

سیکلوسپورین در درمان هیپاتیت اتوایمیون در کودکان

ابولفضل ایرانی خواه^۱، مهری نجفی ثانی^۲، احمد خداداد^۳، حسین صانعیان^۴، محمد مهدی میرناصری^۵، محمد آقاعلی^۶

^۱استادیار، دانشگاه علوم پزشکی قم، ایران

^۲استاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

^۳دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

^۴استادیار، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

^۵پژوهشگر، مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

^۶پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی قم، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

در حال حاضر درمان سرکوبگر ایمنی برای بیماران مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون شامل پردنیزولون و آزاتیوپرین است. دوزهای بالای پردنیزولون که برای القای رمیشن در بیماران استفاده می شود باعث ایجاد عوارض جدی می گردد. برخی محققان استفاده از سیکلوسپورین (نئورال) را برای جلوگیری از عوارض پردنیزولون در درمان کودکان مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون پیشنهاد کردند. مطالعات انجام شده روی گروه های کوچکی از بیماران نشان داده که استفاده از سیکلوسپورین برای کاهش عوارض کورتون ها می تواند مفید باشد. این مطالعه برای بررسی عوارض و میزان تاثیر سیکلوسپورین در القای رمیشن در کودکان مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون انجام گرفته است.

روش بررسی:

این مطالعه به صورت Case series و مداخله ای انجام شد. ۱۰ بیمار با سن ۱۴-۵/۵ ساله که براساس معیارهای گروه بین المللی هیپاتیت اتوایمیون، مبتلا به «هیپاتیت اتوایمیون تعریف شده» بودند، مشمول مطالعه گردیدند. سیکلوسپورین به تنهایی به میزان ۳/۵-۵ میلی گرم/کیلوگرم/روز به مدت ۵ ماه و سپس همراه با پردنیزولون به میزان ۰/۳ میلی گرم/کیلوگرم/روز و بعد از آن آزاتیوپرین ۱/۵ میلی گرم/کیلوگرم/روز تجویز گردید. و از شروع ماه ۸ درمان سیکلوسپورین قطع شد و درمان با پردنیزولون و آزاتیوپرین با مقادیر فوق الذکر ادامه یافت. رمیشن بیوشیمیایی بیماری از طریق پیگیری سطح ترانس آمینازهای سرم، بررسی گردید. پارامترهای رشد و عوارض جانبی درمان ثبت شدند.

یافته ها:

از ۱۰ بیمار باقی مانده در طرح، در ۷ بیمار، بهبود بیوشیمیایی و پاراکلینیک از ماه ۴ درمان آغاز گردید و در ماه هشتم در همه بیماران مورد مطالعه مارکرهای بیوشیمیایی بهبود یافت. عوارض جانبی سیکلوسپورین اندک و به خوبی قابل تحمل بود و تماماً پس از اتمام دوره درمان با سیکلوسپورین و قطع آن، ناپدید شد.

نتیجه گیری:

سیکلوسپورین در کودکان دچار هیپاتیت اتوایمیون باعث القاء رمیشن در فرآیند التهابی بیماری می شود و عوارض جانبی آن خفیف و گذرا و به خوبی قابل تحمل است. پیگیری طولانی مدت بیماران به منظور بررسی عوارض طولانی مدت سیکلوسپورین پیشنهاد می شود.

کلیدواژه: هیپاتیت اتوایمیون، سیکلوسپورین، درمان، کودکان، ایران

گوارش/ دوره ۱۵، شماره ۴/ زمستان ۱۳۸۹/ ۲۶۲-۲۵۴

نویسنده مسئول:

قم، دانشگاه علوم پزشکی قم، ایران

تلفن و نامبر: ۰۲۵۱-۲۹۱۳۸۰۲

پست الکترونیک: iranikhah@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۱/۲۳

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۰/۴/۱۲

تاریخ پذیرش: ۹۰/۴/۱۸

زمینه و هدف:

بیان مسئله: هیپاتیت اتوایمیون یک بیماری با علت نامعلوم است که طی آن تخریب پیشرونده پارانشیم کبد رخ می دهد. بیماری یک سیر مزمن را دنبال می کند و در صورت عدم درمان موجب سیروز و سکل های ناشی از آن می گردد. با این وجود پاسخ خوبی به درمان داروهای ایمنونوساپرسیو دیده می شود. از این رو تشخیص هرچه زودتر آن از نظر پیش آگهی بسیار مهم است. (۱)

انتخابی اول وجود دارد. (۱۴ و ۱۵) از این رو در صورتی که با انجام این طرح ثابت شود که سیکلوسپورین می‌تواند موجب القا ریمیشن در AIH شده و عوارض کمتری به دنبال داشته باشد، می‌توان از آن به عنوان انتخاب اول در درمان مبتلایان به AIH استفاده کرد.

هپاتیت مزمن را می‌توان به صورت یک ضایعه التهابی بهبود نیافته کبد تعریف نمود. اصطلاح هپاتیت مزمن ابتدا در سال ۱۹۴۷ توسط کیل استال^۸ و همکاران به کار رفت. (۱۷)

پیدا شدن ANA و مثبت شدن تست سلول‌های لوپوس اریتماتوس (LE) در سرم برخی از بیماران هپاتیت مزمن منجر به آن شد، که در سال ۱۹۵۶ مک کی^۹ و همکاران، اصطلاح هپاتیت لوپوئید^۱ را به عنوان مفهوم اتوایمیونیتی بیماری استفاده کردند.

روش بررسی:

این مطالعه به صورت Case series مداخله ای در ۱۲ بیمار با سن متوسط ۹/۲۵ شامل ۱۰ دختر (۸۳ درصد) و ۲ پسر (۱۶ درصد) که از همراه ۸۳ تا بهمن ۸۴ به مرکز طبی کودکان مراجعه کردند انجام شد. براساس سیستم امتیاز دهی گروه بین المللی مطالعه هپاتیت اتوایمیون (۲ و ۴ و ۱۸)، تمامی بیماران به عنوان «هپاتیت اتوایمیون تعریف شده» تشخیص داده شد. براساس این سیستم امتیازدهی تمامی بیماران ۱۶-۱۵ بود.

