

# برگشت پذیری سیروز در هپاتیت خودایمن (Autoimmune Hepatitis)

دکتر رضا ملک‌زاده<sup>۱</sup>، دکتر مهدی محمدنژاد<sup>۲</sup>، دکتر سیاوش ناصری مقدم<sup>۱</sup>، دکتر امیرعلی سهراب پور<sup>۱</sup>، دکتر ناصر رخشانی<sup>۱</sup>،

دکتر سید محمد توانگر<sup>۱</sup>، دکتر سوسن تحقیقی<sup>۱</sup>، دکتر فرهاد زمانی<sup>۲</sup>

۱ - مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد - دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲ - مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی ایران

نویسنده مسئول: دکتر مهدی محمدنژاد، تهران، میدان ولیعصر(ع)، بیمارستان فیروزگر، تلفن ۶۴۶۶۹۷۴، فاکس ۶۴۶۲۶۲۲، E-mail: mehdim@ams.ac.ir

## چکیده

### پیش زمینه:

فیروز پیشرفته کبدی و سیروز عموماً ضایعات برگشت ناپذیر تلقی می‌شده‌اند. هدف این مطالعه تعیین برگشت‌پذیری سیروز، در پی درمان هپاتیت خودایمن است.

### روش‌ها:

هفت بیمار مبتلا به هپاتیت خودایمن با شواهد بافت‌شناختی سیروز وارد مطالعه شدند. پس از این که بیماران تحت درمان قرار گرفتند، در دوره پی‌گیری حین بهبود (remission) بالینی و بیوشیمیایی بیماری، از آنان بیوپسی کبد به عمل آمد. نمونه‌های بیوپسی به صورت تصادفی و جفت نشده بر اساس بیمار کدبندی شدند و مستقلاً توسط دو آسیب‌شناس بر اساس شاخص فعالیت هپاتیت (HAI)\* با حداکثر درجه فیروز (stage) ۶، امتیازدهی شدند.

### نتایج:

در سه بیمار، در بیوپسی دوم از کبد، فیروز وسیع کبدی مشاهده شد. اما در چهار بیمار در بیوپسی پس از درمان، سیروز و فیروز کبدی از بین رفته بود. در بیماران اخیر میانگین سطح آلانین آمینوترانسفراز از ۷۷۶/۳ U/L به ۲۳ U/L کاهش یافت. میانگین سطح بیلی‌روبین از ۵/۸۵ mg/dL به ۰/۹۸ mg/dL کاهش یافت. در همه بیماران در زمان تشخیص بیماری، فیروز شدید یا سیروز وجود داشت اما در بیوپسی پی‌گیری از بین رفته بود. کاهش درجه فیروز به طور میانگین از ۵/۸۸ به ۰/۵ (p=۰/۰۰۰۲) و کاهش درجه (grade) نکرانفلاماسیون (necroinflammation) به طور میانگین از ۱۱/۳۸ به ۲/۵ بود (p=۰/۰۰۰۸).

### نتیجه‌گیری:

سیروز اثبات شده به علت هپاتیت خودایمن می‌تواند در برخی از بیمارانی که به درمان پاسخ می‌دهند برگشت‌پذیر باشد.

### کل‌واژگان

هپاتیت خودایمن، سیروز کبدی، درمان، سیکلوسپورین

\* HAI - (Hepatitis activity index)

## مقدمه

فیروز کبدی، واکنش ترمیم زخم در بافت کبد است. مشخصه این فرایند رسوب مقادیر فراوان ماتریکس (matrix) خارج سلولی در پارانشیم کبدی است. کبدی که دچار فیروز شدید و سیروز شده است عموماً برگشت‌ناپذیر تلقی می‌شود<sup>(۱)</sup>. برگشت‌پذیری فیروز کبدی به دنبال درمان علت زمینه‌ای در فیروز ثانویه کبد<sup>(۲)</sup>، هپاتیت خودایمن<sup>(۳)</sup> و هپاتیت C مزمن<sup>(۴)</sup> گزارش شده است. در این گزارش، ۴ بیمار مبتلا به فیروز پیشرفته و سیروز ناشی از هپاتیت خودایمن توصیف شده‌اند که فیروز کبدی در آنها به دنبال سرکوب موفق ایمنی محو شده یا به میزان چشمگیری کاهش یافته است.

