

Chẩn đoán và quản lý bệnh viêm gan tự miễn ở người lớn và trẻ em: Hướng dẫn Thực hành năm 2019 và Hướng dẫn của Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ

Phần 5: Các phương pháp mới đang phát triển

I. CÁC LIỆU PHÁP CỨU CẢNH ĐANG PHÁT TRIỂN

1. Kháng thể kháng TNF- α

Kháng thể đơn dòng đối với TNF- α (infliximab) được biết là gây ra tổn thương gan và thậm chí có thể gây ra tổn thương giống như AIH do thuốc gây ra. (208,431-433). Kháng thể Anti-TNF cũng có thể có vai trò điều trị trong AIH. Trong phân tích hồi cứu đơn trung tâm lớn nhất về liệu pháp infliximab ở AIH, 11 bệnh nhân người lớn khó điều trị, trong đó có 7 người bị xơ gan, được truyền dịch infliximab (5 mg / kg). (424) Sáu bệnh nhân đạt bình thường nồng độ aminotransferase và IgG huyết thanh, 7 bệnh nhân phát triển các biến chứng nhiễm trùng, và 1 bệnh nhân ngừng điều trị do phản ứng dị ứng và đáp ứng không đầy đủ. Một phân tích hồi cứu đơn trung tâm khác trong 11 bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên bị IBD và bệnh gan tự miễn bao gồm 2 bệnh nhân loại 1 AIH và 9 với AIH – PSC trùng nhau. (434) Infliximab (5 mg / kg) được truyền để điều trị IBD, và 3 bệnh nhân sau đó đã được điều trị bằng adalimumab sau khi không dung nạp hoặc thất bại infliximab. IBD được cải thiện ở hầu hết các bệnh nhân, và men gan được cải thiện trong 5. Sự không đồng nhất của dân số và mục tiêu điều trị bệnh IBD bị loại trừ về vai trò của các tác nhân chống TNF- α trong AIH. Các bằng chứng yếu về hiệu quả và tăng nguy cơ nhiễm trùng, đặc biệt là ở bệnh nhân xơ gan, không chứng minh cho việc sử dụng các tác nhân chống TNF- α như là liệu pháp điều trị hàng thứ hai.

2. ANTIBODIES TO CD20

Rituximab, một kháng thể đơn dòng chống lại thụ thể bề mặt tế bào B CD20, đã được sử dụng để điều trị cho 2 trẻ bị AIH không đáp ứng với glucocorticoids / AZA; và cả hai đều bình thường hóa nồng độ AST và ALT trong huyết thanh. (435) Rituximab cũng được truyền cho 6 bệnh nhân người lớn mắc AIH, bao gồm 3 bệnh nhân không dung nạp AZA và 3 bệnh nhân không đáp ứng với glucocorticoid / AZA và MMF. (423) Cải thiện nồng độ aminotransferase và IgG trong huyết thanh đáng kể ở tất cả các bệnh nhân, và tỷ lệ thuyên giảm sinh hóa đạt được ở 67%. Bằng chứng ủng hộ việc sử dụng của kháng thể làm suy giảm tế bào B bị hạn chế và không biện minh cho việc sử dụng chúng như là phương pháp điều trị hàng đầu. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đang thực

hiện để đánh giá ianalumab (VAY736) ở những bệnh nhân bị AIH không đáp ứng hoặc không dung nạp glucocorticoids / AZA (NCT03217422).

3. THIOGUANINE

là chất chuyển hóa có hoạt tính của AZA. Thioguanine được chuyển hóa trực tiếp thành 6-TGN, (436,437) Các chất chuyển hóa 6-thioguanine chịu trách nhiệm về tác dụng ức chế miễn dịch điều trị của AZA, nhưng chúng cũng có thể gây suy tủy, đặc biệt là trong trường hợp thiếu TPMT. Các chất chuyển hóa methyl hóa liên quan đến việc chuyển đổi AZA thành 6-TGN có liên quan đến việc không dung nạp AZA, và hiệu quả sản xuất của các chất chuyển hóa được methyl hóa này có thể bị giảm bởi điều trị bằng thioguanine. Thioguanine đã bình thường hóa các aminotransferase trong huyết thanh ở 64% bệnh nhân bị AIH không đáp ứng với AZA, và tần suất tác dụng phụ (11%) đã ít hơn những gì được báo cáo với các liệu pháp thứ hai MMF hoặc 6-MP (12% -50%). (438) Trong số 38 bệnh nhân được điều trị cho các tác dụng phụ không thể dung nạp được của AZA, 29 (76%) có thể tiếp tục điều trị bằng thioguanine và 24 (83%) đạt được sự thuyên giảm sinh hóa. (439) Bảy trong số 11 bệnh nhân (64%) trong một nghiên cứu (439) và cả 3 bệnh nhân trong một nghiên cứu khác (440) không đáp ứng đủ thành AZA được cải thiện sau khi nhận được thioguanine. Các mối quan tâm chính về điều trị bằng thioguanine có nhiễm độc gan, đặc biệt là sự phát triển của tăng sản tái tạo nốt (441); nhưng lịch trình dùng thuốc thioguanine không quá 25 mg mỗi ngày đã giảm thiểu nguy cơ này ở bệnh nhân IBD. (442) Thioguanine đã được đề xuất như một phương pháp điều trị hàng đầu cho những bệnh nhân bị AIH không dung nạp AZA, và nó cũng có thể được xem xét ở những bệnh nhân không đáp ứng liệu pháp thiopurine (AZA, 6-MP). (438-440) Việc bao gồm thioguanine như một phương pháp điều trị thứ hai cho AIH đang chờ chứng minh thêm về sự an toàn của nó và hiệu quả trong một thử nghiệm điều trị hợp tác đa trung tâm.

