الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأطفال

دراسة الخصائص السريرية والمخبرية لالتهاب الكبد المناعي الذاتي في مشفى الاطفال – جامعة دمشق

Study of clinical and laboratory characteristics of autoimmune hepatitis in children Hospital –Damascus university

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في طب الأطفال

إشراف
الأستاذ الدكتور
مازن الحداد

رئاسة
الأستاذ الدكتور
سمير سرور

إعداد الدكتور
فراس عبد السلام الهيمد

2018 م

كلمة شكر

أتوجه بخالص الشكر والامتنان إلى كل من ساندني في مسيرتي الدراسية والبحثية وأخص بالذكر:

أ.د.مازن الحداد

لتكرمه بالإشراف على بحثي و نصائحه القيمة

الفهرس

لمحة عن المناعة والمناعة الذاتية	4
تعريف التهاب الكبد المزمن	6
التظاهرات السريرية	11
الدراسة المخبرية	15
المعالجة	16
القسم العملي	20
النتائج	21
خلاصة النتائج	42
المراجع	45

المقـدمــة النظـريــة

لمحة عن المناعة والمناعة الذاتية: [5]

تلعب الخلايا اللمفاوية التائية ذات العلامة CD4 دورا أساسيا في تحريض الاستجابة الالتهابية ضد المستضد وتنظيم إنتاج الأضداد وتحريض استجابة اللمفيات التائية ذات العلامة CD8 السامة للخلايا وفي تجنيد وتفعيل الخلايا المؤثرة (التائية السامة ، المعتدلات ،الحمضات). يتم أولا ابتلاع المستضد والتعرف على مكوّناته بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد ، وإن الخليتين المتميزتين بتقديم المستضد في الجسم هما (وحيدة النواة البالعة ، والخلايا ذات الاستطالات) وبشكل عام قد تفعل عدة أنماط خلوية مختلفة تتضمن (اللمفاويات B والخلايا البشروية المعوية) كخلايا مقدمة للمستضد. تتميز الخلايا المقدمة للمستضد بقدرتها على بلعمة البروتينات وتفكيكها داخل الخلايا ، ومن ثم ارتباطها مع المستقبل الجزيئي لمعقد التوافق النسجي الأعظمي (MHC)من النمط II وهذا يتضمن جزيئات HLA من النمطDQ-DR-DP ثم يتم نقل هذه الببتيدات إلى سطح الخلية المقدمة للمستضد عندها يتفاعل معقد المستضد-الجزئي II من MHCمع مستقبل الخلية اللمفية التائية الموجود على سطح اللمفية التائية المساعدةCD4.ويزيد من شدة هذا التفاعل جزيء الالتصاق الموجود على سطح اللمفية T ، ويؤدي هذا التفاعل لانطلاق إشارة داخل خلوية يتم نقلها بواسطة جزيئات CD3 إلى التيروزين كيناز داخل الخلية ، وترسل إشارات داخل خلوية إضافية بواسطة جزيئات أخرى CD28,CD2 وإن إفراز السيتوكينات مثل الإنترلوكن 1والإنترلوكن 6من قبل الخلايا المقدمة للمستضد سيحرض تفعيل الخلايا اللمفية T أيضا.

التهاب الكبد المزمن: Chronic Hepatitis [6]

هو إصابة كبدية التهابية مستمرة يمكن أن تتطور نحو التشمع ، أو القصور الكبدي والوفاة.

يمكن لهذه الحدثية الالتهابية أن تبدأ بإنتان حموي أو اضطراب استقلابي أو عوامل مجهولة تحرض على رد فعل مناعي مفرط الاستجابة.ولاتكشف أية موجودات سريرية أو كيميا حيوية أو مصلية أو شكلية واسمه لالتهاب الكبد المزمن ، ويعتمد التشخيص على اجتماع عدة معايير تبقى كلها ترجيحية بأفضل الأحوال .وهكذا اتضح وجود مجموعتين أساسيتين من مرضى التهاب الكبد المزمن:

- ❖ الأولى تضم ذكورا وإناثا بنفس النسبة مع وجود إثبات مصلي على إنتان بحمة التهاب الكبد البائي.
- ❖ المجموعة الثانية تضم الإناث بشكل أساسي مع ملامح مناعية ذاتية سريرية وعلامات مناعية غير نوعية بالدم.

تعريف التهاب الكبد المزمن : [6]

سابقا كان يعّرف التهاب الكبد المزمن بأنه عملية التهابية كبدية مستمرة تتظاهر بارتفاع مستوى الخمائر الكبدية لمدة 6 أشهر أو أكثر ، إن هذا التقيد الصارم بوقت محدد لتعريف المرض ينقص بشكل هام من القيمة التشخيصية للموجودات السريرية والكيمياحيوية والمناعية و النسجية. إن بداية المرض مخاتلة عادة ، وإن هذا قد يؤخر العلاج لدرجة هامة ، إن وجود نقص البومين المصل ، فرط غاما غلوبيولين الدم ، اختبارات مناعية مصلية إيجابية ، حبن وتشمع كلها تبرّر

ضرورة البدء بالعلاج قبل مضي ستة أشهر والذي كان معتمدا سابقاً. قامت المنظمة الدولية لأمراض جهاز الهضم بالتعاون مع منظمة الصحة العالمية (WHO) بتحديد شكلين لالتهاب الكبد المزمن بناءاً على الموجودات النسجية وهما :

- ✓ التهاب كبد مزمن مستمر (CPH) ويتميز بأن الحدثية الالتهابية تكون محصورة بالمسافات البابية بدون وجود نخر حول المسافة البابية أو مع نخر طفيف.
- ✓ التهاب الكبد المزمن الفعال (CAH) يتميز بوجود نخر متوسط الشدة إلى شديد مع وجود نخرة قطعية وتليف ، ونخرة جسرية ، تؤكد الحدثية الغازية.

يتميز التهاب الكبد المزمن الفعال بالتهاب مستمر لايشفى وتنخر وتليف مع احتمال الترقي نحو التشمع والقصور الكبدي، وقد ينجم عن الإنتان بحمات التهاب الكبد B أو C ومعظم المرضى ليس لديهم دلالات على إنتان حموي ، أو أدوية ، أو أفة استقلابية ، وفي كثير من الحالات تقترح الدلائل السريرية بشكل قوي أن آلية المرض مناعية ذاتية.

التهاب الكبد المناعي الذاتي Auto Immune hepatitis:

الآلية الامراضية :[6]

يشكل مرض التهاب الكبد المناعي الذاتي AIH عند الأطفال عددا من الاضطرابات التي ينتج فيها الارتكاس الإلتهابي عن هجوم مناعي ذاتي .إن أمراض الكبد المناعية الذاتية هي أمراض التهابية تتميز نسجيا برشاحة من وحيدات النوى في المسافات البابية ومصليا بوجود أضداد غير نوعية للكبد مع زيادة مستويات الغلوبيولينات المناعية من نمط الغاما غلوبيولين في غياب آلية مرضية معروفة

. تشمل أمراض الكبد المناعية الذاتية ثلاثة أنماط:

1- التهاب الكبد المناعي الذاتي :والذي يتميز بإيجابية الأضداد من نمط ANA أضداد الدنوى و A S M A أضداد العضلات الملس أو بإيجابية الأضداد LKMI أضداد المكروزومات الكبدية الكلوية من النمط1 .

2- التهاب الطرق الصفراوية المصلب المناعي الذاتي :ASC وعادة تكون فيه الأضداد ANAو ASMA إيجابية.

3- التهاب الكبد المناعي الذاتي بعد زرع الكبد ، وهو أيضا إيجابي ASMA ، ANA أو إيجابي الأضداد (L K M I) اللانموذجية.

تقترح الدلائل التجريبية أنه عادة في الأشخاص المؤهبين وراثيا للأمراض المناعية الذاتية يتم التعرف على ببتيد مستضدي كبدي ذاتي بواساطة لمفاويات تائية والتي تحرض حدوث سلسلة التهابية مناعية ذاتية مترقية.

التهاب الكبد المناعي الذاتي:

الآلية الإمراضية:**pathophysiology** (6)

إن التهاب الكبد المناعي الذاتي هو المرض الكبدي الأول الذي عرف أن آليته الأمراضية مناعية ذاتية لذلك فإن معظم الدراسات التي أجريت لفهم الفيزيولوجيا الأمراضية للهجوم المناعي الذاتي على الخلايا الكبدية ركزت على هذا المرض. إن الدور الذي تلعبه المناعة في امراضية (AIH) تقترحه الموجودات النسجية التي تشمل رشاحة التهابية كثيفة من وحيدات الدنوى في المسافات البابية والتي تخرب الصفيحة المحددة وتغزو البرانشيم مؤدية إلى حدوث التهاب حول المسافات البابية وإلى تشكيل آفات كالزهيرات ، التي تحاط فيها الخلايا الكبدية الميتة بوحيدات الدنوى ،

هناك طرق متعددة يمكن بواسطتها للهجوم المناعي الذاتي أن يؤدي إلى أذية الخلية الكبدية .إن العامل الرئيسي في حدوث الأذية الكبدية هو الخلايا اللمفية التائية ذات العلامة(CD4) التي تتعرف على مستضد ببتيدي ذاتي , ولكي يبدأ الهجوم يتم حضن هذا المستضد بواسطة مستقبل الجزيء هو الجزيء II من معقد التوافق النسجي الأعظمي MHC II الذي يوجد على سطح الخلايا المقدمة للمستضد والتي تقوم بتقديمه للمفياتT المساعدة بواسطة تشكيل رابطة بين CD28 على اللمفية التائية والجزيء CD80 على الخلية المقدمة للمستضد.يتم تفعيل اللمفية المساعدة ثم تتمايز نحو اشكال وظيفية حسب السيتوكينات المحيطة بها ، وحسب طبيعة المستضد ، محرضة شلال تفاعلات مناعية متلاحقة .خلال السنوات العشرين الماضية تجمعت الدلائل حول الآليات المسؤولة من خلال دراسات على مرضى لديهم التهاب كبد مناعي ذاتي و وجد أن العيب الأساسي يكمن في الآليات المعدلة للمناعة الذاتية والتي تكبت الاستجابة المناعية .يملك الأطفال وبعض البالغين الشبان الذين لديهم التهاب كبد مناعي ذاتي AIH مستويات منخفضة من اللمفاويات التائية التي تملك العلامة (CD8) على سطحها وهي تشمل اللمفيات السامة Cytotoxicواللمفيات الكابحة supressor . تدعم ملاحظة العيب بالآليات المنظمة للمناعة اكتشاف أن وظيفة اللمفيات التائية الكابحة ايضا معيبة في مرض (AIH) التهاب الكبد المناعي الذاتي لقد أظهر (nouri Aria) في دراسة نشرت في مجلة seminars in liver disease 2010 أن العيب في التنظيم المناعي يتوافق مع وجود النمط الظاهري من ال HLA- DR3 وهو الذي يمهد لتطورAIH . إن هذا العيب في التنظيم المناعي يمكن تصحيحه ، بجرعات علاجية من الستيروئيدات بالإضافة لذلك إن مرضى التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH) لديهم عيب محدد في تحت تجمعات اللمفيات التائية التي تسيطر على الاستجابة المناعية تجاه المستضدات النوعية للغشاء الخلوي الكبدي .

