هپاتیت مزمن فعال
(Chronic Active Hepatitis)

با گزارش دوازده بیمار از بیمارستان دکترعلی‌شریعتی

مجله نظام پزشکی
سال هفتم ، شماره ۶ ، صفحه ۴۱۴ ، ۱۳۵۹

دکتر سید حسین میرمجلسی ـ دکتر محمد حسن باستان حق *

مقدمه :

هپاتیت مزمن فعال بیماری ویا بعبارت بهتر گروهی‌از بیماریهای کبدی است که درسالیان اخیرمورد مطالعه زیاد و شناسائی‌قرار گرفته است .

این بیماری با نامهای مختلفی چون هپاتیت لوپوئیدی ، هپاتیت اتوایمیون ، سیروزحاد جوانان، هپاتیت پلاسماسلی، هپاتیت‌تحت حاد و بیماری مزمن کبد در زنان جوان نامگزاری شده‌که این تنوع نامها موجب اغتشاش فکری است و مشکلی را حل نمی‌کند (۱) .

هپاتیت مزمن‌فعال به‌بیماری کبدی‌اطلاق میشود که درآن نشانه‌های بیماری ،آزمون‌های غیرطبیعی اعمال‌کبدی و نمای‌بافت شناسی مخصوص‌کبد برای مدتی بیش از شش ماه ادامه یافته باشد (۲).

ازآنجا که علائم‌بالینی یاآزمایشگاهی ویژه‌ای برای این‌بیماری وجود ندارد، نمونه‌برداری(بیوپسی) ازکبد بهترین‌وسیله برای تشخیص قطعی میباشد .

متأسفانه گاهی حتی درنمونه‌های بیوپسی کبد نیز اطمینان کاملی بروجود این‌بیماری نمیباشد. درموردهپاتیت‌های مزمن کبدتقسیم‌بندی بافت شناسی زیر مورد قبول اکثرمتخصصان بیماریهای کبد است (۳ و۴).

۱ـ هپاتیت‌های مزمن‌مداوم(Chronic Persistent Hepatitis)

درنمای بافت‌شناسی معمولا کبد ساختمان خودرا حفظ کرده‌است و فضاهای باب طبیعی و یا بطور متوسط وسعت یافته و شامل سلولهای‌آماسی‌است که اکثرآنها لنفوسیت میباشد .

سلولهای‌کبدی محدود کننده لبول که دراطراف فضاهای‌باب‌قرار دارند، دست نخورده باقی میمانند واگرنکروزی دراین سلولها وجود داشته باشد، شدید نیست.

فیبروز بطورکلی وجود ندارد ولی‌گاهگاهی تیغه‌های نازکی از فضاهای باب بطرف لبول کشیده میشود.

در بعضی مواقع‌که فضاهای باب وسعت بیشتری یافته و نکروز خیلی وسیع شده باشد، تشخیص‌هپاتیت مزمن مداوم‌کبد ممکنست ازهپاتیت مزمن فعال‌کبد خیلی مشکل باشد (۳).

۲ـ در هپاتیت مزمن فعال ضایعات مرفولوژیك بدو دسته تقسیم میشوند :

الف ـ هپاتیت مزمن فعال کبد بی‌سیروز

ب ـ هپاتیت مزمن فعال‌کبد با سیروز

هپاتیت مزمن فعال بی سیروز

این‌گروه بدوشکل ممکنست دیده شود:

الف ـ ارتشاح سلولهای‌آماسی در فضای باب‌که همراه بانکروز واقعی در سلولهای محدودکننده لوبول (Limiting Plate) میباشد(۳).

---

* بیمارستان دکتر علی‌شریعتی ـ دانشکده پزشکی ـ دانشگاه تهران .

ب ـ پدیده پل‌بندی(Bridging Necrosis) که پلها بین‌دوفضای باب ویا بین فضای باب و سیاهرگ مرکزلبولی کشیده شده است واین پدیده پل‌بندی ناشی ازآنست که ازسلولهای کبد کاسته شده وسلولهای آماسی وفیبرهای رتیکولین جانشین آنها شده است(۴). وقتی‌سلولهای محدودکننده لوبول منهدم شود وبادرجات‌متفاوتی ازنکروزسلولی‌همراه باشد، شکل نامنظمی بخود میگیرد که به‌آن انهدام تدریجی (Piecemeal Necrosis) می‌گویند.

اگر نکروز، آماس وتیغه فیبروز وجودنداشته‌باشد وجود نکروز تدریجی‌اطراف‌فضای‌باب(Periportal Piecemeal Necrosis) ممکنست تشخیص را از هپاتیت مزمن مداوم دچار اغتشاش کند (۳). وقتی‌نکروزسلولهای کبد وسیع باشد ، فروریختن سلولهای بین فضای‌های باب ویا فضاهای باب و ورید مرکز لبولی‌توسعه میابـد و از خود پل نکروتیك و آماسی بجا میگـذارد کـه آنـرا نکروز پل‌بندی کبد (Bridging Hepatic Necrosis) گویند(۳).

شکل پل بندی بین فضای باب وسیاهرگ مرکزلبولی یا پل‌بندی بین دوفضای باب را سابقاً نکـروز کبـدی تحت حاد میگفتند. گرفتاری چند لبولی با پیشرفت بیشتر فروریختن سلولهای بافت کبد ممکنست در دیگر قسمتهای بیوپسی کبد بیمارانی‌که نکروز پل‌بنـدی دارند، دیده شود واغلب با رسوب موکوپلی‌ساکارید و افزایش فیبروز همراه است.