تمام بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی با علل دیگر مثل هپاتیت B یا C، ویلسون و یا کسانی که داروهای بالقوه هپاتوتوکسیک دریافت کرده بودند قبلاً رد شدند و هپاتیت حاد نیز با Igm علیه ویروس هپاتیت رد شده است و از ورود به این مطالعه حذف شدند. با توجه به عوارض کلیوی ناشی از سیکلوسپورین، فقط بیماران با عملکرد کلیوی طبیعی وارد مطالعه شدند. پس از کسب رضایت والدین تمامی بیماران تحت معاینه کامل فیزیکی قرار گرفتند و ارزیابی مفصل آزمایشگاهی شامل

پروتئین توتال، آلبومین و گلوبولین سرم، اتوانتی بادی‌های Anti LKM, ANA, ASMA انجام شد.

یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی در فرم‌های مخصوص که از قبل طرح ریزی شده بود جمع آوری شد. بیوپسی کبد در ۸ بیمار (در ۵ بیمار قبل از شروع درمان و در ۳ بیمار در حین درمان پس از بهبود فاکتورهای انعقادی) انجام و جهت بررسی به پاتولوژیست مرکز طبی کودکان ارسال شد. سیکلوسپورین (نتورال) با میزان ۳/۵-۵ میلی گرم/کیلوگرم/روز در سه دوز منقسم خوراکی برای همه بیماران شروع شد. سطح سرمی

بیماری با افزایش قابل توجه گاماگلوبولین‌ها و اتوانتی بادی‌های خاص در سرم، شیوع بالای هاپلوتا پ DR4 و DR3 HLAB8 مشخص می‌شود. (۲)، اخیراً دو نوع هپاتیت اتوایمیون (AIH)^۱ براساس نوع آنتی بادی آشکار شده در سرم بیمار، مشخص و طبقه بندی شده است. در سرم بیماران مبتلا به نوع I، آنتی بادی ضد عضله صاف (ASMA)^۲ یا آنتی نوکلئار آنتی بادی (ANA)^۳ وجود دارد و مبتلایان نوع II، آنتی بادی ضد میکروزوم‌های کبد و کلیه (AntiLKM1)^۴ یا آنتی بادی سیتوزول کبدی (Lc1) در سرم خود نشان می‌دهند. (۳ و ۴)

هپاتیت اتوایمیون به طور عمده بیماری گروه سنی کودکان است، اگرچه اوج بروز آن در دختران سنین قبل از بلوغ است (سن متوسط ۶/۵-۱۰ سالگی) ولی در سنین حداقل ۶ ماهگی نیز دیده می‌شود. در هر دو نوع هپاتیت اتوایمیون ۷۰-۹۰ درصد مبتلایان مونث هستند. شایع ترین نحوه تظاهر بیماری هپاتیت حاد و یا مراجعه با علائم غیراختصاصی مثل خستگی، بی اشتها و کاهش وزن است. (۶-۳)، برای کمک به تشخیص می‌توان با مشخص کردن اتوانتی بادی‌ها و بیوپسی کبد HAI^۵ را تعیین نمود و بر اساس معیارهای سیستم امتیاز دهی پیشنهاد شده توسط گروه بین المللی هپاتیت اتوایمیون^۶ میزان احتمال مطرح بودن AIH را محاسبه نمود. (۹-۷)، هر چند تشخیص قطعی بیماری براساس رد علل عفونی، متابولیک مثل ویلسون و دارویی است.

درمان استاندارد بیماری، استفاده از پردنیزولون با یا بدون آزاتیوپرین است. که براساس آن پردنیزولون معمولاً با دوز بالا و به مدت طولانی (حداقل ۲ ماه) جهت القا ریمیشن^۷ ضرورت دارد. در این روش درمانی، عوارض ناشی از مصرف پردنیزولون مشکل ساز بوده و به خصوص کوتاهی قد و عدم رشد مناسب مشکلات زیادی را برای دختران جوان و عدم همکاری در ادامه مصرف دارو را باعث می‌شود. علاوه بر این عوارض شایع دیگری مانند پوکی استخوان، افزایش فشار خون، دیابت، کاتاراکت، آکنه، مسائل روانی و بروز عفونت‌های فرصت طلب را به دنبال خواهد داشت. مشکل دیگر آن است که در ۱۵-۵ درصد موارد درمان رایج با شکست در القا ریمیشن همراه بوده و تکرار درمان با مقادیر بالاتر کورتون صرفاً موجب اتلاف فرصت طلایی درمان و افزایش عوارض بالقوه می‌گردد. (۳ و ۴ و ۱۲-۱۰)

اخیراً نشان داده شده است که استفاده از سیکلوسپورین خوراکی (نتورال) در شروع درمان طی یک دوره به نسبت کوتاه موجب ریمیشن کامل بالینی و بیوشیمیایی شده و عوارض اندک و گذرا که به خوبی قابل تحمل بوده داشته است. (۱۳ و ۱۴)، از طرفی در برخی موارد مثل همراهی AIH با دیابت و یا شرح حال مثبت دیابت در خانواده بیمار که استفاده از کورتون ممنوع است، اندیکاسیون ویژه برای کاربرد سیکلوسپورین به عنوان داروی

1. Autoimmune Hepatitis
2. Anti Smooth Muscle Antibody
3. Anti Nuclear Antibody
4. Anti Liver Kidney Microsomal Antibody
5. Hepatitis Activity Index
6. Scoring
7. remission

8. Kelstall

9. Mackay

10. Lupoid Hepatitis

جدول ۱: فراوانی علائم بالینی بیماران مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون

شرح حال و یافته‌های بالینی قبل از درمان	تعداد بیماران	درصد فراوانی
بی‌اشتهایی	۳	٪۲۵
خستگی	۸	٪۶۶/۶
دیابت	۱	٪۸/۳
ترومبوسیتوپنی	۸	٪۶۶/۶
اسهال خونی	۱	٪۸/۳
دل‌درد	۱	٪۸/۳
استریای جلدی	۱	٪۸/۳
ویتیلیگو	۱	٪۸/۳
پسوریازیس	۱	٪۸/۳
اریتم پالمار	۵	٪۴۱/۶
هیپاتومگالی	۳	٪۲۵
لوب‌چپ کبد قابل لمس	۹	٪۷۵
اسپلنومگالی	۹	٪۷۵
آسیت	۲	٪۱۶/۶
زردی	۱۰	٪۸۳/۳

کرد. با توجه به شرح حال قبلی، جهت وی سیکلوسپورین به مقدار ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز شروع شد ولی به علت سیر پیشرونده بیماری و عدم تحمل خوراکی، قادر به مصرف دارو نشد و پس از گذشت دو هفته با خونریزی گوارشی مراجعه و از مطالعه خارج شد.

