

گزارش ۳۷ مورد بیمار مبتلا به هیپرتانسیون پورتال ایدیوپاتیک و درمان جراحی آن در ایران

دکتر سیروس وکیلی* - دکتر محمد جعفر فره وش**

مقدمه

اسکلروز هپاتوپورتال می نامند (۳، ۴). این بیماری در هند شایع بوده و در کشورهای اروپایی و آمریکا نادر می باشد (۱۱ و ۳). در هندوستان NCPF ۲۵ درصد موارد هیپرتانسیون پورتال را تشکیل می دهد از اینرو بنظر می رسد بیماری با شرایط بهداشتی و زیست مردم در ارتباط باشد. قبل از آنکه Mikkelson در سال ۱۹۶۵ اسکلروز هپاتوپورتال را از نظر بالینی و آسیب شناسی تعریف نماید، وجود این سندرم بعنوان یک بیماری مشخص یا شک و تردید همراه بود (۳). گزارش باننتی در اوایل این قرن شامل تعدادی بیمار بود که امروز تصور میشود بعضی از آنان مبتلا به این بیماری بوده اند. در اینجا ما ۳۷ مورد این بیماری را که در ایران مطالعه و تحت درمان جراحی قرار گرفته اند گزارش نموده ایم. برای مقایسه این بیماری با سیروز بررسی نیز انجام شد که گزارش میگردد.

هیپرتانسیون پورتال ایدیوپاتیک (Idiopathic portal hypertension) بیماری با علت ناشناخته می باشد که با اسپلنومگالی قابل توجه، آنمی و هیپرتانسیون پورتال بدون وجود سیروز، بیماریهای خونی، انگلی یا انسداد ورید هپاتیک یا پورتال و یا علل شناخته شده دیگر، مشخص میشود. اگرچه تشخیص افتراقی این بیماری از سیروز کبدی در نظر اول آسان نیست ولی آسیب شناسی کبد، لاپاراسکوپی، اسپلنوپورتوگرافی و اندازه گیری فشار Wedge ورید کبدی به تشخیص آن کمک می کند. در صورت کنترل و جلوگیری از خونریزی واریس مری و اصلاح هیپراسپلنسم پیش آگهی آن خوب میباشد. این بیماری به سیروز منجر نمی شود. در ژاپن (۶) این سندرم بنام Idiopathic portal hypertension (IPH) و در هند بنام Noncirrhotic portal fibrosis (MCPF) (۲۵ و ۸) و برخی از پاتولوژیست ها در آمریکا آنرا بنام

* استاد بخش جراحی بیمارستان امام خمینی تهران.

** رزیدنت داخلی بخش داخلی بیمارستان امام خمینی تهران.

روش بررسی

از سال ۱۳۵۱ الی ۱۳۶۴، ۳۷ بیمار که معیارهای تشخیصی IPH در آنها وجود داشت مورد بررسی و تحت عمل جراحی قرار گرفتند. معیارهای تشخیصی IPH در این بیماران عبارت بودند از:

اسپلنومگالی، علائم بالینی و رادیولوژیکی هیپرتانسیون پورتال و عدم وجود سیروز کبدی، بیماریهای خونی، انگلی، انسداد ورید پورت و ورید فوق کبدی، بیماریهای گرانولوماتوز کبد، فیروز مادرزادی کبد و سایر بیماریهای شناخته شده. برای مقایسه خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی این بیماری با سیروز و برای بررسی شیوع IPH در ایران مطالعه دیگری انجام گرفت. برای این منظور پرونده تمامی بیماران مبتلا به هیپرتانسیون پورتال با سیروز و بدون سیروز که در مدت ۵ سال بین سالهای ۱۳۵۹ الی ۱۳۶۳ به بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده بودند تحت بررسی قرار گرفت.