المكونات الواردة للهجوم المناعي الذاتي:[5] أظهر (LopoYeo-et al) في دراسة نشرت في مجلة (seminars in liver disease vol 18 2010) إن الخلايا الكبدية في مرضى التهاب الكبد المناعي الذاتي على عكس الخلايا الكبدية الطبيعية تظهر جزيئات ال HLA من النمط IIعلى سطحها.ولهذا لها القدرة على إظهار ببتيدات مستضدية ذاتية وبوجود العيب التنظيمي والتعبير غير الملائم عن النمطII منHLA على سطح الخلية الكبدية ، يطرح تساؤل فيما إذا كان المستضد الذاتي يقدم بهذه الطريقة للمفيات المساعدة مؤديا لتفعيلها ورغم عدم وجود دليل مباشر على ذلك تم توثيق وجود تفعيل للمفيات المساعدة في مرضى (AIH)و هذه اللمفيات المفعلة تملك نمط(CD4) وتتواجد بأعداد كبيرة عندما يكون المرض بذروة فعاليته.ويبقى العامل الذي يحرض الجهاز المناعي غير معروف ، وقد يأتي الجواب من دراسة الاستجابة المناعية الذاتية الخلطية خلال انتان حموي.قد يكون العامل المحرض حمة أو عامل مجهول موجود بالبيئة المحيطة ، لقد لوحظ وجود تماثل بين بروتينات العضوية الممرضة والمضيف. لقد اتهم كل من حمة التهاب الكبدA وحمة الحصبة بالآلية المرضية في AIHإذ لوحظ تواجد أجزاء من مجين حمة الحصبة في الخلايا وحيدة النواة لدى هؤلاء المرضى ، كما لوحظ ارتفاع أضداد الحصبة لديهم أكثر منها لدى المرضى الناقهين من مرض الحصبة.إن الدراسات على الوظيفة المنظمة للمناعة بالزجاج بينت أن وظيفة اللمفياتT السامة للخلايا كانت ناقصة وتعدلت بإعطاء البردنيزولون ممايشير إلى أن اللمفيات في مرضAIH لم تكن ناقصة العدد إنما ناقصة الوظيفة، وإن العلاج بالبردنيزولون قد حرّض مرحلة تمايز و وجد أن نسبة اللمفياتT المساعدة إلى اللمفياتT السامة تكون مزدادة كذلك تزداد نسبة الوحيدات في الدم المحيطي .لوحظ أيضا أن مرضى AIH لديهم زيادة في عدد اللمفيات الحاملة للانترلوكن (2) تقترح عيبا مستمرا في التنظيم أو قد يشير لوجود محرض مستمر يؤدي بالنتيجة إلى تشكل الأضداد الذاتية . إن الأضداد

الذاتية فيAIH موجهة ضد مكونات مختلفة للغشاء الخلوي مثل مستضد الغشاء الخلوي الكبدي النوعي Liver specific protein ولمكونته المحددة هي مستقبل الغشاء الخلوي الكبدي السيالوغلكوبروتيني (ASGPR) أو اللاسيتين الكبدي .لقد وجد أضداد أخرى موجهة ضد مستضدات داخل خلوية وهذه تتضمن أضداد العضلات الملس ASMA وأضداد النوى ANA وأضداد المتقدرات AMA وأضداد الجسيمات الدقيقة الكبدية الكلوية Anti LKMI وأضداد المستضد الكبدي الذواب Anti Sla .إن المستضد الهدف لأ ضدادASMA هو الأكتين و هو بروتين هيكلي خلوي ، و الأضدادLKMI تستهدف السيتوكروم P4-502D6 وحيد الأوكسجيناز إن الكيراتين الخلوي الكبدي 8 و 18 هو الهدف الأساسيلأ ضدادSLA وتبقى الأهمية الإمراضية لهاغير واضحة رغم أنه يمكن كشف دلالات سريرية لها.

❖ المكونات الصادرة في الهجوم المناعي الذاتي:[5]

ان المستويات المصلية لأضداد الليبوبروتين الكبدي النوعي LSP ولمكونته المعروفة جيدا المستقبل الاسيا لوغلكوبروتيني ASGPR ترتبط بالشدة الكيماحيوية والنسجية للالتهاب الكبد المناعي الذاتي. أظهرت الدراسات بالتألق المناعي على محاليل متجانسة وحيدة الانتشار للخلايا الكبدية المأخوذة من مرضى لديهم التهاب كبد مناعي ذاتي ، أظهرت ان هذه الخلايا مسربلة بالأضداد بالحياة .واتضح وجود دور مرضي لهذه الاضداد بالطرق السمية الخلوية ، مظهرة أن الخلايا الكبدية المسربلة بالأضداد المناعية الذاتية في مرضى AIH يتم قتلها مباشرة عندما تحضن مع خلايا لمفية غيرية أو ذاتية ، وتم تحديد الخلية المؤثرة على أنها وحيدة نواة تحمل مستقبل القطعة FC . ان سلالات اللمفيات التائية المستحضرة من خزعات الكبد

لأطفال مصابين بال AIH تبين انها ذات سمية خلوية لعدة اهداف لكنها تمارس قتل خلوي انتقائي للخلايا الكبدية .بدراسة السيتوكينات تبين وجود ارتفاع نوعي للانترلوكين 1 و عامل النخر الورمي من بقية السيتوكينات في مرضى AIH ولكن حتى في أمراض كبدية غير مناعية مثل ويلسون او عوز الفا 1 انتي تربسين تبين أيضا ارتفاع هذين العاملين مشيراً ذالك لنقص تصفيتها الكبدية ،ومن جهة اخرى بينت الدراسة على الخلايا الحاوية على السيتوكينات في النسيج الكبدي أن عددا كبيرا من خلايا الرشاحة الالتهابية في المسافة البابية تحمل (TNF) والانترفيرون غاما وهذا لايشاهد في الرشاحة الالتهابية في داء ويلسون أو عوز ألفا1 انتي تربسين .تقترح هذه الموجودات وجود دور هام للمفيات المساعدة نمط (TH1) والبالعات المفعلة في شدة الاذية الخلوية الكبدية لدى مرضى AIH.

الملامح السريرية:[3]

لقد تم تصنيف مرض التهاب الكبد المناعي الذاتي إلى نمطين حسب الأضداد المكتشفة في المصل :

1 -النمط الأول إيجابي أضداد النوى ANA و/أو أضداد العضلات الملس ASMA ، أو أضداد الأكتين.

2-النمط الثاني إيجابي أضداد LKMI أضداد السيتوكروم P4_ 502 D6 - لقد نشرت عدة دراسات حول هذه الأنماط ، ومنها هذه الدراسة المأخوذة من مجلة

(SEMINARSIN LIVER DISEASE VOL 18 NO3-2010)بينت هذه الدراسة أن شدة المرض في النمطين 1 و 2كانت متماثلة وقد قدمت مقارنة لكافة المظاهر السريرية و الكيماحيوية والنسجية للمرض في 52 طفلاً مريضاً.

لقد وجد النمط الأول للمرض لدى 32 طفلاً والنمط الثاني من التهاب الكبد المناعي الذاتي لدى 20طفلاً وتم نفي كافة الأسباب الأخرى المعروفة للمرض الكبدي.وفقط لدى طفل واحد إيجابي ALKMIكان سبب مراجعته لوحدة العلاج هو إصابته بقصور كبدي صاعق.

لقد بينت هذه الدراسة سيطرة الإناث (75%) من الحالات في نمطي المرض ، مع ملاحظة أن أعمار المرضى ذوي النمط الثاني كانت أقل عند التشخيص 7.4 سنة /10.5 سنة بينما تماثلت في المجموعتين مدة الأعراض قبل التشخيص وشيوع الضخامات الحشوية ، ولم تجد الدراسة فروقات هامة في تواتر وجود أمراض مناعية ذاتية مرافقة ، إذ وجدت متلازمة نفرزوية ، التهاب درق ، داء باجيت ، التهاب كولون قرحي ، سكري معتمد على الأنسولين ، شري صباغي وذلك لدى مرضى النمط الأول كما وجد التهاب درق ، بهق ، قصور جارات الدرق ، أديسون , في النمط الثاني أكثر . لوحظ من خلال الدراسة أن التظاهرات السريرية للمرض توزعت في 3 أنماط :

1- في النمط الأول وقد لوحظ في 50% (16من 32 مريضاً) من مرضى النمط 1 من التهاب الكبد المناعي الذاتي إيجابي , ANA/ASMA وفي 65% من النمط 2 وفيه راجع المريض بأعراض لمرض لايمكن تمييزه عن التهاب كبد فيروسي حاد وتضمنت الشكوى أعراضاً غير نوعية تشمل دعث ، غثيان إقياء ، قمه ، ألم بطني ، تلاها يرقان وبول غامق وبراز شاحب ، وقد تطور لدى 6أطفال خمسة منهم لديهم أضداد LKMI إيجابية قصور كبدي صاعق مع اعتلال دماغي كبدي درجة II----> IV خلال مدة أسبوعين حتى شهرين وسطيا شهر بعد بدء

الأعراض ، اما في بقية المرضى فكانت مدة الأعراض قبل التشخيص تتراوح بين عشرة أيام حتى خمسة أشهر وسطيا1.8 شهر.

2- النمط الثاني للتظاهرات السريرية للمرض:

وجد في 25% (20/5مريضاً) من المرضى ذوي الأضدادLKMI الإيجابية وفي 38%(32/12مريضا) من النمط الأول ، وكان البدء مخاتلا وتظاهر بتعب مترقي ، يرقان متردد صداع، قمه ،وفقدان وزن. واستمرت هذه الأعراض من 6 أشهر حتى سنتين وسطيا 9أشهر قبل وضع التشخيص وفي ستة مرضى اثنان منهم كانت لديهم إيجابية الأضداد(LKMI)وجد نمط ثالث للمرض بدون قصة سابقة ليرقان . في هذه المجموعة الصغيرة من المرض تلا التشخيص تطور اختلاطات لفرط توتر وريد الباب . وهكذا نجد تنوع التظاهرات السريرية لمرض التهاب الكبد المناعي الذاتي ، ولهذا يجب الشك بهذا المرض ونفيه في كافة الأطفال الذين يعانون من علامات وأعراض مرض كبدي شديد أو مطول . ويجدر بالذكر أن التشمع في خزعة الكبد البدئية كان أكثر شيوعا في النمط الأول (1) في التهاب الكبد المناعي الذاتي إيجابي الأضدادANA/ASMA (69%) منه في النمط 2 إيجابي الأضدادLKM I (38%) مع ملاحظة أن 57% من المرضى الذين قد ظهر لديهم تشمع كبد عند التشخيص راجعوا وحدة المعالجة بصورة سريرية لالتهاب كبد فيروسي حاد ولم يعرف بشكل دقيق في هؤلاء المرضى إذا كان التظاهر الحاد للمرض يمثل تدهورا لمرض مزمن خفي أو أنه مرض كبدي حديث تظاهر بشكل حاد.

