

مورد نگاری

گزارش یک مورد بیماری سلیاک با ندولار رژنراتیو هیپر پلازی کبد

تاریخ دریافت: ۸۹/۹/۷ - تاریخ پذیرش: ۹۰/۲/۱۵

خلاصه

مقدمه

بیماری سلیاک یک بیماری خود ایمنی است که باعث بروز سوء جذب به دنبال مصرف گلوتن موجود در گندم و جو و چاودار در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعدند می گردد. مطالعات نشان داده که سلیاک بیماری محدود به دستگاه گوارش نیست. چندین بیماری کبدی در رابطه با سلیاک تعریف شده است. بیماری کبدی هیپر پلازی رژنراتیو ندولر یک بیماری نادر کبدی است که اغلب همراهی با بیماریهای بافت همبند و بد خیمی های خونی و یا مصرف داروها دارد و یک علت هیپرتانسیون غیر سیروزی کبد می باشد.

معرفی بیمار

خانمی ۲۲ ساله که با طحال بزرگ و هیپر تانسیون پورت مراجعه کرد و بعد از رد سایر علل هیپر تانسیون پورت بیماری سلیاک تشخیص داده شد. بیوپسی کبد نیز مطابق با هیپر پلازی رژنراتیو ندولر کبد بود. تستهای لازم برای بررسی استعداد به انعقاد پذیری انجام شد که منفی بود. احتمال دارد که رابطه ای بین بیماری سلیاک و هیپر پلازی ندولر کبد و هیپر تانسیون پورت وجود داشته باشد. تا کنون سه بیمار سلیاک با درگیری کبد به صورت هیپر پلازی رژنراتیو ندولر کبد گزارش شده است.

نتیجه گیری

به نظر می رسد که همچنان که در هر بیماری که اختلالات کبدی بدون علامت وجود دارد باید بیماری سلیاک را در نظر داشت، در موارد علامت دار کبد از جمله هیپر تانسیون پورت نیز باید از نظر سلیاک بررسی شود.

کلمات کلیدی: هیپر پلازی رژنراتیو ندولر کبد، سلیاک، هیپر تانسیون پورت

آزیتا گنجی*

^۲عباس اسماعیل زاده

^۳کامران غفارزادگان

^۴علی مختاری فر

۱- فوق تخصص گوارش و کبد، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲،۴- استادیار گوارش و کبد، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- متخصص کلینیکال پاتولوژی، مشهد، ایران

* مشهد- بیمارستان امام رضا (ع)، دپارتمان

گاستروآنترولولوژی، مشهد، ایران

تلفن: ۸۵۹۸۸۱۸-۵۱۱-۹۸+

email: Ganjia@mums.ac.ir

مقدمه

بیماری سللیاک یک بیماری خود ایمنی است که با واسطه تماس با پروتئین گلوتن موجود در گندم و جو و چاودار ایجاد می شود و در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد هستند منجر به التهاب مزمن و نهایتاً از بین رفتن پرزهای روده می گردد. مطالعات نشان داده که بیماری محدود به دستگاه گوارش نیست و همان طور که در گذشته تصور می شد بیماری نادری نیست.

چندین بیماری کبدی نیز در رابطه با سللیاک تعریف شده است و شایعترین یافته کبدی در بیماران سللیاک افزایش بدون علامت آنزیمهای کبدی می باشد که در ۴۰٪ بیماران که درمان نشده اند دیده می شود و معمولاً با شروع رژیم فاقد گلوتن بهبود می یابد (۱-۳). گرچه طیف بیماری های کبدی که همراهی با بیماری سللیاک دارد وسیع است ولی دو فرم اصلی دارد، فرم کریپتوزنیک و فرم اتوایمون که فرم کریپتوزنیک آن با رژیم فاقد گلوتن بهبود می یابد.

از طرفی بیماری کبدی هیپر پلازی رژنراتیو ندولر یک بیماری نادر کبدی است که اغلب همراهی با بیماریهای بافت همبند و بد خیمی های خونی و یا مصرف داروها دارد و یک علت هیپرتانسیون غیر سیروزی کبد می باشد.

