هپاتیت‌های گرانولوماتوز

(Granulomatous Hepatitis)

مجله نظام پزشکی
سال چهارم ، شماره ۱ ، صفحه۷۵ ،۱۳۵۳

دکترسید حسین میرمجلسی *

تعریف: هپاتیت‌های گرانولوماتوز بیماریهائی هستند که ضایعه مشخصه درآن‌ها وجود گرانولوما (Granuloma) درکبد است. گرانولوما خود مجموعه‌ای از سلولهای اپی‌تلیوئید است که در اطراف آن بمقدار مختلف پلاسماسل‌ها ، لنفوسیتها و احیاناً بافت فیبروزوجود دارد. دربعضی‌ازگرانولوماها سلولهای بسیاربزرگ (Giant cells) میتواند وجود داشته باشد. چنین ضایعاتی در۳٪ تا ۱۰٪ نمونه‌های کبدی که بوسیله بیوپسی بدست آمده دیده میشود . برحسب وجود یاعدم نکروزپنیری مانند (Caseating necrosis) گرانولوماها را بدوگروه تقسیم کرده‌اند .

۱ـ گرانولوماهای بانکروز پنیری مانند .

۲ـ گرانولوماهای بی‌نکروز پنیری مانند .

موضوع مورد بررسی‌دراین‌مقاله ضایعات کبدی هستندکه درآن‌ها گرانولوماهای بی‌نکروز پنیری مانند وجود داشته باشد .

علل بیماری : گرانولوماها اصولا منعکس کننده عکس‌العمل بافت‌های بدن به‌علل و تحریکات مختلف میباشند . از این نظر هپاتیت گرانولوماتوز را باید به صورت یك سندرم باعلل مختلف نگریست (۱۴ـ۱).

درجدول‌شماره۱ (آخرمقاله) بیماریهائی که‌باهپاتیت گرانولوماتوز بی‌نکروز پنیری مانند دیده شده‌اند ذکر گردیده است . چنانکه می‌بینیم گروه انبوهی از بیماری‌ها درکبد ایجاد ضایعات بااشکال مشابه مینمایند. هرچندکه گاهگاه بعضی‌ازخصوصیات این‌ضایعات یادآور بیماری خاصی‌میباشند، اصولا محققین دراین عقیده متفق‌القول‌اندکه از روی ظاهر میکروسکوپیك کبد تشخیص دقیق یك بیماری خاص دربیمار معین غیرممکن است . بیماری‌هائی که بیش ازهمه باهپاتیت گرانولوماتوز دیده شده‌اند عبارتنداز سارکوئیدوز وبیماری سل. دراین‌مورد ارقام داده‌شده متفاوت بوده ولی‌بین ۳۰٪ تا۴۷٪از هپاتیت‌های گرانولوماتوز باسارکوئیدوزو ۱۰٪ تا۵۳٪ بابیماری سل همراه‌بوده‌است (۱۴ـ۹ـ۵ـ۴ـ۲ـ۱). درایران مخصوصاً بعلت‌وفور نسبی بیماری‌سل‌این‌مرض‌بایددر بیمارانیکه‌دارای هپاتیت گرانولوماتوز میباشند در نظر گرفته شود . از آنجائیکه در بعضی از اوقات کشت باسیل کخ بعلل مختلف ممکن است میسر نباشد بافت‌برداری ازکبد در بیماران مشکوك به‌سل میتواند راه نسبتاً ساده‌ای برای رسیدن به‌تشخیص دقیق این بیماری باشد . از بیماری‌های عفونی دیگر که باهپاتیت گرانولوماتوز همراه میباشند باید بیماری‌های قارچی ، انگلی ، تب Q و مخصوصاً تب مالت‌را نام برد . ضایعات گرانولوماتوز دربسیاری ازبیماریهای اولیه‌کبدی مشاهده شده است . مهمترین این بیماری‌ها سیروز صفراوی اولیه میباشد (۱۰) .

ندرتاً گرانولوماها درهپاتیت ویروسی‌وسیروزهای‌نوع لاینك دیده شده‌است. دراینجا لازم‌است متذکرشویم‌که اگر نکروز چربی یا انفیلتراسیون چربی در کبد وجود داشته باشد یك نوع خاص گرانولومابنام لیپوگرانولوما ممکن است مشاهده شودکه درآن سلولهای آماسی اطراف ذرات چربی جمع میشوند . از طرف دیگر گاهی‌تحول فیبروتیك گرانولوماها ممکن‌است منجر به‌ایجاد سیروز درکبد گردد .

