



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

دور البردنيزولون في علاج التهاب الكبد المناعي عند الأطفال

في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق

**Employment prednisolone in Treatment Of Immune hepatitis in children in
Children Hospital in Damascus**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"

في طب الأطفال

**برئاسة
الأستاذ الدكتور
سمير سرور**

**بإشراف
الأستاذ الدكتور
مازن حداد**

**إعداد طالب الدراسات العليا
د. غسان معدان الشنيور**

2016 م

الإهداء

- إلى كل من أحبني ورافقني في رحلتي..
- إلى والدي الحبيب وأمي الغالية وأخوتي جميعهم.
- إلى شريكة حياتي وزوجتي الغالية.
- إلى الأستاذ الدكتور مازن حداد المحترم على جهوده الكبيرة لمساعدتي على إنجاز هذا المشروع..
- إلى أصدقائي أمس واليوم وغدا..

د. غسان الشنيور

القسم النظري

المقدمة: (16-5-1)

لمحة عن المناعة والمناعة الذاتية :

تلعب الخلايا اللمفاوية التائية ذات العلامة (CD4) دورا أساسيا في تحريض الاستجابة الالتهابية ضد المستضد وتنظيم إنتاج الأضداد وتحريض استجابة اللمفاويات التائية ذات العلامة (CD8) السامة للخلايا وفي تجنيد وتفعيل الخلايا المؤثرة (التائية السامة ,المعدلات ,الحمضات)

يتم أولا ابتلاع المستضد والتعرف على مكوناته بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد ,وان الخليتين المتميزتين بتقديم المستضد في الجسم هما (وحيدة النواة البالعة ,والخلايا ذات الاستطالات) وبشكل عام قد تفعل عدة أنماط خلوية مختلفة (تتضمن اللمفاويات Bوالخلايا البشروية المعوية) كخلايا مقدمة للمستضد .

تتميز الخلايا المقدمة للمستضد بقدرتها على بلعمة البروتينات وتفكيكها داخل الخلية ,ومن ثم ارتباطها مع المستقبل الجزيئي لمعقد التوافق النسيجي الأعظمي (MHC) من النمط II (وهذا يتضمن جزيئات HLA من النمط (DQ-DR-DP)) ثم يتم نقل هذه الببتيدات إلى سطح الخلية المقدمة للمستضد عندها يتفاعل معقد المستضد –الجزيئي II من MHC مع مستقبل الخلية اللمفية التائية الموجود على سطح اللمفية التائية المساعدة (CD4) .

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 التيروسين كيناز داخل الخلية ,وترسل إشارات داخل خلوية إضافية بواسطة جزيئات أخرى (CD28,CD2) وإن إفراز السيتوكينات مثل الانترلوكين 1 والانترلوكين 6 من قبل الخلايا المقدمة للمستضد سيحرض تفعيل الخلايا اللمفية T أيضا.

تفعيل اللمفيات التائية: (7-1)

عند ارتباط المستضد وتفعيل اللمفيات التائية تحدث سلسلة تغيرات كيميائية داخل الخلية ,يعتقد عمليا أن هذه التغيرات سوف تزيد من تركيب ال DNA في داخل الخلية اللمفاوية ,كما تزيد من تركيب البروتين وإنتاج السيتوكينات , وإنتاج مستقبلات مختلفة (منها مستقبل الانترلوكين2) والتي لها أهمية خاصة في الكبت المناعي .

لقد تم تصنيف اللمفاويات التائية المساعدة (CD4) إلى نمطين :

1 -اللمفية المساعدة(Th1):

تفعل الاستجابة المناعية الخلوية وفرط الحساسية من النمط الآجل بواسطة افراز الانترلوكين (2) والانتروفرون غاما وعامل النخر الخلوي B.

2 -اللمفية المساعدة (Th2):

تعرض الاستجابة الخلوية بإفرازها للأنترلوكين من النمط IL4-IL5-IL6 وهي بدورها تعرض اللمفاويات البائية على التمايز نحو الخلايا المصورية وتركيب الأضداد-يعتقد أن البروستاغلاندين E2 وقد ينقص بشكل انتقائي من تحرير السيتوكينات وتفعيل Th1 (اللمفاوية المساعدة) .

أمراض الكبد المناعية الذاتية:(5-10)

تشكل أمراض الكبد المناعية الذاتية عند الأطفال عددا من الاضطرابات التي ينتج فيها الارتكاس الالتهابي عن هجوم مناعي ذاتي .

إن أمراض الكبد المناعية الذاتية هي أمراض التهابية تتميز نسيجيا برشاحة من وحيدات النوى في المسافات البابية ومصليا بوجود أضداد غير نوعية للكبد مع زيادة مستويات الغلوبولينات المناعية من نمط الغاما غلوبولين في غياب آلية مرضية معروفة .تشمل أمراض الكبد المناعية الذاتية ثلاث أنماط :

1 -التهاب الكبد المناعي الذاتي :

الذي يتميز بإيجابية الأضداد من نمط ANA(أضداد النوى) وASMA (أضداد العضلات الملس)أو بإيجابية الأضداد LKMI(أضداد المكروزمات الكبدية الكلوية من النمط1)

2 -التهاب الكبد المناعي الذاتي بعد زرع الكبد, وهو أيضا إيجابي ANAوASMAأو إيجابي الأضداد (LKMI) اللانموزجية .

3 -التهاب الطرق الصفراوية المصلب المناعي الذاتي: ASC وعادة تكون فيه الأضداد ANA وASMA إيجابية .

التهاب الكبد المناعي الذاتي (5-10-12)

إن التهاب الكبد المناعي الذاتي هو المرض الكبدي الأول الذي عرف أن آليته الأمراضية مناعية ذاتية لذلك فإن معظم الدراسات التي أجريت لفهم الفزيولوجيا الأمراضية للهجوم المناعي الذاتي على الخلايا الكبدية ركزت على هذا المرض .

إن الدور الذي تلعبه المناعة في إمراضية التهاب الكبد المناعي الذاتي تقترحه الموجودات النسيجية التي تشمل رشاحة التهابية كثيفة من وحيدات النوى 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 النوى ,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 حضان هذا المستضد بواسطة مستقبل الجزيء هو الجزيء II من معقد التوافق النسيجي الأعظمي (MHC) II الذي يوجد على سطح الخلايا المقدمة للمستضد والتي تقوم بتقديمه للمفيمات T المساعدة بواسطة تشكيل رابطة بين CD28 على اللمفية التائية والجزيء CD80 على الخلية المقدمة للمستضد .

يتم تفعيل اللمفية المساعدة (O) ثم تتمايز نحو أشكال وظيفية حسب السيتوكينات المحيطة بها ,وحسب طبيعة المستضد ,محرضة شلال تفاعلات مناعية متلاحقة .

