

اختلالات کبدی - صفراوی در بیماران مبتلا به بیماری های التهابی روده (مقاله مروری)

چکیده

تعداد زیادی از بیماران مبتلا به بیماری های التهابی روده علائم خارج روده ای را تجربه می کنند. مطالعات مختلف نشان داده اند که اختلالات کبدی صفراوی شایعترین تظاهر خارج روده ای این بیماریها می باشند. اختلالات مرتبط شامل کلانژیت اسکروزان اولیه، استئاتوهپاتیت غیر الکلی، سنگ کیسه صفرا، پری کلانژیت، هپاتیت خود ایمنی، آمیلوئیدوز کبدی، آبه کبدی، گرانولوم کبدی، کارسینوم سلول کبدی، کلانژیوکارسینوم و سیروز صفراوی اولیه می باشند. اگر چه تا کنون بیشترین توجه معطوف عوارض وخیم این بیماریها مانند کلانژیت اسکروزان اولیه بوده است، اختلالاتی مانند استئاتوهپاتیت غیر الکلی و سنگ صفراوی نیز شیوع بالایی دارند و به علت تشابه با علائم بیماری اولیه ممکن است نادیده انگاشته شوند. در این مقاله به مرور اجمالی اختلالات ذکر شده پرداخته خواهد شد.

کلمات کلیدی: بیماری التهابی روده، اختلالات کبدی - صفراوی

ناصر ابراهیمی دریانی^{۱*}

امیر حسین جعفری سپهر^۲

مریم تاجیک رستمی^۱

محمد بشاستی^۱

۱. گروه گوارش، بیمارستان امام خمینی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی

تهران

*نشانی: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام

خمینی، بخش گوارش

تلفن: ۸۷۹۹۴۴۶

نمابر: ۸۷۹۹۸۴۰

پست الکترونیک

nebrahim@sina.tums.ac.ir

مقدمه

بیماریهای التهابی روده Inflammatory Bowel Diseases (IBD) به التهاب مزمن و ایدیوپاتیک روده ای گفته می شود که دو نوع عمده آن بیماری کرون (Crohn's Disease) و کولیت اولسراتیو (Ulcerative Colitis) می باشد. علائم خارج روده ای متعددی در بیماران مبتلا به IBD وجود دارد و در حدود یک سوم این بیماران حداقل یک علامت خارج روده ای را تجربه می کنند. این علائم شامل علائم پوستی، چشمی، روماتولوژیک، کلیوی، خونی، قلبی، ریوی، عصبی و کبدی- صفراوی می باشند.^{۱-۴} مطالعات متعددی نشان داده اند که اختلالات کبدی - صفراوی شایعترین تظاهر خارج روده ای بیماریهای التهابی روده می باشند.^{۵-۹}

وجود اختلالات کبدی - صفراوی در بیماران IBD، اولین بار در سال ۱۸۷۳ توسط Thomas توضیح داده شد.^{۱۰} پس از آن بود که مطالعات زیادی در این زمینه انجام شد و تعداد زیادی از اختلالات کبدی - صفراوی در این بیماران گزارش شد. اختلالاتی که تا به حال گزارش شده اند، شامل استئاتوهپاتیت غیرالکلی (Non-Alcoholic Steatohepatitis) NASH سنگ کیسه صفرا، پری کلانژیت، هپاتیت خودایمنی، آمیلوئیدوز کبدی، آبسه کبدی، گرانولوم کبدی، کارسینوم سلول کبدی، کلانژیوکارسینوما، سیروز صفراوی اولیه و کلانژیت اسکروزان اولیه می باشند.^{۱۱،۱۲}

در مورد شیوع اختلالات کبدی - صفراوی در بیماران IBD در مطالعات مختلف آمارهای متفاوتی وجود دارد و این ارقام از ۵٪ (هنگامی که تنها از اطلاعات کلینیکی و آزمایشگاهی استفاده شده)^{۱۳} تا ۹۵٪ (هنگامیکه از Surgical Wedge Biopsy از کبد بیماران که تحت رزکسیون روده قرار گرفته بودند استفاده شده)^{۱۴} متغیر است. علت این اختلاف زیاد در شیوع اختلالات کبدی- صفراوی در بیماران IBD، نبودن یک روش استاندارد جمع آوری اطلاعات در ارزیابی بیماران

IBD از نظر وجود اختلالات کبدی - صفراوی، یکسان نبودن شاخص های ورود و خروج بیماران و تعریف های متفاوت از اختلالات کبدی - صفراوی در مطالعات مختلف می باشد.^{۱۵،۱۶} قابل قبول ترین نتایج برای بررسی شیوع اختلالات کبدی - صفراوی در بیماران IBD از طریق استفاده همزمان از بیوپسی کبد و ERCP بدست خواهد آمد. ولی این روش مطالعه از نظر اخلاقی قابل انجام نیست.^{۱۷،۱۸}

از میان اختلالات کبدی - صفراوی تا کنون بیشترین توجه معطوف به PSC (Primary Sclerosing Cholangitis) که از وخیم ترین عوارض IBD می باشد، بوده است و به اختلالات شایع دیگر مانند NASH و سنگ های صفراوی توجه کمتری شده است. این در حالی است که گاهی این اختلالات نسبتاً خوش خیم می توانند نمای بیماری اولیه (IBD) را تقلید کنند. مثلاً دل درد در بیمار مبتلا به بیماری کرون (C.D) می تواند لزوماً به علت بیماری اولیه نباشد، بلکه به دلیل شیوع بالای سنگ کیسه صفرا در این بیماران باشد. از طرفی همراهی شیوع بالای سنگ کیسه صفرا و تنگی ایلئوم (به علت التهاب) در این بیماران، خطر انسداد ایلئوم توسط سنگ را زیاد می کند.^{۱۹}

افزایش بدون علامت آنزیم های کبدی

افزایش خفیف در آمینوترانسفرازهای سرم و آلکالن فسفاتاز در حملات شدید کولیت زخمی شایع می باشد اما به دنبال غیر فعال شدن بیماری به سطح طبیعی باز می گردند. افزایش خفیف و بدون علامت تستهای کبدی در بیماران مبتلا به کرون زیاد دیده می شود ولی پیشرفت به سمت سیروز نادر است.^{۲۰} به نظر می رسد افزایش موقت آنزیمهای کبدی در پنجاه درصد بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده و افزایش دائم آنزیمهای کبدی در دوازده درصد بیماران اتفاق افتد.^{۲۱} در یک مطالعه در آکسفورد انگلستان که شفره و همکارانش در سال ۱۹۸۳ روی ۶۸۱ بیمار مبتلا به کولیت

زخمی انجام دارند ۳٪ بیماران اختلال دائم آنزیمهای کبدی داشتند.^{۱۵} در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۰ توسط بروم و همکارانش در سوئد انجام شد، برای ۶۸ بیمار کولیت زخمی با تستهای کبدی نرمال بیوپسی کبد انجام شد که سه نفر از آنها کلانژیت اسکروزان اولیه داشتند. نتایج این مطالعه نشان داد که اختلال در تستهای کبدی شیوع واقعی کلانژیت اسکروزان اولیه را کمتر از حد طبیعی تخمین می زند.^{۱۶}

