

مطالعه بیماری‌های کبد در بیماران مبتلا به کمبود آنتی‌بادی اولیه

دکتر فرزانه معتمد؛ فوق تخصص گوارش کودکان، استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمود سلطانی؛ دستیار تخصصی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر اصغر آقا محمدی*؛ فوق تخصص ایمونولوژی، آسم و آلرژی، دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محبوبه منصوری؛ دستیار فوق تخصصی آسم و آلرژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر زهرا پورپاک؛ PhD ایمونولوژی، دانشیار مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی

دکتر شهرام تیموریان؛ PHD بیوتکنیک، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی

دکتر نیما پروانه؛ متخصص کودکان، استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

هدف: هدف از این مطالعه بررسی تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی، علل و پیش‌آگهی درگیری کبد در بین بیماران مبتلا به کمبود آنتی‌بادی اولیه تحت نظر در مرکز تحقیقات نقص ایمنی اولیه تهران بود. **روش مطالعه:** شصت و دو بیماری که از نظر بالینی و آزمایشگاهی تشخیص قطعی ابتلا به کمبود آنتی‌بادی اولیه داشتند، مورد مطالعه قرار گرفته و علائم و نشانه‌های بیماری کبد در آنها بررسی گردید. همه بیماران از نظر آلودگی با ویروس هپاتیت C و از نظر آلودگی با انگل کریپتوسپورییدیوم پارووم غربالگری گردیدند. بیماران مبتلا به درگیری کبد از جنبه‌های کلینیکی، آزمایشگاهی و رادیولوژیک بررسی شده و در صورت لزوم بیوپسی کبد و مطالعات پاراکلینیک بیشتر انجام گرفت. **یافته‌ها:** شواهد بالینی درگیری کبد در ۲۲ بیمار (۳۵/۵٪) مشاهده گردید. هشت بیمار (۱۳٪) معیارهای بالینی، رادیولوژی و آزمایشگاهی ابتلا به بیماری مزمن کبد داشتند. در ۶ بیمار بیوپسی کبد انجام شد که یک مورد شواهد کلانژیت اسکروزان و پنج مورد نمای هپاتیت فعال مزمن با علت ناشناخته داشتند. فقط یک بیمار آزمایش PCR هپاتیت C مثبت داشت که از نظر پاتولوژیک نیز نمای هپاتیت فعال مزمن و سیروز مشاهده گردید. بدنبال آزمایش مدفوع، یک مورد آلودگی با کریپتوسپورییدیوم در بیمار مبتلا به سندرم hyper IgM مشاهده گردید ولی هیچ یافته‌ای به نفع درگیری کبدی نداشت. در بیماران مبتلا به هپاتیت فعال مزمن با علت ناشناخته، آسیب‌های ارگان‌های دیگر از جمله اتوایمونیتی، مهار مغز استخوان، برونشکتازی و بیماری‌های التهابی روده شایع بودند.

نتیجه‌گیری: بیماری‌های کبدی صفراوی یک عارضه شایع در کمبود آنتی‌بادی اولیه می‌باشند. بیماری کبدی در بیماران هپاتیت C منفی، غالباً همراه با درگیری سایر ارگان‌ها می‌باشد. هپاتیت فعال مزمن با علت ناشناخته شایع‌ترین تظاهر درگیری کبدی (۷۵٪) در بیماران ایرانی مبتلا به کمبود آنتی‌بادی اولیه می‌باشد.

*مسئول مقاله، آدرس:

تهران، خیابان دکتر قریب، مرکز طبی کودکان

E.mail: doctorsoltani@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۵/۴/۱۵

تاریخ بازنگری: ۸۵/۷/۱۳

تاریخ پذیرش: ۸۵/۹/۱

واژه‌های کلیدی: بیماری کبد، کمبود آنتی‌بادی اولیه، نقص ایمنی

مقدمه

مانند عفونت‌های باکتریال راجعه و التهاب مزمن سیستم تنفسی و گوارشی دارند [۱، ۲]. بیماران دارای کمبود آنتی‌بادی اغلب مشکلی با عفونت‌های قارچی و ویروسی ندارند، به جز در نوع آگاماگلوبولینمی وابسته به جنس که یک استعداد غیر معمول به عفونت‌های آنتروویروسی داشته و ممکن است مبتلا به انسفالومیلیت آنتروویروسی مزمن و کشنده گردند [۳-۷]. تأخیر در تشخیص و درمان ناکافی منجر به عوارض غیر قابل

کمبود اولیه آنتی‌بادی شایع‌ترین نوع نقص‌های ایمنی اولیه است. طیف کمبود اولیه آنتی‌بادی وسیع است و از بیماران مبتلا به کمبود شدید ایمونوگلوبولین‌های سرم با کمبود مطلق سلول‌های B تا بیمارانی که فقط کمبود انتخابی در یک نوع آنتی‌بادی دارند و سطح ایمونوگلوبولین‌ها طبیعی می‌باشد متفاوت است. بسیاری از این بیماری‌ها تظاهرات بالینی مشابه

