



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة المنارة - كلية الصيدلة

التهاب الكبد المناعي الذاتي

Autoimmune Hepatitis

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

إعداد:

دانية برو

ميرنا ميهوب

إشراف:

د. ربا سلمان

2021-2022

الإهداءات

أهدي تخرجي إلى:

تعجز الكلمات عن شكرك وتقديرك على كل ما فعلته معي طوال حياتي ومهما كتبت من حروف لن أستطيع
أن أوفيك حقك شكرا لقلبك الكبير

(أبي الغالي)

إلى من حضنتني بقلبها قبل ذراعها...إلى من كانت رفيقة دربي في حياتي...إلى من ساندتني ووجهتني وماتزال
إلى الآن السند لي...إلى من تحلو الحياة بقربها...

(أمي الغالية)

إلى رفيق الروح...إلى من كان الداعم الأكبر لي...شكرا ع ثقتك بنجاحي ودفعي نحو الأفضل..

(شريك العمر سليمان)

نبض حياتي ومصدر سعادتي التي لاتحلو الحياة إلا بوجودهم...إلى عزوتي وعزائي وسندي في أوقات الحرج...
شركائي في وقت سعاتي..إلى مصدر قوتي

أخواتي(مي-مايا-مياس-هيا)

إلى زينة حياتنا وبهجتها...إلى الابتسامة التي تغدق عليّ الأمل..

(صغيرتي ألين)

إلى من كانوا اخوة وسند...إلى من يفرحون لفرحي ويحزنون لحزني..

(أصهرتي علي محمد _ علي غانم)

إلى من كانت صيدليتها مفتوحة لي..إلى من كانت لي بمثابة الأم.. شكرا لك من القلب

(الصيدلانية رحاب خليل)

إلى من قضيت معهم أجمل الأوقات..لكم مني كل الحب والإخلاص... إلى صديقات الدرب

(فرح عثمان-رشا بله- لجين مبارك- دانية برو- دانا يماني-آلاء حماد- لين علي- آيه الأحمر- نور

اسماعيل...)

إلى من أشرفت على مشروعنا وقدمت لنا الدعم والمساعدة ... شكرا لك على عطائك الكبير..

(الدكتورة ربا سلمان)

إلى من دعمتنا وساندتنا.. إلى منارتنا وقوتنا... العميدة الاغلى على قلوبنا

(الدكتورة كنده درويش)

إلى من بذلوا جهودهم لمساعدتنا وإلى من سعوا لإنارة طريقنا... إلى من غمرونا بالحب والنصيحة والتوجيه والإرشاد.. (دكاترتي)

د.منهل يوسف - د.ديمة محمد - د.نعى حسن - د.عفر زريقي-د.فيصل رضوان-د.محمد هارون -
د.فاتن الشب- د.هلا بركات- د.صفاء دلا- د.وهاد إبراهيم- د.مايا الخطيب- د.علاء أحمد

إلى من احتضنتنا في جنباتها... جامعتي العزيزة نحن بالنسبة لك دفعة ومرت وأنتي بالنسبة لنا منارة شامخة
وخلدت في ذاكرتنا...

(جامعة المنارة)

إلى كل من شاركني هذا المشوار وكل من مر في حياتي وكان له أثر... إلى كل أحبتي وأصدقائي... شكرا
لكم

الصيدلانية ميرنا ميهوب

إلى من كان معي في وحدتي سعادتي حزني قلقي، مجيب دعواتي قاضي حاجاتي يامن تعود له سكينه قلبي
وراحة بالي، لك الحمد حين البدء وحين الختم.

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات أهدي تخرجي إلى من كان نور دربي ونخري ومن علمني دون انتظار
من كان عوناً كي أصل إلى ما أنا عليه، اللهم عن كل قطرة عرق نزلت من أبي سعياً لرزقنا فارفع بها درجته
في الجنة وحرّم عليه حر الآخرة يا كريم

لم يبقى للآخرين ما يقدموه لي فإن والذي قد فعل كل شي

أبي الغالي

إلى ضلعي الثابت سندي في الحياة إلى من أتقدم بالشكر لها أولاً و أخراً إلى من كانت سبباً لوصولي إلى ما
أنا عليه ، إلى من كانت مصدرًا لتفاؤلي وابتسامتي الدائمة نور عيني ...إلى الركن الذي يحمي ظهري والاكتمال
الذي لا يعوض إلى حبيبتي عند الحب و صديقتي عند المزاح ونجمتي وقت العتمة وحيدة قلبي وكل البشر في
وحدتي...إلى أمي مأمني و أمانني وإيماني وأمتي يستحيل الزمان أن يأتي بمثلك دمت لي شيئاً جميلاً لا ينتهي

أمي الغالية

إلى نور عيني إلى سندي في هذه الحياة يامن تقاسمت معهم أجمل أيام حياتي وأجمل ضحكاتي إلى من
بوجودهم أشعر بالأمان والطمأنينة والقوة

أخوتي إياد وأسامة

إلى من كانت لحزني دواء ولضحكتي سببا إلى من كانت سندا لي في كل الأوقات إلى من وقفت معي بأيام
حزني قبل أيام فرحي إلى أختي التي لم تلدها أُمي إلى صديقة المواقف قبل الأعوام إلى من أستطيع أن أصف
قلبي بشكل دقيق عندما أنغمس بالحديث معها أعظم هدية أعطاني هي الله دمت لي شيئا جميلا لا ينتهي

لبنى شريقي

إلى من قضيت معها أجمل أيامي شريكة الضحكات إلى من كانت صديقتي ومعلمتي التي ساندتني ودعمتني
في كل الأوقات بكل حب

هبة بوجي

إلى سندي أخي الذي لم تلده أُمي زميلي المستقبلي الذي أفخر به

ابن عمي تيم

إلى من أرى التفاؤل بأعينهم والسعادة في ضحكاتهم إلى فراشات قلبي

أولاد خالي تالا وتيا

إلى من أجد عندها الطمأنينة والراحة إلى صديقتي وأختي وشريكة أيام

آلاء أنوس

إلى من تشاركت معهم أجمل الأوقات والضحكات والأيام بطوها ومرها إلى من سيبقى أثرهم في قلبي

آية جودي دانا بانا بدور تمارا فرح تالا رشا

إلى أصدقائي في الطفولة وأخواتي في الكبر إلى مصدر سعادتي وتفاؤلي إلى من قضيت معهم أجمل أيامي

عبير راما آلاء

إلى من قدمت لنا الدعم في كل الأوقات والتي لم تتوقف عن مساعدتنا صاحبة الفضل الكبير في إعدادنا لهذا المشروع لك كل الشكر والامتنان

الدكتورة ربا سلمان

إلى من كانت قدوة لنا إلى من كانت يد العون لنا في كل الأوقات عميدة كليتنا

الدكتورة كندة درويش

إلى من تشاركت معنا أجمل أيام دراستي إلى شريكتي في المشروع

ميرنا ميهوب

الصيدلانية دانية برو

الفهرس

1.1	مقدمة ولمحة عن المرض.....	1
2.1	الإمراضية.....	3
3.1	التظاهرات السريرية.....	6
4.1	التشخيص.....	11
5.1	العلاج.....	18
6.1	خاتمة.....	34
7.1	لمراجع.....	35

جدول الاختصارات الواردة

AIH	التهاب الكبد المناعي الذاتي
Treg	الخلايا التائية التنظيمية
TNF	عامل نخر الورم الفا
PSC	التهاب الأفتية الصفراوي
PBC	التليف الصفراوي الأولي
IgG	أضداد من النوع G
ALT	ألانين أمينو ترانسفيراز
AST	أسبارتات ترانساميناز
IBD	التهاب الأمعاء
COVID-19	متلازمة كوفيد

- خلاصة

التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH) هو أحد أمراض الكبد المزمنة، التي تظهر في الغالب عند النساء، وهي ناتجة عن آليات المناعة غير المنتظمة التي لم يتم تحديدها بوضوح بعد. بناءً على مجموعة من المعايير السريرية والمخبرية، ابتكرت مجموعة AIH الدولية نظام تسجيل في عام 1993. تم تعديل النظام في عام 1999 وأثبت فائدته لكل من الأغراض التشخيصية والبحثية. تتناول هذه المراجعة السمات السريرية والمناعية والنسجية لهذا الكيان.

التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH) هو أحد أمراض الكبد المزمنة الناتجة عن آليات المناعة غير المنتظمة والتي لم يتم تحديدها بوضوح بعد. يعتمد التشخيص على مجموعة من النتائج السريرية والمصلية والنسجية. من الناحية السريرية، غالبًا ما تصاب به النساء أكثر من الرجال ويمكن رؤيته عند كل من البالغين والأطفال. تم العثور على الإيجابية المصلية للأجسام المضادة الذاتية في معظم الحالات. من الناحية النسجية، تتكون النتائج النموذجية من التهاب مزمن حول الباب، والباب، والتهاب فصيصي مزمن مع خلايا بلازما بارزة. يستجيب معظم مرضى AIH للعلاج المثبط للمناعة. تُعد زراعة الكبد خيارًا علاجيًا صالحًا لمرض الكبد في المرحلة النهائية الناتج عن AIH، حيث قد يتكرر الإصابة بمرض الكبد المناعي في الكبد في الكبد المزروع.

– **Abstract**

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic liver disease, mostly seen in women, caused by dysregulated immune mechanisms that are not yet clearly defined. Based on a combination of clinical and laboratory criteria, AIH Group International devised a scoring system in 1993. The system was modified in 1999 and has proven useful for both diagnostic and research purposes. This review addresses the clinical, immunological, and histological features of this entity.

