



## مورد نگاری

# گزارش یک مورد هیپرپلازی رژنراتیو ندولار (NRH)

تاریخ دریافت: ۹۱/۲/۳۰ - تاریخ پذیرش: ۹۱/۸/۱۰

### خلاصه

#### مقدمه

هیپرپلازی ندولار رژنراتیو یک علت نادر هیپرتانسیون پورت می باشد. در صورت وجود علائم بالینی، تابلوی غالب نشانه های هیپرتانسیون پورت به صورت خونریزی از واریس است. تشخیص بر اساس پاتولوژی است.

#### معرفی بیمار

بیمار خانم ۴۴ ساله ای است که با شکایت درد پهلوها و کبودی خودبخود اندامها مراجعه نمود. در سابقه بیمار شرح حالی از یک نوبت استفراغ خونی را در دوران کودکی ذکر می کرد. در معاینه طحال بزرگ و قابل لمس تا ۱۵ سانتی متر زیر لبه دنده ای بوده و کبودی روی اندام های تحتانی داشت. آزمایشات بیوشیمیایی و عملکردی کبد طبیعی بوده و در شمارش سلولی پان سیتوپنی مشهود بود. در بیوپسی کبد انجام شده، بافت شناسی منطبق با هیپرپلازی رژنراتیو ندولار گزارش گردید. با توجه به سابقه خونریزی گوارشی و با توجه به واریس درجه ۳ مشاهده شده در آندوسکوپی و نمای گاستروپاتی هیپرتانسیو در معده جهت بیمار باندلیگاسیون وریدهای واریسی و درمان با بتابلوکر انجام شد و در حال حاضر بیمار با این درمانها بدون علائم قابل توجه می باشد.

#### نتیجه گیری

هیپرپلازی ندولار رژنراتیو باید در تشخیص افتراقی هر بیمار با نشانه های هیپرتانسیون پورت بدون سیروز مدنظر باشد.

**کلمات کلیدی:** کبد، هیپرپلازی ندولار رژنراتیو، هیپرتانسیون پورت

۱ احمد خسروی

۲ طاهره فخاریان تربتی\*

۳ کامران غفارزادگان

۴ مسعود پزشکی راد

۱- دانشیار بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- دستیار فوق تخصصی بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- متخصص کلینیکال پاتولوژی، مشهد، ایران

۴- استادیار گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

\*مشهد- بیمارستان قائم (عج)، دفتر گروه

داخلی، مشهد، ایران

تلفن: ۸۴۰۰۰۰۰ - ۵۱۱-۹۸

email: fakhariant891@mums.ac.ir

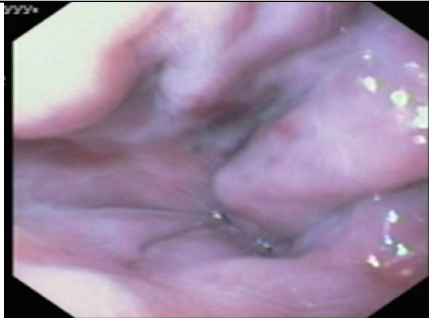


## مقدمه

هیپرپلازی رژنراتیو ندولار کبد یک بیماری نادر بوده و به صورت ندولهای کبدی همراه با فقدان دیواره های فیروزی در بیوپسی کبد مشخص می شود (۱). شیوع واقعی به دلیل بی علامت بودن اکثر بیماران مشخص نمی باشد. در مطالعات اتوپسی شیوع ۷۲٪-۲/۶ گزارش شده است (۲). در مطالعه کولینا<sup>۱</sup> در ژاپن، میزان بروز ۳۴/۰ در صد هزار بیمار بستری عنوان شده است (۳). اطلاعات در مورد اپیدمیولوژی این بیماری براساس گزارش موارد و نیز در مطالعات نمونه های اتوپسی می باشد. این بیماری یکی از علل هیپرتانسیون پورت غیر سیروتیک می باشد (۲). درصد بیمارانی که دچار هیپرتانسیون پورت می شوند نیز نامشخص است. پیش آگهی این بیماری به وجود و شدت هیپرتانسیون پورت همراه بستگی دارد (۴). تشخیص صحیح به دلیل پیش آگهی بهتر این بیماران نسبت به بیماران سیروتیک و نیز تفاوت از نظر پیگیری بعدی مهم است (۲).