مطالعات قبلی ذکر شده بود، تمام بیماران به روش PCR از نظر هپاتیت C بررسی شدند. غربالگری کریپتوسپوریدیوم در بیمارانی که هرگونه علامت یا نشانه درگیری کبد یا مشکل گوارشی داشتند صورت گرفت. برای این منظور نمونه مدفوع به روش رنگ آمیزی اصلاح شده ذیل نلسون برای یافتن تخم انگل انجام گرفت و با میکروسکوپ نوری و ایمونوفلوروسنس مورد بررسی قرار گرفت و در صورت یافتن کریپتوسپوریدیوم، نمونه مدفوع بیمار با روش PCR جهت تعیین نوع انگل بررسی گردید. سونوگرافی در بیمارانی که علامت یا نشانه‌ای از درگیری کبد داشتند انجام شد.

درگیری کبد در بیماران وجود شواهد آزمایشگاهی بیماری کبد یعنی حداقل دو برابر افزایش در ترانس آمینازها و مزمن بودن بیماری کبدی وجود حداقل ۶ ماه نشانه‌های بیماری کبدی یا یادگارهای شوم (stigmata) بیماری مزمن کبد در معاینه اولیه تعریف شد. در بیماران مبتلا به درگیری کبدی، تمام اطلاعات بیماری از جمله بیماری‌های همراه و سابقه بیماری‌های قبلی و سیر بیماری‌های فعلی مطالعه گردید. علل دیگر مانند عفونت سیتومگالوویروس و هپاتیت B (HBsAg, HbCAb)، ویلسون، کمبود آلفا یک آنتی‌تریپسین و بیماری صفراوی اولیه، بیماری‌های نئوپلاستیک، چاقی، سلیاک و بیماری‌های التهابی روده، هپاتیت ناشی از داروها و الکل از راه تاریخچه بالینی و بررسی‌های آزمایشگاهی رد گردیدند. سپس اتوانتی‌بادی علیه میکروزوم کلیه و کبد، عضلات صاف، هسته و میتوکندری از طریق رادیوایمنواسی اندازه‌گیری شده و هرکجا لازم بود تست‌های تهاجمی مانند بیوپسی کبد، آندوسکوپی و کلانژیوگرافی صورت گرفت. برای توصیف بهتر تشخیص بیمارانی که درگیری مزمن کبدی داشتند بیوپسی کبد (در صورت نبودن ممنوعیت) صورت گرفت. برای بیوپسی کبد از والدین رضایت گرفته شده و تحت بی‌هوشی خفیف بیوپسی سوزنی از راه پوست انجام شد.

در صورت مشاهده کریپتوسپوریدیوم در نمونه مدفوع یا مشاهده اتساع مجاری صفراوی در سونوگرافی، MRCP جهت تایید تشخیص کلانژیت اسکروزان انجام شد. اطلاعات بدست آمده با نرم افزار SPSS تحلیل شده و از آزمون‌های کای اسکویر و در صورت لزوم از آزمون دقیق فیشر جهت تفسیر یافته‌های تحلیلی استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۶۲ بیمار مبتلا به کمبود بیماری آنتی‌بادی اولیه شامل ۴۸ مذکر و ۱۴ مونث با میانگین سنی ۱۰/۳ (محدوده ۲ تا ۵۶) سال تحت مطالعه قرار گرفتند. تعداد ۳۸ بیمار مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) با شیوع

برگشتی مانند برونشکتازی، اتوایمونیتی و آسیب‌های ارگانی شدید گردیده و باعث افزایش مرگ‌ومیر می‌گردد [۸].

در بین آسیب‌های ارگانی، درگیری کبدی ممکن است به صورت تظاهراتی از نقص ایمنی یا به‌عنوان عارضه‌ای تهدید کننده حیات نمایان گردد. شیوع بیماری‌های کبدی از ۱۸ تا ۵۵ درصد در مطالعات مختلف ذکر شده است [۹-۱۳]. شدت درگیری کبدی از تغییرات بیوشیمیایی خفیف تا نارسایی شدید کبد متغیر بوده و به طور عمده به دنبال ابتلا به ویروس‌های هپاتوتروپ به ویژه هپاتیت C، کریپتوسپوریدیوم پارووم عامل کلانژییت اسکروزان یا خود ایمنی رخ می‌دهد [۱۴-۱۷].

