

مقاله بازآموزی

بر اساس تصویب دفتر بازآموزی جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله ۲ امتیاز به پزشکان عمومی و ۱ امتیاز به متخصصین بیماریهای داخلی اطفال و عفونی امتیاز بازآموزی تعلق می گیرد.

هیپاتیت خود ایمنی

نویسندگان: دکتر ناصر ابراهیمی دریانی،^۱ دکتر سید مؤید علویان^۲

مقدمه:

هیپاتیت خود ایمنی تا دهه ۱۹۵۰ ناشناخته بود. اولین مورد بیماری در سال ۱۹۵۱ در یک خانم جوان مبتلا به سیروز همراه با ارتشاح سلولهای پلاسماسل در کبد، هیپوگاماگلوبولینمی، تب با علت نامعلوم، آکنه و ظاهر کوشینگوئید، آرتراژی و آموره شرح داده شده است (۱). سپس در سال ۱۹۵۳ واژه هیپاتیت مزمن فعال برای این بیماری معرفی شد و پس از آن در سال ۱۹۵۶ به دلیل مشاهده سلول لویوس اریتماتوس (LE) واژه هیپاتیت لویوئید به کار رفت. بالاخره در سال ۱۹۹۲ «انجمن بین المللی هیپاتیت اتوایمیون» واژه «هیپاتیت خود ایمنی» را برای این بیماری معرفی کرد (۲). این بیماری را باید از سایر بیماریهای کبدی افتراق داد، زیرا که با توجه به پاسخ مناسب به داروهای ضد التهابی و مهارکننده سیستم ایمنی باید هر چه زودتر بیماری را در مراحل اولیه تشخیص داده و تحت درمان قرار داد و تنها در این شرایط می توان امید به افزایش میزان بقا، بهبود شرایط زندگی و به تأخیر انداختن زمان نیاز به پیوند کبد و در برخی موارد بهبودی قطعی داشت (۳). افتراق این بیماری از سیروز صفراوی

اولیه (PBC، کلازیت اسکروزان اولیه (PSC) و هیپاتیت های ویرال مزمن بر اساس یافته های بالینی، آزمایشگاهی و هیستولوژیک و ایمونولوژیک در اکثر موارد میسر است (۴، ۵).

اپیدمیولوژی:

این بیماری در خانم ها شایع تر است (۷۰ درصد در جنس مؤنث) و از نظر سنی حدود ۵۰ درصد موارد کمتر از ۴۰ سالگی دیده می شود. تظاهر بیماری معمولاً در دهه سوم تا پنجم زندگی است ولی در تمام سنین این بیماری گزارش شده است (۶). شیوع این بیماری به درستی مشخص نیست و بسیاری از موارد خفیف بیماری تشخیص داده نمی شود ولی طبق آمار موجود که بیشتر شامل موارد شدید بیماری است، شیوع این بیماری ۱۶/۹ در ۱۰۰/۰۰۰ نفر بوده و در مقایسه با سیروز صفراوی اولیه و کلازیت اسکروزان اولیه شایعتر است (۷).

پاتوژنز:

علت هیپاتیت خود ایمنی به درستی معلوم

نیست ولی به نظر می رسد که وجود این استعداد ژنتیکی در افراد مبتلا مطرح است و عوامل محیطی مثل مواد شیمیایی، داروها، برخی عوامل ویروسی (هیپاتیت A، B و C و ویروس سرخک) سبب شعله ور شدن بیماری و ظهور آن می شوند. این فرضیه ها به درستی ثابت نشده ولی برای هر کدام از آنها شواهدی وجود دارد (۸، ۹، ۱۰). بیشترین مطالعات روی آنتی ژن های HLA واقع بر کروموزوم ۶ انجام شده است. همانند سایر بیماریهای خود ایمنی همراهی بیشتری با HLA کلاس IB8 و کلاس DR3,II, DR52a وجود دارد. (جدول شماره ۱) این همراهی در کشورهای مختلف متفاوت است.

از قدیم الایام مشاهده شده که اتوآتی بادی های در گردش خون اقوام درجه یک مبتلایان به هیپاتیت خود ایمنی با شیوع بیشتری دیده می شوند.

مشاهداتی مبنی بر اینکه ممکن است هیپاتیت خود ایمنی یک عارضه دراز مدت عفونت سرخجه باشد، وجود دارد (۱۱). در شواهدی دیگر احتمال دخالت ویروس اپشتاین - بار (Epstein - Barr Virus) در بروز این

۱- دانشیار داخلی گوارش، دانشگاه علوم پزشکی تهران
 ۲- استادیار داخلی گوارش، دانشگاه علوم پزشکی بقیة الله «عج»

بیماری گزارش شده است. در شواهدی دیگر نقش آلفا اینترفرون در شعله ور کردن هپاتیت خود ایمنی مخفی به اثبات رسیده است (۱۲). به نظر می رسد در پاتوژنز این بیماری علاوه بر وجود یک استعداد ژنتیکی، مکانیسم سیتوتوکسیسته با واسطه سلولی وابسته به آنتی بادی (Antibody dependent cell mediated form of cytotoxicity) دخیل باشد.

