

افزایش اولیه فشار ورید باب در ایران

گزارش ۱۲ بیمار و مروری بر بیماری

از: دکتر رامین قدیمی*

خلاصه مقاله

بین سال‌های ۱۳۶۴ تا ۱۳۷۱، ۱۲ بیمار که با معیارهای تشخیصی افزایش اولیه فشار ورید باب مطابق بودند در بیمارستان امیراعلم بررسی شدند. ۷ بیمار زن (۵۸/۳٪) و ۵ بیمار مرد بودند (۴۱/۷٪). ۷ نفر ایرانی و ۵ نفر افغانی بودند. نسبت زن به مرد ۱/۴ بود. علت مراجعه بیماران شکایاتی چون سنگینی و احساس توده شکمی، ضعف و بی‌حالی، هماتمز و ملنا، زردی و ورم اندام تحتانی بوده است. زمان شروع شکایات نیز از یک هفته تا یک سال قبل از مراجعه تفاوت می‌کرد. بزرگی طحال، هماتمز یا ملنا و کم‌خونی شایع‌ترین علایم بالینی و آنمی، لکوپنی و افزایش آنزیم‌های کبدی (آمینوترانسفرازها و آلکانفسفاتاز) شایع‌ترین تظاهرات آزمایشگاهی بیماران بوده است. مطالعه اخیر نشان می‌دهد که بسیاری از یافته‌های اپیدمیولوژیکی و بررسی‌های آزمایشگاهی شباهت زیادی به سایر گزارش‌های منتشر شده در رابطه با این بیماری دارد با این تفاوت که درصد مبتلایان زن کمتر، درصد مبتلایان افغانی بیشتر و وقوع هماتمز و ملنا کمتر بوده است. پی‌گیری این بیماران می‌تواند ما را در شناخت بیشتر روند این بیماری راهنمایی کند.

مقدمه

شیوه بررسی

مطابق تعریف افزایش اولیه فشار ورید باب (IPH)^۱ سندرمی است مشتمل بر: افزایش فشار ورید باب، بزرگی طحال با یا بدون هیپراسپلنیزم، بدون وجود آسیب اختصاصی و قابل ملاحظه کبدی (به ویژه سیروز) و بدون وجود اسداد در مسیر ورید باب که اتیولوژی آن هنوز ناشناخته است.^{۵۵، (۱،۲)} از جمله علل گوناگون افزایش فشار ورید باب می‌توان از افزایش اولیه فشار باب نام برد که شناخت و تشخیص آن از اهمیت زیادی در ارزیابی بیماران برخوردار است زیرا برخلاف اکثر علل دیگر افزایش فشار وریدی باب، خصوصاً سیروز کبدی، نارسایی کبدی در این بیماران دیده نمی‌شود و با کنترل خونریزی واریس‌های مری می‌توان عمری طولانی را به بیمار بخشید. این مسئله نویسنده مقاله را برآن داشت که در بین بیماران بستری شده در بیمارستان امیراعلم که به نوعی درگیری کبدی داشته‌اند با استفاده از معیارهای تشخیصی وضع شده برای بیماری به جستجوی مبتلایان آن پرداخته تا شاید با شیوع، اپیدمیولوژی و تظاهرات کلینیکی آن در ایران و تفاوت‌های اجتماعی متغیرهای فوق با دیگر نقاط جهان آشنا شویم.

بین سال‌های ۱۳۶۴ تا ۱۳۷۱، ۵۸۴ بیمار به علت بیماری کبدی در بیمارستان امیراعلم بستری شده بودند. از این میان ۱۲ بیمار با معیارهای تشخیصی افزایش اولیه فشار ورید باب مطابقت می‌کردند و مورد مطالعه قرار گرفتند. تمامی بیماران توسط مؤلف مقاله دیده و بررسی شده‌اند و اقدامات تشخیصی لازم در مورد آنها صورت گرفته است.

معیارهای تشخیصی برای IPH در مقاله حاضر عبارتند از:^(۳)

۱] اثبات وجود افزایش فشار وریدی باب (وجود واریس مری در پرتونگاری یا درون‌بینی (آندوسکپی) مری) [۲] بدون وجود ترومبوز ورید باب (از طریق سونوگرافی یا اسپلنوپورتوگرافی) و [۳] در حضور کبدی غیرسیروتیک در مشاهده (از طریق لاپاراسکوپ یا لاپاراتومی) و [۴] عدم وجود آسیب اختصاصی برای بیماری‌های شناخته شده کبدی بخصوص سیروز کبدی در بیوپسی کبد با روش‌های فوق.

نمونه‌های آسیب‌شناسی کبد یا از طریق لاپاراتومی و یا در حین لاپاراسکوپ به دست آمده و در مواردی که فقط نمونه بیوپسی سوزنی وجود داشت آن مورد از بررسی حذف گردید. مشاهدات آسیب‌شناسی بیماران بر اساس گزارش‌های قبلی برای بیشتر شدن صحت آنها و دقیقتر شدن معیارهای آسیب‌شناسی ارزیابی مجدد شدند. تمام بیمارانی که به هر علت فاقد یکی از معیارهای فوق بوده‌اند از مطالعه کنار گذاشته شدند.

I - Idiopathic Portal Hypertension

اقدام تشخیصی اصلی در ۶ بیمار لاپاراسکوپي بوده و در ۶ بیمار دیگر که به نوعی به تشخیص نرسیدیم لاپاراتومی انجام شد و بعد از مشاهده سطح کبد از محل ضایعات احتمالی بیوپسی وج (Wedge) برداشته شد. تمامی بیماران از نقطه نظر شاخص های سرولوژیکی و آنتی ژنیک بیماری های ویروسی کبدی منفی بودند و برای رد بیماری های چون ویلسون، هموکروماتوز و کمبود آلفا ۱ آنتی تریپسین ارزیابی شده و از این نقطه نظرها منفی بوده اند.

