



واحد پزشکی تهران

پایان نامه جهت اخذ دکتری پزشکی :

موضوع :

**بررسی بالینی ، آسیب شناسی ، پاسخ به درمان
و پیش آگهی بیماری هیپاتیت اتوایمون در تهران**

استاد راهنما :

دکتر همایون واحدی

نگارش :

زینب ملک زاده

۱۳۸۹/۶/۲

جواز اخذ ماست مدرک علمی میزند
تاریخ: ۱۳۸۹/۶/۲

شماره پایان نامه : ۴۱۲۹

سال تحصیلی ۱۳۸۷

۱۴۰۸۷۶

**با تشکر از زحمات جناب آقای دکتر واحدی
به پاس همکاری صمیمانه در پیشبرد این تحقیق**

**باتشکر از جناب آقای دکتر ناصری مقدم
به پاس همکاری صمیمانه در انجام این طرح**

با تشکر از جناب آقای دکتر ملک زاده

به پاس همت والای ایشان در بسط تحقیق در جامعه پزشکی

تقدیم به مادر عزیزم که با همراهی بی دریغش

همواره پشتیبان من در این مسیر بوده است

تقدیم به فاطمه و مونا

خواهران عزیزم

و

تقدیم به سعیده و مریم

دوستان خوبم

که با وجود ایشان سختی های این راه بر من هموار شد

تقدیم به مادر بزرگ مهربانم که

محبت هایش دلگرمی بخش من

در این راه بود

و

تقدیم به مسعود

برادر مهربانم که در انجام این

پژوهش یاریم نمود

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده مقاله
۳	فصل اول : بیان مسئله و بررسی متون
۴	بیان مسئله
۷	بررسی متون
۲۵	فصل دوم : معرفی پژوهش
۲۶	نوع مطالعه
۲۸	اهداف پژوهش
۳۰	جدول متغیرها
۳۲	فصل سوم : نتایج
۴۳	فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری
۵۱	چکیده انگلیسی
۵۳	فهرست مراجع

پیوست

پرسشنامه

عنوان: بررسی بالینی، آسیب‌شناسی، پاسخ به درمان و پیش‌آگهی بیماری هپاتیت اتوایمیون در ایران

نگارش: زینب ملک‌زاده

استاد راهنما: دکتر واحدی

استادان مشاور: دکتر رضا ملک‌زاده - دکتر سیاوش ناصری‌مقدم

کد پایان‌نامه: ۱۳۶۱۰۱۰۱۸۵۲۱۱۰

شماره پایان‌نامه: ۴۱۲۹

سابقه و هدف:

مطالعات اخیر درمان‌پذیری و پیش‌آگهی خوب را در درمان هپاتیت خودایمنی بیان می‌کنند. در ایران مطالعات محدود به تجربیات درمانی بوده است که پاسخ بسیار خوب به درمان‌های سرکوب‌گر ایمنی را نشان داده است. تاکنون مطالعه‌ای درباره تاریخ طبیعی این بیماری در ایران انجام نشده است. در این مطالعه تاریخ طبیعی، پیش‌آگهی، انواع درمان‌های سرکوب‌گر ایمنی و تأثیر آنها بر پیش‌آگهی بیماری، پاسخ کامل به درمان، همچنین نیاز به پیوند کبد مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها:

۱۰۲ بیمار با متوسط پیگیری ۵ سال وارد این مطالعه شدند. تشخیص هپاتیت خودایمنی برای بیماران براساس کرایتریای بین‌المللی صورت گرفته است. کلیه بیماران از لحاظ

بیوشیمیایی، مارکرهای ویروسی و مارکرهای خودایمنی خصوصیات بالینی بررسی شدند و در صورت امکان برایشان بیوپسی

کبد صورت گرفته است. دو نوع پرسشنامه (اولیده‌پیگیری) نیز در مورد بیماران تکمیل شده است.