وإن التمايز نحو اللمفيات المساعدة (1) يتم بوجود البالعات المفترزة للانترلوكن (12) تفرز اللمفيات المساعدة (1) بدورها لوكين (2) والانترفيرون غاما الذي يفعل البالعات ويزيد التعبير عن جزيئات الـ (HLA) النمط 1 على سطح الخلية الكبدية (وهذا يزيد من قابلية الخلية الكبدية لأن تصبح هدفا للهجوم السام للخلايا من قبل اللمفيات السامة التي يحرضها الجزيء I من HLA كما أنه يزيد كذلك التعبير عن الجزيء من النمط II من HLA على سطح الخلية الكبدية وبالتالي يجعلها قابلة لتقديم الببتيد المستضدي لللمفية المساعدة (تماما كأنها خلية مقدمة للمستضد) وهو بهذا يمهد للهجوم المناعي الذاتي .

تتمايز اللمفيات المساعدة (2) من اللمفية المساعدة (O) إذا وجد في البيئة المحيطة كمية مناسبة من الانترلوكن (4) وهي تفرز الانترلوكن (4-5-10) الذي يحرض إنتاج الأضداد من اللمفيات البائية . إن اللمفيات المساعدة (1) و (2) تتعكس وظيفيا وتتم السيطرة المحكمة على عملية التعرف على المستضدات الذاتية بواسطة آليات تنظيمية والتي إذا فشلت تمهد للهجوم الذاتي .

خلال السنوات العشرين الماضية تجمعت الدلائل حول الآليات المسؤولة من خلال دراسات على مرضى لديهم التهاب كبد مناعي ذاتي ووجود أن العيب الأساسي يكمن في الآليات المعدلة للمناعة الذاتية والتي تكبت الاستجابة المناعية .

يملك الأطفال وبعض البالغين الشبان الذين لديهم التهاب كبد مناعي ذاتي مستويات منخفضة من اللمفاويات التائية التي تملك العلامة (CD8) على سطحها وهي تشمل اللمفيات السامة واللمفيات الكابحة.

تدعم ملاحظة العيب بالآليات المنظمة للمناعة اكتشاف أن وظيفة اللمفيات التائية الكابحة أيضا معيبة في مرض التهاب الكبد المناعي الذاتي لقد أظهر (nouri aria) في دراسة نشرت في مجلة (seminars in liver disease 1998) إن العيب في التنظيم المناعي يتوافق مع وجود النمط الظاهري من الـ HLA-B8DR3 وهو الذي يمهد لتطور التهاب الكبد المناعي الذاتي.

الملاح السريية: (5-10-12)

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

- 1 - النمط الأول إيجابي أضداد النوى ANA أو أضداد العضلات الملس ASMA أو أضداد الأكتين .
- 3 - النمط الثاني إيجابي أضداد LKMI (أضداد السيتوكروم P4 502D6) .

- النمط الأول منها هو إيجابي ASMA/ANA وهو النمط الكلاسيكي للمرض وهو يصيب الأعمار (10 - 25 سنة) وله ذروة أخرى بعمر (45-70 سنة)
- الإناث أكثر من الذكور
- الضخامة الكبدية (70%)
- الضخامة الطحالية (30%)
- يتظاهر ببء مخاتل عادة .
- يترافق مع امراض مناعية ذاتية (فاقة دموية انحلالية , داء رثياني , التهاب درق)

2 - النمط الثاني من التهاب الكبد المناعي الذاتي :وهي أكثر نوعية لالتهاب الكبد المناعي الذاتي.

- يصيب الاطفال بعمر اقل من 15 سنة.
- الاناث اكثر من الذكور بنسبة (90%)
- يترافق مع امراض مناعية ذاتية (الداء السكري , البهاق , الداء الرثياني)
- يتظاهر ببء حاد بنسبة (60%)

الدراسة المخبرية: (4-12)

إن الاستقصاءات المخبرية المجراة لمرضى التهاب الكبد المزمن , كما في الحاد:

1-تقييم مبدئي :

تعداد كريات الدم الكامل .

البilirubin (مباشر ولا مباشر) .

أسبارتات أمينوترانسفيراز SGOT

ألانين أمينو ترانسفيراز SGPT

غاما غلوتاميل ترانسفيراز YGT

زمن البروثرومبين PT .

سكر دم .

2-التقييم النوعي :

HBV DNA)-(AB-HAV)-(HBeAg)-(Anti HBc-IgM-IgG)-(HBSAg)
(AB-HCV)-

عيار مستويات الفا -1- أنتي تربسين ,.

-عيار السيرولوبلاسمين .

-تحديد مستويات طرح النحاس في بول 24 ساعة .

-عيار شوارد العرق .

3-الدراسات المناعية :

-معدلات أضداد النوى ANA .

-معدلات أضداد العضلات الملص ASMA .

-معدلات أضداد المتقدرات AMA .

–معدلات أعداد المكروزمات الكبدية الكلوية من النمط (1)

-(Anti LKMI).

3-تقيم تشريحي :

- تصوير طبقي محوري كبدي طحالي .
- تصوير بالأمواج فوق الصوتية للبطن بحالة الصيام .
- خزعة كبدي عبر الجلد .
- تنظير هضمي علوي .

المعالجة : (6-12-16)

إن التطور العفوي لالتهاب الكبد المناعي الذاتي قد يكون شديدا حيث قد يتطور نحو الوفاة خلال 3 سنوات في حال عدم العلاج . إن عوامل الإنذار السيء تكمن في وجود النخر عند بدء التشخيص خاصة النخرة القطعية وبؤر من النخرة الجسرية ووجود فرط غاما غلوبولين الدم بينما لا يلعب العمر دورا كبيرا في الإنذار .

يبدو أن كافة أنماط التهاب الكبد المناعي الذاتي تستجيب بشكل جيد للعلاج المبكر بالستيروئيدات مع أو بدون مثبطات المناعة.

إن الهدف الأساسي للمعالجة هو إحداث الهوادة والتي يندر أن تحدث عفويا في التهاب الكبد المناعي الذاتي ولذلك يتم الاعتماد على الستيروئيدات لمنع التشمع والوفاة .

تعرف الهوادة بحدوث ما يلي :

1-انخفاض مستويات الخمائر الكبدية وعودتها إلى القيم الطبيعية خلال مدة معالجة قدرها 4-6 أسابيع .

2- ومن الناحية النسيجية تراجع الموجودات النسيجية حيث تنحصر الرشاحة الالتهابية بالمسافة البابية ويبقى التليف ثابتا .

يتم تطبيق الستيروئيدات (البردنيزولون) حيث نبدأ بجرعة (1-2 ملغ /كغ/يوم) أو 60 مغ/م/2/ يوم ,جرعة يومية تعطى كل يوم لمدة 4-6 أسابيع ثم يتم تخفيضها بشكل تدريجي بعد عودة الخمائر الكبدية إلى نصف القيمة الاولى المرضية وذلك 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 الإستجابة يضاف الأزاثيوبرين,وكما يضاف في حال عودة الأعراض مع ارتفاع الخمائر الكبدية أثناء تخفيض الستيروئيد .

