

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 (۱-۲-۳-۴-۵-۹-۱۴). در ایران مخصوصاً به علت وفور 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 به علل مختلف ممکن است میسر نباشد بافت‌برداری از کبد در بیماران 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 مال‌دا 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 سپروزهای نوع لاینگ دیده شده‌است. در اینجا لازم است متذکر شویم که اگر نکروز چربی یا افیلتراسیون چربی در کبد وجود داشته باشد یک نوع خاص گرانولوما بنام لیپو 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 پتیری مانند (Caseating necrosis) گرانولوماها را بدو گروه تقسیم کرده‌اند.

۱- گرانولوماهای بانکروز پتیری مانند.

۲- گرانولوماهای بی‌نکروز پتیری مانند.

موضوع مورد بررسی در این مقاله ضایعات کبدی هستند که در آن‌ها گرانولوماهای بی‌نکروز پتیری 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 (۱-۱۴).

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

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

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 هیات‌های 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 هیات‌های 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 بروموسولفالاتین، فسفاتاز آلکالین سرم و ترانس آمینازها (۱۴). احتباس بروموسولفالاتین 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 میلی لیتر بوده است. ترانس آمینازهای سرم S.G.P.T و S.G.O.T مختصری بالا بوده و معمولاً از ۲۰ واحد در میلی لیتر تجاوز نکرده است.

بیلی روبین خون معمولاً کمتر از ۳ میلی گرم 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 ملایم غیر طبیعی است و کبد از نظر ساختن آلبومین و پروترومبین نسبتاً سالم باقی می‌ماند.

آسیب شناسی - چنانکه گفته شده ضایعه مشخصه در هیات‌های گرانولوماتوز وجود گرانولوماهای بی‌نکروز پیری 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 پیری مانند دیده شده است. داروهایی که تاکنون با چنین ضایعاتی همراه بوده‌اند عبارت‌اند از سولفامیدها (۱۲) بریلیوم، فنیل بوتازن (۱۱) آلوپورینول (۱۳) و هالوتان (۱۶). بی‌شک در آینده رابطه داروهای دیگری با این نوع هیات‌های کشف خواهد شد. در لنفوماها مخصوصاً در بیماری هوچکین 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 پیری 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 هیات‌های 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 گذرائی بوده باشند 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 - هیات‌های 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 هیات‌های 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 هیات‌های گرانولوماتوز تب‌های طولانی غیر مشخص می‌باشد. واضح است که در لنفوماها 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 هیات‌های گرانولوماتوز تب‌های طولانی غیر مشخص به هیچ بیماری خاصی وابستگی ندارد و اخیراً سیمون وولف در گزارشی از ۱۳ بیمار که دچار تب‌های طولانی

درمان و پیش‌آگهی- درمان هپاتیت‌های گرانولوماتوز مانند هر بیماری دیگر به یک تشخیص صحیح بستگی دارد. در دوسوم 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 پنحو قانع کننده‌ای رد یا قبول 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 کورتیکواستروئیدها 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 نمیگردد. معه‌ذا 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 نگریسته شود. بافت‌برداری کبد در تعیین علت بزرگ شدن کبد و طحال، غیرطبیعی 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

بعنوان عللی 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 یک بیمار مشخص، تشخیص صحیح، تنها با جستجو و تحقیق کافی و بادر نظر گرفتن تاریخچه و علائم بالینی امکان پذیر 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 یک - علل هپاتیت‌های گرانولوماتوز بی‌نکروز پیری مانند.

اول - هپاتیت‌های گرانولوماتوز با علل شناخته شده.

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

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.