

Chẩn đoán và quản lý bệnh viêm gan tự miễn ở người lớn và trẻ em: Hướng dẫn của Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ- 2022

PHẦN 1: CHẨN ĐOÁN

Có gì mới kể từ Các hướng dẫn 2010?

- Đặc điểm mô học của NAFLD hiện diện ở 17% -30% bệnh nhân người lớn mắc AIH, và NAFLD đồng thời có thể ảnh hưởng đến đáp ứng với điều trị.
- Hệ thống chấm điểm chẩn đoán chỉ nên được sử dụng để hỗ trợ đánh giá lâm sàng trong các trường hợp AIH có thách thức và để xác định các nhóm AIH cho các nghiên cứu lâm sàng.
- Các chất ức chế điểm miễn dịch có liên quan đến tổn thương gan qua trung gian miễn dịch và thường đáp ứng với steroid, nhưng tổn thương gan thiếu tự kháng thể và các đặc điểm mô học điển hình của AIH.
- Chụp đàn hồi có thể được sử dụng để đánh giá các giai đoạn xơ hóa gan không xâm lấn.
- Việc kiểm tra hoạt động của TPMT trước khi điều trị bằng AZA được khuyến khích ở tất cả bệnh nhân.
- Budesonide và AZA hoặc predniso (lo) ne và AZA được khuyến nghị là phương pháp điều trị AIH hàng đầu ở trẻ em và người lớn không bị xơ gan, viêm gan nặng cấp tính hoặc ALF.
- AZA có thể được tiếp tục trong suốt thai kỳ, trong khi việc sử dụng MMF bị chống chỉ định trong thai kỳ.
- Kiểm tra mô gan trước khi ngừng thuốc ở những người có trên 2 năm thuyên giảm các dấu sinh hóa được ưu tiên nhưng không bắt buộc ở người lớn và yêu cầu ở trẻ em.
- MMF hoặc TAC có thể được sử dụng như phương pháp điều trị thứ hai ở trẻ em và người lớn mắc AIH không đáp ứng với liệu pháp đầu tay.
- Bệnh nhân AIH nặng cấp tính nên dùng predniso (lo)ne sau đó là LT nếu không cải thiện trong vòng 2 tuần, trong khi bệnh nhân AIH và ALF nên được đánh giá trực tiếp về LT.
- Có thể ngừng sử dụng glucocorticoid sau LT và bệnh nhân được theo dõi về sự tái phát của AIH.

Viết tắt: AASLD, Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ; AIH, viêm gan tự miễn dịch; ALF, suy gan cấp tính; ALT, alanin aminotransferase; AMA, kháng thể kháng tế bào; ANA, kháng thể kháng nhân; kháng α -actinin, kháng thể với alpha-actinin; anti-HBc, kháng thể kháng nguyên lõi viêm gan B; kháng LC1, kháng thể kháng bào tương gan tít 1; kháng LKM1, kháng thể với LKM1; kháng PD-1, kháng thể kháng PD-1; chống SLA, kháng thể với SLA; ARFI, hình ảnh xung lực bức xạ âm thanh; ASC, viêm đường mật xơ cứng tự miễn; AST, aspartate aminotransferase; AZA, azathioprine; Tế bào điều hòa Breg, B; CD, cụm phân hoá; CI, khoảng tin cậy; CsA, ciclosporin; CTL, tế bào lympho T gây độc tế bào; CTLA-4, kháng nguyên tế bào lympho T gây độc tế bào-4; GGT, gamma-glutamyltransferase; LỚP, Phân loại các khuyến nghị Đánh giá, Phát triển và Đánh giá; HAV, virus viêm gan A; HBsAg, kháng nguyên bề mặt viêm gan B; HBV, virus viêm gan B; HCC, ung thư biểu mô tế bào gan; HLA, kháng nguyên bạch cầu người; IAIHG, Nhóm bệnh viêm gan tự miễn quốc tế; IBD, bệnh viêm ruột; IgG, globulin miễn dịch G; IL, interleukin; INR, tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế; iTreg, tế bào điều hòa T cảm ứng; LKM1, microsome gan thận type 1; LT, ghép gan; MAIT, niêm mạc bất

I.MỤC ĐÍCH VÀ PHẠM VI

Mục tiêu của tài liệu này là cung cấp hướng dẫn chẩn đoán và quản lý bệnh viêm gan tự miễn dịch (AIH) dựa trên bằng chứng hiện tại và ý kiến chuyên gia và trình bày hướng dẫn cho các câu hỏi liên quan cụ thể dựa trên các đánh giá có hệ thống về tài liệu và chất lượng của bằng chứng (1). Hướng dẫn / hướng dẫn thực hành này cấu thành bản cập nhật các hướng dẫn về AIH được xuất bản năm 2010 bởi Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD). (2) Nó cập nhật dịch tễ học, chẩn đoán, quản lý và kết quả của AIH ở người lớn và trẻ em. Tài liệu được chia thành "gợi ý hướng dẫn" và "tuyên bố hướng dẫn". Các khuyến nghị hướng dẫn dựa trên bằng chứng thu được từ các đánh giá có hệ thống của các tài liệu y tế và được hỗ trợ, nếu thích hợp, bằng các phân tích tổng hợp. Các đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp được thực hiện độc lập bởi Trung tâm Thực hành Dựa trên Bằng chứng Phòng khám Mayo. Các phát hiện đã được phân tích và được giải thích bởi một hội đồng chuyên gia đa ngành, bao gồm cả các chuyên gia về nội dung và phương pháp, những người đã đánh giá chất lượng của bằng chứng và xác định mức độ mạnh mẽ của mỗi khuyến nghị. Chất lượng của bằng chứng lâm sàng được xác định bởi nguồn của nó (ví dụ, thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng hoặc nghiên cứu quan sát), và sức mạnh của khuyến nghị được xác định bằng cách đánh giá chất lượng của bằng chứng, tỷ lệ lợi ích và tác hại, giá trị của bệnh nhân và tiền bệnh, và sử dụng các nguồn lực và chi phí. Hệ thống Đánh giá, Phát triển và Đánh giá Phân loại Đề xuất (GRADE) được sử dụng để phân loại từng đề xuất là mạnh hay phù hợp (Bảng 1). (3,4) riêng biệt. Chi tiết về phương pháp, các đánh giá có hệ thống và các phân tích tổng hợp được xuất bản riêng biệt. Các đề xuất hướng dẫn tập trung vào các vấn đề quản lý thích hợp cho đủ bằng chứng đã có sẵn để đưa ra một chương trình khuyến nghị. Họ đề cập liệu pháp glucocorticoid và azathioprine như biện pháp quản lý hàng đầu, các thuốc điều trị tuyến hai sau khi thất bại với liệu pháp đầu tiên, và quản lý điều trị chính sau khi ghép gan.