ده بیمار شامل ۹ نفر مونث (٪۹۰) و ۱ نفر مذکر (٪۱۰) وارد مطالعه شده و تحت درمان قرار گرفتند در ۳ ماه اول درمان در ۸ نفر از بیماران (٪۸۰) سیر بهبود بالینی به صورت رفع خستگی، رفع آسیت و کاهش یا رفع ایکتر (در صورت وجود) و کاهش در اندازه طحال مشاهده گردید. (جدول ۱) در ۲۰٪ بیماران تا قبل از ۷ ماه درمان، بهبود علائم بالینی واضح نبود.

در ۷۰ درصد بیماران (۷ نفر) بهبود بیوشیمیایی و پاراکلینیک بیماری به صورت کاهش ALT سرم به کمتر یا حدود ۲ برابر نرمال از ماه چهارم درمان آغاز شد و در ۱۰ درصد بیماران (یک نفر) رمیشن بیوشیمیایی از ماه ۸ درمان مشاهده شد. تابلوی بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی بیماران قبل از شروع درمان در جدول ۲ و ۳ درج شده است.

در ۳ نفر (۳۰ درصد) از بیماران، با توجه به این که تا پایان ماه چهارم درمان هیچ گونه کاهش در میزان ALT سرم مشاهده نشد، مقادیر اندک (۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز) پردنیزولون از ماه چهارم درمان به

سیکلوسپورین قبل و طی چند هفته اول مشخص شد ولی با توجه به دریافت پاسخ‌های متفاوت آزمایشگاهی و معمولاً پایین تر از سطح سرمی قابل انتظار، پیگیری از طریق پاسخ بالینی، عوارض جانبی و سیر بیوشیمیایی ادامه یافت.

پردنیزولون به میزان ۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز از ماه پنجم پس از کاهش سطح سرمی ترانس آمینازها به کمتر از ۳ برابر نرمال اضافه شد. آزاتیوپرین به میزان ۱/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز در دو بخش منقسم از ماه ششم به دو داروی قبلی افزوده شد و از ماه هفتم به تدریج طی دو هفته سیکلوسپورین قطع و درمان با پردنیزولون و آزاتیوپرین ادامه یافت. بیماران به طور دقیق طی ماه اول درمان هر هفته و سپس هر ۲ هفته تحت بررسی کامل قرار گرفتند. توجه کامل به عوارض جانبی درمان و اثرات پروتکل درمانی، مبذول گردید.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:

یافته‌های ثبت شده از هر ۱۲ بیمار مبتلا به AIH وارد نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ شد. سپس اطلاعات توصیفی آن شامل: انحراف معیار (SD) داده‌های کیفی و کمی استخراج شد و از تست‌های آماری مناسب نظیر Crosstabs، Correlation و Mann-Whitney test جهت بررسی ارتباط بین داده‌های ۱۰ بیماری که تا انتهای طرح باقی ماندند، استفاده شد.

مشخصات فردی پژوهش:

تعداد ۱۲ بیمار مبتلا به AIH تحت مطالعه قرار گرفتند، مشخصات فردی ایشان به شرح ذیل است:

۱. جنس:

۱۰ بیمار مونث (٪۸۳) و ۲ بیمار (٪۱۶) مذکر بودند. ارتباط معنی داری بین جنس از نظر پاسخ به درمان وجود نداشت (P>۰/۰۵).

۲. سن:

متوسط سن بیماران ۲/۷ ± ۹/۲۵ سال با حداقل سن ۵/۵ و حداکثر ۱۴ سال است. اختلاف معنی داری بین سن بیماران از نظر پاسخ به درمان وجود نداشت (P>۰/۰۵).

یافته‌ها:

با شرایط مطالعه ۱۲ نفر وارد مطالعه شدند و دو بیمار از مطالعه خارج شدند یکی از آنها به علت عدم همکاری و انصراف از پیگیری درمان، ماه دوم از مطالعه خارج شد. بیمار دوم دو سال قبل از مراجعه در مرکز دیگری تشخیص داده شده و طبق پروتکل رایج تحت درمان قرار گرفته بود ولی پس از مدتی به علت عدم پاسخ و بروز عوارض شدید درمان مثل افزایش وزن و ظاهر کوشینگوئید، از پیگیری منظم درمان اجتناب کرده بود. این بیمار با تابلوی آسیت شدید، زردی، طحال بزرگ و کبد کوچک مراجعه