نتایج: متوسط سن بیماران 29 ± 15 است و $73/3\%$ از بیماران خانم هستند. ۷۴ بیمار فقط هپاتیت خودایمنی داشته، ۲۷ بیمار

سندرم واریانت داشته (۱۹ بیمار AIH+PBC) و ۸ بیمار (AIH+PSC). ۲ بیمار هپاتیت خودایمنی نوع ۲ داشتند. ۳۸

بیمار در بدو مراجعه سیروز داشته‌اند. شایع‌ترین علامت بالینی زردی در $73/3\%$ از بیماران و بعد از آن خستگی در (67%) از

بیماران بوده است. اسپلنومگالی در 50% از بیماران و آسیت در 14% از بیماران یافت شد از بین ۱۰۲ بیمار مطالعه $78/4\%$ از

بیماران بهبودی کامل یافتند در حالی که ۱۹/۶٪ از آنها بهبود نیافتند از بین این ۱۹/۷٪، ۲ بیمار پیوند کبد دریافت کردند و ۳ بیمار در انتهای دوره پیگیری فوت شدند.

نتیجه گیری:

پیش‌آگهی و بقای عمر در بیماران مبتلا به هیپاتیت خودایمنی خوب است و با تشخیص زودرس و استفاده از داروی سرکوب‌گر ایمنی نیاز به پیوند کبد برای این بیماران در آینده بسیار محدود خواهد شد. استفاده از سلولهای بنیادی در آینده به عنوان یک آلترناتیو به جای پیوند کبد مطرح میشود. وجود یا عدم وجود سیروز تأثیری چندانی بر روی پاسخ به درمان و پیش‌آگهی بیماران ندارد. در بین بیماران جوان‌تر سیروز در بدو مراجعه بیش‌تر است.

فصل اول

بیان مسئله و بررسی متون

بیان مسئله

هپاتیت خودایمنی، نوعی هپاتیت مزمن پیشرونده است که در کودکان و بالغین دیده می‌شود. از زمان تشخیص اولیه این بیماری در سال ۱۹۵۰ نام‌های متفاوتی برای این بیماری بیان شده است. یکی از شایع‌ترین نام‌ها «هپاتیت مزمن فعال خودایمنی» بوده است. در نهایت در سال ۱۹۹۲، واژه «هپاتیت خودایمنی» توسط گروه بین‌المللی هپاتیت اتوایمن به‌عنوان مناسب‌ترین نام شناخته شد.^(۱)

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۸ در شمال اروپا انجام شد، بروز هپاتیت خودایمنی در شمال اروپا را حدود ۱۷۰ بیمار به ازای هر یک‌میلیون نفر، برآورد کرده است.^(۲) همچنین در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۷ در آمریکا انجام شد، نشان داد این بیماری حدود ۲۰۰/۰۰۰ - ۱۰۰/۰۰۰ نفر را در این کشور مبتلا کرده است.^(۳)

در مطالعه‌ای که در ایران بر روی ۴۱۳ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن انجام شد (جدول ۱-۱) هپاتیت خودایمنی به‌عنوان دومین علت هپاتیت مزمن و شایع‌ترین علت غیرویروسی سیروز شناخته شد. همچنین این بیماری شایع‌ترین علت هپاتیت مزمن در خانم‌های جوان ۱۵-۲۵ سال در ایران می‌باشد.^(۴) میزان شیوع هپاتیت خودایمنی در ایران هنوز محاسبه نشده است.

همان‌طور که بیان شد این بیماری یک اختلال مزمن است که با نکروز و التهاب مستمر بافت کبدی که می‌تواند همراه با فیروز باشد، شناخته می‌شود. اگر بیماری براساس مشخصات بالینی و آزمایشگاهی به سه گروه (۱، ۲ و ۳) تقسیم می‌شود ولی ۹۵٪ موارد آن را نوع ۱ تشکیل می‌دهد.

