

ہیئت اتوائیمیون

مؤلفان:

دکتر مصطفی شفیعی

دکتر سید مؤید علویان

فوق تخصص گوارش و کبد

استاد دانشگاه علوم پزشکی بقیہ... (عج)

سرشناسه: علویان، مؤید، ۱۳۴۱ -
 عنوان و نام پدیدآور: هیاتیت اتوایمیون / مولف: مؤید علویان، مصطفی شفیعی
 مشخصات نشر: تهران: اردوان، آفرنگ، ۱۳۹۰.
 مشخصات ظاهری: ۱۲۸ ص: مصور، جدول.
 شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۱۰۱۷-۵-۷
 وضعیت فهرست نویسی: قیفا
 یادداشت: کتابنامه
 موضوع: هیاتیت مزمن فعال
 موضوع: کبد -- ایمنی شناسی
 موضوع: بیماری های خودایمنی
 شناسه افزوده: شفیعی، مصطفی، ۱۳۶۱ -
 RCAF848A/۸۲۴ع ۱۳۹۰
 رده بندی کنگره: ۶۱۶/۳۶۲۳
 رده بندی دیویی: ۲۵۲۳-۵۲
 شماره کتابشناسی ملی: ۲۵۲۳-۵۲

هر گونه استفاده از مطالب این کتاب
 با ذکر منبع بلامانع است.

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۱۰۱۷-۵-۷

ISBN: 978-600-91017-5-7

نام کتاب:	هیاتیت اتوایمیون
ناشر:	نشر اردوان
ناشر همکار:	نشر آفرنگ
نویسندگان:	دکتر مصطفی شفیعی، دکتر سیدمؤید علویان
ویراستار:	مینا میناپور
صفحه آرا:	سمیه نجاری
طراح جلد:	معصومه سعیدی
لیتوگرافی:	رامین
چاپ:	سپه
صحافی:	سپه
نوبت چاپ:	اول- پاییز ۹۰
تیراژ:	۱۰۰۰ نسخه



مرکز پخش: تهران، خیابان سیهبدقرونی، بالاتر از چهارراه طالقانی، نیش چهارراه شاداب، پلاک ۱۷۸

تلفن: ۷ و ۸۸۹۴۵۱۸۶ - ۸۸۹۰۷۱۵۴-۸۸۹۴۵۱۸۸ نمابر: ۸۸۹۴۵۱۸۸



فهرست

پیش‌گفتار	۷
مقدمه استاد	۱۰
فصل اول	۱۱
هیاتیت اتوایمیون؛ از آغاز تا امروز	۱۱
دوران ابتدایی: دهه ۱۹۴۰ تا ۱۹۵۰	۱۱
از هیاتیت لوپوئید تا هیاتیت اتوایمیون	۱۶
درمان‌های به کار رفته برای هیاتیت مزمن فعال اتوایمیون	۱۸
ویژگی‌های بافت‌شناختی هیاتیت مزمن فعال اتوایمیون	۱۹
هتروژن‌شده هیاتیت مزمن فعال	۲۱
ویژگی‌های ژنتیکی هیاتیت مزمن فعال اتوایمیون	۲۳
از آنتی‌ژن‌های هسته‌ای تا آنتی‌ژن اختصاصی کبد	۲۴
آنتی‌ژن‌های هسته‌ای	۲۴
آنتی‌ژن‌های ماهیچه صاف	۲۵
آنتی‌ژن LKM-1	۲۷
آنتی‌ژن انحلال‌پذیر کبد و لوزالمعده	۲۸
یک آنتی‌ژن اختصاصی کبد و مختص بیماری	۲۸
فصل دوم	۲۹
شناخت بیماری	۲۹
معیارهای تشخیص	۳۰
معیارهای بالینی	۳۰
معیارهای امتیازدهی	۳۲
اپیدمیولوژی	۳۴
پاتوژنز	۳۵
چرا هیاتیت اتوایمیون در زنان بیشتر دیده می‌شود؟	۴۲
تأثیر افزایش سن بر پاتوژنز هیاتیت اتوایمیون	۴۴
اینترلوکین-۱۷ (IL-17)	۴۵
تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی	۴۶
یافته‌های بالینی	۴۶
یافته‌های آزمایشگاهی	۴۷
شاخص‌های سرولوژیک	۴۹
ارتباط سن و بروز شاخص‌های سرولوژیک	۵۳
یافته‌های یافت‌شناختی	۵۳
بیماری‌های همراه	۵۶



