

## هیپاتیت اتوایمیون Autoimmune Hepatitis (AIH)

دکتر سپیده حق‌زلی

فلوی گوارش بیمارستان دکتر شریعتی تهران

### مقدمه:

طریق آزاد شدن لنفوکاین‌ها (lymphokines) اتفاق می‌افتد. البته نقش سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی (Cell-mediated antibody dependent Cytotoxicity) را نیز نباید از نظر دور داشت زیرا در نتیجه تولید IgG از پلاسما سل‌ها، کمپلکس آنتی‌ژن آنتی‌بادی را در سلول کبدی خواهیم داشت<sup>(۱,۲)</sup>.

### طبقه‌بندی و اتوانتی‌بادی‌ها

اتوانتی‌بادی‌های معمول در تشخیص و طبقه‌بندی این بیماری ANA, SMA, AntiLKM1 هستند که در واقع مارکرهای سرولوژیک هیپاتیت اتوایمیون می‌باشند. این اتوانتی‌بادی‌ها ارزش تشخیصی دارند اما به عنوان معیار پیش‌آگهی (پروگنوستیک) نمی‌توان از آنها سود جست. لذا در پی‌گیری پاسخ درمانی، ضرورتی برای تکرار آنها نیست.

ANA مارکر معمول تشخیصی است و همراه SMA در ۵۴٪ و به تنهایی در ۱۳٪ موارد دیده می‌شود.

SMA در ۸۷٪ بیماران دیده می‌شود و به تنهایی در ۳۰٪ بیماران مثبت می‌شود، لذا ارزش تشخیصی بیشتری دارد. LKM1Ab نیز در مواردی مثبت می‌شود که ANA و SMA منفی می‌شوند، یعنی در تیپ ۲ بیماری که در آمریکا ۵٪ موارد را تشکیل می‌دهد<sup>(۳)</sup>.

بر مبنای همین اتوانتی‌بادی‌ها سه نوع (تیپ) هیپاتیت اتوایمیون شناخته شده است که البته همه از نظر بالینی یا اتیولوژیک بر این تقسیم‌بندی صحتی ندارند زیرا تمام بیماران در صورت نیاز به درمان، باید درمان استاندارد را دریافت کنند. (جدول ۱)

در چند سال اخیر اتوانتی‌بادی‌های جدیدی که هنوز در مرحله تحقیقاتی قرار دارند و به صورت معمول مورد استفاده نیستند نیز شناسایی شده‌اند که به اختصار به آنها می‌پردازیم.

### (AAA) Anti Actin Antibody

در ۹۹٪ بیماران که این اتوانتی‌بادی مثبت است، SMA مثبت را نیز می‌توان یافت، برعکس تمام موارد SMA بر علیه این جزء سلول (Actin) نیست و بر علیه اجزاء دیگر عضله صاف، مانند Tubulin و ... می‌باشد این دسته از بیماران جوانتر هستند و کمتر به رمیسیون (Remission) می‌روند.

- 1 - ANA = Antinuclear antibody
- SMA = Smooth muscle antibody
- Anti LKM 1 = Anti liver kidney microsomal 1

هیپاتیت اتوایمیون که یکی از علل بیماری‌های مزمن کبدی است؛ بیماری ناشیایی است که بیشتر در خانم‌ها اتفاق می‌افتد. اولین بار این سندرم در دهه ۱۹۵۰ توسط Waldenström توصیف شد. او شکلی از هیپاتیت مزمن را در زنان جوان شرح داد که بعدها نام هیپاتیت اتوایمیون بر آن گذاشته شد<sup>(۱)</sup>. پس از او Zimmerman و همکاران وی یافته بافت‌شناسی این بیماری و انفیلتراسیون سلول‌های تک هسته‌ای را در فضای پورت، مطرح کردند و علت آن را پدیده «خود ایمنی» دانستند<sup>(۲)</sup>. جایگاه هیپاتیت اتوایمیون در حیطه بیماری‌های کبدی در حد قابل توجهی نبود، زیرا تصور می‌شد این بیماری بسیار نادر است و درمان دیگری غیر از درمان استاندارد (پردنیزولون یا بدون آزاتیوپرین) ندارد. ولی به مرور زمان این نظرات کمرنگ شد و امروزه به عنوان الگوی بیماری‌های خود ایمنی در پژوهش‌ها از آن یاد می‌کنند<sup>(۳)</sup>. مطابق یک بررسی در ایران ۱۶٪ بیماران مزمن کبدی به این بیماری مبتلا می‌شوند و در خانم‌ها ۱۰ برابر بیشتر دیده می‌شود<sup>(۴)</sup>.