علائم بالینی در این بیماری می‌تواند با نوسان‌هایی همراه باشد که به‌علت دوره‌هایی از افزایش یا کاهش فعالیت در سیر بیماری ایجاد می‌شود. تشخیص بیماری براساس یافته‌های غیرطبیعی بافت‌شناسی، علائم بالینی و آزمایشگاهی تشخیصی و افزایش میزان گلوبولین سرم به همراه وجود اتوانتی‌بادی‌ها صورت می‌گیرد.^(۱)

علل ایجاد هپاتیت مزمن (سیروز) در ۴۱۳ بیمار در بیمارستان

شریعتی تهران ۱۳۷۱-۱۳۷۴

جدول ۱-۳

میزان (%)	علت
۷۶۱	علل ویروسی
۷۵۴	.HBV
۷۷	۲HCV
۷۳۰	علل غیرویروسی
۷۱۶	AIH
۷۶۱۵	PSC و PBC
۷۴۱۵	.Drugs و Alcohol
۷۲۱۵	.NASH
۷۲۱۵/	.Wilson's
۷۹	علل Cryptogenic

این بیماری توسط یک سیستم امتیازبندی که به وسیله گروه بین‌المللی اتوایمیون طراحی شده است تشخیص داده می‌شود.^(۵) حساسیت این سیستم امتیازبندی برای تشخیص قطعی حدود ۸۹/۸٪ است ولی برای تشخیص سندرم‌های واریانت از حساسیت کمتری برخوردار است.^(۶) تشخیص بین هیپاتیت خودایمنی و سایر بیماری‌های دیگر اتوایمیون کبدی مثل سیروز صفراوی اولیه، کلانژیت اسکروزان اولیه ... بسیار مهم است. زیر این بیماری‌ها هم به درمان کورتیکواستروئید جواب می‌دهند ولی پروگنوز آنها متفاوت است.

اگر کتاب‌های مرجع بیماری‌های کبد را که در دو دهه گذشته منتشر شده است، بررسی کنیم، هیپاتیت خودایمنی را یک بیماری با پروگنوز بد تعریف می‌کنند که اکثر قریب به اتفاق این بیماران طی ۱۵ سال بعد از شروع بیماری فوت می‌شدند.^(۷)

در سال ۱۹۷۰ با ایجاد شواهدی مبنی بر اینکه مرکاپتوپرین و آزبوتروپین به همراه کورتون در درمان بیماری اتوایمون مؤثر است، نظریه درمان‌پذیری هیپاتیت خودایمنی مطرح شد. در سال‌های اخیر درمان استاندارد که به‌طور جهانی مورد استفاده قرار می‌گیرد شامل پرونیوزون یا پردنیزولون به همراه آزیتوتروپین است. بهبودی با این رژیم حدود ۶۵-۸۰ درصد بوده است.^(۸) یک مطالعه درمان طولانی مدت با آزیتوتروپین را در بیماران هیپاتیت خودایمنی بررسی کرده است و نشان داده است که این درمان تا حدود ۸۰ درصد در بهبودی بیماران مؤثر بوده است.^(۹)

تشخیص به‌موقع و مراقبت‌های ویژه موجب گردیده است تا این بیماران بتوانند از یک طول عمر نزدیک به طبیعی برخوردار شوند و از این بیماری به‌عنوان یکی از هیپاتیت‌های قابل علاج نامبرده شود و نیاز به پیوند کبد در بیمارانی که به موقع تشخیص و درمان شده‌اند به‌طور کامل از بین رفته است. مطالعات انجام شده در مورد هیپاتیت خودایمنی در ایران محدود به تجربیات درمانی این بیماری بوده و نشان‌دهنده پاسخ بسیار خوب به درمان‌های سرکوب‌گر ایمنی در این بیماری و حتی برگشت‌پذیری کامل سیروز کبدی بوده است.^(۱۰،۱۱)

در این مطالعه سعی شده است تاریخ طبیعی، پیش‌آگهی، انواع درمان‌های سرکوب‌گر ایمنی و تأثیر آنها بر پیش‌آگهی بیماری، پاسخ کامل به درمان یا بهبودی کامل و همچنین نیاز به پیوند کبد مورد تجزیه و تحلیل قرار بگیرد.

