

# ORIGINAL ARTICLE

## Clinical, Histopathological, Laboratory, and Elastographic Findings and Treatment Outcome in Patients with Autoimmune Hepatitis in Sari, Iran

Mahboobe Ebrahimi<sup>1</sup>,  
Hafez tirgar Fakheri<sup>2</sup>,  
Tarang Taghvaei<sup>3</sup>,  
Iradj Maleki<sup>3</sup>,  
Vahid Hosseini<sup>3</sup>,  
Arash Kazemi Veisari<sup>1</sup>,  
Zohre Bari<sup>1</sup>,  
Hajar Shokri-Afra<sup>4</sup>,  
Sepehr tirgar Fakheri<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Professor, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> PhD in Clinical Biochemistry, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>5</sup> General Physician, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 16, 2022 ; Accepted May 11, 2022)

### Abstract

**Background and purpose:** Autoimmune hepatitis is a chronic liver inflammatory disease of unknown etiology that is more common in women. The goal of this study was to investigate the clinical, histopathological, laboratory, and elastography findings and outcome in patients with autoimmune hepatitis and verifying the factors associated with treatment response in Sari, Iran.

**Materials and methods:** This research is a descriptive study in which demographic, clinical, histopathological, laboratory and elastographic information of 136 autoimmune hepatitis patients referred to Imam Khomeini Hospital and specialized gastrointestinal clinics in Sari during the years 2019-2021 was recorded in a pre-designed questionnaire.

**Results:** In the study of the relationship between demographic, laboratory, histopathological, elastographic, and clinical factors with response to treatment, only prothrombin time (PT) and platelet (PLT) count had a significant relationship with response to treatment ( $p < 0.05$ ). In fact, thrombocytopenia and high PT led to poor treatment response and high PT was associated with a higher probability of recurrence. There was also a significant relationship between cirrhosis and non-cirrhosis at the time of diagnosis with response to treatment ( $p < 0.05$ ). People with cirrhosis experienced less response to treatment. None of the factors mentioned were related to the new cirrhosis ( $p < 0.05$ ). In the study of the relationship between the results of the initial and subsequent liver fibroscan during the follow-up, the reduction of fibrosis following treatment was clearly seen.

**Conclusion:** Liver elastography is recommended for fibrosis evaluation during treatment and follow-up.

**Keywords:** Liver cirrhosis, Elastography, Treatment Failures, Remission Inductions, Recurrence

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (209): 163-174 (Persian).

**Corresponding Author:** Hafez tirgar Fakheri - Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: hafezfakheri@gmail.com)

## تظاهرات بالینی، آزمایشگاهی و هیستوپاتولوژیک، یافته‌های الاستوگرافی و پیامد درمان در بیماران هپاتیت اتوایمیون شهرستان ساری

محبوبه ابراهیمی<sup>۱</sup>  
حافظ تیرگر فاخری<sup>۲</sup>  
ترنگ تقوايی<sup>۳</sup>  
ایرج ملکی<sup>۳</sup>  
وحید حسینی<sup>۳</sup>  
آرش کاظمی ویسری<sup>۱</sup>  
زهره باری<sup>۱</sup>  
هاجر شکری افرا<sup>۴</sup>  
سپهر تیرگر فاخری<sup>۵</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** هپاتیت اتوایمیون یک بیماری التهابی مزمن کبدی با علت ناشناخته با ارجحیت وقوع در زنان می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی تظاهرات بالینی، آزمایشگاهی و هیستوپاتولوژیک، یافته‌های الاستوگرافی و پیامد درمان در بیماران هپاتیت اتوایمیون و بررسی عوامل مختلف در پاسخ به درمان در شهرستان ساری بود.

**مواد و روش‌ها:** این پژوهش یک مطالعه توصیفی است که در آن اطلاعات دموگرافیک، بالینی، هیستوپاتولوژی، آزمایشگاهی و الاستوگرافی ۱۳۶ بیمار هپاتیت خودایمن مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) و کلینیک‌های تخصصی گوارش ساری طی سال‌های ۱۳۹۸ تا ۱۴۰۰ در یک پرسشنامه از پیش طراحی شده ثبت شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد در بررسی ارتباط عوامل دموگرافیک، هیستوپاتولوژیک، الاستوگرافیک و بالینی با پاسخ به درمان تنها PT و PLT ارتباط معنی داری با پاسخ به درمان داشت ( $p < 0.05$ )، بدین صورت که سطح بلاکت با این و PT بالا با پاسخ به درمان کم تری همراهی داشت و PLT بالا با احتمال بیشتر عود همراهی داشت. همچنین بین سیروز و غیر سیروز بودن در زمان تشخیص بیماری ارتباط معنی داری با پاسخ به درمان وجود داشت ( $p < 0.05$ ). به طوری که افراد مبتلا به سیروز پاسخ به درمان کم تری را تجربه کردند. هیچ کدام از عوامل ذکر شده با سیروز جدید ارتباطی نداشتند. در بررسی ارتباط نتایج فیبرواسکن اولیه و بعدی در طی پیگیری کاهش فیروز به دنبال درمان در فیبرواسکن به طور واضح دیده شد.

**استنتاج:** یافته‌های این مطالعه به طور کلی نشان داد که می‌توان خودایمن یک روش ارزیابی فیروز در بیماران هپاتیت خودایمن در طی دوران درمان و پس از آن پیشنهاد کرد.

**واژه‌های کلیدی:** سیروز، الاستوگرافی، بهبودی، شکست درمان، عود

### مقدمه

هپاتیت خودایمن یک بیماری التهابی مزمن کبدی با علت ناشناخته می‌باشد که مشخصه آن اتوآنتی‌بادی‌های زن‌ها و اکثرا در سنین ۴۰ تا ۵۰ سالگی اتفاق می‌افتد(۱).

