

بقای پنج ساله بیماران مبتلا به هپاتیت خودایمنی پس از درمان با پردنیزولون

دکتر همایون واحدی

استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی

چکیده:

هپاتیت خودایمنی (Auto-Immune Hepatitis) بیماری است که در آن دستگاه دفاعی بدن به سلول‌های کبدی حمله می‌کند و باعث التهاب پیشرونده در بافت کبد می‌شود. این بیماری چنانچه درمان نشود در اکثر موارد منجر به سیروز کبدی و مرگ بیمار می‌گردد. بسیاری از بیماران پاسخ بسیار خوبی به درمان با کورتیکواستروئیدها می‌دهند. در مطالعات غربی بقای ۵ ساله حدود ۶۳٪ گزارش شده است. با توجه به آن که اطلاعاتی در این زمینه از ایران وجود نداشت برآن شدیم تا بقای ۵ ساله بیماران هپاتیت خودایمنی را که به یک مرکز فوق تخصصی گوارش و کبد مراجعه کرده بودند بررسی کنیم.

در یک مطالعه مقطعی توصیفی گذشته‌نگر اطلاعات ۲۲ بیمار مبتلا به هپاتیت خودایمنی که از ابتدای سال ۱۳۷۰ تا انتهای سال ۱۳۸۰ در یک مطب فوق تخصصی گوارش و کبد ثبت شده بود را بازایی و مورد بررسی قرار دادیم. میانگین سن بیماران ۲۱/۷ سال بود، ۸۶/۴٪ آنان را زنان تشکیل می‌دادند و میانگین طول مدت پیگیری بیماران ۳/۱ سال بود. میزان بقای ۱، ۲، ۴ و ۶ ساله به ترتیب ۱۰۰٪، ۹۵٪، ۸۷٪ و ۷۹٪ بوده است. در مقایسه با آمار غربی این بیماران از بقای پنج ساله خوبی برخوردار بودند و به نظر می‌رسد درمان مؤثری برایشان انجام شده است.

کلواژگان:

هپاتیت خودایمنی، درمان، میزان بقا

مقدمه:

هپاتیت خودایمنی بیماری پیشرونده کبدی است که باعث التهاب در بافت کبد و سیروز پیشرونده می‌شود. این بیماری که در زنان ۴ برابر مردان دیده می‌شود چنانچه درمان نشود باعث بروز سیروز کبدی و در نهایت نارسایی کبد و مرگ بیمار می‌شود.^(۱) بیماری عموماً با بالا بودن آنزیم‌های کبد، هیپرگاماگلوبولینمی، وجود اتوآنتی‌بادی‌های مختلف در سرم (که مهمترین آنها Anti-LKM-1، ASMA و ANA^{III} هستند) و نبودن عوامل دیگر برای بیماری کبدی (نظیر ویروس‌های هپاتیت B و C، عوامل متابولیک نظیر بیماری ویلسون، و عدم مصرف الکل و داروهای هپاتوتوکسیک) تشخیص داده می‌شود.^(۲) در بیوپسی کبد وجود سلول‌های التهابی فراوان در فضاهای پورت، نکروز piece-meal و نکروز بافت کبد به نفع هپاتیت خودایمنی است، اگرچه هیچک از این یافته‌های اختصاصی نیستند. اصولاً تشخیص بیماری بر اساس شک بالینی و مجموعه اطلاعات بالینی، پاراکلینیکی و هیستولوژیک داده می‌شود. پاسخ به درمان سرکوبگر ایمنی (Immuno suppression) نیز می‌تواند به تأیید تشخیص کمک کند. چنانچه بیمارانی که تظاهرات شدید بیماری را دارند (آنزیم‌های کبدی بیش از ۱۰ برابر نرمال) درمان نشوند می‌توانند ظرف ۶ ماه دچار سیروز کبدی شوند. بنابراین پیش‌آگهی بیماری به میزان بالا بودن آنزیم‌های کبدی، شدت فعالیت التهابی در بافت کبد و همچنین نوع HLA بیمار (HLA-DR3) بستگی

دارد.^(۳) مطالعات قدیمی‌تر بقای ۳ و ۱۰ ساله بیماران را ۵۰٪ و ۱۰٪ گزارش کرده‌اند. حال آن که در یک بررسی جدیدتر در انگلستان بقای ۱۰ ساله بیماران پس از درمان مؤثر حدود ۶۳٪ برآورد شده است.^(۴) در مطالعه‌ای که اخیراً در آلمان انجام شده است محققان به این نتیجه رسیده‌اند که با پروتکل‌های درمانی که کمتر از ۱۳٪ احتمال شکست دارند پیش‌آگهی بیماران بسیار خوب خواهد بود.