جدول (1) تصنيفات التهاب الكبد المناعي الذاتي : [4]

1- تصنيف المرض اعتمادا على الأضداد الذاتية:

النمط الأول	النمط الثاني	النمط الثالث
ASMA + و / أوANA	LKMI+	Anti SLA+و/أو Anti LP+
يصيب الأعمار الأكبر	يصيب الأعمار الأصغر	
الأكثر شيوعا	أقل شيوعا	
حدوث أكثر للموجودات الغازية	مرض متوسط الشدة	
الاستجابة أفضل للمعالجة	استجابة أقل للعلاج	

التهاب الكبد المناعي الذاتي النمط (3) [2]

في عام (1987) كشف (Mannsetal)

في دراسة من(1996 pediatric gastrointestinal disease)كشف عن وجود أضداد تسمى **(anti cytosol) (AC)** من نموذج (Cytokeratine) أو (SLA) تميز بها النمط الثالث من AIH وهذا النموذج لايختلف عن النموذج (1) لدى البالغين ولكن البعض يعتبرونه مختلفا وقد توجد أضداد ضد الأكتين وأضداد النوى.

الدراسة المخبرية laboratury study : [7]

إن الاستقصاءات المخبرية المجراة لمرضى التهاب الكبد المزمن ، كما في الحاد ، يجب أن تكون تدريجية وهي تتضمن تعداد دم كامل ، صفيحات ، شبكيات ، بيلروبين كلي (مباشر ولامباشر)خمائر الكبد (yGT -SGPT-SGOT) و P T ليقيم الوظيفة التصنيعية للكبد . إن الصورة المكونة من خلل بوظائف الكبد مع ارتفاع بخمائره مع أو بدون ارتفاع طفيف بyGT تدعم تشخيص التهاب الكبد.يصعب عادة تحديد الإزمان ، كما أوضح سابقا إن ما يدعم الأزمان بعض الموجودات مثل وجود كبد قاسي مع حواف غير منتظمة ، وجود ضخامة طحالية ، حبن وموجودات أخرى مثل العنكبوت الوعائي ، الضمور العضلي ، نقص البومين الدم . تكون الخطواة التالية بالبحث عن العلامات المصلية التي تشيرلإنتان مستمر بحمة التهاب الكبدالبائي HBeAg-HBSAg، وأضداد HBc Ag من نمطIgG - Ig M ويمكن استبعاد الأسباب الإنتانية الأخرى بالبحث عن أضداد حمة (EBV) وال (CMV) .يتم نفي مرض ويلسون بعيار السيرولوبلاسمين بالمصل والنحاس في بول 24 ساعة وفحص العين بالمصباح الشقي لنفي حلقة كايزر فليشر والساد ، كمايتم نفي الداء الليفي الكيسي بعيار شوارد العرق ، وإذا تطلب الأمر يتم تحري طفرة(Δ F 508) في مورثة الداء الليفي الكيسي ، ويتم نفي مرض عوزألفا -1- أنتي تربسين بعيار الخميرة بالمصل وبالتنميط الوراثي لمورثة مثبط البروتياز .إن رحلان بروتينات الدم يسمح بكشف نقص البومين الدم والمشاهد عادة بالمرض الكبدي المتقدم كما يكشف وجود انخفاض الذروة aالتي تخفي عوز الفا -1- أنتي تربسين و يكشف أيضا فرط الغاماغلوبيولين المميز لالتهاب الكبد المناعي الذاتي AIH .

جدول - (2) التقييم المخبري الكامل لمريض التهاب الكبد المزمن :

تقييم مبدئي	التقييم النوعي	الدراسة المناعية	تقييم تشريحي
CBC البيلروبين(مباشرولامباشر) **AST- GOT** **ALT - GpT** **YGT** **PT** رحلان بروتينات دم	أضداد الحمات **A,B,C** أضداد **CMV,EBV** عيار ألفا 1- انتي تربسين عيار السيروبلازمين نحاس بول 24 ساعة شوارد العرق	أضداد ال **ANA** أضداد **ASMA** أضدادالمتقدرات **AMA** أضداد **LKM** نمط 1 أضداد المستضد الكبدي الدواب **ASLA** أضداد المستضد الكبدي المعثكلي النوعي **LPA** أضدادANTI GOR	- تصوير طبقي محوري كبدي طحالي - تصوير بالأمواج فوق الصوتية للبطن بحالة الصيام - خزعة كبد عبر الجلد - تنظير هضمي علوي

المعالجة Treatment : [2]

إن التطور العفوي لالتهاب الكبد المناعي الذاتي قد يكون شديدا حيث قد يتطور نحو الوفاة خلال 3سنوات في حال عدم العلاج . إن عوامل الإنذار السيء تكمن في وجود النخر عند بدء التشخيص خاصة النخرة القطعية وبؤر من النخرة الجسرية و وجود فرط غاما غلوبيولين الدم بينما لايلعب العمر دورا كبيرا في الإنذار .يبدو أن كافة أنماط التهاب الكبد المناعي الذاتي تستجيب بشكل جيد للعلاج المبكر بالستيروئيدات مع أو بدون مثبطات مناعة ، ولكن في المرضى الذين يتظاهرون بقصور كبدي صاعق أو بتشمع متقدم يندر أن تكون المعالجة الكابتة للمناعة فعالة والسبيل الوحيد للعلاج في هذه الحالة هو زرع الكبد . إن الهدف الأساسي للمعالجة

هو إحداث الهوادة(Remition) والتي يندر أن تحدث عفويا في التهاب الكبد المناعي الذاتي AIHولذلك يتم الاعتماد على العلاج بالستيروئيد لمنع التشمع والوفاة. وتم إدخال الآزاتيوبرين(Imuran) في عام 1970 ليرفع من نسبة الكبت المناعي ويسمح بإنقاص جرعة السيتروئيد ومن ثم إيقافه تماما.

تعرّف الهوادة بحدوث مايلي:

- ❖ انخفاض مستويات الخمائر الكبدية وعودتها إلى القيم الطبيعية خلال مدة معالجة قدرها 4-6 أسابيع.
- ❖ ومن الناحية النسجية تراجع الموجودات النسجية حيث تنحصر الرشاحة الالتهابية بالمسافة البابية ويبقى التليف ثابتا.

1- في الطريقة الأولى يتم تطبيق الستيروئيد لوحده بردنيزون أو بردنيزولون حيث نبدأ بجرعة 1-2 مغ / كغ / يوم أو 60 مغ / م2يوم جرعة يومية تعطى كل يوم لمدة 4-6أسابيع ثم يتم تخفيضها بشكل تدريجي بعد عودة الخمائر الكبدية إلى القيم الطبيعية و ذلك بتحويل المعالجة لجرعة كل ثاني يوم مع التخفيض بمقدار 5 مغ/شهر ، ويستمر التخفيض التدريجي حتى جرعة دنيا 5 مغ / يوم كافية للحفاظ على مستويات الخمائر الكبدية طبيعية ، وفي حال عدم الاستجابة يضاف الآزاتيوبرين ، وكما يضاف في حال عودة الأعراض مع ارتفاع الخمائر الكبدية أثناء تخفيض الستيروئيد ، وهو يضاف بجرعة اولية0.5 مغ/كغ/يوم يتم زيادتها تدريجيا حتى جرعة 2 مغ/كغ/يوم حتى يتم تحقيق الهوادة ، وعندها نخفض الستيروئيد تدريجيا حتى يوقف ، ويستمر العلاج بالآزاتيوبرين لوحده لمدة سنة ثم يوقف كامل العلاج في حال السيطرة الكاملة على المرض (الخمائر الكبدية طبيعية ، وخزعة الكبد لاتبدي أي مظاهر التهابية)عادة يحدث النكس خلال المعالجة ، أثناء البدء بتخفيض الستيروئيد أو عند إيقافه.

2 - في الطريقة الثانية للعلاج : يتم مشاركة الستيروئيد مع الآزاتيوبرين منذ البدء وجرعة الآزاتيوبرين هي 1-2 مغ/كغ/يوم مع تخفيض تدريجي للستيروئيد حتى الوصول لجرعة 5مغ/كغ/يوم مع ثبات جرعة الآزاتيوبرين ثم يوقف الستيروئيد ويبقى الآزاتيوبرين لوحده . إن نتائج المعالجة في التهاب الكبد المناعي الذاتي تشير إلى أن معظم الأطفال المرضى وخاصة أولئك ذوي النمط (2) إيجابي LKM1 عادة يتطلبون علاجا كابتا للمناعة مدى الحياة . ورغم فعالية العلاج قد يتطور قصور شديد بوظيفة الخلية الكبدية حتى بعد عدة سنوات من الاستجابة الجيدة ظاهريا .ولذلك من أجل كافة المرضى الذين حققوا استجابة جيدة للعلاج فهم عادة يحتاجون زرع كبد بعد 8-14 سنة من وضع التشخيص . عادة يحدث الشفاء التام ب 20% من المرضى وفي حال الفشل رغم العلاج أو في حال وجود تشمع كبد منذ البدء يستطب زرع الكبد.

المعالجة الكابتة للمناعة المطبقة حاليا:[5]

السيتروئيدات القشرية :

إن تطبيق جرعات عالية من البردنيزون تحسن الأعراض والمشعرات الحيوية والكيمياوية في التهاب الكبد المزمن الفعال ، كما أنها تطيل البقيا قي الأطفال والبالغين.لسوء الحظ فإن التهاب الكبد المناعي الذاتي يميل بكثرةلأ ن ينكس عندما تخفض جرعة الستيروئيدات أو توقف ، لذلك يجب تخفيض السيتروئيدات تدريجيا على مدة زمنية حتى الوصول لجرعة يومية منخفضة مع المراقبة المستمرة لوظائف الكبد ومستويات الأضداد المناعية. اقترحت دراسة لدى الأطفال أن الجرعة اليومية المتناوبة من السيتروئيدات قد تساعد في الحفاظ على الهدأة .إذا فشل المريض في الاستجابة للمعالجة بجرعة عالية من السيتروئيدات خلال مدة شهرين ، أو إذا حدث نكس أثناء

تخفيض الجرعة ، عندها يجب على المعالج أن يضيف الآزاتيوبرين 1.5-2مغ/كغ/يوم للخطة العلاجية ،لأ ن للآزاتيوبرين دور فعال في الوقاية من النكس.

