پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال ۲۷، شماره ۱، صفحات ۵۳ تا ۵۶ (بهار ۱۳۸۲)

Original Article

بررسی شاخص‌های اپیدمیولوژیک و پاسخ به درمان بیماری هپاتیت اتوایمیون در بیمارستان آیت ا... طالقانی

دکتر رحیم آقازاده[۱]، دکتر مژگان فروتن[۲]، دکتر سعید شهراز[۳]

۱- دانشیار، بخش گوارش، بیمارستان آیت ا... طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- استادیار، بخش گوارش، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *هپاتیت اتوایمیون یک بیماری مزمن کبدی است که اگر زود تشخیص داده نشود و صحیح درمان نگردد در اکثر موارد منجر به ایجاد سیروز، نارسائی کبدی و مرگ بیمار خواهد شد. در مورد تنوع علائم بالینی، نوع ونحوه پاسخ به درمان این بیماری در ایران اطلاعات جامعی وجود ندارد. هدف از انجام این مطالعه توصیفی که بر روی پرونده ۳۱ بیمار مبتلا به هپاتیت اتوایمیون مراجعه کننده به بیمارستانهای آیت ا ... طالقانی و دی در شهر تهران انجام گرفته است، بررسی موارد فوق‌الذکر در نزد گروهی از بیماران ایرانی می‌باشد.*

مواد و روش‌ها: *پرونده‌های بیماران در دو بیمارستان فوق بین سالهای ۸۰-۱۳۷۸ به روش گذشته‌نگر بررسی شد. بیماران براساس معیارهای بین‌المللی گروه هپاتیت اتوایمیون وارد مطالعه شدند. امتیاز بالای ۱۵ به عنوان تشخیص قطعی در نظر گرفته شد. اطلاعات مورد نظر شامل اطلاعات دموگرافیک، شرح حال، معاینه فیزیکی، بررسی عملکرد کبد، الکتروفورز، تستهای سرولوژی، پاتولوژی، نوع و نحوه پاسخ به درمان جهت آنالیز آماری مورد استفاده قرار گرفت.*

یافته‌ها: *بیماران مورد بررسی شامل ۲۲ زن و ۹ مرد با میانگین سنی (± انحراف معیار) ۲±۳٤ سال بودند. شایعترین علائم بالینی خستگی، زردی و اختلال قاعدگی (در خانمها) بود. از بین اتوآنتی‌بادیها ASMA در ٥٤/۸٪ و ANA در ۳۸٪ موارد مثبت بود. بیوپسی کبد در ۲۲ بیمار انجام شد که ٦ نفر شواهد سیروز را در پاتولوژی نشان دادند. در بین بیماران غیر سیروزی، متوسط grade عدد ٦/٥ و متوسط stage عدد ۳ بود. بیشترین رژیم درمانی مورد استفاده پردنیزلون بعلاوه ایموران بوده است. پاسخ درمانی بر اساس علائم بالینی، AST، گاماگلوبولین و فعالیت هیستولوژی در نظر گرفته شد. متوسط مدت زمان لازم برای بدست آوردن پاسخ کامل یک سال و محدوده آن بین ۱۲ و ۲٤ ماه متغیر بود. شروع پاسخ به درمان و مدت زمان ایجاد remission در بیماران سیروزی طولانی‌تر از بیماران هپاتیت اتوایمیون بدون سیروز بود.*

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: *با توجه به بررسیهای اپیدمیولوژیک دیگر بنظر می‌رسد بیماران مبتلا به این عارضه در کشور ما از نظر مشخصات سنی و جنسی، علائم بالینی ونحوه پاسخ به درمان مشابه سایر کشورها می‌باشند. از نظر معیارهای سرولوژی در کشور ما با سایر کشورها تفاوت قابل توجه وجود داشته است که بنظر می‌رسد مربوط به اشکالات تکنیکی آزمایشگاههای ما و عدم وجود کیتهای مورد نیاز است. کاهش موفقیت در درمان بیماران سیروزی نسبت به افراد بدون سیروز نقش تشخیص زودرس هپاتیت اتوایمیون را یادآوری می‌نماید.*

