

# هیاتیت اتوایمیون

مؤلفان:

دکتر مصطفی شفیعی

دکتر سیدمؤید علویان

فوق تخصص گوارش و کبد

استاد دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)

سرشناسه: علویان، مؤید، ۱۳۴۱ -  
 عنوان و نام پدیدآور: هیاتیت اتوایمیون / مولف مؤید علویان، مصطفی  
 شفیع.  
 مشخصات نشر: تهران: آفرنگ، ۱۳۹۰.  
 مشخصات ظاهری: ۱۲۸ ص: مصور، جدول.  
 شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۱۰۱۷-۵-۷  
 وضعیت فهرست‌نویسی: فیبا  
 یادداشت: کتابنامه  
 موضوع: هیاتیت مزمن فعال  
 موضوع: کبد -- ایمنی‌شناسی  
 موضوع: بیماری‌های خودایمنی  
 شناسه افزوده: شفیع، مصطفی، ۱۳۴۱ -  
 RDA/۸۴۸/۲۴۴ع۸ ۱۳۹۰  
 رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۳۶۲۳  
 شماره کتابشناسی ملی: ۲۵۲۳۰۵۲

هر گونه استفاده از مطالب این کتاب  
 با ذکر منبع بلامانع است.

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۱۰۱۷-۵-۷

ISBN: 978-600-91017-5-7

نام کتاب:	هیاتیت اتوایمیون
ناشر:	نشر اردوان
ناشر همکار:	نشر آفرنگ
نویسندگان:	دکتر مصطفی شفیع، دکتر سیدمؤید علویان
ویراستار:	مینا میناپور
صفحه‌آرا:	سمیه نجاری
طراح جلد:	معصومه سعیدی
لیتوگرافی:	رامین
چاپ:	سپه
صحافی:	سپه
نوبت چاپ:	اول- پاییز ۹۰
تیراژ:	۱۰۰۰ نسخه



www.ardavanpub.com

مرکز پخش: تهران، خیابان سپهبدقرنی، بالاتر از چهارراه طالقانی، نبش چهارراه شاداب، پلاک ۱۷۸

تلفن: ۷ و ۸۸۹۴۵۱۸۶ - ۸۸۹۰۷۱۵۴ - ۸۸۹۴۵۱۸۸ نمابر: ۸۸۹۴۵۱۸۸



## فهرست

پیش‌گفتار .....	۷
مقدمه استاد .....	۱۰
فصل اول .....	۱۱
هیپاتیت اتوایمیون؛ از آغاز تا امروز .....	۱۱
دوران ابتدایی: دهه ۱۹۴۰ تا ۱۹۵۰ .....	۱۱
از هیپاتیت لوپوئید تا هیپاتیت اتوایمیون .....	۱۶
درمان‌های به‌کاررفته برای هیپاتیت مزمن فعال اتوایمیون .....	۱۸
ویژگی‌های بافت‌شناختی هیپاتیت مزمن فعال اتوایمیون .....	۱۹
هتروژنیسیته هیپاتیت مزمن فعال .....	۲۱
ویژگی‌های ژنتیکی هیپاتیت مزمن فعال اتوایمیون .....	۲۳
از آنتی‌ژن‌های هسته‌ای تا آنتی‌ژن اختصاصی کبد .....	۲۴
آنتی‌ژن‌های هسته‌ای .....	۲۴
آنتی‌ژن‌های ماهیچه صاف .....	۲۵
آنتی‌ژن LKM-1 .....	۲۷
آنتی‌ژن انحلال‌پذیر کبد و لوزالمعده .....	۲۸
یک آنتی‌ژن اختصاصی کبد و مختص بیماری .....	۲۸
فصل دوم .....	۲۹
شناخت بیماری .....	۲۹
معیارهای تشخیص .....	۳۰
معیارهای بالینی .....	۳۰
معیارهای امتیازدهی .....	۳۲
اپیدمیولوژی .....	۳۴
پاتوژنز .....	۳۵
چرا هیپاتیت اتوایمیون در زنان بیشتر دیده می‌شود؟ .....	۴۲
تأثیر افزایش سن بر پاتوژنز هیپاتیت اتوایمیون .....	۴۴
اینترلوکین-۱۷ (IL-17) .....	۴۵
تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی .....	۴۶
یافته‌های بالینی .....	۴۶
یافته‌های آزمایشگاهی .....	۴۷
شاخص‌های سرولوژیک .....	۴۹
ارتباط سن و بروز شاخص‌های سرولوژیک .....	۵۳
یافته‌های بافت‌شناختی .....	۵۳
بیماری‌های همراه .....	۵۶



- بیماران بدون علامت..... ۵۸
- هیپاتیت اتوایمیون خفیف..... ۵۸
- معیارهای بیماری خفیف..... ۶۰
- هیپاتیت اتوایمیون حاد و فولمینانت..... ۶۰
- سالمدان..... ۶۲
- مردها و زن‌ها..... ۶۳
- هیپاتیت اتوایمیون در بیماران غیرسفیدپوست..... ۶۴
- تفاوت‌های فنوتیپی در سطح جهان..... ۶۴
- حاملگی..... ۶۵
- خطرات و عواقب حاملگی..... ۶۵
- اشکال ارثی..... ۶۷
- طبقه‌بندی..... ۶۷
- هیپاتیت اتوایمیون نوع ۱..... ۶۸
- هیپاتیت اتوایمیون نوع ۲..... ۷۰
- فرم‌های متغیر..... ۷۱
- هیپاتیت اتوایمیون آنتی‌بادی‌منفی..... ۷۱
- همپوشانی با سیروز صفراوی اولیه (PBC)..... ۷۲
- همپوشانی با کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC)..... ۷۳
- فرم متغیر همراه با تظاهرات کلستاتیک..... ۷۴
- هیپاتیت اتوایمیون IgG-4..... ۷۴
- کلانژیوپاتی IgG-4..... ۷۵
- هیپاتیت اتوایمیون و هیپاتیت C مزمن..... ۷۵
- شاخص‌های پیش‌آگهی‌دهنده..... ۷۷
- شاخص‌های آزمایشگاهی..... ۷۷
- یافته‌های یافت‌شناختی..... ۷۸
- وضعیت آنتی‌ژن لوکوسیت انسانی (HLA)..... ۷۸
- جنسیت..... ۷۹
- نژاد..... ۸۰
- شاخص‌های سرولوژیک..... ۸۲
- شاخص مدل بیماری کبدی (MELD) End-Stage..... ۸۳
- فصل سوم..... ۸۴
- درمان..... ۸۴
- چه کسی باید هیپاتیت اتوایمیون را درمان کند؟..... ۸۴
- آیا همه بیماران باید درمان شوند؟..... ۸۴
- رژیم‌های درمانی..... ۸۷



Baqiyatallah Research Center for  
Gastroenterology and Liver Disease  
مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد  
دانشگاه علوم پزشکی بقیة الله (عظم)

## هیپاتیت اتوایمیون

۸۹	..... مکانیزم اثر داروها
۹۰	..... نتایج درمان
۹۱	..... عوارض جانبی داروها
۹۵	..... چگونگی پیگیری بیماران
۹۵	..... زمان قطع درمان
۹۷	..... فروکش کردن بیماری
۱۰۰	..... عود
۱۰۳	..... شکست درمان
۱۰۵	..... پاسخ ناکامل
۱۰۶	..... مسمومیت دارویی
۱۰۶	..... درمان‌های جایگزین
۱۰۸	..... سیکلوسپورین A (CyA)
۱۰۹	..... تاکرولیموس (FK506)
۱۰۹	..... بودزوناید
۱۱۱	..... مایکوفنولات مافتیل (MMF)
۱۱۲	..... اورسودئوکسی کولیک‌اسید (UDCA)
۱۱۳	..... ۶-مرکاپتوپورین (6-MP)
۱۱۳	..... ۶-تیوگوانین (6-TG)
۱۱۳	..... ریتوکسیمب (Rituximab)
۱۱۴	..... راپامایسین (Rapamycin)
۱۱۴	..... متوتروکسات (MTX) و سایر داروها
۱۱۵	..... پیوند کبد
۱۱۶	..... فصل چهارم
۱۱۶	..... راهنمای درمان در بیماران خاص
۱۱۶	..... هیپاتیت اتوایمیون با تظاهر حاد شدید یا فولمینانت
۱۱۷	..... کودکان
۱۲۰	..... سالمندان
۱۲۰	..... پیامدهای درمان سالمندان
۱۲۱	..... درمان‌های کمکی پیشگیرانه در سالمندان
۱۲۲	..... پیوند کبد بیماران سالمند
۱۲۳	..... درمان مردان و زنان
۱۲۳	..... حاملگی
۱۲۴	..... بیماری خفیف
۱۲۸	..... References





## پیش‌گفتار

هیپاتیت اتوایمیون یا خودایمن، که در ابتدا با عنوان هیپاتیت مزمن فعال (CAH) یا هیپاتیت فعال مزمن (ACH) و اسامی مختلف دیگر شناخته شد، اولین بار در اواخر دهه ۱۹۴۰ مورد توجه کلینیکی قرار گرفت؛ هرچند که به احتمال فراوان، هیپاتیت فعال مزمن (CAH)، پیش از این هم مشاهده شده بود و به عنوان یک عفونت پایدار ویروسی تخریب‌کننده کبد در نظر گرفته می‌شد.

عنوان جدیدتر و در عین حال بحث‌برانگیز هیپاتیت لوپوئید، در سال ۱۹۵۶، بر مبنای مثبت شدن آزمایش L.E Cell به نوعی بیماری اطلاق شد که بر درگیری چندسیستمی و اختلالات ایمنولوژیک بیماری تأکید داشت.

از همان توصیفات اولیه‌ای که از بیماری شده، درگیری زنان جوان به شکل برجسته‌ای مورد اشاره قرار گرفته است.

هیپاتیت اتوایمیون (AIH) اولین بار در سال ۱۹۶۵ به عنوان یک واژه توصیفی مورد استفاده قرار گرفت. آنتی‌بادی‌های مشخصه بیماری و به صورت مشخص ANA، ASMA و ALKM-1، از اوایل دهه ۱۹۶۰ مورد شناسایی قرار گرفتند. این اتوانتی‌بادی‌ها هم‌اکنون نیز به صورت گسترده برای تشخیص مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما ارتباطشان با پاتوژنز بیماری هنوز مشخص نشده و جست‌وجوی درازمدت برای یافتن یک اتوانتی‌ژن اختصاصی برای کبد و بیماری تاکنون ناموفق بوده است.

اثربخشی درمان سرکوبگر ایمنی درازمدت با پردنیزولون و آزاتیوپرین در دهه ۱۹۶۰ مورد اثبات قرار گرفت و از آن زمان تاکنون به عنوان درمان استاندارد هیپاتیت اتوایمیون باقی مانده است. پیشرفت‌های سریع و بزرگی که در زمینه درمان بیماری، بر مبنای مطالعات بالینی کنترل‌شده دهه‌های ۷۰ و ۸۰ میلادی در ایالات متحده و انگلیس ایجاد شد، در سال‌های بعد سرعت کمتری گرفت و هنوز سؤالات فراوانی درباره درمان مناسب هیپاتیت اتوایمیون بدون پاسخ باقی مانده است. درمان‌های سرکوبگر ایمنی امیدبخش جدیدی منتظر مقایسه رسمی با درمان‌های استاندارد فعلی می‌باشند و از سوی دیگر هنوز ابهامات فراوان و در عین حال مهمی درباره جزئیات کاربرد درمان‌های استاندارد وجود دارند.

هیپاتیت اتوایمیون، مانند بسیاری دیگر از بیماری‌های خودایمنی با آلل‌های



HLA خاص و به ویژه B8، هاپلوتایپ DR3 و همین‌طور DR4 ارتباط دارد. این بیماری یکی از بیماری‌های خودایمنی مبهمی است که با وجود اینکه تقریباً به صورت اختصاصی یک اندام را درگیر می‌کند، به وسیله واکنش‌های ایمنولوژیک با اتوانتی‌ژن‌های غیراختصاصی آن اندام شناسایی می‌شود. در ایران، در سال‌های اخیر شاهد جهش فوق‌العاده سریعی در زمینه تولید مقالات مرتبط با بیماری‌های کبدی و به خصوص هپاتیت‌های ویروسی بوده‌ایم، با این حال جست‌وجویی ساده در بانک‌های مقالات علوم پزشکی انگلیسی و فارسی به‌خوبی نشان می‌دهد که هپاتیت اتوایمیون در میان پزشکان فوق تخصص گوارش و کبد و محققان و پژوهشگرانی که به طور تخصصی در این زمینه فعالیت می‌کنند، تا حد زیادی مهجور مانده و به نسبت هپاتیت‌های ویروسی بسیار کمتر به آن توجه شده است.

حتی اگر بخواهیم ریشه این موضوع را به آمار بسیار کمتر مبتلایان به این بیماری در مقایسه با عفونت‌های ویروسی کبد نسبت دهیم، باز هم تعداد مقالات منتشرشده نویسندگان ایرانی درباره هپاتیت اتوایمیون، خیلی کمتر از حدی است که توجیه‌کننده این اختلاف باشد.

از سوی دیگر تاکنون راهنمای جامعی نیز درباره هپاتیت اتوایمیون به زبان فارسی منتشر نشده است و کتاب پیش رو شاید بتواند ضمن برطرف کردن این کمبود، تا حدی نیز زمینه‌ساز ایجاد علاقه به این بیماری در میان محققان و پژوهشگران ایرانی باشد.

ایده اولیه تألیف این کتاب، در بهمن‌ماه سال ۱۳۸۸ و پس از نگارش پایان‌نامه دوره پزشکی عمومی نگارنده، که موضوع آن به هپاتیت اتوایمیون اختصاص داشت، شکل گرفت و پس از آن با تشویق‌ها و پیگیری‌های مکرر استاد بزرگوار، جناب آقای دکتر علویان، عملی شد تا در نهایت و در قالب فعلی در اختیار جامعه علمی پزشکی ایران قرار گیرد.

در تألیف این کتاب از به‌روزترین و معتبرترین منابع و راهنماهای موجود درباره این بیماری، که تا آخرین روزهای تابستان ۱۳۹۰ (سپتامبر ۲۰۱۱) در اختیار بود، استفاده شده است. آخرین روش‌های تشخیص بیماری و نیز استراتژی‌های جدیدی که در سال‌های اخیر، برای درمان هپاتیت اتوایمیون در کودکان، سالمندان، بیماران حامله و مبتلایان به بیماری خفیف مورد توجه قرار گرفته





است، از جمله مباحثی می‌باشند که در این کتاب به تفصیل به آن‌ها اشاره شده است.

هرچند که نگارنده دقت فراوانی برای کاهش اشتباه و خطا در نگارش اثر حاضر به خرج داده است، تردیدی نیست که این کتاب، هنوز دچار اشتباهات، کمبودها و نقایصی می‌باشد که از چشم و ذهن او دور مانده است و از این رو، نویسنده تذکر و یادآوری این اشتباهات و کمبودها را از سوی خوانندگان و پژوهشگران گرامی، لطفی بزرگ در حق خود می‌داند.

در پایان بر خود لازم می‌دانم که بار دیگر از حمایت‌ها و مساعدت‌های استاد گرانقدر جناب آقای دکتر علویان، و نیز کمک‌های بی‌دریغ جناب آقای دکتر مجتبی عراقی، که بدون لطف ایشان دسترسی به بسیاری از منابع مورد استفاده، مقدور نبود، مراتب تشکر و سپاس خود را اعلام دارم. همچنین باید از کمک‌های دیگر استادان و دوستانی که در مسیر آماده‌سازی این اثر به نگارنده به شکل‌های مختلف یاری رسانده‌اند، از جمله خانم دکتر مهتاب شعبانی، جناب آقای یاشار بینش‌پور، دکتر رضا رواسی‌زاده، مهندس حمیدرضا کشاورز، مهندس مسعود شفیعی، خانم دکتر محدثه شفیعی و جناب آقای مهدی عاشور، سپاسگزاری نمایم و امیدوارم که این کتاب بتواند قدم کوچکی در راه پیشبرد دانش، در کشور عزیزمان ایران باشد.

مصطفی شفیعی؛ آبان‌ماه ۱۳۹۰

[m.shafiei@brcgl.com](mailto:m.shafiei@brcgl.com)



Baqiyatallah Research Center for  
Gastroenterology and Liver Disease  
مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد  
دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا- (القطر) نجف

هیاتیت اتوایمیون

## مقدمه استاد

هیاتیت اتوایمیون از جمله بیماری‌های مغفول کبدی است که متأسفانه در بسیاری از موارد در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود. این شرح به طیفی از بیماری‌های کبدی اطلاق می‌شود که می‌تواند در مراحل مختلف و به اشکال گوناگون تظاهر یابد.

تجربه این‌جانب در طول ۲۰ سال اخیر نشان داده است که توجه پزشک به وجود این بیماری در تشخیص افتراقی علل بیماری‌های کبدی غیرویروسی حائز اهمیت است.

این کتاب به همت دکتر مصطفی شفیعی تهیه شده است. از زحمات ایشان و همچنین ویراستار و ناشرین محترم تشکر می‌نمایم.

سیدمؤید علویان  
آبان‌ماه - ۱۳۹۰  
تهران





## فصل اول

### هیپاتیت اتوایمیون؛ از آغاز تا امروز

چگونگی تشخیص بیماری‌ای که امروزه به عنوان هیپاتیت اتوایمیون (AIH) شناخته می‌شود، با همه چهره‌ها و نام‌های متفاوتش، خود داستان جالبی است (جدول ۱).

جدول ۱

Timeline for Discoveries/Recognition of Autoimmune Hepatitis (AIH)	
Times (Year)	
1994	Disease described as "subacute hepatitis" resembled latter-day AIH
1948-51	Chronic active hepatitis (CAH) applied to a novel inflammatory liver disease with hyperglobulinemia in young women as forerunner of AIH
1956	CAH with positive LE cell test called lupoid hepatitis: autoimmunity suspected
1957	Serum transaminase levels in CAH promptly reduced by corticosteroid therapy
1963-65	Immunofluorescence (IFL) using CAH serum reveal ANA and SMA positivity
1965	CAH is nominated as an autoimmune disease of the liver
1968	Efficacy of long-term (2-year) immunosuppressive treatment in CAH
1973 and 1981	IFL reveals anti-LKM autoantibody that distinguishes 2 types of AIH
1973 and 1976	Filamentous (F) actin revealed as the main serological reactant for SMA
1989	Sytochrome P450 2D6 isoform revealed as the molecular reactant for anti-LKM
1993	IAIHG promulgates first universally accepted set of diagnostic criteria for AIH

### دوران ابتدایی: دهه ۱۹۴۰ تا ۱۹۵۰

هیپاتیت اتوایمیون در دوران اولیه شناخت خود، به عنوان هیپاتیت مزمن فعال (CAH) شناخته می‌شد و زمانی که در سال ۱۹۵۰ توسط والدن‌استورم (Waldenstrom) در شرح غیرمعمول مذاکرات یک کنفرانس درباره تغذیه مطرح شد، یک بیماری «جدید» به حساب می‌آمد. ولی از آنجا که به سختی می‌توان باور کرد که یک بیماری خودایمی به طور ناگهانی به وجود آمده باشد، این احتمال هست که این بیماری نیز پیشتر وجود داشته، ولی شناخته شده نبوده است. برای این مسئله دو دلیل می‌توان مطرح کرد:

اول اینکه، مفهوم خودایمی در دهه ۱۹۴۰ هنوز به ذهن پزشکان خطور نکرده بود و ثانیاً، اکثر فرایندهای آزمایشگاهی مورد نیاز برای تشخیص این قبیل بیماری‌ها (بیوپسی کبد و اندازه‌گیری و تشخیص سطح آمینوترانسفرازهای سرم و اتوانتی‌بادی‌های سرمی) در آن زمان هنوز به صورت معمول و رایج در دسترس



نبودند. البته تشخیص تظاهر کلیدی هیپرگاماگلوبولینمی توسط والدن استورم و افراد دیگری که تقریباً در همان دوره راجع به این بیماری کار کرده‌اند، یک استثنا به شمار می‌رود. سطح بالای گاماگلوبین سرم، که در ابتدا توسط نسل اول دستگاه‌های الکتروفورز (Moving Boundary Electrophoresis) مشخص شده بود، در موارد سیروز کبدی که در دهه ۱۹۴۰ گزارش شد، به‌خوبی نشان داده شده است. در واقع توصیفات اولیه‌ای که به AIH شباهت دارند، با نام‌های غیرشفاف هیپاتیت نیمه‌حاد و یا نکروز هیپاتیتی نیمه‌حاد شناخته و به هیپاتیت عفونی غیرقابل درمان نسبت داده می‌شدند. به عنوان مثال، همیورث (Himsworth) در تک‌نویسی خود در سال ۱۹۴۷ اشاره می‌کند که «هیپاتیت نیمه‌حاد به شکلی است که در آن فرد بدون ابتلا به بیماری حادی که نشانه مشکلات کبدی باشد، ناگهان علائم این بیماری را بروز می‌دهد ... در این موارد زردی دیده نمی‌شود یا به قدری ضعیف است که منجر به تشخیص آن نخواهد شد ... این شرایط معمولاً در زنان بیش از مردان دیده می‌شود ... بیمار ممکن است بر اثر یک عفونت حاد مثل عفونت مثانه یا برونشیت، متوجه بیماری خود شود که گاهی این مشکلات مربوط به یک یا دو سال قبل می‌باشند، ولی بیمار عنوان می‌کند که از آن زمان تاکنون احساس بهبودی کامل نداشته است ... دردهای روماتیسمی، بدون نشانه‌ای از تخریب مفاصل معمولاً دیده می‌شوند ... یا ممکن است بیمار از مراجعه به پزشک خودداری کند تا وقتی که شرایط وی وارد مرحله Post Necrotic Scarring شود ... یک مشکل خاص در این موارد، این است که چرا تقریباً تمام موارد نکروز وسیع تحت حاد، به شکل غیرقابل اجتنابی پیشرفت می‌کنند؟»

به شکل مشابهی زیمرمان (Zimmerman) و همکارانش در سال ۱۹۵۱، مواردی از نکروز هیپاتیتی تحت حاد را در یک مرد ۳۶ ساله توصیف کرده‌اند که زردی در وی به‌آرامی پیشرفت کرده و هیپرگاماگلوبولینمی شدید (۸۷g/L) در وی دیده می‌شده است. در واقع برای تفسیر این مورد، توضیح ایمنی شناختی وجود داشت:

«آسیب ابتدایی باعث ایجاد تغییر در پروتئین کبد می‌شود که به نوبه خود باعث تحریک ایجاد آنتی‌بادی‌های ضدکبد خواهد شد. این آنتی‌بادی‌های جدید، خود باعث آسیب بیشتر کبد می‌شوند و در نتیجه پروتئین تغییر یافته کبد را بیشتر آزاد می‌کنند که مجدداً به چرخه معیوب نکروز مداوم منجر خواهد شد.»



تفسیر کلی در دهه ۱۹۴۰ از هیپاتیت تحت حاد یا هیپاتیت مزمن این بود که این بیماری، نتیجه و دنباله یک هیپاتیت مسری حاد بوده که همچنان لاینحل باقی مانده است. به عنوان مثال نیفه (Neefe) در مجله خود در سال ۱۹۴۶ راجع به یک تجربه طولانی مدت هیپاتیت ویروسی نوشته است که وقوع هیپاتیت مزمن را دنباله هیپاتیت ویروسی می‌داند. در واقع، زمینه از همه جهت برای نامگذاری بعدی CAH به وسیله بارکه (Barker)، کیس (Capps) و آلن (Allen) آماده شده بود که در سال ۱۹۴۵، مسیر هیپاتیت ویروسی را در میان کارکنان نظامی در مدیریتانه دنبال کنند. آن‌ها لاعلاج بودن را باقی ماندن علائم به صورت پایدار تعریف کردند و عبارت «هیپاتیت مزمن» را بدون هیچ اشاره‌ای به چگونگی روند پاتولوژیک یا پیش‌آگهی احتمالی بیماری به کار بردند و آن‌ها بعدتر عبارت هیپاتیت مزمن را به دو شکل فعال (در صورتی که علائم بیماری مشهود باشد) و یا غیرفعال (در صورتی که تنها اختلال در شاخص‌های آزمایشگاهی وجود داشته باشد) تقسیم کردند. بعدها CAH سال‌های سال به عنوان توصیف‌گر استاندارد مورد استفاده قرار گرفت، حتی اگر آن بیماری نسبت به آنچه که در میان سربازان دیده شده بود، کاملاً متفاوت باشد. آن‌چه که از مقالات منتشر شده از وود (Wood) و همکارانش در سال ۱۹۴۸ در ملبورن، کانکل (Kunkel) و لابی (Labby) در سال ۱۹۵۰ و نیز لایبویتز (Liebowitz) در سال ۱۹۵۰ در نیویورک (او ۶۸ بیمار با تشخیص قطعی هیپاتیت ویروسی را مورد بررسی قرار داد و گزارش کرد که ۷ نفر آن‌ها (۱۱ درصد) دچار CAH شده‌اند)، دریافت می‌شود این است که حتی در این موارد هم همچنان این عقیده به قوت خود باقی بوده که علت ایجاد کننده CAH، عفونت هیپاتیت ویروسی بوده است. والدن استورم در گزارش خود در سال ۱۹۵۰ با احتیاط بیشتری ذکر کرد که علت بیماری نامشخص است، هر چند که خود او هم به عفونت ویروسی مقاوم به عنوان علت بیماری فکر می‌کرد.

در عمل و بر خلاف تصور، بیماری‌ای که در طی سال‌های ۱۹۴۸ تا ۱۹۵۰ دیده می‌شد و با عبارت‌های کلیدی در خلاصه گزارش یک همایش توسط کانکل و همکارانش در سال ۱۹۵۱ به تصویر در آمده بود، با توصیفات مدرن از AIH همخوانی دارد. کانکل و همکارانش این عبارات را به کار برده‌اند: «دامنه تغییرات سطح پروتئین تام خون، بین ۹ تا ۱۳ درصد است ... این افزایش به صورت کلی مربوط به افزایش گاماگلوبین می‌شود. ۱۱ نفر از ۱۲ بیمار را زنان تشکیل



می‌دهند ... بالاترین سن در میان بیماران ۳۲ سال است. بیماری خود را به شکل موزیانه‌ای آشکار می‌سازد. دوره بیماری طولانی است که گاهی حالت ساکن دارد و گاهی رو به افول می‌رود ... بیماری اغلب با دوره‌های متناوب تب شدید، آرترا لژی و آرتريت همراه است. میزان قابل توجهی از ارتشاح پلاسما سل‌ها در کبد وجود دارد که در طول دوره بیماری از میزان آن کاسته می‌شود ... علت سندرم همچنان ناشناخته است.»

این بیماری ظاهراً جدید کبدی، پس از گزارشی از وود که در آن به مطالعه کانکل ارجاع داده بود، در کنفرانس ملبورن، به طور ویژه از نظر همبستگی بالینی و بافت‌شناختی، که توسط سینت (Saint) و همکارانش در سال ۱۹۵۳ توصیف شده بود، مورد بررسی دقیق قرار گرفت. سینت در این باره نوشته بود:

«این بیماری دارای خصوصیات بالینی است که به‌خوبی توصیف شده‌اند؛ یک الگوی کاملاً مشخص از آزمایش‌های بیوشیمیایی شامل هیپرگاماگلوبولینمی و یک نمای بافت‌شناختی، که به نظر می‌رسد شامل تغییرات التهابی فعال و مزمن باشد ... در بسیاری از موارد، سابقه‌ای از تماس و یا حتی شرح حالی از هیپاتیت تیپیک عفونی حاد وجود ندارد. با وجود این، تردیدی نیست که بیماری کبد در اثر عفونت با ویروس به وجود آمده است.»

مقاله اخیر، از سیستم نامگذاری قدیمی تر کپس، شامل هیپاتیت مزمن فعال و غیرفعال، که در سال ۱۹۴۸ انتشار یافته بود، استفاده کرده، با این تفاوت که برای ایجاد تمایز بین آن‌ها، به جای استفاده از معیارهای بالینی، بیشتر از معیارهای بافت‌شناختی بهره برده است. در نتیجه، این سینت بود که اصطلاح هیپاتیت فعال مزمن (ACH) را برای نخستین بار به کار برد که این اصطلاح تا مدتی در کنار CAH به کار برده می‌شد؛ هر چند که در نهایت CAH رایج شد.

عاقبت بالینی وخیم این بیماری به شکل زیر ثبت شده است:

«روند بیماری به شکل پیشرونده‌ای رو به بدتر شدن می‌رود. زردی به یک تظاهر دائمی بدل می‌شود. میزان وقوع اپیزودهای خونریزی افزایش می‌یابد. در نهایت، این بیماران در اثر تورمی که باعث ضعف و ناتوانی شدید آن‌ها می‌شود، به طور کامل بستری می‌گردند و به مرور زمان به کما فرو می‌روند. دوره بروز بیماری تا زمان مرگ از ۶ ماه تا ۲ سال متغیر است.»

در میان تمام مواردی که توسط سینت و همکارانش بررسی شده‌اند، یک مورد



بیشتر به چشم می‌آید: یک بیمار زن ۳۶ ساله که بعدها در مطالعه موردی یوسکه (Joske) و کینگ (King) در ۱۹۵۵ با شرح بیشتری به عنوان هیپاتیت فعال مزمن ویروسی‌ای که آزمایش سلولی لوپوس اریتماتوس (LE) مثبت داشت، معرفی شد. گزارش آن‌ها شامل موارد زیر است:

«بیوپسی کبد، تصویر تیپیکال یک هیپاتیت فعال مزمن ویروسی را نشان می‌دهد ... ارتشاح سلولی از نوع لنفوسیت و پلاسماسل و فعالیت فیبروبلاستیک ... و تعداد زیادی از سلول‌های LE دیده می‌شوند. کورتیزون بهبود قابل توجهی در آرترالژی بیمار ایجاد کرده است. می‌توانیم لئون (Leonie) (۱۹۵۴) را به خاطر بیابوریم که سلول‌های LE را در مایع آسیت یک بیمار مبتلا به سیروز کبدی یافته بود. به نظر ما وجود سلول‌های LE و پدیده‌های مرتبط با آن به یکی از این دو دلیل ارتباط دارد: (۱) ناهنجاری در مکانیزم‌های تولید آنتی‌بادی ... یا (۲) تغییرات گلبول‌های سفید یا قرمز و یا اجزای آن‌ها ... که باعث تغییر «شاخص‌های خودی» مشخص کننده آن‌ها می‌شود.»

سه تا چهار خط بعدی این نوشته را می‌توان به شکل معقولی به قلم اف. ام. بورنت (FM Burnet) نسبت داد که در آن زمان، یعنی سال ۱۹۵۵، توجه خود را به اختلالات ایمنی‌شناختی در وضعیت بیماری معطوف کرده بود. همچنین در این گزارش نظریاتی در مورد ماهیت پلاسماسلی ارتشاح سلول‌های التهابی به کبد و نیز بهبود حاصل از درمان با کورتیزون وجود دارد که قابل توجه است.

تأثیر سلول‌های LE به توضیح بیشتری نیاز دارد. این سلول به شکل تصادفی در دهه ۱۹۴۰ توسط هارگریوز (Hargraves) در نمونه‌های مغز استخوان تهیه‌شده از مبتلایان به «بیماری‌های کلان» از نوع لوپوس اریتماتوس کشف گردید و فروتنانه و با چند سال تاخیر، در سال ۱۹۴۸ به صورت رسمی در مایوکلینیک گزارش شد. خود هارگریوز هم از میزان توجهی که به این موضوع جلب شده بود، حیرت‌زده شد. توجهات به این مسئله، با کشف این موضوع که تأثیر سلول‌های LE به یک فاکتور سرمی با ماهیت گاماگلوبین وابسته است، افزایش یافت. این فاکتور سرمی تنها چند سال بعد توسط گروه‌های مختلف به عنوان آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (AntiNuclear Antibody) شناخته شد. یک مورد قابل توجه که در گزارش‌ها نیامده و به شکل شفاهی از هارگریوز شنیده شده، این است که در میان بیمارانی که سلول‌های LE در آن‌ها دیده شده بود، دختر جوانی وجود



داشت که از هیاتیت مزمن رنج می‌برد! آزمایش سلول‌های LE به زودی به عنوان یک شاخص جایگزین برای بیماری‌هایی شد که فرض می‌شد مبنای خودایمنی دارند و در اوایل دهه ۱۹۵۰ در ملبورن به عنوان تنها شیوه آزمایشگاهی شاخص برای بیماری‌های خودایمنی چندسیستمی کاربرد پیدا کرد و در نتیجه برای موارد CAH نیز به کار برده شد.

### از هیاتیت لوپوئید تا هیاتیت اتوایمنی

در سال ۱۹۵۵ دکتر یان مک‌کی (Ian R Mackay) در مدت‌زمان کوتاهی نمونه‌های متعددی از CAH را در زنان جوان مبتلا به هیپرگاماگلوبولینمی و ارتشاح لنفوپلاسماسل‌ها در کبد تشخیص داد و در تمام موارد نتیجه آزمایش در مورد وجود سلول‌های LE در خون مثبت بود. پس از این، حتی احتمال اینکه اختلالات ایمنی دلیل بیماری باشند، قوت بیشتری گرفت؛ چرا که در این زمان، گاجدوسک (DC Gajdusek) که استاد مدعو در Hall Institute بود، در پی یافتن یک آزمایش تشخیصی سرولوژیک برای تشخیص هیاتیت ویروسی بر مبنای ثبوت کمپلمان (CF)، از بافت‌های کبد به‌دست‌آمده از کالبدشکافی جسد یک بیمار مبتلا به هیاتیت ویروسی حاد کشنده، به عنوان آنتی‌ژن استفاده می‌کرد. با این حال سرم‌هایی که از موارد هیاتیت حاد به دست آمده بودند، با واکنش‌های CF حداکثر به صورت ضعیف مثبت می‌شدند، در حالی که سرم‌های موارد CAH (که به عنوان گروه کنترل بیماری استفاده می‌شدند)، نه تنها با استفاده از آنتی‌ژن‌های کبد آلوده به ویروس، مثبت می‌شدند، بلکه با استفاده از آنتی‌ژن‌های کبد سالم نیز جواب مثبت می‌دادند.

به یاد بیاوریم که در جریان ایجاد آزمایش سرولوژیک واسرمن (Wassermann) برای تشخیص سیفیلیس، در ابتدا از بافت آلوده به اسپیروکت استفاده شد، ولی در نهایت پی برده شد که بافت‌های سالم نیز به همان میزان عکس‌العمل مثبت نشان می‌دهند.

چندین بیمار مبتلا به CAH که از نظر سلول‌های LE مثبت بودند، به نظر می‌رسید که یک کل واحد را تشکیل می‌دهند؛ چرا که اکثر آن‌ها مشکلات دیگری از قبیل آرترالژی، راش، آنمی همولیتیک و سایر مشکلاتی را داشتند که





نوعاً در بیماران لوپوسی (SLE)، که سرم‌های آن‌ها هم با آزمایش ثبوت کمپلمان (CF) مثبت می‌شد، دیده می‌شوند.

در گزارشی به مجله لانست در ۱۹۵۷، این موضوع بدین شکل توضیح داده شده است:

«می‌توان انواع مشخصی از هیپاتیت مزمن را با لوپوس مرتبط دانست. احتمالاً عوامل مشترکی از پاسخ‌های مختل‌شده ایمنی وجود دارند. این موارد موقتاً به عنوان هیپاتیت لوپوئید نامگذاری شده‌اند، چرا که در حال حاضر لوپوس اهمیتی بسیار بیش از چیزی پیدا کرده است که در ابتدا این واژه به ذهن متبادر می‌کرد. به نظر ما، تخریب ایمونولوژیک سلول‌های کبد میزبان، بهترین توضیح برای دائمی بودن هیپاتیت و پیشرفت آن به سمت سیروز است. در این حالت، استفاده از معیارهای درمانی (مثل درمان با کورتیزون)، برای اصلاح این روند منطقی به نظر می‌رسد و تجربه ما نشان می‌دهد که کورتیزون در درمان این هیپاتیت خودایمنی مفید بوده است.»

عکس‌العمل جهانی نسبت به این گزارش چشمگیر بود. گزارش‌هایی از بیماران مبتلا به هیپاتیت لوپوئید از سرتاسر جهان در مجلات به چاپ رسیدند و مطالعات موردی مفصلی توسط برن (Bearn) و همکارانش، رینولدز (Reynolds) و همکارانش، و سایرین منتشر شدند. بعدها مجادلاتی بر سر این موضوع در گرفت که هنوز هم به طور کامل حل و فصل نشده است؛ مثلاً اینکه آیا هیپاتیت لوپوئید قرار بود فرم خاصی از CAH را مشخص کند و در نتیجه یک بیماری در حوزه کبدی محسوب شود یا اینکه جزئی از یک سندرم با درگیری چندسیستمی بوده است و در قلمرو روماتولوژی قرار می‌گیرد؟ نوشته‌های پیشینی که در آن‌ها سعی شده بود بین موارد هیپاتیت لوپوئید و آن دسته از موارد CAH که در آن‌ها مثبت بودن آزمایش سلول‌های LE قابل اثبات نبود، تمایز قائل شوند، در نهایت به حل این معما کمکی نکردند. ایجاد و گسترش آزمایش ایمونوفلورسانس برای آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA) و کاربرد آن بر روی بیماران مبتلا به CAH، به زودی آشکار کرد که موارد «لوپوئید» و «معمولی» CAH در معیارهای مهمی مثل شاخص‌های بیوشیمیایی نارسایی کبد، ناهنجاری‌های بافت‌شناختی کبد و پاسخدهی به درمان‌های سرکوبگر ایمنی از هم قابل تمایز نیستند. علاوه بر این،



تا اوایل دهه ۱۹۶۰ کاملاً مشخص شده بود که واکنش‌های خودایمنی در کبد مسئول ایجاد این بیماری در تمام اشکال مختلف آن می‌باشند و در نتیجه در سال ۱۹۶۵ دکتر یان مک‌کی و همکارانش پیشنهاد کردند که این بیماری «هیاتیت اتوایمیون» نامیده شود؛ هرچند که این نام تا سال ۱۹۹۳ به طور رسمی پذیرفته نشده بود. البته نام هیاتیت لوپوئید تا سال‌ها بعد همچنان کاربرد داشت؛ در برخی از داوری‌ها نسبت به آن تمایل ذهنی وجود داشت و برخی دیگر با معنای آن مشکل داشتند. پیش از این و با روشن شدن این نکته در سال ۱۹۵۹، که ضایعات کبدی در شکل کلاسیک SLE نسبتاً ناچیز و بی اهمیت می‌باشند، بیشتر تلاش‌ها برای یافتن ارتباط احتمالی میان SLE و هیاتیت لوپوئید متوقف شده بود، هرچند که چند سال بعد از آن، یک تمایز سرولوژیک هم میان این دو یافت شد.

