

« هیپاتیت اتوایمیون » AIH (Autoimmune Hepatitis)

** تعریف :

۱) هیپاتیت اتوایمیون یک بیماری مزمن کبدی است که اتیولوژی مشخصی ندارد و معمولاً علت بیماری ناشناخته است اما از دست دادن توپلاس فرد نسبت به آنی ژنیک می تواند علت این بیماری باشد.
به دلیل وجود hyperglobulinemia و حضور آنی های مایه در گردش خون بیمار، این بیماری جزو بیماری های اتوایمیون در نظر گرفته می شود.

۲) این بیماری ممکن است در کودکان و بالغین در تمام سنین مشاهده شود و فاکتورهای در بروز آن نقش دارند مانند فاکتورهای ژنتیکی و فاکتورهای محیطی و فاکتورهای ایمنولوژیک و بیماری در خانها سایتر است.

** طبقه بندی :

هیپاتیت اتوایمیون بر اساس نوع آنی های مایه موجود در گردش خون به دو نوع تقسیم می شود:

در نوع I یا فرم کلاسیک آنی های مایه زیر در گردش خون موجود است :

ANA (Anti Nuclear Ab)

ASMA (Anti smooth Muscle Ab)

AAA (Anti Actin Ab)

در نوع II آنی های مایه زیر در گردش خون موجود است :

ALKM₁ (Anti Liver kidney Microsome 1)

ALC₁ (Anti Liver cytosol 1)

در type I نسبت آنی ها ۳-۴ : ۱ و
در type II نسبت آنی ها ۸-۹ : ۱ است.

• 21-11 97. Y. •

* برای تشخیص هیپاتیت اتوایمون یک سیستم امتیاز دهی ساده شده (Simplified scoring system) وجود دارد:

(۱) اسکورینگ اتوآنتی بادی:

اگر تیتراژ ANA بالای $\frac{1}{40}$ باشد \leftarrow ۱ امتیاز مثبت
اگر تیتراژ ASMA بالای $\frac{1}{40}$ باشد \leftarrow ۲ امتیاز مثبت
اگر تیتراژ Anti LKM بالای $\frac{1}{40}$ باشد \leftarrow ۲ امتیاز مثبت
اگر تیتراژ Anti Soluble Liver Ag یا هر تیتراژی مثبت باشد \leftarrow ۲ امتیاز مثبت
به بیمار تعلق می گیرد.

(۲) اسکورینگ ایمونوگلوبولین:

اگر IgG بالای upper limit of normal باشد \leftarrow ۱ امتیاز
اگر IgG بیش از ۵ برابر upper limit of normal باشد \leftarrow ۲ امتیاز مثبت
به بیمار تعلق می گیرد.

(۳) اسکورینگ هیستوپاتولوژیک:

اگر یافته‌های مناسبت مطابق (Compatible) باشد (یعنی افزایش Mononuclear و ارتشاح لنفوسیت‌ها باشد در یافته‌ها) \leftarrow ۱ امتیاز
اگر یافته‌های مناسبت Interface hepatitis باشد \leftarrow ۲ امتیاز
مثبت به بیمار تعلق می گیرد.

(۴) رد هیپاتیت ویروسی و منفی بودن هیپاتیت‌های ویروسی ۲ امتیاز
را به بیمار اختصاص می دهد.

در تشخیص قطعی زمانی است که جمع امتیازات مساوی یا بیش از ۷ باشد
و تشخیص احتمالی زمانی است که جمع امتیازات مساوی ۶ باشد.

* ANA (Anti Nuclear Antibody)

- ۱) هدف از انجام این آزمایش شناسایی و اندازه‌گیری آنتی‌بادی علیه هسته در خون می‌باشد. ANA با روشهای مختلف مانند الیزا و ایمنو فلوئورسانس اندازه‌گیری می‌شود که در صورت استفاده از روش فلئورسانس به آن FANA (Fluorescent ANA) گویند. تیتراژ ANA تا $\frac{1}{16}$ طبیعی است.
- ۲) ANA برای تشخیص لوپوس (SLE) بسیار حساس است به طوری که حدود ۹۵٪ مبتلایان به این بیماری دارای نتایج مثبت می‌باشند اما بسیاری از بیماری‌های اتوایمیون دیگر نیز با ANA مثبت همراه هستند. لذا انجام آزمایشات تکمیلی برای تشخیص نوعی ضروری است.
- ۳) ANA در مواردی مانند اتوایمیون مزمن « (Autoimmune chronic hepatitis) مثبت است.