هفت تن از بیماران (۵۸/۳٪) زن و ۵ تن (۴۱/۷٪) مرد بودند. نسبت زن به مرد ۱/۴ به ۱ بود. سن بیماران بین ۹ تا ۶۱ سال بود و میانگین سنی بیماران ۳۲/۵ سال بود. ۵ تن از بیماران اهل افغانستان بودند. از ۷ بیمار ایرانی سه تن اهل تهران، یک تن اهل سنج، یک تن اهل اردبیل، یک تن اهل مهران و بیمار آخر اهل هشتروود بود. بیماران در محل های ذکر شده نیز زندگی میکردند.

جدول ۱ درصد شیوع علائم بالینی مهم این بیماران را نشان می دهد. از نقطه نظر علت مراجعه، در ۳ بیمار سنگینی و احساس توده در طرف چپ شکم، در ۲ بیمار ضعف و بی حالی، در ۴ بیمار هماتمز و یا ملنا، در ۱ بیمار زردی و در ۲ بیمار ادم اندام تحتانی وجود داشت. شروع شکایات اصلی بیماران از یک هفته تا یک سال قبل از مراجعه تفاوت می کرد.

جدول ۱ - تعداد و درصد علائم بالینی در ۱۲ بیمار مبتلا به افزایش اولیه فشار ورید باب

علامت بالینی	تعداد	درصد
بزرگی طحال	۹	۷۵
هماتمز یا ملنا	۴	۳۳/۳
کم خونی	۳	۲۵
درد شکمی	۳	۲۵
بزرگی کبد	۳	۲۵
عروق کلاترال سطح شکم	۳	۲۵
کبد کوچک و غیرقابل لمس	۳	۲۵
زردی	۳	۲۵
ادم اندام تحتانی	۲	۱۶/۶
آسیت خفیف	۱	۸/۳
آتروفی تنار و هیپوتنار	۱	۸/۳
تب	۱	۸/۳

همانطور که در جدول ۱ ملاحظه می شود علائم ناشی از نارسایی سلول کبدی در درصد کمی از بیماران به صورت ادم اندام تحتانی کاهش وزن، آسیت و آتروفی تنار و هیپوتنار دیده می شود و در ۲۵٪ موارد کبد بزرگ و در همین درصد کبد کوچک و غیرقابل لمس است. در نیمی از بیماران اندازه کبد طبیعی است. در مجموع بزرگی طحال (در ۹ بیمار = ۷۵٪) و

هماتمز و یا ملنا (در ۴ بیمار = ۳۳/۳٪) شایعترین علائم بالینی را که ناشی از افزایش فشار ورید باب هستند تشکیل می دهد. عروق کلاترال شکمی و یرقان هر یک در ۲۵٪ موارد دیده می شود.

در بررسی بیماران، در سونوگرافی کبد اکوی طبیعی داشت و از نظر معیارهای افزایش فشار ورید باب در ۵ مورد (۴۱/۷٪) طبیعی بود و در بقیه موارد یافته های افزایش فشار ورید باب را نشان می داد. آتروفی واضح کبد و نامنظمی واضح در اکوی کبد هر کدام تنها در یک بیمار مشاهده شد. در تمامی موارد در سونوگرافی بزرگی طحال وجود داشت. سه تن از بیماران (۲۵٪) در آندوسکوپي مری، واریس های کوچک داشتند (درجه I و II) و بقیه بیماران (۹ بیمار = ۷۵٪) واریس های بزرگی را نشان می دادند (درجه III و IV) که از دانه های هموسیستیک پوشیده شده بودند. در سه بیمار اسپلنوپورتوگرافی برای مشاهده باز بودن ورید باب و در بقیه موارد سونوگرافی جهت این امر به عمل آمد و در هیچکدام ترومبوز ورید باب مشاهده نشد.

روش مشاهده سطح کبد و نمونه برداری از آن در ۶ بیمار با لاپاراسکوپي و در ۶ بیمار دیگر با لاپاراتومی و بیوپسی وج بوده است. علت انجام لاپاراتومی صرفاً عدم دسترسی به نمونه کافی در بیوپسی سوزنی و حصول بیوپسی Wedge کبد بوده است. از نظر آسیب شناسی در مشاهده کبد در ۵ بیمار (۴۱/۷٪) منظره کبد کاملاً طبیعی بوده است. در آزمایش بافت شناسی این ۵ بیمار تنها در دو بیمار درون بخشی (انفیلتراسیون) سلول های آماسی در فضاهای باب و در بقیه بافت کبد طبیعی گزارش شده است. در ۷ بیمار (۵۸/۳٪) منظره ظاهری کبد غیرطبیعی بود: در ۳ بیمار برجستگی و فرورفتگی های سطح کبد دیده می شد. از این سه بیمار ۲ بیمار در بافت شناسی، کبدی طبیعی داشتند و یک بیمار شواهد فیبروز پورت را نشان می داد. در یک بیمار کبد کوچک و آتروفیک و بالاخره در ۳ بیمار افزایش ضخامت کپسول کبد و فیبروز آن نمایان بود. این چهار بیمار اخیر نیز شواهد فیبروز باب را بدون سیروز در آسیب شناسی نشان می دادند. جدول ۲ یافته های آزمایشگاهی مهم بیماران را نشان می دهد.

در بیگیری بیماران تاکنون به جز دو مورد خونریزی از واریس مری که با اسکروتراپی کنترل شده است نکته قابل توجه دیگری وجود نداشته و بیماران از کیفیت زیستی خوبی برخوردار هستند.