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic liver disease caused by dysregulated immune mechanisms that has not yet been clearly defined. Diagnosis is based on a combination of clinical, serological and histological findings. Clinically, it is more common in women than in men and can be seen in both adults and children. Seropositivity for autoantibodies is found in most cases. Histologically, typical findings consist of chronic periportal, pyloric, and chronic lobular inflammation with prominent plasma cells. Most AIH patients respond to immunosuppressive therapy. Liver transplantation is a valid treatment option for end-stage liver disease caused by AIH, as autoimmune liver disease may recur in the liver in the transplanted liver

التهاب الكبد المناعي الذاتي

Autoimmune Hepatitis

1.1 مقدمة ولمحة عن المرض:

AIH هو أحد أمراض الكبد الالتهابية التقدمية والذي يصيب في الغالب الإناث في منتصف العمر مع احتمالية أن يصيب الأشخاص من جميع الأعمار. الطيف السريري لـ AIH واسع، ويتراوح من الأعراض الغائبة أو الخفيفة إلى الفشل الكبدي الخاطف. لا تزال مسببات AIH غير معروفة، ولكن يُعتقد أنها تحدث كنتيجة لاستجابة مناعية شاذة تجاه محفز غير معروف لدى مضيف حساس وراثيًا.

في حالة عدم وجود معيار ذهبي، يعتمد التشخيص على مجموعة من المعايير السريرية والكيميائية الحيوية والمرضية النسيجية. كان العلاج المثبط للمناعة هو حجر الأساس في العلاج منذ أول وصف للمرض في عام 1950 من قبل فالدنستروم. غالبًا ما يكون هذا العلاج ناجحًا في إنقاذ الحياة ويسمح عمومًا بالبقاء إلى متوسط العمر المتوقع. ومع ذلك، لا تزال هناك مجالات مهمة من الاحتياجات السريرية المسببة للأمراض غير ملبأة بما في ذلك البصيرة الأساسية في إمرضية المرض، والعلاج الأمثل، ومدة العلاج وبدائل العلاج لدى هؤلاء المرضى الذين لا يستجيبون لأنظمة العلاج القياسية.

نصيحة أساسية: التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH) هو اضطراب مزمن في الكبد مجهول السبب، يمكن أن يؤدي إلى فشل كبدي وموت مبكر إذا لم يتم علاجه. لا يوجد في AIH أي سمة مرضية وبالتالي يعتمد التشخيص على مجموعة من السمات المناعية والكيميائية الحيوية والنسجية جنبًا إلى جنب مع استبعاد أمراض الكبد الأخرى. بسبب عدم التجانس الكبير للمرض، قد لا يتم التعرف على AIH.

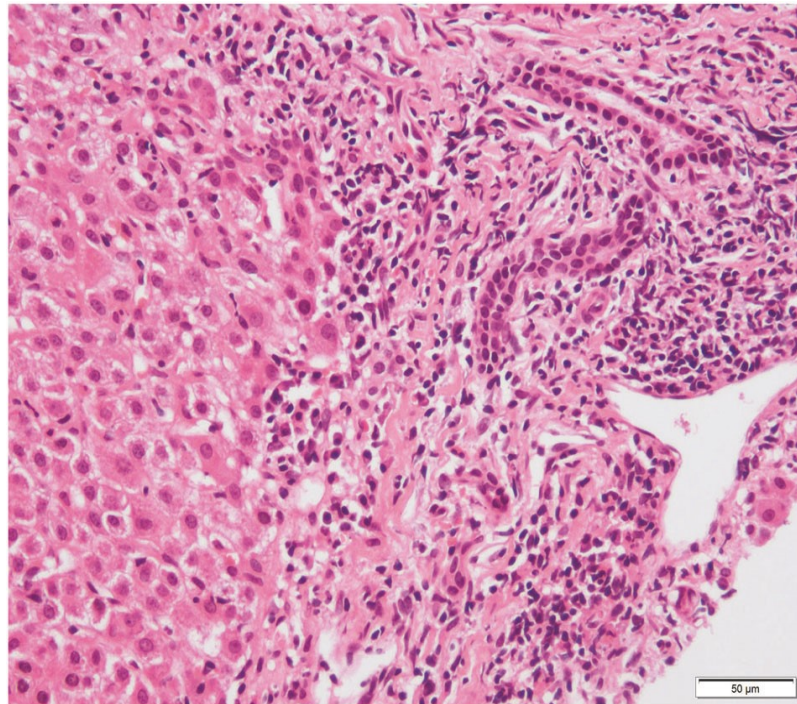
كان العلاج المثبط للمناعة هو حجر الأساس في العلاج. غالبًا ما يكون مثل هذا العلاج ناجحًا في إنقاذ الحياة. بالنسبة لمعظم المرضى، يشار إلى استمرارية العلاج مدى الحياة. بالنسبة للمرضى الذين فشلت جميع العلاجات لديهم، تظل زراعة الكبد خيارًا نهائيًا.

كان يان فالدنستروم أول من وصف شكلاً مزمنًا من التهاب الكبد عند النساء في عام 1950. في وقت لاحق، ارتبط المرض بأمراض المناعة الذاتية الأخرى وسمي "التهاب الكبد الذئبي" بسبب وجود الأجسام المضادة للنواة وخلايا الذئبة الحمامية. أدت هذه الملاحظات إلى فكرة أن أساس هذا المرض هو فقدان التحمل المناعي. تم تقديم مصطلح التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH) بمعناه الحالي بواسطة ماكاي وزملاؤه في عام 1965 عندما تم الاعتراف بمفهوم المناعة الذاتية في اجتماع دولي.

يُعرف الآن AIH على أنه مرض كبدي التهابي مزمن نادر نسبيًا يؤثر في الغالب على الإناث ويفترض فيه فقدان القدرة على التحمل ضد أنسجة الكبد. استنادًا إلى نوع الأجسام المضادة الذاتية في الدم، يمكن تقسيم AIH إلى نوعين: النوع 1 AIH، والذي يمكن تحديده بواسطة الأجسام المضادة للنواة (ANA) و / أو الأجسام المضادة للعضلات غير الملساء (SMA)، والنوع 2 AIH، الموجود غالبًا عند الأطفال ويتم تحديده بواسطة الأجسام المضادة ضد ميكروسومات الكبد من النوع 1 (antiLKM1) أو الأجسام المضادة ضد سيتوزول للكبد من النوع 1.

2.1 الإِراضية:

لا تزال مسببات AIH غير معروفة ولا تزال الأسئلة الأساسية المتعلقة بإِراضية المرض بحاجة إلى دراسة. يُعتقد عمومًا أن AIH يحدث عند مريض حساس وراثيًا كنتيجة لرد فعل مناعي مبالغ فيه تجاه الأنسجة الكبدية. يمكن أن تحدث مثل هذه الاستجابة عندما تكون استجابات الخلايا الليمفاوية الحساسة عالية وغير متناسبة مما يؤدي إلى تلف الأنسجة، أو بدلاً من ذلك، عندما يكون هناك خلل عددي و / أو وظيفي في الخلايا التائية التنظيمية (Treg) التي تتحكم في مثل هذه الاستجابات. يكون هنا المرض أكثر وضوحًا منه أثناء العلاج المستحث، حيث يتم ملاحظة الشفاء الجزئي.



الشكل 1: التهاب الكبد البيني في مريض مصاب بالتهاب الكبد المناعي الذاتي من النوع 1. تتسلل الخلايا الليمفاوية وخلايا البلازما إلى البوابة والمنطقة المحيطة بالبوابة؟

تم تحديد الحالات الالتهابية الغزيرة في القسم الأعظم إن لم يكن في جميع الأمراض المناعية، فقد كان من الصعب الحصول على دليل على وجود خلل أولي في الخلايا التائية المنظمة في غالبية هذه الأمراض. كانت Tregs المعزولة عند الأطفال والبالغين المصابين بالـ AIH مختلفة وظيفياً بشكل عميق، مما يشير إلى أن نقص Treg الكامن يلعب دوراً مساعداً في الإصابة بـ AIH.

أغفلت الدراسات الحديثة العثور على إعاقات Treg الوظيفية أو العددية لدى مرضى AIH، وبالتالي فإن السؤال حول ما إذا كان AIH ناتجاً عن خلل في التنظيم المناعي يستدعي مزيداً من التحقيق.

يجوز لآلية ثالثة غير متعارضة تتعلق بالتقليد الجزئي الذي تم اقتراحه كآلية يمكن من خلالها للعوامل الخارجية تحفيز استجابة مناعية ضد المستضدات الذاتية. قد تؤدي مثل هذه الاستجابة إلى تفاعل التهابي وقد تؤدي إصابة خلوية كبدية ناتجة عن إطلاق مستضدات أخرى مخفية سابقاً والتي قد تزيد من تغذية التفاعل الالتهابي. تشمل مسببات الأمراض الخارجية المتورطة في هذه العملية، من بين أمور أخرى، فيروس التهاب الكبد الوبائي C.

في الواقع، فإن antiLKM1 إيجابي المصل فيما يصل إلى 10٪ من مرضى التهاب الكبد C. تشمل المحفزات الأخرى المقترحة على فيروسات التغذية الكبدية الأخرى، بالإضافة إلى إصابة الكبد التي يسببها الدواء بسبب المضادات الحيوية (بما في ذلك نيتروفورانتون nitrofurantoin ومينوسيكليين minocycline) والستاتينات وعوامل مضادة لـ TNF.

Ref.	Year	Cases	Incidence/100000	Prevalence/100000
Toda <i>et al</i> ⁽¹⁴⁾	1997	496	0.8	.
Whalley <i>et al</i> ⁽¹²⁵⁾	2007	200	3.0	.
Werner <i>et al</i> ⁽⁹⁾	2008	473	0.85	10.7
Gronbæk <i>et al</i> ⁽⁷⁾	2014	1721	1.68	23.9
Gerven <i>et al</i> ⁽⁸⁾	2014	1313	1.1	18.3
Ngu <i>et al</i> ⁽²⁴⁾	2010	138	2.0	24.5
Delgado <i>et al</i> ⁽¹²⁶⁾	2013	100	0.67	11.0
Primo <i>et al</i> ⁽¹²⁷⁾	2004	13	1.37	11.61
Hurlburt <i>et al</i> ⁽¹¹⁾	2002	77	.	42.9

الجدول 1: دراسات حدوث وانتشار التهاب الكبد الوبائي

يرتبط التهاب الكبد بالوراثة، لكن لا توجد دراسات متوفرة بعد حول هذا الموضوع.