واژگان کلیدی: *هپاتیت اتوایمیون، اپیدمیولوژی،درمان.*

مقدمه

هپاتیت اتوایمیون نوعی بیماری خود ایمن با علت ناشناخته می‌باشد که تشخیص آن با تعیین هیپرگاماگلوبولینمی، اتوآنتی‌بادیهای مربوطه در سرم، هپاتیت پری‌پورتال (interface hepatitis) در هیستولوژی و کنار گذاشتن سایر بیماریها مسجل می‌شود. شیوع آن در حدود

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

۱/۹ مورد در هر صد هزار نفر در سال برآورد شده است (۳-۱).افتراق این بیماری از نظر علائم بالینی، آزمایشگاهی و هیستولوژیک با سایر بیماریهای مزمن کبدی (ویروسی، متابولیک و ...) قدری مشکل می‌باشد. با توجه به مطالب فوق و اینکه اثبات این بیماری با کنار گذاشتن سایر بیماریهای مزمن کبدی ممکن می‌باشد اهمیت شناخت تنوع علائم بالینی و علائم آزمایشگاهی بیماری هپاتیت اتوایمیون مشخص می‌گردد.

در مطالعات مختلف پاسخ به درمان بیماری هپاتیت اتوایمیون حتی در مرحله سیروز جبران نشده (decompensated) با موفقیت بالایی همراه بوده است(۱،۲) لذا در این مطالعه سعی شده است علاوه بر ارزیابی پاسخ به درمان هپاتیت اتوایمیون، پاسخ به درمان سیروز ناشی از آن هم مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

مطالعه به صورت گذشته‌نگر بر روی ۳۱ بیمار مبتلا به هپاتیت اتوایمیون مراجعه کننده به درمانگاه کبد بیمارستان طالقانی و بیمارستان دی در شهر تهران در فاصله سالهای ۸۰-۱۳۷۸ انجام شده است.

معیارهای ورود به مطالعه

بر اساس معیارهای International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) امتیاز بین ۱۵ـ۱۰ به عنوان تشخیص احتمالی و بالاتر از ۱۵ تشخیص قطعی در نظر گرفته شده است(۳). قابل ذکر است بیماران مبتلا به سیروز ناشی از هپاتیت اتوایمیون که بیماری فعال (active) داشته‌اند نیز وارد مطالعه شده‌اند. [منظور از سیروز فعال وجود یافته‌های دال بر فعالیت بیماری در بافت‌شناسی (نکروز مولتی لوبولار،(interface hepatitis, bridging necrosis) یا در مطالعات آزمایشگاهی AST بیشتر از ۳ برابر نرمال) می‌باشد] (۱).

معیارهای خروج از مطالعه

بیماری بدون علامت، AST کمتر از ۳ برابر نرمال، سیروز غیر فعال، portal hepatitis، درمان قبلی، انسداد مجاری صفراوی، وجود ضایعه فضاگیر کبدی، مثبت بودن مارکرهای ویروسی و سایر مارکرهای مربوط به بیماریهای مزمن کبدی جزو موارد خروج از مطالعه به حساب می‌آمد.

بر اساس اطلاعات مندرج در پرونده تمامی بیماران پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات دموگرافیک، شرح حال، معاینه فیزیکی، آزمایشات شامل: شمارش سلولهای خونی، بررسی عملکرد کبد، تستهای سرولوژی ANA (anti nuclear antibody)، ASMA (anti smooth muscle anti body) و AMA (anti mitochondrial antibody) و الکترو فورز پروتئینهای سرم تکمیل شد. بررسی آسیب شناسی کبد بر اساس مرحله بندی (staging) و درجه‌بندی (grading) بیماران بر اساس modified HAI(Histologic Activity Index) صورت گرفت (٤). نمونه‌ها توسط پاتولوژیست ماهر بررسی شد. بیماران بطور متوسط در ٦ ماهه اول هر ماه و سپس هر ۲ ماه برای پیگیری مراجعه نموده که در مراجعات از بیماران در مورد بهبود علائم، مصرف دارو، عوارض دارو و احتمالاً قطع آن سؤال می‌شد و آزمایشات سلولی و آزمون عملکرد کبد هر ماه و آلبومین، زمان پروترومبین، گلوبولین و بیلی روبین هر ٦ ماه انجام می‌گرفته است.

