

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

Mahboobe Ebrahimi¹,
Hafez tirgar Fakheri²,
Tarang Taghvaci³,
Iradj Maleki³,
Vahid Hosseini³,
Arash Kazemi Veisari¹,
Zohre Bari¹,
Hajar Shokri-Afra⁴,
Sepehr tirgar Fakheri⁵

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

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

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

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

⁵ 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^۱
حافظ تیرگر فاخری^۲
ترنگ تقوایی^۳
ایرج ملکی^۳
وحید حسینی^۳
آرش کاظمی ویسری^۱
زهره باری^۱
هاجر شکری افرا^۴
سپهر تیرگر فاخری^۵

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، آزمایشگاهی، هیستوپاتولوژیک، الاستوگرافیک و بالینی با پاسخ به درمان تنها PT و PLT ارتباط معنی‌داری با پاسخ به درمان داشت ($p < 0/05$)، بدین صورت که سطح پلاکت پایین و PT بالا با پاسخ به درمان کم‌تری همراهی داشت و PT بالا با احتمال بیشتر عود همراهی داشت. همچنین بین سیروز و غیر سیروز بودن در زمان تشخیص بیماری ارتباط معنی‌داری با پاسخ به درمان وجود داشت ($p < 0/05$). به‌طوری که افراد مبتلا به سیروز پاسخ به درمان کم‌تری 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 به‌طور واضح دیده شد.

استنتاج: یافته‌های این مطالعه به‌طور کلی نشان داد که می‌توان فیبرواسکن کبد را به عنوان 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 در گردش و افزایش سطح گلوبولین سرم می‌باشد. غالباً در زن‌ها و اکثراً 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. پزشک 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: ۱۴۰۱/۲/۲۱

در حالی که شیوع آن بین ۴ تا ۲۵ در هر ۱۰۰ هزار نفر در جهان می باشد (۲۳).

از نظر تظاهرات بالینی، هپاتیت اتوایمیون بسیار متنوع می باشد که از بی علامت تا علایم نارسایی حاد کبدی تظاهر می یابد (۴). برخی از بیماران علایم غیر اختصاصی مثل خستگی، تهوع، درد شکم و درد مفاصل دارند (۵). یک سوم افراد در زمان تشخیص سیروز دارند (۴).

این بیماری، همپوشانی با بیماری هایی از قبیل کلاتریت اسکروزان اولیه یا سیروز صفراوی اولیه دارد (۴). این افراد در معرض ابتلا به بیماری های اتوایمیون دیگر مثل تیرویدیت اتوایمیون، آرتریت روماتوئید، دیابت تیپ یک، کویت اولسراتیو، سلیاک و لوپوس اریتماتوزیز قرار دارند (۸). افزایش گاماگلوبولین به خصوص IgG یکی از مشخصه های بیماری است، هرچند در همه بیماران افزایش نمی یابد (۱۲). شواهد هیستولوژیک تیپیکال شامل هپاتیت اینترفیس، ارتشاح لنفوسیتیک یا لنفوپلاسموسیتیک در فضای پورت و گسترش به سمت لبول ها و تشکیل روزت می باشد. 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 اتوآنتی بادی ها، سطح ایمونوگلوبولین IgG و هیستولوژی کبدی و رد هپاتیت های ویروسی می باشد. 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 می گردد (۱۴). تصمیم گیری برای درمان بیماران بر پایه شدت علایم، میزان افزایش آمینوترانسفرازها و گاماگلوبولین، تظاهرات هیستولوژیک و عوارض بالقوه دارویی می باشد. درمان هپاتیت اتوایمیون بر پایه کورتیکواستروئید است و می تواند به صورت مونوتراپی یا در ترکیب با تیوپورین ها باشد. سیر پاسخ به درمان بیماران به صورت بهبودی یا پاسخ ناکافی به درمان، پیشرفت بیماری و شکست درمان و یا عدم تحمل دارو می باشد. در مطالعات نشان داده شده است که در

