

Hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL): Viêm gan tự miễn*

Viêm gan tự miễn (AIH) là bệnh gan đầu tiên mà can thiệp điều trị hiệu quả bằng liệu pháp corticosteroid đã được chứng minh một cách thuyết phục trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Tuy nhiên, 50 năm sau, viêm gan tự miễn vẫn còn là một thách thức lớn về mặt chẩn đoán và điều trị. Có 2 lý do chính đối với sự mâu thuẫn rõ ràng này: Thứ nhất, viêm gan tự miễn là một bệnh tương đối hiếm gặp. Thứ hai, viêm gan tự miễn là một bệnh rất không thuần nhất.

Mục đích của Hướng dẫn thực hành lâm sàng (CPG) này nhằm cung cấp hướng dẫn cho các bác sĩ chuyên khoa gan và các bác sĩ đa khoa trong việc chẩn đoán và điều trị viêm gan tự miễn để cải thiện việc điều trị cho các bệnh nhân bị ảnh hưởng. Xem xét dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu và thử nghiệm lớn có đối chứng, nhiều khuyến cáo được dựa trên sự đồng thuận của các chuyên gia. Ở một mức độ nào đó, điều này là một hạn chế của Hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL-CPG), nhưng đồng thời cũng là một thế mạnh đặc biệt của nó: sự đồng thuận trong hướng dẫn này dựa trên những thảo luận chuyên sâu của các chuyên gia từ những trung tâm điều trị lớn. Nhóm chuyên gia đồng thuận chính có kinh nghiệm ở hơn 1.000 bệnh nhân bị viêm gan tự miễn được điều trị theo từng bệnh nhân, và các khuyến cáo đã được xem xét bởi cả Ban Điều hành của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL) cũng như các chuyên gia bên ngoài, là những người có kinh nghiệm cá nhân rộng tương tự. Do đó, các hướng dẫn này là một nguồn thông tin và khuyến cáo dựa trên kinh nghiệm rộng rãi nhất hiện có cho đến nay. Đồng thời, chúng tôi xây dựng các câu hỏi chính mang tính khoa học rút ra từ những cuộc thảo luận đồng thuận về những hạn chế trong kiến thức của chúng tôi. Tất cả những khuyến cáo của Hướng dẫn thực hành lâm sàng này (CPG) đã được tán thành dựa trên sự đồng thuận nhất trí (100%). Việc định cấp độ khuyến cáo dựa trên hệ thống đánh giá GRADE đối với chứng cứ (Bảng 1).

I. Dịch tễ học của viêm gan tự miễn (AIH)

Tỷ lệ mắc bệnh viêm gan tự miễn và biểu hiện lâm sàng dường như thay đổi theo chủng tộc. Người bản địa Alaska dường như có tần suất cao mắc bệnh vàng da cấp tính lúc khởi phát bệnh và bệnh thường gặp hơn và nặng hơn ở các nhóm người bản địa/thổ dân Bắc Mỹ so với các nhóm dân số chủ yếu là người da trắng, không phải thổ dân Bắc Mỹ. Các bệnh nhân người Mỹ gốc Phi thường mắc xơ gan nhiều hơn, tần suất thất bại điều trị cao hơn và tỷ lệ tử vong cao hơn so với các bệnh nhân người Mỹ da trắng. Người Mestizos gốc Mexico thường cho thấy mắc xơ gan lúc đánh giá ban đầu và những bệnh nhân có nguồn gốc Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha được đặc trưng bởi biểu hiện tiến triển cả về mặt sinh hóa lẫn mô học với một tỷ lệ rất cao về các đặc điểm xơ gan và ú mật, trong khi những bệnh nhân châu Á hoặc người da trắng không có nguồn gốc châu Âu khác có kết quả rất thấp. Mặc dù hầu hết những nghiên cứu đã đề cập trên là hồi cứu và đã được thực hiện ở các trung tâm thứ ba, những quan sát này đã đưa đến giả định rằng viêm gan tự miễn có các kiểu lâm sàng và kết quả đa dạng ở các nhóm chủng tộc khác nhau trong cùng một quốc gia và giữa các quốc gia. Những khác biệt này có thể phản ánh bản chất di truyền, các tác nhân gây bệnh bản địa và/hoặc những cơ chế được học bộ gen, nhưng chúng cũng có thể chủ yếu là do những lý do kinh tế-xã hội phức tạp như các thay đổi trong việc cung cấp sự chăm sóc sức khỏe, sự chẩn

đoán chậm cũng như các yếu tố nguy cơ cạnh tranh .

Tỷ lệ mắc bệnh viêm gan tự miễn (AIH) trong khoảng từ 15-25 trường hợp trên 100.000 người dân ở châu Âu và đang tăng lên ở cả phụ nữ và nam giới .
Viêm gan tự miễn có thể ảnh hưởng đến tất cả dân số và tất cả các nhóm tuổi

II. Phổ lâm sàng

1. Đặc điểm lâm sàng của viêm gan tự miễn (AIH)

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của viêm gan tự miễn.

Đặc điểm	
Yếu tố ảnh hưởng	<ul style="list-style-type: none">• Bất kỳ độ tuổi nào (với một phân bố 2 đỉnh, các đỉnh thường vào khoảng tuổi dậy thì và từ 40-60 tuổi mặc dù một tỷ lệ bệnh nhân đáng kể thậm chí già hơn (trên 65 tuổi))• Ở cả 2 giới (Nữ (♀): Nam (♂) 3:1)• Tất cả các nhóm chủng tộc
Biểu hiện của bệnh lúc khởi phát	<ul style="list-style-type: none">• Phạm vi rộng từ không có triệu chứng đến cấp tính/nặng hoặc thậm chí tối cấp• Biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất của bệnh (2/3 số bệnh nhân) được đặc trưng bởi một sự khởi phát âm ỉ không có bất kỳ triệu chứng rõ ràng nào hoặc có một hay nhiều triệu chứng không đặc hiệu sau: mệt mỏi, sức khỏe chung yếu, đau ở một phần tư trên bên phải của bụng, ngủ lịm, khó chịu, chán ăn, sút cân, buồn nôn, ngứa, vàng da dao động và đau nhiều khớp bao gồm các khớp nhỏ mà không có viêm khớp, đôi khi có từ nhiều năm trước đó• Khởi phát cấp tính của viêm gan tự miễn (AIH) tồn tại (khoảng 25% số bệnh nhân); có 2 thực thể lâm sàng khác biệt (đợt cấp của viêm gan tự miễn mạn tính và viêm gan tự miễn cấp tính thực sự mà không có các dấu hiệu mô học của bệnh gan mạn tính); hoại tử vùng 3 trung tâm tiểu thùy (viêm quanh tiểu tĩnh mạch trung tâm) thường hiện diện ở các bệnh nhân có biểu hiện cấp tính; tự kháng thể hoặc những dấu hiệu kinh điển có thể không có; không phải luôn đáp ứng với corticosteroid• Một phần ba số bệnh nhân lúc chẩn đoán đã phát triển xơ gan bất kể sự hiện diện các triệu chứng do chậm trễ trong chẩn đoán