BẢNG 1. Đánh giá ĐIỂM các nghiên cứu lâm sàng

Thiết kế Nghiên cứu	Đánh giá chất lượng	Yếu tố quyết định	Sức mạnh và ý nghĩa khuyến nghị
Thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát	Cao	Chất lượng bằng chứng	Mạnh
	Trung bình	Cân bằng lợi và hại	Hầu hết mọi người đều muốn có khóa học
	Thấp	Giá trị và sở thích của bệnh nhân	- Hầu hết mọi người nên tham gia khóa học - Có thể được điều chỉnh thành chính sách trong hầu hết các trường hợp
Quan sát	Rất thấp	Nguồn lực và chi phí Tính khả thi Khả năng tiếp cận Equity	Có điều kiện - Nhiều người sẽ chọn khóa học - Yêu cầu hỗ trợ quyết định và ra quyết định chung - Lựa chọn chính sách có thể thay đổi

Hạ cấp chất lượng: thiên vị lựa chọn, không nhất quán, không chính xác, gián tiếp, sai lệch xuất bản. Nâng cấp chất lượng: hiệu ứng lớn, rất lớn hiệu ứng, liều-đáp ứng gradient, các yếu tố gây nhiễu không tạo ra hiệu quả .

BẢNG 2. Định nghĩa về AIH và kết quả điều trị của nó

Bệnh	Định nghĩa
AIH	Các bất thường đặc trưng về mô học (viêm gan giao diện lymphoplasmacytic), tăng AST, ALT và IgG toàn phần và sự hiện diện của một hoặc nhiều tự kháng thể đặc trưng
Xơ gan không hoạt động	Không có thâm nhiễm viêm ở cả vùng cửa và các dải xơ trong bệnh xơ gan
AIH cấp tính, trầm trọng	Vàng da, INR > 1,5 <2, không có bệnh não; không có bệnh gan được công nhận trước đây (370)
ALF	INR $\geq$ 2; bệnh não gan trong vòng 26 tuần kể từ khi phát bệnh; không có bệnh gan được công nhận trước đây (100,136)

Cải thiện sinh hóa	Bình thường hóa mức độ AST, ALT và IgG * trong huyết thanh
Cải thiện mô học	Không bị viêm trong mô gan sau khi điều trị
Điều trị thất bại	Những phát hiện trong phòng thí nghiệm hoặc mô học tồi tệ hơn mặc dù tuân thủ liệu pháp tiêu chuẩn
Đáp ứng không hoàn toàn	Cải thiện các phát hiện trong phòng thí nghiệm và mô học không đủ để đáp ứng các tiêu chí thuyên giảm
Tái phát	Đợt cấp của hoạt động bệnh sau khi cảm thấy thuyên giảm và ngừng thuốc (hoặc không tuân thủ)
Dùng nạp điều trị	Không có khả năng tiếp tục điều trị duy trì do các tác dụng phụ liên quan đến thuốc

* Bệnh nhân xơ gan trong tình trạng thuyên giảm sinh hóa có thể có tình trạng tăng IgG liên tục.

xem Bảng hỗ trợ S1 cho các câu hỏi về bệnh nhân / can thiệp / so sánh / kết quả liên quan đến các đánh giá có hệ thống). "Tuyên bố hướng dẫn" được phát triển bởi thành viên của một hội đồng chuyên gia dựa trên đánh giá chính thức và phân tích các tài liệu đã xuất bản về chủ đề này. Chất lượng (mức độ) của bằng chứng và sức mạnh của mỗi tuyên bố hướng dẫn không được đánh giá chính thức cho các tuyên bố hướng dẫn. "Tuyên bố hướng dẫn" được sử dụng để giải quyết các chủ đề mà không có đủ số lượng thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng để biện minh cho việc xem xét có hệ thống và phân tích tổng hợp. Các "tuyên bố hướng dẫn" và "khuyến nghị hướng dẫn" cũng đã được các thành viên của Hiệp hội AIH, một tổ chức phi lợi nhuận 501 (c) (3), xem xét để kết hợp quan điểm của bệnh nhân và cộng đồng. "Tuyên bố hướng dẫn" và "khuyến nghị hướng dẫn" nhằm cung cấp cho các nhà thực hành chăm sóc sức khỏe thông tin cập nhật và các khuyến nghị dựa trên bằng chứng được đánh giá chặt chẽ. Chúng được dùng để hỗ trợ, không thay thế, đánh giá lâm sàng. Để dễ đọc tài liệu hướng dẫn / hướng dẫn AIH này, bảng chú giải thuật ngữ định nghĩa được cung cấp trong Bảng 2. AIH là một bệnh gan viêm qua trung gian miễn dịch không rõ nguyên nhân ảnh hưởng đến mọi lứa tuổi, cả giới tính và dân tộc học. Bệnh nhân có thể không ổn định, bị bệnh mãn tính hoặc bị suy gan cấp tính (ALF); và chẩn đoán phải được xem xét ở tất cả các bệnh nhân bị viêm gan cấp tính hoặc mãn tính, bao gồm cả những bệnh nhân bị rối loạn chức năng ghép sau khi LT AIH không có dấu hiệu chẩn đoán đặc trưng và chẩn đoán yêu cầu sự hiện diện của một tập hợp các đặc điểm điển hình. Có thể khác nhau giữa những bệnh nhân mắc cùng một bệnh và có thể xảy ra ở các bệnh gan khác. Tiến triển đến xơ hóa gan nặng, xơ gan, tử vong do suy gan, hoặc LT là những kết quả có thể xảy ra. Điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch đã được cứu sống, nhưng các phác đồ quản lý có thể lâu dài, có liên quan đến các tác dụng phụ nghiêm trọng và hiệu quả khác nhau.