هپاتیت اتوایمیون، فیروز و حتی سیروز می تواند با درمان دارویی برگشت پذیر باشد و از طرفی اگر این بیماری درمان نشود، منجر به سیروز می شود. حتی در مطالعات ثابت شده است، علی رغم درمان، فیروز کبدی در ۲۵ درصد موارد پیشرفت می کند (۱۷). در مطالعه ملک زاده و همکاران (۲۰۱۲) در میان ۸۰ بیماری که به بهبودی رسیده اند، ۳۳ درصد دچار سیروز شدند، در حالی که از نظر بیوشیمیایی در بهبودی بوده اند (۱۵). طبق مطالعات انجام شده به نظر می رسد مشخصات سنی، جنسی و بالینی بیماران اتوایمیون در ایران مشابه سایر کشورها می باشد، 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، یافته های الاستوگرافی و پیامد درمان در بیماران هپاتیت اتوایمیون و بررسی عوامل مختلف در پاسخ به درمان در شهرستان ساری بود. تاکنون در مازندران چنین مطالعه ای 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 روش ها

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)، سروتولوژیکی (SPEP، IgG، ALKMI، ASMA و ANA) و رد سایر بیماری ها مثل هپاتیت ویروسی (B و C)، ویلسون، هموکروماتوز، کبد چرب غیر الکلی و هپاتیت الکلی می باشد وارد مطالعه شدند. در طی سال های ۱۳۹۸ سال ۱۴۰۰ اطلاعات اولیه این بیماران از پرونده ایشان در مراکز ویزیت خصوصی و دولتی اساتید فوق گوارش دانشگاه مازندران شهرستان ساری استخراج و در یک

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).

یافته ها

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 هیپاتیت 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 ابتلا به بیماری‌های اتوایمون خارج کبدی در بیماران مورد مطالعه، ۳۳/۸ درصد بیماران بیماری اتوایمون دیگری داشته اند که بیشترین میزان بروز مربوط به کم کاری تیروئید (۱۴/۷ درصد) و سپس پرکاری تیروئید (۲/۹ درصد) و دیابت (۲/۲ درصد) بود (جدول شماره ۱). شیوع بیماری‌های اتوایمون خارج کبدی در افراد درجه یک و دو بیماران به طور کل ۱۵/۴ درصد بوده که ۱۳/۲ درصد مربوط به اقوام درجه یک و ۲/۲ درصد مربوط به اقوام درجه دو بود و کم کاری تیروئید با شیوع ۸/۱ درصد، سپس دیابت (۲/۸ درصد) و بعد از آن کولیت اولسراتیو (۱/۵ درصد) بیش ترین بیماری‌ها را شامل می شدند.

نتایج نشان داد که ۳۱/۶ درصد بیماران تظاهر حاد بیماری و ۱۹/۱ درصد تظاهر مزمن و ۲۲/۸ درصد (۳۱ بیمار) سیروز داشتند. در این بررسی‌ها، ۳ بیمار تظاهر فولمینانت داشته‌اند که با زردی و افزایش بیش از ۲۰ برابری آمینوترانسفرازها و افزایش PT بستری شدند و هر سه بیمار به دنبال درمان به بهبودی رسیدند. از نظر بروز تظاهرات بالینی در زمان تشخیص بیماری، ۳۵/۳ درصد (۴۸ بیمار) بدون علامت و ۲۶ درصد افراد با زردی، ۷/۹ درصد با خارش، ۲/۲ درصد با خارش و زردی، ۲۳/۵ درصد با تظاهرات خستگی و ضعف و بدن درد، ۲/۲