### درمان‌های به‌کاررفته برای هیاتیت مزمن فعال/اتوایمیون

در مقالات منتشرشده در سال ۱۹۵۷ در مورد هیاتیت لوپوئید، به این مفهوم توجه شده بود که اختلال ایمونولوژیک سلول‌های کبدی میزبان، علت به‌کاربردن درمان‌های «ضدایمنی» برای تغییر این روند است. در واقع، کورتیکواستروئید از حدود سال ۱۹۵۳ در ملبورن برای درمان مواردی از CAH به کار برده شد و علی‌رغم نتایج مبهم اولیه، تجربیات بعدی امیدوارکننده بود. بیرن (Beam) و همکارانش نیز در مقاله سال ۱۹۵۶ خود، با جمع‌بندی رسمی مشاهدات مطرح‌شده در اجلاس سال ۱۹۵۱، گزارش دادند که کورتیزون باعث بهبود علائم و تظاهرات فیزیکی و شیمیایی بیماری می‌شود و قطع کورتیزون در دو مورد از بیماران منجر به عود سریع بیماری شده است. به هر حال آنان این پیش‌فرض را که «هیچ مدرک قاطعی در دست نیست که کورتیزون روند بیماری را تغییر می‌دهد یا در نهایت به چنین نتیجه‌ای منجر می‌شود» تأیید و ابقا کردند. در یک مطالعه مؤثر که در ملبورن انجام و در سال ۱۹۵۸ گزارش شد، پیگیری و ثبت روزانه سطح آسپاراتات ترانس‌آمیناز (AST) سرم پس از درمان، اغلب به فاصله چند ساعت، افت فوری در سطوح خیلی افزایش‌یافته این شاخص را نشان داد و سایر شاخص‌های مختل‌شده عملکرد کبد نیز به نوبه خود بهبود یافتند. به علاوه از آنجا که در صورت کاهش کورتیزون، احتمال عود بیماری وجود داشت، درمان



نگهدارنده درازمدت به امری بدیهی بدل شد. بنابراین، محققان به دنبال یافتن یک داروی «جایگزین استروئید» به عنوان درمان کمکی، بر مبنای پیش‌زمینه‌های نظری، آزاتیوپورین را که یک مشتق از داروی سرکوبگر ایمنی ۶-مراکاپتوپورین است، انتخاب کردند که افزودن آن دارای امتیازات بیشتری بود. اما با وجود این، تردید وجود داشت که رژیم درمانی معمول پردنیزولون-آزاتیوپورین علیرغم اینکه به لحاظ از بین بردن علائم سودمند بود، واقعاً می‌تواند روند طبیعی بیماری را نیز تغییر دهد یا نه. محققان در ملیورن معتقد بودند که انجام مطالعه‌ای که در آن به یک گروه به طور تصادفی دارونما (Placebo) داده شود، به لحاظ اخلاقی دارای اشکال است و به همین خاطر، در نهایت تصمیم بر این شد که همه بیماران بعد از یک دوره ۸-۴ هفته‌ای اولیه عدم دریافت دارو که طی آن باید به شکل همه جانبه، شاخص‌های عملکرد کبدی‌شان کنترل شود، به شکل فعال تحت درمان قرار گیرند و سپس میان متوسط سطح شاخص‌های فوق در یک گروه ۱۵ نفره از بیماران، پیش و پس از درمان با پردنیزولون به‌تنهایی یا پردنیزولون به همراه آزاتیوپورین، مقایسه صورت گیرد. نتایج این مطالعه در سال ۱۹۶۸ منتشر و بر اساس آن پیشنهاد شد که درمان نگهدارنده طولانی‌مدت (۳-۲ساله) با پردنیزولون به‌تنهایی یا در ترکیب با آزاتیوپورین انجام شود. با وجود این هنوز به انجام مطالعات متعارفی که در آن‌ها یک گروه کنترل تصادفی درمان‌نشده تعریف شده باشد، نیاز بود و انجام چنین مطالعاتی بود که سودمندی درمان در میزان بقای بیماران را به شکل متقاعدکننده‌ای نشان داد. مطالعه‌ای را که کوک (Cook) و همکارانش انجام دادند، می‌توان علیرغم میزان قابل توجه مرگ و میر در گروه کنترل، به عنوان نمونه ذکر کرد.

مطالعات دقیقی که در مایوکلینیک و در دهه‌های ۷۰ و ۸۰ میلادی با تعداد نمونه‌های قابل توجه، درباره درمان سرکوبگر ایمنی انجام شد، سودمندی درازمدت این درمان را از جنبه‌های مختلف بقا، بیوشیمی و بافت‌شناختی نشان داد.

## ویژگی‌های بافت‌شناختی هیپاتیت مزمن فعال/اتوایمیون

کاربرد روزافزون نمونه‌برداری از کبد در دهه ۵۰ میلادی، به شناخت بهتر ماهیت هیپاتیت مزمن کمک زیادی کرد که نمونه خوبی از آن را می‌توان در

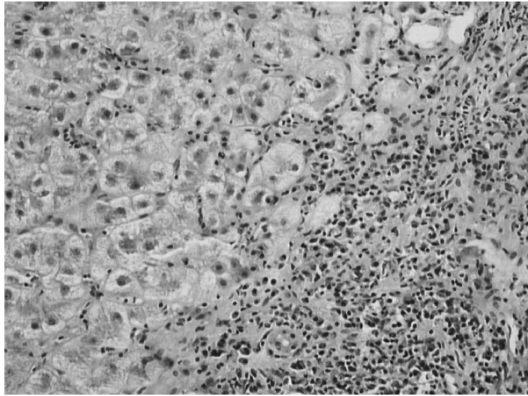


توصیفات سال ۱۹۵۸ کلاستکین (klastkin)، از نمونه بافت‌شناختی بیمار، که در سال‌های پیش از ۱۹۵۰ تشخیص نکرده شد، تحت حاد یا سیروز بعد نکرده بود، موردشان مطرح شده بود، مشاهده کرد.

او برای این موارد تشخیص «عفونت‌های غیرایکتربیک با ویروس هیپاتیت» را مطرح کرد؛ چرا که ظاهر بافت‌شناختی آن‌ها با معیارهای آن زمان نکرده شدیدی تحت حاد با منشأ ویروسی مطابقت می‌کرد؛ هرچند که دقیق شدن در تظاهرات بالینی، بیوشیمیایی و بافت‌شناختی این بیمار مؤید این واقعیت است که احتمالاً بعضی و شاید بیشتر آن‌ها در واقع به AIH مبتلا بوده‌اند: اکثریت این بیماران مونث بودند، هیپرگاماگلوبولینمی در آن‌ها دیده می‌شد و به درمان کورتیکواستروئیدی به خوبی پاسخ می‌دادند.

در هر صورت ویژگی مشخص مطالعات، کلاستکین معرفی با تأکید بر جزئیات تظاهرات بافت‌شناختی‌ای بود که مشخصه هیپاتیت اتوایمیون (و همین‌طور هیپاتیت ویروسی) به شمار می‌رفت. این موارد شامل نکرده وسیع سلول‌های کبد از نوع «Bridging»، بازتولید هیپاتوسیت‌ها با آرایش سلولی مانند گل سرخ (Rosettes)، واکنش التهابی شدید سلول‌های تک‌هسته‌ای، ندول‌های بازتولیدشونده و اجسام اسیدوفیل (اجسام کانسلمن - Councilman) می‌شدند. این اجسام به شدت توده‌های سیتوپلاسمی هموزن ائوزینوفیلی مشتق از سلول‌های کبدی را که دچار نکرده انعقادی شده‌اند، احاطه می‌کنند و نشان‌دهنده آپوپتوز هیپاتوسیت‌ها می‌باشند که توسط کر (Kerr) در حدود ۳۰-۴۰ سال پیش از این شناخته شده بودند، ولی تا هنگامی که در دهه ۸۰ میلادی، توجهات به فرایند آپوپتوز گسترش نیافته بود، آن‌طور که باید از آن استقبال نشد. سیرل (Searle) به اتفاق همکارانش، تحلیل دقیقی از آپوپتوز در زمینه هیپاتیت مزمن و بازتولید سلول‌های کبدی ارائه کرده است.

علاوه بر آنچه کلاستکین توصیف کرده است و قابل تفسیر می‌باشد، دو نمای مورفولوژیک دیگر نیز وجود داشت که باید به آن‌ها اشاره کرد. یکی از این موارد تمرکز فعالیت التهابی و نکرده در ناحیه تقاطع میان مجرای پورتال و لوب‌های کبد بود که ابتدا توسط پوپر (Popper) و همکارانش به عنوان نکرده تدریجی (Piecemeal Necrosis) توصیف شد، ولی اخیراً عنوان هیپاتیت بینابینی یا Interface Hepatitis به آن اطلاق می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱: نمای بافت‌شناختی Interface Hepatitis

نمای دیگر، انباشتگی قابل توجه پلاسماسل‌ها میان ارتشاح‌های التهابی است که در اغلب، و نه در همه متون پاتولوژیک، به آن اشاره شده و باعث شده بود که در گذشته بیماری‌ای با عنوان هیپاتیت پلاسماسلی داشته باشیم. این ویژگی CAH، یعنی برتری پلاسماسل‌ها در کبد و همین‌طور در مغز استخوان، با مشخصه دیگر بیماری یعنی هیپیرگاماگلوبولینمی مطابقت دارد، هر چند اختصاصی بودن آنتی‌ژنی این پلاسماسل‌ها با ایمونوگلوبولین‌های ترشح‌شده، هنوز به اثبات نرسیده است. یکی دیگر از بحث‌های دامنه‌دار دیگری که می‌توان در پایان به آن اشاره کرد، این بود که صرف نظر از تشخیص بالینی، آیا تظاهرات بافت‌شناختی می‌توانند موارد هیپاتیت مزمن با روند پیشرونده و توان بالقوه سیروزی شدن (یعنی هیپاتیت مزمن فعال) را از مواردی که چنین روند بالقوه‌ای ندارند (یعنی هیپاتیت مزمن غیرفعال) متمایز کنند؟ هرچند که به هر حال این اصطلاحات هم پس از شرح و بسط‌های بیشتر در دهه ۷۰، سرانجام به تدریج از فرهنگ‌های پزشکی محو شدند.

### هتروژنیسته هیپاتیت مزمن فعال

اصطلاح CAH که در دهه‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ میلادی، برای چیزی که به نظر می‌رسید یک بیماری مستقل واحد باشد، استفاده از آن عمومی شده بوده بود، با همان طرح اصلی، دربرگیرنده مواردی بود که معیارهایی را که امروزه برای



بیماری‌های خودایمنی تعریف می‌شوند، کامل می‌کنند؛ هرچند که از همان دهه ۱۹۶۰ این عقیده گسترش یافت که CAH یک بیماری هموزن واحد نیست. مطالعه مشترکی که محققان در ملبورن و سنگاپور انجام دادند، نشان داد که CAH ای که در قفقازی‌های ملبورن و چینی‌های سنگاپور دیده می‌شد، به طور کلی و از جهات بالینی، بافت‌شناختی و سرولوژیک با هم متفاوت است. به همین نحو و در مطالعه منتشر نشده‌ای در ملبورن، تظاهرات بافت‌شناختی مبتلایان به هیپاتیت مزمن و سیروز، که به‌تازگی از اروپای جنوبی به استرالیا مهاجرت کرده بودند، با آن‌هایی که در استرالیا متولد شده بودند، تفاوت داشت؛ چنان‌که از سیروز «مدیترانه‌ای» سخن گفته می‌شد. توضیح ماجرا خیلی زود از راه رسید. این توضیح که به کشف خوش‌اقبالانه یک ذره آنتی‌ژنی در سرم، توسط بلومبرگ (Blumberg) و همکارانش وابسته بود، در ابتدا «آنتی‌ژن استرالیا (Au)» نامیده شد؛ چرا که اولین بار در سرم یک اهداکننده سرم غیربومی استرالیایی دیده شده بود. بعدتر که به وسیله Au، یک ویروس به عنوان عامل سرایت هیپاتیت عفونی نوع B کشف شد، مشخص شد که Au پروتئین سطحی آن ویروس است و به همین دلیل این ذره را آنتی‌ژن سطحی هیپاتیت B یا HBsAg نامیدند.

پس از این‌که این مطلب از مراکز مختلفی گزارش شد، مشخص شد که موارد CAH به دو گروه، که یکی اتوانتی‌بادی مثبت و HBsAg منفی است و دیگری برعکس، تقسیم می‌شوند و در حقیقت پس از آن، شکل اصلی CAH (اتوانیمون)، شکلی در نظر گرفته شد که HBsAg آن منفی است. به علاوه تظاهرات بافت‌شناختی قطعی CAH و به خصوص Interface Hepatitis، می‌توانند در موارد مختلف دیگری که باعث ایجاد بیماری مزمن کبدی می‌شوند، از عفونت‌های ویروسی گرفته تا سوءمصرف اتانول، بیماری ویلسون و ... نیز دیده شوند.

یان مک‌کی در سال ۱۹۷۲ بیان کرد که در واقع CAH از جنبه‌های مختلف اتیولوژی، بافت‌شناختی، زمینه‌های ایمنونوتیک، ملزومات درمانی و پیامد بالینی، یک بیماری هتروژن است. علاوه بر این، به نظر منطقی می‌آید که بر اساس منطقه جغرافیایی، سهم هر عامل اتیولوژیک در میان موارد مبتلا به CAH متفاوت باشد و این چیزی بود که در عمل هم دیده می‌شد و به عنوان مثال در استرالیا و سنگاپور یا یوگسلاوی سهم موارد CAH ناشی از ابتلا به هیپاتیت B مزمن، به



میزان قابل توجهی بالاتر بود. در نهایت، مواردی نیز مشاهده شدند که به عنوان CAH کریپتوزنیک در نظر گرفته می‌شدند و نیز موارد دیگری که احتمال داده می‌شد ناشی از عفونت با ویروس هیپاتیت non-A, non-B باشند که این موارد بعداً به ویروس هیپاتیت C (HCV)، که متعاقباً کشف شد، نسبت داده شدند. در حال حاضر و در سراسر جهان، سهم موارد هیپاتیت B و به دنبال آن، هیپاتیت C، بسیار بیشتر از سهم انواع دیگر هیپاتیت مزمن است.

همه این‌ها منجر به درک این نکته شد که نیاز به تعریف روشن‌تری از CAH وجود دارد. به این نیاز در گردهمایی گسترده‌ای از متخصصان هیپاتولوژی تحت عنوان انجمن بین‌المللی هیپاتیت اتوایمیون پاسخ گفته شد که مباحث مطرح‌شده در پانل‌های این انجمن به ارائه معیارهای پذیرفته‌شده‌ای برای هیپاتیت اتوایمیون در قالب دو گزارش در سال‌های ۱۹۹۳ و ۱۹۹۹ انجامید.

## ویژگی‌های ژنتیکی هیپاتیت مزمن فعال / اتوایمیون

تفاوت‌های جغرافیایی وسیع در شیوع انواع متفاوت هیپاتیت مزمن، به مواجهه‌های محیطی مختلف و آرایش ژنتیکی گروه‌های جمعیتی خاص بستگی دارند. در میان موارد فوق‌الذکر، اندمیسیته عفونت‌های هیپاتیت ویروسی یک عامل مهم به شمار می‌رود.

اولین عامل ژنتیکی مستعدکننده AIH، مونث بودن است که در اغلب بیماری‌های اتوایمیون مشترک به همین شکل دیده می‌شود و علت آن هنوز به‌درستی مشخص نشده است. عامل بعدی که در سال ۱۹۷۲ شناخته شد، ژن‌هایی بودند که آنتی‌ژن‌های لوکوسیت انسانی یا HLA را بیان می‌کردند. پس از آن‌که تعیین نوع HLA قابل آزمایش کردن شد و موارد CAH «کلاسیک» از این جهت مورد آزمایش قرار گرفتند، مشخص شد که این بیماران با فراوانی قابل توجهی دارای HLA-B8 می‌باشند که این آللی بود که پیش از این و در میان افراد نژاد قفقازی، بر بیماری‌های معین اتوایمیون دیگری دلالت می‌کرد. این ارتباط خیلی زود در مراکز دیگر نیز تأیید شد. یافتن ارتباط CAH و HLA با مشخص شدن فراوانی بالایی از موارد مرتبط با یک آلل لوکوس D، یعنی DR3، ادامه یافت. یک مطالعه خانوادگی، وراثت ترکیبی B8، HLA A1 و DR3 را به صورت یک واحد به هم پیوسته (هاپلوتایپ) از یک والد و یا هر دو والد به اثبات



رساند. وجود HLA DR3، به خصوص در افرادی که از نظر این آلل‌ها هموزیگوت می‌باشند، پیش‌بینی‌کننده بیماری شدیدتر و پاسخ کمتر به درمان سرکوبگر ایمنی است.

امروزه آلل دیگری که HLA-DRB1\*301 نامیده می‌شود و پس از آن، نوع دیگری از HLA، یعنی DR4 (HLA-DRB1\*401)، که در مطالعات اولیه دیده نشده بود، شناسایی شده‌اند. وجود خطر ۶ تا ۷ برابر ابتلا به بیماری، که با داشتن HLA DR3/4 ایجاد می‌شود، قابل توجه است، ولی واقعاً به همان اندازه که معنی می‌دهد، خطرناک نیست؛ چرا که مانند انواع دیگر بیماری‌های پیچیده اتوایمیون، باید چندین پلی‌مورفیسم دیگر در ژن‌های «خودایمنی/تحمیل‌پذیری» وجود داشته باشند تا در آمادگی برای ابتلا به بیماری تأثیرگذار باشند. این مسائل که تا حدود زیادی بی‌پاسخ مانده‌اند، باعث شده که استفاده از غربالگری گسترده ژنوم برای پی بردن به وضعیت ژنتیکی مردم هنوز به شکل معلق باقی بماند.

## از آنتی‌ژن‌های هسته‌ای تا آنتی‌ژن اختصاصی کبد

واکنش‌هایی که در سال‌های آغازین شناخت بیماری (دهه ۱۹۵۰) بیانگر خودایمیون در CAH بودند، شامل آزمایش سلول‌های LE و واکنش AICF (ثبوت کمپلمان خودایمنی)، به‌زودی و با از راه رسیدن آزمایش‌های ساده‌تر و در عین حال دقیق‌تر کنار گذاشته شدند.

## آنتی‌ژن‌های هسته‌ای

تشخیص ANA با استفاده از ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (IIF)، که در اوایل دهه ۱۹۶۰ معرفی شد، همچنان به عنوان یک آزمون غربالگری استاندارد باقی مانده است. حداقل به صورت ظاهری، واکنش‌دهنده‌های هسته‌ای همان‌هایی می‌باشند که مسئول ایجاد واکنش ANA در SLE هم می‌باشند، یعنی نوکلئوزوم (کروماتین) هرچند که فراوانی anti-DNA خیلی کمتر است. این ایده که بیماران مبتلا به AIH و SLE در یک یا چند ژن نشان‌دهنده واکنش‌دهندگی ANA، شریک می‌باشند، ممکن است که در مطالعاتی که در آینده بر روی ژنوم جمعیت انجام می‌شود، به اثبات برسد.



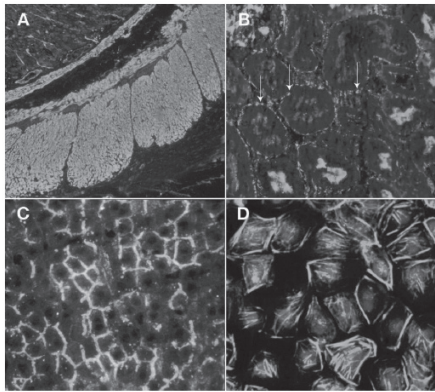


## آنتی‌ژن‌های ماهیچه صاف

در سال ۱۹۶۳، واکنش‌دهندگی جدیدی با ماهیچه صاف موکوس معده جوندگان کشف شد. تشخیص این آنتی‌بادی ماهیچه صاف (SMA) با تیترا بالا، اختصاصیت زیادی برای تشخیص CAH داشت و به شکل قابل توجهی در موارد «معمول» SLE که تخریب سلول‌های کبدی در آن‌ها دیده نمی‌شود، نتیجه آزمایش منفی می‌شد. مطالعات بیشتر نشان داد که بعضی سرم‌های SMA مثبت، به وسیله ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (IIF) با مزانژیوم گلومرول‌های کلیه هم واکنش می‌دهند که بیان‌کننده این مطلب است که واکنش‌دهندگی آنتی‌ژنیک گسترده‌تری فراتر از بافت ماهیچه صاف معده وجود دارد. در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد که بعضی از سرم‌های SMA مثبت، تنها با دیواره عروق خونی واکنش می‌دادند (SMAv) و برخی دیگر تنها با گلومرول‌ها و سلول‌های توپول‌های کلیه (SMAgt). کشف این نکته که SMAv یک واکنش‌دهندگی غیراختصاصی دارد و SMAgt به صورت اختصاصی با AIH در ارتباط است، باعث شد که سرولوژیست‌ها نام‌گذاری SMAv و SMAgt را همچنان در گزارش‌هایشان حفظ کنند.

نخستین کاربرد کشف یک واکنش‌دهنده برای سرم‌های SMA مثبت این بود که می‌شد واکنش‌دهندگی را با مواجهه با یک پروتئین اسکلت سلولی به نام F-actin از بین برد. مطالعات بیشتری که از IIF در بافت‌های سلولی کشت داده شده استفاده می‌کردند، نشان دادند که سرم‌های SMA مثبت مربوط به بیماران CAH، میکروفیلان‌های اسکلت سلولی (کابل‌های اکتین) را، که نمایانگر F-actin پلی‌مری می‌باشند، رنگ می‌کنند، در حالی که سرم‌های SMA مثبت مربوط به مواردی غیر از CAH، فیلامان‌های بینابینی را، که نمایانگر وایمنتین (vimentin)، دسمین (desmin) و ... می‌باشند، رنگ می‌نمایند (شکل ۲).

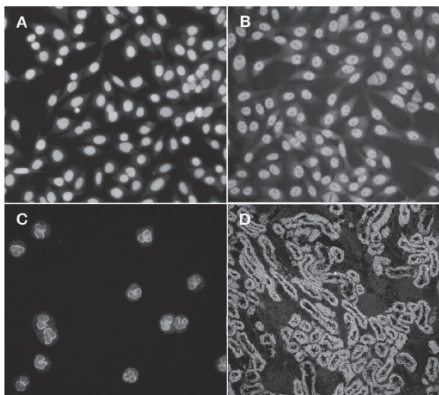
بعد از توسعه و تحقیق فراوان، در حال حاضر آزمایش‌های ELISA که بر مبنای F-actin با خلوص بسیار بالا عمل می‌کنند و دارای اختصاصیت و حساسیت خوبی برای تشخیص AIH می‌باشند، به شکل تجاری در دسترس قرار گرفته‌اند. هم اکنون به دانش بیشتری در زمینه واکنش‌دهندگی F-actin نیاز است که شامل اهمیت آن برای پاتولوژی AIH، اختصاصیت اپی‌توپ آنتی‌بادی‌ها، ارتباط اپی‌توپ‌ها با نقاط اتصال برای پروتئین‌های اتصال‌ی فراوان F-actin در سلول و تأثیرات کارکرد anti-F-actin در قدرت حرکت سلولی می‌شود (شکل ۳).



Staining patterns of sera by immunofluorescence in type 1 AIH showing reactivity of antibody to smooth muscle (SMA) and sites enriched for F actin. (A) Conventional SMA staining of muscularis and muscularis mucosae of rat stomach. (B) Kidney showing "picket-fence" pattern of peritubular staining (arrows) due to reactivity with actin microfilaments at margin of cells of proximal renal tubules. (C) Liver showing polygonal/cobblestone pattern of staining due to reactivity with submembranous F actin in hepatocytes. (D) Cultured cells from an intestinal cell line provided by INOVA Diagnostics, San Diego, CA (IgG F-actin IFA) with enriched production of F actin.

Illustrations for image 2 and image 3 provided by Bob Wilson, Division of Immunology, Pathology Queensland (2A-D and 38) and Ban-Hock Toh, Faculty of Medicine, Monash University, Melbourne (3D).

## شکل ۲



Staining patterns of sera by immunofluorescence in type 1 AIH (A-C) showing various ANA specificities, and in type 2 AIH (D) showing anti-LKM. (A) Homogeneous nuclear staining attributed to antibodies to nucleosome. (B) One of the several speckled patterns of nuclear staining attributed mostly to undefined reactants. (C) Neutrophil staining previously called atypical pANCA, now called pANINA, and attributed to an antibody to an unidentified reactant of neutrophil nuclei. (D) Diffuse cytoplasmic staining of microsomes of proximal renal tubules attributed to anti-LKM 2D6 characteristic of type 2 AIH.

## شکل ۳



## آنتی ژن LKM-1

در سال ۱۹۷۳ واکنش دهنده سرمی دیگری برای AIH به کمک IIF کشف شد. این واکنش دهنده علیه یک آنتی ژن بود که در سیتوپلاسم سلول‌های کبد و توپول‌های پروکزیمال کلیه ساخته می‌شد. این آنتی ژن، که به آنتی ژن میکروزومی کبد و کلیه (LKM) موسوم شد، بعدها LKM1 نام گرفت؛ چرا که آنتی ژن‌های LKM دیگری دیده شده بودند که در واقع در شبکه اندوپلاسمیک سلول‌های کبد و توپول‌های پروکزیمال کلیه قرار داشتند. برخلاف هیپاتیت اتوایمیون ANA/SMA مثبت، این ویژگی قابل توجه در هیپاتیت اتوایمیون LKM-1 مثبت دیده می‌شود که واکنش‌های سرولوژیک تعریف شده برای آن به صورت دوطرفه اختصاصی می‌باشند که این موضوع زمینه را برای تمایز سرولوژیک AIH به دو نوع ۱ و ۲ فراهم می‌کند. هرچند تفاوت‌های موجود دیگر ناچیزند، هیپاتولوژیست‌ها همچنان این تمایز را حفظ کرده‌اند. آنچه که به لحاظ ذهنی هیپاتولوژیست‌ها را به تمایز سرولوژیک AIH علاقه‌مند کرده، این است که پاسخ‌های نسبی اتوآنتی‌بادی (LKM-1، SMA، ANA) را نمی‌توان به سادگی به آسیب سلول کبدی نسبت داد؛ هرچند که این توضیحی است که لاقلاً برای بعضی از انواع آنتی‌بادی‌ها ارایه می‌شود.

اگرچه فراوانی موارد هیپاتیت اتوایمیون LKM-1 مثبت، بسیار کمتر از نوع قدیمی‌تر آن است (۱:۱۰ در بزرگسالان و ۱:۴ در کودکان)، نوع دوم AIH بسیار بیشتر به تحقیقات جوابگو است؛ چرا که آنتی ژن LKM1، به لحاظ مولکولی با غربالگری مجموعه بیان یک ژن که Cytochrome P450 isoform 2D6 نام دارد، شناسایی شده است که این مسئله امکان نقشه‌برداری اپی‌توپ‌ها را فراهم می‌کند. پاسخگویی سلول‌های CD4+T به آنتی ژن‌های پپتیدی CYP450 2D6 به اثبات رسیده و علاوه بر این یک مدل معتبر آزمایشگاهی بر روی موش‌ها نیز ایجاد شده است.



## آنتی ژن انحلال پذیر کبد و لوزالمعده

یک آنتی ژن سیتوپلاسمی انحلال پذیر، به شکلی مستقل، به وسیله روش های ثبوت کمپلمان (CF) و ELISA، که به ترتیب از عصاره سلول های کبد و لوزالمعده استفاده می کردند، کشف گردید و معلوم شد که واکنش دهنده های آن ها یکسان می باشند. این آنتی ژن به طور کلی با عنوان آنتی ژن انحلال پذیر کبد/پانکراس (SLA) شناخته می شود. SLA که با کشف آن، در ابتدا و با توجه به مثبت بودن سرم تصور می شد که نوع سوم AIH هم کشف شده باشد، در مواردی از هیاتیت اتوایمیون، که از جهت سایر واکنش دهنده ها منفی می باشند و همچنین در موارد سرم مثبت هیاتیت نوع ۱ دیده می شود.

SLA کلون، شناسایی و خالص سازی شده است و کیت های تجاری موجود آن، به لحاظ تشخیصی قابل اعتمادند. اهمیت SLA به لحاظ پاتولوژیک هنوز مشخص نیست.

## یک آنتی ژن اختصاصی کبد و مختص بیماری

از آنجا که رفتار AIH مثل بیماری هایی است که اختصاصاً یک اندام را درگیر می کنند، مدت ها است که برای یافتن یک آنتی ژن که اختصاصی کبد و مختص بیماری باشد، تلاش می شود. در گذشته تلاش بسیاری صرف آن شد تا لیپوپروتئین ویژه کبد (LSP) تهیه گردد و در اثر همین تلاش ها بود که آنتی ژن ویژه غشای کبدی، یعنی گیرنده آسیالوگلیکوپروتئین، شناخته شد. با این حال، این گیرنده هم نتوانسته تا همه امیدهای اولیه را برآورده کند. غشای سلول های کبدی بارها با روش ایمونوبلات و با استفاده از سرم بیماران AIH، برای یافتن یک سیگنال مولکولی، که متناظر با یک نیمه اتوانتی ژنیک اختصاصی باشد، مورد مطالعه قرار گرفته است. در اثر این جست و جوها چندین جزء واکنشگر، که با اهداف مطالعه سازگار می باشند و بین ۲۰ تا ۱۰۰ kDa وزن دارند، پیدا شده اند؛ اما هیچ یک از این کاندیداهای احتمالی نتوانسته اند عنوان یک اتوانتی ژن ویژه بیماری و یا اتوانتی ژن اختصاصی کبد را از آن خود کنند.



## فصل دوم

### شناخت بیماری

بنابر تعریف، هیپاتیت اتوایمیون یک اختلال با علت ناشناخته است که با التهاب مزمن کبد و مشاهده نمای Interface Hepatitis در نمونه بافت‌شناختی، هیپیرگاماگلوبولینمی و وجود برخی انواع خاص از اتوانتی‌بادی‌ها مشخص می‌شود. اگر هیپاتیت اتوایمیون درمان نشود، اغلب به سیروز، نارسایی کبد و مرگ منجر می‌گردد.

از سوی دیگر هیپاتیت اتوایمیون بیماری‌ای است که به شکل‌های مختلفی تظاهر می‌یابد و همین مسئله می‌تواند موجب عدم تشخیص آن شود؛ بنابراین باید در تمام بیماران مبتلا به هیپاتیت حاد یا مزمن با علت نامشخص و نیز در بیمارانی که پیوند کبد شده‌اند و عملکرد کبد پیوندی در آن‌ها دچار اختلال است، در نظر گرفته شود. از این رو، رد سایر علل بیماری‌های مزمن کبدی که ویژگی‌های مشابهی دارند، شامل بیماری ویلسون، هیپاتیت‌های مزمن ویروسی، هموکروماتوز، بیماری کبدی ناشی از داروها، کبد چرب غیرالکلی و کلانژیوپاتی‌های خودایمن شامل سیروز صفراوی اولیه (PBC) و کلانژییت اسکروزان اولیه (PSC)، برای تشخیص الزامی است.

هیپاتیت لوبولار یا پان‌آسینار، در طیف بافت‌شناختی بیماری قرار دارد و نکروز سنتریلوبولار (Rappaport Zone 3)، که در هیپاتیت اتوایمیون توصیف شده، ممکن است بیان‌گر مراحل آغازین بیماری قبل از ایجاد Interface Hepatitis باشد. تغییرات کلستاتیک در نمای بافت‌شناختی، از جمله آسیب مجرای صفراوی و Ductopenia، با تشخیص هیپاتیت اتوایمیون ناسازگار می‌باشند، اما تغییرات جزئی صفراوی، که هم‌زمان با ویژگی‌های بافت‌شناختی کلاسیک بیماری وجود داشته باشند، تشخیص بیماری را رد نمی‌کنند.



## معیارهای تشخیص

معیارهای تشخیص هیپاتیت اتوایمیون در سال ۱۹۹۲ در یک نشست بین‌المللی تدوین و در یک همایش گسترده‌تر در سال ۱۹۹۹ به‌روز شد. در این نسخه به‌روزشده، ضمن به رسمیت شناختن تمایل به تظاهر حاد و ندرتاً فولمینانت برای هیپاتیت اتوایمیون، از لزوم گذشت ۶ ماه از بیماری برای اثبات مزمن بودن آن، چشم‌پوشی شد.

## معیارهای بالینی

تشخیص قطعی (Definite) هیپاتیت اتوایمیون، به رد سایر بیماری‌های مشابه، یافته‌های آزمایشگاهی، بیانگر واکنش‌های قابل توجه ایمنی باشد و مشاهده نمای بافت‌شناختی Interface Hepatitis نیازمند است (جدول ۲).

تشخیص احتمالی (Probable) زمانی مطرح می‌شود که یافته‌ها با هیپاتیت اتوایمیون منطبق باشند، ولی برای تشخیص قطعی کفایت نکنند. بیمارانی که اتوآنتی‌بادی‌های اصلی را ندارند، اما اتوآنتی‌بادی‌های تحقیقاتی نظیر anti-LC1، anti-SLA/LP، ASGPR و یا آنتی‌اکتین در سرم آن‌ها یافت می‌شود، در دسته بیماری احتمالی طبقه‌بندی می‌شوند.



جدول ۲

Codified Diagnostic Criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group

Features	Definite	Probable
Liver histology	Interface hepatitis of moderate or severe activity with or without lobular hepatitis or central portal bridging necrosis, but <i>without</i> biliary lesions or well defined granulomas or other prominent changes suggestive of a different etiology	Same as for "definite"
Serum biochemistry	Any abnormality in serum aminotransferases, especially if the serum alkaline phosphatase is not markedly elevated. Normal serum concentrations of alpha antitrypsin, copper and ceruloplasmin.	Same as for "definite" but patients with abnormal serum concentrations of copper or ceruloplasmin may be included, provided that Wilson disease has been excluded by appropriate investigations
Serum immunoglobulins	Total serum globulin or $\gamma$ globulin or IgG concentrations greater than 1.5 times the upper normal limit	Any elevation of serum globulin or $\gamma$ globulin or IgG concentrations above the upper normal limit
Serum autoantibodies	Seropositivity for ANA, SMA, or anti LKM 1 antibodies at titers greater than 1:80. Lower titers (particularly of anti LKM 1) may be significant in children. Seronegativity for AMA	Same as for "definite" but at titers of 1:40 or greater. Patients who are seronegative for these antibodies but who are seropositive for other antibodies specified in the text may be included.
Viral markers	Seronegativity for markers of current infection with hepatitis A, B, and C viruses	Same as for "definite"
Other etiological factors	Average alcohol consumption less than 25 g/day. No history of recent use of known hepatotoxic drugs.	Alcohol consumption less than 50 g/day and no recent use of known hepatotoxic drugs. Patients who have consumed larger amounts of alcohol or who have recently taken potentially hepatotoxic drugs may be included, if there is clear evidence of continuing liver damage after abstinence from alcohol or withdrawal of the drug.

Adapted from Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. J Hepatol. 1999;31:929-938.



## معیارهای امتیازدهی

سیستم امتیازدهی پیشنهاد شده توسط گروه بین‌المللی هیاتیت اتوایمیون (IAHG)،  
نظواهرات مختلف بیماری را در بر می‌گیرد و جمع امتیازها، منعکس‌کننده میزان  
قطعیت تشخیص، قبل و بعد از مصرف گلوکوکورتیکوئید درمانی است (جدول ۳).

بر مبنای این سیستم، امتیاز معادل ۱۰ یا بیشتر، قبل از درمان و ۱۲ یا بیشتر، بعد  
از درمان، به عنوان AIH احتمالی طبقه‌بندی می‌شود. امتیاز ۱۰ دارای حساسیت  
۱۰۰ درصد، اختصاصیت ۷۳ درصد و دقت تشخیصی ۶۷ درصد است. امتیاز ۱۵  
به بالا، قبل از درمان به عنوان AIH قطعی طبقه‌بندی می‌شود که حساسیت،  
اختصاصیت و دقت تشخیصی آن برای AIH به ترتیب ۹۵، ۹۷ و ۹۴ درصد است.  
با سنجش جداگانه هر جزء از سندرم، جمع اعداد امکان‌پذیر و از تحت تأثیر قرار  
گرفتن از یک عامل منفرد ناسازگار با تشخیص، احتراز می‌شود. سیستم امتیازدهی  
اصلی، ما را از قابل قیاس بودن جمعیت‌های مورد بررسی در مطالعات بالینی  
مطمئن می‌کند، یک الگوی جامع برای ارزیابی ساختار یافته تمام جنبه‌های بیماری  
در اختیار قرار می‌دهد و می‌تواند به تشخیص AIH در بیمارانی که علائم محدود یا  
آتیپیک دارند، کمک کند. این سیستم، یک شاخص تشخیصی افتراق دهنده نیست  
و نباید برای تشخیص هیاتیت اتوایمیون از سایر بیماری‌های کبدی استفاده شود.  
یک سیستم امتیازدهی ساده‌شده، برای آسان کردن کاربرد بالینی تهیه شده  
است که مبنای آن چهار جزء کلینیکی، شامل وجود و سطح اتوآنتی‌بادی‌های  
تشخیص‌داده‌شده با ایمونوفلورسانس غیرمستقیم، غلظت IgG سرمی، یافته‌های  
بافت‌شناختی و شاخص‌های ویروسی است (جدول ۴).

سیستم امتیازدهی اصلی نسبت به سیستم امتیازدهی ساده‌شده، حساسیت  
بیشتری برای تشخیص بیماری دارد (۱۰۰ درصد در برابر ۹۵ درصد)؛ اما سیستم  
ساده‌شده از اختصاصیت (۹۰ درصد در برابر ۷۳ درصد) و قدرت پیشگویی (۹۲  
درصد در برابر ۸۲ درصد) بیشتری برخوردار است.

در حالی که سیستم امتیازدهی اصلی برای ارزیابی بیمارانی که به دلیل  
یافته‌های محدود یا آتیپیک باید همه اجزای بیماری‌شان مورد بررسی قرار  
گیرد، مفید است، سیستم ساده‌شده برای جدا کردن بیماران هیاتیت اتوایمیون  
از بیمارانی که دارای شرایط دیگر و ویژگی‌های همزمان اتوایمیون می‌باشند،  
سودمند است.





جدول ۳

Revised Original Scoring System of the International Autoimmune Hepatitis Group

<b>Sex</b>	Female	+2	HLA	DR3 or DR4	+1
<b>AP-AST (or ALT) ratio</b>	>3	2	<b>Immune Disease</b>	Thyroiditis, colitis, others	+2
	<1.5	+2			
	>2.0	+3	<b>Other markers</b>	Anti SLA, anti actin, anti LC1, pANCA	+2
<b><math>\gamma</math> globulin or IgG level above normal</b>	1.5-2.0	+2			
	1.0-1.5	+1			
	<1.0	0			
<b>ANA, SMA, or anti LKM1 titers</b>	>1:80	+3	<b>Histological features</b>	Interface hepatitis	+3
	1:80	+2		Plasmacytic	+1
	1:40	+1		Rosettes	+1
	<1:40	0		None of above	5
				Biliary changes	3
				Other features	3
<b>AMA</b>	Positive	4	<b>Treatment response</b>	Complete	+2
	Negative	3		Relapse	+3
<b>Viral markers</b>	Positive	3			
	Negative	+3			
<b>Drugs</b>	Yes	4	<b>Pretreatment aggregate score:</b>		
	No	+1	Definite diagnosis >15		
			Probable diagnosis 10-15		
<b>Alcohol</b>	<25 g/day	+2	<b>Posttreatment aggregate score:</b>		
	>60 g/day	2	Definite diagnosis >17		
			Probable diagnosis 12-17		

Adapted from Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. J Hepatol 1999;31:929-938.

AMA, antimitochondrial antibody; anti LC1, antibody to liver cytosol type 1; anti LKM1, antibody to liver/kidney microsomes type 1; anti SLA, antibody to soluble liver antigen; ANA, antinuclear antibody; AP-AST (or ALT) ratio, ratio of alkaline phosphatase level to aspartate or alanine aminotransferase level; HLA, human leukocyte antigen; IgG, immunoglobulin G; pANCA, perinuclear anti neutrophil cytoplasmic antibody; SMA, smooth muscle antibody.



#### جدول ۴

Simplified diagnostic criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis (AIH): adapted from Hennes *et al*

Feature/parameter	Discriminator	Score
ANA or SMA+	$\geq 1:40$	+1*
ANA or SMA+	$\geq 1:80$	+2*
Or LKM+	$\geq 1:40$	
Or SLA+	Any titre	
IgG or immunoglobulin level	> Upper limit of normal	+1
	> 1.1× Upper limit	+2
Liver histology	Compatible with AIH	+1
	Typical of AIH	+2
Absence of viral hepatitis	No	0
	Yes	+2

$\geq 6$  points: probable AIH;  $\geq 7$  points: definite AIH.

\*Addition of points achieved for all antibodies (maximum 2 points).

ANA, antinuclear antibody; LKM, liver kidney microsomal antibody; SLA, soluble live antigen; SMA, smooth muscle antibody.

### اپیدمیولوژی

شیوع هیپاتیت اتوایمیون در اروپا در گزارش‌های مختلف بین ۱۰ تا ۱۷ نفر در هر ۱۰۰ هزار نفر ذکر شده است و به نظر می‌رسد که این بیماری شیوعی برابر با PBC داشته باشد. در ایالات متحده، هیپاتیت اتوایمیون صد تا دویست هزار نفر را درگیر کرده است و عامل ۲/۶ درصد از موارد پیوند کبد ثبت‌شده در «مرکز ثبت پیوند کبد اروپا» و نیز ۵/۹ درصد از موارد ثبت‌شده پیوند کبد در «بایگانی پیوند کبد انستیتوی ملی سلامت آمریکا» است. شیوع این بیماری در مبتلایان به بیماری مزمن کبد در آمریکای شمالی بین ۱۱ تا ۲۳ درصد است. در انگلیس، از هر ۱۲۱ نفری که با زردی به بیمارستان‌ها مراجعه می‌کنند، ۲ نفر به AIH مبتلا می‌باشند.