Phân nhóm phụ	<ul style="list-style-type: none"> • AIH-1: dạng viêm gan tự miễn thường gặp hơn (giải thích cho gần như 90% các trường hợp viêm gan tự miễn); phát hiện kháng thể kháng nhân (ANA), kháng thể kháng cơ trơn (SMA) hoặc kháng thể kháng kháng nguyên gan hòa tan (anti-SLA)/kháng nguyên gan-tụy (anti-LP); đi kèm với kháng nguyên bạch cầu người (HLA) DR3, DR4 và DR13; bất kỳ độ tuổi nào lúc bắt đầu có mức độ nặng về lâm sàng và mô bệnh học thay đổi; thất bại điều trị hiếm gặp nhưng tỷ lệ tái phát thay đổi sau khi ngừng thuốc và nhu cầu thay đổi đối với điều trị duy trì dài hạn • AIH-2: chiếm đến 10% các trường hợp viêm gan tự miễn; phát hiện kháng thể kháng microsom gan-thận type 1 (anti-LKM1), kháng thể kháng kháng nguyên cytosol gan type 1 (anti-LC1) và hiếm gặp là kháng thể kháng microsom gan-thận type 3 (anti-LKM3); đi kèm với kháng nguyên bạch cầu người (HLA) DR3, DR4 và DR13; khởi phát thường trong thời thơ ấu và tuổi trưởng thành trẻ tuổi; mức độ nặng về lâm sàng và mô bệnh học thường cấp tính và tiến triển; thất bại điều trị thường gặp và tỷ lệ tái phát thường xuyên sau khi ngừng thuốc; sự cần thiết điều trị duy trì dài hạn rất phổ biến • AIH-3: Kháng thể kháng SLA/LP dương tính, nếu không thì rất giống với AIH-1; thường kháng thể-Ro52 dương tính. Có thể nặng hơn
Dấu chứng thực thể	<ul style="list-style-type: none"> • Tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng của bệnh trong phạm vi từ hoàn toàn bình thường đến các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh gan mạn tính và/hoặc tăng huyết áp tĩnh mạch cửa
Biến chứng	<ul style="list-style-type: none"> • Sự phát triển ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) trong viêm gan tự miễn ít phổ biến hơn so với ở những bệnh gan khác, nhưng nó vẫn xảy ra; liên quan chặt chẽ với xơ gan gợi ý sự theo dõi ở tất cả các bệnh nhân xơ gan do viêm gan tự miễn • Những biến chứng liên quan đến thuốc cũng có ý nghĩa lên đến 25% số bệnh nhân; những biến chứng này thường gặp nhất liên quan với việc sử dụng corticosteroid dài hạn hoặc độc tính của azathioprine và/hoặc không dung nạp thuốc

AIH: viêm gan tự miễn (autoimmune hepatitis); HCC: ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular carcinoma); HLA: kháng nguyên bạch cầu người (human leukocyte antigen); ANA: kháng thể kháng nhân (antinuclear antibody); SMA: kháng thể kháng cơ trơn (smooth muscle antibody); anti-SLA/LP: kháng thể kháng kháng nguyên gan hòa tan/kháng nguyên gan-tụy (soluble liver antigen/liver pancreas antibody); anti-LKM1: kháng thể kháng microsom gan-thận type 1 (liver/kidney microsomal antibody type 1); anti-LKM3: kháng thể kháng microsom gan-thận type 3 (liver/kidney microsomal antibody type 3); anti-LC1: kháng thể kháng kháng nguyên cytosol gan type 1 (antibodies against liver cytosol type 1 antigen).

Bảng 2. Chẩn đoán phân biệt viêm gan tự miễn.

Các bệnh gan tự miễn khác

- Xơ gan mật nguyên phát

- Viêm đường mật xơ hóa nguyên phát (bao gồm viêm đường mật xơ hóa nguyên phát ống mật nhỏ)
- Viêm đường mật liên quan IgG4

Viêm gan virus mạn tính

- Viêm gan B mạn tính có hoặc không có viêm gan delta
- Viêm gan C mạn tính

Bệnh đường mật do nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người

Bệnh gan do rượu

Tổn thương gan do thuốc

Viêm gan dạng u hạt

Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô

Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu

Thiếu hụt α 1-antitrysin

Bệnh Wilson

Lupus ban đỏ hệ thống

Bệnh Celiac

2. Các đặc điểm lâm sàng và các biểu hiện đặc hiệu của viêm gan tự miễn

Bảng 3. Các đặc điểm và các dạng trình bày đặc hiệu của viêm gan tự miễn.

Đặc điểm	
Đặc điểm lâm sàng trong các tình trạng đặc biệt	<ul style="list-style-type: none"> • Một số bệnh nhân trong phổ viêm gan tự miễn có đặc điểm của xơ gan mật nguyên phát (PBC) hoặc viêm đường mật xơ hóa nguyên phát (PSC) (dạng chông lấp hoặc biến thể); mặc dù những tình trạng này thực sự tồn tại, việc chẩn đoán thường khó khăn và không chắc chắn do các tiêu chuẩn đồng thuận quốc tế đang thiếu; những dấu hiệu ứ mật đồng thời đòi hỏi khảo sát kháng thể kháng ty thể (AMA) và chụp X-quang đường mật (đặc biệt ở trẻ em – <i>viêm đường mật xơ hóa tự miễn</i>) • Biểu hiện của viêm gan tự miễn ở phụ nữ có thai hoặc thường gặp hơn sau khi sinh có thể xảy ra; bệnh thường giảm đi trong thời kỳ mang thai nhưng các đợt trầm trọng hơn sau khi sinh thường gặp; các biến chứng ở người mẹ và thai nhi tương tự với nhóm bệnh nhân nói chung • Bệnh giống viêm gan tự miễn có thể phát sinh sau ghép gan đối với các bệnh gan khác (viêm gan tự miễn mới)
Đặc điểm đặc hiệu	<ul style="list-style-type: none"> • Khởi phát bệnh sau khi nhiễm virus (ví dụ virus viêm gan A, virus Epstein-Barr, virus herpes 6 ở người, virus sởi) đã được mô tả; viêm gan tự miễn nên được xem như là một chẩn đoán thay thế “mới xuất hiện” trong những trường hợp nhiễm virus trước đây đi kèm với viêm gan không giải thích được và kéo dài • Phát triển sau khi sử dụng thuốc, chất bổ sung hoặc dược thảo (viêm gan tự miễn do thuốc – khó phân biệt với tổn thương gan do thuốc (DILI); nitrofurantoin và minocycline có liên quan trong phần lớn các trường hợp; việc điều trị bằng các thuốc sinh học đã có liên quan (phong bế yếu tố hoại tử khối u (TNF-α) cũng như sau điều trị bằng interferon-α đối với virus viêm gan C (HCV) • Các bệnh tự miễn hoặc qua trung gian miễn dịch đồng thời ở

bệnh nhân hoặc những người thân thuộc gần nhất là phổ biến (viêm tuyến giáp Hashimoto – liên quan mạnh nhất, bệnh Grave, bệnh bạch biến, rụng tóc, viêm khớp dạng thấp, bệnh đái tháo đường type-1, bệnh viêm ruột, bệnh vẩy nến, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjögren, bệnh celiac, viêm mô mỡ dưới da, viêm một dây thần kinh, bệnh mề đay sắc tố, hội chứng Sweet, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), viêm đa cơ, thiếu máu tan máu, viêm màng mạch nhỏ)

- Một dạng viêm gan tự miễn không thông thường xảy ra ở 10-18% bệnh nhân bị bệnh đa tuyến nội tiết tự miễn-nhiễm nấm Candida-loạn dưỡng ngoại bì (APECED) còn được biết với tên gọi Hội chứng đa tuyến tự miễn type 1 (APS-1)

AIH: viêm gan tự miễn (autoimmune hepatitis); PBC: xơ gan mật nguyên phát (primary biliary cirrhosis); PSC: viêm đường mật xơ hóa nguyên phát (primary sclerosing cholangitis); AMA: kháng thể kháng ty thể (antimitochondrial antibody); IAIHG: Nhóm viêm gan tự miễn quốc tế (International AIH Group); DILI: tổn thương gan do thuốc (drug-induced liver injury); TNF: yếu tố hoại tử khối u (tumour necrosis factor); HCV: virus viêm gan C (hepatitis C virus); APECED: bệnh đa tuyến nội tiết tự miễn-nhiễm nấm Candida-loạn dưỡng ngoại bì (autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy); APS-1: Hội chứng đa tuyến tự miễn type 1 (autoimmune polyglandular syndrome type 1).