### شیوع و اپیدمیولوژی:

تعیین شیوع یک بیماری در جامعه، نیاز به تشخیص صحیح آن دارد و ممکن است به دلیل خصوصیات بالینی این بیماری تعیین زمان شروع آن به صورت دقیق ممکن نباشد. به نظر می‌رسد اطلاعات امروز، نشان‌دهنده حداقل تعداد واقعی بیماران باشد. زیرا ۲۵٪ در دوره بدون علامت بیماری (Asymptomatic) کشف می‌شوند. آمارها در چند سال گذشته حاکی از آن است که در آمریکا و اروپای شمالی شیوع این بیماری از ۸ تا ۱۶/۹ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر بوده است<sup>(۳)</sup>. ولی در حال حاضر به نظر می‌رسد بیماران هیپاتیت اتوایمیون در آمریکا رقمی بیش از این باشد. لذا ارزیابی‌های آماری تعداد کمتر از حد واقعی را نشان می‌دهد<sup>(۵)</sup>.

### بیماری‌زایی (پاتوژنز):

هیپاتیت اتوایمیون توسط لنفوسیت CD4 که می‌تواند آنتی‌ژن خودی (self-antigen) را شناسایی کند شروع می‌شود و روند خودایمنی از طریق شباهت مولکولی (molecular mimicry) می‌تواند به دیگر آنتی‌ژن‌های خودی گسترش یابد و بیماری خود ایمنی بارز (overt) را ایجاد کند. به نظر می‌رسد ویروس‌ها نیز در شروع این بیماری با همان مکانیسم شباهت مولکولی دخیل باشند.

به طور خلاصه در مکانیسم این بیماری تخریب سلول توسط ایمنی سلولی (cell-mediated cytotoxicity) دخالت دارد و تحریک کبد از

**Abstract :**

**Autoimmune hepatitis**

Haghazali S. MD

Autoimmune hepatitis (AIH) is one of causes of chronic liver diseases. It is an unresolving inflammation of liver tissue and characterized by elevated transaminases, hypergammaglobulinemia, and circulating autoantibodies. The disorder occurs mostly in females (F:M ratio is 3.6 to 1) and is a relatively uncommon disorder with point prevalence of 8-16.8 per 100 000 population in western countries. Histologic hallmarks are interface hepatitis(also called piecemeal necrosis),and portal lymphoplasmacytic infiltration.

Dignostic criteria are based on excluding other etiologies of chronic liver disease,such as viral hepatitis(A,B,C), metabolic disorders eg Wilson disease,drug induced hepatitis and alcoholic liver disease.

Conventional autoantibodies are Antinuclear antibody (ANA), Smooth muscle antibody (SMA) and Anti liver kidney microsomal 1(Anti LKM1).

Some cases have combined clinical , laboratory or histologic features of Primary Biliary Cirrhosis(PBC) or Primary Sclerosing Cholangitis(PSC) with AIH and are known as overlap syndrome. Standard treatments of AIH as the most successful treated form of chronic hepatitis are based on immunosuppression with corticosteroids alone or in combination with azathioprine.

کبدی(هپاتوتوکسیک) به ویژه ایزونیازید، متی‌مازول، نیتروفوران‌توئین و متیل‌دوپا را مورد توجه قرار داد.