الآزاتيوبرين و 6 مركبتوبورين:

لقد تم تطبيق الآزاتيوبرين بشكل واسع في معالجة التهاب الكبد المزمن الفعال المناعي الذاتي المعتمد على الستيروئيدات ، وتقليديا تطبق المعالجة بهذه الطريقة بالبدء بجرعات عالية من السيتروئيدات ثم يتم تخفيض تدريجي لها. لقد وجد أن لدى عدد كبير من المرضى سوف يتطور نكس أثناء تخفيض العلاج ، وعندها يضاف الآزاتيوبرين بجرعة 1.5-2مغ/كغ/ يوم وهذا يسمح بإيقاف الستيروئيدات بشكل تام . إن إضافة الآزاتيوبرين سوف تنقص من التأثيرات السمية وإعاقة النمو المشاهدة بالمعالجة المديدة بالسيتروئيدات

الخلاصة :

إن التهاب الكبد المناعي الذاتي مرض شائع وهو إن لم يعالج مرض شديد ذو سير سيء يتطور نحو التشمع والوفاة خلال مدة قصيرة قد تصل حتى 3 سنوات. ولهذا يجب التفكير به ونفيه لدى كل طفل يراجع بأعراض لمرض كبدي غير نوعي. إن التهاب الكبد المناعي الذاتي مرض يستجيب بشكل جيد للعلاج، وإن تطبيق العلاج سوف يحسن بشكل كبير مدة الحياة في معظم المرضى. ويمكن توقع أكثر من 75% من المرضى سوف يستجيبون للعلاج ولكن سوف يتطور نكس أثناء العلاج أو بعد إيقافه بنسبة تصل حتى 40% لذلك فمعظم المرضى يتطلبون علاجا كابتا للمناعة مدى الحياة. ويمكن أن يحدث ترقي للمرض نحو التشمع رغم تحقيق استجابة جيدة للعلاج الدوائي . إن زرع الكبد يصبح مستطبا في حال فشل العلاج أو وجود مظاهر تشمع كبد منذ البدء وهو يصبح عندها الخيار النهائي .

القسم العملي

مخطط البحث

هدف وطريقة الدراسة :

أجريت هذه الدراسة في مشفى الأطفال بدمشق بين عامي 2010-2015 أي خلال مدة زمنية تقدر بحوالي خمس سنوات , وشملت ثلاثين مريض راجعوا خلالها المشفى وشخص لهم التهاب كبد مناعي ذاتي. كان الهدف من هذه الدراسة هو الفهم الكامل والدقيق لهذا المرض من ناحية آليته الإمراضية وتواتر حدوثه حسب الجنس والعمر والتظاهرات السريرية المختلفة والعلامات المخبرية والتشريحية المرضية والعلاج الأكثر فعالية في إحداث هجوع في سير المرض. كما هدفت الدراسة إلى لفت النظر إلى ضرورة التفكير بالتهاب الكبد المناعي الذاتي كتشخيص تفريقي هام أمام كل حالة تبدي أعراضا كبدية مستمرة ومحاولة تشخيصها وعلاجها بشكل مبكر لمنع حدوث الإختلاطات.

مخطط الدراسة :

- ✓ الهدف من الدراسة
- ✓ مكان وزمن الدراسة

✓ دراسة سريرية ومخبرية :

- تواتر الحدوث حسب العمر
- تواتر الحدوث حسب الجنس
- مدة المرض قبل التشخيص
- نموذج التظاهرات السريرية
- دراسة مخبرية ونسجية
- وجود أمراض مناعية ذاتية مرافقة
- العلاج

✓ الخلاصة والتوصيات

✓ دراسة ومقارنة

✓ المراجع

نتائج الدراسة:

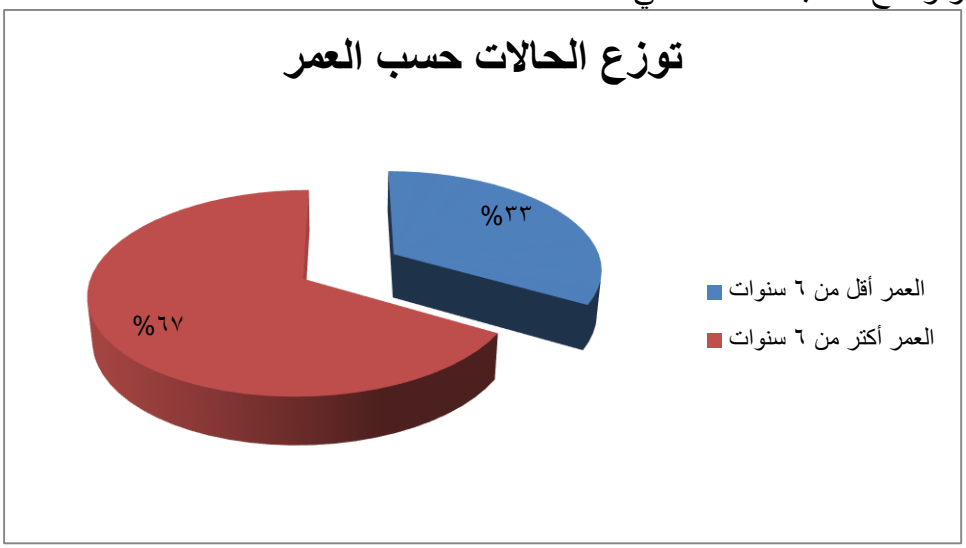
العمر عند التشخيص:

لقد تبين من خلال هذه الدراسة أن أعمار المرضى الذين أثبت لديهم AIH تراوحت بين تسعة أشهر وحتى12 سنة وسطيا كان 6.8 سنة. و وجد ان حوالي ثلثي المرضى كانت أعمارهم أكثر من6 سنوات أي أن المرض أكثر شيوعا بعد عمر6 سنوات.

ويوضح الجدول التالي ماسبق:

العمر عند التشخيص	عدد المرضى من30	النسبة المئوية
≤6سنوات	10	%33,3
>6سنوات	20	%66,7

ونوضح ذلك بالمخطط التالي



يجب أن نذكر هنا أن النسب المذكورة تشير للعمر الذي تم تشخيص المرض فيه وليس زمن البدء الحقيقي للمرض حيث أن المرض يبدأ قبل التشخيص بفترة زمنية تتراوح بين شهرين و ثلاث سنوات , وبسبب صعوبة التحديد الدقيق لزمن بدء المرض فقد اكتفينا بالإعتماد على زمن التشخيص وبالتالي فقد يبدأ المرض لدى عدد أكبر من المرضى قبل عمر ست سنوات.

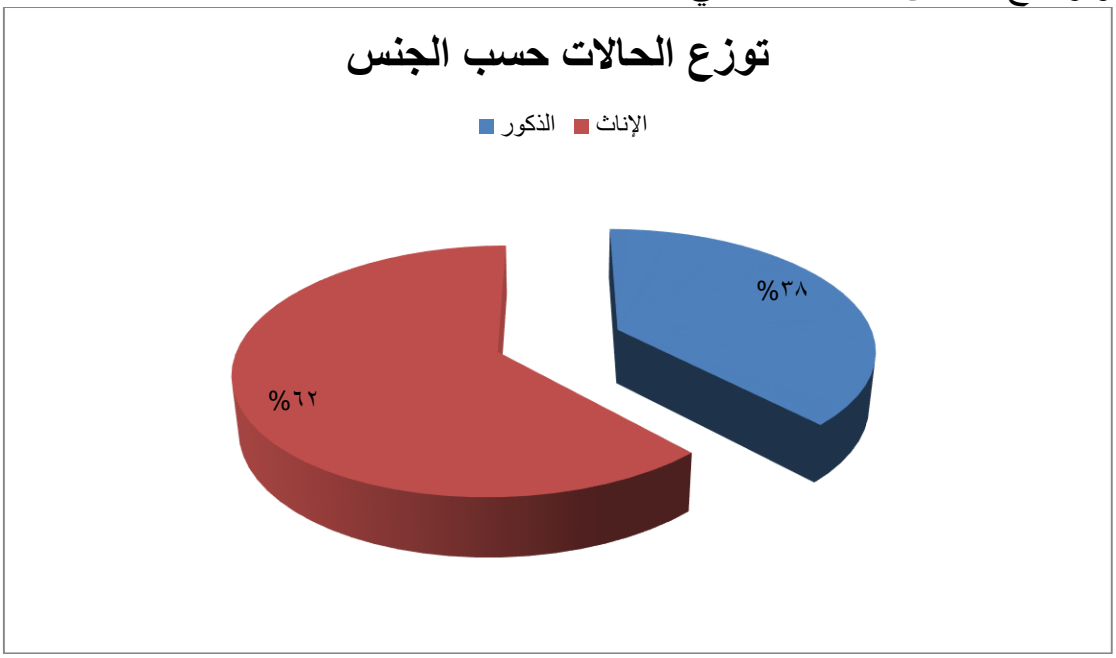
تواتر حدوث المرض حسب الجنس:

لقد لوحظ من خلال الدراسة سيطرة الإناث بين مرضى (AIH) حيث كانت نسبة المرضى الإناث تشكل حوالي ثلثي الحالات (62%) .

كما يبين ذلك الجدول التالي:

الجنس	عدد المرضى من30	النسبة المئوية
ذكور	12	%38
إناث	18	%62

ونوضح ما سبق بالمخطط التالي :



المدة بين بدء المرض والتشخيص:

تراوحت الفترة مابين بدء المرض و وضع التشخيص مابين شهرين وثلاث سنوات أي وسطيا حوالي خمسة أشهر , وهذا يدل على أن هناك تأخير في تشخيص هذا المرض قد يصل عند نسبة من المرضى حتى ثلاث سنوات.

نماذج التظاهرات السريرية:

لاحظنا من خلال هذه الدراسة ان الأعراض السريرية لدى مرضى (AIH) كانت موزعة ضمن ثلاثة أنماط:

النمط الأول : راجع العدد الأكبر من المرضى 15 مريضا أي مايشكل 50% من الحالات , بأعراض التهاب كبد فيروسي حاد مع سير مطول , إذ شملت الأعراض (يرقان , ألم بطني , قمه ,غثيان , إقياء ,وهن عام) وكانت هذه الأعراض مستمرة ومديدة أمتدت من شهرين حتى 6 أشهر وسطيا 3 أشهر.

النمط الثاني : راجع عدد من المرضى12 مريضا أي بنسبة 40 %ببدء مخاتل لأعراض مبهمة تشمل تعب مترقي , صداع , قمه , فقدان وزن , يرقان متردد.

وكان يشخص التهاب كبد فيروسي بالحمة A امتدت الأعراض من شهرين حتى 9 أشهر وسطيا 4أشهر.

النمط الثالث للمرض :راجع هنا المرضى بأعراض اختلاطات فرط توتر وريد الباب كالنزف من دوالي المري وكان عدد المرضى (2) والحبن مريض واحد ,والعدد الكلي 3 مرضى , أي شكلوا نسبة 10% من الحالات , وكانت مدة الأعراض قبل التشخيص , وهي أعراض التهاب كبد(يرقان مديد وتعب مترقي) من 2,5 سنة – حتى 3 سنوات.

