پاتولوژی

نشریه علمی-خبری انجمن آسیب شناسی ایران

دوره جدید - شماره بیست و سوم (پیاپی۳۵) - آذر و دی ۸۸

صاحب امتیاز : انجمن آسیب‌شناسی ایران

نام: نشریه پاتولوژی

مدیر مسئول: دکتر حسین دارآفرین

سردبیر : دکتر فرید کرمی

مدیر اجرایی: دکتر محمدرضا جلالی‌ندوشن

ویراستار: دکتر آمنه طاهری‌کلورزی

مسئول روابط عمومی: منظر عباسپور

حروف نگاران : سمیه قاسمی‌پور

صفحه آرایی: مهدی نداف زاده

لیتوگرافی و چاپ : قلم آذین

تهران- خ انقلاب، خ دانشگاه بین چهاراه سزاوار و مشتاق پلاک ۲۰، ۶۶۴۱۷۷۴۸

شمارگان : ۵/۰۰۰

قیمت : ۱۰/۰۰۰ ریال

سازمان امور آگهی‌ها : ۶۶۵۹۶۹۹۳ و ۶۶۹۱۲۶۴۶

آدرس دفتر انجمن : تهران، میدان توحید، خیابان توحید، خیابان شهید طوسی (شباهنگ)، نرسیده به خیابان دکتر قریب، پلاک ۶۳، واحد یک

تلفن و فاکس : ۶۶۹۱۲۶۴۶ -۶۶۵۹۶۹۹۳

Website: www.Iranpath.org

E-mail: info@iranpath.org

اعضای هیات تحریریه نشریه

دکتر سعید آزادارمکی - دکتر پیام آزاده - دکتر آرزو آقاخانی- دکتر نوید احدی - دکتر فاطمه اصفهانی - دکتر پیمان امیدوار – دکتر رعنا امینی - دکتر رباب انبیائی- دکتر مسلم بهادری- دکتر فرحناز بیداری‌زره‌پوش – دکتر عیسی جهانزاد - دکتر محمدرضا جلالی‌ندوشن- دکتر سیما حقیقی- دکتر محمدتقی حقی‌آشتیانی - دکتر محمود خانیکی- دکتر حسین دارآفرین- دکتر مسعود دونلو- دکتر فرزانه (بتول) رحیمی– دکتر نازیلا رستگار راد- دکتر مرجان رهنمای‌فرزامی- دکترهانیه ژام - دکتر سید علی‌اکبر سیدمهدی - دکتر بهروز شفقی- دکتر نوش‌آفرین صفادل- دکتر آمنه طاهری‌کلورزی– دکتر علیرضا عبداللهی- دکتر فرشیدعلی یاری- دکتر محمد فرهادی‌لنگرودی - دکتر محمدفودازی - دکتر محمدحسین قینی- دکتر وحید فلاح‌آزاد – دکتر آتوسا قریب - دکتر مجتبی قدیانی – دکتر فرید کرمی- دکتر کتایون گوهری‌مقدم- دکتر فاطمه محجوب - دکتر پیمان محمدی‌تربتی - دکتر میرغلامرضا مهبد

این نشریه به زبان فارسی و دو ماهانه منتشر و جهت تمامی‌اعضای انجمن‌های آسیب شناسی، رادیوتراپی انکولوژی، هماتولوژی انکولوژی اطفال و بالغین، مراکز آزمایشگاهی دولتی و خصوصی، بخش‌های جراحی، داخلی، زنان و انکولوژی بیمارستان‌های آموزشی، گروه‌های آموزشی دانشگاه‌ها، نهادهای تابعه وزارتی، شرکت‌ها و موسسات تولیدی، خدماتی و آزمایشگاهی به صورت رایگان توزیع می‌گردد.

رسالت اصلی نشریه اطلاع رسانی علمی‌و صنفی، انتقال خرد و تجربه، ایجاد پل ارتباطی موثر بین کارکنان حرف مختلف پزشکی، ترویج بستر پژوهشی و ترغیب به دانش اندوزی در جامعه است.

نشریه پاتولوژی در انتخاب و ویراستاری مطالب وارده آزاد می‌باشد، اصل مقالات ارسالی مسترد نخواهد شد. انعکاس و درج نظرات و دیدگاه‌های گوناگون لزوماً به منزله تأیید آن نبوده و مسؤولیت مندرجات هر نوشتار با حفظ معنوی آن، متوجه نویسنده مطلب خواهد بود.

فهرست مطالب **صفحه**

آموزش ، تغییر دید گاه و در نهایت ارتقاء صلاحیت ۲

چالش های اصلاح نظام ارائه خدمات آزمایشگاهی ۳

پرولاکتین و چالش های تفسیر آزمایشگاهی آن ۶

سندروم آنتی‌فسفولیپید ۱۲

تازه های پاتولوژی ۱۴

تحلیل مسایل بالینی ۱۶

نفروپاتی HIV ۲۰

عفونت های سیستمیک قارچی: کاندیدیازیس - آسپرژیلوزیس ۲۴

بررسی ارتباط بین هیستوپاتولوژی تومورهای کولورکتال و علایم بالینی آن ها ۳۰

تناسین X به عنوان یک نشانگر تشخیصی استثنایی مزوتلیوم بدخیم ۳۲

شرح روی جلد:گونه های درشزلرا

آموزش ، تغییر دید گاه و در نهایت ارتقاء صلاحیت

دکتر حسین دارآفرین، مدیر مسئول
دکتر رعنا امینی، عضو هیات علمی آزمایشگاه مرجع سلامت

با مطرح شدن و پررنگ شدن استانداردهای آزمایشگاهی مبحث آموزش از اهمیت ویژه ای برخوردار گردیده است. آموزش از بندهای بسیار ارزشمند در استاندارد ایزو ۱۵۱۸۹ می باشد. در استاندارد ملی نیز که توسط آزمایشگاه مرجع سلامت در کشور از سال ۱۳۸۶ پایه ریزی و اجرا گردیده است، مبحث آموزش به عنوان یکی از عناصر زیربنایی از آغاز مورد توجه قرار گرفته است.

در پرداختن به مبحث آموزش باید اول با تعاریف آن آشنا شویم، منظور از آموزش در عصر تکنولوژی و ارتباطات صرفا به معنای شرکت در یک کلاس درس و گوش سپردن به سخن استاد نمی باشد. گرچه این جنبه آن نیز از ارزش ویژه ای برخوردار است اما آموزش اگر منجر به تغییر در دیدگاه و در نهایت عملکرد دانش آموخته نگردد، صرفا صرف منابع و عملی صوری بوده است و تاثیر پذیری دلخواه را نخواهد داشت.

آموزش بدون شک با توجه به رشد و تحولات تکنولوژیک روش های آزمایشگاهی، نیاز به تقویت توان پاسخدهی، سرعت عمل کارکنان و اطمینان از شرایط ایمنی کاری، از الزامات بنیادین در عملکرد آزمایشگاه می باشد. با تمام دقتی که در امر طراحی برنامه های آموزشی و بازآموزی صورت می گیرد آنچه را که از آن نمی توانیم به این سادگی مطمئن باشیم میزان اثر بخشی و تاثیری است که در جریان عملکرد هرکدام از کارکنان خواهد داشت.

آموزش در معنای عام به معنای ارتباطی هدفمند و طراحی شده برای جمعیتی خاص به منظور تقویت مهارت ها، تغییر الگوی رفتاری و یا ایجاد صلاحیت خاص می باشد. باید نکته ای را یادآور شویم که یکی از اصلی ترین روش های آموزش های فنی از طریق تجربه آموزی و در حین کار و فعالیت حادث می شود که معمولا اصلاح آن نیز سخت تر می باشد. به این منظور در استانداردها، آموزش در بدو استخدام در نظر گرفته شده است تا از خطاهایی که از یادگیری روش های ناصحیح سایر کارکنان که ممکن است در حین کار ایجاد گردد، جلوگیری نماید.

در طراحی و اجرای موفق هر برنامه آموزشی باید به چند پارامتر اصلی توجه کرد:

۱) گروه هدف : انتخاب فرد/ افرادی که باید تحت آموزش قرار بگیرد، از اهمیت ویژه ای برخوردار است. عدم انتخاب صحیح افراد منجر به اتلاف شدید منابع و تاخیر در اجرا برنامه ها می گردد. باید توجه کرد که همواره افرادی انتخاب شوند که در درجه اول خودشان تمایل برای شرکت در این دوره آموزشی را داشته باشند و در مرحله بعدی آموزش های اولیه مورد نیاز را دیده باشند. نکته ای که در این جا مطرح می گردد این است که گاه باید افرادی را آموزش دهیم که خودتمایلی برای اینکار ندارند و حتی گاهی نسبت به این مسئله مقاومت نشان می دهند. در این موارد معمولا توصیه به استفاده از روش های آموزش غیر مستقیم و یا تلاش برای تغییر دیدگاه فرد قبل از شرکت در دوره آموزشی است. استفاده از ابزارهای مدیریتی و مجبور نمودن افراد در شرکت در دوره صرفا دارای تاثیر منفی خواهد بود و در روند آموزش اختلال ایجاد خواهد کرد.

۲) برنامه آموزش: استفاده از آخرین مدل های آموزشی، تلاش در دسترسی به جدیدترین منابع علمی، بهره گیری از وسایل کمک آموزشی ابزاری هستند که سبب خواهند گردید که شرکت کنندگان توجه بیشتری به موضوع ارائه شده، داشته باشند. هرچه سعی کنیم که در طی یک برنامه / کلاس موضوع را به صورت پیام هایی کوتاه و تاثیر گذار انتقال دهیم، موفق تر خواهیم بود. هیچ گاه نباید از یاد برد که ایجاد تمایل در شرکت کنندگان برای بررسی بیشتر و کنکاش موضوع پس از پایان دوره در واقع گام اصلی است که به یادگیری خواهد انجامید. به همین خاطر ارائه مطالب به صورت نرم افزار و یا جزوه آموزشی می تواند در واقع بر ادامه روند آموزش و یادگیری تاثیر بگذارد.

۳) ارائه کنندگان : ارائه کنندگان برنامه آموزشی در واقع راه ارتباط بین دانش و شرکت کنندگان می باشند. بهره گیری از افرادی که توان علمی، سابقه فعالیت آموزشی داشته و در ضمن آگاه به فن سخنوری می باشند از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد. امروزه در رابطه با هر مبحثی و در هر سطح علمی شاهد هستیم که کلاس ها و دوره های متعددی برگزار می شود. ولی زمان و منابع ما برای شرکت خود و یا کارکنان آزمایشگاه تحت نظرمان محدود است. پس باید قبل از اتلاف منابع نسبت به توانمندی برگزار کنندگان مطمئن باشیم.

همانطور که در آغاز بحث اشاره شد. آموزش به تنهایی دارای اهمیت نیست بلکه تغییر و تاثیری که ایجاد می کند دارای اهمیت است. دوره آموزشی زمانی موثر است که بتواند تاثیر خود را به صورت یادگیری عمیق و در نهایت ارتقاء صلاحیت فرد بگذارد. آموزش یک امر پویاست. گذراندن یک دوره آموزش کوتاه مدت در یک مبحث نباید سبب اعتماد کاذب گردد. بلکه این دوره آموزش باید با دوره های ادواری ، تکمیلی ، ارتباط مداوم با مدرسان، شرکت در دوره های پرسش و پاسخ به امری پویا و جاری تبدیل گردد.

چالش های اصلاح نظام ارائه خدمات آزمایشگاهی

دکتر فرید کرمی
سردبیر و مسئول روابط عمومی‌انجمن آسیب شناسی ایران

نظام سلامت در کشور ما دچار چنان بحران عمیقی است که در صورتی که تدابیر جدی و عملی در جهت اصلاح آن برداشته نشود تبعات جبران ناپذیر آن گریبان همه را خواهد گرفت. آنچه در این مقاله مطرح می‌گردد طرح شاخص‌هایی برای ارزیابی وضعیت موجود در نظام ارائه خدمات آزمایشگاهی و ارائه الگویی برای اصلاح نظام ارائه این خدمات است. امید است که این نوشتار مدخلی باشد برای دریافت نظرات استادان و صاحبنظران.

برای ارزیابی وضعیت موجود ارائه خدمات آزمایشگاهی می‌توان از شاخص‌های ذیل استفاده کرد:

الف- دسترسی آسان به خدمات
ب- کیفیت ارائه خدمات
ج- اصل حفاظت از بیمار
د- سرعت ارائه خدمات

الف- دسترسی آسان به خدمات

آنچه که معمولا از دسترسی برداشت می‌شود دسترسی فیزیکی به یک خدمت است اما در واقع دسترسی به معنای امکان دستیابی به یک خدمت توسط همه بیماران در زمان های مورد نیاز است. از این منظر دسترسی به خدمات آزمایشگاهی دارای چهار بعد می‌باشد:

۱ - دسترسی فیزیکی

آنچه که تاکنون تحت عنوان دسترسی در کشور ما به آن پرداخته شده است و مسئولان و سیاستگزاران آزمایشگاه بالینی آن را مدنظر قرار داده اند، دسترسی فیزیکی به خدمات آزمایشگاهی بوده چنین تصور شده است که با افزایش تعداد آزمایشگاه ها الزاما دستیابی بیماران به خدمات مورد نیاز آزمایشگاهی بیشتر می‌گردد. در این راستا یکی از سیاست های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی از بین بردن محدودیت در تاسیس و راه اندازی هر چه بیشتر آزمایشگاه های تشخیص پزشکی بوده است.