المعالجة الكابتة للمناعة المطبقة حاليا : (6-12-16)

الستيروئيدات القشرية:

هي جزيئات طبيعية أو معدلة صناعيا مشتقة من الكورتيزول والذي يصنع من طلائع الكولسترول والبريغنينولون ضمن قشر الكظر ,تملك الستيروئيدات 21 ذرة كربون مع سلسلة الكربون 2 مرتبطة في الموقع C17من جزيء الستيروول وهي تتمايز من الستيروئيدات الأندروجينية ,وهي كلها ذات 19 ذرة كربون .تملك الستيروئيدات تأثيرات متنوعة واسعة تشمل تأثيرات غدية ومضادة للالتهاب وكابتة للمناعة .

يظهر الجدول التالي الستيروئيدات المطبقة ككابتات مناعة ونصف عمرها وفترة التأثير:

المستحضر	الجرعة المعادلة mg	نصف العمر بالبلاسم/دقيقة	نصف العمر بالنسج/ساعة
1-قصير الأمد :			
كورتيزون	25	30	8- 12
هدروكورتيزون	20	90	8- 12
2-متوسطة الامد :			
بردنيزون	5	60	12- 36
بردنيزولون	5	200	12- 36
متيل بردنيزولون	4	180	12- 36
3- طويلة الامد:			
ديكساميتازون	0.5	300-100	36- 54
بيتاميتازون	0.6		

آلية التأثير: (12-16)

تقوم الستيروئيدات بإنقاص العدد الكلي للوحدات الجائلة بالدوران كما تثبط كلا من تفعيل الوحدات وتركيب مستقلبات الحمض الأراشيدوني وهكذا تثبط إنتاج اللوكوترينينات والبروستاغلاندينات لأن الستيروئيدات توقف استقلاب الحمض الأراشيدوني بواسطة تأثيرها على أنظيم الفوسفوليبياز A2 وهي لا تقوم بتنشيط هذا الأنظيم مباشرة لكنها تحرض إطلاق الليبوكورتين وهو مثبط قوي للفوسفوليبياز A2 كما تقوم الستيروئيدات بإنقاص إنتاج السيتوكينات من قبل البالعات واللمفيات الثانية. لقد أوضح كلا من (kendsen strom) في دراسة نشرت في (pediatric gastro intestinal disease 1996) أن الديكساميتازون يقوم بمنع إنتاج وتركيب وإطلاق الانترلوكين (1) من وحدات النوى .

يقل أيضا إنتاج وحيدات النوى المفعلة للأنترلوكين 6 عندما تعامل في الزجاج مع البوديزونيد بعد أن تتعرض اللمفيات التائية للديكساميثازون فإن إنتاجها للأنترفيرون غاما والانتروكين (2) سوف يقل .

تثبط الستيروئيدات إنتاج الإنترلوكين 2 وإنتاج ال RNA الرسول وذلك غالبا بمنع ارتباط العامل الناسخ مع موقع الارتباط الموافق له على اللمفيات المنتجة للإنترلوكين 2 ونتيجة لما سبق نجد أن للستيروئيدات تأثيرات عديدة كابثة للمناعة ,ومضادة للالتهاب وتؤثر على عدة مستويات من الشلال الالتهابي .

المعالجة في التهاب الكبد المناعي الذاتي :

إن تطبيق جرعات عالية من البردنيزولون تحسن الأعراض والمشعرات الحيوية والكيمائية في التهاب الكبد المزمن الفعال ,كما أنها تطيل البقاء في الأطفال والبالغين .

لسوء الحظ فإن التهاب الكبد المناعي الذاتي يميل بكثرة لأن ينكس عندما تخفض جرعة الستيروئيدات أو توقف ,لذلك يجب تخفيض الستيروئيدات تدريجيا على مدة زمنية حتى الوصول لجرعة يومية منخفضة مع المراقبة المستمرة لوظائف الكبد ومستويات الأضداد المناعية .

اقتُرحت دراسة لدى الأطفال أن الجرعة اليومية المتناوبة من الستيروئيدات قد تساعد في الحفاظ على الهدأة.إذا فشل المريض الاستجابة للمعالجة بجرعة عالية من الستيروئيدات خلال مدة شهرين أو إذا حدث نكس أثناء تخفيض الجرعة ,عندها يجب على المعالج أن يضيف الأزاثيوبرين للخطة العلاجية ,لأن للأزاثيوبرين دور فعال في الوقاية من النكس .

القسم العملي

مخطط الدراسة :

- 1-الهدف من الدراسة .
- 2- مكان وزمن الدراسة .
- 3- دراسة سريرية ومخبرية :
 - تواتر الحدوث حسب العمر.
 - تواتر الحدوث حسب الجنس .
 - مدة المرض قبل التشخيص .
 - نموذج التظاهرات السريرية.
 - دراسة مخبرية ونسجية .
 - العلاج .
- 4- الخلاصة والتوصيات .
- 5- دراسات مقارنة .
- 6- المراجع .

-الهدف من الدراسة :

أجريت هذه الدراسة في مشفى الأطفال بدمشق بين عامي 2014/11/1-2015/11/1 أي خلال مدة زمنية تقدر بحوالي سنة ,وشملت ستين مريض راجعوا خلالها المشفى ،شخص لهم التهاب كبد مناعي ذاتي .

كان الهدف من هذه الدراسة هو معرفة دور البردنيوزولون في علاج التهاب الكبد المناعي الذاتي عند الأطفال ,إضافة إلى الفهم الكامل والدقيق لهذا المرض من ناحية آليته الإمراضية وتواتر حدوثه حسب الجنس والعمر والتظاهرات السريرية المختلفة والعلامات المخبرية والتشريحية المرضية .

كما هدفت الدراسة إلى لفت النظر إلى ضرورة التفكير بالتهاب الكبد المناعي الذاتي كتشخيص تفريقي هام أمام كل حالة تبدي أعراضاً كبدية مستمرة ومحاولة تشخيصها وعلاجها بشكل مبكر لمنع حدوث الإختلاطات .