بررسی متون

هیپاتیت خودایمنی یک بیماری مزمن است که با التهاب و نکروز مستمر بافت کبد شناخته می‌شود که گاهی می‌تواند همراه فیروز باشد و می‌تواند به سمت سیروز یا نارسایی کبد پیشرفت کند.^(۱)

پاتوژنز بیماری

برای بیان پاتوژنز هیپاتیت خودایمنی نظریه‌ای بیان شده است که در آن یک سری عوامل محرک محیطی، فاکتوری است برای فعال کردن T-cell medators دانسته شده است که این T-cells بر علیه آنتی‌ژن‌های سلول‌های کبدی عمل می‌کنند و در نهایت موجب یک التهاب و نکروز پیشرونده و فیروز در کبد می‌شوند.^(۱)

عوامل محرک محیطی

از عوامل محرک محیطی که به نظر می‌رسد باعث ایجاد هیپاتیت خودایمنی می‌شوند، به غیر از عوامل ویروسی بقیه عوامل ناشناخته باقی مانده‌اند. عوامل محرکی که در ایجاد هیپاتیت خودایمنی نقش دارند احتمالاً در یک پدیده‌ای به نام hit-and-run شرکت می‌کنند که در پی آن شروع بیماری ممکن است سال‌ها قبل از بروز تظاهرات بالینی آن بوده باشد. احتمالاً اثبات وجود یک عامل محرک عفونی مشخص و قطعی که در این بیماری نقش داشته باشد، امکان‌پذیر نیست. ولی شواهد به دست آمده نشان می‌دهد که ویروس‌های Measles، هیپاتوویروس‌ها، سایتومگالوویروس، ابشتاین ویروس به عنوان عوامل محرک در هیپاتیت خودایمنی نقش دارند.^(۱)

داروهای خاص مانند Pemoline, Interferon, Diclofenac, Nitrofurantion, Methyldop, Oxyphenisatin

Minocycline, Atervastation در موارد بسیار نادر می‌توانند به سلول‌های کبدی آسیب وارد کنند و در نهایت هپاتیت خودایمنی را تقلید کنند. (۱۲و۱۶)

همچنین برخی مشتقات گیاهی مانند Blackconosh و Dia-Saiko-To می‌توانند عامل تحریکی برای هپاتیت خودایمنی باشند. برخی از هپاتیت‌های ناشی از داروهای شیمیایی و یا گیاهی تابلوی شبیه هپاتیت اتوایمن دارند و با انفیلتراسیون همزمان پلاسماسل و ائوزینوفیل در بافت کبد مشخص می‌گردند. (۱۴و۱۵)

Minocycline و Aterovastative که بیشتر باعث تابلوی کلتاز کبدی می‌شوند، به‌تازگی به‌عنوان یکی از فاکتورهای احتمالی برای این بیماری شناخته شده‌اند. (۱۴و۱۵)

زمینه ژنتیکی

وجود ژن‌های HLA مستقر در MHC روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ از مهم‌ترین شواهدی است که زمینه ژنتیک را در بیماری هپاتیت خودایمنی مؤثر می‌داند. با این که احتمالاً ژن‌های متعدد در ایجاد این بیماری نقش دارند، به‌نظر می‌رسد ژن‌های HIA نقش مهمتری را در ایجاد زمینه برای بروز هپاتیت خودایمنی بازی می‌کند. (۱۷و۱۸)

هپاتیت خودایمنی نوع ۱ با وجود اتوآنتی‌بادی‌هایی مثل Antinuclear Antibody (ANA), Smooth muscle Antibody, Atypical perinuclear antineutrophilic, Autoantibodies against soluble liver antigen, و Liver-Pancreasa ntigen SLA/ LP وابسته به HIA-DR3 است.