بحث و مروری بر بیماری

اولین بار به سال ۱۸۸۹ میلادی پزشکی ایتالیایی به نام Guido Banti توجه پزشکان را به سندرومی شامل بزرگی طحال با یا بدون هیپراسپلنیزم که منجر به ایجاد سیروز ثانویه می شود جلب کرد که بعدها به افتخار وی سندرم بانتی نام گرفت^(۶) به تدریج دانشمندان متوجه شدند که سندرم بانتی در حقیقت تعبیر مبهمی از مجموعه ای از بیماری هاست که با بزرگی طحال، هیپراسپلنیزم و افزایش فشار ورید باب خود را نشان می دهد^(۷،۸،۹)

دارد (۳۲، ۳۱، ۳۰، ۲۹، ۲۸، ۲۷، ۲۶، ۲۵، ۲۴، ۲۳، ۱۳، ۱۲، ۱۱)

در بررسی IPH می‌بینیم که گرفتاری‌های ناهمگونی را تحت عنوان IPH و به عنوان یک سندروم مورد بحث قرار می‌دهند، که شناسائی دقیقی در مورد آنها وجود ندارد و بدرستی نمی‌دانیم که آیا تمامی آنها می‌توانند تحت نام یک سندروم قرار بگیرند یا نه. و در آسیب‌شناسی می‌بینیم که طیف وسیعی از تغییرات بافتی، از کبد کاملاً سالم تا کبد فیبروزه و آتروفیک وجود دارد، با همه اینها این طور به نظر می‌رسد که تمام این تغییرات، می‌توانند ریشه واحدی داشته باشند و اساس تغییرات میکروسکوپی چیزی واحد است.^(۴، ۵) در نگاه با چشم غیرمسلح چه در اتوپسی و یا در هنگام عمل جراحی یا از دید لاپاراسکوپیست خصوصیات زیر را می‌توان مشاهده کرد: سطح کبدی ممکن است طبیعی باشد اما اکثراً رنگی تیره‌تر از معمول دارد و لبه آزاد آن کمی گرد است، کبد همچنین ممکن است سطحی ناصاف و نامنظم داشته باشد. گاهی نیز سطح کبد کاملاً ندولر است و نمایی شبیه به سیروز را پیدا می‌کند^(۳۳) و قسمت‌های ناصاف و ندولرها با زوایایی کاملاً ملایم به سطوح طبیعی کبدی می‌رسند. ندولرها بیشتر در سطوح خلفی تحتانی کبد دیده می‌شوند. کپسول کبدی نیز شکلی تیره و کدر دارد و نواحی پراکنده از فیبروز بر روی آن به چشم می‌خورد. قوام کبد سفت‌تر از حد معمول است و اندازه آن در حد طبیعی یا کمی کوچکتر و وزن آن در حد طبیعی یا اندکی کمتر است. به نظر می‌رسد که ندولرها نتیجه ایسکمی غیریکنواخت پارانشیم کبد (به ویژه در نواحی سطحی) و هیپرپلازی منطقه‌ای بافت مجاور آن باشند. نتیجه نهایی این ایسکمی می‌تواند حتی آتروفی کامل یک لوب کبد باشد^(۳۴). در برش در سطح مقطع، بافت کبدی کاملاً سفت است و در قسمت‌های مختلف اسکارهای نامنظم به چشم می‌خورد که برخلاف سیروز ندولرها به ندرت در عمق کبد دیده می‌شوند. شاخه‌های ورید پورت متسع اند و به علاوه به خاطر فیبروز و اسکلروز جدارشان کاملاً برجسته به نظر می‌رسد. در نگاه دقیقتر دانه‌هایی به اندازه سر سوزن سفید در سطح کبد جلب توجه می‌کند که در حقیقت همان وریدهای پورت هستند که کاملاً اسکلروزه شده‌اند. فیبروز اطراف عروقی در ورید باب و شاخه‌های آن از خصوصیات چشمگیر است. در درصد بالایی از موارد ترومبوزهای شاخه‌های کوچک و بزرگ ورید باب می‌تواند دیده شود. از نظر میکروسکوپی مهمترین تغییر، اسکلروز و فیبروز و گاه انسداد شاخه‌های کوچک ورید باب به همراه اتساع شاخه‌های بزرگتر است. در شاخه‌های بزرگتر و خود ورید باب نیز تغییرات انژیوما و مدیا گزارش شده که از بعضی جهات شبیه پدیده آترواسکلروز شرایین است.^(۳۵)

فضاهای پورت از بافت فیبروز انباشته شده که به ویژه در اطراف وریدهای باب نمایان‌تر و چشمگیرتر است و منجر به گسترش فضاهای باب اکثراً بدون تخریب صفحه محدود کننده^{IV} می‌شود گاه نیز این

IV - Limiting Plate

در هند به دنبال گزارش Ramillingaswami, Sama^(۱۰) و سپس گزارش‌های دیگری که بعد از آن انتشار یافت^(۱۱، ۱۲، ۱۳) یک کمیسیون مطالعاتی توسط انجمن تحقیقات پزشکی هند مأمور مطالعه در این باره شد و نام «فیبروز غیرسیروتیک باب»^I را برای مواردی از افزایش فشار وریدی باب که با بزرگی طحال و بدون علت مشخصی مراجعه می‌کنند برگزید^(۱۴، ۱۵) گزارش‌های کاملتر بعدی نشان داد که هند مهمترین کانون بیماری در جهان است.^(۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰) کانون مهم دوم بیماری ژاپن است که در آنجا آن را به نام «هیپرتانسیون اولیه باب»^{II} شناختند. در آمریکا به دنبال گزارش مشابهی که توسط Mikkelson^(۳۳) و همکارانش انتشار یافت، انجمن بین‌المللی مطالعات کبدی نام «اسکلروز هیپاتوپورتال»^{III} را برای این بیماری برگزید. هم‌اکنون گزارشهایی از تمام دنیا در مورد شیوع این بیماری به چشم می‌خورد اما به نظر می‌رسد که کانون‌های مهم شیوع بیماری همان هند و ژاپن باشند.