نتائج الدراسة :

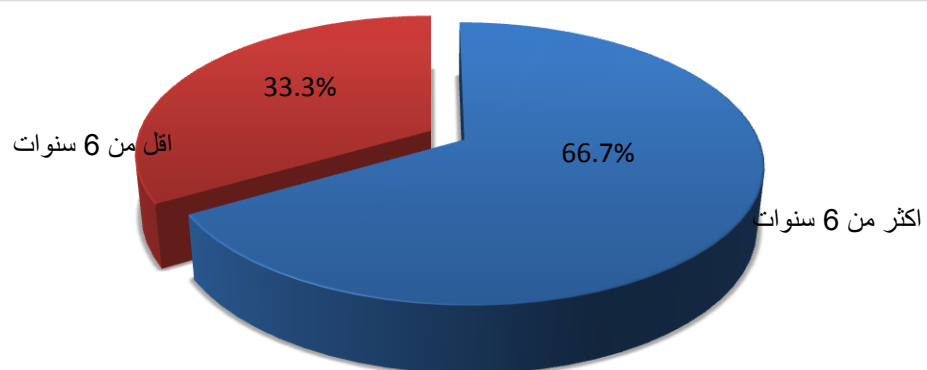
1-العمر عند التشخيص :

لقد تبين من خلال هذه الدراسة أن أعمار المرضى الذين أثبت لديهم التهاب كبد مناعي ذاتي تراوحت أعمارهم بين تسعة أشهر وحتى (12سنة) ووسطياً كانت 6.8 سنة .

ووجد أن حوالي ثلثي المرضى كانت أعمارهم أكثر من (6سنوات)أي أن المرض أكثر شيوعاً بعد عمر 6 سنوات .

ويوضح الجدول التالي ما سبق :

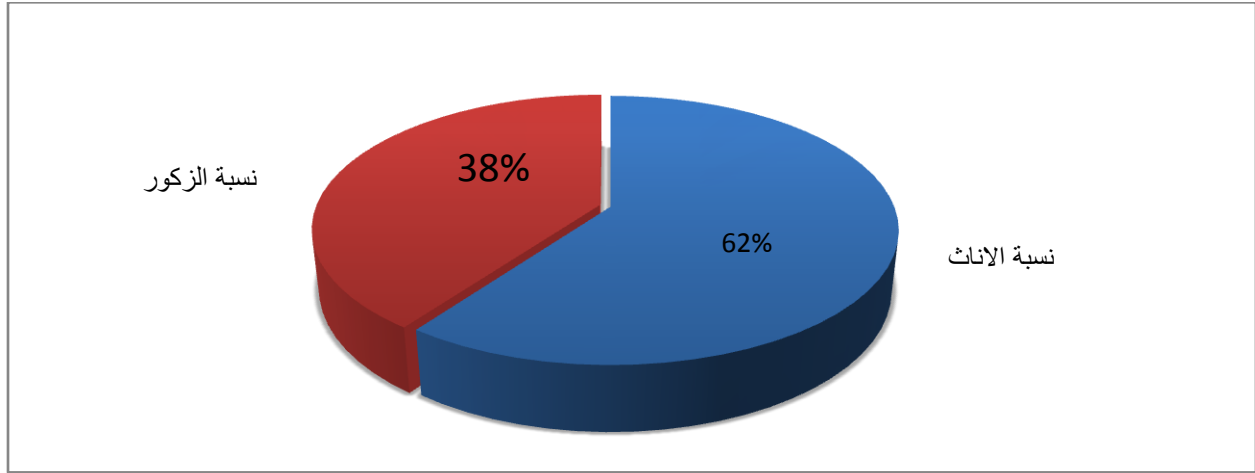
العمر عند التشخيص	عدد المرضى من 60	النسبة المئوية
>6 سنوات	20	33.3%
<6 سنوات	40	66.7%



2تواتر حدوث المرض حسب الجنس :

لقد لوحظ من خلال الدراسة سيطرة الإناث بين مرضى التهاب الكبد المناعي الذاتي ,حيث كانت نسبة المرضى الإناث تشكل ثلثي الحالات (62 %). كما يبين ذلك الجدول التالي :

الجنس	عدد المرضى من	النسبة المئوية
	60	
ذكور	24	% 38
إناث	36	% 62



3-المدة بين بدء المرض والتشخيص :

تراوحت الفترة ما بين بدء المرض ووضع التشخيص ما بين 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 .

4-نماذج التظاهرات السريرية :

لاحظنا من خلال هذه الدراسة أن الأعراض السريرية لدى مرضى التهاب الكبد المناعي الذاتي كانت موزعة ضمن ثلاث أنماط :

A. النمط الأول :راجع العدد الأكبر من المرضى (30مريضا) 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 6أشهر ووسطيا 3 أشهر.

B. النمط الثاني :الذي تظاهر به المرض :راجع عدد من المرضى (24مريضا) أي بنسبة 40% ببء مخاتل لأعراض مبهمة تشمل تعب مترقي,صداع,قمه,فقدان وزن ,يرقان مديد .وكان يشخص التهاب كبد فيروسي بالحمة A ,امتدت الأعراض من شهرين حتى 9أشهر ووسطيا 4أشهر .

C. النمط الثالث للمرض :راجع هنا المرضى بأعراض اختلاطات فرط توتر وريد الباب كالنزف من دوالي المري وكان عدد المرضى (4) والحب (مريضن), والعدد الكلي 6 مرضى,أي شكلوا بنسبة 10% من الحالات, وكانت مدة الأعراض قبل التشخيص ,وهي أعراض التهاب كبد (يرقان مديد وتعب مترقي) من 2.5 سنة – حتى 3 سنوات

5- 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 من 1سم-

حتى 3سم تحت الحافة الضلعية ,وكانت الضخامة الطحالية ,تتراوح من 2سم – حتى 5 سم وبلغت في مرضى التشمع الكبدي بمعظم الحالات 3 سم .

