

### مرض الكبد المناعي

#### Autoimmune Liver Disease

تم التعرف على شكلين من أشكال اعتلال الكبد بالمناعة الذاتية في علم طب الأطفال وهما:

- متلازمة تراكم التهاب الكبد بالمناعة الذاتية (AIH)
- التهاب الكبد بالمناعة الذاتية / التهاب الأئنية المصلب (التهاب المناعي الأئنية الصفراوية المصلب (ASC).

#### التهاب الكبد بالمناعة الذاتية

##### (Autoimmune hepatitis) (AIH)

- يتميز الاعتلال الالتهابي للكبد، والذي يصيب السيدات بشكل كبير، فيما يتعلق بعلم الأمصال بارتفاع مستويات ناقلات الأمين والغلوبيولين المناعي غاما (IgG) الأضداد الذاتية كما يتميز هستولوجياً بالتهاب الكبد مجهول السبب.
- ينقسم التهاب الكبد بالمناعة الذاتية إلى نوعين وفقاً للحالة العامة للضد الذاتي:

- النوع الأول إيجابي بالنسبة لأضداد النوى (ANA) و/أو أضداد العضلات الملساء (SMA)
- النوع الثاني إيجابي للأضداد الصغرى المضادة للالتهاب الكبد/الكللى من النوع ١ (anti-LKM-1).
- يمثل النوع الأول (AIH) ٣/٢ من الحالات. وتتماثل شدة المرض في كلا النوعين. يكون المرضى الإيجابييون للأضداد الصغرى المضادة للالتهاب الكبد/الكللى من النوع ١ أصغر سنًا كما ترتفع نسبة ميلهم للإصابة بفشل كبدي حاد ، ولكن تتماثل مدة الأعراض قبل التشخيص وتكرار تضخم الكبد والطحال (Hepatosplenomegaly) في كلا المجموعتين. فإن كلا المجموعتين ترتفع لديهما نسبة تردد الاضطرابات المنيعية للذات المصاحبة (٢٠٪ تقريبًا) وتاريخ عائلي بالإصابة بمرض مناعي ذاتي (٤٠٪ تقريبًا).
- يتفاوت ظهور التهاب الكبد بالمناعة الذاتية من ٤٠٪ إلى ٥٠٪ من المرضى يعانون من أعراض التهاب كبدي حاد وحوالي ٤٠٪ من المرضى يعانون من بدء داخلي للمرض ، والذي يتميز بضعف تدريجي وبقان مرتد وصداع وقلّة شهية وفقدان في الوزن ويعاني حوالي ١٠٪ من مضاعفات فرط ضغط الدم البابي (Portal hypertension) ، مثل تضخم الطحال ونزف من دوالي المريء وأهبة نزفية وإسهال مزمن وفقدان في الوزن. وبالتالي يجب الشك في المرض واستثنائه في كافة الأطفال الذين يعانون من أعراض وعلامات المرض الكبدي الشديد أو المطول. وقد تكون دورة المرض متقلبة ، مع هياج وهدأة تلقائية ، وهي الحالة التي قد تؤدي إلى تأخير الإحالة والتشخيص.
- عند إجراء الفحص البدني تكون الأعراض السريرية التي تشير إلى اعتلال

كبدى مزمن ظاهر، أي السمات الجلدية (الوحمة العنكبوتية، حمامى راحية، ابيضاض الأظافر، سطور) وقساوة قوام الكبد وتضخم الطحال شائعاً.

- عند الفحص باستخدام الموجات فوق الصوتية غالباً ما يكون متن الكبد عقيدياً ومتغاير المشأ.

- يعاني الأطفال الإيجابيون لـ Anti-LKM-1 من ارتفاع مستويات البيليروبين وناقلات الأمين عند تجلي المرض أكثر من الأطفال الإيجابيين لأضداد النوى/أضداد العضلات الملساء كما يتجلى المرض لديهم بشكل متكرر في صورة فشل كبدي متفاقم. ويعاني معظم المرضى من ارتفاع مستويات الغلوبولين المناعي غاما، ولكن ٢٠٪ منهم لا يعانون من ذلك، مما يشير إلى أن قيم الغلوبولين المناعي غاما الطبيعية لا تستثني تشخيص التهاب الكبد بالمناعة الذاتية. يشيع نقص الغلوبولين المناعي الانتقائي (IgA) بشكل كبير في المرضى الإيجابيين لـ LKM1 أكثر من المرضى الإيجابيين لأضداد النوى/أضداد العضلات الملساء.