3.1 التظاهرات السريرية

يمكن أن تتراوح التظاهرات السريرية لـ AIH من الأعراض الخفيفة أو الشديدة إلى الفشل الكبدي الخاطف. ينبغي مراقبة AIH لدى جميع المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد، بحيث يمكن بدء العلاج المناسب دون تأخير. يعاني ما يصل إلى 40 في المائة من المرضى من التهاب الكبد الحاد، والذي يتميز بألم في البطن العلوي الأيمن، والتعب، واليرقان، وآلام المفاصل. ومع ذلك، يمكن رؤية مظهر خاطف أو مسار سريري فرعي طويل مع زيادة طفيفة في إنزيمات الكبد وأعراض غير محددة، مثل ألم المفاصل أو التعب، (الجدول 2).

قد تختلف المظاهر السريرية لـ AIH بين المجموعات العرقية. وهكذا، فإن المرضى غير القوقازيين (غالبيتهم من أصل أفريقي أمريكي) لديهم مرض أكثر حدة في العرض الأولي، ورد فعل أقل للعلاج المثبط للمناعة، ونتائج أسوأ عند مقارنة المرضى القوقازيين. تم العثور على معدلات أعلى من تليف الكبد عند المرضى من أصل إسباني مقابل القوقاز، ومعدل بقاء على قيد الحياة أسوأ بين الآسيويين.

AUTOIMMUNE HEPATITIS



Loss of Appetite



Right Upper Abdominal Pain

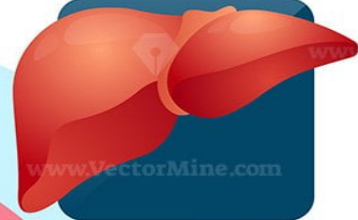


Abdominal Bloating

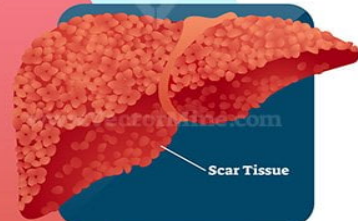


Spider Angiomas

Skin and Eye Jaundice

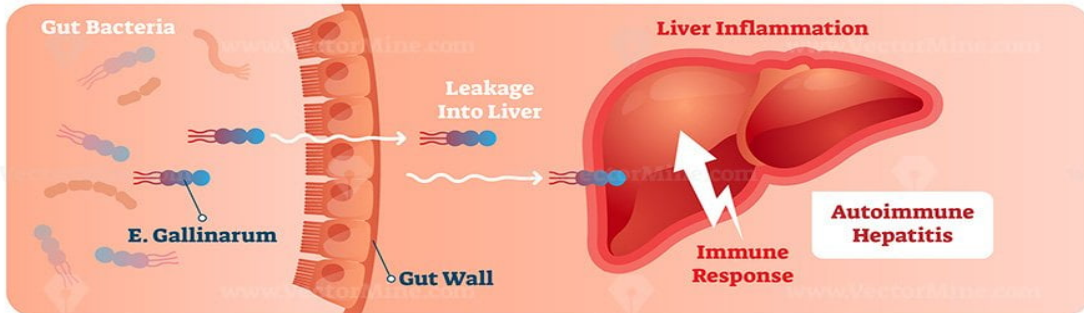


NORMAL LIVER



LIVER CIRRHOSIS

Autoimmune Hepatitis is a Chronic, Autoimmune Disease of the Liver that Occurs when the Body's Immune System Attacks Liver Cells Causing the Liver to be Inflamed



الشكل 2. أعراض الإصابة بـ AIH

أمراض المناعة الذاتية الأخرى شائعة عند ما يصل إلى 40% من مرضى AIH. وشملت، من بين أمور أخرى، أمراض الغدة الدرقية والسكري وأمراض الأمعاء الالتهابية والتهاب المفاصل الروماتيزمي. أظهرت دراسة حديثة أن مرض الداء الزلاقي أكثر انتشارًا بين مرضى AIH مقارنةً بالمرضى بشكل عام.

Acute hepatitis	
Chronic hepatitis	
Hepatomegaly	
Splenomegaly	
Spider naevi	
Palmar erythema	
Non specific symptoms:	
Tiredness	
Fever	
Loss of appetite	
Upper abdominal pain	
Arthralgia	
Extrahepatic autoimmune disease (most common mentioned):	
Thyroiditis	10%-23%
Primary biliary cirrhosis	10%-20%
Diabetes	7%-9%
Primary sclerosing cholangitis	2%-8%
Rheumatoid arthritis	2%-5%
Celiac disease	1%-2%

الجدول 2 العرض التقديمي والأعراض في التهاب الكبد المناعي الذاتي

- التظاهرات السريرية عند الأطفال

تثلي حالات الإصابة بمرض AIH للأطفال هم من AIH-1، والذي يظهر عادةً خلال فترة المراهقة، بينما يؤثر AIH-2 على الأطفال الأصغر سنًا، بما في ذلك الرضع.

نفس الغلبة الأنثوية الملحوظة عند البالغين تصادف عند الأطفال. ومع ذلك، فإن البداية الحادة تكون أكثر شيوعًا عند الأطفال، وهي الصورة السريرية الحالية فيما يصل إلى 67% من الحالات. يكون العرض الخاطف أكثر تواترًا في AIH-2، حيث يؤثر على ما يصل إلى ربع الحالات؛ حوالي 40% من أطفال AIH-1 و25% من أطفال AIH-2 تظهر عليهم أعراض خفيفة وغير نوعية.

على غرار البالغين، نادرًا ما يصاب الأطفال بعلامات وأعراض تليف الكبد وارتفاع ضغط الدم البابي. تم الإبلاغ عن أن المرض بدون أعراض نادر، ولكن وفقًا لتجربتنا، فإنه ليس نادرًا، وربما يعتمد ذلك على الممارسة المحلية لإجراء اختبارات الدم عند الأطفال الذين لا يعانون من أعراض، على سبيل المثال. قبل الجراحة الصغرى. وفقًا لمنشور حديث يصف المتابعة طويلة الأمد لـ 83 طفلًا مصابًا بمرض الكبد المناعي الذاتي، فإن 20% من المصابين بمرض الكبد المناعي الذاتي لم تظهر عليهم أعراض عند التشخيص، وربما يعكس ذلك التشخيص المبكر بسبب زيادة الوعي بالمرض.

يتأثر الأطفال المصابون بـ AIH-2 بشكل أكثر تكرارًا بالمظاهر الجلدية المناعية الذاتية المصاحبة مقارنة بالبالغين، غالبًا بالدهاق والتعلبة والتهاب الأوعية الدموية الجلدي والشرى. لوحظ نقص IgA الجزئي لدى 40% من مرضى AIH-2، في تجربتنا لا يرتبط بزيادة خطر الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي.

يعاني ما يصل إلى نصف الأطفال المصابين بمرض الإيدز عند التشخيص من تليف الكبد، مع وجود نسبة أقل في السلسلة الأحدث، مما يشير مرة أخرى إلى تحسن الوعي بالمرض والتشخيص المبكر. على غرار البالغين، ارتبط تشمع الكبد أثناء العرض بنتائج أسوأ في بعض السلاسل وليس كلها.

بالإضافة إلى ذلك، قد يكون لدى AIH سمات ركودية يمكن أن تشبه التهاب الأقنية الصفراوية المصلب الأولي (PSC) والتليف الصفراوي الأولي (PBC) وقد تم وصف التداخل مع هذه الأمراض في 10% و20% و2% و8% من الحالات على التوالي (الجدول 2).

حتى الآن لا توجد تعريف موحدة أو معايير تشخيصية لتداخل AIH مع PBC أو PSC. لا يزال النقاش حول ما إذا كانت هذه المتلازمات المتداخلة تمثل متغيرات لأمراض الكبد المناعية الذاتية الرئيسية أو السمات المميزة لكيان منفصل. يمكن أن يحدث وجود سمات أمراض مختلفة في وقت واحد وكذلك بالتتابع في كل شكل من أشكال المتلازمات المتداخلة. AIH و PBC هما أكثر أمراض الكبد المناعية الذاتية وصفًا. يمكن أن يساعد نمط التشوهات في الاختبارات المخبرية في تحديد أصل المرض. يوجد نمط كبدي في AIH، ونمط ركود صفراوي في PBC؛ بالإضافة إلى ذلك، فإن ارتفاع IgG هو سمة من سمات AIH، حيث توجد زيادة في IgM بشكل شائع في مرضى PBC.

نظرًا لعدم وجود نظام تسجيل مثبت جيدًا لتشخيص تداخل PBC-AIH، يتم تطبيق المعايير التي طورها Chazouillères et al بشكل شائع.

في تقارير مختلفة، تم وصف متلازمة تداخل AIH-PSC وتميزت بالإيجابية المصلية لـ ANA و / أو SMA، وفرط غاماغلوبولين الدم والتهاب الكبد السطحي، وجميع السمات النموذجية لـ AIH "الكلاسيكية" بالتزامن مع التغيرات الكيميائية الحيوية الصفراوية، والتي ترتبط في كثير من الأحيان بمرض التهاب الأمعاء، والتطور النسيجي إلى التهاب الأقنية الصفراوية المسد الليفي، وقلة الكريات البيض، وذمة السبيل البابي و / أو ركود الصفراء.

4.1 التشخيص:

يعتمد التشخيص على مزيج من السمات السريرية والمخبرية والتغيرات النسيجية بعد استبعاد الأسباب الأخرى لالتهاب الكبد.