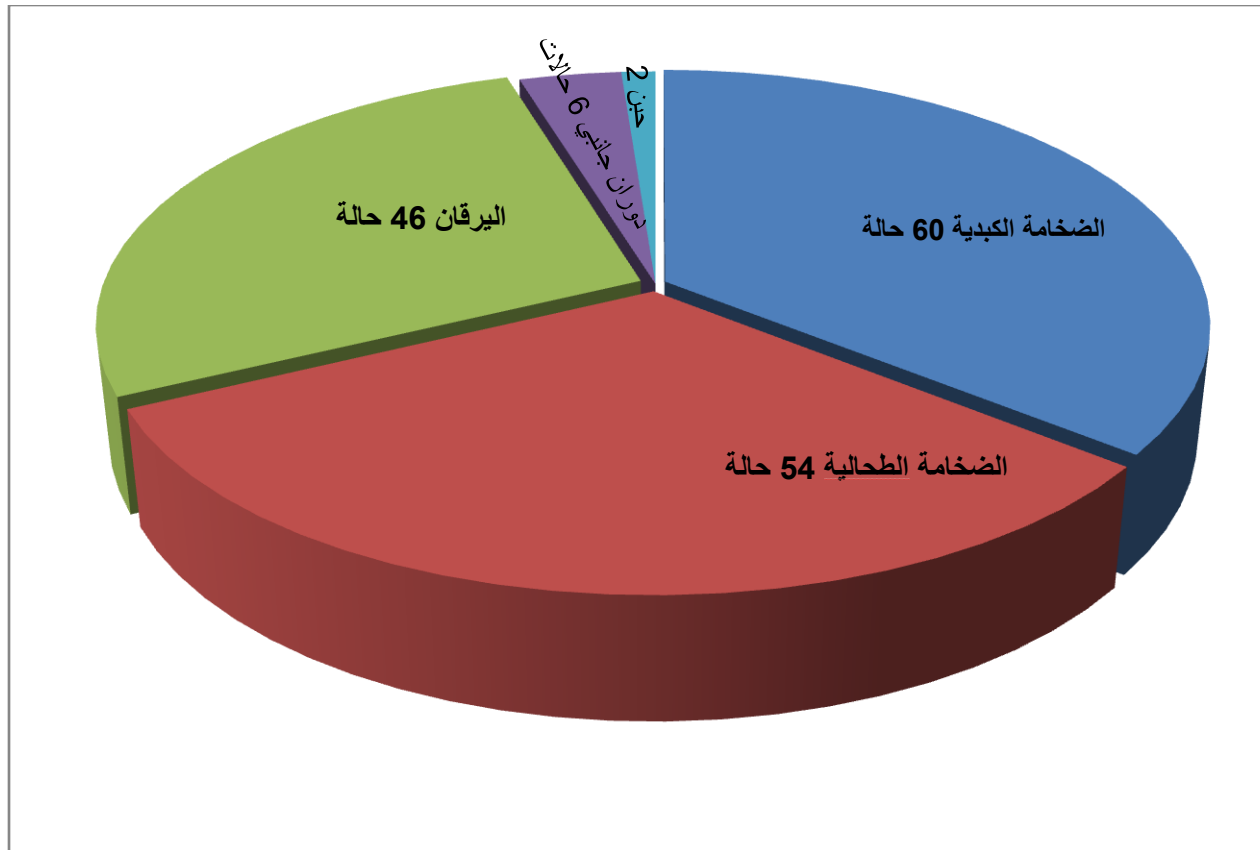
وجد اليرقان في نسبة هامة من المرضى (78%) وهذه العلامات الثلاث معا تشير لمرض كبدي غير نوعي .

من العلامات السريرية الملاحظة أيضا : الدوران الجانبي :الذي كشف في ستة 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 مفصليّة أو اندفاعات جلدية ,أو أي تظاهرات مناعية أخرى .

ويوضح الجدول التالي العلامات السريرية الملاحظة بالفحص السريري وتواتر كشفها :

العلامات السريرية	عدد الحالات من 60	النسبة المئوية
الضخامة الكبدية	60	100%
الضخامة الطحالية	54	90%
يرقان	46	78%
دوران جانبي	6	10%
حبن	2	3%



6-الموجودات المخبرية عند التشخيص:

الموجودات المخبرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
ارتفاع خمائر الكبد	60	100%
ارتفاع البيليروبين	46,8	78%
ارتفاع غاما غلوبولين	80	80%
نقص C3	12	20%
نقص الألبومين	12	20%

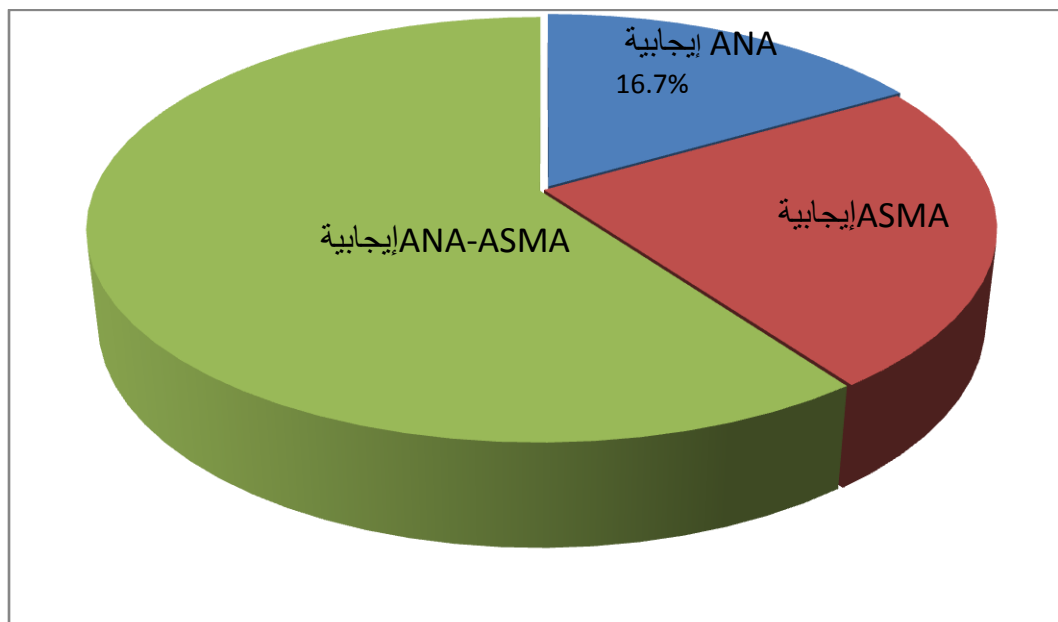
نلاحظ من الجدول أن الخمائر الكبدية كانت مرتفعة عند جميع المرضى بنسبة 100% من الحالات وقد تراوحت القيم بين (59-1880 وحدة دولية/لتر) عند التشخيص ,ووجد ارتفاع البيليروبين الكلي في 78% من الحالات ..

ولوحظ أيضا نقص C3 في 3/1 الحالات تقريبا وهذه العلامة ملاحظة في بعض الأمراض المناعية الذاتية الأخرى .

7- الدراسة المناعية الذاتية:

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

العمر	النسبة المئوية	عدد الحالات	الموجودات المخبرية المناعية الذاتية بالمصل
9 أشهر-2.5 سنة	16.7%	10	إيجابية ANA
1 سنة- 3 سنة	23%	14	إيجابية ASMA
2 سنة- 5 سنوات	60.3%	36	إيجابية ASMA-ANA معا



8- الدراسة التشريحية المرضية :

أجريت خزعة الكبد عند (50 مريض) عند وضع التشخيص وبقى (10) مريض لم يجرى لهم خزعة الكبد لأسباب تعود لرفض الأهل الخزعة وسوء الحالة العامة لدى بعض المرضى (قصور كبد صاعق, وحين).

بينت نتائج خزعة الكبد لدى هؤلاء المرضى وجود تشمع كبد عند (14 مريض) أي بنسبة 28% من المرضى وهذا هام من ناحية الإنذار النهائي وجدوى العلاج .

-وفي (36) مريضا كانت موجودات خزعة الكبد تبدي ملامح التهاب كبد مزمن فعال .