Chú ý:

- Ở trẻ em hoặc người lớn bị AIH không đáp ứng với điều trị đầu tiên, tính chính xác của chẩn đoán ban đầu và tuân thủ thuốc nên được đánh giá lại.
- Anti-TNF và anti-CD20 có thể thay thế liệu pháp điều trị sau phác đồ hàng đầu và thứ hai không thành công, nhưng dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng chúng là giới hạn.

II. ĐIỀU TRỊ CÁC HỘI CHỨNG CHỒNG CHÉO

Quản lý các hội chứng chồng chéo đã được làm theo kinh nghiệm và bao gồm glucocorticoid, glucocorticoid kết hợp với AZA, axit ursodeoxycholic (UDCA), và glucocorticoid kết hợp với UDCA. (126,173,176,443) IAIHG khuyên rằng sự quản lý nên hướng vào những biểu hiện chủ yếu của hội chứng chồng chéo, (126) và các phác đồ hướng đến một thành phần duy nhất của hội chứng chồng

chéo đã được có thể cải thiện các xét nghiệm gan ở những bệnh nhân có AIH nổi bật hoặc ứ mật . Bệnh nhân AIH– PBC chưa đáp ứng tiêu chí Paris (175,182) đã được cải thiện với liệu pháp thuốc ức chế miễn dịch thông thường cho AIH và bệnh nhân PBC ưu thế và các tính năng nền của AIH đã được cải thiện chỉ với UDCA. (444) Các báo cáo ban đầu về hội chứng chồng chéo AIH – PSC được mô tả đáp ứng đối với các liệu pháp ức chế miễn dịch cho AIH. (445). Các liệu pháp nhắm vào một thành phần chủ yếu duy nhất của hội chứng chồng chéo dựa trên tiền đề rằng những hội chứng là các bệnh đơn lẻ với các đặc điểm lâm sàng hỗn hợp không điển hình hơn là các bệnh đồng thời. (446) Hầu hết các báo cáo đã mô tả các liệu pháp kết hợp hướng vào cả AIH và các thành phần ứ mật . Prednisone hoặc prednisolone (30 mg giảm dần hàng ngày trong 4 tuần đến 10 mg mỗi ngày) trong sự kết hợp với UDCA (13-15 mg / kg mỗi ngày) đã được ưu việt hơn glucocorticoid đơn độc và UDCA đơn thuần ở những bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí của Paris, (177) và liệu pháp kết hợp đã được ủng hộ cho bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí của Paris cho hội chứng chồng chéo AIH – PBC. (126,177,179) Liệu pháp kết hợp có cải thiện các xét nghiệm , ổn định fibrosis gan và bảo đảm 5 năm không cấy ghép (100%) và thời gian sống thêm 10 năm (92%) ở bệnh nhân AIH – PBC. (181) Prednisone hoặc prednisolone (0,5 mg / kg mỗi ngày giảm dần đến 10-15 mg mỗi ngày) với UDCA (13-15 mg / kg hàng ngày) đã cải thiện khả năng sống sót và giảm tần suất cấy ghép so với PSC cổ điển, (447) và chế độ này đã được người Châu Âu ủng hộ và Các hiệp hội gan Hoa Kỳ cho hội chứng chồng chéo AIH-PSC . (179,448) UDCA, 10 mg / kg x 2 lần / ngày (liều không quá 1,5-2 g mỗi ngày), kết hợp với prednisone hoặc prednisolone đã được sử dụng ở trẻ em với AIH – ASC. (62) Kết quả điều trị có thể thay đổi ở người lớn với AIH – PSC, và kết quả xét nghiệm ít phổ biến hơn ở AIH (22% so với 64%). Hơn nữa, điều trị thất bại (33% so với 10%) và tử vong do suy gan hoặc cần LT (33% so với 8%) phổ biến hơn ở AIH. (126,449,450)

Chú ý

- *Cần nhắc thêm UDCA vào prednisone hoặc prednisolone kết hợp với AZA ở người lớn và trẻ bị AIH và các hội chứng chồng chéo.*

III.CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG

Tỷ lệ sống sót tổng thể trong 10 và 20 năm của AIH được điều trị tại trung tâm không cấy ghép là 91% và 70%, tương ứng; và tỷ lệ tử vong tiêu chuẩn hóa là 1,63 đối với tử vong do mọi nguyên nhân (KTC 95%, 1,25-2,02) và 1,86 sau khi LT là “tử vong” (95% CI, 1,49- 2.26). (451) Các ca tử vong liên quan đến gan trong 10 năm ở Hoa Kỳ dao động từ 6,2% đến 7,5%, (105,452,453) và chúng tương tự như ở Vương quốc Anh(9%) (451) và Đan Mạch (10,2%). (11) Xơ gan chiếm 28% -33% bệnh nhân đến khám, đặc biệt ở bệnh nhân ≥ 60 tuổi (156); và

nó có thể phát triển trong 10% -40% bệnh nhân được điều trị. (9,104-107) Xơ gan có liên quan đến việc giảm tỷ lệ sống sót, (11,23,451) và LT cần thiết trong 21% bệnh nhân steroid-refractory. (454) Các yếu tố có thể ảnh hưởng đến việc đáp ứng điều trị và kết quả lâu dài là tuổi khởi phát, chủng tộc và độ ác tính.