بر اساس این فرضیه به دلیل اختلال عملکرد سلولهای T مهار کننده (Suppressor) به میزان کنترل نشده ای ایمنوگلوبولین علیه پروتئین های سطحی سلولهای کبدی تولید می شود و در واقع در هپاتیت خود ایمنی، پاسخ ایمنی نسبت به اتوآنتی ژنها به صورت تشدید شده وجود دارد. گیرنده Asialoglycoprotein یک پروتئین اختصاصی مامبران کبدی است و ممکن است به عنوان یک هدف در سیتوتوکسیستی سلولی نقش ایفاء نماید (۱۳).

تظاهر نابجای آنتی ژنهای HLA نوع II در سطح سلولهای کبدی باعث تسهیل معرفی اجزاء Antigen processing Cells به سلولهای کبدی می شود. این سلولها فعال شده و در نتیجه سبب تولید کلونال لنفوسیت های T سیتوتوکسیک می شوند که نسبت به اتوآنتی ژنها حساس هستند. ایتیلتراسیون بافت کبدی و آزاد شدن سیتوکین ها توسط این سلولها سبب تخریب سلولهای کبدی می شود. در هپاتیت خود ایمنی نوع دو، پروتئین میکروزومی P450II D6 به عنوان آنتی ژن هدف شناخته شده است.

تقسیم بندی بیماری:

تقسیم بندی هپاتیت خود ایمنی بر اساس وضعیت مارکرهای ایمنوسرولوژیک صورت می گیرد. (جدول شماره ۲) با توجه به عدم

شناخت ماهیت حقیقی بیماری این تقسیم بندی ارزش کلینیکی ندارد. در این تقسیم بندی نوع یک بیش از همه اهمیت دارد و نوع سه اهمیت چندانی ندارد و به نظر می رسد که نوع سه حقیقی وجود ندارد. انواعی از هپاتیت خود ایمنی وجود دارند که از نظر بالینی و

جدول شماره ۱- سندرم های خارج کبدی همراه با هپاتیت خود ایمنی (کتاب Zekin & Boyer)

شایع	باشیوع کمتر
تیروئیدیت خود ایمنی	دیابت ملیتوس وابسته به انسولین
آرتريت روماتوئید	سندرم شوگرن
کولیت اولسرو	درماتیت هرپتی فرم
بیماری گریوز	کلاتریت اسکروزان اولیه
	آتروفی ویلوس روده
	وتیلیگو
	پورپورا ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک
	آلوئولیت فیروزان
	میاستی گراو
	نوروپاتی محیطی
	آتمی پرنسیوز
	پلوریت
	پریکاردیت
	گلوومرولونفریت
	کبیر
	آتمی همولیتیک

زودرس کورتیکواستروئید می تواند زندگی بیماران را نجات دهد (۱۵).

۱۷ درصد بیماران نوع یک به صورت همزمان به یک بیماری خود ایمنی دیگری نیز مبتلا هستند (۱۶). البته شیوع این بیماریها همراه در هپاتیت خود ایمنی نوع دو شایع تر از نوع یک می باشد. شایع ترین این بیماریها عبارتند از: تیروئیدیت خود ایمنی (۴۳ درصد)، بیماری گریوز (۱۳ درصد)، کولیت اولسرو (۲۴ درصد) و آرتريت روماتوئید (۱۲ درصد).

با توجه به اینکه بیماری تیروئیدی ممکن است در سیر بیماری و به صورت دیررس تظاهر نماید، اندازه گیری مکرر آزمونهای تیروئیدی در تمام بیماران توصیه می شود. جهت بررسی علت بیماری کبدی در تمام بیماران مبتلا به کولیت اولسرو انجام ERCP ضرورتی است و در صورت عدم پاسخ به کورتیکواستروئیدها و یا بروز علائم کلاستاز از نظر بالینی (خارش

هیستوپاتولوژی شباهتی به بیماریهای دیگر مثل سیروز صفراوی اولیه و یا کلاتریت اسکروزان اولیه دارند که آنها را به عنوان مخلوط (Mixed) طبقه بندی می کند.

هپاتیت خود ایمنی نوع یک:

این نوع شایع ترین شکل هپاتیت مزمن با منشأ غیر ویروسی است (۶). این نوع هپاتیت خود ایمنی با وجود آنتی بادی ضد عضله صاف (SMA) یا آنتی بادی ضد هسته (ANA) و یا هر دو هیپرگاماگلوبولینمی و پاسخ مناسب به کورتیکواستروئید مشخص می شود. آنتی بادی ضد عضله صاف عمدتاً بر علیه آکتین است (خصوصاً anti-F actin) (۱۴). مبتلایان به این نوع عمدتاً خانم بوده (۷۱ درصد) و در سن کمتر از ۴۰ سالگی قرار دارند. در ۴۰ درصد موارد شروع بیماری به صورت حاد می باشد و در این شرایط امکان اشتباه با هپاتیت حاد ویروسی وجود دارد. به همین دلیل

شدید) بررسی مجدد از نظر کلانژیت اسکروزان اولیه توصیه می شود (۱۵).