## مواد و روش‌ها

۷ بیمار مبتلا به هپاتیت خودایمن (که ۵ نفر آنان زن هستند) مورد مطالعه قرار گرفتند. آنان جزئی از گروه ۳۹ نفری بیماران مبتلا به هپاتیت خودایمن بودند که بین سال‌های ۱۳۷۴ تا ۱۳۸۱ در بیمارستان دکتر شریعتی تهران تحت مراقبت و پیگیری قرار داشتند. تشخیص هپاتیت خودایمن در مواردی گذاشته شده که بیمار دارای افزایش مزمن آمینوترانسفرازها و هیپرگاماگلوبولینمی، اتوانتی‌بادی‌های مثبت (شامل آنتی‌بادی ضد هسته، آنتی‌بادی ضد عضله صاف، آنتی‌بادی ضد میکروزومی کبد-کلیه نوع ۲) و ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک سازگار با هپاتیت خودایمن در بیوپسی کبد بوده است و بیماری‌های کبدی ویروسی (هپاتیت B و C، متابولیک (بیماری ویلسون، کمبود آلفا-۱-

جدول ۱ - مشخصات بیماران و نتایج مطالعه

شماره بیمار	سن (سال)	جنس	رژیم درمانی	فاصله میان بیوپسی اول و آخر (سال)	سطح ALT قبل از درمان (IU/L)	سطح ALT بعد از درمان (IU/L)	درجه نکروانفلاماسیون قبل از درمان*	درجه نکروانفلاماسیون بعد از درمان*	درجه فیبروز قبل از درمان*	درجه فیبروز بعد از درمان*
۱	۲۲	زن	یک سال پردنیزولون، سپس ۶ ماه سیکلوسپورین-A و قطع تدریجی آن، سپس دوز کم پردنیزولون (۱۰ mg) و آزاتیوپرین، سپس آزاتیوپرین به تنهایی	۷	۲۵۸	۲۶	۹	۱/۵	۶	۰
۲	۱۵	زن	۶ ماه سیکلوسپورین-A و قطع تدریجی آن، سپس دوز کم پردنیزولون (۱۰ mg) و آزاتیوپرین، سپس آزاتیوپرین به تنهایی	۵	۴۷۰	۲۲	۱۱/۵	۱	۶	۱
۳	۲۶	مرد	۳ ماه پردنیزولون، سپس ۶ ماه سیکلوسپورین-A و قطع تدریجی آن، سپس دوز کم پردنیزولون (۱۰ mg) و آزاتیوپرین، سپس آزاتیوپرین به تنهایی	۵/۵	۵۵۷	۳۴	۱۴	۵	۵/۵	۰/۵
۴	۴۴	زن	۳ ماه پردنیزولون، سپس ۶ ماه سیکلوسپورین-A و قطع تدریجی آن، سپس دوز کم پردنیزولون (۱۰ mg) و آزاتیوپرین، سپس آزاتیوپرین به تنهایی	۵	۱۸۲۰	۱۱	۱۱	۲/۵	۶	۰/۵
۵	۲۰	زن	پردنیزولون و آزاتیوپرین در تمام مدت درمان	۱/۵	۶۹۰	۱۲	۱۴	۱۳	۶	۶
۶	۲۵	مرد	پردنیزولون و آزاتیوپرین در تمام مدت درمان	۱	۷۶۵	۲۹	۱۰	۸	۶	۶
۷	۵۵	مرد	پردنیزولون و آزاتیوپرین در تمام مدت درمان	۲	۶۷۰	۲۰	۱۴	۵	۶	۴

\* - نمره میانگین بین نظر دو آسیب‌شناس

سپس رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، تریکروم ماسون (Masson) و رتیکولین انجام شد. تمام نمونه‌ها به صورت جفت نشده کدبندی شدند و جداگانه توسط دو نفر آسیب‌شناس مجرب بر اساس شاخص بازبینی شده فعالیت کبدی (modified HAI)<sup>(۵)</sup> که در آن میزان نکروانفلاماسیون از صفر تا ۱۸ درجه‌بندی و سطح فیبروز از صفر تا ۶ درجه‌بندی می‌شود، امتیازدهی شدند (درجه صفر: فقدان فیبروز؛ درجه ۶: سیروز).