3. Tổn thương gan do thuốc (DILI) và viêm gan tự miễn (AIH)

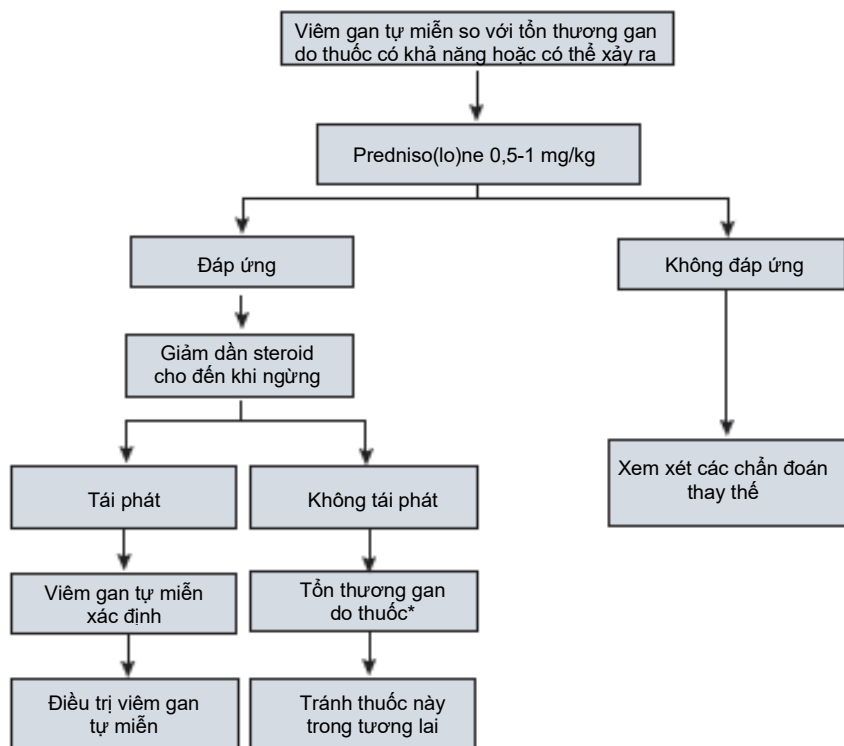
Mối quan hệ giữa tổn thương gan do thuốc và viêm gan tự miễn phức tạp và chưa được hiểu hoàn toàn. Về nguyên tắc, 3 tình huống có khả năng xảy ra :

1. Tổn thương gan do thuốc có thành phần miễn dịch dị ứng mạnh tương tự như viêm gan tự miễn
2. Viêm gan tự miễn tương tự như tổn thương gan do thuốc do ảnh hưởng của thuốc trong những tuần gần đây và cải thiện tự phát sau khi dừng sử dụng thuốc
3. Viêm gan tự miễn gây ra bởi một thuốc gây tổn thương (Viêm gan tự miễn gây ra bởi tổn thương gan do thuốc)

4. Viêm gan tự miễn (AIH) và sự mang thai

Bệnh này rất hiếm khi được chẩn đoán trong thời kỳ mang thai, nhưng giống như những bệnh tự miễn khác, có thể biểu hiện đáng chú ý trong thời kỳ sau sinh. Ở những bệnh nhân viêm gan tự miễn đã được biết, sự cải thiện hoặc thậm chí thuyên giảm tự nhiên trong thai kỳ có thể được quan sát thấy, trong khi sự bùng phát sau khi sinh thường được quan sát thấy. Điều này có thể do sự tái lập miễn dịch sau sinh. Do đó khả năng xảy ra viêm gan tự miễn nên được xem xét mạnh trong chẩn đoán phân biệt rối loạn chức năng gan, đặc biệt đi kèm với tăng IgG, trong thời kỳ sau sinh, nhưng ngay cả trong thời kỳ mang thai, do các cơn bùng phát có thể xảy ra ở bất kỳ thời gian nào trong suốt thời kỳ mang thai. Sự ức chế miễn dịch có hiệu quả cho phép mang thai ở các phụ nữ trẻ viêm gan tự miễn biểu hiện ban đầu bằng vô kinh và việc điều trị ức chế miễn dịch hầu như luôn luôn cần được tiếp tục trong thai kỳ với kết quả mang thai nói chung là tốt.

5. Viêm gan virus và viêm gan tự miễn



Hình 1. Thuật toán chẩn đoán được đề nghị đối với viêm gan tự miễn sử dụng xét nghiệm tự kháng thể thường quy bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (IFL) và xét nghiệm hấp thụ miễn dịch gắn enzyme (ELISA) với một nhóm 4 tự kháng thể. Sinh thiết gan luôn luôn cần thiết để chứng minh viêm gan cũng như định giai đoạn và định cấp độ bệnh gan.

*Nên theo dõi dài hạn để không bỏ sót sự tái phát muộn của viêm gan tự miễn (ví dụ 6 tháng trong 3 năm).

6. Viêm gan tự miễn mới ở người được ghép gan

Viêm gan tự miễn hoặc một hội chứng giống viêm gan tự miễn có thể phát triển sau khi ghép gan (LT) được thực hiện đối với các bệnh gan khác, ở cả người lớn và trẻ em. Tình trạng này được gọi là “viêm gan tự miễn mới”, mặc dù thuật ngữ khác đã được đề nghị như “*Viêm gan miễn dịch sau ghép*” hoặc “*Viêm gan tự miễn tương tự rối loạn chức năng mảnh ghép*” hoặc “*Viêm gan tương bào sau ghép*” có thể thích hợp hơn do các tế bào gan được ghép không hoàn toàn “tự thân” và do đó các tình trạng không hoàn toàn “tự miễn”. Tuy nhiên, việc công nhận kịp thời thực thể này dường như là hữu ích để tránh việc thải mảnh ghép, sự cần thiết ghép gan khác và để cải thiện sự sống còn dài hạn, vì những bệnh nhân này có lợi từ sự tăng điều trị ức chế miễn dịch bao gồm steroid và azathioprine như trong trường hợp viêm gan tự miễn thực sự.

7. Các tình trạng tự miễn liên quan

-Nên xem xét viêm gan tự miễn ở bất kỳ bệnh nhân nào bị bệnh gan cấp hoặc mạn tính, đặc biệt

trong trường hợp tăng gamma globulin máu

-Chẩn đoán nhanh chóng và kịp thời mang tính quyết định vì viêm gan tự miễn không được điều trị có tỷ lệ tử vong cao

-Khoảng 1/3 bệnh nhân người lớn và khoảng 1/2 trẻ em bị viêm gan tự miễn có biểu hiện xơ gan

-Biểu hiện cấp tính của viêm gan tự miễn có thể xảy ra và có thể biểu hiện dưới dạng đợt cấp tính của viêm gan tự miễn không được chẩn đoán trước đây hoặc viêm gan tự miễn cấp khởi phát mới mà không có các thay đổi mô học gợi ý bệnh mạn tính .

-Viêm gan tự miễn liên quan với một loạt lớn các bệnh tự miễn khác

-Tất cả các trẻ em có chẩn đoán viêm gan tự miễn nên được chụp X-quang (Chụp cộng hưởng từ - MR) đường mật để loại trừ viêm đường mật xơ hóa tự miễn

-Những bệnh nhân viêm gan tự miễn bị xơ gan nên được siêu âm gan với khoảng cách 6 tháng để sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan

-Nên xem xét tư vấn về các biện pháp bảo vệ bằng tia tử ngoại (UV) đối với những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế miễn dịch. Có thể xem xét theo dõi về da đối với ung thư da không phải u melanin sau khi điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch dài hạn .

8. Biến chứng của viêm gan tự miễn

Về nguyên tắc, các biến chứng của viêm gan tự miễn cũng tương tự như trong bất kỳ bệnh gan tiến triển cấp tính hoặc mạn tính nào khác. Trong bệnh có biểu hiện cấp tính, nguy cơ suy gan và các biến chứng nhiễm trùng chiếm ưu thế và có thể trầm trọng hơn bởi điều trị ức chế miễn dịch. Trong bệnh mạn tính, đặc biệt là ở những bệnh nhân không được chẩn đoán hoặc điều trị không đầy đủ, biến chứng xơ gan xảy ra. Đặc biệt, ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là một hậu quả đã biết của xơ gan liên quan đến viêm gan tự miễn mặc dù sự xuất hiện của nó liên quan với viêm gan tự miễn ít gặp hơn đáng kể so với hầu hết các nguyên nhân khác gây xơ gan . Một nghiên cứu gần đây dựa trên nhóm bệnh nhân đã cho thấy nguy cơ bệnh ác tính ở gan và ngoài gan đã gia tăng đáng kể ở những bệnh nhân viêm gan tự miễn . Các nghiên cứu ở Đan Mạch, Đức, Hà Lan, Anh, Mỹ và Nhật đã xác định nam giới là một yếu tố nguy cơ đặc biệt, và sự hiện diện của xơ gan là một điều kiện tiên quyết chung đối với sự phát triển ung thư biểu mô tế bào gan, đã được quan sát thấy ở nhóm bệnh nhân xơ gan có nguy cơ với tỷ lệ 1 – 2%/năm . Các khuyến cáo theo dõi chưa được thẩm định trong trường hợp viêm gan tự miễn và xơ gan, nhưng do nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan dường như có ý nghĩa, siêu âm gan mỗi 6 tháng ở những bệnh nhân xơ gan dường như hợp lý.