هیپاتیت خود ایمنی نوع دو:

این نوع هیپاتیت خود ایمنی با وجود آنتی بادی ضد میکروزوم کبد و کلیه نوع Anti (Anti liver - Kidney microsome type I) I مشخص می شود. در این نوع غالباً ANA و SMA منفی است. بیماری عمدتاً در کودکان ۱۴-۲ ساله دیده می شود ولی بزرگسالان نیز دچار آن می شوند (۱۷).

بیماریهای خود ایمنی همراه در هیپاتیت خود ایمنی نوع دو شایع تر از نوع یک است (۴۰ درصد در برابر ۱۰ درصد). در هیپاتیت خود ایمنی نوع دو IgA سرم ممکن است کاهش یافته باشد. این حالت در نوع یک دیده نمی شود. سیر بیماری در هیپاتیت خود ایمنی نوع دو شدیدتر از نوع یک بوده و با سرعت بیشتری به سمت سیروز پیشرفت می کند. در برخی مکاتب این نوع هیپاتیت خود ایمنی را به دو دسته a و b تقسیم بندی نموده اند. نوع b۲ در واقع بروز یک پدیده خود ایمنی به دنبال

ابتلاء به عفونت هیپاتیت C (HCV) می باشد و در این شرایط Anti-GoR, HCV RNA مثبت می باشد ولی در نوع a۲ هیچگونه شهادی (بجز Ab HCV مثبت کاذب به روش الیزا) به نفع هیپاتیت ویروسی نوع C وجود ندارد (۱۸).

هیپاتیت خود ایمنی نوع سه:

در این نوع هیپاتیت خود ایمنی anti LKM1 و ANA منفی بوده و آنتی بادی ضد آنتی ژن محلول کبدی (Anti-SLA) علیه سیتوکراتین های ۸ و ۱۸ مثبت است. با اضافه شدن این نوع می توان برخی از بیماران مبتلا به نیپاتیت مزمن یا سیروز کریپتوژنیک یا ایدیوپاتیک را در این گروه قرار داد (۱۹).

کلانژیت خود ایمنی:

این بیماری در سال ۱۹۸۷ گزارش شده و در واقع یک سندرم Overlap بین سیروز صفراوی اولیه و هیپاتیت خود ایمنی است (۲۰). در این حالت آنتی بادی ضد میتوکندری (AMA) منفی است ولی شواهد بیوشیمیایی از جمله آلکالین فسفاتاز بالا، گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز بالا و یافته های هیستولوژیک از جمله گرانولوم ایلی تلیوئید در فضای پورت و ضایعات مجاری صفراوی با سیروز صفراوی اولیه منطبق است. در این حالت ANA و SMA ممکن است مثبت باشند و اختلالات آلینینی، بیوشیمیایی و هیستولوژیک معمولاً با درمان با کورتیکواستروئیدها سریعاً بهبود می یابند.

علائم بالینی:

علائم هیپاتیت خود ایمنی معمولاً به صورت تدریجی ظاهر می شوند (۱۴). شایعترین شکایت بیماران هنگام تظاهر بیماری خستگی است (۸۵ درصد) (جدول شماره ۳). ارتباط نزدیکی بین درجه فعالیت التهابی و یا درجه هیستولوژیک در کبد و شدت و نوع علائم وجود ندارد. درجات متغیری از یرقان (اسکلرای ایکتریک، پررنگی ادرار و کم رنگی مدفوع) در ۷۷ درصد بیماران ذکر شده است، اما یرقان واضح تنها در ۴۶ درصد موارد دیده می شود. درد ربع فوقانی و راست شکم در ۴۸ درصد موارد ذکر شده است. این ناراحتی معمولاً خفیف است و درد به صورت مبهم است. ندرتاً درد به اندازه ای شدید می شود که نیاز به مصرف داروهای ضد درد پیدا می کند. درد معمولاً با کاهش فعالیت بیماری تخفیف می یابد. پلی میالژی، بی اشتها، اسهال، صورت گرد مانند ماه، هیرسوتیسم و آکنه از علائم بیماری است.

آمنوره و یا تأخیر در عادت ماهیانه از شکایت های شایع اند. خارش تنها در ۳۶ درصد موارد ذکر شده است و در مراحل اولیه بیماری دیده نمی شود و خارش شدید بسیار نادر است. کاهش وزن غیر معمول است ولی در صورت وجود نشان دهنده شدت زیاد بیماری است (۲۱).