هدف این مطالعه بررسی تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی، علل و پیش‌آگهی درگیری کبد در بین بیماران مبتلا به کمبود آنتی‌بادی اولیه تحت نظر در مرکز تحقیقات نقص ایمنی اولیه تهران بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تمام بیماران مبتلا به نوع کمبود آنتی‌بادی اولیه که در طی بیست سال اخیر (۱۳۶۵ تا ۱۳۸۴) تشخیص داده شده بودند و تحت درمان در مرکز طبی کودکان بودند، بیماران ساکن تهران یا شهرستان‌های اطراف تهران که جهت تزریق ایمونوگلوبولین وریدی مراجعه منظم داشته و جهت مطالعه در دسترس بودند انتخاب شدند. تشخیص کمبود آنتی‌بادی اولیه و تقسیم بندی بیماری بر اساس معیارهای تایید شده و مراجع معتبر گروه پان آمریکن در نقص ایمنی (PAGID) و انجمن اروپایی نقص ایمنی (ESID) صورت گرفته بود. اطلاعات اولیه و زمینه‌ای مانند سابقه بیماری، بررسی‌های تشخیصی، مدت زمان درمان و نوع درمان نقص ایمنی اولیه آنتی‌بادی از روی پرونده بیماران جمع‌آوری شده و متغیرهای مربوط به مطالعه مانند بررسی بالینی، آزمایشگاهی، تصویربرداری و بیوپسی کبد در بیماران انتخاب شده به روش آینده‌نگر، از تاریخ اردیبهشت ماه ۱۳۸۴ تا خردادماه ۱۳۸۵ انجام گردید.

پس از معاینه تمام بیماران پرسشنامه بررسی درگیری کبدی تکمیل گردید. بررسی درگیری کبدی شامل ارزیابی آزمایشگاهی و غربالگری از نظر آلودگی با ویروس هپاتیت C و کریپتوسپوریدیوم پارووم بود. بعد از تشخیص بیماری و شروع درمان با ایمونوگلوبولین وریدی بیلان بیوشیمیایی کبدی شامل اندازه‌گیری آنزیم‌های کبد (AST, ALT, GGT) بیلیروبین، آلبومین و وضعیت انعقادی (PT, PTT) حداقل دو مرتبه در سال برای بیماران انجام شد. به علت شیوع بالای عفونت هپاتیت C در بیماران نقص ایمنی اولیه که در

جدول ۲- میانگین سنی و محدوده سنی شروع علائم، تشخیص، تاخیر در تشخیص و مدت پیگیری بیماران با کمبود آنتی بادی اولیه مورد مطالعه

میانگین و محدوده سنی به سال			تشخیص
سندرم Hyper IgM	آگاماگلوبولینمی وابسته به جنس	نقص ایمنی متغیر شایع	
۲ (۰/۵ تا ۷)	۰/۵ (۰/۲ تا ۶)	۱ (۰/۵ تا ۴۶)	سن شروع علائم
۴ (۲ تا ۲۵)	۴ (۰/۵ تا ۱۵/۵)	۶/۵ (۲ تا ۵۴)	سن تشخیص بیماری
۶ (۰/۶ تا ۲۹)	۱۱ (۲/۵ تا ۲۲)	۱۴ (۲ تا ۵۶)	سن فعلی بیمار
۳ (۰/۸ تا ۱۸)	۲ (۰/۱۷ تا ۱۵)	۳/۳ (۰/۵ تا ۳۹)	تأخیر در تشخیص
۴ (۱ تا ۱۳)	۷/۵ (۰/۵ تا ۱۹)	۴/۵ (۰/۲۵ تا ۱۸)	مدت پیگیری

شیوع کلی بیماری‌های کبدی در ۱۳٪ بیماران (۸ نفر) مشخص شد. متوسط سن تشخیص بیماری کبدی در بیماران مورد بررسی ۱۵ سال بود. شش بیمار افزایش دائم آنزیم‌های کبدی داشتند (AST با متوسط ۱۵۹ و ALT با متوسط ۱۰۹ واحد در لیتر). دو نفر یادگارهای شوم درگیری مزمن کبد بدون افزایش آنزیمی داشتند، که این دو نفر سابقه افزایش آنزیم‌ها را در سال‌ها پیش می‌دادند. این هشت بیمار معیارهای آزمایشگاهی، رادیولوژی و بالینی بیماری کبدی را داشتند و هیچ آلودگی با کریپتوسپورییدیوم و افزایش اتوانتی-بادی‌ها در آنها مشاهده نگردید. هیچ ارتباط معنی‌داری بین درگیری کبدی و نوع نقص ایمنی اولیه، سن شروع بیماری، تاخیر تشخیص، سن تشخیص، مدت درمان و سن فعلی بیمار وجود نداشت ($P > 0.05$) (جدول ۳).