III. Chẩn đoán viêm gan tự miễn

Bảng 4. Tóm tắt các tiêu chuẩn chẩn đoán viêm gan tự miễn mà điểm số chẩn đoán theo Nhóm Viêm gan tự miễn quốc tế (IAIHG) năm 1999 đã dựa trên các tiêu chuẩn này .

Viêm gan tự miễn xác định	Viêm gan tự miễn có khả năng xảy ra
Phenotype α -1AT bình thường	Thiếu α -1AT một phần
Nồng độ ceruloplasmin bình thường	Nồng độ ceruloplasmin/đồng không được chẩn đoán
Nồng độ sắt và ferritin bình thường	Thay đổi về sắt và/hoặc ferritin không được chẩn đoán
Không nhiễm virus viêm gan A,B,C thể hoạt động	Không nhiễm virus viêm gan A,B,C thể hoạt động
Lượng rượu uống hàng ngày < 25 g/ngày	Lượng rượu uống hàng ngày < 50 g/ngày
Không dùng thuốc gây độc cho gan gần đây	Không dùng thuốc gây độc cho gan gần đây
Bất thường AST/ALT chiếm ưu thế	Bất thường AST/ALT chiếm ưu thế
Nồng độ γ -globulin hoặc IgG >1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường	Tăng gamma globulin máu ở bất kỳ mức độ nào
Kháng thể kháng nhân (ANA), kháng thể kháng cơ trơn (SMA), kháng thể kháng microsom gan-thận type 1 (anti-LKM1) >1:80 ở người lớn và >1:20 ở trẻ em	Kháng thể kháng nhân (ANA), kháng thể kháng cơ trơn (SMA), kháng thể kháng microsom gan-thận type 1 (anti-LKM1) >1:40 ở người lớn
Kháng thể kháng ty thể (AMA) âm tính	Các tự kháng thể khác
Mô học của gan Viêm gan gian thùy trung bình đến nặng Không có tổn thương đường mật, u hạt hoặc những thay đổi ưu thế gợi ý bệnh khác	Sinh thiết gan Viêm gan gian thùy trung bình đến nặng Không có tổn thương đường mật, u hạt hoặc những thay đổi ưu thế gợi ý bệnh khác

1.Xét nghiệm

Bảng 5. Tiêu chuẩn chẩn đoán giản lược của Nhóm Viêm gan tự miễn quốc tế .

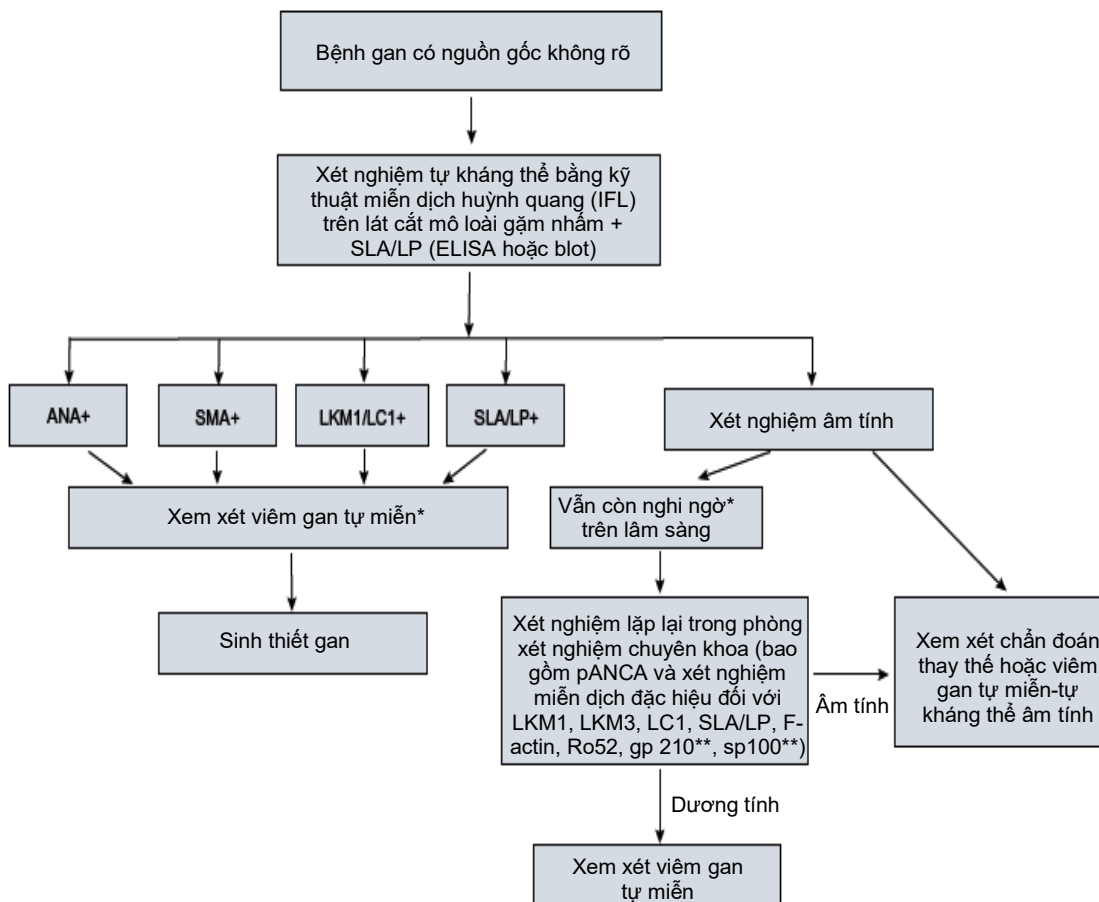
Đặc điểm/thông số	Điểm phân biệt	Điểm số
ANA hoặc SMA+	$\geq 1:40$	+1*
ANA hoặc SMA+	$\geq 1:80$	+2*
hoặc LKM+	$\geq 1:40$	+2*
hoặc SLA/LP+	Bất kỳ hiệu giá kháng thể nào	+2*
Nồng độ IgG hoặc γ -globulin	> giới hạn trên của mức bình thường	+1
	> 1,1 x giới hạn trên	+2
Mô học của gan (bằng chứng viêm gan là một điều kiện cần thiết)	Tương đương với viêm gan tự miễn	+1
	Điển hình của viêm gan tự miễn	+2
	Không điển hình	0
viêm gan do virus	Không	+2
	Có	0

Viêm gan tự miễn xác định: ≥ 7 ; Viêm gan tự miễn có khả năng xảy ra: ≥ 6 .

*Bổ sung các điểm đã đạt được đối với tất cả các tự kháng thể (tối đa, 2 điểm). Mô học của gan điển hình đối với viêm gan tự miễn = mỗi đặc điểm sau đây phải hiện diện, đó là viêm gan gian thùy, thâm nhiễm lympho bào/lympho bào-tương bào ở khoảng cửa và lan rộng vào tiểu thùy gan, emperipolesis (sự thâm nhập chủ động bởi một tế bào vào trong và xuyên qua một tế bào lớn hơn), và sự tạo thành thể hoa hồng ở gan. Mô học của gan tương đương đối với viêm gan tự miễn = viêm gan mạn tính với sự thâm nhiễm lympho bào mà không có tất

cả các đặc điểm được xem là điển hình. Không điển hình = cho thấy những dấu hiệu về một chẩn đoán khác, như viêm gan nhiễm mỡ.

2. Tư kháng thể



Hình 2. Một thuật toán dựa trên trường hợp đối với các bệnh nhân có nghi ngờ viêm gan tự miễn hoặc tổn thương gan do thuốc (DILI) sử dụng cách tiếp cận theo hướng dẫn của đáp ứng. *Xét nghiệm cũng chỉ định đối với nồng độ IgG tăng. **Những kháng thể này đặc hiệu cao đối với chẩn đoán xơ gan mật nguyên phát (PBC).