از این میان پس از دیدن چهره‌های بالینی بیماری، رد کردن عللی که بیشتر شبیه هیپاتیت اتوایمیون هستند به ویژه هیپاتیت دارویی، بیماری ویلسون و هیپاتیت C که حتی می‌توانند با مثبت شدن اتوآنتی‌بادی‌ها همراه باشند از اهمیت خاصی برخوردار است<sup>(۶)</sup>.

باید بدانیم که میزان آمینوترانسفرازها و گاماگلوبولین سرم، شدت درگیری بافتی را مشخص نمی‌کند و چه بسا بیمارانی هستند که میزان آمینوترانسفراز در آنها نرمال است. در تمام این موارد جهت تعیین شدت بیماری، نیاز شروع درمان دارویی و پی‌گیری پاسخ به درمان باید در صورت امکان بیوپسی کبد انجام شود؛ البته هیچکدام از یافته‌های بافت‌شناسی کبد خاص این بیماری نیست و نبودن ارتشاح پلاسماسل نیز این بیماری را رد نمی‌کند<sup>(۶،۳)</sup>.

**گروه بین‌المللی هیپاتیت اتوایمیون :**

جهت تشخیص بهتر این بیماری یک گروه از پزشکان در سال ۱۹۹۲ برای اولین بار در یک کنفرانس مبادرت به طراحی یک سیستم امتیازدهی (scoring) جهت هیپاتیت آن کردند. بعدها در سال ۱۹۹۸ این سیستم مجدداً ارزیابی و سیستم جدیدی پی‌ریزی شد که تا به امروز کاربرد دارد. این گروه از پزشکان (۴۰ نفر از ۱۷ کشور) به نام گروه بین‌المللی هیپاتیت اتوایمیون خوانده می‌شوند IAIGH

**Anti ASGPR (Anti Asialoglycoprotein receptor)**

این آنتی‌بادی در ۸۸٪ بیماران مثبت می‌باشد. به نظر می‌رسد که مارکر پاسخ بافتی به درمان است، میزان آن با فعالیت بیماری در حین درمان با کورتیکواستروئید تغییر می‌کند و لذا ارزش «پیش‌آگهی» دارد.

**Anti SLA/LP (Anti soluble liver antigen/liver pancreas)**

این اتوآنتی‌بادی ویژگی «specificity» بالایی برای هیپاتیت اتوایمیون دارد. و فقط در ۱٪ بیمارانی که بیماری کبدی «غیر خودایمنی» دارند مثبت می‌شود و هیچگاه در فردی با بیماری غیر کبدی دیده نمی‌شود.

**Anti -LC1 (Anti liver cytosol 1 )**

بیشتر در افراد جوانتر از ۲۰ سال دیده می‌شود و نشان‌دهنده پیشروی بیشتر بیماری به طرف سیروز است.

**: p-ANCA**

در ۹۰٪ موارد تیپ I مثبت است و در تیپ II دیده نمی‌شود. ارزش آن در بازنگری تشخیص بیمارانی است که آنان را به عنوان هیپاتیت مزمن بدون علت مشخص (cryptogenic chronic hepatitis) تشخیص داده‌ایم<sup>(۷،۶)</sup>.

عده‌ای بر این عقیده‌اند که تیپ ۳ همان تیپ ۱ است که انواع دیگری از اتوآنتی‌بادی‌ها در این گروه مثبت است و در واقع دو نوع هیپاتیت اتوایمیون وجود دارد.

**معیارهای تشخیصی:**

در حال حاضر به نظر می‌رسد که باید صرف نظر از سن، جنسیت، نژاد، این بیماری را در تشخیص افتراقی تمام بیماران هیپاتیت حاد و مزمن قرارداد<sup>(۴)</sup>. تظاهرات بیماری به صورت هیپاتیت حاد وحتی کشنده (Fulminant) می‌تواند بروز می‌کند و تأخیر تشخیص و درمان می‌تواند در ۴۰٪ این موارد منجر به مرگ شود.