E-mail: hafezfakheri@gmail.com

مؤلف مسئول: حافظ تیرگر فاخری - ساری، مرکز بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۱. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، مرکز بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۲. استاد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، مرکز بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۳. دانشیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، مرکز بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۴. دکترای تخصصی بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، مرکز بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۵. پژوهش عمومی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، مرکز بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۱۱/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۱۲/۲۱

هپاتیت اتوایمیون، فیروز و حتی سیروز می‌تواند با درمان دارویی برگشت پذیر باشد و از طرفی اگر این بیماری درمان نشود، منجر به سیروز می‌شود. حتی در مطالعات ثابت شده است، علی‌رغم درمان، فیروز کبدی در ۲۵ درصد موارد پیشرفت می‌کند<sup>(۱۷)</sup>. در مطالعه ملک‌زاده و همکاران (۲۰۱۲) در میان ۸۰ بیماری که به بهبودی رسیده‌اند، ۳۳ درصد دچار سیروز شدند، در حالی که از نظر بیوشیمیایی در بهبودی بوده‌اند<sup>(۱۵)</sup>. طبق مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد مشخصات سنی، جنسی و بالینی بیماران اتوایمیون در ایران مشابه سایر کشورها می‌باشد، اما در مطالعات انجام شده در ایران میزان عود بیماری پس از درمان و میزان پاسخ به درمان کمی با هم متفاوت است. هدف از این مطالعه، بررسی تظاهرات بالینی، آزمایشگاهی و هیستوپاتولوژیک، یافته‌های الاستوگرافی و پیامد درمان در بیماران هپاتیت اتوایمیون و بررسی عوامل مختلف در پاسخ به درمان در شهرستان ساری بود. تاکنون در مازندران چنین مطالعه‌ای جهت بررسی بیماری هپاتیت اتوایمیون و پیامد درمان گزارش نشده است و یکی از اهداف مطالعه ما بررسی تغییر فیروز کبد با روش فیروواسکن در طی پیگیری بیماران درمان شده بوده است که تاکنون در ایران گزارش نشده است.

## مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه توصیفی بود که در آن تمام افراد هپاتیت اتوایمیون (AIH) تشخیص داده شده بر اساس معیار گروه بین المللی AIH که بر پایه شواهد بالینی، هیستولوژیکی (بیوپسی کبد)، سرولوژیکی است و یکی از اهداف مطالعه ما بررسی تغییر فیروز کبد با روش فیروواسکن در طی پیگیری بیماران درمان شده بوده است که تاکنون در ایران گزارش نشده است.

در حالی که شیوع آن بین ۴ تا ۲۵ در هر ۱۰۰ هزار نفر در جهان می‌باشد<sup>(۲۳)</sup>.

از نظر تظاهرات بالینی، هپاتیت اتوایمیون بسیار متنوع می‌باشد که از بی‌علامت تا عالیم نارساپی حاد کبدی تظاهر می‌یابد<sup>(۴)</sup>. برخی از بیماران عالیم غراختصاصی مثل خستگی، تهوع، درد شکم و درد مفاصل دارند<sup>(۵)</sup>. یک سوم افراد در زمان تشخیص سیروز دارند<sup>(۴)</sup>.

این بیماری، همپوشانی با بیماری‌هایی از قبیل کلائزیت اسکلروزان اولیه یا سیروز صفوایی اولیه دارد<sup>(۴)</sup>. این افراد در معرض ابتلا به بیماری‌های اتوایمیون دیگر مثل تیروییدیت اتوایمیون، آتریت روماتویید، دیابت تیپ یک، کولیت اولسراتیو، سلیاک و لوپوس اریتماتوزیز قرار دارند<sup>(۸)</sup>. افزایش گاما‌گلوبولین به خصوص IgG یکی از مشخصه‌های بیماری است، هر چند در همه بیماران افزایش نمی‌یابد<sup>(۱۲)</sup>. شواهد هیستولوژیک تپیکال شامل هپاتیت ایترفیس، ارتراح لنفوسیتیک یا لنفوپلاسموسیتیک در فضای پورت و گسترش به سمت لبول‌ها و تشکیل روزت می‌باشد. بر این اساس یک سیستم امتیازدهی برای تشخیص هپاتیت اتوایمیون توسط گروه بین المللی هپاتیت اتوایمیون (IAHG) در سال ۱۹۹۹ تعیین گردیده است که بر پایه اتوآنتی‌یادی‌ها، سطح ایمونو‌گلوبولین IgG و هیستولوژی کبدی و رد هپاتیت‌های ویروسی می‌باشد. بر این اساس در صورتی که امتیاز کل ۶ باشد، تشخیص هپاتیت اتوایمیون محتمل هست و در صورتی که امتیاز کل بیشتر مساوی ۷ باشد، تشخیص قطعی می‌گردد<sup>(۱۴)</sup>. تصمیم‌گیری برای درمان بیماران بر پایه شدت عالیم، میزان افزایش آمینوترانس‌فرازها و گاما‌گلوبولین، تظاهرات هیستولوژیک و عوارض بالقوه دارویی می‌باشد. درمان هپاتیت اتوایمیون بر پایه کورتیکواستروئید است و می‌تواند به صورت مونوتراپی یا در ترکیب با تیوپورین‌ها باشد. سیر پاسخ به درمان بیماران به صورت بهبودی یا پاسخ ناکافی به درمان، پیشرفت بیماری و شکست درمان و یا عدم تحمل دارو می‌باشد. در مطالعات نشان داده شده است که در

درمان از رویه لوجستیک نرم‌افزار SAS مورد آنالیز قرار گرفت. پروپوزال این طرح پژوهشی در مرکز تحقیقات گوارش و کبد تصویب شد و توسط کمیته اخلاق بیمارستان امام (ره) کد اخلاق دریافت کرد (IR.MAZUMS..REC.1397.1821).

## یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۳۶ بیمار براساس کرایتری تشخیصی بیماری (IAHG) و رد سایر علل کبدی وارد مطالعه شدند. هیچ‌کدام از بیماران سابقه‌ای از ابتلا به هپاتیت A نداشتند. میانگین سنی بیماران  $41/53 \pm 1/41$  سال با حداقل سنی ۱۰ سال و حداکثر سنی ۸۸ سال بودند. ۸۳/۱ درصد بیماران زن بودند. از نظر ابتلاء به بیماری‌های اتوایمیون خارج کبدی در بیماران مورد مطالعه، ۳۳/۸ درصد بیماران بیماری اتوایمیون دیگری داشته‌اند که بیشترین میزان بروز مربوط به کم کاری تیرویید ۱۴/۷ درصد (درصد) و سپس پرکاری تیرویید (۲/۹ درصد) و دیابت (۲/۲ درصد) بود (جدول شماره ۱). شیوع بیماری‌های اتوایمیون خارج کبدی در افراد درجه یک و دو بیماران به طور کل  $15/4$  درصد بوده که  $13/2$  درصد مربوط به اقوام درجه یک و  $2/2$  درصد مربوط به اقوام درجه دو بود و کم کاری تیرویید با شیوع  $8/1$  درصد، سپس دیابت  $2/8$  درصد) و بعد از آن کولیت اولسراتیو  $1/5$  درصد) بیشترین بیماری‌ها را شامل می‌شدند.