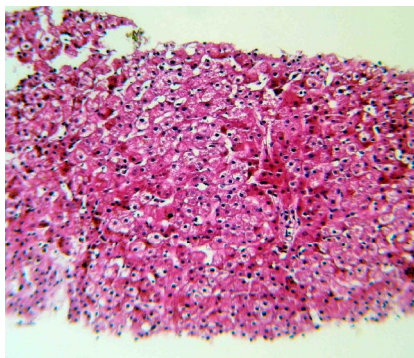
## معرفی بیمار

بیمار خانم ۴۴ ساله ای است که به علت درد پهلو و کبودی خودبخودی اندامها مراجعه نمود. بیمار سابقه ای از یک نوبت خونریزی گوارشی در کودکی را می داد که بررسی خاصی جهت وی انجام نشده بود. در معاینه رنگ پریده بوده و اسپلنومگالی به صورت ۱۵ سانتی متر زیر لبه دنده ای داشت. چند ضایعه به صورت اکیموز روی اندام تحتانی وجود داشت که طبق اظهار بیمار خودبخود ایجاد شده بود. در معاینه یافته مثبت دیگر و یا شواهدی به نفع سیروز وجود نداشت. بررسی آزمایشگاهی پان سیتوپنی به صورت  $WBC: 2500$ ,  $Hb: 10$ ,  $Plt: 32000$  را نشان داد. سایر بررسی های آزمایشگاهی جز یک نوبت  $PT: 17$ ,  $INR: 1/4$  که با تجویز ویتامین K اصلاح گردید، یافته خاصی نداشت و آزمایشات بیوشیمیایی و عملکردی کبد همگی طبیعی بود. در سونوگرافی انجام شده کبد کمی کوچکتر، با اکوی پارانشیمال خشن ولی بدون ندولاریتی و طحال بسیار بزرگ و در سونوی داپلر اتساع ورید طحالی و پورت (۱۶mm) و بدون شواهد ترومبوز گزارش شد. آندوسکوپی برای بیمار انجام گرفت که واریس مری درجه ۳ و نمای پورتال هایپرنتسیو گاستروپاتی خفیف در معده مشاهده شد (شکل ۱).



شکل ۱- نمای آندوسکوپی انتهایی تحتانی مری که واریسهای

مری را نشان می دهد

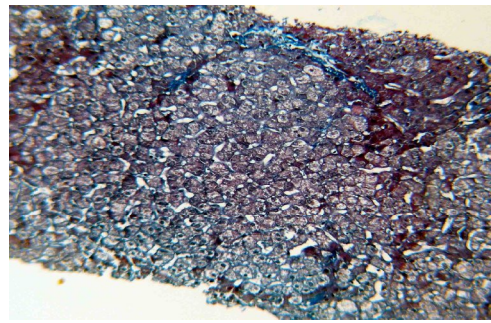


شکل ۲- رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین نمونه بیوپسی کبد که ندول رژنراتیو با سلولهای بزرگ در مرکز و سلولهای کوچک در اطراف بدون فیروز و التهاب را نشان می دهد. بزرگنمایی ۴۰

با توجه به گزارش اکوی خشن در سونوگرافی بررسی کامل از نظر علل سیروتیک هیپرتانسیون پورت شامل علل ویرال، متابولیک، اتوایمیون و حتی سلیاک جهت بیمار انجام شد که یافته مثبتی نداشت. در نهایت جهت بررسی از نظر علل غیرسیروتیک هیپرتانسیون پورت بیوپسی کبد از طریق ورید ژوگولر جهت بیمار انجام شد در نمونه به دست آمده که شامل ۱۶ فضای پورت بود، در رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین تصویر ندولهای رژنراتیو بدون فیروز بینایی در بین ندولها، با سلولهای با اندازه متفاوت به صورت سلولهای بزرگ در مرکز ندول و سلولهای کوچک محیطی و بدون تغییرات التهابی با نمای منطبق بر هیپرپلازی ندولار رژنراتیو مشاهده شد (شکل ۲). این یافته در رنگ آمیزی تری کروم که ندولهای شامل ترابکولهای نامنظم رژنراتیو بدون فیروز قابل توجه را نشان می داد، تأیید شد (شکل ۳).