هیپاتیت اتوایمیون بیشتر در خانم‌ها (نسبت زن به مرد ۳/۶ به ۱) اتفاق می‌افتد. از نظر آزمایشگاهی بیماران هیپرگاماگلوبولینی و افزایش آنزیم‌های کبدی دارند و ایکتر نیز ممکن است در بیماران دیده شود، در ضمن می‌توان اتوآنتی‌بادی‌ها را در سرم آنها مشخص نمود.

یافته‌های بافت‌شناسی در بیوپسی کبد عبارتند از interface hepatitis یا همان نکروز تکه‌ای (piecemeal necrosis) ، همراه با انفیلتراسیون پلاسماسل در فضای پورت<sup>(۸)</sup>. در تشخیص این بیماری باید علل ژنتیک و متابولیک (مانند کمبود آلفا-۱-آنتی‌تریپسین، هموکروماتوز، ویلسون)، بیماری فعال ویروسی (هیپاتیت A, B, C) را کنار گذاشت و تاریخچه مصرف الکل و داروهای با سمیت



(جدول ۱) تقسیم‌بندی انواع هیپاتیت اتوایمیون بر اساس اتوانتی‌بادی‌ها

انواع	تیپ ۱ (شایعترین نوع)	تیپ ۲	تیپ ۳
اتوانتی‌بادی‌ها	ANA, SMA	Anti-LKM1	Anti-SLA/LP
سن شروع	تمام سنین	۲-۱۴ سال	تمام سنین
اتوانتی‌بادی‌های همراه	, AntiActin, p-ANCA ASGPR-anti	Anti-LC1 , Anti-ASGPR	ANA, SMA, Anti-ASGPR
بیماری‌های همراه	تیروئیدیت، سینیوت، کولیت اولسرو	دیابت نوع ۱، تیروئیدیت-ویتیلیگو	تیروئیدیت، سینیوت، کولیت اولسرو

در موارد خفیف (Mild) درمان بر اساس چهره بیماری، سمیتوم‌ها و قضاوت بالینی پزشک صورت می‌گیرد اما در موارد شدید و متوسط اندیکاسیون قطعی درمان وجود دارد. اساس درمان در موارد بیماری پیشرفته کبدی (Decompensated liver disease) بر پیوند کبد است و در مواردی که علامت بالینی بارزی نداریم و التهاب فضای پورت (Portal Hepatitis) خفیف است نیازی به درمان نداریم<sup>(۸،۵)</sup>. افراد حامله یا کسانی که قصد حامله شدن دارند نیز از قاعده درمان مستثنی نیستند و کنتراندیکاسیون جهت درمان ایمونو-ساپرسیو (پردنیزولون با یا بدون آزاتیوپرین) در آنها وجود ندارد<sup>(۸)</sup>. به طور کلی در درمان این بیماران باید به عوارض کورتیکواستروئید توجه داشت و از ترکیبات کلسیم و ویتامین - د به همراه درمان استاندارد سود جست. عارضه کاهش رده‌های خونی در اثر مصرف آزاتیوپرین را باید با شمارش سلول‌های خونی (CBC) پی‌گیری کرد.

#### رژیم‌های درمانی:

پردنیزولون به تنهایی (تک درمانی) یا همراه با آزاتیوپرین به صورت ترکیبی (combination treatment) در درمان بیماری هیپاتیت اتوایمیون مؤثر است و در ۶۵٪ بیماران در طی ۱۸ ماه رمیسیون (remission) دیده می‌شود<sup>(۸،۵)</sup>. لازم به ذکر است که اکثریت صاحب‌نظران معتقدند بیمارانی که تشخیص هیپاتیت مزمن بدون علت مشخص (cryptogenic chronic hepatitis) برای آنها گذاشته شده است، کاندید درمان معمول کورتیکواستروئید هستند. این افراد چهره‌های بیماری هیپاتیت اتوایمیون را دارند ولی اتوانتی‌بادی آنها مثبت نیست. ولذا یک دوره روش تک درمانی را می‌توان در آنها آزمود<sup>(۹)</sup>. از آنجا که درمان ترکیبی، امکان استفاده از میزان کمتر پردنیزولون را فراهم می‌کند، درمان ارجح می‌باشد.