* مؤسسه پزشکی‌ایرانیان ـ خیابان ویلاشمالی‌ـ شماره ۳۷۱ـ تهران.

استعمال روزافزون داروها میتواند در کبد ایجاد عکس‌العمل‌های مختلفی بنماید که بدو نوع عکس‌العمل‌سمی (Toxic) وعکس‌العمل حساسیتی (Hypersensitivity) تقسیم میگردند . در ضایعاتیکه همراه باعکس‌العمل‌های‌حساسیتی هستند گرانولوماهای بی‌نکروز پنیری مانند دیده‌شده است . داروهائی که تاکنون باچنین‌ضایعاتی همراه بوده‌اند عبارت‌اند از سولفامیدها (۱۲) بریلیوم ، فنیل بوتازن (۱۱) آلوپورینول (۱۳) و هالوتان (۱۶) . بی‌شك در آینده رابطه داروهای‌دیگری بااین نوع هپاتیت کشف خواهدشد. درلنفوم‌ها مخصوصاً دربیماری هوچکین دونوع گرانولوما درکبد ممکن است یافت شود : اول ـ گرانولوماهای مشخص که در آن سلولهای اختصاصی ومشخص مثلا سلولهای رید ـ استرن برگ دیده میشود. دوم ـ گرانولوماهای بی نکروز پنیری مانندکه‌مورد بحث این مقاله است (۱۷). باید متذکر شد ، درحالیکه وجود گرانولوماهای نوع‌اول خود بخود بیماری را درمرحله پیش‌رفته (مرحله چهارم) قرارمیدهد وجودگرانولوماهای نوع دوم‌لزوماً مشخص کننده این توسعه وپیش رفتگی بیماری نمیباشد .

بالاخره‌در ۱۲ تا ۳۶ درصداز بیماران‌مبتلا به‌هپاتیت‌گرانولوماتوز باوجود مطالعه‌وتفحص‌زیاد هیچگونه بیماری‌خاصی‌را نمیتوان‌پیدا کرد (۱۸ـ۱۴ـ۹ـ۷ـ۴ـ۳ـ۱). این‌گروه از بیماران ممکن است دارای بیماری‌کوتاه مدت وگذرائی بوده باشند ویااینکه‌پس از گذشت زمان به‌نوعی از بیماریهای ذکرشده درجدول شماره۱ بستگی پیداکنند. گاهی علت بیماری برای همیشه مجهول‌میماند.

علائم بالینی ـ هپاتیت گرانولوماتوز نه‌تنها از نظرعلت بلکه‌از نظر بالینی نیز غیر متجانس است (۱۴ـ۱). بسیاری از بیماران دارای هیچگونه علامتی که توجه پزشك را به‌کبد جلب نماید نمیباشند . دربرخی، کبد بزرگ ودردناك است . زردی بندرت مشاهده‌شده‌است. مثلادریك گزارش ۵۰موردهپاتیت گرانولوماتوز فقط ۶ تن (۱۲ درصد) یرقان داشته‌اند (۱۴). طحال نیز گاهی بزرگ یاقابل لمس میباشد . بزرگی فوق‌العاده‌کبد یاطحال نادر است. علائم بیماریهای مزمن کبدی‌تاکنون تقریباً دیده‌نشده‌است.

یکی‌ازتظاهرات‌بالینی‌بسیارجالب ومهم هپاتیت‌های گرانولوماتوز تب‌های طولانی غیرمشخص میباشد . واضح است که در لنفوم‌ها وبیماریهای عفونی‌وآلرژیك ، تب میتواند وجود داشته باشد ودر بسیاری از این بیماران تنها وجود گرانولوماها در بیوپسی‌کبد است‌که منجر به‌تحقیقات لازم ورسیدن به‌تشخیص صحیح وقاطع میگردد .

معهذا دربعضی ازبیماران مبتلا به‌هپاتیت‌گرانولوماتوز تب‌های طولانی غیر مشخص به‌هیچ بیماری خاصی وابستگی ندارد واخیراً سیمون وولف در گزارشی از ۱۳ بیمارکه دچار تب‌های طولانی غیر مشخص بوده‌اند پس از مطالعات زیاد باین نتیجه رسیده‌اندکه تنها ضایعه پاتولوژیك دراین بیماران، گرانولوماهای‌کبدی بوده است. این‌مصنفین‌مجموعه‌بالینی‌ـ‌آسیب‌شناسی‌هپاتیت‌گرانولوماتوز وتب‌های طولانی غیر مشخص را بصورت یك سندرم جدید ومستقل پیشنهاد کرده‌اند (۱۸). یادآوری این موضوع لازم است‌که در تحقیق علل‌تبهای غیرمشخص ، بیوپسی‌کبدی یکی از راه‌های‌ساده وبارآور در رسیدن به تشخیص علت تب میباشد .

