

## هپاتیت‌های گرانولوماتوز

(Granulomatous Hepatitis)

مجله نظام پزشکی

سال چهارم، شماره ۱، صفحه ۷۵، ۱۳۵۳

دکتر سید حسین میر مجاسی \*

بیماری خاص در بیمار معین غیر ممکن است. بیماری‌هایی که بیش از همه با هپاتیت گرانولوماتوز دیده شده‌اند عبارتند از سارکوئیدوز و بیماری سل. در این مورد ارقام داده شده متفاوت بوده ولی بین ۳۰٪ تا ۴۷٪ از هپاتیت‌های گرانولوماتوز با سارکوئیدوز و ۱۰٪ تا ۵۳٪ با بیماری سل همراه بوده است (۱۴-۹-۵-۴-۲-۱). در ایران مخصوصاً بعثت و فور نسبی بیماری سل این مرض باید در بیمارانی که دارای هپاتیت گرانولوماتوز میباشند در نظر گرفته شود. از آنجائیکه در بعضی از اوقات کشت باسیل کخ بعثت مختلف ممکن است میسر نباشد بافت‌برداری از کبد در بیمارانی مشکوک به سل میتواند راه نسبتاً ساده‌ای برای رسیدن به تشخیص دقیق این بیماری باشد. از بیماری‌های عفونی دیگر که با هپاتیت گرانولوماتوز همراه میباشند باید بیماری‌های قارچی، انگلی، تب Q و مخصوصاً تب مال‌ت را نام برد. ضایعات گرانولوماتوز در بسیاری از بیماری‌های اولیه کبدی مشاهده شده است. مهمترین این بیماری‌ها سیروز صفراوی اولیه میباشد (۱۰).

ندرتاً گرانولوماها در هپاتیت ویروسی و سیروزهای نوع لاینک دیده شده‌است. در اینجا لازم است تذکر شویم که اگر نکروز چربی یا افیلتراسیون چربی در کبد وجود داشته باشد یک نوع خاص گرانولوما بنام لیو گرانولوما ممکن است مشاهده شود که در آن سلولهای آماسی اطراف ذرات چربی جمع میشوند. از طرف دیگر گاهی تحول فیبروتیک گرانولوماها ممکن است منجر به ایجاد سیروز در کبد گردد.

تعریف: هپاتیت‌های گرانولوماتوز بیماری‌هایی هستند که ضایعه مشخصه در آن‌ها وجود گرانولوما (Granuloma) در کبد است. گرانولوما خود مجموعه‌ای از سلولهای اپی‌تلیوئید است که در اطراف آن بمقدار مختلف پلاسماسل‌ها، لنفوسیتها و احیاناً بافت فیبروز وجود دارد. در بعضی از گرانولوماها سلولهای بسیار بزرگی (Giant cells) میتواند وجود داشته باشد. چنین ضایعاتی در ۳٪ تا ۱۰٪ نمونه‌های کبدی که بوسیله بیوپسی بدست آمده دیده میشود. بر حسب وجود یا عدم نکروز پنیری مانند (Caseating necrosis) گرانولوماها را بدو گروه تقسیم کرده‌اند.

۱- گرانولوماهای بانکروز پنیری مانند.

۲- گرانولوماهای بی‌نکروز پنیری مانند.

موضوع مورد بررسی در این مقاله ضایعات کبدی هستند که در آن‌ها گرانولوماهای بی‌نکروز پنیری مانند وجود داشته باشد.

**علل بیماری:** گرانولوماها اصولاً منعکس کننده عکس‌العمل بافت‌های بدن به علل و تحریکات مختلف میباشند. از این نظر هپاتیت گرانولوماتوز را باید به صورت یک سندرم با علل مختلف نگریست (۱۴-۱).