در تمام بیماران IPH تاریخچه مفصل و معاینه فیزیکی کامل یا توجه زیاد به تاریخچه گذشته و بیماریهای قبلی آنها بدست آمد. ضمناً به دلیلی که ذکر خواهد شد سابقه خاک خوری در این بیماران با دقت سؤال گردید. از تمام بیماران تستهای روتین هماتولوژی و فونکسیون کبدی بعمل آمد. در تمام بیماران رادیوگرافی مری با ماده حاجب انجام گرفت و در تعداد زیادی از آنها آندوسکوپی مری بعمل آمد. در اغلب بیماران بررسی اسپیراسیون مغز استخوان از نظر مرفولوژی و ذخیره آهن انجام گرفت. اسکن رادیویوتوپ کبد و طحال در اغلب بیماران انجام شد. در تمامی بیماران حداقل یک بیوپسی سوزنی کبد قبل از عمل جراحی گرفته شد. نمونه های بدست آمده علاوه بر رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین باتری کروم برای رنگ آمیزی کلاژن و رنگ آمیزی نقره برای الیاف رتیکولین انجام گرفت. در بسیاری از بیماران جهت بررسی سیستم ورید پورت اسپلنوپورتوگرافی بعمل آمد.

عمل جراحی در این بیماران برای علل زیر انجام شد: هیپراسپلنسیسم شدید، در دو سنگینی مداوم ناحیه چپ شکم، سابقه خونریزی های مکرر از واریس مری. در حین عمل جراحی پروتوکل عمل از اینقرار بود: مشاهده کبد و طحال و انجام یک بیوپسی Wedge از لب

راست کبد، اندازه گیری فشار ورید پورت بوسیله کاتتری که از راه ورید ژژونال وارد ورید پورت شده بود. شریان طحالی بطور موقت بسته شد تا اثر بسته شدن آن بر روی فشار پورت تعیین شود. فشار پورت در پایان عمل که عبارت از اسپلنکتومی تنها یا یکی از انواع شنت پورتوسیستمیک بود یکبار دیگر اندازه گیری شد.

نتیجه

از بیماران در حین عمل جراحی بیوپسی کبد و اندازه گیری فشارهای ورید پورت بعمل آمد. بیماران براساس بیوپسی های کبد متعدد و یافته های بالینی و آزمایشگاهی انتخاب شده بودند. وفور IPH در مقایسه با سیروز در گروه مورد مطالعه ۱۲ درصد بود. علائم مهم در این بیماران عبارت بودند از: در دو احساس ناراحتی در پهلو چپ، علائمی از قبیل خستگی زودرس و عدم توانایی در انجام کارهای سنگین، هماتوملنا.

در تاریخچه گذشته این بیماران دو مسئله جلب توجه نمود:

(۱) بسیاری از بیماران سابقه بیماری تب داری را در گذشته خود می دادند و عده ای نیز سابقه اسهال را ذکر نمودند، ولی هیچیک از آنها اطلاع دقیقی از بیماری تب دار خود نداشتند. ۶۰ درصد بیماران سابقه خاک خوری را در گذشته در زمان کودکی و نوجوانی بیاد می آورند. تعدادی از بیماران حتی در سنین بالاتر و یک بیمار تا زمان مراجعه به بیمارستان در سن ۲۵ سالگی به خاک خوری ادامه داده بودند. در مورد مقدار و طول زمان خاک خوری اغلب بیماران اطلاع دقیقی بدست نمی دادند و اغلب از صحبت کردن در مورد آنها اکراه داشتند. نوع خاک بوسیله بیماران بیشتر خاک رس دیوارها، گچ و خاک زمین ذکر میشد. ۹۰ درصد بیماران مورد مطالعه در روستاها و شهرهای کوچک زندگی می کردند. اغلب آنها از استان های همدان، زنجان، کردستان، لرستان و آذربایجان بودند.

در معاینه فیزیکی در هیچیک از بیماران علائم سوء تغذیه واضح و یا عقب ماندگی رشد شدید وجود نداشت. صفات ثانویه جنسی و رشد جسمانی اغلب بیماران در حد

برای مقایسه خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی این بیماری با سیروز و برای بررسی شیوع IPH در ایران مطالعه دیگری انجام گرفت. برای این منظور پرونده تمامی بیماران مبتلا به هیپرتانسیون پورتال با سیروز و بدون سیروز که در مدت ۵ سال بین سالهای ۱۳۵۹ الی ۱۳۶۳ به بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده بودند تحت بررسی قرار گرفت. نتایج بدست آمده حاکی از این بود که هیپرتانسیون پورتال ایدیوپاتیک ۱۲ درصد کل هیپرتانسیونهای پورت را در این مرکز تشکیل می‌دهد، علاوه بر آن بین ۵۸ بیمار مبتلا به سیروز با ۳۷ بیمار مبتلا به IPH مقایسه ای انجام گرفت که خلاصه آن در جدول ۴ مشاهده میشود.