ب ـ هپاتیت مزمن فعال با سیروز :

دراین شکل نمـای بافت شناسی‌کبد ، سیروز بعد از نکروز یا سیروز با منشأ نامعلـوم (کریپتوژن) را نشان میدهدکـه شامل نکروزپل‌بندی ونکروزچند لبولی‌است‌که پیشروهای مرفولوژیك این نوع ازسیروز میباشد.

درنمای بافت شناسی هپاتیت مزمن فعال همراه با سیروز ، علاوه بر ندولهای رژنراتیو،فیبروز ومناطقی‌ازبافت‌کبدکه اخیراًدچار نکروزشده ، علائم فعـال بودن بیماری هم مشاهده میشود وضمناً نکروز سلولهای حاشیه لبول ـ نکروز پل‌بندی ویا نکروز چند لبولی ممکنست دیده شود(۳).

خلاصه‌ای از تقسیم‌بندی آسیب شناسی درجدول شماره ۱ مشاهده میشود.

علت بیماری :

درباره علت پیدایش هپاتیت مزمن فعـال دخالت عوامل مختلفی تاکنون به ثبوت رسیده‌است. ولی دربسیاری ازموارد تعیین علت بیماری مشکل‌ویاغیرممکن‌است.

جدول شماره ۱ـ تقسیم‌بندی هپاتیت‌های مزمن

نوع	علت	تغییرات بافت‌شناسی
هپاتیت‌مزمن مداوم (C.P.H.)	۱ـ ویروس‌هپاتیت A ویروس هپاتیت B ۲ـ داروها ۳ـ علل ناشناخته احتمالامکانیسمهای‌ایمنی	۱ـ هپاتیت مزمن مداوم هپاتیت‌کاملا التیام نیافته
هپاتیت‌مزمن فعال (C.A.H.)	۱ـ ویروس هپاتیت B ویروس‌هپاتیت‌نهA نهB ۲ـ داروها ۳ـ علل ناشناخته احتمالامکانیسمهای‌ایمنی	۱ـ هپاتیت مزمن فعال بی سیروز الف ـ نکروزمتعدد اطراف فضای باب و التهاب ب ـ نکروز باپدیده پل‌بندی پ ـ نکروز باپدیده پل‌بندی‌ونکروزمتعدد اطراف فضاهای باب ۲ـ هپاتیت مزمن فعال با سیروز

بطورقطع ویروس‌های هپاتیت یکی از این عوامل هستند . ظاهراً دخالت ویروس A تاکنون دراین‌مورد به‌اثبات نرسیده‌است. تحقیقات نشان میدهدکه ویروس‌هپاتیت B و ویروس‌هپاتیت نهA ونه B (Non A - Non B) ممکنست‌اشکال‌مختلف بالینی ومرضی هپاتیت مزمن فعال‌را ایجادکنند وتقریباً در$\frac{۱}{۳}$ بیماران، بیماری بطورناگهانی پس ازیك هپاتیت حاد ویروسی‌که اغلب هپاتیت B میباشد شروع میشود (۱).

برحسب گزارشهای مختلف ۱۰ـ۶۷٪ بیماران‌دچارهپاتیت مزمن فعال، H.Bs Ag (Hpatitis B Surface Antigen) مثبت‌هستند (۳). عفونت با ویروس‌سیتومگال بخصوص‌دربیمارانیکه پیوندکلیه شده‌اند وتحت درمان با ایمونوسوپرسورها میباشند، ممکنست در بیماریزائی‌بعضی‌ازمواردهپاتیت‌مزمن‌فعال‌دخالت‌داشته‌باشند(۱). بیمـاری را باید در اشخاصی‌که زیاد در معرض هپاتیت نوع B هستند مانند کارکنان بیمارستانها ، کسانیکه مواد مخدر مصرف میکنند ، همجنس‌بازها ، مهاجرین از آفریقا ، چین و مدیترانه بکشورهای‌غربی‌وکسانیکه به‌آنها خون‌تزریق‌شده‌است‌انتظارداشت (۴). تقریباًدر ۵۰٪ بیمارانی‌که دچارهپاتیت مزمن‌فعال‌شده‌اند،

هیچگونه سابقه هپاتیت حاد وجود نداشته است (۴).

پادگن (آنتی‌ژن) e هم‌یك آنتی‌ژن ویروسی‌است که وابسته به‌قسمت مرکزی ویروس هپاتیت B یا ذره دین (Dane's Particle) میباشد. وجود پادگن e دلالت برمقاومت ویروسی وعفونی بودن بیمار دارد. وجود پادتن (آنتی‌کر) برضد این پادگن در سرم بیمار نشان میدهدکه بیمارعفونی نمیباشد (۴)

تعدادی از داروهارا درایجاد هپاتیت مزمن فعال وهپاتیت مزمن مداوم در اثرمستقیم سمیت داروها و یا متابولیت داروها ویابعلت حساسیت نسج‌کبد به‌داروها مؤثر میدانند .

فهرست داروهائیکه ضایعه کبدی میدهند خیلی‌است ولی‌مهمترین آنها عبارتند از اسیداستیل سالیسلیك ، ایزونیازید ، آلفامتیل - دوپاواکسی‌فنی‌زاتین(۳).