پاسخ به درمان به صورت ذیل تعریف شده است: (۱،۲)

پاسخ کامل (complete remission) : از بین رفتن علائم بالینی، AST کمتر یا مساوی دو برابر نرمال، گاماگلوبولین نرمال، بهبود در فعالیت هیستولوژیک.

عدم پاسخ (failure) : افزایش AST یا سطح بیلی‌روبین (حداقل ٦٧ درصد مقدار قبلی)، بدتر شدن فعالیت هیستولوژیک.

عود(relapse) : افزایش سطح آنزیم به بیش از ۲ برابر سطح نرمال به دنبال یک پاسخ کامل.

یافته‌ها

از ۳۱ بیمار مورد بررسی ۲۲ مورد (۷۱٪) زن و ۹ مورد (۲۹٪) مرد بودند. متوسط سنی بیماران ۳٤ سال بود (۵۹-۱۵سال). از ۳۱ بیمار ۱۷ مورد هپاتیت اتوایمیون و ١٤ مورد سیروز به دنبال هپاتیت اتوایمیون داشتند. علائم بالینی بیماران در جدول شماره ۱ ذکر شده است. طیف علائم بیماران از بی‌علامتی و افزایش اتفاقی آنزیم در یک بیمار (۳/۲٪) تا علائم سیروز متغیر بوده است. خستگی (۸۳/۸٪)، زردی (۵۱/٦٪) و اختلال قاعدگی (۳٦/٦٪ خانمها) به ترتیب شایعترین علائم بالینی بودند. یک بیمار بدلیل عدم پریود به عنوان اولین شکایت مراجعه نموده که در پیگیری‌ها، آزمونهای کبدی افزایش یافته و متعاقباً هپاتیت اتوایمیون تشخیص داده شد. در دو مورد (٦/٤٪) نمونه کبد بطور اتفاقی حین اسپلنکتومی بدلیل تروما بدست آمده است که سیروز بدلیل هپاتیت اتوایمیون مطرح شده بود. در ۱ مورد (۳/۲٪) هپاتواسپلنومگالی اولین شکایت بیمار بوده است.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

متوسط زمان شروع بیماری تا تشخیص ۸ ماه بوده است که در محدوده زمانی از ۲ ماه قبل از مراجعه تا ٤ سال قبل متغیر بوده است. در ۹/٦٪ از بیماران یک بیماری همراه وجود داشته است (جدول۱).

جدول ۱- فراوانی علائم مختلف بالینی و بیماریهای همراه در بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون(تعدادو درصد)

علائم	تعداد (٪)	بیماری‌های همراه	تعداد(٪)
خستگی	۲٦(۸۳/۸)	هیپوتیروئیدی	۱(۳/۲)
زردی	۱٦(۵۱/٦)	دیابت	۱(۳/۲)
اختلال‌قاعدگی‌حاملها	۱٤(٦۳/٦)	درگیری مخچه	۱(۳/۲)
درد شکم	۱۲(۳۸/۷)	اگزوفتالمی بدون درگیری تیروئید	۱(۳/۲)
انتساع شکم	۱۱(۳۵/٤)	Sudden deafness	۱(۳/۲)
تب	٤(۱۲/۹)	آلوپسی	۱(۳/۲)
خارش	۳(۹/٦)		
درد مفاصل	۲(٦/٤)		