جدول ۲ - یافته‌های آزمایشگاهی در ۱۲ بیمار مبتلا به افزایش اولیه فشار ورید باب

دامنه تغییرات یافته آزمایشگاهی	تعداد	درصد
آنمی < ۱۲ g % Hb، (۸/۲ - ۱۱/۴)	۸	۶۶/۶
لکوپنی WBC < ۴۰۰۰، (۱۵۰۰ - ۳۵۰۰)	۴	۳۳/۳
هیپر بیلی روبینمی (۹/۴ mg/dl)	۱	۸/۳
ESR > 20 mm (۲۲ - ۷۰)	۴	۳۳/۳
افزایش آنزیمهای کبدی	۶	۵۰
ترانس آمینازها (تا ۳ برابر طبیعی) (SGOT : ۶۴ - ۱۱۱ U/l) (SGPT : ۱۳۷ U/l)	۲	
آلکالن فسفاتاز (تا ۳ برابر طبیعی) (۴۰۹ - ۱۰۶۶ U/l)	۴	
معکوس شدن نسبت آلبومین / گلوبولین	۱	۸/۳

شیوع بیماری در کشورهای گوناگون کاملاً متفاوت است و مثلاً در کشورهای غربی تنها ۳ تا ۴ درصد علل افزایش فشار وریدی باب را در بر می‌گیرد، اما در هند و ژاپن ۲۵ تا ۳۰ درصد این علل را IPH شامل می‌شود. به نظر می‌رسد که میزان شیوع IPH در کشورهای آفریقایی همانند هند و ژاپن باشد^(۲۴، ۲۵، ۲۶)

در هند اکثر مبتلایان را مردان جوان (۲۵ تا ۳۵ سال) از طبقات متوسط یا پایین اجتماع تشکیل می‌دهند؛ در حالی که در ژاپن این بیماری اکثراً زنان میانسال (۳۵ تا ۵۵ سال) را مبتلا می‌کند. با این وجود گزارشهایی از وقوع IPH در تمام سنین وجود

I - Non Cirrhotic Portal Fibrosis (NCPF)
II - Idiopathic Portal Hypertension (IPH)
III - Hepatoportal Sclerosis

وضعیت با نزدیک شدن و گسترش به سمت فضاهای باب مجاور حالت لوبول کاذب را می‌گیرد. رابطه بین فضاهای باب و وریدهای مرکز لوبولی کاملاً به هم خورده است^(۲۶)

در درصدی از موارد ساختمان‌های عروقی غیرطبیعی در اطراف فضاهای باب و شاخه‌های بزرگتر ورید باب دیده می‌شود^(۲۶) در گروهی از بیماران در مراحل اولیه با تغییرات فیبروتیک خفیف، درون‌بخشی (انفیلتراسیون) سلول‌های تک‌هسته‌ای در فضاهای باب گزارش شده است. تغییرات مجاری صفراوی نظیر پرولیفراسیون مجاری کوچک صفراوی و یا نکروز و دژنراسیون توپول‌های آنها نیز در موارد معدودی شرح داده شده است. در بررسی میکروسکپ الکترونی افزایش فاصله بین سلول‌های کبدی و پهن شدن فضای دیس دیده می‌شود، اما ثابت‌ترین یافته که در تمامی بیماران ذکر می‌شود، فیروز فضاهای دیس است^(۲۶)

از نظر همودینامیک برخلاف سیروز، فشار و ج فشار ورید کبدی با فشار وریدباب مطابقت نمی‌کند و یک اختلاف واضح فشاری* در این میان وجود دارد. بررسی‌های دقیقی که جهت این امر صورت گرفته محل مقاومت در برابر جریان خون را در دو سطح یکی در ناحیه قبل از سینوزوئید^۱ (مقاومت اصلی) و دیگری در سطح اطراف سینوزوئید^۲ (تا حد کمتری) دانسته‌است. در مطالعات دیگری، مشخص شده که میزان جریان خون ورید مزانتریک فوقانی تغییر چندانی نداشته است، این امر نقش طحال را در اتیوپاتوزن بیماری برای بار دیگر مطرح می‌سازد^(۴۱، ۴۲، ۴۵)

در مورد علل سبب‌ساز بیماری، به مواردی در نوشته‌ها اشاره شده است که به اختصار ذکر می‌شود:

۱ - مواد شیمیایی و داروها:

در این زمینه آرسنیک^(۴۳)، وینیل کلراید^(۴۴)، مس^(۴۵)، داروهای مهارکننده ایمنی و سیتوتوکسیک^(۴۶، ۴۷) و ویتامین A^(۴۷) را می‌توان نام برد.

رابطه مستقیمی بین هیچکدام از این مواد و IPH به اثبات نرسیده است.

۲ - عوامل عفونی: (۲، ۴۸)

به علت نمای بخش جغرافیایی بیماری و کاهش بروز آن در کشورهای پیشرفته به ویژه ژاپن در دهه‌های اخیر، ارتباط IPH با بیماری‌های عفونی مطرح است. با این وجود هیچ عامل بیماری‌زای خاصی در این زمینه مشخص نشده است. فرضیه‌های قدیمی‌تر در مورد نقش ویروس هیپاتیت B، مالاریا و کالآزار همگی رد شده‌اند. فعلاً تنها فرضیه مطرح، نقش باکتری‌های مزمن باب است که شاید از طریق واکنش‌های ایمنی (و نه با درگیری مستقیم) موجب IPH می‌شوند.

۳ - عوامل ایمنی و ژنتیکی: (۴۹)

شواهدی که مسائل ایمنی را در IPH مطرح می‌کند عبارتند از:

۱) همراهی طیف وسیعی از بیماری‌های خودایمن، اتوانتی‌بادی‌ها و پدیده‌های ایمنی با IPH.

۲) وقوع IPH در بیمارانی که پیوند کلیه می‌شوند و به همین خاطر داروهای مهارکننده ایمنی دریافت می‌کنند.

۳) وقوع در بدخیمی‌های خونی که مستقیماً با درگیری سیستم ایمنی همراهند مثل لمفوم هوچکینی و لوسمی میلوئید مزمن.

۴) اختلال در عمل لمفوسیت‌های T، نسبت زیرگروه‌های آنها با همدیگر و به طور کلی اختلال در ایمنی سلولی.

۵) وقوع اختلالات در سطح گلوبولین‌های سرم و واکنش‌های هومورال.