ويبين الجدول التالي ملخصا للتظاهرات السريرية المحتملة لAIH

النمط السريري	مدة الأعراض	عدد المرضى	النسبة المئوية
أ-التهاب كبد فيروسي حاد مع سير مطول، يرقان , ألم بطن, قمه غثيان , إقياء , و هن عام	شهر-6أشهر وسطيا 3 أشهر	15	%50
ب-يرقان متردد وتعب مترقي عومل كالتهاب كبد فيروسي بالحمةA	من 2 شهر حتى 9 أشهر وسطيا 4 أشهر	12	%40
ج-اختلاطات فرط توتر وريد الباب نزف من دوالي المري حبن	2.5سنة-3 سنوات	3 2 1	%10

العلامات السريرية عند التشخيص:

لوحظ من خلال الدراسة أنه بالفحص السريري عند قبول مرضى التهاب الكبد المناعي الذاتي كانت العلامات السريرية الأساسية والأكثر شيوعا هي الضخامة الكبدية الطحالية واليرقان ,إذ شوهدت الضخامة الكبدية في كافة الحالات , وتميزت بأنها ضخامة خفيفة تراوحت من1 سم

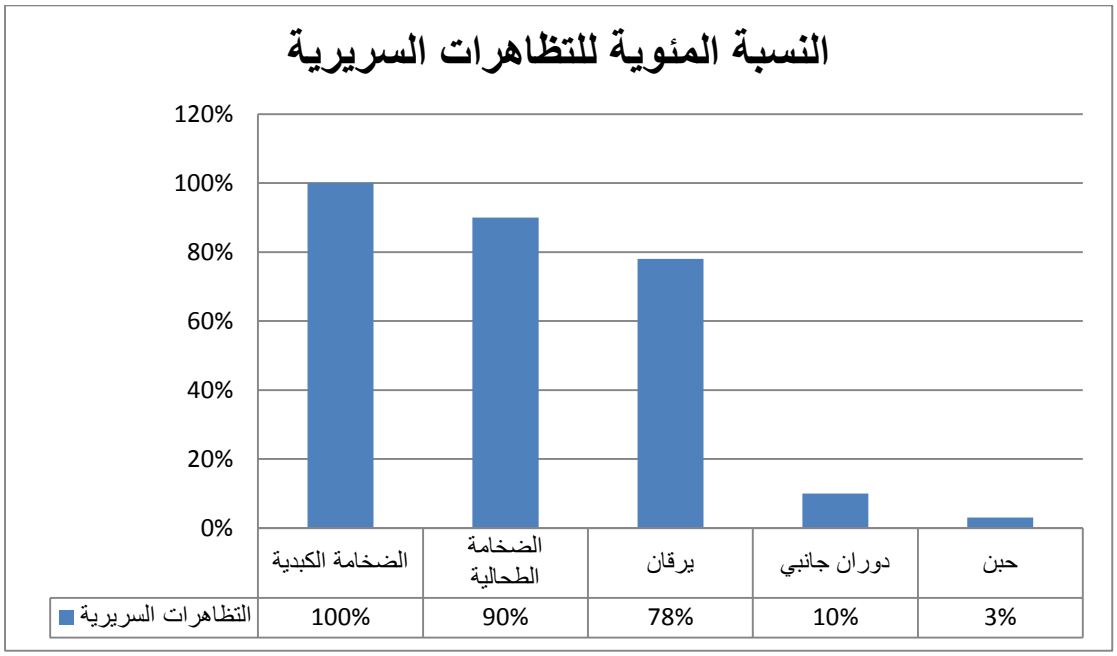
حتى3 سم تحت الحافة الضلعية , وكانت الضخامة الطحالية , تتراوح من2 سم حتى5 سم وبلغت في مرضى التشمع الكبدي , بمعظم الحالات3 سم.وجد اليرقان في نسبة هامة من المرضى78% وهذه العلامات الثلاث معا تشير لمرض كبدي غير نوعي.

من العلامات السريرية الملاحظة أيضا : الدوران الجانبي : الذي كشف في ثلاثة مرضى فقط وهؤلاء راجعوا بأعراض , نزف هضمي علوي أو كبر حجم البطن. ومن الجدير بالذكر أننا لم نلاحظ وجود أعراض تشير لمرض مناعي ذاتي فلم نلاحظ وجود آلام مفصلية أو اندفاعات جلدية , أو أي تظاهرات مناعية أخرى.

ويوضح الجدول التالي العلامات السريرية الملاحظة بالفحص السريري وتواتر كشفها:

العلامات السريرية	عدد الحالات من30	النسبة المئوية
الضخامة الكبدية	30	%100
الضخامة الطحالية	27	%90
يرقان	23	%78
دوران جانبي	3	%10
حبن	1	%3

ونوضح ذلك بالجدول التالي :



<u>التقييم المخبري الكامل لمرضى AIH</u>

الدراسة المخبرية:

- ✓ دراسة مبدئية : تعداد الكريات البيض , بيليروبين كلي , خمائر الكبد-YGT - فوسفاتاز قلوية -PT - TP - PTT -أمونيا - رحلان آحينات الدم
- ✓ الدراسة النوعية : وقد أجريت لنفي أي مرض كبدي آخر قد يتظاهر بصورة مشابهة : العامل الأسترالي – اضداد Anti HAV –CMV - ألفا واحد أنتي تربسين – سيرولوبلاسمين– النحاس في بول 24 ساعة – شوارد العرق.
- ✓ الدراسة المناعية الذاتية لكشف الأضداد النوعية:

تشمل هذه الدراسة بشكل عام :

- المستوى المصلي لأضداد النوى ANA .
- مستوى أضداد العضلات الملس بالمصل النوعية للأكتينASMA .

- أضداد المتقدرات AMA .
- أضداد الجسيمات الدقيقة الكبدية الكلوية نمط1 -LKMI
- أضداد المستضد الكبدي الذوابLSA
- أضداد المستضد النوعي المعثكلي الكبدي LPA
- أضداد الليبوبروتين الكبدي النوعيLSP
- أضداد ASGPR .

ونذكر هنا أننا في دراستنا هذه تم إجراء عيار مستوى الأضداد AMA , ANA ,ASMA فقط دون عيار البقية لعدم إمكانية الكشف المخبري عن بقية الأضداد في المصل في مخابرنا.

خزعة الكبد:

لقد تم اعتماد تشخيص الإصابة الكبدية المناعية الذاتية بإيجابية أحد الأضداد (ANA,ASMA,LKM1)مع خزعة كبد تشير لالتهاب كبد مزمن فعال مع نفي الأسباب المرضية الأخرى التي قد تسبب الإصابة الكبدية

أولا : الموجودات المخبرية عند التشخيص

لقد تبين من الدراسة المخبرية لمرضى AIH أن الخمائر الكبدية كانت مرتفعة عند جميع المرضى بنسبة 100% من الحالات وقد تراوحت القيم بين (59-1880 وحدة دولية / ليتر) عند التشخيص , و وجد ارتفاع البيليروبين الكلي في 78% من الحالات.

ومن العلامات المخبرية الهامة الملاحظة ارتفاع الغاما غلوبيولين برحلان آحنيات الدم فقد لوحظ ارتفاعه في (80%) من الحالات . ومن الجدير بالذكر أن نقصه لاينفي التشخيص , وهنا يفسر النقص بسبب وجود قصور بالخلية الكبدية. ولوحظ أيضا نقص C3 في 1/3 الحالات تقريبا وهذه العلامة ملاحظة في بعض الأمراض المناعية الذاتية الأخرى. وجد نقص الألبومين في

1/3الحالات المدروسة. وقد أظهرت خزعة الكبد عند هؤلاء المرضى علامات تشمع كبد. ولم تظهر الدراسة وجود عوز بالغلوبيولينات المناعية

. يوضح الجدول التالي العلامات المخبرية بالتفصيل:

القيمة المخبرية	المدى	وسطيا	عدد الحالات	النسبة المئوية
البيليروبين الكلي TBط<1مع/دل	23-1	12	23 ارتفع عن القيم الطبيعية	%78
GPT ط <50 وحدة دولية/ ليتر	1880-59	372	30	%100
GGT ط <50 وحدة دولية / ليتر	1516-23	162	20 ارتفع عن القيم الطبيعية	%66
ALP ط <350 وحدة دولية / ليتر	808-113	397.8	19 ارتفع عن القيم الطبيعية	%63
TP ط 6-8 غ/د ل	8.8-5.3	6.3	3 انخفض عن الحد الطبيعي	%10
ALB ط 3.5-5غ/د ل	4.8-1.7	3.4	11 انخفض عن الحد الأدنى الطبيعي	%36
الغاما غلوبيولين برحلان آحذيات الدم ط< 25%	51%-21%	%41	24	%80
C3 ط60-120 مغ/دل	174-14.5	79,7	9	%30
C4 ط 20-60مغ/دل	23.3-6.4	17	12	%8
الأمونيا ط <50مغ/دل	229-45	101	9	%30
PT	%90-10	%56.9	18	%61
PTT	28 -97ثا	41ثا	17	%60

يذكرأنه أجري للمرضى الذين لديهم نقص بالمتممهC3 وC4 مع إيجابية أضداد النوى , أجري تحري خلية الذئبة الحمامية وكانت سلبية.

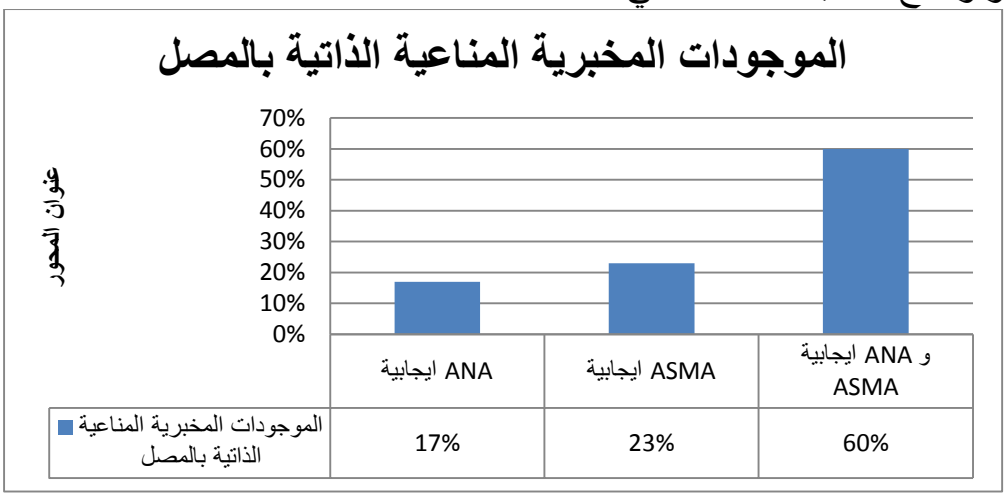
لوحظ أن لدى عدد من المرضى نقص في بروتينات الدم ونقص ألبومين وتطاولPT و PTT وهذا يشير لنقص بوظيفة الخلية الكبدية وقد أدى العلاج إلى تحسن وظيفة الكبد لدى عدد من هؤلاء المرضى وهم الذين أبدوا استجابة جيدة للعلاج الدوائي.

