Review Article

Clues in Discrimination of Autoimmune Hepatitis and Drug-Induced Liver Injury

นิธิ ธินรุ่งโรจน์

หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

บทนำ

การวินิจฉัยแยกโรคทางคลินิกระหว่างโรค autoimmune hepatitis (AIH) และ drug-induced liver injury (DILI) นั้นเป็นเรื่องสำคัญและท้าทายความสามารถของผู้รักษาเป็นอย่างยิ่ง เนื่องจากปัจจุบันผู้ป่วยด้วยอาการตับอักเสบในประเทศไทยจำนวนมากมักจะมีประวัติได้รับยามาก่อน ไม่ว่าจะเป็นยารักษาโรคประจำตัวที่ผู้ป่วยได้รับจากโรงพยาบาล หรือการซื้อยาชุดและยาสมุนไพรรับประทานเอง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ถ้าอาการตับอักเสบมีความรุนแรงมาก การวินิจฉัยแยกโรคทั้งสองนี้ออกจากกันก็จะยิ่งมีความสำคัญ เนื่องจากจะได้ทำการรักษาอย่างเร่งด่วน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะการทำงานของตับล้มเหลว ซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตหรือต้องรับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ โดยในบทความนี้แบ่งเป็นหัวข้อที่น่าสนใจเป็นดังนี้

1. ความยากในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง DILI กับ AIH
2. การเจาะชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) จะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรค DILI กับ AIH หรือไม่
3. Drug-induced autoimmune hepatitis (DIAIH) ลักษณะทางคลินิก แนวทางการรักษา และข้อแตกต่างจาก idiopathic AIH

ความยากในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง DILI และ AIH

เนื่องจากทั้ง DILI และ AIH มีลักษณะทางคลินิกที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาลได้หลากหลาย ตั้งแต่ตับอักเสบเพียงเล็กน้อยที่ไม่มีอาการ จนกระทั่งตับอักเสบรุนแรง ตับวายเฉียบพลัน หรือมาด้วยภาวะแทรกซ้อนของตับแข็งไปแล้ว

นอกจากนี้ ทั้ง DILI และ AIH ยังไม่มีการตรวจที่มีความไวและความจำเพาะที่ดีเหมือนอย่างเช่นการวินิจฉัยไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งสามารถตรวจ HBsAg และ HBV viral load หรือ ไวรัสตับอักเสบซี ก็สามารถตรวจ anti-HCV ได้ ทำให้ขั้นตอนในการวินิจฉัยโรคทั้งสองจะต้องใช้ลักษณะหลายอย่างประกอบกัน และจะต้องเป็นการวินิจฉัยโดยตัดสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดตับอักเสบได้ออกไป (disease of exclusion) ซึ่งในปัจจุบันพอจะมีหลักเกณฑ์ที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคทั้งสอง ดังแสดงไว้ใน **ตารางที่ 1** และ **2**

จะเห็นได้ว่าเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง AIH และ DILI มีความยุ่งยากและใช้ตัวบ่งชี้หลายๆ อย่างประกอบกัน ตัวอย่างเช่น AIH จะต้องมีลักษณะทางคลินิกคือ ตับอักเสบ มีผลทางห้องปฏิบัติการและพยาธิวิทยาที่เข้ากันได้ ร่วมกับตัดโรคตับ

ตารางที่ 1 Diagnosis Scoring System for Atypical Autoimmune Hepatitis in Adults[1]

Category	Factor	Score	Category	Factor	Score
Gender	Female	+2	Concurrent immune disease	Any nonhepatic disease of an immune nature	+2
Alk Phos:AST (or ALT) ratio	>3	−2	Other autoantibodies*	Anti-SLA/LP, actin, LC1, pANCA	+2
	<1.5	+2			
γ-globulin or IgG	>2.0	+3	Histologic features	Interface hepatitis	+3
(times above upper limit of normal)	1.5-2.0	+2		Plasma cells	+1
	1.0-1.5	+1		Rosettes	+1
	<1.0	0		None of above	−5
				Biliary changes†	−3
				Atypical features‡	−3
ANA, SMA, or anti-LKM1 titers	>1:80	+3	HLA	DR3 or DR4	+1
	1:80	+2			
	1:40	+1			
	<1:40	0			
AMA	Positive	−4	Treatment response	Remission alone	+2
				Remission with relapse	+3
Viral markers of active infection	Positive	−3			
	Negative	+3			
Hepatotoxic drugs	Yes	−4	Pretreatment score		>15
	No	+1	Definite diagnosis		10-15
			Probable diagnosis		
Alcohol	<25 g/d	+2	Posttreatment score		>17
	>60 g/d	−2	Definite diagnosis		12-17
			Probable diagnosis		