1.ẢNH HƯỞNG LIÊN QUAN ĐẾN TUỔI

Bệnh nhân cao tuổi mắc AIH thường có xơ hóa gan tiên tiến lúc xuất hiện, thường mắc đồng thời các bệnh về tuyến giáp hoặc bệnh thấp khớp, và có xu hướng đáp ứng tốt hơn với liệu pháp glucocorticoid hơn bệnh nhân trưởng thành <30 tuổi. (156) AIH xảy ra với tần suất tương tự ở tất cả các nhóm tuổi trưởng thành, và xu hướng đáp ứng điều trị tốt hơn trong số người cao tuổi có thể liên quan đến gen miễn dịch và tần suất HLA DRB1 * 04 cao hơn của họ (47% so với 13%). (156.455) Các phát hiện cho thấy rằng AIH không được chẩn đoán ở giai đoạn xơ sợi đầu trong người cao tuổi và tính nhạy cảm di truyền liên quan đến tuổi tác ảnh hưởng đến kết quả.

2.DÂN TỘC

Kiểu hình lâm sàng, đáp ứng điều trị và bệnh cảnh xuất hiện có thể khác nhau ở các nhóm dân tộc khác nhau trong cùng khu vực địa lý. (17,456). Bệnh nhân Người Mỹ gốc Phi có nhiều giai đoạn tiên triển của xơ gan ở giai đoạn xuất hiện hơn so với bệnh nhân người Mỹ da trắng. (452) Họ trẻ hơn khi đi khám, thường bị ho (57% -85% so với 38%), có tần suất suy gan cao hơn (38% so với 9%), cần LT phổ biến nhiều hơn (52% so với 23%) và có tỷ lệ tử vong lớn hơn (24% so với 6%). (452.457) Người Mỹ gốc Á với AIH có tỷ lệ tử vong cao hơn (29%) so với người gốc Tây Ban Nha Người Mỹ (5%) và người Mỹ da trắng (8%) với AIH và các ca nhập viện vì AIH đã thường xuyên hơn đối với người Mỹ gốc Phi và người Tây Ban Nha hơn là cho người da trắng. (458) Ở châu Âu, bệnh nhân da đen mắc AIH có sự khác biệt tương tự so với bệnh nhân da trắng mắc AIH (trẻ hơn khi đi khám, tăng nguy cơ mắc bệnh LT, và nguy cơ tử vong liên quan đến gan cao hơn). Chúng khác nhau bằng cách có các phản ứng tương tự với liệu pháp tiêu chuẩn và có tần suất mắc bệnh lupus ban đỏ hệ thống cao hơn. (459)

IV.HCC VÀ CÁC U ÁC TÍNH NGOÀI GAN

HCC phát triển ở 1% -9% bệnh nhân mắc AIH và xơ gan (tỷ lệ mắc hàng năm, 1,1-1,9%). (111,112,114,460,461)

Tỷ lệ mắc chuẩn là 23,3 (KTC 95%, 7,5-54,3), (462) và tỷ lệ tử vong chuẩn hóa là 42,3 (KTC 95%, 20,3-77,9). (463) Các yếu tố nguy cơ đối với HCC là xơ gan ≥ 10 năm, tăng áp lực tĩnh mạch cửa, viêm liên tục và liệu pháp ức chế miễn dịch

≥ 3 năm. (113) Năm phần trăm bệnh nhân được điều trị bằng AIH phát triển các khối u ác tính ngoài gan của các loại tế bào đa dạng (cổ tử cung, mô bạch huyết, vú, bàng quang, mô mềm, và da). (464) Ung thư da không phải tế bào hắc tố là thường gặp nhất, (465) và tỷ lệ mắc chuẩn cho U ác tính ngoài gan là 2,7 (95% CI, 1,8-3,9). (463) Những rủi ro này chứng minh cho các chiến lược giám sát bao gồm siêu âm gan, có hoặc không có nồng độ alpha fetoprotein (AFP) huyết thanh, 6 tháng một lần ở bệnh nhân bị xơ gan (466-468) và tuân thủ tiêu chuẩn hướng dẫn phát hiện bệnh ác tính ngoài gan. (288)

Chú ý

- *Giám sát ung thư nên bao gồm chụp cắt lớp siêu âm gan, có hoặc không có mức AFP huyết thanh, mỗi 6 tháng ở bệnh nhân xơ gan và tuân thủ điều trị theo các hướng dẫn tiêu chuẩn để phát hiện bệnh ác tính.*