مواردی از این بیماری که وابسته به HIA-DR3 هستند در سنین جوانی و با تابلوی بالینی شدیدتر تظاهر می‌نماید که معمولاً در خانم‌ها و دخترهای جوان اتفاق می‌افتد. در مقابل بیماری که وابسته به HIA-DR4 است بیشتر در افراد بزرگسال دیده

می‌شود و تظاهرات خارج کبدی در این نوع بیماری شایع‌تر است. همچنین این بیماری‌ها خفیف‌تر هستند و پاسخ به درمان ضدالتهاب در آنها بهتر است.^(۱)

در کودکان هیپاتیت خودایمنی نوع اول به‌طور شایع وابسته به آلل‌های HLA-DRB1*03 و HLA-DRB1*13 است.^(۱) هیپاتیت خودایمنی نوع ۲ (دوم) که بیماری نادر است، با وجود اتوانتی‌بادی بر علیه میکروزوم کلیه - کبد (LKM-1) و سیتوسل کبدی ۱ (ALC-1) شناسایی می‌شود و البته به آلل‌های HLA-DR1 و HLA-RQB1 می‌باشد.^(۱۹) مطالعات نشان می‌دهد که HLA-DR2 نقش محافظتی در برابر هیپاتیت خودایمنی در سفیدپوستان شمال اروپا دارد.^(۱۵و۱۷)

بیماری‌زایی ایمونولوژیک

به‌نظر می‌رسد مکانیسم‌های ایمنی سلولی در بیماری‌زایی هیپاتیت خودایمنی حائز اهمیت باشند. بررسی‌هایی که در محیط آزمایشگاهی انجام شده است، حاکی از آنند که در مبتلایان به این اختلال لنفوسیت‌ها نسبت به پروتئین‌های غشای هیپاتوسیت‌ها حساس شده و سلول‌های کبدی را نابود می‌نمایند. ناهنجاری‌های ایجادشده در مهار تنظیمی - ایمنی لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک (اختلال در عوامل مؤثر مربوط به سلول‌های سرکوب‌گر) نیز در این اختلال نقش مهمی دارند. اطلاعات مربوط به اتوانتی‌ژنی که مسئول ایجاد آبشار حوادث در هیپاتیت خودایمنی است، هنوز ناقص باقی‌مانده است. طی سال‌های متمادی گیرنده آسیالوگلیکوپروتئین (SLA/LP) یک کاندید مهم برای این اتوانتی‌بادی بوده است. این گیرنده یک پروتئین غشایی اختصاصی با بروز بالا که در سطح پری‌پورتال سلول‌های کبدی یافت می‌شود.

اطلاعاتی که براساس ارزیابی اتوانتی‌بادی (SIA/LP) به‌دست آمده است. باعث شناسایی (SLA/LP) آنتی‌ژن و تکثیر ژنتیک (Cloning) آن شد، این آنتی‌ژن در نواحی خاصی توالی اسیدآمینهای مشابه با آسیالوگلیکوپروتئین دارد، همه این

شواهد نشان‌دهنده این واقعیت است که آسیالوگلیکوپروتئین سیتوسولیک با وزن 50-KD می‌تواند یک آنتی‌ژن اصلی در بعضی از بیماران با هپاتیت خودایمنی نوع ۱ می‌باشد.^(۲۱و۲۲)

یک دسته از لنفوسیت نوع (CD4)T با نام T-regulatory که به‌طور طبیعی در افراد سالم کار مهار سیستم ایمنی را به‌عهده دارند در بیماری هپاتیت خودایمنی دچار اختلال عمل گردیده و قادر نیست سیستم ایمنی فعال‌شده را مهار نماید و این نقص در لنفوسیت‌ها (T-Reg) نقش مهم و اساسی در بروی بیماری هپاتیت خودایمنی دارد.^(۲۳و۲۴)

تحقیقات اخیر نشان‌دهنده این است که اختلال در تنظیم-مهار ایمنی که با کاهش Tcell RegulatorCD4+,CD25+ و همچنین کاهش سطح Scurfin (یک نوع پروتئین محصول ژن FoxP) شناخته می‌شود، ممکن است در این بیماری رخ دهد.^(۲۴)

این اطلاعات نشان می‌دهد که کاهش تعداد Regulatory Tcells و کاهش توانایی آنها در تکثیر خودشان می‌تواند منجر به بیماری‌های اتوایمیون کبدی شود. این مشاهدات امید فراوانی ایجاد نموده که در آینده درمان هپاتیت ایمنی با استفاده از داروهای اختصاصی‌تر برای فعال نمودن T-Reg به‌صورت یک تحول مهم اتفاق بیفتد.