نتایج

از ۹ بیمار سیروتیک که بیوپسی کبد متعاقب درمان نداشتند، ۲ نفر

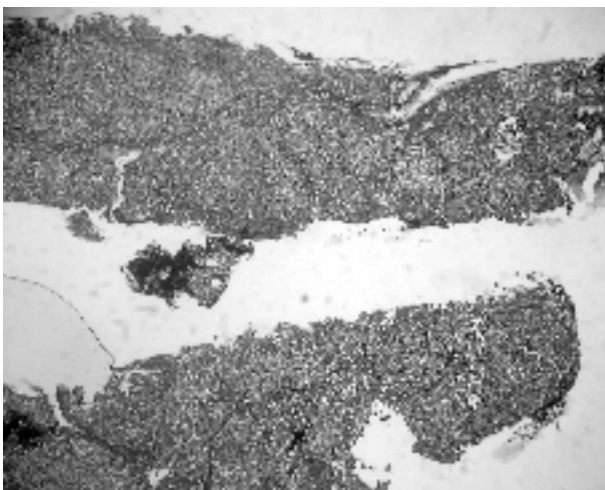
آنتی‌تریپسین و هموکروماتوز) و دارویی (شامل هپاتیت الکلی) در او رد شده باشند.

از میان ۳۹ بیمار، ۲۳ نفر در زمان اولین مراجعه سیروز نداشتند، ۹ نفر در اولین مراجعه سیروز داشتند اما بیوپسی بی‌گیری نشده بودند، و ۷ نفر نیز در فواصل زمانی متفاوت قبل و بعد از درمان بیوپسی کبد شده بودند. گروه اخیر از بیماران در این مطالعه وارد شدند که مشخصات آنان در جدول ۱ نشان داده شده است.

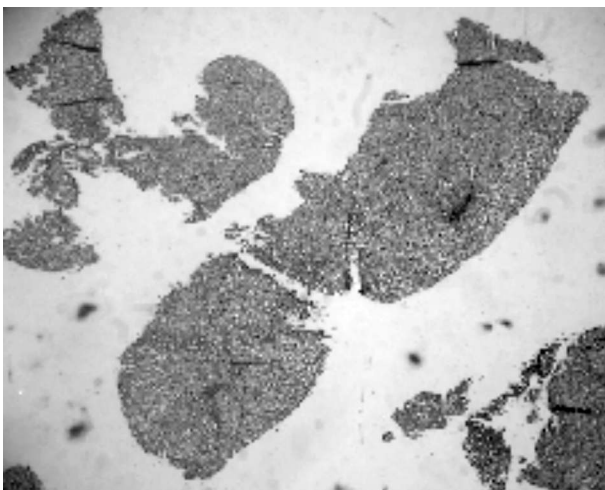
نمونه‌های بیوپسی کبد از طریق پوست و توسط سوزن منگینی (Menghini) از لوب راست کبد و از مسیر فضای بین دنده‌ای تهیه شدند. نمونه‌ها در فرمالین ۱۰٪ فیکس شدند و در پارافین قرار گرفتند.

شکل ۱- ویژگی‌های بافت‌شناختی نمونه‌های بیوپسی کبد که قبل و بعد از درمان بیمار شماره ۳ تهیه شده‌اند. این بیمار به سیروز ناشی از هپاتیت خودایمن مبتلا بود (کلیه نماها با رنگ‌آمیزی تریکروم Masson هستند).