روش های جراحی

۳۷ بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفتند. براساس اندازه فشار پورت در حین عمل جراحی و کاهش آن بعد از بستن شریان طحالی و وجود یا عدم وجود سابقه همتزدر بیماران اسپلنکتومی تنها ویا یکی از اعمال شنت انجام شد. معمولاً در بیمارانی که سابقه خونریزی دستگاه گوارش نداشتند و یا فشار پورت آنها بعد از بستن شریان طحالی به زیر ۲۰ سانتی متر آب کاهش می‌یافت عمل اسپلنکتومی تنها انجام شد، در غیر اینصورت یکی از روشهای شنت برای آنها انجام گردید. اعمالی که برای این بیماران انجام شد در جدول ۵ مشاهده میشود. فشارهای ورید پورت در حین عمل جراحی قبل از عمل اسپلنکتومی یا شنت در جدول ۶ مشاهده میشود. فشار پورت بعد از بستن شریان طحالی بطور متوسط ۱۰/۷ سانتی متر آب کاهش یافت. بعد از عمل شنت متوسط کاهش فشار در بیماران ۱۶/۳ سانتی متر آب بود. بایستی تاکید نمود که در لاپاراتومی سطح کبد همیشه صاف و بدون ندولاریته بوده و قوام یکنواخت ولی سفت تر از معمول داشت و رنگ آن بعلت افزایش فیروز مختصری متمایل به خاکستری بود. اندازه کبد هیچگاه بزرگتر از معمول نبود، و در بعضی از بیماران کمی کوچکتر از حد طبیعی بنظر میرسید.

طحال در اغلب بیماران بسیار بزرگ بوده و قوام سفتی داشت و در بسیاری از بیماران کپسول آن بطور مشخص ضخیم شده بود. در بعضی از بیماران طحال بوسیله چسبندگی های سفتی به دیافراگم و احشاء مجاور چسبیده

طبیعی بود. تنها در ۶ بیمار (بین سنین ۱۵ تا ۲۰ سال) علائم تاخیر رشد و عقب ماندگی جنسی دیده شد. در اغلب بیماران علائم کم خونی و احساس ضعف و خستگی زودرس وجود داشت. در هیچیک از بیماران معیارهای سیروز یا آسیت قابل توجه وجود نداشت. وریدهای کلاترال شکمی در اغلب بیماران وجود نداشت و تنها در تعداد کمی بطور خفیف مشاهده می‌شد. شیوع بعضی از یافته های بالینی بیماران در جدول ۱ مشاهده میشود. این گروه شامل ۲۲ مرد و ۱۵ زن بود. انتشار سنی و جنسی بیماران در جدول ۲ مشاهده میشود.

یافته های آزمایشگاهی شامل آنمی و پان سیتوپنی و اختلال خفیف تستهای فونکسیون کبد بود. یکی از یافته های مشخص و ثابت اختلال زمان پروترومبین بود.

هموگلوبین بیماران بین ۷ تا ۱۳/۵ گرم درصد متغیر بود (متوسط ۹/۶ گرم درصد). تعداد گلبولهای سفید در ۵۰ درصد بیماران کاهش یافته بود ولی هیچگاه به کمتر از ۲۵۰۰ نرسیده بود. شمارش پلاکتی بین ۶۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰۰ متغیر بوده و متوسط آن ۱۲۰۰۰۰ بود. میسزان بیلیروبین در ۷۵ درصد بیماران در حد طبیعی بوده و هیچگاه از ۲/۵ میلی گرم درصد تجاوز نکرد. الکتروفورز پروتئین های سرم نشاندنده افزایش آلفا ۲-گلوبولین (در ۶۰ درصد بیماران)، بتایک (۵۰ درصد) و گاما گلوبولین (۸۰٪) بود. کاهش خفیف تا متوسط آلبومین سرم در برخی از بیماران وجود داشت ولی در هیچیک از بیماران از ۲/۸ گرم در ۱۰۰ میلی لیتر پائین تر نبود. طولانی شدن زمان پروترومبین در اغلب بیماران وجود داشت و تنها در سه بیمار در حد طبیعی بود.