آزمایش‌های‌کبدی ـ دامنه تغییرات تست‌های متداول کبدی در هپاتیت‌های گرانولوماتوزمتنوع ووسیع‌میباشد. دربعضی‌ازبیماران هیچیك ازاین‌آزمایش‌ها وضعیت غیرطبیعی‌نشان‌نمیدهند. دربسیاری ازبیماران تغییرات مشاهده شده نسبتاً خفیف میباشد . تست‌هائیکه معمولا بیش‌ازهمه‌غیرطبیعی‌میباشندعبارتنداز‌احتباس‌برومو‌سولفالئین، فسفاتاز‌آلکالین‌سرم‌وترانس‌آمینازها(۱۴). احتباس‌برومو‌سولفالئین در ۵۰ بیمار ذکرشده درقبل بین ۷ و ۵۳ درصد پس از ۴۵ دقیقه بوده‌است. فسفاتاز‌آلکالین سرم معمولا کمتراز ۵۰ واحدکینگ ـ آرمسترونگ و بالاترین رقم ۵۰۶ واحد در میلی‌لیتر بوده‌است. ترانس‌آمینازهای‌سرم S.G.P.T و S.G.O.T مختصری‌بالابوده و معمولا از ۲۰۰واحد درمیلی لیتر تجاوز نکرده‌است .

بیلی‌روبین خون معمولاکمتر از۳میلی گرم درصد بوده‌است واین چیزی‌است‌که منعکس‌کننده نادربودن یرقان دراین بیماران‌است. آلبومین خون در پنجاه درصد بیماران پائین بوده وتایك‌گرم در لیتر رسیده است . گاماگلوبولین‌های خون دراکثر بیماران بالا وازنوع‌پولی‌کلونال بوده است. اندازه‌گیری ایمونوگلوبین‌های سرم (Immuno globulins) در موارد فوق‌الذکر نشان میدهد که دراکثر بیماران ارزش‌این ایمونوگلوبولین‌ها غیر طبیعی‌است. بطورخلاصه‌میتوان گفت‌که دراکثر بیماران تست‌های‌متداول کبدی، بطورملایم غیرطبیعی‌است وکبداز نظرساختن آلبومین‌وپروترومبین نسبتاً سالم باقی میماند .

آسیب شناسی ـ چنانکه گفته شده ضایعه مشخصه در هپاتیت گرانولوماتوز وجودگرانولوماهای بی‌نکروزپنیری مانند است. این‌گرانولوماها در فضاهای پورتال یا در داخل پارانشیم کبد میتوانند قرارگیرند .

تعداد و اندازه گرانولوماها متفاوت‌است. معمولا نشانه‌های دیگر التهاب‌کبدی از قبیل نکروز سلولی ، سلولهای آماسی وگاهی کولاستازنیز وجود دارد (۱۴).

تحول اشکال گرانولوماهای‌کبدی‌جالب وتااندازه زیادی‌ناشناخته است . دربسیاری ازبیماران این ضایعات پس از درمان بیماری اصلی ازبین میروند واثری از خود برجای نمیگذارند . گاهی گرانولوماها جای خود رابه یك فیبروز خفیف درفضاهای‌پورتال میدهند . ندرتاً این تحول فیبروتیك بسیار وسیع بوده تصویر گره‌های‌کاذب (Nodules) وسیروز را پدیدار میسازند (۱۴).

درمان و پیش‌آگهی- درمان هپاتیت‌های گرانولوماتوز مانند هر بیماری دیگر به‌یك تشخیص صحیح بستگی دارد . در دوسوم تاسه چهارم از این بیماران که درآنها علت بیماری مشخص‌است درمان مربوطه اجرا خواهد گردید . اگر علت بیماری پس ازتحقیقات لازمه مشخص‌نگردد درمان‌بیماری تااندازه‌ای بستگی به‌حال‌بیمار وسایرشرایط بیماری دارد . مسلماً این‌بیماران باید بطورمتناوب از نظربالینی وآزمایشگاهی پیگیری شوند .