(International AutoImmune Hepatitis Group). باید یادآور شد در بیشتر موارد استفاده از این سیستم جهت تشخیص ضرورت ندارد ولی در ارزیابی موارد غیر معمول (Atypic) در بالغین کمک کننده است<sup>(۶)</sup>. (جدول ۲)

#### سندرم‌های واریانت (Variant syndromes):

۱۸٪ بیمارانی که بیماری کبدی اتوایمیون دارند به نام Variant syn خوانده می‌شوند. بیمارانی که چهره‌هایی از AIH و یک بیماری دیگر خودایمنی کبدی دارند، سندرم هم‌پوشانی (Overlap syndrome) و بیمارانی که چهره کاملاً مشخص و آشکار برای هیپاتیت اتوایمیون ندارند (outlier Syndrome) نامیده می‌شوند. این دو دسته کلاً موارد سندرم‌های واریانت را تشکیل می‌دهند<sup>(۹)</sup>. در بین سندرم‌های overlap، موارد AIH و سیروز صفراوی اولیه (Primary Biliary Cirrhosis)، AIH و کلانژیت اسکالروزان اولیه (Primary Sclerosing Cholangitis) قرار دارند. در بچه‌ها نیز همراهی PSC و AIH شایعتر است که به نام کلانژیت اسکالروزان اتوایمیون (Autoimmune sclerosing cholangitis) خوانده می‌شود. به طور کلی تشخیص سندرم واریانت زمانی مطرح می‌شود که ما در نمونه بیوپسی تغییرات صفراوی مانند Ductopenia (کاهش داکتول‌های صفراوی در فضای پورت) و Destructive cholangitis (کلانژیت تخریبی) را می‌بینیم و نموده‌های بالینی و آزمایشگاهی بارز دیگر بیماری‌های خودایمنی کبد مانند کلتاز را مشاهده می‌کنیم<sup>(۹،۶)</sup>.

#### اندیکاسیون‌های درمان:

مطالعات مختلف تأیید کرده‌اند که بهبود بالینی، بافت‌شناسی، و افزایش طول عمر پس از درمان با کورتیکواستروئید در هیپاتیت اتوایمیون وجود دارد. طول عمر ۲۰ ساله در بیماران درمان شده تا ۸۰٪ و تقریباً مشابه افراد هم‌سن و هم‌جنس می‌باشد.

(جدول ۲):

سیستم scoring برای موارد غیرمعمول تشخیصی (سال ۱۹۹۸) (۶)