II. DỊCH TỄ HỌC:

AIH xảy ra ở mọi lứa tuổi và trong tất cả các nhóm dân tộc, và các biểu hiện của nó dường như thay đổi theo chủng tộc và dân tộc. Người dân Alaska bản địa có tần suất cao của AIH khi tiếp xúc, người Tây Ban Nha phổ biến hơn hiện tại với bệnh xơ gan, và người Mỹ gốc Phi có tiến triển nhanh của bệnh và tỷ lệ cao hơn tái diễn sau LT so với các sắc tộc khác. (5,6)

Tỷ lệ nữ chiếm ưu thế ở người lớn (71% -95% phụ nữ) (7-12) và trẻ em (60% - 76% trẻ em gái). (13-16) Các báo cáo dịch tễ học ban đầu cho rằng sự khởi đầu của của AIH có độ tuổi cao nhất ở 10-30 và 40-60 tuổi, nhưng những phát hiện có thể đã bị ảnh hưởng bởi sự tham khảo thiên vị. (17-19) Tuổi đỉnh cao hơn khi khởi phát (> 60 tuổi) có đã được báo cáo ở Đan Mạch (11) và New Zealand. (10) Tỷ lệ ước tính của AIH khác nhau trên thế giới rộng tùy theo vùng và tuổi khởi phát. Tỷ lệ mắc bệnh ở người lớn từ 0,67 (miền nam Israel) đến 2 trường hợp trên 100.000 người-năm (Vùng Canterbury của New Zealand). (10,17,20) Tỷ lệ mắc bệnh nhi thấp hơn, dao động từ 0,23 (Canada) (16) đến 0,4 mỗi 100.000 người-năm (Hoa Kỳ). (15) Qua trong vài thập kỷ qua đã tăng gần 50% tỷ lệ mắc bệnh ở Tây Ban Nha, Đan Mạch, Thụy Điển, và Hà Lan. (11,12,17,21-23) Sự phổ biến của AIH ở người lớn dao động từ 4 (Singapore) đến 42,9 (người bản xứ Alaska) trên 100.000 người. (17,24,25) Tỷ lệ hiện nhiễm ở trẻ em dao động từ 2,4 (trẻ em Canada không bản xứ) (26) và 3 trên 100.000 người (Hoa Kỳ) (15) đến 9,9 mỗi 100.000 người (trẻ em Canada bản địa). (17,26)

III. CÁC KHUYNH HƯỚNG DI TRUYỀN

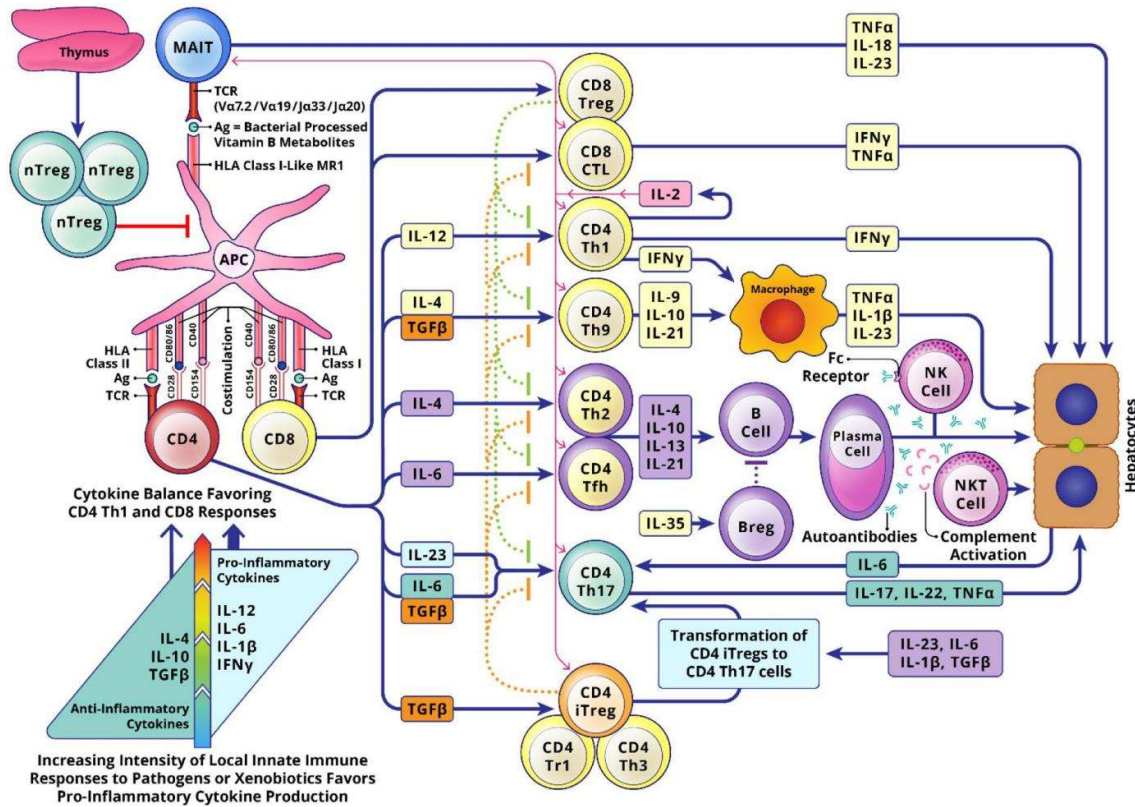
Phù hợp chung với các bệnh tự miễn dịch khác, các hiệp hội di truyền chính trong AIH liên quan đến các loci phức hợp tương hợp mô. Bạch cầu người cụm liên kết kháng nguyên (HLA) trong haplotype tổ tiên 8.1 xác định alen được thực hiện bởi hầu hết người da trắng (27) và kết quả từ sự mất cân bằng liên kết trong HLA lớp I, II, và III locus: HLA-A1, Cw7, B8, TNFAB * a2b3, TNFN * S, C2 * C, Bf * s, C4A * Q0, C4B * 1, DRB1 * 03: 01, DRB1 * 04: 01, DRB1 * 13: 01, DRB3 * 01: 01, DQA1 * 05:01, DQB1 * 02: 01. (28-32) Các loại haplo HLA-DRB1 * 03: 01 liên quan đến AIH là kết quả của sự tái tổ hợp di truyền nhiều màu.

AIH cũng có các liên kết di truyền không phải HLA, nhưng tỷ lệ chênh lệch (OR) đối với rủi ro AIH thấp hơn nhiều so với các alen HLA. Tính nhạy cảm đối với AIH có liên quan đến đa hình di truyền mã hóa kháng nguyên tế bào lympho T gây độc tế bào-4 (CTLA-4), (33) yếu tố hoại tử khối u-alpha (TNF- α), (34,35) Fas (cụm biệt hóa 95 [CD95] hoặc kháng nguyên-1 apoptosis), (36,37) thụ thể vitamin D, (38,39) tín hiệu đầu dò và chất kích hoạt phiên mã 4, (40) chuyển đổi hình thành yếu tố tăng trưởng-beta 1, (41) yếu tố ức chế di chuyển đại thực bào, (42) protein tiếp hợp SH2B 3, (43) thành viên gia đình miền caspase 10, (43) và thụ thể interleukin-23 (IL-23). (44) sản phẩm của các biến thể di truyền hoặc mức