ตารางที่ 2 Clinical guideline for drug-induced liver injury[2]

NADRPS		CIOMS/RUCAM		M&V		DDW-J	
Axis	**Score**	**Axis**	**Score**	**Axis**	**Score**	**Axis**	**Score**
Chronological criteria		Chronological criteria		Chronological criteria		Chronological criteria	
Illegibility in onset	-1 to +2	From drug intake until onset	+1 to +2	From drug intake until onset	+1 to +3	From drug intake until onset	+1 to +2
		From drug withdrawal until onset	0 to +1	From drug withdrawal until onset	-3 to +3	From drug withdrawal until onset	0 to +1
Course of the reaction	0 to +1	Course of the reaction	-2 to +3	Course of the reaction	-3 to +3	Course of the reaction	-2 to +3
		Risk factors Age	0 to +1			Risk factors	
		Alcohol (or Pregnancy)[1]	0 to +1			Alcohol (or Pregnancy)[1]	0 to +1
		Concomitant therapy	-3 to 0				
Exclusion of other causes	-1 to +2	Exclusion of other causes	-3 to +2	Exclusion of other causes	-3 to +3	Exclusion of other causes	-3 to +2
		Previous information	0 to +2	Previous information	0 to +2	Previous information	0 to +1
Rechallenge	-1 to +2	Rechallenge	-2 to +3	Rechallenge	0 to +3	Rechallenge	0 to +3
Placebo response	0 to +1						
Drug concentration and monitoring	0 to +1			Extrahepatic manifestations rash, fever, arthralgia, eosinophilia, cytopenia	0 to +3	Extrahepatic manifestations eosinophilia	0 to +1
Dose relationship	0 to +1						
Previous exposure and cross-reactivity	0 to +1						
Any objective evidence	0 to +1					DLST	0 to +2
⩾ 9 Definitive		> 8 Definitive		⩾ 18 Definitive		⩾ 5 Definitive	
5 to 8 Probable		6 to 8 Probable		14 to 17 Probable		3 to 4 Probable	
1 to 4 Possible		3 to 5 Possible		10 to 13 Possible		⩽ 2 Unlikely	
⩽ 0 Unlikely		1 to 2 Unlikely		6 to 9 Unlikely			
		⩽ 0 Excluded		⩽ 5 Excluded			

อักเสบอื่นๆ เช่น ไวรัส หรือ ยา ออกไปก่อนจึงจะได้การวินิจฉัยที่แน่นอน เช่นเดียวกับ DILI ซึ่งต้องมีระยะเวลาของการได้รับยา และการตอบสนองหลังหยุดยา อาการอื่นๆ นอกจากตับอักเสบ รวมทั้งการแยกโรคตับอักเสบอื่นออกเช่นกัน

ด้วยเกณฑ์ในการวินิจฉัยดังกล่าว คือการนำเอาลักษณะหลายๆ อย่างมาประกอบกัน และใช้การให้คะแนนช่วยวินิจฉัย จึงทำให้มีผู้ป่วยหลายรายที่มีอาการไม่จำเพาะไปโรคใดโรคหนึ่ง แต่เมื่อรวมคะแนนแล้วตกอยู่ในกลุ่มน่าจะเป็นไปได้สำหรับโรคๆ หนึ่ง ซึ่งหลายครั้งต้องใช้การตัดสินด้วยความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ การเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ และการให้การวินิจฉัยจากการดูการตอบสนองโดยทดลองให้ยารักษาในโรคที่คิดว่าน่าจะเป็นไปได้มากที่สุดไปก่อน

นอกจากนี้ DILI สามารถทำให้เกิดการทำงานของตับผิดปกติได้หลายรูปแบบ และหนึ่งในนั้นคือ drug-induced autoimmune hepatitis (DIAIH) ซึ่งมีลักษณะทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และผลตรวจพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ คล้ายคลึงกับ idiopathic AIH มากจนแยกกันได้ยาก

การเจาะชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) จะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรค DILI กับ AIH หรือไม่

การเจาะชิ้นเนื้อตับนั้นมีบทบาทสำคัญในการช่วยวินิจฉัยโรคตับที่ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด ซึ่งมีการศึกษาของ Suzuki และคณะ[3] เกี่ยวกับประโยชน์ของการเจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อช่วยในการแยกโรค idiopathic AIH และ DILI ซึ่งทำในผู้ป่วยทั้งหมด 63 ราย สรุปได้ว่าไม่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาอย่างใดอย่างหนึ่งที่มีความจำเพาะในการแยกโรค AIH และ DILI ได้อย่างแน่นอน แต่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาหลายประการที่พบได้มากกว่าในโรค AIH หรือ DILI อย่างชัดเจนและมีนัยสำคัญทางสถิติ การใช้ลักษณะพิเศษเหล่านี้ร่วมกันจะมีประโยชน์อย่างมากในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคทั้งสองออกจากกัน (**ตารางที่ 3**) อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ได้ตัดโรค drug-induced autoimmune hepatitis (DIAIH) ออกไป เนื่องจากโรคดังกล่าวมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เหมือนกับโรค idiopathic AIH จนแยกได้ยาก