در بررسی میزان وقوع بیماری در مناطق مختلف، باید اثر عوامل خطرزای ژنتیک را هم در نظر گرفت. شیوع AIH در میان افراد سفیدپوست شمال اروپا که میزان



بالایی از HLA-DR3 و HLA-DR4 دارند، بیشتر است و AIH در جمعیت‌های مشتق از آمریکای شمالی و استرالیا با شیوعی مشابه دیده می‌شود. فراوانی HLA-DR3 در ژاپنی‌ها کم است و AIH در ژاپن با HLA-DR4 مرتبط می‌باشد. تمامی جمعیت‌ها مستعد ابتلا به AIH می‌باشند و این بیماری در آفریقایی-آمریکایی‌ها، برزیلی‌ها، آرژانتینی‌ها، عرب‌ها، ژاپنی‌ها و ساکنان شبه‌قاره هند و سرزمین اصلی چین مشاهده شده است. شیوع AIH در ساکنان بومی آلاسکا (۴۳ در ۱۰۰ هزار نفر) بیشتر از مورد گزارش شده در جمعیت سفیدپوستان نروژ است (۱۶/۹ در ۱۰۰ هزار نفر).

زنان ۳ تا ۴ بار بیشتر از مردان به هیپاتیت اتوایمیون مبتلا می‌شوند. نادر بودن هیپاتیت اتوایمیون در میان مردان از مطالعات اپیدمیولوژیک قابل استنباط است. بروز و شیوع نقطه‌ای هیپاتیت اتوایمیون در نروژ به ترتیب ۱/۹ و ۱۶/۹ مورد در ۱۰۰ هزار نفر در سال است. به همین ترتیب، بروز هیپاتیت اتوایمیون در سوئد ۰/۸۵ مورد در ۱۰۰ هزار نفر در سال و شیوع نقطه‌ای آن ۱۰/۷ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر در سال است. از آنجا که ۷۶ درصد مبتلایان به هیپاتیت اتوایمیون در اسکاندیناوی، زن می‌باشند می‌توان نتیجه گرفت که بروز این بیماری در مردان بین ۰/۲ تا ۰/۵ مورد در ۱۰۰ هزار نفر در سال و شیوع نقطه‌ای آن بین ۲ تا ۴ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر در سال باشد.

## پاتوژنز

مکانیزم پاتوژنیک هیپاتیت اتوایمیون مشخص نیست. محبوب‌ترین فرضیه، فعال شدن مجموعه منظمی از عوامل مؤثر بر هم، شامل عامل محرک، استعداد ژنتیکی و عوامل تعیین‌کننده گوناگون برای نمایش اتوآنتی‌ژن، فعال‌سازی ایمنوسیت و تکثیر سلول‌های عمل‌کننده است (جدول ۵).

محرک‌های احتمالی، عفونت‌ها، داروها و توکسین‌ها می‌باشند. فاصله زمانی میان مواجهه با محرک و شروع بیماری می‌تواند طولانی باشد و حتی شاید استمرار بیماری نیازی به تداوم وجود عامل محرک نداشته باشد.



## Advances in the Understanding of Pathogenic Mechanisms

### جدول ۵

Advance	Nature	Principal features
Characterization of target antigens	Cytochrome 2D6 Formiminotransferase cyclodeaminase UGT Cytochrome 1A2	Target antigens for anti-LKM1, SLA, LC1, LKM3 dilydralazine-induced hepatitis, and APECED
Clarification of molecular mimicry	Homologous amino acid sequences between genomes of hepatitis C virus, cytomegalovirus, and herpes simplex type 1 viruses and cytochrome 2D6, hepatitis C virus, and SMA and ANA	Cross-reacting autoantibodies Concurrent immune diseases
Identification of genetic risk factors inside the MHC	<i>DRB1*0301</i> , <i>DRB1*0401</i> (North America, northern Europe) <i>DRB1*0404</i> , <i>DRB1*0405</i> (Mexico, Japan, China) <i>DRB1*1301</i> (South America) <i>DRB1*07</i> , <i>DQB1*0201</i> (type 2 AIH) <i>CTLA-4</i> gene polymorphism <i>TNFA*2</i> gene polymorphism <i>TNFRSF6</i> gene polymorphism <i>Tyrosine phosphatase CD45</i> mutation <i>Vitamin D receptor</i> polymorphism Regulatory CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T cells NKT cells	Influence susceptibility, phenotype, and severity in different ethnic groups
Identification of genetic risk factors outside the MHC		Not disease specific; affect clinical phenotype; ethnic variability
Recognition of deficiencies in cellular regulators		Deficient number and function impair suppression of CD8 <sup>+</sup> T cells



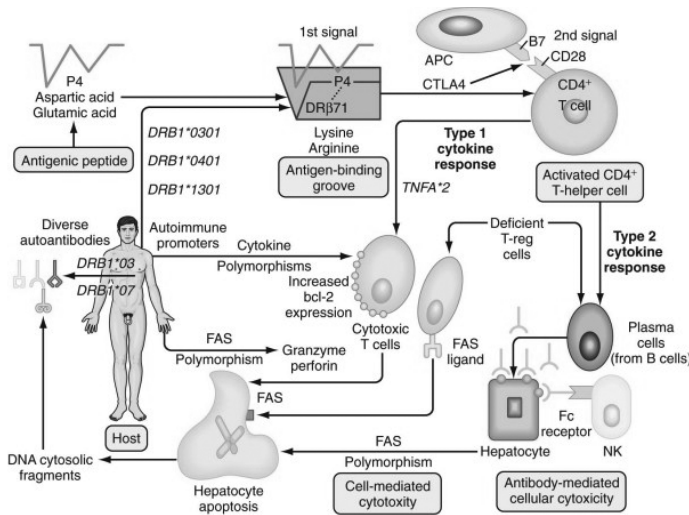
در اکثر موارد، نمی‌توان محرک و زمینه‌ساز اصلی بیماری را شناسایی کرد، اما گاهی مواردی دیده می‌شوند که با فاصله کوتاهی از یک عفونت قبلی با هیپاتیت A، هیپاتیت E، CMV و یا ویروس اپشتین‌بار ایجاد شده‌اند.

چندین مورد از AIH با داروهایی نظیر ماینوسیکلین (Minocycline)، اینترفرون آلفا (Interferon  $\alpha$ )، نیتروفورانئوئین (Nitrofurantoin) و در سال‌های اخیر با اینفلکسیمب (Infliximab)، ارتباط داده شده‌اند. گزارش‌های دیگری از ارتباط AIH با بسیاری از داروهای دیگر، شامل ازتیمایب (Ezetimibe)، اینترفرون بتا (Interferon  $\beta$ )، اورنیدازول (Ornidazole)، دیکلوفناک (Diclofenac)، ایندومتاسین (Indomethacin)، تربینافین (Terbinafine)، متیل‌دوپا (Methyldopa)، رانیتیدین (Ranitidine)، آتورواستاتین (Atorvastatin)، فلوااستاتین (Fluvastatin)، فیبرات‌ها (Fibrates)، آدالیموباب (Adalimumab) و نیز واکسیناسیون هیپاتیت A و حتی استفاده از داروهای گیاهی وجود دارند؛ هرچند که بسیاری از این ارتباط‌ها ممکن است تنها یک همزمانی اتفاقی بوده باشند.

در یک مطالعه اخیر، که در سال ۲۰۱۰ منتشر شده، از میان ۲۶۱ بیمار مبتلا به AIH، ۲۴ مورد، یعنی ۹ درصد از بیماران، با مصرف دارو و بیشتر دو داروی نیتروفورانئوئین و ماینوسیکلین ارتباط داشتند. برخلاف آسیب کبدی ناشی از دارو، در اکثر موارد AIH ناشی از داروها، سابقه مصرف داروی مورد نظر از ماه‌ها و یا چندین سال قبل وجود دارد. فقدان سیروز و نیز عود نکردن بیماری پس از قطع داروهای سرکوبگر ایمنی، از دیگر ویژگی‌های AIH ناشی از داروها است.

+CD4 T helper سلول پیشران اصلی است و فعال شدن آن مهم‌ترین مرحله مسیر پاتوژنز بیماری به شمار می‌رود (شکل ۴).

شباهت مولکولی یک آنتی‌ژن بیگانه با یک آنتی‌ژن خودی، رایج‌ترین توضیح از دست دادن تحمل به خودی سیستم ایمنی است؛ اما این مکانیزم درمورد همه بیماری‌های اتوایمیون صدق نمی‌کند.



شکل ۴

عوامل ژنتیک بر تظاهر اتوآنتی‌ژن و شناسایی  $CD4^+$  T helper مؤثر می‌باشند. شکاف مولکول کمپلکس اصلی سازگاری نسجی کلاس II (MHC II) که محل اتصال آنتی‌ژن است، به وسیله آللهایی که ساختار و استعداد این شکاف را برای فعال کردن ایمنوسیت‌ها تعیین می‌کنند، رمزگذاری شده است. آللهای مستعدکننده هیاتیت اتوایمیون در سفیدپوستان آمریکای شمالی و اروپای شمالی، در ژن DRB1 قرار دارند و شامل DRB1\*0301 و DRB1\*0401 می‌شوند. این‌که گروه‌های نژادی مختلف، آللهای مستعدکننده متفاوتی دارند، یافته‌ای به نفع فرضیه پاتوژنز «موتیف مشترک» (Shared Motif Hypothesis) است. بر اساس این فرضیه، خطر ابتلا به بیماری با توالی‌های اسیدآمینینه شکاف مختص آنتی‌ژن در مولکول MHC کلاس II، ارتباط دارد و این در حالی است که آللهای متعددی، همان توالی و یا مشابه آن را رمزگذاری می‌کنند (موتیف مشترک). موتیف مشترک اصلی در سفیدپوستان آمریکای شمالی و اروپای شمالی که به هیاتیت اتوایمیون مبتلا می‌باشند، یک توالی شش اسیدآمینینه‌ای است که با کد نام‌گذاری شده است.



این توالی در فاصله موقعیت‌های ۶۷ تا ۷۲ زنجیره پلی‌پپتیدی DR $\beta$  مولکول MHC کلاس II قرار دارد و Lysin (K) در موقعیت ۷۱، تعیین‌کننده اصلی استعداد ابتلا به بیماری است. DRB1\*0301 و DRB1\*0401 توالی‌های کاملاً یکسانی را در ناحیه 72-67 DR $\beta$  کد می‌کنند و بر استعداد ابتلا به بیماری به نحو مشابهی تأثیر می‌گذارند.

DRB1\*0404 و DRB1\*0405 آلل‌های مستعدکننده در بزرگسالان مکزیک، ژاپن، سرزمین اصلی چین و آرژانتین می‌باشند و توالی یکسانی را کد می‌کنند، تنها با این تفاوت که به جای لیزین (K)، آرژینین (R) را در موقعیت DR~71 کد می‌کنند. آرژینین یک اسید آمینه با بار مثبت و به لحاظ ساختاری مشابه لیزین است و جایگزینی لیزین با آن، تغییر عمده‌ای در ویژگی‌های اتصال به آنتی‌ژن مولکول MHC کلاس II ایجاد نمی‌کند.

در عوض، DRB1\*1501 در سفیدپوستان آمریکای شمالی و اروپای شمالی در برابر هیپاتیت اتوایمیون نقش حفاظتی دارد و این آلل، ایزولوسین (I) را به جای لوسین (L) در موقعیت DR $\beta$ 67 و آلانین (A) را به جای لیزین (K) در موقعیت DR $\beta$ 71 کد می‌کند. آلانین یک اسید آمینه خنثی و غیرقطبی است که وقتی جایگزین لیزین می‌شود به میزان بسیاری، تظاهرات آنتی‌ژنی و فعال‌سازی ایمنوسیت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

ویژگی اسیدهای آمینه‌ای که با بخش آزاد شکاف مختص آنتی‌ژن وارد واکنش می‌شوند، تعیین‌کننده پپتیدهای آنتی‌ژنی تظاهر یافته است. موتیف حیاتی شش اسید آمینه‌ای در هیپاتیت اتوایمیون، دامنه پپتیدهایی را که می‌توانند جایگزین شوند، محدود می‌کند؛ با این حال آنتی‌ژن‌های خودی و یا بیگانه متعددی می‌توانند با برآورده کردن حداقل الزامات ساختاری لازم، به عنوان پپتیدهای ایمنونژنیک معرفی شوند. اپی‌توپ محرک ایده‌آل، باید یک دنباله اسید آمینه‌ای با بار منفی (آسپارتیکاسید یا گلوتامیکاسید) در موقعیت پپتیدی P4 داشته باشد تا با لیزین یا آرژینین، که بار مثبت دارند، در موقعیت DR $\beta$ 71 پل نمکی تشکیل دهد. مدل سازی مولکولی نشان می‌دهد که دنباله آزاد P4 در پپتید آنتی‌ژنی، که بار منفی دارد و لیزین یا آرژینین در ناحیه DR $\beta$ 71، که بار



مثبت دارند، می‌تواند یک واحد واکنشی ایمنی P4-DRβ71 بسازد که مستقل از سایر دنباله‌های آزاد در آنتی‌ژن و یا شکاف مختص آنتی‌ژن عمل می‌کند. این واحد واکنشی ایمنی کوچک (Minimal) می‌تواند به وسیله پپتیدهای آنتی‌ژنی و مولکول‌های MHC کلاس II متعددی ایجاد شود و تعداد این واحدها می‌تواند قابلیت بیماری‌زایی را با «اثر دوز» (Dose Effect) تحت تأثیر قرار دهد. DRB1\*1301 با هیاتیت اتوایمیون در کودکان آرژانتینی و بیماران برزیلی ارتباط دارد و ILEDER (ایزولوسین، لوسین، گلوتامیک اسید، آسپارتیک اسید، گلوتامیک اسید، آرژینین) را در موقعیت DRβ67-72 کد می‌کند. در مولکول MHC کلاس II، گلوتامیکاسید (E)، آسپارتیکاسید (D) و گلوتامیکاسید (E)، به ترتیب در موقعیت‌های DRβ70، DRβ69، و DRβ71 قرار دارند و وجود این دنباله‌های اسیدآمینو، که جایگاهی حساس ولی بار منفی دارند، برخلاف نظریه پاتوژنز «موتیف مشترک» است.

ثابت شده است که HLA-DRB1\*04 در سفیدپوستان آمریکای شمالی و اروپای شمالی، که  $\leq 60$  سال سن دارند، نسبت به بالغینی که سنشان  $\geq 30$  سال است، بیشتر تظاهر می‌یابد (47 درصد در برابر 13 درصد،  $P=0/003$ ) و HLA-DRB1\*03 در بالغینی که  $\geq 30$  سال دارند به نسبت آن‌هایی که سنشان  $\leq 60$  سال است، با فراوانی بیشتری دیده می‌شود (58 درصد در برابر 23 درصد،  $P=0/004$ ). از آنجایی که HLA-DRB1\*04 در مقایسه با HLA-DRB1\*03 با آل‌های بیان‌کننده آنتی‌ژن بیشتری در ارتباط است، افرادی که از نظر HLA-DRB1\*04 مثبت می‌باشند، در مقایسه با کسانی که HLA-DRB1\*03 دارند، احتمالاً می‌توانند پپتیدهای آنتی‌ژنی متنوع‌تری را تظاهر دهند. این گوناگونی در تظاهر آنتی‌ژن‌ها به نوبه خود می‌تواند ایجادکننده میزان بیشتر بیماری‌های همزمان اتوایمیون، که در سالمندان با HLA-DRB1\*04 دیده می‌شوند، باشد. از سوی دیگر، دامنه محدود پپتیدهای بیان‌شده توسط آل‌های HLA-DRB1\*03 ممکن است نشان‌دهنده یک عامل اتیولوژیک در بالغین جوان باشد که سالمندان به میزان کمتری با آن روبه‌رو می‌شوند و به احتمال زیاد پاسخ ایمنی شدیدی ایجاد می‌کند. تغییر وابسته به سن، وضعیت HLA و فنوتیپ بالینی، بعد از 40 سالگی





رخ می‌دهد و احتمالاً منعکس‌کننده تغییر در شدت پاسخ ایمنی بین سالمندان و جوانان و ماهیت یا میزان مواجهه با آنتی‌ژن‌ها است.

بر اساس فرضیه «رد پای مولکولی» (Molecular Footprint)، استعداد ابتلا به AIH در مناطق و گروه‌های نژادی مختلف با عوامل طبیعی یا عوامل مورد توجه فنوتایپ‌های ژنتیک خاص در ارتباط است. در آمریکای جنوبی، DRB1\*1301 با عفونت ویروسی طولانی‌مدت هیپاتیت A مرتبط است و افرادی که این آلل را داشته باشند، شاید از محیط «انتخاب» شوند تا به صورت درازمدت در معرض آن دسته از آنتی‌ژن‌های ویروسی و هیپاتیکی قرار بگیرند که باعث ایجاد AIH می‌شوند. پی بردن به آلل مستعدکننده فردی، در مناطق مختلف جغرافیایی اجازه استفاده از این «رد پا» برای ردیابی دلیل بیماری را می‌دهد.

فرضیه پاتوژنز «پیشران خودایمنی» (Autoimmune Promoter Hypothesis)، مکمل فرضیات «موتیف مشترک» و «رد پای مولکولی» است؛ چرا که پیشنهاد می‌دهد پیشرانان ژنتیک درون و بیرون مولکول MHC می‌توانند روی ایجاد بیماری تأثیر بگذارند؛ چه در همکاری (و تشریک مساعی) با عوامل استعدادپذیری اصلی و چه به جای آن‌ها. در سفیدپوستان آمریکای شمالی و اروپای شمالی، پلی‌مورفیسم ژن‌های TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) (TNFA\*2)، CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4) و ژن پیشران FAS موقعیت 670 - (TNFRSF6) را با افزایش واکنش‌دهندگی ایمنی و شدت بیماری و پیشرفت زودرس به سمت سیروز مرتبط دانسته‌اند. مجموعه پیشران‌های خودایمنی، هر چند هنوز تعریف نشده است، اما می‌تواند با تحت تأثیر قرار دادن ایجاد، چگونگی تظاهر و عاقبت بالینی، بیماری را از دیگر بیماری‌ها مجزا کند.

تخریب سلولی کبد یا با سایتوتوکسیسیته سلولی یا با سایتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی یا با ترکیبی از هر دو مکانیزم انجام می‌شود. سایتوتوکسیسیته سلولی، بستگی به تکثیر کلونال سلول‌های T سایتوتوکسیک CD8+ دارد که با آزادسازی لیمفوکین‌ها، به سلول‌های کبد آسیب می‌رسانند. این مکانیزم با سایتوکین‌های نوع ۱ تنظیم می‌شود و پلی‌مورفیسم-308 در TNFA\*2 می‌تواند این مسیر را آسان‌تر کند. سایتوتوکسیسیته سلولی وابسته به



آنتی‌بادی با سایتوکین نوع ۲ تنظیم می‌شود و سلول کشنده طبیعی (Natural Killer Cell)، کار تخریب سلول کبد را با اتصال گیرنده Fc آن به یک ترکیب آنتی‌ژن-آنتی‌بادی روی سطح هپاتوسیت انجام می‌دهد. مکانیزم غالب، بستگی به تمایز فنوتیپی سلول T helper CD4+ دارد که به نوبه خود بازتاب‌دهنده محیط سایتوکین است. محیط سایتوکین شاید منعکس کننده پلی مورفیسم‌های ژن‌های سایتوکینی باشد که در راستای تولید مفرط برخی مدولاتورها، مانند TNF- $\alpha$  یا تولید ناکافی دیگر مدولاتورها می‌باشند.

اختلال در محیط سایتوکینی پادتنظیمی [Counter-Regulatory] می‌تواند بیانگر تعداد کاهش‌یافته سلول‌های T کشنده طبیعی داخل کبدی و ناتوانی سلول‌های T تنظیمی T-reg (سلول‌های CD4+CD25+) در تنظیم تولید سایتوکین و تکثیر سلول‌های CD8+ باشد.

شمار افزایش یافته سلول‌های T $\gamma$  و T $\delta$ ، همچنین می‌تواند در فرایند تخریب سلولی با شناسایی آنتی‌ژن‌های تظاهر یافته به وسیله مولکول‌های MHC غیر کلاسیک شرکت کند و به کارگیری و استفاده داخل کبدی لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک می‌تواند به وسیله تنظیم افزایشی کموین‌هایی نظیر CXCL16 افزایش یافته باشد. در نتیجه بر اثر فعالیت التهابی‌ای که در قالب انتقال سلول‌های ستاره‌ای (Stellate) کبد به داخل میوفیبروبلاست‌ها رخ می‌دهد، به فیبروز زده می‌شود. پروتئین‌های ماتریکس، که به عنوان مهارگرهای بافتی تجمع می‌یابند، مانع از فعالیت‌های تجزیه‌ای خنثی‌کننده متالوپروتئین‌ها می‌شوند و سلول‌های ستاره‌ای به شیوه اندوکرین و به وسیله TGF- $\beta$  به فعال شدن ادامه می‌دهند.

درمان با گلوکوکورتیکوئید می‌تواند محیط سایتوکین را به شکلی مطلوب تغییر دهد، تعداد و عملکرد سلول‌های T-reg را تغییر دهد، فعال شدن TGF- $\beta$  را خنثی کند، به از بین رفتن مهارگرهای متالوپروتئین‌ها کمک نماید، تحلیل رفتن ماتریکس فیروتیک کبد را افزایش دهد و آپوپتوز سلول‌های ستاره‌ای را بیشتر کند.

### چرا هیاتیت انوایمئون در زنان بیشتر دیده می‌شود؟

مطالعات متعدد اثبات کرده‌اند که زنان واکنش‌پذیری ایمنی بیشتری نسبت به



مردان از خود نشان می‌دهند. به طور کلی نسبت به مردان، زنان بعد از مواجهه با یک میزان ثابت از آنتی‌ژن، سطوح سرمی ایمونوگلوبولین بالاتری تولید می‌کنند، تظاهر آنتی‌بادی‌های طبیعی در آن‌ها بیشتر است، بعد از ایمونیزاسیون، میزان بیشتری از ایمنی سلولی از خود نشان می‌دهند و همچنین پدیده‌های خودایمنی در آن‌ها از شیوع بیشتری برخوردار است. زمینه هورمونی، ساده‌ترین و نه الزاماً صحیح‌ترین علت مستعد بودن زنان برای ابتلا به هیپاتیت اتوایمیون است.

سلول‌های ایمنی، دو گیرنده استروژن دارند که فعال شدن آن‌ها به غلظت استروژن در ریزمحیط (Microenvironment) بستگی دارد. وجود سطوح بالای استروژن، مشابه زمان حاملگی، پاسخ سیتوکینی نوع ۱ را، که باعث تحریک تکثیر سلول‌های T سیتوتوکسیک می‌شود، مهار می‌کند و از طرف دیگر یک واکنش سیتوکینی نوع ۲ را به راه می‌اندازد که به نوبه خود باعث برانگیختن تولید آنتی‌بادی و نیز فعال شدن مسیره‌های پاتوژنیک وابسته به آنتی‌بادی می‌شود. سطوح پایین استروژن، نظیر دوره بعد از زایمان، باعث تحریک واکنش سیتوکینی نوع ۱ و فعال شدن مسیره‌های پاتوژنیک وابسته به سلول می‌شوند. با توجه به این‌که استعداد جنس مؤنث برای ابتلا به هیپاتیت اتوایمیون در کودکان و سالمندان هم آشکارا دیده می‌شود، نوسانات سطح استروژن نمی‌تواند دلیل کافی برای ایجاد بیماری در همه موارد باشد.

هورمون‌های هیپوفیز مثل پرولاکتین و هورمون رشد و سایر هورمون‌های جنسی نظیر پروژسترون و تستوسترون، احتمالاً با تغییر محیط سیتوکینی و تظاهر گیرنده‌های استروژن باعث خودتنظیمی منفی پاسخ ایمنی می‌شوند. برهم‌کنش‌های میان هورمون رشد، پرولاکتین، تستوسترون و استروژن، می‌توانند باعث به وجود آمدن یک محیط هورمونی شوند که پاسخدهی ایمنی را در سنین گوناگون، به شکل‌های مختلف تحت تأثیر قرار می‌دهد. شاید بتوان گفت که جنس مؤنث تعیین‌کننده‌ترین عامل اثرگذار بر این مخلوط هورمونی در شبکه واکنشی مذکور است.

زنان همچنین ممکن است در معرض آنتی‌ژن‌های تحریک‌کننده واحدی باشند که استعداد ابتلای آن‌ها را به هیپاتیت اتوایمیون افزایش می‌دهد و یا شاخص‌هایی نظیر HLA-DRB1\*04 داشته باشند که باعث تقویت تظاهر اپتیمال چندین



آنتی‌ژن تحریک‌کننده می‌شوند. میکروکایمیریزم تا سال‌ها بعد از حاملگی می‌تواند باقی بماند و با افزایش واکنش‌های متقاطع در پاسخ‌های ایمنی سلولی و خونی، تحمل به خود را در دوره‌های دیرتر زندگی به خطر بیندازد. اهمیت این مسئله در بیماری‌های ایمنی کبد هنوز ثابت نشده و علاوه بر این میکروکایمیریزم در هیپاتیت اتوایمیون مورد مطالعه قرار نگرفته است.

غیرفعال شدن اکتسابی ترجیحی کروموزوم X، می‌تواند مبنای دیگری برای استعدادپذیری جنس مؤنث به خودواکنش‌دهندگی باشد. به صورت طبیعی، در زنان یکی از کروموزوم‌های X به شکل تصادفی غیرفعال می‌شود تا هر دو جنس، فراورده‌های ژنی وابسته به X یکسانی داشته باشند. در سیروز صفراوی اولیه، فقدان کروموزوم X نسبت به زنان نرمال و نیز گروه‌های کنترل بیماری، بیشتر رخ می‌دهد و غیرفعال شدن، به صورت ترجیحی یکی از دو هومولوگ X به ارث رسیده از والدین را درگیر می‌کند. غیرفعال شدن اکتسابی ترجیحی کروموزوم X زنان می‌تواند توانایی حفظ تحمل‌به‌خودی را در آن‌ها کاهش دهد و این ضعف در هوموستاز ایمنی به نوبه خود باعث تسهیل واکنش‌دهندگی ایمنی و پیشرفت هیپاتیت اتوایمیون شود.

### تأثیر افزایش سن بر پاتوژن هیپاتیت اتوایمیون

میزان کم شکست درمان در بیماران سالمند ممکن است منعکس‌کننده تأثیر تضعیف‌کننده افزایش سن بر پاسخ ایمنی سلولی باشد. افزایش سن با کاهش تظاهر مولکول‌های MHC کلاس II و کم کردن تکثیر و تمایز سلول‌های T سیتوتوکسیک حساس‌شده به آنتی‌ژن، پاسخ ایمنی را تغییر می‌دهد. مکانیزم‌های تضعیف‌شده ایمنی سلولی در سالمندان، با افزایش تظاهرات ایمنی خونی خنثی می‌شود. این تغییرات در هوموستاز ایمنی در سالمندان، می‌تواند موجب کاهش شدت بیماری و پاسخ بهتر به درمان با کورتیکواستروئیدها شود. این امر همچنین می‌تواند دلیلی بر بالا بودن میزان اتوآنتی‌بادی‌ها در جمعیت سالمندانی باشد که از جهات دیگر سالم می‌باشند.

سالمندان همچنین ممکن است مخزن وسیعی از سلول‌های ایمنی حساس‌شده به



آنتی‌ژن‌های مختلف با اپی‌توپ‌های یکسان داشته باشند. این سلول‌های «خاطره‌ای» واکنش‌دهنده ایمنی می‌توانند نماینده یک دوره از مواجهه با آنتی‌ژن‌های گوناگون باشند. این سلول‌ها، احتمالاً شاخص‌هایی غیراختصاصی دارند و ممکن است که آنتی‌ژن‌های خودی را اشتباهی به جای آنتی‌ژن‌های بیگانه هدف قرار دهند (فعالیت بی‌قاعده). از این طریق، ایمنوسیت‌های بی‌قاعده می‌توانند آسیب را به سایر اندام‌هایی که به لحاظ آناتومیک دور از کبد می‌باشند، گسترش دهند و باعث شیوع بیماری‌های خودایمنی همزمان در سالمندان شوند.

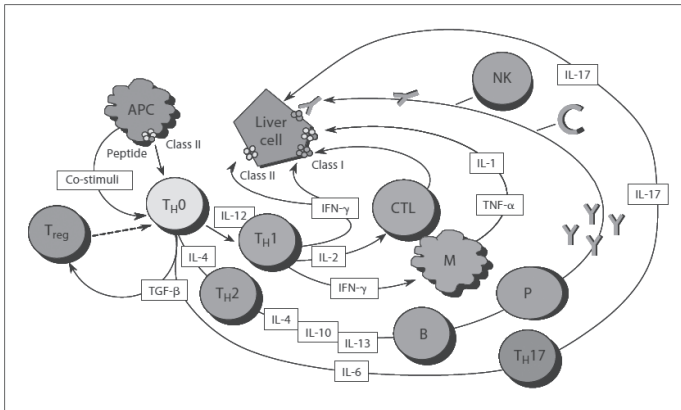
اثر عفونت‌های ویروسی تکرار شونده، سایر بیماری‌ها و مواجهه مکرر با داروها و عوامل محیطی گوناگون، نه تنها می‌تواند سطح تحمل‌پذیری ایمنی سالمندان را دستخوش چالش کند، بلکه می‌تواند باعث افتراق و تمایز سالمندان از هم‌تایان جوان خود شود.

### اینترلوکین - ۱۷ (IL-17)

مطالعات جدید، نشان‌دهنده نقش مؤثر IL-17 در پاتوژنز هیپاتیت اتوایمیون است. سلول‌های T helper که IL-17 تولید می‌کنند (Th17 cells) اخیراً به عنوان سومین زیرمجموعه مجزا از سلول‌های T عمل‌کننده (Effector T Cells)، شناسایی شده‌اند. نتایج این مطالعات بیانگر این است که سلول‌های Th17، با تنظیم ایمنی ذاتی، ایمنی اکتسابی و خودایمنی، نقش مهمی در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های کبدی بازی می‌کنند.

سطح سرمی IL-17 و IL-23 و به همین صورت، میزان بروز سلول‌های IL-17 مثبت در کبد، در مبتلایان به هیپاتیت اتوایمیون در مقایسه با افراد سالم و نیز مبتلایان به سایر بیماری‌های کبدی، به نحو چشمگیری افزایش می‌یابد. تظاهر کبدی IL-17، IL-23، ROR- $\gamma$ t، IL-6، IL-1 $\beta$  نیز در مبتلایان به AIH، به صورت آشکاری افزایش می‌یابد و این موضوع با افزایش التهاب کبد و فیبروز ارتباط داده شده است.

IL-1 $\beta$  نیز در مبتلایان به AIH به صورت آشکاری افزایش می‌یابد و این موضوع با افزایش التهاب کبد و فیبروز ارتباط داده شده است (شکل ۵).



Autoimmune attack to the liver cell. CTL = Cytotoxic T lymphocytes; T<sub>reg</sub> = regulatory T cell; NK = natural killer; TGF- $\beta$  = transforming growth factor beta.

## شکل ۵

IL-17 از طریق مسیر پیام‌رسانی MAPK، باعث القای تظاهر IL-6 می‌شود و IL-6 نیز به نوبه خود موجب تحریک بیشتر سلول‌های Th17 می‌شود و به این ترتیب یک چرخه بازخورد مثبت شکل می‌گیرد. از نتایج این مطالعات می‌توان برای طراحی درمان‌هایی که مسیر پیام‌رسانی MAPK را قطع و یا چرخه بازخورد مثبت مورد اشاره را مختل می‌کنند، استفاده کرد.

## تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی

### یافته‌های بالینی

تظاهرات بالینی AIH، غالباً با زتابی از فعالیت التهابی بیماری کبدی یا عوارض سیروز است. تظاهرات کلستاتیک ممکن است وجود داشته باشند، اما این تظاهرات، معمولاً آن قدر شدید نیستند که نمای بالینی بیماری را تحت تأثیر قرار دهند. به شکلی مشابه، مشاهده تظاهرات نارسایی کبدی جبران‌نشده، مانند آسیت، انسفالوپاتی و خون‌ریزی ناشی از واریس در مراجعات پزشکی



اولیه، شایع نیست. با این حال، حدود ۳۰ درصد از بیماران در شروع بیماری سیروتیک می‌باشند و بنابراین، بعضی از بیماران و به خصوص سالمندان ممکن است با خونریزی واریس و/یا آسیت که نشانه نارسایی کبدی جبران‌نشده است، مراجعه کنند.

شایع‌ترین نشانه بیماری، خستگی زودرس است (که در ۸۶ درصد بیماران دیده می‌شود). کاهش وزن شایع نیست و خارش، اگر شدید باشد، با تشخیص مطرح‌شده مغایر است. هپاتومگالی شایع‌ترین یافته در معاینات فیزیکی (۷۸ درصد) است. ۵۰ تا ۶۹ درصد از بیماران، حتی آن‌هایی که بیماری‌شان به صورت ناگهانی شروع شده است، ایکتریک می‌باشند و یا سابقه اپیزودهای زردی را در گذشته ذکر می‌کنند.

اسپلنومگالی در بیماران، با و بدون سیروز یافت می‌شود (به ترتیب ۵۶ و ۳۲ درصد) و Spider Angiomata هم چنین وضعیتی دارد. در مراجعات اولیه، ۳۴ درصد از بیماران بدون علامت می‌باشند و ۲۵ درصد از بالغین معاینه جسمانی طبیعی دارند. سابقه برخی از این علائم ممکن است به چند سال هم برسد. عدم هماهنگی شدت فعالیت التهابی با حضور علائم بالینی، بیش از همه در بچه‌ها شایع است که وضعیت بالینی‌شان به صورت درست نمایانگر شدت بیماری کبدی زمینه‌ای آن‌ها نیست.

### یافته‌های آزمایشگاهی

براساس معیارهای تدوین‌شده برای تشخیص هیپاتیت اتوایمیون، (۱) سطح سرمی افزایش‌یافته ALT و AST (۲) افزایش سطح ایمونوگلوبولین‌های سرم (۳) منفی بودن آزمایش‌های مربوط به هیپاتیت‌های ویروسی و (۴) تیترا بالای اتوآنتی‌بادی‌های سرمی (تیتراهای بیشتر یا مساوی ۱:۴۰؛ به جز در بچه‌ها که تیتراهای پایین‌تر هم می‌تواند تشخیصی باشد)، یافته‌های آزمایشگاهی کلیدی تشخیص AIH می‌باشند. سطوح ALT، AST و GGT در طی دوره بیماری متغیر می‌باشند و حتی زمانی که در بیوپسی، التهاب کبدی شدید دیده می‌شود، ممکن است که سطوح ترانس‌آمینازها هم با درمان و هم به



شکل خودبه‌خودی، به سطح طبیعی بازگردند. قبلاً افزایش سطح سرمی AST یا ALT به بیش از سه برابر نرمال، برای تشخیص الزامی بود، اما اکنون دیگر چنین الزامی وجود ندارد.

هیپربیلیروبینمی در ۸۳ درصد از بیماران وجود دارد، اما سطح سرمی بیلیروبینی، که بیشتر از سه برابر نرمال باشد، تنها در ۴۶ درصد از بیماران دیده می‌شود. سطح آلکالین فسفاتاز سرم نیز معمولاً به همین صورت افزایش می‌یابد (۸۱ درصد)، اما افزایش بیش از دو برابر نرمال در ۳۳ درصد و چهار برابر نرمال تنها در ۱۰ درصد بیماران دیده می‌شود. افزایش سطح آلکالین فسفاتاز به بیش از دو برابر نرمال، می‌تواند به نفع یک بیماری دیگر و یا یک بیماری همزمان باشد.

در کودکان و به ویژه در سنین رشد، به دلیل وجود فعالیت‌های استخوان‌سازی، سطح آلکالین فسفاتاز ممکن است بالا باشد و به همین دلیل شاید گاماگلوبولین ترانسفراز (GGT) شاخص بهتری برای مشخص کردن بیماری صفراوی و به خصوص کلانژیست اسکروزان اولیه (PSC) در اطفال باشد. هرچند نه آلکالین فسفاتاز و نه GGT به تنهایی نمی‌توانند نشان‌دهنده کلانژیوپاتی در کودکان مبتلا به AIH باشند.

هایپرگاماگلوبولینمی AIH، پلی‌کلونال و IgG بخش غالب آن است و تقریباً در ۸۵ درصد موارد دیده می‌شود. افزایش سطح IgA سرم، بیش از آن‌که به نفع AIH باشد، یافته‌ای به سود استئاتوهایپاتیت (الکلی یا غیرالکلی) یا آسیب کبدی ناشی از داروها است. به همین ترتیب افزایش سطح IgM سرم هم بیشتر برای PBC تشخیصی است. سطح ایمونوگلوبولین‌ها معمولاً در طی درمان به حالت طبیعی باز می‌گردد.

وجود پاراپروتئین‌ها شایع است و بیماران ممکن است که یافته‌های گوناگون غیراختصاصی سرولوژیک، از جمله آنتی‌بادی‌های ضدباکتری (اشریشیاکولی، باکترئیدها و گونه‌های سالمونلا) و ضدویروس (سرخک، سرخچه و CMV) داشته باشند. کرایوگلوبولینمی ممکن است وجود داشته باشد، اما کرایوگلوبولینمی علامت‌دار، نادر است.





## شاخص‌های سرولوژیک

آزمون‌های سرولوژیکی که برای تشخیص الزامی‌اند، عبارتند از آزمایش‌های اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANA)، آنتی‌بادی‌های ضد ماهیچه صاف (SMA) و آنتی‌بادی‌های میکروزومی کبد-کلیه نوع ۱ (Anti LKM1).

در حالی که در بزرگسالان تیتراژ آنتی‌بادی‌ها ارتباط چندانی با شدت بیماری، روند بالینی و چگونگی پاسخ به درمان ندارد، در کودکان (بیماران زیر ۱۸ سال)، تیتراژ آنتی‌بادی‌ها معیار خوبی برای مشخص کردن شدت بیماری است و می‌توان از آن برای پایش میزان پاسخ به درمان استفاده کرد.

واکنش‌دهندگی اتوآنتی‌بادی‌ها در کودکان سالم امر شایعی نیست؛ در نتیجه، در حالی که تیتراژهای بالاتر از ۱:۴۰ در بزرگسالان تشخیصی محسوب می‌شود، این عدد در اطفال برای ANA و SMA برابر ۱:۲۰ و برای LKM-1 معادل ۱:۱۰ است.

واکنش آنتی‌ژن‌های ضد هسته‌ای (ANAs) با هیستون‌ها و DNA معمولاً الگوی رنگ‌آمیزی یکنواختی را در ایمونوفلورسانس غیرمستقیم می‌سازد که شبیه الگویی است که در لوپوس (SLE) دیده می‌شود. الگوهای نقطه‌نقطه و شبه‌هسته هم وجود دارند که برای AIH اختصاصی نیستند و در PBC هم دیده می‌شوند.

آنتی‌بادی‌های ضد زنجیره دورشته‌ای DNA (Anti-dsDNA) در ۱۵ درصد از مبتلایان به AIH دیده می‌شوند. وجود Anti ds-DNA هم برای AIH و هم برای SLE به شدت اختصاصی است.

آنتی‌بادی‌های جدیدی، همان‌طور که در جدول ۶ نشان داده شده است، با امید اختصاصی‌تر شدن تشخیص و افزایش ارزش پیش‌آگهی در حال شناسایی می‌باشند؛ اما هیچ‌کدام، در الگوریتم‌های رایج تشخیص گنجانده نشده‌اند. آنتی‌بادی‌های ضد اکتین (Anti-Actin)، کروماتین (anti-chromatin)، anti-SLA/LP (Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas) و anti-LC1 (cytosol type 1) با بیماری شدیدتر، پاسخ نامناسب به درمان و عود بعد از قطع دارو، در ارتباط می‌باشند. محدودیت اصلی بالینی این آنتی‌بادی‌ها، شیوع کم آن‌ها در هیپاتیت اتوایمیون است (جدول ۶).