در مطالعه وور در دانمارک^{۱۷} از میان ۳۶۹ بیمار مبتلا به کولیت زخمی، ۶۹ بیمار (۱۷٪) حداقل یک اختلال آزمایشگاهی، ۵٪ بیماران بیلی روبین بالا، ۸٪ بیماران آلکالن فسفاتاز بالا، ۴٪ آسپاراتات آمینوترانسفراز بالا و ۸٪ آلانین آمینوترانسفراز بالا داشتند. در دو درصد بیماران سطح فاکتورهای انعقادی^{۱۸} و آلبومین پائین تر از حد طبیعی بود. برای شش بیمار که آنزیمهای کبدی آنها در دو نوبت بالاتر از حد طبیعی بود، اقدامات اضافه تری مانند سونوگرافی، بیوپسی کبدی و ERCP انجام شد. سه بیمار کلانژیت اسکروزان اولیه، یک بیمار کلانژیو کارسینوما و دو بیمار آسیب کبدی ناشی از الکل داشتند. از میان ۱۲۵ بیمار مبتلا به کرون، ۳۸ بیمار (۳۰٪) حداقل یک اختلال آزمایشگاهی داشتند. بیلی روبین سرم در دو درصد، آلکالن فسفاتاز در ۱۸٪، آسپاراتات آمینو ترانسفراز در سه درصد و آلانین آمینو ترانسفراز در ۱۰٪ بیماران غیر طبیعی بود. یک درصد از بیماران فاکتورهای انعقادی^{۱۹} و آلبومین کمتر از حد طبیعی داشتند. در سه بیمار آنزیمهای کبدی بیشتر از دو برابر نرمال بود. یک بیمار گرانولوم کبدی و یک بیمار آسیب الکلی داشت و بیمار سوم از انجام آزمایشات اضافه پرهیز کرد.

در مطالعه ریگلر و همکارانش روی ۴۸۴ بیمار مبتلا به IBD، آلکالن فسفاتاز در ۳/۸٪ بیماران کولیت زخمی و ۴/۲٪ بیماران کرون و ۰/۳٪ گروه شاهد بالاتر از حد نرمال بود. در مورد GGT اختلاف واضحی بین گروه شاهد و بیماران وجود نداشت. (P > ۰/۰۵) افزایش ALT در

سنگ کیسه صفرا

مطالعات متعددی در مورد شیوع سنگ کیسه صفراوی در بیماران مبتلا به IBD انجام شده است.^{۲۰-۲۳} یافته های گزارش شده در بیماران کولیت اوسراتیو متناقض اند.^{۲۴} در مورد بیماری کرون نیز، اطلاعات موجود در مورد اثر طول دوره بیماری،^{۲۵} سابقه قبلی جراحی (رزکسیون روده) و^{۲۶} الگویی درگیری بیماری^{۲۱-۲۴} متناقض می باشند. اما به هر حال مسأله اثبات شده این است که میزان بروز سنگ کیسه صفرا در بیماران IBD نسبت به جمعیت عادی دو برابر می باشد.^{۲۱}

در مطالعه بارچینیا و همکارانش بر روی ۵۱۱ نفر بیمار IBD، ۵۵/۱ درصد بیماران، یافته غیرطبیعی در سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی داشتند (گروه کنترل ۳/۱٪) و شیوع سنگ کیسه صفرا در مبتلایان به کرون، ۱۳/۲٪ و در مبتلایان به کولیت اولسراتیو، ۷/۵٪ بود که در بیماران کرون تفاوت بارزی با گروه کنترل داشت.^۹ در مطالعه ریگلر و همکارانش روی ۴۸۴ بیمار IBD، ۱۲٪ بیماران مبتلا به IBD بدون علامت کبدی - صفراوی، اختلالات کبدی - صفراوی داشتند و شیوع سنگ کیسه صفرا در کولیت اولسراتیو: ۸/۹٪ و در کرون: ۱۱/۵٪ بود که در کرون تفاوت بارزی با گروه کنترل داشت.^{۱۸} ریسک ایجاد اختلالات کبدی - صفراوی در بیماران کولیت اولسراتیو، با طول دوره بیماری (Duration)، فعالیت

بیماری و ... را در بر بگیرد. در مورد چگونگی اثر رزکسیون روده ای بر فراوانی سنگهای صفراوی در بیماران IBD نیز در مطالعات مختلف اطلاعات متناقضی در دست است. آنالیز چند متغیری در یک مطالعه بین رزکسیون روده باریک و یا کولون و فراوانی سنگهای صفراوی همبستگی نشان نداد.^{۲۰} اما در مطالعات دیگر این ارتباط نشان داده شده است.^{۹،۲۱} الگوی درگیری بیماری نیز ارتباطی با فراوانی سنگهای صفراوی ندارد.^{۹،۲۰}

پاتوفیزیولوژی ایجاد سنگ صفرا در بیماران مبتلا به کرون هنوز مشخص نیست. تاهمین اواخر ترکیبات غیر طبیعی لپیدهای صفراوی (به صورت صفراوی فوق اشباع از کلسترول) بعد از رزکسیون ایلئوم یا درگیری ایلئوم به عنوان علت افزایش شیوع سنگهای صفراوی در بیماران کرونی در نظر گرفته می شد.^{۲۷،۳۵،۳۶} اما سه مطالعه جدیدتر نشان دادند که میزان اشباع کلسترول صفراوی در بیماران کرون طبیعی و یا حتی کمتر از طبیعی است.^{۳۷-۳۹} شواهدی وجود دارد که نشان می دهد، بیماران مبتلا به بیماری کرون مستعد تشکیل سنگهای پیگمانی (و نه سنگهای کلسترولی) هستند. هیتون و ریڈ^{۳۲} در سال ۱۹۶۹ با استفاده از کوله سیستوگرافی نشان دادند که سنگهای کیسه صفرا در بیماران مبتلا به کرون تمایل به رادیوپاک بودن دارند و در نتیجه احتمالاً غنی از کلسیم (مثل بیلی روبینات کلسیم) می باشند. در حالت طبیعی، بیلی روبین کونژوگه ترشح شده در صفرا بدون جذب از روده باریک وارد کولون می شود.^{۳۹} در کولون، بیلی روبین به اوروبیلینوژن و سایر ترکیبات تجزیه و این مواد همراه با مدفوع دفع می شوند.^{۴۰} بیلی روبین کونژوگه توسط آنزیم بتا گلوکورونیداز باکتریهای موجود در کولون به شکل غیر کونژوگه تبدیل می شود ولی مشخص نیست که عمل دکونژوگاسیون قبل از تجزیه و یا بعد از تجزیه بیلی روبین اتفاق می افتد. درمان ترکیبی همزمان با مترونیدازول و سیپروفلوکساسین در درمان بیماری کرون فعال موثر است^{۴۱}

بیماری (Activity) و درمان دارویی ارتباط داشت ولی در بیماران کرون ارتباطی وجود نداشت. در مطالعه وورول و همکارانش روی ۳۸ بیمار مبتلا به بیماری کرون^{۲۷}، ۱۳٪ بیماران مبتلا به بیماری کرون دارای سنگ کیسه صفرا بودند. در مطالعه ای که اخیراً ولفگانگ کراتزر و همکارانش روی ۲۲۲ مورد مبتلا به بیماری کرون و ۸۸ بیمار مبتلا به کولیت زخمی انجام دارند،^{۲۰} تنها فاکتور خطر موثر در ایجاد سنگ کیسه صفرا در بیماران مبتلا به IBD سن بالا گزارش شد. ($P = 0.014$) به طوری که شیوع سنگ کیسه صفرا در بیماران مبتلا به بیماری کرون زیر ۳۰ سال، ۸٪ و در بیماران بالاتر از ۵۰ سال، ۳۷٪ بود. در این مطالعه عوامل مختص بیماری از جمله طول مدت بیماری، وسعت بیماری و سابقه جراحی قبلی هیچ گونه تاثیری در ایجاد سنگ کیسه صفرا در این بیماران نداشت. در مطالعه هوچینسون سن بیمار، طول مدت بیماری و سابقه جراحی با فراوانی سنگ کیسه صفرا در بیماران کرون مرتبط بود.^{۲۳}