ترمبوفیلی شایعترین علت بروز این بیماری نادر کبدی است و به نظر می رسد که حادثه اصلی در این بیماری ایجاد ترمبوز و یا انسداد در عروق کوچک کبد به علت افزایش استعداد انعقاد پذیری بیمار می باشد. در اینجا یک بیمار سللیاک مبتلا به هیپرپلازی رژنراتیو ندولر کبد که از نظر استعداد به انعقادپذیری منفی بوده معرفی می شود. احتمال دارد که رابطه ای بین بیماری سللیاک و هیپر پلازی ندولر کبد و هیپرتانسیون پورت وجود داشته باشد.

معرفی بیمار

خانمی ۲۲ ساله که با نفخ و احساس پری در شکم مراجعه کرد. سابقه ای از مصرف دارو و یا بیماری در گذشته نمی داد. در زمان مراجعه قد بیمار ۱۵۰ سانتی متر و وزن ۴۸ کیلو گرم بود و در معاینه بالینی بیمار رنگ پریده و طحال بزرگ داشت. در آزمایشات انجام شده آنمی با $Hct = 27\%$ و پلاکت $= 113000$ و

$MCV: 54$ و $Wbc: 1700$ داشت. افزایش خفیف در آنزیمهای کبدی نیز در حد $AST: 58 IU/L$ و $ALT: 56 IU/L$ که میزان طبیعی آنها کمتر از ۴۰ بود گزارش گردید.

$(Bil Total: 3/5 mg/dl)$ و $(Direct Bil: 0/9)$ بود. آزمایشات سرولوژی هپاتیت اتوایمون شامل: $ASMA (anti ANA (Antinuclear antibody)$ و $anti smooth muscle antibody)$ منفی بود. آزمایشات بررسی هپاتیتهای ویرال شامل $HBs Ag$ و $HBc Ab$ و $HCV Ab$ هم منفی بود. سرولوپلاسمین سرم نیز در حد طبیعی بود. در سونوگرافی کالر داپلر عروق پورت فاقد ترمبوز بود.

بعد از رد کردن علل شایع بیماری مزمن کبد و هیپرتانسیون پورت که شامل هپاتیتهای ویرال و اتوایمون و متابولیک بود، بیمار از نظر سللیاک مورد بررسی قرار گرفت. تستهای سرولوژی بیماری سللیاک شامل اندومیزال آنتی بادی با تیتراژ $EMA (IgA) 480$ مثبت شد که حد طبیعی آن کمتر از ۱۰ بود. رادیوگرافی قفسه صدری طبیعی بود و در سونوگرافی شکم بیمار اسپلنومگالی داشت (سایز طحالی حدود ۲۰ سانتی متر بود) و کبد هتروژن بود ولی آسیت دیده نشد.

در آندوسکوپي فوقانی مری و معده طبیعی بود و فاقد واریس بود و در مخاط دئودنوم نمای سنگفرشی و شقاق دار شدن مخاط که مشخصه سللیاک است دیده شد و بیوپسی از دئودنوم گرفته شد. نتیجه پاتولوژی منطبق با سللیاک مارش ۳ بود.

بیوپسی کبد نیز انجام شد که نتیجه بیوپسی کبد مطابق با هیپرپلازی رژنراتیو ندولر بود.

آنتی کاردیو لیبین و آنتی فسفولید آنتی بادی نیز که در اکثر موارد هیپرپلازی رژنراتیو ندولر کبد مثبت می شود برای بیمار درخواست شد و منفی بود.

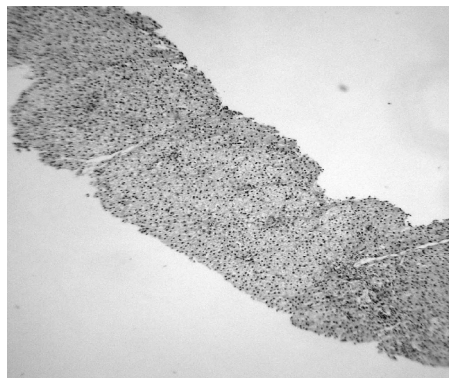
برای بیمار رژیم فاقد گلوتن شروع شد و بعد از ۵ ماه آنمی بیمار بهبود یافته بود و $Hct: 36\%$ بود و ۳ کیلو گرم افزایش وزن یافته بود ولی آنزیمهای کبدی تغییر چندانی نداشت و $Alt 85 IU/L$ ، $Ast 52 IU/L$ بود.