## جدول ۶ Autoantibodies in the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis

Antibody	Target Antigen(s)	Liver Disease	Value in AIH
<b>AMA*</b>	Multiple targets including: <ul style="list-style-type: none"> <li>• cholestanol,</li> <li>• mucicopoliproteins</li> <li>• mucopolysaccharide complexes</li> </ul>	AIH PBC Drug induced Chronic hepatitis C Chronic hepatitis B Nonalcoholic fatty liver disease	Diagnosis of type 1 AIH
<b>SMA*</b>	Microfilaments (filamentous actin) and intermediate filaments (vimentin, desmin)	Same as AMA	Diagnosis of type 1 AIH
<b>LKM 1*</b>	Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)	Type 2 AIH Chronic hepatitis C	Diagnosis of type 2 AIH
<b>LC1*</b>	Farnesyltransferase cydo deaminase (FTD)	Type 2 AIH Chronic hepatitis C	Diagnosis of type 2 AIH Prognostic implications
<b>pANCA (asprain)</b>	Nuclear lamina proteins	AIH PSC	Severe disease Diagnosis of type 1 AIH
<b>SLA</b>	SRP <sup>SR</sup> Sec	AIH Chronic hepatitis C	Re classification of cryptogenic chronic hepatitis as type 1 AIH Diagnosis of AIH Prognostic implications Severe disease Relapse
<b>LKM 3</b>	family 1 UDP glucuronosyl transferases (UGT1A)	Type 2 AIH Chronic hepatitis D	Treatment dependence Diagnosis of type 2 AIH
<b>ASGPR</b>	Asialoglycoprotein receptor	AIH PBC	Prognostic implications Severe Disease Histological activity
<b>LKM2</b>	Cytochrome P450 2C9	Drug induced hepatitis Chronic hepatitis B, C, D	Relapse
<b>LM</b>	Cytochrome P450 1A2	Ticrynolol induced hepatitis Dihydralazine induced hepatitis APECED hepatitis	None, does not occur after withdrawal of ticrynolol Diagnosis of APECED hepatitis

\*Antibodies highlighted as bold letters indicate the conventional serological repertoire for the diagnosis of AIH. The other autoantibodies may be useful in patients who lack the conventional autoantibody markers.  
AIH, autoimmune hepatitis; AMA, antinuclear antibody; APECED, autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy; ASGPR, antibody to asialoglycoprotein receptor; LC1, liver cytochrome type 1; LKM, liver kidney/micronsome; LM, liver microsomes antibody; pANCA, perinuclear anti neutrophil cytoplasmic antibody; PBC, primary biliary cirrhosis; PSC, primary sclerosing cholangitis; SLA, soluble liver antigen; SMA, smooth muscle antibody; UGT, uridine diphosphate glucuronosyltransferase.



۱۰ تا ۳۰ درصد مبتلایان به AIH دارای Anti SLA/LP می‌باشند. این آنتی‌بادی برای AIH اختصاصی است و در مواقعی که آنتی‌بادی‌های اصلی منفی می‌باشند، می‌تواند به عنوان یک آنتی‌بادی فرعی مفید برای تشخیص AIH نوع ۱ مورد استفاده قرار گیرد. هرچند بحث‌هایی وجود داشته و دارند که باید بیماری را که از نظر Anti SLA/LP مثبت می‌باشند، به عنوان نوع سوم AIH طبقه‌بندی کنیم، این بیماران همان ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک AIH نوع ۱ را دارا می‌باشند و لذا باید به شکل مشابهی نیز درمان شوند.

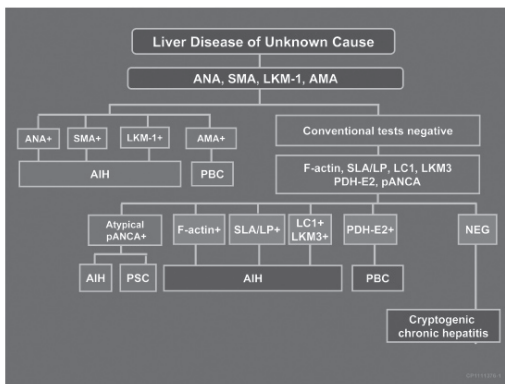
وجود آنتی‌بادی‌های آنتی‌بیک دور هسته‌ای ضدنوتروفیل سیتوپلاسمی (Atypical pANCA) در نوع ۱ هیپاتیت اتوایمیون، PSC و کولیت اولسراتیو مزمن شایع است. این آنتی‌بادی‌ها بیشتر علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای گرانولوسیت‌ها عمل می‌کنند تا آنتی‌ژن‌های سیتوپلاسمی گرانولوسیت‌ها و واکنش‌های آن‌ها به پروتئین‌های داخل غشا هسته محدود می‌شود. چون این آنتی‌بادی‌ها بیشتر علیه آنتی‌ژن‌های غشا هسته عمل می‌کنند تا آنتی‌ژن‌های سیتوپلاسمی، عنوان بهتر برای آن‌ها، آنتی‌ژن‌های هسته‌ای ضدنوتروفیل (ANNA) است. pANCAهای آنتی‌بیک در ارزیابی بیمارانی که آنتی‌بادی‌های معمول را ندارند، مفید بوده‌اند.

بیماری سلیاک می‌تواند باعث بیماری حاد و یا مزمن کبدی گردد و در ۴ درصد از بزرگسالان مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون دیده می‌شود. تظاهرات ایمنی بیماری سلیاک و خطر پیدایش لنفوم روده در آن، با رژیم غذایی فاقد گلوتن قابل پیشگیری است؛ بنابراین غربالگری از نظر Igaهای ضدترانس گلوتامیناز بافتی و یا اندومیزیوم، یک جزء مقتضی در ارزیابی‌های اولیه سرولوژیک و به خصوص در سالمندان است. همزمانی بروز AIH و سلیاک، دارای اهمیت است و باید تشخیص داده شود، چرا که سوءجذب درمان‌های سرکوبگر ایمنی می‌تواند درمان کارآمد را دچار اختلال و تأخیر کند. در هیپاتیت اتوایمیون، آنتی‌بادی‌های Iga اندومیزیال نسبت به آنتی‌بادی‌های Iga ترانس گلوتامیناز بافتی، که ممکن است با التهاب کبدی و یا فیبروزنز تحریک شده باشند، بیماری سلیاک همزمان را بهتر مشخص می‌کنند.

آنتی‌بادی‌های ضد میتوکندری (AMAs) نیز در بعضی از موارد AIH دیده



می‌شوند. پیشتر تصور بر این بود که تفسیر نادرست الگوهای رنگ‌آمیزی در ایمونوفلورسانس غیرمستقیم توپول‌های پروگزیمال کلیه و یا بافت کبد باعث می‌شود که برخی از بیماران AIH که از نظر Anti-LKM-1 مثبت می‌باشند، اشتباهی به عنوان AMA مثبت در نظر گرفته شوند. در حالی که اکنون می‌دانیم که چنین بیماری‌رانی واقعاً AMA مثبت بوده‌اند. در یک مطالعه بزرگ، ۸ تا ۱۲ درصد از مبتلایان به AIH، در تمام طول دوره بیماری‌شان AMA مثبت بودند و این در حالی بود که در بیوپسی‌های کبد متوالی به‌عمل‌آمده از این بیماران هم هیچ گونه شواهدی دال بر PBC دیده نشد. این موضوع در گروه کوچک‌تری از بیماران انگلیسی هم دیده شد و نشان داد که تفسیر دقیق آزمایش‌های سرولوژی از اهمیت بالایی برخوردار است (شکل ۶).



The use of serological tests assisting in the diagnosis of AIH. Serological tests in the evaluation of acute or chronic hepatitis of undetermined cause. The initial serological battery includes assessments for antinuclear antibodies (AMA), smooth muscle antibodies (SMA), antibodies to liver/kidney microsome type 1 (LKM-1), and antimitochondrial antibodies (AMA). The results of these conventional tests then direct the diagnostic effort. If one or more tests are positive, the diagnosis of autoimmune hepatitis (AIH) or primary biliary cirrhosis (PBC) should be pursued. If these tests are negative, other serological assessments are appropriate, including tests for antibodies to actin (F-actin), soluble liver antigen/liver pancreas (SLA/LP), liver cytosol type 1 (LC-1), UDP-glucuronosyltransferases (LKM-3), the E2 subunits of the pyruvate dehydrogenase complex (PDH-E2), perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA). The results of these supplemental tests may suggest other diagnoses, including primary sclerosing cholangitis (PSC), or cryptogenic chronic hepatitis.

### شکل ۶

اتوانتی‌بادی‌های غیراختصاصی برای یک اندام خاص، برای هیاتیت اتوایمیون هم اختصاصی نیستند. این دسته از اتوانتی‌بادی‌ها، در اقلیتی از بیماران مبتلا به



PBC و PSC هم دیده می‌شوند. ۲۰ تا ۴۰ درصد از مبتلایان به بیماری کبدی ناشی از الکل، تیتراهای پایینی از ANA یا ASMA دارند. مبتلایان به بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، در ۲۵ درصد موارد ANA یا ASMA مثبت می‌باشند و در ۲۰ درصد موارد، قبل از آن‌که بیوپسی شوند، بر مبنای معیارهای IAIHG، تشخیص AIH احتمالی و یا حتی قطعی برای‌شان مطرح می‌شود. ANA همچنین در کارسینوم هپاتوسلولار نیز ممکن است دیده شود.

سطح سرمی افزایش یافته آلفا-فتوپروتئین در ۲۵ درصد افراد مبتلا به AIH، در هنگام شروع بیماری وجود دارد. این شاخص تنها در موارد نادری با کارسینوم هپاتوسلولار در ارتباط است و به طور کلی نمایانگر بازتولید هپاتوسیت‌ها می‌باشد و با از بین رفتن التهاب کبد به دنبال درمان سرکوبگر ایمنی، به حالت طبیعی باز می‌گردد.

### ارتباط سن و بروز شاخص‌های سرولوژیک

ANA و SMA شاخص‌های هیپاتیت اتوایمیون در سالمندان می‌باشند. تنها ۴ درصد بزرگسالان مبتلا به AIH در ایالات متحده و ۲۰ درصد این بیماران در اروپا از نظر ALKM-1 مثبت می‌باشند. تظاهر anti-LKM1 به HLA-DRB1\*07 ارتباط داده شده و DQB1\*0201 در یک Linkage Disequilibrium قوی با DRB1\*07 و DRB1\*03 قرار دارد. این تفاوت ژنتیکی که HLA-DRB1\*07 در جمعیت عادی اروپای شمالی و ایتالیا شایع‌تر از ایالات متحده است، می‌تواند تا حدی، توضیح‌دهنده علت استعداد اروپایی‌ها به بیان Anti-LKM1 در هیپاتیت اتوایمیون باشد.

تظاهر بیشتر Anti-LKM1 در کودکان و بالغین جوان اروپایی نسبت به سالمندان، بیانگر این است که افراد به شکل طبیعی، بر اساس آنتی‌ژن‌های محرکه‌ای که در مراحل مختلف زندگی با آن‌ها روبه‌رو می‌شوند، انتخاب شده‌اند تا فنوتیپ سرولوژیک خاصی را آشکار سازند.

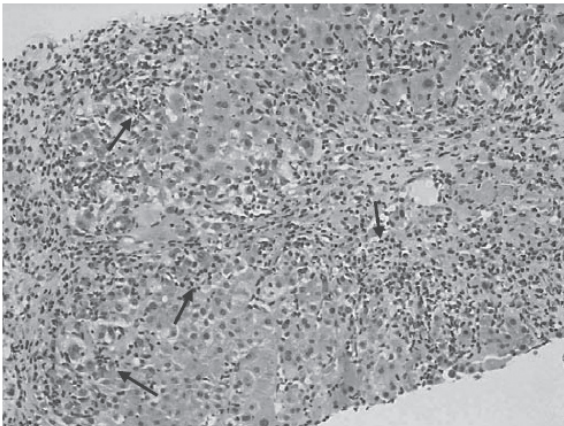
### یافته‌های بافت‌شناختی

بیوپسی کبد در همه افرادی که مشکوک به AIH می‌باشند، باید انجام شود، مگر آن‌که فرد دچار ناتوانی شدید یا کنترااندیکاسیون جدی باشد. نمونه تهیه شده



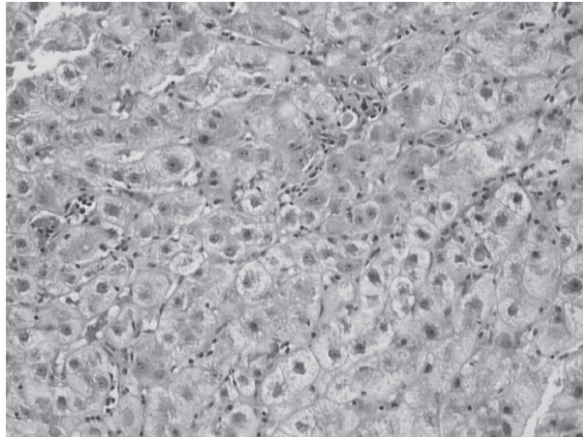
باید توسط یک پاتولوژیست باتجربه مورد بررسی قرار گیرد.

همان‌گونه که قبلاً اشاره شد، Interface Hepatitis نمای بافت‌شناختی تبیین‌کننده هیپاتیت اتوایمیون است که در ۸۴ تا ۹۸ درصد از بیماران دیده می‌شود. با این حال، این نمای بافت‌شناختی، مختص AIH نیست و ممکن است که در هیپاتیت‌های ویروسی، دارویی و یا سایر انواع هیپاتیت هم دیده شود (شکل ۷). علاوه بر Interface Hepatitis، وجود التهاب لنفوسیتی پری پورتال یا التهاب لنفوپلاسماسلی غنی از پلاسماسل، آماس و تورم سلول‌های کبدی و نکروز هم‌نماهای شایعی می‌باشند (شکل ۸). البته ارتشاح پلاسماسلی پورتال یا آسینار در ۳۴ درصد مبتلایان به AIH دیده نمی‌شود و یا بسیار محدود است. هیپاتیت گسترده‌تر یا پان‌آسینار شیوع کمتری دارد و در مبتلایان به AIH حاد یا در بیماران که پس از قطع درمان دچار عود شده‌اند، ممکن است دیده شود. نکروز پیکنوتیک سلول‌ها و دژنراسیون بالونی هیپاتوسیت‌ها در ۳۹ درصد از مبتلایان به AIH دیده می‌شود. نکروز Perivenular/Zone 3، با یا بدون التهاب پورتال و نیز هیپاتوسیت‌های عظیم چند هسته‌ای، از دیگر نماهای بافت‌شناختی AIH به شمار می‌روند (شکل‌های ۹ و ۱۰).



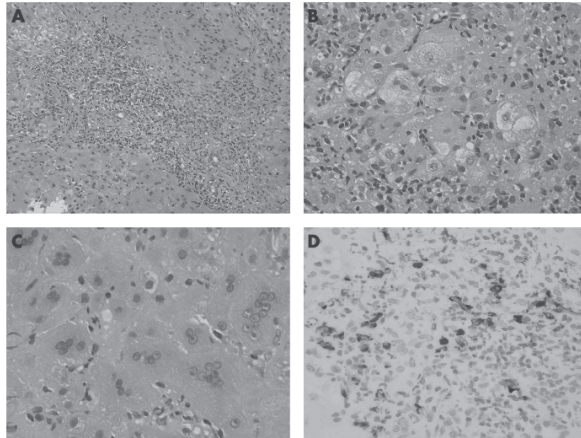
The portal and periportal inflammatory infiltrate characteristic of AIH is composed of lymphocytes, monocytes/macrophages and plasma cells (interface hepatitis, arrows). Haematoxylin and eosin staining (picture kindly provided by Dr. Alberto Quaglia).

شکل ۷



Histopathology of panacinar (lobular) hepatitis. Mononuclear inflammatory cells line the sinusoidal spaces. Typically, panacinar (lobular) hepatitis coexists with interface hepatitis, but it may be pronounced during an acute onset of autoimmune hepatitis or during a relapse after treatment withdrawal. (Hematoxylin and eosin,  $\times 200$ .)

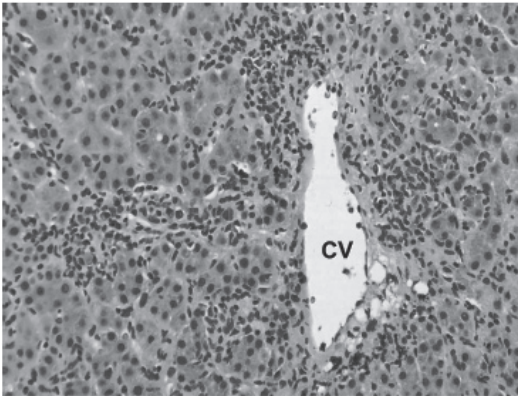
### شکل ۸



Pathological findings of the second liver biopsy. (A) Portal tracts are enlarged with severe inflammatory cell infiltration. Interface hepatitis is also observed (H&E,  $\times 200$ ). (B) Hepatocytes show rosette formation (H&E,  $\times 400$ ). (C) Syncytial multinucleated giant cell change of hepatocytes is observed (H&E,  $\times 400$ ). (D) Immunostaining for IgG4 reveals abundant IgG4 bearing plasma cells in a portal tract (IgG4 immunostaining,  $\times 400$ ).

### شکل ۹





Median centrilobular zone 3 necrosis. Centrilobular zone 3 necrosis associated with a mononuclear inflammatory infiltrate. Hematoxylin and eosin stain; original magnification,  $\times 200$

### شکل ۱۰

التهاب گرانولوماتوز، کلانژیت، سیدروز، رسوب مس و استئاتوز یا استئاتوهپاتیت، در برخی از موارد دیده می‌شوند، اما اگر به وجه غالب نمای بافت‌شناختی تبدیل شوند، احتمال این که تشخیص چنین موردی AIH باشد، کمتر می‌شود و علاوه بر این، مشاهده چنین ناهایی، در سیستم امتیازدهی IAHG نیز دارای امتیاز منفی است. با وجود این، کلانژیت لنفوسیتی و/یا ارتشاح التهابی مرکبی که مجاری صفراوی را در بر گرفته است و به داخل آن‌ها نفوذ می‌کند، اخیراً در ۱۰ درصد از مبتلایان به AIH توصیف شده است.

### بیماری‌های همراه

بالغ بر ۳۸ درصد از مبتلایان به هپاتیت اتوایمیون، بیماری اتوایمیون همزمان دیگری نیز دارند که ممکن است باعث مخفی ماندن بیماری کبدی زمینه‌ای‌شان شود. در حالی که تیروئیدیت اتوایمیون، بیماری گریوز، سینوویت و کولیت اولسراتیو شایع‌ترین اختلالات خودایمنی مرتبط با هپاتیت اتوایمیون در بزرگسالان آمریکای شمالی می‌باشند، دیابت وابسته به انسولین، ویتیلیگو و تیروئیدیت اتوایمیون شایع‌ترین این اختلالات در کودکان اروپایی مبتلا به AIH





است که به لحاظ Anti-LKM1 مثبت می‌باشند (جدول ۷).

کلانژیت اسکروزان اتوایمیون ممکن است با یا بدون همراهی با بیماری التهابی روده در کودکان مبتلا به AIH دیده شود و ۸ درصد از بزرگسالان مبتلا به شکل کلاسیک AIH و ۴۴ درصد از بیمارانی که همزمان به بیماری التهابی روده مبتلا می‌باشند، قابل تشخیص است.

جدول ۷

Diseases associated with autoimmune hepatitis (AIH)	
Disease	Prevalence in AIH (%)
Primary biliary cirrhosis	4–14
Primary sclerosing cholangitis	2–8
Inflammatory bowel disease	2–8
Celiac disease	1–2
Rheumatoid arthritis	2–5
Mixed connective tissue disease	2.5
Sjogrens	1–4
Systemic lupus erythematosus	1–2
Fibrosing alveolitis	
Glomerulonephritis	
Thrombocytopenia	
Haemolytic anaemia	
Thyroiditis	10–23
Diabetes	7–9
Psoriasis	3
Vitiligo	
Glomerulonephritis	1
Uveitis	
Polymyositis	
Multiple sclerosis	1
Mononeuritis multiplex	
Antiphospholipid syndrome	

بیماری همزمان اتوایمیون، معمولاً بر پیش‌آگهی AIH تأثیر نمی‌گذارد، مگر آن که بیماری کبدی زمینه‌ای تشخیص داده نشده باشد و یا با تغییرات مجاری صفراوی همراه باشد. افراد مبتلا به بیماری‌های روماتیسمی خودایمنی، بیماری سلیاک و یا بیماری التهابی روده، باید از نظر AIH ارزیابی شوند. بیماران سالمند اغلب به یک بیماری خودایمنی هم‌زمان مبتلا می‌باشند. تیروئیدیت اتوایمیون، بیماری گریوز و آرتریت روماتوئید شایع‌ترین این بیماری‌ها



می‌باشند؛ اما تقریباً همه بیماری‌های اتوایمیون و از جمله بیماری سلیاک ممکن است، مشاهده شوند. تشخیص بیماری‌های سیستمیک، نظیر لوپوس و آرتریت روماتوئید ممکن است جایگزین تشخیص بیماری کبدی شود و توجه را از آن دور کند. در حالی که اختلالات تیروئیدی و بیماری‌های روماتیسمی در سالمندان از بزرگسالان زیر ۳۰ سال شایع‌تر است (۴۲ درصد در برابر ۱۳ درصد؛  $P=0/006$ )، بزرگسالان زیر ۳۰ سال نسبت به بیماران ۶۰ساله یا مسن‌تر، با فراوانی بیشتری به کولیت اولسراتیو و همولیز اتوایمیون دچار می‌باشند (۱۳ درصد در برابر صفر درصد؛  $P=0/02$ ).

بیماری‌های خودایمنی ممکن است در هر سنی ایجاد شوند و پایش مداوم به لحاظ پدیدار شدن این بیماری‌ها توجیه منطقی دارد.

### بیماران بدون علامت

در ۲۵ تا ۴۵ درصد از بیماران، هیاتیت اتوایمیون می‌تواند بدون علائم بالینی تظاهر یابد که در میان این گروه حتی بیماران سیروتیک نیز دیده می‌شوند. چنین بیماری‌هایی اغلب مرد می‌باشند و نسبت به بیماران علامت‌دار، سطوح آلانین آمینوترانسفرازهای‌شان در مراجعات ابتدایی به شکل چشمگیری پایین‌تر است. یافته‌های بافت‌شناختی و از جمله میزان شیوع سیروز، در بیماران علامت‌دار و بدون علامت یکسان است و بالغ بر ۷۰ درصد بیماران بدون علامت در طول دوره بیماری‌شان علامت‌دار می‌شوند. بیماری بدون علامت، در صورتی که سایر تظاهرات بیرونی، که نشان‌دهنده فعالیت بیماری می‌باشند، وجود داشته باشند، مانع از درمان با گلوکوکورتیکوئیدها نخواهد بود و مراقبت دقیق از این بیماران از نظر بدتر شدن وضعیت التهابی‌شان الزامی است.

### هیاتیت اتوایمیون خفیف

بر اساس آنالیزهای گذشته‌نگر، تخمین زده می‌شود که ۲۵ تا ۸۵ درصد افراد مبتلا به هیاتیت اتوایمیون را می‌توان در دسته بیماری خفیف طبقه‌بندی کرد (جدول ۸).



جدول ۸

Clinical Presentation	Bilirubin	Albumin	Globulins	Transaminases	Alk. phos	Gamma GT	IgG
Mild, asymptomatic	N*	N	N	↑**	N	N	↑
Protracted, indolent	N-↑	N	↑	↑-↑↑	N-↑	N-↑	↑-↑↑↑
Advanced, cirrhotic	↑-↑↑	↓-↓↓↓**	↑↑	↑-↑↑	↑-↑↑	↑	↑-↑↑↑
Acute hepatitis	↑-↑↑	N	N	↑↑-↑↑↑	↑	↑	↑-↑↑
Fulminant	↑↑↑	↓	↑	↑↑↑	↑	↑	N-↑

N, normal value;  
\*\*↑—↓↓↓ degree of increase or decrease.



## معیارهای بیماری خفیف

بیماری خفیف اغلب با رد شدن تظاهرات مرتبط با بیماری علامت‌داری که تهدیدکننده فوری حیات باشد، تعریف می‌شود. وجود علائم (سطح سرمی آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) بیشتر از ۱۰ برابر حداکثر مقدار نرمال (ULN) یا بیشتر از ۵ برابر ULN همراه با سطح سرمی گامالوبولین بیشتر از ۲ برابر (ULN) و دست‌کم مشاهده نمای Interface Hepatitis در نمونه بافت‌شناختی کبد با پیشرفت بیماری به سمت سیروز و مرگ‌ومیر زودهنگام ارتباط داده شده‌اند. بیماری‌ای که معیارهای فوق را کامل کند، به عنوان بیماری شدید طبقه‌بندی خواهد شد؛ در حالی که بیماران فاقد این تغییرات در دسته بیماری خفیف قرار می‌گیرند.

## هیپاتیت اتوایمیون حاد و فولمینانت

AIH به شکل سنتی به عنوان یک بیماری مزمن در نظر گرفته می‌شد، تا جایی که تشخیص بیماری در گذشته به بالا بودن سطح ترانس‌آمینازهای سرم به مدت ۳ تا ۶ ماه نیاز داشت. این در حالی است که حدود ۴۰ درصد از موارد AIH، آن‌هایی می‌باشند که بیماری‌شان به صورت «هیپاتیت حاد» همراه با زردی و به دنبال آن بی‌اشتهایی، حالت تهوع و علائم شبه‌آنفلوانزا، ظاهر می‌یابد. در این موارد سطح AST ممکن است به چند هزار هم برسد. این بیماران در صورتی که درمان شوند، عاقبت بالینی خوبی خواهند داشت.

هیپاتیت اتوایمیون می‌تواند به شکل حاد شدید و یا فولمینانت هم خود را نشان دهد که در این حالت می‌تواند نشانه یک التهاب جدید (de novo) یا شعله‌ور شدن خودبه‌خودی یک بیماری مزمن قدیمی تشخیص داده نشده باشد. هرچند بیماری در ۴۰ درصد از مبتلایان به AIH به صورت حاد ظاهر می‌یابد، تظاهر حاد شدید یا فولمینانت بیماری به‌ندرت دیده می‌شود.

هیپاتیت اتوایمیون در برخی موارد با نارسایی حاد کبد خود را نشان می‌دهد. برخی از بیمارانی که تشخیص هیپاتیت کریپتوژنیک یا هیپاتیت فولمینانت سرونگاتیو



برای‌شان مطرح شده، احتمال دارد که بیمارانی با تظاهر حاد یا فولمینانت AIH باشند. در بررسی مجموعه‌ای از بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبد، ۳۰ درصد دارای اتوانتی‌بادی‌های سرمی بودند؛ البته در برخی از این موارد مشخص بود که علت نارسایی حاد کبدی اتوایمیون نیست و وجود اتوانتی‌بادی‌ها احتمالاً یک پدیده جانبی به شمار می‌رفت. با وجود این، ۵ بیمار از ۱۵ بیمار دیگری که علت نارسایی کبدی‌شان معلوم نبود، بر اساس معیارهای IAHG در دسته AIH احتمالی قابل طبقه‌بندی بودند. بیماران مبتلا به نارسایی کبد باید به مراکز پیوند کبد ارجاع شوند.

وقتی AIH به شکل حاد تظاهر می‌یابد، نمای بافت‌شناختی کبد ممکن است با شکل معمول بیماری متفاوت باشد؛ در این حالت معمولاً هیپاتیت لوبولار و نکروز سنتریلوبولار شایع‌ترند و سیروز کمتر دیده می‌شود. ممکن است وجود نکروز سنتریلوبولار Zone 3، با مطرح کردن احتمال آسیب ویروسی و یا توکسیک حاد، باعث نادیده گرفتن تشخیص هیپاتیت اتوایمیون شود. نکروز سنتریلوبولار Zone 3 حاد می‌تواند همزمان با پیشرفت بیماری به الگوی کلاسیک Interface Hepatitis تغییر شکل دهد و وجود آن در مراحل اولیه بیماری نباید مانع به تأخیر افتادن تشخیص یا درمان شود.

شکل حاد بیماری را از شکل مزمن می‌توان با استفاده از یافته‌های آزمایشگاهی (سطوح بالای AST و ALT سرم، غلظت بیلی‌روبین توتال و گاماگلوبین ترانس‌پپتیداز سرم) و بافت‌شناختی (شیوع بیشتر نکروز سنتریلوبولار Zone 3 همراه با التهاب پلاسماسیتیک و آسیب مجرای صفراوی) افتراق داد؛ اما تشخیص آن در هر مورد به آگاهی از امکان‌پذیر بودن هیپاتیت اتوایمیون فولمینانت بستگی دارد.

اتوانتی‌بادی‌های سرمی در برخی موارد حاد یا فولمینانت، از ابتدا وجود ندارند ولی بعداً پدیدار می‌شوند. سایر علل هیپاتیت حاد (ویروسی، دارویی و بیماری ویلسون) باید به دقت بررسی و رد شوند.

در این گروه از بیماران، که گاهی به‌شدت رنجور و ناتوان می‌باشند، تشخیص قطعی AIH و تجویز درمان‌های سرکوبگر ایمنی نباید معطل اثبات «مزمن»



بودن بیماری، با تحت نظر گرفتن چنددهفته‌ای یا چندماهه آزمایش‌های عملکرد کبدی شود.

آخرین نکته اینکه، در صورت بروز علائم اندوکراین خارج کبدی در اطفالی که بیماری‌شان به صورت حاد تظاهر یافته است، سندرم APECED را باید در نظر داشت.

### سالمدان

بیست درصد از بزرگسالانی که به AIH مبتلا می‌شوند بیش از ۶۰ سال سن دارند. این احتمال وجود دارد که در این بیماران، هیپاتیت اتوایمیون تشخیص داده نشده باقی بماند؛ چرا که بیماری کبدی‌شان به توکسیسیته داروهایی، که برای سایر بیماری‌ها مصرف می‌کنند و یا بیماری همزمانی که آن هم بر سطح آزمایش‌های بیوشیمیایی کبد موثر است، نسبت داده می‌شود.

بیماران سالمند نسبت به همتایان جوانشان به درجات بالاتری از فیبروز کبدی در مراجعات اولیه می‌باشند و فراوانی بیشتر آسیت و سیروز در آن‌ها نشان می‌دهد که آن‌ها به بیماری مهاجمی مبتلا دچارند که اغلب نآشکار است و مورد شک قرار نگرفته است. ماهیت مهاجمی ولی پنهان بیماری، وجود هم‌زمان یک بیماری اتوایمیون دیگر که می‌تواند بیماری کبد را تحت‌الشعاع قرار دهد و شایع بودن بیماری‌های نظیر استئوپروز، پرفشاری خون بی‌ثبات (Labile Hypertension)، دیابت و بدخیمی‌های فعال که می‌توانند تشخیص دیگری را مطرح سازند و یا از میل به درمان با گلوکورتیکوئیدها بکاهند، چالش‌های اصلی در درمان این دسته از بیماران می‌باشند.

سالمدان مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون اغلب بدون علامت بالینی می‌باشند و یا علائم خفیفی دارند و همین می‌تواند باعث به تأخیر افتادن تشخیص بیماری‌شان شود. با این حال، بیماری در ۴۷ تا ۷۱ درصد از سالمدان به شکل حاد تظاهر می‌یابد و این ممکن است باعث شود که بیماری به عنوان یک هیپاتیت ویروسی یا هیپاتیت ناشی از دارو تشخیص داده شود. همان گونه که پیشتر اشاره شد، تظاهر حاد، می‌تواند منعکس‌کننده یک فرایند التهابی جدید



و یا شعله‌ور شدن یک بیماری مزمن قبلی باشد. در این شرایط، مشاهده فیروز و یا سیروز در نمونه بافت‌شناختی کبد، اثبات‌کننده ماهیت مزمن بیماری خواهد بود.

## مردها و زنها

تا همین اواخر، شواهد کمی وجود داشت که نشان دهد تفاوت واکنش‌دهندگی ایمنی در زنان و مردان بر تظاهرات و عاقبت بالینی بیماری در آن‌ها مؤثر است.

زنان سفیدپوست آمریکای شمالی که به هیپاتیت اتوایمیون مبتلا می‌باشند، از مبتلایان مرد هم‌نژادشان، با میزان شیوع بیشتر بیماری‌های همزمان خودایمنی (۳۴ درصد در برابر ۲۴ درصد و  $P=0/007$ ) تمایز می‌یابند. به همین ترتیب در زنانی که واجد HLA-DRB1\*04 می‌باشند، نسبت به زنانی که این HLA را ندارند نیز بیماری‌های خودایمنی همزمان بیشتر دیده می‌شود (۵۲ درصد در برابر ۲۲ درصد و  $P\leq 0/000001$ )؛ همان‌گونه که در مردان واجد HLA-DRB1\*04، نسبت به مردان فاقد این HLA این وضعیت وجود دارد (۲۶ درصد در برابر ۴ درصد و  $P=0/002$ ). این یافته‌ها نشان می‌دهد که فنوتیپ بالینی همان‌طور که با جنسیت ارتباط دارد، به زمینه ژنتیکی فرد هم وابسته است.

در زنان سفیدپوست آمریکای شمالی که به هیپاتیت اتوایمیون مبتلا می‌باشند نسبت به مردان مبتلای هم‌نژاد، همه آلل‌های HLA-DRB1\*04 به جز HLA-DRB1\*0401 بیشتر تظاهر می‌یابند (۱۵ درصد در برابر صفر درصد و  $P=0/01$ )، و حال آن‌که در مردان سفیدپوست آمریکای شمالی مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون در مقایسه با جمعیت نرمال هم‌نژاد، همه آلل‌های HLA-DRB1\*04 به جز HLA-DRB1\*0401 با فراوانی کمتری تظاهر پیدا می‌کنند (صفر درصد در برابر ۱۶ درصد و  $P=0/02$ ). این یافته‌ها بیانگر این است که مردان، دارای تظاهرات ژنتیکی محدودی با واسطه MHC DRII (کلاس DRII مولکول‌های کمپلکس سازگاری



نسجی) می‌باشند و این محدودیت به نوبه خود می‌تواند واکنش‌دهندگی ایمنی، خطر بروز هیپاتیت اتوایمیون و میزان شیوع بیماری‌های همزمان خودایمنی را در آن‌ها کمتر کند.

اینکه تمایز بالینی مهمی میان مردان و زنان مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون وجود داشته باشد، هنوز محل تردید است، اما روشن است که نه تجربه چندین دهه‌ای درمان AIH اختلاف قابل توجهی را میان دو جنس نشان داده و نه مطالعاتی که روی این موضوع تمرکز کرده‌اند نتایج قاطع و قانع‌کننده‌ای را به دست داده‌اند. احتمالاً عوامل اصلی اثرگذار روی فنوتیپ و عاقبت بالینی بیماری، انعکاس‌دهنده زمینه نژادی و استعداد ژنتیکی می‌باشند که به نوبه خود تأثیرات تلفیقی و متفاوتی روی هر کدام از دو جنس دارند.

### هیپاتیت اتوایمیون در بیماران غیر سفیدپوست

پس زمینه نژادی بیمار می‌تواند فنوتیپ بالینی هیپاتیت اتوایمیون را تحت تأثیر قرار دهد و این قبیل اختلافات، که در چگونگی تظاهر یافتن بیماری وجود دارند، باید در الگوریتم تشخیص اصلاح شوند. معیارهای تشخیصی که بر اساس بیماران سفیدپوست آمریکای شمالی و اروپای شمالی تنظیم شده‌اند، ممکن است برای بیماران سایر گروه‌های نژادی و مناطق جغرافیایی صدق نکنند.

### تفاوت‌های فنوتیپی در سطح جهان

سیاهان آمریکای شمالی به نسبت سفیدپوستان هم‌تای خود با شیوع بیشتری، در شروع بیماری با سیروز مراجعه می‌کنند (۸۵ درصد در برابر ۳۸ درصد). بیماران ژاپنی معمولاً بیماری خفیف و یا شروع دیرنگام دارند. بیماران آمریکای جنوبی از سفیدپوستان آمریکای شمالی هم‌تای خود جوان‌تر می‌باشند و اختلالات آزمایشگاهی شدیدتری در شروع بیماری دارند. بومیان آلاسکا نسبت به بیماران غیربومی به میزان بیشتری به بیماری حاد ایکتریک، بیماری بدون علامت و فیبروز پیشرفته در بررسی بافت‌شناختی مبتلا می‌شوند. شیوع اختلالات ایمنی در ساکنین غیربومی آمریکای شمالی، به خصوص در مناطق ساحلی بریتیش کلمبیا





و جنوب شرقی آلاسکا، به شکل نامتناسبی بیشتر است. تظاهرات کلستاتیک شایعند، به شکل مجازی همه بیماران زن می‌باشند و شواهد رادیولوژیک و بافت‌شناختی دال بر بیماری پیشرفته در هنگام تظاهر اولیه وجود دارند. شیوع تظاهرات کلستاتیک و تغییرات صفراوی در بررسی بافت‌شناختی، در بیماران عرب، آسیایی و آفریقایی به نسبت مبتلایان سفیدپوست اروپای شمالی بیشتر است و مبتلایان سومالیایی اغلب مردانی با بیماری سریعاً پیشرونده می‌باشند. همان طور که توزیع جهانی هیپاتیت اتوایمیون در حال آشکار شدن است، تفاوت‌های فنوتیپی‌ای که شناخته می‌شوند، شناخت کلاسیک از بیماری و تئوری‌های در حال پیشرفت درباره پاتوژنز بیماری را دچار چالش می‌کنند. نکته مهم اینجا است که شیوه‌های درمانی بیماری تاکنون توسط گروه‌های نژادی یا تفاوت‌های فنوتیپی دستخوش تغییر نشده‌اند.

## حاملگی

حاملگی در هیپاتیت اتوایمیون یک وضعیت بالینی پیچیده است که می‌تواند باعث ایجاد نگرانی‌هایی درباره تحمل بیماری در مادر و جنین و درمان آن شود. حاملگی همچنین یک حالت قدرتمند به‌هم‌زننده وضعیت ایمنی است که می‌تواند رفتار و پیامدهای بیماری را تحت تأثیر قرار دهد. عواقب حاملگی و نیز نحوه برخورد با آن در هیپاتیت اتوایمیون هنوز در حال بررسی است؛ ولی بیشتر تجربه‌ها نشان می‌دهند که هم حاملگی و هم بیماری کبدی را می‌توان با موفقیت مدیریت کرد.

## خطرات و عواقب حاملگی

آمنوره یک عارضه شایع بیماری مزمن کبدی پیشرفته است و یک محافظت طبیعی علیه حاملگی پرخطر به حساب می‌آید. اگر قدرت باروری حفظ شده باشد، مهم‌ترین خطر حاملگی، زایمان زودرس جنین است. مرگ‌ومیر نوزاد به صورت مستقیم با میزان نارس بودن جنین در ارتباط است و در مادران مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون، از مادران طبیعی بیشتر ولی از مادران مبتلا به سایر بیماری‌های مزمن کمتر دیده می‌شود.



سقط جنین عموماً در ۱۹ درصد موارد زایمان‌های قبل از هفته بیستم گزارش شده است. میزان مرگ‌ومیر حول زایمان (Perinatal) در مادران مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون، ۴ درصد، مرگ و میر مادرزادی، ۳ درصد و عوارض مادرزادی جدی، ۹ درصد است. ۲۶ درصد احتمال دارد که یک پیامد نامطلوب از هر نوعی ایجاد شود. پیامدهای حاملگی در هیپاتیت اتوایمیون مشابه جمعیت عادی است به شکلی که ختم حاملگی (به هر دلیلی)، سزارین و مرده‌زایی به ترتیب با فراوانی ۲۱، ۱۷ و ۵ درصد رخ می‌دهند.

عوارض نامطلوب توصیف‌نشده حاملگی در هیپاتیت اتوایمیون، با دو آنتی‌بادی مادرزادی Anti-SLA (آنتی‌بادی ضدآنتی‌ژن قابل حل کبدی) و Ro/SSA (آنتی‌بادی ضدآنتی‌ژن‌های هسته‌ای قابل استخراج) ارتباط داده شده‌اند. این اتوآنتی‌بادی‌ها احتمالاً شاخص‌های جایگزین یک بیماری پیشرفته کبدی یا یک وضعیت وابسته به ایمنی دیگر (نظیر سندرم آنتی‌فسفولیپید) می‌باشند که می‌توانند باعث به خطر افتادن حاملگی شوند. پیوند کبد و سرکوب ایمنی وابسته به آن، در صورتی که حاملگی حداقل دو سال بعد از پیوند کبد رخ دهد، خطری برای حاملگی ندارند. بیمارانی که کمتر از یک سال بعد از پیوند کبد حامله می‌شوند، حاملگی‌های دشوارتری خواهند داشت که دلیل احتمالی آن می‌تواند اختلال عملکرد آلوگرافت و تنظیمات سرکوب ایمنی باشد.

در سوئد، تنها ۵۲ درصد از زنان مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون قبل از حامله شدن با پزشک‌شان مشورت می‌کنند؛ بیش از نیمی از آن‌ها داروهای‌شان را در دوره حاملگی قطع می‌کنند و یا از دوز آن می‌کاهند؛ سزارین شایع است (۱۶ درصد در برابر ۶/۵ درصد در مادران سالم و  $P < 0.01$ ) و در ۳۰ درصد موارد بیماری پس از زایمان شعله‌ور می‌شود. میزان مرده‌زایی و ناهنجاری‌های مادرزادی با زنان سالم برابری می‌کند و به نظر می‌رسد که درمان سرکوبگر ایمنی مداوم در طی حاملگی و شیردهی بی‌خطر باشد. این پیامدهای راضی‌کننده، علی‌رغم هشدارها و راهنمایی‌های متناقض قبل از تولد، از اهمیت مشاوره پیش از بارداری نمی‌کاهد. بارداری در بیماران مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون، که به شکل فعال



تحت درمان می‌باشند، خطرناک است، چرا که استراتژی‌های مناسب درمان هنوز تدوین نشده‌اند و بیماران باید ترغیب شوند تا تحت آموزش‌های قبل از تولد و مراقبت‌های حین زایمان قرار گیرند.