(الف) نمونه‌ای از بیوپسی نخست بیمار شماره ۳ که قبل از درمان انجام شده است. مجرای پورت توسط فیروز متسع شده و ندول تشکیل شده است.



(ب) نمونه‌ای که ۵ سال و نیم بعد از کبد همان بیمار تهیه شده است و فیروز ناچیز در مجرای پورت را نشان می‌دهد. ساختار بافت کبد حفظ شده است.



پیوند کبد شده‌اند، ۲ نفر در لیست پیوند کبد هستند، در ۳ نفر وضعیت کبد تا حدودی بهبود یافته و قرار است بیوپسی کبد در آینده انجام شود و دو بیمار نیز در اثر نارسایی کبد فوت کرده‌اند.

در ۴ نفر از ۷ بیماری که وارد مطالعه شدند، پسرفت تقریباً کامل فیروز کبدی مشاهده شد. میانگین سن چهار بیماری که سیروز در آنها پسرفت کرد  $26/8 \pm 12/4$  سال ( $15/0$  تا  $44/0$  سال) بود. در تمامی آنها در اولین مراجعه افزایش سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) (میانگین:  $776/3$  IU/L؛ محدوده:  $182/0 - 258/0$ )، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) (میانگین:  $949/3$  IU/L؛ محدوده:  $2176/0 - 373/0$ ) و بیلی‌روبین (میانگین:  $5/9$  mg/dL؛ محدوده:  $2 - 15$  mg/dL) مشهود بود. میانگین زمان پروترومبین  $15 \pm 2/8$  ثانیه (محدوده:  $11 - 17$  ثانیه) بود. یک بیمار یک دوره ۶ ماهه سیکلوسپورین-A و پس از آن دوز کم پردنیزولون و آزاتیوپرین ( $10$  mg) دریافت کرد. ۳ بیمار دیگر قبل از درمان با سیکلوسپورین-A، همان میزان پردنیزولون دریافت کردند. در زمان بیوپسی نهایی، تمامی آزمون‌های بیوشیمیایی این چهار بیمار طبیعی بودند (میانگین ALT:  $23/3$  IU/L؛ محدوده:  $34/0 - 11/0$  IU/L؛ میانگین AST:  $30/4$  IU/L؛ محدوده:  $27 - 32$  IU/L؛ میانگین بیلی‌روبین سرم:  $0/98$  mg/dL؛ محدوده:  $1/00 - 0/90$ ) و میانگین زمان پروترومبین  $12$  بود (محدوده:  $11 - 13$  ثانیه) (جدول ۱). علاوه بر این، نیتروژن اوره خون و کراتینین سرم این چهار بیمار در طول درمان با سیکلوسپورین-A ثابت ماند. میانگین طول مدت درمان  $5/7$  سال و میانگین فاصله بین بیوپسی‌های آنان نیز  $5/6$  سال بود. میانگین درجه فیروز چهار بیمار درمان شده در زمان اولین مراجعه  $5/9$  بود که به دنبال درمان به  $0/5$  کاهش یافت ( $p=0/002$ ). میانگین درجه نکروانفلاماسیون نیز از  $11/4$  به  $2/5$  رسید ( $p=0/008$ ) (شکل‌های ۱ و ۲).