V. GHÉP GAN

1. AIH- GHÉP GAN

AIH là chỉ định cho LT trong 2% -3% người nhận ở Châu Âu (469,470) và khoảng 5% người nhận ở Hoa Kỳ. (471) Số lượng danh sách mới đối với LT cho AIH ở Hoa Kỳ là 0,5 trên mỗi triệu dân số mỗi năm, nhưng con số này phản ánh một sự giảm liên tục trong danh sách AIH 0,012 danh sách trên mỗi triệu dân mỗi năm. (472) Tỷ lệ bệnh nhân và mảnh ghép thành công ở người trưởng thành châu Âu từ năm 2000 đến năm 2009 là 88% và 84% sau 1 năm và 80% và 72% sau 5 năm, (470) Tại Hoa Kỳ, bệnh nhân và mô ghép tỷ lệ sống sót đối với trẻ em được cấy ghép từ năm 2002 đến năm 2012 là 95% và 91% trong 1 năm và 91% và 84% tại 5 năm, tương tự. (473) Bệnh nhân 5 năm và mảnh ghép tỷ lệ sống sót đối với AIH ở người lớn Mỹ là 80% -90% và Tương ứng là 74%. (474) Tỷ lệ sống sót của bệnh nhân cũng tương tự ở bệnh nhi và bệnh nhân người lớn đến 50 tuổi. (475) Nhiễm trùng là nguyên nhân tử vong thường xuyên nhất trong vòng 30-180 ngày sau LT, (476) đặc biệt là trong thời gian giai đoạn hậu phẫu sớm cho bệnh nhân > 50 tuổi. (475) Cấp tính (81% so với 47%) và kháng steroid (38% so với 13%) sự tử vong sau khi LT xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân trưởng thành được cấy ghép AIH so với ở những bệnh nhân được cấy ghép để điều trị bệnh xơ gan do rượu. (477) Hơn nữa, tỷ lệ đào thải mãn tính cao hơn ở những bệnh nhân được cấy ghép AIH (16%) so với những bệnh nhân được cấy ghép PBC (8,2%), PSC (5,2%), hoặc xơ gan do rượu (2%). (478) Thêm kinh nghiệm gần đây (2000-2010) đã chứng minh tỷ lệ đào thải cấp tính muộn là 9% trong AIH. (470,479) Tần suất đào thải mãn tính đã thay đổi từ 14% đến 17% trong AIH (so với 2% trong liên quan đến rượu xơ gan). (478,480) Những phát hiện này tiếp tục cho thấy sự gia tăng tần suất đào thải cấp tính và mãn tính trong AIH so với các bệnh gan khác. Tiếp tục điều trị glucocorticoid sau LT, thay vì cai thuốc bệnh nhân để đạt được chế độ ức chế miễn dịch không chứa glucocorticoid, đã thực hiện để bảo vệ khỏi bị đào thải

và tái phát AIH. (477,481-484) Tuy nhiên, việc ngừng sử dụng steroid sau khi LT đã được ủng hộ để giảm nguy cơ mắc bệnh truyền nhiễm và các tác dụng phụ liên quan đến steroid. (485-496) sử dụng corticosteroid lâu dài sau khi LT vẫn còn gây tranh cãi, nhưng tài liệu cho rằng một số bệnh nhân có thể được cai corticosteroid một cách an toàn.

2.ĐÁNH GIÁ HỆ THỐNG VÀ PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH TỔNG HỢP CỦA SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID SAU GHÉP GAN

Chúng tôi đã thực hiện đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp để điều tra xem glucocorticoid liên tục điều trị sau LT có liên quan đến ít đợt đào thải tế bào cấp tính hơn, AIH tái phát, mất mảnh ghép, cấy ghép lại, và ghép tốt hơn và sự sống sót của bệnh nhân so với ngừng steroid sau LT. Trong số 1.712 hồ sơ đã được xác định trong cơ sở tìm kiếm dữ liệu, 578 đã được đánh giá đầy đủ đáp ứng đủ điều kiện như các bài báo cáo, bốn được đánh giá là phù hợp để tổng hợp định tính, và hai được đánh giá là phù hợp cho tổng hợp định lượng. Phân tích tổng hợp không thể thiết lập sự khác biệt đáng kể giữa mỗi chiến lược quản lý (Bảng 12). Các yếu tố quyết định riêng lẻ cung cấp đánh giá sức mạnh cho khuyến nghị của việc ngừng sử dụng glucocorticoid so với việc tiếp tục điều trị bằng glucocorticoid (SR3) được thể hiện trong Bảng 10.

Chú ý

Dựa trên dữ liệu hạn chế để hỗ trợ lâu dài sử dụng glucocorticoid để ngăn ngừa đào thải sau cấy ghép, mất mảnh ghép, tái phát AIH và giảm tỷ lệ sống sót của bệnh nhân và mảnh ghép ở người lớn, AASLD gợi ý rằng việc giảm dần các glucocorticoid sẽ được xem xét sau khi LT (khuyến nghị có điều kiện, độ chắc chắn rất thấp).

3.AIΗ TÁI PHÁT SAU GHÉP GAN

AIH tái phát ở 8% -12% bệnh nhân trong năm đầu tiên sau LT và 36% -68% sau 5 năm. (471,491,497-501)

Tần suất của tái phát AIH cũng tương tự (20%) ở những người nhận các mảnh ghép từ những người hiến tặng còn sống, không có quan hệ huyết thống và đã qua đời. (502) . Tiêu chí chẩn đoán cho AIH tái phát cũng giống như cho bệnh ban đầu, mặc dù một số đặc điểm có thể ít được liệt kê hơn hoặc không có do áp dụng liệu pháp tăng cường miễn dịch đồng thời hoặc thời gian mắc bệnh ngắn. (498,501) AIH tái phát đôi khi có thể khó tránh khỏi việc đào thải dị ứng miễn dịch. Cần có hồ sơ xét nghiệm và các thay đổi mô học đặc trưng để chẩn đoán AIH tái phát được trình bày chi tiết trong Bảng 13. Các đặc điểm mô học cổ điển được thấy trong đào thải, bao gồm viêm nội mạc và tổn thương ống mật, thường không có trong AIH tái phát. Tiêu chuẩn Liệu pháp dựa trên

glucocorticoid được sử dụng để điều trị AIH tái phát, cùng với việc bổ sung AZA có thể hoặc MMF.