تمامی بیوپسی های سوزنی قبل از عمل و بیوپسی های در حین جراحی کبد با تشخیص IPH مطابقت داشت. یافته آسیب شناسی مشخص در کبد تمامی بیماران فیروز پورتال با درجات مختلف بود. در بعضی از بیماران فیروز در فضاهای پورت متمرکز گردیده است، و در عده ای فیروز بداخل پارانشیم گسترش یافته است ولی این پیشرفت در حدی نبود که به فضاهای پورت دیگر متصل شده و ایجاد ندول نماید. در بسیاری از بیماران انفیلتراسیون خفیف تا متوسط سلولهای تک هسته ای در فضاهای پورت وجود داشت.

علت این بیماری تاکنون ناشناخته بوده است ولی تصور میشود عوامل مختلف در ایجاد آن دخالت داشته باشند. در مورد اتیولوژی این بیماری فرضیه های مختلف مطرح شده است ولی هیچیک تاکنون به اثبات نرسیده و یا مورد قبول اکثریت قرار نگرفته است. عفونت بعنوان یک عامل غیر اختصاصی مطرح شده است. برخی از محققین فلزات سنگین یا مواد معدنی نظیر آرسنیک، وینیل کلراید و مس را مسئول ایجاد بیماری دانسته اند (۱۰).

این بیماری در هند بسیار شایع بوده و در ایران و بعضی از کشورهای در حال توسعه نسبتاً شایع میباشد ولی در ایالات متحده آمریکا و اروپا نادر بوده و در ژاپن از شیوع کمتری برخوردار است. اپیدمیولوژی این بیماری احتمالاً با شرایط زیست مردم در ارتباط می باشد (۱۱). با توجه به انتشار گسترده این بیماری در جهان و شیوع آن در برخی کشورهای در حال توسعه و کاهش آن در اروپا، آمریکا و ژاپن احتمال عامل یا عوامل محیطی را در ایجاد این بیماری مطرح میسازد. عامل مذکور ممکنست در نقاط مختلف دنیا متفاوت باشد. درصد بالای خاک خوری در بیماران ما ممکنست با این بیماری ارتباط داشته باشد. در گزارشات منتشر شده از هند توسط Sama و همکاران (۱) اغلب بیماران NCPF را مردان جوان تشکیل می دادند (مشابه بیماران مورد مطالعه در ایران) در حالیکه در ژاپن بیماری در زنها شیوع بیشتری داشته است (۶).

از جنبه آسیب شناسی بیماران ما مشابه موارد گزارش شده از آمریکا (۳)، انگلستان، هند (۹) و ژاپن (۷) میباشد. تغییرات آسیب شناسی عمده در IPH فیروز و اسکندر روز هپاتوپورتال میباشد. بوسیله میکروسکوپ الکترونی در کبد این بیماران افزایش رشته های کلاژن در فضای Disse مشاهده شده است. با اینحال با توجه به ظاهر طحال بنظر نمیرسد بزرگی طحال تنها ناشی از احتقان (Congestion) پاسیو ساده باشد.

کم خونی در این بیماران معمولاً "شدید بوده و مغز استخوان از نظر ذخیره آهن تهی میباشد. مدفوع بیماران در مواقعی که هماتمز ولنا وجود نداشته است از نظر خون مخفی همیشه منفی بوده است.

در مورد درمان مناسب و سیر این بیماری در لیتراتور پزشکی مطالب اندکی نوشته شده است. سه بیمار بعد از

بود (Perisplenitis) از میان این چسبندگی ها ولیگامان طحالی کلیوی (Leinorenal) ولیگامان طحالی (Gastrosplenic) وریدهای بزرگ متسع و ماریچ عبور می نمودند.