مشخصات بالینی

هپاتیت خودایمنی در خانم‌ها شایع‌تر از مردان است. ولی به‌طور کلی در کودکان و بزرگسالان و هر دو جنس و در گروه‌های مختلف نژادی دیده می‌شود.^(۲۵-۲۸و۱۹)

از آنجایی که هپاتیت‌های مزمن در ایران بسیار شایع است، لازم است در کلیه موارد قبل از تشخیص هپاتیت خودایمنی هپاتیت ویرال با بررسی آزمایشگاهی کنار گذاشته شود.^(۲۸)

علائم بالینی

تابلوی بالینی و علائم کلینیکی در بیماری هیپاتیت خودایمنی متنوع است. در طول مدت بیماری ممکن است دوره‌هایی از افزایش یا کاهش مناسب مشاهده گردد. طیف بالینی از بیماری بدون علامت تا هیپاتیت فولمینانت متغیر است.^(۱)

بیمار ممکن است علائم غیراختصاصی مثل خستگی، بی‌حالی، درد عضلانی، بی‌اشتهایی، تهوع، درد شکم، خارش، درد مفاصل داشته باشد. معاینه بالینی ممکن است طبیعی باشد. ولی در بعضی از مواقع هیپاتومگالی، اسپلنومگالی، زردی، علائم بیماری مزمن کبدی دیده می‌شود. در بیماری که علائم شدید یا فولمینانت دارد که همراه با زردی و افزایش PT است سطح آمینوترانسفرازها تا حدود هزار می‌تواند افزایش پیدا کند. بسیاری از بیماران با تظاهر حاد، در بیوپسی کبدشان، شواهد از بیماری مزمن کبدی دیده می‌شود که نشان‌دهنده این است که احتمالاً به‌طور خفیف و بدون علامت مدت‌ها این بیماری را داشته‌اند. همچنین دوره‌های طولانی از بیماری بدون علامت ممکن است بعد از تظاهر حاد بیماری ادامه پیدا کند.^(۲۷)

هیپاتیت خودایمنی ممکن است برای اولین بار در هنگام حاملگی یا بعد از زایمان بروز نماید. برخی از بیماران AIH که با شروع حاملگی علائم بهبودی نشان می‌دهند، بعد از زایمان ممکن است با علائم شدید و پیشرونده مراجعه نمایند.^(۲۲و۳۰)

وجود سایر بیماری‌ها با تظاهرات اتوایمیون مانند تیروئیدیت، کولیت اولسراتیو، دیابت تیپ I، روماتید آرتریت و بیماری سلیاک و ITP همراه با این بیماری گزارش گردیده است.^(۳۱و۳۲)

در برخی بیماران AIH (حدود ۱۰-۵ درصد) ممکن است اتوآنتی‌بادی‌هایی مثل آنتی‌اندومزیال آنتی‌بادی، آنتی‌ترانس گلوتاتیون بافتی آنتی‌بادی دیده می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند نشان‌دهنده وجود سلیاک در همراهی با هیپاتیت خودایمنی باشند.

علائم آزمایشگاهی

در بررسی آزمایشگاهی تست‌های کبد، در شروع بیماری نشان‌دهنده افزایش چشم‌گیر ALT و AST بوده معمولاً بیلی‌روبین و آلکالن فسفاتاز در محدوده طبیعی است. با ادامه بیماری ممکن است بیلی‌روبین خون افزایش یابد. به‌رحال در بعضی از