



## موضوع مقاله: Autoimmune hepatitis

استاد راهنما : استاد صنعت

دانشجو: نگار امامی

1



www.nature.com/cmi

REVIEW ARTICLE OPEN

Check for updates

## Autoimmune hepatitis

Benedetta Terziroli Beretta-Piccoli<sup>1,2,3</sup>, Giorgina Mieli-Vergani<sup>3,4</sup> and Diego Vergani<sup>3,5</sup>

© The Author(s) 2021

Autoimmune hepatitis (AIH) is a T-cell mediated, inflammatory liver disease affecting all ages and characterized by female preponderance, elevated serum transaminase and immunoglobulin G levels, positive circulating autoantibodies, and presence of interface hepatitis at liver histology. AIH type 1, affecting both adults and children, is defined by positive anti-nuclear and/or anti-smooth muscle antibodies, while type 2 AIH, affecting mostly children, is defined by positive anti-liver-kidney microsomal type 1 and/or anti-liver cytosol type 1 antibody. While the autoantigens of type 2 AIH are well defined, being the cytochrome P4502D6 (CYP2D6) and the formiminotransferase cyclodeaminase (FTCD), in type 1 AIH they remain to be identified. AIH-1 predisposition is conferred by possession of the MHC class II HLA DRB1\*03 at all ages, while DRB1\*04 predisposes to late onset disease; AIH-2 is associated with possession of DRB1\*07 and DRB1\*03. The majority of patients responds well to standard immunosuppressive treatment, based on steroid and azathioprine; second- and third-line drugs should be considered in case of intolerance or insufficient response. This review offers a comprehensive overview of pathophysiological and clinical aspects of AIH.

**Keywords:** Autoimmune Hepatitis; Immunopathophysiology; Treatment; Genetic Predisposition

*Cellular & Molecular Immunology*; <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00768-8>

# معرفی:

- هپاتیت خودایمنی یا AIH بیماری التهابی مزمن کبدی است که در اثر حمله سیستم ایمنی به سلول‌های کبدی ایجاد می‌شود. این بیماری با اتوانتی بادی‌های در گردش و افزایش سطح گلوبولین سرم شناخته می‌شود. عامل اصلی ایجاد این بیماری ناشناخته است. این بیماری در خانم‌ها بیشتر است و تظاهرات گوناگون دارد در همه سنین می‌تواند رخ دهد.
- AIH با توجه به مشخصات سرولوژیکی به دو نوع تقسیم می‌شود: نوع 1 با ANA مشخص می‌شود و/یا SMA
- نوع ۲ با anti-LKM1 و anti-LC1

**Table 1.** Overview of the main clinical features of autoimmune liver diseases

	Sex distribution	Typical age at onset	Autoantibodies	Liver histology hallmark	Commonly associated extrahepatic conditions	First-line treatment
Autoimmune hepatitis	F > M	Childhood/adolescence; middle-age	ANA, SMA, anti-SLA, anti-LKM1, anti-LC1	Interface hepatitis	Autoimmune thyroid disease; type 1 diabetes; IgA deficiency	Corticosteroid ± azathioprine
Primary biliary cholangitis	F ≫ M	>45 years	AMA, ANA with rim-like or multiple nuclear dots patterns	Non-suppurative destructive cholangitis	Autoimmune thyroid disease; Sjögren syndrome	UDCA
Primary sclerosing cholangitis	M > F	25–40 years	pANNA	Portal inflammation, ductular proliferation	Inflammatory bowel disease	UDCA*, liver transplantation
Autoimmune sclerosing cholangitis	F = M	Mainly described in childhood	ANA, SMA, anti-SLA pANNA	Interface hepatitis and cholangiolitis	Inflammatory bowel disease; autoimmune thyroid disease; type 1 diabetes	Corticosteroid ± azathioprine and UDCA
Primary biliary cholangitis variant syndrome	F > M	>45 years	ANA, SMA + AMA	Non-suppurative destructive cholangitis and interface hepatitis	Autoimmune thyroid disease; Sjögren syndrome	corticosteroid ± azathioprine and UDCA
Primary sclerosing cholangitis variant syndrome	Unknown	Young adulthood	ANA, SMA, anti-SLA pANNA	Interface hepatitis and cholangiolitis	Inflammatory bowel disease	corticosteroid ± azathioprine and UDCA*

F female, M male, ANA anti-nuclear antibody, SMA anti-smooth muscle antibody, SLA soluble liver antigen, LKM1 liver kidney microsomal type 1, LC1 liver cytosol type 1, AMA anti-mitochondrial antibody, pANNA peripheral anti-nuclear neutrophil antibody, AIH autoimmune hepatitis, PBC primary biliary cholangitis, PSC primary sclerosing cholangitis, UDCA ursodeoxycholic acid