اطلاعات در مورد اثر جنسیت به عنوان عامل خطر برای ایجاد سنگ کیسه صفرا متناقض است.^{۲۸،۲۵،۲۴،۲۱،۹} به علت کم بودن تعداد افراد شرکت کننده در مطالعات هر گونه تجزیه و تحلیل در این رابطه باید با احتیاط صورت گیرد. آنالیزهای متعدد قادر به نشان دادن ارتباط بین چاقی و فراوانی سنگهای کیسه صفرا در بیماران مبتلا به کولیت زخمی و بیماری کرون نبوده اند.^{۲۸،۲۵،۲۴،۲۰}

اطلاعات موجود در منابع علمی در مورد اثر طول مدت بیماری نیز متناقض می باشد.^{۳۲-۳۴،۲۰} دلایل این تناقض احتمالاً ویژگیهای بیماری و سابقه فردی هر بیمار از بیماری می باشد. برای رسیدن به یک ارزیابی دقیق و هدفمند در مورد ارتباط دوره بیماری به عنوان یک فاکتور خطر غیر مستقل در افزایش فراوانی سنگهای صفراوی، آنالیزها می باید عوامل دیگری چون فعالیت التهابی، الگوی درگیری بیماری، تعداد و نوع رزکسیونهای انجام شده، تعداد و دوره فاز خاموشی

التهابی روده احتمال ایجاد کبد چرب را مطرح می کند. تجمع چربی در سلولهای کبدی این بیماران معمولاً به صورت ماکرو و زیکولر است و با اصلاح عوامل ایجادکننده برگشت پذیر است و معمولاً به سمت سیروز پیشرفت نمی کند.^{۵۳} ارتباط استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) با بیماری های التهابی روده در چندین مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعاتی که با سونوگرافی انجام شده است، استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) شایعترین اختلال کبدی در بیماران IBD گزارش شده است^۹ البته باید دانست که حساسیت و ویژگی سونوگرافی در تشخیص استئاتوز کبدی به ترتیب ۸۹٪ و ۹۳٪ می باشد. ثابت شده است که در ۸-۲۶٪ بیماران مبتلا به NASH، بیماری به سمت سیروز کبدی سیر میکند و این افراد در معرض ابتلا به هپاتوسلولار کارسینوما (HCC) نیز می باشند.^{۵۴}

نکته ای که هنوز به طور دقیق در مورد بیماران IBD مشخص نشده است این است که آیا درمانهای اختصاصی IBD و همچنین مدت، وسعت و شدت بیماری بر میزان بروز NASH در این بیماران مؤثر است یا خیر؟^۹ در مطالعه بارجیجیا و همکارانش^۹ بر روی ۵۱۱ نفر بیمار IBD، شیوع استئاتوز کبدی در بیماران کولیت اولسراتیو ۳۵/۵٪ و در بیماران کرونیک ۳۹/۵٪ بود. استئاتوز کبدی با فعالیت، وسعت و مدت بیماری و درمان های طبی صورت گرفته، ارتباطی نداشت. در مطالعه دیگری که توسط ریگلر و همکارانش^{۱۸} انجام شد، شیوع Bright Liver در سونوگرافی بیماران کولیت اوسراتیو ۱۳/۶٪ و در بیماران کرونیک ۸/۹٪ بود. ریسک ایجاد اختلالات کبدی- صفراوی در بیماران کولیت زخمی با طول دوره بیماری، فعالیت بیماری و درمان دارویی ارتباط داشت ولی در بیماران کرونیک ارتباطی وجود نداشت. در یک مطالعه وورول و همکارانش^{۲۷} شیوع Bright Liver Echo در بیماران کرونیک، ۱۱٪ گزارش شد. ۵۳٪ بیماران کرونیک، حداقل در یک یافته سونوگرافی یا LFT

نشان می دهد عوامل میکروبی در پاتوژنز و تداوم بیماری کرون موثرند.^{۴۲} از نظر تئوری- تغییر فلور باکتریال ممکن است دکونژوگاسیون بیلی روبین و در نتیجه بازجذب بیلی روبین غیر کونژوگه از روده باریک و ترشح آن در صفرا را افزایش دهد. در حقیقت مطالعات جدید نشان داده اند که بیماران مبتلا به بیماری کرون همراه رزکسیون روده ای میزان بیشتری بیلی روبین در صفرایشان دارند. شواهد دیگری در تأیید این موضوع وجود دارد. لاپیدوس و همکارانش نشان دادند که خطر ایجاد سنگهای پیگمانی در رزکسیونهای ایلتوسکال افزایش می یابد که این قضیه همراه با افزایش جز بیلی روبینی و اسید داکی صفرا بود که در نتیجه این مطالعه نشان داد که خطر افزایش سنگهای صفراوی کلسترولی در این بیماران بیشتر نمی باشد.^{۳۸،۳۹} البته مطالعات اخیر نشان داده اند که بیماران مبتلا به بیماری کرون با درگیری روده باریک و بیماران کرونیک بعد از انجام کولکتومی خطر بیشتری برای پیدایش سنگهای صفراوی کلسترولی دارند و بیماران مبتلا به ایلیت نیز در معرض سنگهای صفراوی مخلوط غنی از پیگمان می باشند.^{۴۴} بیماران مبتلا به کولیت زخمی پس از انجام کولکتومی در معرض چنین خطری نمی باشند.^{۴۵} در بعضی مطالعات، مصرف شکر خالص به عنوان عامل خطر برای بیماری کرون شناخته شده است^{۴۶-۴۸} و شواهدی هر چند غیر قطعی از ارتباط مصرف شکر خالص با سنگ کیسه صفرا وجود دارد.^{۴۹-۵۱}

استئاتوز کبدی

حدود ۴۰-۵۰٪ بیماران مبتلا به بیماریهای روده دچار کبد چرب می شوند.^{۵۲} عوامل ایجادکننده کبد چرب در این بیماران شامل موارد زیر میباشد: ۱- کمبود پروتئینها ۲- عفونت ۳- داروها ۴- سوء تغذیه ۵- متابولیتهای روده ای ۶- افزایش نفوذپذیری روده ای. افزایش خفیف تا متوسط آلکالن فسفاتاز و هپاتومگالی در یک بیمار مبتلا به بیماری

مبتلا به PSC که ناگهان تغییرات ناگهانی آنزیم و عملکرد آنزیم های کبدی، حتما باید به هپاتیت اتو ایمنون شک کرد. جالب است که در این گونه موارد با شروع درمان ایمونوساپرسیو وضعیت بیمار سریعا رو به بهبودی می رود.^{۶۴} میزان فعالیت و پیش آگهی هپاتیت مزمن با شدت و وسعت بیماری التهابی روده همبستگی ندارد. بیمارانی که دچار هپاتیت اتو ایمنون در زمینه بیماری التهابی روده می شوند باید با کورتیکواستروئید و یا داروهای مهار کننده ایمنی تحت درمان قرار گیرند.^{۵۸}