در حال حاضر آیین نامه تاسیس آزمایشگاه به گونه ای طراحی نشده است که برای موسسانی که در مناطق مورد نیاز آزمایشگاه تاسیس کنند الویتی در نظر گرفته شود و این مسئله به عامل اصلی محروم ماندن مناطق حاشیه ای از آزمایشگاه های با کیفیت شده است و از طرف دیگر به دلیل تراکم آزمایشگاه در مناطق مرکزی و محدود بودن مشتریان صرفه اقتصادی این سرمایه گذاری افت قابل ملاحظه ای پیدا کرده است.

۲ - عدم اطلاع از امکانات بالقوه آزمون های آزمایشگاهی

یکی دیگر از ابعاد دسترسی به خدمات آزمایشگاهی فقدان دانش تشخیصی این خدمات توسط پزشک معالج است عدم اطلاع پزشکان درخواست کننده از امکانات بالقوه آزمایشگاه بالینی در فرآیند تشخیص و اداره بیماری ها یکی از محدودیت های جدی در دسترس بیماران به این خدمات محسوب می‌گردد. به عبارت دیگر ممکن است یک آزمون آزمایشگاهی قابل انجام در بسیاری از آزمایشگاه ها راه گشای تشخیص بیماری باشد و این در حالی است که پزشک معالج از وجود آن و یا امکانات تشخیصی این آزمون بی اطلاع باشد. فقدان آموزش کلینیکال پاتولوژی در دوره طب عمومی وضعیتی را بوجود آورده است که بسیاری از پزشکان به صورت تجربی و آنهم پس از فارغ التحصیلی با امکانات بالقوه آزمون های آزمایشگاهی آشنا می‌شوند.

۳ - توان مالی خرید خدمات

در حال حاضر مهمترین عامل در عدم دسترسی به خدمات آزمایشگاهی افت شدید توان مالی گیرندگان خدمت به دلیل کاهش سهم سازمان های بیمه گر و افزایش سهم پرداخت مستقیم بیماران است. در حقیقت بر مبنای مصوبات برنامه های پنج ساله توسعه، سهم پرداخت بیماران از خدمات سلامت نباید از ۳۰ درصد تجاوز کند و این در حالی است که به دلیل مبنا قرار دادن تعرفه دولتی توسط سازمان های بیمه گر پایه و عدم تعهد سازمان‌های بیمه گر مکمل در پوشش خدمات آزمایشگاهی سرپایی برای مثال در سال ۸۸ سهم پرداخت بیماران از خدمات آزمایشگاهی به بیش از ۷۳ درصد افزایش یافته است.

مبنا قراردادن تعرفه دولتی توسط سازمان های بیمه گر علاوه بر افزایش سهم پرداخت بیماران باعث شده است که بسیاری از آزمون های تخصصی در آزمایشگاه های بیمارستان های دولتی قابل انجام نباشد.

۴ - شبکه ارجاع نمونه های آزمایشگاهی

یکی از راه های دسترسی آسان مردم به خدمات آزمایشگاهی تخصصی برقراری شبکه ارجاع نمونه های بیماران است بدین معنا که نمونه بیمار در نزدیکترین آزمایشگاه اخذ و سپس تحت شرایط مناسب به آزمایشگاهی تخصصی ارجاع گردد. در حال حاضر کشور ما فاقد یک شبکه ارجاع با استانداردهای مشخص است و آزمایشگاه ها با عقد قرارداد با آزمایشگاهی تخصصی نمونه های خود را ارجاع می‌دهند و تنها نظارت و کنترل بر این سیستم درخواست کپی قرارداد فی مابین توسط ادارات امور آزمایشگاه های دانشگاه ها است. اخیرا آزمایشگاه مرجع سلامت استانداردهای نحوه ارجاع نمونه های آزمایشگاهی را تدوین و ابلاغ کرده است و در صورت استقرار این استانداردها شاهد ارتقا کیفیت در دسترسی بیماران به آزمایشات تخصصی خواهیم بود اما باید در نظر داشت اقداماتی نظیر آنچه در پیش نویس تغییر آیین نامه تاسیس و اداره امور آزمایشگاه ها آمده است نه اقدامی در جهت دسترسی آسان مردم به آزمون های تخصصی بلکه حرکتی برای از میان بردن رقبای متوسط و کوچک توسط آزمایشگاه های بزرگ است.

ب - کیفیت ارائه خدمات

ارزیابی کیفیت ارائه خدمات آزمایشگاهی در ایران به عهده وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی است که در حال حاضر به صورت بازدیدهای دوره ای که کارشناسان ادارات امور آزمایشگاه های دانشگاه های علوم پزشکی سراسر کشور از آزمایشگاه ها به عمل می‌آورند صورت می‌پذیرد هر چند که سازمان های بیمه گر با استدلال تامین منابع مالی آزمایشگاه ها (!) خود را محق به بازرسی و نظارت از آزمایشگاه ها می‌بینند اما کیست که نداند که این سازمان ا نه نقشی در تامین حداقلی منابع مالی مراکز تشخیصی و درمانی دارند و نه واجد سیستم کار آزموده نظارت و ارزیابی کیفی از آزمایشگاه ها هستند!

چک لیست هایی که تاکنون مورد استفاده کارشناسان وزارت بهداشت بوده است با انتظارات گیرندگان خدمت (پزشکان) فاصله زیادی داشته تضمین کننده ارزیابی کیفی آزمایشگاه ها نبوده اند. این چک لیست ها در زمانی خاص توسط کارشناسان وزارت بهداشت با الگو برداشتن از چند نمونه خارجی تهیه شده بود و رفته رفته در طول زمان ارزش ممیزی خود را از دست داده پر کردن این چک لیست بیشتر جنبه تشریفاتی پیدا کرده بود.

در چند سال اخیر آزمایشگاه مرجع سلامت پس از تدوین استانداردهای ملی چک لیست ارزیابی سیستم کیفیت در آزمایشگاه های تشخیص پزشکی را تهیه و تمامی آزمایشگاه ها ملزم به رعایت مفاد آن شده اند. این چک لیست در پانزده زمینه سوالاتی درخصوص نحوه اداره آزمایشگاه مطرح می‌کند که مسئولان فنی موظف به تطبیق آزمایشگاه با این الزامات هستند.

۱ - کارکنان آزمایشگاه
۲ - ایمنی و بهداشت در آزمایشگاه
۳ - تجهیزات آزمایشگاه
۴ - فضا و تاسیسات آزمایشگاه
۵ - فرآیند قبل از انجام آزمایش
۶ - فرآیند انجام آزمایش
۷ - کنترل کیفیت انجام آزمایش
۸ - فرآیند پس از انجام آزمایش
۹ - خرید و انبارش
۱۰ - ارتباط با سایر آزمایشگاه ها
۱۱ - شناسایی و رسیدگی به خطاها و موارد عدم انطباق
۱۲ - مدیریت فن آوری آزمایشگاهی
۱۳ - مدیریت اطلاعات آزمایشگاهی
۱۴ - مدیریت آزمایشگاه های بهداشتی
۱۵ - کارگاه های آموزشی ادارات امور آزمایشگاه ها

در حال حاضر تمامی مسئولان فنی آزمایشگاه های کشور با تکمیل سوالات این چک لیست در مرحله اول به صورت خود اعلامی وضعیت کیفی آزمایشگاه های خود را اعلام نموده اند تا سپس ممیزان آزمایشگاه مرجع سلامت (ممیزان بخش دولتی و ممیزان معرفی شده از طرف انجمن های آزمایشگاهی) نسبت به انطباق وضعیت آزمایشگاه ها با چک لیست اقدام نمایند. یکی از چالش های این طرح عدم وجود مسئولان فنی در بسیاری از آزمایشگاه های مراکز دولتی، تامین اجتماعی و مراکز درمانی نیروهای مسلح است و چالش دیگر ساختار سنتی حاکم بر ادارات امور آزمایشگاه های دانشگاه های علوم پزشکی در نحوه برخورد با ممیزی و اعتباربخشی است.

ج -اصل حفاظت از بیمار

منظور از حفاظت از بیمار یا Patient Safety در نظرگرفتن نفع بیمار در تمامی مراحل درخواست، انجام و صدور جواب آزمایش ها است. در حقیقت این شاخص به میزان مراقبت از بیمار در مقابل ضررهای احتمالی که به او در این فرایند خواهد رسید، می‌پردازد.

حفاظت از بیمار از پنج زاویه قابل بررسی است.

۱ - شناسایی نقاط آسیب رسان

از زمانی که پزشک درخواست آزمایش می‌نماید تا جواب آزمایش برای تشخیص و مراقبت از بیمار صادر می‌گردد، نفع بیمار شرط اولیه این فرآیند به حساب می‌آید و ممکن است در این فرایند آسیبی متوجه بیمار گردد که ضرر آن بیش از ارزش تشخیص آن آزمون آزمایشگاهی باشد. با توجه به نوع آزمون

آزمایشگاهی و تفاوت ارزش تشخیصی هر آزمون نقاطی وجود دارد که هر یک می‌تواند برای بیمار آسیب رسان باشد:

الف – آسیب در زمان نمونه گیری

ب- عدم توان مالی بیمار برای انجام یک آزمون آزمایشگاهی

ج– آسیب ناشی از خطا در فرآیند انجام آزمایش ها

د-احتمال بروز انحراف در مسیر تشخیص به واسطه درخواست آزمون نابجا

هـ - آسیب روانی به بیمار به دلیل اطلاع از جواب آزمایش ناهنجار

۲ – منشور حقوق بیمار

یکی از اصول هر اقدام پزشکی رعایت منشور حقوق بیماران است که در فرآیند درخواست، انجام و صدور جواب آزمایش ها می‌بایست رعایت گردد. هر چند که منشور حقوق بیمار تدوین گردیده است، اما بازنگری مکرر با هدف روزآمدکردن آن و نحوه اطلاع رسانی جهت آگاهی بیماران از حقوق خود یکی از چالش های اصلی این بخش محسوب می‌شود.

۳ – خطاهای آزمایشگاهی

یکی از نقاط آسیب رسان به بیماران پی آمدهای ناشی از خطاهای آزمایشگاهی است. خطاهای آزمایشگاهی از سه طریق می‌تواند برای بیمار آسیب رسان باشد.

الف- ایجاد مسیر تشخیصی و درمانی غلط

ب- عدم دریافت درمان مناسب در زمان مناسب (undertreatment)

ج - دریافت اقدام درمانی نامناسب و نابجا (overtreatment)

۴ – ایجاد نیاز القایی

با توجه به اصل منفعت بیمار در فرآیند درخواست، انجام و صدور جواب آزمایش ها، درخواست آزمایش هایی که ربطی به منفعت بیمار نداشته باشد به نوعی برای او آسیب رسان است. در حال حاضر درصدی از آزمایش ها درخواستی بدلیل حفاظت از پزشک معالج در هنگام بروز خطاهای درمانی و وقوع قصور پزشکی است. به عبارت دیگر ممکن است آزمایش هایی برای بیمار درخواست گردد که هدف آن مبرا نمودن پزشک در زمان وقوع خطای پزشکی باشد و رنج ناشی از انجام آزمایش را بیمار متقبل می‌گردد در حالی که نفع آن به پزشک می‌رسد.

جنبه دیگر ایجاد نیاز القایی سودجویی ناشی از درخواست آزمایشاتی است که در فرآیند تشخیص و مراقبت از بیمار لزومی ندارد. در شرایط بحران مالی مراکز درمانی بواسطه کاهش سهم سازمان های بیمه گر و وابستگی مراکز درمانی به سهم پرداختی بیماران وقوع این جنبه به شدت افزایش یافته است.

د– سرعت ارائه خدمات

خدمات آزمایشگاهی زمانی برای تشخیص و مراقبت از بیماران ارزشمند هستند که در زمان مناسب در اختیار پزشک معالج قرار گیرند. اصطلاح Turn around time به معنای زمان لازم برای ارائه جواب می‌باشد که با توجه به نوع آزمون آزمایشگاهی متفاوت است.

عوامل موثر بر این زمان عبارتند از:

۱ - نوع آزمون آزمایشگاهی

۲ - نوع نمونه مورد نیاز

۳ - روش انجام آزمایش

۴ - تعداد درخواست یک آزمون

۵ - فاصله مرکز ارجاع دهنده با آزمایشگاه انجام دهنده آزمایش

جنبه دیگر سرعت ارائه خدمات در زمان بروز بحران های اجتماعی مانند همه گیری بیماری ها است که در این میان نقش آزمایشگاه های مرجع در سرعت پاسخگویی غیرقابل انکار است و تعلل در ارائه جواب می‌تواند به گسترش بیماری های تهدیدکننده جامعه منجر گردد.