هپاتیت‌های مزمن‌فعال باعلت ناشناخته بطورمعمول با هیپرگاما- گلبولینمی،عامل(فاکتور)ضدهسته‌ای‌ودیگر آزمونهای‌سرولوژیك همراه‌است‌که همگی بیانگر این‌نکته میباشندکه بیماری درجریان یك پاسخ غیرطبیعی سیستم ایمنی بوجودآمده‌است. همچنین یك‌دسته اختلال‌های ایمنی را همراه با این بیماری میشود درنظر گرفت مانند تیروئیدیت مزمن ، پورپورای ترومبوسیتوپنیك ، کمخونی همولیتیك با آزمون کمبس‌مثبت، کولیت‌اولسروزو، آرتریت‌مهاجر بی‌تغییرشکل مفصلی ، زخم ساق پا و دیگر بیماریهای پوستی، ورم پریکارد ، ذات‌الجنب ، اسیدوز لوله‌ای کلیه ، گلومرولونفریت ، ضایعات ریوی مثل آلوئولیت فیبروزان ، ضایعات عصبی، ضایعات عمومی‌متعددکه اختلال‌های ایمنی‌را بطوروسیع‌نشان میدهد (۳).

بنظر میرسد برضد لیپوپروتئین مخصوص غشاء سلول کبد (Liver Specific Membrane Lipoprotein) یا پروتئین مخصوص سلول‌کبد L. S. P. (Liver Specifc Protein) پادتنی‌ساخته میشودکه بکمك‌لنفوسیتهای‌سیتوتوکسیك‌نقش‌مهمی‌را درپیشرفت‌انهدام هپاتوسیتهای‌اطراف فضاهای باب بازی می‌کند. اگر بطور تجربی L.S.P. را کراراً به خرگوش تزریق کنیم ضایعات مشخص بافت شناسی را میتوانیم درکبد خرگوش ایجاد نمائیم(۵).

دیده شده است‌که بیماران H.Bs.Ag منفی بیشتر با H.L.A-B8 (Human Leucocyte Antigen) همراه‌هستند ودربعضی‌موارد بیماران H.Bs.Ag مثبت H.L.A از نوع $B\ W_{15}$ و $B.W_{35}$ دیده میشود(۵).

ممکنست درگروهی از بیماران هپاتیت مزمن فعال که در آنها H.Bs. Ag درسرم بطورمزمن باقی‌میماند، یك‌نارسائی(شکست) درپاکسازی بدن از ویروس وجود داشته‌باشدکه بصورت‌اختلال کیفی یا کمی در تولید پادتن برضد ویروس هپاتیت ظاهر شود (۶).

تظاهرات بیماری ویافته‌های بالینی :

هپاتیت مزمن‌فعال‌درهمه گروههای سنی چه درزنان وچه‌درمردان دیده میشود. شروع بیماری در۷۵٪ مواردکند و غیرمشخص ودر ۲۵٪ موارد حاد میباشد و گاهی بیمار ممکن است بی علائم بالینی باشد و گاهی با نارسائی‌کبدی شدید وکشنده به پزشك مراجعه کند (۱).

نشانه‌هایی از قبیل ضعف عمومی ، بی‌اشتهائی ،کسلی و تب خفیف بسیارشایع است.

یرقان مداوم‌یاراجعه در ۸۰٪ موارد دیده میشود ودر ۲۰٪ موارد یرقان وجود ندارد(۲).

شدید شدن یرقان و برگشت حالت کسالت ، ضعف عمومی ، بی‌اشتهائی وتب نشان دهنده‌آنستکه بیماری بحالت فعال درآمده است(۲).

عده‌ای ازبیماران با عوارض سیروز وعده‌ای با تظاهرات خارج کبدی به پزشك مراجعه می‌نمایند. این تظاهرات شامل‌آمنوره ، اسهال خون‌آلود و درد شکم (همراه بودن باکولیت‌اولسروز) ، آرتر آلژی یاآرتریت ، بثورات جلدی ، آکنه ، اریتم‌گره‌ای ، پلورزی ، پریکاردیت ، کمخونی ، ازتمی ، سندرم سیکا (کراتوکونژنکتیویت به‌اضافه خشکی دهان) میباشد.

این تظاهرات خارج کبدی و آزمون‌های غیرطبیعی سرولوژیك بیشتر در زنهاست ودر بیماران پادگن منفی بیشتر از بیماران پادگن مثبت میباشد(۱).

آنژیوم عنکبوتی ، صورت گرد، آکنه ، هیرسوتیسم، خونریزی از لثه وبینی ممکنست توجه را جلب نماید.

کبد ممکنست بزرگ باشد ولی‌طحال تقریباً همیشه بزرگ‌است. آسیت،ادم‌وانسفالوپاتی کبدی درمراحل‌آخر بیماری‌دیده میشوند. گاهی علائم بالینی با کلستاز مطابقت دارد و ممکنست با سیروز صفراوی اولیه اشتباه شود. اسپلنومگالی‌ممکنست بی‌افزایش‌فشار ورید باب وجود داشته باشد و نیز غدد لنفاوی بزرگ شده لمس شود (۲).

یافته‌های آزمایشگاهی :

یافته‌های‌آزمایشگاهی بسیار متغیراست وگاهی بین شدت بیماری از نظر بالینی و شدت تغییرات درآزمونهای آزمایشگاهی رابطه مستقیم وجود دارد.

برحسب تعریف بالابودن بیش‌از ۱۰ برابرطبیعی ترانس‌آمینازها S.G.O.T. ـ S.G.P.T. و یا بیش از ۵ برابر ترانس‌آمینازها توأم بابیش‌از ۲ برابرمقدارطبیعی گاما گلبولین‌های سرم میتواند درتشخیص اولیه هپاتیت مزمن فعال بکار رود .

سیر بالینی بیماری را درحین درمان باانداره‌گیری این‌آنزیم‌ها میتوان تعقیب نمود .