\*Unclear evidence of long-term benefit

# اپیدمیولوژی:

- AIH با تعریف بیماری نادر مطابقت دارد که کمتر از 200000 نفر در ایالات متحده و کمتر از 1 نفر از هر 2000 نفر در اتحادیه اروپا به آن مبتلا هستند. این بیماری در سراسر جهان و در همه قومیت ها رخ می دهد، اما اکثر از آسیا سرچشمه می گیرد.
- مطالعات اپیدمیولوژیک اولیه، که قبل از انتشار معیارهای تشخیصی انجام شده است، شیوع را از 0.1 تا 1.9 مورد در 100000 در کشورهای اروپایی و ژاپن گزارش می کند. مطالعات جدیدتر از اروپا، فراوانی بیماری را با بروز 1.1 تا 2.56 و شیوع بین 17.3 تا 18.3 در 100000 نفر گزارش می کنند. مطالعات انجام شده در سال های اخیر، بروز بیشتری را گزارش می کنند.
- یک مطالعه بزرگ مبتنی بر جمعیت مراقبت های اولیه از بریتانیا که اخیراً منتشر شده است، بروز سالانه AIH را 1.94/100000 نفر از سال 2002 تا 2016 گزارش کرده است، میانگین سن شروع بیماری در این مطالعه که فقط بزرگسالان را شامل می شد، از سال 2002 تا 2015 از 52 به 58 سال افزایش یافت.

# ریسک فاکتورها:

- جنسیت زن یک عامل خطر واضح برای AIH است: در تمام جمعیت ها، سه چهارم بیماران AIH زن هستند. (این ویژگی با اکثر بیماری های خودایمنی مشترک است) AIH همیشه باید در بیماران مسن مبتلا به بیماری حاد یا مزمن کبدی نیز مشکوک باشد. بیماران AIH که پس از 60 سالگی تشخیص داده شدند اغلب دچار سیروز هستند.
- گزارش شده است که عفونت های ویروسی یک عامل خطر برای AIH هستند هم چنین قرار گرفتن در معرض داروها، به ویژه نیتروفورانتوئین، مینوسیکلین، فاکتور نکروز ضد تومور آلفا و استاتین و مکمل های گیاهی، در افراد مستعد، ممکن است باعث بیماری کبدی ناشی از دارو شبیه AIH شود

# تظاهرات بالینی: (بزرگسالان)

- تظاهرات بالینی AIH در بزرگسالان بسیار ناهمگن است و از موارد بدون علامت تا نارسایی حاد کبدی را شامل می شود. نسبت بیماران بدون علامت بین مطالعات از یک در شش تا یک در سه متغیر است. آنها زمانی شناسایی می شوند که آزمایشات عملکرد کبد برای چک آپ انجام شود. این بیماران بافت شناسی کبدی مشابه افراد دارای علامت دارند و برای جلوگیری از پیشرفت بیماری نیاز به درمان دارند. شایع ترین تظاهرات بالینی: خستگی، آرتراژی، بی حالی، بی اشتها، کاهش وزن است. در زنان جوان، آمنوره یک علامت معمولی است. AIH می تواند در طول بارداری یا مدت کوتاهی پس از آن ظاهر شود، بیماری های خودایمنی خارج کبدی 20 تا 50 درصد از بیماران AIH را تحت تاثیر قرار می دهد و ممکن است تظاهرات بالینی اصلی در تشخیص باشد، بیماری خودایمنی تیروئید شایع ترین آن است.
- حدود یک سوم از بیماران AIH به طور حاد با زردی، خستگی شدید، حالت تهوع و درد شکمی مراجعه می کنند، که معیارهای AIH حاد شدید را برآورده می کند، با زردی و INR بین 1.5 و 2 در غیاب بیماری شناخته شده کبدی از قبل وجود دارد.
- یک سوم از بیماران بالغ در هنگام تشخیص سیروز دارند.

# تظاهرات بالینی: (کودکان) :

- دو سوم موارد AIH در کودکان AIH-1 است که معمولاً در دوران نوجوانی ظاهر می شود، در حالی که AIH-2 بر کودکان کوچکتر از جمله نوزادان تأثیر می گذارد. در کودکان دختر بیشتر است، با این حال، شروع حاد در کودکان شایع تر است .
- حدود 40 درصد از کودکان AIH-1 و 25 درصد از کودکان AIH-2 علائم خفیف و مشابه بزرگسالان دارند. به ندرت، کودکان با علائم و نشانه های سیروز و فشار خون پورتال مراجعه می کنند. تظاهرات بدون علامت به ندرت گزارش شده است.



# اتو آنتی بادی:

- اتوآنتی بادی ها علاوه بر معیار تشخیصی امکان تمایز انواع هپاتیت اتوایمیون را میدهد
- ANA و SMA نوع اول را نشان میدهد در حالی که anti-LKM-1 و anti-LC-1 نوع دوم را نشان میدهد
- با استفاده از روش الایزا میتوان اتو آنتی بادی ها را اندازه گیری نمود.