ตารางที่ 3 ลักษณะทางพยาธิวิทยา ที่ช่วยแยกระหว่าง AIH กับ DILI[3]

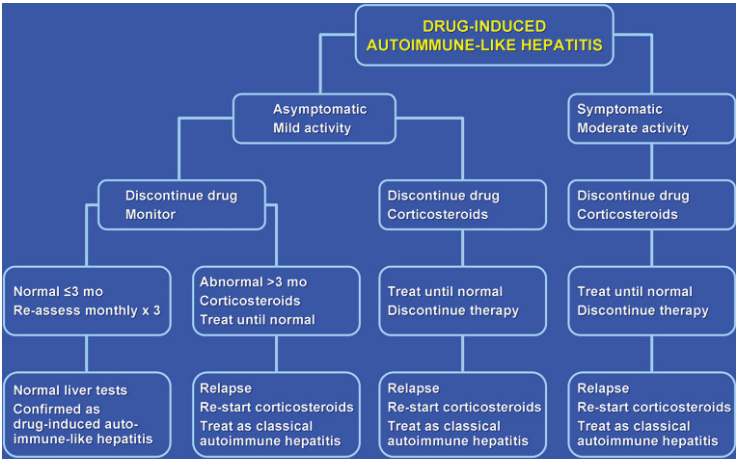
Histologic Features	Favoring	
	AIH	DILI
Severe portal inflammation (≥ grade 2)	*	
Prominent intra-acinar lymphocytes		*h
Prominent intra-acinar eosinophils	*	
Cholestasis canalicular		*h, *c
Prominent portal plasma cells	*	
Rosette fomation	*	
Any leveis of fibrosis (≥ grade 1)	*	
Prominent port neutrophils		*c
Hepatocellular cholestasis		*c
Severer focal necrosis (≥ grade 4)	*	

*h, DILI (HC); *c, DILI (CS).

Drug-induce autoimmune disease (DIAIH)[4,5]

DIAIH มีลักษณะหลายประการที่คล้ายคลึงกับ idiopathic AIH มาก ซึ่งมีลักษณะดังนี้

1. ตรวจเลือดพบ serum ANA and SMA เป็นผลบวกได้บ่อย
2. ลักษณะของ LFT เป็นแบบ hepatocellular pattern
3. ลักษณะทางพยาธิวิทยามีความคล้ายคลึงกับ idiopathic AIH มาก สามารถตรวจพบการอักเสบบริเวณ portal tract โดยเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocytes, plasma cells, eosinophils และพบการอักเสบบริเวณ parenchyma โดยพบ necrosis และ apoptosis ได้
4. โดยมากตับอักเสบจะดีขึ้นได้เองหลังจากหยุดยาที่เป็นสาเหตุ โดยจะใช้เวลานาน 1-3 เดือน นานกว่า DILI ชนิดที่เป็น hepatocellular pattern ทั่วไปซึ่งส่วนใหญ่ใช้เวลาหายใน 1 เดือน
5. การรักษาด้วยยา corticosteroid จะทำให้อาการตับอักเสบหายได้เร็วขึ้น ซึ่งในรายที่อาการตับอักเสบรุนแรง อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยา corticosteroid ร่วมกับการหยุดยาที่เป็นสาเหตุ โดยมีหลักการประเมินการรักษาดัง **ภาพที่ 1**



ภาพที่ 1 แผนผังแนวทางการรักษาของโรค DIAIH[4]

DIAIH มีอุบัติการณ์อยู่ที่ประมาณร้อยละ 9 จากผู้ป่วย idiopathic AIH โดยมีรายงานว่ามียาหลายตัวที่สามารถทำให้เกิด DIAIH ได้ (**ตารางที่ 4**) แต่ยาที่พบเป็นสาเหตุได้บ่อยและมีรายงานอย่างชัดเจนได้แก่ ยา minocycline และ nitrofurantoin โดยมีการศึกษาที่แสดงลักษณะบางประการที่จะช่วยแยกระหว่าง DIAIH กับ idiopathic AIH ได้ (**ตารางที่ 5**) ซึ่งสามารถสรุปได้ดังนี้