BẢNG 12. Hồ sơ bằng chứng và kết quả của việc xem xét có hệ thống và phân tích tổng hợp để tiếp tục so với ngừng Steroid sau LT cho AIH

Outcomes	Kết quả	Phân độ chất lượng bằng chứng
Viêm gan tự miễn tái phát	Hai nghiên cứu hồi cứu (488,491) và một RCT (489) báo cáo không có sự khác biệt có ý nghĩa về sự tái phát của AIH sau LT	thấp
Viêm gan tự miễn tái phát	Không có nghiên cứu nào báo cáo về tần suất đào thải tế bào cấp tính	
Từ chối cấp tính tế bào	Không có nghiên cứu nào báo cáo về tần suất mất mảnh ghép	
Mất mảnh ghép	Một RCT (489) báo cáo không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm	rất thấp
Cái chết	Không có nghiên cứu nào báo cáo về việc cấy lại	
<i>Ghép lại</i>	I2 = 38,6%, P = 0,202	
Phân tích tổng hợp: Thử nghiệm I2 về tính không đồng nhất	HOẶC, 0,62; KTC 95%, 0,19-1,96	
Phân tích tổng hợp: Để truyền giảm sinh hóa	Một số nghiên cứu đủ điều kiện	
Phân tích tổng hợp: Kết luận	Kết quả thử nghiệm không đồng nhất giữa các nghiên cứu Bằng chứng chất lượng thấp để đánh giá sự khác biệt về tần suất AIH tái phát sau LT Bằng chứng chất lượng rất thấp để đánh giá sự khác biệt về tỷ lệ tử vong sau LT Khuyến nghị có điều kiện về độ chắc chắn rất thấp rằng steroid sẽ được ngừng tiếp tục sau LT	

**Viết tắt: RCT, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên.*

4.DE NOVO AIH

De novo AIH biểu thị sự phát triển của AIH ở một bệnh nhân được cấy ghép cho một căn bệnh không phải AIH (503) (Bảng 13). Ban đầu nó được mô tả trong 4% trẻ em Anh (tuổi trung bình, 10,3 tuổi; phạm vi, 2-19,4 tuổi) là những bệnh nhân có bệnh cảnh lâm sàng và các đặc điểm mô học của AIH sau 6-45 tháng LT đối với teo sản đường mật ngoài gan, hội chứng Alagille, suy gan cấp tính do thuốc và thiếu men alpha 1-antitrypsin. (503) Sau đó, nó đã được báo cáo trong Bắc Mỹ, Nam Mỹ, Nhật Bản và Trẻ em Hàn Quốc từ 0,1 đến 9 tuổi sau khi LT đại diện 1% -7% người nhận bệnh nhi. (503-509) De novo AIH đã được mô tả ở người lớn sau LT, (510) đặc biệt là ở những người nhận được cấy ghép PBC (511-516) hoặc viêm gan C mãn tính (517-519). Tần suất ước tính của de novo AIH ở người lớn được cấy ghép từ 1% đến 3% với tỷ lệ chung là 4 trường hợp trên 1.000 bệnh nhân-năm. (520). Các đặc điểm lâm sàng của de novo AIH giống với những đặc điểm cần thiết để chẩn đoán AIH và AIH tái phát. (2,56,384,521) Thuật ngữ “viêm gan tế bào plasma” được đặt ra để mô tả tình trạng viêm thâm nhiễm được quan sát thấy ở những người nhận LT trưởng thành bị tái phát nhiễm vi rút viêm gan C. (522) Bản chất plas macytic của tình trạng viêm được cho là giống AIH hoặc “de novo AIH.” (522) IgG4 + huyết tương các tế bào đã được xác định trong các xâm nhập liên quan với hoạt động viêm hoại tử nặng ở cổng, chu vi và quanh xoang và xơ hóa ở bệnh nhân người lớn, điều này có thể chỉ ra các phản ứng tự miễn dịch và / hoặc tự động của tự miễn. (523) Nhóm làm việc Banff về bệnh học allograft đã đề xuất rằng “sự đào thải giàu tế bào huyết tương” thay thế các thuật ngữ “viêm gan tế bào plasma” và “de novo viêm gan tự miễn,” đối với rối loạn chức năng mảnh ghép xảy ra trong vòng > 6 tháng sau khi ghép tạng có liên quan bị viêm đường mật lymphocytic nặng, central perivenulitis giàu tế bào huyết tương, và sự suy giảm vi mạch cửa của thành phần bồ thể 4d. (524,525). Dạng rối loạn chức năng mảnh ghép này đã được mô tả chủ yếu ở những người lớn được điều trị bằng interferon bị viêm gan C mãn tính (522,526,527) và phân biệt người lớn với trẻ em mắc bệnh de novo AIH. (521) Có thể cần thận trọng để tách de novo AIH khỏi viêm gan tế bào huyết tương / đào thải. (521,524,525) Các chìa khóa để chẩn đoán và quản lý bệnh nhân của de novo AIH được cung cấp trong Bảng 13.