پرسشنامه‌ای که بدین منظور طراحی شد، ثبت گردید. این اطلاعات به تفصیل شامل خصوصیات دموگرافیک (سن، جنس، BMI، علائم اولیه بیماری)، سابقه بیماری اتوایمون دیگر، سابقه سندرم 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 به طور منظم و دوره‌ای هر سه ماه توسط پزشک معالج خود ویزیت می شدند و از نظر سازگاری به داروها، پاسخ به درمان، عوارض درمان دارویی، عوارض بیماری مثل واریس مری، آسیت، انسفالوپاتی، پرتوئیت باکتریایی خود به خودی بررسی شده و در برخی از بیماران به صورت دوره‌ای فیبرواسکن جهت ارزیابی فیروز کبدی انجام شد و شدت سفتی کبد براساس امتیازبندی METAVIR مشخص شد. فیبرواسکن توسط یک پروب سونوگرافی و یک ویراتور عمل می کند. پروب بر روی سطح پوست کبد در فضای بین‌نده‌ای قرار گرفته و سپس امواج ارتعاشی توسط پروب به بافت کبد جهت ارزیابی الاستیسیته کبد ارسال می شود و با امواج برگشتی کبد می توان درجه سفتی و فیروز کبد را تعیین کرد. دستگاه فیبرواسکن مورد استفاده مدل اکوسنس ۵۰۰ ساخت کشور فرانسه می باشد که مقادیر به دست آمده به کیلوپاسکال گزارش خواهند 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 مراکز درمانی اساتید گوارش شهرستان ساری مراجعه داشته اند 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

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 علائم سیروز جبران نشده تظاهر کرده‌اند (جدول شماره ۱).

نتایج نشان داد ۱۶/۲ درصد افراد سندرم همپوشانی داشتند که شامل ۱/۵ درصد (۲ بیمار) PSC و ۱۴/۷ درصد (۲۰ بیمار) PBC بودند. در میان افرادی که AIH/PBC داشتند، ۸۲/۳ درصد به بهبودی رسیدند. بر اساس آنالیز انجام شده افرادی که سندرم 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 هیپاتیت اتوایمیون

ویژگی	موارد
سن بیماران (سال) (میانگین)	۴۱/۵۳
زنان (درصد)	۸۳/۱
میانگین مدت پیگیری (سال)	۶/۵
مدت زمان طول کشیده برای تشخیص (ماه)	۳/۹۶
سن بیماران سیروزی (سال) (میانگین)	۴۶/۱
تظاهرات بیماری: (درصد)	
حاد	۳۱/۶
مزمن	۱۹/۱
سیروز	۲۲/۸
AST(mean)	۱۵۰ u/l (up to 31)
ALT(mean)	۱۵۰ u/l (up to 31)
ALK(mean)	۴۰۰ u/l (up to 300)
تظاهرات بالینی: (درصد)	
بدون علامت	۳۵/۳
زردی	۲۶
خارش	۹/۷
خستگی و بدن درد	۲۳/۵
بیماری اتوایمیون خارج کبدی: (درصد)	
کم کاری تیروئید	۱۴/۷
پرکاری تیروئید	۲/۹
دیابت	۲/۲
سندرم همپوشان: (درصد)	
PBC/AIH	۱۴/۷
PSC/AIH	۱/۵

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.

فیبرواسکن 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 F3 (۸/۸-۱۰/۳ KPA) و ۲۰/۹ درصد آن‌ها F0-F1 (۰-۷ KPA) و ۲۴/۷ درصد آن‌ها F2 (۷-۸ KPA) بودند. به صورت دوره‌ای در طی درمان ۳۹ بیمار تحت فیبرواسکن 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 زنده 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 کم‌ترین میزان فراوانی مربوط به التهاب شدید بافتی بود. همچنین ۹۴/۱ درصد بیماران تحت درمان ترکیبی با پردنیزولون و آزاتیوپورین بودند در حالی که ۳ درصد بیماران تحت درمان مونوتراپی با پردنیزولون بودند و افرادی که سندرم 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) بیش‌ترین عوارض بودند. دو بیمار دچار نکروز آواسکولار 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 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.