نتایج نشان داد که  $31/6$  درصد بیماران تظاهر حاد بیماری و  $19/1$  درصد تظاهر مزمن و  $22/8$  درصد  $31$  بیمار (سیروز داشتند. در این برسی‌ها،  $3$  بیمار تظاهر فولمینانت داشته‌اند که با زردی و افراش بیش از  $20$  برابری آمینوتانسفرازها و افزایش PT بستری شدند و هر سه بیمار به دنبال درمان به بهبودی رسیدند. از نظر بروز تظاهرات بالینی در زمان تشخیص بیماری،  $35/3$  درصد ( $48$  بیمار) بدون علامت و  $26$  درصد افراد با زردی،  $7/9$  درصد با خارش،  $2/2$  درصد با خارش و زردی،  $23/5$  درصد با تظاهرات خستگی و ضعف و بدن درد،  $2/2$

پرسشنامه‌ای که بدین منظور طراحی شد، ثبت گردید. این اطلاعات به تفضیل شامل خصوصیات دموگرافیک (سن، جنس، BMI، علائم اولیه بیماری)، سابقه بیماری اتوایمیون دیگر، سابقه سندروم همپوشانی، نتایج مارکرهای ایمونولوژیک (در ابتدای تشخیص)، آزمایشات بیوشیمیایی (عملکرد کبد و کلیوی و ... در ابتدای تشخیص) و یافته‌های هیستولوژیک کبدی، نوع داروی مصرفی و عوارض جانبی داروها ثبت شد. این بیماران به‌طور منظم و دوره‌ای هر سه ماه توسط پزشک معالج خود ویزیت می‌شدند و از نظر سازگاری به داروها، پاسخ به درمان، عوارض درمان دارویی، عوارض بیماری مثل واریس مری، آسیت، انسفالوپاتی، پریتونیت باکتریایی خود به خودی بررسی شده و در برخی از بیماران به صورت دوره‌ای فیروواسکن جهت ارزیابی فیروز کبدی انجام شد و شدت سفتی کبد براساس امتیازبندی METAVIR مشخص شد. فیروواسکن توسط یک پروب سونوگرافی و یک ویراتور عمل می‌کند. پروب بر روی سطح پوست کبد در فضای بین‌دندنهای قرار گرفته و سپس امواج ارتعاشی توسط پروب به بافت کبد جهت ارزیابی الاستیسیته کبد ارسال می‌شود و با امواج برگشته کبد می‌توان درجه سفتی و فیروز کبد را تعیین کرد. دستگاه فیروواسکن مورد استفاده مدل اکوسنس  $500$  ساخت کشور فرانسه می‌باشد که مقادیر به دست آمده به کیلوپاسکال گزارش خواهد شد. در نهایت اطلاعات بالینی، آزمایشگاهی، الاستوگرافی دوره‌ای بیماران جهت تعیین نوع پاسخ به درمان و عوارض از طریق پرونده‌های موجود و همچنین تماس تلفنی برای تکمیل اطلاعات مورد نیاز صورت گرفت. با توجه به نادر بودن بیماری، حجم نمونه بر اساس تعداد کل بیماران مراجعه کننده به مرکز درمانی اساتید گوارش شهرستان ساری مراجعه داشته‌اند بوده است. در نهایت اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمون‌های آماری توصیفی شامل تعیین درصد و فراوانی و برای بررسی ارتباط بین متغیرهای مورد مطالعه و پاسخ به

فیرواسکن کبد (جهت ارزیابی سفتی و فیروز کبدی) در ۸۱ بیمار در زمان تشخیص بیماری انجام شد که ۳۷ درصد آن‌ها F4 (حداقل ۱۱/۷ KPA) و ۱۷/۳ درصد F0-F1 درصد آن‌ها F3 (۸/۸-۱۰/۳ KPA) و ۲۰/۹ درصد آن‌ها F3 (۷-۸ KPA) بودند. به صورت دوره‌ای در طی درمان ۳۹ بیمار تحت فیرواسکن قرار گرفتند.

بیوپسی کبد جهت تشخیص و ارزیابی بافتی در ۸۱ بیمار ۵۹/۵ درصد) انجام شد و اطلاعات بافتی ۶۶ بیمار در دسترس بوده است. از نظر تقسیم بندی میزان فیروز بافتی مرحله ۱ و ۲، فیروز به منزله فیروز پورتال و مرحله ۳ و ۴ به منزله فیروز پل زننده و مرحله ۵ و ۶ به منزله فیروز پیشرفته و سیروز می‌باشد. فیروز پیشرفته در ۱۵/۱۵ درصد و فیروز درجه یک و دو در ۳۷/۸۸ درصد بیماران دیده شد. میزان فعالیت التهاب بافتی به صورت خفیف (درجه ۱-۷) و متوسط (۸-۱۳) و شدید (۱۴-۱۸) می‌باشد و تقریباً ۴۸/۵ درصد بیمارانی که تحت بیوپسی قرار گرفتند فعالیت التهابی در حد متوسط داشته‌اند و کم ترین میزان فراوانی مربوط به التهاب شدید بافتی بود. همچنین ۹۴/۱ درصد بیماران تحت درمان ترکیبی با پردنیزولون و آزاتیپورین بودند در حالی که ۳ درصد بیماران تحت درمان مونوتراپی با پردنیزولون بودند و افرادی که ستدرم همپوشانی داشتند، داروی UDCA به درمان اضافه گردید. از ۱۳۶ بیمار، ۴ بیمار نیاز به درمان دارویی نداشتند و ۴۲/۴ درصد بیماران دچار عوارض دارویی شدند. چاقی (۱۱/۴ درصد) و افزایش قندخون (۹/۱ درصد) بیش ترین عوارض بودند. دو بیمار دچار نکروز آوسکولار استخوان در اثر عوارض کورتون شدند. از میان ۱۲۴ بیماری که سطح اولیه ANA در دسترس بود، ۶۵ بیمار (۵۲/۵ درصد) سطح مثبت داشته‌اند و ۱۲۳ بیمار IgG اولیه آن‌ها در دسترس بوده که ۱۰۲ بیمار (۸۳/۱) درصد گاماگلوبولین بالاتر از حد نرمال داشته‌اند. از میان ۱۱۳ بیماری که سطح اولیه ASMA آن‌ها مشخص بود، ۳۸ بیمار (۳۳/۶ درصد) سطح افزایش یافته داشتند.