فسفاتازقلیائی خیلی بالا نمیرود . زمان پروترومبین معمولا حتی درمراحل اولیه بیماری طولانی میشود وشاید علت آن ایجادپادتن های تولید شده برضد عوامل انعقادی باشد(۲).

آلبومین سرم درحد پائین طبیعی است . گاماگلبولین سرم بالاست و این افزایش بیشتر در Ig.G است ولی افزایش Ig. A هم مشاهده میشود.

ترومبوسیتوپنی ولکوپنی شایع است . کمخونی نورموسیترونورموکروم معمول است. درصد تغییرات آزمونهای سرولوژیك غیرطبیعی درهپاتیت مزمن فعال درجدول شماره۲ نشان داده شده‌است.

جدول شماره ۲

۱ــ افزایش ایمونوگلبولین‌ها	۵۰ تا ۷۰ درصد
۲ــ پادتن برضد عضلات صاف	۴۰ تا ۸۰ درصد
۳ــ پادتن برضد هسته	۲۰ تا ۵۰ درصد
۴ــ پادتن برضد میتوکندری	۱۰ تا ۲۰ درصد
۵ــ سلول ال ا	۱۰ تا ۲۰ درصد
۶ــ فاکتور رماتوئید	۱۰ تا ۲۰ درصد
۷ــ واکنش هتروفیل	۵ تا ۱۰ درصد
۸ــ آزمایش مثبت کاذب سیفیلیس	کمتر از ۵ درصد

تظاهرات سیستمیك هپاتیت مزمن فعال :

برای اجتناب ازطولانی‌شدن مقاله بطورخلاصه‌ازبعضی‌ازتظاهرات نام میبریم :

الف ـ ضایعات کلیوی :

رسوب پادگن ـ پادتن در سطح زیرین اپی‌تلیال غشاء بازال کلافه گلومرولی دیده شده‌است ومطالعات مخصوص باایمونوفلور سانس حاکی ازآنست که این رسوب شامل B,C, Globulin - HBs Ag - IgG ترکیب (Hepatitis B- Surface Antigen) با (Immuno Globulin G) و - B1 Complement) (Globulin میباشد (۷).

گاهی بیمارانی که ازنظر آزمونهای کلیوی کاملا سالم بنظرمیرسند درنمونه‌برداری(بیوپسی) از کلیه تغییرات فاحشی‌را نشان‌داده‌اند.

ب ـ گرفتاریهای مفصلی :

دردهای مفصلی وآرتریتهای مختلف شرح داده شده است .

در بعضی ازموارد بیوپسی سینوویال وجود H.Bs. Ag را نشان داده است .

مواردی مشابه سندروم Sicca و یا سندروم ژوگرن دیده شده است (۷).

پ ـ ضایعات پوستی وعروقی :

ضایعات ویژه پوستی بنام کاپیلاریت آلرژیك که بصورت بثورات مزمن پوستی در تنه و اندامها ظاهر میشوند و شامل پاپولهای التهابی بایك دکمه مرکزی که بعداً شکل اسکارگود را بخود میگیرد دیده شده است.

نمای هیستولوژیك این ضایعات بصورت ارتشاح لنفوسیتی است(۷).

ت ـ ضایعات ریوی جنبی :

پلورزی ـ کلاپس سگمانتال ـ سایه‌های پوست بره‌ای ریوی و آلوئولیت فیبروزان مشاهده شده‌است .

ث ـ ضایعات دستگاه گوارش :

اسهال ملایم با علت ناشناخته در ۳۰ صد بیماران گزارش شده و همچنین‌دیده‌شده‌است که‌اسهال با استروئیدمتوقف میشود وپس‌ازقطع استروئید مجدداً بروزمی‌کند. موارد نادری با اسهال‌شدید کشنده (Fulminant Watery Diarrhea) گزارش شده است .

کولیت اولسروز در۱۰ درصد موارد دیده شده‌است (۷).

ج ـ تغییرات خونی :

کمخونی آپلاستیك سالهاست که شرح‌داده شده‌و کمخونی‌همولیتیك باآزمون کمبس‌مثبت‌واتوزینوفیلی گزارش‌شده‌است. کمخونی‌خفیف، لکوپنی‌وترومبوسیتوپنی‌همراه با بزرگ شدن طحال گزارش شده است (۲).

چ ـ گرفتاری آندوکرین :

قیافه کوشینگی ـ آکنه ـ هیرسوتیسم ـ ژینکوماستی دیده شده است (۲) .

آمنوره شایع است و مونیلیاز مزمن و بیماری آدیسون ودیابتنی بد خیم نیز گزارش شده است (۷).

ح ـ اختلالهای عصبی :

کاهش حس‌ارتعاش ـ کاهش حس سطحی ـ عدم پاسخ رفلکس آشیل وکم شدن قدرت اندامها مشاهده شده است (۷).

تشخیص افتراقی :

۱ــ هپاتیت مزمن مداوم :

از لحاظ بالینی و آزمایشگاهی ممکنست با هپاتیت مزمن فعال یکسان باشد وتشخیص‌قطعی‌آن با آسیب شناس‌ورزیده است. (فرق پاتولوژیکی قبلا شرح داده شد) .

در بیماردچار هپاتیت مزمن مداوم ، آنژیوم عنکبوتی ـ اسپلنومگالی وادم قوزك پا دیده نمیشود .

۲ــ هپاتیت ناشی از الکل :

اگرچه الکل تغییرات مشخصی در کبد ایجاد می‌کند ولی همیشه اینطورنیست. درالکلی‌هائی که هنوزدچار سیروز نشده‌اندوآنهائی که اخیراً ازحمله هپاتیت حادالکل‌بهبود پیدا کرده‌اند، ممکنست آماس‌فضائی باب برای‌ماهها پابرجا باقی‌بماند وبا هپاتیت‌مزمن فعال اشتباه شود (۲) .