۵۸	بیماران بدون علامت.....
۵۸	هیاتیت اتوایمیون خفیف.....
۶۰	معیارهای بیماری خفیف.....
۶۰	هیاتیت اتوایمیون حاد و فولمینانت.....
۶۲	سالمندان.....
۶۳	مردها و زن ها.....
۶۴	هیاتیت اتوایمیون در بیماران غیرسفییدیوست.....
۶۴	تفاوت های فنوتیپی در سطح جهان.....
۶۵	حاملگی.....
۶۵	خطرات و عواقب حاملگی.....
۶۷	اشکال ارثی.....
۶۷	طبقه بندی.....
۶۸	هیاتیت اتوایمیون نوع ۱.....
۷۰	هیاتیت اتوایمیون نوع ۲.....
۷۱	فرم های مختصر.....
۷۱	هیاتیت اتوایمیون آنتی بادی منفی.....
۷۲	همپوشانی با سیروز صفراوی اولیه (PBC).....
۷۳	همپوشانی با کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC).....
۷۴	فرم متغیر همراه با تظاهرات کلسناتیک.....
۷۴	هیاتیت اتوایمیون IgG-4.....
۷۵	کلانژوپاتی IgG-4.....
۷۵	هیاتیت اتوایمیون و هیاتیت C مزمن.....
۷۷	شاخص های پیش آگهی دهنده.....
۷۷	شاخص های آزمایشگاهی.....
۷۸	یافته های بافت شناختی.....
۷۸	وضعیت آنتی ژن لوکوسیت انسانی (HLA).....
۷۹	جنسیت.....
۸۰	نژاد.....
۸۲	شاخص های سرولوژیک.....
۸۳	شاخص مدل بیماری کبدی (MELD) End-Stage.....
۸۴	فصل سوم.....
۸۴	درمان.....
۸۴	چه کسی باید هیاتیت اتوایمیون را درمان کند؟.....
۸۴	آیا همه بیماران باید درمان شوند؟.....
۸۷	رژیم های درمانی.....



Hepatology Research Center for
Gastroenterology and Liver Disease

مرکز تحقیقات سراسری گوارش و کبد
مطالعات کبد و سراسری جیب، آلت بزرگ، روده

هیپاتیت اتوایمیون

۸۹	مکانیزم اثر داروها.....
۹۰	نتایج درمان.....
۹۱	عوارض جانبی داروها.....
۹۵	چگونگی پیگیری بیماران.....
۹۵	زمان قطع درمان.....
۹۷	فروکش کردن بیماری.....
۱۰۰	عود.....
۱۰۳	شکست درمان.....
۱۰۵	باسج ناکامل.....
۱۰۶	مسمومیت دارویی.....
۱۰۶	درمان های جایگزین.....
۱۰۸	سیکلوپورین A (CysA).....
۱۰۹	تاکرولیموس (FK506).....
۱۰۹	بودزونايد.....
۱۱۱	مایکوفنولات مافتیل (MMF).....
۱۱۲	اورسودنوکسی کولیک اسید (UDCA).....
۱۱۳	۶-سمرکاپتوپورین (6-MP).....
۱۱۳	۶-تیوگوانین (6-TG).....
۱۱۳	ریتوکسیمب (Rituximab).....
۱۱۴	راپامایسین (Rapamycin).....
۱۱۴	متوتروکسات (MTX) و سایر داروها.....
۱۱۵	پیوند کبد.....
۱۱۶	فصل چهارم.....
۱۱۶	راهنمای درمان در بیماران خاص.....
۱۱۶	هیپاتیت اتوایمیون با تظاهر حاد شدید یا فولمینانت.....
۱۱۷	کودکان.....
۱۲۰	سالمندان.....
۱۲۰	پيامدهای درمان سالمندان.....
۱۲۱	درمان های کمکی پیشگیرانه در سالمندان.....
۱۲۲	پیوند کبد بیماران سالمند.....
۱۲۳	درمان مردان و زنان.....
۱۲۳	حاملگی.....
۱۲۴	بیماری خفیف.....
۱۲۸	References.....