امتیاز		طبقه بندی
+۲	مونث	جنسیت
-۲	بیش از ۳	نسبت ALP: AST ( or ALT) نسبت (نسبت آلکان فسفاتاز به حد اکثر نرمال تقسیم بر نسبت AST یا ALT به حداکثر نرمال)
۰	۱/۵ - ۳	
+۲	کمتر از ۱/۵	
+۳	بیش از ۲	نسبت گاما گلوبولین یا IgG به نرمال
+۲	۱/۵ - ۲	
+۱	۱ - ۱/۵	
۰	کمتر از ۱	
+۳	بیش از ۱/۸۰	تیتر ANA, SMA یا Anti LKM1
+۲	۱/۸۰	
+۱	۱/۴۰	
۰	کمتر از ۱/۴۰	
-۴	مثبت	AMA(Anti mitochondrial antibody)
-۳	مثبت	مارکرهای عفونت فعال ویروسی
+۳	منفی	
-۴	مثبت	داروهای هیپاتو توکسیک
+۱	منفی	
+۲	کمتر از ۲۵ گرم در روز	مصرف الکل
-۲	بیش از ۶۰ گرم در روز	
+۲	هر بیماری غیر کبدی با ماهیت ایمنی	بیماری های ایمونولوژیک همراه
+۲	Anti SLA/LP, AAA, Anti LC1,p-ANCA	اتو آنتی بادی های دیگر
+۳	Interface hepatitis-	یافته های بافت شناسی
+۱	- انفیلتراسیون لنفو پلاسمو سیتر	
+۱	- Rosetting سلولهای کبدی	
-۵	- هیچکدام از موارد فوق	
-۳	- تغییرات صفراوی Biliary (داکتوپنی، کلاتریت تخریبی یا غیر تخریبی)	
-۳	- چهره های آتیپیک (مانند استئاتوزیس)	
+۲	DR3 or DR4	HLA
+۲	رمیسیون (Remission)	پاسخ درمانی
+۳	رمیسیون همراه با عود (Remission with relapse)	

امتیاز (score) بعد از درمان :

تشخیص قطعی (Definite) بیش از ۱۷  
تشخیص احتمالی (Probable) ۱۲ - ۱۷

امتیاز (score) قبل از درمان :

تشخیص قطعی (Definite) بیش از ۱۵  
تشخیص احتمالی (Probable) ۱۰ - ۱۵



کاهش رده‌های سلولی (cytopenia) با مصرف آزاتیوپرین داریم باید دوز دارو را به حداقل ممکن رساند یا دارو را قطع کرد<sup>(۷،۶)</sup>.

در کسانی که در مرحله انتهایی بیماری کبدی قرار دارند باید پیوند کبد را در نظر داشت.

پیشنهاد شده است در بیمارانی که پس از قطع درمان، مکرراً عود (Relapse) می‌کنند از روش درمانی پردنیزولون با دوز کم و مدت طولانی (پردنیزولون کمتر از ۷/۵ میلی‌گرم در روز) و یا آزاتیوپرین به مدت نامشخص استفاده کرد که با میزان ۲ میلی‌گرم در هر کیلوگرم روزانه به بیمار داده می‌شود (Indefinite Azathioprine Strategy). در این موارد هدف نگهداشتن میزان ALT, AST در حد کمتر از ۵ برابر نرمال با حداقل عوارض دارویی است، که البته هیچکدام به معنی مصرف دارو تا آخر عمر نیست و احتمال قطع دارو در این دسته نیز وجود دارد<sup>(۷،۶)</sup>.

لازم به ذکر است در مواردی که با سندرم‌های overlap روبرو هستیم درمان ترکیبی کورتیکواستروئید و UDCA (Ursodeoxycholic acid) پیشنهاد می‌شود که در صورت بالا بودن واضح آلکالن فسفاتاز به میزان بیش از ۲ برابر می‌توان آنرا تجویز کرد<sup>(۸)</sup>.

#### درمان‌های جدید:

داروهای دیگری در موارد شکست درمانی و یا به صورت اولیه (naïve) استفاده شده است که هنوز هیچکدام، درمان استاندارد نیستند. مانند درمان (UDCA)<sup>(۹)</sup>، سیکلوسپورین<sup>(۱۰)</sup>، Mycophenolate mofetil، 6MP (6-Mercaptopurine) با میزان ۱/۵ میلی‌گرم در هر کیلوگرم و نوعی کورتیکواستروئید به نام Deflazacort<sup>(۱۱)</sup>.

به نظر می‌رسد در آینده بحث ژن درمانی (Gene therapy) و T cell vaccination در رأس اولویت درمان بیماران خودایمی (مانند هیپاتیت اتوایمیون) خواهند بود<sup>(۱۲)</sup>.

این تحقیق در جلسه مهرماه انجمن متخصصان بیماری‌های گوارش در بیمارستان شریعتی به صورت سخنرانی ارائه شد.