độ thiếu hụt của gen sản phẩm có thể phá vỡ các cơ chế cân bằng nội môi ảnh hưởng đến sự gia tăng và tồn tại của T tự hoạt động và tế bào B, điều chỉnh sản xuất cytokine, và điều hòa phản ứng miễn dịch và viêm. AIH là một bệnh di truyền phức tạp đòi hỏi tác động lẫn nhau giữa di truyền, biểu sinh, miễn dịch học, và các yếu tố môi trường. Một ngoại lệ hiếm hoi là AIH liên quan đến đột biến lặn trên NST thường ở gen điều hòa tự miễn dịch trên nhiễm sắc thể 21q22.3, có liên quan đến hội chứng đa giác mạc autoim mune loại 1 (APS-1). (45) Tiếp xúc với môi trường đóng vai trò lớn hơn di truyền trong việc hình thành hệ thống miễn dịch và các yếu tố môi trường cụ thể, chẳng hạn như nhiễm vi-rút hoặc sự tiếp xúc với xenobiotic, có thể hoạt động như những tác nhân gây hại trong môi trường làm mất khả năng tự dung nạp với tự kháng nguyên ở những người nhạy cảm với AIH về mặt di truyền. (46,47)

IV.SINH BỆNH HỌC

Tế bào T CD4 và CD8 tự động phá vỡ khả năng tự dung nạp tự kháng nguyên của gan do tác động của môi trường và sự bất lực của tế bào điều hòa T tự nhiên đặc hiệu với tự kháng nguyên (nTregs) và tế bào điều hòa T cảm ứng (iTregs) để ngăn hiện tượng tự động (48-50) (Hình 1). Đồng thời, trong trường hợp không có sự ức chế hiệu quả của tế bào điều hòa B (Breg), các tế bào B hoạt động tự động tạo ra các tự kháng thể. (51) Các tự kháng thể peptit được trình bày bởi các alen HLA lớp II và lớp I cho các thụ thể tế bào T tự hoạt động trên tế bào T trợ giúp CD4 (Th) và tế bào lympho T gây độc tế bào CD8 (CTL), tương ứng. Liên kết các tự kháng nguyên khác nhau với các thụ thể tế bào B bắt đầu tiết ra các tự kháng thể cụ thể. Thành phần của cytokine milieu ra lệnh cho các tế bào CD4 Th biệt hóa thành Th1, Th2,



HÌNH 1. Các khái niệm hiện tại về cơ chế sinh miễn dịch của AIH. Kiến thức hiện tại hỗ trợ một mô hình làm việc nhiều bước của phát sinh miễn dịch của AIH, trong đó sự phá vỡ khả năng tự dung nạp với các tự kháng nguyên của tế bào gan bắt đầu các phản ứng miễn dịch gây ra viêm hoại tử gan tiến triển và hình thành sợi. (50) Trong bước đầu tiên, nTregs đặc hiệu tự kháng nguyên tuyến ức không có khả năng ngăn đáp ứng miễn dịch với các tự kháng nguyên của gan trong quá trình đáp ứng miễn dịch của gan hoặc hệ thống đối với các tác nhân gây ra từ môi trường, chẳng hạn như nhiễm virus hoặc xenobiotics. Trong bước thứ hai, các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp (APC) trình bày các peptit tự kháng nguyên cho tế bào T α/β tự hoạt động, thụ thể (TCR) trên CD4 + naive, Tế bào Th và CD8 +. Tế bào T và APC kích hoạt các tế bào MAIT bằng cách trình bày vitamin B đã qua xử lý vi khuẩn kháng nguyên đối với TCR của tế bào MAIT. (54)

Costimulation là bước quan trọng thứ ba, gây ra sự biểu hiện của các gen tế bào T cần thiết để tăng sinh, sự khác biệt và sự trưởng thành của CD4 + đặc hiệu tự động. Các tập con (ví dụ: ô Th1, Th2, Th3, Th9, Th17, iTregs, Tr1, Tfh) và cả CD8 + CTL và CD8 + sự khác biệt và sự trưởng thành của CD4 + đặc hiệu tự động. Các tập con (ví dụ: ô Th1, Th2, Th3, Th9, Th17, iTregs, Tr1, Tfh) và cả CD8 + CTL và CD8 + Tregs. Trong bước thứ tư, bài tiết các cytokine cụ thể bởi các tập hợp con của CD4 + Tế bào th tạo ra nhiều loại di chứng miễn dịch học, bao gồm CD4 + Kích thích cytokine Th2 sản xuất tự kháng thể tế bào B, CD4 + Kích hoạt tế bào tfh của Tế bào B thành tế bào huyết tương tiết kháng thể, kích thích Treg phát triển Breg thông qua cơ chế IL-35 và cytokine được kích hoạt đại thực bào và CD4 + Th17 gây độc tế bào qua trung gian tế bào. Bước thứ năm là sự thất bại tích lũy của CD4 + và CD8 + Tregs và Bregs để kiểm soát các cơ chế tác động đặc hiệu autoantigen gây ra tổn thương gan. (53) Hơn nữa, tiếp xúc với CD4 + iTregs đến cụ thể cytokine có thể biến đổi chúng từ các tế bào điều hòa thành CD4 + gây bệnh Th17 ô. (52) Bước thứ sáu là tạo ra cổng thông tin phức hợp sự thâm nhiễm viêm của các tế bào tác động gây độc tế bào của các tế bào gan chu vi và tiêu thụ. Sự phá hủy hoại tử tế bào gan dẫn đến việc kích hoạt các tế bào hình sao chu vi, giúp khuếch đại các phản ứng miễn dịch tại chỗ thông qua việc tiếp xúc và phụ thuộc vào cơ chế

độc lập và gây ra xơ hóa công tiến triển, đỉnh điểm là xơ gan nếu không có thuốc ức chế miễn dịch hiệu quả
liệu pháp. Viết tắt: Ag, antigen; IFN, interferon; TGF, yếu tố tăng trưởng chuyển đổi.