در بیماران اخیر بطور روتین از ورید طحالی بیوپسی بعمل آمد که آسیب شناسی آن ضخیم شدن انتیما و جسدارید طحالی (فلبواسکلروز یا آندوفلبیت) را ثابت نمود. در هیچیک از بیماران ترومبوز جدید یا ارگانیزه ای مشاهده نشد. شریان طحالی در اغلب بیماران بزرگ و متسع و پیچیدگی های متعددی داشت. در این بیماران اسپلنکتومی تنها و یا یک عمل شنت انجام گرفت.

۱- گروه اسپلنکتومی: در ۱۷ بیمار اسپلنکتومی انجام شد. در ۳ بیمار دیگر که تصمیم به عمل شنت اسپلنورنال پروگزیمال داشتیم بدلیل اسپلنکتومی دشوار عمل شنت انجام نشد. یکی از این بیماران سه روز بعد از عمل بدلیلی هماتمز فوت نمود. حال عمومی تمامی ۱۹ بیمار که در آنها اسپلنکتومی انجام شد بعد از عمل خوب بود و در هیچیک خونریزی مجدد دستگاه گوارش مشاهده نشد. آهنی بعد از عمل بدون تجویز املاح آهن و ویتامین اصلاح شد.

۲- گروه شنت: در ۱۷ بیمار یکی از انواع شنت پورتوکا و انجام شد (جدول ۵). در ۱۰ بیمار شنت اسپلنورنال پروگزیمال انجام شد، یکی از بیماران یکسال بعد از عمل بعلت آنسفالوپاتی فوت نمود. در سه بیمار بعلت اشکالات تکنیکی با ورید طحالی یک شنت مزوگراف H-graft انجام شد، در هیچیک از این بیماران ورید مزانتریک نیز مناسب نبود. یکی از این بیماران بدلیل ترومبوز Graft و خونریزی مری فوت نمود. در سه بیمار شنت اسپلنورنال دیستال (Warren's) انجام شد.

بحث

در این مقاله علائم بالینی و تجربه جراحی بر روی ۳۷ بیمار مبتلا به هیپرتانسیون پورتال ایدیوپاتیک را مورد بحث قرار داده ایم. این بیماری طبق تعریف عبارتست از اسپلنومگالی، هیپرتانسیون پورتال، پان سیتوپنی و اختلال خفیف تستهای کبدی در غیاب سیروز کبدی، بیماری های خونی، انگلی، انسداد ورید پورت و ورید کبدی، بیماریهای گرانولوماتوز کبد و سایر بیماریهای شناخته شده.

۹۰۸ و ۱۲ سال مورد معاینه قرار گرفتند . وضعیت عمومی آنان خوب بود و هیچ تغییری در تستهای کبدی آنان ایجاد نشده بود . بیوپسی سوزنی مجدد کبد در آنها فیروز پری پورتال را بدون هیچ علامتی از سیروز نشان می داد .

جدول ۱- وفور علائم بالینی در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون پورتال ایدیوپاتیک در ایران

یافته بالینی	درصد
اسپنومگالی	۱۰۰
درد سمت چپ شکم	۷۰
واریس مری	۵۳
سابقه هپاتیت مزمن	۳۹
آسیت	۲۲
زردی	۶

جدول ۲- انتشار سنی بیماران مبتلا به هیپرتانسیون پورتال ایدیوپاتیک در گروه مورد مطالعه

سن (سال)	تعداد بیمار
۱۱-۲۰	۱۶
۲۱-۳۰	۱۱
۳۱-۴۰	۵
۴۱-۵۰	۴
بیش از ۵۰	۱

جدول ۳- تغییرات هماتولوژیک در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون پورتال ایدیوپاتیک در ایران

متوسط (Range)	هموگلوبین
$9/6 \text{ g/dl}$ (۷-۱۳)	گلبول سفید خون
2500 mm^3 (۲۵۰۰-۷۰۰۰)	پلاکت
900000 (۳۰۰۰۰۰-۳۰۰۰۰۰۰)	

جدول ۴ - مقایسه ۳۷ بیمار مبتلا به هیپرتانسیون پورتال ایدیوپاتیک با ۵۸ بیمار مبتلا به سیروز در ایران