<sup>1</sup>Colina

ابراهیمی دریانی یک مورد از این بیماری را در یک بیمار مبتلا به ترومبوسیتوز اساسی گزارش کرد (۱). علت دقیق این اختلال مشخص نیست (۵). پاتوژنز احتمالی NRH، وابسته به اختلال در جریان خون پورتال کبدی ایجاد شده در اثر آشفتگی همودینامیک در سطح میکروسیرکولاسیون کبدی می باشد. این اختلال همودینامیک به علت انسداد مکانیکی ناشی از آمبولیزاسیون مکرر توسط تجمعات پلاکتی و یا ترومبوزهای با منشأ سیستم وریدی پورت و یا تغییرات عملکردی جریان خون ایجاد می شود. یک فرضیه این است که هیپروپروفوزیون وریدی پورت باعث اتروپی هپاتوسیت ها در آن ناحیه و هیپرتروپی ناحیه مجاور با واسطه افزایش سطح فعال کننده های رشد سلولی که در اثر افزایش جریان خون جبرانی افزایش یافته اند، می شود (۲). ندولهای رژنراتیو در یک زمینه کبد غیر سیروتیک ایجاد می شود. برخی مطالعات مکانیزم های ایمنی با واسطه سلول T را در پاتوژنز آن دخیل دانسته اند (۶). در مطالعه دیگر مکانیزم های خودایمنی وابسته به آنتی بادی به عنوان علت احتمالی مطرح شده اند (۷). برخی داروهای ایمونوساپرسیو از جمله آزاتیوپورین، ۶ مرکاپتوپورین، ۶ تیوگوانین و برخی داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی به علت آسیب سلولهای آندوتلیال باعث این بیماری می شوند (۲). این بیماری، در همراهی با سایر بیماریها مانند اختلالات کلاژن وسکولار، سندروم فلتی، بیماری احتقانی قلب، اختلالات لنفوپرولیفراتیو، بیماریهای متابولیک و مصرف داروها و نیز در همراهی با اختلالات میلوپرولیفراتیو و اختلالاتی مانند آنمی سیکل سل و اسفروسیتوز دیده می شود (۱). در بیماریهای خودایمنی شاید واکنش آنتی بادی به سلولهای آندوتلیال عروق کوچک کبدی در همراهی با افزایش انعقادپذیری موضعی در پاتوژنز دخیل هستند. آنتی بادی های آنتی فسفولیپید به طور شایعی در این اختلال دیده می شوند، ولی نقش پاتوژنیک دقیق آنها مشخص نیست (۷). در بیماریهای هماتولوژیک از جمله اختلالات میلوپرولیفراتیو و وضعیت های افزایش انعقادپذیری، ایجاد این بیماری احتمالاً به علت ترومبوزهای ایجاد شده در طحال و سیستم وریدی پورت می باشد (۵). اکثر بیماران بدون علامت بوده و آزمایشات بیوشیمیایی کبدی طبیعی دارند. حدود ۱۱٪-۲۵٪ تغییرات غیر اختصاصی



شکل ۳- رنگ آمیزی تری کروم نمونه بیوپسی کبد که ندول رژنراتیو بدون فیروز را نشان می دهد. بزرگنمایی ۴۰

در بررسی بیشتر به منظور رد بیماریهای همراه با NRH در شرح حال بیمار سابقه ای از مصرف داروی ایمونوساپرسیو و یا علائمی به نفع بیماری سیستمیک روماتولوژیک، هماتولوژیک و یا قلبی مانند تب، درد مفصلی و یا تنگی نفس وجود نداشت. آزمایشات و تصویربرداری های انجام شده شامل ESR, ANA, ANCA, RF, Antiphospholipid, Anticardiolipin، لام خون محیطی، الکتروفورز پروتئینهای سرم، عکس قفسه سینه، سونوگرافی کامل شکم و لگن و اکوکاردیوگرافی که جهت رد بیماریهایی مثل لوپوس اریتماتو و ارتريت روماتوئید و بیماریهای هماتولوژیک میلوپرولیفراتیو و لنفوپرولیفراتیو و وضعیت های افزایش انعقاد پذیری مانند سندرم آنتی فسفولیپید و آنتی کاردیولیپین انجام شد، همگی طبیعی بوده و شواهدی دال بر بیماری همراه به دست نیامد. با توجه به واریسهای مری، باند لیگاسیون و درمان با بتابلوکر برای بیمار انجام گرفت و در حال حاضر بیمار تقریباً بدون علامت و تحت پی گیری می باشد.