در این بیماران بررسی آزمونهای کبدی در اغلب موارد نشان دهنده اختلال در این تستها بوده است. در مورد یافته‌های آزمایشگاهی، شایعترین یافته گلوبولین بالای سرم می‌باشد. فراوانی اتوآنتی‌بادی‌های مختلف نشان داد، در بیماران ما شایع‌ترین اتوآنتی‌بادی ASMA می باشد (۵٤/۸٪) و ANA در ۳۸٪ افراد مشاهده شد. نمونه برداری از کبد در ۲۲ بیمار انجام شد (۸ نفر از بیماران با توجه به وجود علائم بارز سیروز مورد بیوپسی قرار نگرفتند و یکنفر حاضر به بیوپسی نشد). از ۲۲ بیمار بیوپسی شده، ٦ نفر (۲۷٪) در پاتولوژی یافته‌های سیروز داشتند. از نظر رژیم درمانی در اکثریت بیماران سیروزی و غیر سیروزی از ترکیب پردنیزولون بعلاوه ایموران استفاده شده بود و فقط در ۳ نفر از بیماران (۹/٦٪) پردنیزولون به تنهایی استفاده شد که در نهایت، این سه بیمار برای ایجاد پاسخ به درمان مجبور به استفاده از درمان ترکیبی شده‌بودند.

جدول ۲- مشخصات آزمایشگاهی و پاتولوژیک بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون، ۸۰-۱۳۷۸

متغیر	میانگین و انحراف معیار	محدوده تغییرات
(mu/ml)AST	۳۲۰±٤۳	٤۷-۱۹۰۰
(mu/ml)ALT	۳۱۰±٤۵	٤۸-۲۰۰۰
(mu/ml)ALKP	٤۵۰±٦۰	۹۰-٤۰۰
آلبومین سرم(gr%)	۳/۵±۰/۵	۲/۱-٤/۸
گلوبولین (gr%)	۳/۲±۱/۵	۰/۸-٤/۷
Grade پاتولوژیک	٦/۵±۲	۲-۱٦
stage پاتولوژیک	۳±۱	۰-٦

پاسخ درمانی در بیماران غیر سیروزی

در تمامی بیماران پاسخ کامل به درمان بطور متوسط ۳/۵ ماه پس از شروع درمان شروع شده ولی محدوده آن بین یک تا ۱۲ ماه متغیر بوده است. اکثریت بیماران (۸۰٪) بعد از یکسال درمان موفق به قطع داروها شده‌اند. در ۲۰٪ باقی‌مانده برای نگهداشتن بیمار در remission نیاز به ادامه درمان برای مدت ٤-۲ سال بوده است.

پاسخ درمانی در بیماران سیروزی

تمامی بیماران به درمان به صورت بهبود علائم بالینی و کاهش آنزیم زیر ۱/۵ برابر نرمال جواب داده‌اند. متوسط شروع پاسخ ٤/۵ ماه بود (٦-۱ماه). در مقایسه با بیماران غیر سیروزی در اکثریت بیماران برای نگهداشتن بیمار در فاز remission نیاز به مدت زمان بیشتر تجویز دارو بوده است که محدوده آن بین ۱٤-۵ ماه متغیر بود.

عوارض درمان:

عوارض درمان در ۵ بیمار مشاهده شد (۱٦/۱٪) که بصورت پان سیتوپنی در یک مورد، درد استخوانی در ۲ مورد و درد مفصل در یک نفر بوده است. بیمار مبتلا به پان‌سیتوپنی مورد سیروز بوده است که با قطع دارو پان‌سیتوپنی اصلاح و مجدداً با دوز کم، دارو شروع شد. یک بیمار در حین درمان (۵ ماه بعد از شروع درمان) دچار کیست در ناحیه دست شده که از نظر باسیل کخ مثبت بوده لذا درمان اتو ایمیون قطع و داروهای آنتی توبرکولوزیس تجویز شد و پس از اتمام دوره درمانی مجدداً درمان هپاتیت اتوایمیون صورت گرفت.