از بین هشت بیمار مبتلا به درگیری کبدی، هفت نفر بیوپسی کبد شدند. آن بیمار که بیوپسی نشد، هم‌زمان فلج یک طرفه بدن ناشی از حمله عروقی مغز گرفته بود و به علت عدم رضایت والدین بیوپسی کبد نگردید. در مطالعه میکرو-سکوپی این هفت نمونه، مشاهده آسیب شناسی پنج بیمار به صورت هیپاتیت فعال مزمن با درجات خفیف تا متوسط گزارش گردیدند که با علت خاصی مطابقت نداشتند. بیمار مبتلا به هیپاتیت C نیز گزارش آسیب شناسی مبنی بر سیروز به دنبال بیوپسی سوزنی مربوط به ۴ سال قبل از مطالعه داشت و فعلاً مبتلا به عوارض سیروز، برونشکتازی و کاشکسی شدید بود

۶۱٪، ۱۹ نفر آگاماگلوبولینمی وابسته به جنس با شیوع ۳۰٪ و در نهایت پنج نفر مبتلا به سندرم hyper IgM با شیوع ۹٪ بودند.

بیماران به طور متوسط به مدت ۶/۳ سال (محدوده ۰/۲۵ تا ۱۹ سال) با ایمونوگلوبولین وریدی درمان می‌شدند. بیست و یک بیمار (۲۴٪) محصولات خونی مانند پلاکت، گلبول قرمز متراکم یا پلاسماهای تازه منجمد دریافت نموده بودند. شیوع تزریق این محصولات تفاوت معنی‌داری در انواع نقص ایمنی اولیه نداشت ($P > 0.05$). جدول ۱ میانگین و محدوده سنی شروع علائم، تشخیص، تاخیر در تشخیص و مدت پیگیری بیماران با کمبود آنتی بادی اولیه مورد مطالعه را نشان می‌دهد.

معاینه بالینی مشکوک به بیماری کبد در ۲۲ بیمار (۳۵/۵٪) یافت شد، که ۹ بیمار فقط کبد بزرگ و ۱۳ نفر بزرگی کبد و طحال داشتند. پنج بیمار که از نظر بالینی کبد بزرگ داشتند سایر علائم بیماری کبدی مانند قرمزی کف دست، کلابینگ و آسیت نیز داشتند. معاینه کبدی غیر طبیعی در تمام بیماران مبتلا به سندرم hyper IgM بسیار بارز بود در حالی که این شیوع در بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع و آگاماگلوبولینمی وابسته به جنس به ترتیب ۴۰٪ و ۱۰/۵٪ بود. اختلاف معنی‌دار آماری بین نوع نقص ایمنی و معاینه غیر طبیعی کبد وجود داشت ($P = 0.001$) (جدول ۲).

جدول ۲- شکل درگیری کبد و سابقه دریافت فرآورده‌های خونی در بیماران مورد مطالعه

تشخیص (تعداد)	نقص ایمنی متغیر شایع (N=۳۸)	آگاماگلوبولینمی وابسته به جنس (N=۱۹)	سندرم Hyper IgM (N=۵)	جمع (N=۶۲)
کبد غیر طبیعی در معاینه	۱۵ (۴۰٪)	۲ (۱۰/۵٪)	۵ (۱۰۰٪)	۲۲ (۳۳/۵٪)
بیماری کبدی	۶ (۱۵/۷٪)	۱ (۵٪)	۱ (۲۰٪)	۸ (۱۳٪)
سابقه دریافت محصولات خونی	۱۳ (۳۴/۲٪)	۷ (۳۶/۸٪)	۱ (۲۰٪)	۲۱ (۳۴٪)

جدول ۴- مشخصات مبتلایان به بیماری کبد و کمبود آنتی‌بادی اولیه

نام بیمار	سن و جنس	تشخیص	معاینه بالینی	اندازه کبد اسپلنومگالی	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	HCV PCR	کریبتو- سپوریدیوم	اتوآنتی بادی	آسیب شناسی	بیماریهای همراه
بیمار ۱	۲۰ ساله مؤنث	CVID	پوریورا، کلابینگ، بزرگی کبد	۱۴۷ دارد	۲۵۱	۱۴۷	منفی	منفی	منفی	هیپاتیت مزمن فعال و سیروز	هیپریلازی لنفاوی ندولار
بیمار ۲	۲۷ ساله مذکر	CVID	آسیت، بزرگی کبد، بزرگی طحال	۱۱۲ دارد	۳۸	۴۸	مثبت	منفی	منفی	هیپاتیت راکتیو و سیروز	برونشکتازی
بیمار ۳	۱۸ ساله مذکر	CVID	کلابینگ، بزرگی کبد و طحال	۱۳۹ دارد	۱۹۰	۱۴۴	منفی	اندازه گیری نشد	اندازه گیری نشد	هیپاتیت مزمن فعال	کولیت اولسروز، مرگ ناشی از نارسایی کبد
بیمار ۴	۱۷ ساله مذکر	CVID	بزرگی کبد، بزرگی طحال	۱۲۸ دارد	۲۴۰	۱۳۹	منفی	اندازه گیری نشد	منفی	کلانژیت اسکروزان	ترومبوسیتوپنی اتوایمون، نوتروپنی، نارسایی کبد شدید
بیمار ۵	۷ ساله مذکر	CVID	بزرگی طحال	۱۱۴ دارد	۱۹۱	۱۰۸	منفی	منفی	منفی	هیپاتیت مزمن فعال	بدون بیماری همراه
بیمار ۶	۱۷ ساله مؤنث	HIM	کلابینگ، بزرگی کبد و طحال	۱۲۸ دارد	۱۷	۴۲	منفی	منفی	منفی	هیپاتیت مزمن فعال	سندرم اوانس، بیماری التهابی روده
بیمار ۷	۲۴ ساله مذکر	XLA	بزرگی کبد	۱۳۲ دارد	۱۴۸	۱۳۸	اندازه گیری نشد	منفی	اندازه گیری نشد	هیپاتیت مزمن فعال	درماتومیوزیت، مرگ ناشی از انسفالیت رتروویروسی
بیمار ۸	۶ ساله مذکر	CVID	بزرگی کبد، بزرگی طحال	۸۲ دارد	۱۹۶	۱۰۹	منفی	منفی	منفی	اندازه گیری نشد	سکته مغزی