## بحث

هیپرپلازی ندولار رژنراتیو به وسیله ندول های کبدی بدون سبتهای فیروزی در بین آنها مشخص می شود. این بیماری نخستین بار توسط اشتاینر در ۱۹۵۹ شرح داده شد (۲). این بیماری یک وضعیت نادر بوده و میزان بروز آن ۰/۳۴ در صد هزار گزارش شده است (۳). شیوع دقیق آن مشخص نمی باشد (۴). اطلاعات در مورد این بیماری از گزارش موارد به دست آمده و بر اساس مطالعات سیستماتیک نیست (۲). در سال ۲۰۰۵ دکتر

خفیف بخصوص افزایش آلکالن فسفاتاز را نشان می دهند (۸).  
تظاهرات هیپرتانسیون پورت وابسته به افزایش مقاومت به جریان  
خون در سینوزوئیدهای کبدی می باشد (۵). نسبت بیمارانی که  
دچار هیپرتانسیون پورت می شوند دقیقاً مشخص نیست (۹).  
عملکرد کبدی معمولاً حتی در شرایط هیپرتانسیون پورت واضح  
کلینیکی به خوبی حفظ می شود و آسیت و آنسفالوپاتی نادر  
است. در صورت وجود نشانه های بالینی علائم هیپرتانسیون  
پورت شامل خونریزی واریسی و یا سمپتوم های هایپراسپلنسم،  
نشانه غالب خواهد بود. در موارد همراهی با دیگر بیماریها  
نشانه های مربوط به بیماری همراه نیز وجود دارد (۲).

تشخیص هیستوپاتولوژیک و تعیین فشارپورت اساس تشخیص  
NRH است. بنابراین تشخیص نیازمند ارزیابی بافتی می باشد که  
از طریق بیوپسی سوزنی کبد به دست می آید. در مشاهده بافت  
کبد، ندولها نسبت به بافت اطراف رنگ پریده به نظر می رسند  
در بافت شناسی کبد ندولهای رژنراتیو به اندازه ۱-۱۰mm  
به صورت خوشه هایی در اطراف فضای پورت مشاهده می شود.  
فیروز بین ندولها وجود ندارد و یا اندک است که این یافته  
پاتولوژیک، این اختلال را از سیروز افتراق می دهد (۵). ضایعه  
در بیوپسی کبد به صورت آتروفی هپاتوسیت های زون ۳ و  
هیپرتروفی هپاتوسیت ها در زون ۱ بدون فیروز قابل توجه  
مشاهده می شود (۱۰). بنابراین دو گروه هپاتوسیت با اندازه  
متفاوت در کبد مشاهده می شود. سلولهای کبدی رژنراتیو داخل  
ندول ها که بزرگ هستند و سلولهای بینابینی که کوچک هستند  
و در محیط قرار دارند. سلول های کبدی هیپر تروفیه، ممکن  
است ورید کبدی انتهایی را تحت فشار قرار دهند، که باعث  
می شود به صورت چروکیده مشاهده شود و یا اصلاً دیده نشود  
(۲). سلولهای رژنراتیو بزرگ ممکن است دیسپلاستیک به نظر  
برسند (۵). گاهی سینوزوئیدهای دیلاته و شاخه های ورید پورت  
ترومبوزه دیده می شود. تشخیص به دو دلیل اهمیت دارد: یکی  
پیش آگهی بهتر این بیماران نسبت به بیماران سیروتیک و دیگری  
عدم نیاز به غربالگری هپاتوسلولار کارسینوم در این بیماران.