یافته های فیزیکی در معاینه معمولاً نمایانگر طول مدت و شدت بیماری است. هیپاتومگالی شایع ترین علامت (۷۸ درصد) بوده و اسپلنومگالی (با و یا بدون همراهی با سیروز) و آنژیوم عروقی نیز دیده می شوند. تجمع علائم هیرسوتیسم، گردنی صورت، آکنه و چاقی تنه ای در مبتلایان به هیپاتیت خود ایمنی غیر شایع است.

جدول شماره ۲- تقسیم بندی هیپاتیت خود ایمنی بر اساس مارک های ایمونوسرولوژیک (کتاب Zekin & Boyer)

مشخصات	نوع یک (کلاسیک)	نوع دو (Anti-LKM1)	نوع سه (Anti-SLA)
متوسط سن (سال)	۳۹	۳۵	۳۷
محدوده سن (سال)	۱-۸۱	۰/۵-۷۷	۱۷-۶۷
جنسیت (درصد مؤنث)	۷۱	۸۹	۹۱
بیماری خود ایمنی	۱۷	۴۰	نامعلوم
اتر آنتی بادی (درصد)			
SMA	۷۰	۰	۳۵
ANA	۶۰	۲	۰
LKM1	۵	۱۰۰	۰
ANA	۲۰	۰	۲۲
SLA	۱۳	۰	۱۰۰
Organ Specific B	۴	۳۰	۲۶
گاماگلوبولین (گرم در لیتر)	۳/۷	۲/۳	۳/۲
IgA سرمی پایین	غیر	آری	غیر
پاسخ به استروئید (درصد بهبودی)	۷۰	آری	۱۰۰
پیشرفت به سیروز (درصد)	۲۳	۸۲	نامعلوم

* آنتی بادی ضد سلولهای پارناتال، تیروئید و جزائر لانگرهانس

طب و تخصص / شماره ۱۳۷۹ / شماره ۳۴

جدول شماره ۳ - مهمترین یافته‌ها در هیاتیت خود ایمنی شدید هنگام تظاهر بیماری (کتاب Zakim & Boyer)

درصد شیوع	یافته‌های آزمایشگاهی	درصد شیوع	شکایات
۸۰	هیپرگاماگلوبولینمی	۸۵	خشکی زودرس
۲۶	بیلی روبین بیشتر یا مساوی ۳ میلی گرم در دسی لیتر	۷۷	پررنگی ادرار - کم رنگی مدفوع
۳۳	آلکالن فسفاتاز بیشتر یا مساوی ۲ برابر طبیعی	۲۸	درد ناحیه کبدی
۱۶	اسپارات آمینوترانسفراز بیشتر یا مساوی ۱۰۰۰ واحد در لیتر	۳۰	پلی میالژی
		۳۰	بی‌اشتهایی
		۲۸	اسهال
درصد شیوع	یافته‌های هیستولوژیک	درصد شیوع	معاینه فیزیکی
۲۳	نکروز پس میل (شدید)	۷۸	هپاتومگالی
۲۷	هیاتیت لوبولار (متوسط تا شدید)	۵۸	اسپاندر عروقی
۶۶	انفیلتراسیون پلازما سل (متوسط تا شدید)	۳۲-۵۶	طحال قابل لمس
۲۵	سیروز	۲۶	زردی
		۲۰	آبیت
		۱۲	انسفالوپاتی

تشخیص:

تشخیص بیماری باید بر اساس یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و هیستولوژی صورت گیرد. افزایش آمینوترانسفرازها و سطح گاماگلوبولین سرم مهمترین مشخصه‌های هیاتیت خود ایمنی است. در اغلب موارد آمینوترانسفرازهای سرمی از ۵۰۰ واحد در لیتر تجاوز نمی‌کند و تنها در ۱۶ درصد موارد بیش از ۱۰۰۰ واحد در لیتر است که در این شرایط با هیاتیت حاد ویروسی اشتباه می‌شود. هیپرگاماگلوبولینمی در بیش از ۸۰ درصد موارد دیده می‌شود و جزء مهمی در تشخیص هیاتیت خود ایمنی است. افزایش بیلی روبین خون در ۸۳ درصد موارد و افزایش آلکالن فسفاتاز تنها در ۸۱ درصد بیماران دیده می‌شود. افزایش آلکالن فسفاتاز معمولاً کمتر از دو برابر طبیعی است (۲۲).

مجموعه‌ای از اتوانتی بادی‌های اختصاصی و غیراختصاصی برای اعضای مختلف بدن در هیاتیت خود ایمنی دیده می‌شوند. آنتی بادی ضد عضله صاف (SMA) مارکر اصلی هیاتیت خود ایمنی نوع یک است و معمولاً همراه با ANA مثبت باشد، اما در ۲۶ درصد موارد SMA به تنهایی مثبت است. به همین دلیل آزمون SMA به عنوان یک آزمون غربالگری در بیماری هیاتیت خود ایمنی نوع یک مطرح است. آنتی بادی ضد میتوکندری (AMA) تنها در ۲۰ درصد بیماران با هیاتیت خود ایمنی و آن هم در سطح سرمی پایین (اغلب کمتر از ۱/۱۶۰) مثبت است. تیتر بالای آن به نفع تشخیص سیروز صراوی اولیه است. در هیاتیت خود ایمنی نوع دو anti LKM₁ مثبت است و این آنتی بادی علیه سیتوکروم P450II D₆ عمل می‌کند. جهت تشخیص این بیماری باید به این

چند نکته توجه داشت.