جدول ۲: یافته‌های پاراکلینیک بیماران قبل از درمان

INR قبل از درمان	اتوآنتی بادی	ALT (IU/L) قبل از درمان	Alb - Glob (mg/dl) قبل از درمان	جنس	سن هنگام تشخیص
۳/۵	ASMA: ۱/۳۲۰ ANA: ۱/۱۸۰	۶۲۹	۲/۶-۸	♀	۹ ساله
۲/۶	ASMA: ۱/۱۶۰ ANA: ۱/۲۰	۱۲۹	۲/۱-۷	♀	۹ ساله
۱/۳	ASMA: ۱/۴۰	۵۱۱	۳/۹-۳/۸	♀	۸ ساله
۱/۳	ASMA: ۱/۶۴۰ ANA: ۱/۲۰	۷۲۰	۳/۱-۵/۸	♀	۱۲ ساله
۱/۳	ASMA: ۱/۱۶۰	۳۷۳	۲/۷-۵/۲	♀	۵/۵ ساله
۱/۳	ASMA: ۱/۱۶۰ ANA: ۱/۸۰	۱۷۰	۴-۵/۱	♀	۱۴ ساله
۱/۷	ASMA: ۱/۴۰	۳۰۷	۲/۴-۳/۹	♀	۶ ساله
۱/۲	ASMA: ۱/۲۳۰	۱۳۳۰	۳/۳-۴/۹	♀	۱۲ ساله
۱/۳	ASMA: ۱/۳۲۰ ANA: ۱/۲۰	۹۸۰	۴/۲-۵/۱	♀	۷ ساله
۱/۷	ASMA: ۱/۶۴۰ ANA: ۱/۲۰	۳۷۶	۳/۵-۵/۱	♀	۱۰ ساله
		عدم همکاری و خروج از مطالعه		♀	۹ ساله
		عدم همکاری و خروج از مطالعه		♀	۱۰ ساله

جدول ۳: یافته‌های پاراکلینیک بیماران بعد از درمان

INR			اتوآنتی بادی	ALT (IU/L)			Alb - Glob (mg/dl)			جنس	سن هنگام تشخیص
۱۲ ماه درمان	۸ ماه درمان	۴ ماه درمان		۱۲ ماه درمان	۸ ماه درمان	۴ ماه درمان	۱۲ ماه درمان	۸ ماه درمان	۴ ماه درمان		
۱/۳	۱/۳	۱/۷	ASMA: ۱/۳۲۰ ANA: ۱/۸۰	۵۲	۱۲۱	۲۲۰	۳/۸-۷	۳/۷-۵/۳	۳/۱-۷	♀	۹ ساله
۱/۳	۱/۸	۲/۱	ASMA: ۱/۱۶۰ ANA: ۱/۲۰	۲۶	۱۱۶	۶۹	۳/۷-۲/۸	۳/۶-۷	۳/۱-۷/۲	♀	۹ ساله
۱	۱	۱	ASMA: ۱/۴۰	۲۵	۲۱	۵۰	۷/۷-۲/۵	۷-۲/۹	۳/۹-۷	♀	۸ ساله
۱	۲	۱/۵	ASMA: ۱/۶۴۰ ANA: ۱/۲۰	۱۸	۲۷	۷۸	۷-۳/۱	۳/۵-۳/۱	۳/۳-۳/۹	♀	۱۲ ساله
۱	۱/۱	۲/۱	ASMA: ۱/۱۶۰	۳۷	۲۵	۴۱	۷/۳۷-۲/۵	۳/۸-۲/۹	۳/۶-۳/۱	♀	۵/۵ ساله
۱	۱	۲/۱	ASMA: ۱/۱۶۰ ANA: ۱/۸۰	۴۷	۱۷۹	۲۰۰	۷/۳۷-۲/۵	۳/۸-۲/۹	۳/۶-۳/۱	♀	۱۴ ساله
۱	۱/۸	۲/۱	ASMA: ۱/۴۰	۴۰	۱۲۲	۱۸۷	۳/۸-۲/۵	۳/۹-۳	۳/۵-۳/۵	♀	۶ ساله
۱	۱	۱	ASMA: ۱/۳۲۰	۱۸	۳۲	۷۹	۴/۵-۳/۳	۳/۵۶-۵/۱	۳/۴-۵	♂	۱۲ ساله
۱	۱	۱	ASMA: ۱/۳۲۰ ANA: ۱/۲۰	۲۸	۷۲	۹۶	۴/۲-۳/۳	۳/۶-۴/۹	۳/۱-۵/۵	♀	۷ ساله
۱/۶	۲/۱	۲/۱	ASMA: ۱/۶۴۰ ANA: ۱/۲۰	۳۴	۶۰	۸۵	۴/۲-۳	۷/۳-۳/۶	۳/۷-۳/۲	♀	۱۰ ساله
										♂	۹ ساله
										♀	۱۰ ساله

۸۰ درصد بیماران سه هفته تا یکسال قبل از تشخیص بیماری متوجه علائم درخود شده بودند. تمامی بیماران هیپاتیت اتوایمیون نوع ۱ بودند به طوری که ASMA در همگی آنها با تیترا بین ۱/۶۴۰-۱/۴۰ مثبت بود. هم چنین در ۶۰ درصد بیماران ANA نیز با تیترا ۱/۸۰-۱/۲۰ مثبت بود. صد درصد بیماران هنگام تشخیص ALT بالا با حداقل ۱۲۴ واحد/لیتر و حداکثر ۱۳۳۹ واحد/لیتر داشتند (۳ تا ۲۷ برابر نرمال - متوسط ۱۳/۷ برابر نرمال). آلبومین کمتر از ۳ میلی گرم/دسی لیتر در ۴۰ درصد و گلوبولین بالاتر از ۳ میلی گرم/دسی لیتر (۳/۸-۸) (متوسط ۵/۰۹) در صد درصد بیماران قبل از درمان گزارش شد. مشاهده ترومبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از ۱۵۰۰۰۰ / میلی لیتر) در ۸۰ درصد موارد و اتوزینوفیلی (۳۰٪ کل گلبول‌های سفید) خون محیطی در ۱۰ درصد موارد از دیگر یافته‌های قابل توجه قبل از درمان بود. هم چنین ۹۰ درصد بیماران INR بالای ۱/۲ داشتند.

براساس تقسیم بندی چایلد-پاگ^{۱۱} از کل بیماران مشمول مطالعه، قبل از شروع درمان ۳۰ درصد در گروه A، ۳۰ درصد در گروه B و ۴۰ درصد در گروه C قرار گرفتند.