Tế bào trợ giúp nang noãn (Tfh) T, Th9, Th17, iTregs tập hợp với sự hiện diện của tín hiệu kích thích. (50) Tế bào CD4 Th1 tiết ra các cytokine thúc đẩy sự tăng sinh của các CTL CD8 đặc hiệu với tự kháng nguyên và sự hoạt hóa của các đại thực bào. Tăng cường cytokine CD4 Th2 sản xuất immunoglobulin bởi các tế bào B, trong khi các cytokines được tạo ra bởi các tế bào Tfh tạo ra sự chuyển đổi của chúng thành tế bào huyết tương tiết immunoglobulin G (IgG). Tế bào CD4 Th17 tăng cường viêm nhiễm và tổn thương mô. iTregs đặc hiệu tự kháng nguyên có thể điều chỉnh sự gia tăng và các chức năng của tất cả các loại phụ CD4 Th, và không đủ số lượng và / hoặc rối loạn chức năng của CD4 iTregs có thể đóng một vai trò quan trọng trong AIH. (52,53) qua trung gian cytokine chuyển đổi iTregs CD4 thành CD4 gây bệnh

Tế bào Th17 cũng thúc đẩy sự tồn tại của AIH. Liệu pháp IL-2 ưu tiên kích thích tăng sinh và chức năng của CD4 iTregs, trong khi liệu cao thúc đẩy sản xuất các tập con CD4 Th gây bệnh khác.

Tế bào T bất biến trên niêm mạc (MAIT) phản ứng với các kháng nguyên vitamin B được xử lý bằng vi khuẩn được trình diện bởi chính các phân tử phức tạp liên quan đến tương hợp mô lớp I tụ tập trong vùng gan mật ở AIH. (54) các tế bào MAIT có thể biểu hiện các đặc điểm của các tế bào CD4 Th1 và Th17, và chúng có thể biến đổi CD4 iTregs thành tế bào CD4 Th17 tiền viêm, các thâm nhiễm viêm bao gồm các tập con CD4 Th, CD8 CTL, các tế bào MAIT, Tế bào B, tế bào huyết tương và tế bào miễn dịch bẩm sinh, bao gồm Tế bào T giết tự nhiên (NK) và NK T và các phage vĩ mô được kích hoạt, có thể tích tụ trong các vùng cổng. Các phân tử kết dính và các chemokine làm trung gian sự di chuyển xuyên nội mô của các tế bào miễn dịch. (50,55). Sự xâm lấn viêm của các tế bào gan (viêm gan bề mặt) và viêm gan tiểu thùy gây ra quá trình apoptosis của tế bào gan và tạo sợi ở bệnh nhân AIH không được điều trị. Sử dụng và xử lý phức hợp miễn dịch của tự kháng nguyên và globulin miễn dịch bởi các tế bào trình diện kháng nguyên tăng lên rất nhiều kích hoạt các CTL CD8 dành riêng cho tự kháng nguyên, và tự kháng thể có thể tăng cường độc tính tế bào CD8 CTL của tế bào gan.

V.CHẨN ĐOÁN

1.Yêu cầu chẩn đoán và các subtype

Chẩn đoán AIH dựa trên bất thường mô học (viêm gan mô kẽ), các dấu hiệu LS và CLS đặc hiệu (tăng aspartate huyết thanh aminotransferase [AST] và Nồng độ alanin aminotransferase [ALT] và tăng nồng độ IgG huyết thanh), và sự hiện diện của một hoặc nhiều tự kháng thể đặc trưng. (2,56) AIH thiếu dấu hiệu chẩn

đoán đặc trưng, và chẩn đoán yêu cầu các tính năng đặc trưng và loại trừ các bệnh khác có thể giống nó (ví dụ: viêm gan siêu vi, tổn thương gan do thuốc, bệnh Wilson, bệnh huyết sắc tố di truyền). (56) Có hai loại AIH, dựa trên các tự kháng thể hiện có. Loại 1 được đặc trưng bởi kháng thể kháng nhân (ANA) và / hoặc kháng thể cơ trơn (SMA) / kháng thể kháng actin, và loại 2 được đặc trưng bởi các kháng thể đối với microsome gan thận loại 1 (anti LKM1), thường không có ANA và SMA. (57) Các tính năng lâm sàng đặc trưng của hai loại này được trình bày trong Bảng 3. Ngoài ra, lên đến 20% trường hợp AIH âm tính với ANA, SMA, và tự kháng thể LKM1, bất chấp sự hiện diện của các tính năng đặc trưng khác của AIH (AIH âm tính huyết thanh). Nếu nghi ngờ AIH âm tính huyết thanh, có thể tìm kiếm các kháng thể tự động khác, như được chỉ ra trong Bảng 4 và Hình 2. Phân loại AIH thành các loại hỗ trợ quản lý con người và hỗ trợ dự đoán kết quả ở trẻ em, nhưng nó có thể ít thông tin hơn ở người lớn. (58-60)

2. Tự kháng thể

ANA, SMA và anti-LKM1 tạo thành các yếu tố huyết thanh học theo chu kỳ phù hợp để chẩn đoán AIH (Bảng 4). (2,60) ANA được phát hiện ở 80% người lớn da trắng ở miền Bắc nước Mỹ mắc AIH, SMA hiện diện trong 63%, và anti-LKM1 có trong 3%. (61) Bốn mươi chín phần trăm bệnh nhân AIH có ANA, SMA, hoặc anti-LKM1 như một phát hiện huyết thanh học cô lập; và 51% có nhiều tự kháng thể. (61) ANA cũng có thể xảy ra như một phát hiện huyết thanh học cô lập trong viêm đường mật xơ cứng nguyên phát (PSC; 29%), viêm gan C mãn tính (26%), viêm gan B mãn tính (32%), bệnh gan nhiễm mỡ nonalcoholic (NAFLD; 34%), và bệnh gan do rượu mãn tính (21%); và SMA có thể xảy ra như một phát hiện huyết thanh học cô lập trong PSC (6%), viêm gan C mãn tính (6%) và bệnh gan mãn tính liên quan đến rượu (4%). ANA và SMA đồng thời trong <10% bệnh gan ngoài AIH và độ chính xác chẩn đoán cho AIH cải thiện từ ~ 58% lên 74% nếu hai tự kháng thể được phát hiện tại thời điểm trình bày. (61) Anti-LKM1 thường được phát hiện trong trường hợp không có ANA và SMA, và quan sát này đã chứng minh đánh giá của họ sau lần kiểm tra đầu tiên cho ANA và SMA (57) (Hình 2). Hơn nữa, anti-LKM1 có độ nhạy thấp đối với AIH ở người trưởng thành Bắc Mỹ (1%), (61) và đánh giá của họ sau lần đầu tiên chứng minh sự vắng mặt của ANA và SMA thích hợp ở những bệnh nhân này. Anti-LKM1 được phát hiện ở 13% -38% người Anh và Trẻ em Canada có AIH, (13,16,62) và các lượng xác định ANA, SMA và anti-LKM1 thường được thực hiện cùng nhau lúc trình bày. Hiệu giá tự kháng thể ở người lớn và trẻ em phản ánh một cách đại khái mức độ nghiêm trọng của bệnh và đáp ứng điều trị, (63,64) nhưng chúng không phải là dấu hiệu sinh học được thiết lập về hoạt động của bệnh hoặc kết quả điều trị. (63) Các kháng thể để trung hòa kháng nguyên gan (anti SLA) hiện diện ở 7% -22% bệnh nhân mắc AIH loại 1, và