در پایان از سرکار خانم دکتر نوش آفرین صفادل و سرکار خانم دکتر رعنا امینی برای ارائه نقطه نظرات کلیدی در تعیین شاخص های فوق تشکر و قدردانی می‌گردد.

پرولاکتین و چالش های تفسیر آزمایشگاهی آن

دکتر کامبیز مظفری، متخصص آسیب شناسی تشریحی و بالینی- عضو هیات علمی مرکز آموزشی و تحقیقاتی و درمانی قلب شهیدرجایی

جواد جباری، کارشناس ارشد آزمایشگاه

راهنما

در این مقاله در خصوص هورمون پرولاکتین، مبانی فیزیولوژیک و بیوشیمی آن شرح داده شده است و روش های آنالیز، نگهداری نمونه، علل افزایش و کاهش آن و تفسیر هر گروه از نتایج مورد بحث قرار می‌گیرند. ویژه متخصصان آسیب شناسی، بیماری های داخلی، زنان و زایمان ، جراحی مغز و اعصاب، علوم آزمایشگاهی، فوق تخصص غدد اطفال و اعصاب اطفال، پزشکان عمومی ، دکترای حرفه ای علوم آزمایشگاهی، کارشناسان ارشد و کارشناسان علوم آزمایشگاهی

فرد آموزش گیرنده در پایان مطالعه باید قادر باشد:

۱ - تقسیم بندی اتیولوژیک و علایم بالینی هیپرپرولاکتینمی را شرح دهد.

۲ - یافته های آزمایشگاهی، مداخلات آزمون ها و لزوم انجام هر آزمون را ذکر کند.

۳ - نحوه تصمیم گیری درمان در بیماران هیپر پرولاکتینمی را بیان کند.

مقدمه

پرولاکتین (prl) هورمونی پلی پیتیدی است که توسط سلول های لاکتوتروف در غده هیپوفیز تولید می‌شود که در ابتدا به شکل پری پرولاکتین می‌باشد. تنظیم ترشح این هورمون به واسطه عملکرد مهاری دوپامین بوده، فرکانس و دامنه ترشح آن نیز به واسطه محرک های فیزیولوژیک (استرس، غذا خوردن و ورزش) تغییر می‌کند. در مواقع استرس به دلیل افزایش ACTH سطح آن افزایش می‌یابد.

مقادیر بالای این هورمون در خانم ها بعد از بلوغ دیده شده و در حاملگی افزایش فزاینده آن وجود دارد. آدنوم هیپوفیز از علل شایع هیپرپرولاکتینمی است و از علل دیگر آن کم کاری تیروئید را می‌توان نام برد. این آزمون از دسته آزمایش هایی است که در تفسیرشان همواره سردرگمی به وجود می‌آید.

مبانی بیوشیمیایی

پرولاکتین (prl) هورمونی پلی پیتیدی است که توسط سلول های لاکتوتروف در غده هیپوفیز تولید شده، وظیفه آن شروع و تداوم شیردهی است. دارای ۱۹۸ اسید آمینه و ساختاری شبیه به هورمون رشد می‌باشد (وزن مولکولی ۲۳kD). در ابتدا به شکل پری پرولاکتین تولید می‌شود، سپس از قسمت N-Terminal شکسته شده و پرولاکتین ایجاد می‌گردد. شکل اصلی پرولاکتین در گردش خون، مونومر غیر گلیکوزیله می‌باشد. تعداد دیگری از مولکول های پرولاکتین وجود دارند که به نظر می‌آید از ترکیب این هورمون با ایمونوگلوبین حاصل می‌گردند، مانند big prolactin یا Macroprolactin (big –big prolactin). مقادیر مرجع هورمون بین ۱-۲۵ng/mL در خانم ها و ng/ ۱-۲۰mL در آقایان می‌باشد.

مبانی فیزیولوژیک

تنظیم ترشح این هورمون در حالت طبیعی به واسطه عمل مهاری دوپامین مترشحه از هیپوتالاموس است. پرولاکتین ترشح خود را نیز تنظیم می‌کند (short feedback loop).

همانند بسیاری از هورمون های هیپوفیزی ترشح پرولاکتین دارای ریتم سیرکادین بوده، حداکثر مقادیر آن در هنگام خواب و کمترین میزان بین ساعت ۱۰ صبح و هنگام ظهر است.

ترشح ضربانی (pulsatile) آن بگونه ای است که فرکانس و دامنه ترشح نه تنها در طول روز، بلکه به واسطه محرک های فیزیولوژیک (استرس، غذا خوردن و ورزش) تغییر می‌کند.

بنا به دلایل فوق و با توجه به اینکه نیمه عمر آن ۴۷-۲۶ دقیقه است توصیه می‌شود هنگام غربالگری بیماران جهت بررسی هیپرپرولاکتینمی ۳ نمونه به فواصل ۲۰ دقیقه تا نیم ساعت گرفته شود.

می‌توان سه نمونه را جداگانه آزمایش و میانگین را محاسبه نموده و یا می‌توان حجمی یکسان از هر نمونه را در یک نمونه نهایی ادغام و سپس نمونه اخیر را آزمایش نمود.

اثر این هورمون بر روی بافت پستان ایجاد مجاری و فضاهای لبولار و تولید پروتئین های اختصاصی شیر مانند کازئین و گاما لاکتا لبومین است. پرولاکتین به گیرنده های اختصاصی خود در غشاء سلول های هدف اتصال پیدا می‌کند گرچه مکانیسم دقیق عملکرد داخل سلولی آن ناشناخته است.

از سایر عملکردهای آن تاثیر بر سیستم ایمنی، کنترل اسمولالیتی و نقش در متابولیسم نسج چربی زیرجلدی است. بر کربوهیدرات ها، کلسیم و ویتامین D نیز موثر می‌باشد. همچنین در رشد و نمو ریه جنین و استروئیدسازی نقش دارد. با اثر مهاری بر هیپوتالاموس تولید هورمون های آزاد کننده گونادوتروپین ها

(GnRH) را مهار می‌کند. مهار GnRH سبب کاهش FSH و LH از هیپوفیزشده و این مسئله در خانم ها باعث کاهش استروژن و پروژسترون تخمدان ها و ناتوانی در تخمک گذاری و بلوغ فولیکول ها می‌شود. در آقایان کاهش LH , FSH سنتزتستوسترون از بیضه را مهار کرده و اسپرماتوژنز را متوقف می‌کند. به علاوه هیپرپرولاکتینمی تولید آندروژن های آدرنال را تحریک می‌کند و در پاسخ دهی سیستم ایمنی اثر گذار است.

روش های آنالیز

روش های ایمونو رادیومتریک اسی IRMA و روش ELISA جهت سنجش پرولاکتین وجود دارند. در عمل اکثر آزمون های روتین بر پایه روش های اتوماتیک کمی لومینسانس یا فلوروسانس می‌باشند. روش های مختلف جهت حذف عوامل گمراه کننده سنجش کاذب هورمون ایجاد شده است که شامل ایمنواسی به دنبال استخراج با پلی اتیلن گلیکول و اولترا فیلتراسیون توسط سانتریفوژ (centrifugal ultrafiltration) می‌باشد.

نگهداری نمونه

سرم نمونه ارجح برای انجام آزمون است. شرایط خاص برای نگهداری نیاز ندارد و در ۴ درجه سانتی گراد تا ۲۴ ساعت پایدار می‌ماند.

برای نگهداری طولانی مدت نمونه را منجمد می‌کنند. بهترین زمان نمونه گیری ۴-۳ ساعت پس از بیدار شدن فرد از خواب صبحگاهی است، چون استرس و تحرک، ورزش و مصرف پروتئین آن را می‌افزایند، بیمار باید در طول شب ناشتا بوده و استراحت کرده باشد.

علل افزایش پرولاکتین

۱. فیزیولوژیک

خوابیدن، غذا خوردن، درد و استرس (به دلیل افزایش ACTH)، مقاربت جنسی، حاملگی، تحریک سینه ها، شیردهی، بیماری های سیستمیک مانند ضایعات قفسه سینه یا ستون مهره ها در ناحیه توراسیک، کم کاری اولیه یا ثانویه غده تیروئید، نارسایی آدرنال، نارسایی مزمن کلیه و سیروز کبدی .

۲. دارویی

فنوتیازین ها، هالوپریدل، تیوگزانتین ها، بوسپیرون، مهارکننده های منوآمین اکسیداز، فلوکسیتین، آمی تریپتیلین، متوکلوپرامید، داروی ضد فشار خون لابتولول، آلفا متیل دوپا، رزرپین، وراپامیل. سایمتیدین، رانیتیدین، استروژن ها، قرص های ضد بارداری (حین مصرف و یا به دنبال قطع). مشتقات تریاک، هروئین، مورفین و متادون.

۳. پاتولوژیک

پرولاکتینوما (ماکرو یا میکرو آدنوما)، آکرومگالی، فشار یا قطع ساقه هیپوفیز (به دلیل اختلال در تاثیر مهاری دوپامین روی سلول های لاکتوتروف)، ترشح نابجای پرولاکتین توسط تومورهای غیر هیپوفیزی، بیماری تخمدان پلی کیستیک، صرع و موارد ناشناخته.

علل کمبود پرولاکتین

به دلیل نکروز هیپوفیز یا انفارکت این غده و در برخی موارد پسودو هیپوپاراتیروئیدیسم دیده می‌شود. در زنان دچار فقدان کامل آن اختلالات قاعدگی و نازایی یافت می‌شود.

پاتوفیزیولوژی و تفسیر نتیجه آزمایش

در برخی از موارد پرولاکتینوما (تومورمولد پرولاکتین) مقادیر هورمون بسیار بالا است و از آنجا که فقط یک رقت هنگام آزمایش تهیه می‌شود، غلظت های بسیار بالای این ماده نواحی اتصال (Binding site) را در آزمایش اشباع می‌کنند، لذا به طور کاذب نتیجه آزمون پایین گزارش می‌شود. این پدیده بنام hook effect ممکن است باعث تشخیص غلط با بیماری که دچار آدنوم کروموفوب و فاقد ترشح هورمون پرولاکتین است گردد. اگر این احتمال در کار باشد که بیمار دچار توموری بزرگ مولد پرولاکتین باشد توصیه می‌شود که نمونه را به رقت یک صدم رسانده و سپس سنجش انجام شود تا از کاهش کاذب نتیجه جلوگیری شود.

مقادیر بالای پرولاکتین در خانم ها بعد از بلوغ دیده شده و احتمالا به خاطر اثر تحریکی استروژن است. در حاملگی افزایش فزاینده پرولاکتین سرم به گونه ای وجود دارد که در سه ماهه سوم تا ۵۰۰mL/ng می‌رسد که این مسئله به دلیل افزایش تعداد سلول های سازنده هورمون بوده و اندازه غده هیپوفیز به بیش از ۲ برابر می‌رسد.

اگر مادری شیردهی نداشته باشد طی سه هفته پس از زایمان مقادیر هورمون به میزان پایه باز می‌گردد. در مادرانی که شیردهی دارند مقدار پایه پرولاکتین به طور متوسط افزایش داشته و در پاسخ به تحریک سینه مادر به دنبال مکیدن شیر به صورت اپی زودیک افزایش جهشی ترشح دیده می‌شود. بسیاری از حالات فیزیولوژیک و پاتولوژیک و طیف وسیعی از داروها پرولاکتین را افزایش می‌دهند. عوامل فیزیولوژیک و فارماکولوژیک ندرتا این میزان را به بیش از ۲۰۰ng/mL می‌رسانند.

قبلا اشاره شد که هیپرپرولاکتینمی با مهار GnRH اختلال عملکرد جنسی و نازایی در مردان و زنان ایجاد می‌کند. زنان با اختلالات فاز لوتئال، اولیگومنوره یا آمنوره واضح با و یا بدون گالاکتوره مراجعه کرده و مردان با هیپوآندروژنمی، کاهش میل و ناتوانی جنسی.

آدنوم هیپوفیز از علل شایع هیپر پرولاکتینمی است. معمولا میزان افزایش PRL سرم با احتمال وجود تومور هیپوفیز همخوانی دارد به طوری که مقادیر بالاتر از ۲۰۰ng/mL همواره حکایت از پرولاکتینوما دارد. همچنین مقدار پرولاکتین با اندازه تومور همخوانی دارد. در ۴۰-۲۰ درصد از بیماران آکرومگال، هیپرپرولاکتینمی دیده می‌شود که باید به دلیل وجود یک تومور

مخلوط (سلول های لاکتوتروف و سوماتوتروف) بوده و یا به خاطر برداشت اثر مهاری دوپامین از روی ترشح پرولاکتین باشد. همچنین چون هیپرپرولاکتینمی تا ۴۰ درصد بیماران اکرومگال را درگیر می‌کند، اندازه گیری فاکتور رشد شبه انسولینی insulin-like growth factor (IGF-۱) در این بیماران مهم می‌باشد.