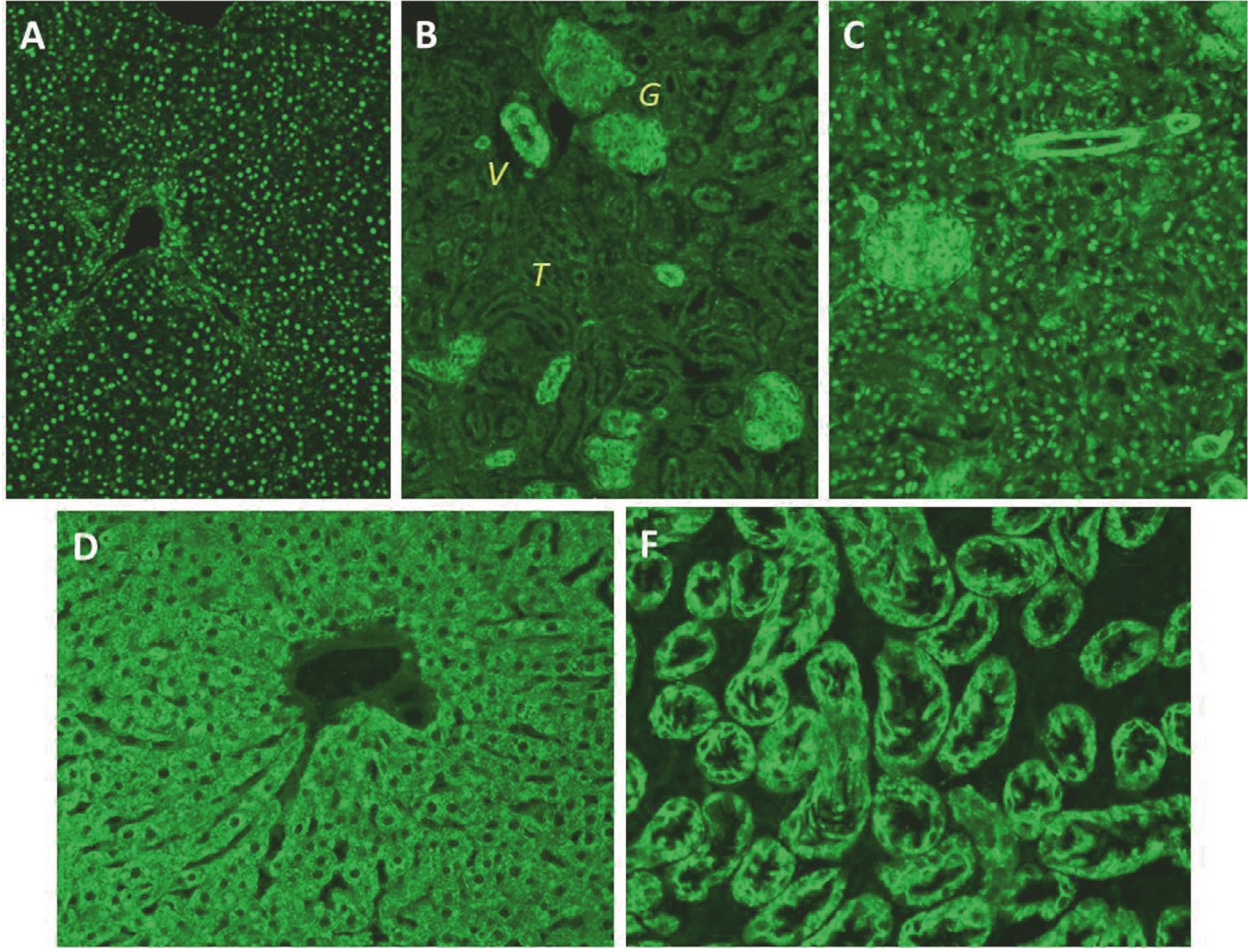
- التشخيص المخبري

ترجح الإصابة بـ AIH لدى مريض يعاني من ارتفاع في نشاط Alanineaminotransferase (ALT) و Aspartate Transaminase (AST)، وارتفاع الغلوبولين المناعي (IgG) G، وعتارات عالية من الأجسام المضادة المنتشرة، واختبارات المصل السلبية واستبعاد التهاب الكبد السام. ومع ذلك، لا يجب أن تكون جميع هذه النتائج المخبرية موجودة في مريض فردي.

ارتفاع مستوى IgG في الدم هو عرض شائع في AIH، ولكن يمكن العثور على مستويات IgG الطبيعية عند ما يصل إلى 30% من المرضى.

المرضى السليبيون للأجسام المضادة الذاتية - قد يكون بعض مرضى AIH في عرضهم الأولي سلبياً للأجسام المضادة الذاتية في الدم التي ترتبط عادةً بهذا التشخيص. قد يشكل إنشاء التشخيص الصحيح لـ AIH صعوبات ويتم إجراؤه عادةً على أساس الشذوذات الكيميائية الحيوية في مصل الدم "الالتهاب الكبدي" والنتائج المجهرية المميزة والأنماط الظاهرية لـ HLA. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون لديهم أجسام مضادة ذاتية أخرى في المصل مثل p-ANCA أو مستويات مرتفعة من IgG فقط.

قد يكون هناك مرضى آخرون يظلون بشكل مستمر سلبيين للأجسام المضادة ويحملون تشخيص التهاب الكبد مجهول السبب أو تليف الكبد. يعتبر التسبب المحتمل لأمراض المناعة الذاتية في بعض المرضى الذين يعانون من مرض الكبد مجهول السبب ذو أهمية علاجية لأنهم قد يستفيدون من العلاج المثبط للمناعة. علاوة على ذلك، في حالة الزراعة، قد يتكرر المرض في طعم الكبد مع ميزات AIH، مما يتسبب في مشاكل تشخيصية تفاضلية كبيرة، لا يدعم اكتشاف الأجسام المضادة في التشخيص فحسب، بل يصنف أيضاً بين النوع 1 والنوع 2. AIH 2.



الشكل 3: الأجسام المضادة الذاتية التي تم الكشف عنها عن طريق التآلق المناعي غير المباشر على أنسجة كبد القوارض.

- ماذا تظهر خزعة الكبد نسيجياً؟

عادة ما تكون خزعة الكبد ضرورية لتأكيد التشخيص، وتقديم التقييم النسيجي لشدة المرض واستبعاد الأسباب الأخرى لالتهاب الكبد. لا توجد معايير نسيجية فردية تثبت تشخيص AIH. كما أن التهاب الكبد السطحي (أو النخر الجزئي) هو السمة النسيجية المميزة لـ AIH وهو عملية تسلل التهابي وتآكل النسيج البرانشيمي الكبدي عند تقاطع السبيل البابي.

توجد عملية التسلل عند 84% 98% من المرضى، ولكن يمكن أيضًا رؤيتها عند المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الناتج عن الأدوية والفيروسات. تتكون التسريبات من خلايا النسيج المتوسطي الكبدية التي تحتوي على الخلايا الليمفاوية وخلايا البلازما وخلايا المنسجات التي تصاحب عادة هذه الخلايا. المرضى الذين يعانون من AIH المزمن عادة ما يكون لديهم خلايا بلازما متسللة في الواجهة وفي جميع أنحاء الفصيصة. خلايا البلازما ليست ثابتة، وندرة خلايا البلازما لا تستبعد بالتالي تشخيص AIH، قد تكون غائبة فيما يصل إلى ثلث المرضى.

في دراسة حديثة، يظهر تكوّن الشحوب والنجمية منبئات نسيجية لـ AIH عند مقارنتها بالسمات النسيجية النموذجية لالتهاب الكبد السطحي وخلايا البلازما.

في حالة الإصابة بمرض AIH الحاد الوخيم، يتميز نظام تسجيل IAIHG المبسط بأداء تشخيصي منخفض، حيث قد يكون لدى المرضى مستويات IgG طبيعية وأجسام مضادة سلبية. عند الأطفال، الدرجات التشخيصية الأصلية والمعدلة والمبسطة IAIHG ليست مناسبة، لأنها لا تسمح بالتمييز بين AIH وASC؛ علاوة على ذلك، فهم لا يعتبرون القيم الحدية المنخفضة لعيار الأجسام المضادة ذات أهمية في طب الأطفال.

لذلك، أصدرت الجمعية الأوروبية لأمراض الجهاز الهضمي والكبد والتغذية لدى الأطفال (ESPGHAN) في عام 2018 نظامًا للتشخيص التشخيصي للأطفال، والذي يتضمن تصوير الأفتنية الصفراوية، وقطع عيار الأجسام المضادة الذاتية المعدلة لعمر الأطفال، وقياس الأجسام المضادة المحيطة المضادة للعدلات النووية (بانا). تم التحقق من صحة النتيجة في مجموعة كبيرة من مستشفى King's College.

توصي إرشادات EASL والدول الناطقة بالألمانية بأن يخضع كل طفل مصاب بمرض AIH لفحص الأوعية الصفراوية من أجل استبعاد ASC. لا يتم تضمين تصوير الأوعية الصفراوية في إرشادات AASLD.

- معايير يجب أن تؤخذ في عين الاعتبار

يجب أن يأخذ كل من الطبيب وأخصائي علم الأمراض العوامل التالية في الاعتبار أثناء تقييم المرضى الذين لديهم تشخيص محتمل لـ AIH.

- اعتباره أحد أسباب أمراض الكبد لدى كل من البالغين والأطفال
- اعتباره أحد أسباب أمراض الكبد بغض النظر عن الأعراض السريرية: خاطف أو سريع الظهور أو مزمن
- النظر في بعض النتائج الديموغرافية: الجنس الأنثوي، في كل من الأطفال والسكان البالغين الحصول على دراسات مصلية للأجسام المضادة الذاتية
- استبعاد الأسباب الأخرى لأمراض الكبد حسب التاريخ والكيمياء الحيوية والإشعاعية والدراسات المصلية والجزئية.
- النظر في القضايا المركبة في مرضى التهاب الكبد الفيروسي.
- الموجودات النسيجية في خزعة الكبد: أ) الالتهاب البابي وحول البابي مع خلايا بلازما بارزة، ب) الدرجة والمرحلة.
- إذا كان ذلك متاحًا، يتم الربط مع الأنواع الفرعية لـ HLA.
- الاستجابة للستيرويدات أو غيرها من العلاجات المثبطة للمناعة.

• النظر في متلازمة التداخل في الحالات غير النمطية.



شكل 4. الفرق بين الكبد قبل وبعد الإصابة بالتهاب الكبد AIH

- دراسة النكس بعد زراعة الكبد

يمكن أن يتكرر AIH بعد زراعة الكبد وقد يسبب مشاكل تشخيص تفاضلية كبيرة. يعد نظام التسجيل الذي ابتكرته مجموعة دراسة AIH الدولية بشكل عام ذا قيمة محدودة في وضع الزرع.