با توجه به نبودن اطلاعاتی در زمینه بقای بیماران ایرانی مبتلا به هپاتیت خودایمنی پس از درمان برآن شدیم تا در یک مطالعه گذشته‌نگر توصیفی میزان بقای ۵ ساله این بیماران را پس از درمان بررسی کنیم و عوامل مؤثر در بهبود وضعیت این بیماران را تا حد امکان شناسایی کنیم.

روش کار

پرونده تمام بیمارانی که از سال ۱۳۷۰ تا پایان سال ۱۳۸۰ با تشخیص هپاتیت خودایمنی (AIH) در یک کلینیک فوق تخصصی در تهران مورد پیگیری و درمان قرار گرفته بودند بازبینی شد و اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس، شغل)، اطلاعات بالینی (یافته‌های بالینی)، اطلاعات پاراکلینیکی (ترانس‌آمینازهای کبدی، بیلروبین تام و مستقیم و مارکهای ایمونولوژیک) و داده‌های مربوط به مدت پیگیری و پیامد بیماری در فرم‌های مخصوص ثبت شدند.

در تمام این بیماران، بیماری‌های متابولیک کبدی نظیر ویلسون، هموکروماتوز و کم بودن α_1 -antitrypsin و همچنین هپاتیت‌های ویروسی کنار گذاشته شده بودند. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS برای ویندوز (Windows) تحت آنالیز آماری قرار گرفتند و میزان بقا با استفاده از Kaplan. Meyer curve محاسبه شد.

Anti-LKM-1 = Anti liver-kidney microsomal Antibody - I

ASMA = Anti Smooth Muscle Antibody - II

ANA = Anti Nuclear Antibody - III

جدول ۱

فراوانی نشانگرهای ایمونولوژیک بیماران

نوع مارکر	ANA	AMA	ASM
وضعیت سرولوژی			
مثبت	۴	۷	۱۷
مثبت ضعیف	۱	۶	۳
منفی	۱۵	۶	۱
نامشخص	۲	۳	۱
جمع کل	۲۲	۲۲	۲۲

جدول ۲

نمایش میانگین آنزیم‌های کبدی، بیلی‌روبین و گاماگلوبولین در ۲۲ بیمار

متوسط گاماگلوبولین (%)	۳۰/۲
متوسط اولین ALT ، AST (U/l)	ALT = ۳۱۶ ، AST = ۴۱۵
متوسط آخرین ALT ، AST (U/l)	ALT = ۳۹/۵ ، AST = ۴۱
متوسط اولین بیلی‌روبین توتال (mg%)	۵/۵
متوسط آخرین بیلی‌روبین توتال (mg%)	۱/۴

نتایج

در مجموع ۲۲ بیمار با تشخیص AIH در این مرکز تحت پیگیری و درمان بودند. میانگین سنی این بیماران ۲۱/۷ سال بود و ۸۶/۴٪ آنان را خانم‌ها تشکیل می‌دادند (۱۹ زن و ۳ مرد). جدول شماره ۱ فراوانی نشانگرهای ایمونولوژیک را در این بیماران نشان می‌دهد.

همان گونه که در این جدول مشخص است اکثر قریب به اتفاق بیماران سرولوژی مثبت برای ASMA داشتند، در حالی که ANA، تنها در ۵ نفر (۲۲٪) از بیماران مثبت بوده است. در این میان ۳ بیمار هر سه اتوانتی‌بادی: ANA، ASMA و AMA را داشتند، ۳ نفر AMA و ASMA را هم‌زمان داشتند و ۳ نفر نیز ANA و AMA را به طور هم‌زمان داشتند.