درصد با بثورات جلدی، ۲/۲ درصد درد مفاصل و ۱/۵ درصد با کاهش وزن مراجعه کرده‌اند. ۳ بیمار (۲/۲ درصد) با آسیت و ادم یعنی علایم سیروز جبران نشده تظاهر کرده‌اند (جدول شماره ۱).

نتایج نشان داد ۱۶/۲ درصد افراد ستدرم همپوشانی داشتند که شامل ۱/۵ درصد (۲ بیمار) PSC و ۱۴/۷ درصد (۲۰ بیمار) AIH/PBC بودند. در میان افرادی که AIH/PBC داشتند، ۸۲/۳ درصد به بهبودی رسیدند. بر اساس آنالیز انجام شده افرادی که ستدرم همپوشانی داشتند، از نظر پاسخ به درمان تفاوت معنی‌داری با افراد AIH نداشته‌اند.

جدول شماره ۱: ویژگی‌های دموگرافیک و تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون

موارد	ویژگی
۴۱/۵۳	سن بیماران (سال) (میانگین)
۸۳/۱	زنان (درصد)
۶/۵	میانگین مدت پیگیری (سال)
۳/۹۶	مدت زمان طول کشیده برای تشخیص (ماه)
۴۶/۱	سن بیماران سیروزی (سال) (میانگین)
۳۱/۶	تظاهرات بیماری: (درصد)
۱۹/۱	حاد
۲۲/۸	مزمن
	سیروز
۱۵-u/I(up to 31)	AST(mean)
۱۵-u/I(up to 31)	ALT(mean)
۴۰.۰ u/l(up to 300)	ALK(mean)
۳۵/۳	تظاهرات بالینی: (درصد)
۲۶	بدون علامت
۹/۷	زردی
۲۳/۵	خوارش
	خشکی و بدن درد
۱۴/۷	بیماری اتوایمیون خارج کیدی: (درصد)
۲/۹	ک کاری تپروپید
۲/۲	پرکاری تپروپید
	دیابت
۱۴/۷	ستدرم همپوشان: (درصد)
۱/۵	PBC/AIH
	PSC/AIH

در این مطالعه که بر روی ۱۳۶ بیمار انجام شد، بر اساس کرایتری تشخیصی ساده شده توسط گروه بین‌المللی IAHG تشخیص بیماری به صورت قطعی در ۵۸ بیمار (۴۲/۷ درصد) و به صورت محتمل در ۷۸ بیمار (۵۷/۳ درصد) گذاشته شد. از میان افرادی که تشخیص محتمل داشته‌اند (امتیاز ۶)، ۷۸ درصد به درمان اولیه پاسخ داده‌اند و به تشخیص قطعی رسیدند اما در ۲۲ درصد موارد، بیماری علی‌رغم درمان، پیشرفت کرده است.

شد (جدول شماره ۲). میانگین سنی افراد مبتلا به سیروز جدید کمتر از افراد سیروز اولیه بوده است ( $32/8$  سال در مقابل  $46/1$  سال). میانگین مدت زمان ابتلا به سیروز در بیماران  $7/4$  سال (از  $2$  سال تا  $16$  سال) بوده است (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: نتایج پیامد درمان

نعداد(درصد)	پیامد بیماری
۷۸	بهبودی کامل بیوشیابی
۳۳	بهبودی نسبی
۱۸۷	شکست درمان
۱۸	عود
۴۵	پیوند
۳	مرگ
۱۵	هپاتوسولار کارسینوما
۱۲۵	سیروز جدید

میزان عود به دنبال بهبودی در کل  $18$  درصد  $18$  بیمار از  $100$  بیمار بهبود یافته بوده است. این افراد مجدداً تحت درمان قرار گرفتند و  $12$  بیمار ( $66/8$  درصد) به بهبودی رسیدند و  $2$  درصد  $33/2$  درصد (بیمار) به دلیل عودهای مکرر و مقاومت درمان چهار شکست درمان شدند و تحت درمان خط دوم (سیکلوسپورین یا سلسپت) قرار گرفتند که  $4$  نفر ( $7$  درصد) به بهبودی رسیدند و دو بیمار باقیمانده به سیروز جبران نشده چهار شدند که یک نفر از آن‌ها فوت کرد. در میان افرادی که به درمان اولیه پاسخ ندادند ( $18/7$  درصد)،  $7$  بیمار ( $30/8$  درصد) چهار سیروز جبران نشده شدند که از این میان،  $2$  نفر فوت شدند و دو نفر پیوند شدند. در مورد بیمارانی که تظاهر اولیه سیروز داشتند،  $48$  درصد به بهبودی کامل بیوشیمیابی رسیدند و  $52$  درصد پاسخ به درمان نداشتند که از این میان دو بیمار پیوند کرد و یک بیمار فوت شده و دو بیمار در سیروز جبران نشده بسر می‌برند. باقی بیماران ( $6$  بیمار) در شرایط سیروز جبران شده قرار دارند. در مورد بیمارانی که خط دوم درمان را دریافت کردند، یک مورد داروی سیکلوسپورین بی اثر بوده و مجدداً با دوز بالایی کورتون به بهبودی رسید. از میان  $6$  بیمار باقیمانده،  $5$  بیمار سیکلوسپورین و  $1$  بیمار سلسپت دریافت کرد و در نهایت  $4$  بیمار به بهبودی رسیدند.

مارکر AMA افزایش یافته در  $14$  درصد افراد دیده شد که در واقع مربوط به  $19$  بیمار (از  $20$  بیمار) مبتلا به سندرم همپوشانی (AIH/PBC) بود و تنها یک بیمار از این  $20$  بیمار، مبتلا AMA منفی در مقابل آلکالن فسفاتاز بالا همراه با یافته‌های کلستاز در پاتولوژی کبد داشت. سطح مارکر Anti LKM1 در  $4/4$  درصد افراد بالا بود. در بررسی آمینوترانسферازها نتایج نشان داد  $ALT$  در  $5/1$  درصد ( $7$  بیمار) طبیعی بود و بیش ترین فراوانی در افزایش بیش از دو برابری ( $23/5$  درصد  $32$  بیمار) و کمترین مربوط به افزایش یک تا دو برابری ( $9/6$  درصد  $13$  بیمار) بود. در بررسی نتایج مربوط به فراوانی  $AST$   $2/9$  درصد افراد سطح طبیعی داشتند و بیش ترین فراوانی در افزایش بیش از  $5$  برابری و افزایش بیش از  $10$  برابری ( $21/3$  درصد -  $29$  بیمار) بود.