۶) وقوع الگوی خاصی از HLA (DR3) و عرضه شدن غیرطبیعی آنتی‌ژن‌های HLA، DR روی ندول‌های انتهایی ورید باب.^(۴۹)

فرضیه‌های بیماری:

در فرضیه اولیه بیماری، یعنی بزرگی طحال و افزایش جریان خون طحال به ورید پورت را عامل اصلی ایجاد تغییرات ثانویه کبدی قلمداد می‌کردند، بعداً به تدریج این نظریه کنار گذاشته شد و بر اساس یافته‌های کبدی در آسیب‌شناسی مثل فیروز فضای دیس و ضایعات وریدهای باب و همچنین بر اساس کشف منطقه تولید مقاومت در مطالعات همودینامیک، و نیز بر مبنای گزارش‌های پرتونگاری که تغییرات واضح انسدادی را در وریدهای انتهایی باب نشان می‌دادند ضایعه اصلی در کبد عنوان شد و هیپرتانسیون پورت و بزرگی طحال، پدیده‌های ثانویه محسوب شدند اما مجدداً با مطالعه و تحقیق در این زمینه با توجه به افزایش جریان خون به صورت اختصاصی در سطح ورید طحالی (که در ورید مزانتریک وجود نداشت) و نیز وجود همانندی‌های بین فیستول‌های شریانی وریدی سیستم پورت، و IPH، دوباره نقش اساسی طحال در IPH مطرح شد^(۴۱، ۵۰). نشان دادند که احتمالاً در مراحل اولیه بیماری، افزایش جریان خون طحالی موجب مختصر افزایش در فشار ورید باب بدون افزایش قابل ملاحظه مقاومت می‌گردد.

فرضیه بیماری را می‌توان این طور در نظر داشت:

باکتری‌های گذرا ولی پیاپی ورید پورت در کودکی می‌تواند با مکانیسم‌های ایمنی از یک طرف، باعث تغییرات پارانشیمی طحال و افزایش جریان خون طحال و از طرف دیگر موجب تغییرات ورید پورت شود. تغییرات در ساختمان وریدی و تغییرات در کمپلایانس آن، خود، سبب‌ساز تغییرات همودینامیک و پیامدهای ناشی از آن می‌گردد، به طوری که در مراحل پیشرفته بیماری افزایش قابل ملاحظه فشار و کاهش جریان خون ورید پورت دیده می‌شود. تغییرات ورید پورت در این بیماری در حدی است که آن را ونوپاتی انسدادی می‌نامند.

نمودهای بالینی:

از نقطه نظر تظاهرات بالینی^(۲۰، ۲۱، ۲۳) در ژاپن بیماران معمولاً به علت

* - به اصطلاح فیزیکی، شیب یا گرادبان

I - Presinusoidal
II - Perisinusoidal

کم‌خونی و یا علائم آن و در درجه بعد به علت خونریزی گوارشی ناشی از واریس‌های مری مراجعه می‌کنند.

در هند شایعترین علت مراجعه هماتمز است. علت این تفاوت روشن نیست. از علائم دیگر بیماری وجود توده‌ای در شکم (بزرگی طحال)، خستگی و یا ضعف عمومی است. افراد مبتلا اغلب به علت وضعیت خوب پارانشیم کبدی، سالم و فعال به نظر می‌رسند. شدت حملات خونریزی واریس مشابه سیروز است، البته اما برخلاف سیروز این حملات معمولاً به خوبی تحمل می‌شوند و بیمار به ندرت دچار آنسفالوپاتی کبدی می‌گردد. آسیت نشانه نادری است و تنها گاهی آسیت خفیف بعد از یک خونریزی دیده می‌شود. نظیر سیروز واریس‌ها می‌توانند در همه جای دستگاه گوارشی دیده شوند. اکثر بیماران درجات گوناگونی از کم‌خونی را نشان می‌دهند (بیشتر از نوع نورموکروم نورموسیتیر) به علاوه لوکوپنی و ترومبوسیتوپنی نیز یافته شایعی در این افراد است. در اکثر موارد آزمایش‌های کبدی در حد طبیعی و یا کمی بالاتر از حد طبیعی‌اند میزان بیلی‌روبین به طور متوسط 0.16 ± 1 mg/dl و میزان آل‌بومین در ۸۶٪ موارد بالای ۳/۵ گرم در لیتر است. آزمایش‌های انعقادی اکثراً طبیعی هستند.

نمودهای تصویری:

از نظر پرتونگاری (۵۱، ۵، ۴) در ۸۴٪ بیماران، واریس‌های مری در رادیوگرافی مری قابل مشاهده‌اند. این رقم برای آندوسکوپي حدود ۹۳ - ۹۰٪ است. در اسکن رادیوایزوتوپ، طحال بزرگ و کبد کوچکتر از حد معمول است و میزان برداشت ایزوتوپ در واحد سطح طحال اندکی کمتر از لوب راست کبد است. در سونوگرافی علاوه بر نشان دادن معیارهای افزایش فشار وریدی باب و وجود یا عدم وجود ترومبوزهای ورید باب می‌توان افزایش ضخامت جدار ورید باب و به خصوص شاخه‌های داخلی کبدی آن را نشان داد (۵۱).
از CT Scan و MRI (۵۷) نیز برای تشخیص IPH کمک گرفته شده است. البته معیارهای تشخیصی وضع شده هنوز استاندارد نیستند: به نظر می‌رسد که نتایج MRI (۵۷) در افتراق این بیماری از سیروز مؤثر باشد (۵۲).

تغییرات پورتوگرافی (۵۳) IPH نظیر کاهش شاخه‌های متوسط باب و تقسیمات نامنظم آنها، توقف ناگهانی مسیر یک ورید کوچک، تغییر شکل، پیچش یا خم شدن شاخه‌های کوچکتر، ایجاد یک ناحیه بدون رگ در زیر کپسول، آناستوموزهای شاخه‌های انتهایی پورت با هم یا با عروق کپسول در تشخیص کمک‌کننده هستند و یک یا چند تغییر فوق در ۹۵٪ بیماران دیده می‌شود. در ونوگرافی کبد همچنین کاهش زاویه بین تقسیمات و آناستوموزهای متعدد بین آنها، نزدیک شدن شاخه‌ها به سطح کبد و نمای بیدمجنون^۱ ارزش زیادی در تشخیص دارند.