* ASMA (Anti smooth muscle Antibody)

- ۱) ASMA یا آنتی‌بادی ضد عضله صاف نوعی آنتی‌بادی ضد استرومایس علیه پروتئین اکسین می‌باشد. از روش الیزا و ایمنو فلوئورسانس جهت اندازه‌گیری ASMA استفاده می‌شود. تیتراژ ASMA تا $\frac{1}{16}$ طبیعی است.
- ۲) ASMA متداولترین آنتی‌بادی شناخته شده برای تشخیص CAH (Chronic Active Hepatitis) می‌باشد و در ۸۰-۷۰٪ مبتلایان وجود دارد. این بیماری احتمالاً منشأ اتوایمیون دارد.
- ۳) ASMA برای CAH احتمالاً منفی باشد و در بیماران مبتلای به عفونت ویروسی و بدخضی، MS و سیروز صفراوی اولیه نیز ممکن است مثبت شود اما تیتراژ ASMA در این بیماری‌ها اغلب پایین است در حالیکه در CAH معمولاً بیش از $\frac{1}{16}$ است.

* anti-LKM₁ (anti Liver kidney microsomal)
۱) آنتی بادی های ضد LKM₁ نوعی سافن سرولوژیک برای AIH نوع II می باشد که معمولاً بدون ظهور ASMA و ANA ظاهر می شوند. این آنتی بادی ها با یک توالی خطی کوتاه از آنتی پرن سیتوکروم منواکسی پرناز P450 2D6 واکنش می دهند.

۲) سطح آنتی بادی ضد LKM₁ ممکن است در مبتلایان به هیپاتیت مزمن C نیز بالا باشد.

۳) آزمایش به روش الیزا یا ایمونو فلورسانس انجام می شود.
مقدار ۲۵ Units و کمتر از آن منفی
۲۵/۱ - ۲۴۹ Units مشکوک
مقدار ۲۵ Units و بالاتر از آن مثبت در نظر گرفته می شود.

* AMA (Anti Mitochondrial Antibody)
۱) AMA یا آنتی بادی ضد میتوکندری نوعی آنتی بادی ضد سیتوپلاسمی علیه لیپوپروتئینی در غشاء میتوکندری است. با روش الیزا یا ایمونو فلورسانس اندازه گیری می شود. تیتراژی AMA اغلب بیشتر از ۱/۱ نمی باشد.

۲) آنتی بادی AMA در ۹۴ درصد مبتلایان به سیروز صفراوی اولیه یا سایر بیماری های خود ایمن کبد وجود دارد. AMA در مبتلایان به هیپاتیت مزمن فعال، کلساز نالشی از دارو، هیپاتیت حاد عفونی نیز مثبت می شود.

* anti-LC₁ (anti-Liver Cytosol)
* anti-SLA (anti-Soluble liver Antigen)
anti-LC₁ و anti-SLA بر علیه آنتی پرن های محلول در سیتوزل سلول های کبدی ساخته می شوند. این دو آنتی بادی سافن سرولوژیک AIH type II بوده و اختصاصیت بالایی

دارند و در واقع organ specific نیستند

#* تشخیص و افتراض حیثیت انوائیون :

- ۱) هیپاتیت‌های ویروسی شامل A, B, C, D, E, CMV و EBV همگی در تشخیص اختلالی قرار می‌گیرند.
- ۲) هیپاتیت انگلی: در هیستوپاتولوژی کبد در هیپاتیت اتوایمیون معمولاً ارتشاخ سلولی مونونوکلئرها یعنی پلاسماسلها و لنفوسیتها دیده می‌شود. در حالیکه در هیپاتیت انگلی تجمع PMN (پلی مورفونوکلئرها) داریم.
- ۳) بیماری کبدی همراه پالویوس: در لوپوش آنزیمهای کبدی کمند. بالا تنیست و آنتی بادی های ASMA و AMA کمتر دیده میشوند.
- ۴) هموگروماتوزیس: در این بیماری سطح فزی تین سرم و Transferrin Saturation بسیار بالا است.
- ۵) بیماری ویلسون (Wilson): در این بیماری سرولوپلاسمین سرم پایین و مس ادرار ۲۴ ساعته بالا است.