بحث

با توجه به بررسیهای اپیدمیولوژیک انجام گرفته در مورد بیماری هپاتیت اتوایمیون بنظر می‌رسد که بیماران مبتلا به این عارضه در کشور ما از نظر مشخصات سنی و جنسی مشابه مطالعات دیگر کشورها می‌باشند (۱،۵). از نظر علائم بالینی نیز علائم بیماران مبتلا در کشور ما با موارد مشاهده شده در سایر نقاط شباهت بسیار دارد(٦،۷). از نظر بیماریهای ایمیونولوژیک همراه در مطالعات مختلف شایعترین ارگان درگیر تیروئید می‌باشد. نتایج مطالعه ما در جدول یک آمده است. از نظر معیارهای سرولوژیک بین مطالعه ما و سایر مطالعات تفاوتهایی وجود دارد؛ از جمله این اختلافات در میزان درصد مثبت بودن ANA و ASMA می باشد که شیوع آن در کشور ما نسبت به سایر کشورها کمتر گزارش شده‌است. شاید علت

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

این اختلاف عدم دقت آزمایشگاهها در ارزیابی این آزمونها در ایران باشد. بدلیل در دسترس نبودن کیتهای آزمایشگاهی مربوط به anti LKM A6 (anti liver and kidney microsomal A6), و anti SLA (anti soluble liver Ag) در کشور در زمان مطالعه، مقدور به ارزیابی آنها و تعیین نمودن نوع هپاتیت اتوایمیون و بررسی شیوع انواع تایپ‌های آن در ایران نشدیم که امیدواریم با تهیه امکانات آزمایشگاهی بتوانیم این عیوب را رفع کرده و در آینده مطالعات جامعتری را ارائه دهیم.

از نظر پاسخ به درمان بنظر می‌رسد که میزان آن در کشور ما در حدود سایر کشورها باشد.نکته قابل توجه در این مطالعه بررسی پاسخ به درمان بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون بدون سیروز و سیروز بوده است که با این مطالعه بنظر می‌رسد بیماران غیر سیروتیک را بتوان با سهولت بیشتر در remission نگه داشت. همچنین شانس عوارض درمان در بیماران سیروتیک بالاتر می‌باشد.

شیوع سیروز به دنبال هپاتیت اتوایمیون در بیماران مطالعه شده حدود ۴۰٪ نسبت به سایر مطالعات که ۲۰٪ گزارش شده (۳) بالاتر بوده است که این مسأله ممکن است بدلیل دیر مراجعه کردن بیماران در کشور ما باشد. پس از درمان هپاتیت اتوایمیون متوسط زمان برای ایجاد remission در مطالعات مختلف ۳-۱ ماه و میزان پاسخ اولیه ۸۰٪ گزارش شده است (۲). اعداد بدست آمده در مطالعه ما تقریبا با این اعداد مطابقت دارد.

مقایسه پاسخ به درمان بیماران مبتلا به سیروز اتوایمیون و هپاتیت اتوایمیون بدون سیروز نشان می‌دهد که متوسط شروع پاسخ و مدت زمان ایجاد remission در بیماران سیروزی بیشتر می‌باشد. لذا با تشخیص به موقع هپاتیت اتوایمیون می‌توانیم گام مؤثرتری را در ایجاد پیش آگهی بهتر درمانی برداریم.

REFERENCES

1.Sliesenger MH, et al. Gastroenterology and Liver Diseases. 7th ed. New York: Saunders Co. 2002; 1265-74.

2. Rose BD, Rush JM. Up to date (monograph on CD-ROM). Version 10.3.

3. Schiff's Disease of the Liver. 8th ed. Kluwer Company. 1998: 919-33.

4.Roget M, Buti M, Allende E, Rodrigo MJ, Rodriguez JL, Esteban R, Guardia J. Clinical characteristics of chronic autoimmune hepatitis. Study of 51 cases. Ann Intern Med 1989; 6(1): 10-14.

5.Czaja AJ. Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. Med Clin North Am 1996; 80: 973-94.

6.Czaja AJ. Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis 1984; 4: 1-12.

7.Gordon SC. Diagnostic criteria, clinical manifestations and natural history of autoimmune hepatitis. In: Autoimmune Liver Diseases. 2nd ed. Amsterdam.1998: 343-60.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]