BẢNG 13. Đặc điểm chẩn đoán, điều trị và kết quả của AIH tái phát và De Novo

Phân nhóm	AIH TÁI PHÁT	De Novo AIH
Các phát hiện lâm sàng	Rối loạn chức năng ghép ở 2 tháng-12 tuổi (471,491,497). Không có triệu chứng dẫn đến thất bại mảnh ghép (614,615) Chỉ có thể được phát hiện bằng sinh thiết gan (500,616)	Chỉ định cho LT khác hơn là AIH (503,521). Loại trừ thải ghép giàu tế bào huyết tương / viêm gan tế bào huyết tương (521,522,524-526)
Các dấu hiệu lâm sàng	Tăng nồng độ AST, ALT, IgG huyết thanh (501)	Tăng nồng độ AST, ALT, IgG huyết thanh (503,521)
Dấu hiệu huyết thanh	Các kháng thể giống như pre-LT AIH (617-619) ANA, SMA chung (617) Anti-LKM1 hiếm (618)	ANA, SMA, anti-LKM1 (503,521)
Các phát hiện về mô học	Viêm gan dạng hạt, hoại tử khu trú, giả mạc (sớm) (620-623) Viêm gan giao diện, thâm nhiễm tế bào lympho (muộn) (623) Lobular collapse, hoại tử hợp lưu / bắc cầu (nghiêm trọng) (621-623)	Viêm gan giao diện (521) Thâm nhiễm tế bào sinh lympho (521)
Điều trị	Predniso (lo) ne, 30 mg mỗi ngày và AZA, 1-2 mg / kg mỗi ngày (499,501) Predniso (lo) ne giảm liều xuống 5-10 mg mỗi ngày trong 4-8 tuần (624) Predniso (lo) ne và duy trì AZA (501,624)	Trẻ em (501,503,624) • Predniso (lo) ne (1-2 mg / kg, <60 mg mỗi ngày) và AZA (1-2 mg / kg mỗi ngày) • Mặt khác, giống như người lớn mắc AIH tái phát (501.624.626) • Giống như AIH tái phát
Các phác đồ cứu hộ (theo kinh nghiệm)	Tiếp tục chất ức chế calcineurin (624,625) MMF cho AZA (627)	MMF cho AZA (419)

Outcomes	Chuyển chất ức chế calcineurin (498,625)	Rapamycin (629)
	Rapamycin (628)	
	Tỉ lệ sống thêm 5 năm của bệnh nhân, 86% - 100% (500.614)	Ở trẻ em tốt hơn người lớn (503.509.521.522.526)
	Suy ghép, 8% -50% (614,630-632)	Sự thuyên giảm sinh hóa, 86% (503)
	Cấy ghép lại, 33% -60% (614.615.631)	Cấy ghép, 8% (508)
	AIH tái phát ở gan được cấy ghép lại, 33% - 100% (614.615.631)	Bệnh nhân sống sót, 95% (626)

BẢNG 14. Các liệu pháp hiện tại và tiềm năng cho AIH dựa trên kiến thức đang phát triển về các cơ chế gây miễn dịch

MỤC TIÊU	ĐIỀU TRỊ	CƠ CHẾ TÁC DỤNG	TÌNH TRẠNG PHÁT TRIỂN
Giảm số lượng và/hoặc các chức năng của các tế bào tác động tự miễn dịch và các tự KT gây bệnh	Thuốc ức chế miễn dịch: CNI, mTOR, chất chống tăng sinh	Ức chế sự gia tăng của CD4 được kích hoạt tự kháng nguyên và tế bào CD8 bằng cách giảm số lượng và/hoặc phát tín hiệu IL2 phân bào hoặc block hoàn toàn phân chia tế bào T	SOC trong nhiều bệnh AI. Sự phối hợp các liệu pháp sử dụng các liều dưới độc hại của hai hoặc nhiều tác nhân khác. Đang nghiên cứu về phòng ngừa và quản lý các độc tính
	antiCD20	suy giảm tế bào T	
	antiBAFF	Sự suy giảm tế bào B tiếp theo là huy động tế bào B bộ nhớ từ mô bạch huyết. Sự ức chế mạnh mẽ BAFF phát tín hiệu trong các tế bào T hoạt hóa	Sử dụng ngoài nhãn hiệu như một liệu pháp thay thế trong AIH
	Anti-BAFF, kế tiếp với anti-CD20		Anti-BAFF, tiếp theo là anti-CD20 SOC trong SLE. Đang tiến hành thử nghiệm lâm sàng trong AIH
	anti-CD40	Sự cạn kiệt của các tế bào B nhớ được huy động từ mô bạch huyết bằng anti-BAFF	Các thử nghiệm lâm sàng được lên kế hoạch trong các bệnh AI
	Efgartigimod	Block CD40-CD40L (CD154) costimulation của các tế bào T và tế bào B	POC. Thử nghiệm lâm sàng bắt đầu ở cấy ghép Gan
	Ức chế sphingosine-1-phosphate receptors	First in class mảnh tự kháng thể ngăn chặn FcRn làm gia tăng thanh thải IgG và ngăn cản tái chế IgG	POC để giảm các phức hợp miễn dịch tự kháng thể gây bệnh và tự kháng nguyên Ig

Giảm và / hoặc ức chế các Cytokines tiền viêm	Tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy bào	Ngăn chặn sự thoát ra của các tế bào T đã hoạt hóa từ các hạch bạch huyết vào máu Ức chế quá trình kích hoạt tế bào T tự hoạt động và tăng sinh	SOC trong MS, các tác nhân mới đang được phát triển cho các bệnh AI khác POC trong các mô hình tiền lâm sàng. Các thử nghiệm lâm sàng lên kế hoạch trong RA
	Anti-TNF alpha or TNF alpha-receptor	Giảm tổn thương mô qua trung gian TNF α và các đường dẫn truyền tín hiệu tiền viêm	SOC trong nhiều bệnh AI. Được nghiên cứu như một liệu pháp thay thế trong AIH
	Anti-IL-6 or anti-IL-6R	Giảm tác động gây bệnh của IL6 tiền viêm phát tín hiệu cho các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng .	SOC trong RA, các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra ở các Bệnh AI
	Anti-IL-12 (p40 subunit)	Giảm tác động gây bệnh của IL2 tiền viêm gây tín hiệu trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng .	SOC trong bệnh vẩy nến và bệnh Crohn. Đồng thời chặn tín hiệu IL-23
	Anti-IL-17a or Anti-17R	Giảm tác dụng gây bệnh của IL-17	SOC đối với bệnh vẩy nến và viêm khớp vẩy nến. Các thử nghiệm lâm sàng được lên kế hoạch trong các bệnh AI khác
	Anti-IL-21	Giảm nhiều tác động gây bệnh của IL-21 trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng	Các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra trong RA, T1DM và Bệnh Crohn
	Anti-IL-23 (p19 or p40 subunits)	Giảm tác động gây bệnh của kích thích IL23 tiền viêm của tế bào Th17	SOC trong bệnh vẩy nến và bệnh Crohn