یا بیماری خونی میلوپرولیفراتیو یا لنفوپرولیفراتیو وجود داشته است (۱۲). روند التهابی در سیلیاک بیشتر با واسطه سلولهای T غیر طبیعی ایجاد می گردد که به دنبال مصرف گلوتن فعال می شوند و مارکران آنتی بادیهایی است که علیه پروتئین ترانس گلوتامیناز بافتی تولید می شود. کمپلکس ترانس گلوتامیناز با گلوتن توسط سلولهای B به سلولهای T شناسانده شده و با واسطه فعالیت T سلولهای کمک کننده آنتی بادیهایی علیه ترانس گلوتامیناز ساخته می شود (۱۳). ترانس گلوتامیناز همچنین در سلولهای آپوتوتیک هم وجود دارند بنابراین کمپلکس گلیادین و سلولهای آپوتوتیک هم منجر به تحریک سلولهای T کمک کننده برای ترشح آنتی بادیهایی دیگری هم غیر از آنتی ترانس گلوتامیناز می تواند گردد و شاید هم منجر به رسوب کمپلکس ایمنی گردد و یا سلولهای T فعال شده منجر به صدمه آندوتلیوم در عروق پورت گشته و نهایتاً ایجاد هیپر پلازی ندولر در کبد نماید.

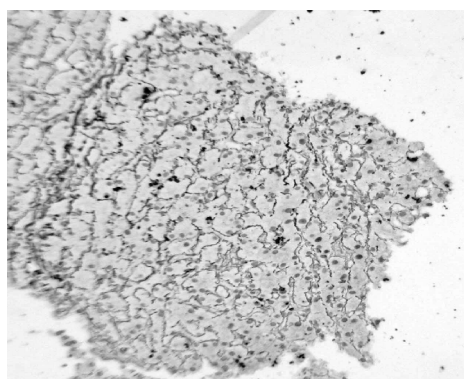
در بعضی مطالعات در مورد مکانیسم ایجاد هیپر پلازی ندولر کبد دخالت ایمنی سلولار را در ایجاد صدمه به پورت و نهایتاً ایجاد این بیماری در کبد موثر دانسته اند (۱۵). و در یک مطالعه انفیلتره سلولهای T نوع سیتوتوکسیک در سینوزوئیدهای کبد در ۳۰٪ از ۴۴ بیماری که با هیپرپلازی ندولر گزارش گردید دیده شده است (۴). و سلولهای T عمدتاً در نواحی آتروفیک و نزدیک به سلولهای آندوتلیوم قرار گرفته بوده اند که شواهد اپوپتوز را نیز نشان می داده اند. احتمال می رود که صدمه گذرای آندوتلیوم با واسطه سلولهای T یک محرک برای شروع و پیشرفت ایجاد هیپر پلازی رزراتیو ندولر کبد (NRH) باشد. در یک مطالعه دیگر ۷۷٪ بیماران که NRH داشتند آنتی بادی آنتی فسفولیپید مثبت بوده است که گویای مکانیسم اتوایمونی با واسطه آنتی بادی در این بیماری می باشد (۱۶).

در اینجا احتمال می دهیم که ارتباطی بین سیلیاک که یک بیماری اتوایمونی است و NRH نیز وجود داشته باشد.

در بیمار این مطالعه هیچگونه علامتی از سایر بیماریهای اتوایمونی یا وجود آنتی بادی های مستعد کننده اختلالات انعقادی وجود نداشته است و حدس زده می شود که رسوب کمپلکسهای ایمنی یا T سلولهای فعال شده منجر به صدمه پورت در بیمار باشد. در سیلیاک اختلالات کبدی مختلفی دیده شده



شکل ۱- نمونه بیوپسی کبد با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین که ندولهای رنگ پریده بدون فیروز را نشان می دهد 4X



شکل ۲- نمونه بیوپسی کبد با رنگ آمیزی رتیکیلین که ندولهایی شامل ترابکولهای نامنظم رزراتیو را نشان می دهد 10X