جدول ۲ نشانگر میانگین آنزیم‌های کبدی (ترانس‌آمینازها)، بیلی‌روبین و گاماگلوبولین خون بیماران است. به طور متوسط ۶ ماه پس از شروع درمان، آنزیم‌های کبدی طبیعی شدند. در ۱۱ بیمار نمونه‌برداری کبد انجام شد که Knodell's score در بین آنان از ۶ تا ۱۵ متغیر بوده است.

در طول مدت پیگیری ۳ بیمار فوت کردند. یکی از آنان خانم ۵۵ ساله‌ای بود که Knodell's score برابر ۱۰ داشت و تحت درمان با پردنیزولون و آزاتیوپرین قرار گرفت و ۶ ماه بعد آنزیم‌های وی طبیعی شدند. یک سال پس از شروع درمان، بیمار در اثر سکته مغزی فوت کرد. بیمار دیگر دختر خانم ۱۳ ساله‌ای بود که با بزرگی کبد و طحال مراجعه کرده بود، زمان انعقاد طولانی داشت و به همین دلیل تحت بیوپسی کبد قرار نگرفت. علی‌رغم درمان با پردنیزولون و آزاتیوپرین، ۴ سال بعد بیمار با آنسفالوپاتی کبدی درگذشت. بیمار سوم خانم ۵۶ ساله‌ای بود که در بدو مراجعه دچار بزرگی کبد و طحال بود و ۵ سال بعد از شروع درمان، با آنسفالوپاتی کبدی درگذشت. ۱۹ بیمار دیگر یا تا زمان انجام این مطالعه تحت پیگیری در همان مرکز بودند یا برای پیگیری مراجعه نکرده بودند. بیمارانی که فوت کردند و بیمارانی که برای پیگیری

جدول ۳

نمایش فراوانی طول مدت پیگیری بیماران و احتمال بقا (۱ تا ۱۰ سال)

تعداد بیماران (نفر ۲۲)	تعداد سال‌های پیگیری	سال بیمار پیگیری	احتمال درصد بقا*
۵	۱ سال	۵	۱۰۰
۳	۲ سال	۶	۹۵
۳	۳ سال	۹	۹۵
۱	۴ سال	۴	۸۹/۷
۵	۵ سال	۲۵	۷۹/۷
۳	۶ سال	۱۸	“
۱	۷ سال	۷	“
(۱)	۸ سال	(۸)	“
(۱)	۹ سال	(۹)	“
۱	۱۰ سال	۱۰	“
جمع کل ۲۲	جمع کل ۸۴		

* Patient - year follow up

مراجعه نکردند در بررسی بقا (Survival) censor شدند. در جدول ۳، طول مدت پیگیری بیماران و همچنین کل بیمار - سال (patient-year) پیگیری مشاهده می‌شود. همان طور که در این جدول مشهود است، در مجموع ۸۴ بیمار - سال پیگیری انجام شده است. حداقل زمان پیگیری یک سال و حداکثر آن ۱۰ سال بوده است. با توجه به این داده‌ها و censor کردن، همان طور که توضیح داده شد، احتمال بقای ۵ ساله بیماران ایرانی مبتلا به AIH، که با پردنیزولون و آزاتیوپرین مداوا می‌شوند ۷۹/۷ درصد است (جدول ۳).

AMA = Anti Mitochondrial Antibody - I

بحث

متوسط بقا، ۵۰ ماه بوده است^(۴). در این گزارش اخیر بیماری ۹۱/۷٪ از ۹۴ بیمار مورد مطالعه ظرف ۳ ماه فروکش کرد. در مطالعه حاضر که بر روی ۲۲ بیمار انجام شد، میزان بقای ۵ ساله ۷۹/۷٪ برآورد شده است که تقریباً مشابه با آمار غربی است. عواملی که می‌توانند در این بقای ۵ ساله قابل قبول نقش داشته باشند، پیگیری تمام بیماران در یک مرکز و توسط یک متخصص کبد است که می‌تواند سبب همگونی درمان و پیگیری‌های انجام شده باشد. همچنین میزان فعالیت التهابی و فیبروز در کبد و پیشرفته بودن بیماری در ابتدای درمان از عواملی هستند که بر پیامد کار تأثیر بسزایی دارند^(۷،۶). بنابراین ممکن است اکثر بیماران قبل از درمان دچار تخریب کم تا متوسط کبد بوده باشند. در هر حال این اطلاعات نشان می‌دهند که بیماران ایرانی مبتلا به هپاتیت اتوایمون چنانچه بموقع و با رژیم درمانی مناسب تحت درمان و پیگیری منظم قرار گیرند، پیامد بیماری با بیماران غربی قابل مقایسه است. انجام مطالعات آینده‌نگر با تعداد بیشتر بیماران برای نتیجه‌گیری‌های دقیق‌تر ضروری است.