Ức chế tín hiệu của các cytokine tiền viêm	Anti-Blys	Giảm sự lựa chọn, biệt hóa tế bào B gây bệnh, và cân bằng nội môi	SOC trong SLE
		Giảm sự gia tăng của tế bào CD4 và CD8 T đã hoạt hóa bằng cách ức chế tín hiệu IL-2	SOC trong cấy ghép nội tạng rắn và các bệnh AI. Liệu pháp thay thế trong AIH
	Tofacitinib (JAK3 inhibitor of IL-2 signaling)	Giảm sự tăng sinh các tế bào CD4 và CD8 T đã hoạt hóa bằng cách ức chế tín hiệu IL-2	SOC trong RA. Các thử nghiệm lâm sàng được lên kế hoạch
	Baricitinib (JAK1/2 inhibitor of IL-6 and IFN γ signaling)	Giảm tác động gây bệnh của IL-6 tiền viêm tín hiệu thông qua IL-6R trong các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng và tác động gây bệnh của IFN γ phát tín hiệu trong các tế bào T NK, NK T, CD4 và CD8	SOC trong RA. Đang tiến hành thử nghiệm lâm sàng ở PBC
	Pacritinib (JAK2 inhibitor of IL-12/ IL-23 signaling)	Giảm tín hiệu IL-12 và IL-23 tiền viêm sự phân cực đó làm tăng sự phân cực CD4 Th1, tiết IFN γ và TNF α , hoạt động gây độc tế bào của NK và CD8 CTL, và sự biệt hóa của các tế bào Th17 gây bệnh.	POC được thành lập. Các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra
	Filotinib (chất ức chế JAK1 của IFN α / IFN β tín hiệu)	Giảm biểu hiện gen sinh miễn dịch gây ra bởi IFN loại 1	POC được thành lập. Các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra
	Upadacitinib (chọn lọc JAK1 chất ức chế tín hiệu IFN α / IFN β)	Giảm biểu hiện gen sinh miễn dịch	SOC đối với RA refractory

Hiệu ứng tăng cường
của các Cytokines ức
chế miễn dịch

rHuIL-10

Giảm tác dụng gây bệnh miễn dịch
của các Tế bào CD4 Th1 đã kích
hoạt

SOC để ngăn ngừa viêm tụy sau
thử nghiệm ERCP trong UC đã
chấm dứt do lo ngại về Hội chứng
Guillain Barre

BẢNG 14 (TT)

MỤC TIÊU	ĐIỀU TRỊ	CƠ CHẾ TÁC DỤNG	DIỄN TIẾN
Ức chế sự di chuyển xuyên nội mô của tế bào effector từ máu vào mô	Ức chế các thụ thể chemokine hoặc intergrins	Ngăn ngừa tình trạng viêm và tổn thương mô bằng cách ngăn chặn sự xâm nhập nội mô của các tế bào effector từ máu vào mô đích	SOC ức chế tích phân $\alpha 4 / \beta 7$ trong UC. Thử nghiệm LS trong PSC ko iệu quả
		Ngăn chặn sự khác biệt đầu cuối gây ra bởi chemokine ở các tế bào effector	Tiềm năng cho các thử nghiệm lâm sàng đối với các chất ức chế chemokine/intergrin do FDA chấp thuận
Thiết lập hệ thống kiểm soát điều hòa miễn dịch	Truyền IL-2 liều thấp để tăng iTregs autoantigen đặc hiệu	Sự mở rộng của iTregs tự KN đặc hiệu có từ trước in vivo yêu cầu tiếp xúc IL2 nồng độ thấp	POC được thành lập
			Các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra

Truyền kháng nguyên đặc hiệu	Thế hệ ex vivo của iTregs đặc hiệu tự kháng nguyên tự thân sau đó được truyền để kiểm soát miễn dịch CD4 tự kháng nguyên đặc hiệu các đáp ứng của Th-cell subset	POC của thế hệ iTreg ex vivo được thiết lập. Các thử nghiệm lâm sàng trong tương lai được lên kế hoạch trên bn AIH
iTregs đã tạo ex vivo		Khả năng tồn tại, chức năng và phân phối của iTregs sau khi truyền chưa biết
Ức chế bromodomain và họ protein extratermianl	Ức chế chất tăng chuyển đổi epigenetic đặc hiệu cho bệnh, chất siêu tăng cường và tăng cường sản xuất RNA để giảm phản ứng tự miễn	POC được thành lập. Các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra
Tế bào gốc trung mô	Ức chế tế bào miễn dịch bẩm sinh, tế bào T tác động POC được thành lập. Tạo iTregs đặc hiệu kháng nguyên Giảm tiết TNF α	POC được thành lập. Các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra
Thiết lập trạng thái điều tiết sinh lý của Thai kỳ	PIF tạo môi trường ức chế miễn dịch và không điều hòa miễn dịch của thai kỳ	Giai đoạn 1b thử nghiệm PIF tổng hợp trong AIH hoàn thành. Thử nghiệm LS đang diễn ra

**Viết tắt: AI, tự miễn dịch; BAFF, yếu tố kích hoạt tế bào B; Blys, chất kích thích tế bào lympho B; CNI, chất ức chế calcineurin; ERCP, nội soi mật tụy ngược dòng; IFN, interferon; JAK, Janus kinase; MS, đa xơ cứng; mTOR, mục tiêu cơ học của rapamycin; PIF, hệ số trước cấy ghép; POC, bằng chứng về khái niệm; RA, viêm khớp dạng*

thấp; rHuIL-10, IL-10 người tái tổ hợp; SLE, lupus ban đỏ hệ thống; SOC, tiêu chuẩn phê duyệt quy định chăm sóc; T1DM, đái tháo đường týp 1.