I - Weepin Willow

برای تشخیص IPH کمیته تحقیق این بیماری در ژاپن معیارهای زیر را وضع کرده است (۳):

- ۱ - تست‌های کبدی طبیعی یا نزدیک به طبیعی
- ۲ - وجود واریس‌های مری
- ۳ - کاهش یک یا چند رده از سلول‌های خونی
- ۴ - اسکن رادیوایزوتوپ که برای سیروز نمای بارز نداشته باشد.
- ۵ - ورید باب باز (در سونوگرافی یا اسپلنوپورتوگرافی) - فشار وِج کبدی افزایش یافته ولی نه به اندازه سیروز
- ۶ - سطح ناصاف کبد که شبیه سیروز نباشد.
- ۷ - فیروز باب بدون تشکیل ندول در آسیب‌شناسی.
- ۸ - فشار بالای ورید باب.

بنا به نظر خود کمیته، وجود همه معیارهای فوق برای تشخیص ضروری نیست و مهمترین نکته تشخیصی وجود افزایش فشار وریدی باب بدون سیروز، رد انگل‌ها یا انسداد ورید باب و دیگر آسیب‌های شناخته شده کبد است. همچنین در تمامی موارد نیاز به انجام تمام روش‌های تهاجمی نظیر پورتوگرافی آن هم در صورتی که سونوگرافی یافته‌های ارزشمندی را ارائه دهد نیست. ونوگرافی و بررسی‌های همودینامیک ارزش تحقیقاتی و آکادمیک دارند و لزومی به انجام آنها در تمام بیماران وجود ندارد.

ارزش بیوپسی کبد از راه پوست به علت ماهیت غیریکنواخت آسیب IPH در کبد کاملاً زیر سؤال است (۴۴، ۳۳، ۵، ۴) حتی بیوپسی از طریق لاپاراسکوپي و یا بیوپسی وِج در حین عمل نیز نمی‌توانند در همه موارد ضایعات را نشان دهند و در نتیجه از حساسیت کمی برخوردارند. اما مشاهده مستقیم کبد حین لاپاراسکوپي یا لاپاراتومی و بیوپسی از ضایعات دیده شده از نظر رد تشخیص‌های دیگر و تأیید IPH اهمیت خاص خود را دارد. باید توجه داشت که تنها شکل سطحی کبد نمی‌تواند IPH را کاملاً رد یا اثبات کند زیرا گزارش‌های معدودی ارائه شده است که در آنها کبد بیمار مبتلا به IPH کاملاً شبیه سیروز بوده است (۳۳).

درمان:

درمان بیماری فقط شامل کنترل حملات خونریزی و پیشگیری از حملات بعدی است. (۵۴) نظیر سیروز در اینها نیز بر سر استفاده از درمان‌های دارویی (نظیر پروپرانولول، متوکلوپرامید و دیلتیازم)، اسکروتراپی و روش‌های جراحی بحث وجود دارد که از محدوده این نوشته خارج است.

پیش‌آگهی: (۱۴، ۱۳، ۱۰، ۵)

هرچند مقالات گوناگون، اعداد متفاوتی را از طول عمر بیماران مبتلا به IPH ارائه می‌دهند اما به نظر می‌رسد که نسبت به بیماران با علل دیگر افزایش فشار وریدی باب به ویژه سیروز IPH از پیش‌آگهی بسیار بهتری

۳ - برخلاف آمارهای خارجی، هماتمز و ملنا شایعترین علت مراجعه بیماران در ایران نبوده است. علت این امر مشخص نیست.

۴ - در چند بیمار که با شکایات دیگر مراجعه کرده و بررسی‌های به عمل آمده مؤید IPH بوده است، اغلب بیوپسی‌های کبد طبیعی بوده و یا فقط حاوی اتفیلتراسیون سلول‌های آماسی بوده است. پیگیری این بیماران و بررسی تغییرات احتمالی بافت کبد در آینده می‌تواند ما را در شناخت بیشتر روند این بیماری هدایت کند.

از آنجا که حتی پس از نگارش این مقاله، به موارد دیگر این بیماری برخورد شده است، نگارنده معتقد است که این بیماری را باید در ایران و افغانستان شایع قلمداد کرد و آن را یکی از علل مهم افزایش فشار وریدی باب به حساب آورد. تحقیقات و آمارهای بهتر و بیشتر شاید بتواند کانون سومی به غیر از ژاپن و هندوستان یعنی در محدوده ایران و افغانستان را به جهانیان نشان دهد.

۵ - پیگیری بیماران این مطالعه نشان می‌دهد که تمامی آنان تاکنون زنده و از کیفیت زیستی خوبی برخوردار هستند. دو تن از بیماران که با خونریزی واریس مری رجوع مجدد داشتند اسکلوترابی واریس مری شدند و خونریزی آنها کنترل شد. تمامی بیماران تا زمان انتشار مقاله پی‌گیری شدند و در هیچکدام از آنها، عوارض بیماری‌های مزمن کبدی، به غیر از آنچه قبلاً در آنها وجود داشت و ذکر آن به میان آمد، به صورت جدید دیده نشد. این امر خود مؤید بقای خوب عمر این بیماری و پیش‌آگهی بهتر آن نسبت به سیروز کبدی است که در گزارش‌های دیگر نیز تأیید شده است.^(۵)

برخوردار است و همین امر اهمیت تشخیصی آن را روشن می‌سازد. اگرچه بقای کل مبتلایان به IPH به دنبال خونریزی خیلی بیشتر از مبتلایان به سیروز است اما میزان مرگ و میر ناشی از خونریزی و کاهش شدید حجم خون در مرحله حاد در هر دو گروه یکسان است؛ و همین امر اهمیت کنترل خونریزی و پیش‌گیری در جهت جلوگیری از خونریزی‌های بعدی را نشان می‌دهد.

بر اساس گزارش Okuda^(۵) شانس بقای ۱۵ ساله مبتلایان به IPH، ۷۷٪ (در مقایسه با ۲۹٪ بیماران سیروزی) ارزیابی شده و متوسط طول عمر (در ۵۰٪ موارد) از زمان شروع علائم ۲۵ سال (در مقایسه با ۵/۹ سال در بیماران سیروزی) بوده است.

نتیجه‌گیری

یک گزارش قبلی از افزایش اولیه فشار ورید باب از ایران در ۲۲ بیمار یافته‌هایی مشابه گزارش‌های هندوستان و ژاپن را نشان می‌دهد^(۵) اگرچه حداکثر شیوع خاک‌خوری (Pica) رقم قابل ملاحظه‌ای بوده است (۴۶٪ بیماران) اما این مسئله در بیماران ما وجود نداشته است.