تظهر متلازمة *de novo* AIH (هي سبب غير معتاد لحدوث خلل وظيفي في الكبد بعد الزراعة). في متلقي

زراعة الكبد الذين يتلقون طعاماً مثلياً (خفيفاً من نفس النوع) من الكبد لأمراض أخرى غير AIH.

يعد التشخيص الصحيح وإن كان صعباً إلا أنه ذو أهمية سريرية قصوى لاستراتيجية علاجية مثالية.

- تحديد مرحلة المرض

بسبب عدم وجود معيار ذهبي لتشخيص AIH، تم إنشاء أنظمة تسجيل النقاط التشخيصية الذي نشر عام 1993 ونقح، IAIGH نظام التشخيصي لالتهاب الكبد عند معظم المرضى، طور كأداة بحث لضمان إمكانية المقارنة بين مجموعات الدراسة.

على الرغم من درجة عالية من الحساسية (100%) والنوعية (90%)، فقد ثبت أن هذه المعايير غير عملية في الممارسة السريرية اليومية.

في عام 2008، أنتج IAIGH نظامًا مبسطًا لتشخيص AIH أقل تعقيدًا ويعزز قابلية التطبيق في الممارسة السريرية. يعتمد هذا النظام على أربع متغيرات: وجود الأجسام المضادة ومستوى تركيزها، تركيز IgG، السمات النسيجية النموذجية وغياب العلامات الفيروسية (الجدول 3)

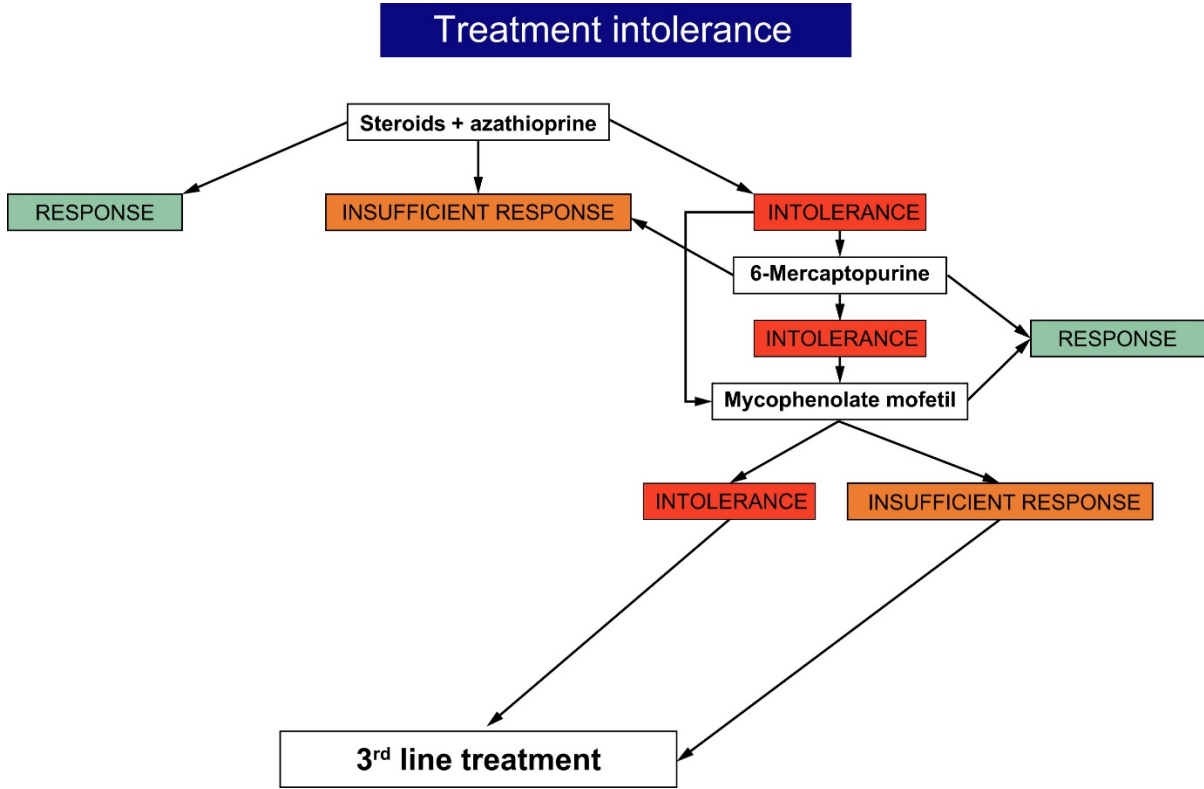
Variable	Cutoff	Points
ANA or ASMA	$\geq 1:40$	1
ANA or ASMA or LKM-1 or SLA	$\geq 1:80$ $\geq 1:40$ Positive	2
IgG	> Upper normal limit > 1.10 times upper normal limit	1 2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH Typical AIH	1 2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
		≥ 6 : probable AIH ≥ 7 : definite AIH

الجدول 3: نظام تشخيص AIH

5.1 العلاج:

- استطباب العلاج

تم وصف الفعالية قصيرة وطويلة الأمد لتثبيط المناعة لدى مرضى AIH بشكل لا لبس فيه. عندما تُترك دون علاج، فإن ما يقدر بنحو 40% من المرضى سيموتون في غضون ستة أشهر من التشخيص. عند العلاج بشكل مناسب، فإن معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 20 عامًا لجميع المرضى المعالجين يتجاوز 80%، ومتوسط العمر المتوقع مشابه للعمر والجنس المتطابقين مع الأشخاص العاديين من نفس المنطقة الجغرافية. ظهرت مؤخرًا إرشادات العلاج المحدثة من قبل الرابطة الأوروبية لدراسة الكبد (EASL) في عام 2015، والجمعية البريطانية لأمراض الجهاز الهضمي في عام 2011، والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد (AASLD) في عام 2010. المرضى الذين يعانون من مستويات AST بمقدار 10 أضعاف الحد الطبيعي الأعلى، أو خمسة أضعاف الحد الطبيعي الأعلى بالتزامن مع مستويات IgG على الأقل ضعف الحد الطبيعي الأعلى، أو السمات النسيجية للنخر المتعدد الحلقات، يجب أن يُقدم لهم علاج مثبط للمناعة بسبب فائدته الواضحة. يجب أن يتم تخصيص المرضى الذين لا يستوفون هذه المعايير ويجب أن يعتمد العلاج على التشخيص السريري.



الشكل 5 نظرة عامة عن العلاجات الدوائية المستخدمة في التهاب الكبد المناعي الذاتي.

الهدف من العلاج هو تحقيق هجوع كيميائي حيوي، والتي تُعرف بأنها مستويات طبيعية من ترانس أميناز المصل و IgG؛ في الأطفال، تعتبر الأجسام المضادة الذاتية السلبية أو ذات العيار المنخفض أيضًا جزءًا من تعريف الهجوع، حيث تبين أن مضادات LKM1 و anti-LC1 و SMA ترتبط بنشاط المرض في هذه الفئة العمرية. يوازي الهجوع الكيميائي الحيوي تحسين النشاط النسيجي والحفاظ عليه يمنع تطور المرض؛ تختفي الأعراض المرتبطة بـ AIH أيضًا عند الهجوع الكيميائي الحيوي. على العكس من ذلك، يؤدي الفشل في تحقيق هجوع كيميائي حيوي، إما بسبب عدم تحمل العلاج أو عدم كفاية الاستجابة للعلاج، إلى التقدم النسيجي، مما

يتطلب علاجًا بديلاً النهج، التي تستخدم في الغالب عقاقير خارج التسمية. يلخص الشكل 5 بعض العلاجات المستخدمة في AIH.

عند مرضى AIH المتأثرين بـ Covid-19، لم يرتبط العلاج المثبط للمناعة بنتائج أسوأ.

العلاج القياسي

يشمل العلاج القياسي بريدنيزولون prednisolone وأزاثيوبرين azathioprine، وهو فعال لدى 80-90% من المرضى.

الستيرويدات القشرية Corticosteroid hormones هي العمود الفقري لعلاج AIH، لكل من الأطفال والبالغين؛ أنها فعالة جدا في الغالبية العظمى من المرضى في تحقيق هجوع البيوكيميائي. غياب انخفاض مستوى الترانساميناز على الستيرويدات يشكك في تشخيص AIH. تم إثبات فائدة العلاج للبقاء على قيد الحياة من خلال التجارب التي تم التحكم فيها باستخدام البلاسيبو (الدواء الوهمي) من السبعينيات، حيث سجلت معدل وفيات يصل إلى 56% خلال فترة متابعة 30-72 شهراً عند المرضى غير المعالجين، مقارنة بـ 14% في المرضى المعالجين.

تعمل القشرانيات السكرية عن طريق الارتباط بمستقبلاتها المتشابهة، مستقبلات الجلوكوكورتيكويد (GR)، مما يؤدي إلى تحريض أو قمع آلاف الجينات. يتم التوسط في تأثيرها المضاد للالتهابات عن طريق إشارات الخلايا التائية وتقليل تنظيم إنتاج السيتوكينات المنشطة للالتهابات.

البريدنيزولون prednisolone هو الستيرويد المفضل في AIH. عند البالغين، توصي إرشادات EASL بجرعة أولية تتراوح من 0.5 إلى 1 ملغ / كغ / يوم، مما يترك الطبيب يختار الجرعة الأنسب لكل مريض.

توصي إرشادات AASLD ببدء العلاج بالبريدنيزولون مع 60 ملغ / يوم في الحالات الشديدة الحادة ومع 20-40 ملغ / يوم في جميع الحالات الأخرى، يتم تعريف AIH الحاد على أنه وجود اليرقان، $INR > 1.5$ < 2 في حالة الغياب من اعتلال الدماغ وأمراض الكبد المعترف بها سابقاً.

توصي الدلائل الإرشادية الصينية للبالغين بجرعة أولية من بريدنيزولون prednisolone من 40-60 ملغ / يوم إذا تم استخدامها بمفردها، و30-40 ملغ إذا تم استخدامها مع الأزوثيوبيرين azathioprine .