در جدول شماره ۱ (آخر مقاله) بیماری‌هایی که با هپاتیت گرانولوماتوز بی‌نکروز پنیری مانند دیده شده‌اند ذکر گردیده است. چنانکه می‌بینیم گروه انبوهی از بیماری‌ها در کبد ایجاد ضایعات با اشکال مشابه مینمایند. هر چند که گاهگاه بعضی از خصوصیات این ضایعات یادآور بیماری خاصی میباشند، اصولاً محققین در این عقیده متفق- القول اند که از روی ظاهر میکروسکوپی یک کبد تشخیص دقیق یک

\* مؤسسه پزشکی ایرانیان - خیابان ویلاشمالی - شماره ۳۷۱ - تهران.

Downloaded from jmc.iri.ir on 2024-04-24

غیر مشخص بوده‌اند پس از مطالعات زیاد باین نتیجه رسیده‌اند که تنها ضایعه پاتولوژیک در این بیماران، گرانولوماهای کبدی بوده است. این مصنفین مجموعه بالینی-آسیب‌شناسی هیپاتیت گرانولوماتوز و تب‌های طولانی غیر مشخص را بصورت یک سندرم جدید و مستقل پیشنهاد کرده‌اند (۱۸). یادآوری این موضوع لازم است که در تحقیق علل تب‌های غیر مشخص، بیوپسی کبدی یکی از راه‌های ساده و بارآور در رسیدن به تشخیص علت تب می‌باشد.

**آزمایش‌های کبدی** - دامنه تغییرات تست‌های متداول کبدی در هیپاتیت‌های گرانولوماتوز متنوع و وسیع می‌باشد. در بعضی از بیماران هیچ‌یک از این آزمایش‌ها وضعیت غیر طبیعی نشان نمی‌دهند. در بسیاری از بیماران تغییرات مشاهده شده نسبتاً خفیف می‌باشد. تست‌هایی که معمولاً بیش از همه غیر طبیعی می‌باشند عبارتند از احتباس بر و موسولفالین، فسفاتاز آلکالین سرم و ترانس آمینازها (۱۴). احتباس بر و موسولفالین در ۵۰ بیمار ذکر شده در قبل بین ۷ و ۵۳ درصد پس از ۴۵ دقیقه بوده است. فسفاتاز آلکالین سرم معمولاً کمتر از ۵۰ واحد کینگ - آرسترونک و بالاترین رقم ۵۰۶ واحد در میلی‌لیتر بوده است. ترانس آمینازهای سرم S.G.P.T و S.G.O.T مختصری بالا بوده و معمولاً از ۲۰ واحد در میلی‌لیتر تجاوز نکرده است.

بیلی روبین خون معمولاً کمتر از ۳ میلی‌گرم درصد بوده است و این چیزی است که منعکس کننده نادر بودن یرقان در این بیماران است. آلبومین خون در پنجاه درصد بیماران پائین بوده و تا یک گرم در لیتر رسیده است. گاما گلوبولین‌های خون در اکثر بیماران بالا و از نوع بولی کلونال بوده است. اندازه گیری ایمونو گلوبولین‌های سرم (Immuno globulins) در موارد فوق‌الذکر نشان می‌دهد که در اکثر بیماران ارزش این ایمونو گلوبولین‌ها غیر طبیعی است. بطور خلاصه می‌توان گفت که در اکثر بیماران تست‌های متداول کبدی، بطور ملامت غیر طبیعی است و کبد از نظر ساختن آلبومین و پروترومبین نسبتاً سالم باقی می‌ماند.

**آسیب‌شناسی** - چنانکه گفته شده ضایعه مشخصه در هیپاتیت گرانولوماتوز وجود گرانولوماهای بی‌نکروز پنیری مانند است. این گرانولوماها در فضاهای پورتال یا در داخل پارانشیم کبد می‌توانند قرار گیرند.

تعداد و اندازه گرانولوماها متفاوت است. معمولاً نشانه‌های دیگر التهاب کبدی از قبیل نکروز سلولی، سلولهای آماسی و گاهی کولاستاز نیز وجود دارد (۱۴).