- ۱- تشخیص هیاتیت خود ایمنی بر مبنای طول دوره بیماری استوار نیست و برای اطلاق واژه ازمان احتیاج به فعالیت بیماری به مدت بیش از ۶ ماه ندارد.
- ۲- ارتشاح لنفوسیت‌ها و پلازما سل در ناحیه پورت و اطراف آن و نکروز پس میل در جهت تشخیص این بیماری کمک می‌کند. در سابق به دلیل ارتشاح پلازما سل‌ها در فضای پورت هیاتیت پلازما سل گفته می‌شود.
- ۳- تشخیص هیاتیت خود ایمنی حتی در غیاب اتوانتی بادیهای متداول anti LKM₁ SMA . ANA امکان پذیر است. حداقل تیتر آنتی بادی لازم برای تشخیص هیاتیت خود ایمنی تبیین نشده است.
- ۴- لازمه تشخیص قطعی هیاتیت خود ایمنی عدم وجود تمام مارکرهای ویروسی است.
- ۵- گرچه برخی از انواع HLA در مبتلایان به هیاتیت خود ایمنی شایعتر است ولی HLA typing به عنوان یک آزمایش متداول ارزشی در تشخیص بیماری نداشته و توصیه نمی‌شود.
- ۶- انجام آزمایشات لازم جهت بررسی بیماریهای خود ایمنی همراه توصیه می‌شود.

درمان:

با وجود عدم اطلاع دقیق از پاتوژنز هیاتیت خود ایمنی، درمان مؤثری جهت آن وجود دارد. درمان مناسب سبب ارتقاء کیفیت زندگی، افزایش طول عمر و کاهش نیاز به پیوند کبد می‌شود. برای تصمیم‌گیری در مورد درمان ابتدا باید بیماران را به دو دسته شدید و خفیف دسته بندی کرد. موارد شدید عبارتند از: افزایش اسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) بیش از ۱۰ برابر طبیعی یا افزایش اسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) بیش از ۵ برابر طبیعی همراه با افزایش بیش از ۲ برابر گاماگلوبوتامیل ترانس پیپتیداز (GGT) و وجود نکروز پلی (Briging) و نکروز مـولتی لوبولار در هیستوپاتولوژی کبد.

موارد خفیف عبارتند از: افزایش اسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) کمتر از ۱۰ برابر طبیعی و یا افزایش اسپاراتات آمینوترانسفراز کمتر از ۵ برابر طبیعی همراه با افزایش کمتر از ۲ برابر گاماگلوبوتامیل ترانس پیپتیداز و وجود هیاتیت پریفرال. در موارد شدید بیماری شروع فوری ترکیبات کورتیکواستروئید (پردنیزولون) به مقدار ۱/۵-۱ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم

اقدام کرد و در صورت عود مجدد بیماری، درمان را دوباره شروع کرد. در صورتی که به دنبال کاهش یا قطع پردنیزولون فرد دچار علائم بالینی (عمدتاً خستگی) و افزایش مجدد آنزیم‌های کبدی گردید، ادامه مصرف پردنیزولون با حداقل دوز (۷/۵-۱۰ میلی گرم در روز) همراه با آزاتیوپرین توصیه می‌شود.

جدول شماره ۲- رژیم درمانی در هیپاتیت خود ایمنی شدید (شروع درمانی)

پردنیزولون به تنهایی	پردنیزولون همراه با آزاتیوپرین
هفته اول: ۶۰ میلی گرم روزانه	هفته اول: ۳۰ میلی گرم روزانه
هفته دوم: ۴۰ میلی گرم روزانه	هفته دوم: ۲۰ میلی گرم روزانه
هفته سوم و چهارم: ۳۰ میلی گرم روزانه	هفته سوم و چهارم: ۱۵ میلی گرم روزانه
هفته پنجم: ۲۰ میلی گرم روزانه	بعد از آن: ۱۰ میلی گرم روزانه
	و آزاتیوپرین ۵۰ میلی گرم روزانه

* در صورت عدم پاسخ به درمان اولیه با توجه به لزوم انجام اقدامات تخصصی تر (مصرف پردنیزولون با مقادیر بالاتر، سیکلوسپورین و در صورت نیاز پیوند کبد)، بیماران را به مراکز مجهزتر ارجاع دهید.