بحث

در بیماری که معرفی گردید هیچگونه علائم از بیماری اتوایمونی یا وجود اتوآنتی بادی هایی مثل آنتی نوکلئر آنتی بادی (ANA) و آنتی کاردیولپین آنتی بادی و آنتی فسفولیپید آنتی بادی که می تواند باعث هیپرپلازی ندولر کبد شود وجود نداشت. تا کنون سه بیمار سیلیاک که دچار هیپرپلازی ندولر کبد شده اند در Pubmed گزارش گردیده ولی در آنها آنتی فسفو لیپید آنتی بادی مثبت بوده است.

به نظر می رسد که بیشترین عامل ایجاد کننده هیپر پلازی ندولر کبد تخریب عروق کوچک در کبد باشد (۹-۱۱). در ۵۰٪ از این بیماران بیماریهایی که منجر به افزایش انعقاد پذیری می گردند شناسایی شده است و در بسیاری دیگر بیماری زمینه ای اتوایمونی

نظر داشت، در موارد علامت دار از جمله هیپرتانسیون پورت نیز باید به فکر بیماری سلیاک باشیم.

است ولی همراهی با هیپر پلازی رژنراتیو ندولر کبد ندرتا توصیف شده است.

تشکر و قدردانی

از کلیه همکاران بخش گوارش و آندوسکوپی بیمارستان امام رضا (ع) قدردانی و تشکر می شود.

نتیجه گیری

به نظر می رسد که همچنان که در هر بیماری که اختلالات کبدی بدون علامت وجود دارد باید بیماری سلیاک را در

References:

- 1- Barbero Villares A ,Moreno Monteagudo JA ,Moreno Borque, Moreno Otero R. Hepatic involvement in coeliac disease. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31:25-28.
- 2- Rubio-Tapia A, Murray JA . The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007; 46:1650-1658.
- 3- Volta, Pathogenesis and clinical significance of liver injury in coeliac disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009 ;36:62-70.
- 4- Ziol M ,Poirel H ,Kountchou GN, Boyer O, Mohand D, Mouthon L, *et al.* intrasinusoidal cytotoxic CD8 Tcells in Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Hum Pathol* 2004; 35:1241-1251.
- 5- Maggiore G, Caprai S. Liver involvement in coeliac disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73:809-811.
- 6- Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990; 11:787-797.
- 7- Perez Ruiz F , Orte Martinez FJ, Zea Mendoza AC, Ruiz del Arbol L, Moreno Caparros A. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in rheumatic diseases: report of seven cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:47-54.
- 8- Austin A, Campbell E, Lane P, Elias E .Nodular regenerative hyperplasia of the liver and coeliac disease: potential role of IgA anticardiolipin antibody. *Gut* 2004; 53:1032-1034.
- 9- Al Mukhaizeem KA, Rosenberg A , Sherker AH. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an under-recognized cause of portal hypertension in hematological disorders. *Am J Hematol* 2004; 75:225-230.
- 10- Ibarrola C, Colina F. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension; current definitions and criteria are inadequate. *Histopathology* 2003; 42:251-264.
- 11- Reshamwala PA, Kleiner DE, Heller T. Nodular regenerative hyperplasia: not all nodules are created equal. *Hepatology* 2006; 44:7-14.
- 12- Hillaire S, Bonte E , Denninger MH, Casadevall N, Cadranel JF, Lebec D, *et al.* Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the west: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002; 51:275-280.
- 13- Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:647-655.
- 14- Moss SF, Attia L, Scholes JV, Walters JR, Holt PR. Increased small intestinal apoptosis in coeliac disease. *Gut* 1996; 39:811-817.
- 15- Biecker E ,Trebicka J ,Fischer Hp , Sauerbruch T, Lammert F. Portal hypertension and nodular regenerative hyperplasia in a patients with coeliac disease. *Z Gastroenterol* 2006; 44:395-398.
- 16- Clein R, Goller S, Bianchi L. Nodular regenerative hyperplasia of the liver a manifestation of organ specific antiphospholipid syndrome? *Immunobiology* 2003; 207:51-57.