در مطالعه اخیر هرچند بسیاری از یافته‌های اپیدمیولوژیکی و بررسی‌های آزمایشگاهی و تصویری شباهت‌های زیادی به یافته‌های سایر گزارش‌ها دارد اما چند نکته جالب زیر تفاوت‌های قابل توجهی را با سایر گزارش‌ها نشان می‌دهد:

۱ - درصد مبتلایان زن در بیماران ایران کمتر از بیماران مرد است.

۲ - درصد مبتلایانی که اهل افغانستان هستند قابل توجه است.

* - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان امیراعلم

مراجع:

- 1 - Boyer TD. Portal Hypertension and Bleeding Esophageal Varices m: in Zakim and Boyer, Hepatology : pp 586-7, 1990, Saunders.
- 2 - Okuda. K, Omata M. eds. Idiopathic Portal Hypertension. Tokyo Univ., Tokyo Press, 1983.
- 3 - Kameda H, Okuda K, Report of Ministry of Health & Welfare Research Committee on Idiopathic Portal Hypertension. Tokyo, 1983.
- 4 - Alkat B.K, Dhusnuemath S. R. Chuttani P. N, Mitra SK, Dutta D. V, The Pathology of Noncirrhotic Portal Fibrosis. Review of 32 Autopsy Cases : 1979; Hum. Pathol, 10 (4) : 405 - 418.
- 5 - Okuda K, Knoc K, Ohnishi K, et al. Clinical Study of eighty-six Cases of Idiopathic Portal Hypertension and comparison with cirrhosis with splenomegaly. Gastroenterology, '984 : 88; 600 - 610
- 6 - Banti G. Splenomegalie mit Leberzirrhose, Beitrage zur Pathologischen Anat Allgemeinen Pathol, 1889; (2) 21 - 33.
- 7 - Thompson WP, Caugney JL Whipple A. et al. Splenic Vein Pressure in Congestive Splenomegaly (Bnati Syndrome) J. Clin Invest. 1937, 16, 571-2
- 8 - Whipple A, The Spleen of Portal Hypertension in Relation to Hepatosplenopathies. Ann. Surg, 1945, 122, 449 - 75.

- 9 - Ravena P. Banti Syndrome (Fibrocongestive Splenomegaly) Definition, Classification and Pathogenesis. Arch. Int. Med. 1940, 60. 879 - 83.
- 10 - Ramilingaswami V, Wig KL, Sama SK : Cirrhosis of Liver in Northern India. A ClinicoPathologic Study. Arch. Int. Med. 1962. 110 - 350 - 8.
- 11 - Basu AK, Aikat B. K; Tropical Splenomegaly. London, Batterworths & Co. (Publishers) Ltd., 1963.
- 12 - Wig. KL Liver Cirrhosis in Indian Adults. Clinical Features Proc. Ind. Acad Med : 1966 2 (4) 115 - 18.
- 13 - Boyer H. L, Basu A.K. Sulfbromphetalein Liver Function Test in Patients with Portal Hypertension. Ind. H. Med. Res. 1966, 54, 854.
- 14 - Aikat B. K. Workshop on Noncirrhotic Portal Fibrosis New Delhi, Indian Council of Medical Research 1969.
- 15 - Proceeding of the Workshop on Non-Cirrhotic Portal Fibrosis New Delhi. Indian Coucil of Medical Research. 1969.
- 16 - Subramanyam N.T. Srivivasa R. Non - cirrhotic Portal Fibrosis J. Associate, Physi, India. 1970. 18:935 - 40
- 17 - Sama SK. Bhargara S. Gopinath N. et al. Non - Cirrhotic Portal Fibrosis, Am. J. Med. 1971 : 51; 160-9
- 18 - Basu A.K., Guhary BN. Non - Cirrhotic Portal Fibrosis

with Portal Hypertension, Calcutta. Academic Publication. 1978.

19 - Boyer JL, Sengupta KP, Biswas SK, et al. Idiopathic Portal Hypertension. Comparison with the Portal Hypertension of Cirrhosis and Extrahepatic Portal Vein Obstruction. *Ann Intern Med* 1967; 41 : 68

20 - Sarin S. K. Non Cirrhotic Portal Fibrosis. *Gut* 1989; 30 : 406-15.

21 - Imanaga H, Yamamoto S, Kuroyanagi S, Surgical Treatment of Portal Hypertension. *Ann. Surg.* 1962, 155 : 42 - 50

22 - Yamamoto S, Idiopathic Portal Hypertension, Intrahepatic Portal Occlusive Disease, Discussed from Intrahepatic Circulation *Jpn Soc Int Med.* 1968; 51 : 1313 - 16

23 - Mikkelsen Wp, et. al. Extra & Intra Hepatic Portal Hypertension without Cirrhosis (Hepatoportal Sclerosis) *Ann. Surg.* 1965; 162: 602 - 20

24 - Leather H.M. Portal Hypertension and gross Splenomegaly in Uganda. *Br. Med. J.* 1961; 1: 15 - 18.

25 - Marsden PD, Hutt MSR, Wilks NE, et al. An Investigation of Tropical Splenomegaly at Mulago Hospital, Mampala, Uganda. *Br. Med. J.* 1965; 1 : 89 - 92.

26 - Williams R. Parsonson A, Somers K, et al. Portal Hypertension in Idiopathic Tropical Splenomegaly. *Lancet* 1966; 1 : 329 - 33.

27 - Radzhabova NI., Maksuva Z.I. Hepato-Portal Sclerosis - Special Variant of Liver Cirrhosis. *Ter - Arkn.* 1986; 54 (2) : 67 - 71.