الدراسة المناعية الذاتية:

أجريت هذه الدراسة على المرضى الذين لديهم إيجابية مصلية لأحد أو لكلا من الأضداد ANA,ASMAوبينت أن معظم الحالات المدروسة كانت إيجابية ANA,ASMA معا أي حوالي ثلثي المرضى كما يوضح الجدول التالي:

الموجودات المخبرية المناعية الذاتية بالمصل	عدد الحالات	النسبة المئوية
إيجابيةANA	5	%16.7
إيجابيةASMA	7	%23
إيجابية ANA وASMAمعا	18	%60.3

ونوضح ذلك بالمخطط التالي :



الدراسة التشريحية المرضية:

أجريت خزعة الكبد عند (29) مريضا عند وضع التشخيص وبقي مريض واحد لم نتمكن من إجراء خزعة الكبد عنده بسبب وجود حبن لديه وهو مضاد استطباب لإجراء الخزعة. بينت نتائج خزعة الكبد لدى هؤلاء المرضى وجود تشمع كبد عند (7) مرضى أي بنسبة 24.2% من

المرضى أي 1/4 المرضى تقريبا و هذا هام من ناحية الإنذار النهائي و جدوى العلاج.و في (22)مريضا كانت موجودات خزعة الكبد تبدي ملامح التهاب كبد مزمن فعال.

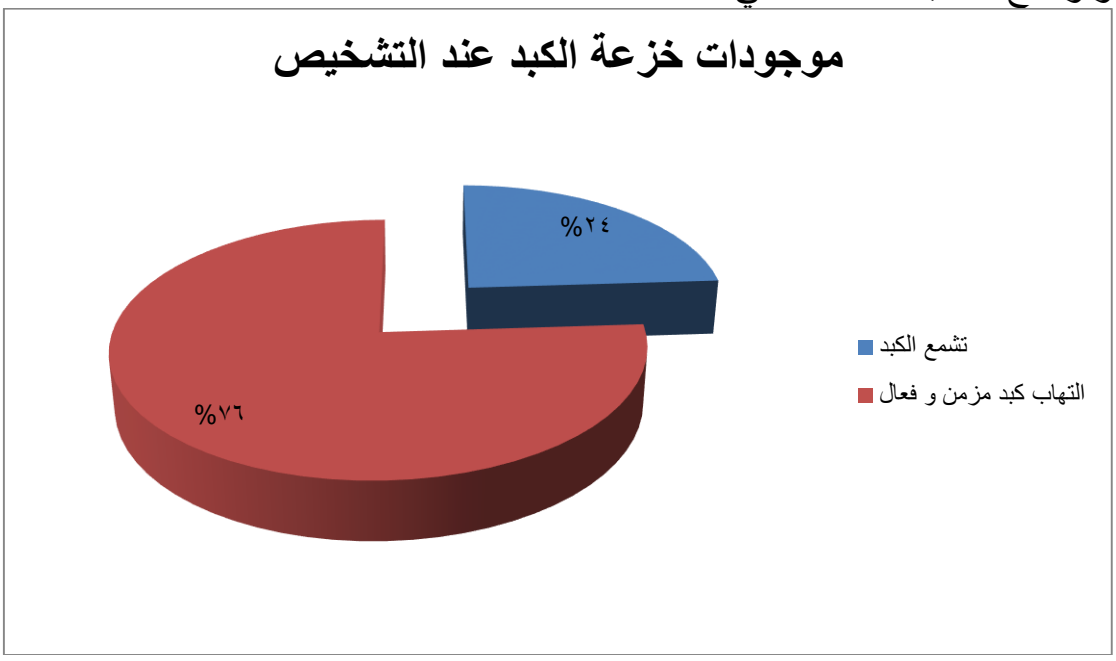
أبدت الخزعة الكبدية الموجودات التالية:

- التهاب المسافة البابية وارتشاحها بخلايا لمفية ومصوريات.
- تجاوز الصفيحة المحددة (نخرة قطعية) .
- نخر بالخلايا الكبدية بدرجات مختلفة.
- تليف كبدي.
- ومعظم الخزعات أبدت أذية كبدية بالمراحل grade3-stage2 من التهاب الكبد.

ويبين الجدول التالي موجودات خزعة الكبد عند التشخيص:

موجودات خزعة الكبد	عدد المرضى	النسبة المئوية
تشمع الكبد	7	%24.2
التهاب كبد مزمن وفعال	22	%75.8

ونوضح ذلك بالمخطط التالي :



وجود أمراض مناعية ذاتية مرافقة:

لقد درس المرض من ناحية وجود إصابات مناعية ذاتية مرافقة وتبين مايلي:

- وجد داء زلاقي لدى أربعة مرضى , وقد اعتمدنا في التشخيص على الخزعة المعوية و إيجابية أضداد الغليادين والأندوميزيوم والتحسن السريري على الحمية وعودة الأضداد سلبية بعد سنة من الحمية.
- شخص داء سكري معتمد على الأنسولين لدى ثلاثة مرضى , وقد تزامن تشخيص الداء السكري لدى اثنين منهم مع الإصابة الكبدية , بينما تطور الداء السكري لدى مريضة واحده بعد 3 سنوات من تشتخيص التهاب الكبد المناعي الذاتي حيث كانت تخضع للعلاج بالازاتيوبرين.
- فقر دم مناعي ذاتي . كشف لدى مريضين و شخص بناءا على وجود فقر دم مع ارتفاع بالشبكيات و إيجابية تفاعل كومبس مع نفي وجود سبب آخر للانحلال.

عدد المرضى المصابين بأمراض مناعية ذاتية مرفقة

المرض	فقر دم مناعي ذاتي	داء سكري معتمد على الأنسولين	داء زلاقي
عدد المرضى من30	2	3	4

.

المعالجة:

تتضمن خطة العلاج تطبيق الستيروئيد بجرعة 2 مع/ كغ/يوم على ألا يتجاوز المقدار المطبق 60مع/يوم حيث يطبق الستيروئيد لوحده أو يضاف له الأزايتوبرين (Imuran) بجرعة 2 مع/كغ/24ساعة في حال فشل العلاج السابق.

مراحل العلاج:

- المرحلة الأولى : تم تطبيق الستيروئيد بجرعة 2 مغ/كغ/يوم مقسمة على 4 جرعات واستمر العلاج اليومي بالجرعة المذكورة لمدة اربعة اسابيع , فإذا لم تحدث الاستجابة خلال هذه الفترة (والتي تتجلى بانخفاض الخمائر الكبدية وعودتها للقيم الطبيعية) لجأنا إلى إضافة ال Azathiopirn أو (Imuran) للعلاج الستيروئيدي.
- المرحلة الثانية : البدء بتخفيض الستيروئيد : بعد ان تم الوصول بالخمائر الكبدية للقيم الطبيعية تم البدء أولا بالتحويل إلى جرعة 60 مع/م^{2}كل ثاني يوم تم تخفيض الستيروئيد 5مغ/شهر حتى الوصول إلى جرعة5 مغ/يوم (أي 10 مع كل ثاني يوم).
- استمر العلاج بالستيروئيد لمدة سنتين تم من خلالها مراقبة الخمائر الكبدية.
- إيقاف المعالجة الستيروئيدية بعد انتهاء فترة سنتين منذ بدء المعالجة.

معايير الاستجابة الجيدة:

- ✓ انخفاض الخمائر الكبدية وعودتها إلى القيم الطبيعية حيث تمت مراقبة الخمائر الكبدية بشكل دوري كل أسبوع أثناء المعالجة الهجومية وكل شهر أثناء التخفيض
- ✓ تحسن الأعراض السريرية (زوال اللون اليرقاني , التعب والوهن العام)
- ✓ تحسن الفحوص المخبرية التي كانت مضطربة عند بدء العلاج :

  PTT-PT - البومين.

- ✓ زوال الأضداد المناعية حيث تم إعادة عيارها بعد الانتهاء (بعد سنتين).

نتائج المعالجة:

طبقت المعالجة على خمسة وعشرين مريضا فقط وذلك بسبب حدوث الوفاة عند خمسة مرضى (5)بسبب حدوث نزف هضمي علوي شديد , حبن , قصور خلية كبدية , اعتلال دماغي كبدي.

بعد تطبيق الستيروئيد بجرعة 2 مع/كغ/يوم (60مغ/م^2/يوم) حدثت استجابة تمثلت بانخفاض خمائر الكبد وعودتها إلى المقادير الطبيعية عند عشرين مريضا خلال مدة زمنية امتدت من أسبوعين وحتى 3 أسابيع كحد أقصى.

النتيجة : هنالك خمسة مرضى لم يستجيبوا لتطبيق الستيروئيد بالجرعة القصوى , فتمت مشاركة Azathioprin للعلاج الستيروئيدي.

المدة الزمنية التي حدثت خلالها الاستجابة:

عند (18) مريض 3 أسابيع

عند (2) مريض أسبوعين.

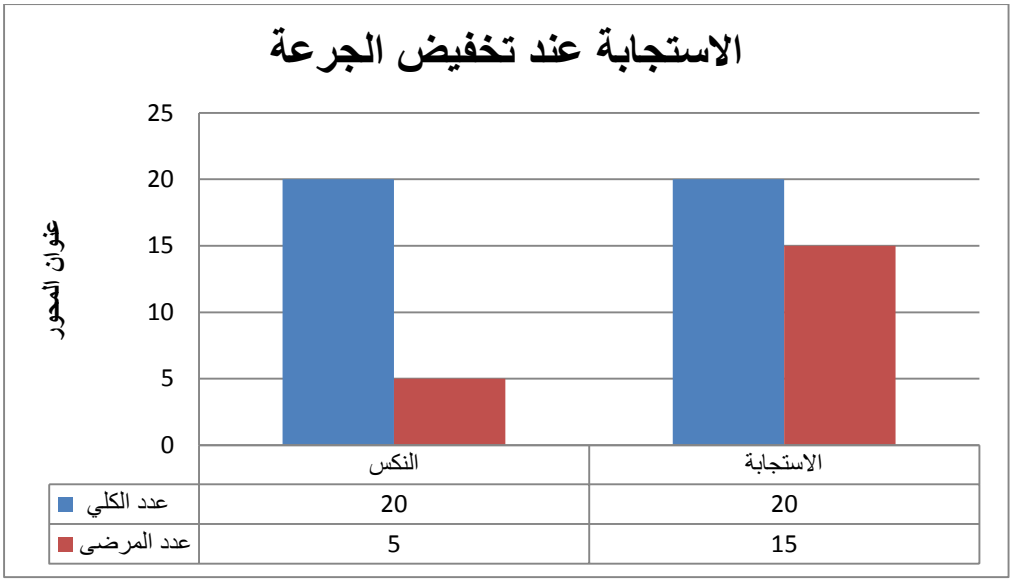
عدد المرضى الذين حققوا استجابة جيدة , نسبة الاستجابة.(25/20) 80 %

عند المرضى الذين حققوا استجابة جيدة للعلاج (تمثلت بعودة الخمائر الكبدية إلى القيم الطبيعية بعد تطبيق الستيروئيد بجرعة2 مغ/كغ/يوم مقسمة على أربع جرعات بشكل يومي) تم تحويل الجرعة إلى كل ثاني يوم وذلك لتفادي التأثيرات الجانبية للجرعة اليومية. استمر العلاج لمدة شهر بالجرعة السابقة ثم تم البدء بتخفيض جرعة الستيروئيد حتى الوصول إلى جرعة5 مغ/يوم (أي 10 مع/كل ثاني يوم) واستمر العلاج مدة سنتين تم خلالها مراقبة الخمائر الكبدية بشكل دوري.