XLA: X-linked agammaglobulinemia, CVID: common variable immunodeficiency, HIM: hyper-IgM syndrome, HCV: hepatitis C virus PCR: Polymerase chain reaction ALT: alanin aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase

ناشی از بیماری ویروسی شبه آنفلوانزا (flue-like) بود. در بین بیماران مبتلا به درگیری کبد، آسیب‌های ارگان‌های دیگر از جمله اتوایمونیتی، مهار مغز استخوان، برونشکتازی و بیماری‌های التهابی روده شایع بودند (جدول ۴).

بحث

تاکنون بروز بالایی از درگیری کبدی (۱۸ تا ۵۵ درصد) در گروه‌های متفاوتی از بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه (سلول T، سلول B، مخلوط و ...) گزارش گردیده است و میزان درگیری کبد به صورت طیف گسترده‌ای بوده که از تغییرات خفیف آنزیمی تا کلانژیت اسکروزان و نارسایی شدید کبد متغیر مشاهده شده است [۱۰-۱۵]. پایین‌ترین شیوع بیماری‌های کبدی (۱۸٪) در ۴۴ نفر (بالای ۱۸ سال) و بالاترین شیوع (۵۵٪) در ۸۸ بالغ (بالای ۱۴ سال) مبتلا به نقص ایمنی اولیه گزارش شده است [۱۰، ۱۴]. بر اساس دو مطالعه در سال‌های ۱۹۹۸ و ۲۰۰۴ بر روی کودکان کمتر از ۱۸ سال مبتلا به نقص ایمنی اولیه، شیوع درگیری کبدی ۲۶ تا ۳۶

(P2). در مشاهده آسیب‌شناسی یک بیمار نیز (P4) شواهد هیستولوژیک کلانژیت اسکروزان دیده شد و متاسفانه قبل از انجام اقدامات تشخیصی تکمیلی مانند MRCP، به دنبال نارسایی شدید کبد فوت نمود.

بررسی هیپاتیت C در یک بیمار مثبت شد، این بیمار مبتلا به نارسایی مزمن شدید کبد شده بود. PCR سه بیمار از نظر RNA هیپاتیت C مثبت ضعیف شد ولی آنها علائمی از درگیری کبد نداشتند و تکرار این تست‌ها منفی گردید. در غربالگری کریپتوسپوریدیوم در نمونه مدفوع نیز PCR این انگل تنها در یک بیمار مثبت گردید. این بیمار در سونوگرافی نیز علائم هیدروپس کیسه صفرا داشت ولی به طور کامل بدون علامت بالینی و آزمایشگاهی بود و در MRCP شواهدی به نفع کلانژیت اسکروزان مشاهده نگردید.

افزایش ترانس‌آمینازهای کبدی در ۱۰ بیمار مشاهده گردید (۱۶٪). این افزایش در ۴ بیمار که از لحاظ هیپاتیت C و کریپتوسپوریدیوم منفی بودند به صورت موقت مشاهده شد. علت این افزایش آنزیمی گذرا، ۲ مورد ناشی از دارو و ۲ مورد

از مراقبت خوب بیماران و شرایط جغرافیایی باشد ولی وجود آن در بیمار مبتلا به hyper IgM از نوع CD40LD مطالعات قبلی را تایید می‌نماید.