تحول اشکال گرانولوماهای کبدی جالب و تا اندازه زیادی ناشناخته است. در بسیاری از بیماران این ضایعات پس از درمان بیماری اصلی از بین می‌روند و اثری از خود برجای نمی‌گذارند. گاهی گرانولوماها جای خود را به یک فیروز خفیف در فضاهای پورتال می‌دهند. ندرتاً این تحول فیبروتیک بسیار وسیع بوده تصویر گره‌های کاذب (Nodules) و سیروز را پدیدار می‌سازند (۱۴).

استعمال روزافزون داروها می‌تواند در کبد ایجاد عکس‌العمل‌های مختلفی بنماید که بدو نوع عکس‌العمل سمی (Toxic) و عکس‌العمل حساسیتی (Hypersensitivity) تقسیم می‌گردند. در ضایعاتیکه همراه با عکس‌العمل‌های حساسیتی هستند گرانولوماهای بی‌نکروز پنیری مانند دیده شده است. داروهایی که تاکنون با چنین ضایعاتی همراه بوده‌اند عبارت‌اند از سولفامیدها (۱۲) بریلیوم، فنیل بوتازن (۱۱) آلپورینول (۱۳) و هالوتان (۱۶). بی‌شک در آینده رابطه داروهای دیگری با این نوع هیپاتیت کشف خواهد شد. در لنفوم‌ها مخصوصاً در بیماری هوجکین دو نوع گرانولوما در کبد ممکن است یافت شود: اول- گرانولوماهای مشخص که در آن سلولهای اختصاصی و مشخص مثلاً سلول‌های رید - استرن برگ دیده می‌شود. دوم- گرانولوماهای بی‌نکروز پنیری مانند که مورد بحث این مقاله است (۱۷). باید متذکر شد، در حالیکه وجود گرانولوماهای نوع اول خود بخود بیماری را در مرحله پیش‌رفته (مرحله چهارم) قرار می‌دهد وجود گرانولوماهای نوع دوم لزوماً مشخص کننده این توسعه و پیش رفتگی بیماری نمی‌باشد.

بالاخره در ۱۲ تا ۳۶ درصد از بیماران مبتلا به هیپاتیت گرانولوماتوز با وجود مطالعه و تفحص زیاد هیچ‌گونه بیماری خاصی را نمی‌توان پیدا کرد (۱۸-۱۴-۹-۷-۴-۳-۱). این گروه از بیماران ممکن است دارای بیماری کوتاه مدت و گذرانی بوده و یا اینکه پس از گذشت زمان به نوعی از بیماریهای ذکر شده در جدول شماره ۱ بستگی پیدا کنند. گاهی علت بیماری برای همیشه مجهول می‌ماند.

**علائم بالینی** - هیپاتیت گرانولوماتوز نه تنها از نظر علت بلکه از نظر بالینی نیز غیر متجانس است (۱۴-۱). بسیاری از بیماران دارای هیچ‌گونه علامتی که توجه پزشک را به کبد جلب نماید نمی‌باشند. در برخی، کبد بزرگ و دردناک است. زردی بندرت مشاهده شده است. مثلاً در یک گزارش ۵۰ مورد هیپاتیت گرانولوماتوز فقط ۶ تن (۱۲ درصد) یرقان داشته‌اند (۱۴). طحال نیز گاهی بزرگ یا قابل لمس می‌باشد. بزرگی فوق‌العاده کبد یا طحال نادر است. علائم بیماریهای مزمن کبدی تاکنون تقریباً دیده نشده است.

یکی از تظاهرات بالینی بسیار جالب و مهم هیپاتیت‌های گرانولوماتوز تب‌های طولانی غیر مشخص می‌باشد. واضح است که در لنفوم‌ها و بیماریهای عفونی و آلرژیک، تب می‌تواند وجود داشته باشد و در بسیاری از این بیماران تنها وجود گرانولوماها در بیوپسی کبد است که منجر به تحقیقات لازم و رسیدن به تشخیص صحیح و قاطع می‌گردد.