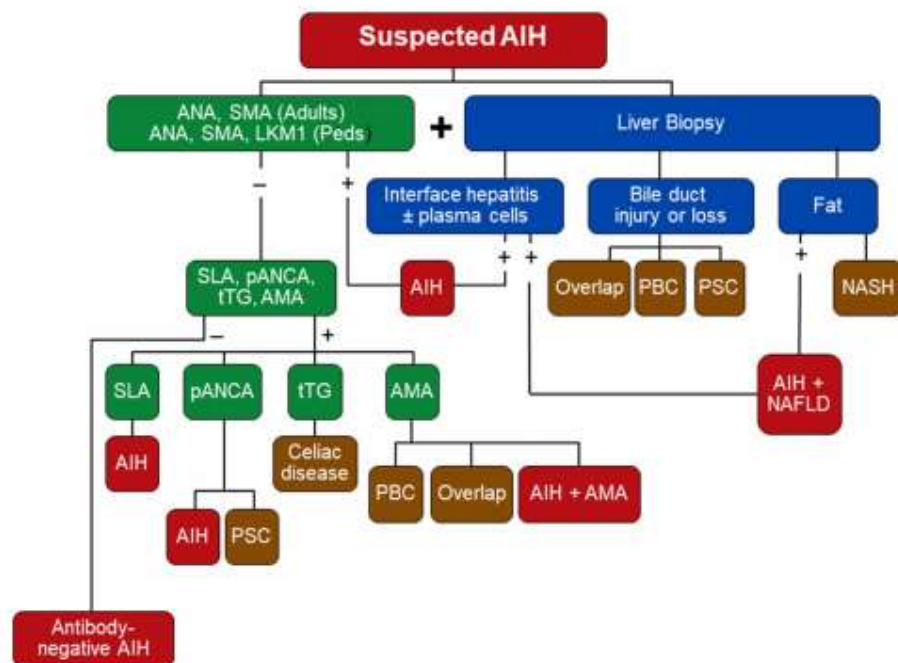
BẢNG 3. Tính năng đặc trưng của AIH Loại 1 và Loại 2

Đặc điểm	AIH type1	AIH type2
Tần suất	Người lớn ở Mỹ, 96% (61.554)	Trẻ em Hoa Kỳ, 9% -12% (14-16) Trẻ em Vương quốc Anh, 38% (13)
Tuổi khởi phát	Peripubertal và người lớn	Thường dưới 14 tuổi (153)
Phương thức khởi phát	Các triệu chứng mãn tính thường gặp Cổ trướng hoặc chảy máu GI hiếm gặp Không có triệu chứng trong 25% -34% Cấp tính trong 25% -75% Cấp tính nặng trong 2% -6%	Khởi phát cấp tính (~ 40%) Có thể suy gan cấp tính (555,556) Tái phát thường xuyên (108)
dấu hiệu CLS	Tăng bạch cầu huyết	Mức IgA có thể giảm (153)
Tự kháng thể	ANA SMA, chống actin SLA	Chống LKM1 [ANti LC1, Anti LKM3]
Các bệnh miễn dịch đồng thời	Viêm tuyến giáp tự miễn Bệnh thấp khớp IBD	Viêm tuyến giáp tự miễn Đái tháo đường Bệnh bạch biến Hiếm
Sự chồng chéo tự miễn dịch với PSC (ASC ở trẻ em)	Thường gặp ở trẻ em	Hiếm
Chồng chéo với PBC	Dương tính với pANCA không điển hình Nhìn thấy ở người lớn (không phải trẻ em)	PANCA-âm tính không điển hình Không được báo cáo
Nhìn thấy ở người lớn (không phải trẻ em)	Người lớn, 28% -33% (đặc biệt là người cao tuổi) Trẻ em, ≤33%	Hiếm
Thuyên giảm sau khi ngưng thuốc	Có thể được	Hiếm, thường cần lâu dài ức chế miễn dịch
Viết tắt: GI, tiêu hóa; IgA, globulin miễn dịch A trong huyết thanh.		

BẢNG 4. Các tự kháng thể trong chẩn đoán AIH

Kháng thể	KN đích	Giá trị chẩn đoán
ANA	Chromatin, ribonucleoproteins(557)	Type 1 AIH(56)
SMA	Filamentous actin (F-actin), vimentin, desmin(81,558)	Type 1 AIH(56)
LKM1	Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)(559)	Type 2 AIH(153)
SLA	Sep (O-phosphoserine) transfer RNA:Sec (selenocysteine) transfer RNA synthase(560-564)	Type 1 AIH(69)
		Severe AIH(70,72)
		Dự đoán tái phát sau khi điều trị (73)
		Liên quan đến kết quả kém (70)
p-ANCA (atypical)	B-tubulin isotype 5(77)	Type 1 AIH(75,76,566)
	Nuclear lamina proteins(565)	PSC(566,567)
		ASC(108)
Actin	Filamentous (F) actin(81)	Type 1 AIH(81,83)
α -Actinin	Filamentous actin cross-linking proteins(568)	Investigational(84)
		Type 1 AIH(85)
		Prognostic biomarker(85,86)
LKM3	UDP glucuronosyltransferase family 1(90,93)	Type 2 AIH(90)
		Hepatitis D(90)
LC-1	Formiminotransferase cyclodeaminase(569,570)	Type 2 AIH(569,571)
LM	Cytochrome P450 1A2(572,573)	Dihydralazine-induced hepatitis(574)
		APECED hepatitis(575)
AMA	E2-subunits of pyruvate dehydrogenase complex(576)	PBC(576)
		PBC-AIH overlap syndrome(177)
		Type 1 AIH(183,577,578)

Viết tắt : APECED, autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy; UDP, uridine diphosphate.