3. Mô học

Viêm gan tự miễn là một chẩn đoán lâm sàng. Chẩn đoán viêm gan tự miễn đặc biệt là dựa trên sự hiện diện của tự kháng thể, tăng gamma globulin máu và mô học điển hình hoặc tương đương

Sự hiện diện của nồng độ IgG tăng, đặc biệt khi không có xơ gan, là một đặc điểm phân biệt của viêm gan tự miễn. IgG tăng một cách chọn lọc không có tăng IgA và IgM đặc biệt gợi ý viêm gan tự miễn

Nồng độ IgG hoặc γ -globulin bình thường không loại trừ chẩn đoán viêm gan tự miễn. Hầu hết các bệnh nhân này cho thấy giảm nồng độ IgG khi điều trị

Các kháng thể không đặc hiệu cơ quan lưu hành trong tuần hoàn hiện diện ở đại đa số bệnh nhân viêm gan tự miễn. Hồ sơ của tự kháng thể đã được sử dụng cho việc phân nhóm phụ viêm gan tự miễn.

- AIH-1 (ANA và/hoặc SMA dương tính)
- AIH-2 (LKM1, LKM3 và/hoặc LC-1 dương tính)
- AIH-3 (SLA/LP dương tính).

Ý nghĩa lâm sàng phát sinh từ việc phân nhóm phụ này không chắc chắn

Miễn dịch huỳnh quang gián tiếp là xét nghiệm lựa chọn trong việc phát hiện ANA, SMA, LKM và LC-1. Xét nghiệm miễn dịch (ELISA/Western blotting) là những xét nghiệm lựa chọn trong việc phát hiện SLA/LP. Các phương pháp và giá trị ngưỡng nên được báo cáo bởi phòng xét nghiệm

Chứng minh viêm gan bằng mô học là điều kiện tiên quyết trong việc chẩn đoán viêm gan tự miễn và cần phải là một phần của việc kiểm tra chẩn đoán ban đầu

Không có các đặc điểm hình thái nào là đặc trưng của bệnh viêm gan tự miễn nhưng viêm gan gian thùy, hoại tử quanh khoảng cửa, emperipolesis và sự tạo thành thể hoa hồng của các tế bào gan gợi ý viêm gan tự miễn. Những đặc điểm này nên được báo cáo bởi chuyên gia bệnh học bổ sung vào việc định cấp độ (chỉ số hoạt động viêm gan) và định giai đoạn của bệnh

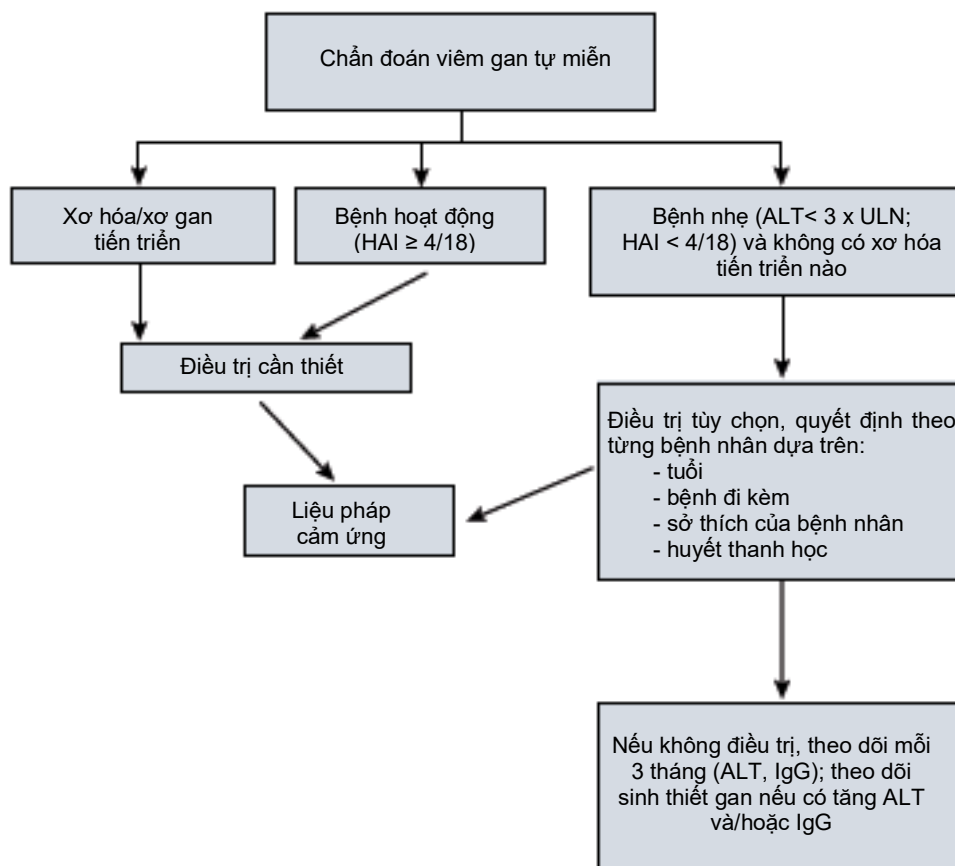
Hoại tử quanh trung tâm có thể hiện diện lúc khởi phát viêm gan tự miễn cấp tính và không thể phân biệt được về mặt mô học với tổn thương gan do thuốc

Hệ thống tính điểm giản lược (2008) của Nhóm viêm gan tự miễn quốc tế (IAIHG) là một công cụ hữu ích đối với thực hành lâm sàng hàng ngày (II-2) Bằng cách xem xét đáp ứng với điều trị, hệ thống tính điểm sửa đổi (1999) của IAIHG có thể hữu ích trong việc chẩn đoán các trường hợp khó.

Nên xem xét chụp X-quang đường mật (Chụp cộng hưởng từ) ở những bệnh nhân người lớn bị viêm gan tự miễn và những thay đổi về xét nghiệm ứ mật để xác nhận viêm đường mật xơ hóa .

Sự tồn tại đồng thời các đặc điểm của viêm gan tự miễn và bệnh gan ứ mật có thể được quan sát thấy, cả lúc chẩn đoán và trong quá trình theo dõi. Các xét nghiệm chẩn đoán nên được thực hiện đối với những bệnh nhân cho thấy các đặc điểm ứ mật .

IV.Điều trị viêm gan tự miễn



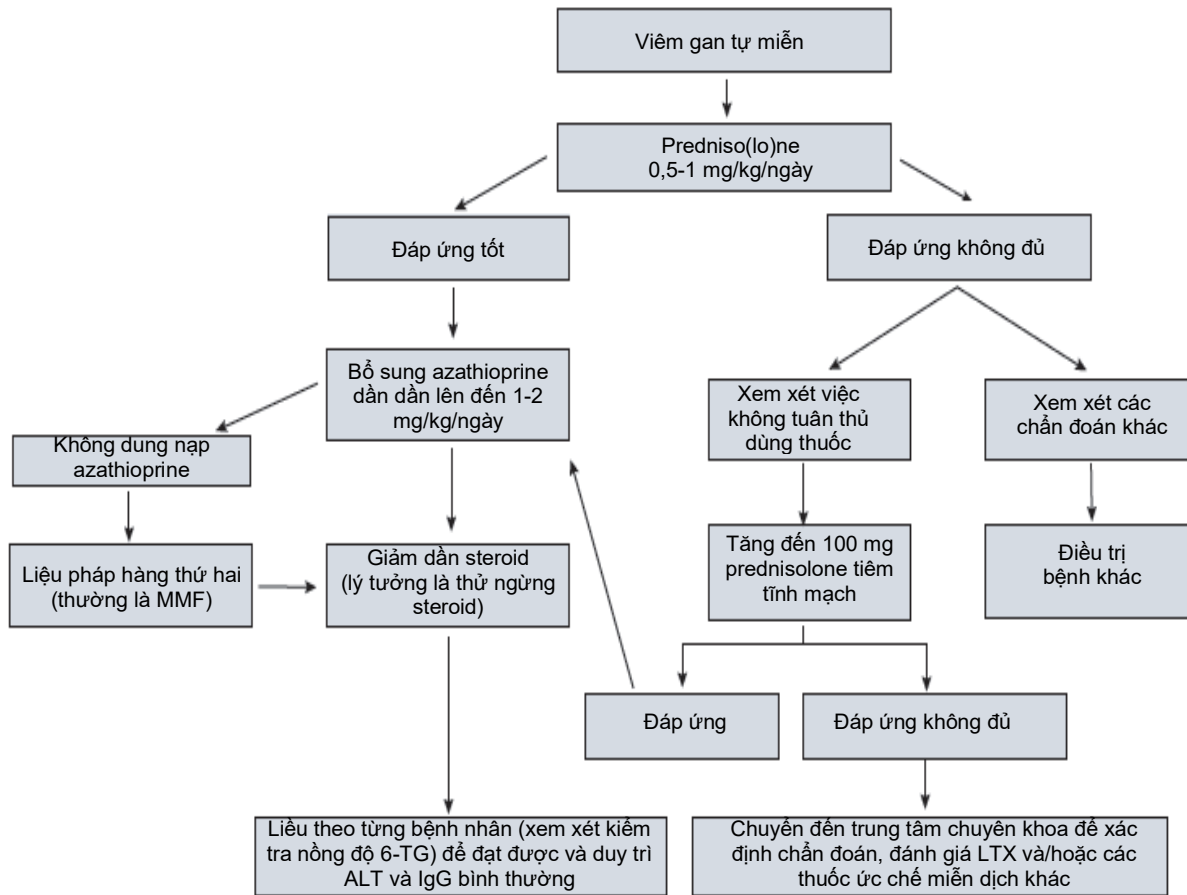
Hình 3. Thuật toán điều trị với các quyết định theo từng trường hợp về việc bắt đầu liệu pháp steroid, được cung cấp thông tin bởi các đánh giá ban đầu. Ví dụ, một bệnh nhân bị bệnh hoạt động (tăng transaminase > 3 lần giá trị bình thường và chỉ số hoạt động viêm gan (HAI) > 4/18) cần phải điều trị. *Việc điều trị có thể không còn được chỉ định trong xơ gan mất bù, suy kiệt trừ khi điểm số viêm cao trong sinh thiết gan.