1. ถ้าตรวจพบลักษณะของโรคตับแข็ง จะบ่งชี้ว่าน่าจะเป็น idiopathic AIH ซึ่งเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรัง ส่วนใน DIAIH มักจะไม่ค่อยพบอาการแสดงของโรคตับแข็ง

2. การดำเนินของโรคหลังจากหยุดยาที่สงสัยในกรณีที่เป็น DIAIH มักจะดีขึ้นได้เองภายใน 1-3 เดือน แต่หากนานกว่านั้นแล้วโรคยังไม่ค่อยดีขึ้น หรือมีการเกิดตับอักเสบซ้ำ ให้สงสัยกลุ่ม idiopathic AIH มากกว่า ซึ่งโดยมากตักอักเสบมัก

ตารางที่ 4 ยาที่มีรายงานในการเกิด DIAIH[4]

Definite Drug associtation	Probable durg association	Possible drug association	Possible supplements/toxin
Dihydralazine	Atorvastatin	Adalimumab	Black cohosh
Halothane	Clometacine	Benzarone	Dai-saiko-to
Methyldopa	Diclofenac	Cephalexin	Germander
Minocycline	Infiximab	Fenofibrate	Hydroxycut
Nitrofurantoin	Isoniazid	Indomethacin	Ma Huang
Oxiphenisatin	Propylthiouracil	Imatinib	Trichloroethylene
Tienilic acid		Meloxicam	
		Methylphenidate	
		papaverine	
		pemoline	
		penprocoumon	
		protrium	
		Tosuvastatin	
		Terbinafine	

ตารางที่ 5 ลักษณะระหว่างกลุ่ม DIAIH และ idiopathic AIH[4]

Features	DIAIH (%)	Idiopathic AIH (%)
Female propensity	80–90	> 70
Age ≥ 60 years	18	20
Acute onset	≤ 66	16
Asymptomatic	≤ 39	25–34
Jaundice	27–73	46–69
Hyeprsensitivity (fever, rash, eosinophilia)	12–28	≤ 18
Autoantibodies	96	≤ 12
Hypergammaglobulinemia	90	97
Cirrhosis at presentation	0	16–28
Progression to cirrhosis	0	7–40
Response to corticosteroid	96	90
Relapse after drug withdrawal	0	60–87

จะไม่ดีขึ้นถ้าไม่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม corticosteroid

3. ในกรณีที่อาการตับอักเสบเป็นรุนแรง และยังแยกระหว่างสองโรคนี้ไม่ได้ จำเป็นต้องให้ยากลุ่ม corticosteroid ไปก่อน จนกว่าการทำงานของตับจะกลับเป็นปกติจึง ให้พิจารณาหยุดยา corticosteroid ได้ และถ้ามีอาการตับอักเสบเป็นซ้ำหลังหยุดยา ให้คิดถึงกลุ่ม idiopathic AIH และทำการรักษาเหมือน idiopathic AIH ต่อไป

จากตารางจะเห็นว่ามีหลายตัวที่มีรายงานทำให้เกิด DIAIH ซึ่งหลายตัวเป็นยาที่ใช้กันบ่อย และมียาหลายตัวเป็นยาในกลุ่มสมุนไพร ซึ่งเป็นยาที่ผู้ป่วยในประเทศไทยหาซื้อกันมารับประทานบ่อยๆ

บทสรุป

การวินิจฉัยแยกโรค DILI และ AIH มีความยุ่งยากและหลายครั้งไม่สามารถได้การวินิจฉัยที่แน่นอนด้วยเกณฑ์การวินิจฉัยในปัจจุบัน แต่มีตัวช่วยหลาย

ตัวในการช่วยวินิจฉัยแยกโรค ซึ่งได้แก่ การเจาะชิ้นเนื้อตับ นอกจากนี้แพทย์ผู้รักษายังต้องนึกถึงโรค DIAIH ไว้ด้วย ซึ่งมีลักษณะหลายประการที่เหมือน idiopathic AIH เป็นอย่างมาก แต่การรักษาต่างกัน สำหรับ DIAIH นั้นไม่จะเป็นต้องให้ยากลุ่ม corticosteroid เป็นระยะเวลานานเหมือน idiopathic AIH การวินิจฉัยแยกโรคที่แม่นยำจะสามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้อง และหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของการรักษาโดยไม่จำเป็น

เอกสารอ้างอิง

1. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Hepatology 2002;36:479-97.
2. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. World J Gastroenterol 2008;14:6774-85.
3. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. Hepatology 2011;54:931-9.
4. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. Dig Dis Sci 2011;56:958-76.
5. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. Hepatology 2010;51:2040-8.