شد (جدول شماره ۲). میانگین سنی افراد مبتلا به سیروز جدید کم‌تر از افراد سیروز اولیه بوده است (۳۲/۸ سال در مقابل ۴۶/۱ سال). میانگین مدت زمان ابتلا به سیروز در بیماران ۷/۴ سال (از ۲ سال تا ۱۶ سال) بوده است (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: نتایج پیامد درمان

پیامد بیماری	تعداد (درصد)
بهبودی کامل بیوشیمیایی	۷۸
بهبودی نسبی	۳۳
شکست درمان	۱۸۷
عود	۱۸
پیوند	۴/۵
مرگ	۳
هیپاتوسلولار کارسینوما	۱/۵
سیروز جدید	۱۲/۵

میزان عود به دنبال بهبودی در کل ۱۸ درصد (۱۸ بیمار از ۱۰۰ بیمار بهبود یافته) بوده است. این افراد مجدداً تحت درمان قرار گرفتند و ۱۲ بیمار (۶۶/۸ درصد) به بهبودی رسیدند و ۳۳/۲ درصد (۶ بیمار) به دلیل عودهای مکرر و مقاومت درمان دچار شکست درمان شدند و تحت درمان خط دوم (سیکلوسپورین یا سلسپت) قرار گرفتند که ۴ نفر (۶۶/۷ درصد) به بهبودی رسیدند و دو بیمار باقیمانده به سیروز جبران نشده دچار شدند که یک نفر از آن‌ها فوت کرد. در میان افرادی که به درمان اولیه پاسخ ندادند (۱۸/۷ درصد)، ۷ بیمار (۳۰/۸ درصد) دچار سیروز جبران نشده شدند که از این میان، ۲ نفر فوت شدند و دو نفر پیوند شدند. در مورد بیمارانی که تظاهر اولیه سیروز داشتند، ۴۸ درصد به بهبودی کامل بیوشیمیایی رسیدند و ۵۲ درصد پاسخ به درمان نداشتند که از این میان دو بیمار پیوند کبد و یک بیمار فوت شده و دو بیمار در سیروز جبران نشده بسر می‌برند. باقی بیماران (۶ بیمار) در شرایط سیروز جبران شده قرار دارند. در مورد بیمارانی که خط دوم درمان را دریافت کردند، یک مورد داروی سیکلوسپورین بی‌اثر بوده و مجدداً با دوز بالای کورتون به بهبودی رسید. از میان ۶ بیمار باقیمانده، ۵ بیمار سیکلوسپورین و ۱ بیمار سلسپت دریافت کرد و در نهایت ۴ بیمار به بهبودی رسیدند

مارکر AMA افزایش یافته در ۱۴ درصد افراد دیده شد که در واقع مربوط به ۱۹ بیمار (از ۲۰ بیمار) مبتلا به سندرم همپوشانی (AIH/PBC) بود و تنها یک بیمار از این ۲۰ بیمار، مبتلا AMA منفی در مقابل آلکالان فسفاتاز بالا همراه با یافته‌های کلستاز در پاتولوژی کبد داشت. سطح مارکر Anti LKM1 در ۴/۴ درصد افراد بالا بود. در بررسی آمینوترانسفرازها نتایج نشان داد ALT در ۵/۱ درصد (۷ بیمار) طبیعی بود و بیش‌ترین فراوانی در افزایش بیش از ده برابری ۲۳/۵ درصد (۳۲ بیمار) و کم‌ترین مربوط به افزایش یک تا دو برابری (۹/۶ درصد-۱۳ بیمار) بود. در بررسی نتایج مربوط به فراوانی AST، ۲/۹ درصد افراد سطح طبیعی داشتند و بیش‌ترین فراوانی در افزایش بیش از ۵ برابری و افزایش بیش از ۱۰ برابری (۲۱/۳ درصد-۲۹ بیمار) بود.