HÌNH . 2. Thuật toán chẩn đoán để đánh giá AIH nghi ngờ sau khi loại trừ virus, do thuốc, di truyền và bệnh chuyển hóa. ANA và SMA nên được đánh giá ở người lớn (bảng màu xanh lá cây), và các kháng thể đối với LKM1 nên được đánh giá sau nếu ANA và SMA vắng mặt. ANA, SMA và LKM1 nên được đánh giá ở tất cả các bệnh nhi khi tiếp xúc (bảng màu xanh lá cây). Những phát hiện về gan sinh thiết (bảng màu xanh đậm) có thể hỗ trợ chẩn đoán AIH (bảng màu đỏ sẫm) hoặc đề xuất các chẩn đoán thay thế có thể bao gồm hội chứng cholangiocyst, PBC, PSC, AIH với NAFLD hoặc NASH (bảng màu nâu). Sự vắng mặt của ANA, SMA và LKM1 biện minh cho việc bổ sung các xét nghiệm huyết thanh học (bảng màu xanh lá cây) có thể bao gồm các kháng thể với SLA, pANCA không điển hình, transglutaminase mô và AMA. Độ nhạy huyết thanh đối với một trong những tự kháng thể này có thể hỗ trợ chẩn đoán AIH (bảng màu đỏ sẫm) hoặc gợi ý các chẩn đoán khác bao gồm bệnh celiac (bảng màu nâu sẫm). Viết tắt: Peds, bệnh nhi; tTG, transglutaminase mô.

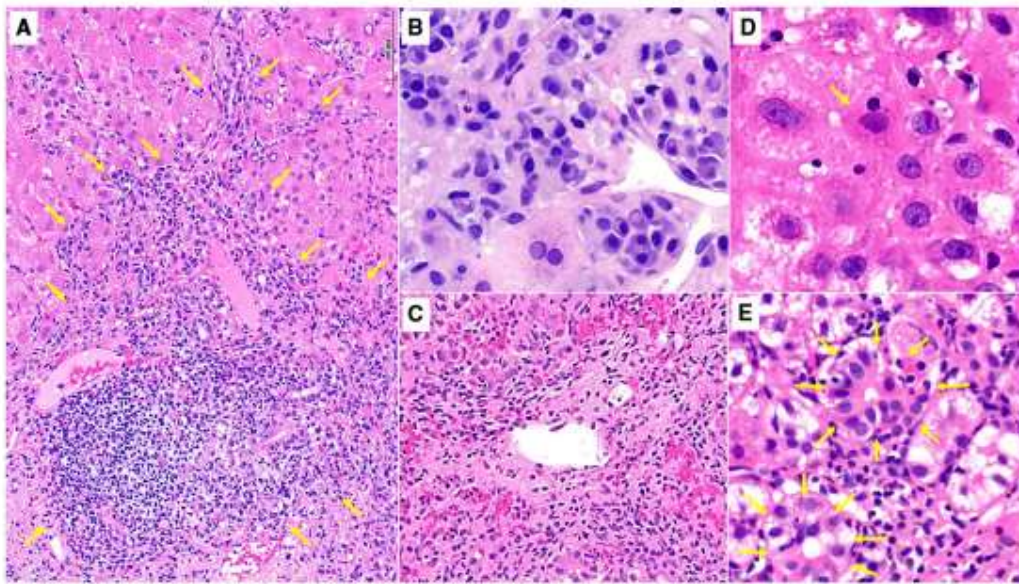
chúng có độ đặc hiệu cao (99%) để chẩn đoán (65-71) (Bảng 4). Anti-SLA là dấu hiệu duy nhất của AIH ở 14% -20% bệnh nhân, (65,67,68) và chúng có liên quan đến bệnh nặng và tái phát sau khi cai thuốc. (68,70,72-74) kháng thể kháng tế bào chất antineutrophil (pANCA) thường xuất hiện ở bệnh nhân AIH loại 1 (50% - 92%), (75-77) nhưng chúng không có chẩn đoán cụ thể, xảy ra trong PSC, hội chứng cholangiocyst AIH-PSC, viêm loét đại tràng (UC) và tổn thương gan liên quan đến minocycline. (76,78) Đôi khi pANCA không điển hình có thể là các tự kháng thể duy nhất được phát hiện. (56,79,80) Các kháng thể chống lại actin dạng sợi (F) (chống actin) là một tập hợp con của SMA, và chúng hiện diện ở 86% -

100% bệnh nhân mắc AIH và SMA (81-83) (Bảng 4). Kháng thể với alpha-actinin (chống lại α -actinin) là một điểm đánh dấu điều tra hiện có ở 42% bệnh nhân AIH và 66% bệnh nhân với anti-actin. (84) Phản ứng kép với anti-actin và anti- α -actinin có liên quan đến AIH cấp tính, đáp ứng điều trị không đầy đủ, và tái phát. (84-86) Các kháng thể đối với tế bào gan loại 1 (chống LC1) hiện diện ở 32% bệnh nhân anti LKM1, (87) và chúng xảy ra chủ yếu ở trẻ em bị suy gan nặng (87,88) (Bảng 4). Anti-LKM3 hiện diện trong 17% bệnh nhân mắc AIH loại 2 (89) và có thể hữu ích trong việc đánh giá bệnh nhân có huyết thanh âm tính khác. (90-93) Anti-LC1 và anti-LKM3 chưa được đánh giá nghiêm ngặt tại Hoa Kỳ. (94)

Việc xác định kháng thể nên được đánh giá chọn lọc và phù hợp với kiểu hình lâm sàng. Các dấu hiệu huyết thanh học bổ sung có thể là được tìm kiếm tùy thuộc vào kết quả của các thử nghiệm trước đó và phù hợp với khả năng chẩn đoán đang phát triển (Hình 2).

3. Kết quả mô học

Chẩn đoán AIH không thể được thực hiện mà không có sinh thiết gan và các phát hiện mô học tương thích. Viêm gan giao diện là dấu hiệu mô học của AIH, kèm theo xâm nhập tế bào huyết tương ở 66% và viêm gan tiểu thùy ở 47%. (95) Bệnh hoại tử trung tâm cũng được tìm thấy ở 29%, (96-100) và nó xảy ra với tần suất tương tự ở bệnh nhân có và không bị xơ gan. (99) tế bào vào một tế bào nguyên vẹn khác, với cả hai tế bào đều giữ được khả năng sống (trái ngược với thực bào). (101,102) Giảm nhẹ ngực có ở 65% bệnh nhân với AIH và hồng cầu tế bào gan có trong 33% (103) (Hình 3). Không có phát hiện mô học riêng lẻ nào là đặc hiệu cho AIH, nhưng các phát hiện về viêm gan bề mặt với tế bào lympho hoặc tế bào lympho cửa hoặc các tế bào kéo dài vào tiểu thùy, phân cực và rosettes được coi là điển hình của AIH. (103) Xơ gan hiện diện ở 28% -33% người lớn trước khi gặp, đặc biệt là ở người cao tuổi, (9,104-107) như ở 38% trẻ em. (13.108) Xơ gan phát triển ở 40% người lớn bị hoại tử đa bào hoặc hoại tử cầu nối. (105,109,110) Kiểm tra mô học lúc phát hiện là cần thiết để loại trừ thay thế hoặc chẩn đoán đồng thời, phân loại mức độ nghiêm trọng của hoạt động tế bào viêm và cho biết giai đoạn của fibrosis. (111-114) Tế bào huyết tương dương tính với IgG4 có thể có mặt ở một số bệnh nhân bị AIH, (115-117) nhưng ảnh hưởng trên lâm sàng của phát hiện này vẫn chưa rõ ràng. Mô học phát hiện NAFLD / nhiễm mỡ không do rượu (NASH) hiện diện ở 17% -30% bệnh nhân với AIH, (118,119) và kiểm tra mô gan có thể