متأسفانه درمان با پردنیزولون در برخی بیماران از بروز سیروز ممانعت نمی‌کند. نتایج مصرف آزاتیوپرین، جهت جلوگیری از بروز سیروز بسیار امیدوار کننده است. در مواردی که افزایش اسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) کمتر از سه برابر طبیعی باشد و یا فرد دچار سیروز جبران نشده همراه با آنسفالوپاتی کبدی و یا خونریزی از واریس مری شده است. درمان در جهت سرکوب سیستم ایمنی توصیه نمی‌شود. در موارد بدون علامت و تشخیص بیماری در آزمونهای غربال گری پیگیری با آزمایش مکرر و تکرار بیوپسی جهت ارزیابی میزان پیشرفت ضایعات کبدی ضروری است.

بیوپسی کبد جهت تصمیم در مورد ادامه یا قطع درمان ضروری است. میزان اسپاراتات آمینوترانسفراز سرمی بیش از ۱۰ برابر طبیعی، وجود ضایعه هیستولوژیک نکروز پلی یا نکروز مولتی لوبولار و یا سیروز هنگام تظاهر بیماری و B₈, DR₃ HLA A₁ با پیش آگهی بدتری همراه هستند و در این شرایط با قطع درمان، عود حتمی است.

عوارض جانبی مصرف پردنیزولون عبارتند از: گرد شدن صورت، کوهان پشت، چاقی مفرط، آکنه شدید، دیابت، هیرسوتیسم، استئوپنی، کاتاراکت، تشدید فشارخون بالا و پسیکوز. جهت کاهش این عوارض جانبی می‌توان از پردنیزولون با مقادیر کمتر همراه با آزاتیوپرین استفاده کرد. مصرف کورتن باید روزانه صورت گیرد و مصرف یک روز در میان آن توصیه نمی‌شود.

پس از بهبودی به دنبال درمان اولیه، از میزان مصرف پردنیزولون کاسته و تدریجی قطع شده و داروی آزاتیوپرین به مقدار ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به صورت روزانه (۱۵۰-۱۰۰ میلی گرم روزانه) ادامه می‌یابد. مصرف این دارو به مدت ۲۴ تا ۳۶ ماه توصیه می‌شود و در صورت بهبودی بالینی، بیوشیمیای هیستولوژیک می‌توان به قطع آزمایشی آن

وزن روزانه توصیه می‌شود (جدول شماره ۴). با توجه به اینکه مصرف طولانی مدت ترکیبات کورتیکواستروئید با عوارض جدی همراه است و با توجه به اینکه در اکثر این بیماران به دنبال قطع درمان، عود حتمی است، مصرف توأم پردنیزولون و آزاتیوپرین از ابتدا توصیه می‌شود. این موضوع خصوصاً در زنان یائسه و بیماران دیابتی صادق است. میزان بهبودی به دنبال درمان اولیه در ۸۰ درصد موارد دیده می‌شود. بهبودی به معنای برطرف شدن همه علائم و طبیعی شدن (یا کمتر از ۲ برابر طبیعی شدن) میزان اسپاراتات آمینوترانسفراز و بهبودی هیستولوژیک است.

جهت پیگیری وضعیت بیماری و میزان پاسخ به درمان از اندازه گیری اسپاراتات آمینوترانسفراز و گاما گلوبولین سرمی استفاده می‌شود و معاینه هیستولوژیک نیز هنوز جهت تأیید قطعی مهار فعالیت بیماری ضروری است.

بهبودی آنزیمی معمولاً در عرض ۳ تا ۶ ماه و بهبودی هیستولوژیک در عرض ۶ تا ۱۸ ماه و بهبودی کلی تا ۳۶ ماه پس از شروع درمان اولیه حاصل می‌شود. پس از قطع درمان در بیمارانی که وارد مرحله بهبودی شده‌اند، در مدت ۶ ماه تا ۵۰ درصد موارد و در مدت سه سال تا ۷۰ درصد موارد دچار عود بیماری می‌شوند. قطع زودرس درمان عامل مهمی در بروز عود مجدد بیماری همراه است و به همین دلیل انجام

REFERENCES:

- 1- Waldenstrom J. Laber: Blut proteine and Nahrungseiweiss. Dtsch Gesellschaft verdau stoff wechelkr 15:113,1.50.
- 2- Johnson PJ, Mcfarlane IG: Metting report: Internotional Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993; 18: 998-1005.
- 3- Sanchez - Urdazpal LS, Czaja AH. Van Hoek B. Krom RAF, wiesner RH: Prognostic features and role of Liver transplantation in severe corticosteroid treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1992; 15:215-21.
- 4- Knox TA, Kaplan MM: Primary biliary cirrhosis: clinical presentation of natural history In: Krawitt EL, weisner RH. eds. autoimmune liver disease. New York: Raven Press. 1991: 167-73.
- 5- Lee Y-M, Kaplan MM: Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 1995: 332: 924-33.