بیوپسی سوزنی کبد در ۸۰ درصد بیماران، قبل و یا حین درمان پس از اصلاح فاکتورهای انعقادی انجام شد. نتیجه ۲ بیوپسی از ۸ بیوپسی انجام شده تخریب شدید کبدی بود و در ۶ مورد دیگر بیماران نیز شدت فیبروز و التهاب قابل توجه بود به طوری که حداقل grading آنها ۷ و حداکثر آن ۱۷ و Staging بین ۳-۶ (متوسط ۴) و HAI Score، ۱۰-۲۳ (متوسط ۱۲/۶) گزارش شد. آسیب مجاری صفراوی در پاتولوژی هیچ یک از بیماران مشاهده نگردید. سونوگرافی کبد و طحال در تمامی بیماران قبل از شروع درمان انجام شد.

کبد بزرگ با پارانشیم خشن به همراه طحال بزرگتر از نرمال در ۳۰ درصد موارد، اسپلنومگالی بدون بزرگی کبد ولی اکوی افزایش یافته و هتروژن کبد در ۶۰ درصد موارد، کبد کوچک و لبوله به همراه آسیت در ۳۰ درصد، یافته‌های قابل توجه سونوگرافی بودند آندوسکوپی فوقانی در ۴۰ درصد بیماران انجام شد که در ۳۰ درصد آنها واریس با درجات پائین ۱-۲ بدون شواهد خونریزی مشاهده گردید.

بحث:

هیپاتیت اتوایمیون یک بیماری با علت نامعلوم است که باعث تخریب پیشرونده پارانشیم کبد می‌شود. بیماری یک سیر مزمن ولی نوسانی را طی می‌کند و ممکن است به طور خود به خودی به سمت سیروز پیشرفت نماید ولی غالباً پاسخ به نسبت خوبی به درمان با داروهای سرکوب کننده ایمنی نشان می‌دهد. (۱ و ۲)، ترکیب پردنیزولون با آزاتیوپرین، از شروع بیماری درمان انتخابی است. (۳ و ۶ و ۱۱)، پردنیزولون خوراکی به میزان ۲ میلی گرم/کیلوگرم/روز و آزاتیوپرین ۲-۱/۵ میلی گرم/کیلوگرم/روز

سیکلوسپورین افزوده شد. از آنجا که در هیچ مطالعه ای دیده نشده که دوز اندک پردنیزولون در رمیشن بیماری نقشی داشته باشد به نظر نمی‌رسد این درمان در نتایج طرح تداخلی ایجاد کرده باشد.

تحمل سیکلوسپورین در بیماران بسیار خوب بود. به طوری که هیپرتریکوز خفیف و گذرا (۶۰ درصد موارد) و درجات خفیف تا متوسط تورم لته (۶۰-۵۰ درصد موارد) و کاهش بدون علامت و ناپایدار منیزیم سرم به (۱/۸-۱/۵ میلی گرم/دسی لیتر با محدوده نرمال ۲/۵-۱/۹ میلی گرم/دسی لیتر) در (۹۰-۸۰ درصد) شایع‌ترین عوارض جانبی دارو بودند که این عوارض به سرعت در بیمارانی که دوره درمان سیکلوسپورین آنها به اتمام رسیده است، ناپدید شد. تنها عارضه قابل مشاهده در ماه ۵ درمان هیپرتروفی خفیف لته در یکی از بیماران بود. در یک نفر از بیماران (۱۰ درصد) افزایش بدون علامت BUN و کراتینی نین سرم به حدود ۲ برابر میزان نرمال از ماه دوم درمان ملاحظه شد که به طور سریع پس از کاهش مقدار سیکلوسپورین از ۴/۵ به ۲/۵ میلی گرم/کیلوگرم/روز به میزان طبیعی بازگشت.

از دیگر عوارض مطرح سیکلوسپورین افزایش فشار خون، عفونت‌ها، عوارض عصبی، اختلالات الکترولیتی یا عدم تحمل گلوکز، در هیچ یک از بیماران تحت مطالعه دیده نشد.

هیچ گونه عارضه ای در مقادیر کم پردنیزولون (۰/۳ میلی گرم/کیلوگرم/روز) و یا مقادیر استاندارد آزاتیوپرین در بیماران مشاهده نشد.

۲۰ درصد (۴ نفر) بیماران که مشمول مطالعه شدند، با تابلوی آسیت متوسط تا شدید و درجات خفیف تا متوسط زردی و کبد کوچک و سیروتیک مراجعه کردند. درجات خفیف تا متوسط زردی در ۸۰-۷۰ درصد موارد ملاحظه شد و در ۳۰ درصد موارد این علامت به همراه کبد بزرگ با قوام نسبتاً سفت و درجات خفیف تا متوسط بزرگی طحال، علت مراجعه بود که به تشخیص هیپاتیت اتوایمیون منجر شد. اریتم پالمار در ۵۰-۳۰ درصد بیماران و بزرگی طحال با درجات خفیف تا متوسط ۶۰ درصد موارد و بزرگی شدید تا حد ناف در ۱۰ درصد موارد دیده شد. هیچ یک از بیماران مشمول مطالعه تابلوی آنسفالوپاتی کبدی یا خونریزی گوارشی ناشی از واریس مری و هیپرتانسیون پورت نداشتند و کلابینگ انگشتان از نشانه‌های بالینی هیچ یک از بیماران نبود. یک نفر از بیماران که به مدت ۲ سال با پروتکل رایج درمان شده بود به علت عدم پاسخ، با ترانس آمینازهای سرمی بالا، قد زیر صدک ۵ درصد، ظاهر کوشینگوئید و استریای جلدی در سطح شکم بدون هیپاتواسپلنومگالی، ارجاع شد که به علت سیر پیشرونده بیماری و عدم تحمل خوراکی از مطالعه خارج شد. ۲۰ درصد بیماران بیماری‌های اتوایمیون خارج کبدی به صورت دیابت وابسته به انسولین، ویتیلیگو و پسوریازیس داشتند و در یکی از آنها علت مراجعه پر ادراری و پر نوشی بود که به تشخیص دیابت وابسته به انسولین منجر شد و همزمان بزرگی کبد و افزایش آنزیم‌های کبدی مورد توجه قرار گرفت که در نهایت به عنوان هیپاتیت اتوایمیون تشخیص داده شد.