النتيجة أثناء تخفيض جرعة الستيروئيد:

أثناء تخفيض جرعة الستيروئيد لدى 20 مريضا والذين حققو الاستجابة الجيدة للعلاج بالستيروئيد بالجرعة الكاملة2 مغ/كغ/يوم لوحظ أن 15 مريضا منهم لم يتطور لديهم نكس أثناء تخفيض الجرعة. إذ تم الوصول عند هؤلاء المرضى إلى جرعة5 مغ/يوم بينما المرضى الآخرون وعددهم خمسة مرضى حدث لهم ارتفاع بالخمائر الكبدية عند البدء بتخفيض الستيروئيد.

نسبة الاستجابة لتخفيض الجرعة



نسبة حدوث نكس عند تخفيض الجرعة 5 مرضى من 20 أي 25%

نسبة الاستجابة للتخفيض 15 مريضا من 20 أي 75% حققوا استجابة جيدة.

نتائج العلاج بالستيروئيد لكل الحالات:

تم تطبيق العلاج بالستيروئيد على 25 مريضا وكانت النتائج كالتالي:

أ-أولا حدثت الاستجابة للعلاج بالستيروئيد لدى 20 مريضا , وتمثلت هذه الاستجابة بانخفاض الخمائر الكبدية وعودتها إلى القيم الطبيعية خلال مدة4 أسابيع.

1 - في 12 مريض من هؤلاء المرضى استمرت لديهم الاستجابة الجيدة للعلاج أثناء تخفيض جرعة الستيروئيد وحتى بعد إيقافها بشكل تام , وخلال فترة مراقبة حتى 9 أشهر, ولم يحدث لدى أي مريض من هذه المجموعة نكس حتى الآن , رغم أن هذا لايمنع انه قد يحدث لديهم نكس في فترة لاحقة , أي النتيجة هي أن النسبة المئوية لنجاح المعالجة بالستيروئيد48% .

2 - لدى 5 مرضى حدث نكس أثناء محاولة تخفيض جرعة الستيروئيد . بذلك تكون نسبة النكس (ويعني ارتفاع قيم الخمائر الكبدية من جديد)20% .

3 - عند 3 مرضى كانوا قد حققوا استجابة جيدة للعلاج بالستيروئيد , واستمرت أثناء تخفيض الجرعة , لوحظ أنه عندما تم إيقافه تطور لديهم نكس تجلى بعودة ارتفاع قيم الخمائر الكبدية وحدث هذا خلال فترات زمنية مختلفة.

في المريض الأول حدث نكس بعد شهر من إيقاف العلاج.

في المريض الآخر حدث النكس بعد أسبوع.

وفي الثالث حدث النكس بعد شهرين من إيقاف العلاج بالستيروئيد.

أي أنه قد حدث نكس بعد إيقاف الستيروئيد عند 3 مرضى ونسبة النكس بعد إيقاف العلاج بالستيروئيد هي 12 % .

4-لقد فشل العلاج تماماً في تخفيض مستويات الخمائر الكبيدية لدى (5) مرضى ونسبة فشل العلاج هي(20%)

إن أهم التأثيرات الجانبية الملاحظة خلال المعالجة بالستيروئيد هي سحنة كوشينغ والتي كانت مصدر قلق للأهل خلال الأسابيع الأولى من تطبيق العلاج اليومي بالستيروئيد ولكنها لم تلاحظ عند تحويل العلاج لجرعة كل ثاني يوم و هذا مايجعل تطبيق العلاج المتناوب بالستيروئيد (بجرعة كل ثاني يوم) ضروريا لتخفيف التأثيرات الجانبية.

و كاستخلاص لما سبق عن المعالجة الستيروئيدية تبين لدينا مايلي :

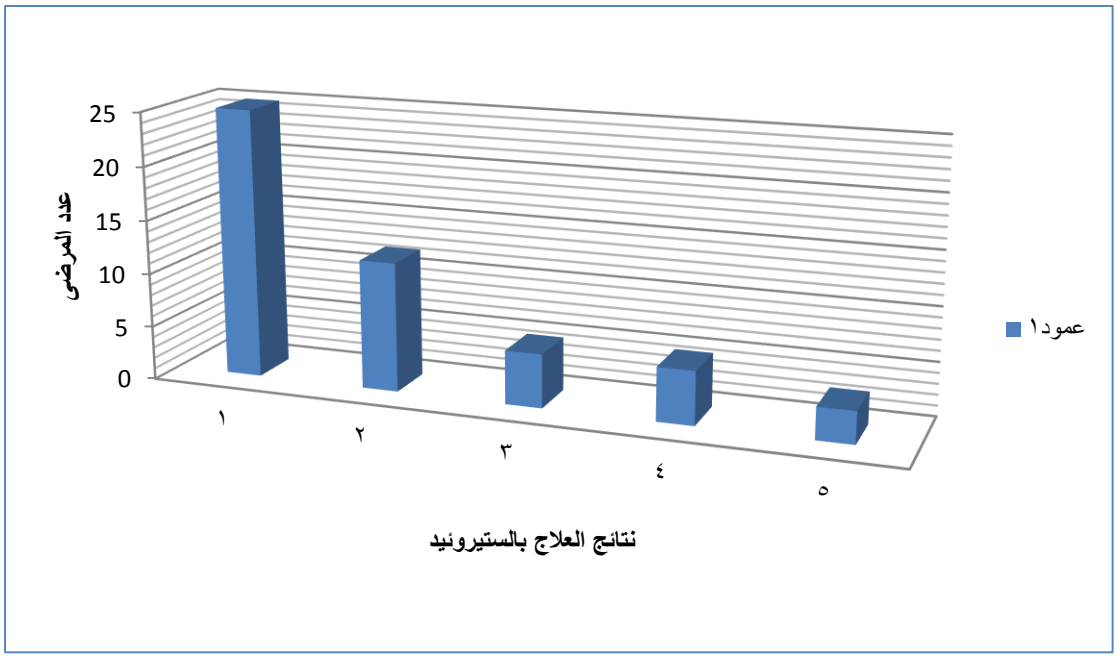
1- لدى 12 مريضا تحققت الاستجابة الجيدة (عودة الخمائر الكبدية للقيم الطبيعية)وحافظ هؤلاء المرضى على الاستجابة الجيدة أثناء تخفيض جرعة الستيروئيد وبعد إيقافه وخلال مدة مراقبة 9 أشهر.

2- لدى 5 مرضى حدث نكس أثناء تخفيض جرعة الستيروئيد.

3- لدى 3 مرضى حدث نكس بعد إيقاف العلاج.

4- لدى 5 مرضى فشل العلاج تماما في تحقيق أي استجابة.

يوضح المخطط البياني التالي نتائج العلاج بالستيروئيد:



1-عدد المرضى الذين طبق لديهم العلاج.

2-عدد المرضى الذين حققو استجابة جيدة12 مريض

3-عدد المرضى الذين حدث لهم نكس أثناء تخفيض الجرعة5 مرضى

4-عدد المرضى الذين فشل لديهم العلاج 5 مرضى

5-عدد المرضى الذين حدث لهم نكس بعد إيقاف العلاج 3 مرضى

ب- ثانيا الدواء الثاني الذي طبق في المعالجة:

الآزاتيوبرين: (Imuran)

طبق الآزاتيوبرين في الحالات التالية:

- ✓ فشل الاستجابة للعلاج بالستيروئيد بجر عات علاجية قصوى بعد4 أسابيع و هذا حدث في 5 مرضى.
- ✓ عند حدوث النكس (بعودة ارتفاع قيم الخمائر الكبدية) أثناء تخفيض الجر عة , وهذا حدث لدى 5 مرضى.
- ✓ عند حدوث نكس لدى إيقاف العلاج بالستيروئيد لدى 3 مرضى.

طبق الآزاتيوبرين في المعالجة بجر عة2 مغ/كغ/كل يوم مع استمرار العلاج بالستيروئيد بالجرعة التي حققت الاستجابة الجيدة (وهذا في المرضى الذين تحققت لديهم الاستجابة للعلاج بالستيروئيد), أو بجر عة علاجية كاملة في المرضى الذين لم يحققوا أي استجابة للعلاج بالستيروئيد بجرعة كاملة (1-2مغ/ كغ/يوم)

وبعد أن وصلنا إلى استجابة جيدة للعلاج بالستيروئيد والآزاتيوبرين معا , عندها تم تخفيض جرعة الستيروئيد بشكل تدريجي ومن ثم إيقافها بشكل تام.

لقد تم تطبيق الآزاتيوبرين عند 13 مريض بسبب إما الفشل في تخفيض الخمائر الكبدية باستعمال السيتروئيد بالجرعة القصوى أو بسبب الاعتماد على جرعات عالية من السيتروئيد للمحافظة على الخمائر الكبدية بالقيم الطبيعية أو بسبب النكس عند إيقاف السيتروئيد.

نتائج العلاج بالأزاتيوبرين

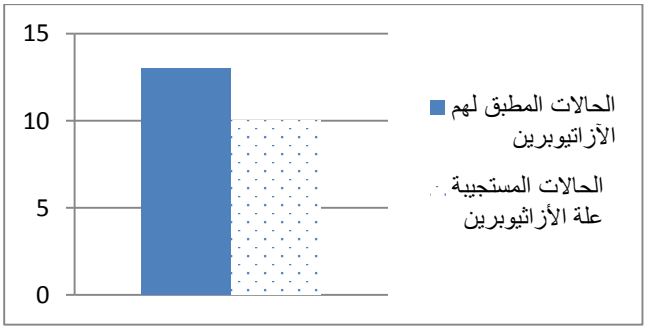
لقد تم إضافة الآزاتيوبرين للعلاج بالسيتروئيد لدى (13) مريض وكانت نتائج المعالجة به:

- ✓ في 10 مرضى تم تحقيق استجابة جيدة للعلاج بعودة الخمائر الكبدية للقيم الطبيعية خلال مدة تراوحت من3 أسابيع وحتى 4 أسابيع .

استمر العلاج بالآزابيوترين لمدة 12 شهر ثم أوقف.

- ✓ استمر 6 مرضى بالمحافظة على الخمائر الكبدية طبيعية بعد إيقاف العلاج بالآزاتيوبرين.
- ✓ بينما تطور نكس لدى 4 مرضى بعد إيقاف العلاج بالآزاتيوبرين , وكانت مدة المراقبة من 6 أشهر حتى سنتين , ومازال هؤلاء المرضى الأربعة قيد العلاج بالآزاتيوبرين ولمدة غير محددة.
- ✓ في 3 مرضى لم تتحقق أي استجابة لإضافة الآزاتيوبرين للعلاج.