معهداً در بعضی از بیماران مبتلا به هیپاتیت گرانولوماتوز تب‌های طولانی غیر مشخص به هیچ بیماری خاصی وابستگی ندارد و اخیراً سیمون وولف در گزارشی از ۱۳ بیمار که دچار تب‌های طولانی

بعنوان علی که باعث پیدا شدن هپاتیت‌های گرانولوماتوز میشوند باید همواره مورد نظر باشد. هر چند که بیماری سل و سارکوئیدوز بعنوان شایع‌ترین علل هپاتیت‌های گرانولوماتوز قلمداد شده‌اند، در مورد يك بیمار مشخص، تشخیص صحیح، تنها با جستجو و تحقیق کافی و بادر نظر گرفتن تاریخچه و علائم بالینی امکان‌پذیر میگردد. در حقیقت وجود گرانولوماها در کبد را باید بصورت نشانه‌ای در نظر گرفت که بیماری‌های معینی را در تشخیص افتراقی مطرح میسازد و تعیین دقیق علت به مطالعات بیشتر و گسترده‌تری ارتباط پیدا میکند.

جدول شماره يك - علل هپاتیت‌های گرانولوماتوز بی‌نکروز پتیری مانند.

اول - هپاتیت‌های گرانولوماتوز با علل شناخته شده.	۱- سارکوئیدوز	ب- سیروز لاینگ
	۲- بیماریهای عفونی	ت- سیروز صفراوی اولیه.
	الف - سل	ث- آنفیلتراسیون چربی-لیپو گرانولوما
	ب- قارچ‌ها	۴- افزایش حساسیت
	پ- باکتری‌ها (تب‌مالت)	الف - بریلیموم.
	ت- اسپیروکت‌ها	ب - سولفامید.
	ث - بیماری‌های انگلی	پ - فنیل بوتازون
	ج - بیماری ویپل	ت - آلوپورینول
	چ - ریکتسیا - تب Q	ث - هالوتان
	ح- مونونوکلئوز عفونی	ج - گرانولوماتوزهای حساسیتی
	۳- بیماریهای کبدی	۵ - بیماریهای بدخیم
	الف - هپاتیت ویروسی	الف - لنفوم‌ها
	ب- سیروز پس از نکروز	ب - سرطان‌ها (۱۰)
		۶- بیماری کرون
		۷- کولیت اولسروز
دوم - هپاتیت‌های گرانولوماتوز بی‌علت شناخته شده.		

**درمان و پیش‌آگهی** - درمان هپاتیت‌های گرانولوماتوز مانند هر بیماری دیگر به يك تشخیص صحیح بستگی دارد. در دو سوم تا سه چهارم از این بیماران که در آنها علت بیماری مشخص است درمان مربوطه اجرا خواهد گردید. اگر علت بیماری پس از تحقیقات لازمه مشخص نگردد درمان بیماری تا اندازه‌ای بستگی به حال بیمار و سایر شرایط بیماری دارد. مسلماً این بیماران باید بطور متناوب از نظر بالینی و آزمایشگاهی پیگیری شوند. مخصوصاً باید وجود یا عدم بیماری‌هایی که دارای درمان قطعی هستند پنجم و قانع کننده‌ای ردیاقبول گردد.

در برخی از بیماران، درمان ضد سل نتایج مطلوب داده و بهبود کامل بیمار منجر شده است. از طرف دیگر در بعضی از بیماران مخصوصاً گروه هپاتیت‌های گرانولوماتوز با تب‌های طولانی غیر مشخص، استعمال کورتیکوسترئوئیدها توصیه شده است و حتی بهبود بیماران در گروه اخیر پس از این درمان بصورت مبیاری برای تعریف این سندرم بکار رفته است (۱۸). پیش‌آگهی هپاتیت‌های گرانولوماتوز طبیعتاً به علت بیماری بستگی دارد. بطور کلی از نظر کار و ساختمان کبد این بیماری نسبتاً خفیف بوده و به تغییرات دیرپائی منجر نمیکردد. معهداً در موارد نادر هپاتیت گرانولوماتوز میتواند بصورت بیماری پارانشیمی یا کولاستاتیک مزمن ظاهر شود و یا به صورت سیروز کبد تحول پیدا کند.