مخصوصاً بایدوجود یاعدم بیماری‌هائیکه دارای درمان قطعی‌هستند بنحو قانع‌کننده‌ای ردیاقبول گردد .

دربرخی ازبیماران ، درمان ضد سل نتایج مطلوب داده وبه‌بهبود کامل بیمار منجر شده است . از طرف دیگر در بعضی از بیماران مخصوصاً گروه هپاتیت‌های گرانولوماتوز با تبهای طولانی غیرمشخص، استعمال کورتیکوستروئیدها توصیه شده است و حتی بهبود بیماران در گروه اخیر پس از این درمان بصورت معیاری برای تعریف این سندرم بکار رفته است (۱۸) . پیش‌آگهی هپاتیت‌های گرانولوماتوز طبیعتاً به‌علت بیماری بستگی دارد . بطورکلی ازنظرکار وساختمان‌کبد این بیماری نسبتاً خفیف‌بوده وبه‌تغییرات دیرپائی‌منجر نمیگردد . معهذا درموارد نادری‌هپاتیت گرانولوماتوز میتواند بصورت بیماری پارانشیمی یاکولاستاتیك مزمن ظاهر شود ویا به‌صورت سیروزکبد تحول پیداکند .

اهمیت تشخیص هپاتیت‌های گرانولوماتوز - باآنچه گذشت‌میتوان نتیجه گرفت که به‌هپاتیت‌های گرانولوماتوز باید بصورت عکس‌العمل یکسان‌کبد نسبت‌به‌علل مختلف نگریسته شود. بافت‌برداری کبد درتعیین علت‌بزرگ شدن‌کبد وطحال، غیرطبیعی‌بودن تستهای متداول‌کبدی وتب‌های غیر مشخص ممکن است وجودگرانولوماها را درکبد محرز سازد وباانجام آزمایش‌ها و تحقیقات لازم به‌پیدا کردن‌علت بیماری منجرشود. بیماریهای نامبرده درجدول‌شماره۱ بعنوان عللی که باعث پیدا شدن هپاتیت‌های گرانولوماتوز میشوند باید همواره مورد نظر باشد . هرچندکه بیماری سل و سارکوئیدوز بعنوان شایع‌ترین علل هپاتیت‌های گرانولوماتوز قلمداد شده‌اند، درمورد یك بیمارمشخص ، تشخیص صحیح ، تنها باجستجو وتحقیق‌کافی وبادر نظرگرفتن تاریخچه وعلائم بالینی امکان‌پذیر میگردد. درحقیقت وجودگرانولوماها در کبد را باید بصورت نشانه‌ای درنظرگرفت‌که بیماری‌های معینی را درتشخیص افتراقی مطرح میسازد و تعیین دقیق علت به مطالعات بیشتر و گسترده‌تری ارتباط پیدا میکند .

جدول شماره یك ـ علل هپاتیت‌های گرانولوماتوز بی‌نکروز پنیری مانند.

اول ـ هپاتیت‌های‌گرانولوماتوز باعلل شناخته شده .

۱ـ سارکوئیدوز
۲ـ بیماریهای عفونی
الف ـ سل
ب ـ قارچها
پ‌ـباکتری‌ها(تب‌مالت)
ت‌ـ اسپیروکت‌ها
ث ـ بیماری‌های‌انگلی
ج ـ بیماری ویپل
چ ـ ریکتسیا ـ تب Q
ح‌ـ مونونوکلئوزعفونی
۳ـ بیماریهای‌کبدی
الف ـ هپاتیت ویروسی
ب‌ـ سیروزپس‌ازنکروز
پ‌ـ سیروز لاینك
ت‌ـ سیروز صفراوی اولیه.
ث‌ـانفیلتراسیون‌چربی‌ـلیپوگرانولوما
۴ـ افزایش‌حساسیت
الف ـ بریلیوم.
ب ـ سولفامید .
پ ـ فنیل بوتازون
ت ـ آلوپورینول
ث ـ هالوتان
ج ـ گرانولوماتوزهای حساسیتی
۵ ـ بیماریهای بدخیم
الف ـ لنفوم‌ها
ب ـ سرطان‌ها (۱۰)
۶ـ بیماری کرون
۷ـ کولیت اولسروز

دوم ـ هپاتیت‌های‌گرانولوماتوز 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- supporative 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.