نمای کامل هپاتیت مزمن فعال در بیماران الکلی که نمای مشخصی از تغییرات کبدی الکل را نشان نمیدهد، شرح داده شده است(۴).

۳ـ بیماری ویلسون :

دراین بیماری سابقه خانوادگی بیماری کبد ممکنست وجودداشته باشد .

بیماری ویلسون را در تمام بیمارانی که کمتر از ۳۰ سال دارند و دچار هپاتیت مزمن فعال میباشند باید مطرح کرد .

امتحان قرنیه ـ اندازه گیری سرولوپلاسمین ومس سرم ـ مس ادرار وهمچنین اندازه گیری مقدار مس کبد باید انجام شود(۴).

۴ـ کمبود آلفایك آنتی تریپسین

کمبود ارثی آلفایك آنتی تریپسین پلاسما با انهدام پیشرونده سلولهای کبد درتمام سنین وجوددارد ولی معمولا در کلستاز کودکان دیده میشود و در بالغین با آمفیزم ریوی همراه است .

کلستاز مزمن بعلت آترزی مزمن مجاری صفراوی داخل کبد میباشد، اگرچه هپاتیت مزمن فعال هم بهمراه آن دیده شده است(۴).

۵ـ ایزونیازید :

عوارض کبدی آن هپاتیت حاد است. نکروز پل بندی وحتی سیروز ممکنست ظاهر شود ولی با قطع دارو معمولا ضایعه بهبود میابد(۲).

۶ـ آلفامتیل دوپا :

واکنش کبدی معمولا در سه ماه اول مصرف دارو ایجاد میگردد. مرگ دراثر نکروز حاد کبدی گزارش شده و ممکنست هپاتیت مزمن فعال ایجاد شود و با قطع دارو معمولا ضایعه کبدی التیام میابد (۲) .

۷ـ اکسی فنی زاتین :

تجویز طولانی مسهل هائی که دارای اکسی فنی زاتین باشند ممکنست منظره کلاسیك هپاتیت مزمن فعال لوپوئیدی را بوجود آورد. مثبت شدن سلول L. E. وپادتن برضد عضلات صاف گزارش شده است(۲).

۸ـ سیروز صفراوی اولیه :

در نمای هیستولوژیك هپاتیت مزمن فعال وسیروز صفراوی اولیه ممکنست شباهتهائی وجود داشته باشد که گاهی قادر به افتراق آندو از هم نیستیم و باید دراین مواقع بیماررا با استروئید درمان کرد و اگر خوب جواب داد ، هپاتیت مزمن فعال است (۲).

معرفی بیماران :

در مدت ۳/۵ سال اخیر ۱۲ بیمار با تشخیص هپاتیت مزمن فعال دربخش گوارش بیمارستان دکتر علی شریعتی (داریوش کبیر سابق) بستری شده اند . از این عده ۷ تن مرد و بقیه زن بوده اند .

جوانترین آنها ۱۷ ساله و مسن ترین آنها ۵۵ ساله بوده است. از نظر آسیب شناسی این بیماران به دو گروه قابل تقسیم بوده اند: دسته اول شامل ۸ بیمار با منظره آسیب شناسی هپاتیت مزمن فعال بی سیروز کبدی و دسته دوم شامل ۴ بیمار که علاوه برهپاتیت مزمن فعال درنمونه های کبدی، یافته های آسیب شناسی سیروز را نیز نشان دادند .

خلاصه مطالعات بالینی و آزمایشگاهی این بیماران درجدول های ۳و۴ دیده میشود. در ۱۰ بیمار جستجوی H.Bs. Ag بعمل آمد که درسه مورد مثبت بوده است.

در ۴ مورد دردهای مفصلی وجود داشت . کلیه بیماران از نظر وجود بیماری ویلسون وعده ای از بیماران از نظر فقدان آلفایك آنتی تریپسین مطالعه شدند که نتایج منفی بود. برای نمونه شرح حال سه بیمار جالب را ذکر میکنیم .

شرح حال بیمار اول :

افسانه دختری است ۱۴ ساله ، که از سه سال قبل تاکنون بیمار وبعلت یرقانی که ۴/۵ ماه قبل ازمراجعه به بیمارستان عارض او شده بود بستری گردید .

بیمار آکنه فراوان وصورت مدورداشت وآنژیوم عنکبوتی مشاهده شد. درمعاینه شکم جز بزرگی طحال نکته چشم گیر دیگری وجود نداشت.

درآزمایش، ترانس آمینازها بالا و زمان پروترومبین ۳۷ درصد بود وبعلت اختلال شدید درزمان پروترومبین نمونه برداری از کبد انجام نگرفت و بیمار با تجویز پردنیزولون مرخص شد .

۲ ماه بعد برای بار دوم بستری شد. درمعاینه کبدوطحال بزرگ بود وآنژیوم های عنکبوتی فراوان داشت .

زمان پروترومبین طبیعی و پلاکت ۲۳۰ هزار بود. نمونه برداری از کبد انجام گرفت که هپاتیت مزمن فعال را نشان داد .

بیمار با ۳۰ میلی گرم پردنیزولون و ۵۰ میلی گرم آزاتیوپرین (ایموران) روزانه مرخص گردید .

بیمار هر دو یا ۴ هفته بدرمانگاه مراجعه میکرد و بطور مرتب ترانس آمینازها آزمایش میشد . پس از ۴ ماه درمان، قاعدگی بیمار که قطع شده بود برقرار شد .