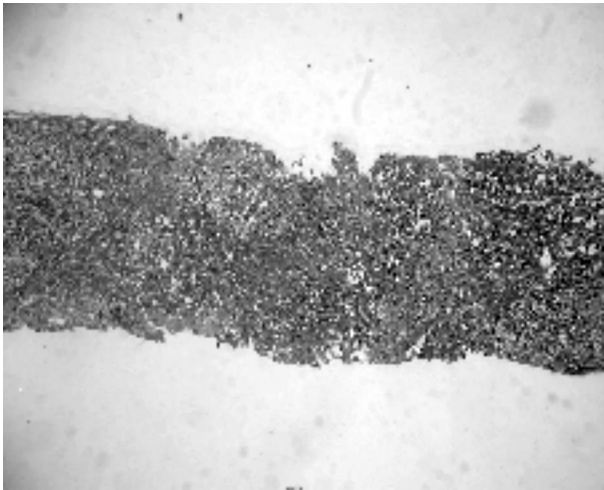
۳ بیماری که سیروز داشتند و پسرفت فیروز در بیوپسی متعاقب درمان آنها مشاهده نشد، در زمان انجام بیوپسی متعاقب درمان از نظر بالینی و بیوشیمیایی در فاز بهبودی بودند. میانگین سن این سه بیمار  $33/3$  سال بود. میانگین ALT سرم در آنها از  $708/3$  IU/L به  $20/3$  IU/L کاهش پیدا کرد، میانگین AST از  $649/3$  IU/L به  $15/3$  IU/L تقلیل یافت، میانگین سطح گاماگلوبولین از  $4/4$  g/dL به  $1/3$  g/dL رسید، میانگین آلبومین سرم از  $3/1$  g/dL به  $4/2$  g/dL افزایش، و میانگین زمان پروترومبین از  $17$  ثانیه به  $12/3$  ثانیه کاهش یافت.

## بحث

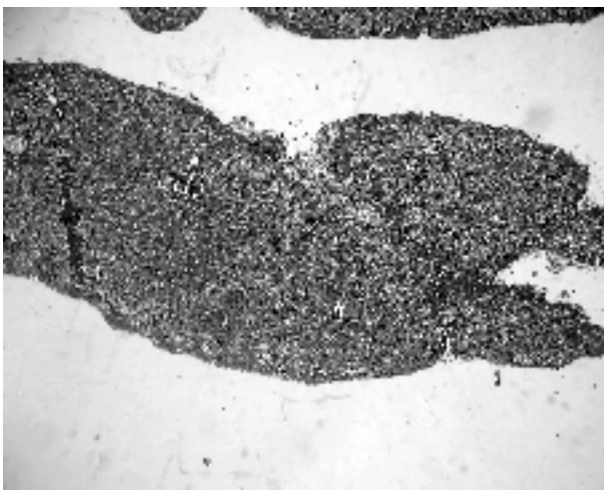
فیروز، سرنوشت مشترک اغلب انواع آسیب‌های کبدی است<sup>(۶)</sup>. فیروز کبد سابقاً یک فرایند برگشت‌ناپذیر تلقی می‌شد، بخصوص هنگامی که سیروز استقرار یافته ایجاد شده باشد. داده‌های جدید این باور سنتی را به چالش کشیده‌اند. مطالعات اخیر حاکی از آنند که تجمع ماتریکس خارج سلولی در کبد در واقع یک فرایند دینامیک و تحت

شکل ۲- ویژگی‌های بافت‌شناختی نمونه‌های بیوپسی کبد که قبل و بعد از درمان بیمار شماره ۲ تهیه شده‌اند.

(الف) نمونه‌ای از بیوپسی نخست بیمار شماره ۲ که قبل از درمان انجام شده است. مجرای پورت دچار فیبروز شدید است و ندول تشکیل شده است.



(ب) نمونه‌ای که ۵ سال بعد از کبد همان بیمار تهیه شده است و فیبروز در آن وجود ندارد.



سیکلوسپورین-A در برگشت فیبروز کبدی در هپاتیت خودایمن لازم است کارآزمایی‌های شاهددار در آینده انجام شوند.

تنظیم است و بنابراین ممکن است بتوان با مداخلاتی آن را دستخوش تغییر کرد<sup>(۷)</sup>. رفع علت ایجاد کننده و متوقف ساختن عامل محرک التهاب مستمر احتمالاً بهترین راه جلوگیری از پیشرفت فیبروز کبدی است<sup>(۶)</sup>. این موضوع در گروه زیادی از بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن که فیبروز کبدی آنها به دنبال درمان مناسب پسرفت چشمگیری نشان داده<sup>(۸)</sup> و نیز در گروه‌های کوچکتری از مبتلایان به هپاتیت خودایمن<sup>(۹،۱۰)</sup> نشان داده شده است.