مطالعاتی که میزان بقای بیماران را بررسی می‌کنند از جهت ارائه اطلاعاتی که در برنامه‌ریزی‌های بهداشتی - درمانی مؤثرند و همچنین تعیین پیش‌آگهی بیماری اهمیت ویژه‌ای دارند. هپاتیت خودایمنی در صورتی که درمان نشود، بیماری است که، طول عمر فرد مبتلا را به شدت کاهش می‌دهد. درمان استاندارد آن در حال حاضر استفاده از پردنیزولون با، یا بدون آزاتیوپرین است. درمان به موقع و صحیح در کاهش عوارض و مرگ و میر ناشی از AIH نقش بسیار عمده‌ای دارد. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۰ در انگلستان انجام شده است، میزان بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به AIH با درمان با پردنیزولون ۶۳٪ برآورد شده است^(۳). با توجه به آن که در آن زمان ویروس هپاتیت C هنوز شناخته نشده بود، احتمال دارد گروهی از بیماران این بررسی در حقیقت مبتلا به هپاتیت C بوده باشند که در آن صورت طبیعی است که با درمان با پردنیزولون نه تنها بهبود نیابند بلکه بیماری ایشان حتی تشدید شود. در مطالعه‌ای که Kazler و همکاران در سال ۲۰۰۱ در آلمان انجام دادند،

Abstract:

Survival Rate in Iranian Patients with Autoimmune Hepatitis after Treatment with Prednisolone and Azathioprine

Vahedi H.MD

Shariati Hospital Tehran / IRAN

Background & Aim: Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic necro-inflammatory disease of the liver with unknown etiology. It is relentlessly progressive to end stage liver disease within months to years, unless appropriately treated. Even with appropriate and timely therapy the disease may be progressive and decrease the patient's survival. We assessed the survival rate in 22 Iranian AIH patients who received treatment at various time intervals after initiation of their disease.

Methods and Patients: In a descriptive, cross-sectional, retrospective study, we assessed the survival rate of 22 patients with AIH who were being followed in a private gastroenterology clinic in Tehran. These patients had been diagnosed and treated over a 10 years period (from 1991 to 2001). Their demographic, clinical, para-clinical and survival data were retrieved and analysed using the SPSS software for windows.

Results: Mean age of the patients was 21.7 years and 86.4% were female. They were followed for a mean of 3.1 years. The actuarial survival rates were as follow: 100% survived the first year, 95.0% survived for 3 years, 86.9% for 4 years, and 79.7% for 6 years. All have been treated with prednisolone and Azathioprine.

Conclusion: Survival rate in our patients is comparable to that reported from the western countries (the United Kingdom and Germany).

Keywords:

Autoimmune Hepatitis, Survival rate

مراجع:

- 1) Czaja AJ. Autoimmune chronic active hepatitis, a specific entity: The negative argument: J Gastroenterol Hepatol 1990; 5:343.
- 2) Krik M, Jaine P. Late results of Royal Free Hospital controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis: Gut 1980; 21: 78.
- 3) Pando M, Laniba J, Fernandez G et al. Pediatric and adult forms of type-I autoimmune hepatitis in Argentina: Evidence for differential genetic predisposition: Hepatology 1999; 30: 1374-80.
- 4) Kanzler S, Lohr H, Gerken P et al. Long term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): Gastroenterology 2001; 39: 339.
- 5) Obermayer S, Manns MP. Autoimmune hepatitis: J Hepatol 2000; 32: 181.
- 6) Tillmann HL, Jackel E, Manns MP. Transplantation in autoimmune liver disease: Selection of patients: Hepatogastroenterology 1999; 45: 5053.
- 7) Jaedkei E, Tillmann HL, Manns MP. Liver transplantation and autoimmunity: Acta Gastroenterology Belg 1999; 62: 323.