پس ازچند ماه درمان ترومبوسیتوپنی حدود ۶۰ هزار بوجود آمد که بدلیل آن آزاتیوپرین قطع شد. ولی حتی با قطع این داروهم مقدار پلاکتها به حدطبیعی نرسید. مدت پیگیری بیمار ۳/۵ سال میباشد که روزانه بین ۱۰ تا ۳۰ میلی گرم پردنیزولون دریافت می کند . حال عمومی بیمارخوب است .

جدول شماره ۳- داده‌های بالینی در دوازده بیمار مبتلا به‌هپاتیت مزمن فعال

گروه ۱	نام	سن	شغل	کبد	طحال	آنژیوم عنکبوتی	ملاحظات
۱	افسانه	۱۷	محصل	+	++	+	آکنه - صورت گرد- ترومبوسیتوپنی‌شدید،
۲	یوسف	۱۷	محصل	−	−	−	پان سیتوپنی - مرگ در حال شوك ، تب - رکتوراژی
۳	احمد	۳۹	دبیر	+	−	−	سابقه دردهای مفصلی
۴	گداعلی	۴۲	کشاورز	+	+	−	سابقه دردهای مفصلی - ۴ سال قبل یرقان داشته
۵	زرین گل	۴۳	خانه‌دار	+	+	+	خارش شدید - علائم کلستاز شدید
۶	فاطمه	۳۲	خانه‌دار	+	+	−	سابقه لوپوس‌منتشر- آلبومینوری‌شدید- خارش - نمونه‌برداری‌از کلیه شد
۷	جعفر	۱۸	محصل	−	--	−	پاسخ بدرمان خیلی خوب بود
۸	تقی	۲۰	آزاد	+	+	+	
گروه ۲							
۱	قربان	۴۵	کشاورز	+	+++	−	آسیت فراوان - کمخونی، فقرآهن
۲	ذبیح اله	۳۸	کشاورز	+	−	−	آسیت مختصر- ورم
۳	زینت	۴۵	خانه‌دار	+	−	−	آسیت مختصر
۴	مرضیه	۵۵	خانه‌دار	+	−	−	آسیت سرطان‌گردن رحم - ۵۰ جلسه پرتونگاری

شرح حال بیمار دوم :

یوسف ۱۷ ساله که بعلت یرقان بستری‌شد. سابقه یرقان سه‌ماهه، درد مفصل و خارش داشت و حدود ۱۰ کیلوگرم وزنش کاهش یافته بود .

درمعاینه بالینی‌نکته مثبت فقط یرقان بود . ترانس‌آمینازها‌حدود ۲۰۰۰ بود. بعلت درد مفصل و تب برای بیمار آزمایش رایت‌هم انجام‌گرفت‌که $\frac{1}{320}$ مثبت بود وتعداد گلبولهای‌سفید ۲۱۰۰ بود. نمونه‌برداری‌از کبدهپاتیت‌مزمن‌فعال‌را نشان‌داد. بیمار با تتراسیکلین استرپتومایسین علاوه بر پردنیزولون مرخص‌میشود تا بقیه‌درمان را درمنزل ادامه دهد .

بیمار ۲۵ روز بعد ازمرخص شدن بعلت تب ، لرز ، درد اطراف مقعد وبی‌اشتهائی برای باردوم بستری‌میگردد. حال‌عمومی بیمار بد بود واظهارمیداشت‌که دو روز قبل‌مدفوع سیاه رنگ‌دفع کرده که خود بخود برطرف شده است . سپس تب ولرز و درد اطراف مقعد عارض او میشودکه بااجابت مزاج تشدید میشد وگاهگاهی درمدفوع خون روشن مشهود بود .

درمعاینه بالینی کمخونی مشهود وحال‌عمومی بد بود وپورپورای فراوان‌داشت. کبد وطحال‌لمس‌نشد. توشه‌رکتال‌دردناك‌بودوخون روشن در رکتوم مشاهده شد . فشارخون۹۰/۵۰ بود .

درمعاینه پروکتوسکپی،هموروئید - شقاق‌وآماس‌رکتوم دیده‌شد. گلبول سفید۲۰۰۰، پلاکت ۴۰ هزار و هموگلوبین ۹ گرم یك پان سیتوپنی را نشان میداد .

با خون تازه - ویتامین کا و پردنیزولون تحت درمان قرار گرفت و۲۴ساعت بعد ازبستری شدن تب ظاهرشد و بیمار دچار رکتوراژی و هماتوری‌گردید و درد اطراف مقعد تشدید شد . پونکسیون مغز استخوان انجام گرفت که چیزی عاید نشد (مغزاستخوان خشك). بادرنظرگرفتن‌امکان‌وجود سپتسیمی‌گرام منفی بیمار تحت درمان باکفلین - گاراماپسین - خون وپلاکت قرارگرفت‌ودرضمن بخاطربدی حال عمومی و امکان بیماری سل (پان‌سیتوپنی) ایزونیازید واتامبوتول‌هم تجویز گردید. با وجود درمانهای مختلف متأسفانه بیمار ما درحال شوك ، تب شدید و سقوط فشار خون فوت شد .