أبدت الخزعة الكبدية الموجودات التالية :

1-التهاب المسافة البابية وأرتشاحها بخلايا لمفية ومصورات .

2-تجاوز الصفيحة المحددة (نخرة قطعية)

3-نخر بالخلايا الكبدية بدرجات مختلفة .

4- 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	14	28%
التهاب كبد مزمن فعال	36	72.5%

المعالجة:

تتضمن خطة العلاج تطبيق الستيروئيد (البردينيزولون) بجرعة 2 مغ/كغ/يوم على ألا يتجاوز المقدار المطبق 60مغ/يوم حيث يطبق الستيروئيد لوحده .

مراحل العلاج :

- المرحلة الأولى :تم تطبيق البردينيزولون بجرعة 2مغ/كغ/يوم لمدة اربع اسابيع متتالية , فإذا لم تحدث الاستجابة خلال هذه الفترة (والتي تتجلى بانخفاض الخمائر الكبدية) لجأنا إلى إضافة الـ Azathioprin للعلاج الستيروئيدي .
- المرحلة الثانية :البدء بتخفيض البردينيزولون بعد أن تم الوصول بالخمائر الكبدية للنصف القيم عند التحليل الأولي, ثم البدء أولاً بالتحويل إلى جرعة 60مغ/م/2كل ثاني يوم ثم تخفيض البردينيزولون 5 مغ اشهر حتى الوصول إلى جرعة 5مغ /يوم .
- استمر العلاج بالبردينيزولون لمدة سنة تم خلالها مراقبة الخمائر الكبدية
- إيقاف المعالجة بالبردينيزولون في حال وجود خزعة كبد طبيعية مع خمائر كبد طبيعية .

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 (PT,PTT,ALB)
- زوال الأضداد المناعية حيث تم إعادة عيارها بعد الانتهاء (بعد سنتين) (10-13)

نتائج المعالجة:

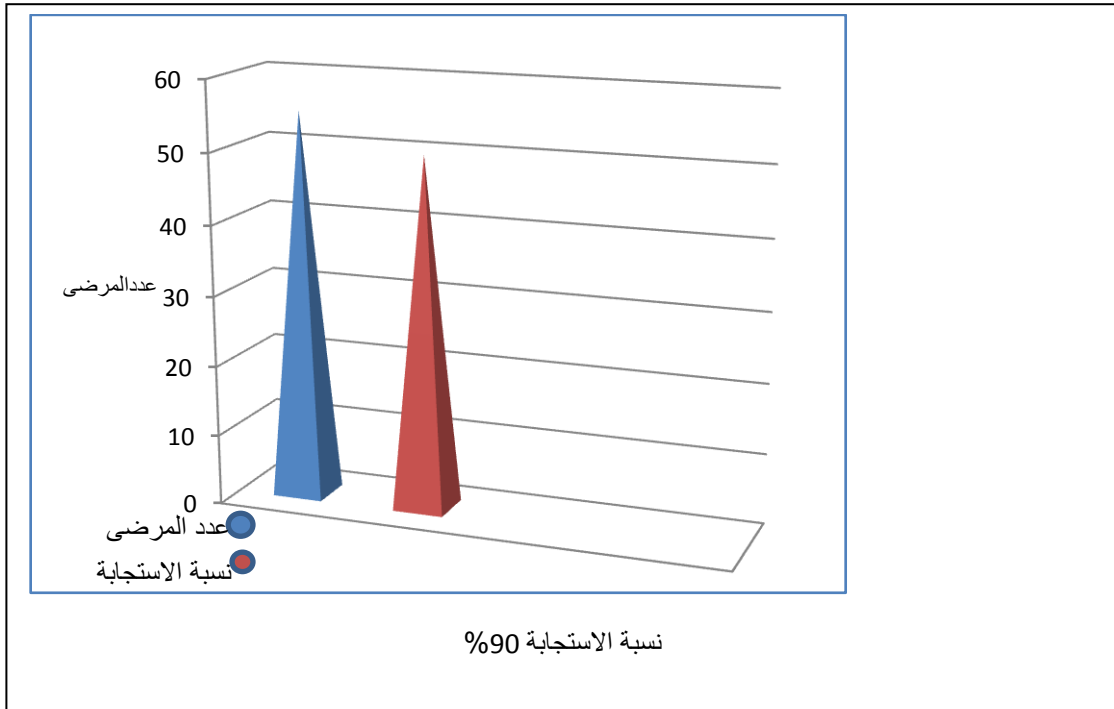
طبقت المعالجة على (55) مريض , وتم استبعاد خمس مرضى من الدراسة نتيجة الوفاة (نزف هضمي علوي صاعق , اعتلال كبدي دماغي)

بعد تطبيق الستيروئيد بجرعة 2مغ/كغ/يوم (60مغ/م2/يوم) حدثت استجابة تمثلت بإنخفاض خمائر الكبد الى نصف قيمتها الاولى عند 50 مريضا خلال مدة زمنية امتدت من أسبوعين وحتى 3 أسابيع كحد أقصى .

النتيجة:

هناك خمسة مرضى لم يستجيبوا لتطبيق البردنيزولون بالجرعة القصوى تم استبعادهم من الدراسة ,
المدة الزمنية التي حدثت خلالها الاستجابة :

عند (45) مريض حدثت الاستجابة خلال 3 أسابيع .
عند (5) مرضى حدثت الاستجابة خلال أسبوعين .