مثبت در پارامترهای قدی بیماران داشته است. (۱۰)، البته مدت کمتر از ۲ سال از مطالعه ما می‌گذرد و قضاوت در مورد اثر بر رشد قدی مستلزم پیگیری طولانی‌تری بیماران است. تاکنون هیچ‌گونه عارضه‌ای از مقادیر نسبتاً کم پردنیزولون (۰/۳ میلی گرم/کیلوگرم/روز) ملاحظه نشده است. میزان ALT در سرم بیماران از ماه سوم درمان در ۱۰۰ درصد بیماران از ۲۷-۳ برابر نرمال یعنی ۱۳۳۰-۱۲۴ واحد/لیتر (متوسط ۱۳/۷ برابر) نرمال تا ۵/۵ برابر نرمال (متوسط ۲-۲/۲۵ برابر نرمال) یعنی ۲۲۰-۴۱ واحد/لیتر کاهش یافت.

پروتکل درمانی مطالعه حاضر شبیه مطالعه آقای آوارز^{۱۲} و همکاران بود که در آن ۳۰ بیمار هیپاتیت اتوایمیون، تحت درمان قرار گرفتند و رمیشن بیوشیمیایی بین ۶ ماه تا یک سال در آنها ایجاد شد. عوارض جانبی عمده درمان بیماران ما، شامل درجات خفیف تا متوسط تورم لثه و هیپرتریگوز خفیف و گذرا بود که با مطالعه آقای آوارز شباهت داشت. در یک نفر از بیماران ما (۱۰٪) افزایش در BUN و Cr از ماه دوم درمان بروز نمود که با کاهش مقدار سیکلوسپورین به سرعت به حالت طبیعی برگشت که این عارضه در بیماران آقای آوارز رخ نداده است. در مطالعه ما نیز شبیه مطالعات دیگر که از سیکلوسپورین، به سرعت به حالت طبیعی برگشت که این عارضه در بیماران آقای آوارز وجود نداشته است. در مطالعه ما نیز شبیه مطالعات دیگر که از سیکلوسپورین جهت القا رمیشن بیوشیمیایی AIH استفاده شد، هیچ‌گونه عارضه قلبی، عصبی، گوارشی و آندوکراین مشاهده نشد و هیچ بیمار عارضه عفونی بروز نکرد.

نتیجه‌گیری:

اهمیت مطالعه و هدف عمده این بود که با به کار بردن سیکلوسپورین در بیماران چنانچه جوابگویی بهتر و عوارض کمتری حاصل شود، این نحوه درمان جایگزین درمان استاندارد قبلی شود. علاوه بر این، درصدی از بیماران که به درمان رایج مقاوم هستند و یا اساساً در شرایطی مثل وجود همزمان دیابت، که این پروتکل درمانی ممنوعیت کاربرد دارد، سیکلوسپورین می‌تواند نجات بخش باشد. (۲۴-۲۲)، این شرایط در ۳۰٪ بیماران ما وجود داشت که نتایج رضایت بخشی تاکنون حاصل شده است و در یکی از بیماران که دیابت وابسته به انسولین نیز در کنار هیپاتیت اتوایمیون دارد، سیکلوسپورین به ظاهر توانسته است نیاز به انسولین را در بیمار کاهش دهد. نتایج پروتکل درمانی ما در خصوص اثرات بسیار خوب سیکلوسپورین در القا رمیشن بیوشیمیایی هیپاتیت اتوایمیون و عوارض جانبی اندک و گذرا، تحقیقات قبلی در این خصوص را تأیید نمود. (۲۵-۲۲)، این نتایج شبیه آن است که از درمان با پروتکل استاندارد (در مواردی که درمان طبق پروتکل استاندارد در ایجاد رمیشن موفق است) حاصل می‌شود. (۳ و ۴ و ۱۱)، با این فرق که با پروتکل درمانی سیکلوسپورین در مطالعه ما و مطالعات مشابه، تاکنون هیچ‌گونه عود ملاحظه نشده و

تجویز می‌گردد. (۳ و ۱۱)، پردنیزولون معمولاً به میزان بالا و مدت طولانی ضرورت دارد که عامل بسیاری از عوارض جدی مثل کاهش رشد، پوکی استخوان و عدم تحمل گلوکز است. (۱۰)، این عوارض، افزایش موربیدتی و عدم همکاری بیمار خصوصاً در دختران سنین بلوغ را به دنبال دارد. علاوه بر این در تعداد قابل توجهی از موارد، پروتکل درمانی رایج، در القا رمیشن شکست می‌خورد. (۳ و ۶ و ۱۱)

در چند مطالعه، سیکلوسپورین به تعدادی از بیماران به عنوان خط اول درمانی به جای مقادیر بالای پردنیزولون، و یا در بیماران مقاوم به درمان رایج داده شده است. در این مطالعات سیکلوسپورین توانسته است رمیشن بیوشیمیایی ایجاد کرده و عوارض اندک و به خوبی قابل تحملی را داشته است. (۶ و ۲۴-۱۹)، سیکلوسپورین معمولاً به مقدار ۶/۵-۲/۸ میلی گرم/کیلوگرم/روز طی مدت نسبتاً کوتاه ۸-۶ ماهه که از ماه ششم همراه با مقادیر اندک ۰/۳ میلی گرم/کیلوگرم/روز و پردنیزولون ۱/۵ میلی گرم/کیلوگرم/روز آزاتیوپرین، تجویز و از ماه ۸ به تدریج سیکلوسپورین قطع شده و دو داروی دیگر ادامه یافته است. طی دوره پیگیری این بیماران هیچ‌گونه عود بالینی و بیوشیمیایی رخ نداده است. (۱۸و۶)، در این مطالعات برخلاف مقادیر بالای کورتون، افزودن مقادیر پائین ۰/۳ میلی گرم/کیلوگرم/روز پردنیزولون پس از القاء رمیشن توسط سیکلوسپورین، هیچ‌گونه عارضه‌ای دنبال نداشته است. (۳ و ۶ و ۱۱)