افزایش آنزیم‌های کبدی مشخصه بیماری کبد بوده و میزان این افزایش می‌تواند نشانه شدت آسیب سلول‌های کبد باشد. در بسیاری از موارد بدون علامت، میزان آمینوترانس آمینازهای سرم بین ۱۰۰ تا ۳۰۰ واحد در لیتر افزایش می‌یابد، در حالی که در موارد علامت‌دار یا آنزیم‌ها بالای ۱۰۰۰ هستند یا به علت تخریب شدید و مزمن سلول‌های کبدی دیگر سلولی برای تولید آنزیم باقی نمانده است. در درگیری مزمن و فعال کبدی مانند هپاتیت ویروسی مزمن و هپاتیت اتوایمون، میزان آمینوترانس آمینازهای سرم بین ۲ تا هفت برابر طبیعی (۱۰۰ تا ۳۰۰) واحد در لیتر می‌باشد [۲]. بر اساس مطالعه ما و بسیاری از دیگر مطالعات افزایش مداوم آنزیم‌های کبدی در حد بالای ۱/۵ برابر طبیعی یک نشانه راهنما برای وجود درگیری کبدی در بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه می‌باشد و به علت شیوع بالای درگیری کبد در این بیماران، اندازه‌گیری این آزمایش‌ها، حداقل دو بار در سال برای بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه ضروری می‌باشد [۹، ۱۰، ۱۱، ۱۴، ۲۱].

وجود اتوانتی‌بادی‌های غیر اختصاصی مانند اتوانتی‌بادی علیه میکروزوم کلیه و کبد، عضلات صاف، هسته و میتوکندری در نقص ایمنی اولیه بخصوص در نوع T-Cell غیر شایع نیست و احتمالاً نماینده بی‌نظمی ایمنی و شاید در ارتباط با درگیری کبدی می‌باشد [۱۰، ۱۱، ۲۲]. تحریک فرآیند التهابی خود ایمنی بوسیله ویروس‌های هپاتوتروپ یکی از مکانیسم‌های احتمالی است که به وسیله آن بیماری کبدی مزمن ایجاد می‌گردد [۲۱، ۲۲]. از آنجا که در بیماران کمبود آنتی‌بادی اولیه تولید آنتی‌بادی مختل است ما نمی‌توانیم اتوانتی‌بادی‌ها را اندازه‌گیری نماییم، اما شیوع بالای دیگر عوارض ارگانی مانند مهار مغز استخوان، همولیز و بیماری التهابی روده نشان دهنده درگیری سیستمیک اتوایمون است.

مطالعات دیگر نشان دادند که با توجه به شیوع بالای هپاتیت C و عفونت کریپتوسپوریدیوم در بیماران، حدود ۱۰ تا ۲۳ درصد از افراد مبتلا به نقص ایمنی اولیه دچار درگیری ناشناخته کبدی می‌گردند. نقص ایمنی وابسته به سلول‌های B و T می‌تواند در تولید اتوانتی‌بادی‌های مربوطه نقش داشته باشد [۸-۱۱، ۱۴]. با توجه به شیوع کم هپاتیت C و عفونت کریپتوسپوریدیوم در بیماران این مطالعه، یک شیوع نسبتاً بالایی از درگیری کبدی مزمن فعال با علت ناشناخته را در گروه ۶۲ نفری از بیماران مبتلا به کمبود آنتی‌بادی اولیه یافتیم (۶ نفر از ۸ بیمار کبدی). این‌که آیا این درگیری کبدی با علت ناشناخته، ناشی از عوامل ویروسی ناشناخته

درصد بوده ولی این درگیری بیشترین شیوع و شدت را درنقص ایمنی نوع T-Cell و نقص ایمنی مختلط (CID) داشت [۹، ۱۱]. در مطالعه ما بر روی ۶۲ بیمار با کمبود آنتی-بادی اولیه و متوسط سنی ۱۰/۳ سال (بین ۲ تا ۵۶ سال) شیوع بیماری کبدی ۱۳٪ بود که از مطالعات قبلی کمتر است. هیچ ارتباطی بین درگیری کبدی و نوع نقص ایمنی، سن شروع، تاخیر تشخیص، سن تشخیص، مدت درمان و سن فعلی بیماران در مطالعه ما مشاهده نگردید.

در تمام مطالعات قبل از سال ۱۹۹۹ شیوع بالای درگیری کبدی اغلب به علت هپاتیت ناشی از آلودگی ایمونوگلوبولین تزریقی با ویروس‌ها از جمله هپاتیت C بوده است. بیمارانی که درمان جایگزینی با محصولات خونی مانند ایمونوگلوبولین تزریقی را دریافت نموده‌اند ممکن است در معرض هپاتیت C، ویروس نقص ایمنی اکتسابی (HIV) و دیگر ویروس‌های هپاتوتروپ شناخته شده یا ناشناخته قرار گیرند [۱۲]. بعضی از مطالعات قبلی شیوع بالا و سیر بالینی شدید عفونت هپاتیت C را در بیماران مبتلا به کمبود آنتی‌بادی اولیه نسبت به کودکان عادی نشان دادند. اطلاعات اخیر به وضوح نشان می‌دهند با پیشرفت روش‌های تهیه فرآورده‌های ایمونوگلوبولینی، بیشترین محصولات حداقل از نظر هپاتیت C در حد قابل قبولی سالم هستند [۱۴، ۱۶، ۱۷]. وجود و نقش هپاتیت C در بیماری حاد و مزمن کبدی در بیماران نقص ایمنی به طور دقیق بررسی شده است، بر اساس این مطالعات، به نظر می‌رسد که این ویروس در خصوص ایجاد بیماری کبد یک عامل بی‌گناه باشد [۱۸، ۱۹]. یافته‌های ما نیز شواهدی ارائه می‌دهند مبنی بر اینکه تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه مبتلا به بیماری کبدی هستند ولی ارتباطی با ویروس‌های هپاتوتروپ شناخته شده ندارند.