Việc điều trị viêm gan tự miễn nên nhắm đến đạt được sự thuyên giảm hoàn toàn về mặt sinh hóa và mô học để ngăn ngừa sự tiến triển thêm của bệnh gan

Việc điều trị bệnh nhân bị viêm gan tự miễn cũng nên bao gồm sự nhận biết sớm các biểu hiện và triệu chứng ngoài gan, các bệnh tự miễn đi kèm cũng như theo dõi các biến chứng đặc trưng của bệnh và liên quan với điều trị

Tất cả các bệnh nhân bị viêm gan tự miễn thể hoạt động nên được điều trị
 Liệu điều trị nên phù hợp với hoạt động của bệnh
 Chỉ các bệnh nhân có sự thuyên giảm (tự phát) có thể không đòi hỏi điều trị nhưng phải được theo dõi chặt chẽ (mỗi 3 – 6 tháng)

1. Gây cảm ứng làm thuyên giảm (Hình 4)



Hình 4. Chiến lược điều trị trong viêm gan tự miễn. Việc điều trị đòi hỏi gây cảm ứng làm thuyên giảm và kéo dài điều trị duy trì. Việc gây cảm ứng được thực hiện bằng cách bổ sung steroid và thiopurine dưới dạng chiến lược tiết kiệm steroid. Các tiêu chí về xét nghiệm là sự bình thường hóa IgG và ALT. MMF: mycophenolate mofetil.

Bảng 6. Đề xuất điều trị đối với bệnh nhân người lớn bị viêm gan tự miễn (ví dụ nặng 60 kg).

Tuần	Prednisolone (mg/ngày)	Azathioprine (mg/ngày)
1	60 (= 1mg/kg thể trọng)	-
2	50	-
3	40	50
4	30	50
5	25	100*
6	20	100*
7 + 8	15	100*
9 + 10	12,5	100*
Từ tuần thứ 10	10	100*

Việc giảm prednisolone xuống 7,5 mg/ngày nếu các aminotransferase đạt đến nồng độ bình thường và sau 3 tháng giảm xuống còn 5 mg/ngày, việc giảm dần theo các khoảng cách 3-4 tháng phụ thuộc các yếu tố nguy cơ và đáp ứng của bệnh nhân. *Liều azathioprine 1-2 mg/kg theo thể trọng.

Predniso(lo)ne dưới dạng điều trị ban đầu được tiếp theo bởi sự bổ sung azathioprine sau 2 tuần là điều trị đầu tay đối với viêm gan tự miễn
Liều predniso(lo)ne ban đầu nên từ 0,5-1 mg/kg/ngày. Liều ban đầu cao hơn có thể đưa đến sự thuyên giảm nhanh hơn nhưng phải chịu các tác dụng phụ liên quan đến steroid
Azathioprine có thể được bắt đầu bất cứ khi nào nồng độ bilirubin dưới 6 mg/dl (100 μ mol/l) và lý tưởng là 2 tuần sau khi bắt đầu việc điều trị bằng steroid. Liều dùng ban đầu nên là 50 mg/ngày và được tăng lên tùy thuộc vào độc tính và đáp ứng cho đến liều duy trì 1-2 mg/kg
Việc điều trị viêm gan tự miễn nên được hướng dẫn theo đáp ứng và các phác đồ điều trị nên theo từng bệnh nhân

Nếu thất bại trong việc đáp ứng đầy đủ nên xem xét lại chẩn đoán hoặc tái đánh giá sự tuân thủ điều trị

Ở những bệnh nhân có đáp ứng dưới mức tối ưu mặc dù việc tái xác định chẩn đoán và tuân thủ điều trị, nên tăng liều prednisolone và azathioprine hoặc nên dùng các thuốc thay thế (xin xem phần “khó khăn trong việc điều trị bệnh nhân”)

Những bệnh nhân bị viêm gan tự miễn nặng cấp tính nên được điều trị với corticosteroid liều cao đường tĩnh mạch (≥ 1 mg/kg) càng sớm càng tốt. Nếu không cải thiện trong vòng 7 ngày, nên đưa vào danh sách ghép gan

2. Ngừng điều trị (Hình 5)

Sự thuyên giảm về mặt sinh hóa được xác định dưới dạng bình thường hóa IgG và các transaminase. Sự thuyên giảm về mặt mô học được xác định dưới dạng mô học bình thường hoặc viêm gan tối thiểu (HAI < 4 hoặc tương đương)

Nên tiếp tục điều trị ức chế miễn dịch trong ít nhất 3 năm và kéo dài ít nhất 2 năm sau khi bình thường hóa hoàn toàn các transaminase và IgG

Ở những bệnh nhân không có sự thuyên giảm về mặt sinh hóa, không nên ngừng điều trị. Ở những bệnh nhân đã có thuyên giảm về mặt sinh hóa trong thời gian hơn 2 năm, nên xem xét sinh thiết gan trước khi ngừng điều trị. Ở những bệnh nhân vẫn còn bệnh hoạt động về mặt mô học (HAI >3), cũng không nên ngừng điều trị

Chỉ một thiểu số bệnh nhân duy trì sự thuyên giảm mà không có điều trị duy trì. Một thử nghiệm ngừng điều trị đòi hỏi sự hợp tác chặt chẽ giữa bệnh nhân và bác sĩ. Sự tái phát xảy ra phổ biến nhất trong vòng 12 tháng sau khi ngừng điều trị. Tuy nhiên, sự tái phát thậm chí có thể xảy ra sau nhiều năm. Do đó cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân sau khi ngừng điều trị và theo dõi liên tục suốt đời. Sự tăng IgG có thể đi trước sự tăng các transaminase trong trường hợp tái phát

Việc điều trị tái phát hoặc cơn bùng phát có thể đòi hỏi liều steroid tương tự như phác đồ điều trị cảm ứng. Việc phát hiện sớm sự tái phát cho phép dùng các liều thuốc ức chế miễn dịch thấp hơn để tái gây cảm ứng làm thuyên giảm hoàn toàn

Những bệnh nhân đã được ức chế miễn dịch đầy đủ và tái phát trong thời gian ngừng thuốc, hoặc những người đã gặp cơn bùng phát trong khi điều trị duy trì đầy đủ thì nên được duy trì điều trị ức chế miễn dịch lâu dài

3. Điều trị duy trì

Ở những bệnh nhân mắc bệnh nhẹ và không dung nạp azathioprine, có thể xem xét dùng đơn trị liệu bằng prednisolone