در مطالعه ما تعداد ۱۰ بیمار که HAI Score در آنها با grade بین ۷-۱۳ و stage بین ۳-۶ مشخص شده بود، تحت این پروتکل قرار گرفتند. براساس طبقه بندی چایلد-پلاگ تعداد ۳۰ درصد از این بیماران در گروه A، ۳۰ درصد در گروه B، و ۴۰ درصد در گروه C بودند. یک نفر از بیماران از قبل به مدت حداقل ۲ سال طبق پروتکل رایج درمان شده بود و به علت عدم پاسخ با تابلوی آسیت شدید و تست‌های انعقادی مختل و یا ظاهر کوشینگوئید و اختلال شدید رشد قدی مراجعه کرد که از مطالعه حذف شد. از ۷۰٪ بیماران (شامل یکی از بیمارانی که از قبل با پروتکل رایج درمان شده بود)، کاهش ALT به ۲ برابر نرمال از ماه چهارم درمان مشاهده شد و در یک نفر از بیماران (۱۰٪) که از درمان با پروتکل رایج، نتیجه‌ای نگرفته بود، رمیشن بیوشیمیایی از ماه ۸ درمان، رخ داد. این پاسخ خوب درمانی در شرایطی بود که ۲۰ درصد بیماران گزارش سیروز پیشرفته در پاتولوژی کبد داشتند.

میزان سیکلوسپورین تجویز شده ۵-۳/۵ میلی گرم/کیلوگرم/روز به مدت ۷ ماه بود که از ماه پنجم ابتدا پردنیزولون به میزان ۰/۳ میلی گرم/کیلوگرم/روز و سپس آزاتیوپرین به میزان ۱/۵ میلی گرم/کیلوگرم/روز به آن افزوده شد و از ماه هفتم به تدریج سیکلوسپورین قطع شد. عوارض جانبی سیکلوسپورین اندک و گذرا بود و در هیچ‌یک از بیماران عوارضی نظیر دیابت، افزایش فشار خون و عوارض عصبی که برای سیکلوسپورین ذکر شده است، بروز نکرد و پروتکل درمانی ما، تأثیری در سیر رشد قدی بیماران نداشت. اگر چه در یکی از مطالعات، سیکلوسپورین تأثیر

مطالعات مشابه انجام شد)، بعید به نظر می‌رسد که این حقیقت در عمل نیز طی این مطالعه و دیگر مطالعات مشابه نشان داده شود. هم چنین آن گونه که در مطالعات دیگر نیز ادعا شده، تجویز سیکلوسپورین به صورت سه بخش منقسم در روز، ممکن است از نظر پاسخ بهتر درمانی و کاهش عوارض جانبی، موثر بوده باشد. (۲۷)

مجددا تأکید می‌کنیم که با انجام این مطالعه توانستیم اثبات کنیم که درمان کوتاه مدت با سیکلوسپورین را می‌توان به عنوان درمان هپاتیت اتوایمیون جهت القا ریمیشن بیوشیمیایی، به جای مقادیر بالای کورتون در نظر گرفت و عوارض اندک ناشی از آن، قابل مقایسه با عوارض شدید و غیر قابل تحمل مقادیر بالای کورتون که در پروتکل رایج، استفاده می‌گردد نیست. با این وجود نظر به احتمال مشاهده عوارض جدی و بالقوه سیکلوسپورین، مصرف گسترده آن در خارج از مراکز که تجربه کافی در کاربرد آن را ندارند توصیه نمی‌شود.

پیشنهاد: با توجه به اهمیتی که در خصوص درمان به موقع هپاتیت اتوایمیون، به آن اشاره کردیم به اعتقاد ما شایسته است که این مطالعه با مشمول نمودن تعدادی بیشتر از هر دو نوع هپاتیت اتوایمیون ادامه یابد و اثرات درمانی و عوارض دراز مدت این پروتکل با اثرات مشابه رژیم درمانی رایج با پیگیری طولانی تر، مقایسه گردد.

عوارض جانبی سیکلوسپورین، عوارض جانبی مقادیر بالای کورتون درمان استاندارد را هم در پی نداشته است.

به طور کامل به اثبات رسیده است که قطع کامل پروتکل درمانی رایج (کورتون + آزاتیوپرین) با عود بیماری همراه است و مستلزم از سرگیری درمان جهت القا مجدد ریمیشن است. (۳ و ۴ و ۱۱)، در مطالعه ما تاکنون با قطع سیکلوسپورین در بیمارانی که دوره درمان آنها با این دارو به اتمام رسیده است، هیچ گونه عودی از بیماری ملاحظه نشده است. قضاوت در مورد این که آیا با قطع کامل درمان پروتکل درمانی سیکلوسپورین، امکان ابقا ریمیشن بیوشیمیایی وجود دارد یا خیر، مستلزم پیگیری طولانی تر این بیماران است تا زمان تصمیم به این کار پس از مشاهده بهبودی کامل هیستولوژی و بیوشیمیایی بیماران، اتخاذ گردد.

به منظور کاهش عوارض سیکلوسپورین از نوع نئورال استفاده گردید. این شکل دارویی بهتر جذب می‌شود و حتی در حضور کلستاز، اثرات درمانی خود را ایفا کرده و احتمال مشاهده عوارض جدی از این شکل دارویی کمتر از فرم محلول در آب (ساندیمون) است. (۲۶)

ذکر این نکته نیز ضرورت دارد که طرح این مطالعه نه فقط به علت نگرانی از عوارض شدید مقادیر بالای کورتون بلکه با در نظر گرفتن عوارض و هزینه درمان طولانی با سیکلوسپورین، صورت گرفت. با توجه به تجویز مقادیر بالاتر سیکلوسپورین پس از پیوند کبد، احتمالاً مشاهده عوارض جدی با مقادیر و مدت زمان کمتر (یعنی همان گونه که در این مطالعه و