## اشکال ارثی

(Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal) APECED سندرمی است که به وسیله یک جهش تک‌ژنی در موقعیت کروموزومی 21q22.3 ایجاد می‌شود و ظهور یک تنظیم‌کننده خودایمنی (AIRE) را، که در انتخاب منفی ایمونوسیت‌های خودواکنش‌دهنده در تیموس درگیر است، تحت تأثیر قرار می‌دهد.

این سندرم با نارسایی چندین اندام اندوکراین (غدد پاراتیروئید و فوق کلیه و تخمدان‌ها) کاندیدیازیس جلدی، مخاطی و دیسپلازی اکتودرمال و در ترکیب با بیماری‌های مختلفی که ممکن است شامل AIH هم شود، خود را نشان می‌دهد.

برخلاف دیگر بیماری‌های اتوایمیون، APECED دارای یک الگوی وراثتی مندلی مغلوب با نفوذپذیری کامل ژن است که ارتباطی با HLA-DR ندارد و جنس مونث غالب نیست. بیمارانی که به APECED و AIH مبتلا می‌باشند، شاید به طور مشخص بیماری کبدی مهاجمی داشته باشند که به خوبی به رژیم‌های درمانی استاندارد سرکوبگر ایمنی پاسخ ندهد.

## طبقه‌بندی

دو نوع از هیپاتیت اتوایمیون، با پروفایل‌های کاملاً متمایز سرولوژیک شناسایی شده‌اند. اگر چه هیچ‌کدام از این دو نوع، یک اتیولوژی جداگانه، استراتژی درمانی ویژه و یا تظاهرات بالینی خاص را به بیماری نسبت نداده‌اند، این واژگان به عنوان توصیف‌کننده‌های بالینی و عناوین تحقیقاتی برای مطمئن شدن از هموژنیسیته جمعیت‌های مورد مطالعه سودمند می‌باشند (جدول ۹).



## جدول ۹

Classification of autoimmune hepatitis (AIH) based on autoantibody profiles of patients

Feature	Type 1 AIH	Type 2 AIH
Characteristic autoantibodies	ANA ASMA Anti-actin antibody Anti-SLA/LP antibodies 25% of patients negative ANA	Anti-LKM-1 antibody Anti-LC-1 antibody
Geographical variation	Worldwide	Worldwide
Age at presentation	All ages	Usually childhood and young adulthood
Sex (F:M)	3:1	10:1
Clinical phenotype	Variable	Generally severe
Histopathological features at presentation	Broad range: mild disease to cirrhosis	Generally advanced, ↑ inflammation/cirrhosis common
Treatment failure	Rare	Common
Relapse after drug withdrawal	Variable	Common
Need for long-term maintenance	Variable	Approximately 100%

Although immunofluorescence is the traditional method for measuring the repertoire of conventional autoantibodies in AIH, many laboratories (especially those in the USA) are increasingly using ELISA-based methods, especially for anti-LKM antibodies. In relation to anti-LKM-1 antibodies, these may be erroneously reported as detectable anti-mitochondrial antibodies. ANA, antinuclear antibody; ASMA, anti-smooth muscle antibody; anti-LC, anti-liver cytosol; anti-LKM, liver kidney microsomal antibody; anti-SLA/LP, soluble liver antigen/liver pancreas antigen.

## هیپاتیت اتوایمیون نوع ۱

AIH نوع ۱، با وجود ANA, SMA و یا هر دو شناخته می‌شود. آنتی‌بادی‌های ضدآکتین (Anti Actin) نسبت به SMA ویژگی بیشتر، ولی حساسیت کمتری برای تشخیص AIH دارند. pANCA های آنتی‌بیک، که در PSC و کولیت اولسراتیو مزمن هم ظاهر می‌یابند، در ۹۰ درصد بیماران با AIH نوع ۱ دیده می‌شوند و عموماً در AIH نوع دو غایب می‌باشند.

نوع ۱ هیپاتیت اتوایمیون می‌تواند در هر دو جنس و در هر سنی روی دهد. توزیع سنی دونمایی (Bimodal)، که در مطالعات ابتدایی دیده می‌شد، احتمالاً ناشی از جهت‌دار بودن ارجاع به مراکز پزشکی ثالث بوده است. ۵۰ درصد بیماران



بیش از ۳۰ سال و ۲۳ درصد بیش از ۶۰ سال سن دارند.

این بیماری در شیرخواران توصیف شده و احتمالاً در سالمندان کمتر از حد واقعی شناسایی شده است. هفتاد و هشت درصد بیماران زن می‌باشند (نسبت زنان به مردان ۳/۶:۱ است) و ۳۸ درصد همزمان بیماری‌های ایمونولوژیک خارج کبدی (Extrahepatic) دارند.

تیروئیدیت اتوایمیون (در ۱۲ درصد موارد)، بیماری گریوز (۶ درصد) و کولیت اولسراتیو مزمن (۶ درصد) رایج‌ترین اختلالات ایمنی مرتبط می‌باشند. آرتریت روماتوئید، آنمی پرنیسیس، اسکلروز سیستمیک، آنمی همولیتیک کومبس مثبت، پورپورای ترومبوسیتوپنیک اتوایمیون، کرایوگلوبولینمی علامت‌دار، واسکولیت لوکوسیتوکلستیک، نفریت، اریتم ندوزوم، لوپوس اریتماتوز سیستمیک و آلئولیت فیروزان هم ممکن است دیده شوند (هرکدام کمتر از یک درصد). در تمامی بیمارانی که همزمان به کولیت اولسراتیو مبتلا می‌باشند، باید برای رد PSC کلانژیوگرافی انجام شود.

نوع ۱ هیپاتیت اتوایمیون در ۴۰ درصد موارد با شروع ناگهانی علائم در ارتباط است و ممکن است به شکل فولمینانت خود را نشان دهد. تظاهر حاد، اغلب بازتابی از بیماری ساب‌کلینیکال از پیش موجود است که با پیشرفت آشکار شده است، یا نشان‌دهنده تشدید خودبه‌خود فعالیت التهابی می‌باشد. هشت درصد بیماران خصوصیات مزمن بودن را ندارند و نحوه تظاهر بیماری، از هیپاتیت‌های حاد ویروسی یا توکسیک قابل افتراق نیست.

اتوانتی‌ژن هدف نوع ۱ هیپاتیت اتوایمیون ناشناخته است. آنتی‌ژن‌های لوکوسیت انسانی (HLA-DR3) و (HLA-DR4) عوامل خطرزای مستقلی برای بیماری در اهالی آمریکای شمالی و اروپای شمالی می‌باشند. بیش از ۸۰ درصد بیماران سفیدپوست در بریتانیا و آمریکا DRB1\*0401، DRB1\*0301 یا هر دو را دارند و این در حالی است که این میزان در جمعیت سفیدپوست فاقد این بیماری، ۴۲ درصد است. در آمریکای جنوبی، به ویژه در کودکان، DRB1\*1301 آلل اصلی مستعدکننده است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که AIH نوع ۱، یک اختلال پیچیده چندژنی است.



## هیاتیت اتوایمیون نوع ۲

هیاتیت اتوایمیون نوع ۲ با بروز Anti-LKM1، Anti LC1 و/یا Anti-LKM3 مشخص می‌شود. اغلب بیماران، کودکان (بین ۲ تا ۱۴ سال) می‌باشند؛ اما در اروپا، به ویژه در آلمان و فرانسه، ۲۰ درصد بیماران را بالغان تشکیل می‌دهند. در آمریکا، AIH نوع ۲ نادر است و تنها ۴ درصد بیماران بالای ۱۸ سال دارای Anti-LKM1 می‌باشند. میزان شیوع متفاوت در مناطق مختلف می‌تواند ناشی از استعداد ابتلا به بیماری به دلیل اختلافات نژادی باشد. در این نوع هیاتیت نیز سطح ایمونوگلوبولین‌های سرم افزایش می‌یابد که البته IgA از این قاعده مستثنی است و ممکن است سطح آن کاهش یافته باشد.

بیماران نوع ۲ جوان‌تر از بیماران نوع ۱ می‌باشند و شاید ویژگی‌های متفاوت بالینی و آزمایشگاهی داشته باشند. همانند نوع ۱، بیماری ممکن است به شکل حاد یا فولمینانت ظاهر یابد و تشخیص و درمان سریع بیماری ضروری است. استعداد ابتلا به نوع ۲ با DRB1\*0201، DRB1\*07 و DRB1\*03 ارتباط داده شده است. DRB1\*0201 در یک Linkage Disequilibrium قوی با DRB1\*07 و DRB1\*03 می‌باشد و به عنوان مشخصه اصلی ژنتیکی بیماری شناخته شده است. بیان Anti LKM1 با DRB1\*07 ارتباط داده شده است و تظاهرات مختلف AIH نوع ۲ ممکن است معرف‌های ژنتیکی متفاوتی داشته باشند.

آنتی‌ژن هدف AIH نوع ۲، CYP2D6 - سیتوکروم P450 2D6 مونوآکسیژناز- است. این پروتئین یک آنزیم ۵۰ کیلودالتونی میکروزومی متابولیزه‌کننده دارو است که بیان آن بر سطح هپاتوسیت می‌تواند با اینترلوکین‌ها و  $TNF-\alpha$ ، تنظیم شود. آنتی‌بادی‌های LKM1 مانع فعالیت CYP2D6 در محیط کشت غیرزنده (in vitro) می‌شوند؛ ولی در محیط کشت زنده (in vivo) چنین تأثیری ندارند و لنفوسیت‌های استخراج‌شده از بافت کبد بیمارانی که به هیاتیت اتوایمیون نوع ۲ مبتلا می‌باشند، واکنش ایمنی اختصاصی نسبت به آنتی‌ژن CYP2D6 نشان می‌دهند.

CYP2D6 سکانس، کلون و نقشه‌برداری شده است و ۵ اپی‌توپ به وسیله Anti-LKM1 شناسایی شده‌اند. توالی اسیدآمینوای که در فاصله ۲۱۲-۱۹۳ از



مولکول CYP2D6 قرار دارد، در ۹۳ درصد بیماران، هدف Anti-LKM1 است. میان CYP2D6 و ژنوم‌های HCV، CMV و HSV-1 شباهت‌هایی وجود دارند. این شباهت‌های مولکولی ممکن است منجر به واکنش‌های متقاطع آنتی‌بادی‌ها شوند و از فرضیه‌ای که بر مبنای آن عفونت‌های مکرر ویروسی احتمال از بین بردن تحمل‌به‌خودی و ایجاد بیماری را دارند، پشتیبانی می‌کند.

### فرم‌های متغیر

بیمارانی که دارای ویژگی‌های غیرمعمول AIH می‌باشند، معمولاً عنوان رسمی و استراتژی درمانی مطمئنی ندارند. این بیماران معمولاً به صورت همزمان، تظاهراتی از AIH و یک بیماری مزمن کبدی دیگر دارند و یا ممکن است یافته‌هایی داشته باشند که با معیارهای تشخیصی رایج با AIH ناسازگار باشد.

### هیپاتیت اتوایمیون آنتی‌بادی منفی

در ۱۰ تا ۲۵ درصد از افراد بالغ مبتلا به هیپاتیت مزمن غیروویروسی، یافته‌ها منطبق با معیارهای بین‌المللی برای تشخیص AIH می‌باشند، اما اتوآنتی‌بادی‌ها که ویژگی اصلی می‌باشند، غایب‌اند یا تیتراژ خیلی پایینی دارند (کمتر از ۱:۴۰). بیماری این افراد عموماً هیپاتیت مزمن کریپتوزونیک تشخیص داده می‌شود و ممکن است که به شکلی بی‌مورد از درمان‌های احتمالاً سودمند دور بمانند. بیماران بدون اتوآنتی‌بادی از نظر سن، غلبه جنس زن، شیوع بیماری‌های همزمان ایمنونولوژیک، ویژگی‌های بافت‌شناختی و یافته‌های آزمایشگاهی با بیمارانی که AIH کلاسیک دارند، مشابه‌اند. آن‌ها علاوه بر این، تناوب مشابهی از HLA-DR3، HLA-B8، HLA-A1-B8-DR3 دارند و به‌خوبی هم‌تایان اتوآنتی‌بادی مثبت‌شان به درمان با گلوکوکورتیکوئید پاسخ می‌دهند. این افراد احتمالاً مبتلا به نوعی از AIH می‌باشند که با آزمایش‌های متعارف سرولوژیک از شناسایی گریخته‌اند و کاندیدای درمان آزمایشی، کاملاً تحت نظر، با گلوکوکورتیکوئید می‌باشند.



کنترل pANCA آنتیپیک، Anti-SLA/LP و آنتی‌بادی‌های اندومیزال IgA یا آنتی‌بادی‌های ترانس‌گلوتامیناز بافتی، گاهی در این بیماران منجر به نتایج مثبت می‌شود و آزمایش‌های متوالی برای اتوآنتی‌بادی‌های متعارف می‌توانند دلیلی بر ظهور دیرنگام شاخص‌های خاص اتوایمیون در برخی موارد باشد.

### همپوشانی با سیروز صفراوی اولیه (PBC)

AIH در بیمارانی که همزمان دارای آنتی‌بادی‌های ضد میتوکندری (AMA) و نیز خصوصیات بافت‌شناختی کلانژیت می‌باشند، یک سندرم همپوشانی با PBC می‌سازد. به طور معمول بیماران مبتلا، تیتراهای پایین AMA و تظاهرات همزمان آسیب و یا تخریب مجاری صفراوی را دارند. آنتی‌بادی‌های علیه آنتی‌ژن‌های میتوکندریایی M2 خاص PBC ممکن است وجود داشته باشند؛ ویژگی‌های بافت‌شناختی کلانژیت، از جمله کلانژیت مخرب شاید دیده شود و امکان مشاهده رسوب مس در بافت‌های کبدی که نشان از کلستاز دارد هم وجود دارد. میزان بروز بیماری از ۵ درصد، در بیمارانی که در ابتدا بیماری آن‌ها AIH تشخیص داده شده، تا ۱۹ درصد در بیمارانی که در ابتدا بیماری آن‌ها PBC تشخیص داده شده، متغیر است.

روند بالینی بیماری و پاسخ آن به درمان بیش از هر چیز به جزء غالب بیماری، یعنی AIH یا PBC بستگی دارد. بیماران با مقادیر بالای آسپارات آمینوترانسفراز (AST)، سطح سرمی آلکالین فسفاتاز (ALP) کمتر از دو برابر نرمال، Interface Hepatitis متوسط تا شدید در بررسی‌های بافت‌شناختی و امتیاز تشخیصی بالا برای AIH بر اساس معیار نمره‌دهی، معمولاً به درمان با گلوکوکورتیکوئید خوب جواب می‌دهند. در عوض، بیمارانی که سطح سرمی آلکالین فسفاتاز بالاتر از دو برابر نرمال، سطوح سرمی گاماگلوتامیل ترانس‌پپتیداز (GGTP) دست کم پنج برابر نرمال و Florid Bile Duct Lesion در بررسی‌های بافت‌شناختی دارند، جزء اصلی بیماری‌شان بیشتر PBC است و معمولاً به درمان ترکیبی با اسید اورسودئوکسی‌کولیک و گلوکوکورتیکوئید (پردنیزون، پردنیزولون و بودزوناید) جواب می‌دهند.

احتمال مثبت شدن AMA در ۱۸ درصد بیماران مبتلا به AIH در غیاب تظاهرات کلستاتیک وجود دارد و می‌تواند در طی دوره بیماری، بدون آنکه ماهیت





بیماری به یک سندرم متفاوت تغییر شکل دهد و یا به درمان متفاوتی احتیاج باشد، آشکار و ناپدید شود. تغییرات بافت‌شناختی آسیب مجرای صفاوی به اضافه مثبت بودن AMA در کنار دیگر تظاهرات کلاسیک AIH برای اطلاق عنوان این فرم متغیر به AIH لازم است.

### همپوشانی با کلانژیت اسکلروزان اولیه (PSC)

تغییرات هیستولوژیک لنفوسیتیک، پلئومورفیک یا کلانژیت فیبروزان، یافته‌های آزمایشگاهی دال بر کلستاز، وجود همزمان یکی از بیماری‌های التهابی روده (IBDs)، عدم پاسخ به گلوکوکورتیکوئید پس از سه ماه و سن کمتر از ۱۸ سال، باعث می‌شود که کلانژیوگرافی در بیماران مبتلا به AIH ضرورت یابد. در ۴۱ درصد از این افراد، تغییرات کلانژیوگرافیک به نفع PSC دیده می‌شود و می‌توان آن‌ها را به عنوان یک سندرم متغیر از AIH طبقه‌بندی کرد. گذشته از این‌ها، ۵۴ درصد بیماران مبتلا به PSC، تظاهراتی به نفع تشخیص احتمالی یا قطعی AIH دارند. نبود تغییرات مشخصه بیماری در نمای کلانژیوگرافیک، تشخیص PSC را رد نمی‌کند چرا که احتمال بیماری مجرای کوچک وجود دارد. MRCP در ۸ درصد از بزرگسالان مبتلا به AIH، نشان‌دهنده PBC تشخیص داده‌نشده مجاری بزرگ صفاوی بوده است و احتمال PBC در تمام افراد مبتلا به AIH، که به درمان با گلوکوکورتیکوئید مقاوم می‌باشند، بدون توجه به سایر تظاهرات باید مد نظر باشد.

در کودکان مبتلا به AIH هم ممکن است که تغییرات غیرمنتظره مجاری صفاوی دیده شوند. کلانژیت اسکلروزان اتوایمیون، اختلالی است که در کودکانی توصیف می‌شود که فنوتیپ بالینی AIH را دارند، اما یافته‌های بررسی‌های کلانژیوگرافی آن‌ها غیرطبیعی است. بیماری التهابی روده اغلب وجود ندارد و این کودکان ممکن است به درمان با گلوکوکورتیکوئید پاسخ دهند. از این منظر می‌توان آن‌ها را از افراد بالغی که AIH و PSC دارند، متمایز کرد. درمان به صورت تجربی و عموماً غیرموثر است. گلوکوکورتیکوئید و اسیداورسودئوکسی‌کولیک (۱۵-۱۳ mg/kg) به صورت خوراکی در روز) به‌تنهایی، یا به صورت ترکیبی می‌تواند بسته به این که ویژگی‌های هیپاتیک غالب می‌باشند



یا ویژگی‌های کلاستاتیک، تجویز شود. برخی مطالعات نشان داده‌اند که درمان با اسید اورسودئوکسی کولیک با دوز بالا (۲۵-۲۰ mg/kg روزانه) در شکل تیپیک PSC مقداری سودمند است و این درمان می‌تواند در ترکیب با گلوکوکورتیکوئید در نظر گرفته شود.

### فرم متغیر همراه با تظاهرات کلاستاتیک

هشت درصد مبتلایان به AIH، در غیاب AMA و تغییرات کلاژیوگرافیک دال بر PSC مجرای بزرگ، دارای تظاهرات بافت‌شناختی آسیب مجرای صفراوی و تغییرات آزمایشگاهی نشان‌دهنده کلاستاز می‌باشند. این افراد ممکن است به PBC از نوع AMA منفی، PSC مجرای کوچک، یا یک سندرم مجزا (کلاژیوت اتوایمیون) مبتلا باشند. این فرم متغیر احتمالاً یک طبقه‌بندی نامتجانس است که بیماران دچار تظاهرات گذرا، زودرس و غیرمعمول بیماری کلاسیک را شامل می‌شود.

مبتلایان به کلاژیوت اتوایمیون به میزان‌های متفاوتی به درمان با گلوکوکورتیکوئید و اسید اورسودئوکسی کولیک پاسخ می‌دهند. تجربیات اولیه نشان می‌دهند که این درمان‌ها می‌توانند ناهنجاری‌های آزمایشگاهی و بالینی را بهبود بخشند، اما بر تغییرات بافت‌شناختی تأثیری ندارند. تغییرات بافت‌شناختی آسیب مجرای صفراوی، شامل کلاژیوت مخرب، ممکن است در شکل کلاسیک AIH در غیاب سایر تظاهرات کلاستاتیک دیده شوند. این تغییرات، موقتی و احتمالاً بیان‌گر تخریب موزی مربوط به فعالیت‌های شدید التهابی می‌باشند. این تغییرات، نشان‌دهنده یک سندرم متغیر نیستند و تغییری در تشخیص و یا استراتژی‌های درمان نمی‌دهند.

### هیپاتیت اتوایمیون IgG-4

IgG-4 AIH، که اخیراً در یک مطالعه کوهورت، در ۲ بیمار از ۶۰ بیمار ژاپنی مبتلا به AIH نوع ۱ توصیف شده است، با افزایش سطح سرمی IgG-4 و IgE و نیز افزایش تعداد هپاتوسیت‌های حاوی IgG-4 در نمونه بافت‌شناختی کبد مشخص می‌شود. هنوز معیارهای تشخیصی این بیماری به‌خوبی تدوین نشده و حتی درباره اینکه آیا این وضعیت را باید به عنوان یک بیماری مجزا تعریف کرد و یا نه بحث‌هایی وجود دارد.



## کلانژیوپاتی IgG-4

کلانژیوپاتی IgG-4 یک اختلال خودایمیونی خاص است که مجاری صفراوی و پانکراس را درگیر می‌کند. شناخت فعلی از این بیماری، اندک ولی به سرعت رو به افزایش است. برخلاف PSC، این بیماری به درمان کورتیکواستروئیدی پاسخ می‌دهد. هنوز راهنمایی برای درمان این بیماری تدوین نشده، اما بر مبنای نظر برخی از متخصصین، پردنیزولون، ۳۰-۴۰ mg/day، که به تدریج از دوز آن کاسته شود، می‌تواند درمان مناسبی برای آن باشد. احتمال عود پس از قطع دارو در بیمارانی که مجاری صفراوی خارج کبدی پروگزیمال و یا مجاری صفراوی داخل کبدی‌شان دچار تنگی باشند، بیشتر است و در چنین بیمارانی باید درمان با آزاتیوپرین، ۲ mg/kg/day را در نظر داشت.

## هیپاتیت اتوایمیون و هیپاتیت C مزمن

هشت درصد سفیدپوستان بالغ آمریکای شمالی مبتلا به AIH کلاسیک به صورت همزمان آلوده به ویروس هیپاتیت C (HCV) می‌باشند و ۵۲ درصد بیماران مبتلا به هیپاتیت C مزمن، اتوآنتی‌بادی‌ها، بیماری‌های ایمنی همزمان، یا هر دو را دارند. شناسایی این بیماران و این که متعلق به چه گروهی می‌باشند، مهم است؛ چون درمان با اینترفرون می‌تواند باعث افزایش تظاهرات ایمنی افرادی که AIH و عفونت HCV همزمان دارند شود و درمان سرکوبگر ایمنی هم می‌تواند سطح سرمی ویروس را در افرادی که هیپاتیت C مزمن و پیش‌زمینه‌ای از ویژگی‌های خودایمیونی دارند، افزایش دهد.

ماهیت و درجه تظاهرات ایمنی مرتبط، وجه تمایز AIH با عفونت HCV پس‌زمینه از هیپاتیت C با ویژگی‌های خودایمیونی است. بیماری‌های ایمنی همزمان، که بازتاب پاسخ ایمنی سلولی علیه اتوآنتی‌ژن‌ها می‌باشند (تیروئیدیت اتوایمیون، بیماری‌های التهابی روده و بیماری‌های گریوز، نمایانگر یک فرایند خودایمیونی می‌باشند و شیوع آن‌ها در AIH بیشتر از هیپاتیت C است. آن‌ها همچنین در صورتی که بیماری‌های ایمنی در جریان درمان ضدویروسی شعله‌ور شوند، با احتمال بیشتری عوارض بالینی خواهند داشت. تیتراهای اتوآنتی‌بادی‌های سرم ممکن است در طول درمان ضدویروسی افزایش یابند،

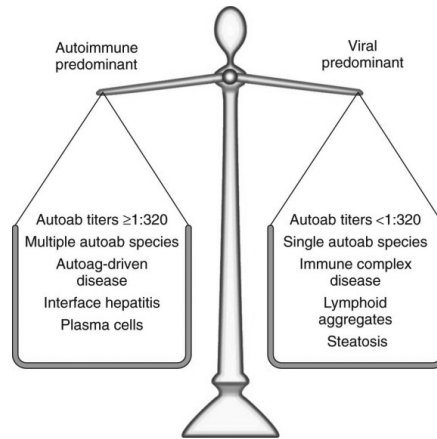


اما این افزایش، پاتوژنیک یا مرتبط با بدتر شدن وضعیت بالینی نیست.

بیمارانی که هپاتیت C مزمن و پیش‌زمینه‌ای از ویژگی‌های خودایمی دارند بیش از بیماران AIH کلاسیک به بیماری‌های پیچیده ایمنی (واسکولیت، گلومرولونفریت و کرایوگلوبولینمی علامت‌دار) مبتلایند و این یافته‌ها به نفع یک بیماری ویروسی غالب می‌باشند. تظاهرات ایمنی، عمدتاً ناشی از آنتی‌ژن‌های ویروسی می‌باشند. مبتلایان به AIH کلاسیک نوعاً چند نوع آنتی‌بادی بیان می‌کنند که تیتراژ این آنتی‌بادی‌ها از ۱:۳۲۰ فراتر می‌رود. برعکس، در مبتلایان به هپاتیت C مزمن، معمولاً یکی از اتوآنتی‌بادی‌ها (ANA یا ASMA) تظاهر می‌یابد که تیتراژ آن هم عموماً کمتر از ۱:۳۲۰ است.

علاوه بر این، مبتلایان به AIH، سطح سرمی بالاتری از AST، گاما گلوبولین و ایمونوگلوبولین G (IgG) نسبت به بیماران هپاتیت C دارند. تیتراژهای سرمی بالای آنتی‌بادی‌ها (بیشتر از ۱:۳۲۰)، هایپرگاماگلوبولینمی چشمگیر، وجود چند نوع اتوآنتی‌بادی یا حضور همزمان بیماری‌های خودایمی ناشی از اتوآنتی‌ژن، بیان‌گر یک سندرم غالب خودایمی است. افتراق بیشتر نیازمند بررسی بیوپسی کبد است (شکل ۱۱).

در نمونه‌های بیوپسی کبد، مبتلایان به AIH کلاسیک، نسبت به مبتلایان به شکل تبییک هپاتیت C مزمن، به میزان بیشتری Interface Hepatitis شدید، انفیلتراسیون پورتال پلاسماسل متوسط تا شدید و هپاتیت پان‌آسینار دیده می‌شود. برعکس، در مبتلایان به شکل تبییک هپاتیت C مزمن، استئاتوز و چسبندگی لنفوئیدی پورتال بیشتری نسبت به مبتلایان به AIH کلاسیک دیده می‌شود. تشخیص بافت‌شناختی بر مبنای این الگوها دارای میزان بالایی از اختصاصیت (۸۱ و ۹۱ درصد) و قابلیت پیش‌بینی (۶۲ و ۸۲ درصد) به ترتیب برای AIH و هپاتیت C مزمن است. با این حال حساسیت این الگوها برای هر کدام از تشخیص‌ها کم است (به ترتیب ۴۰ و ۵۷ درصد). درمان بیمارانی که ویژگی‌های مختلط AIH و هپاتیت C مزمن دارند، باید متناسب با بیماری غالب و بر مبنای ماهیت بیماری همزمان اتوایمیون، تعداد اتوآنتی‌بادی‌ها و تیتراژشان و الگوی بافت‌شناختی باشد. از درمان‌های ترکیبی با گلوکوکورتیکوئید و داروهای ضد ویروس باید اجتناب شود.



شکل ۱۱

### شاخص‌های پیش‌آگهی‌دهنده

پیش‌آگهی AIH، بیش از همه با شدت التهاب کبد در مشاوره پزشکی اولیه، که در شاخص‌های آزمایشگاهی و یافته‌های بافت‌شناختی بازتاب یافته است، ارتباط دارد. وضعیت HLA و نژاد فرد، روی ایجاد بیماری، فنوتایپ بالینی و نتیجه درمان تأثیر می‌گذارد. شاخص‌های سرولوژیک خاصی به عنوان یک وسیله پیش‌آگهی‌دهنده کارایی خود را نشان داده‌اند و برای شناسایی زودرس بیماران کبدی مشکل‌دار می‌توان از نمره مدل بیماری کبدی (MELD) End-Stage استفاده کرد.

### شاخص‌های آزمایشگاهی

سطوح AST و گاماگلوبولین سرم نمایانگر شدت و پیش‌آگهی کوتاه‌مدت بیماری می‌باشند. افزایش سطح آنزیم‌ها به صورت طول کشیده و شدید، نشان از پیش‌آگهی بد دارد، مگر آن که درمان شروع شود. اختلالات نه‌چندان شدید آزمایشگاهی با پیش‌آگهی بهتر در ارتباطند. AIH خفیف ممکن است هنوز در حال پیشرفت باشد و شاخص‌های آزمایشگاهی، که نمایانگر فعالیت‌های التهابی خفیف می‌باشند،



نمی‌توانند رفتار بیماری را در بیماران خاص پیش‌بینی کنند. ۱۳ تا ۲۰ درصد از بیماران، فارغ از میزان فعال بودن بیماری‌شان، ممکن است خودبه‌خود بهبود یابند؛ البته هیچ مشخصه‌ای از بیماری این نتیجه را پیش‌بینی نمی‌کند و این انتظار نباید بر روند درمان بیمار تأثیر بگذارد. سیروز غیرفعال در ۴۱ درصد از بیمارانی که از مراحل اولیه فعال‌ترین دوره بیماری نجات می‌یابند، پیشرفت می‌کند. بیمارانی که تحت درمان قرار نگرفته‌اند و آنانی که در ابتدا بیماری شدیدی داشته‌اند و از ۲ سال اول بیماری نجات یافته‌اند، عموماً در بلندمدت زنده می‌مانند.

### یافته‌های بافت‌شناختی

یافته‌های بافت‌شناختی در آغاز بیماری نیز از شاخص‌های شدت بیماری می‌باشند و هر کدام از الگوهای آسیب سلولی کبد، معنی پیش‌آگهی‌دهنده خودش را دارد. واریس مری در ۵۴ درصد از بیماران سیروتیک پیشرفت می‌کند و از این تعداد و در صورت عدم درمان، ۲۰ درصد به دلیل خونریزی‌های ناشی از واریس می‌میرند.

احتمال کارسینوم هیاتوسلولار هم در بیماران سیروتیک وجود دارد، اما خطر آن کم است. احتمال کلی ۱۰ ساله HCC بر اساس معیار Kaplan-Meier ۲/۹ درصد و بروز کلی HCC، ۴ مورد در هر ۱۰۰۰ بیمار در سال است. خطر HCC کم است و اساساً مردان و بیماران با سیروز طولانی‌مدت (بیشتر از ۱۰ سال) را متأثر می‌کند.

یک‌چهارم تا یک‌سوم مبتلایان به AIH در هنگام تظاهر اولیه بیماری‌شان سیروتیک می‌باشند؛ البته سیروز در بیمارانی که به AIH ناشی از دارو مبتلایند، کمتر دیده می‌شود. بیماران سیروتیک و نیز آن‌هایی که در زمان تشخیص، نکرز Bridging در آن‌ها دیده می‌شود، به نسبت سایر بیماران دارای پیش‌آگهی ضعیف‌تری می‌باشند.

### وضعیت آنتی‌ژن لوکوسیت انسانی (HLA)

سفیدپوستان آمریکای شمالی و اروپای شمالی که HLA-DR3 دارند، نسبت به بیمارانی که نوع دیگری از HLA دارند، معمولاً جوان‌تر می‌باشند و بیماری فعال‌تری



دارند. سفیدپوستانی که HLA-DR3 (DRB1\*0301) دارند، کمتر از بیماران با HLA-DR4 (DRB1\*0401) به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهند، در حالی که آن‌هایی که HLA-DR4 (DRB1\*401) دارند نسبت به بیماران دارای HLA-DR3 (DRB1\*301)) ویژگی‌های بالینی متفاوت و عاقبت بالینی بهتری دارند. اما برعکس، در سفیدپوستان آمریکای شمالی و اروپای شمالی، DRB1\*1501 نقش حفاظتی در برابر ابتلا به AIH دارد. گروه‌های نژادی دیگر و افراد سایر مناطق جغرافیایی ممکن است عوامل مستعدکننده ژنتیکی متفاوتی داشته باشند که نشان‌دهنده عوامل اتیولوژیک و نمایش‌های آنتی‌ژنی گوناگون است. در حال حاضر، کاربردهای بالینی آزمایش HLA در درمان AIH نامشخص است و تصمیم‌گیری در این زمینه به صورت معمول انجام نمی‌شود.

### جنسیت

در یک مطالعه، که بیماران سفیدپوست و غیرسفیدپوست، با یا بدون اختلال در اتوانتی‌بادی‌ها و گلوبولین سرم، مورد بررسی قرار گرفتند، میزان مرگ‌ومیر و یا احتیاج به پیوند کبد در مردان نسبت به زنان بیشتر بود. در یک مطالعه دیگر که مردان با یک گروه کوهورت از زنان، که تنها بر اساس زمان بررسی‌شان با هم هماهنگ شده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند، میزان بقای جنس مذکر به طور مشخصی بهتر از جنس مؤنث بود. این مطالعه در ادامه به تفصیل شرح می‌دهد که به نسبت زنان، مردان در هنگام شروع بیماری جوان‌تر بوده‌اند (۳۱ سال در برابر ۴۹ سال و  $P=0/06$ )، بعد از قطع درمان، بیماری در آن‌ها بیشتر عود کرده است (۷۱ درصد در برابر ۵۵ درصد و  $P=0/06$ ) و HLA-A1-B8-DRB1\*03 در آن‌ها بیشتر دیده می‌شده است (۵۰ درصد در برابر ۲۳ درصد و  $P=0/003$ ). علیرغم این رخدادهای نامطلوب، مردان همچنان نسبت به زنان میزان بقای طولانی‌مدت بیشتری داشتند ( $P=0/02$ ).

تفاوت‌ها در پاسخ به درمان و عاقبت بالینی در دو جنس مرد و زن را همچنین می‌توان با عوامل ژنتیکی در MHC مرتبط دانست. پس از قطع دارو، میزان عود بیماری در مردانی که فنوتیپ HLA-A1-B8-DRB1\*03 دارند، نسبت به زنان بیشتر است و اگر فقط مردان واجد HLA-DRB1\*03 و زنان واجد HLA-DRB1\*04 باشند، مردان بیشتر دچار شکست درمان می‌شوند. به این ترتیب به



نظر می‌رسد تنها در صورت لحاظ کردن وضعیت HLA، جنسیت بر تظاهرات بالینی و عاقبت بیماری مؤثر است.

جنس مؤنث احتمالاً همسو با آلل‌های HLA-DRB1\*04 که عوامل خطر برای بیماری می‌باشند، عمل می‌کند و ذخیره آنتی‌ژن‌های تحریک‌کننده را بالا می‌برد.

## نژاد

نژاد ممکن است همانند چگونگی تظاهر بیماری، روی شدت آن تأثیر بگذارد. همراهی با سیروز و کاهش عملکرد سنتتیک کبد در سیاه‌پوستان آمریکای شمالی، که مبتلا به AIH می‌باشند، بیشتر از بیماران سفیدپوست این منطقه دیده می‌شود (۸۵ درصد در مقابل ۳۸ درصد). پاسخ به درمان به گلوکوکورتیکوئیدها در هر دو گروه مشابه است، اما سن شروع بیماری در مبتلایان سیاه‌پوست آمریکای شمالی پایین‌تر از هم‌تایان سفیدپوست‌شان است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که سیاه‌پوستان آمریکای شمالی، بیماری تهاجمی‌تری نسبت به سفیدپوستان این منطقه دارند و شیوع بیشتر بیماری پیشرفته در آن‌ها بازتاب رفتار ذاتی بیماری است.

مطالعات در بومیان آلاسکا، ترک‌ها، ژاپنی‌ها، اهالی آمریکای جنوبی و افراد غیراروپایی و غیرسفیدپوست و سومالیایی‌ها نیز روی تفاوت‌های بالینی و پیش‌آگهی گروه‌های نژادی مختلف تأکید دارد. در آغاز بیماری، شیوع بیماری ایکتریک حاد، بیماری بدون علامت و فیبروز پیشرفته در بومیان آلاسکا نسبت به هم‌تایان سفیدپوست‌شان بیشتر است.

بیماران ژاپنی آلل DRB1\*0301 را - که با ایجاد بیماری، آغاز آن در سنین پایین‌تر و پاسخ درمانی ضعیف‌تر نسبت به سفیدپوستان مرتبط است - ندارند. فنوتایپ بالینی و الزامات درمانی در بیماران ژاپنی مبتلا به AIH با هم‌تایان سفیدپوست‌شان متفاوت است: ژاپنی‌ها نوعاً بیماری ملایم‌تر و با شروعی دیررس دارند که احتمالاً به داروهای غیراستروئیدی نظیر اسیداورسودئوکسی‌کولیک پاسخ می‌دهد.

بیماران اهل آمریکای جنوبی در برزیل و آرژانتین جوان‌تر از سفیدپوستان مشابه در آمریکای شمالی می‌باشند. آن‌ها اختلالات آزمایشگاهی شدیدتری دارند





و DRB1\*1301 آلل اصلی مستعدکننده در آنها است. بیماران آفریقایی، آسیایی و عرب نسبت به هم‌تایان اروپای شمالی خود در سنین پایین‌تری به بیماری مبتلا می‌شوند و نسبت به بیماران سفیدپوست یا بیماران سایر گروه‌های نژادی، شیوع یافته‌های آزمایشگاهی به نفع کلتاز و تغییرات صفراوی در بررسی‌های بافت‌شناختی در آنها بیشتر و پاسخ اولیه‌شان به درمان استاندارد ضعیف‌تر است.

عوامل فرهنگی و اقتصادی-اجتماعی‌ای که با تاریخچه طبیعی AIH در هر جمعیت نژادی یا منطقه جغرافیایی تنیده شده‌اند، می‌توانند زمان تشخیص و دسترسی به درمان را تحت تأثیر خود قرار دهند.

تفاوت‌ها در فنوتیپ بالینی بیماری بیانگر این می‌باشند که پس‌زمینه ژنتیکی و محل جغرافیایی بر میزان بروز و نیز شکل بیماری اثرگذارند. عوامل اتیولوژیک بومی یا عوامل ژنتیکی وابسته به جمعیت می‌توانند استعداد ابتلا به هیپاتیت اتوایمیون را تنظیم کنند، اهداف پاسخ ایمنی را مشخص سازند و بر شدت واکنش‌های التهابی تأثیر بگذارند. با مشخص شدن عوامل ژنتیکی اثرگذار بر استعداد ابتلا به بیماری در نواحی جغرافیایی و نژادی مختلف، می‌توان اپی‌توپ‌های محرک و عوامل اتیولوژیک را مورد شناسایی قرار داد.

ویروس هیپاتیت A در پاتوژنز هیپاتیت اتوایمیون مؤثر دانسته شده است و بیماران با DRB1\*1301-HLA به مدت طولانی به عفونت HAV مبتلا بوده‌اند. HAV حاد در بسیاری از مناطق جهان اندمیک است و افرادی که DRB1\*1301-HLA دارند احتمالاً بر اساس انتخاب طبیعی به مدت طولانی در معرض آنتی‌ژن‌های ویروسی و کبدی‌ای قرار می‌گیرند که در طی عفونت HAV آزاد می‌شوند. در معرض بودن به این شکل، ممکن است، با تقلید مولکولی باعث از دست رفتن تحمل‌به‌خودی و در نتیجه ابتلا به هیپاتیت اتوایمیون شود.