پری کلانژیت

در مطالعات ابتدایی روی بیوپسی های کبدی بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده، فراوانی الگوی بافت شناسی خاصی موصوف به پری کلانژیت به معنای پروسه التهابی در ناحیه پورتال که به صورت التهاب و فیبروز دور مجاری صفراوی است، مورد توجه خاصی بود.^{۱۴} گاهی همین پروسه را portal triaditis می خواندند. بعدها اسامی دیگری از قبیل کلانژیت انسدادی اولیه (primary obliterative cholangitis) و کلانژیت اسکروزان اولیه مجاری کوچک (small duct primary sclerosing cholangitis) بر روی این نمای پاتولوژیک گذاشته شد. امروزه مشخص شده است این بیماران در حقیقت کلانژیت اسکروزان اولیه دارند و در معرض خطر پیشرفت به سمت ایجاد کلانژیت اسکروزان اولیه کامل و به دنبال آن سیروز و کلانژیو کارسینوما می باشند.^{۶۵}

کلانژیت اسکروزان اولیه

کلانژیت اسکروزان اولیه با فیبروز و التهاب مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی مشخص می شود.^{۶۶،۶۷} ضایعه اصلی در بافت شناسی عبارت است از کلانژیت پلئومورفیک انسدادی فیبروزه که به صورت فیبروز پوست پیازی (onion skin) در اطراف مجاری بین لبولی و دیواره ای و

اختلال داشتند. بیوپسی کبد در بیمارانی که نیاز به کولکتومی داشتند و یا استفاده از اتوپسی نشان داد که، حدود ۵۰٪ بیماران دچار کبد چرب بوده اند. ۱۵٪ بیمارانی که نیاز به جراحی نداشته اند و دارای افزایش دائم آنزیمهای کبدی بودند در بیوپسی استئاتوز کبدی داشتند.^{۱۴}

هپاتیت اتوایمون

فراوانی هپاتیت خود ایمنی در بیماران مبتلا به IBD بین ۱۵٪ تا ۲۰٪ و فراوانی کولیت اولسراتیو در بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمون حدود ۱۵٪ است. تشخیص هپاتیت اتوایمون در بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده نیاز به رد تنگیهای داخل و خارج کبدی مجاری صفراوی با استفاده از کلانژیو گرافی دارد.^{۵۲،۵۵} پاتوژنز هپاتیت اتوایمون همراه با بیماریهای التهابی روده، به خوبی مشخص نشده است. زمینه های ژنتیکی مناسب مانند HLA - A1 ، HLA DR3 و HLA - B8 و اخیرا HLA - DR4 و آل های زنجیره سنگین IgG می توانند موثر باشند. علاوه بر این کاهش سطح اجزا کمپلمان و کاهش فعالیت سلولهای T مهار کننده در بیماران و اقوام درجه یک این بیماران نیز از زمینه های مناسب ژنتیکی در این بیماران خبر می دهد.^{۵۶} ایسلباخر در سال ۱۹۶۱ نشان داد که کولیت زخمی در هفت بیمار از ۳۳ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن زیر ۲۲ سال وجود داشته است.^{۵۷} از ۳۳ بیماری که او توصیف کرد، ۲۲ نفر خانم بودند و متوسط سطح سرمی گلوبولین آنها $5/8 \pm 2$ g/dl بود که نشان می دهد اختلال کبدی این بیماران از هپاتیت اتو ایمنون بوده است. السون و هالتن^{۵۸} نشان دادند که هفت بیمار از ۲۵ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن، همزمان کولیت زخمی داشته اند. در سه نفر از این هفت بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن فعال ASMA (آنتی بادی ضد عضله صاف) و ANA (آنتی بادی ضد آنتی ژنهای هسته ای) مثبت گزارش شد. در سالهای اخیر مواردی از ایجاد هپاتیت اتو ایمنون در زمینه کلانژیت اسکروزان اولیه در بیماران مبتلا به کولیت زخمی گزارش شده است.^{۶۳-۵۹} بنابراین در بیماران

دارند زیاد است، ولی شواهد به نفع این موارد کم می باشد.^{۵۶} شواهد غیر مستقیمی از این نظریه که پپتیدهای کموتاکتیک باکتریایی ولاکتوفرین دارای سیکل انتر و هپاتیک می باشند و ممکن است در ایجاد کلانژیت اسکروزان اولیه در بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده موثر باشند،^{۷۸} حمایت می کنند. علاوه بر استعداد ژنتیکی، اختلالات سیستم ایمنی هومورال و سلولی نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری دارد.

معیارهای تشخیصی PSC که شامل: ۱- پروفایل بیوشیمیایی کلاستاتیک به مدت شش ماه یا بیشتر ۲- دیدن تنگی، نمای دانه تسبیحی و نا منظمی مجاری داخل و خارج صفراوی در کلانژیوگرام. ۳- دیده شدن التهاب فیروزان دیواره بین لبولی مجاری صفراوی و شواهد اولیه انسداد بدون حضور بیماری مزمن کبدی در بیوپسی کبد، در سال ۱۹۹۹ توسط انگولولیندور ارائه شد.

شباهتهایی بین کلانژیت اسکروزان اولیه و کولیت اولسراتیو وجود دارد. برای مثال سیگار از هر دو بیماری جلوگیری می کند،^{۸۰،۸۱} هر دو بیماری تظاهرات خارج روده ای مشابهی دارند و در درصد بالایی از افراد مبتلا ANCN مثبت دارند.^{۸۲} PSC در بیمارانی که مدتهای طولانی کولیت اولسراتیو وسیع داشتند شایع است. در اغلب این بیماران فعالیت بیماری روده خفیف تا متوسط است و یا کاملاً غیر فعال است.^{۵۲} نسبت مرد به زن در PSC و کولیت اولسراتیو همزمان دو به یک و در PSC تنها کوچکتر از یک است.^{۵۲} در ۸۰-۷۰٪ بیماران، IBD قبل از PSC و در ۱۵-۱۰٪ موارد همزمان با هم اتفاق می افتد. گاهی نیز ممکن است PSC قبل از IBD اتفاق بیفتد.^{۱۴} دوره طبیعی بیماری به صورت قابل ملاحظه ای متنوع می باشد و با فعالیت کولیت اولسراتیو ارتباطی ندارد. در یک مطالعه روی بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه با متوسط پیگیری شش سال، متوسط بقا پس از تشخیص اولیه ۱۱/۹ سال بود.^{۸۳} بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه همراه با کولیت اولسراتیو بیشتر از بیماران

آتروفی سلولهای اپیتلیال پوشاننده لومن مجاری صفراوی دیده می شود که باعث می شود که مجاری صفراوی به یک طناب فیبروزه تبدیل شود. حدود ۵-۳٪ بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده دچار کلانژیت اسکروزان اولیه می شوند. این در حالست که در حدود ۹۰-۷۵٪ بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه همزمان بیماری التهابی روده به خصوص کولیت زخمی دارند.^{۵۲،۶۸} کلانژیت اسکروزان اولیه به صورت نادر می تواند بیماران مبتلا به کرون به خصوص در مواردی که درگیری کولون وجود دارد، را مبتلا کند.^{۶۶-۶۹} در یک مقاله مروری از لوفتوس و همکارانش میزان بروز کولیت زخمی و کرون در کلانژیت اسکروزان اولیه به ترتیب ۶۳٪ و ۸٪ ذکر شده است.^{۱۴}