REFERENCES

- Odièvre M, Maggiore G, Homberg JC, Saadoun F, Couroucé AM, Yvart J, et al. Seroinmunologic classification of chronic hepatitis in 57 children. *Hepatology* 1983;3:407-9.
- Johnoson PJ, Mcfarlance IG. Meeting report: international autoimmune hepatitis Group. *Hepatology* 1994;18:998-1005.
- Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:376-81.
- Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541-7.
- Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH, et al. chronic active hepatitis associated with anti liver/kidney microsome antibody type I: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1333-9.
- Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, Ramonet M, González T, López S, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:635-9.
- Hokari A, Zeniya M. Autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Rinsho Byori* 2003;Suppl124:70-5.
- López SI, Seia J, Roy A, Cuarterolo M, Cañero V, María C, et al. Anti-actin antibodies in acute viral hepatitis A in children. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1998;28:261-4.
- Karim MB, Rahman MM, Islam MS. Wilson's disease with hepatic presentation in childhood. *Mymensingh Med J* 2007;16:29-32.
- Czaja Aj. Natural history, clinical features and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin liver dis* 1986;4:1-12.
- Maggiore G, Bernard O, Homberg JC, Hadchouel M, Alvarez F, Hadchouel P, et al. Liver disease associated with anti-liver-kidney microsome antibody in children. *J Pediatr* 1986;108:399-404.
- Maier KP. Hepatitis and its consequence (Russian edition, translated from German) M Geatar. *Meditina publishing House* 1999;54:327-31.
- 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;46:1321-7.
- Alvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999;30:222-7.
- Granito A, Muratori P, Ferri S, Pappas G, Quarneti C, Lenzi M, et al. Diagnosis and therapy of autoimmune hepatitis. *Mini Rev Med Chem* 2009;9:847-60.
- Stiller CR, Dupré J, Gent M, Jenner MR, Keown PA, Laupacis A, et al. Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. *Science* 1984;223:1362-7.

17. Kelsall AR, Stewart A, Witts LJ. Subacute and chronic hepatitis. *Lancet* 1947;2:195-8.
18. Czaja AJ, Carpenter HA. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:305-14.
19. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958-63.
20. Hayashi M, Keeffe EB, Krams SM, Martinez OM, Ojogho ON, So SK, et al. Allograft rejection after liver transplantation for autoimmune liver diseases. *Liver Transpl Surg* 1998;4:208-14.
21. Czaja AJ. Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. *Med Clin North Am* 1996;80:973-94.
22. Debray – D Maggoire G. efficacy of cyclosporin a in children with type II AIH. *J Pediatr* 1999;135:111-4.
23. van den Berg AP. Autoimmune hepatitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;225:66-9.
24. Mistilis SP, Vickers CR, Darroch MH, McCarthy SW. Cyclosporin, a new treatment for autoimmune chronic active hepatitis. *Med J Aust* 1985;143:463-5.
25. Hyams JS, Ballou M, Leichtner AM. Cyclosporine treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;93:890-3.
26. Dumn SP, Cooney GF, Kulinsky A, Falkenstein K, Pierson A, Elder CA, et al. Absorption characteristics of a microemulsion formulation of cyclosporine in de novo pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 1995;60:1438-42.
27. Paradis K, El Edreesi M, St-Vil D, Laberge JM, Dupuis C, Rasquin-Weber A. Cyclosporine kinetics in pediatric liver transplant recipients: impact of dose fractionation on true glomerular filtration rate. *Transplant Proc* 1994;26:2777-8.

Cyclosporine Therapy for Autoimmune Hepatitis in Children

Iranikhah A¹, Najafi-Sani M², Khodadad A³, Saneian H⁴, Mir-Nasseri MH⁵, Aghaali M⁶

¹ Assistant Professor , Qom University of Medical Sciences, Qom ,Iran

² Professor ,Children Medical Center Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran ,Iran

³ Associate Professor, Children Medical Center Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran ,Iran

⁴ Assistant Professor , Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan ,Iran

⁵ Researcher, Digestive Diseases Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran ,Iran

⁶ Researcher, Qom University of Medical Sciences, Qom ,Iran

ABSTRACT

Background:

The current immunosuppressive treatment of patients with autoimmune hepatitis (AIH) consists of prednisolone and azathioprine. High doses of prednisolone used for disease remission are not universally effective and have serious adverse effects. Some authors have provided evidence of AIH therapy in children and adults with cyclosporine (Neoral) should corticosteroid therapy become ineffective. Preliminary results using cyclosporine in a small group of patients have shown that this drug appears to be a good substitute for corticosteroids. We performed this study to assess the efficacy and safety of cyclosporine in induction of remission in children with AIH.

Methods:

This was a case series, interventional clinical trial that involved children with AIH. twelve children with a median age of 9 years, 3 months who were diagnosed according to international criteria as having definite AIH were recruited. Cyclosporine alone was administered at a dosage of 3.5-5 mg/kg in 3 daily doses for 5 months, followed by low dose prednisolone (0.3 mg/kg/d) for one month, then followed by combined low doses of prednisolone and azathioprine (1.5 mg/kg/d in two doses). Patients discontinued cyclosporine after seven months. Biochemical remission of the disease was established by assessment of serum transaminase activity levels. Growth parameters that included Z-scores for height and weight, and adverse effects of the treatment were recorded.

Results:

Of the 10 remaining patients, 7 had normalized alanine aminotransferase (ALT) activity levels by 4 months and all patients had normalized ALT levels by 9 months of treatment. Adverse effects of cyclosporine were mild and disappeared during weaning off the medication.

Conclusion:

Cyclosporine induced biochemical remission of the hepatic inflammatory/necrotic process in children with AIH. There were few, well-tolerated adverse effects. Longer follow-up of patients is necessary to establish possible long-term toxicity of cyclosporine.

Keywords: Autoimmune hepatitis; Cyclosporine; Treatment; Children; Iran.

Govaresh/ Vol.15, No.4, Winter 2011; 254-262

Corresponding author:

Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

Telefax: +98 251 2913802

Email: iranikhah@tums.ac.ir

Received: 12 Feb. 2011

Edited: 3 Jul. 2011

Accepted: 9 Jul. 2011