سایر آللهای مستعدکننده در دیگر مناطق جغرافیایی می‌توانند در جهت مواجهه طولانی با دیگر ویروس‌ها و توکسین‌های بومی عمل کنند و به این طریق بیماری مشابهی را با آغازگر متفاوتی ایجاد کنند. این تفاوت‌های فنوتیپی، البته به دلیل تفاوت‌هایی که میان گروه‌های نژادی و نیز تنوع عوامل اتیولوژیک بومی وجود دارند، دور از انتظار نیستند. پلی‌مورفیسم‌ها و جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های خارج MHC، که اختصاصی میزبان می‌باشند، ولی به بیماری وابسته



نیستند، ممکن است در تفاوت‌های فردی تظاهر بیماری و عاقبت بالینی هپاتیت اتوایمیون در میان بیمارانی از یک منطقه مشابه، دخیل باشند. وضعیت اقتصادی، اجتماعی، اولویت‌های بهداشتی، دسترسی به خدمات بهداشتی، کیفیت مراقبت‌های پزشکی، اعتماد به پزشک، اولویت‌های بیمار و میزان ارجاع، همگی عواملی می‌باشند که باید هنگام ارزیابی تناقض‌های میان بروز و پیامد بیماری در گروه‌های نژادی مختلف مورد آنالیز قرار گیرند. عدم تجانس میزان مرگ‌ومیر میان بیماران آفریقایی-آمریکایی و سفیدپوستان آمریکای شمالی، پس از تطبیق با وضعیت اقتصادی-اجتماعی از بین می‌رود؛ در حالی که تفاوت میزان مرگ‌ومیر میان بیماران نژاد هیسپانیک و سفیدپوستان آمریکای شمالی پس از این انطباق، افزایش می‌یابد. پیوند کبد در بیمارانی که تومورهای کوچک و غیرمتاستاتیک دارند، به ترتیب بقای ۳ و ۵ ساله‌ای برابر با ۸۱ و ۷۵ درصد دارد و این در حالی است که میزان پایین پیوند کبد در آفریقا-آمریکایی‌ها و آسیایی‌ها با بیماری مشابه، نشان می‌دهد که همه افراد دارای چنین عاقبت بالینی‌ای نیستند.

### شاخص‌های سرولوژیک

آزمایش‌های سرولوژیکی که برای AIH در حال شکل گرفتن می‌باشند، نشان‌دهنده این مطلب می‌باشند که هدف، شناسایی شاخص‌هایی است که به اندازه ارزش تشخیصی، ارزش پیش‌آگهی‌دهنده هم داشته باشند. آنتی‌بادی‌های ضد SLA، این نقش را با اختصاصیت ۹۹ درصد برای AIH و ارتباط قوی با بیماری شدیدتر و عود پس از قطع درمان با گلوکوکورتیکوئید برآورده می‌کنند. اتوانتی‌ژن هدف Anti-SLA یک پروتئین ۵۰ کیلودالتونی است که شاید یک کمپلکس ریبونوکلئوپروتئینی انتقال (tRNA<sup>ser</sup>) در الحاق سلنوسیستئین در زنجیره‌های پپتیدی باشد. تظاهر Anti-SLA به مقدار زیادی با HLA-DR3 در ارتباط است و آنتی‌بادی‌های ضد SLA ممکن است شاخص‌های جایگزین یک گرایش ژنتیکی به بیماری شدیدتر و عود پس از قطع درمان باشد. همچنین آزمایش از جهت Anti-SLA می‌تواند در طبقه‌بندی مجدد بیماران با هپاتیت مزمن کریپتوزونیک مفید باشد. آنتی‌بادی‌های ضد ASGPR به صورت



نزدیک با فعالیت بافت‌شناختی مرتبط می‌باشند و همچنین افرادی را که بعد از قطع دارو- احتمالاً به خاطر باقی‌مانده التهاب کبدی- دچار عود می‌شوند، شناسایی می‌کند.

آنتی‌بادی‌های ضد کروماتین و آنتی‌بادی‌های ضداکتین هر دو به عنوان شاخص‌های پیش‌آگهی‌دهنده مورد آزمایش قرار گرفته‌اند و همچنین می‌توانند بیمارانی را که پس از قطع دارو دچار عود می‌شوند (آنتی کروماتین) و یا به خاطر نارسایی کبدی می‌میرند و یا به پیوند کبد احتیاج پیدا می‌کنند (آنتی اکتین)، شناسایی نمایند.

مهم‌ترین محدودیت‌های اغلب شاخص‌های پیش‌آگهی‌دهنده، فراوانی کم بروز آن‌ها در بیماران با پیش‌آگهی ضعیف و ناتوانی‌شان در رد کردن یک نتیجه ضعیف است. آنتی‌بادی‌های ضد SLA، که اصلی‌ترین مدعی عنوان شاخص پیش‌آگهی‌دهنده می‌باشند، تنها در ۱۶ درصد از بیماران سفیدپوست آمریکایی شمالی مبتلا به AIH یافت می‌شوند.

### شاخص مدل بیماری کبدی End-Stage (MELD)

شاخص MELD، یک روش ثابت‌شده برای پیش‌بینی مرگ‌ومیر زودرس مربوط به بیماری شدید کبدی است و بر مبنای سطح کراتینین سرم، غلظت سرمی بیلی‌روبین توتال و INR طراحی شده است. میزان بقا پیش‌بینی‌شده با MELD، بیشتر از وجود یا فقدان سیروز یا علت بیماری کبدی، به میزان آسیب عملکرد کبد مربوط است. در هیپاتیت اتوایمیون، امتیاز MELD بیشتر یا مساوی ۱۲ در هنگام شروع بیماری، ۹۷ درصد بیمارانی را که به درمان گلوکوکورتیکوئیدی پاسخ نمی‌دهند، مشخص می‌کند. اختصاصیت این شاخص برای شکست درمان ۶۸ درصد و ارزش پیش‌آگهی‌دهنده آن ۱۹ درصد است. برای پیش‌بینی شکست درمان، حساسیت شاخص MELD به اختصاصیت آن ترجیح داده شده است تا بتواند تا جایی که ممکن است همه بیماران در معرض خطر را در شروع بیماری پوشش دهد و سپس آن بیماران با دقت بیشتری تحت نظر گرفته شوند و یا با اولین علائم حاکی از بدتر شدن بیماری فرد جهت درمان‌های نجات‌دهنده در نظر گرفته شود.



## فصل سوم

### درمان

#### چه کسی باید هیپاتیت اتوایمیون را درمان کند؟

هرچند الزامی به درمان بیماران در مراکز تخصصی وجود ندارد، ایده‌آل این است که بیمار در یک درمانگاه کبد، تحت نظر یک هپاتولوژیست و یا فوق تخصص گوارش با زمینه تخصصی بیماری‌های کبد قرار گیرد. به علاوه، مرکزی که بیمار در آن درمان می‌شود، باید به غیر از هپاتولوژیستی که در درمان AIH خبره است، به موارد زیر هم به آسانی دسترسی داشته باشد: (۱) یک آزمایشگاه ایمونولوژی که بتواند تمام آنتی‌بادی‌های مربوط را اندازه‌گیری و نتایج را با مشخص کردن دقیق تیتر، گزارش کند، (۲) یک پاتولوژیست متخصص در بررسی و تفسیر نمونه‌های کبد و (۳) یک مرکز پیوند کبد. بیمار باید به مدت طولانی تحت نظر و پیگیری قرار گیرد. تشکیل جلسات منظم برای بررسی بیماران خاص و دارای مشکلات پیچیده، بسیار کمک‌کننده است.

#### آیا همه بیماران باید درمان شوند؟

به طور کلی بیمارانی که مبتلا به AIH متوسط تا شدید می‌باشند [سطح سرمی AST بیشتر از ۱۰ برابر حداکثر مقدار نرمال (ULN) یا بیشتر از ۵ برابر ULN همراه با سطح سرمی گاماگلوبولین بیشتر از ۲ برابر ULN و دست‌کم مشاهده نمای Interface Hepatitis در نمونه بافت‌شناختی به عنوان معیارهای شدت بیماری تعریف شده‌اند]، باید تحت درمان سرکوبگر ایمنی قرار بگیرند، چرا که مطالعات مختلف ثابت کرده‌اند که در صورت درمان چنین بیمارانی، میزان بقا آن‌ها به طور مشخصی افزایش می‌یابد. در بیمارانی که دارای معیارهای فوق نیستند، درمان در این موارد اندیکاسیون دارد:

(۱) بیماران علامت‌دار (حداقل به صورت آزمایشی، برای اینکه ببینیم آیا بهبود



رخ می‌هد یا نه) ۲) بیماری‌هایی که سیروز در نمونه بیوپسی کبدشان به اثبات رسیده است، چرا که چنین بیماری‌هایی پیش‌آگهی خوبی ندارند و ۳) بیماران جوان‌تر برای جلوگیری از پیشرفت بیماری به سمت سیروز در طول چند دهه بعدی زندگی‌شان.

وجود آسیت یا آنسفالوپاتی کبدی، وجه مشخصه بیماری‌هایی است که پیش‌آگهی بدی دارند، اما این یافته‌ها هم مانعی برای پاسخ کامل به درمان گلوکوکورتیکوئیدی نیستند.

بیماران دچار نارسایی کبدی جبران نشده (Decompensated)، که در بررسی‌های بافت‌شناختی آن‌ها، نکروز مولتی‌لوبولار دیده می‌شود و پس از دو هفته درمان، حداقل یکی از پارامترهای آزمایشگاهی‌شان، نمی‌تواند به حد نرمال برسد و یا هیپربیلیروبینمی آن‌ها بهبود نمی‌یابد، در کوتاه‌مدت، میزان مرگ‌ومیر بالایی دارند. این بیماران باید برای پیوند کبد بررسی شوند. بیماری‌هایی که این پارامترها در آن‌ها در دو هفته اول درمان بهبود می‌یابد، امید به زندگی‌شان در کوتاه‌مدت عالی است و درمان دارویی آن‌ها باید ادامه یابد.

امکان بهبود خودبه‌خودی AIH وجود دارد و تصمیم‌گیری برای درمان چنین بیماری‌هایی، که سطح سرمی ترانس‌آمینازها و گلوبولین IgG طبیعی دارند و در نمونه بافت‌شناختی‌شان، حداقل تغییرات مشاهده می‌شود، مشکل است. شرح حالی از بهبود خودبه‌خودی هیپاتیت در گذشته، در ۲۰ درصد از بیماری‌هایی که دوباره با AIH مراجعه می‌کنند، وجود دارد. چنین بیماری‌هایی که ظاهراً بهبود یافته‌اند، باید پیگیری شوند؛ چرا که احتمال دارد دچار عود شدید AIH شوند. AIH ناشی از دارو، ممکن است با قطع داروی مورد نظر فروکش کند؛ البته مستندات این قضیه ضعیف است، چرا که اکثر مواردی که گزارش شده‌اند، درمان سرکوبگر ایمنی گرفته بودند.

اندیکاسیون‌های درمان، که مبنای آن شکل التهاب کبدی است، در جدول ۱۰ نشان داده شده‌اند.



جدول ۱۰

Indications for Immunosuppressive Treatment

Absolute	Relative	None
Serum AST $\geq$ 10 fold ULN	Symptoms (fatigue, arthralgia, jaundice)	Asymptomatic with normal or near normal serum AST and $\gamma$ globulin levels
Serum AST $\geq$ 5 fold ULN and $\gamma$ globulin level $\geq$ 2 fold ULN	Serum AST and/ or $\gamma$ globulin less than absolute criteria	Inactive cirrhosis or mild portal inflammation (portal hepatitis)
Bridging necrosis or multilobar necrosis on histological examination	Interface hepatitis	Severe cytopenia (white blood cell counts $< 2.5 \times 10^9/L$ or known complete deficiency of PMT activity or known treatment with azathioprine precludes treatment with azathioprine
Incapacitating symptoms	Osteopenia, emotional instability, hypertension, diabetes, or cytopenia (white blood cell counts $\leq 2.5 \times 10^9/L$ or platelet counts $\leq 50 \times 10^9/L$ )	Vertebral compression, psychosis, brittle diabetes, uncontrolled hypertension, known intolerances to prednisone or azathioprine

AST, serum aspartate aminotransferase level; ULN, upper limit of normal range.



## رژیم‌های درمانی

دو رژیم درمانی مختلف، به عنوان درمان‌های مؤثر AIH شناخته شده‌اند (جدول ۱۱): پردنیزون به‌تنهایی (۶۰ میلی‌گرم در روز) یا با دوز پایین‌تر (۳۰ میلی‌گرم در روز) و در ترکیب با آزاتیوپرین (۵۰ میلی‌گرم در روز که معمولاً در ایالات متحده تجویز می‌شود یا ۱-۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز که به طور گسترده در اروپا مورد استفاده قرار می‌گیرد). دوز پردنیزون سپس در هر فرد تا رسیدن به دوزی که برای حفظ فروکش کردن بیماری کافی است، کاهش می‌یابد تا به ۲۰ میلی‌گرم در روز و یا کمتر از آن برسد. کاهش دوز پردنیزون باید به میزان هر هفته ۵ میلی‌گرم تا رسیدن به دوز ۱۰ میلی‌گرم در روز ادامه یابد و حتی کاهش بیشتر دوز پردنیزون را به میزان هر هفته ۲/۵ میلی‌گرم تا رسیدن به دوز ۵ میلی‌گرم در روز، می‌توان در نظر داشت. این رژیم نگهدارنده تا زمان رسیدن به هر کدام از موارد بهبود بیماری، شکست درمان و یا عدم تحمل به دارو ادامه می‌یابد. درمان ترکیبی با پردنیزون و آزاتیوپرین، در مقایسه با رژیم تک‌دارویی پردنیزون با دوز بالا، عوارض جانبی ناشی از کورتیکواستروئیدها را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد (۱۰ درصد در برابر ۴۴ درصد) و از این رو درمان ارجح قلمداد می‌شود.

سیروز پیشرفته می‌تواند تا حد زیادی توجیه‌کننده جایگزینی پردنیزولون به جای پردنیزون شود؛ هرچند که این توجیه، تغییری در پاسخ به درمان نمی‌دهد و استفاده از پردنیزولون را نیز اجباری نمی‌کند. البته در اروپا پردنیزولون به پردنیزون ترجیح داده می‌شود، ولی در آمریکا، تنها داروی مناسب در افرادی است که سیتوپنی شدید دارند، قرار است یک دوره کوتاه‌مدت آزمایشی درمان شوند (کمتر از ۶ ماه)، حامله می‌باشند و یا می‌خواهند حامله شوند، مبتلا به بدخیمی فعال می‌باشند و یا از کمبود کامل TPMT رنج می‌برند.

درمان ترکیبی برای بیمارانی مناسب است که قرار است به صورت درازمدت و حداقل شش‌ماهه درمان شوند، یا خطر بالایی برای ایجاد عوارض جانبی ناشی از داروها در آن‌ها وجود دارد. زنان یائسه، افرادی که دارای خلق متغیر و شکننده می‌باشند و نیز افراد مبتلا به استئوپروز، چاقی، دیابت brittle و پرفشاری خون labile در این دسته قرار می‌گیرند. افراد تحت درمان با پردنیزولون، باید به صورت دوره‌ای از برای آب‌مروراید و گلوکوم بررسی شوند و بیمارانی که از آزاتیوپرین با هر دوزی استفاده می‌کنند، باید هر ۶ ماه از نظر ابتلا به لوکوپنی و ترومبوسیتوپنی کنترل گردند.



جدول ۱۱

Immunosuppressive Treatment Regimens for Adults in Autoimmune Hepatitis

	Monotherapy		Combination Therapy	
	Prednisolone only* (mg/day)	Prednisolone* (mg/day)	USA (mg/day)	Azathioprine EU (mg/kg/day)
Week 1	60	30	50	1.2
Week 2	40	20	50	1.2
Week 3	30	15	50	1.2
Week 4	30	15	50	1.2
Maintenance until endpoint	20 and below	10	50	1.2
Reasons for Preference	Cytopenia Thiopurine methyltransferase deficiency		Postmenopausal state Osteoporosis Brittle diabetes Obesity Acne Emotional lability Hypertension	

\*Prednisolone can be used in place of prednisone in equivalent doses.





## مکانیزم اثر داروها

گلوکوکورتیکوئیدها، فعال شدن سلول‌های T را از طریق مهار تولید سیتوکاین‌ها و بروز مولکول‌های چسبندگی محدود می‌کنند. گلوکوکورتیکوئیدها لیپوفیل می‌باشند و می‌توانند به داخل سیتوزول سلول‌ها انتشار یابند و به گیرنده‌های شان متصل شوند. کمپلکس دارو و گیرنده سپس به هسته سلول منتقل می‌شود که در آنجا بروز ژن سیتوکاین را مهار می‌کند و فعالیت فاکتور هسته‌ای BK را کاهش می‌دهد. مسیره‌های سیتوکاینی نوع ۱ و ۲ هر دو تحت تأثیر قرار می‌گیرند و پاسخ‌های ایمنی سلولی و خونی هر دو کند می‌شوند. به دلیل نیمه‌عمر کوتاه گلوکوکورتیکوئیدها، برای دستیابی به نتیجه در هپاتیت اتوایمیون، به تجویز پیاپی این داروها نیاز است.

آزاتیوپرین یک آنتاگونیست پورین است که تکثیر لنفوسیت‌ها را مهار می‌کند. آزاتیوپرین در خون در یک مسیر غیرآنزیمی بر مبنای گلوکاتیون، به ۶-مراکپتوپورین تبدیل می‌شود که آن هم به نوبه خود تحت تأثیر آنزیم «هیپوگزانتین گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز» به ۶-تیوگوانین تبدیل می‌گردد. ۶-تیوگوانین‌ها متابولیت‌های فعالی می‌باشند که با مداخله در چرخه سلولی سنتز نوکلئوتید پورین به تکثیر لنفوسیت‌های T و B، که با سرعت زیاد تقسیم می‌شوند، آسیب می‌زنند. مسیره‌های آنزیمی رقیب می‌توانند ۶-مراکپتوپورین را، هم از طریق گزانتین اکسیداز به ۶-تیوریک اسید و هم از طریق تیوپورین متیل ترانسفراز (TPMT) به ۶-متیل مراکپتوپورین تبدیل کنند. هر دوی این محصولات نهایی، غیرفعال می‌باشند و کلیت مسیره‌های آنزیمی، که مسئول تولیدات شان می‌باشند، غلظت نوکلئوتیدهای ۶-تیوگوانین را در گلبول‌های قرمز تحت تأثیر قرار می‌دهند.

داروهایی مثل آلپورینول که فعالیت گزانتین اکسیداز را مهار می‌کنند، و یا اختلالات عملکرد TPMT، می‌توانند به ترتیب تأثیر دارویی و یا سمیت متابولیت‌های ۶-تیوگوانین را افزایش دهند. فعال شدن TPMT خون به وسیله آزاتیوپرین هم قابل القا است و این اثر می‌تواند به مقدار بیشتری غلظت نوکلئوتیدهای ۶-تیوگوانین گلبول‌های قرمز را تنظیم کند.

اثر سرکوب‌کنندگی ایمنی آزاتیوپرین، به دلیل تغییر شکل دادن‌های دارو و نیز به هم پیوستگی‌های هسته‌ای، که برای محدودسازی تکثیر ایمونوسیت‌ها مورد



نیاز است، به‌آهستگی (سه ماه یا بیشتر) به دست می‌آید. آزاتیوپرین، در هیاتیت اتوایمیون، اثرات سرکوب‌کنندگی ایمنی ندارد و یا اثرات سرکوب‌کنندگی ایمنی آن ضعیف است مگر در ترکیب با پردنیزون.

## نتایج درمان

هیچ یافته‌ای در شروع بیماری، مانع پاسخ رضایت‌بخش به درمان نمی‌شود. پردنیزون به‌تنهایی یا در ترکیب با آزاتیوپرین منجر به بهبود بالینی، بیوشیمیایی و بافت‌شناختی ۶۵ درصد از بیماران در طی ۳ سال می‌شود. میانگین بازه درمان تا بهبود، ۲۲ ماه است. درمان، میزان بقای فرد را بیشتر می‌کند. پس از درمان، امید به زندگی ۱۰ساله بیماران، با یا بدون سیروز در مراجعات اولیه پزشکی، به ترتیب ۸۹ و ۹۰ درصد است. میزان کلی بقای ۱۰ساله، ۹۳ درصد است که قابل مقایسه با گروه مشابه سنی و جنسی از جمعیت عمومی (۹۴ درصد) است.

بیمارانی که به لحاظ بافت‌شناختی سیروز دارند، به‌خوبی بیماران غیرسیروتیک به درمان پاسخ می‌دهند و باید درمانی مشابه دریافت کنند که به همان میزان بیماران غیرسیروتیک انتظار موفقیت وجود دارد. دوره بهبودی ۲۱ درصد از بیمارانی که با رژیم متعارف پردنیزولون به‌تنهایی یا در ترکیب با آزاتیوپرین درمان می‌شوند، به طور متوسط تا ۷۶ ماه پس از قطع دارو، ادامه می‌یابد و باید تلاش شود که تمام بیماران پس از رسیدن به شرایط بهبود کامل، درمان اولیه خود را قطع کنند.

درمان با گلوکوکورتیکوئید همچنین می‌تواند فیبروز کبدی را کاهش دهد. درجه فیبروز در ۵۶ درصد از بیمارانی که به مدت  $55 \pm 9$  ماه پیگیری شده‌اند کمتر شده است و در ۳۳ درصد از بیمارانی که برای  $62 \pm 14$  ماه تحت نظر بوده‌اند، پیشرفت نکرده است. شاخص‌های بافت‌شناختی فعالیت بیماری به شکل همزمان کاهش یافته و در بیمارانی که در آن‌ها این شاخص‌ها بهبود می‌یابد، درجه فیبروز به طور شایع‌تری، کمتر می‌شود (۸۰ درصد در مقابل ۲۵ درصد،  $P=0/002$ ). این یافته‌ها نشان می‌دهند که بهبود فیبروز کبدی در پیوستگی با کاهش التهاب کبد است و گلوکوکورتیکوئید می‌تواند از بین رفتن فیبروز را با سرکوب فعالیت التهابی تسهیل کند. مطالعات موردی کوچک همچنین نشان داده‌اند که سیروز می‌تواند در طول درمان محو شود، اما این احتمال باید منتظر



آزمون‌هایی باشد که به شکل اعتمادپذیرتری نسبت به شکل رایج بیوپسی سوزنی کبد، نشان‌دهنده سیروز باشند.

کارسینوم سلول کبدی (HCC)، پیش‌تر به عنوان یک عارضه نادر AIH مطرح می‌شد، اما مطالعات اخیر میزان بروز آن را ۶-۴ درصد، در کل مبتلایان به AIH، و ۲۰-۱۰ درصد در بیماران سیروتیک، گزارش کرده‌اند و احتمال ۱۰ ساله ایجاد این نئوپلاسم در مبتلایان به AIH، ۲/۹ درصد ارزیابی می‌شود.

در بیماران اهل آمریکای شمالی، خطر ایجاد HCC با جنس مرد، هیپرتانسیون، پورتالی، که با آسیت تظاهر یافته باشد، واریس مری یا ترومبوسیتوپنی، درمان سرکوب‌کنندگی ایمنی که حداقل ۳ سال طول کشیده باشد و سیروز حداقل ۱۰ ساله، ارتباط داده شده است؛ بنابراین ارزیابی مرتب AFP و سونوگرافی کبد در فواصل منظم شش‌ماهه، در همه بیماران سیروتیک مبتلا به AIH، اعم از زن و مرد، الزامی است. بیماران تحت درمان سرکوب‌کنندگی ایمنی در معرض خطر ابتلا به عفونت‌های فرصت‌طلب، نظیر CMV، EBV، HSV، و HZV می‌باشند و باید قبل از شروع درمان از لحاظ این عفونت‌ها بررسی شوند.

## عوارض جانبی داروها

دو سال پس از شروع درمان، فارغ از این‌که چه نوع رژیم درمانی استفاده شود، ظاهر ۸۰ درصد از بیماران، دچار تغییراتی مانند گرد شدن صورت، ایجاد برآمدگی کوهان‌مانند در پشت، چاقی، آکنه، استریا، ریزش مو و پرمویی صورت می‌شود. عوارض جانبی شدید، شامل استئوپنی همراه با کمپرس مهره‌ها، دیابت، آب‌مرورید، تغییر خلق و سایکوز، عفونت‌های فرصت‌طلب، پانکراتیت و پرفشاری خون، هرچند که شایع نیستند، اما اگر پیش‌بینی‌اند، معمولاً پس از درمان طولانی مدت (بیش از ۱۸ ماه) و با دوز بالای پردنیزون (۲۰ میلی‌گرم در روز) است. درمان ترکیبی با آزاتیوپرین و پردنیزون، به درمان با پردنیزون تنها ترجیح داده می‌شود؛ چون ترکیب این دو، عوارض جانبی ناشی از گلوکوکورتیکوئید کمتری در زمان‌های قابل مقایسه درمان فراهم می‌کند (۱۰ درصد در قیاس با ۴۴ درصد). در ۱۳ درصد از بیماران، درمان باید قبل از کامل شدن آن متوقف شود که این کار بیش از همه به دلیل چاقی غیرقابل تحمل، تغییرات ظاهر بیمار، دیابت شیرین brittle یا استئوپروز همراه با کمپرس مهره‌ها است.



درمان با آزاتیوپرین می‌تواند عوارضی نظیر بیماری‌های کلستاتیک کبدی، تهوع، استفراغ، خارش، پانکراتیت، آرترالژی، عفونت‌های فرصت‌طلب و سیتوپنی داشته باشد. در ۵ تا ۱۰ درصد از بیمارانی که تحت درمان با آزاتیوپرین قرار می‌گیرند، عوارض جانبی شدید و زودرسی بروز می‌یابد (تهوع، استفراغ، آرترالژی، تب، راش پوستی یا پانکراتیت) که قطع دارو را لازم می‌کند. شیوع عوارض جانبی ناشی از آزاتیوپرین، در بیمارانی که با روزانه ۵۰ میلی‌گرم از این دارو درمان می‌شوند، ۱۰ تا ۲۵ درصد است که این عوارض معمولاً با کم کردن دوز دارو و یا قطع آن از بین می‌رود. سیتوپنی شایع‌ترین عارضه درمان است؛ نارسایی مغز استخوان نادر است. سیتوپنی در ۴۶ درصد از بیماران و اختلالات خونی شدید در ۶ درصد موارد رخ می‌دهد. هرچند این توکسیسیته‌ها با تعیین ژنوتیپ یا فنوتیپ TPMT قابل پیش‌بینی نیستند، سیتوپنی در این بیماران بیش از همه با سیروز و Presumed Hypersplenism ناشی از پرفشاری خون مجرای پورت در ارتباط است (جدول ۱۲) تراژوئن بودن یک عارضه درمان با آزاتیوپرین است که در حد تئوری مطرح شده است. آزاتیوپرین با موفقیت در زنان باردار مبتلا به AIH، مادران باردار مبتلا به بیماری التهابی روده و زنانی که پس از پیوند کبد و حین دریافت آزاتیوپرین حامله شده‌اند، تجویز شده است. با وجود این، آزاتیوپرین در موش‌ها با ناهنجاری‌های مادرزادی، نظیر شکاف کامی، آنمی، آنومالی‌های اسکلتی، هیدروپس فتالیس، کوچک شدن اندازه تیموس و سرکوب مغز استخوان ارتباط داده شده است. در حالی که خطر نسبی داشتن فرزندی با ناهنجاری‌های مادرزادی، زمانی که یک فرد مبتلا به بیماری التهابی روده از آزاتیوپرین استفاده می‌کند ۳/۴ است، در زنان حامله‌ای که به دلیل لوپوس تحت درمان با آزاتیوپرین قرار می‌گیرند، این خطر ناچیز است. تاکنون نه تنها موردی از ناهنجاری‌های مادرزادی در بچه‌های مادرانی که به دلیل هیپاتیت اتوایمیون تحت درمان با آزاتیوپرین بوده‌اند، گزارش نشده، بلکه عارضه جانبی مشهودی که ناشی از تغذیه با شیر چنین مادرانی باشد نیز دیده نشده است. البته باید توجه کرد که این تجربه‌ها، تجربه‌های کوچکی می‌باشند و علاوه بر این، دوز درمانی آزاتیوپرین در هیپاتیت اتوایمیون هم از بیماری التهابی روده کمتر است. جفت تنها یک سد نسبی در برابر متابولیت‌های آزاتیوپرین است و سطوح پایین ۶-تیوگوانین در نوزادان مادران مبتلا به کرون، که با آزاتیوپرین درمان شده‌اند قابل اندازه‌گیری است.

## Frequency and Nature of Side Effects Associated with Treatment in Adults with Autoimmune Hepatitis

Prednisone-Related Side Effects		Azathioprine-Related Side Effects	
Type	Frequency	Type	Frequency
Cosmetic (usually mild)	80% (after 2 years)	Hematologic (mild)	4.6% (especially with cirrhosis)
Facial rounding		Cytopenia	
Weight gain			
Dorsal hump striae			
Hirsutism			
Alopecia			
Somatic (usually mild)			
Emotional instability			
Glucose intolerance			
Cataracts			
Somatic (severe)	13% (treatment ending)	Hematologic (severe)	6% (treatment ending)
Osteopenia		Leucopenia	
Vertebral compression		Thrombocytopenia	
Diabetes (brittle)			
Psychosis			
Hypertension (labile)			
Inflammatory/neoplastic	Rare		5%
Pancreatitis		Somatic (usually mild)	
Opportunistic infection		Nausea	
Malignancy		Emesis	
		Rash	
		Fever	
		Arthralgias	
		Neoplastic	3% (after 10 years)
		Nonhepatic cell types	
		Hematologic/enteric	Rare (treatment ending)
		Bone marrow failure	
		Villous atrophy	
		Malabsorption	
		Teratogenic during pregnancy	Rare (theoretical)



سرطان‌زا بودن، دیگر عارضه احتمالی درمان با آزاتیوپرین است. میزان بروز نئوپلاسم‌های خارج کبدی ۱ مورد در هر ۱۹۴ بیمار در سال است؛ احتمال ایجاد تومور ۳ درصد بعد از ده سال است و خطر بروز بدخیمی ۱/۴ برابر بیشتر از حد نرمال می‌باشد. خطر کم اما افزایش یافته بدخیمی، باعث منع مصرف آزاتیوپرین در درمان AIH نمی‌شود، اما بر اهمیت داشتن اندیکاسیون‌های سفت و سخت برای تجویز این دارو تاکید می‌کند.

فعالیت TPMT خون در مبتلایان به AIH، که نسبت به آزاتیوپرین تحمل ندارند، نسبت به بیماران که دوره‌های درمانی بدون عارضه داشته‌اند، به نحو چشمگیری پایین‌تر است. یافته‌های مشابهی در مبتلایان به بیماری التهابی روده و بیماری‌های روماتیسمی توصیف شده‌اند. بر مبنای این مشاهدات، پیشنهاد شده است که غربالگری متداول سطوح TPMT خون می‌تواند مبتلایان به AIH را که در معرض خطر عوارض ناشی از آزاتیوپرین می‌باشند، شناسایی کند؛ هرچند که سطح فعالیت TPMT خون پیش‌بینی‌کننده توکسیسیتی در اشخاص بیمار، نیست. نه غربالگری ژنوتیپی و فنوتیپی برای فعالیت TPMT در مبتلایان به AIH عوارض جانبی ناشی از آزاتیوپرین را در مقایسه با بیماران غربال نشده کاهش داده و نه بروز عوارض جانبی ناشی از آزاتیوپرین با فعالیت کمتر از حد نرمال TPMT ارتباط داده شده است.

فعالیت نزدیک به صفر TPMT به ندرت دیده می‌شود (۳/۰ تا ۵/۰ درصد) و ارزش غربالگری برای تشخیص دادن این نقص غیرمعمول کمبود آنزیمی هنوز قطعی نیست؛ به خصوص وقتی که بعضی بیماران با سطح پایین آنزیم، باز هم توکسیسیته به آزاتیوپرین نشان نمی‌دهند. به نظر می‌رسد که آزمایش برای تعیین میزان فعالیت TPMT خون، بیش از همه برای بیماران مناسب است که از قبل سیتونیک می‌باشند و یا سیتونی پیش‌رونده دارند و یا دوزهای بالاتر از دوز معمول روزانه ۵۰ میلی‌گرم آزاتیوپرین برای‌شان در نظر گرفته شده است.

پرهیز از تجویز آزاتیوپرین، در بیماران که از قبل سیتونیک می‌باشند و یا سیتونی پیش‌رونده دارند (گلوبول سفید کمتر از  $2/5 \times 10^9/L$  یا پلاکت کمتر از  $50 \times 10^9/L$ ) و پیگیری دقیق (در فواصل سه‌ماهه) سطح گلوبول سفید و پلاکت خون در همه بیماران که از دارو استفاده می‌کنند، شاید



بهترین استراتژی پیشگیرانه باشد. بیمارانی که اخیراً دچار سرطان بوده‌اند و نیز مبتلایان به سیتوپنی ناشی از هیپراسپلنسیسم یا سایر بیماری‌های خونی همزمان، از دیگر مواردی می‌باشند که ممکن است تجویز پردنیزون بدون آزاتیوپرین در آن‌ها الزامی باشد. به عنوان یک توصیه احتیاطی، شاید بد نباشد که بیمارانی که از آزاتیوپرین به صورت درازمدت استفاده می‌کنند، از قرار گرفتن در معرض نور آفتاب تا حد ممکن اجتناب کنند.

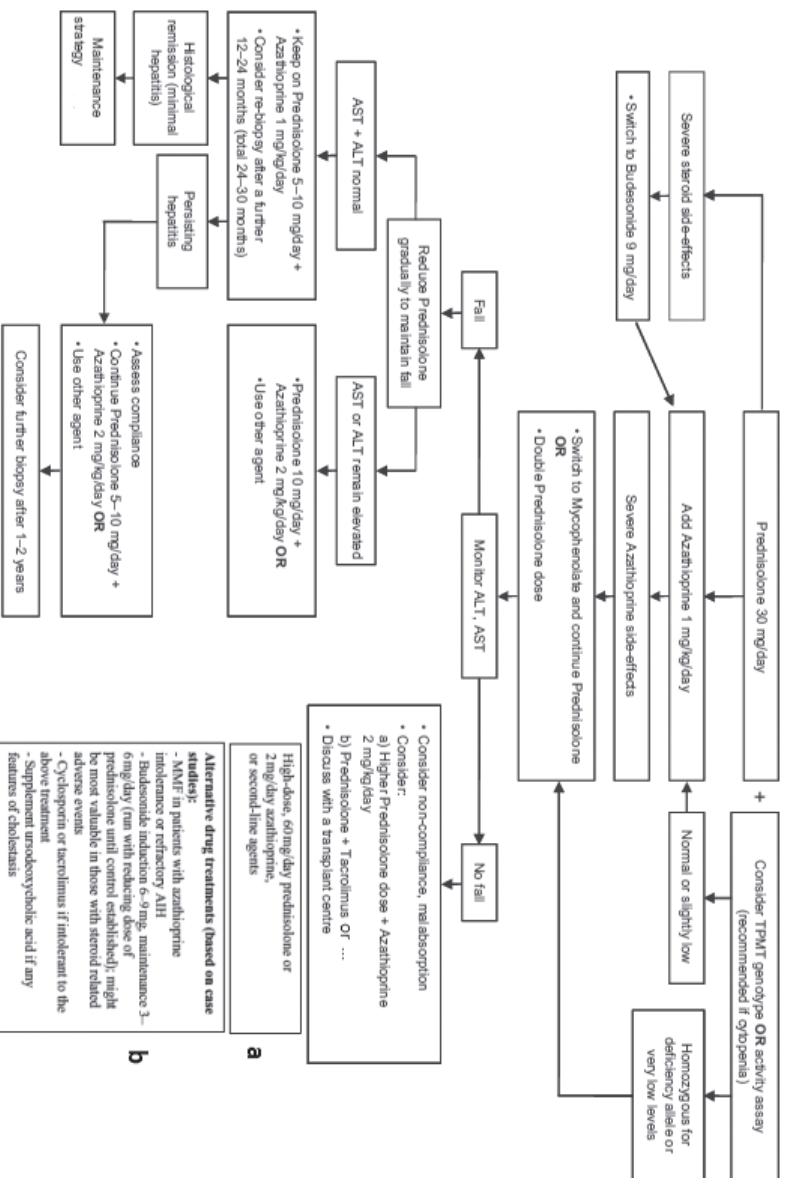
### چگونگی پیگیری بیماران

بیمارانی که تحت درمان ترکیبی با پردنیزون و آزاتیوپرین قرار گرفته‌اند، باید قبل از شروع درمان و سپس به صورت هفتگی، تا چهار هفته از نظر سلول‌های خونی، آزمون‌های کبدی و قند خون مورد بررسی قرار گیرند و پس از آن بسته به نوع پاسخ به درمان، هر یک تا سه ماه پیگیری شوند. همه این بیماران باید درمان کمکی کلسیم و ویتامین D دریافت کنند. آزمایش‌های سنجش تراکم استخوان (به خصوص مهره‌های کمری و هیپ) نیز باید در ابتدای درمان‌های شامل پردنیزون انجام شوند و در صورت ادامه یافتن این رژیم درمانی، با فواصل یک تا دو ساله تکرار گردند. بررسی بیماران از نظر گلوکوم و آب‌مروارید هم بعد از گذشت یک سال از شروع درمان با پردنیزون، الزامی است.

همه بیماران مبتلا به AIH، مانند سایر مبتلایان به بیماری‌های مزمن کبد، باید هرچه سریع‌تر و حتی پیش از شروع درمان سرکوبگر ایمنی، علیه ویروس‌های هیپاتیت A و B واکسینه شوند.

### زمان قطع درمان

همان‌گونه که اشاره شد، درمان با گلوکوکورتیکوئید، تا ایجاد هر کدام از موارد فروکش کردن بیماری، شکست درمان، پاسخ ناکامل یا مسمومیت دارویی ادامه می‌یابد. هیچ حداقل و یا حداکثر دوره درمان توصیه‌شده‌ای برای AIH وجود ندارد (شکل ۱۲).



Suggested induction strategy for autoimmune hepatitis (AIH). ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TPMT, thiopurine methyltransferase.





## فروکش کردن بیماری

در ۸۰ تا ۹۰ درصد از بیماران مبتلا به AIH متوسط تا شدید، در طی ۲ هفته اول شروع درمان، سطح ALT سرم کاهش می‌یابد. همزمان با افت سطح ترانس آمینازها، علائم بالینی نیز به تدریج از بین می‌روند و عملکرد کبد (آلبومین، بیلی‌روبین و PT - زمان پروترومبین-)، نیز در طی سه تا شش ماه پس از شروع درمان با پردنیزون (با یا بدون آزاتیوپرین)، به طور مشخصی بهبود می‌یابد. اگرچه آسیب و انسفالوپاتی هم ممکن است بهبود یابند، در مورد چنین بیمارانی باید با یک مرکز پیوند کبد نیز مشورت کرد.

فروکش کردن بیماری به معنای از میان رفتن علائم بیماری و نیز شاخص‌های آزمایشگاهی التهاب فعال و بهبود وضعیت بافت‌شناختی به بافت کبدی نرمال یا به سیروز غیرفعال است.

در مطالعات اولیه‌ای که در مایوکلینیک صورت گرفته و پس از آن در بسیاری از مطالعات دیگر، فروکش کردن بیماری از نظر بیوشیمیایی، به صورت کاهش سطح AST سرم به کمتر از دو برابر مقدار نرمال تعریف شده بود. ۸۰ درصد بیماران با درمان‌های مبتنی بر پردنیزون به این معیار دست می‌یابند.

نکته‌ای که ممکن بود کمی گیج‌کننده باشد، این بود که IAIHG از دو اصطلاح برای فروکش کردن استفاده می‌کرد: کاهش سطح سرمی AST به کمتر از دو برابر نرمال و نرمال شدن کامل. البته این موضوع اکنون پذیرفته شده و در راهنماهای معتبر جدید نیز به صراحت عنوان شده است که هدف نهایی درمان باید نرمال شدن کامل ترانس آمینازها باشد. اهمیت این موضوع در آن است که حتی افزایش خفیف ولی ثابت سطح ترانس آمینازها، با پایدار ماندن هپاتیت، عود پس از قطع درمان، پیشرفت به سمت سیروز و پیش‌آگهی بد در ارتباط است. شاخص‌های آزمایشگاهی نرمال قبل از قطع درمان، خطر نسبی عود را ۳ تا ۱۱ برابر کاهش می‌دهند. بنابراین اینکه در مطالعات قبلی کاهش سطح شاخص‌های بیوشیمیایی به کمتر از دو برابر نرمال به عنوان نقطه پایان درمان در نظر گرفته می‌شد، در مطالعات آینده نباید به عنوان معیار در نظر گرفته شود، چرا که عود پس از قطع درمان در چنین بیمارانی یک پدیده جهانی است.

در اغلب بیماران سطح ترانس آمینازهای سرمی سرانجام به محدوده نرمال می‌رسد، اگرچه ممکن است این طبیعی شدن تا ۱۲ ماه یا حتی بیشتر نیز طول بکشد. با این حال احتمال فروکش کردن بیماری بعد از ۲ سال از شروع درمان کم است.