جدول شماره ۴ ـ داده‌های آزمایشگاهی در دوازده بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن فعال

گروه ۱	نام	SGOT	SGPT	فسفاتاز قلیائی	بیلیروبین کل	سلول L. E.	زمان پروترومبین درصد	$HB_s A_g$	ملاحظات
۱	افسانه	۹۰۰	۹۷۰	***۴/۶	۵/۴	–	۳۰	–	ترومبوسیتوپنی شدید ،
۲	یوسف	۲۴۰۰	۱۵۴۰	*۲۸۵	۱۵/۲	–	۸۴	–	پان سیتوپنی، رایت مثبت
۳	احمد	۱۰۰۰	۱۰۱۵	**۵/۳	۳/۳	؟	۱۰۰	؟	
۴	گداعلی	۲۵۷	۳۴۷	*۸۷	۲/۹	–	۶۶	–	
۵	زرین گل	۱۱۰۰	۷۰۰	**۹	۲۶/۴	–	۳۶	–	خارش شدید
۶	فاطمه	۳۱۴	۲۴۴	*۳۱۸	۳/۴	+	۱۰۰	+	آنتی DNA باعیارخیلی بالا
۷	جعفر	۱۵۷	۹۲	***۴۳۴	۴/۷	–	۸۴	–	گاماگلوبولین بالا
۸	تقی	۵۳۰	۴۱۰	**۶/۸	۳۰	؟	۴۴	؟	
گروه ۲									
۱	قربانعلی	۴۹	۱۸	*۹۰	۲	؟	۴۲	+	کمخونی، فقرآهن
۲	ذبیح‌اله	۷۲	۳۲	**۱/۱	۲/۲	؟	۶۹	–	آسیت مختصر
۳	زینت	۳۵	۱۶	**۵/۶	؟	؟	۴۱	–	
۴	مرضیه	۷۱۰	۵۴۰	*۲۰۳	۷/۷	–	۸۴	+	آسیت ـ سرطان گردن‌رحم

* طبیعی تا ۹۰ ** طبیعی تا ۳

شرح حال بیمار سوم :

فاطمه ، زنی است ۳۳ ساله که سه سال قبل دچار درد مفصل و ضایعات جلدی میشود و با تشخیص لوپوس منتشر تحت درمان با پردنیزولون قرار میگیرد و بهبود حاصل میکند . بیمار با ۲۰ میلی گرم پردنیزولون روزانه ادامه درمان میدهد. اخیراً با اختلال‌های رفتاری، ریزش‌مو، خارش‌ودرد مفاصل‌متعدد مراجعه می‌نماید .

درمعاینه بالینی یرقان ، کبد وطحال بزرگ داشت .

ترانس‌آمینازها بالا، فسفاتاز قلیائی بالا و پروتئین تام ۴/۲ گرم بود. سلول LE و H.Bs Ag مثبت‌آنتی D.N.A. (پادتن‌های‌ضد هسته‌ای) بیشتراز ۱۰۰ بود ، ازت اوره طبیعی بود. نکته جالب وجود آلبومینوری ۱۲ گرم در ادرار ۲۴ ساعته بود .

نمونه‌برداری از کبد، هپاتیت مزمن فعال ونمونه‌برداری از کلیه گلومرولونفریت پرولیفراتیوکانونی پیشرفته همراه با نکروز حلقه موير كي وواسکولیت (نفریت لوپوسی) را نشان میداد .

با افزایش مقدار پردنیزولون ترانس امینازهای‌سرم پائین‌رفت وبیلیروبین سرم طبیعی شد .

بحث :

چنانکه مشاهده میشود بیماران ما از نظر بالینی و آزمایشگاهی با مواردیکه از کشورهای‌دیگر گزارش‌شده مطابقت‌دارندواز نظر سن و جنس بیماران بعلت عده محدودآنها نکته بخصوصی قابل ذکر نیست .

منظره بالینی‌ویژه هپاتیت لوپوئیدی دردو بیمار ومنظره کلستاتیك دریك بیمار وجود داشت . قابل ذکراست که دربعضی موارد غلبه علائم کلستاتیك ممکن‌است‌تصور بیماریهای‌انسدادی‌مجاری‌صفراوی یا داخل کبدی را بوجودآورد .

دریك مورد سلول L. E. مثبت وبیمار دارای علائم ویژه بیماری لوپوس منتشر بود و نمونه‌برداری از کلیه دراین بیماری وجود گلومرولونفریت را تائیدکرد .

نکته جالب‌دیگروجود کمخونی‌آپلاستیك دربیمارشماره۲ میباشد. پان‌سیتوپنی درهپاتیت ویروسی حادگزارش شده است ولی‌تاآنجا که از گزارشهای موجود بنظر ما رسیده ، درهپاتیت مزمن‌فعال چنین موردی شرح داده نشده است .

در بیماران مبتلابه سیروز کبدی منظره بالینی غیرفعال بودومعمولا با سیروز کبدی بی وجود هپاتیت مزمن فعال از نظر بالینی و آزمایشگاهی فرقی نداشت. مبنای درمان ۱۲ بیمارمورد بررسی در بیمارستان دکتر شریعتی بشرح زیر است.

اساس درمان بیماران ما استروئید تنها بودکه به غیر از بیماران شماره ۱و۲ و۳ گروه دوم در بقیه تجویز شده است. پاسخ به درمان رویهمرفته خوب و بدون پیدایش عوارض جانبی قابل توجه‌ای بوده است.

در مورد بیمار شماره ۱ از گروه اول مصرف آزاتیوپرین برای مدت ۴ ماه بعلت پیدایش ترومبوسیتوپنی متوقف گردید.

در بیمار شماره ۲ از گروه اول متاسفانه سیر بیماری پیشرونده بود و منجر به فوت بیمار شد.

در مورد بیمار شماره ۴ از گروه دوم هرچند بیماری کبدی با مصرف استروئید بخوبی مهارشد ولی بیمار دراثر پیشرفت سرطان دهانه رحم فوت شد.