أما عند الأطفال، تكون الجرعة الأولية الموصى بها من بريدنيزولون prednisolone 2 ملغ / كغ / يوم (الجرعة القصوى 60 ملغ / يوم). يجب خفض جرعة بريدنيزولون الجديدة على أساس أسبوعي تحت رقابة صارمة من الترانساميناز؛ إذا توقفت مستويات الترانساميناز عن الانخفاض أو الزيادة، يجب إضافة الأزوثيوبيرين azathioprine بجرعة ابتدائية 0.5 ملغ / كغ / يوم لزيادة جرعة الصيانة القادرة على الحفاظ على مستويات الترانساميناز الطبيعية (1.5-2 ملغ / كغ / يوم).

في النهاية، سيحتاج 85% من الأطفال إلى الأزوثيوبيرين azathioprine . يجب التأكيد على أن العلاج يجب أن يكون مخصصاً للمريض الواحد، مع مراعاة شدة المرض، والعمر، وتحمل الأدوية، والأمراض المصاحبة، والاستجابة. لذلك، يجب على الأطباء الامتناع عن تطبيق الجداول المقترحة بشكل غير واضح على كل مريض. الانخفاض السريع في مستويات ترانس أميناز المصل، الذي يُعرّف بأنه انخفاض بنسبة 80% خلال الأسابيع الثمانية الأولى من العلاج، يتنبأ بتطبيع الترانساميناز في 26 و52 أسبوعاً.

تمت مناقشة جرعة بريدنيزولون prednisolone الأولية المناسبة. أبلغت في عام 2010 عن مجموعة من 92 مريضًا بالغًا عولجوا بجرعة أولية من بريدنيزولون prednisolone من 1 ملغ / كغ / يوم بالإضافة إلى الأزوثيوبرين azathioprine لدى المرضى غير المصابين باليرقان؛ ارتبط هذا النظام بتحقيق أسرع للهجوع الكيميائي الحيوي ، وآثار جانبية أقل للستيرويدات Corticosteroid hormones مقارنة بالنظم المعيارية .

في الآونة الأخيرة، أبلغت دراسة أوروبية متعددة المراكز بأثر رجعي عن تكرار مماثل لمستويات الترانساميناز الطبيعية بعد ستة أشهر من العلاج في مرضى AIH البالغين الذين عولجوا بمستويات عالية (≤ 0.5 ملغ / كغ / يوم) أو منخفضة (> 0.5 ملغ / كغ / يوم) بريدنيزولون جرعات جديدة؛ ومع ذلك ، كان لدى المرضى في مجموعة الجرعات العالية متوسط أعلى من ALT ومستويات البيليروبين ، مما يشير إلى أن الجرعة الأولية يجب أن تتكيف مع شدة المرض . كما كانت الآثار الضارة للستيرويد بعد عام واحد من العلاج متشابهة في المجموعتين .

تعد سرعة تناقص جرعة البريدنيزولون prednisolone تحت تحكم صارم في الترانساميناز أمرًا أساسيًا لتقليل الآثار الجانبية وبالتالي زيادة الالتزام. نظرًا لأن الموارد الوراثية يتم التعبير عنها بشكل متعدد الاتجاهات، فإن الستيرويدات لها آثار جانبية جهازية مختلفة الشدة، بما في ذلك زيادة الوزن ومتلازمة كوشنغ ، والأرق ، وهشاشة العظام ، وارتفاع السكر في الدم ، والأقل شيوعًا ، مرض السكري الهش ، وارتفاع ضغط الدم ، والذهان ، وإعتام عدسة العين ، والزرق ، وزيادة خطر الإصابة بالتهابات وفرط الشعر وحب الشباب. حتى الآثار الجانبية غير الشديدة قد يكون لها تأثير سلبي على نوعية حياة المرضى، مما يعرض للخطر الالتزام. ترتبط الآثار الجانبية بجرعات عالية والتعرض طويل الأمد. في الآونة الأخيرة، تم الإبلاغ عن أنه حتى جرعة منخفضة من بريدنيزولون (5 ملغ / يوم) تزيد من خطر الإصابة بكسور العظام، في حين أن السكري والساد

مرتبطان بجرعات أعلى. إن فائدة اختبارات الدم الأسبوعية التي تمكن من تقليل الستيرويد بسرعة تفوق الانزعاج من هذه الاستراتيجية، والتي يجب شرحها بعناية للمرضى وعائلاتهم.

كما ذكرنا أعلاه، فإن الأزوثيوبيرين azathioprine هو الخيار الأول لعامل تجنيب الستيرويد في AIH، وهو جزء من العلاج القياسي. تم استخدامه منذ سبعينيات القرن الماضي، حيث كان أحد الأدوية المثبطة للمناعة القليلة المتاحة في ذلك الوقت. إنه مضاد لاستقلاب البيورين، مما يثبط تخليق الحمض النووي الريبي والحمض النووي، وبالتالي يؤثر على الخلايا سريعة الانقسام بما في ذلك الخلايا الليمفاوية. يجب إضافة الأزوثيوبيرين بعد حوالي أسبوعين من العلاج بالستيرويد، حيث يمكن أن يكون سامًا للكبد، خاصة عند مرضى اليرقان؛ يجب أن تبدأ بجرعة منخفضة (50 ملغ / يوم للبالغين، 0.5 ملغ / كغ / يوم عند الأطفال) وتزيد تدريجياً حتى 150 ملغ / يوم عند البالغين، و1.5 - 2 ملغ / كغ / يوم عند الأطفال، إذا تم تحملها، تحت مراقبة عدد خلايا الدم لاحتمال تسممها النخاعي.

يسمح بدء الأزوثيوبيرين المتأخر أيضًا بالتمييز بين السمية الكبدية للأزاثيوبيرين وعدم استجابة الستيرويد. الغثيان الخفيف هو أحد الآثار الجانبية الشائعة، والتي يمكن تخفيفها عن طريق تقسيم الجرعة خلال النهار وتناول الدواء بعد الوجبات؛ ومع ذلك، يعاني بعض المرضى من غثيان وقيء شديد، مما يتطلب التوقف عن تناول الدواء. أفادت دراسة دولية كبيرة حديثة بأثر رجعي عن توقف الأزوثيوبيرين في 15% من المرضى خلال السنة الأولى من العلاج للآثار الجانبية، ومعظمها معدي معوي. تشير نفس الورقة إلى حدوث سمية كبدية في حوالي 2% من المرضى، بغض النظر عن البدء في نفس الوقت بالستيرويدات أو بعد أسبوعين. تتميز متلازمة فرط الحساسية الأزوثيوبيرين بأعراض جهازية تشمل الحمى، وآلام العضلات، والطفح الجلدي، وآلام المفاصل، والغثيان، وتتطور في الأيام الأولى / بضعة أسابيع بعد بدء العلاج؛ يجب تجنب إعادة التحدي. يختلف تواترها

عبر السلسلة، حيث تصل إلى 9% في سلسلة حديثة من المرضى البالغين المصابين بالتهاب الأوعية الدموية المرتبط بـ ANCA وعلاج الستيرويد المصاحب، و 5% في سلسلة AIH الوحيدة المنشورة .

سرطان الخلايا الحرشفية الجلدي هو أحد الآثار الجانبية الإضافية المبلغ عنها للتعرض طويل الأمد للأزاثيوبرين. إلى جانب كونه يعتمد على الجرعة، فإن السمية النخاعية الأزاثيوبرين تتأثر بتعدد الأشكال الجينية في الجين الذي يشفر إنزيم ثيوبورين ميثيل ترانسفيراز (TPMT) الذي يحول 6-مركابتوبورين (6-MP) إلى المستقلب السام 6-ميثيل ميركابتوبورين (MMP-6) ؛ 0.3% من الأفراد لديهم نشاط TPMT منخفض جدًا أو غائب . يمكن إجراء اختبار تعدد الأشكال لجين TPMT ، إذا كان متاحًا ، لتجنب السمية النخاعية الشديدة في الأشخاص الذين يعانون من انخفاض / غياب نشاط TPMT ، ولكن غالبية المرضى الذين يعانون من السمية النخاعية الأزاثيوبرين لديهم نشاط طبيعي لـ TMTP: لذلك ، المراقبة الدقيقة إلزامية عند كل مريض . على العكس من ذلك، فإن المرضى الذين يعانون من انخفاض نشاط TMTP قد يتحملون الدواء جيدًا.

نظرًا للتباين العالي بين الأفراد في استقلاب الأزاثيوبرين ، فإن قياس مستقلباته 6-MMP و 6-TGN مفيد في المرضى الذين يعانون من استجابة غير كافية ، وليس فقط للتحقق من الالتزام ، ولكن أيضًا لتحسين العلاج: إذا كان كلا المستويين منخفضين ، يمكن زيادة جرعة الأزاثيوبرين تحت المراقبة الصارمة لعدد خلايا الدم. ينعكس التمثيل الغذائي المنحرف للأزاثيوبرين في ارتفاع 6-MMP (عادة < 5000 ميكرومتر / 8 × 108 خلايا دم حمراء) وانخفاض مستويات 6-TGN (عادة > 75 × 108 pmol / خلايا الدم الحمراء): في هذه الحالة، الوبورينول allopurinol (يجب إضافة 100 ملغ / يوم للبالغين)، وخفض جرعة الأزاثيوبرين إلى 25-30%، تحت مراقبة مستويات 6-MMP و 6-TGN، تليها زيادة تدريجية في جرعة الأزاثيوبرين في

حالة عدم الاستجابة الكافية. لم يتم تحديد مستويات TGN-6 المثلّي في AIH: وفقًا لدراسة استعادية، وبالمثل للمستويات المستهدفة في علاج IBD، فإن المستوى المستهدف المعقول هو 8×10^8 pmol / خلايا الدم الحمراء. أكدت دراسة حديثة بأثر رجعي من مستشفى كينجز كوليدج، لندن، فائدة مراقبة مستقبلات الأزاثيوبرين في مرضى AIH من حيث تحقيق مغفرة كيميائية حيوية. أظهرت هذه الدراسة أيضًا أن المستويات المنخفضة من TGN-6 (75-225 pmol / خلايا الدم الحمراء) كانت كافية للحفاظ على الهجوم الكيميائي الحيوي في نسبة عالية من المرضى، الذين كانت لديهم آثار جانبية أقل مقارنة بأولئك الذين لديهم مستويات أعلى، مما يؤكد مرة أخرى أهمية أن يكون العلاج ملائمًا للمريض الواحد. يمكن استخدام علاج الأزاثيوبرين الأحادي بجرعة 2 ملغ / كلغ / يوم (حتى 2.5 ملغ / كلغ / يوم في الأطفال) للحفاظ على الهجوم الكيميائي الحيوي، ولكن في تجربتنا مزيج من الجرعات المنخفضة إلى المتوسطة من الأزاثيوبرين مع جرعة منخفضة من بريدنيزولون أكثر فعالية لهذا الغرض.