**** رمانِ حیاتِ انوائیوں :**

- ۱) درمان اساسی حیاتیات اتوایمیون با داروهای ضد التهابی بویژه پردنیزولون است. در صورت مقاومت به درمان از داروهای دیگری مانند
درازا تئوپیرین و «سیکلوسپورین» هم استفاده می‌شود.
۲) همیشه برای همه بیماران درمان ایمنوساپرسیو کاربرد ندارد.
۳) درمان در موارد زیر ضرورت دارد:
الف- سطح AST و ALT بیش از ۱۰ برابر نرمال باشد.
ب- سطح AST و ALT بیش از ۵ برابر نرمال و سطح IgG
بیش از ۲ برابر نرمال باشد.
ج- سطح AST و ALT بیش از ۲ برابر نرمال همراه با افزایش
IgG و علائم مانند زردی، ضعف و ...

در کودکان آنزیمهای کبدی ملاک نیست و با هر میزان آنزیم باید
درمان شوند.

«هیپاتیت دارویی» DILI (Drug Induced Liver Injury)

علت هازر بعد از موارد هیپاتیت حاد و زردی مصرف دارو است. یازدهم
کمتر علت هیپاتیت مزمن دارویی باشد.
اکثر داروها از طریق دستگاه گوارش جذب می شوند. بیشتر داروها
لیپوفیل و نا محلول در آب هستند. برای اینکه دارو مورد استفاده بدن
قرار گیرد باید به فرم محلول در آب تبدیل شود.
معمولاً متابولیسم داروها در کبد رخ می دهد. کبد طی ۳ مرحله
این کار را انجام می دهد:
۱) اکسیداسیون، احیاء و هیدرولیز دارو که اغلب توسط
سیتوکروم P450 انجام می شود.
۲) کونژوگ شدن دارو با گروهی قطبی مانند اسید گلوکوکورونیک،
سولفات، استات، گلیسین و گلیکواتینول
۳) انتقال دارو یا فرآورده دارویی به صفرا یا پلاسما

** مکانیسم هیپاتوتوکسی سید دارو
داروها با دو مکانیسم موجب آسیب کبدی می شوند:

- ۱) وابسته به دوز (Dose dependent) یا قابل پیش بینی (predictable)
- ۲) غیر وابسته به دوز (Non dose dependent) یا غیر قابل پیش بینی (non predictable) یا ایدیوسینکراتیک (Idiosyncratic)

ویژگی	وابسته به دوز	غیر وابسته به دوز
دوز دارو	با دوز مشخص موجب آسیب کبدی می شوند	دوز مشخصی از دارو در همه افراد آسیب کبدی ایجاد نمی کند
پیش بینی آسیب مثال	قابل پیش بینی استامینوفن	غیر قابل پیش بینی ایزونیازید - ریکتوفناک - هالوتان - فنی توئین
در حالت فاکتورها میزبان مانند رنگ، سن، جنس، های دوره نهفته مکانیسم	کمتر	بیشتر
افزایش آنزیمها	کوتاه (چند ساعت تا چند روز) نکروز های توسلوار	متغیر نکروز های توسلوار یا کلاستاتیک
	افزایش ALT و AST بسی از ALP	در حالت کلاستاتیک افزایش ALP بسی از ALT و AST

*** تشخیص هیاتیت دارویی ***
در حال حاضر هیچ تست Gold Standard برای تشخیص هیاتیت دارویی وجود ندارد و هیچ بیومارکر خاصی نیز نمی تواند هیاتیت دارویی را تشخیص دهد. همچنین هیچ بافت شناسی مشخصی که بتواند هیاتیت دارویی را مدد رمت تشخیص دهد موجود نیست.
بنابراین باید شرح حال دارویی کامل از بیمار گرفته شود. مصرف هورمون ها، عوارض غذای و سئل بیمار گفته شده است.