گزارش‌های قبلی اثبات نموده‌اند که کلانژیت اسکروزان یکی از تظاهرات شایع مربوط به درگیری کبدی در نقص ایمنی می‌باشد [۱۳، ۱۵، ۲۰]. انگل کریپتوسپوریدیوم پارووم منجر به توسعه کلانژیت اسکروزان در عفونت ایدز و دیگر بیماران نقص ایمنی به‌ویژه در سندرم hyper IgM وابسته به X می‌گردد. در یک مطالعه در سال ۱۹۹۷ بیش از ۷۰٪ کودکان مبتلا به سندرم hyper IgM از نوع CD40LD آلوده به کریپتوسپوریدیوم بوده و این انگل در همه این بیماران منجر به درگیری کبدی مزمن شده بود [۱۷]. در مطالعه ما با غربالگری ۳۲ بیمار، آلودگی به این انگل تنها در یک فرد که او هم مبتلا به سندرم hyper IgM بود مثبت گردید ولی هیچ علامت و نشانه و تظاهر آزمایشگاهی و رادیولوژیک مبنی بر کلانژیت اسکروزان نداشت. هر چند ما شیوع پایینی از آلودگی با انگل کریپتوسپوریدیوم یافتیم که این می‌تواند ناشی

است یا حاصل یک فرایند سیستمیک یا خود ایمنی است نیاز به تحقیق بیشتر دارد.

نتیجه گیری

با توجه به شیوع بالا و اهمیت درگیری کبدی در بیماران مبتلا به کمبود آنتی‌بادی اولیه، توصیه می‌گردد این بیماران هر شش ماه از نظر سطح آنزیم‌های کبدی بررسی گردند. در صورت افزایش آنزیم‌های کبدی تا حد بالاتر از دو برابر طبیعی، این بیماران باید از نظر علت بیماری کبدی از جمله عفونت با ویروس‌های هپاتوتروپ، کلانژیت اسکروزان و بیماری‌های اتوایمیون بررسی گردند. هر چند اخیراً فرآورده‌های خونی از جمله IVIG از نظر ویروس‌ها استریل گردیده‌اند، در افرادی که مصرف دائم دارند در صورت مشاهده

درگیری غیر قابل توجیه ارگان‌هایی مانند کبد، تعیین تیتر آنتی‌ژنی ویروس‌های HCV و HIV در تعیین علت بیماری کمک کننده می‌باشد. در صورت نیافتن علت بیماری، لازم است پاتولوژی و میزان درگیری کبدی با بیوپسی کبد مشخص گردیده و درمان لازم شروع گردد.

سپاسگزاری

از آقای دکتر معمار دانشجوی PHD انگل شناسی، آقای دکتر جنتی، خانم فریدونی، و اساتید، دستیاران فوق تخصصی و پرسنل بخش و آزمایشگاه ایمنولوژی مرکز طبی کودکان، سرکار خانم دکتر عرشی و خانم اکبر زاده از بخش ایمنولوژی بیمارستان حضرت رسول که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند تشکر می‌نمائیم.

Archive of SID

Liver diseases in patients with primary antibody deficiency

M Motamed; MD, Pediatric Gastroenterologist, Assistant Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

M Soltani; MD, Resident in Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

A Aghamohammadi*; MD, Pediatric Immunologist, Associate Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

M Mansouri; MD, Fellowship in Pediatric Immunology, Tehran University of Medical Sciences

Z Pourpak; MD, PhD, Associate Professor of Pediatrics, Immunology, Asthma & Allergy Research Center

Sh Teimourian; PhD of Biotechnology, Immunology, Asthma & Allergy Research Center

N Parvaneh; MD, Pediatrician, Assistant Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

Abstract

Background: Liver disease can complicate primary antibody deficiency in several ways. This study investigates the prevalence and causes of hepatobiliary disease in 62 Iranian patients with primary antibody deficiency.

Methods: Sixty-two primary antibody deficient patients were followed up and signs and symptoms of liver disease were recorded. All patients were tested for hepatitis C virus (HCV-RNA) and almost all for *Cryptosporidium parvum* (CSP). The patients with liver involvement were examined from clinical, laboratory and radiological aspects on a regular basis.