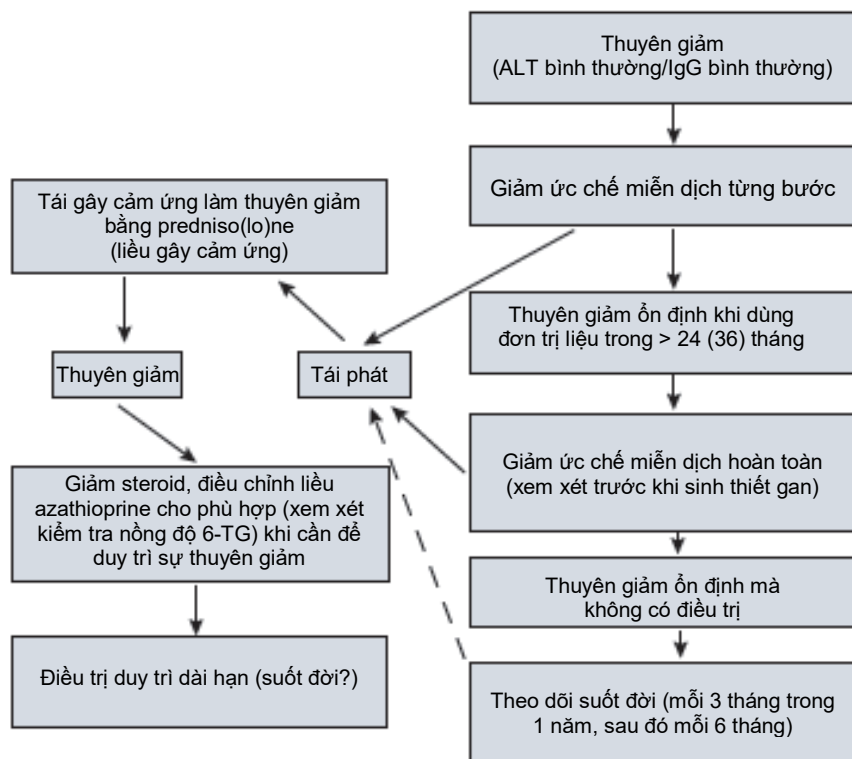
Ở tất cả các bệnh nhân khác, đơn trị liệu bằng azathioprine (hoặc MMF) không có steroid nên là mục tiêu của điều trị duy trì. Điều trị duy trì nên được điều chỉnh phù hợp về liều dùng để duy trì sự thuyên giảm ổn định với nồng độ các transaminase và IgG được bình thường hóa. Có thể làm giảm tỷ lệ tái phát sau khi ngừng prednisolone bằng cách sử dụng azathioprine với liều lên đến 2 mg/kg/ngày

4. Theo dõi trong khi điều trị

Đo nồng độ TGN có thể giúp hướng dẫn liều dùng azathioprine và để phát hiện việc không tuân thủ điều trị có thể có. Nồng độ TGN không thể phát hiện có thể do sự chuyển hóa thay đổi hoặc không tuân thủ điều trị. Nồng độ TGN cao có thể cho thấy độc tính .

V. Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

1. Phụ nữ có thai



Hình 5. Theo dõi các bệnh nhân viêm gan tự miễn đã đạt sự thuyên giảm. Lưu ý rằng sự thuyên giảm viêm gan tự miễn không sử dụng thuốc hiếm khi xảy ra và không thể đạt được ở đa số bệnh nhân.

Viêm gan tự miễn được kiểm soát không phải là chống chỉ định trong khi mang thai, cũng không chống chỉ định trong khi cho con bú
 Điều trị duy trì bằng azathioprine có hoặc không có predniso(lo)ne nên được tiếp tục
 Các cơn bùng phát nhẹ có thể xảy ra trong 3 tháng đầu của thai kỳ và đặc biệt là sau khi sinh và có thể cần tăng tạm thời về điều trị ức chế miễn dịch. Chống chỉ định dùng MMF trong khi mang thai

2. Trẻ em

Phác đồ điều trị viêm gan tự miễn trong thời thơ ấu

. Trẻ em bị viêm gan tự miễn cần có liều steroid cao hơn lúc bắt đầu điều trị. Các nguyên tắc điều trị viêm gan tự miễn ở trẻ em về mặt khác tương tự như đối với người lớn

3. Bệnh đi kèm và người cao tuổi

Khuyến cáo đo mật độ xương lúc bắt đầu liệu pháp steroid. Việc bổ sung vitamin D

và tiêu thụ calci đầy đủ nên được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân được dùng liệu pháp steroid .

VI. Khó khăn trong việc điều trị bệnh nhân

1. Không đáp ứng

- Có mức độ nặng trung bình
- Không có mức độ nặng trung bình

2. Đáp ứng không hoàn toàn

3. Điều trị thuốc thay thế đối với đáp ứng không thỏa đáng

MMF (mycophenolate mofetil)

MMF là thuốc ức chế inosine monophosphate có tác dụng tăng sinh cả kháng thể kháng tế bào T và kháng thể kháng tế bào B

Thuốc ức chế calcineurin (CNI)

CNI đã cho thấy có hiệu quả ở hàng loạt các trường hợp trên những bệnh nhân kháng trị. Tuy nhiên, dường như một khi CNI được bắt đầu, hầu như luôn luôn không thể giảm các thuốc này trở lại.

a) Cyclosporin

b) Tacrolimus

4. Liệu pháp điều chỉnh miễn dịch khác

Ở những bệnh nhân đòi hỏi liệu pháp steroid liều cao, dài hạn (> 20 mg/ngày), nên tối ưu hóa điều trị thường quy (liều cao predniso(lo)ne kết hợp với azathioprine 2 mg/kg/ngày). Một cách khác, có thể bắt đầu dùng thử CNI (ciclosporine hoặc tacrolimus), infliximab, methotrexate, hoặc cyclophosphamide. Hiệu quả tương đối của điều trị hàng thứ hai chưa được khảo sát trong các thử nghiệm lâm sàng. Do đó những thuốc này chỉ nên được sử dụng sau khi tư vấn với một trung tâm chuyên khoa .

Ở những bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn khi dùng phác đồ dựa trên budesonide, nên xem xét thay thế budesonide bằng predniso(lo)ne (> 20 mg/ngày lúc khởi đầu)

Ở những bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn theo phác đồ dựa trên azathioprine-predniso(lo)ne, có thể thử tăng liều azathioprine lên 2 mg/kg/ngày, cùng với predniso(lo)ne 5-10 mg/ngày với sinh thiết gan lặp lại sau 12 – 18 tháng .

Đáp ứng hoàn toàn có thể không đạt được ở một số bệnh nhân và mục tiêu điều trị nên là đạt được hoạt động về sinh hóa thấp nhất cùng với các tác dụng phụ ở mức tối thiểu. Việc kiểm soát hiệu quả điều trị về mô học và/hoặc sự tiến triển bệnh có thể cần thiết .

Việc duy trì sự tuân thủ điều trị có tầm quan trọng đặc biệt ở thiếu niên và người lớn trẻ tuổi . Điều trị chuyển tiếp đến việc điều trị cho người lớn đạt được tốt hơn ở các dịch vụ chuyển tiếp điều trị với cách tiếp cận đa ngành

5. Không dung nạp thuốc và các tác dụng phụ

Ở những bệnh nhân không xơ gan, budesonide cộng với azathioprine có thể được sử dụng dưới dạng liệu pháp cảm ứng và có thể được xem xét đối với những bệnh nhân có bệnh đi kèm có thể trầm trọng hơn do việc điều trị bằng predniso(lo)ne . Dữ liệu dài hạn về độ an toàn và hiệu quả của budesonide trong viêm gan tự miễn đang thiếu

Nếu điều trị bằng azathioprine với liều đầy đủ mà không đủ để duy trì sự thuyên giảm ở những người đáp ứng với predniso(lo)ne có các tác dụng phụ nghiêm trọng do steroid, có thể xem xét chuyển đổi từ predniso(lo)ne sang budesonide

Ở những bệnh nhân không dung nạp azathioprine, mycophenolate là thuốc lựa chọn hàng thứ hai

Hiệu quả tương đối và khả năng dung nạp của MMF ở những bệnh nhân khác so với azathioprine chưa được thiết lập

Điều trị thử bằng 6-MP hoặc 6-TG ở những bệnh nhân không dung nạp azathioprine là một lựa chọn thay thế

6. Các hội chứng biến đổi

Những bệnh nhân có các đặc điểm của cả xơ gan mật nguyên phát (PBC) và viêm gan tự miễn (AIH)