نکته دیگری که باید به آن توجه شود، این است که نقطه ایده‌آل برای قطع داروها و هدف نهایی درمان اولیه، علاوه بر بازگشت سطح شاخص‌های آزمایشگاهی (ALT، AST،  $\gamma$ -globulin، IgG) به محدوده طبیعی، از بین رفتن تظاهرات التهاب فعال کبد (دستیابی به یک نمونه بافت‌شناختی نرمال) است. از همین رو، ارزیابی بافت کبد پیش از قطع دارو برای تأیید فروکش کردن بیماری الزامی است و بیوپسی کبد قبل از پایان درمان، تنها روشی است که به وسیله آن می‌توان از بهبود کامل بیماری و دستیابی به نقطه مناسب قطع درمان مطمئن شد. Interface Hepatitis در ۵۵ درصد از بیمارانی که در طی درمان سطح سرمی AST و  $\gamma$ -globulin طبیعی دارند، دیده شده است. البته این درصد، شامل موارد زیادی از بیوپسی‌های به‌عمل‌آمده در مراحل اولیه درمان هم می‌شود؛ اما به هر حال، چنین افرادی معمولاً پس از قطع درمان دچار عود می‌شوند. شناسایی این دسته از بیماران، به وسیله نمونه‌برداری از کبد قبل از قطع درمان، می‌تواند باعث تأیید ادامه درمان شود.

معمولاً بهبود بافت‌شناختی، ۳ تا ۸ ماه بعد از بهبود بالینی و آزمایشگاهی (و حداقل ۲ سال پس از شروع درمان) روی می‌دهد و درمان باید در این دوره تا جبران این عقب‌ماندگی ادامه یابد. تنها ۱۵ تا ۳۵ درصد از بیماران در سال اول درمان به بهبود بافت‌شناختی دست می‌یابند. این در حالی است که بر اساس نتایج دو مطالعه بالینی کنترل‌شده در مایوکلینیک، این میزان بعد از ۲۴ ماه، به ۶۰ تا ۷۸ درصد و پس از ۳۶ ماه به ۶۰ تا ۸۷ درصد افزایش می‌یابد.

دلایلی که انجام دوباره بیوپسی کبد را، بعد از حدود دو سال از شروع درمان و نرمال شدن آزمایش‌های بیوشیمیایی، منطقی می‌سازد عبارتند از: (۱) درمان‌هایی که برای جلوگیری از عود AIH تجویز می‌شوند، به صورت اختصاصی در بیمارانی ارزیابی شده‌اند که بهبود بافت‌شناختی‌شان به اثبات رسیده بود. (۲) در نمونه‌گیری‌های پیاپی از کبد مبتلایان به AIH، دیده شده که در ۲۰ تا ۴۰ درصد از بیماران، فیبروز پیشرفت می‌کند و این امر به صورت مثبت با درجه التهاب باقیمانده در کبد ارتباط دارد. به عبارت دیگر، در بیمارانی که در بیوپسی بعد از درمان، دارای حداقل التهاب می‌باشند، فیبروز کاهش می‌یابد و در آن‌هایی که التهاب پایدار دارند، پیشرفت می‌کند. (۳) تکرار بیوپسی، می‌تواند به صورت نسبی پیش‌بینی‌کننده عود AIH بعد از قطع درمان باشد و طبیعی بودن بیوپسی بعد از قطع درمان و عدم مشاهده پلاسماسل‌ها در مجرای پورت، با کاهش خطر عود بیماری ارتباط دارد. (۴) برخی شواهد ابتدایی بیان‌گر این می‌باشند که بهبود بافت‌شناختی، شاید خود به صورت



مستقل، پیش‌بینی کننده بقای درازمدت همراه با یک عاقبت بالینی مناسب باشد که این موضوع با گریب کمتر یا مساوی ۳ معیار Ishak ارتباط دارد.

از سوی دیگر، سن بالا، عدم تمایل بیمار و یا عدم نرمال شدن کامل آزمون‌های کبدی، عوامل مخالف بیوپسی دوباره کبد می‌باشند. قدرت پیش‌بینی کننده مثبت افزایش سطح AST سرم، برای مشخص کردن AIH فعال بالا است (۸۰ درصد اگر سطح AST، یک تا دو برابر نرمال باشد و ۱۰۰ درصد اگر سطح AST بیش از دو برابر نرمال باشد). این امر به نفع به تأخیر انداختن انجام دوره بیوپسی تا نرمال شدن آزمون‌های کبدی در طی حداقل ۱۲ ماه بعد خواهد بود. اخیراً پیشنهاد شده که طبیعی شدن سطح IgG سرم به همراه ترانس آمینازها، می‌تواند به عنوان پیش‌بینی کننده بهبود بافت‌شناختی مورد استفاده قرار گیرد که البته این پیشنهاد به ارزیابی بیشتری نیاز دارد.

اندیکاسیون دیگر تکرار بیوپسی، وقتی است که شک به هیپاتوتوکسیسیته ناشی از آزاتیوپرین وجود داشته باشد. این نوع از هیپاتوتوکسیسیته، که تا حدودی به دوز آزاتیوپرین هم وابسته است، اخیراً با متابولیت‌های ۶-متیل مرکاپتوپورین ارتباط داده شده است.

آن دسته از بیماران، که درست پیش از قطع درمان، سطوح سرمی AST و گاماگلوبولین و یافته‌های بافت‌شناختی طبیعی دارند، نسبت به آن‌هایی که یافته‌های آزمایشگاهی و بافت‌شناختی نزدیک به طبیعی دارند، مشخصاً پس از قطع دارو کمتر دچار عود می‌شوند (۶۰ درصد در برابر ۹۰ درصد و  $P < 0/001$ ). با وجود این تنها ۴۰ درصد از بیماران درمان‌شده می‌توانند کاملاً بهبود یابند و حتی از بین رفتن کامل تظاهرات بالینی و بافت‌شناختی بیماری هم، تضمین‌کننده عدم عود پس از قطع درمان نیست و همان‌گونه که گفته شد، ۶۰ درصد از بیمارانی که دچار عود می‌شوند از این دسته‌اند. بنابراین، هرچند پیگیری برای رسیدن به نقطه ایده‌آل پایان درمان اقدام درستی است، باید در نظر داشت که همه بیماران نمی‌توانند به این نقطه برسند و یا عوارض درمان تا رسیدن به این نقطه را تحمل کنند.

پس از اطمینان از فروکش کردن بیماری، دوز نگهدارنده پردنیزون، باید به تدریج و در یک بازه زمانی شش‌هفته‌ای و تحت مراقبت دقیق کاهش یابد و سرانجام قطع شود. بیمارانی که دوره طولانی درمان با استروئید را گذرانده‌اند، لازم است که از نظر نارسایی آدرنال مورد بررسی قرار گیرند. فعال بودن بیماری در طی دوره قطع درمان و پس از آن، با وجود علائم بالینی (خستگی، آرترالژی



و بی‌اشتهایی) و تغییرات شاخص‌های آزمایشگاهی التهاب کبد (سطح AST و گاماگلوبین سرم) مورد بررسی قرار می‌گیرد. شاخص‌های آزمایشگاهی، در طی دوره قطع درمان و تا سه ماه پس از آن، هر سه هفته یک بار باید بررسی شوند. سپس این آزمایش‌ها، سه ماه بعد و سپس هر ۶ ماه یک بار، تا یک سال و بعد از آن به صورت درازمدت، هر سال یک بار، باید تکرار شوند.

اینکه آزاتیوپرین، به عنوان درمان نگهدارنده، به همراه پردنیزون، قطع شود یا نه، بستگی به استراتژی درازمدتی دارد که برای درمان در نظر گرفته شده است. عواملی که به نفع قطع آزاتیوپرین می‌باشند، عبارتند از: (۱) نبود سیروز و یا نارسایی جبران‌نشده، کبد (۲) تحمل خوب و مناسب درمان اولیه با پردنیزون، (۳) وجود یک عامل مشخص به عنوان محرک ایجاد بیماری، مثلاً یک داروی خاص و یا یک عفونت ویروسی ثابت‌شده، (۴) شرح حالی از وجود بدخیمی و (۵) فقدان عواملی که با عود ارتباط دارند و در جدول ۱۳ به آن‌ها اشاره شده است. از سوی دیگر ادامه درمان با آزاتیوپرین به عنوان درمان نگهدارنده، در بیماران جوان‌تر، افرادی که دارای عوامل پیش‌آگهی‌دهنده عود نظیر LKM-1 و SLA می‌باشند، بیماران مبتلا و یا مستعد به عوارض ناشی از پردنیزون (نظیر استئوپنی) و نیز بیماران سیروتزی و یا دچار نارسایی جبران‌نشده کبد، الزامی است.

## عود

بیمارانی که بیماری‌شان فروکش می‌کند، به صورت شایعی، پس از قطع داروها، دچار تشدید بیماری می‌شوند. عود بیماری گاهی تا ۱۰ سال پس از قطع درمان هم ممکن است رخ دهد.

کسانی که بیماری‌شان به لحاظ بیوشیمیایی به‌کندی فروکش کرده است و افرادی که قبل از قطع درمان هنوز دارای التهاب فعال می‌باشند و سطح افزایش‌یافته ترانس‌آمینازها و/یا گلوبولین‌های سرم و IgG و مشاهده پلاسماسل‌ها در مجرای پورت در نمای بافت‌شناختی، وجود التهاب را به اثبات رسانده باشد، بیش از دیگران دچار عود می‌شوند. بر اساس نتایج برخی از مطالعات گذشته‌نگر، دوره کوتاه‌تر درمان اولیه نیز ممکن است با عود بیشتر بیماری پس از قطع درمان در ارتباط باشد. همچنین وقتی از رژیم ترکیبی استاندارد به عنوان درمان نگهدارنده استفاده شده باشد، تنها ۸ درصد از بیماران پس از یک سال دچار عود می‌شوند و این درحالی است که اگر آزاتیوپرین قطع و پردنیزون به صورت تک‌دارویی



جدول ۱۳

Factors associated with clinically significant endpoints in autoimmune hepatitis (AIH)

Endpoint Frequency	Release (off treatment) 50–90%	Progressive fibrosis or development of cirrhosis 10–50%	Liver-related death or transplantation 10–20%
<b>Factors</b>			
At presentation	Long symptom duration High serum globulin LKM antibody positive SLA/LP positive or no immune markers	Low serum albumin and coagulopathy Confluent necrosis on biopsy	Female African-American men Type 2 AIH and SLA positive AIH Cirrhosis Confluent necrosis
On treatment	Short treatment duration Long time to remission	Persistent AST elevation Failure to achieve remission over 2 years Persistent inflammation on liver biopsy	Poor response, failure of AST to halve in 6 months, long time to achieve remission, persistent serum AST elevation
Pretreatment withdrawal	Raised serum ALT or AST Raised serum globulin IgG Liver biopsy with any inflammation with portal tract plasma cells	Multiple relapses	Multiple relapses Development of cirrhosis
Subsequently			

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; LKM-1, liver kidney microsomal-1 antibody; SLA/LP, soluble liver antigen/liver pancreas antigen.



به عنوان درمان نگهدارنده استفاده شود، میزان عود به ۳۲ درصد می‌رسد. از سوی دیگر به نظر می‌رسد در مواردی که دلیل مشخصی برای ایجاد بیماری وجود دارد، احتمال عود کمتر است؛ مثل AIH ناشی از دارو.

عود به صورت ظهور دوباره بیماری بافت‌شناختی بعد از قطع درمان دارویی تعریف می‌شود. افزایش سطح AST سرم به بیش از سه برابر نرمال بعد از قطع درمان دارویی، به عنوان تعریف بیوشیمیایی عود، بدون استثنا با Interface Hepatitis در بررسی بافت‌شناختی ارتباط دارد. این تغییر بیوشیمیایی بدون این که نیاز به ارزیابی بافت کبد باشد، برای تشخیص عود کفایت می‌کند. در بیمارانی که علامت بالینی ندارند و فقط دچار افزایش خفیف سطح AST شده‌اند، قبل از اینکه تشخیص عود برای بیمار مطرح شود، باید آزمون‌های کبدی را بعد از یک تا دو هفته مجدداً تکرار کرد.

در بالغ بر ۸۰ درصد از بیماران، تکرار درمان اولیه، معمولاً طی چند ماه، موجب فروکش کردن دوباره بیماری می‌شود؛ اما معمولاً پس از پایان درمان، بیماری بار دیگر عود می‌کند. عود و درمان مجدد تکرارشونده با مرگومیر و عوارض بیشتر ارتباط داده شده‌اند. در بیمارانی که دچار عود می‌شوند، نسبت به آن‌هایی که فروکش کردن بیماری پس از قطع درمان نیز ادامه می‌یابد، بروز سیروز (۳۸ درصد در برابر ۴ درصد،  $P=0/004$ )، مرگ ناشی از نارسایی کبد و یا نیاز به پیوند کبد (۲۰ درصد در برابر صفر درصد،  $P=0/008$ ) و عوارض جانبی داروها (۷۰ درصد در برابر ۳۰ درصد،  $P=0/01$ ) شایع‌ترند. فراوانی هر کدام از این عوارض متعاقب هر بار عود و درمان مجدد افزایش می‌یابد. بهترین زمان برای متوقف کردن این توالی، بعد از نخستین دوره درمان و عود و استراتژی درمانی ارجح در چنین زمانی، تجویز دوز نگهدارنده آزاتیوپرین است.

بعد از نخستین عود، درمان با پردنیزون و آزاتیوپرین دوباره شروع می‌شود و تا فروکش کردن بالینی و آزمایشگاهی بیماری ادامه می‌یابد. دوز آزاتیوپرین سپس به  $2 \text{ mg/kg}$  افزایش می‌یابد و همزمان از دوز پردنیزون کاسته می‌شود. سپس آزاتیوپرین برای مدتی نامحدود به عنوان یک درمان نگهدارنده مزمن ادامه می‌یابد. فروکش کردن بیماری به این طریق می‌تواند در طول یک دوره ۱۰ ساله که بیماران تحت نظر می‌باشند، در ۸۰ درصد مبتلایان ادامه یابد. در این بیماران، هر چند سیتونی ناشی از آزاتیوپرین در ۹ درصد از مبتلایان، کاهش دوز دارو را ناگزیر می‌سازد؛ به هر حال، عوارض ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها بهبود می‌یابد و اثرات‌زی‌های مرتبط با قطع گلوکوکورتیکوئید سرانجام از بین می‌رود (اما ممکن



است بیش از حد طولانی شود). در ۷ درصد از این بیماران، بدخیمی‌ها از انواع مختلف پدیدار می‌شوند، اما ارتباط این مسئله با آزاتیوپرین مورد سؤال است. یک استراتژی درمانی جایگزین بعد از نخستین عود، ادامه سرکوب فعالیت التهابی با استفاده از دوز پایین و روزانه پردنیزون است. ۸۷ درصد از بیماران می‌توانند به مدت طولانی با دوز کمتر از ۱۰ mg/day پردنیزون (به طور متوسط ۷/۵ mg/day) تحت درمان قرار بگیرند. دوز دارو در پایین‌ترین مقداری که از علائم جلوگیری می‌کند و سطح سرمی AST را پایین‌تر از ۳ برابر نرمال نگه می‌دارد، تنظیم می‌شود. در این حالت، عوارض جانبی ناشی از درمان قبلی با گلوکوکورتیکوئید در ۸۵ درصد از بیماران بهبود می‌یابد. میزان بقای کوتاه‌مدت این بیماران با بیمارانی که پس از عود با روش درمانی معمول پردنیزون به‌تنهایی یا با دوز کم آزاتیوپرین درمان شده‌اند، قابل مقایسه است (۹۱ درصد در برابر ۹۰ درصد) و عوارض جدیدی آشکار نمی‌شود. رژیم درمانی پردنیزون با دوز پایین و درمان نگهدارنده با آزاتیوپرین مستقیماً با هم مقایسه نشده‌اند، اما برنامه درمانی با آزاتیوپرین به صورت حسی جذابیت بیشتری دارد؛ چرا که نیاز به پردنیزون را از بین می‌برد. نیاز نیست که درمان پس از عود، مادام‌العمر باشد. احتمال اینکه سرانجام به یک بیماری غیرفعال برسیم که نیازی به درمان دارویی مداوم نداشته باشد، ۲۸ درصد است. این احتمال، توجه‌کننده تلاش برای قطع درمان، در همه بیمارانی است که قبلاً دچار عود شده‌اند و حداقل به مدت یک سال و به صورت تثبیت‌شده با درمان نگهدارنده بیماری‌شان غیرفعال مانده است. این تلاش در صورتی که تلاش‌های قبلی برای قطع درمان شکست خورده باشند، قابل تکرار است (جدول ۱۴).

### شکست درمان

شکست درمان، دلالت بر بدتر شدن وضعیت بیماری در حین درمان دارد که با افزایش حداقل ۶۷ درصدی مقادیر قبلی AST یا بیلی‌روبین سرم، بدتر شدن پیشرونده وضعیت بافت‌شناختی کبد و یا شروع آسیت یا آنسفالوپاتی مشخص می‌شود. در این شرایط باید درمان با گلوکوکورتیکوئید با دوز متعارف متوقف و رژیم درمانی با دوز بالا آغاز شود. این وضعیت در ۹ (۵ تا ۱۰) درصد از بیماران در طی درمان با گلوکوکورتیکوئید دیده می‌شود. این بیماران معمولاً جوان‌ترند، بیماری‌شان به صورت حاد و با زردی شدید تظاهر می‌یابد و دارای امتیاز شاخص MELD بالایی می‌باشند که بعد از ۷ روز



جدول ۱۴

**Endpoints of Initial Immunosuppressive Treatment and Courses of Action in Autoimmune Hepatitis**

Treatment Endpoint	Criteria	Courses of Action
Remission	Disappearance of symptoms, normal serum aminotransferases, bilirubin and $\gamma$ globulin levels, normal hepatic tissue or inactive cirrhosis	Gradual withdrawal of prednisone over 6 week period Serum AST or ALT, total bilirubin, and $\gamma$ globulin levels determined at 3 week intervals during and for 3 months after drug withdrawal Repeat laboratory assessments thereafter every 6 months for at least 1 year and then every year life long Prednisone, 60 mg daily or prednisone, 30 mg daily, and azathioprine, 150 mg daily for at least 1 month Dose reduction of prednisone by 10mg and azathioprine by 50 mg for each month of improvement until standard treatment doses are achieved Reduction in doses of prednisone by 2.5 mg/month until lowest level possible ( $\leq 10$ mg daily) to prevent worsening of serum AST or ALT abnormalities Indefinite azathioprine therapy (2 mg/kg daily) as an alternative treatment if corticosteroid intolerance Reduction in dose or discontinuation of offending drug Maintenance on tolerated drug in adjusted dose
Treatment failure	Worsening clinical, laboratory, and histological features despite compliance with therapy Development of jaundice, ascites or hepatic encephalopathy	
Incomplete response	Some or no improvement in clinical, laboratory, and histological features despite compliance with therapy after 2-3 years No worsening of condition	
Drug toxicity	Development of intolerable cosmetic changes, symptomatic osteopenia, emotional instability, poorly controlled hypertension, brittle diabetes or progressive cytopenia	





درمان با پردنیزون تغییر نمی‌کند یا تنها دچار تغییرات اندکی می‌شود. در یک مطالعه اخیر، از میان ۱۲ بیماری که با نارسایی فولمینانت کبد مراجعه کرده بودند، تنها یک مورد با درمان گلوکوکورتیکوئیدی بهبود یافت و ۱۰ مورد به پیوند کبد نیاز پیدا کردند. شکست درمان ممکن است که با وجود نکرز Confluent در نمونه بیوپسی کبد هم مرتبط باشد. همچنین در بیماران غیرسفیدپوست (Non-Caucasian) ممکن است که شکست درمان با شیوع بیشتری دیده شود. دوزهای بالای پردنیزون به تنهایی (۶۰ میلی‌گرم در روز) یا پردنیزون (۳۰ میلی‌گرم در روز) در ترکیب با آزاتیوپرین (۱۵۰ میلی‌گرم در روز) شیوه‌های درمانی استاندارد این گروه می‌باشند. هر یک از این شیوه‌ها، موجب بهبودی بالینی و بیوشیمیایی ۷۰ درصد از بیماران در طی ۲ سال می‌شود؛ هرچند که بهبود بافت‌شناختی تنها در ۲۰ درصد روی می‌دهد و مبتلایان اغلب به درمان بلندمدت نیازمند می‌باشند. این بیماران در خطر نارسایی کبد و مسمومیت‌های جدی دارویی می‌باشند. پیوند کبد باید با مشاهده اولین علائم نارسایی جبران‌نشده کبدی در نظر گرفته شود. پیشرفت آسیت، به طور معمول نشانه‌ای از نیاز به یک ارزیابی برای انجام پیوند کبد است. وجود شواهد نارسایی کبد، مشاهده نکرز Confluent در نمونه بافت‌شناختی و یا عدم بهبود سطح بیلی‌روبین و شاخص MELD در بیمارانی که دچار زردی می‌باشند، احتمال مرگ‌ومیر را بالا می‌برد و ارجاع زودرس چنین بیمارانی به یک مرکز پیوند کبد الزامی است.

### پاسخ ناکامل

پاسخ ناکامل نشان‌دهنده میزانی از درمان است که با معیارهای بهبودی کامل فاصله دارد. عدم بهبود کامل پس از ۳ سال نشان‌دهنده بعید بودن بهبودی و توجیه‌گر توقف درمان‌های متعارف است. این وضعیت در ۱۳ درصد از بیماران مشاهده می‌شود.

در این موارد، کاهش نسبت فایده به خطر درمان بلندمدت، توجیه‌کننده استفاده از یک استراتژی جایگزین است. رژیم درمانی پردنیزولون با دوز کم و تجویز منفرد آزاتیوپرین (روزانه ۲ mg/kg) دو رویکرد منطقی در چنین شرایطی می‌باشند. هدف درمان، کاهش و تثبیت فعالیت بیماری مطابق برنامه دارویی‌ای است که به‌خوبی تحمل شود.



## مسمومیت دارویی

مسمومیت دارویی توجیهی برای قطع یا کاهش دوز دارو، پیش از اتمام دوره درمان است. اغلب عوارض جانبی برگشت‌پذیر می‌باشند و برخی از این عوارض مانند آب‌مروارید یا استئوپنی همراه با کمپرس مهره‌ای هم درمان‌های موثری دارند. افزایش وزن، آکنه، ادم و دیابت ممکن است که بیشتر از پیامدهای بیماری باشند تا عارضه جانبی داروها.

در بیمارانی که بر اثر درمان دچار عوارض جانبی جدی شده‌اند، معمولاً می‌توان درمان را با دوز تنظیم‌شده یک داروی قابل تحمل برای بیمار (پردنیزولون یا آزاتیوپرین) ادامه داد. درمان با سیکلوسپورین، ۶-مرکاپتوپورین و سیکلوفسفامید نیز پس از مسمومیت دارویی، در برخی موارد خاص (Isolated)، موفقیت‌آمیز بوده است.

## درمان‌های جایگزین

استراتژی‌های جایگزین در موارد شکست درمان، شامل تجویز تاکرولیموس، سیکلوسپورین، مایکوفنولات مافتیل، اسید اورسودنوکسی کولیک، بودزوناید، ۶-مرکاپتوپورین، متوتروکسات و سیکلوفسفامید است. در هر کدام از این موارد، تجربیات محدودی در دسترسند و در اغلب گزارش‌ها، نتایج اولیه تشویق‌کننده بوده اما تقویت‌کننده نبوده است. البته این احتمال هم وجود دارد که بیمار به همه داروها مقاوم باشد.

باید توجه کرد که پیش از در نظر گرفتن هر کدام از این داروها، ابتدا باید رژیم دوز بالای پردنیزون (۶۰ میلی‌گرم در روز) به‌تنهایی، یا پردنیزون ۳۰ میلی‌گرم در روز به همراه دوز بالای آزاتیوپرین (۱۵۰ میلی‌گرم در روز) را امتحان کرد و در صورت عدم پاسخ، سراغ سایر داروها رفت.

مداخله‌های اختصاصی شده (Site-Specific)، به مجرد اینکه مکانیزم‌های پاتوژنیک بیماری مشخص شوند، در دسترس خواهند بود. این درمان‌ها شاید شامل پپتیدهایی برای بلوک کردن تظاهر یافتن اتوآنتی‌ژن در مولکول‌های MHC کلاس ۲، فاکتورهای نظیر CTLA4 برای ملایم و خفیف کردن پاسخ ایمنوسیت‌ها، واکسیناسیون سلول‌های T، رژیم‌های خوراکی قابل تحمل، دستکاری سایتوکین‌ها، پیوند سلول‌های مزانشیمال و ژن‌درمانی‌هایی که می‌توانند بروز بیش از اندازه سایتوکین‌های خاص را متعادل کنند، فیبروز را محدود سازند و بازسازی را فعال نمایند، باشد (جدول ۱۵).



جدول ۱۵

Promising Targeted Molecular and Cellular Therapies

Intervention	Rationale	Precedents	Expedients
CTLA-4lg (abatacept)	Blocks second costimulatory signal for immunocyte activation by impairing CD28-B7 ligation	Effective in patients with rheumatoid arthritis, mismatched marrow transplants, multiple sclerosis	Soluble fusion molecule available; approved by FDA for rheumatoid arthritis
Recombinant IL-10	Counteract type 1 cytokine response	Variable efficacy in patients with viral hepatitis, Crohn's disease	Mild, reversible side effects; found to be safe in clinical trials; not FDA approved; variable efficacy
T regulatory cell adoptive transfer	Intensify immune suppressive actions	Deficient numbers and function in AIH	Cell populations can be expanded or freshly generated in culture
Monoclonal antibodies to CD3 (anti-CD3)	Block T-cell receptor complex and lymphocyte activation Increase apoptosis of antigen-sensitized T cells Increase CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> regulatory T cells Induce antigen-specific clonal deletion	Prevention and complete remission of diabetes in nonobese diabetic mice Decreased insulin requirements and few side effects in diabetic patients	Human studies in diabetes Nonmitogenic preparations with low levels of toxicity



## سیکلوسپورین A (CyA)

سیکلوسپورین یک مهارکننده کلسی‌نورین (Calcineurin) است که از قارچ‌های *Tolypocladium Inflatum* و *Cylindrocarpum Lucidum* استخراج می‌شود. CyA یک داروی سرکوب‌کننده ایمنی قوی است که سیتوکین التهابی IL-12 و به تبع آن تکثیر T-Cell ها را مهار می‌کند. این دارو به شکل گسترده در پیوند اعضا و بیماری‌های خودایمنی نظیر پسوریازیس، آرتریت روماتوئید و بیماری‌های التهابی روده (IBDs) به کار برده می‌شود.

در مبتلایان به AIH نوع ۱ و ۲، که به درمان‌های استاندارد پاسخ نمی‌دهند، ثابت شده که تجویز CyA به تنهایی یا در ترکیب با پردنیزون، دارای اثرات درمانی مناسبی است.

در یک مطالعه چندمرکزی، ۳۲ کودک مبتلا به AIH نوع ۱ و ۴ کودک مبتلا به AIH نوع ۲، به مدت ۶ ماه تحت درمان با CyA به میزان  $2-3 \text{ mg/kg/day}$  (تا رسیدن به سطح خونی  $200-250 \text{ ng/ml}$ ) قرار گرفتند و پس از آن، به مدت یک ماه، پردنیزون و آزاتیوپرین با دوز کم هم به رژیم درمانی اضافه شد و سپس سیکلوسپورین قطع گردید. نتایج مطالعه نشان‌دهنده بهبود بیوشیمیایی بیش از ۸۰ درصد بیماران در طی ۶ ماه و همه آن‌ها پس از یک سال بود. عوارض جانبی ایجادشده، خفیف بود و اغلب با قطع درمان از بین می‌رفت.

در یک مطالعه دیگر، CyA به تنهایی،  $4 \text{ mg/kg/day}$  در سه دوز منقسم به بیماران داده شد و هر ۲-۳ روز دوز آن افزایش داده شد تا سطح خونی  $250 \pm 25 \text{ ng/ml}$  حاصل شود. بعد از سه ماه، و در صورت مشاهده پاسخ بالینی و بیوشیمیایی، دوز دارو تا رسیدن به سطح خونی  $200 \pm 50 \text{ ng/ml}$  کاهش یافت و سه ماه دیگر ادامه داده شد و پس از آن، CyA قطع و درمان نگهدارنده با پردنیزون و آزاتیوپرین با دوز کم آغاز شد. نتایج حاصل نشان‌دهنده طبیعی شدن سطح ترانس‌آمینازهای ۹۴ درصد از بیماران بود که ۷۲ درصد از آن‌ها در شش ماهه اول به درمان پاسخ داده بودند. اغلب بیماران به فروکشی درازمدت و بیش از دو سال دست یافتند.

مهم‌ترین مشکل استفاده از CyA، فهرست بلندبالای عوارض جانبی آن است که مواردی مثل نفروتوکسیسیته و نارسایه کلیه، هیپرتروفی لته، پرفشاری خون، هیرسوتیسم، هیپرلیپیدمی، عفونت و بدخیمی را شامل می‌شود. هرچند به نظر می‌رسد که عوارض جانبی مرتبط با CyA، خفیف و گذرا باشند، این عوارض استفاده از آن را محدود می‌کنند و در هنگام تصمیم‌گیری برای استفاده از CyA



باید منافع و عوارض آن را سبک‌سنگین کرد. سطح بالای بیلی‌روبین و وجود پرفشاری خون مجرای پورت در هنگام تشخیص بیماری، باعث به تأخیر افتادن پاسخ به درمان با CyA می‌شود (جدول ۱۶).

#### جدول ۱۶

##### Adverse events of immunosuppressive drugs used in autoimmune hepatitis

Mycophenolate mofetil	Diarrhoea, nausea, esophagitis, gastritis, cytomegalovirus infection, myelosuppression
Budesonide	Acne, abdominal pain, cushingoid facies, osteoporosis, muscle wasting
Cyclosporin	Nephrotoxicity, gum hypertrophy
Tacrolimus	Bone marrow toxicity, neurotoxicity, opportunistic infections

CMV, cytomegalovirus.

#### تاکرولیموس (FK506)

تاکرولیموس یک آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی با قدرت سرکوب‌کنندگی ایمنی ۱۰ تا ۲۰۰ بار بیشتر از CyA است. مکانیزم اثر تاکرولیموس مشابه CyA است، با این تفاوت که به پروتئین اتصال‌ی FK (یک ایمونوفیلین جایگزین) متصل می‌شود. استفاده از تاکرولیموس نیز همچون CyA اغلب به عنوان یک داروی خط آخر و برای نجات بیمار در مطالعات نسبتاً کوچک و یا به عنوان case-report گزارش شده است. در موارد گزارش‌شده، در دو مطالعه مختلف، درمان ترکیبی تاکرولیموس هم با دوز بالا (۲-۴ mg/day) و هم با دوز پایین‌تر (۲-۵ mg/day) به همراه پردنیزون (۲۰ mg/day)، باعث فروکش کردن بیماری شده است. سطح اوره و کراتینین سرم معمولاً پس از یک سال درمان با تاکرولیموس افزایش می‌یابد. سطح خونی تاکرولیموس در حین درمان باید مرتب بررسی شود تا از توکسیسیته‌های جدی با آن، نظیر ایجاد ترمور، تشنج و نفروتوکسیسیته جلوگیری شود.

#### بودزوناید

بودزوناید یک کورتیکواستروئید صنعتی نسل دوم است که میل ترکیبی آن به



گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی ۱۵ برابر بیشتر از پردنیزولون می‌باشد. بودزوناید بعد از مصرف خوراکی، تا ۹۰ درصد در عبور اولیه از کبد متابولیزه می‌شود و به همین دلیل عوارض جانبی سیستمیک کمتری دارد. استفاده رو به افزایش بودزوناید در IBDS و دیگر اختلالات ایمنی، ترغیب‌کننده استفاده از آن برای درمان AIH بوده است؛ هم برای درمان اولیه و ایجاد فروکشی و هم به عنوان درمان نگهدارنده. استفاده از بودزوناید در تعداد زیادی از مطالعات تک‌مرکزی، نتایج امیدوارکننده‌ای به دست داده است و بیش از ۸۰ درصد بیماران بدون سابقه درمان و نیز بیماران مقاوم، به درمان با آن پاسخ داده‌اند؛ بنابراین به نظر می‌رسد که بودزوناید دارویی است که بدون آن‌که عوارض جانبی کورتیکواستروئیدهای معمول را داشته باشد، می‌تواند التهاب کبد را در مبتلایان به AIH کاهش دهد. در یک مطالعه آینده‌نگر چندمرکزی فاز IIb، تعداد ۲۰۳ بیمار غیر سیروتیک بدون سابقه درمان، به طور تصادفی در دو گروه بودزوناید (3 mg، سه بار در روز) یا پردنیزولون (40 mg/day) که به تدریج از دوز آن کاسته می‌شد) به همراه آزاتیوپرین (2-1 mg/kg/day) تحت درمان قرار گرفتند. میزان کلی پاسخ به درمان، که به صورت فروکش کردن بیوشیمیایی و نبود عوارض جانبی در طول دوره ۶ ماهه درمان تعریف شده بود، در گروه بودزوناید ۴۷ درصد و در گروه پردنیزولون ۱۸ درصد بود ( $P < 0.0001$ ). میزان فروکشی بیوشیمیایی نیز در گروه بودزوناید بیشتر بود (۶۰ درصد در برابر ۳۹ درصد،  $P = 0.012$ ). به علاوه عوارض جانبی در ماه دوازدهم هم به طور قابل توجهی در گروه بودزوناید کمتر بود (۲۶ درصد در برابر ۴۵ درصد).

در یک مطالعه کنترل شده تصادفی چندمرکزی که اخیراً انجام شده، بودزوناید با دوز ۹ میلی‌گرم در روز به همراه آزاتیوپرین 2-1 mg/kg/day، به مدت ۶ ماه تجویز شد. نتایج حاصل نشان داد که این رژیم درمانی نسبت به رژیم معمول پردنیزولون به همراه آزاتیوپرین، در کاهش سطح ترانس آمینازها به میزان طبیعی، مؤثرتر است. برخی منابع دوز درمانی 6-9 mg/day برای ایجاد فروکشی و سپس کاهش آن به 3-6 mg/day به عنوان دوز نگهدارنده را، به عنوان رژیم درمانی مناسب بودناید توصیه کرده‌اند. بر اساس این توصیه می‌توان همزمان با تجویز دوز اولیه بودزوناید، پردنیزولون را نیز در نظر گرفت و سپس تا زمانی که کنترل بیماری تثبیت شود، به تدریج از دوز آن کم کرد.



عوارض جانبی شایع بودزونااید شامل درد شکم، آکنه، ریزش مو، افزایش وزن، و چهره کوشینگی است که به خصوص در بیماران سیروزی بیشتر دیده می‌شوند. باید به خاطر داشت که بودزونااید را نباید در بیماران سیروتیک مبتلا به پرفشاری خون مجرای پورت تجویز کرد، چرا که در این بیماران به دلیل متابولیسم ضعیف دارو، احتمال مسمومیت سیستمیک با آن وجود دارد.

به طور خلاصه هر چند استفاده متداول از بودزونااید در حال حاضر توصیه نمی‌شود، به نظر می‌رسد که این دارو جایگزین بالقوه‌ای برای پردنیزون، هم در ایجاد فروکشی و هم به عنوان داروی نگهدارنده باشد؛ به خصوص در بیمارانی که مبتلا به سیروز نیستند و از عوارض جانبی کورتیکواستروئیدها رنج می‌برند. البته استفاده از آن را در بیماران سیروتیکی که به پردنیزون تحمل ندارند هم باید در نظر داشت.

### مایکوفنولات مافیل (MMF)

MMF یک پیش‌دارو است که در کبد به شکل فعال خود، یعنی اسید مایکوفنولیک تبدیل می‌شود. اسید مایکوفنولیک به صورت انتخابی، غیرقابلی و برگشت‌پذیر، آنزیم اینوزاین مونوفسفات دهیدروژناز را در لنفوسیت‌های فعال شده مهار می‌کند. این آنزیم، به عنوان کاتالیزور تبدیل اینوزاین مونوفسفات به گزانتوزین مونوفسفات عمل می‌کند و در نتیجه مهار آن باعث کاهش نوکلئوتیدهای گوانین و نهایتاً مهار سنتز DNA می‌شود. تولید دوباره پورین‌ها بر خلاف سایر سلول‌ها برای تکثیر لنفوسیت‌های B و T الزامی است و این که سیتوتوکسیسیته MMF تنها روی این سلول‌ها اثر می‌کند نیز به همین دلیل است.

MMF در درمان RA، IBD، و نیز در پزشکی پیوند اعضا استفاده می‌شود. در AIH، در اغلب مطالعات، MMF به صورت ۲ g/day یا ۲۰ mg/kg/day، در دو دوز منقسم به همراه یک کورتیکواستروئید تجویز و به تدریج از دوز کورتیکواستروئید کاسته شده است. نتایج حاصل از این مطالعات نشان داده است که MMF به تنهایی یا در ترکیب با پردنیزون، می‌تواند جایگزین بسیار مناسبی برای آزاتیوپرین، چه در موارد شکست درمان و چه در موارد عدم تحمل به آزاتیوپرین باشد. این مطالعات همچنین نشان داده‌اند که MMF در موارد عدم تحمل به آزاتیوپرین، نسبت به موارد شکست درمان، اثربخشی بیشتری داشته و هم برای ایجاد فروکشی و هم به عنوان داروی نگهدارنده مؤثر بوده است. به نظر می‌رسد که میزان کلی پاسخ



به درمان با MMF بین ۶۰ تا ۸۰ درصد باشد.

غیر از ریزش مو و راش‌های پوستی، سایر عوارض جانبی MMF بیشتر گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال و پانکراتیت) و هماتولوژیک (لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و DVT) است. خطر پیشرفت CMV نیز به طور قابل توجهی در ۱۳/۵ درصد از بیماران افزایش می‌یابد. استفاده از MMF در زنان حامله ممنوع است. MMF نسبت به آزاتیوپرین بین ۶ تا ۱۴ برابر گران‌تر است و این موضوع نیز می‌تواند تجویز آن را محدود کند.

### اورسودئوکسی کولیک اسید (UDCA)

اثرات تنظیم‌کننده ایمنی UDCA بر لنفوسیت‌های T، ترغیب‌کننده استفاده از آن در درمان AIH بوده است. حدس زده می‌شود که UDCA احتمالاً مانع آسیب دیدن هپاتوسیت‌ها در برابر توکسیسیته اسیدهای صفراوی می‌شود. نتایج حاصل از یک مطالعه بالینی تصادفی کنترل‌شده، گویای این مطلب است که UDCA وقتی که به عنوان داروی کمکی در کنار کورتیکواستروئیدها استفاده می‌شود، عملکرد بیوشیمیایی کبد را بهبود می‌بخشد ولی نه بر عاقبت بالینی و بافت‌شناختی بیماری تأثیرگذار است و نه می‌تواند به قطع درمان کورتیکواستروئیدی کمک کند. مطالعات موردی جدیدتر نیز نتایج مشابهی به دست داده‌اند.

در یک مطالعه در ژاپن ۸ بیمار به مدت دو سال تحت درمان با UDCA (۶۰۰ mg/day) قرار گرفتند. بهبود بیوشیمیایی واضحی در این بیماران دیده شد و بیوپسی به عمل آمده از بیماران بعد از ۱۲ ماه، در ۴ بیمار نشان‌دهنده بهبود التهاب بود. در مطالعه دیگری در ژاپن، از مجموع ۲۵ بیمار مبتلا به AIH خفیف، ۱۱ بیمار به درمان با UDCA (۳۰۰-۶۰۰ mg/day) بعد از به طور متوسط ۴/۱ سال پاسخ دادند؛ هرچند برای ایجاد فروکشی در ۱۰ بیمار تحت درمان تک‌دارویی، لازم شد که پردنیزولون نیز به رژیم درمانی افزوده شود. در این مطالعه مشخص شد که می‌توان از UDCA برای جلوگیری از عود در هنگام کاهش دوز کورتیکواستروئید استفاده کرد.

در یک مطالعه دیگر، ۳۷ بیمار مقاوم به درمان کورتیکواستروئیدی، به مدت شش ماه، علاوه بر درمان استاندارد، به طور تصادفی در دو گروه UDCA یا دارونما مورد پیگیری قرار گرفتند. نتایج حاصل، نشان دهنده فایده مشخصی برای استفاده از UDCA نبود.





هرچند برای ارزیابی نقش UDCA به عنوان درمان تک‌دارویی، به منظور حفظ فروکشی بیماری مبتلایان به AIH، باید باید مطالعات بیشتری انجام شود، یادآوری این نکته ضروری است که در صورت وجود علائم سندرم‌های همپوشانی، تجویز UDCA در ترکیب با رژیم دارویی استاندارد، الزامی می‌شود.

