62**, S100-111.
- Manns M.P. & Obermayer-Straub P. (1997) Cytochromes P450 and uridine triphosphate-glucuronosyltransferases: model autoantigens to study drug-induced, virus-induced, and autoimmune liver disease. *Hepatology* **26**, 1054-1066.
- Martini E., Abuaf N., Cavalli F., Durand V., Johanet C. & Homberg J.C. (1988) Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* **8**, 1662-1666.
- McFarlane I.G. (2002) Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis* **6**, 605-621.
- Mendes F.D., Jorgensen R., Keach J., Katzmann J.A., Smyrk T., Donlinger J., Chari S. & Lindor K.D. (2006) Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* **101**, 2070-2075.
- Miyachi K., Hankins R.W., Matsushima H., Kikuchi F., Inomata T., Horigome T., Shibata M., Onozuka Y., Ueno Y., Hashimoto E., Hayashi N., Shibuya A., Amaki S. & Miyakawa H. (2003) Profile and clinical significance of anti-nuclear envelope antibodies found in patients with primary biliary cirrhosis: a multicenter study. *J Autoimmun* **20**, 247-254.
- Mizutani T., Shinoda M., Tanaka Y., Kuno T., Hattori A., Usui T., Kuno N. & Osaka T. (2005) Autoantibodies against CYP2D6 and other drug-metabolizing enzymes in autoimmune hepatitis type 2. *Drug Metab Rev* **37**, 235-252.
- Moteki S., Leung P.S., Coppel R.L., Dickson E.R., Kaplan M.M., Munoz S. & Gershwin M.E. (1996) Use of a designer triple expression hybrid clone for three different lipoyl domain for the detection of antimitochondrial autoantibodies. *Hepatology* **24**, 97-103.
- Muratori L., Cataleta M., Muratori P., Lenzi M. & Bianchi F.B. (1998) Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut* **42**, 721-726.
- Muratori L., Cataleta M., Muratori P., Manotti P., Lenzi M., Cassani F. & Bianchi F.B. (1995) Detection of anti-liver cytosol antibody type 1 (anti-LC1) by immunodiffusion, counterimmunoelectrophoresis and immunoblotting: comparison of different techniques. *J Immunol Methods* **187**, 259-264.
- Muratori L., Granito A., Muratori P., Pappas G. & Bianchi F.B. (2008) Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin Liver Dis* **12**, 261-276; vii.
- Muratori L., Sztul E., Muratori P., Gao Y., Ripalti A., Ponti C., Lenzi M., Landini M.P. & Bianchi F.B. (2001) Distinct epitopes on formiminotransferase cyclodeaminase induce autoimmune liver cytosol antibody type 1. *Hepatology* **34**, 494-501.
- Muratori P., Muratori L., Agostinelli D., Pappas G., Veronesi L., Granito A., Cassani F., Terlizzi P., Lenzi M. & Bianchi F.B. (2002a) Smooth muscle antibodies and type 1 autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* **35**, 497-500.
- Muratori P., Muratori L., Cassani F., Terlizzi P., Lenzi M., Rodrigo L. & Bianchi F.B. (2002b) Anti-multiple nuclear dots (anti-MND) and anti-SP100 antibodies in hepatic and rheumatological disorders. *Clin Exp Immunol* **127**, 172-175.
- Mytilinaiou M.G. & Bogdanos D.P. (2009) Primary biliary cirrhosis-specific autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Dig Liver Dis* **41**, 916; author reply 916-917.
- Nickowitz R.E. & Worman H.J. (1993) Autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis recognize a restricted region within the cytoplasmic tail of nuclear pore membrane glycoprotein Gp210. *J Exp Med* **178**, 2237-2242.
- Norman G.L., Yang C.Y., Ostendorff H.P., Shums Z., Lim M.J., Wang J., Awad A., Hirschfield G.M., Milkiewicz P., Bloch D.B., Rothschild K.J., Bowlus C.L., Adamopoulos I.E., Leung

- P.S., Janssen H.J., Cheung A.C., Coltescu C. & Gershwin M.E. (2015) Anti-kelch-like 12 and anti-hexokinase 1: novel autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* **35**, 642-651.
- O'Brien C., Joshi S., Feld J.J., Guindi M., Dienes H.P. & Heathcote E.J. (2008) Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* **48**, 550-556.
- O'Donohue J. & Williams R. (1996) Primary biliary cirrhosis. *QJM* **89**, 5-13.
- Oliveira L.C., Porta G., Marin M.L., Bittencourt P.L., Kalil J. & Goldberg A.C. (2011) Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmun Rev* **10**, 189-193.