طب و تزکیه / بهار ۱۳۷۴ / شماره ۳۶

- 6- Czaja AJ, Davis GL, Luduring J, et al: Autoimmune features as determinants of prognosis in steroid - teated chronic active hepatitis of uncertain etiology. *Gastroenterology*. 85: 713, 1983.
- 7- Czaja AJ: Autoimmune liver disease. current opinion in *Gastroenterology* 1999, 15: 240-248.
- 8- Krawitt EI: Autoimmune hepatitis. *N Eng J Med*. 1996; 334: 897-903.
- 9- Mackay IR, Morris PJ: Association of autoimmune active chronic hepatitis with HLA_{A1}. *Lancet*. 1972; 2: 793-5.
- 10- Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Morre SB: Significance of HLADR4 in type 1 autoimmune hepatitis, *Gastroenterology*. 1993; 105 : 1502-7.
- 11- Roberston DAF, Zhang SL, Guy EC, Weight R: Persistent measles Virus genome a in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*. 1987; 2: 9-11.
- 12- Garcia - Buey L, Garcia - Monzou C, Rodriguez S. et al: Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 1995; 108: 1770-70.
- 13- Treichel U, Mcfarlane BM, Seki T, et al.: Demographics of anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1994; 107: 799-804.
- 14- Czaja AJ: Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin liver Dis*. 1984; 4; 1.
- 15- Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J: Features reflective of early prognosis in corticosteroid teated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology*. 1988; 95: 448.
- 16- Golding PL, Smith M, Williams R: Multisystemic Involvement in chronic liver disease: studies on the incidence and pathogenesis. *Am J Med*. 1973; 55: 772.
- 17- Homberg J-C, Abuaf N, Bernard O, et al: Chronic active hepatitis associated with anti liver 1 kidney microsome antibody type 1: a second type of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 1987; 7: 1333.
- 18- Michel G, Ritter A, Gerken G, et al: Anti - GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver disease. *Lancet*. 1992; 339: 267.
- 19- Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP: Antibodies to soluble liver antigen, p450 II D6 and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology*. 1993, 105: 1522.
- 20- Brunner G, Klinge O: A cholangitis with antinuclear antibodies (immunocholangitis) resembling chronic non - Suppurative destructive cholangitis. *Dsch Med wochenschr*. 1987; 112: 1454.
- 21- Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, et al: Clinical, biochemical, and histologic remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology*. 1972; 63: 820.
- 22- Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, et al: Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci*. 1986; 31: 705.
- 23- Davis GL, czaja AJ, Ludwig J: Development and prognosis of histologic cirrhosis in corticosteroid - treated HBsAg - negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology*. 1984; 87: 1222.
- 24- Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT: HBs Ag - negative chronic active hepatitis *Gastroenterology* .1987 92: 215.
- 25- Mistilis SP, Vickers CR, Darroch MH, et al: Cyclosporine treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology*. 1987; 93: 890.
- 26- Sanchez - urdazpal LS, Czaja AJ, Van Hoek B, et al: Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid - treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1992. 15: 215-21.

سوالات مقاله بازآموزی (هیپاتیت خود ایمنی)



۱- خانمی ۲۵ ساله با تشخیص هیپاتیت خود ایمنی از ۶ ماه قبل تحت درمان با پردنیزولون و آزاتیوپرین قرار می گیرد که منجر به برطرف شدن علائم و طبیعی شدن آمینوترانسفرازها و زمان پروترومبین می شود. در پیگیری ایشان نامبرده مجدداً دچار ضعف و بی حالی و طپش قلب شده و آمینوترانسفرازها به ۳ برابر طبیعی افزایش می یابند. سرعت سدیماتتاسیون اریتروسیتی (ESR) طبیعی است. چه آزمونهایی را در قدم اول برای بیمار درخواست می کنید.

- الف) کلسترول و تری گلیسرید خون
- ب) آزمونهای بررسی عملکرد تیروئید
- ج) Anti Liver - Kidney - microsomal antibody
- د) HLA typing

۲- کدام یک جزو بیماریهای همراه در هیپاتیت خود ایمنی دیده می شوند. بجز:

- الف) دیابت ملیتوس نوع دو (ب) آرتریت روماتوئید
- ج) ویتلیگو (د) آنمی همولیتیک

۳- خانمی ۳۰ ساله از ۲ ماه قبل دچار علائم هیپاتیت حاد شده ولی پس از ۲ ماه هنوز علائم نامبرده فروکش نکرده و در حال حاضر جهت بررسی

بیشتر مراجعه کرده است. در مورد تصمیم در مورد این بیمار همه موارد زیر صحیح است بجز:

- الف) برای تشخیص هیپاتیت خود ایمنی نیاز به زمانی حداقل ۳ ماه برای تشخیص بیماری است
- ب) وجود هیپرگاماگلوبولینمی و هیپوآلبومینی به نفع تشخیص هیپاتیت خود ایمنی است
- ج) وجود واریس مری در آندوسکوپی فوقانی به نفع تشخیص هیپاتیت خود ایمنی است.
- د) درخواست آزمایش Anti Sm Ab, ANA ضرورت دارد.