میانگین ESR ۳۰ بود. همچنین در نتایج مربوط به ALK، ۴۶/۳ درصد بیماران (۶۳ بیمار) سطح طبیعی و بیش‌ترین فراوانی در افزایش یک تا دو برابری دیده شد (۳۰/۱ درصد-۴۱ بیمار). براساس نتایج آزمایشات اولیه، ۳۰/۹ درصد بیماران سطح افزایش یافته PT داشته‌اند. از ۱۳۲ بیماری که نیاز به درمان داشتند، ۱۲۳ بیمار تحت ویزیت منظم قرار گرفتند و ۸۱/۳ درصد پاسخ به درمان داشتند (بهبودی کامل بیوشیمیایی ۷۸ درصد و بهبودی نسبی ۳/۳ درصد) و ۱۸/۷ درصد بیماران پاسخ به درمان نداشته‌اند. ۱۲/۵ درصد از افرادی که به بهبودی رسیدند، بعد از دوره نگهدارنده درمان قطع شده و در طی فالوآپ چندین ساله عود نداشتند. میانگین مدت زمان طول کشیده جهت تشخیص بیماری ۳/۹۶ ماه و میانگین سنی بیماران سیروزی ۴۶/۱ سال و میانگین مدت زمان فالوآپ بیماران ۵/۶ سال بوده است. از نظر سیروز، ۲۲/۸ درصد در زمان تشخیص و ۱۲/۵ درصد در طی دوران فالوآپ دچار سیروز شدند. از نظر مرگ و میر، ۴ بیمار فوت کردند. بر اساس نتایج، ۶ بیمار پیوند (شامل دو بیمار بدون نیاز به درمان) شدند. دو نفر دچار هیپاتوسلولار 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 دهی

به درمان

Pr>ChiSq	Wald Chi-Square	Parameter
۰/۱۶	۱/۸۸	ANA
۰/۹۹	۰/۰۲	First fibroscan
۰/۳۰	۲/۳۵	ASMA
۰/۳۵	۰/۸۴	SPEP
<۰/۰۰۰۱	۲۰/۷۷	PLT
۰/۰۰۳	۸/۷۳	PT
۰/۱۰	۱۰/۵۸	AST
۰/۱۰	۱۰/۶۱	ALT
۰/۸۷	۰/۰۳	Bili Total
۰/۴۳	۰/۶۲	Sex
۳/۲۶	۰/۶۵	Age group
۰/۰۰۰۱	۱۴/۷۳	Cirrhosis/non cirrhosis
۰/۰۰۰۶	۱۴/۴۹	Presenting Pattern
۰/۵۹	۱/۰۵	Pathologic Grade
۰/۴۸	۲/۴۴	Pathologic Stage
۰/۹۱	۰/۹۹	Fibroscan f/u
۰/۳۸۰۵	۰/۷۶۹۱	Overlap syndrom

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

Pr > ChiSq	Chi-Square	Parameter
۰/۸۸۶۷	۰/۰۲۰۳	ANA
۰/۹۳۹۸۰	۰/۸۸۹۶	Fibroscan first
۰/۳۳۳۹	۲/۱۷۶۱	ASMA
۰/۱۹۱۹	۱/۰۰۳۲	SPEP
۰/۶۱۴۶	۰/۹۷۳۴	PLT
۰/۰۰۰۹	۳/۵۱۳۸	PT
۰/۶۸۳۳	۳/۵۵۸۳	AST
۰/۹۳۷۹	۱/۸۹۰۴	ALT
۰/۵۸۹۵	۰/۲۹۱۱	Bili Total
۰/۵۲۵۴	۰/۴۰۳۳	Sex
۰/۶۵۷۷	۳/۲۷۴۶	Age group
۰/۴۸۶۸	۰/۴۸۳۶	Cirrhosis/non cirrhosis
۰/۵۸۶۲	۲/۸۳۳۸	Presenting Pattern
۰/۵۸۶۰	۱/۰۳۵۰	Pathologic Grade
۰/۹۸۵۶	۰/۰۶۵۹	Pathologic Stage
۰/۸۴۱۹	۱/۴۱۴۴	Fibroscan F/U