میانگین ESR  $30$  بود. همچنین در نتایج مربوط به  $ALK$   $46/3$  درصد بیماران ( $63$  بیمار) سطح طبیعی و بیش ترین فراوانی در افزایش یک تا دو برابری دیده شد ( $30/1$  درصد -  $41$  بیمار). براساس نتایج آزمایشات اولیه،  $30/9$  درصد بیماران سطح افزایش یافته  $PT$  داشته‌اند. از  $132$  بیماری که نیاز به درمان داشتند،  $123$  بیمار تحت ویزیت منظم قرار گرفتند و  $81/3$  درصد پاسخ به درمان داشتند (بهبودی کامل بیوشیمیابی  $78$  درصد و بهبودی نسبی  $3/3$  درصد) و  $18/7$  درصد بیماران پاسخ به درمان نداشته‌اند.  $12/5$  درصد از افرادی که به بهبودی رسیدند، بعد از دوره نگهدارنده درمان قطع شده و در طی فالواپ چندین ساله عود نداشتند. میانگین مدت زمان طول کشیده جهت تشخیص بیماری  $3/96$  ماه و میانگین سنی بیماران سیروزی  $46/1$  سال و میانگین مدت زمان فالواپ بیماران  $5/6$  سال بوده است. از نظر سیروز،  $22/8$  درصد در زمان تشخیص و  $12/5$  درصد در طی دوران فالواپ چهار سیروز شدند. از نظر مرگ و میر،  $4$  بیمار فوت کردند. بر اساس نتایج،  $6$  بیمار پیوند شامل دو بیمار بدون نیاز به درمان شدند. دو نفر چهار هپاتوسولار کارسینوما شدند که یک نفر از آن‌ها پیوند

همان گونه که مشاهده می شود، هیچ کدام از عوامل مورد مطالعه ارتباط معنی داری با سیروز جدید نشان ندادند.

جدول شماره ۳: تجزیه و تحلیل اثرات عوامل مورد مطالعه بر پاسخ دهنده به درمان

Pr>ChiSq	Wald Chi-Square	Parameter
.۱۶	.۱۸۸	ANA
.۰۹	.۰۱۲	First fibroscan
.۰۳۰	.۲۳۵	ASMA
.۰۳۵	.۰۸۴	SPEP
<.۰۰۱	.۲۷۷	PLT
.۰۰۳	.۸۷۳	PT
.۰۱۰	.۱۰۵۸	AST
.۰۱۰	.۱۰۵۱	ALT
.۰۰۷	.۰۱۳	Bili Total
.۰۰۳	.۰۶۴	Sex
.۳۶	.۰۵	Age group
.۰۰۱	.۱۲۷۳	Cirrhosis/ non cirrhosis
.۰۰۶	.۱۲۷۹	Presenting Pattern
.۰۰۵	.۱۰۵	Pathologic Grade
.۰۰۸	.۲۹۴	Pathologic Stage
.۰۹۱	.۰۹۹	Fibroscan f/u
.۰۳۸۵	.۰۷۹۱	Overlap syndrom

جدول شماره ۴: تجزیه و تحلیل اثرات عوامل مورد مطالعه بر عود

Pr>ChiSq	Chi-Square	Parameter
.۰۰۰۰۷	.۰۰۲۳	ANA
.۰۰۰۰۰	.۰۰۰۶	Fibroscan first
.۰۰۰۹	.۰۱۷۱	ASMA
.۰۰۱۰	.۰۰۲۲	SPEP
.۰۰۱۴	.۰۰۷۴	PLT
.۰۰۱۹	.۰۰۱۸	PT
.۰۰۲۳	.۰۰۰۳	AST
.۰۰۲۹	.۰۰۰۴	ALT
.۰۰۲۵	.۰۰۱۱	Bili Total
.۰۰۲۵	.۰۰۰۳	Sex
.۰۰۲۷	.۰۰۰۶	Age group
.۰۰۲۸	.۰۰۰۷	Cirrhosis/non cirrhosis
.۰۰۲۹	.۰۰۰۸	Presenting Pattern
.۰۰۳۰	.۰۰۰۹	Pathologic Grade
.۰۰۳۵	.۰۰۰۹	Pathologic Stage
.۰۰۳۹	.۰۰۱۴	Fibroscan F/U

جدول شماره ۵: تجزیه و تحلیل اثرات عوامل مورد مطالعه بر سیروز جدید

Pr>ChiSq	Wald Chi-Square	Parameter
.۰۰۰۳	.۰۰۱۶	ANA
.۰۰۱۳	.۰۰۸۸	ASMA
.۰۰۷۸	.۰۰۸۱	SPEP
.۰۱۵۷	.۰۰۵۰	PLT
.۰۱۸۹	.۰۰۵۲	PT
.۰۲۸۷	.۰۰۷۰	AST
.۰۱۵۵	.۰۰۵۴	ALT
.۰۰۷۷	.۰۰۶۶	Bili Total
.۰۰۰۵	.۰۰۱۱	Sex
.۰۰۱۸	.۰۰۱۳	Age group
.۰۰۵۲	.۰۰۴۶	Presenting Pattern
.۰۰۲۵	.۰۰۵۹	Pathologic Grade
.۰۰۱۴	.۰۰۹۸	Pathologic Stage
.۰۰۶۴	.۰۰۲۳	ALP