- Papp M., Sipeki N., Tornai T., Altorjay I., Norman G.L., Shums Z., Roggenbuck D., Fechner K., Stocker W., Antal-Szalmas P., Veres G. & Lakatos P.L. (2015) Rediscovery of the anti-pancreatic antibodies and evaluation of their prognostic value in a prospective clinical cohort of Crohn's patients: The importance of specific target antigens [GP2 and CUZD1]. *J Crohns Colitis* **9**, 659-668.
- Parveen S., Morshed S.A., Arima K., Nishioka M., Czaja A.J., Chow W.C. & Ng H.S. (1998) Antibodies to Ro/La, Cenp-B, and snRNPs antigens in autoimmune hepatitis of North America versus Asia: patterns of immunofluorescence, ELISA reactivities, and HLA association. *Dig Dis Sci* **43**, 1322-1331.
- Philipp T., Durazzo M., Trautwein C., Alex B., Straub P., Lamb J.G., Johnson E.F., Tukey R.H. & Manns M.P. (1994) Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D. *Lancet* **344**, 578-581.
- Renous R., Lapierre P., Djilali-Saiah I., Vitozzi S. & Alvarez F. (2004) Characterization of the antigenicity of the formiminotransferase-cyclodeaminase in type 2 autoimmune hepatitis. *Exp Cell Res* **292**, 332-341.
- Rigopoulou E.I., Roggenbuck D., Smyk D.S., Liaskos C., Mytilinaiou M.G., Feist E., Conrad K. & Bogdanos D.P. (2012) Asialoglycoprotein receptor (ASGPR) as target autoantigen in liver autoimmunity: lost and found. *Autoimmun Rev* **12**, 260-269.
- Rozenendaal C., de Jong M.A., van den Berg A.P., van Wijk R.T., Limburg P.C. & Kallenberg C.G. (2000) Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* **32**, 734-741.
- Schramm C. & Strassburg C.P. (2017) [Novel Developments in Autoimmune Liver Diseases]. *Dtsch Med Wochenschr* **142**, 1850-1854.
- Sebode M., Weiler-Normann C., Liwinski T. & Schramm C. (2018) Autoantibodies in autoimmune liver disease-clinical and diagnostic relevance. *Front Immunol* **9**, 609.
- Seelig R., Renz M., Bünger G., Schröter H. & Seelig H.P. (1993) Anti-LKM-1 antibodies determined by use of recombinant P450 2D6 in ELISA and western blot and their association with anti-HCV and HCV-RNA. *Clin Exp Immunol* **92**, 373-380.
- Stechemesser E., Klein R. & Berg P.A. (1993) Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology* **18**, 1-9.
- Sternsdorf T., Guldner H.H., Szosteki C., Grötzinger T. & Will H. (1995) Two nuclear dot-associated proteins, PML and Sp100, are often co-autoimmunogenic in patients with primary biliary cirrhosis. *Scand J Immunol* **42**, 257-268.
- Strassburg C.P., Beckebaum S., Geier A., Gotthardt D., Klein R., Melter M., Schott E., Spengler U., Tacke F., Trauner M., Weiler-Normann C., Weismüller T.J., Tannapfel A., Tischendorf J.J. & Schramm C. (2017) S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen - AWMF-Reg. Nr. 021-27. *Z Gastroenterol* **55**, 1135-1226.
- Strassburg C.P., Obermayer-Straub P., Alex B., Durazzo M., Rizzetto M., Tukey R.H. & Manns M.P. (1996) Autoantibodies against glucuronosyltransferases differ between viral hepatitis and autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **111**, 1576-1586.
- Sugimura T., Obermayer-Straub P., Kayser A., Braun S., Loges S., Alex B., Luttig B., Johnson E.F., Manns M.P. & Strassburg C.P. (2002) A major CYP2D6 autoepitope in autoimmune

- hepatitis type 2 and chronic hepatitis C is a three-dimensional structure homologous to other cytochrome P450 autoantigens. *Autoimmunity* **35**, 501-513.
- Takakura W.R., Tabibian J.H. & Bowlus C.L. (2017) The evolution of natural history of primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* **33**, 71-77.
- Terjung B., Sohne J., Lechtenberg B., Gottwein J., Muennich M., Herzog V., Mahler M., Sauerbruch T. & Spengler U. (2010) p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut* **59**, 808-816.
- Terjung B., Worman H.J., Herzog V., Sauerbruch T. & Spengler U. (2001) Differentiation of antineutrophil nuclear antibodies in inflammatory bowel and autoimmune liver diseases from antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) using immunofluorescence microscopy. *Clin Exp Immunol* **126**, 37-46.