#### References:

- Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology*. 2001; 120:1502-17. Review.
- Krawitt EL, Wiesner RH; Nishioka M. Autoimmune liver disease. 2nd edition. 1998; 35 pp.
- Czaja AJ. *Clinics in Liver Disease*. Volume 6 • Number 3 • August 2002.
- دکتر بهروز زیاد علیزاده و همکاران. تعیین فراوانی علل ابتلا به هیپاتیت مزمن در بیماران مراجعه کننده به چند مرکز درمانی در شهر تهران گوارش، سال سوم شماره ۱۳ و ۱۴ صفحه ۲۳-۱۳
- Al-Khalidi JA, Czaja AJ. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76: 1237-52. Review.
- Czaja AJ, Freese DK. AASLD Practice Guideline Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002 Aug; 36(2): 479-97
- Czaja AJ. What's new in autoimmune hepatitis? DDW 2002 May. Meet-The Professor Session
- Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002; 35: 7-13. Review
- Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut*. 2001; 49:589-94. Review
- Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46:1321- 1327

یکی از رژیم‌های توصیه شده در شروع درمان، تجویز پردنیزولون با دوز بالا ۶۰ میلی‌گرم (حد اکثر ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) روزانه (تک درمانی) و یا آزاتیوپرین ۵۰ میلی‌گرم روزانه همراه با ۲۰ تا ۳۰ میلی‌گرم پردنیزولون (درمان ترکیبی) است. در ادامه درمان با فروکش کردن بیماری دوز کورتیکواستروئید را باید در طی ۶ هفته کاهش داد و درمان نگهدارنده (maintanance) را به کار گرفت<sup>(۶)</sup>.

#### نقطه پایان درمان (treatment end point):

هیچ زمان مشخص حداقل یا حداکثر جهت درمان بیماری هیپاتیت اتوایمیون وجود ندارد. اما درمان را تا رسیدن به یکی از یافته‌های رمیسیون، پاسخ ناکامل، شروع عوارض دارویی شدید، یا شکست درمانی باید ادامه داد.

بیمارانی که آنزیم‌های کبدی کمتر از ۲ برابر نرمال دارند، بیلی‌روبین، و گاماگلوبولین به حد نرمال رسیده است و نشانه‌های بیماری در آنان بهبود یافته و از نظر بافت‌شناسی بیماری غیرفعال در آنها داریم در فاز فروکش یا رمیسیون (remission) می‌باشند. معمولاً رمیسیون بافتی ۳-۶ ماه پس از بهبود علائم بالینی و آزمایشگاهی دیده می‌شود<sup>(۶)</sup>.

پس از فروکش بیماری، بیماران به درمان نگهدارنده (maintanance) با دوز کم کورتیکواستروئید و یا آزاتیوپرین به مدت ۳ تا ۴ سال نیاز دارند، یکی از روش‌های پیشنهادی جهت قطع درمان پس از این مدت، کاهش پردنیزولون ۲/۵ میلی‌گرم هر ۳ ماه و یا آزاتیوپرین ۲۵ میلی‌گرم هر ماه با انجام آزمایش‌های ماهانه (جهت اندازه‌گیری آمینوترانسفرازها و گاماگلوبولین سرم) است<sup>(۸،۷)</sup>.

در شکست درمانی (treatment failure) علی‌رغم تحمل داروها، بیمار از نظر بالینی، آزمایشگاهی، بافت‌شناسی، بدتر می‌شود. این بیماران حداقل به مدت یک ماه نیاز به پردنیزولون به میزان ۶۰ میلی‌گرم روزانه یا آزاتیوپرین ۱۵۰ میلی‌گرم همراه با پردنیزولون ۳۰ میلی‌گرم دارند. در مواردی که سمیت دارویی (toxicity) مانند استئوپنی شدید، فشار خون بالا، دیابت شکننده (brittle diabetes) در اثر کورتون یا