پاتوژنز این بیماری نا شناخته است. زمینه های ژنتیکی مناسب مانند سابقه فامیلی مثبت از نظر کلانژیت اسکروزان اولیه و یا کولیت زخمی و نیز ژنهایی مانند A1 - HLA ، B8 - HLA ، DR3 - HLA ، DR13 - HLA ، DR52a - HLA و DD8 - HLA از عوامل مستعد کننده برای بیماری می باشند.^{۷۰-۷۳} HLA - B8 در ۶۰٪ از بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه مثبت می باشد، این در حالست که فراوانی آن در جمعیت عادی ۲۵٪ می باشد.^{۷۴} شیوع DR3، DR13 و DR52a در بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه ۲ برابر جمعیت عادی است.^{۷۲،۷۳} در مطالعات گوناگون ارتباط منفی DR4 و کلانژیت اسکروزان اولیه مشخص شده است.^{۷۲،۷۳} در بعضی مطالعات DR4 به عنوان یک مارکر برای پیشرفت سریع بیماری معرفی شده است.^{۷۳،۷۵} اخیراً ارتباط ژنتیکی قوی بین ژنهای TNF واقع بر ناحیه مربوط به کلاس III آنتی ژنهای لکوسیت های انسانی (HLA) و کلانژیت اسکروزان اولیه یافت شده است.^{۷۶،۷۷}

اگرچه تمایل برای نشان دادن این موضوع که باکتری می پورتال، توکسینهای جذب شده از کولون و اسید های صفراوی توکسیک نقشی در ایجاد کلانژیت اسکروزان اولیه

مراجعه کنند. کولکتومی توتال اثری روی سیروز کبدی ندارد. درمان شبیه سایر موارد سیروز است.^{۵۳}

آبسه کبدی

اگر چه آبسه کبدی از جمله عوارض کبدی - صفراوی بیماریهای التهابی روده محسوب می شود ولی این اختلال خیلی نادر است، بطوری که در منابع، کمتر از ۶۵ بیمار معرفی شده اند.^{۹۵} اکثر بیماران گزارش شده مبتلا به بیماری کرون بوده اند و تنها هفت بیمار کولیت اولسراتیو داشته اند و میزان دقیق بروز آبسه کبدی در بیماران مبتلا به IBD مشخص نمی باشد. همانند جمعیت عمومی آبسه های کبدی در مردان شایعتر است^{۹۶،۹۷} اما بیماران مبتلا به کرون در سنین پایتتری نسبت به جمعیت عادی دچار این عارضه میشوند.^{۹۷} بیماران کرونی که دچار آبسه کبدی شده اند میتوانند درگیری کولون، روده باریک و یا هر دو قسمت را داشته باشند و اغلب اوقات بیماری ایشان فعال است.^{۹۸} اغلب بیماران مبتلا به آبسه کبدی، مدت طولانی بیماری التهابی روده داشته اند، هر چند گزارش های رو به افزایش از بیماران کرونی که شروع علائمشان با آبسه کبدی بوده است وجود دارد.^{۹۶-۱۰۴، ۹۷، ۹۸} بیماران IBD تمایل به ایجاد آبسه های متعدد در کبد دارند.^{۹۷، ۹۸} تقریباً همه بیماران درگیری لوب راست کبد و گاهی نیز درگیری لوب چپ داشته اند.^{۹۷، ۹۸}

شایعترین تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به بیماری کرون آبسه کبدی شامل تب و لرز، بی اشتها، کاهش وزن، دل درد همراه با تندررس RUQ^{۹۵-۹۸} و یافته های ریوی به خصوص پلورال افیوژن سمت راست^{۱۰۶، ۱۰۷} می باشد که این علائم مشابه علائم آبسه های کبدی در فردی است که بیماری کرونی ندارد. کلسینوز به همراه افزایش شمارش نوتروفیل ها، کم خونی، اختلال تستهای کلستاتیک کبدی (آلکالین فسفاتاز) و افزایش واکنش دهنده های فاز حاد، شایعترین یافته های آزمایشگاهی می باشد.^{۹۶-۹۸} آبسه کبدی در بیماری کرون شناخته شده اغلب دیر تشخیص داده میشود. بسیاری از علائم

مبتلا به کولیت زخمی به تنهایی در معرض دیسپلازی و سرطان روده بزرگ هستند.^{۸۶-۸۷} کولکتومی روی سیر بیماری کلانژیت اسکروزان اولیه تاثیری ندارد.^{۸۷} بیماران مبتلا به سیروزی که برای آنها کولکتومی به همراه ایلئوستومی انجام شود مستعد ایجاد واریس در اطراف ایلئوستومی هستند.^{۸۸} از طرف دیگر بیماران مبتلا به PSC که تحت عمل جراحی توتال کولکتومی به همراه آناستوموز ایلئوآنال قرار می گیرند بیشتر دچار pouchitis می شوند. خطر ایجاد سرطان کولون بعد از پیوند کبد هم در این بیماران بالاتر است.^{۸۹، ۹۰}

کلانژیو کارسینوما

بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو با و بدون PSC، هر دو در معرض خطر کلانژیوکارسینوما هستند.^{۹۱، ۹۲} اینکه کولیت اولسراتیو در بیماران مبتلا به PSC شانس ایجاد کلانژیوکارسینوما را می افزاید یا نه، هنوز مشخص نشده است.^{۵۲} کلانژیو کارسینوما از عوارض شایع کلانژیت اسکروزان اولیه می باشد به طوریکه ۲۰ - ۳۰٪ بیماران مبتلا به PSC در نهایت مبتلا به این بیماری می شوند.^{۵۶} عوامل خطر ایجاد کلانژیو کارسینوما در بیمار مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه عبارتند از: ۱- بیماری کولیت اولسراتیو طولانی مدت ۲- سیروز کبدی. از آنجا که تشخیص کلانژیو کارسینوما در بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه حتی با ERCP هم سخت می باشد، در سالهای اخیر توصیه به پیگیری این بیماران با CA 19-9 شده است.^{۹۳} خطر ایجاد کلانژیوکارسینوما با طول مدت ایجاد کلانژیت اسکروزان اولیه ارتباطی ندارد.^{۹۴}

سیروز کبدی

سیروز کبدی در ۵ - ۱٪ بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده اتفاق می افتد.^{۹۵} بیماران ممکن است با عوارض سیروز مانند خونریزی از واریس مری و یا آنسفالوپاتی

دیگر وجود همزمان کرون و PBC تنها در همین دو مورد گزارش شده است.^{۱۲۸} به علت محدودیت موارد گزارش شده از همزمانی کرون و PBC قضاوت در مورد اینکه آیا این همزمانی اتفاقی بوده و یا ناشی از بنیان های مشترک ایمنولوژیک می باشد، نیاز به شواهد بیشتری دارد.