28 - Radzhabova. NI, Hepatoportal Sclerosis *Sov-Med* 1986; (1) : 8-11

29 - De-Cock-KM. Esophageal Varices in Nairobi Kenya, *AM. J. Trop. Med Hyg.* 1982 May 31 (3): 579 - 88

30 - De - Cock K. M. Portal Hypertension in Nairobi - Kenya. *Bull - Soc - Pathol - Exofiliales.* 1983; 76 (5):567 - 70

31 - Orozco - Zepeda H. Idiopathic Portal Hypertension. Study of 35 Cases at the Salvador Zubiran National Nutrition Institute. *Gae. Med. Mex.* 1989; 125(1-2): 23 - 6

32 - Voroblev LP. Maer I. V. Idiopathic Portal Hypertension. *Klin, Med. Mosk.* 1987; 65(5) :99 - 103.

33 - Watanabe M. Laparoscopic Observation of Hepatic Lobe Atrophy, Endoscopy, 1989; 21 (5) : 234 - 6

34 - Okuda K. Liver Pathology of Idiopathic Portal Hypertension . Comparison with Noncirrhotic Portal Fibrosis of India. *Liver* 1982; 2 : 176 - 192.

35 - Fukuda K. Pathogenesis of Portal Sclerosis in the Liver with Idiopathic Portal Hypertension Observation of 19 Autopsy Cases and Animal Experiments. *Acta. Path. Jap.* 1985; 35 (2) : 299 - 303.

36 - Fukuda K. Portal Vein or Hepatic Vein. A Curious Aberrant Vasculature in the Liver with Idiopathic Portal Hypertension. *Acta. Path. Jap.* 1985; 35 (4) : 885 - 97.

37 - Nakanuma, U. Intrahepatic Bile Duct Lesions in Idiopathic Portal Hypertension, *Nippon - Shokabyo - G Z.* 1980; 77 (4) : 603 - 8.

38 - Okuda K. Idiopathic Portal Hypertension. In *Recent Advances in Hepatology.* Thomas HC, Jones EA, Edinburagh. Churchill Livingstone, 1986; 93 - 108.

39 - Tandon BN, Lakshminarayan T. Bhargawas, Nayak NC, Sama SK. Ultrastructure of the Liver in Non-Cirrhotic Portal Fibrosis with Portal Hypertension. *Gut* 1970; 11: 905 - 10.

40 - Ohnishi, Saito M, Sato S, et al. Portal Hemodynamics in

Idiopathic Portal Hypertension (Banti's Syndrome). *Gastroenterology.* 1987; 22 : 751 - 8

41 - Ohnishi, Sato S, Nomura F, Iida S. Splanenic Hemodynamics in Idiopathic Portal Hypertension. Comparison with Chronic Persistent Hepatitis. *Am J. Gastroenterology* 1989; 84(4) : 403 - 8.

42 - Lin HC Comparison between Portal Vein Pressure and Wedge Hepatic Vein Pressure in Hepatitis B - Related Cirrhosis. *J. Hepatology* 1989 ; 9(3) : 320 - 30.

43 - Heut PM Guillaume E. Cotej et al. Non-Cirrhotic Presinusoidal Portal Hypertension associated with Chronic Arsenical in Toxication. *Gastroenterology* 1975 ; 68 (5) : 1270.

44 - Thomas L, Poper H, Berk P et al., Vinyl - Chloride Induced Liver Disease *N. Engl. J. Med.* 1975; 292 : 17 - 2.

45 - Pimentel J.C. Menezes A. P. Liver Disease in Vineyard Sprayers. *Gastroenterology* 1977; 72(2) : 275 - 8.

46 - Bredfeldt J. F. Idiopathic Portal Hypertension in a Renal Transplant Recipient *J. Clin . Gastroenterology.* 1982; 4(2) : 157 - 61.

47 - Russell R. M. Boyer J.L. Baghesi S. A. et al. Hepatic Injury from Chronic Hypervitaminosis A. Resulting in Portal Hypertension and Ascites; 1974 *N. Engl. J. Med.*; 291: 435 - 40

48 - Kono K, Ohnishi, Omata M. et al. Experimental Portal Fibrosis Produced by intraportal Injection of Killed Non - Pathogenic Escherichia Coli in Rabbits. *Gastroenterology* 1988; 94 : 787 - 96.

49 - Saloh H. Human Leukocyte Antigen (HLA) in Patients with Idiopathic Portal Hypertension *Tohoku. J. Exp. Med.* 1980; 131(4): 393 - 7.

50 - Kawasaki S. Effects of Non-Shunting Operations on Portal Vein Pressure and Hepatic Blood Flow. *Am. J. Surg.* 1987; 53(3) : 295 - 9.

51 - Nagobhusan G. Ultrasonography in Portal Hypertension: A Sensitive Noninvasive Test to Demonstrate Portal - Vascular Anatomy. *Gastroenterol. Jpn.* 1989; 24(4) : 4442 - 5.

52 - Aria K. MIR Imaging in Idiopathic Portal Hypertension. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1991; 15(3) : 405 - 8.

53 - Futagawa M. Fukagawa M. Horisawa M. et al. Portographic Liver Changes in Idiopathic Portal Hypertension. *AJR* 1980; 134(5) : 917-23.

54 - Kure C. F. Controlled Trial Of Propranolol to Prevent Recurrent Variceal Bleeding in Patients with Non-Cirrhotic Portal Fibrosis. *British Medical Journal.* 1989; 298(6684) : 1363 - 5.

55 - Ludwig J.; Hashimoto E.; Obata H.; Balduswp. Idiopathic portal Hypertension (Clinical Conference) : *Hepatology.* 1993; 17(6) : 1157 - 62.

56 - Shepherd PC; Fooks J; Gray R; Allan N.C. Thioguanine Used in Maintenance Therapy of Chronic Myeloid Leukemia Causes Non Cirrhotic Portal Hypertension. *Br. J. Haematol.* 1991; 79(2) : 185 - 92.

57 - Aria K; Matsui D; Kadoya M; Yoshikawa J; Gabata T; Takashima T; Kobayashi K; Unoura M; MR Imaging in Idiopathic Portal Hypertension *J - Comput - Assist - Tomogr.* 1991; 15(3) : 405 - 8.

58 - Vakili C; Farahvash MJ; Bynum TE; "Endemic Idiopathic Portal Hypertension *World. J. Surg.* 1992; 16(1) : 118 - 24 ; Discussion 124 - 5.