HÌNH 3. Đặc điểm mô học đặc trưng của AIH. (A) Sự thâm nhập viêm nhiễm lympho bào của đường tĩnh mạch và giao diện viêm gan liên quan đến > 50% chu vi đường cửa (mũi tên; hematoxylin và eosin; độ phóng đại, $\times 200$). (B) Tế bào plasma chiếm ưu thế trong thâm nhiễm viêm ở cửa (hematoxylin và eosin; độ phóng đại, $\times 600$). (C) Viêm màng ngoài của tĩnh mạch trung tâm (hematoxylin và eosin; độ phóng đại, $\times 400$). (D) Một tế bào gan đang trải qua quá trình phân cực (mũi tên; hematoxylin và eosin; độ phóng đại, $\times 600$). (E) Hồng cầu của tế bào gan tái sinh (mũi tên; hematoxylin và eosin; độ phóng đại, $\times 600$). Máy chụp ảnh được cung cấp bởi Sadhna Dhingra, M.D., Khoa Bệnh lý, Đại học Y khoa Baylor, Houston, TX.

xác định những bệnh nhân bị AIH và NASH đang ở tăng nguy cơ tử vong liên quan đến gan (nguy cơ tương đối, 7,65) và kết quả bất lợi (rủi ro tương đối, 2,55). (118) Các đặc điểm mô học của AIH với ALF trước chiếm ưu thế trong vùng trung tâm và bao gồm bốn các đặc điểm chính. (100) Viêm quanh nang não trung ương có ở 65%, thâm nhiễm viêm làm giàu tế bào huyết tương trong 63%, hoại tử gan lớn 42%, và bạch huyết nang noãn trong 32%. Sáu mươi sáu phần trăm bệnh nhân mắc ALF sẽ có hai (21%), ba (26%) hoặc cả bốn (19%) trong số những tính năng này.

V.HỆ THỐNG TÍNH ĐIỂM CHẨN ĐOÁN

Hệ thống chấm điểm chẩn đoán của Nhóm bệnh viêm gan tự miễn Quốc tế (IAIHG) đã được Ban chuyên Gia quốc tế đưa ra vào năm 1993, (120) đã được sửa đổi vào năm 1999, (56) và đơn giản hóa vào năm 2008 (121) (Bảng S2 hỗ trợ). Hệ thống tính điểm được sửa đổi ban đầu có độ nhạy cao hơn cho AIH so với hệ thống tính điểm đã được mô phỏng (100% so với 95%), trong khi hệ thống tính điểm đơn giản có tính đặc biệt cao (90% so với 73%) và độ chính xác (92% so với 82%), sử dụng đánh giá lâm sàng làm tiêu chuẩn vàng. (122) Hệ thống

chấm điểm chẩn đoán sửa đổi được ưu tiên hơn đối với những bệnh nhân có các đặc điểm phức tạp hoặc bất thường, trong khi hệ thống tính điểm được đơn giản hóa là tỷ lệ chính xác nhất cho những bệnh nhân điển hình. (122)

Đánh giá lại bệnh nhân với thang điểm đã sửa đổi hệ thống nên được xem xét bất cứ khi nào hệ thống cho điểm thấp. Ở trẻ em, một phân tích tổng hợp trong số bốn nghiên cứu liên quan đến độ chính xác của tiêu chí đơn giản hóa cho thấy độ nhạy là 77% và độ đặc hiệu là 95%. (123) Trong nghiên cứu đó, âm tính giả điểm (~ 17%) có liên quan đến AIH âm tính. Hệ thống chấm điểm chẩn đoán ban đầu đã được sửa đổi có thể được áp dụng cho trẻ em và chấp nhận hiệu giá tự kháng thể thấp hơn ở người lớn vì có chẩn đoán (56) Sự thay thế mức gamma glutamyltransferase (GGT) trong huyết thanh cho mức phosphatase dòng alka trong huyết thanh theo tỷ lệ với huyết thanh. Mức ALT hoặc AST có thể cải thiện tính đặc hiệu của sửa đổi hệ thống tính điểm ban đầu cho trẻ em bằng cách chỉ ra khả năng mắc bệnh đường mật. (124) Hạn chế đối với bản gốc đã được sửa đổi và đơn giản hóa hệ thống tính điểm bao gồm (1) thiếu sự xác nhận của các nghiên cứu chuyên sâu; (2) thiếu chính xác trong việc thiết lập PSC đồng thời, viêm đường mật nguyên phát (PBC), NAFLD / NASH, LT, hoặc suy gan tối cấp (125,126); (3) không bao gồm các dấu hiệu huyết thanh học khác, chẳng hạn như anti- SLA (56,121); và (4) sự phụ thuộc vào việc xác định cơ thể tự KT bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (hiệu giá) chứ không phải bằng xét nghiệm miễn dịch liên kết với enzyme (đơn vị). (127) Hệ thống chấm điểm chẩn đoán có thể hỗ trợ thiết lập chẩn đoán AIH trong các trường hợp khó khăn, nhưng chúng hữu ích nhất trong việc xác định nhóm bệnh nhân với AIH cho các nghiên cứu lâm sàng. (56)

VI.KẾT LUẬN

- Chẩn đoán AIH yêu cầu phát hiện mô bệnh học tương thích và được hỗ trợ thêm bởi các đặc điểm sau: (1) tăng aminotransaminase huyết thanh các cấp độ; (2) nồng độ IgG huyết thanh tăng và / hoặc dương tính (các) dấu hiệu huyết thanh học; (3) loại trừ vi rút, di truyền, các bệnh chuyển hóa, ứ mật và do thuốc gây ra có thể giống AIH.
- Thử nghiệm huyết thanh ban đầu nên bao gồm các xác định ANA và SMA ở người lớn và ANA, SMA, và anti- LKM1 ở trẻ em; xem xét thêm các xét nghiệm tự kháng thể nếu được bảo đảm để bảo mật
- Sự chẩn đoán các trường hợp khó chẩn đoán nên được xem xét bởi hoặc giới thiệu đến một trung tâm gan có kinh nghiệm trước khi bắt đầu trị liệu.