هپاتوسلولار کارسینوما (HCC)

مواردی از همراهی هپاتوسلولار کارسینوما و کولیت اولسراتیو گزارش شده است.^{۱۲۹،۱۳۰} علاوه بر این بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه نیز در معرض ابتلا به هپاتوسلولار کارسینوما (علاوه بر کلانژو کارسینوما) می باشد. به طور مثال در یک مطالعه که توسط هارنویس در سال ۱۹۹۷ انجام شد، فراوانی هپاتوسلولار کارسینوما در بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه دو درصد گزارش شد.^{۱۳۱} با توجه به موارد ذکر شده فوق، درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به بیماری های التهابی روده می توانند دچار عوارض کبدی - صفراوی شوند و لذا پی گیری دقیق و منظم بیماران از نظراین اختلالات ضروری به نظر می رسد

کبدی را درگیر می کند و مجاری صفراوی و ورید پورت کمتر آسیب می بینند. تشخیص، بیوپسی است.^{۱۳۱} در مورد استفاده از رزکسیون روده ای برای درمان آمیلوئیدوز در بیماران مبتلا به کرون اتفاق نظر وجود ندارد.^{۱۳۳} پاتوژنز این اختلال ناشناخته است ولی به نظر می رسد ثانویه به التهاب مزمن باشد. در صورتی که این اختلال پیشرونده باشد، کشنده است. اطلاعاتی در مورد درمان اختصاصی آمیلوئیدوز در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده در دسترس نمی باشد.^{۱۳۴}

سیروز صفراوی اولیه (PBC)

تا کنون چهارده بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو که همزمان دچار PBC نیز شده اند در منابع علمی معرفی شده اند، که میتواند نشان دهنده بیماران ایمنولوژیک برای هر دو بیماری باشد. مروری بر این گزارشات نشان می دهد که مشخصات دموگرافیک PBC در بیماران کولیت اولسراتیو با انواع تیپیک این بیماری متفاوت است. به این صورت که در انواع همراه با کولیت اولسراتیو نسبت زن به مرد کمتر است (۲ به ۱) و همچنین میانگین سنی پائین تری نسبت به موارد تیپیک PBC دارند.^{۱۳۵} در اغلب موارد درگیری روده ای خفیف و قابل کنترل است. در یک مطالعه در یونان شیوع PBC در بیماران کولیت اولسراتیو ۳۰ برابر جمعیت عادی بود.^{۱۲۶،۱۲۷} از طرف

References

1. Fauci, Braunwald, Isselbacher KJ, editors. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw Hill; 2005.
2. Sleisenger MH, Feldman M, Scharschmidt BF editors. Sleisenger & fordtran's gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: WB saunders; 2001.
3. William. F. stenson – Inflammatory bowel disease. Goldman. In: Bennet, Drazen, Gill, Kokko, Mandel, Powell, Schafer. Cecil text book of medicine 21 st edition. Philadelphia: WB saunders company: 2000; p.722-729.
4. David H. Alpers, Inflammatory bowel disease. In: Tadataka Yamada, David H. Alpers chung ovyang, donw. Powell, Textbook of gastroenterology. second edition. J.B: Lippincott company: 1995; p.1750-1820.
5. Heikius B, Niemela S, Lehtola J Karttunen T& et al. Hepatobiliary and coexisting pancreatic duct abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroeneerology* 1997; 32: 153-161.
6. Eade MN, WT, Brooke BN ,Tompson H & et al. Liver disease in crohn's colitis: a study of 21 consecutive patients having colectomy. *Ann Intern med* 1971; 74:518-28
7. Greenstein aJ, Janowitz HD, sachar DB. The extra-intestinal complications of crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicin* 1976; 55: 401-12.
8. Riegler G, D' Inca R, sturniolo GC, Carrao G& et al. Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease : a multicenter study. *Scand j Gastroenterol* 1998; 33: 92-98.
9. Bargiggia S Maconi G, Elli M, Molteni P & et al. sonographic prevalence of Liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center, *J. clin. Gastroenterol* 2003; 36: 5: 417-20.
10. Thomas CH. Ulceration of the colon with a much enlarged fatty Liver. *Trans pathol soc philadelphia* 1873; 4: 87-8.
11. De Dombal FT, Goldie W, Watts J M, Goligher JC et al. Hepatic histological changes in ulcerative colitis. *Scan J Gastroenterology* 1966; 1: 220-7
12. Desmet VJ, Gebos K. Liver lesions in inflammatory bowel disorders. *J Pathol* 1987; 151: 247-253.
13. Shepherd H.A, selby W.S, chapman RWG et al, ulcerative colitis and persistent liver dysfunction. *Q.J. med* 983; 52:503-13.
14. Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Lindor KD. Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1997; 3:288-302.
15. Shepherd HA, Selby WS, Chapman RW, et al. ulcerative colitis and liver dysfunction. *Q J Med* 1983; 52:503-513
16. Broome U, Glaumann H, Hultcranz R. Liver histology and foloow-up of 68 patients with ulcerative colitis and normal liver function tests. *Gut* 1990; 31:468-472.
17. V.Wewer, C Gluud, P Schlichting. prevalence of hepatobiliary dysfunction in a regional group of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scan J Gastroenterol* 1991; 26:97-102
18. G.Riegler, R Dinca, GC Sturniolo .Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease:A multicenter study. *Scan J Gastroenterol* 1998; 33:93-98
19. Rasmussen HH, Faligborg JF, Mortensen PB, Vyberg M & et al. hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with crohn's disease. *Scan J Gastroenterol* 1997;32:604-610.
20. Kratzer W, Haenle M M, Mason R A, VonTirpitz C & et al. Prevalence of cholelithiasis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005 21; 11: 6170-6175.
21. Fraquelli M, Losco A, Visentin S, Cesana BM&et al. Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases. *Arch Intern Med* 2001; 8: 2201-2204.
22. Lapidus A, Bangstad M, Astrom M, Muhrbeck O. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1261- 1266.
23. Hutchinson R, Tyrrell PN, Kumar D, Dunn JA&et al. Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation. *Gut* 1994; 35: 94-97
24. Lorusso D, Leo S, Mossa A, Misciagna G& et al. Cholelithiasis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 791-794
25. Scholmerich J, Braun G, Volk BA, Spamer C&et al. Detection of extraintestinal and intestinal abnormalities in inflammatory bowel disease by ultrasound. *Dig Surg* 1987; 4: 82-87.
26. Kangas E, Lehmusto P, Matikainen M. Gallstones in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 1990; 37: 83-84
27. Whorwell PJ, Hawlcin R, Dewbury SK, Wright R & et al. Ultrasound survey of Gallstones and other hepatobiliary disorders in patients with crohn's disease. *Dig. Dis. Scie.* 1984; 10: 930-933.