**اهمیت تشخیص هپاتیت‌های گرانولوماتوز** - با آنچه گذشت میتوان نتیجه گرفت که به هپاتیت‌های گرانولوماتوز باید بصورت عکس-العمل یکسان کبد نسبت به علل مختلف نگرسته شود. بافت برداری کبد در تعیین علت بزرگ شدن کبد و طحال، غیر طبیعی بودن تست‌های متداول کبدی و تب‌های غیر مشخص ممکن است وجود گرانولوماها را در کبد محرز سازد و با انجام آزمایش‌ها و تحقیقات لازم به پیدا کردن علت بیماری منجر شود. بیماری‌های نامبرده در جدول شماره ۱

#### REFERENCES:

- 1- Guckian J. C., Perry J.E: Granulomatous hepatitis. An analysis of 63 cases and review of the literature. Ann. Intern. Med. 65: 1081-1100, 1966.
- 2- Klatskin G, Yesner R: Hepatic manifestation of sarcoidosis and other granulomatous diseases. Yale J. Biol. Med. 23: 207-248, 1950.
- 3- Schiff L: The clinical value of needle biopsy of the liver. Ann. Intern. Med, 34: 948-967, 1951.
- 4- Wagoner G. P; Anton A. T; Gallo A., et al: Needle biopsy of the liver, VII. Experiences with hepatic granulomas. Gastroenterology 25: 487-494, 1953.
- 5- Bunim J. J; Kimberg D.B., Thomas L. B., et al.: The syndrome of sarcoidosis, psoriasis and gout. Combined clinical staff conference at the National Institute of Health. Ann. Intern. Med. 57: 1018-1040, 1962.

- 6- Rubin E. Interpretation of the liver biopsy. Diagnostic criteria: *Gastroenterology* 45: 400-412, 1963.
- 7- Edmondson H. A: Needle biopsy in differential diagnosis of acute liver disease. *J.A.M.A.* 191: 480-486, 1965.
- 8- Guckian J.C., Perry J.E.: Granulomatous hepatitis of unknown etiology. An etiologic and functional evaluation. *Am. J. Med.* 44: 207-215, 1968.
- 9- Terplan M.: Hepatic granulomas of unknown cause presenting with fever. *Am. J. Gastroenterol.* 55: 43-49, 1971.
- 10- Rubin E., Schaffner F., Popper H.: Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Am. J. Pathol.* 46: 387-407, 1965.
- 11- Goldstein G.: Sarcoid reaction associated with phenylbutazone hypersensitivity *Ann. Intern. Med.* 59: 97-100, 1963.
- 12- Esperitu C. R., Kim T.S. Levine R.A: Granulomatous hepatitis associated with sulfadimethoxine hypersensitivity. *J.A.M.A.* 202 : 985-988, 1967.
- 13- Simmons F, Feldman B., Granulomatous hepatitis in a patient receiving allopurinol.: *Gastroenterology* 62: 101-106, 1972.
- 14- Mir\_Madjlessi S.H., Farmer R. G., Hawk W. A.: Granulomatous hepatitis. A review of 50 cases. *Am. J. Gastroenterol.* 60:122-133,1973.
- 15- Iverson, K. Christoffersen P, Paulsen H.: Epithelioid cell granulomas in liver biopsies. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 7: 61-67, 1970.
- 16- Dordal E, Glagov S., Orlando R A , et al, Fatal halothane hepatitis with transient granulomas. *New Engl. J. Med* 283: 357-359, 1970.
- 17- Kadin M.E, Donaldson S.S., Dorfman R.F.: Isolated granulomas in Hodgkin's disease *New Engl. J. Med* 283: 859-861, 1970
- 18- Simon H.B., Wolff S. M.: Granulomatous hepatitis and prolonged fever of unknown origin: A study of 13 patients. *Medicine (Bal)* 52: 1-21, 1973.