ممکن است نمونه بیوپسی از طریق پوست و یا ترنس ژوگولار، به  
دلیل کوچک بودن اندازه ندولهای رژنراتیو کافی نباشد که در  
این صورت نیاز به بیوپسی باز یا لاپاروسکوپی می باشد (۲).  
سونوگرافی و سی تی اسکن ارزش تشخیصی محدودی در  
هیپربلازی ندولار رژنراتیو دارند (۱۱). مطالعات تصویربرداری  
ممکن است ندولاریتی کبد را نشان دهند، ولی کبد غالباً اندازه  
طبیعی دارد مگر در مواردی که اختلال میلوپرولیفراتیو زمینه ای  
وجود داشته باشد (۵). درمان خاصی در بیماران بدون شواهد  
هیپرتانسیون پورت توصیه نمی شود. درمان در موارد وجود  
بیماری همراه شامل درمان بیماری زمینه ای علاوه بر درمان  
عوارض هیپرتانسیون پورت است. این درمانها شامل تجویز  
بتابلوکر، دیورتیک و باند لیگاسیون واریسها می باشد. در موارد  
علائم مقاوم شنت جراحی پورتوسیستمیک و یا TIPS (شنت)  
پورتوسیستمیک داخل کبدی ترنس ژوگولار) فواید قابل توجهی  
بخصوص در بیماران با خونریزی شدید و راجعه از واریسهای  
مری دارد. اسپلنکتومی توصیه نمی شود (۲). پیوند کبد بندرت  
مورد نیاز است و به هیپرتانسیون پورت شدیداً عارضه دار و موارد  
بسیار نادر نارسایی کبد محدود می شود. پروگنوز بیماران بسته به  
ایجاد هیپرتانسیون پورت می باشد. بقاء ۵ ساله ۹۰٪ و ۳۰ ساله  
۵۵٪ گزارش شده است (۱۲).

### نتیجه گیری

در این گزارش یک مورد هیپربلازی ندولار رژنراتیو با تظاهر  
خونریزی گوارشی معرفی گردید. بنابراین این تشخیص باید در  
هر بیمار با تظاهرات هیپرتانسیون پورت بدون سیروز مدنظر باشد  
و در صورت تأیید این تشخیص از طریق بیوپسی کبد، بررسی از  
نظر بیماریها وضعیتهای همراه آن نیز ضروری می باشد.

### تشکر و قدردانی

از کلیه همکاران محترم و پرتلاش بخشهای گوارش و  
آندوسکوپی بیمارستان قائم (عج) تشکر و قدردانی می شود.

**References:**

1. Ebrahimi Daryani N, Ghanaati H, Jahangiri Noudehy. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: report of a case. *Iran J Radiol* 2005; 3:7-10.
2. Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia: Evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1400-1409.
3. Colina F, Alberti NSolis JA, Martinez FJ. Diffuse nodular regenerative hyperplasia of the liver (DNRH). A clinicopathological study of 24 cases. *Liver* 1989; 9:253-265.
4. Shelly D, Tavatia MS, Praharaj AK, Mehta A, Harish S, Baskaran V. Case report: Nodular regenerative hyperplasia of liver. *Indian J Path* 2008; 51:78-80.
5. Al Mukhaizeem KA, Rosenberg A, Sherker AH. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an under-recognised cause of portal hypertension in hematological disorders. *Am J Hematol* 2004; 75:225-230.
6. Biecker E, Trebicka J, Fischer HP. Portal hypertension and nodular regenerative hyperplasia in a patient with celiac disease. *Z Gastroenterol* 2006; 44:395.
7. Klein R, Goller S, Bianchi L. Nodular regenerative hyperplasia (NRH) of the liver, a manifestation of 'organ-specific antiphospholipid syndrome'? *Immunobiology* 2003; 207:51.
8. Seoane Urgorri A, Galeras Sadurni JA, Coll Estrada S. Ascites as the sole clinical manifestation in a patient with nodular regenerative hyperplasia. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26:297.
9. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, 9<sup>th</sup> ed. Dallas: Elsevier Inc; 2009. Vol 2 p.1500.
10. Rshamwala PA, Kleiner DE, Heller T. Nodular regenerative hyperplasia: Not all nodules are equal. *Hepatology* 2006; 44:7-15.
11. Grattagliano A, Rapaccini GL, Caturelli E. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: ultrasonographic appearance and echo-guided bioptic diagnosis. *Ital J Gastroenterol* 1994; 26:349.
12. Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl* 2005; 11:627.