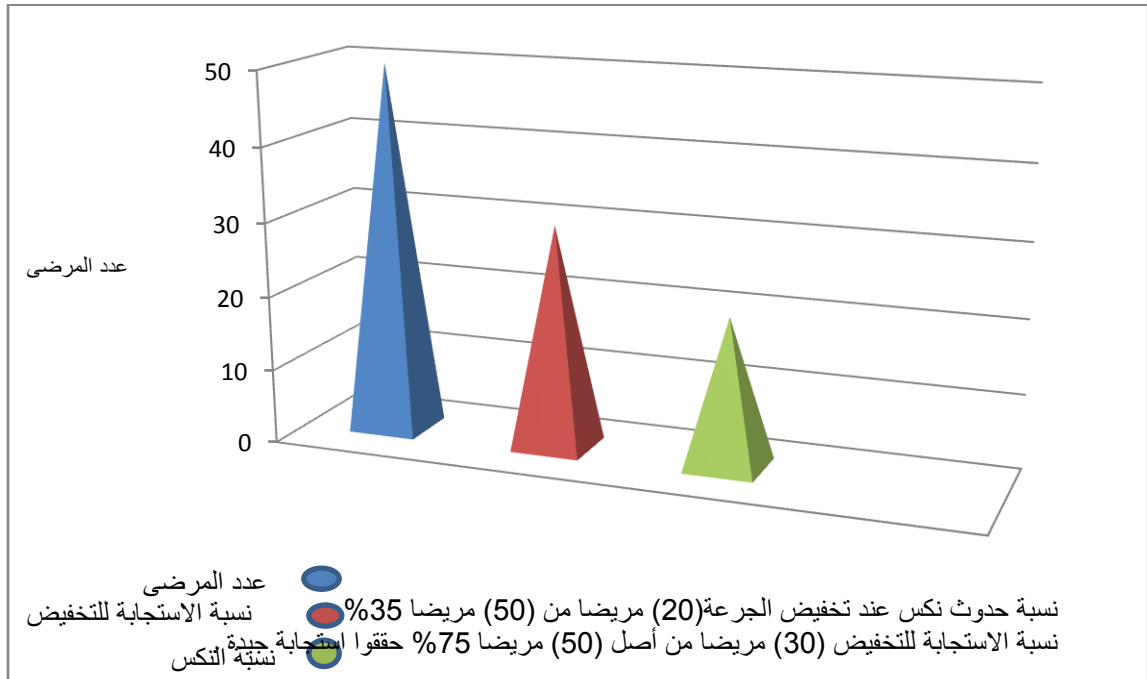


-عند المرضى الذين حققوا استجابة جيدة للعلاج (تمثلت بعودة الخمائر الكبدية إلى نصف القيمة المرضية الاولى بعد تطبيق البردنيوزولون بجرعة 2مغ/كغ/يوم).تم تحويل الجرعة إلى كل ثاني يوم بعد عودة الخمائر للطبيعي لمدة ستة اشهر مع جرعة صيانة , وذلك لتفادي التأثيرات الجانبية للجرعة اليومية .

النتيجة:

أثناء تخفيض جرعة البردنيوزولون لدى (50)مريضا والذين حققوا الاستجابة الجيدة :

- (30) مريض لم يطوروا نكس.
- (20) تتطور لديهم نكس.

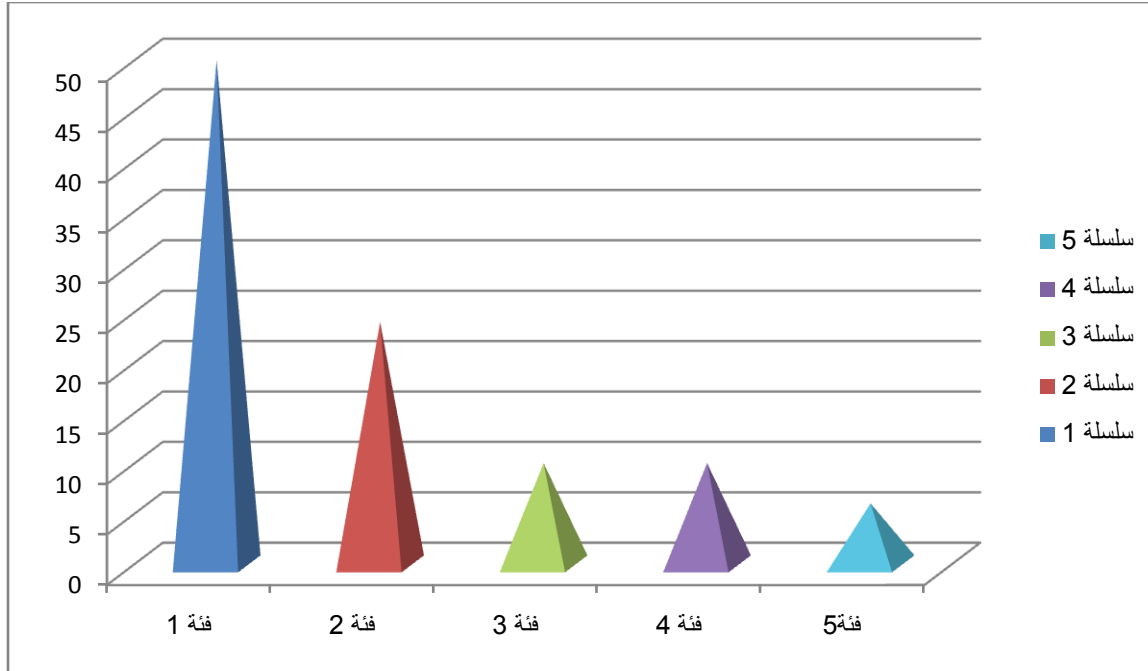


نتائج العلاج بالبردنيوزولون:

➤ تم تطبيق العلاج بالبردنيوزولون على (50) مريضا وكانت النتائج كالتالي :

- لدى (24) مريضا تحققت الاستجابة الجيدة وحافظ هؤلاء المرضى على الاستجابة الجيدة أثناء تخفيض الجرعة وكانت الاعمار 1سنة –5 سنوات.

- لدى (10) مرضى حدث نكس أثناء تخفيض جرعة البردنيزولون وكانت الاعمار 1سنة -3سنوات وذلك على جرعة 60مغ/م2 كل ثاني يوم .
- لدى (6) مرضى حدث نكس بعد إيقاف العلاج وكانت الاعمار 1سنة-2سنة وذلك على جرعة 5 مغ /يوم .
- لدى (10) مرضى فشل العلاج تماما في تحقيق أي استجابة وكانت الاعمار 9أشهر -2سنة.
- إن أهم التأثيرات الجانبية الملاحظة خلال المعالجة بالبردنيزولون هي سحنة كوشنغ والتي كانت مصدر قلق للأهل خلال الأسابيع الأولى من تطبيق العلاج اليومي بالبردنيزولون ولكنها لم تلاحظ عند تحول العلاج لجرعة كل ثاني يوم ,وهذا ما يجعل تطبيق العلاج المتناوب بالبردنيزولون (جرعة كل ثاني يوم) ضروريا لتخفيف التأثيرات الجانبية .



- 1 - عدد المرضى الذين طبق لديهم العلاج .
- 2 - عدد المرضى الذين حققوا استجابة جيدة (24 مريض).
- 3 - عدد المرضى الذين حدث لديهم نكس أثناء تخفيض الجرعة (10) مريض .
- 4 - عدد المرضى الذين فشل لديهم العلاج (10) مريض .
- 5 - عدد المرضى الذين حدث لديهم نكس بعد إيقاف العلاج (6) مريض.

➤ خزعة الكبد:

- أعيدت خزعة الكبد بعد سنة كاملة من العلاج عند (20) مريضاً فقط وذلك لمعرفة مدى حدوث تحسن بالموجودات التشريحية المرضية التي كانت موجودة بالخزعة الأولية وكانت أعمار الأطفال بين (سنة - 5 سنوات) .
- لاحظنا حدوث تحسن بالموجودات النسيجية على مستوى الرشاحة الالتهابية (stage) أما التليف (grade) فبقيت درجته ثابتة، وهؤلاء المرضى أبدوا استجابة جيدة للعلاج.