# اتو آنتی بادی:

**Table 2.** Diagnostic autoantibodies in autoimmune hepatitis

Autoantibody	Method of detection	Target antigen	Frequency in AIH		Clinical significance in AIH	Positivity in other diseases	Comments
			AIH-1	AIH-2			
ANA	IIF	Unknown in 1/3 of AIH patients. Histones, centromere, chromatin, double- and single-stranded DNA, cyclin-A and ribonucleoproteins	75%	Rare	Typical of AIH-1, coexisting with anti-SMA in 50% of AIH-1,	May be positive in a host of hepatic and extrahepatic diseases	Homogeneous IIF pattern in 2/3 of the cases; speckled in 1/3 of the cases. Multiple nuclear dots and rim-like IIF patterns are PBC-specific
SMA	IIF	Unknown in 20% Filamentous actin Desmin Vimentin	85–95%	Rare	Typical of AIH-1 at high titers; VG and VGT patterns are AIH-1 specific;	May be positive in a host of hepatic and extrahepatic diseases, particularly at low-titer and with V pattern	Titers correlate with disease activity
Anti-actin	Molecular assays	Filamentous actin	75%	Unknown	Typical for AIH-1 at high titers Usually coexists with SMA in AIH1	May be positive in a host of hepatic and extrahepatic diseases, particularly at low-titer	Sensitivity and specificity depend on the chosen cut off
Anti-LKM1	IIF Molecular assays	Cytochrome P4502D6 (CYP2D6)	Absent	Up to 90%	Diagnostic of AIH-2 in absence of HCV infection	HCV (up to 11%) Very rare in ASC	Titers correlate with disease activity;
Anti-LC1	IIF (masked in the presence of concomitant anti-LKM1) Molecular assays	formiminotransferase cyclodeaminase	Very rare	Up to 60%	Diagnostic of AIH-2 in absence of HCV infection; Combined with anti-LKM1 in 50% of the cases	HCV (rare) ASC	Titers correlate with disease activity
Anti-SLA	Molecular assays	O-phosphoseryl-tRNA: selenocysteine-tRNA synthase (SEPSECS)	20–30%	20–30%	Highly specific (98.9%)	HCV (very rare)	Present in up to 58% in AIH-1 and AIH-2 if tested by radioligand assays. Prognostic for aggressive disease
pANNA	IIF	Unknown	50–96%	Absent	May be the only serological marker in AIH-1	IBD PSC ASC	

ANA antinuclear-antibody, AIH autoimmune hepatitis, IIF indirect immunofluorescence, SMA smooth-muscle antibody, V vessel, VG vessel glomerular, VGT vessel glomerular tubular, LKM liver kidney microsomal, LC liver microsomal, SLA soluble liver antigen, pANNA peripheral anti-nuclear neutrophil antibodies, IBD inflammatory bowel disease, ASC autoimmune sclerosing cholangitis, PSC primary sclerosing cholangitis

# بیوپسی کبد :

- بیوپسی کبد برای تشخیص AIH ضروری است، تصویر بافت شناسی معمولاً یک انفیلتراسیون غلیظ تک هسته ای و سلول های پلازما در نواحی پورتال است که به سمت لوبول کبد گسترش می یابد و منجر به آسیب سلول های کبدی در حاشیه آن با فرسایش صفحه محدود می شود هیپاتوسیت های احاطه شده توسط سلول های التهابی متورم شده و دچار نکروز می شوند.
- قطرات هیالین AIH در سلول های کوپفر در کودکان ممکن است یک نشانگر تشخیصی مفید برای تشخیص AIH از سایر اشکال هیپاتیت مزمن باشد.
- بافت شناسی همچنین امکان ارزیابی میزان فیبروز را فراهم می کند و به شناسایی سندرم های همپوشانی یا وجود احتمالی بیماری های همراه مانند بیماری کبد چرب غیر الکلی کمک می کند.

# درمان:

- درمان استاندارد شامل پردنیزولون و آزاتیوپرین است و در 80 تا 90 درصد بیماران مؤثر است، بر اساس دستورالعمل‌ها دوز شروع در بزرگسالان از 0.5 تا 1 میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز را توصیه می‌کنند،
- پردنیزولون به تنهایی ۶۰ میلی‌گرم در روز و همراه با آزاتیوپرین ۴۰ میلی‌گرم تجویز می‌شود، دوز داروها بطور منظم با تنظیم ترانس آمینازها تنظیم می‌شود، لازم به تاکید است که درمان باید با در نظر گرفتن شدت بیماری، سن، تحمل دارو، بیماری‌های همراه و پاسخ، متناسب با هر بیمار باشد.
- کاهش سریع سطح سرمی ترانس آمینازها به صورت 80 درصد کاهش در 8 هفته اول درمان تعریف می‌شود، عادی شدن ترانس آمینازها را در هفته 26 پیش بینی می‌شود

# کرونا و هپاتیت اتوایمیون :

- خلاصه: اطلاعات کمی در مورد پیامدهای کرونا در بیماران مبتلا به هپاتیت خودایمیونی است. در این مقاله ما نشان می‌دهیم که علی‌رغم استفاده از داروهایی که سیستم ایمنی را سرکوب می‌کنند، به نظر نمی‌رسد که برای بیماران AIH در مقایسه با بیماران مبتلا به سایر اشکال بیماری کبدی و در مقایسه با بیماران بدون بیماری کبدی، خطر مرگ ناشی از COVID-19 را افزایش دهند.



با تشکر از توجه  
شما عزیزان