از علل دیگر هیپرپرولاکتینمی کم کاری تیروئید است. هورمون آزاد کننده TSH (TRH) نه تنها تحریک کننده ترشح TSH می‌باشد، بلکه ترشح PRL را نیز تحریک می‌کند که توجیه گر هیپرپرولاکتینمی خفیف در هیپوتیروئیدی اولیه یا ثانویه است. درمان با هورمون های تیروئیدی معمولا در این بیماران پرولاکتین را به حد طبیعی باز می‌گرداند. این مسئله حائز اهمیت است که تمام بیماران دچار افزایش غیر عادی PRL از نظر آزمون های تیروئیدی جهت رد هیپوتیروئیدی بررسی شوند.

ندرتا ترشح نابجای هورمون مسئول افزایش PRL است.

اندازه گیری LH- FSH، تستوسترون و استرادیول نیز توصیه می‌شود. در صورتی که اندیکاسیون بالینی وجود داشته باشد هورمون های محور آدرنال نیز باید بررسی شوند. تمامی بیماران باید در ارزیابی خود با MRIو CT از جهت ضایعات ناحیه زین ترکی بررسی شوند.

MRI جزئیات آناتومیک بهتری به جهت مشاهده آدنوم های کوچک فراهم می‌کند. بررسی میدان بینایی ابزاری کلیدی در پایش درمان مبتلایان به تومور پرولاکتینوماست و در افراد با بیماری پایدار باید سالانه انجام شود.

هیپرپرولاکتینمی شایع ترین اختلال محور هیپوتالاموس-هیپوفیز در آندوکرینولوژی بالینی است. در زنان سطح آن با تغییرات ولو جزیی علایم بالینی را ظاهر می‌کند ولی در مردان به دلیل عدم وجود اختلالات عادت ماهانه که حاکی از میکروآدنوم در خانم ها می‌باشد به شکل ماکرو آدنوما با اختلالات میدان بینایی و فشار بر روی کیاسمای اپتیک تظاهر می‌کند. تا ۳۰ درصد از افرادی که آدنوما های بدون علامت بالینی دارند دچار افزایش پرولاکتین هستند.

همانند سایر هورمون های هیپوفیزی آزمون های مهاری یا تحریکی قابل اعتمادی جهت افتراق هیپرپرولاکتینمی تومورال از غیر تومورال وجود ندارد. اگر میزان پرولاکتین در آستانه مرزی باشد باید حداقل ۲ نوبت دیگر نمونه تکرار گردد و دقت شود نمونه گیری صبح هنگام صورت گرفته و به بیمار حداقل هیجان وارد گردد و ضربه یا تحریک سینه ها صورت نگرفته باشد. همچنین داروهای محرک ترشح پرولاکتین مصرف نشده باشند. از آنجا که تمامی فرم های هورمون فوق با آزمون های ایمونواسی قابل سنجش هستند، می‌توانند سبب افزایش کاذب پرولاکتین در بیمارانی شوند که افزایش پاتولوژیک این هورمون در آنها با MRI و CT تائید نمی‌شود، مانند big prolactin یا Macroprolactin.

از آنجا که ۵۰ درصد تومورها آنقدر کوچک هستند که با روش های نورورادیولوژیک یافت نمی‌شوند، افتراق بین تومورهای کوچک هیپوفیزی، هیپرپلازی سلولی و هیپر پرولاکتینمی ایدیوپاتیک بدون عمل جراحی میسر نمی‌شود.

پسودو پرولاکتینوماها تومورهای بزرگ غیرترشحی هستند که ساقه هیپوفیز را فشرده و ترشح دوپامین از هیپوتالاموس را مختل کرده و افزایش متوسط سطح پرولاکتین را سبب می‌شوند. هر ضایعه ای که در زین ترکی و یا ناحیه پاراسلار به ساقه هیپوفیز فشار آورد، ترشح تونیک دوپامین را مختل می‌کند، پس مهار ترشح پرولاکتین برداشته می‌شود.

ماکرو آدنوماها با سطح سرمی بالاتراز ۱۰۰۰ng/ml تظاهر می‌کنند. در درمان ماکرو آدنوما (که از ۱۰ میلی متر بزرگ می‌باشد) درمان طبی جواب می‌دهد ولی پسودوپرولاکتینوما به درمان طبی جواب نمی‌دهد. سطح پرولاکتین با داروی بروموکریپتین کاهش می‌یابد ولی پسودو پرولاکتینوما به رشد خود ادامه می‌دهد. در بیمارانی که ماکرو آدنوم با PRL کمتر از ۵۰۰ng/ml دارند احتمال پسودو پرولاکتینوما وجود داشته و در مقادیر بالای ۱۰۰۰ng/ml تومور واقعی PRL ساز وجود دارد. مقادیر بین ۱۰۰۰-۵۰۰ ng/ml بر اساس مقتضیات فردی (به تناسب هر مورد) قضاوت می‌شود.

ما کرو پرولاکتین و نحوه رویکرد به آن

همانطورکه در ابتدای بحث اشاره شد، نوعی از پرولاکتین مونومریک با IgG ایجاد کمپلکس نموده که مولکولی با وزن بیش از صد هزار کیلو دالتون حاصل می‌شود.

وقتی افزایش پرولاکتین سرم بیشتر به دلیل حضور این ماده باشد ، ماکروپرولاکتینمی اطلاق می‌شود.

این واژه سال ها ست شناخته شده و در مواردی به کار می‌آید که هیپرپرولاکتینمی بدون تظاهرات بالینی یا هر نوع یافته رادیولوژیک باشد. این وضعیت در هر دو جنس و نیز در کودکان به چشم می‌خورد. همچنین به خاطر اتصال آنتی بادی های خاص در هنگام حاملگی نیز دیده می‌شود.

شیوع ماکروپرولاکتینمی در بیماران دچار هیپر پرولاکتینمی ۴۲ تا۱۸ درصد می‌باشد.

اینکه آیا ماکروپرولاکتین از نظر بیولوژیک دارای فعالیت می‌باشد مورد تردید است.

کمپلکس های بزرگ این ماده توانایی اتصال به گیرنده‌های سلولی را ندارند زیرا که امکان گذشتن از اندوتلیوم عروق و رسیدن به نسوج در اینها محدود می‌باشد.

گرچه بسیاری از بیماران با ماکروپرولاکتینمی فاقد علایم بالینی هستند، ولی تا میزان ۱/۳ از این ها ممکن است دچار علایم آمنوره و نازایی باشند چرا که حضور ماکرو پرولاکتین همواره رد کننده آدنوم هیپوفیز نمی‌باشد. البته در اکثر بیماران بدون علامت دارای ماکرو پرولاکتین، یافته های رادیولوژیک طبیعی است.

روش ژل فیلتراسیون که روشی وقت گیر و پر هزینه است، در جدا سازی ماکرو پرولاکتین روتین نمی‌باشد بلکه استفاده از پلی اتیلن گلیکول (PEG) سبب شده ماکرو پرولاکتین در لوله آزمایش رسوب کند و در تکرار آزمایش، مقدار پرولاکتین در مایع رویی کمتر از آزمایش اولیه با سرم رسوب نیافته باشد.

این روش ساده و ارزان بوده ولی اختصاصی نیست. اگر پس از رسوب با PEG در سرم مقدار پرولاکتین بیش از ۶۰ درصد میزان اولیه باشد علت هیپرپرولاکتینمی بیشتر وجود پرولاکتین مونومریک است، در صورتی که اگر با تکرار این آزمایش بر روی مایع روی رسوب مقادیر کمتر از ۴۰درصد پرولاکتین اولیه به دست آید، ماده رسوب شده بیشتر ماکرو پرولاکتین می‌باشد.

در بیمار هیپرپرولاکتینمی بدون علامت در صورت اثبات وجود ماکرو پرولاکتینمی نیاز به بررسی بیشتر با MRI وجود ندارد.

ماکرو پرولاکتین در سرم پایدارتر از پرولاکتین است و ممکن است در اثر کهنه بودن نمونه به صورت کاذب باعث بالا بودن نتیجه پرولاکتین شود.

نتیجه گیری

پرولاکتین (prl) هورمونی پلی پیتیدی است که توسط سلول های لاکتوتروف در غده هیپوفیز تولید شده ، با ساختاری شبیه به هورمون رشد. تنظیم ترشح این هورمون در حالت طبیعی به واسطه عمل مهاری دوپامین است. با توجه به اینکه نیمه عمر آن ۴۷-۲۶ دقیقه است توصیه می‌شود هنگام غربالگری بیماران جهت بررسی هیپرپرولاکتینمی۳ نمونه به فواصل ۲۰ دقیقه تا نیم ساعت گرفته شود.

اثر این هورمون بر روی بافت پستان ایجاد مجاری و فضاهای لبولار و تولید پروتئین های اختصاصی شیر مانند کازئین و گاما لاکتا لبومین است. پرولاکتین به گیرنده های اختصاصی خود در غشا سلول های هدف اتصال پیدا می‌کند گرچه مکانیسم دقیق عملکرد داخل سلولی آن ناشناخته است.

هیپرپرولاکتینمی با اختلال عملکرد جنسی و نازایی در مردان و زنان تظاهر می‌کند. زنان با اختلالات فاز لوتئال، اولیگومنوره یا آمنوره واضح با و یا بدون گالاکتوره مراجعه کرده و مردان با هیپوآندروژنمی، کاهش میل و ناتوانی جنسی. آدنوم هیپوفیز از علل شایع هیپر پرولاکتینمی است. از علل دیگر هیپرپرولاکتینمی کم کاری تیروئید است و ندرتا ترشح نابجای هورمون مسئول افزایش PRL است.

وقتی افزایش پرولاکتین سرم بیشتر به دلیل حضور این ماده باشد، ماکروپرولاکتینمی اطلاق می‌شود.

شیوع ماکروپرولاکتینمی در بیماران دچار هیپر پرولاکتینمی ۱۸ تا۴۲درصد می‌باشد.

اینکه آیا ماکروپرولاکتین از نظر بیولوژیک دارای فعالیت می‌باشد مورد تردید است.

خلاصه

پرولاکتین در غده هیپوفیز تولید شده، مقادیر بالای این هورمون در خانم ها بعد از بلوغ دیده شده و در حاملگی افزایش فزاینده آن وجود دارد. آدنوم هیپوفیز از علل شایع هیپر پرولاکتینمی است و از علل دیگر آن کم کاری تیروئید را می‌توان نام برد. این آزمون از دسته آزمایش هایی است که در تفسیرشان همواره سردرگمی به وجود می‌آید. روش های ایمونو رادیومتریک اسی IRMA و روش ELISA جهت سنجش پرولاکتین وجود دارند.

در عمل اکثر آزمون های روتین بر پایه روش های اتوماتیک کمی لومینسانس یا فلوروسانس می‌باشند.

سرم نمونه ارجح برای انجام آزمون است. شرایط خاص برای نگهداری نیاز ندارد و در ۴ درجه سانتی گراد تا ۲۴ ساعت پایدار می‌ماند.

References:

1- Henry JB, Clinical diagnosis & management by laboratory methods , 21st ed Philadelphia, WB Saunders Co. 2007

2- Burtis Carl A, Ashwood Edward R , Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry ,6th ed Philadelphia, WB Saunders Co. 2007

3- www.labtestsonline.org/understanding/analytes/prolactin/test.html

4- www.southend.nhs.uk/pathologyhandbook/test/macroprolactin.html

5- http://jcem.endojournals.org:The Macropr olac tin Problem

پیام تسلیت

همکار محترم جناب آقای دکتر فرشید علیاری

غم از دست دادن مادر گرامیتان را به شما و خانواده محترم تسلیت عرض نموده و بقای عمر شما و بازماندگان را از درگاه خداوند بزرگ خواستاریم .