و ۲ بیمار دچار سیروز غیرجبرانی شدند که منجر به مرگ یک بیمار گردید. نتایج تجزیه و تحلیل ارتباط عوامل مختلف مورد مطالعه با پاسخ به درمان در جدول شماره ۳ آمده است. همان گونه که مشاهده می شود ۲ بیمار دچار سیروز غیرسیروز بودند ( $P = 0.0001$ ) (PT) ( $P = 0.0001$ ) (PLT) ( $P = 0.0001$ ) (P) و الگوی بروز بیماری ( $P = 0.006$ ) به طور معنی داری پاسخ به درمان را تحت تاثیر قرار دادند. همچنین AST و ALT در سطح معنی داری ۱۰ درصد با پاسخ به درمان در ارتباط بودند. سایر عوامل مورد مطالعه ارتباط معنی داری با پاسخ به درمان نشان ندادند. زمانی که الگوی بروز بیماری به دو گروه سیروز و غیر سیروز طبقه بندی شد، نتایج نشان داد که ارتباط معنی داری بین الگوی بروز بیماری و پاسخ به درمان وجود داشت، به طوری که الگوی سیروزی به طور معنی داری در مقایسه با الگوی غیرسیروزی احتمال پاسخ به درمان کمتری را تجربه کرد ( $P = 0.001$ ). همچنین زمانی که الگوی بروز بیماری به صورت طبقه بندی شده مورد بررسی قرار گرفت (سیروز، فوق حاد و حاد، مزمن و بدون علامت)، ارتباط معنی داری بین الگوهای مختلف بروز و پاسخ به درمان وجود داشت، در افراد با الگوهای مختلف غیرسیروزی، بروز بیماری در مقایسه با افراد سیروزی پاسخ به درمان بهتری را نشان داد. در این میان افراد با الگوی تشخیصی حاد/ فوق حاد، بیشترین پاسخ به درمان را نسبت به افراد سیروزی داشتند، ولی بیماران با سیر مزمن، کمترین پاسخ به درمان را نسبت به دیگر بیماران غیرسیروزی نشان دادند. نتایج تجزیه و تحلیل ارتباط عوامل مختلف مورد مطالعه با عود در جدول شماره ۴ آمده است. همان گونه که مشاهده می شود، تنها PT به سطح معنی داری ارتباط با عود (recurrent) نزدیک شد ( $P = 0.06$ ). سایر عوامل مورد مطالعه ارتباط معنی داری با عود نشان ندادند. نتایج تجزیه و تحلیل ارتباط عوامل مختلف مورد مطالعه با عود در جدول شماره ۵ آمده است. Denovo cirrhosis

علت آن دو پیک سنی بروز بیماری می‌باشد. در مطالعه ما سن هیچ ارتباطی با سیروز اولیه یا موارد سیروز جدید نداشت و سن پاسخ به درمان را تحت تاثیر قرار نداد همانند آنچه که در مطالعه Baven-Pronk و همکاران نتیجه گیری شده است (۲۶). میزان بروز سندرم همپوشان در بین بیماران مطالعه ما (۱۶/۲ درصد) نزدیک به مطالعه ملک‌زاده (۲۶/۴ درصد) بود و مشابه مطالعه آن‌ها بیشترین بیماری مربوط به AIH/PBC بود. شیوع AIH/PSC در مطالعه ما مشابه مطالعه انجام شده در ژاپن و هند بود (۲/۲۲ درصد و ۱/۵ درصد) (۲۷،۲۸). طبق آنالیز انجام شده در مورد پاسخ به درمان در بین افراد مبتلا به سندرم همپوشان در مقایسه با هپاتیت اتوایمیون به تنها یک، همانند نتایج مطالعه ملک‌زاده (۱۵) تفاوتی از نظر پاسخ به درمان در بین بیماران مبتلا به سندرم همپوشان و بیماران هپاتیت اتوایمیون دیده نشد. بیشترین تظاهرات بیماری خستگی و زردی است که ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد را طبق مطالعات شامل می‌شود (۳۰، ۲۹) و نتایج مطالعه حاضر تایید کننده آن است. در مطالعه ما ۳۵/۳ درصد بیماران بی‌علامت بودند. مطابق با مطالعه برزیل که ۴۰ درصد افراد بی‌علامت بوده‌اند (۲۱). تظاهرات اتوایمیون خارج کبدی در ۲۲ تا ۵۰ درصد بیماران گزارش شده است (۱۶،۳۱) و در مطالعه ما ۳۳/۸ درصد افراد و نزدیک به مطالعات ملک‌زاده (۱۵) و دریانی (۲۰) به ترتیب ۳۹/۱ درصد و ۲۳/۱ درصد گزارش شده است. در مطالعه برزیل ۲۰ درصد بوده و بیشترین میزان مربوط به آرتیریت روماتویید و لوپوس و پسوریازیس بوده است (۲۱). در حالی که در مطالعه ما بیشترین بیماری کم کاری تیرویید (۱۴/۷ درصد) و بعد از آن پرکاری تیرویید و دیابت و سپس کولیت اولسر و آرتیریت روماتویید می‌باشند. تیروییدیت و دیابت بیشترین بیماری اتوایمیون در مطالعه ملک‌زاده بوده است (۱۵) علت این تفاوت آماری، احتمالاً به دلیل اختلافات ژنتیکی افراد می‌باشد.

آزمون دقیق فیشر نشان داده اختلاف فراوانی درجات فیبروز اندازه‌گیری شده با فیبرواسکن قبل و بعد از درمان از نظر آماری معنی دار می‌باشد ( $P = 0/03$ ) و نشان دهنده کاهش فیبروز به دنبال درمان موثر می‌باشد که در جدول شماره ۶ دیده می‌شود. همچنین بر اساس آنالیز فیشر هیچ ارتباط معنی داری بین نتایج دو سری فیبرواسکن از نظر استاندارز وجود نداشت.

جدول شماره ۶: بررسی ارتباط بین نتایج درجات فیبروز کبدی در فیبرواسکن‌های اولیه و فالو اپ

SITUATION by RATE					جدول
	RATE				SITUATION
Total	F4	F3	F2	F0-F1	
۴۹	۷	۵	۱۰	۱۷	First fibroscan
۳۲/۵۰	۵/۸۳	۴/۱۷	۸/۳۳	۱۴/۱۷	
	۱۷/۹۵	۱۲/۸۲	۲۵/۶۴	۴۳/۵۹	
	۱۸/۹۲	۲۶/۲۲	۳۳/۳۳	۰/۰	
۸۱	۳۰	۱۴	۲۰	۱۷	F/U Fibroscan
۵۷/۵۰	۲۵/۰۰	۱۱/۹۷	۱۹/۹۷	۱۶/۱۷	
	۳۷/۰۴	۱۷/۱۸	۲۲/۹۹	۲۱/۹۹	
	۸۱/۱۸	۷۳/۹۸	۶۶/۹۷	۵۰/۰	
۱۲۰	۳۷	۱۹	۳۰	۳۴	Total
۱۰۰/۱۰۰	۳۰/۰۳	۱۵/۰۳	۲۵/۰۰	۲۸/۰۳	

  

Statistics for Table of SITUATION by RATE			
Prob	Value	DF	Statistic
.۰/۴۲۱	۸/۱۸۰	۳	Chi-Square
.۰/۰۱۷	۸/۲۲۰۶	۳	Likelihood Ratio Chi-Square
.۰/۰۵۴	۷/۷۵۲۹	۱	Mantel-Haenszel Chi-Square
.۰/۲۶۱۴			Phi Coefficient
.۰/۲۵۲۹			Contingency Coefficient
.۰/۲۶۱۴			Cramer's V