جدول شماره ۵: تجزیه و تحلیل اثرات عوامل مورد مطالعه

بر سیروز جدید

Pr > ChiSq	Wald Chi-Square	Parameter
۱/۰۰۵۳	۰/۱۹۱۶	ANA
۰/۲۱۳۵	۰/۸۹۸۸	ASMA
۱/۰۰۷۸	۰/۵۸۳۱	SPEP
۰/۳۱۵۷	۰/۸۵۴۰	PLT
۱/۲۸۹۲	۰/۲۵۶۲	PT
۳/۲۸۷۵	۰/۷۷۲۰	AST
۷/۱۵۹۵	۰/۳۰۶۴	ALT
۰/۵۳۷۷	۰/۴۶۶۶	Bili Total
۰/۰۰۰۷۵	۰/۹۳۱۱	Sex
۹/۱۷۸۱	۰/۱۰۳۳	Age group
۴/۶۵۲۱	۰/۳۲۴۶	Presenting Pattern
۰/۳۲۰۵	۰/۸۵۱۹	Pathologic Grade
۲/۳۱۴۱	۰/۵۰۹۸	Pathologic Stage
۲/۴۶۱۴	۰/۷۸۲۳	ALP

و ۲ بیمار دچار سیروز غیر جبرانی 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 PLT ($P < 0/0001$)، PT ($P = 0/003$)، سیروز / غیر سیروز بودن ($P = 0/0001$) 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 غیر سیروزی احتمال پاسخ به درمان کم تری را تجربه کرد ($P = 0/0001$).

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 غیر سیروزی، بروز بیماری در مقایسه با افراد سیروزی پاسخ به درمان بهتری را نشان داد. در این میان افراد با الگوی تشخیصی حاد/ فوق حاد، بیش ترین پاسخ به درمان را نسبت به افراد سیروزی داشتند، ولی بیماران با سیر مزمن، کم ترین پاسخ به درمان را نسبت به دیگر بیماران غیر سیروزی 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 Denovo cirrhosis در جدول شماره ۵ آمده است.

آزمون دقیق فیشر نشان داده اختلاف فراوانی در جات فیروز اندازه گیری شده با فیبرواسکن قبل و بعد از درمان از نظر آماری معنی دار می باشد ($P=0/03$) و نشان دهنده کاهش فیروز به دنبال درمان موثر می باشد که در جدول شماره ۶ دیده می شود. همچنین بر اساس آنالیز فیشر هیچ ارتباط معنی داری بین نتایج دو سری فیبرواسکن از نظر استاتوز وجود نداشت.

جدول شماره ۶: بررسی ارتباط بین نتایج در جات فیروز کبدی در فیبرواسکن های اولیه و فالو اپ

جدول SITUATION by RATE					
SITUATION	RATE				Total
	F4	F3	F2	F0-F1	
First fibroscan	۱۷	۱۰	۵	۷	۳۹
	۱۴/۱۷	۸/۱۰	۴/۱۷	۵/۸۳	۳۲/۵۰
	۴۳/۵۹	۲۵/۶۴	۱۲/۸۲	۱۷/۹۵	
	۰/۰۰	۳۳/۳۳	۲۶/۳۲	۱۸/۹۲	
F/U Fibroscan	۱۷	۲۰	۱۴	۳۰	۸۱
	۱۴/۱۷	۱۶/۶۷	۱۱/۶۷	۲۵/۱۰۰	۶۷/۵۰
	۲۰/۹۹	۲۴/۶۹	۱۷/۲۸	۳۷/۱۰۴	
	۵۰/۱۰۰	۶۶/۶۷	۷۳/۶۸	۸۱/۱۰۸	
Total	۳۴	۳۰	۱۹	۳۷	۱۲۰
	۲۸/۳۳	۲۵/۱۰۰	۱۵/۸۳	۳۰/۸۳	۱۰۰/۱۰۰