درمان هپاتیت مزمن فعال :

هنوز مسائل فراوانی از نظر انتخاب بیماران و گزینش بهترین روش درمانی وجود دارد ولی کوشش محققان مختلف مخصوصاً گروه مایو کلینیك ثابت کرده است که بهترین روش درمانی بکار بردن توام پردنیزولون و آزاتیوپرین میباشد(۸). وقتی آزاتیوپرین مصرف میشود عوارض جانبی فوری وشدید پردنیزولون کمتر اتفاق میافتد. در موارد ممنوعیت مصرف آزاتیوپرین مثل لکوپنی- ترومبوسیتوپنی و حساسیت به دارو باید پردنیزولون تنها بکاربرد.

حاملگی یك ممنوعیت برای مصرف پردنیزولون و آزاتیوپرین است چون هردو آنها تراتوژن میباشند.

با درمان بیماران تغییرات هیستولوژیك بهبود می‌یابدکه در آن ارتشاح تك هسته‌ای‌ها کاهش یافته و نکروز سلولهای کبدی از بین میرود و این بهبود ممکنست از نظر زمان ۲۴ ماه طول بکشد. اگر عوارض‌مهم استروئید وجود نداشته‌باشد درمان‌را بایدحداقل ۱۲ ماه بعد از بهبود بالینی و آزمایشگاهی‌ادامه داد واین برای جلوگیری از بازگشت بیماری میباشد (۸).

سیر و پیش‌آگاهی :

پیش‌آگاهی‌بیمارانی که فقط نکروزحاشیه‌ای‌لبول‌را نشان‌میدهند، بسیارخوبست واینگونه بیماران اگرعلائم بالینی و آزمایشگاهی خفیفی داشته باشند، احتمالا میشود درمان نکرد بشرط آنکه هر شش ماه یا یکسال با نمونه‌برداری از کبد پی‌گیری شوند (۴). ۱۰ بیمارکه ضایعه کبدی آنها محدود به نکروز حاشیه‌ای لبول بود و از نکروز پل‌بندی ویا فیبروز خبری نبود زیرنظر گرفته شدند که برای $\frac{1}{3}$ بیماران استروئید تجویز شد و به بقیه داروئی داده نشد. و از این ۱۰ مورد فقط یك تن به سیروز مبتلا شد. نتیجه درمان در بیماران دچار نکروز پل‌بندی و نکروز چند لبولی بسیار متفاوت بود بطوریکه درنکروز پل‌بندی از ۱۴ بیمار ۴ تن ودرنکروزچند لبولی‌از ۱۴ بیمار ۷ تن بطرف سیروزرفتند. وجود هپاتیت مزمن‌فعال‌همراه باسیروزپیش‌آگاهی‌را تغییرمیدهد ودراین نوع بیماران‌احتمال‌مقاوم شدن‌با استروئید زیادترمیشود و همچنین احتمال برگشت بیماری پس ازکاهش مقدار استروئید زیادتر است. با این‌حال باید بی‌هیچگونه شك و تردید درمان با استروئیدرا برای‌این گروه بیماران‌شروع کرد، چون‌بیماران دچار هپاتیت مزمن فعال اگرحامله شوند بدترشدن اعمال کبدی را نمیتوانند تحمل‌کنند واحتمال ازبین رفتن جنین بیشترمیشود. بنابراین باید در آنان از پیدایش حاملگی جلوگیری کرد(۲).

خلاصه :

این گزارش شامل معرفی دوازده بیمار با هپاتیت مزمن فعال می‌باشد که در بخش گوارش بیمارستان دکترشریعتی، دانشکده پزشکی تهران مورد بررسی ودرمان قرارگرفته‌اند.

پس‌ازبررسی‌مختصر درمورد تعریف ، علل پیدایش ، منظره‌بالینی آزمایشگاهی و بافت‌شناسی هپاتیت مزمن فعال شرح حال بیماران داده شده است.

هپاتیت مزمن فعال در هشت بیمار بدون سیروز و در چهار بیمار همراه با سیروز کبدی بود.

از نکات جالب توجه وجود پان سیتوپنی ، کولیت هموراژیك ، کلستاز و سندرم لوپوس اریتماتوی منتشر درعده‌ای ازآنهاست.

یك بیمارنیزدچارسرطان گردن رحم بوده‌است.

در بین ده بیمار که برای پادگن سطحی ویروس هپاتیت B (H.Bs Ag) مطالعه شده‌اند ، در سه بیمار مثبت بوده است.

REFERENCES:

1- Wands , J. R.: Chronic Active Hepatitis , In Harrison's Principles of Internal Medicine . Edited by P. B. Beeson, W. Mc Dermott, Philadelphia, W. B. Saunders Co: pp. 1600. 1977.

2- Sherlock, S : Chronic Hepatitis, In Textbook of Gastroenterology, Edited by H. L. Bockus, Philadelphia, W. B. Saunders Co: Vol 3, 268 1976.

3- Boyer , J . L. : Chronic Hepatitis . A Perspective on Classification and Determinants of prognosis Gastroenterology 70: 1161, 1976.

4- Sherlock, S.: Chronic Hepatitis, Current Concepts in Gastroenterology 3: 21, 1978

5- Eddleston, A W. F.: Progress in Liver Disease, pp. 282, 1979·

6- Williams , R . : Immunological Reactions Underlying Chronic Active Hepatitis . Current Concepts in Gastroenterology 3: 15, 1978.

7- Golding , P. L . : Multisystemic Involvement in Chronic Active Liver Disease. Amer. J. Med 55 : 772, 1973.

8- Summerskills, W. H. J.: Prednisone in Chronic Active Liver Disease. Gut 16 : 876, 1975.