Table Probability (P): .۰/۰۰۰۱

Pr <= .۰/۰۴۹

## بحث

همان‌طور که می‌دانیم بیماری هپاتیت اتوایمیون در زن‌ها شیوع بیشتری دارد. در مطالعه ما ۸۳/۱ درصد بیماران زن بودند که مشابه مطالعات انجام شده در برزیل و دو مطالعه در ایران بود (۲۰، ۲۱، ۱۵). میانگین سنی بیماران مطالعه ما  $۴۱/۵۳ \pm ۱/۴۱$  سال می‌باشد که نزدیک به نتایج مطالعات اروپایی و امریکایی بود که در اکثر مطالعات امریکای شمالی سن متوسط بین ۴۵ و ۴۷ سال (۲۲، ۲۳) و در مطالعات اروپایی ۴۷/۵ تا ۵۰ سال (۲۴، ۲۵) در مطالعه برزیل ۴۶/۲ سال میانگین سن ابتلا بود (۲۱). اما در مطالعات دریانی (۲۰) و ملک‌زاده (۱۵) میانگین سن ابتلا ۲۹ سال با انحراف معیار ۱۵ سال گزارش شده است و

در صد گزارش شده است (۱۵۲۰). در مطالعه ما هیچ کدام از متغیرهای دموگرافیک بالینی و بیوشیمیایی و ازمایشگاهی ارتباطی با عود نداشته‌اند به جز PT مختلف که با احتمال بیشتر عود همراهی دارد. در این مطالعه، ۵۲/۵ درصد ANA و ۳۳/۶ درصد ASMA مثبت و ۴/۴ درصد مثبت بودند. به طور کلی تقریباً مشابه مطالعات ایرانی است اما فراوانی مارکرهای ASMA در مطالعات ایرانی در مطالعات امریکایی و برزیل مشابه ما می‌باشد ALKM1 اما در مطالعات اروپایی تا ۲۰ درصد نیز دیده می‌شود (۴۰-۱۵۲۰۲۱۲۲۹۳۸).

بیماران با همایت اتوایمیون در معرض هپاتوسلولار کارسینوما هستند بخصوص اگر سیروز داشته باشند. در مطالعه ما، دو مورد هپاتوسلولار کارسینوم دیده شد که یک مورد تحت پیوند کبد قرار گرفت، اما در مطالعات دیگر دیده نشد. یکی از دلایل آن پیگیری طولانی مدت بیماران مورد مطالعه می‌باشد (۱۵۲۱). در مطالعه ملک‌زاده و همکاران (۲۰۱۲) در میان ۸۰ بیماری که به بهبودی رسیده‌اند، ۳۳ درصد دچار سیروز جبران شده شدند در حالی که از نظر بیوشیمیایی در بهبودی بوده‌اند (۱۵). به نظر می‌رسد ارزیابی منظم فیروز کبدی در بیماران همایت اتوایمیون اهمیت دارد چرا که فیروز پیشرونده منجر به سیروز و نارسایی کبد می‌شود (حتی در شرایط بهبودی بیوشیمیایی). بنابراین نیاز است تا پیشرفت یا پسرفت فیروز کبدی در پاسخ به درمان با روش‌های غیر تهاجمی قابل اعتماد و دقیق بررسی گردد که متدهای الاستوگرافی اولتراسوند برای تشخیص فیروز پیشرفت و سیروز تایید شده است. برای ارزش تاییدی الاستوگرافی (فیرواسکن) در تمایز مراحل مختلف فیروز کبدی میتوان به مطالعه ونگ و همکاران اشاره کرد در این مطالعه نشان داده شده میزان سفتی (فیروز) کبدی در فیرواسکن همخوانی واضحی با میزان فیروز بافتی دارد و فیرواسکن را به عنوان یک روش برای پیگیری درمان پیشنهاد کرده است (۱۸). کاهش فیروز (ارزیابی شده

مطالعات مختلف نشان دادند میزان سیروز به عنوان ظاهر اولیه بیماری در ۴۲ تا ۴۲ درصد بیماران است و برخی مطالعات نشان می‌دهد سروایوال بیماران سیروزی کاهش می‌یابد (۳۲-۳۵). در مطالعه ما ۲۲/۸ درصد (۳۱ نفر) و در مطالعه ملک زاده ۴۱/۲ درصد و در مطالعه برزیل ۳۷/۵ درصد ظاهر اولیه سیروز داشتند (۱۵۲۱) و احتمال دارد دلیل کمتر بودن سیروز اولیه در بیماران ما به دلیل انجام آزمایشات روئین بیشتر بیماران منطقه ما و مراجعه بیشتر به پزشک باشد.

در مطالعات دیگر میزان بروز حاد بیماری به صورت ۲۵ تا ۳۴ درصد همانند مطالعه ما گزارش شده است (۳۶۳۷). درصد بیماران ما به بهبودی اولیه بیوشیمیایی رسیدند و ۳/۴ درصد بهبودی نسبی و ۱۸/۷ درصد پاسخ به درمان ندادند. میزان بهبودی بیوشیمیایی در مطالعات دیگر ایرانی ۷۳-۷۸/۴ درصد مشابه ما بوده است و تقریباً مشابه دیگر مطالعات می‌باشد (۱۵۲۰۲۱). در مطالعه حاضر از بین بیمارانی که بهبودی یافتند، ۵ بیمار دچار سیروز جدید شدند (یعنی ۵ بیمار از ۱۰۰ بیمارانی که بهبودی اولیه رسیده بودند، معادل ۵ درصد؛ در حالی که در مطالعه ملک‌زاده ۳۳/۷ درصد بیمارانی که بهبودی اولیه رسیدند، دچار سیروز جدید شدند (۱۵). در مطالعه ما به این موضوع پرداخته شده که PT مختلف و PLT پایین با پاسخ به درمان کمتری همراهی دارد و باید به فکر پیوند باشیم. در تحلیل ارتباط عوامل مختلف از نظر الگوی سیروز در مقابل غیر سیروز به طور معنی‌داری پاسخ به درمان را تحت تاثیر قرار داد در حالی که در مطالعه ملک‌زاده و دیگر مطالعات بیان شده که سیروز اولیه پیامد درمان را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد (۱۵۲۰۳۲۳۳). البته این موضوع که نتایج حاصل از آنالیز در مطالعه ما ارتباط PT مختلف و PLT پایین با پاسخ به درمان کمتر همراهی دارد می‌تواند منعکس کننده سیروز و عوارض سیروز باشد و نتایج مربوط به ارتباط سیروز با پاسخ کمتر را شاید بتواند توجیه کند. میزان عود مشابه مطالعه دریانی می‌باشد که در مطالعه ملک‌زاده ۳۰

و مقاوم به درمان امکان‌پذیر خواهد شد. انجام فیبرواسکن جهت ارزیابی پیشرفت یا پسرفت فیبروز کبدی حتی در بیمارانی که به ظاهر به بهبودی رسیدند پیشنهاد می‌شود. از جمله محدودیت این مطالعه گذشته نگر بودن مطالعه هست که امکان دستیابی همه اطلاعات اولیه بیماران نبود.