- من الناحية الهستولوجية، تتماثل شدة التهاب الكبد الحدي عند التشخيص في كلا النوعين، ولكن يكون تليف الكبد عند إجراء الخزعة لأول مرة أكثر تكراراً في النوع الأول منه في النوع الثاني من التهاب الكبد بالمناعة الذاتية، مما يشير أكثر إلى دورة مرض أكثر من النوع الأول. ويعد التطور للإصابة بتليف كبدي خلال العلاج أكثر تكراراً أيضاً في النوع الأول من التهاب الكبد بالمناعة الذاتية.

- يعد التهاب الكبد بالمناعة الذاتية إيجابياً بشكل متميز لكبت المناعة باستثناء الأطفال الذين يعانون من فشل كبدي حاد مع الاعتلال الدماغى، حيث

تكون زراعة الكبد هي الخيار الوحيد في هذه الحالة.

### العلاج القياسي في مستشفى كينغز كولدج

- يبدأ تناول البريدنيزولون (Prednisolone) في جرعة تقدر بـ ٢ ملليجرام/كجم يومياً (بحد أقصى ٦٠ ملليجرام يومياً) والتي يتم خفضها تدريجياً خلال ٤ إلى ٨ أسابيع التالية وحتى الوصول لحد أدنى من الجرعة يصل إلى ٢.٥ - ٥ ملليجرام حسب السن. ومن المهم مراقبة فحوصات الدم (فحوصات وظيفة الكبد، فحص دم شامل وفحص تجلط الدم) أسبوعياً وبهدف خفض نسبة ناقلات الأمين إلى ٨٠٪ في ستة أسابيع لتجنب الآثار الجانبية للاستيرويد.
- يمكن إعطاء الآزاثيوبرين كعامل للاستغناء عن الاستيرويد ولكن لا يجب استخدامه كعلاج أولي نظراً لأنه قد يتسبب في حدوث تسمم للكبد. ونظراً للتأثير الكابت للنقي، يتم استخدام جرعة بداية تقدر بـ ٠.٥ ملليجرام/كجم، يتم زيادتها حتى تصل لحد أقصى ٢ ملليجرام/كجم يومياً. ويجب مواصلة إجراء فحوصات الدم. ينصح بالعلاج اليومي ولا يجب إيقافه قبل البلوغ مباشرة أو خلال مرحلة البلوغ نظراً لخطورة حدوث انتكاسة.

### التدبير العلاجي البديل

- تم استخدام المايكوفينوليت موفيتيل في كل من الأطفال والبالغين الذين لا يمكنهم تحمل الآزاثيوبرين، مع وجود استجابة جيدة منهم.
- تم استخدام السيكلوسبورين لتحسين الامتثال كما تم استخدام كلٍّ من السيكلوسبورين والتكروليموس في المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج القياسي.

يمكن مناقشة إيقاف العلاج عندما تكون فحوصات وظيفة الكبد ومستوى نسبة

الغلوبولين المناعي الانتقائي في المصل ضمن الحدود الطبيعية لمدة عام على الأقل مع انخفاض عيار الأضداد الذاتية التلقائية أو كونها سالبة. يجب إجراء خزعة كبد لتقييم درجة الالتهاب. إذا لم يكن هناك التهاب، يتم أولاً إيقاف جرعة الآزاثيوبرين ثم بعد ذلك يجب إيقاف تناول جرعة البريدنيزولون في ظل مراقبة مستمرة لفحوصات الدم. وبناءً على خبرتنا، تحدث انتكاسة لكافة الأطفال من النوع الثاني من التهاب الكبد بالمناعة الذاتية ويجب إعادة بدء العلاج لهم مرة ثانية، ٢٠٪ فقط من مرضى النوع الأول فقط ظلوا بدون أدوية كبت المناعة.

• على الرغم من فعالية العلاج القياسي الكابت للمناعة، فقد يتطور انهيار المعاوضة الكبدية الحاد حتى بعد مرور عدة سنوات من المراقبة الكيميائية الحيوية الجيدة بشكل واضح، مما يؤدي إلى إجراء زراعة بعد مرور تشخيص استمر من ١٠ إلى ١٥ عاماً في ١٠٪ من المرضى. وبناءً على التحليلات التي أجريناها ثبت أن مستويات البيليروبين ومقياس مدى السيولة للدم (INR) عند التشخيص تعد عوامل خطر مستقلة للموت و/أو لزراعة الكبد (transplantation). (Liver).