Statistics for Table of SITUATION by RATE			
Prob	Value	DF	Statistic
۰/۰۴۲۱	۸/۱۹۸۰	۳	Chi-Square
۰/۰۴۱۷	۸/۲۲۰۶	۳	Likelihood Ratio Chi-Square
۰/۰۰۵۴	۷/۵۵۲۹	۱	Mantel-Haenszel Chi-Square
	۰/۲۶۱۴		Phi Coefficient
	۰/۲۵۲۹		Contingency Coefficient
	۰/۲۶۱۴		Cramer's V

Table Probability (P): ۰/۰۰۰۱

Pr <= ۰/۰۴۳۹

بحث

همان طور که می دانیم بیماری هیپاتیت اتوایمیون در زن ها شیوع بیش تری دارد. در مطالعه ما ۸۳/۱ درصد بیماران زن بودند که مشابه مطالعات انجام شده در برزیل و دو مطالعه در ایران بود (۲۰۲۱، ۱۵). میانگین سنی بیماران مطالعه ما $41/53 \pm 1/41$ سال می باشد که نزدیک به نتایج مطالعات اروپایی و امریکایی بود که در اکثر مطالعات امریکای شمالی سن متوسط بین ۴۵ و ۴۷ سال (۲۲۲۳) و در مطالعات اروپایی ۴۷/۵ تا ۵۰ سال (۲۴۲۵) و در مطالعه برزیل ۴۶/۲ سال میانگین سن ابتلا بود (۲۱). اما در مطالعات دریانی (۲۰) و ملک زاده (۱۵) میانگین سن ابتلا ۲۹ سال با انحراف معیار ۱۵ سال گزارش شده است و

علت آن دو پیک سنی بروز بیماری می باشد. 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 ملک زاده (۲۶/۴ درصد) بود و مشابه مطالعه آن ها بیش ترین 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) (۲۷۲۸). طبق آنالیز انجام شده در مورد پاسخ به درمان در بین افراد مبتلا به سندرم همپوشان در مقایسه با هیپاتیت اتوایمیون به تنهایی، همانند نتایج مطالعه ملک زاده (۱۵) تفاوتی از نظر پاسخ به درمان در بین بیماران مبتلا به سندرم همپوشان و بیماران هیپاتیت اتوایمیون دیده نشد. بیشترین تظاهرات بیماری خستگی و زردی است که ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد را طبق مطالعات شامل می شود (۳۰، ۲۹) و نتایج مطالعه حاضر تایید کننده آن است. در مطالعه ما ۳۵/۳ درصد بیماران بی علامت بودند. مطابق با مطالعه برزیل که ۴۰ درصد افراد بی علامت بوده اند (۲۱). تظاهرات اتوایمیون خارج کبدی در ۲۲ تا ۵۰ درصد بیماران گزارش شده است (۱۶۳۱) و در مطالعه ما ۳۳/۸ درصد افراد و نزدیک به مطالعات ملک زاده (۱۵) و دریانی (۲۰) به ترتیب ۳۹/۱ درصد و ۲۳/۱ درصد گزارش شده است. در مطالعه برزیل ۲۰ درصد بوده و بیش ترین میزان مربوط به آرتریت روماتوئید و لوپوس و پسونیازیس بوده است (۲۱). در حالی که در مطالعه ما بیش ترین بیماری کم کاری تیروئید (۱۴/۷ درصد) و بعد از آن پرکاری تیروئید و دیابت و سپس کولیت اولسرو و آرتریت روماتوئید می باشند. تیروئیدیت و دیابت بیش ترین بیماری اتوایمیون در مطالعه ملک زاده بوده است (۱۵) علت این تفاوت آماری، احتمالاً به دلیل اختلافات ژنتیکی افراد می باشد.