الأزاثيوبرين آمن أثناء الحمل. أكدت دراسة فرنسية كبيرة حديثة بأثر رجعي أن التعرض للأزاثيوبرين خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل لا يرتبط بزيادة مخاطر العيوب الخلقية، والتعرض في الثلث الثالث من الحمل لا يزيد من خطر الولادة المبكرة، والتي، عند حدوثها، تكون على الأرجح. بسبب مرض الأم. لا ينبغي إيقاف العلاج بالأزاثيوبرين خلال فترة الحمل لأن التحكم السيئ في المرض أكثر خطورة من المخاطر المنخفضة جدًا للتأثيرات الجانبية على الجنين.

بوديزونيد budesonide هو قشراني سكري تجعل حركيته الدوائية جذابة كخيار علاجي لـ AIH، حيث يحتوي على أكثر من 90 ٪ من امتصاص الكبد لأول مرة. ومع ذلك، فهو ممنوع الاستعمال لدى مرضى التليف الكبدي بسبب زيادة خطر حدوث مضاعفات الأوعية الدموية. بعد نتائج تجربة معشاة ذات شواهد أظهرت

ارتفاع معدل تطبيع الترانساميناز عند 6 أشهر مع بوديزونيد / أزاثيوبيرين مقارنة بالبريدنيزون / أزاثيوبيرين ، تمت الموافقة على بوديزونيد لعلاج AIH الأولي عند البالغين . ومع ذلك، تم انتقاد التجربة بسبب تصميمها: في حين تم تقليل جرعة بريدنيزون لكل بروتوكول، تم تقليل بوديزونيد وفقاً للاستجابة الكيميائية الحيوية. علاوة على ذلك، كانت معدلات الاستجابة في كلا ذراعي العلاج أقل من تلك التي تم الحصول عليها من خلال العلاج القياسي الموصوف أعلاه، ربما بسبب، إلى جانب بعض المرضى، الذين يعانون أيضاً من الانتكاس، وبالتالي يصعب علاجهم، تم تضمين المرضى في التجربة، ولأن الجرعات الأولية من بريدنيزون كانت أقل من تلك التي أوصت بها المبادئ التوجيهية، وخاصة لمرضى الأطفال.

أخيراً، تم وصف الأزاثيوبيرين لجميع المرضى منذ البداية، مما يجعل من المستحيل التمييز بين السمية الكبدية للأزاثيوبيرين وعدم الاستجابة. لم يُظهر تحليل فرعي لـ 47 مريضاً من الأطفال المشمولين في التجربة (تتراوح أعمارهم بين 9 و17 عاماً) فرقاً مهماً في معدلات مغفرة الكيمياء الحيوية بين ذراعي بوديزونيد والبريدنيزون. كان معدل الاستجابة في كلا الذراعين أقل من المعدل المبلغ عنه مع العلاج القياسي (50% مقابل 90%)، وبالتالي لا يمكن التوصية بوديزونيد budesonide كعلاج أولي لـ AIH عند الأطفال والمراهقين [من المحتمل أن يكون لبوديزونيد مكانه في علاج AIH عند المرضى البالغين غير المصابين بالتليف الكبدي الذين يعانون من آثار جانبية الستيرويد على بريدنيزون، بدلاً من علاج الخط الأول لكل مريض. ومع ذلك، تحدث الآثار الجانبية للستيرويد أيضاً على بوديزونيد، كما يتضح من دراسة استرجاعية حديثة حيث ارتبط بوديزونيد في AIH بزيادة خطر الإصابة بكسور العظام وإعتام عدسة العين على المدى الطويل.

الخط الثاني للعلاج

المرضى الذين لا يتحملون أو لا يستجيبون بشكل كاف لبريدنيزولون / أزاثيوبرين يحتاجون إلى علاجات بديلة. يمكن تحويل المرضى الذين لا يتحملون الأزوثيوبرين إلى 6-مركابتوبورين (MP-6) ، حيث تبين في الدراسات الصغيرة أن 50-75٪ من هؤلاء المرضى يتحملون MP-6 . تم توثيق تحمل أفضل MP-6 لدى المرضى الذين لا يتحملون الأزوثيوبرين بشكل أقوى في IBD.

هناك إستراتيجية أخرى محتملة ولكنها أقل توثيقًا لمرضى AIH الذين يعانون من عدم تحمل الأزاثيوبرين وهي استخدام thioguanine-6، والذي يتم تحويله إنزيميًا إلى TGN-6، متجاوزًا الخطوة الأيضية المؤدية إلى تكوين 6-MMP. على غرار MP-6، هناك المزيد من الخبرة في علاج مرض التهاب الأمعاء، حيث تم الإبلاغ عن عدد قليل فقط من مرضى AIH الذين تم تحويلهم بنجاح إلى هذا المركب. ارتبطت الجرعات العالية من الثيوجوانين بزيادة خطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم البابي غير التليف الكبدي.

(MMF) Mycophenolate mofetil ، الذي يثبط تخليق البيورين في الخلايا الليمفاوية B و T ، يستخدم خارج التسمية في مرضى AIH الذين لا يتحملون الأزوثيوبرين و MP-6 ، وكذلك في أولئك الذين لديهم استجابة غير مرضية للعلاج القياسي ، ويكون أكثر فعالية في الأخير المجموعة. يبدأ عادة عند البالغين بجرعة 500 ملغ مرتين يوميًا ويزيد إذا تم تحمله إلى 1000 ملغ مرتين يوميًا؛ عند الأطفال تكون جرعة البدء 5 ملغ / كغ / مرتين يوميًا، بحد أقصى 20 ملغ / كغ مرتين يوميًا.

بشكل عام، يمكن تحمله بشكل أفضل من الأزوثيوبيرين، والأعراض الجانبية الأكثر شيوعًا هي أعراض الجهاز الهضمي. العيب الرئيسي لهذا المركب هو المسخية، وهي مشكلة خطيرة لأن نسبة كبيرة من مرضى AIH هم من النساء في سن الإنجاب. تم الإبلاغ عن فعالية MMF أيضًا كخط أول لعلاج AIH في دراسة واقعية كبيرة، ولكن لم تتم مقارنتها بالعلاج القياسي.

الخط الثالث للعلاج

يصعب تهديد حوالي 10-20% من مرضى AIH ويجب تدبيرهم في مراكز الإحالة. غالبًا ما تكون هناك حاجة إلى مزيج من الأدوية المثبطة للمناعة. التجارب المعشاة ذات الشواهد غير متوفرة، وتستند التوصيات إلى سلسلة بأثر رجعي وخبرات مركز واحد.

مثبطات الكالسينورين. تم استخدام السيكلوسبورين A ciclosporin كعلاج إنقاذ للبالغين المصابين بمرض AIH، مع وجود بيانات محدودة متاحة في الدراسات، بما في ذلك سلسلة صغيرة بأثر رجعي، ودراسات مستقبلية صغيرة غير خاضعة للرقابة ومفتوحة وتقارير حالة. تم نشر المزيد من البيانات المحدودة عن مثبطات الكالسينورين كخط العلاج الأول عند البالغين. عند الأطفال، تم استخدام العلاج الأحادي للسيكلوسبورين ciclosporin كعلاج تحريضي، أولاً في تجربة مستقبلية متعددة المراكز غير خاضعة للرقابة، ولاحقًا في دراسة عشوائية، أجرتها نفس المجموعة، لمقارنة السيكلوسبورين ciclosporin مع العلاج القياسي، مع نتائج مماثلة في كلا الذراعين، باستثناء مغفرة سابقة مع العلاج القياسي. تضمنت السمية معالم متلازمة كوشينغ مع العلاج القياسي وتضخم اللثة مع السيكلوسبورين. تم استخدام السيكلوسبورين كخط علاج ثانٍ للمضادات الحيوية الشديدة الحادة في سلسلة صغيرة من البالغين من اليابان، وكانت النتائج جيدة. في طب الأطفال،

أظهر العلاج المركب بالستيرويد / السيكلوسبورين نتائج مماثلة للستيرويدات وحدها في المرضى الذين يعانون من عرض حاد ووقت البروثرومبين >50%.

تم استخدام عقار تاكروليموس tacrolimus كعلاج من الدرجة الأولى وعلاج إنقاذ للأطفال والبالغين المصابين بمرض AIH. جودة الأدلة المتاحة منخفضة. وفقًا لدراسة حديثة متعددة المراكز بأثر رجعي، كان tacrolimus فعالاً بنفس القدر مثل MMF كعلاج من الدرجة الثانية في المرضى الذين يعانون من عدم تحمل أو مستجيبين غير كافيين لعلاج الخط الأول القياسي. لدى الأطفال، كانت الفعالية المبلغ عنها كخط العلاج الأول مخيبة للآمال، بينما أظهرت نتائج مشجعة كخيار الخط الثاني في دراسة استعادية متعددة المراكز. نظرًا لسميته، يجب اعتبار عقار التاكروليموس tacrolimus علاجًا من الدرجة الثالثة فقط. هناك تجربة سريرية عن عقار تاكروليموس كعلاج إنقاذ عند البالغين المصابين بمرض AIH الحاد.