Findings: Clinical evidences of liver disease were documented in 22 patients (35.5%). Eight patients (13%) had clinical, radiological and laboratory criteria of chronic liver disease. Only one patient was HCV-RNA positive, he had stigmata of chronic liver disease and pathologic evidence of chronic active hepatitis with cirrhosis. One patient with hyper-IgM syndrome was found to be positive for *Cryptosporidium parvum*. In liver biopsy of patients with liver involvement, one had histological findings related to sclerosing cholangitis, five had mild to moderate chronic active hepatitis with unknown reason.

Conclusions: Hepatobiliary disease is a frequent complication in primary antibody deficiency (13%). Liver disease in HCV-RNA negative patients usually accompany other organ involvements. Chronic active hepatitis with unknown origin is the most common feature of liver injury in Iranian patients with primary antibody deficiency.

Key Words: Liver disease, Immunodeficiency, Primary antibody deficiency, Chronic active hepatitis, Hyper-IgM syndrome

* Correspondence author,
Address: Department of
Pediatrics, Children's Medical
Center
E-mail: doctorsoltani@yahoo.com

Received: 6/7/06
Revised: 5/10/06
Acceptance: 23/11/06

REFERENCES

1. Aghamohammadi A, Moein M, Farhodi A, et al. Primary immunodeficiency in Iran: first report of the National Registry of PID in Children and Adults. J Clin Immunol. 2002; 22(6): 375-80.

2. Bates MD. Primary defect of antibody production. In: Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, Saunders. 2004 Pp: 689-93.
3. Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update. *J Allerg & Clin Immunol*. 2004; 114(3): 677-87.
4. Moin M, Aghamohammadi A, Farhoudi A, et al. X-linked agammaglobulinemia: a survey of 33 Iranian patients. *Immunol Invest*. 2004; 33(1): 81-93.
5. Farhoudi A, Aghamohammadi A, Moin M, et al. Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in the Children's Medical Center in Iran. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005; 15(3): 177-82.
6. Halliday E, Winkelstein J, Webster AD. Enteroviral infections in primary immunodeficiency (PID): a survey of morbidity and mortality. *J Infect*. 2003; 46(1): 1-8.
7. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr*. 1997; 131(1 Pt 1): 47-54.
8. Seymour B, Miles J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol*. 2005; 58(5): 546-7.
9. Fiore M, Ammendola R, Gaetaniello L, et al. Chronic unexplained liver disease in children with primary immunodeficiency syndromes. *J Clin Gastroenterol*. 1998; 26(3): 187-92.
10. Bjoro K, Haaland T, Skaug K, et al. The spectrum of hepatobiliary disease in primary hypogammaglobulinaemia. *J Intern Med*. 1999; 245(5): 517-24.
11. Rodrigues F, Davies EG, Harrison P, et al. Liver disease in children with primary immunodeficiencies. *J Pediatr*. 2004; 145(3): 333-9.
12. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Nikzad M, et al. Adverse reaction of prophylactic intravenous immunoglobulin infusions in Iranian patients with Primary Immunodeficiency. *Ann Allerg Asthma Immunol*. 2004; 92(1): 60-4.
13. Davis JJ, Heyman MB, Ferrell L, et al. Sclerosing cholangitis associated with chronic cryptosporidiosis in a child with a congenital immunodeficiency disorder. *Am J Gastroenterol*. 1987; 82(11): 1196-202.
14. Webstera AD, Brown D, Franz A, et al. Prevalence of hepatitis C in patients with primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol*. 1996; 103(1): 5-7.
15. DiPalma JA, Strobel CT, Farrow JG. Primary sclerosing cholangitis associated with hyperimmunoglobulin M immunodeficiency (dysgammaglobulinemia). *Gastroenterol*. 1986; 91(2): 464-8.
16. Bjoro K, Skaug K, Haaland T, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis C virus infection in primary hypogammaglobulinaemia. *QJM*. 1999; 92(8): 433-41.
17. Quinti I, Pierdominici M, Marziali M, et al. European surveillance of immunoglobulin safety-results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. *Clin Immunol*. 2002; 104(3): 231-6.
18. Jarvis LM, Davidson F, Hanley JP, et al. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products. *Lancet*. 1996; 348(9038): 1352-5.
19. Morris A, Webster AD, Brown D, et al. GB virus C infection in patients with primary antibody deficiency. *J Infect Dis*. 1998; 177(6): 1719-22.
20. Yoshioka R, Sato Y, Kogure A, et al. Association of primary sclerosing cholangitis, thymoma and hypogammaglobulinemia. *Liver*. 1995; 15(1): 53-5.
21. Wen L, Roberts SJ, Viney JL, et al. Immunoglobulin synthesis and generalized autoimmunity in mice congenitally deficient in alpha beta(+) T cells. *Nature*. 1994; 369(6482): 654-8.
22. Vento S, Cainelli F, Renzini C, et al. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet*. 1997; 350(9087): 1298-9.