Chú ý

- *AIH tái phát hoặc AIH de novo và viêm gan tế bào plasma / thải ghép phải được nghi ngờ ở bệnh nhân LT với những thay đổi trên xét nghiệm về tổn thương mảnh ghép tự thân.*
- *Sinh thiết gan, mức IgG huyết thanh và tự kháng thể cần được thu thập để phân biệt bệnh qua trung gian miễn dịch do các nguyên nhân khác của rối loạn chức năng allograft.*
- *Predniso (lo) ne với AZA nên được thêm vào chất ức chế calcineurin để đạt được sự thuyên giảm sinh hóa trong AIH tái phát hoặc AIH de novo.*

VI.KẾT LUẬN

Các nhu cầu lâm sàng chưa được đáp ứng trong AIH sẽ thúc đẩy các nghiên cứu cải thiện kết quả của việc nâng cao kết quả quản lý hiện tại, nâng cao chất lượng cuộc sống, ngăn ngừa bệnh tái phát, cải thiện việc quản lý các quần thể bệnh không điển hình (đặc biệt là các hội chứng chồng chéo) và gia tăng hiểu biết về dịch tễ học và sinh lý bệnh của AIH thông qua cơ sở dữ liệu thể giới thực. (528) Các tác nhân được lý và sinh học có thể khôi phục cơ chế cân bằng nội môi điều chỉnh phản ứng miễn dịch, (224,529-531) làm giảm quá trình oxy hóa và stress nitrosative, (532) hoặc ức chế xơ hóa gan (533) sẽ được đánh giá để bổ sung hoặc thay thế các phương pháp điều trị hiện tại (Bảng 14). Khả năng sửa chữa sự thiếu hụt chất trung gian tế bào miễn dịch bằng cách chuyển giao quần thể tự thân mở rộng (Tregs, mô đệm trung mô tế bào hoặc tế bào ức chế có nguồn gốc từ dòng tủy) sẽ là một mặt trận điều tra đầy hứa hẹn khác. (534,535) Các dấu ấn sinh học tiên lượng dự đoán nguy cơ điều trị thất bại, tái phát hoặc tiến triển thành xơ gan và các dấu ấn sinh học trị liệu phản ánh và phản ứng mô học là cần thiết cho các chiến lược quản lý cá nhân và thiết lập các điểm cuối điều trị. (536) Các kháng thể đối với tế bào được lập trình protein death-1 (PD-1), (537) hòa tan điều hòa mức độ PD-1, (538) ức chế di chuyển của yếu tố đại thực bào, (539,540) micro-RNA-21, (541) và CD163 (542) hòa tan là các dấu ấn sinh học đang phát triển có thể hướng dẫn điều trị trong tương lai. Tương tự, bệnh án chuyển hóa có thể xuất hiện như một phương tiện để phân biệt AIH từ các bệnh gan khác (tổn thương gan do thuốc, PBC) (543,544) và đánh giá kết quả điều trị. (545)

Các nghiên cứu dịch tễ học dựa trên dân số đã chứng minh tỷ lệ mắc AIH ngày càng tăng ở Tây Ban Nha, Đan Mạch và Hà Lan (17) phải tiếp thêm năng lượng cho những nỗ lực để hiểu được các yếu tố rủi ro môi trường cho AIH ở các vùng địa lý khác nhau bằng cách thúc đẩy các cuộc điều tra dựa trên dân số, có mục tiêu cao. Các biểu mô chính có thể gây ra bệnh phải được tìm kiếm trong số các tác nhân môi trường (nhiễm trùng, dược phẩm, chế độ ăn uống và chất ô nhiễm) (546) và trong hệ vi sinh vật đường ruột. (547)

Hệ vi sinh vật đường ruột là một nguồn kháng nguyên vi sinh vật và miễn dịch hoạt hóa các tế bào đang được đánh giá tích cực trong các bệnh qua trung gian miễn dịch đa dạng, bao gồm cả AIH. (547) loạn khuẩn, lipopolysaccharid có nguồn gốc từ ruột tuần hoàn, và sự suy yếu của hàng rào niêm mạc ruột đã được mô tả ở bệnh nhân AIH (548,549); và những thay đổi trong hệ vi sinh vật đường ruột được liên kết với sự thiên vị phụ nữ trong bệnh tự miễn. (550-552) Các cuộc điều tra trong tương lai củng cố và mở rộng những quan sát trong AIH có thể xác định các biện pháp can thiệp có thể giảm nguy cơ, mức độ nghiêm trọng và tái phát. (547,553)

Việc chăm sóc và biểu hiện của AIH và sức khỏe tổng thể của bệnh nhân AIH sẽ tiếp tục cải thiện khi hiểu biết về các cơ chế bệnh học của nó phát triển, các can thiệp phân tử chống lại Sự gián đoạn cân bằng nội môi xuất hiện và các phương pháp bổ sung được điều chỉnh bởi nhận thức và khả năng đáp ứng cao hơn nhu cầu cá nhân được thiết lập.