العلاجات التي تستهدف الخلايا الليمفاوية البائية. تُستمد بيانات فعالية وسلامة ريتوكسيماب rituximab، وهو جسم مضاد خيمري أحادي النسيلة مضاد لـ CD20 ، كعلاج إنقاذ لـ AIH بشكل أساسي من دراسة صغيرة مفتوحة التسمية وسلسلة حديثة ، وكلاهما يظهر آثارًا مفيدة دون مخاوف تتعلق بالسلامة . يتم حاليًا اختبار lanalumab ، وهو جسم مضاد أحادي النسيلة يستهدف مستقبلات عامل تنشيط الخلايا البائية (BAFF) في تجربة سريرية كبيرة متعددة المراكز ، عشوائية ، مزدوجة التعمية ، خاضعة للتحكم الوهمي في المرحلة 2-3 لدى مرضى AIH الذين يعانون من استجابة غير كاملة أو عدم تحمل للمعيار. العلاج (NCT03217422). أظهر lanalumab ملاءمةً شخصيًا جيدًا للسلامة في تجربة المرحلة الثانية في متلازمة سجوجرن . BAFF عبارة عن سيتوكين يعزز تكاثر الخلايا البائية وتمايزها ، ويتم التعبير عن مستقبلات BAFF في خلايا B الناضجة ، على عكس CD20 ، والذي يتم التعبير عنه أيضًا في المراحل المبكرة من

نضوج الخلايا البائية. ترتفع مستويات BAFF في AIH وتتنخفض مع العلاج بالكورتيكوستيرويد. Belimumab هو جسم مضاد أحادي النسيلة يستهدف BAFF ومرخص لعلاج الذئبة الحمامية. في الآونة الأخيرة، تم الإبلاغ عن خبرة جيدة في حالتين حراريتين من مرضى AIH.

العوامل المضادة لـ TNF α . تستخدم هذه الأدوية على نطاق واسع في أمراض الأمراض الجلدية وأمراض الروماتيزم. على الرغم من أنه تم الإبلاغ عن فعالية إنفليكسيماب infliximab في تطبيع مستويات الترانساميناز في المصل في 11/8 من مرضى AIH البالغين، إلا أن الحذر مطلوب ليس فقط للمضاعفات المعدية، ولكن أيضًا للتحريض المحتمل لـ DILI الذي يشبه AIH. يجب أن يكون الأطباء على دراية بهذه المضاعفات المحتملة أثناء رعاية مرضى AIH على الأدوية المضادة لـ TNF α لأمراض المناعة الذاتية خارج الكبد المصاحبة.

- هجوع وانتكاسة

يتم تعريف الهجوع عند المرضى الذين كانوا يعانون من أعراض سابقة على أنه استقرار (عودة القيم الطبيعية) كامل لجميع عوامل الالتهاب، بما في ذلك AST و ALT والبيليبروبين و IgG والتعافي من الأعراض وعلم الأنسجة غير النشط للكبد. في 80% 90% من المرضى الذين يعانون من AIH متوسط / شديد، ينخفض ALT في المصل بعد بدء العلاج. عادة ما يتم ملاحظة انخفاض في غضون أسبوعين. مع انخفاض الترانساميناز، تدور الأعراض السريرية وتظهر وظائف الكبد تحسناً ملحوظاً خلال 3-6 أشهر بعد بدء العلاج بالبريدنيزون إما مع أو بدون AZA.

لا توجد مدة محددة لمدة العلاج. نظراً لأن الاستعادة النسيجية تتأخر عن التحسن السريري والكيميائي الحيوي بمقدار 3-8 أشهر، يجب مواصلة العلاج لهذه الفترة على الأقل. يمكن الاختيار المناسب للمريض بما في

ذلك هجوع مستمر على العلاج الأحادي المثبط للمناعة لمدة لا تقل عن سنتين يمكن أن يؤدي إلى تحسن ملحوظ في معدل نجاح انسحاب العلاج.

توصي إرشادات AASLD و EASL بإيقاف العلاج، عندما تكون مستويات مصل الكبد والغلوبيولين المناعي في الدم طبيعية بشكل متكرر لمدة عامين على الأقل. يفضل أخذ خزعة من الكبد قبل إنهاء العلاج. يتميز الانتكاس بزيادة في مستويات ALT (ثلاثة أضعاف الحد الطبيعي الأعلى) و / أو زيادة مستوى IgG في الدم إلى أكثر من 2 جم / لتر بعد تناقص جرعات الستيرويد أو بعد الانسحاب الكامل من كبت المناعة.

أظهرت المراجعات من سبعينيات القرن الماضي ارتفاع مخاطر الانتكاس بعد الانسحاب من الأدوية، ولكن تم الخلاف في هذا لاحقًا وأوصى بمحاولة سحب الأدوية. وجدت دراسة تحليلية راجعة أكثر حداثة أن الانتكاس حدث عند جميع مرضى AIH تقريبًا عندما تم إيقاف الأدوية المثبطة للمناعة أو تقليصها. حدث الانتكاس على الرغم من الوصول المسبق إلى هجوع كامل، بما في ذلك خزعة متابعة نسيجية غير نشطة قبل التناقص في مجموعة فرعية من المرضى. لدى المرضى الذين انتكسوا مرة واحدة، ارتبطت المحاولة اللاحقة للعلاج بالانسحاب بشكل ثابت مع تكرار الانتكاس. بما أن الانتكاسات المتكررة كانت مرتبطة بتوقعات سير المرض على المدى الطويل، يجب أن يتلقى المرضى علاجًا مدى الحياة. يجب أن تحدث المتابعة مدى الحياة للمرضى الذين توقفوا بنجاح عن كبت المناعة، بينما يمكن أن يحدث الانتكاس بعد 10 سنوات.

- انسحاب العلاج

يجب أن يستمر العلاج لمدة لا تقل عن ثلاث سنوات، ولمدة عامين على الأقل بعد تحقيق هجوع كيميائي حيوي.

إن النشاط النسيجي موجود في حوالي 50% من مرضى AIH المعالجين بمستويات ترانساميناز طبيعية، ويرتبط بزيادة خطر الانتكاس بعد الانسحاب من العلاج. لذلك، من المستحسن أخذ خزعة من الكبد قبل التوقف عن العلاج، ويجب أن يستمر العلاج في وجود النشاط النسيجي.

لكن حوالي 20% فقط من مرضى AIH-1 يحافظون على هدأة العلاج، في حين أن الانتكاس في AIH-2 يكاد يكون هو القاعدة. لا ينبغي محاولة الانسحاب من العلاج قبل أو أثناء البلوغ مباشرة، عندما يكون الانتكاس أكثر شيوعاً.

- الغذاء المناسب لمرضى الكبد

يجب على الأشخاص الذين يعانون من مشاكل في الكبد اتباع نظام غذائي جيد ومتوازن؛ للحفاظ على التوازن الصحي، مع التنويه إلى ضرورة معرفة كيفية تأثير الطعام في الكبد لمن يعانون من أمراضٍ فيه، وبشكلٍ عام؛ تُعدّ عناصر النظام الغذائي الصحيّ مناسبةً لمعظم الأشخاص، إلا أنّ هناك اعتباراتٍ غذائيةً خاصةً بمرضى الكبد، وأنظمة غذائية خاصة أو علاجية لمن يعانون من مراحل متقدمة من المرض.

يجب تناول الفواكه والخضراوات يومياً، وبعض منتجات الألبان وبدائلها قليلة الدهون والسكر، ويمكن تناول كميات كافية من الكربوهيدرات، لاعتبارها المصدر الرئيسي للسعرات الحرارية في النظام.

يُنصح بتناول وجبة خفيفة غنيّة بالكربوهيدرات في المساء؛ لتساعد على دعم الكبد خلال فترة الليل، كما يجب تناول كميات معتدلة من الدهون، حسب التوصيات؛ حيث تساعد زيادة الكربوهيدرات والدهون على التقليل من تكسير البروتين في الكبد. وتجدر الإشارة إلى أنّ من المهمّ اختيار الأطعمة التي تحتوي على الدهون الصحيّة،

كالدهون غير المشبعة، مثل: الأحماض الدهنية الأحادية والمتعددة غير المشبعة، وأحماض أوميغا 3 الدهنية المتوفرة في المصادر النباتية والأسماك

كما يجب تناول الأطعمة الغنية بالألياف؛ لتساعد الكبد على العمل بشكل أفضل، ومنها: الفواكه، والخضروات، والخبز المصنوع من الحبوب الكاملة، والأرز، والحبوب. شرب كميات كافية من الماء؛ للتقليل من خطر الإصابة بالجفاف، ويساعد الكبد على العمل بشكل أفضل.

6.1 خاتمة:

AIH هو مرض نادر نسبياً لسبب غير معروف. تساهم العديد من العوامل في التشخيص، والتي تتميز بغلبة الإناث، والدليل النسيجي على التهاب الكبد حول البابي في غياب الواسمات الفيروسية، وفرط غاماغلوبولين الدم ، ووجود الأجسام المضادة الذاتية في المصل ، وارتشاح البلازما الخلوية والاستجابة المثلى للمستيريديتات لدى معظم المرضى. لا يوجد في AIH أي سمة مرضية وبالتالي يعتمد التشخيص على مجموعة من السمات المناعية والكيميائية الحيوية والنسجية جنباً إلى جنب مع استبعاد أمراض الكبد الأخرى. بسبب عدم التجانس الكبير للمرض، قد لا يتم التعرف على AIH. يمكن أن تتراوح المظاهر السريرية لـ AIH من أعراض خفيفة أو شديدة إلى فشل كبدي خاطف. يستجيب AIH بشكل عام للعلاج المثبط للمناعة والعلاج مطلوب بمجرد إجراء التشخيص. بالنسبة لمعظم المرضى، يشار إلى العلاج مدى الحياة. يجب مراعاة المرضى الذين فشلت جميع محاولات العلاج لديهم في زراعة الكبد.

لا يزال AIH يمثل تحدياً تشخيصياً وعلاجياً كبيراً. إن تزايد الأفكار حول العرض السريري لـ AIH يسلط الضوء على أهمية تقييم معايير التشخيص الحالية، ودور العوامل الوراثية والبيئية، فضلاً عن تطوير استراتيجيات علاج جديدة.

1) Auto immune hepatitis:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217697/>

2) Autoimmune hepatitis:

<https://doi.org/10.1038/s41423-021-00768-8>

3) Food Intake, Growth and Body Composition of Children and Adolescents
With Autoimmune Hepatitis