هیات مدیره انجمن آسیب شناسی ایران

۱ - ساختمان هورمون پرولاکتین بیشتر شبیه کدام یک از هورمون های ذیل است؟

الف) TSH ب) GH ج) LH د) GnRH

۲ - تمامی مطالب ذیل در خصوص پرولاکتین صحیح می باشند به جز؟

الف) ابتدا به صورت پری پرولاکتین تولید می شود

ب) فرم اصلی آن در خون بشکل منومریک می باشد

ج) ماکرو پرولاکتین در خون شایع ترین فرم هورمون است

د) مقدار مرجع آن در خانم ها اندکی بیش از آقایان است

۳ - هنگام غربالگری بیماران جهت هیپر پرولاکتینمی چه روشی اتخاذ می شود؟

الف) یک نوبت نمونه گیری صبحگاهی کافی است

ب) سه نمونه به فاصله نیم ساعت لازم است

ج) بیشترین میزان آن در سرم قبل از ظهر است

د) حداقل میزان هورمون در زمان خواب است

۴ -در خصوص افزایش پرولاکتین همگی صحیح اند به جز ؟

الف) مهار GnRH و کاهش FSH و LH

ب) مهار آندروژن های آدرنال

ج) کاهش استروژن و پروژسترون در خانم ها

د) توقف اسپرماتوژنز در آقایان

۵ - همگی موارد سبب افزایش پرولاکتین می شوند به جز؟

الف) هیپوتیروئیدی ب) نارسایی آدرنال ج) نارسایی کلیه د) پسودو هیپوپاراتیروئیدی

۶ - درفرد دچار هیپرپرولاکتینمی اگر آزمون آزمایشگاهی دچار پدیده hook effect گردد با کدام تشخیص اشتباه می شود؟

الف) اکرومگالی ب) آدنوم کروموفوب ج) هیپوتیروئیدی د) هیپرپلازی هیپوفیزی

۷ - در طی حاملگی تا چه میزان سطح پرولاکتین سرم طبیعی است؟

الف) ۲۵ ng/ml ب) ۲۰۰ ng/ml ج) ۵۰۰ ng/ml د) ۱۰۰۰ ng/ml

۸ - اگر در بررسی پرولاکتین با لا به اکرومگالی شک کنیم کدام آنالیت سنجش می شود؟

الف) IGF-۱ ب) TRH ج) GnRH د) ACTH

۹ - اگر میزان افزایش پرولاکتین در حد مرز(borderline) باشد ؟

الف) یکبار دیگر نمونه سرم تصادفی می گیریم

ب) با دو نمونه صبحگاهی آزمایش تکرار می شود

ج) یک نمونه صبحگاهی و یک نمونه بعد از ظهر گرفته شود

د) بیمار جهت بررسی با CT یا MRI ارجاع می گردد

۱۰ - همگی در مورد پرولاکتین صحیح هستند به جز؟

الف) پسودو پرولاکتینوما به درمان طبی پاسخ می دهد

ب) ماکرو آدنوم با سطح پرولاکتین بیش از ۱۰۰۰ ng/ml تومور واقعی مولد پرولاکتین است

ج) ماکرو آدنوم با سایز بیش از ۱۰ mm به دارو پاسخ می دهد

د) ماکرو پرولاکتین سبب افزایش سطح پرولاکتین می شود

پرسش های مربوط به مقاله خودآموزی « پرولاکتین وچالش های تفسیر آزمایشگاهی آن »

بسمه تعالی

شماره: ۶/۴۸۹۵۵۰آ
تاریخ: ۸۸/۱۰/۱۴

وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی
معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی
مجوز تخصیص امتیاز آموزش مداوم به شرکت‌کنندگان در برنامه‌های خودآموزی

سلام علیکم ؛

احتراماً، بازگشت به نامه شماره ۳۴۴۲/پ/۸۸ مورخ ۸۸/۰۹/۲۸ در مورد تخصیص امتیاز به مقاله « **پرولاکتین و چالش های تفسیر آزمایشگاهی آن**» باستحضار میرساند که اعطای ۱ امتیاز متخصصان آسیب شناسی، بیماری های داخلی، زنان و زایمان، جراحی مغز و اعصاب، علوم آزمایشگاهی، فوق تخصص غدد اطفال و اعصاب اطفال، پزشکان عمومی، دکترای حرفه ای علوم آزمایشگاهی، کارشناسان ارشد و کارشناسان علوم آزمایشگاهی به عنوان شرکت در برنامه خودآموزی (موضوع نوع پنجم بند ۵ ماده ۳ ضوابط نحوه اجرای برنامه‌ها) مورد تایید می‌باشد.

این مجوز از زمان صدور بمدت یکسال اعتبار دارد .

کد برنامه : ۵۱۰۰۰۵۰۱ **کد نشریه : ۱۱۵۵۳**

دکتر مرتضی خوانین زاده
مدیرکل آموزش مداوم جامعه پزشکی

بسمه تعالی
وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی
معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی

فرم ثبت نام در برنامه خودآموزی

عنوان مقاله : نام نشریه :

نام خانوادگی : نام : نام پدر : شماره شناسنامه : صادره از :

تاریخ تولد : جنس : مرد ☐ زن ☐

محل فعالیت : استان : شهرستان : بخش : روستا :

نوع فعالیت : هیات علمی ☐ آزاد ☐ رسمی ☐ پیمانی ☐ قراردادی ☐ طرح ☐ سایر ☐

مقطع آخرین مدرک تحصیلی و سال اخذ مدرک :

رشته تحصیلی در مقاطع : لیسانس : فوق لیسانس : دکترا : تخصص : فوق تخصص :

آدرس دقیق پستی : کدپستی : شماره تلفن :

امضاء ، شماره نظام پزشکی و مهر متقاضی : تاریخ تکمیل و ارسال فرم :

امضاء و مهر مسئول ثبت‌نام

پاسخنامه

(حرف گزینه صحیح را در جای خالی بنویسید)

سؤال	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
پاسخ										

همکاران محترم لازم است مبلغ ۲۵۰۰۰ ریال برای پزشکان و ۱۵۰۰۰ ریال برای کارشناسان به حساب شماره ۱-۶۵۹۶۹۹۳-۸۵۰-۱۳۴ بانک اقتصاد نوین به نام انجمن آسیب شناسی ایران واریز نموده و کپی آن را همراه با این فرم به آدرس دفتر نشریه ارسال نمایید.

سه عنوان پیشنهادی خود را برای ارائه مقالات خودآموزی ذکر نمایید:

فرم نظرسنجی

خواهشمند است نظر خود را با گذاردن علامت (*) در زیر گزینه مربوطه اعلام نمایید.	کاملاً موافقم	تاحدی موافقم	تاحدی مخالفم	کاملاً مخالفم	نظری ندارم
۱-محتوای مقاله براساس منابع جدید علمی ارائه شده است. ۲-محتوای مقاله با نیازهای حرفه‌ای من تناسب داشته است. ۳-محتوای مقاله در جهت تحقق اهداف آموزشی نوشته شده است. ۴-در نگارش مقاله شیوایی و سهولت بیان در انتال مفاهیم رعایت شده است.					

قابل توجه شرکت‌کنندگان در برنامه خودآموزی :

شرکت‌کنندگان در برنامه خودآموزی لازم است فرم ثبت نام را بطور کامل تکمیل و به مهر نظام‌پزشکی ممهور نمایند و پس از مطالعه مقاله خودآموزی و پاسخگویی به سوالات پرسشنامه و اعلام نظر خود درخصوص مقاله مطالعه شده در فرم نظرخواهی نسبت به ارسال اصل هر سه نسخه فرم تکمیل شده حداکثر تا ۸۹/۱۰/۱۴ به آدرس میدان توحید، خیابان توحید، خیابان شهید طوسی (شباهنگ) ، نرسیده به خیابان دکتر قریب ، پلاک۶۳ (۷۷ قدیم) ، انجمن آسیب‌شناسی ، دفتر نشریه اقدام نمایند تا در صورت پاسخگویی صحیح به حداقل ۷۰ ٪ از سوالات مقاله ، گواهینامه شرکت در برنامه خودآموزی صادر و به آدرس مندرج در فرم ثبت نام ارسال گردد .

سندروم آنتی‌فسفولیپید

دکتر محمدحسین قینی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شاهد

مقدمه

از لحاظ تاریخی اولین آنتی‌بادی ضد فسفولیپید که شناخته شد، یک آنتی‌بادی فیکس کننده کمپلمان بود که بر علیه عصاره به دست آمده از قلب حساسیت داشت و دست بر قضا در سرم بیماران مبتلا به سیفلیس وجود داشت. با توجه به تاریخ شناسایی این آنتی‌بادی در سال ۱۹۰۶، اکنون بیش از یک صد سال است که از پدیده آنتی‌بادی ضد فسفولیپید گذشته و در طی این مدت هم انواع متعدد و متنوعی از این آنتی‌بادی شناسایی شده و هم شناخت از نحوه اثرات پاتوفیزیولوژیک و بالینی آن‌ها تا حد زیادی کامل شده است.

آنتی‌ژن مسئول در عصاره قلب گاو، کاردیولیپین است که فسفولیپید میتوکندریال است و آنتی بادی ضد آن، یکی از معمولترین آزمون‌های تشخیصی در بحث سرولوژی سیفلیس است که با عنوان VDRL شناخته میشود. در سال ۱۹۸۳، با پدید آمدن روش‌های تشخیصی ایمونواسی، تشخیصی آنتی کاردیولیپین هم از حساسیت بالایی برخوردار شد؛ به نحوی که دقت تشخیصی با روش الایزا، چند صد برابر آزمون معمول VDRL است. از قبل هم در بررسی‌های اپیدمیولوژیک مشخص شده بود که در بسیاری از مبتلایان به بیماری لوپوس، بدون ابتلا به سیفلیس هم VDRL مثبت کاذب میشود. اهمیت این یافته در حدی بود که که این آزمون برای شناسایی و تشخیص لوپوس حائز ارزش شناخته شد.

در ابتدای دهه ۹۰ میلادی مشخص شد که بعضی آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین، در اصل بر علیه بتادوگلیکوپروتئین یک بوده که به کاردیولیپین متصل می‌شود. جالب این‌که این ویژگی در مبتلایان به سندروم آنتی فسفولیپید و لوپوس دیده می‌شود و هیچ‌گاه در بیماری سیفلیس یا سایر عوارض عفونی رخ نمی‌دهد؛ به عبارت دیگر آنتی‌بادی‌های بیماری سیفلیس به طور مستقیم بر علیه کاردیولیپین بوده و ارتباطی با پروتئین متصل به آن ندارند. این یافته ، سر نخی بود که نشان داد آنتی بادی های ضد فسفولیپید که تا کنون با این نام شناخته می‌شدند، خود به زیر گروه‌هایی تقسیم می شوند که بعضا از لحاظ ویژگی‌ها و نتایج بالینی با هم تفاوت دارند.

شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید

در حال حاضر و به صورت روتین، شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید بر سه گروه زیر متمرکز می‌باشد:

آنتی‌کواگولان لوپوسی، آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین و آنتی‌بادی ضد بتادوگلیکوپروتئین یک برای تشخیص دسته اول، در اصل از آزمون‌های انعقادی و تغییرات زمانی آنها که در واقع اثر بیولوژیک آنتی کواگولان لوپوس است، استفاده و برای دو گروه دیگر، از ایمونواسی با توجه به آنتی‌ژن مربوطه استفاده می‌شود. باید در نظر داشت که گاه آنتی‌بادی میتواند همزمان در گروه یک و دو یا گروه یک و سه باشد؛ گرچه معمولا از هم مستقل میباشند. در مورد گروه سوم که آنتی‌بادی ضد بتادوگلیکوپروتئین یک می‌باشد، نیازی به حضور کاردیولیپین نیست و چنانچه به هر فسفولیپید آنیونیک دیگری هم متصل شود، باز هم اتصال صورت می‌گیرد؛ اما چنانچه پروتیئن به فسفولیپید با بار الکتریکی خنثی شود، واکنش ایمنی ضعیف می‌شود.

نکته مهم این که گرچه هر سه گروه آنتی‌بادی فوق برای تشخیص سندروم آنتی‌فسفولیپید به کار می‌روند، آنتی‌کواگولان لوپوسی اختصاصیت بیشتری نسبت به بقیه داشته و بر عکس حساسیت دو گروه دیگر بیش از آنتی کواگولان لوپوسی است. طبعا اختصاصیت آزمون با افزایش تیتر آنتی بادی بالا رفته و کلا در خانواده IgG بیش از IgM است. معمولا برای شناسایی سندروم از تمامی آزمونها استفاده می‌شود.

شناسایی آنتی‌کواگولان لوپوسی در چند مرحله صورت می‌گیرد. در قدم اول، می‌بایست حداقل یکی از آزمون‌های انعقادی که وابسه به فسفولیپید است (شامل PTT، PT، آزمون کائولن و آزمون راسل) مختل باشد و افزایش زمان نشان دهد. توصیه می‌شود برای شناسایی موارد خفیف سندروم، با رقیق کردن آزمون‌ها، غلظت فسفولیپید موجود را کاهش داد تا امکان بروز اثر آنتی‌بادی از نوع آنتی‌کواگولان لوپوسی افزایش یابد. در مرحله بعد، می-بایست ثابت شود که آزمون مختل شده در قدم نخست، با وجود افزودن پلاسمای بیمار، با زهم طبیعی نمی‌شود. در مرحله سوم، بهبود و یا حتی تصحیح نتایج آزمون مختل شده با افزودن پلاکت یا فسفولیپید به پلاسمای بیمار است که در واقع اثر رقابتی آنتی کواگولان لوپوسی را بر ضد فسفولیپید نشان می‌دهد. گرچه در پایان این سه مرحله، عملا وجود آنتی‌کواگولان نشان داده شده، ولی برای اثبات قطعی آن، باید طبیعی بودن فاکتورهای انعقادی و عدم وجود مهارکننده‌های ضد آن هم مشخص گردد که در این حال ، تشخیص آنتی‌کواگولان صد در صد است.

برای شناسایی دو گروه دیگر آنتی‌بادی‌ها، از الایزا استفاده می‌شود؛ چنانچه قبلا هم ذکر شد، آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین

در مبتلایان به سندروم آنتی‌فسفولیپید (بر خلاف بیماری‌های عفونی)، وابسته به بتادوگلیکوپروتئین یک می‌باشد.