- Teufel A., Weinmann A., Kahaly G.J., Centner C., Piendl A., Worns M., Lohse A.W., Galle P.R. & Kanzler S. (2010) Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* **44**, 208-213.
- Tornai T., Tornai D., Sipeki N., Tornai I., Alsulaimani R., Fechner K., Roggenbuck D., Norman G.L., Veres G., Par G., Par A., Szalay F., Lakatos P.L., Antal-Szalmas P. & Papp M. (2018) Loss of tolerance to gut immunity protein, glycoprotein 2 (GP2) is associated with progressive disease course in primary sclerosing cholangitis. *Sci Rep* **8**, 399.
- Treichel U., McFarlane B.M., Seki T., Krawitt E.L., Alessi N., Stickel F., McFarlane I.G., Kiyosawa K., Furuta S., Freni M.A. & et al. (1994) Demographics of anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **107**, 799-804.
- Treichel U. & Meyer zum Büschenfelde K.H. (1996) Liver membrane autoantibodies. In *Autoantibodies*. Eds J. B. Peter & Y. Shoenfeld. Amsterdam: Elsevier pp 467-473.
- Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B., Cancado E.L., Mackay I.R., Manns M.P., Nishioka M. & Penner E. (2004) Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* **41**, 677-683.
- Vergani D., Longhi M.S., Bogdanos D.P., Ma Y. & Mieli-Vergani G. (2009) Autoimmune hepatitis. *Semin Immunopathol* **31**, 421-435.
- Volkman M., Martin L., Baurle A., Heid H., Strassburg C.P., Trautwein C., Fiehn W. & Manns M.P. (2001) Soluble liver antigen: isolation of a 35-kd recombinant protein (SLA-p35) specifically recognizing sera from patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* **33**, 591-596.
- Walker J.G., Doniach D., Roitt I.M. & Sherlock S. (1965) Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* **1**, 827-831.
- Weber P., Brenner J., Stechemesser E., Klein R., Weckenmann U., Kloppel G., Kirchhof M., Fintelmann V. & Berg P.A. (1986) Characterization and clinical relevance of a new complement-fixing antibody "anti-M8" in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* **6**, 553-559.
- Weiler-Normann C. & Schramm C. (2011) Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* **55**, 747-749.
- Wichmann I., Montes-Cano M.A., Respaldiza N., Alvarez A., Walter K., Franco E., Sanchez-Roman J. & Nunez-Roldan A. (2003) Clinical significance of anti-multiple nuclear dots/Sp100 autoantibodies. *Scand J Gastroenterol* **38**, 996-999.
- Wiedmann K.H., Bartholemew T.C., Brown D.J. & Thomas H.C. (1984) Liver membrane antibodies detected by immunoradiometric assay in acute and chronic virus-induced and autoimmune liver disease. *Hepatology* **4**, 199-204.
- Wiedmann K.H., Melms A. & Berg P.A. (1983) Anti-actin antibodies of IgM and IgG class in chronic liver diseases detected by fluorometric immunoassay. *Liver* **3**, 369-376.

- Wies I., Brunner S., Henninger J., Herkel J., Kanzler S., Meyer zum Büschenfelde K.H. & Lohse A.W. (2000) Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* **355**, 1510-1515.
- Yamamoto A.M., Cresteil D., Boniface O., Clerc F.F. & Alvarez F. (1993) Identification and analysis of cytochrome P450IID6 antigenic sites recognized by anti-liver-kidney microsome type-1 antibodies (LKM1). *Eur J Immunol* **23**, 1105-1111.
- Zachou K., Gampeta S., Gatselis N.K., Oikonomou K., Goulis J., Manoussakis M.N., Renaudineau Y., Bogdanos D.P. & Dalekos G.N. (2015) Anti-SLA/LP alone or in combination with anti-Ro52 and fine specificity of anti-Ro52 antibodies in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* **35**, 660-672.
- Zachou K., Rigopoulou E. & Dalekos G.N. (2004) Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *J Autoimmune Dis* **1**, 2.
- Zanger U.M., Hauri H.P., Loeper J., Homberg J.C. & Meyer U.A. (1988) Antibodies against human cytochrome P-450db1 in autoimmune hepatitis type II. *Proc Natl Acad Sci U S A* **85**, 8256-8260.
- Zeniya M. (2000) Autoantibodies to hepatocyte plasma membrane antigens in autoimmune hepatitis: old and new subjects; what do we need? *J Gastroenterol* **35**, 252-253.