## سپاسگزاری

از دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت همکاری در تهیه این مقاله کمال تقدير و تشکر به عمل می‌آید. مقاله حاضر حاصل پایان نامه دانشجویی مقطع فلورشیپ دانشجو دکتر محبوبه ابراهیمی می‌باشد.

توسط فیبرواسکن) در مطالعه ما با نتایج کاهش فیبروز بافی در مطالعه بروسن در ۲۰۱۷ و ملک‌زاده مطابقت دارد(۱۵).

نتایج مطالعه ما از نظر ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی و بیماری‌های همپوشان و اتوایمیون خارج کبدی و پاسخ به درمان مشابه مطالعات دیگر بوده است. درمان ترکیبی از آتیوپورین و پردنیزولون باعث بهبودی اکثریت افراد می‌شود اما برای کاهش ریسک پیشرفت فیبروز و سیروز لازم است بیماران پذیرش مناسبی به درمان داشته باشند و تحت درمان نگهدارنده قرار بگیرند و مکررا ویزیت شوند و این که با شروع به موقع درمان خط دوم احتمال بهبودی بیماران بیش از شکست درمان هست و این امر از طریق شناسایی زودهنگام موارد عود

## References

1. Sandusadee N, Sukepaisarnjaroen W, Suttipaimongkol T. Prognostic factors for remission, relapse, and treatment complications in type 1 autoimmune hepatitis. *Heliyon* 2020; 6(4): e03767.
2. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, et al. Population- based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(10): 1681-1686.
3. Igado JS, Vodonos A, Malnick S, Kriger O, Wilkof-Segev R, Delgado B, et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: A 15-year multicenter study. *J Dig Dis* 2013; 14(11): 611-618.
4. Dong Y, Potthoff A, Klinger C, Barreiros AP, Pietrawski D, Dietrich CF. Ultrasound findings in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2018; 24(15): 1583-1590.
5. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013; 382(9902): 1433-1444.
6. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(7): 625-631.
7. Anand L, Choudhury A, Bihari C, Sharma BC, Kumar M, Maiwall R, et al. Flare of autoimmune hepatitis causing acute on chronic liver failure: diagnosis and response to corticosteroid therapy. *Hepatology* 2019; 70(2): 587-596.
8. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(3): 208-213.
9. Villalta D, Girolami E, Alessio MG, Sorrentino MC, Tampozza M, Brusca I, et al. Autoantibody profiling in a cohort of pediatric and adult patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Lab Anal* 2016; 30(1): 41-46.

10. van Gerven NM, Bakker SF, de Boer YS, Witte BI, Bontkes H, van Nieuwkerk CM, et al. Seroprevalence of celiac disease in patients with autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(10): 1104-1107.
11. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(12): 1389-1395.
12. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis—update 2015. *J Hepatol* 2015; 62(1): S100-S111.
13. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(1): 57-63.
14. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009; 50(2): 538-545.
15. Malekzadeh Z, Haghazali S, Sepanlou SG, Vahedi H, Merat S, Sotoodeh M, et al. Clinical features and long term outcome of 102 treated autoimmune hepatitis patients. *Hepat Mon* 2012; 12(2): 92-99.
16. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2020; 72(2): 671-722.
17. Borssén ÅD, Palmqvist R, Kechagias S, Marschall H-U, Bergquist A, Rorsman F, et al. Histological improvement of liver fibrosis in well-treated patients with autoimmune hepatitis: A cohort study. *Medicine* 2017; 96(34): e7708.
18. Wang Q, Shen L, Qiu D, Bao H, Chen X, Zeng M, et al. Validation of transient elastography (Fibroscan) in assessment of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2011; 19(10): 782-784.
19. Malekzadeh R, Poustchi H. Fibroscan for assessing liver fibrosis: an acceptable alternative for liver biopsy: Fibroscan: an acceptable alternative for liver biopsy. *Hepat Mon* 2011; 11(3): 157-158.
20. Daryani NE, Mirmoumen S, Bahrami H, Mohammadi HR. Epidemiological indices of 39 subjects with autoimmune hepatitis and their response to treatment in Iran. *Govaresh Journal* 2001; 5(29-30): 135-140.
21. Fedrizzi RS, Coral GP, De Mattos AA, De Mattos ÁZ, Tovo CV. Evaluation of patients with autoimmune hepatitis in a specialized outpatient clinic in Southern Brazil. *Arq Gastroenterol* 2020; 57(4): 361-365.
22. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 110(3): 848-857.
23. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003; 23(2): 116-123.
24. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: A systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006; 45(4): 575-583.

25. Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, Antoniazzi S, Ferrara F, Carderi I, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(7): 1051-1057.
26. Baven-Pronk MA, Biewenga M, Van Silfhout JJ, van den Berg AP, van Buuren HR, Verwer BJ, et al. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9(6): 1-12.
27. Omagari K, Kinoshita H, Kato Y, Nakata K, Kanematsu T, Kusumoto Y, et al. Clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis in Nagasaki Prefecture, Japan. *J Gastroenterol* 1999; 34(2): 221-226.
28. Amarapurkar DN, Patel ND. Spectrum of autoimmune liver diseases in western India. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(12): 2112-2117.
29. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22(4): 317-324.
30. Thiele DL. Autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2005; 9(4): 635-646, vi.
31. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G, Cancado EL, Miura I, Pugliese R, et al. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(3): 300-305.
32. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(10): 1232-1240.
33. Grønbæk L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014; 60(3): 612-617.
34. Muratori P, Granito A, Quarneri C, Ferri S, Menichella R, Cassani F, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009; 50(6): 1210-1218.
35. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005; 42(1): 53-62.
36. Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46(9): 1136-1141.
37. Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatology Research* 2011; 41(6): 498-504.
38. Vázquez-García MN, Aláez C, Olivo A, Debaz H, Pérez-Luque E, Burguete A, et al. MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1998; 28(6): 985-990.
39. Strassburg CP, Manns MP. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22(4).
40. Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120(1): 239-249.