آنتی‌کواگولان لوپوسی، در لوله آزمایش اثر ضد انعقادی دارد؛ ولی در بدن، به طور کاملا معکوس، اثر ترومبوتیک دارد. در مورد مکانیسم این اثر، فرضیات متعددی وجود دارد. کلا به نظر می‌رسد که این آنتی‌بادی‌ها اثرات متنوعی از تحریک انعقاد و مهار انعقاد دارند که البته اثرات انعقادی آن در مجموع بیشتر و قوی‌تر است. از جمله اثرات انعقادی آنتی بادی‌های ضد فسفولیپیدی، مهار پروتئین C، تقویت اثر عامل بافتی، فعال کردن سلولهای آندوتلیال و مهار اثر ضد انعقادی بتادوگلیکوپروتئین یک است. در کنار این‌ها، اثرات ضد انعقادی مهار عوامل نه و ده و ترومبین هم دیده میشود.

عدم وجود فسفولیپیدهای آنیونیک بر روی سطح و غشا سلول، نشان می‌دهد که این آنتی‌بادی‌ها بر روی سلول طبیعی تا زمانی که اختلال غشایی پیدا نکرده، اثری ندارند. اما بعد از تغییر کارکرد سلولها (مانند فعال شـدن پلاکـت‌ها) یا آسـیب غشایی (مانند آپوپتوز) فعالیت بیولوژیک آنتی بادی‌ها دیده می‌شود.

نکته دیگر در مورد شناسایی آنتی‌کواگولان لوپوسی، طبیعی ماندن آزمون های انعقادی مستقل از فسفولیپید مثل آزمون Ecarin است که به عنوان یک آزمون تائیدی می‌توان از آن استفاده نمود.

خصوصیات بالینی و تشخیص سندروم آنتی‌فسفولیپید

بنابر پروتکل فعلی برای تشخیص سندروم آنتی‌فسفولیپید، برای اثبات این عارضه می‌بایست پایه بالینی و آزمایشگاهی آن رعایت شود. وجود حداقل یک معیار از این دو پایه برای تشخیص الزامی است. در قسمت آزمایشگاهی، وجود حداقل یکی از دو گروه آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین یا آنتی کواگولان لوپوسی لازم است. به طور کلاسیک، باید آزمون تشخیصی در حداقل دو بار به فاصله زمانی ۶ هفته مثبت شود. جالب اینکه آنتی‌بادی ضد بتادوگلیکوپروتئین یک، با وجودی که از لحاظ اثرات بیولوژیک حتی قوی‌تر از دو گروه دیگر است؛ با این وجود در حال حاضر به تنهایی مثبت شدن پایه آزمایشگاهی تشخیص سندروم آنتی‌فسفولیپید کفایت نمی‌کند.

در قسمت بالینی، وجود حداقل یکی از دو یافته ترومبوزهای عروقی یا عوارض حاملگی ضرورت دارد. ترومبوزهای رگی میبایست به صورت حوادث بالینی در هر یک از قسمتهای شریان، ورید یا عروق کوچک باشد که در هر ارگان یا بافتی روی دهد، قابل قبول است. عوارض حاملگی به صورت حداقل یک سقط جنین به ظاهر سالم بعد از ۱۰ هفته حاملگی یا حداقل یک زایمان زودرس قبل هفته ۳۴ و یا حداقل سه سقط خود به خودی قبل از هفته دهم حاملگی است.

از لحاظ همراهی سندروم آنتی فسفولیپید با سایر بیماری‌ها، شایع‌ترین مورد لوپوس سیستمیک بوده و پس از آن آرتریت روماتوئید است. همراهی سایر بیماری‌های روماتولوژیک با آنتی فسفولیپید مورد بحث و اختلاف نظر است. از لحاظ اپیدمیولوژی ، شیوع آنتی‌بادی‌های گروه یک و دو (لوپوس آنتی‌کواگولان و آنتی‌کاردیولیپین) در جمعیت طبیعی جوان ، یک تا پنج درصد است. با افزایش سن و ابتلا به بیماری‌های مزمن، این آمار رو به افزایش می‌گذارد. بالاترین درصد در مبتلایان به لوپوس دیده می‌شود که حدود ۳۰-۱۵ درصد آنتی‌بادی ضد فسفولیپید دارند. علاوه بر این اختلاف آماری، به نظر می‌رسد که خطر این آنتی‌بادی‌ها در مبتلایان به لوپوس ، به مراتب بیشتر از افراد طبیعی است. دیده شده که ۷۰-۵۰ درصد از بیماران لوپوسی که آنتی‌بادی ضد فسفولیپید دارند، ظرف ۲۰ سال به عوارض و علایم بالینی ناشی از آن دچار می‌شوند.

باید در نظر داشت که مبتلایان به سندروم آنتی‌فسفولیپید بیش از افراد طبیعی در خطر پدیده ترومبوآمبولی هستند و چنانچه فاکتورهای دیگر نظیر هموسیستینمی، بیماریهای میلوپرولیفراتیو، عدم تحرک، آسیب‌های عروقی یا مصرف داروهایی مثل قرص‌های ضد بارداری وجود داشته باشد، این خطر بسیار بیشتر می‌شود. از طرف دیگر، گاه سندروم آنتی‌فسفولیپید منجر به عوارضی چون سندروم نفروتیک می‌شود که خود به طور مستقل خطر ترومبوز را بالا میبرند.

چنانچه گفته شد ترومبوز در مبتلایان به سندروم آنتی‌فسفولیپید، در هر کجای سیستم عروقی امکان دارد. شایع‌ترین حالت، ترومبوز وریدهای عمقی اندام تحتانی است که تا نیمی از موارد را شامل می‌شود. نیمی از موارد فوق همراه با آمبولی ریه میباشند. خوشبختانه ترومبوز شریانی شیوع کمتری دارد که شایع‌ترین محل آن نیز مغز می باشد و با سکته مغزی و حملات ایسکمیک گذرا مشخص می‌شود. گرفتاری شریان‌های کرونر، زیر تر قوه، کلیه و چشم در رتبه‌های بعدی است.

محل دیگر ترومبوز، دریچه‌های قلبی به صورت لیبمن ساکس است که در اکوکاردیوگرافی دقیق تا دو سوم مبتلایان چنین چیزی را نشان داده‌اند. ترومبوز در مویرگ‌ها و عروق کوچک به صورت میکروآنژیوپاتی، مشابه بیماری‌های همولیتیک اورمیک اطفال و ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورای بالغین است که معمولا سیر مزمن داشته و باعث از دست رفتن تدریجی کارکرد عضوهایی نظیر کلیه همراه می‌شود.

سایر یافته‌های بالینی در سندروم آنتی‌فسفولیپید، شامل ترومبوسیتوپنی (۵۰-۴۰ درصد موارد) و آنمی‌همولیتیک (تا ۲۰درصد موارد) می‌باشد. تغییرات رنگ پوست در اندامها به صورت Livedo reticularis ، گرچه تنها در ۲۰-۱۰ درصد موارد دیده می‌شود ولی اهمیت زیادی از لحاظ مشکوک شدن به این سندروم دارد.

References :

- Levine M.D , et al : N Eng J Med 2002 Vol 346, 752762-.
- Greaves M. , et al : Br J Hematol 2000 109, 704-710 .
- Jennings T. , et al : Br J Hematol 2002 119 ,

تازه های پاتولوژی

دکتر فرحناز بیداری زره پوش، متخصص آسیب شناسی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر سید محمدجلیلی، دکتر محمد خبازیان

بررسی ارتباط بین سطح سرمی BLYS/BAFF و نتیجه عفونت با هپاتیت C

محرک سلول های B و یا فعال کننده سلول های B B-lymphocyte stimulator/B activating factor (BLyS/BAFF) سیتوکینی از نوع فاکتور نکروز دهنده تومر است که نقش مهمی در ایجاد و حفظ این سلول ها دارد. تولید این فاکتور تحت تأثیر اینترفرون گاما و اینترلوکین ۱۰ و توسط ماکروفاژها می باشد.

عفونت با HCV به جز در موارد اندکی که بهبود خود به خودی دارد در ۵۰ تا ۸۰ درصد موارد به بیماری مزمن می انجامد. مطالعات مختلفی برای پیش بینی نتیجه نهایی این عفونت انجام گرفته اما هیچ فاکتوری که ارزش پروگنوستیک داشته باشد هنوز یافت نگردیده است. در این مطالعه سطح سرمی BLYS/BAFF در ۲۸ بیمار مبتلا به عفونت حاد در مدت ۷ ماه بررسی گردیده و با سطح آن در سرم ۸۶ مورد عفونت مزمن هپاتیت C و ۲۵ مورد افراد سالم مقایسه گردیده است.

دیده شد که در فاز حاد عفونت سطح سرمی BLYS/BAFF در مقایسه با فاز مزمن و یا خون دهندگان سالم بالاتر بود. همچنین سطح بالاتر این فاکتور در حین عفونت حاد احتمال ازمان بیماری را افزایش می دهد.

مورد دیگری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت ارتباط بین این فاکتور و نمای هیستولوژیک کبد (برای مثال مرحله التهاب، درجه فیبروز و یا استاتوز) بود. آنچه که در این بررسی دیده شد این بود که بر خلاف آنچه در مطالعه Toubi و همکاران مطرح گردیده است ارتباط معنی داری بین این دو فاکتور وجود ندارد که این مسئله نیاز به بررسی های بیشتر را مطرح می کند.

همچنین در مقایسه بین فاکتورهای ALT، بیلیروبین HCV RNA، سطح سرمی BLYS/BAFF ارتباط بیشتری با مزمن شدن بیماری نشان می دهد.

نکته دیگر اینکه در گروه اندکی که بهبود خود به خودی داشتند سطح پائین تری از این نشانگر در مقایسه با مبتلایان به عفونت حاد یافت شد.

در طی درمان با ریباویرین به همراه اینترفرون سطح BLYS/BAFF افزایش چشمگیری داشت و به سطح آن قبل از شروع درمان بازگشت که تأییدی است بر نقش اینترفرون در افزایش سطح این فاکتور که در مطالعات قبلی پیشنهاد شده بود.

Reference :

J Viral Hepat. 2009;16(6):397405-

آزمون خونی جایگزین روش های تهاجمی تشخیص سرطان های گوارش

دو آزمون خونی که ذیلا بررسی می شود در پانزدهمین کنگره اروپایی به عنوان روش های مقرون به صرفه، ساده و غیر تهاجمی تشخیص سرطان های گوارش مطرح شوند و مورد توجه قرار گرفتند.

SYNE1 و FOXE1 :

این آزمون ها بر اساس متیلاسیون بوده و توسط دانشمندان بلژیکی ارائه شده اند. محققان نشان داده اند که متیلاسیون DNA در تنظیم تظاهر پروتئین سلولی موثر است و متیلاسیون ژن های کلیدی می تواند در مرحله القاء و پرولیفراسیون سلول نقش داشته باشد.

محققان دو سری نمونه خونی از ۱۲۴ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال و ۴۴۴ نمونه کنترل را جمع آوری کردند. جداسازی DNA و روش های تبدیل بی سولفیت سبب حصول ۴۰ درصد DNA ورودی گردید. سپس تکرار SYNE1 و FOXE1 در تمام مراحل بیماری سرطان کولورکتال مشاهده گردید.

این آزمایش ها مجددا به صورت کوهورت بر روی ۶۹ بیمار و ۲۴۲ مورد کنترل تکرار شد که نشان دهنده حساسیت ۵۸ ٪ و اختصاصیت ۹۱ ٪ این دو نشانگر بودند که در صورت دریافت پلاسما بیش از ۳/۳ میلی لیتر، این حساسیت تا ۷۷ ٪ افزایش پیدا می کرد.

بر اساس این نتایج محققان تصمیم گرفتند که بررسی گسترده تری که شامل حداقل ۷ هزار مورد باشد را آغاز نمایند.

S100A4 – mRNA :

آزمون جدید دیگری است که توسط دانشمندان آلمانی از دانشگاه Charite برلین مطرح گردید.

این آزمون کمک به تشخیص سرطان های معده، رکتوم و کولون می نماید و در جهت پیش بینی وضعیت بیماران با سرطان

متاستاتیک بسیار موثر است.

دکتر Stein محقق این طرح S100A4 را یک عامل پیشرفت متاستاز می داند و بر این اساس تشخیص S100A4 – mRNA را در چندین تومور اولیه نشانه پیشرفت بیماری و پیش آگهی بد می داند.

در این مطالعه دکتر Stein نمونه خون روزانه ۱۸۵ سرطان کولون، ۱۹۰ سرطان رکتوم و ۹۱ مورد سرطان معده با ۵۱ فرد سالم به وسیله روش PCR (real – time) مورد مقایسه قرار می‌دهد.

این نشانگر در تمامی این سرطان ها از میزان افزایش چشمگیری (P< .0001) برخوردار می باشد. بالا بودن سطح این مارکر پیش بینی وضعیت متاستاز در آینده را خواهد داشت و هر چه این افزایش چشمگیرتر باشد احتمال متاستاتیک شدن تومور بیشتر خواهد شد.