28. Kurchin A, Ray JE, Bluth EI, Merritt CR & et al. Cholelithiasis in ileostomy patients. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 585-588
29. Baker AL, Kaplan MM, Norton RA, Patterson JF. Gallstones in inflammatory bowel disease. *Am J Dig Dis* 1974; 19: 109-112.
30. Hill GL, Mair WS, Goligher JC. Gallstones after ileostomy and ileal resection. *Gut* 1975; 16: 932-936
31. Bluth EI. Ultrasound evaluation of small bowel abnormalities. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 788-793.
32. Heaton KW, Read AE. Gall stones in patients with disorders of the terminal ileum and disturbed bile salt metabolism. *Br Med J* 1969; 3: 494-496
33. Heaton KW. Disturbances of bile acid metabolism in intestinal disease. *Clin Gastroenterol* 1977; 6: 69-89
34. Marks JW, Conley DR, Capretta TL, Bonorris GG & et al. Gallstone prevalence and biliary lipid composition in inflammatory bowel disease. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 1097-1100
35. Cohen S, Kaplan M, Gottlieb L, Patterson J & et al. Liver disease and gallstones in regional enteritis. *Gastroenterology* 1971; 60: 237-45.
36. Dowling RH, Bell GD, White J. Lithogenic bile in patients with ileal dysfunction. *Gut* 1972; 13: 415-20.
37. Fa'rkki' MA. Biliary cholesterol and lithogenicity of bile in patients after ileal resection. *Surgery* 1988; 104:18-25
38. Lapidus A, Einarsson K. Effects of ileal resection on biliary lipids and bile acid composition in patients with Crohn's disease. *Gut* 1991; 32:1488-91
39. Lester R, Schmid R. Intestinal absorption of bile pigments. II. Bilirubin absorption in man. *N Engl J Med* 1963; 269:178-82.
40. Chowdhury J, Chowdhury N, Wolkoff A, et al. Heme and bile pigment metabolism. In: Arias I, Boyer J, Fausto N, Jakoby W, Schachter D, Shafritz D, eds. *The liver: Biology and pathology*. New York: Raven Press, Ltd, 1994:471-504.
41. Prantera C, Zannoni F, Scribano M, Varvo V & et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: A randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 328-32.
42. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115:182-205.
43. Lapidus A, Einarsson C. Bile composition in patients with ileal resection due to Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4:89-94.
44. Pereira SP, Bain IM, Kumar D, Dowling RH. Bile composition in inflammatory bowel disease: ileal disease and colectomy, but not colitis, induce lithogenic bile. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 923-933
45. Akerlund JE, Einarsson C. Effects of colectomy on bile composition, cholesterol saturation and cholesterol crystal formation in humans. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15: 248-252.
46. Ja'nerot G, Ja'rnmarm I, Nilsson K. Consumption of refined sugar by patients with Crohn's disease, ulcerative colitis or irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 999-1002.
47. Heaton KW. Dietary sugar and Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1989; 2:41-4.
48. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: A case-control study. *Epidemiology* 1992; 3:47-52.
49. Scragg RKR, McMichael AJ, Baghurst PA. Diet, alcohol and relative weight in gallstone disease: A case-control study. *Br Med J* 1984; 288:1113-9.
50. Heaton KW. The role of diet in the etiology of cholelithiasis. *Clin Nutr* 1984; 54:549-60.1265
51. Misciagna G, Leoci C, Guerra V, Chilaro M & et al. Epidemiology of cholelithiasis in Southern Italy. Part II: Risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:585-93.
52. Chapman RW. The liver and gastrointestinal disorders. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds). *Diseases of the liver*. Philadelphia: Lippincott-Raven:1999; p. 465-475
53. Manoop s. Bhutanl, M.D. Hepatobiliary Complications of Inflammatory Bowel Disease. *American Family Physician* 1995;52:1440-1444
54. ابراهیمی دریانی _ ناصر، هشترودی _ علی اسد، استاتوهیاتیت غیرالکلی در کتاب بیماریهای کبدی، مؤلفین ابراهیمی دریانی ناصر هشترودی علی اسد، پورصمیمی-پریسا، میرحقیقی-لیلا، چاپ اول، تهران، مرکز نشر اقبال، ۱۳۸۲، صفحات ۲۴۶-۲۱۵.
55. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992; 14:325-331.
56. Stefan Zeuzem. Gut-liver axis. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15:59-82.
57. Willcox RG, Isselbacher KJ. Chronic liver disease in young people. Clinical features and course in thirty-three patients. *Am J Med* 1961; 30: 185.
58. Olsson R, Hulten L. Concurrence of ulcerative colitis and chronic active hepatitis. Clinical courses and results of colectomy. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10: 331.

59. Koskinas J, Raptis I, Manika Z, Hadziyannis S & et al. Overlapping syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis associated with pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 11: 1421-4.
60. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P & et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001; 33: 544-53.
61. Domschke W, Klein R, Terracciano LM, Jun P & et al. Sequential occurrence of primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis type III in a patient with ulcerative colitis: a follow up study over 14 years. *Liver*. 2000; 20: 340-5
62. Griga T, Tromm A, Muller KM, May B. Overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 12:559-64.
63. McNair AN, Moloney M, Portmann BC et al. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 777-84.
64. Hong-Curtis J, Yeh MM, Jain D, Lee JH. Rapid progression of autoimmune hepatitis in the background of primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38:906-9.
65. Wee A, Ludwig J. pericholangitis in chronic ulcerative colitis: primary sclerosing cholangitis of the small ducts? *Annal Inter Med* 1985; 102:581-587.
66. Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980; 79:200-206.
67. Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer PJ, Sherlock S. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980; 21: 870-877.
68. Olsson R, Danielson A, Jamerot G, Lindstrom E & et al. prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1319-1323.
69. Broome U, Olsson R, Loof L, Bodemar G & et al. natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38:610-615.
70. Quigley EMM, LaRusso NF, Ludwig J. Familial occurrence of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1983; 85:1160-1165.
71. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332:924-93.
72. Olerup O, Olsson R, Hultcrantz R, Broome U. HLA-DR and HLA-DQ are not markers for rapid disease progression in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108:870-878.
1. Chapman R. Does HLA status influence prognosis in primary sclerosing cholangitis? *Gastroenterology* 1995; 108:937-940.
2. Chapman RW, Varghese Z, Gaul R, Patel G & et al. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8. *Gut* 1983; 24:38-41.
3. Mehal WZ, Lo YM, Wordsworth BP, Neuberger & et al. HLA DR4 is a marker for rapid disease progression in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994; 106:160-167.
4. Bernal W, Moloney M, Underhill J, Donaldson PT. Association of tumor necrosis factor polymorphism with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1999; 30:237-241.
5. Martins EB, Chapman RW. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 1999; 15:436-441.
6. Pereira SP, Rhodes JM, Campbell BJ, Kumar Det al. Biliary lactoferrin concentrations are increased in active inflammatory bowel disease: a factor in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis? *Clin Sci (Colch)* 1998; 95:637-644.
7. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30:325-332.
8. Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Mahoney DW & et al. primary sclerosing cholangitis is associated with non-smoking: a case-control study. *Gastroenterology* 1996; 110:1496-1502.
9. Van Erpecium KJ, Smits SJ, Van-de-meeberg PC, et al. Risk of primary sclerosing cholangitis is associated with non-smoking behaviour. *Gastroenterology* 1996; 110:1503-1506
10. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, LaRusso NF & et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100:1385-1391.
11. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J & et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10:430-436.
12. Broome U, Lindberg G, Lofberg R. Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis-a risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy? *Gastroenterology* 1992; 102:1877-1880.
13. Kornfeld D, Ekblom A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997; 41:522-525.
14. Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, Carry WD & et al. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative

- colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1643-1649.
73. Cangemi JR, Wiesner RH, Beaver SJ, Ludwig J & et al. Effect of proctocolectomy for chronic ulcerative colitis on the natural history of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1989; 96:790-794.
 74. Wiesner RH, La Russo NF, Dozois RR, Beaver SJ. Peristomal varices after proctocolectomy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1986; 90:316-322.
 75. Higashi H, Yanaga K, Marsh JW, Tzakis A & et al. Development of colon cancer after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis. *Hepatology* 1990; 11:477-480.
 76. Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Harms BA, Pirsch JD & et al. Relationships between sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and cancer in patients undergoing liver transplantation. *Surgery* 1995; 118:615-620.
 77. Wee A, Ludwig J, Coffey RJ, laRusso NF & et al. Hepatobiliary carcinoma associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hum Pathol* 1985; 16:719-726.
 78. Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH. cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1991; 213:21-25.
 79. Clary B, Jarnigan W, Pitt H, Coffey RJ Jr & et al. Hilar Cholangiocarcinoma. *J GASTROINTEST SURG* 2004; 8:298-302
 80. Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, Korn felelt D & et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36:321-327.
 15. Maya margalit, Hila elinav, Yaron ilan, meir shalit. Liver abscess in inflammatory bowel disease: Report of two cases and review of the literature. *J Gastroenter Hepat* 2004; 19, 1338-1342.
 81. Teague BS, Baddour LM, Wruble LD. Liver abscess. A harbinger of Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1988; 83: 1412-14.
 82. Vakil N, Hayne G, Sharma A, Hardy DJ & et al. Liver abscess in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 1090-4.
 83. Mir-Madjlessi SH, McHenry MC, Farmer RG. Liver abscess in Crohn's disease - Report of four cases and review of the literature. *Gastroenterology* 1986; 91: 987-93.
 84. Narayanan S, Mada JP, Johnny M, Varga G & et al. Crohn's disease presenting as pyogenic liver abscess with review of previous case reports. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 2607-9.
 85. Darnell A, Brullet E, Campo R, Donoso L & et al. Liver abscess as initial presentation of Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol* 1995; 90: 1363-4.
 86. Salazar A, Badosa J, Torras J, Podzamczar D & et al. Crohn's disease presenting as pyogenic liver abscess. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88: 2141-2.
 87. Kotanagi H, Sone S, Fukuoka T, Narisawa T & et al. Liver abscess as the initial manifestation of colonic Crohn's disease. Report of a case. *Jpn. J. Surg.* 1991; 21: 348-51.
 88. Safrit HD, Mauro MA, Jaques PF. Percutaneous abscess drainage in Crohn's disease. *Am. J. Roentgenol.* 1987; 148: 859-62.
 89. Czernichow B, Filippi de la Palavesa MM, Bergier JM Mutter D & et al. Liver abscess revealing Crohn's disease. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1993; 17: 153-5.
 90. Nelson A, Frank HD, Taubin HL. Liver abscess: a complication of regional enteritis. *A m J. Gastroenterol.* 1979; 72: 282- 4.
 91. Williams SM, Harned RK. Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease. *Radiol Clin North Am* 1987; 25: 175-88.
 92. Valero V, Senior J, Watanakunakorn C. Liver abscess complicating Crohn's disease presenting as thoracic empyema: Case report and review of the literature. *Am J Med* 1985; 79: 659-62.
 93. Manjunatha S, McIntyre PB, Lynn A. Multiple liver abscesses in Crohn's disease. *Br J Hosp. Med* 1992; 47: 375-6.
 94. Brasitus TA, Cleri DJ, Szabo K. Streptococcus MG-intermedius (*S. milleri*) hepatic abscesses in two patients with regional enteritis. *South Med J* 1983; 76: 1297-8.
 95. Crass JR. Liver abscess as a complication of regional enteritis: Interventional considerations. *Am J. Gastroenterol* 1983; 78: 747-9.
 96. Weinberg RJ, Klish WJ, Brown MR, Smalley JR & et al. Hepatic abscess as a complication of Crohn's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1983; 2: 171-4.
 97. Veloso FT, Teixeira AA, Saraiva C, Carvalho J & et al. Hepatic abscess in Crohn's disease. *Hepatogastroenterol.* 1990; 37: 215-16.
 98. Zoepf T, Mayer D, Merckle E, Adler G & et al. Portal vein thrombosis and multiple liver abscesses in Crohn's disease - an example for successful conservative treatment. *Z. Gastroenterol.* 1997; 35: 627-30.
 99. Casola G, van Sonnenberg E, Neff CC, Saba RM & et al. Abscesses in Crohn's disease: Percutaneous drainage. *Radiol.* 1987; 163: 19-22.

100. Hatoff DE. Perineal Crohn's disease complicated by pyogenic liver abscess during metronidazole therapy. *Gastroenterology* 1983; 85: 194–5.
101. Lerman B, Garlock JH, Janowitz HD. Suppurative pylephlebitis with multiple liver abscesses complicating regional ileitis. Review of Literature 1940–60. *Ann Surg* 1962; 155: 441–8.
102. Taylor FW. Regional enteritis complicated by pylephlebitis and multiple liver abscesses. *Am J Med* 1949; 7: 838–40.
103. Tung JY, Johnson JL, Liacouras C. Portal-mesenteric pylephlebitis with hepatic abscesses in a patient with Crohn's disease treated successfully with anticoagulation and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:474–8.
104. Dordal E, Glagov S, Kirsner JB. Hepatic lesions in chronic inflammatory bowel disease. I. Clinical correlations with liver biopsy diagnoses in 103 patients. *Gastroenterology* 1967; 52:239–253.
105. Callen JP, Soderstrom RM. Granulomatous hepatitis associated with salicylazosulfapyridine therapy. *South Med J* 1978; 71:1159-60.
106. Christophi C, Hughes ER. Hepatobiliary disorders in inflammatory bowel disease. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160:187-93.
107. Tremaine WJ. The liver and inflammatory bowel disease: an update for the nineties. *Prog Inflam BowdDis* 1992; 13: 1-4.
108. Mandelstam P, Simmons DE, Mitcheil B. Regression of amyloid in Crohn's disease after bowel resection. A 19-year follow-up. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 324-6.
109. Fausa O, Nygaard K, Elgjo K. Amyloidosis and Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12:657–662
110. Xiao WB, Liu YL: Primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 9:878–880, 2003
111. Hyun joo jang, Geun sook kim, Chang soo eun, Development of Primary Biliary Cirrhosis in a Patient with Crohn's Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Dig Dis Sci* 2005; 50:2335–2337
112. Yosida EM, Erb SR: Primary biliary cirrhosis and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 88:1977–1978, 1993.
113. M. Koulentaki, I. E. Koutroubakis, E. Petinaki., Ulcerative Colitis Associated with Primary Biliary Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1999, 44:1953-1956.
114. Nakao K, Tsunoda A, Shimizu Y, Takenaka K & et al. Development of hepatocellular carcinoma following treatment with 6-mercaptopurine for ulcerative colitis: investigation of chromosomal aberration by comparative genomic hybridization. *Int J Clin Oncol.* 2005; 10:281-4.
115. Oya H, Sato Y, Yamamoto S, Takeishi T, Takeishi T & et al. Living related donor liver transplantation for primary sclerosing cholangitis with hepatocellular carcinoma and Crohn's disease: a case report. *Transplant Proc.* 2004; 36:2297-8.
116. Denise M. Harnois, Gregory J. Goresa, Jurgen Ludwig, et al. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *Journal of Hepatology* Volume 27, Issue 3, September 1997, Pages 512-516.

Hepatobiliary dysfunction in patients with inflammatory bowel disease

E.B.N Daryani^{1*}
A.H. Jafari Sepehr²
M. Tajik Rostami¹
M. Bashasti¹

*1-Department of Gastroenterology
Imam Khomeini Hospital Tehran
University of Medical Sciences
2-Department of Radiology Imam
Khomeini Hospital Tehran University
of Medical Science*

Abstract

A high percent of patients with inflammatory bowel diseases (IBD) experience non intestinal symptoms. Many studies demonstrated that hepatobiliary disorders are the most common. Corresponding disorders consist of primary sclerosing cholangitis, non alcoholic steatohepatitis (NASH), biliary stones, pericholangitis, autoimmune hepatitis, liver amyloidosis, liver abscess, liver granuloma, hepatocellular carcinoma and primary biliary cirrhosis. However most studies concentrate on identifying primary sclerosing cholangitis, the most dreadful complication of IBD, other disorders like NASH and biliary stones are common and because of the similarity of symptoms to the primary disease may be ignored. In this article we review these disorders.

*Department of Gastroenterology Imam
Khomeini Hospital Keshavrz Blvd Tehran
Tel: 88799446
Email: nebrahim@sina.tums.ac.ir