سیروز	IPH	
۵۸	۳۷	تعداد بیماران
۳۹	۲۲	جنس ($\frac{\text{مرد}}{\text{زن}}$)
۱۹	۱۵	
۳۵	۲۷	سن متوسط (سال)
۱/۵	۴	طول مدت بیماری قبل از تشخیص* (سال)
۱۱/۵	۹/۶	هموگلوبین (گرم درصد)*
%۶۰	%۶۶	اندکس پروترومبین*

* متوسط (MEAN)

جدول ۵ - انواع اعمال جراحی انجام شده بر روی ۳۷ بیمار مبتلا به IPH

نوع عمل جراحی	تعداد بیماران
اسپلنکتومی شنت (Shunt)	۲۰
اسپلنورنال پروگزیمال	۱۰
اسپلنورنال دیستال (Warren's)	۳
مزوگراف (H-graft)	۳
پورتوگراف	۱

جدول ۶ - اندازه گیری فشار ورید پورت در حین عمل جراحی بیماران مبتلا به هیپرتانسیون پورتال ایدیوپاتیک

فشار ورید پورت بر حسب سانتیمتر آب	تعداد بیماران
کمتر از ۱۹	۰
۲۰ - ۲۹	۱۴
۳۰ - ۳۹	۱۶
بیش از ۴۰	۶

References:

- 1- Anthony, P.O., Ishak, D.G., Nayak, N.C., Poulsen, H.E., Scheuer, P.J., and Sobin, L.H. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the world Health Organization. *J.Clin. Pathol.*, 31: 395-414, 1978.
- 2- Basu, A.K., Boyer, J., Bhattacharya, R., Basu Mallik, K.C., and sen Gupta, K.P.: Non cirrhotic portal fibrosis with portal hypertension: A new syndrome. Part 1-Clinical and functional studies and results of operations. *Ind. J.Med. Res.* 55: 336-350, 1967.
- 3- Mikkelsen, W.P., Edondson, H.A., Peters, R.L., Redeker, A.G., and Reynolds, T.B.: Extra-and intrahepatic portal hypertension without cirrhosils (Hepatoportal sclerosis). *Ann. Surg.*, 162: 602-620, 1955.
- 4- Mukherjee, A.K., Ramalingaswami, and Nayak, N.C.: Hepatoportal Sclerosis its relationship to intrahepatic portal venous thrombosis. *Indian J.Med. Res.*, 69: 151-160, 1979.
- 5- Nayak, N.C., and Ramalingaswami, B.: Obliterative Portal venopathy of the liver. *Arch. pathol.*, 87:349-369, 1969.
- 6- Okuda, K., Nakashima, T., Okudaira, M., Kage, M., Aida Y., et al: Liver Pathology of idiopathic portal hypertension. Comparison with non-Cirrhotic portal fibrosis of India. *Liver*, 2: 176-192, 1982.
- 7- Okuda, K., Kono, K., Ohnishi, K., Kimura, K., Omata, M., Koen, H., et al.: Clinical study of eighty-six cases of idiopathic portal hypertension and comparison with cirrhosis with splenomegally. *Gastroenterology*, 86: 600-610, 1984.
- 8- Ramalingaswami, V., Wig, K.L., and sana, S.K: Cirrhosis of the liver in Northern India: A clinicopathological study. *Arch. Intern. med.*, 110: 350-358, 1962.
- 9- Sama, S.K., Bhargava, S., Gopi Nath, N., Talwar, J.R., et al: Nocirrhotic portal fibrosis. *Am.J.Med.*, 51: 160-169, 1971.
- 10-Thomas, L.B., Papper, H., Berk, P.D., Sclikoff, I., and Falk, H.: Vinyl chloride-induced liver disease. From idiopathic portal hypertension (Banti's syndrome) to angiosarcoma. *N.Engl. J. Med.* 292: 17-22, 1975.
- 11-Zeegan, R., Stansfeld, A.G., Dawson, A.M., and Hunt, A.H. Prolonged Survival after portal decompression of patients with non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension. *Gut*, 11: 610-617, 1970.