التحسن المخبري :

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

- 1 -عودة الخمائر الكبدية للقيم الطبيعية وكانت نسبة ذلك 90% من كافة المرضى .
- 2 -البيليروبين الكلي عاد للطبيعي أيضا في 72% من المرضى .
- 3 -الغاماغلوبيين عاد للطبيعي عند المرضى الذين حققوا استجابة جيدة وبقي مرتفعا عند المرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج .

➤ التحسن السريري :

كانت مشعرات التحسن السريري :

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

➤ خلاصة الدراسات العملية والنتائج:

أجريت هذه الدراسة في مشفى الأطفال بدمشق بين عامي 2014/11/1-2015/11/1 وشملت الدراسة (60) مريضا راجعوا المشفى وشخص لديهم التهاب كبد مناعي ذاتي ,كان الهدف من هذه الدراسة هو معرفة دور البردنيوزولون في علاج التهاب الكبد المناعي الذاتي بشكل مبكر لمنع حدوث الأختلاطات .

➤ لوحظ في السنوات الأخيرة ازدياد نسبة تشخيص المرض بسبب توفر الفحوصات المخبرية الضرورية وبسبب الانتباه لوجود هذا المرض أكثر من السابق .

➤ لوحظ سيطرة المرض عند الإناث (62%) من الحالات ونسبة شيوع المرض أكثر بالأعمار المتقدمة >6 سنوات .

- بلغت الفترة بين بدء الأعراض والتشخيص 5 أشهر ولوحظ أن هناك حالات حدث فيها تأخر شديد بالتشخيص وصل حتى 3 سنوات .
- إن الفحوص المخبرية الأساسية التي اعتمدنا عليها عند وضع التشخيص ومراقبة العلاج هي قيم الخمائر الكبدية وهي كانت مرتفعة عند 100% من المرضى عند وضع التشخيص , مع ارتفاع بالغاما غلوبولين عند 80% من المرضى .
- كانت نسبة التشمع بالخزعة الكبدية عند وضع التشخيص 28% .
- تم التركيز على عيار الأضداد المناعية في هذه الدراسة كوسيلة مؤكدة وكمشعر هام للإصابة المناعية الذاتية.
- عند تشخيص المرض لأبد من البحث عن أمراض مناعية ذاتية مرافقة ووفي دراستنا وجد (5) مرضى لديهم داء سكري . و(6) حالات فقر دم مناعي ذاتي . وحالتان لديهم داء زلاقي .

نتائج المعالجة :

- إن تطبيق البردنيوزولون حقق استجابة جيدة في 90 % من الحالات .
- كانت نسبة النكس بعد إيقاف البردنيوزولون 35%
- لوحظ حدوث تحسن نسيجي عند المرضى الذين أبدوا استجابة جيدة للعلاج .
- حدثت الوفاة عند(5) مرضى بسبب أختلاطات التشمع وتدهور الوظيفة الكبدية وهؤلاء المرضى لم يخضعوا للعلاج بسبب وجود نزف هضمي علوي.
- يبقى الإنذار من حيث تطور الإصابة النسيجية نحو التشمع بالمستقبل غير معروف لذلك يجب متابعة المرضى لفترة طويلة .

➤ دراسات مقارنة:

دراسة مقارنة (1) :

أجريت هذه الدراسة في جامعة AS-BS الأرجنتين (2005-2006) على 100 طفل مريض بالتهاب الكبد المناعي الذاتي :

في الدراسة الأرجنتينية	في دراستنا في دمشق	
10 سنوات	6.8 سنة (9 أشهر - 12 سنة)	العمر عند التشخيص
83.2%	62%	نسبة الإناث
		التظاهرات السريرية:
75.5%	50%	بشكل التهاب فيروسي حاد
12%	40%	البدء المخاتل
؟	10%	اختلاطات فرط توتر وريد الباب
		الموجودات بالفحص السريري:
63.3%	78%	يرقان
77.6%	100%	ضخامة كبد
40%	90%	ضخامة طحال
		الموجودات المخبرية:
62%	23%	إيجابية الأضداد SMA
34%	60%	إيجابية ANA+SMA
400 وحدة دولية/لتر	372 وحدة دولية/لتر	ALT وسطيا
>60 في 60% من المرضى	>60 في 60% من المرضى	PT
76%	90%	نسبة الاستجابة للعلاج
24%	12%	نسبة الفشل بالعلاج

دراسة مقارنة (2):

التهاب الكبد المناعي الذاتي عند الأطفال في دراسة أمريكية أجريت في MAYO
CLINIC في 2009-2010—عدد المرضى 52 مريض :

في الدراسة الأمريكية على 52 مريض	في دراستنا في دمشق على 60 مريض	
14.2 سنة	6.8 سنة (9 أشهر-12 سنة)	العمر عند التشخيص
54.5%	62%	نسبة الإناث
		التظاهرات السريرية المرضية:
53.2%	40%	التعب
29%	20%	الألم البطني
12.8%	10%	فقدان الوزن
		الموجودات بالفحص السريري:
59.6%	78%	يرقان
29.8%	100%	ضخامة كبدية
34%	90%	ضخامة طحال
10.6%	3%	الحنين
		الموجودات المخبرية:
3.7 غ/دل	3.4 غ/دل	الألبومين
14 ضعف الطبيعي	372 وحدة دولية/لتر	ALT وحدة دولية/لتر
72%	90%	الاستجابة للعلاج

References:

المراجع:

- 1-Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993; 18:998.
- 2-Homborg JC, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. Hepatology 1987; 7:1333.
- 3-Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010; 51:2193.
- 4-Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006; 354:54.
- 5-Frenzel C, Herkel J, Lüth S, et al. Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol 2006; 101:2731.
- 6-Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. Gastroenterology 1993; 105:1522.
- 7-Reddy KR, Colombel JF, Poulain D, Krawitt EL. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in autoimmune liver disease. Am J Gastroenterol 2001; 96:252.

8-Zauli D, Ghetti S, Grassi A, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. Hepatology 1997; 25:1105.

9-Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. Gastroenterology 2000; 119:310.

10-Krawitt EL. Sudden jaundice with isolated atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies. Ann Intern Med 1999; 131:796.

11-Treichel U, McFarlane BM, Seki T, et al. Demographics of anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies in autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1994; 107:799.

12-O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, et al. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48:550.

13-Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1999; 116:643.

- 14-Bridoux-Henno L, Maggiore G, Johanet C, et al. Features and outcome of autoimmune hepatitis type 2 presenting with isolated positivity for anti-liver cytosol antibody. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:825.
- 15-Philipp T, Durazzo M, Trautwein C, et al. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D. Lancet 1994; 344:578.
- 16-Umemura T, Zen Y, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Another cause of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010; 52:389.