Những bệnh nhân có các đặc điểm của cả viêm đường mật xơ hóa nguyên phát (PSC) và viêm gan tự miễn (AIH)

Ở những bệnh nhân viêm gan tự miễn (AIH) có các đặc điểm của xơ gan mật nguyên phát (PBC) (“Hội chứng biến đổi AIH-PBC), khuyến cáo điều trị kết hợp bằng UDCA và thuốc ức chế miễn dịch

Ở những bệnh nhân viêm gan tự miễn (AIH) có các đặc điểm của viêm đường mật xơ hóa nguyên phát (PSC) (Hội chứng biến đổi AIH-PSC), có thể xem xét bổ sung UDCA vào thuốc ức chế miễn dịch

Ở những bệnh nhân có các đặc điểm của viêm gan tự miễn chiếm ưu thế, một cách tiếp cận khác là bắt đầu chỉ với thuốc ức chế miễn dịch và sau đó bổ sung UDCA nếu đáp ứng không đủ

Điều trị viêm gan tự miễn sau ghép gan (tái phát hoặc mới) nên tuân thủ các

nguyên tắc điều trị chuẩn đối với viêm gan tự miễn

7. Điều trị viêm gan tự miễn trong trường hợp có bệnh gan đi kèm

Viêm gan virus mạn tính

Nên tiêm chủng viêm gan A và B cũng như tiêm chủng cúm hàng năm cho tất cả các bệnh nhân viêm gan tự miễn

VII. Vấn đề điều trị, chất lượng cuộc sống và cung cấp sự chăm sóc

Cung cấp sự chăm sóc

Hỗ trợ bệnh nhân kết hợp với thực tiễn

Kết quả do bệnh nhân báo cáo

Kiểm soát chất lượng

Chất lượng cuộc sống

Bảng 7. Chương trình nghiên cứu.

Dịch tễ học và sinh bệnh học:

- Viêm gan tự miễn phổ biến như thế nào ở những nhóm bệnh nhân khác?
 - Có phải tỷ lệ mắc đang gia tăng ở những nhóm bệnh nhân khác?
 - Các yếu tố nguy cơ và các bệnh kèm theo là gì?
 - Các yếu tố làm khởi phát biểu hiện của bệnh
 - Các yếu tố làm khởi phát cơn bùng phát của bệnh
 - Các yếu tố liên quan với sự cải thiện/thuyên giảm bệnh tự nhiên
 - Điều gì làm khởi phát tự kháng nguyên?
 - Các rối loạn điều hòa miễn dịch cơ bản là gì?
-

Chẩn đoán:

- Cải thiện và chuẩn hóa việc xét nghiệm tự kháng thể
- Định nghĩa về độ nhạy và tính đặc hiệu của những hồ sơ tự kháng thể ở các nhóm tuổi, các nhóm chủng tộc khác nhau và cả hai giới
- Sự phát triển có thể có của một xét nghiệm miễn dịch tất cả trong một
- Đánh giá các tiêu chuẩn mô học khác nhau theo từng cá nhân (thể hoa hồng, viêm gan gian thùy, v.v...)
- Các tiêu chuẩn (lâm sàng, phòng xét nghiệm và mô học) đối với viêm gan tự miễn cấp tính và tối cấp
- Giá trị của xét nghiệm không xâm lấn đối với xơ hóa và xơ gan
- Các tiêu chuẩn đối với những hội chứng biến đổi khác (xơ gan mật nguyên phát (PBC) và viêm gan tự miễn (AIH) cũng như viêm đường mật xơ hóa nguyên phát (PSC) và viêm gan tự miễn)

Điều trị và theo dõi:

- Định nghĩa đề cương gây cảm ứng tốt nhất ở các nhóm bệnh nhân khác nhau (theo tuổi, các bệnh đi kèm, mức độ nặng của viêm, định giai đoạn xơ hóa, các triệu chứng và tác dụng phụ)
 - Có phải steroid ngắn hạn khả thi trong liệu pháp cảm ứng (< 4 tuần)?
 - Có phải sự thuyên giảm có thể được gây ra mà không có steroid?
 - Tiên lượng bệnh nhẹ không cần điều trị - có phải tất cả các bệnh nhân đều cần được điều trị?
 - Đề cương tốt nhất đối với bệnh cấp tính và bùng phát – liệu steroid? tiêm tĩnh mạch? Có phải có một vai trò đối với các thuốc ức chế miễn dịch khác (ví dụ infliximab) trong bệnh tối cấp? Có phải nên dùng kháng sinh dự phòng? Thời gian tốt nhất cho ghép tạng cấp cứu?
 - So sánh thuốc duy trì thay thế – có phải azathioprine vẫn là thuốc tốt nhất?
 - Thuốc hàng thứ hai tốt nhất trong trường hợp không dung nạp azathioprine là gì?
 - Thuốc hàng thứ hai tốt nhất ở những bệnh nhân có đáp ứng không đủ là gì?
 - Vai trò của nồng độ 6-TGN trong máu trong điều trị duy trì
 - % "người không đáp ứng", % người đáp ứng chậm, tốc độ đáp ứng, không đáp ứng là gì?
 - Lịch trình giảm dần ở những bệnh nhân được điều trị bằng budesonide
 - Cách tiếp cận điều trị cho những bệnh nhân có hội chứng biến đổi (PBC và AIH, PSC và AIH) – các tiêu chuẩn đối với việc ức chế miễn dịch; liệu dùng thuốc; tiêu chuẩn đáp ứng
 - Các tiêu chuẩn lâm sàng và huyết thanh học đối với đáp ứng điều trị tốt và kém
 - Theo dõi điều trị không xâm lấn
 - Các yếu tố dự đoán sự tái phát và các yếu tố dự đoán sự thuyên giảm tự nhiên sau khi ngừng thuốc
 - Đề cương tốt nhất cho việc ngừng thuốc (từng bước)
 - Nhu cầu sinh thiết theo dõi
 - Đề cương điều trị sau ghép gan (LTX)
 - Chẩn đoán và xử trí các tác dụng phụ do điều trị
-

-
- Cải thiện kết quả tâm lý
 - Mang thai trong trường hợp bị viêm gan tự miễn
 - Điều trị trong thai kỳ và chăm sóc sau sinh
 - Sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan (HCC): Người nào? Thường xuyên như thế nào? Bằng cách nào?

Cung cấp sự chăm sóc:

- Sự tuân thủ của bệnh nhân: phòng ngừa và điều trị những người không tuân thủ
- Các biện pháp kiểm soát chất lượng
- Cách tiếp cận cung cấp sự chăm sóc có hiệu quả chi phí
- Vai trò của chăm sóc chuyên khoa – chất lượng cuộc sống và tuổi thọ được cải thiện ở các trung tâm chuyên khoa?
- Giáo dục cho bệnh nhân
- Huấn luyện cho bác sĩ
- Điều trị chuyển tiếp (thời thơ ấu – thiếu niên – tuổi trưởng thành)
- Viêm gan tự miễn ở người cao tuổi
- Chăm sóc trong trường hợp bệnh đi kèm nghiêm trọng

Quan điểm bệnh nhân:

- Mục đích của các bệnh nhân trong việc điều trị viêm gan tự miễn là gì?
- Vai trò của các lời khuyên về dinh dưỡng
- Uống rượu có được cho phép không? Lượng bao nhiêu?
- Có phải thể thao có vai trò không?
- Có phải stress có vai trò không?
- Có phải thuốc thay thế có vai trò không? Các thuốc thảo dược có hại không?
- Làm thế nào để thông tin với gia đình và bạn bè về bệnh này?
- Vai trò của mệt mỏi và điều trị sự mệt mỏi

VII. Kết luận

Tính không thuận nhất và phức tạp của viêm gan tự miễn, đòi hỏi các dịch vụ chẩn đoán và điều trị chuyên biệt. Các bệnh nhân cần được tiếp cận với sự chăm sóc chuyên biệt để cải thiện kết quả, sự sống còn và chất lượng cuộc sống, ở các trung tâm chuyên khoa hoặc thông qua mạng lưới lâm sàng được quản lý. Có một sự tăng nhận thức về sự giảm chất lượng cuộc sống ở những bệnh nhân viêm gan tự miễn. Do đó việc điều trị viêm gan tự miễn cũng nên hướng đến các nhu cầu tâm lý xã hội.