Reference:

15 Congress of the European Cancer (ECCO15) Presented in September 21, 2009.

قابل توجه همکاران محترم

عنوان برنامه	تاریخ	برگزارکننده	محل برگزاری
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی دستگاه گوارش (کبد و پانکراس)	۸۹/۱/۳۱	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
برنامه مدون پستان	۸۹/۲/۱۸	انجمن آسیب شناسی ایران	بیمارستان آتیه
برنامه مدون بیماری های اطفال	۸۹/۲/۱۹	انجمن آسیب شناسی ایران	بیمارستان آتیه
برنامه مدون ریه و مدیاستن	۸۹/۲/۲۰	انجمن آسیب شناسی ایران	بیمارستان آتیه
برنامه مدون هماتوپاتولوژی I	۸۹/۲/۲۱	انجمن آسیب شناسی ایران	بیمارستان آتیه
برنامه مدون هماتوپاتولوژی II	۸۹/۲/۲۲	انجمن آسیب شناسی ایران	بیمارستان آتیه
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی لنف نود	۸۹/۲/۱۴	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در آسیب شناسی غده هیپوفیز، چشم و گوش	۸۹/۳/۱۱	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در آسیب شناسی دستگاه اعصاب مرکزی و محیطی	۸۹/۴/۸	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی تیروئید و پاراتیروئید	۸۹/۵/۱۲	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی پوست (تومورها)	۸۹/۵/۱۹	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در سیتولوژی	۸۹/۶/۹	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی پوست (درماتوزها)	۸۹/۶/۲۳	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب هماتوپاتولوژی	۸۹/۸/۱۱	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب پاتولوژی ریه و مدیاستن	۸۹/۸/۱۸	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی دستگاه گوارش	۸۹/۹/۹	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی دستگاه تناسلی مردان و کلیه	۸۹/۹/۲۳	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در آسیب شناسی دستگاه تناسلی زنان	۸۹/۱۰/۱۴	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی بافت های نرم	۸۹/۱۰/۲۱	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در آسیب شناسی فک و صورت	۸۹/۱۱/۱۲	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران

جهت شرکت در برنامه های زیر با شماره تلفن های ۶۶۹۱۲۶۴۶ – ۶۶۵۹۶۹۹۳ (انجمن آسیب شناسی ایران) تماس حاصل فرمایید.
در ضمن اعلام میدارد که تمامی برنامه های دارای امتیاز می باشند.

تحلیل مسایل بالینی

دکتر سعید آزاد ارمکی
متخصص آسیب شناسی

– آقای ۴۸ ساله با علایم تب و تغییر وضعیت هوشیاری به بخش اورژانس مراجعه کرد. از دو هفته پیش، تب، میالژی و سرفه خشک شروع شده بود. حداکثر درجه حرارت بدن در طول روز به ۴۱/۱C ° می‌رسید و یک هفته قبل از مراجعه به بخش اورژانس، بیمار با عدم توانایی در صحبت کردن از خواب بیدار شده بود. در هنگام مراجعه به بیمارستان، بیمار تب داشت، آفازیک بود ولی یافته عصبی موضعی دیگری نداشت. سی تی اسکن مغز طبیعی بود. در بررسی مایع مغزی نخاعی، سطح پروتئین ۱۵۷ میلی گرم در دسی لیتر و سطح گلوکز ۴۴ میلی گرم در دسی لیتر بود اما سلول یا میکروارگانیسمی وجود نداشت. بیمار در طی ۵ روز بعدی، درمان با کلروکین و آسیکلوویر را دریافت کرده بود، اما بهبودی نداشت.

در معاینه بالینی، بیمار آژیته بود و نمی توانست صحبت کند یا از دستورات شفاهی پیروی کند. فشار خون ۱۳۲/۷۴ میلی متر جیوه، نبض ۸۲ بار در دقیقه و تنفس ۲۰ بار در دقیقه بود. درجه حرارت بدن ۳۹/۵ درجه سانتی گراد بود. نتایج معاینات معمول طبیعی بودند و علایم تحریک مننژ وجود نداشت، در معاینه عصبی، آفازی گلوبال وجود داشت ولی از جنبه های دیگر به غیر از پاسخ مبهم اکستانسور پلانتار راست، مشکلی وجود نداشت.

بحث: تب و آفازی و عدم وجود اختلالات عصبی دیگر مطرح کننده یک روند التهابی درگیر کننده یک ناحیه مجزا در کورتکس غالب مخ در قسمت تمپورال یا فرونتال یا هر دو است. شروع به ظاهر سریع آفازی، نشان دهنده یک روند عروقی از جمله آمبولی سپتیک، واسکولیت یا خونریزی به داخل یک آبسه یا نئوپلاسم است. سیستی سرکوزیز هم باید مورد توجه قرار گیرد. آیا بیمار تشنج داشته است؟ بقیه عفونت هایی که می توانند در یک فرد دارای سیستم ایمنی سالم رخ دهند شامل انسفالیت ویروسی (به ویژه توسط ویروس هرپس سمپلکس)، انسفالومیلیت منتشر حاد و سل هستند، اما گزارش عدم وجود سلول در مایع مغزی نخاعی بر ضد این تشخیص ها می باشد. از آن جا که وضعیت ایمنی بیمار نامشخص است، من هم چنین نگران بیماری های قارچی، توکسوپلاسموز و سایر عفونت های فرصت طلب هستم. من دوباره بیمار را معاینه می کنم و به دنبال نشانه های اندوکاردیت عفونی مانند خونریزی خطی می گردم. همچنین تصویربرداری از مغز، ترجیحا با MRI ، کشت خون و اسمیر برای مالاریا و آزمایش ویروس نقص ایمنی انسان را درخواست می کنم.

– شمارش گلبول های سفید خون ۱۰/۳۰۰ عدد در میلی متر مکعب با ۸۰ درصد لکوسیت های پلی مورفونوکلئر بود. هماتوکریت، شمارش پلاکتی، سطوح الکترولیت ها، سطوح نیتروژن اوره خون و کراتی نین، میزان آنزیم های کبدی، اسمیر برای مالاریا و نتایج تجزیه ادرار، بررسی های سم شناسی، عکس قفسه سینه و آزمایش HIV طبیعی بودند. کشت های خون گرفته شدند. یافته های حاصل از سی تی اسکن مغز طبیعی بودند. در بررسی مجدد مایع مغزی نخاعی، ۱۵ گلبول قرمز و ۳۰ گلبول سفید در میلی متر مکعب (شامل ۲۱ لنفوسیت و ۹ نوتروفیل) وجود داشت. میزان پروتئین ۱۴۰ میلی گرم در دسی لیتر، گلوکز ۳۳ میلی گرم در دسی لیتر و گلوکز سرم ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر بود. نتیجه رنگ آمیزی گرم، اسمیر باسیل های اسیدفاست، مرکب هندی و آزمون آنتی ژن کریپتوکوکال منفی بودند. بیمار بستری شد. درمان با آسیکلوویر، وانکومایسین و سفتریاکسون وریدی آغاز شد.

بحث: نتایج طبیعی مطالعات تصویربرداری عجیب است. یک توده، آبسه یا انفارکتوس کورتیکال باید یک هفته پس از شروع آفازی دیده شود. سکوت ناشی از بیماری مخچه یا ساقه مغز، می تواند با آفازی اشتباه شود.

پلئوسیتوز لنفوسیتی همراه با کاهش سطح گلوکز در مایع مغزی نخاعی مطرح کننده توبرکولوز، مننژیت قارچی یا کارسینوماتوز است که هر کدام می توانند باعث سکته به علت درگیری سرایتی عروقی شوند. آیا بیمار کاهش وزن یا علایم سیستمیک قبلی داشته است؟ من بلافاصله MRI مغز و آزمون پوستی سل را انجام می دهم. علاوه بر کشت های باکتریایی یا قارچی و مایکوباکتریایی، من مایع مغزی نخاعی را با آزمون PCR از نظر ویروس هرپس سیمپلکس و مایکوباکتریوم توبرکولوزیس آزمایش می کنم. در حالی که منتظر جواب های این آزمایش ها هستیم، آنتی بیوتیک های وسیع الطیف، شامل آسیکلوویر باید ادامه داده شوند.

– یک مشاور نورولوژی تایید کرد که بیمار کاملا آفازیک است و یافته عصبی موضعی دیگری ندارد. MRI مغز نشان دهنده افزایش شدت سیگنال در طول شیار سیلوین و لوب فرونتال مجاور، همراه با افزایش سپتومننژیال موضعی بود. نظر متخصص نورو رادیولوژی این بود که باید در فهرست تشخیص های افتراقی تاکید بر روی مننگو انسفالیت در برابر واسکولیت باشد. اطلاعات دیگری گرفته شد. سه ماه پیش از بیماری فعلی، بیمار برای چندین روز بدون هیچ علامت دیگری دچار آفازی شده بود. در

آن زمان، ضایعات MRI در کورتکس فرونتال چپ، سازگار با واسکولیت احتمالی بیان شده بود. برای بیمار فنی توئین به عنوان درمان پیشگیری کننده تجویز شده بود. آفازی بیماری بهبود یافته و مصرف فنی توئین یک ماه بعد قطع شده بود. در پیگیری، شش ماه قبل از مراجعه فعلی حال وی خوب گزارش شده بود. سابقه بیمار فقط از نظر سر دردهای میگرنی که از ۲۰ سال پیش بدون علایم عصبی همراه رخ می دادند و آفت های راجعه دهانی قابل توجه بود. وی الکل یا مواد مخدر مصرف نمی کرد و کاهش وزن هم نداشت.

بحث: مرحله عود علایمی همچون مواردی که بیماری برای بیش از سه ماه تجربه کرده است، بر علیه تشخیص بیشتر بیماری های عفونی است که در ابتدا مورد توجه قرار گرفتند. روندهای التهابی غیر عفونی مانند سارکوئیدوز یا واسکولیت ممکن هستند. سابقه آفت های دهانی، یافته مثبتی است اما یافته بالینی دیگری به نفع لوپوس اریتماتوی سیستمیک یا بیماری بهجت وجود ندارد. آرتریت سلول ژانت در بیماری با این سن بعید است. آنژئیت اولیه سیستم عصبی مرکزی، یک واسکولیت گرانولوماتوز محدود به سیستم عصبی که می تواند اختلالات عصبی موضعی یا منتشر (و پلئوسیتوز لنفوسیتی) ایجاد کند، نادر است اما باید مورد توجه قرار گیرد. من آزمون آنتی بادی های ضد هسته ای و سیتوپلاسمی نوتروفیل ها را انجام می دهم و اگر کشت های اولیه منفی باشند، پونکسیون مایع مغزی نخاعی را تکرار می کنم.

- در طی روزهای دوم تا پنجم بستری، بیمار درجه حرارتی در حد ۴۰ درجه سانتی گراد داشت. نتایج معاینات عصبی تغییری نداشتند. کشت های خون و مایع مغزی نخاعی پس از ۷۲ ساعت منفی بودند. اکوکاردیوگرافی از طریق مری، اختلالی را نشان نداد. آزمایش های سرم و مایع مغزی نخاعی از نظر سیفیلیس و آزمون پوستی سل منفی بودند. نتایج آزمایش های آنتی بادی های IgG توکسوپلاسما و بورلیا بورگدورفری منفی بودند. در الکتروانسفالوگرافی آهسته شدن غیر اختصاصی دیده شد. نتایج آزمایش های آنتی بادی های علیه هسته وسیتوپلاسم نوتروفیل ها، الکتروفورز پروتئین و ارزیابی مقادیر کمپلمان طبیعی بود. سرعت رسوب گلبول های قرمز، ۶۹ میلی متر در ساعت بود. در روز ششم بستری، در پونکسیون مجدد مایع مغزی نخاعی، ۱۳۰ گلبول قرمز و ۵۱۰ گلبول سفید در میلی متر مکعب (۶۱ درصد لنفوسیت و ۳۹ درصد نوتروفیل)همراه با نتایج منفی رنگ امیزی گرم و اسید فاست، آزمون مرکب هندی و ارزیابی سلول شناسی دیده شدند. باندهای الیگوکلونال وجود نداشتند. سفتریاکسون و وانکومایسین قطع شد. رژیم درمانی ایزونیازید، ریفامپین پیرازینامید، اتامبوتول و پیریدوکسین آغاز شد.

بحث: مننزیت قارچی در یک بیمار با سیستم ایمنی سالم بسیار بعید است. مرحله بالینی طولانی شده و عودکننده در سل یا مننژیت کارسینوماتو غیر معمول است اما من با درمان تجربی ضد سل موافق هستم و به دنبال یک سرطان اولیه هم خواهم گشت.