پیش‌گفتاور

هیپاتیت اتوایمیون یا خودایمن، که در ابتدا با عنوان هیپاتیت مزمن فعال (CAH) یا هیپاتیت فعال مزمن (ACH) و اسامی مختلف دیگر شناخته شد، اولین بار در اواخر دهه ۱۹۴۰ مورد توجه کلینیکی قرار گرفت؛ هرچند که به احتمال فراوان، هیپاتیت فعال مزمن (CAH)، پیش از این هم مشاهده شده بود و به عنوان یک عفونت پایدار ویروسی تخریب‌کننده کبد در نظر گرفته می‌شد.

عنوان جدیدتر و در عین حال بحث‌برانگیز هیپاتیت لوپئوئید، در سال ۱۹۵۶، بر مبنای مثبت شدن آزمایش L.E Cell به نوعی بیماری اطلاق شد که بر درگیری چندسیستمی و اختلالات ایمنولوژیک بیماری تأکید داشت. از همان توصیفات اولیه‌ای که از بیماری شده، درگیری زنان جوان به شکل برجسته‌ای مورد اشاره قرار گرفته است.

هیپاتیت اتوایمیون (AIH) اولین بار در سال ۱۹۶۵ به عنوان یک واژه توصیفی مورد استفاده قرار گرفت. آنتی‌بادی‌های مشخصه بیماری و به صورت مشخص ANA، ASMA، ALKM-1 و از اوایل دهه ۱۹۶۰ مورد شناسایی قرار گرفتند. این اتوآنتی‌بادی‌ها هم‌اکنون نیز به صورت گسترده برای تشخیص مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما ارتباطشان با پاتوژنز بیماری هنوز مشخص نشده و جست‌وجوی درازمدت برای یافتن یک اتوآنتی‌ژن اختصاصی برای کبد و بیماری تاکنون ناموفق بوده است.

اثر بخشی درمان سرکوبگر ایمنی درازمدت با پردنیزولون و آزانوپرین در دهه ۱۹۶۰ مورد اثبات قرار گرفت و از آن زمان تاکنون به عنوان درمان استاندارد هیپاتیت اتوایمیون باقی مانده است. پیشرفت‌های سریع و بزرگی که در زمینه درمان بیماری، بر مبنای مطالعات بالینی کنترل‌شده دهه‌های ۷۰ و ۸۰ میلادی در ایالات متحده و انگلیس ایجاد شد، در سال‌های بعد سرعت کمتری گرفت و هنوز سؤالات فراوانی درباره درمان مناسب هیپاتیت اتوایمیون بدون پاسخ باقی مانده است. درمان‌های سرکوبگر ایمنی امیدبخش جدیدی منتظر مقایسه رسمی با درمان‌های استاندارد فعلی می‌باشند و از سوی دیگر هنوز ابهامات فراوان و در عین حال مهمی درباره جزئیات کاربرد درمان‌های استاندارد وجود دارند. هیپاتیت اتوایمیون، مانند بسیاری دیگر از بیماری‌های خودایمنی با آل‌های





HLA خاص و به ویژه B8، هاپلوتاایپ DR3 و همین‌طور DR4 ارتباط دارد.

این بیماری یکی از بیماری‌های خودایمونی مبهمی است که با وجود اینکه تقریباً به صورت اختصاصی یک اندام را درگیر می‌کند، به وسیله واکنش‌های ایمنولوژیک با اتوانتی‌ژن‌های غیراختصاصی آن اندام شناسایی می‌شود.

در ایران، در سال‌های اخیر شاهد جهش فوق‌العاده سریعی در زمینه تولید مقالات مرتبط با بیماری‌های کبدی و به خصوص هپاتیت‌های ویروسی بوده‌ایم، با این حال جست‌وجویی ساده در بانک‌های مقالات علوم پزشکی انگلیسی و فارسی به‌خوبی نشان می‌دهد که هپاتیت اتوایمیون در میان پزشکان فوق‌تخصص گوارش و کبد و محققان و پژوهشگرانی که به طور تخصصی در این زمینه فعالیت می‌کنند، تا حد زیادی مهجور مانده و به نسبت هپاتیت‌های ویروسی بسیار کمتر به آن توجه شده است.

حتی اگر بخواهیم ریشه این موضوع را به آمار بسیار کمتر مبتلایان به این بیماری در مقایسه با عفونت‌های ویروسی کبد نسبت دهیم، باز هم تعداد مقالات منتشرشده نویسندگان ایرانی درباره هپاتیت اتوایمیون، خیلی کمتر از حدی است که توجیه‌کننده این اختلاف باشد.