مطالعات مختلف نشان دادند میزان سیروز به عنوان تظاهر اولیه بیماری در ۲۶ تا ۴۲ درصد بیماران است و برخی مطالعات نشان می‌دهد سروایوال بیماران سیروزی کاهش می‌یابد (۳۵-۳۲). در مطالعه ما ۲۲/۸ درصد (۳۱ نفر) و در مطالعه ملک زاده ۴۱/۲ درصد و در مطالعه برزیل ۳۷/۵ درصد تظاهر اولیه سیروز داشتند (۱۵۲۱) و احتمال دارد دلیل کم‌تر بودن سیروز اولیه در بیماران ما به دلیل انجام آزمایشات روتین 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). ۷۸ 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 ۷۸/۴-۷۳ 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 به بهبودی اولیه رسیده بودند، معادل ۵ درصد)؛ در حالی که در مطالعه ملک‌زاده ۳۳/۷ درصد بیمارانی که به بهبودی اولیه رسیدند، دچار سیروز جدید شدند (۱۵). در مطالعه ما به این موضوع پرداخته شده که PT مختل 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 به‌طور 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 مختل و PLT پایین با پاسخ به درمان کمتر همراهی دارد می‌تواند منعکس‌کننده 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

درصد گزارش شده است (۱۵۲۰). در مطالعه ما هیچ‌کدام از متغیرهای دموگرافیک بالینی و بیوشیمیایی و آزمایشگاهی ارتباطی با عود نداشته‌اند به جز PT مختل که با احتمال بیشتر عود همراهی دارد. در این مطالعه، ۵۲/۵ درصد ANA و ۳۳/۶ درصد ASMA مثبت و ۴/۴ ALKMI درصد مثبت بودند. به‌طور کلی تقریباً مشابه مطالعات ایرانی است اما فراوانی مارکرهای ASMA و ANA در مطالعات خارجی بالاتر بوده است. فراوانی ALKMI در مطالعات امریکایی و برزیل مشابه ما می‌باشد اما در مطالعات اروپایی تا ۲۰ درصد نیز دیده می‌شود (۴۰-۱۵۲۰۲۱۲۳۲۹۳۸).

بیماران با هپاتیت اتوایمونیوم 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 هپاتیت اتوایمونیوم 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 متد الاستوگرافی اولتراسوند برای تشخیص فیروز پیشرفته و سیرز تایید شده است. برای ارزش تاییدی الاستوگرافی (فیبرواسکن) 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 فیبرواسکن همخوانی واضحی با میزان فیروز بافتی دارد و فیبرواسکن را به عنوان یک روش برای پیگیری درمان پیشنهاد کرده است (۱۸). کاهش فیروز (ارزیابی شده

و مقاوم به درمان امکانپذیر خواهد شد. انجام فیبرواسکن جهت ارزیابی پیشرفت یا پسرفت فیروز 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 تقدیر و تشکر به عمل می‌آید. مقاله حاضر حاصل پایان‌نامه دانشجویی مقطع فلوشیپ دانشجو دکتر محبوبه ابراهیمی می‌باشد.

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

نتایج مطالعه ما از نظر ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی و بیماری‌های همپوشان و اتوایمون 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 فیروز و سیروز لازم است بیماران پذیرش مناسبی به درمان داشته باشند و تحت درمان نگهدارنده قرار بگیرند و مکرراً 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 زود هنگام موارد عود

References

1. Sandusadee N, Sukeepaisarnjaroen W, Suttichaimongkol 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, Geary 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, Tampoia 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, Haghighzali S, Sepanlou SG, Vahedi H, Merat S, Sotoudeh 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 Âz, 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. Grønbaek 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, Quarneti 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.