در این گزارش ۴ بیمار مبتلا به هپاتیت خودایمن معرفی شده‌اند که در زمان اولین مراجعه، معیارهای بافت‌شناختی سیروز را دارا بودند و با درمان مناسب فیبروز کبد در آنها تقریباً به طور کامل از بین رفت. ممکن است گفته شود که این نتایج می‌تواند ناشی از خطای نمونه‌گیری باشد، اما میزان تغییرات بافت‌شناختی، و نیز بهبود بالینی و بیوشیمیایی مشاهده شده در این بیماران، مؤید پسرفت واقعی فیبروز پیشرفته‌ای است که بدو در کبد این بیماران مشاهده شده بود. بررسی مستقل و کور (blinded) نمونه‌ها توسط دو نفر آسیب‌شناس مجرب و همخوانی بالای گزارش‌های آنها نیز به نفع واقعی بودن مشاهدات است. در سه بیمار دیگر در این مجموعه بیماران که پاسخ کامل بالینی و بیوشیمیایی در آنها مشاهده شد، اما پسرفت فیبروز کبدی ناچیز بود. پرسش ما این بود که کدام عامل تفاوت میان این دو گروه را توجیه می‌کند؟ یک پاسخ فاصله زمانی بین بیوپسی‌ها در این دو گروه بود. همان گونه که در جدول ۱ مشهود است، حداقل فاصله میان اولین و آخرین بیوپسی در ۴ بیماری که فیبروز پیشرفته در آنها پسرفت کرده، بیش از ۵ سال است، حال آن که در مورد ۳ بیمار دیگر این فاصله زیر ۲ سال است. شاید اگر در این سه بیمار که بهبود بالینی هم داشته‌اند، مدت طولانی‌تری تا انجام بیوپسی پی‌گیری صبر می‌کردیم، نتایج به گونه دیگری می‌بود. در ۴ بیماری که شاهد پسرفت فیبروز در آنها بوده‌ایم، بین بیوپسی اول و آخر بیوپسی‌های دیگری نیز انجام شده است. در این بیوپسی‌ها، درجانی از بهبود فیبروز، اما نه پسرفت کامل آن، دیده می‌شود. مطالعه اخیر ما نشان می‌دهد که متعاقب درمان هپاتیت خودایمن، درجه فیبروز کبدی سالانه حدود ۱/۵ واحد کاهش می‌یابد<sup>(۱۰)</sup>. بنابراین منطقی به نظر می‌رسد که برای جستجوی پسرفت فیبروز کبدی، بیوپسی متعاقب درمان در بیماران مبتلا به هپاتیت خودایمن تا چند سال پس از رسیدن به بهبود بالینی و بیوشیمیایی به تعویق افتد.

نکته جالب توجه دیگر در نتایج مطالعه ما و در واقع پاسخ دوم، آن است که همه ۴ بیماری که فیبروز کبد در آنها تقریباً به طور کامل برطرف شده بود، برای القای خاموشی بیماری (induction of remission)، یک دوره درمان با سیکلوسپورین-A (Neoral®) دریافت کرده بودند. آنان بخشی از بیماران تحت مطالعه در کارآزمایی سیکلوسپورین-A در القای خاموشی بیماری هپاتیت خودایمن بودند<sup>(۱۱)</sup>. با وجود آن که سیکلوسپورین-A آثار ضدالتهابی اختصاصی<sup>(۱۲،۱۳)</sup> و حتی احتمالاً تأثیر ضدفیبروزی نیز دارد<sup>(۱۴،۱۵،۱۶)</sup>، اما جهت اثبات اثر

هدفدار مناسب به مبتلایان به بیماری کبدی پیشرفته از نظر بافت‌شناختی، به ویژه بیماران مبتلا به هپاتیت خودایمن ممکن است دارای پیامدهای مفیدی باشد.