متلازمة تراكم التهاب الكبد بالمناعة الذاتية /التهاب الأقنية الصفراوية المصلب متلازمة تراكم التهاب الكبد بالمناعة الذاتية /التهاب الأقنية الصفراوية المصلب (Autoimmune hepatitis /sclerosing cholangitis overlap syndrome) (ASC) تم إجراء دراسة مستقبلية في مركزنا خلال ١٦ عاماً، والتي تم فيها إخضاع كافة الأطفال الذين يعانون من علامات سرولوجية (مثل، الأضداد الذاتية، ارتفاع مستوى IgG وهستلوجية (مثل، التهاب الكبد الحدي) حول الإصابة باعتلال كبدي بالمناعة

الذاتية لإجراء تصوير للأوعية الصفراوية عند عرضهم. وقد عانى ٥٠٪ تقريباً من المرضى من تغييرات في القنوات الصفراوية المميزة لالتهاب الأوعية الصفراوية المصلب، على الرغم من أنه أقل تقدماً من تلك العلامات التي تمت ملاحظتها في البالغين الذين يعانون من التهاب الأوعية الصفراوية المصلب الأولي. هذا ولا يتجلى لدى ربع الأطفال الذين يعانون من التهاب الأوعية الصفراوية المصلب، علامات هستولوجية تشير إلى اكتناف القناة الصفراوية كما كان تشخيص التهاب الأوعية الصفراوية المصلب ممكناً فقط نظراً للدراسات الخاصة بصور الأوعية الصفراوية.

كان كافة المرضى بشكل فعلي (٥٥٪ منهم سيدات) إيجابيين المصل لأضداد النوى (ANA) و/أو أضداد العضلات الملساء (SMA). وكان وضع تجلي المرض مماثلاً لهؤلاء المرضى المصابين بالتهاب الكبد بالمناعة الذاتية (Autoimmune hepatitis) (AIH).

- تواجد داء الأمعاء الالتهابي (Inflammatory bowel disease) في حوالي ٤٥٪ من الأطفال الذين يعانون من التهاب الأوعية الصفراوية المصلب مقارنة بحوالي ٢٠٪ من الأطفال الذين يعانون من التهاب الكبد بالمناعة الذاتية (Autoimmune hepatitis).

- لقد وجد أن هناك ارتفاعاً في مستوى الغلوبولين المناعي الانتقائي (IgG) في ٩٠٪ من الأطفال الذين يعانون من التهاب الأوعية الصفراوية المصلب. عند وقت التجلي، لم تساعد فحوصات وظائف الكبد القياسية في التمييز بين التهاب الكبد بالمناعة الذاتية وبين التهاب الأوعية الصفراوية المصلب، على الرغم من أن نسبة ناقلة أمين الأسبارتات/الفسفاتاز القلوية كانت مرتفعة جداً في مرضى التهاب الأوعية الصفراوية المصلب. وقد وجدت أضداد النوى المضادة

للعجلات المحيطة بالنوى (pANCA) في ٧٤٪ من المرضى الذين يعانون من التهاب الأقية الصفراوية المصلب مقارنة بـ ٤٥٪ من المرضى الذين يعانون من النوع الأول من التهاب الكبد بالمناعة الذاتية و ١١٪ من المرضى الذين يعانون من النوع الثاني من التهاب الكبد بالمناعة الذاتية .

- يستجيب الأطفال الذين يعانون من التهاب الأقية الصفراوية المصلب (ASC) لنفس الجدول الكابت للمناعة المستخدم في التهاب الكبد بالمناعة الذاتية ، حيث يتم تحسن اضطرابات فحص الكبد خلال شهور قليلة بعد بدء العلاج في معظم المرضى. وعلى الرغم من كون الستيرويد والأزاثيوبرين من الأدوية الفعالة في إخماد الآفة الالتهابية المتنية إلا أنهما يبدوان أقل فاعلية في السيطرة على داء القناة الصفراوية. يتم عادة إضافة حمض يورسودوكسيكوليك لجرعة تقدر بـ ٢٠ إلى ٣٠ مليجرام/كجم يومياً، على الرغم من أنه لم يتم إثبات نفعها في كبح تقدم التهاب الأقية الصفراوية المصلب (ASC) إلى الآن.

- إن التكهن متوسط المدى بمرود العلاج يعد أمراً جيداً، مع الإبلاغ عن حياة ١٠٠٪ من المرضى البالغين بعد ٧ أعوام، على الرغم من أن ١٥٪ من المرضى قد احتاجوا إلى زرع كبد خلال فترة المتابعة هذه. وقد تم إثبات التطور من التهاب الكبد بالمناعة الذاتية (AIH) إلى التهاب الأقية الصفراوية المصلب (ASC) ولكن يظل الأمر المتعلق بما إذا كان شكل المناعة الذاتية اليفعي لالتهاب الأقية الصفراوية المصلب والتهاب الكبد بالمناعة الذاتية (AIH) كيانين مختلفين أو أنهما سمات مختلفة لنفس الحالة أمراً بحاجة لتوضيح.