والمخطط البياني يوضح نتائج المعالجة بالستيروئيد والآزاتيوبرين معا:



نسبة الاستجابة الجيدة للعلاج بالآزاتيوبرين76% (13/10مريض)

خلاصة نتائج المعالجة المشتركة بالستيروئيد و الأزاتيوبرين :

إن إضافة الآزاتيوبرين للعلاج بالستيروئيد حسن من الاستجابة للعلاج:

لاحظنا خلال المعالجة أن التأثيرات الجانبية للآزاتيوبرين كانت طفيفة ولم نضطر لإيقاف العلاج ,وكان أهمها التهاب البلعوم ,ترفع حروري ,احتقان بلعوم ,مع التهاب لوزات قيحي , وقد تم مراقبة تعداد الدم خلال المعالجة بشكل روتيني (كل أسبوع مرة) و أميلاز الدم.

بالإضافة لمراقبة الخمائر الكبدية أثناء سير المعالجة فهي قد لا تكون مشعرا جيدا لأن عودة الخمائر الكبدية للطبيعي قد تكون علامة إنذار لدخول المريض بالتشمع , لذلك تمت مراقبة الفحوص المخبرية التالية:

(TP- البومين-PT-PTT)

-مراقبة جدوى العلاج:

-المراقبة المخبرية:

-مراقبة الأضداد في المصل:

- ✓ المجموعة الأولى 18 مريضا الذين حققوا الاستجابة الجيدة للعلاج واستطعنا إيقاف العلاج لديهم , كانت الأضداد المناعية الذاتية لديهم سلبية في نهاية العلاج.
- ✓ المجموعة الثانية3 مرضى والذين فشل العلاج لديهم بالستيروئيد و الآزاتيوبرين بتخفيض الخمائر الكبدية بقيت الأضداد إيجابية.

- ✓ المجموعة الثالثة4 مرضى الذين حدث لديهم نكس بإيقاف العلاج بالآزاتيوبرين بقيت الأضداد إيجابية لكن بعيارات أقل من القيم التي كانت قبل العلاج , و هؤلاء المرضى مازالوا قيد العلاج بالآزاتيوبرين.

خزعة الكبد:

أعيدت خزعة الكبد بعد سنتين من بدء العلاج عند 15 مريضا فقط وذلك لمعرفة مدى حدوث تحسن بالموجودات التشريحية المرضية التي كانت موجودة بالخزعة الأولية.

ذكرنا سابقا أنه أجريت خزعة الكبد عند 29 مريضا من أصل 30 مريض وأشارت الخزعة البدئية لوجود تشمع كبد عند 7 مرضى. هؤلاء المرضى طبق العلاج عند 3 منهم فقط بسبب حدوث الوفاة عند البقية. كما أشارت الخزعة البدئية لوجود التهاب كبد مزمن فعال عند 22 مريض بدرجات مختلفة (grade-stage) وهؤلاء المرضى طبق لهم العلاج جميعا.

لم نستطيع إعادة الخزعة الكبدية عند مجموعة مرضى التشمع وعددهم 3 مرضى بسبب رفض الأهل , خاصة أن هؤلاء المرضى لم يستجيبوا للعلاج الثنائي وتطور حبن عند أحدهم , وتشكلت دوالي مري عند اثنين كما لاحظنا تدهور الوظيفة الكبدية (أمونيا-PT-PTT – البومين) خلال سير العلاج.

أعيدت خزعة الكبد عند 15 مريضا من أصل 22 مريض الذين طبق لهم العلاج والذين أشارت الخزعة البدئية لوجود التهاب كبد مزمن فعال.

لاحظنا حدوث تحسن بالموجودات النسجية على مستوى الرشاحة الالتهابية (Stage) أما التليف (grade)فبقيت درجته ثابتة , وهؤلاء المرضى هم مرضى أبدوا استجابة جيدة للعلاج حيث تم إيقاف المعالجة عند 11 مريضا بينما 4 مرضى مازالوا قيد العلاج بالآزاتيوبرين. (Imuran) ترافق التحسن النسجي والمخبري مع عدم تدهور الوظيفة الكبدية.

بقي 7 مرضى حققوا استجابة جيدة وتم إيقاف العلاج عندهم مع تحسن الوظيفة الكبدية مخبريا لكن لم تجر خزعة الكبد لبيان مدى التحسن النسجي.

التحسن المخبري:

اعتمدنا في تأكيد حدوث تحسن مخبري بعد سنتين من العلاج على المعايير التالية:

- ✓ عودة الخمائر الكبدية للقيم الطبيعية وكانت نسبة ذلك88 % من كافة المرضى.
- ✓ البيليروبين الكلي عاد للطبيعي أيضا في72 % من المرضى.
- ✓ الغاما غلوبيولين حيث عاد للطبيعي عند المرضى الذين حققوا استجابة جيدة وبقي مرتفعا عند المرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج.

التحسن السريري:

كانت مشعرات التحسن السريري

- ✓ زوال اللون اليرقاني وقد حدث في كافة المرضى الذين استجابوا للعلاج.
- ✓ تراجع الضخامات الحشوية(الكبدية الطحالية) لكن دون زوالها تماما.
- ✓ غياب التعب والإعياء حدث في كافة المرضى الذين حققوا استجابة جيدة

خلاصة الدراسات العملية والنتائج:

أجريت هذه الدراسة في مشفى الأطفال بدمشق بين الأعوام2010 -2015 أي خلال مدة خمس سنوات وشملت الدراسة (30) مريض راجعوا المشفى وشخص لديهم التهاب كبد مناعي ذاتي , كان الهدف من الدراسة هو كشف هذا المرض وعلاجه بشكل مبكر لمنع الاختلاطات.

- ➢ بلغ عدد المرضى الذين شخص لديهم مرض كبدي خلال سنوات الدراسة (628) مريض من بينهم تم تشخيص التهاب كبدي مناعي ذاتي لدى 30 مريضا خلال السنوات

الخمس المدروسة , أي بلغت نسبة المرض من كافة الأمراض الكبدية 3.5% من الحالات.

- لوحظ في السنوات الأخيرة ازدياد نسبة تشخيص المرض بسبب توفر الفحوص المخبرية الضرورية وبسبب الانتباه لوجود هذا المرض أكثر من السابق.
- لوحظ سيطرة الإصابة عند الإناث (62%) من الحالات ونسبة شيوع المرض أكثر بالأعمار المتقدمة >6سنوات.
- بلغت الفترة بين بدء الأعراض والتشخيص 5 أشهر ولوحظ أن هناك حالات حدث فيها تأخر شديد بالتشخيص وصل حتى 3 سنوات .
- كانت الأعراض التي حضر بها المرضى هي أعراض إصابة كبدية مزمنة وليست نوعية.
- إن الفحوص المخبرية الأساسية التي اعتمدنا عليها عند وضع التشخيص ومراقبة العلاج هي قيم الخمائر الكبدية و هي كانت مرتفعة عند 100% من المرضى عند وضع التشخيص , مع ارتفاع بالغاماغلوبيولين عند80 % من المرضى.
- كانت نسبة التشمع بالخزعة الكبدية عند وضع التشخيص24.2%
- تم التركيز على عيار الأضداد المناعية في هذه الدراسة كوسيلة مؤكدة وكمشعر هام للإصابة المناعية الذاتية وكانت إيجابية في100 % من الحالات.
- عند تشخيص المرض لابد من البحث عن أمراض مناعية ذاتية مرافقة , وفي دراستنا وجد (3) حالات داء سكري , و (4) حالات داء زلاقي , وحالتان لديهم فقر مناعي ذاتي

نتائج المعالجة:

- إن تطبيق السيتروئيد لوحده حقق استجابة جيدة في48 % من الحالات.
- وكانت نسبة النكس بعد إيقاف السيتروئيد20 % .

- أما نسبة الاستجابة الجيدة عند إضافة الآزاتيوبرين للعلاج فوصلت حتى88% .
- إن مشاركة السيتروئيد والآزاتيوبرين حققت نتائج أفضل.
- نسبة الفشل بالعلاج المشترك للستيروئيد والآزاتيوبرين هي 12% لوحظ أنه لم يتطور تشمع أثناء المعالجة.

- كما لوحظ حدوث تحسن نسجي عند المرضى الذين أبدوا استجابة جيدة للعلاج.
- حدثت وفاة بسبب اختلاطات التشمع وتدهور الوظيفة الكبدية عند 5 مرضى وهؤلاء المرضى لم يخضعوا للعلاج بسبب وجود نزف هضمي علوي , حبن , أو بسبب رفض الأهل.

إن التأثيرات الجانبية للآزايتوبرين قليلة ولم نضطر لإيقاف العلاج عند أي مريض.

- أما التأثيرات الجانبية للستيروئيد فكانت هامة , ومنها سحنة كوشينغ التي أثارت قلق الأهل ودفعتنا لتحويل الجرعة لكل ثاني يوم.
- يبقى الإنذار من حيث تطور الإصابة النسجية نحو التشمع بالمستقبل غير معروف لذلك يجب متابعة المرضى لفترة طويلة.

دراسة مقارنة :

التهاب الكبد المناعي الذاتي عند الأطفال في دراسة أمريكية أجريت في MAYO CLINIC في1985-1999 عدد المرضى 47 مريض.

	في الدراسة الأمريكية على 47مريض	في دراستنا في دمشق على 30مريض
العمر عند التشخيص	14.2سنة(9.6سنة18.6-سنة)	6.8سنة(9أشهر12- سنة)
مدة المتابعة	3.4سنة(5-14سنة)	1.3سنة(9أشهر2-سنة)
نسبة الإناث	%54.5	%62
نسبة النمط(1)	%92	كل المرضى
التظاهرات السريرية للمرضى		
التعب	%53.2	%40
الألم البطني	%29	%20
فقدان وزن	%12.8	%10
نسبة الحضور بقصور كبدي صاعق	2% (مريض واحد)	
الموجودات بالفحص السريري		
يرقان	%59.6	%78
ضخامة كبد	%29.8	%100
ضخامة طحال	%34	%90
الحبن	%10.6	%3
الموجودات المخبرية		
TBمغ/دل	2.6مغ/دل	12(1-23مغ/دل)
الألبومين غ/دل	3.7غ/دل	3.4 (1.7-4.8)
ALTوحدة دولية ليتر	14ضعف طبيعي	7أضعاف
الاستجابة للعلاج	%72	%88

References:

1-Gastroenterol clin.biol, 2002.18.429-3-36
2-Pediatric gastrointestinal disease: w.Allan walker, vol.1-2004
3-Seminars in Liver disease –vol.18.No.3-2010
4-Auto Immune Hepatitis Type 1: experience with 107 pediatric patients . Guitierrez "university of Argentina" 2010
5-Auto Immune Hepatits in childhood, 14 years review. Mayoclinic Rochester.USA 2010
6-Basic pathology . Robbins and Kumar 2012.
7-Nelson book of pediatrics.2007.