در کل، یافته‌های ما نشان می‌دهند که نظیر مشاهدات پژوهشگران دیگر، فیبروز کبدی حتی در مراحل پیشرفته سیروز استقرار یافته ناشی از هپاتیت خودایمن، یک پدیده برگشت پذیر است. بنابراین ارائه درمان

#### Abstract:

### Regression of cirrhosis in autoimmune hepatitis

Malekzadeh R<sup>1</sup>, Mohamadnejad M<sup>2</sup>, Nasser-Moghaddam S<sup>1</sup>, Sohrabpour A<sup>1</sup>, Rakhshani N<sup>1</sup>, Tavangar SM<sup>1</sup>, Tahaghoghi S<sup>1</sup>, Zamani F<sup>2</sup>

1 - Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 - GI and Liver Disease Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding author's address: Mehdi Mohamadnejad MD, Firoozgar Hospital, Vali-Asr Circle, Tehran, Iran,

Tel.: (+98 21) 6466974 Fax: (+98 21) 6462622 E-mail: mehdim@ams.ac.ir

**Background:** Advanced hepatic fibrosis and cirrhosis has generally been considered to be irreversible. The aim of this study was to determine whether cirrhosis is reversible.

**Methods:** Seven patients with autoimmune hepatitis with histologic evidence of cirrhosis were enrolled. After treatment, they had follow-up liver biopsy while in clinical and biochemical remission. Biopsy specimens were randomly coded in unpaired manner according to patient and were read independently by two pathologists using the modified hepatitis activity index (with a maximum stage of 6).

**Results:** Three patients still had extensive fibrosis in the second liver biopsy. But four patients had almost total regression of their liver fibrosis. In the latter patients, the mean alanine aminotransferase level decreased from 776.3 U/L to 23 U/L. The mean bilirubin level decreased from 5.85 mg/dL, to 0.98 mg/dL. Extensive fibrosis or cirrhosis were present in all patients at diagnosis but were not present on follow-up liver biopsy. The mean fibrosis score decreased from 5.88 to 0.5 (P=0.0002), and the mean grading score from 11.38 to 2.5 (P=0.0008.)

**Conclusion:** Frank cirrhosis due to autoimmune hepatitis may be reversible in some patients who respond to treatment.

#### Key Words:

Autoimmune hepatitis; Liver cirrhosis; Therapeutics; Cyclosporine

#### مراجع:

- 1) Crawford JM. The liver and the biliary tract. In: Cotran RS, Robbins SL, Kumar V, Schoen FJ, editors. Pathologic Basis of Disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994: 831-96.
- 2) Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. N Engl J Med 2001;344:418-23.
- 3) Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. Ann Intern Med 1997;127:981-5.
- 4) Poynard T, McHutchison J, Davis GL, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2000;32:1131-7.
- 5) Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-9.
- 6) Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis: mechanisms and treatment strategies. N Engl J Med 1993;328:1828-35.
- 7) Bonis P.A.L, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible?. N Engl J Med 2001;344:452-4.
- 8) Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, et al. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. The Multivirc Group. Gastroenterology 1999;116:378-86.
- 9) Cotler SJ, Jakate S, Jensen DM. Resolution of cirrhosis in autoimmune hepatitis with corticosteroid therapy. J Clin Gastroenterol 2001;32:428-30.
- 10) Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Nasser-Moghaddam S, et al. Impact of treatment of liver fibrosis in autoimmune hepatitis and chronic hepatitis B. Gastroenterology 2003;124 (4, suppl1):A-382.
- 11) Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Kaviani MJ, et al. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2001;46:1321-7.
- 12) Vergani D, Choudhuri K, Bogdanos DP, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. Clin Liver Dis 2002;6:439-49.
- 13) Kim WU, Cho ML, Kim SI, et al. Divergent effect of cyclosporine on Th1/Th2 type cytokines in patients with severe, refractory rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000; 27:324.
- 14) Marzano A, Trapani N, Leone G C, et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporine A. Ann Rheum Dis 2001;60:427-8.
- 15) Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. Rheumatology (Oxford). 1999; 38: 992-6.
- 16) Filaci G, Cutolo M, Basso M, et al. Long-term treatment of patients affected by systemic sclerosis with cyclosporin A. Rheumatology (Oxford). 2001;40:1431-2.