۴- کدام یک از اتوآنتی بادی ها در نوع سوم هیپاتیت خود ایمنی بیشتر از همه دیده می شود؟

- الف) anti SmA (ب) AMA
- ج) anti SLA (د) ANA

۵- کلاتریویاتی خود ایمنی مجموعه ای از کدام بیماریها است؟

- الف) هیپاتیت خود ایمنی و سیروز صفراوی اولیه
- ب) هیپاتیت خود ایمنی و کلاتریت اسکروزان اولیه
- ج) هیپاتیت خود ایمنی و هیپاتیت وپروسی C همزمان

۶- شایع ترین شکایت در هیاتیت خود ایمنی:

الف) خستگی ب) درد ناحیه کبد

ج) زردی د) پلی میالژی

۷- شایع ترین یافته بالینی در معاینه بیماران مبتلا به هیاتیت خود ایمنی:

الف) بزرگی طحال ب) بزرگی کبد

ج) آسیت د) زردی

۸- کدام یک از آزمایشات زیر در تعیین پیش آگهی بیماران مبتلا به هیاتیت خود ایمنی اهمیت دارند؟

الف) میزان آمینوترانسفرازهای سرمی ب) میزان گاماگلوبولین

ج) هر دو د) هیچکدام

۹- کدام یک از آزمونهای زیر به عنوان آزمون غربالگری (SCREENING) در تشخیص هیاتیت خود ایمنی نوع یک به حساب می آید.

الف) Anti Sma ب) ANA

ج) LE Cell د) Anit - Actin Ab

۱۰- کدام یک در مورد بیوسی کبد در هیاتیت خود ایمنی درست است بجز:

الف) جهت تشخیص بیماری ضروری است.

ب) جهت پیگیری بیماران پس از شروع درمان ضروری است.

ج) وجود ارتشاح پلاسما سل در فضای پورت به نفع تشخیص است.

د) تغییرات شدید نکروز پیس میل در هیاتیت خود ایمنی شایع تر از هیاتیت C دیده می شوند.

۱۱- کدام یک از موارد زیر با پیش آگهی بدی در هیاتیت خود ایمنی همراه است بجز:

الف) وجود سیروز هنگام تشخیص بیماری

ب) بروز سیروز در پیگیری و تحت درمان

ج) افزایش بیش از ۱۰ برابر آمینوترانسفرازها

د) افزایش آلکالن فسفاتاز

۱۲- جزو عوارض دارویی آزاتیوپرین می باشند بجز:

الف) هیاتیت کلستاتیک ب) سیتوینی

ج) راش پوستی د) گلوومرولونفریت

۱۳- در پیگیری بیماران مبتلا به هیاتیت خود ایمنی و جهت بررسی میزان پاسخدهی از چه آزمونهایی استفاده می شود؟

الف) آمینوترانسفرازها و گاماگلوبولین ب) آمینوترانسفرازها و زمان پروترومبین

۱۴- آمینوترانسفرازها و سرعت سدیمانتاسیون اریتروسیتی (ج) HLA typing (د)
 حداقل مدت زمان لازم جهت درمان بیماران مبتلا به هیپاتیت خود ایمنی
 الف) ۶ ماه (ب) یکسال
 ج) دو سال (د) سه سال

۱۵- در مورد پیوند کبد در بیماران مبتلا به هیپاتیت خود ایمنی درست است بجز:
 الف) انجام پیوند کبد در این بیماران به دلیل ماهیت خود ایمنی ممنوع است
 ب) وجود سیروز و آسیت در بدو مراجعه دلیلی برای نیاز به پیوند کبد نیست.
 ج) عود بیماری به دنبال قطع درمان دلیلی برای نیاز به پیوند کبد نیست.
 د) زمان دقیق نیاز به پیوند کبد به درستی مشخص نیست.

۱۶- کدام یک جزو علل خستگی در بیماران مبتلا به هیپاتیت خود ایمنی تحت درمان هستند؟
 الف) عود بیماری هیپاتیت خود ایمنی (ب) میاستنی گراو
 ج) بیماری گریوز (د) همه موارد

۱۷- سن متوسط بیماران مبتلا به هیپاتیت خود ایمنی نوع یک
 الف) ۱۰ سالگی (ب) ۴۰ سالگی
 ج) ۲۰ سالگی (د) ۶۰ سالگی

۱۸- بیماریهای خود ایمنی در کدام یک از انواع هیپاتیت خود ایمنی شایع تر است؟
 الف) نوع یک (ب) نوع دو
 ج) نوع سه (د) کلاثریت خود ایمنی

۱۹- سیتوکروم P450 II D6 به عنوان آنتی ژن هدف در کدام یک از انواع هیپاتیت خود ایمنی مطرح است؟
 الف) نوع یک (ب) نوع دو
 ج) نوع سه (د) کلاثریت خود ایمنی

۲۰- شایع ترین یافته آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به هیپاتیت خود ایمنی:
 الف) هیپرگاماگلوبولینمی
 ب) بیلی روبین بالا
 ج) آلکالن فسفاتاز بالا
 د) آمینوترانسفرازها بیش از ۱۰۰۰ واحد در لیتر