### ۶- مرکاپتوپورین (6-MP)

6-MP یک متابولیت فعال آزاتیوپرین است که به عنوان آنتاگونیست پورین عمل می‌کند. در یک مطالعه، استفاده از 6-MP برای درمان بیماران مبتلا به AIH مقاوم، باعث بهبود بیوشیمیایی و بالینی بیماری همراه با تحمل خوب بیماران به دارو شد. در یک مطالعه مقطعی دیگر، از ۹ بیماری که تحت درمان با 6-MP قرار گرفتند، ۷ مورد به طور کامل به درمان پاسخ دادند.

علی‌رغم این که 6-PM برای درمان مبتلایان به IBD، که به آزاتیوپرین تحمل ندارند، به شکل وسیعی استفاده می‌شود، مقالات بسیار محدودی درباره استفاده از آن برای درمان AIH وجود دارد.

### ۶- تیوگوانین (6-TG)

6-TG متابولیت نهایی و فعال آزاتیوپرین است که برخلاف آزاتیوپرین، متابولیسم آن مستقل از سطح TPMT است و به لحاظ تئوریک هم عوارض جانبی کمتری دارد.

شاید مهم‌ترین مانع استفاده از 6-TG، گزارش مواردی از هپاتوتوکسیسیته در برخی از مبتلایان به IBD استفاده‌کننده از این دارو باشد.

### ریتوکسیمب (Rituximab)

ریتوکسیمب یک آنتی‌بادی مونوکلونال کایمیریک انسانی-موشی علیه CD20 B Lymphocyte ها است. تزریق هفتگی ریتوکسیمب به مدت ۴ هفته، در یک مورد ابتلای هم‌زمان به AIH و پورپورای ایدیوپاتیک ترومبوسیتوپنیک (IPT) و نیز یک بیمار مبتلا به واسکولیت کرایوگلوبولینمیک ناشی از AIH، باعث فروکش کردن بیماری شد.



مکانیزم عمل دقیق ریتوکسیمب در کنترل AIH به درستی مشخص نیست. این نظریه مطرح شده است که ریتوکسیمب باعث القای آپوپتوز در لنفوسیت‌های B و در نتیجه کاهش تولید IgG می‌شود.

در یک مطالعه فاز I، شش بیمار مبتلا به AIH با ۱۰۰۰ mg ریتوکسیمب، در روزهای ۱ و ۱۵، تحت درمان قرار گرفتند. پردنیزولون  $\pm$  آزاتیوپرین، از یک ماه قبل از تجویز ریتوکسیمب آغاز و تا سه ماه بعد از آن ادامه داده شد. همه بیماران در هفته دوازدهم پس از درمان به معیارهای فروکشی بیوشیمیایی دست یافتند و علاوه بر این، درمان در طی ۷۲ هفته پیگیری، به خوبی تحمل شد. با وجود این هنوز به مطالعات بیشتری برای استفاده از ریتوکسیمب در درمان AIH نیاز است.

### راپامایسین (Rapamycin)

راپامایسین که از یک قارچ مشتق می‌شود، با اتصال به mTOR (Mammalian Target of Rapa) و مهار انتقال پیام IL-12، فعالیت سلول‌های T را کاهش می‌دهد. تاکنون گزارشی مبنی بر استفاده از راپامایسین در درمان بیماران معمول AIH منتشر نشده است؛ اما در کودکانی که بعد از پیوند کبد، مجدداً دچار AIH شده بودند، ۶ بیمار با رژیم درمانی راپامایسین به همراه پردنیزولون و آزاتیوپرین درمان شدند و ۵ بیمار نیز به خوبی به درمان پاسخ دادند و فروکشی بیماری‌شان حفظ شد.

### متوتروکسات (MTX) و سایر داروها

متوتروکسات یکی داروی آنتی‌متابولیک و آنتی‌فولات است که در درمان سرطان‌ها، بیماری‌های خودایمنی، حاملگی نابه‌جا و القای سقط‌های درمانی کاربرد دارد. MTX به طور رقابتی، آنزیم دی‌هیدروفولات‌ردوکتاز (DHFR) را مهار می‌کند. این آنزیم به عنوان کاتالیزور تبدیل دی‌هیدروفولات به تتراهیدروفولات عمل می‌کند. تتراهیدروفولات برای سنتز دوباره تیمیدین و نیز پورین‌ها الزامی است. با کاهش تولید این نوکلئوتیدها، سنتز DNA، RNA و پروتئین‌ها نیز مهار می‌شود. دو مورد استفاده از MTX با دوز یک بار در هفته، برای درمان AIH گزارش شده که در هر دو مورد، پاسخ مناسبی، هم برای ایجاد فروکشی و هم حفظ آن به دست آمده است. اثرات فیبروزنیک MTX مانعی برای استفاده طولانی‌مدت از آن است. گزارش‌های مختصری نیز از مصرف موفق داروهایی نظیر سیکلوفسفامید،



دی‌پنی‌سیلامین و اینفلکسسیمب برای ایجاد و حفظ فروکشی بیماری در مبتلایان به AIH وجود دارد؛ اما برای تجویز آن‌ها به صورت متداول به تجربیات بیشتری نیاز است. نقش IL-10 به عنوان یک سیتوکین ضدالتهابی (Cytotoxic CD152) anti-CD3 و مهارکننده‌های فعال‌سازی T-Lymphocyte-associated protein-4، و مهارکننده‌های فعال‌سازی T-Cell در حال حاضر هنوز به‌خوبی روشن نشده است.

### پیوند کبد

پیوند کبد، درمان مؤثر هیپاتیت اتوایمیون جبران نشده است. میزان بقای پنج‌ساله برای بیماران و کبد پیوندی از ۸۳ درصد تا ۹۲ درصد است و نرخ بقای ۱۰ ساله پس از پیوند کبد ۷۵ درصد است. هیپاتیت اتوایمیون در حداقل ۱۷ درصد بیماران عود می‌کند و در ۳ تا ۵ درصد از بیمارانی که برای بیماری کبدی غیر اتوایمیون پیوند کبد شده بودند، از نو شکل می‌گیرد. پس زدن حاد، پس زدن ناشی از مقاومت به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها و پس زدن مزمن، در بیماران مبتلا به AIH که تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند، بیش از سایر بیماران پیوندکبدشده دیده می‌شود و قطع درمان گلوکوکورتیکوئیدی هم در آن‌ها سخت‌تر است.

در بیماران پیوندی، AIH عودکننده، معمولاً به شکل خفیف و آن هم در بیمارانی که به میزان کافی تحت درمان سرکوبگر ایمنی قرار نگرفته‌اند، دیده می‌شود. تنظیم دوز معمولاً برای سرکوب بیماری کافی است، ولی پیشرفت به سمت سیروز و پس زدن پیوند هم گزارش شده است. هیپاتیت اتوایمیون از نو (de novo)، سندرمی بالینی است که هم کودکان و هم بزرگسالانی را که به دلیل بیماری کبدی غیر خودایمنی تحت پیوند قرار گرفته‌اند، مبتلا می‌کند. مبتلایان به هیپاتیت اتوایمیون از نو، که در آن‌ها درمان با گلوکوکورتیکوئید شکست خورده است، در معرض بدتر شدن فیروز با احتمال پس زدن کبد پیوندی می‌باشند و آن‌هایی که گلوکوکورتیکوئید دریافت نمی‌کنند، به سمت سیروز پیشرفت می‌کنند و نیاز به پیوند مجدد کبد دارند و یا این که در اثر نارسایی کبد می‌میرند. در برخی از بزرگسالان، ارتباط میان AIH از نو و شکل شدید نکروز سنتریلوبولار گزارش شده و دیده شده است که این بیماران دارای آنتی‌بادی سیتوزولی کبد-کلیه آنتی‌بیکی می‌باشند که اهمیت پاتوژنیک آن مشخص نیست. هیپاتیت اتوایمیون باید در تشخیص‌های افتراقی اختلال عملکردی آلوگرافت در تمامی بیماران پیوندی مد نظر باشد.



## فصل چهارم

### راهنمای درمان در بیماران خاص

#### هیپاتیت اتوایمیون با تظاهر حاد شدید یا فولمینانت

در حالی که درمان با کورتیکواستروئید می‌تواند نقش مؤثری در مهار فعالیت التهابی بیماری در ۳۶ تا ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به AIH فولمینانت داشته باشد، تأخیر در درمان هم می‌تواند قویاً بر پیامد بیماری تأثیر نامطلوب بگذارد. میزان بقای کوتاه‌مدت و نیاز فوری به پیوند، بستگی به سرعت و چگونگی پاسخ به درمان دارد. بهتر شدن حداقل یکی از آزمایش‌هایی که نشان‌دهنده التهاب کبدی است، بهبود هیپربیلیروبینمی قبل از درمان و متوقف شدن روند بدتر شدن هر کدام از آزمایش‌ها در طی درمان، بیانگر این است که درمان با کورتیکواستروئید باید ادامه یابد و پیوند کبد به تعویق بیفتد. از سوی دیگر، وجود نکرور مولتی‌آسینار در نمونه بافت‌شناختی کبد و هیپربیلیروبینمی پیشرونده در حین درمان، به طور یکسان با مرگ‌ومیر زودرس ارتباط دارند و ارزیابی برای پیوند کبد فوری را ضروری می‌سازند.

شاخص مدل بیماری کبدی End Stage (MELD) ابزار مفیدی برای تشخیص آن دسته از مبتلایان به هیپاتیت اتوایمیون است که احتمال شکست درمان با کورتیکواستروئید و نیاز به پیوند کبد در آن‌ها وجود دارد. همان‌گونه که پیش‌تر گفته شد، اگر در هنگام شروع بیماری، امتیاز MELD بیشتر یا مساوی ۱۲ باشد، با حساسیت ۹۷ درصد و اختصاصیت ۶۸ درصد می‌توان گفت که بیمار به درمان پاسخ نمی‌دهد و بررسی دقیق و آمادگی برای پیوند کبد در چنین بیمارانی الزامی است.

درمان طولانی با گلوکوکورتیکوئیدها در مبتلایان به AIH فولمینانت، ممکن است که با ابتلای بیمار به عفونت‌ها، پیچیده شود و از همین رو، دوره تصمیم‌گیری له یا علیه پیوند کبد نباید بیش از دو هفته باشد. به عنوان یک قانون مهم، دوره



درمان گلوکوکورتیکوئیدی باید حداکثر دو هفته باشد و به نتایج حاصل از شاخص MELD هم توجه شود.

## کودکان

اندیکاسیون‌های درمان کودکان با بزرگسالان تفاوتی ندارد. شروع بیماری در کودکان نسبت به بزرگسالان معمولاً شدیدتر است که ممکن است به خاطر تشخیص دیرتر و یا وجود یک بیماری همزمان اتوایمیون، مثل کلانژیت اسکروزان اتوایمیون باشد. بیش از ۵۰ درصد از کودکان، هنگام تشخیص بیماری، سیروتیک می‌باشند و اشکال خفیف‌تر AIH که در بزرگسالان توصیف شده، معمولاً در کودکان دیده نمی‌شود (جدول ۱۷).

روند تهاجمی‌تر بیماری در کودکان و نیز گزارش‌هایی که نشان‌دهنده تأثیر نامطلوب به تأخیر افتادن درمان بر عاقبت بالینی AIH است، باعث شده که فارغ از وجود یا فقدان علائم، به محض تشخیص بیماری در اطفال، شروع درمان الزامی شود.

کودکانی که به سیروز پیشرفته بدون وجود علائم التهاب فعال مبتلا می‌باشند، شاید تنها گروهی باشند که سودمند بودن درمان در آن‌ها احتمالاً بعید است؛ بنابراین همه کودکانی که تشخیص AIH در آن‌ها ثابت شده، باید درمان شوند.

برخلاف شروع شدید بیماری در کودکان، پاسخ آن‌ها به درمان کورتیکواستروئیدی، با یا بدون آزاتیوپرین، معمولاً عالی است. آزمون‌های کبدی در ۷۵ تا ۹۰ درصد موارد، ۶ تا ۹ ماه بعد از شروع درمان، به حالت طبیعی باز می‌گردد.

پردنیزون به عنوان پایه اصلی درمان، معمولاً در کودکان با دوز  $\text{mg/kg/day}$  ۱-۲ و حداکثر تا  $\text{mg/day}$  ۶۰ تجویز می‌شود. به دلیل عوارض جانبی نامطلوب میان‌مدت یا درازمدت کورتیکواستروئیدها بر رشد قدی، رشد استخوان‌ها و چهره و ظاهر فیزیکی فرد، استفاده سریع از آزاتیوپرین،  $\text{mg/kg/day}$  ۱-۲، یا  $\text{MP-6}$ ، با دوز  $\text{mg/kg/day}$  ۱/۵، در کودکانی که منع مصرف برای استفاده از این داروها ندارند، توصیه می‌شود.



جدول ۱۷

**Immunosuppressive Treatment Regimens for Children in Autoimmune Hepatitis**

Initial Regimen	Maintenance Regimen	Endpoint
Prednisone, 1.2 mg/kg daily (up to 60 mg/day), for two weeks either alone or in combination with azathioprine, 1.2 mg/kg daily	Prednisone taper over 6-8 weeks to 0.1-0.2 mg/kg daily or 5 mg daily	Normal liver tests for 1-2 years during treatment
	Azathioprine at constant dose if added initially	No flare during entire interval
	Continue daily prednisone dose with or without azathioprine or switch to alternate day prednisone dose adjusted to response with or without azathioprine	Liver biopsy examination discloses no inflammation



به نظر نمی‌رسد که استفاده از رژیم‌های درمانی شامل CyA، به عنوان درمان اولیه، در کودکان مبتلا به AIH بیش از درمان استاندارد سودمند باشد و شاید استفاده از چنین رژیم‌هایی در حال حاضر تنها در مطالعات بالینی قابل توجیه باشد. زمان قطع درمان در کودکان مانند بزرگسالان است. در تقریباً همه کودکان مبتلا به AIH، آزمون‌های کبدی در ۴-۲ هفته اول درمان، چه با رژیم تک‌دارویی پردنیزون و چه با رژیم ترکیبی پردنیزون و آزاتیوپرین، رو به بهبودی می‌گذارد و ۸۰ تا ۹۰ درصد بیماران، در طی ۶ تا ۱۲ ماه به معیارهای فروکشی آزمایشگاهی دست می‌یابند. در اکثر پروتکل‌های درمانی مخصوص اطفال، معمولاً بیمار ابتدا به مدت دو هفته با دوز بالای پردنیزون ( $1-2 \text{ mg/kg/day}$ ) تحت درمان قرار می‌گیرد و سپس در طی ۶ تا ۸ هفته از دوز پردنیزون به تدریج کاسته می‌شود تا به دوز نگهدارنده‌ای که معمولاً معادل  $0.1-0.2 \text{ mg/kg/day}$ ، یا  $5 \text{ mg/day}$  است، برسد. پارامترهای آزمایشگاهی و بالینی معمولاً برای ارزیابی پاسخ به درمان کفایت می‌کنند و شعله‌ور شدن احتمالی بیماری را که با افزایش سطح سرمی ترانس‌آمینازها مشخص می‌شود، می‌توان با افزایش موقتی دوز پردنیزون تحت درمان قرار داد.

هدف درمان در کودکان، نبود و یا وجود حداقل اختلال در سطح سرمی AST و ALT با تجویز کمترین دوز ممکن از داروها است. درمان درازمدت با آزاتیوپرین معمولاً به خوبی تحمل می‌شود و استفاده از آن استراتژی مناسبی برای کم کردن همزمان فعالیت التهابی بیماری و دوز پردنیزون است.

پایش منظم آزمون‌های عملکرد کبد، شمارش سلول‌های خونی و آمیلاز، باید در فواصل ۴ تا ۶ هفته‌ای انجام شود. بعد از گذشت ۲ تا ۳ سال از شروع درمان و در صورتی که با دوز پایین پردنیزون، آزمون‌های عملکرد کبد و IgG مکرراً نرمال شوند و حداقل به مدت یک سال، اتوانتی‌بادی‌ها منفی باشند و یا تیتراژشان مساوی یا کمتر از ۱:۲۰ باشد، بیوپسی دوباره کبد باید انجام شود و تنها در صورتی که شواهد بافت‌شناختی التهاب وجود نداشته باشند، می‌توان درمان را قطع کرد.

عود در کودکان به صورت هرگونه تظاهر تکرارشونده التهاب کبدی بعد از قطع درمان تعریف می‌شود. شیوع عود در کودکان، برابر یا بیشتر از میزان عود در بزرگسالان است و اغلب به عدم تمایل و چسبندگی کودک به درمان نسبت داده می‌شود. بعد از عود، باید رژیم درمانی اولیه برای بیمار در نظر گرفته شود و پس از فروکش کردن بیماری، پردنیزون با دوز کمتر و در ترکیب با آزاتیوپرین یا 6-MP ادامه داده شود. برای حفظ فروکشی می‌توان از درمان تک‌دارویی با آزاتیوپرین نیز استفاده کرد.



## سالمندان

سالمندان مبتلا به هیاتیت اتوایمیون، معمولاً به درمان با گلوکوکورتیکوئید به‌خوبی پاسخ می‌دهند. درمان در سالمندان باید بر اساس طول دوره درمان ابتدایی، مجموع دوز گلوکوکورتیکوئیدها و درمان مجدد پس از عود، برای هر بیمار به صورت جداگانه تعریف شود.

اقدامات پیشگیرانه برای حفظ تراکم استخوان با استفاده از بیس‌فسفات‌ها، ترکیبات کلسیم و ویتامین D و برنامه ورزشی منظم می‌تواند باعث بهتر شدن تحمل به درمان شود؛ ولی از سوی دیگر، این بیماران، نسبت به هم‌تایان جوان‌شان فراوانی تجمع‌ی بیشتری از عوارض جانبی مرتبط با داروها و نیز شکستگی مهره‌ای فشاری (Compression Fractures) را تجربه می‌کنند؛ هرچند که این عواقب به دوره‌های درازمدت درمان و یا عودهای تکرارشونده و درمان مجدد مربوط می‌باشند.

شیوع سیروز در بیمارانی که  $\leq 60$  سال سن دارند، در مقایسه با کسانی که سن‌شان  $\geq 30$  سال است، بیشتر است (۳۳ درصد در برابر ۱۰ درصد،  $P=0/03$ ) و وجود فیروز کبدی پیشرفته، علائم بالینی خطرناک و تظاهرات آزمایشگاهی التهاب شدید کبدی در بیماران سالمند، درمان با پردنیزون و آزاتیوپرین را الزامی می‌کند. نگرانی‌هایی که درباره استئوپنی قبلی بیمار، خطر افزایش یافته ابتلا به بدخیمی‌ها و کم‌نتیجه بودن کلی درمان در سالمندان وجود دارد، می‌تواند به شکل قابل‌توجهی، جدیت برای درمان را کاهش دهد. این در حالی است که بیماران مسن با یک رژیم ترکیبی متعارف پردنیزون و آزاتیوپرین قابل درمان می‌باشند و در واقع شاید بتوان گفت که آن‌ها حتی سریع‌تر از هم‌تایان جوان‌شان به درمان پاسخ دهند. اندیکاسیون‌های درمان ابتدایی و رژیم‌های درمانی مورد نیاز، در تمامی گروه‌های سنی بزرگسالان یکسان است.

## پیامدهای درمان سالمندان

بیماران مسن، در مقایسه با بالغین جوان، در طی درمان نگهدارنده با رژیم روزانه ۱۰ میلی‌گرم پردنیزون در ترکیب با ۵۰ میلی‌گرم آزاتیوپرین، به یک اندازه وارد فاز فروکشی بیماری می‌شوند (۶۱ درصد در برابر ۵۹ درصد) و درمان آن‌ها کمتر دچار شکست می‌شود (۵ درصد در برابر ۲۴ درصد،  $P=0/03$ ) ولی از





سوی دیگر، عود پس از قطع درمان (۷۶ درصد برای هر دو گروه)، فروکش کردن درازمدت بیماری (۲۴ درصد در هر دو گروه) و نیاز به درمان مداوم (۳۴ درصد در برابر ۱۷ درصد) به میزانی رخ می‌دهند که به لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری میان سالمندان و بالغین جوان ایجاد نمی‌کنند.

بیماران مسن، به طور کلی درمان ابتدایی را به‌خوبی تحمل می‌کنند و میزان عوارض جانبی ناشی از داروها در زنان یائسه در مقایسه با زنانی که هنوز به سن یائسگی نرسیده‌اند، به لحاظ آماری معنادار نیست (۴۹ درصد در برابر ۳۳ درصد،  $P=0/1$ ). این در حالی است که در بیماران یائسه، نسبت به گروه قابل مقایسه از زنانی که به سن یائسگی نرسیده‌اند، درمان‌های مجدد پس از عود، با فراوانی تجمعی بیشتر عوارض جانبی ناشی از دارو (۷۷ درصد در برابر ۴۸ درصد،  $P<0/01$ ) و میزان بالاتر عوارض چندگانه (۴۴ درصد در برابر ۱۱۳ درصد،  $P<0/01$ ) در ارتباط است. شکستگی مهره‌های فشاری (۲۳ درصد در برابر ۷ درصد،  $P=0/05$ ) و کاهش تراکم استخوانی مهره‌های کمری به کمتر از آستانه شکستگی خودبه‌خودی (۸۵ درصد در برابر ۲۲ درصد،  $P<0/002$ ) نیز با فراوانی بیشتری در بیماران یائسه دیده می‌شود. زنان یائسه‌ای که دچار عوارض درمانی می‌شوند، با ویژگی‌هایی مثل درمان اولیه طولانی‌مدت تر ( $20 \pm 2$  ماه در مقایسه با  $16 \pm 2$  ماه،  $P=0/04$ )، درمان‌های مجدد بیشتر (۶۵ درصد در برابر ۳۵ درصد،  $P=0/01$ ) و نیز مجموع دوره درمان طولانی‌تر ( $61 \pm 7$  ماه در مقایسه با  $27 \pm 4$  ماه،  $P<0/001$ ) نسبت به زنان غیر یائسه، قابل تشخیص می‌باشند. خطرات عوارض ناشی از داروها در سالمندان، نشان‌دهنده اهمیت استفاده از رژیم‌های درمانی ترکیبی است که از میزان استفاده از کورتیکواستروئیدها کم می‌کنند و مانع از برنامه‌های طولانی‌مدت درمان دوباره می‌شوند.

### درمان‌های کمکی پیشگیرانه در سالمندان

رژیم‌های درمانی، که به حفظ استخوان‌ها کمک می‌کنند، با کم کردن دوره اولیه درمان به هجده ماه یا کمتر و جلوگیری از برنامه‌های درمانی متداول با کورتیکواستروئیدها پس از عود، می‌توانند عوارض درمان در سالمندان را کاهش دهند.

روزانه ۱ تا ۱/۵ گرم کلسیم و ۴۰۰IU ویتامین D<sub>3</sub>، به همراه هفته‌ای ۷۰ میلی‌گرم آلدرونیت، درمان‌های کمکی مناسبی برای برنامه اصلی درمانی می‌باشند و علاوه بر این، یک برنامه ورزشی فعال هم برای حفظ قدرت اسکلتی لازم است.



از بیایی منظم تراکم استخوان در تمام بیماران تحت درمان با کورتیکواستروئیدها توجیه منطقی دارد و در صورتی که با وجود همه این اقدامات، باز هم تراکم استخوان کاهش بیابد، باید دوز پردنیزون را کاهش داد یا از داروهای جایگزین کورتیکواستروئیدها، نظیر آزاتیوپرین ( $2 \text{ mg/kg/day}$ ) یا ۶-مرکاپتوپورین ( $1/5 \text{ mg/kg/day}$ ) استفاده کرد.

درمان دراز مدت با آزاتیوپرین ( $2 \text{ mg/kg/day}$ )، رژیم ارجح در موارد عود پس از قطع دارو در سالمندان است که برای افرادی که به درمان مداوم نیاز دارند یا کسانی که نمی‌توانند کورتیکواستروئیدها را تحمل کنند نیز مناسب است. محدودیت‌های درمان با آزاتیوپرین، یکی شروع با تأخیر اثرات آن (سه ماه یا بیشتر) و دیگری مسیرهای آنزیمی واکنشی چندگانه متابولیسم آن است که ممکن است در صورت نقص تیوپورین متیل ترانسفراز تحت تأثیر قرار بگیرد.

واکسیناسیون سالمندانی که مستعد پذیرش عفونت‌های هیپاتیت A و هیپاتیت B می‌باشند، باید پیش از شروع درمان با کورتیکواستروئیدها مد نظر قرار گیرد. بر اساس مطالعات انجام‌شده، احتمال عفونت با HAV (۵۱ درصد) و HAV (۸۶ درصد) در بیماران مبتلا به بیماری کبدی اتوایمیون، زیاد و میزان بروز این عفونت‌ها ۱/۳ تا ۱/۴ در هر هزار نفر در سال است. در اروپا تنها ۱۱ درصد از افراد برای هیپاتیت B و ۱۳ درصد برای هیپاتیت A واکسینه شده‌اند و از سوی دیگر در اغلب افرادی که حین درمان سرکوبگر ایمنی تحت واکسیناسیون هیپاتیت B قرار گرفته‌اند، پاسخ به واکسن ضعیف است و یا اصلاً وجود ندارد. این مطالعات بیان اینکه واکسیناسیون قبل از درمان در مبتلایان به هیپاتیت اتوایمیون دست کم گرفته شده است، اضافه می‌کنند که واکسیناسیون زودهنگام، با جلوگیری از سوار شدن عفونت‌های ویروسی جدید و کاهش مرگ‌ومیر، می‌تواند عاقبت بالینی بیماری را بهبود بخشد.

### پیوند کبد بیماران سالمند

میزان بقای ۵ ساله بعد از پیوند کبد، در بیماران سالمندی که به‌درستی کاندید



انجام این عمل شده باشند، قابل مقایسه با بالغین جوان تر است (۸۰ درصد در بیماران ۶۰ تا ۶۵ساله، ۷۳ درصد در بیماران < ۶۵ سال و ۷۸ درصد در بیماران ۱۸ تا ۵۹ساله). بیماران مسن تر همچنین دوره‌های کمتری از پس زدن سلولی حاد را تجربه می‌کنند. با این توصیف، نگرانی‌های فراوانی که به صورت ضمنی تصمیم‌گیری برای عمل پیوند را در بیمارانی که از جهات دیگر کاندید مناسبی می‌باشند، دشوار کرده است، باید برطرف شوند.

## درمان مردان و زنان

استعداد افزایش‌یافته جنس مؤنث برای واکنش‌دهندگی ایمنی و هیپاتیت اتوایمیون، مؤید افزایش شدت بیماری و پیش‌آگهی بد نیست. مهم‌ترین نگرانی بالینی در رابطه با جنسیت، این است که تشخیص هیپاتیت اتوایمیون در مردان ممکن است مورد غفلت قرار گیرد که البته در حال حاضر معیارهای تشخیصی تدوین شده‌اند و سیستم‌های امتیازدهی، تشخیص بیماری را در مردان ممکن می‌کنند و به علاوه، استراتژی‌های درمان، اقدامات حمایتی و برنامه‌های مراقبتی بعد از تشخیص، اختصاص به جنس خاصی ندارند.

## حاملگی

عوارض آزمایشگاهی آزاتیوپرین در طی حاملگی، در مطالعه روی انسان دیده نشده‌اند؛ ولی برای هشدار دادن در مورد استفاده از آزاتیوپرین در دوره حاملگی کفایت می‌کنند. تاکنون مطالعه انسانی جامعی که ثابت‌کننده ایمن بودن استفاده از آزاتیوپرین در زنان باردار باشد، انجام نشده است و از طرف دیگر این دارو یک جزء الزامی در درمان هیپاتیت اتوایمیون به شمار نمی‌رود؛ در نتیجه به نظر می‌رسد که احتیاط در این باشد که با جایگزین کردن پردنیزون به جای آزاتیوپرین، میزان مواجهه جنین با آزاتیوپرین را در داخل رحم به حداقل برسانیم. از طرف دیگر، هیپاتیت اتوایمیون ممکن است که واقعاً در طی دوره بارداری بهتر شود و این بهتر شدن به نوبه خود می‌تواند اجازه کمتر کردن درمان سرکوب‌کننده ایمنی را هم بدهد. در حاملگی، محیط سیتوکینی به واسطه سطوح



بالای استروژن خون، از T-helper نوع یک سیتوتوکسیک به T-helper نوع دو ضدالتهاب تغییر وضعیت می‌دهد و به این ترتیب، امکان کاهش دوز دارو و یا حذف آن، که یک اقدام محافظتی مطلوب هم برای مادر و هم برای جنین است، فراهم می‌شود.

متأسفانه بعد از پایان حاملگی و با پایین آمدن سطوح خونی استروژن، هیپاتیت اتوایمیون معمولاً دوباره شعله‌ور می‌شود و محیط سیتوکین دوباره به Th1 سیتوتوکسیک تغییر وضعیت می‌دهد. میزان شعله‌ور شدن بیماری بعد از زایمان، در گزارش‌های مختلف ۱۲ تا ۸۶ درصد است؛ بنابراین با پیش‌بینی احتمال وقوع این موضوع، درمان‌های معمول باید به صورت پیشگیرانه، قبل از زایمان آغاز شوند و در تمام دوره پس از زایمان ادامه یابند.

زنان مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون را نباید از حاملگی ترسانند، اما باید در عین حال آن‌ها را از افزایش خطر تولد فرزند نارس و سقط جنین، بروز کم و طبیعی ناهنجاری‌های مادرزادی، داشتن انتخاب کاهش دوز آزاتیوپرین و یا قطع آن در طی حاملگی و امکان شعله‌ور شدن بیماری کبد پس از زایمان، آگاه کرد. آن‌ها همچنین به ارزیابی پزشکی منظم و فعالانه در طی بارداری و پس از آن نیاز دارند.

## بیماری خفیف

راهنماهای درمان هیپاتیت اتوایمیون بر اساس نتایج سه کارآزمایی بالینی تهیه شده‌اند که بر بیماران مبتلا به بیماری شدید و سریعاً تهدیدکننده حیات تمرکز کرده بودند و از سوی دیگر راهنماهای درمان هیپاتیت اتوایمیون خفیف هم بیشتر بر مبنای مطالعاتی تهیه شده‌اند که طراحی برخی از این مطالعات به دلیل ناتوانی در خارج کردن موارد عفونت ویروسی، دچار محدودیت و نقص است. بنابراین منافع و مضرات درمان در بیماران مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون خفیف تاکنون به دقت ارزیابی نشده و این در حالی است که چنین بیمارانی در مراجعات کلینیکی شایع می‌باشند.

در بسیاری از موارد، خطر بالقوه پیشرفت بیماری خفیف درمان‌نشده به سمت



سیروز و نارسایی کبدی با مشاهده موارد بهبود خودبه‌خودی، دوره‌های درازمدت غیرفعال بودن بیماری و بقای طولانی (۸۰ درصد بعد از ۱۰ سال) نادیده گرفته می‌شود. علاوه بر این، امکان ایجاد عوارض جدی ناشی از داروها، که در حداقل ۱۴ درصد از بیماران تحت درمان دیده می‌شوند، اشتیاق برای درمان چنین بیمارانی را کاهش می‌دهد. نبود دستورالعمل‌های مدون برای درمان بیماران مبتلا به AIH خفیف و نیز نگرانی‌هایی که درباره عوارض جانبی داروها وجود دارد، باعث شده تا استراتژی‌های درمانی بسیار سلیقه‌ای و متناقضی برای این بیماران وجود داشته باشند.

هرچند عاقبت بالینی هیپاتیت اتوایمیون خفیف درمان‌نشده، از نوع شدید آن بهتر است، این به معنای پیش‌آگهی خوب آن نیست. در ۴ درصد از بیماران درمان‌نشده، در طی ۱۵ سال سیروز ایجاد می‌شود، احتمال ایجاد نارسایی کبدی و کارسینوم سلول کبدی وجود دارد، بیماران بدون علامت، غالباً (۲۶ تا ۷۰ درصد) علامت‌دار می‌شوند و میزان مرگ‌ومیر ۱۰ساله به ۱۰ درصد می‌رسد. فروکش کردن خودبه‌خود بیماری محتمل است، اما مبتلایان به هیپاتیت اتوایمیون خفیف درمان‌نشده نسبت به هم‌تایان درمان‌شده‌شان، کمتر (۱۲ درصد در برابر ۶۳ درصد و  $P=0/006$ ) و کندتر بهبود می‌یابند و میزان بقای ۱۰ساله‌شان هم کمتر است (۶۷ درصد در برابر ۹۸ درصد و  $P=0/01$ ). در نظر گرفتن سرعت فروکش کردن بیماری به جای شدت التهاب، می‌تواند در جلوگیری از پیشرفت بیماری خفیف، حائز اهمیت باشد و این جلوگیری، زمانی که بیماری به جای تحت نظر گرفته شدن درمان می‌شود، به شکل قابل اعتمادتری به دست می‌آید.

تظاهرات بالینی، آزمایشگاهی و بافت‌شناختی اولیه بیماری، پارامترهای قابل اعتمادی برای رد کردن مهاجم بودن بیماری نیستند و غیر از این، استفاده از معیارهای شدت AIH، که از مطالعات بسیار قدیمی اخذ شده‌اند، احتمالاً برای مبتلایانی که با معیارهای فعلی بیماری‌شان مشخص شده، دارای ارتباط و یا ارزش نیست. این‌گونه تردیدها، در مقاومت و اکراه پزشکان برای متفاوت کردن درمان مبتلایان به AIH خفیف بازتاب یافته است، به گونه‌ای که در یک



مطالعه گذشته‌نگر با بازه زمانی ۳۲ساله، دیده شد که ۸۵ درصد بیماران که در شروع بیماری، شاخص‌های آزمایشگاهی AIH خفیف را داشتند، همانند سایر بیماران، درمان شده بودند. تصمیم قطعی برای درمان AIH خفیف، منعکس‌کننده شک و تردیدی است که درباره عواقب کوتاه و بلندمدت چنین بیمارانی وجود دارد.

حد و مرز بالینی برای شروع درمان با کورتیکواستروئید هنوز معلوم نیست، ولی علی‌القاعده سطح آن نباید آن‌قدر بالا باشد که همه بیماران مبتلا به AIH خفیف یا بدون علامت را از شمول درمان خارج کند. شاید تمام تفاوت بین AIH شدید و خفیف این باشد که اولی نیاز به مداوای فوری دارد، ولی در دومی تنها پیگیری لازم است. میزان افزایش‌یافته مرگ‌ومیر در میان آن دسته از مردم که ناهنجاری‌های خفیفی در سطوح AST و ALT سرم دارند، دلیل قانع‌کننده دیگری برای اهمیت دادن به تغییرات مختصر آزمایشگاهی است.

در حال حاضر هیچ مشخصه‌ای وجود ندارد که به کمک آن بتوان با قطعیت افرادی را که در معرض خطر پیشرفت بیماری می‌باشند، شناسایی کرد. در عوض، انباشت تجارب، نه تنها درمان چنین بیمارانی را مورد تأیید قرار می‌دهد، بلکه اساساً وجود بیماری خفیف را نیز مورد سؤال قرار می‌دهد.

علامت اصلی هپاتیت اتوایمیون به لحاظ بافت‌شناختی، Interface Hepatitis است. این الگوی پاتولوژیک، که با فیروز پیشرونده کبد ارتباط داده شده است، هدف اصلی بیشتر استراتژی‌های درمانی می‌باشد. وضعیت بافت‌شناختی همه بیماران با Interface Hepatitis به سمت سیروز پیشرفت نمی‌کند، ولی در همه آن‌ها نیز این الگو ثابت نمی‌ماند.

احتمال تغییرات خودبه‌خودی میان الگوهای پاتولوژیک وجود دارد و Interface Hepatitis ممکن است به Bridging Necrosis، Multiacinar Necrosis، هپاتیت پورتال و یا به حالت بافت‌شناختی نرمال تبدیل شود. این تغییر و تبدیل‌ها ممکن است چندین بار و از وضعیت بدتر به بهتر و یا برعکس تکرار شوند. به این ترتیب ممکن است که شدت هپاتیت اتوایمیون به شکلی غیر قابل پیش‌بینی از غیرفعال یا خفیف به سمت شدید و مهاجم تغییر یابد و بنابراین، اطلاق بیماری خفیف



شاید تنها با یک وضعیت موقتی بالینی ارتباط داشته باشد.

ظهور خودبده‌خودی علائم بیماری در بسیاری از بیمارانی که در آغاز بدون علامت بوده‌اند، با تغییرات بافت‌شناختی، همبستگی بالینی نشان می‌دهد. ناپایداری تظاهرات بالینی و بافت‌شناختی هپاتیت اتوایمیون به نفع این ایده است که AIH خفیف دارای یک موجودیت دائمی نیست و اطلاق نام هپاتیت اتوایمیون خفیف اعتبار بالینی ندارد. با این پیش‌زمینه، معیارهای درمانی را که بر مبنای ادراک شدت بیماری در هر دوره زمانی مجزا تنظیم شده‌اند، باید جسورانه دانست؛ چرا که آن‌ها از درک ماهیت بی‌ثبات و موج‌فعالیت بیماری و نیز عدم ارتباط میان یافته‌های جزئی بالینی و آزمایشگاهی و رفتار گمراه‌کننده بافت‌شناختی بیماری عاجزند.

تا کارآزمایی‌های بالینی‌ای که درمان کردن را با عدم درمان مقایسه می‌کنند، انجام نشده است، استراتژی درمان مبتلایان مبتلا به AIH خفیف باید بر اساس درمان‌های رایج باشد. این موضوع، نگرانی درباره پیشرفت غیرمنتظره بیماری را از بین می‌برد. پاسخ به درمان با توجه به خفیف بودن التهاب کبد، احتمالاً به سرعت رخ می‌دهد و دوره کوتاه درمان هم قاعدتاً باید به‌خوبی تحمل شود. فیبروز کبد با طول مدت و میزان فعالیت التهابی ارتباط دارد و بر همین اساس از بین بردن التهاب طول‌کشیده، ولی خفیف کبد یک هدف درست است.

بی‌شک یک زیرمجموعه بی‌خطر از مبتلایان به هپاتیت اتوایمیون وجود دارد که هرچند درمان‌شان لازم نیست، بیماری در آن‌ها به شکل پنهان باقی می‌ماند. اغلب مبتلایان به AIH، فارغ از میزان فعال بودن بیماری در مراجعات اولیه، به دلیل بلا تکلیفی پزشکان درباره ماهیت خوش‌خیم بیماری خفیف یا بدون علامت و اینکه آیا بیماری در درازمدت هم خفیف باقی خواهد ماند یا خیر، تحت درمان قرار می‌گیرند.

بیماری خفیف در صورتی که درمان نشود، باید تحت نظر و پیگیری دقیق قرار گیرد و اگر علائم پیشرفت کردند و یا آزمون‌های عملکرد کبد، غیر طبیعی باقی ماندند، بیوپسی مجدد کبد، بعد از ۲-۳ سال باید در نظر گرفته شود.



## References

1. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. In: Feldmann M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's gastroenterology and liver disease. New York: Saunders Publications; 2010. PP.1461-76.
2. Czaja AJ. Special Clinical Challenges in Autoimmune Hepatitis: The Elderly, Males, Pregnancy, Mild Disease, Fulminant Onset, and Nonwhite Patients. *Semin Liver Dis.* 2009 Aug;29(3):315-30.
3. Mackay IR. Historical reflections on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(21): 3292-3300.
4. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010 Jun;51(6):2193-213.
5. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology.* 2010 Jul;139(1):58-72.e4.
6. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. *Hepat Res Treat.* 2011;2011:390916.
7. Mackay IR. Autoimmune Hepatitis: From the Clinic to the Diagnostics Laboratory. *LabMedicine.* 2011. 42(4): p. 224-233
8. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology.* 1997;25(3):541-7.
9. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH?. *Semin Liver Dis.* Aug 2009;29(3):297-306.
10. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* Jul 13 2011
11. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol.* 2011 Jan;46 Suppl 1:48-55.
12. Czaja AJ. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(8): 934-947.
13. Zhao L, Tang Y, You Z, Wang Q, Liang S, et al. Interleukin-17 Contributes to the Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis through Inducing Hepatic Interleukin-6 Expression. *PLoS ONE.* 2011; 6(4): e18909.
14. Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Mar;12(4):607-13.
15. Aggarwal N, Chopra S, Suri V, Sikka P, Dhiman RK, Chawla Y. Pregnancy outcome in women with autoimmune hepatitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Jul;284(1):19-23.
16. Manns MP, Strassburg CP. Therapeutic strategies for autoimmune hepatitis. *Dig Dis.* 2011;29(4):411-5.
17. Jothimani D, Cramp ME, Mitchell JD, Cross TJ. Treatment of autoimmune hepatitis: A review of current and evolving therapies. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Apr;26(4):619-27.
18. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4 Cholangiopathy. *Int J Hepatol.* 2012. doi:10.1155/2012/472376