از سوی دیگر تاکنون راهنمای جامعی نیز درباره هپاتیت اتوایمیون به زبان فارسی منتشر نشده است و کتاب پیش‌رو شاید بتواند ضمن برطرف کردن این کمبود، تا حدی نیز زمینه‌ساز ایجاد علاقه به این بیماری در میان محققان و پژوهشگران ایرانی باشد.

ایده اولیه تألیف این کتاب، در بهمن‌ماه سال ۱۳۸۸ و پس از نگارش پایان‌نامه دوره پزشکی عمومی نگارنده، که موضوع آن به هپاتیت اتوایمیون اختصاص داشت، شکل گرفت و پس از آن با تشویق‌ها و پیگیری‌های مکرر استاد بزرگوار، جناب آقای دکتر علویان، عملی شد تا در نهایت و در قالب فعلی در اختیار جامعه علمی پزشکی ایران قرار گیرد.

در تألیف این کتاب از به‌روزترین و معتبرترین منابع و راهنماهای موجود درباره این بیماری، که تا آخرین روزهای تابستان ۱۳۹۰ (سپتامبر ۲۰۱۱) در اختیار بود، استفاده شده است. آخرین روش‌های تشخیص بیماری و نیز استراتژی‌های جدیدی که در سال‌های اخیر، برای درمان هپاتیت اتوایمیون در کودکان، سالمندان، بیماران حامله و مبتلایان به بیماری خفیف مورد توجه قرار گرفته





است، از جمله مباحثی می‌باشند که در این کتاب به تفصیل به آن‌ها اشاره شده است.

هر چند که نگارنده دقت فراوانی برای کاهش اشتباه و خطا در نگارش اثر حاضر به خرج داده است، تردیدی نیست که این کتاب، هنوز دچار اشتباهات، کمبودها و نقایصی می‌باشد که از چشم و ذهن او دور مانده است و از این رو، نویسنده تذکر و یادآوری این اشتباهات و کمبودها را از سوی خوانندگان و پژوهشگران گرامی، لطفی بزرگ در حق خود می‌داند.

در پایان بر خود لازم می‌دانم که بار دیگر از حمایت‌ها و مساعدت‌های استاد گرانقدر جناب آقای دکتر علویان، و نیز کمک‌های بی‌دریغ جناب آقای دکتر مجتبی عراقی، که بدون لطف ایشان دسترسی به بسیاری از منابع مورد استفاده، مقدور نبود، مراتب تشکر و سپاس خود را اعلام دارم. همچنین باید از کمک‌های دیگر استادان و دوستانی که در مسیر آماده‌سازی این اثر به نگارنده به شکل‌های مختلف یاری رسانده‌اند، از جمله خانم دکتر مهتاب شعبانی، جناب آقای یاشار بینش‌پور، دکتر رضا رواسی‌زاده، مهندس حمیدرضا کشاورز، مهندس مسعود شفیعی، خانم دکتر محدثه شفیعی و جناب آقای مهدی عاشور، سپاسگزاری نمایم و امیدوارم که این کتاب بتواند قدم کوچکی در راه پیشبرد دانش، در کشور عزیزمان ایران باشد.

مصطفی شفیعی؛ آبان‌ماه ۱۳۹۰

m.shafiei@brcgl.com



Hajar Amirul Ummah Center for
Gastroenterology and Liver Disease
مركز تخصصات جوارح هاضمه و کبد
در شهر هجره و الکرامه

مقدمه ایستاد

هیپاتیت اتوایمیون

هیپاتیت اتوایمیون از جمله بیماری‌های مغفول کبدی است که متأسفانه در بسیاری از موارد در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود. این شرح به طیفی از بیماری‌های کبدی اطلاق می‌شود که می‌تواند در مراحل مختلف و به اشکال گوناگون تظاهر یابد.

تجربه این جانب در طول ۲۰ سال اخیر نشان داده است که توجه پزشک به وجود این بیماری در تشخیص افتراقی علل بیماری‌های کبدی غیرویروسی حائز اهمیت است.

این کتاب به همت دکتر مصطفی شفیعی تهیه شده است. از زحمات ایشان و همچنین ویراستار و ناشرین محترم تشکر می‌نمایم.

سیدمؤید علویان

آبان‌ماه - ۱۳۹۰

تهران