- سی تی اسکن گردن، قفسه سینه، شکم و لگن هیچ اختلالی را نشان نداد. مقدار سرمی آنزیم ACE طبیعی بود. آزمایش های PCR مایع مغزی نخاعی از نظر مایکوباکتریوم توبرکولوز، ویروس ابشتاین بار، ویروس هرپس سیمپلکس، ویروس هرپس زوستر و انترو ویروس ها منفی بود. آزمون های سرمی آنتی بادی های ضد ویروس های آنسفالیت منفی بودند. آسیکلوویر قطع شد. در طی روزهای ششم تا نهم بستری در بیمارستان، شرایط بیمار تغییری نکرد. درجه حرارت بیمار هر روز ۴۰ درجه سانتی گراد بود و وی همچنان از برقرار کردن ارتباط، ناتوان بود. در دوره انتظار تا رسیدن نتایج بررسی های سرولوژی از نظر ریکتزیا و بروسلا، درمان با داکسی سیکلین آغاز شد.

بحث: نتایج طبیعی تصویربرداری با سی تی اسکن از بدن، باز هم این احتمال را که بیماری به مغز محدود باشد، تائید می کند. مقدار سرمی طبیعی ACE ، تشخیص سارکوئیدوز را رد نمی کند اما سارکوئیدوز ایزوله مغزی بسیار نادر است. پوشش آنتی بیوتیکی با داکسی سیکلین بجاست. بیماری های ریکتزیایی، به استثنای تب Q ، بسیار بعید به نظر می رسند. من بیمار را برای نمونه برداری مغزی می فرستم، مگر این که پاسخ خوبی به درمان آنتی بیوتیکی حاضر بدهد. شک دارم که آنژیوگرافی مغزی بتواند تشخیصی باشد.

- در روز دهم بستری، آرتریوگرافی مغزی نشان دهنده کاهش اندازه، باریک شدگی و بی نظمی هایی در شریان های میانی چپ و قدامی مغزی، با کاهش خونرسانی عروق کوچک در این مناطق بود. نظر متخصص نورو رادیولوژی راجع به این یافته ها، آنژئیت غیر قرینه موضعی، اولیه یا ثانویه به مننگوانسفالیت بود. درمان با فلودیپین آغاز شد.

بحث: یافته های آنژیوگرافی با یافته های بالینی بیماری مرتبط هستند اما علت زمینه ای اختلالات عروقی هنوز نامشخص است. باید واسکولیت ها، واسکولیت ناشی از دارو (برای مثال ناشی از آمفتامین ها) و نئوپلاسم ها (شامل لنفوم) را در نظر داشته باشیم، اما هیچ یک از این تشخیص ها محتمل به نظر نمی رسند. تب بالای بیمار که در آنژئیت اولیه CNS یافته شایعی نیست، ایجاب می نماید که عفونت ناشی از ارگانیسم هایی مانند ویروس های هرپس، قارچ ها و دیگر ارگانیسم ها شامل مایکوباکتریوم توبرکولوزیس که آنژئیت ثانویه CNS ایجاد می کنند را رد کنیم.

- در روزهای ۱۷ تا ۱۰ بستری، درجه حرارت بیمار با وجود دریافت درمان ضد سل و درمان با داکسی سیکلین، فنی توئین و فلودیپین هر روز تا ۴۰ درجه سانتی گراد بالا می رفت. بیمار هنوز آفازیک بود. تمام کشت ها منفی بودند. در روز ۱۸ بستری، درمان با متیل پردنیزولون وریدی برای آنژئیت اولیه مغزی احتمالی، به توصیه روماتولوژیست مشاور، آغاز شد. مشاور نورولوژی، نمونه برداری از مغز را پیشنهاد داد.

بحث: بیمار پس از دو هفته مصرف آنتی بیوتیک های وسیع

الطیف، هیچ علامتی از بهبودی نشان نداده است و تشخیص همچنان نامشخص است. همان طور که قبلا اشاره کردم، من هم با نمونه برداری مغزی موافق هستم.

- در روز ۱۹ بستری، نمونه برداری باز فرونتال مغز انجام شد. در معاینه با چشم غیر مسلح، دورا ضخیم شده و به آراکنوئید و پیا چسبیده بود. کورتکس مغزی مجاور به نظر قوام لاستیکی داشت. نمونه ها از کورتکس و لپتومننژ گرفته شدند. در طی ۴۸ ساعت بعدی، تب درجه پائین (۳۸/۳ درجه سانتی گراد) ادامه داشت اما شرایط بیمار ظاهرا بهبود یافت و به طور مکث داری شروع به صحبت کرد. مقادیر سرمی آنتی بادی های ریکتزیا و بروسلا منفی بودند. داکسی سیکلین قطع شد. در معاینه میکروسکوپی نمونه های برداشته شده، گرانولوم های غیر پنیری و ارتشاح لنفوسیتی شدید اطراف عروق خونی کوچک، لپتومننژ و کورتکس مغزی مجاور دیده شد. اسمیرهای بافت و مایع مغزی نخاعی از نظر باکتری، باسیل های اسیدفاست ، پارازیت، قارچ وسلول های بدخیم منفی بودند. آزمایش PCR از نظر مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، سیتومگالو ویروس ، ویروس هرپس سیمپلکس، ویروس واریسلا زوستر، ویروس هرپس تیپ ۶ انسانی و عامل JC منفی بود.

بحث: اکنون ما هر آن چه می توانستیم برای رسیدن به تشخیص انجام دهیم، انجام داده ایم، یافته های بافت شناسی گرانولوماتوز غیر اختصاصی هستند. البته من بر این باورم که می توانیم علل ویروسی، قارچ و ریکتزیایی را با اطمینان کنار بگذاریم. با توجه به مراحل بالینی عودکننده بیماری با آزمون منفی سل، اسمیر اسید فاست و آزمایش های DNA روی نمونه های متعدد بافت مغز و مایع مغزی نخاعی با عدم بهبود بالینی پس از دو هفته درمان ضد سل، تشخیص سل آن قدر بعید به نظر می رسد که من اعتقاد دارم درمان تجربی ضد سل می تواند قطع شود. هیچ شواهدی از نئوپلاسم یا واسکولیت سیستمیک وجود ندارد. با رد سایر علل، آنژئیت اولیه مغزی می تواند محتمل ترین تشخیص باشد. من بیمار را با کورتیکواستروئیدها تحت درمان قرار می دهم و پاسخ وی را به درمان به صورت بالینی و با MRI پیگیری می کنم.

- در طی هفته بعد، تب بیمار از بین رفت و بیشتر از طریق سخن گفتن ارتباط برقرار می کرد، اما همچنان دیس فازیک بود. درمان با پردنیزون (۶۰ میلی گرم روزانه) و درمان ضد سل ادامه یافت. نتایج نمونه برداری با برونکوسکوپی و از طریق برونش طبیعی بود. با توجه به ناتوانی شدید و پا بر جای بیمار در سخن گفتن، مشاور روماتولوژی اضافه کردن سیکلوفسفامید با دوز بالا را برای انژئیت اولیه مغزی پیشنهاد داد. مشاوران نورولوژی و بیماریهای عفونی هم موافق بودند اما همچنین توصیه کردند که درمان کامل ضد سل برای ۱۲ ماه ادامه یابد. ۱۳۰۰ میلی گرم سیکلوفسفامید وریدی تجویر شد.

بحث: شواهدی که از اضافه کردن سیکلوفسفامید به عنوان درمان خط اول برای آنژئیت اولیه مغزی حمایت کند. قوی نیست. در این مورد شرایط بیمار خود در حال بهبود است و باید مسمومیت بالقوه سیکلوفسفامید را مد نظر قرار دهیم. پیشنهاد من این است که بیمار را فقط با کورتیکواستروئیدها درمان کنیم و وی را به دقت مورد پیگیری قرار دهیم.

- تمام کشت ها همچنان منفی بودند. در روز ۳۵ بستری، بیمار با برنامه ادامه پردنیزون روزانه و درمان ضل سل و تزریق مجدد سیکلوفسفامید در ماه آینده، مرخص شد. در موقع مرخصی، بهبود قابل توجهی یافته بود اما هنوز دیس فازیک بود. پردنیزون به تدریج کاهش یافت. یک سال بعد، بیمار حال خوبی داشت.

آفرین بر کسانی که با وجود تظاهر بالینی غیر معمول و آزمون های منفی متعدد، بر روی درمان ضد سل پافشاری کردند. این تصمیم، زندگی بیمار را نجات داد.

تفسیر

مایکروباکتریوم توبرکولوزیس، در طی عفونت اولیه، قبل از این که مکانیسم های ایمنی ارگانیسم ها را از بین ببرد یا محدودشان سازد، به طور گسترده ای انتشار می یابد. در صورت محدود شدن توسط سیستم ایمنی، توبرکل های پنیری حاوی باسیل های زنده می توانند سال ها پس از عفونت اولیه در سیستم عصبی مرکزی یافت شوند. اگر یکی از این کانون ها پاره شوند، به خصوص هنگامی که ایمنی میزبان ضعیف می شود، مننژیت سلی (پارگی به داخل بطن یا فضای ساب آراکنوئید) یا توبرکولوما (پارگی به داخل مغز یا طناب نخاعی) ایجاد می شود.

ما حدس می زنیم که آفازی اولیه بیمار در نتیجه پارگی یک توبرکل پنیری به کورتکس فرونتوتمپورال ایجاد شده باشد. پس از بهبود موقتی، وضعیت بیمار به دلیل این که عفونت و التهاب موضعی به عروق خونی مجاور و مننژها گسترش یافت، بدتر شد. امروزه این سندروم بالینی- مننگو انسفالیت سلی یا واسکولیت گرانولوماتوز- به ندرت در بالغان با ایمنی طبیعی و سالم دیده می شود.

تشخیص سل CNS بسیار مشکل است. نیمی از بیماران درگیر هیچ علامت بالینی را از درگیری ریوی (یا دیگر اعضای خارج از سیستم عصبی) نشان نمی دهند. علایم معمول از جمله سر درد و تب درجه پائین غیر اختصاصی هستند. وخامت پیشرونده یک قانون است اما مراحل بالینی عود کننده، همان طور که در این بیمار دیدیم، گزارش شده است. ممکن است یافته های عصبی غیر طبیعی وجود نداشته باشند (در مراحل اولیه) ویا چشم گیر باشند (مانند کوما یا همی پلژی)، اما بیشتر بیماران همراه با نشانه هایی که بسیار اختلالات دیگر را تقلید می کنند (مانند گیجی، فلج اعصاب کرانیال یا همی پارزی) مراجعه می کنند. اختلالات سی تی اسکن و MRI شایع (در ۷۰ تا ۸۰ درصد بیماران) اما غیر اختصاصی هستند. هیدروسفالی، افزایش سیگنال مننژ یا پارانشیم، ضایعات توده ای یا انفارکت می تواند دیده شود.

مایع مغزی نخاعی می تواند در مراحل بالینی اولیه بیماری طبیعی باشد و ۲۵ درصد بیماران ممکن است هیچ گاه خصوصیات پلئوسیتوز لنفوسیتی، افزایش پروتئین یا کاهش گلوکز را نشان ندهند. اسمیر مایع نخاعی از نظر باسیل های اسید فاست تنها در ۲۰ درصد موارد مثبت است و حساسیت آزمون PCR ، ۸۰-۳۰ درصد است. گرفتن پاسخ از آزمون استاندارد طلایی- کشت مایع مغزی نخاعی برای مایکوباکتریوم توبرکولوزیس نیازمند سپری شدن چندین هفته است و در مورد نیمی از بیماران که با درمان ضد سل از نظر بالینی بهبود می یابند، منفی است. به این ترتیب، این تشخیص نیازمند شک قوی است چرا که تظاهر معمول یک بیماری نادر، بعیدتر از تظاهر نامعمول یک بیماری شایع است. این امر به خصوص در مورد بیمار ما مصداق دارد، چرا که آنژئیت اولیه CNS تشخیصی است که با رد سایر علل محرز می شود و نمی توانیم تا وقتی که تمام علل ثانویه دیگر را رد نکرده ایم، به ویژه بیمار های عفونی و به خصوص سل را که در صورت درمان نادرست با کورتیکواستروئیدها بدتر می شود، این تشخیص را بپذیریم. خوشبختانه در مورد بیمار ما، پزشکان درمان کننده این مسئله را می دانستند. سل درمان نشده CNS بدون استثنا کشنده است. با درمان ۷۰ تا ۸۵ درصد بیماران زنده می مانند و ۵۰ درصد آن ها هیچ ناتوانی عصبی به جای مانده ای نخواهند داشت. حتما اگر آنژئیت اولیه CNS به عنوان محتمل ترین تشخیص مورد توجه قرار می گرفت، برخورد آستانه ای با حل مسئله بالینی می توانست از اشتباه پزشک بحث کننده در مورد این بیمار جلوگیری کند.

در صورت عدم اطمینان از تشخیص، درمان تجربی برای تمام تشخیص هایی که احتمال آن ها بالاتر از آستانه درمانشان است ضروری است (این اصطلاح مبین احتمالی از بیماری است که در آن سود مشخصی از درمان تجربی یا عدم درمان حاصل نمی شود). در مورد سل CNS ، این آستانه درمان بسیار پایین است چرا که خطر بالقوه داروهای ضد سل بسیار کم است. (خطر هپاتیت کشنده حدود ۰/۱ درصد) و مزیت بالقوه درمان بسیار بالا است. به بیان دیگر، درمان تجربی ضد سل باید در صورتی که احتمال سل CNS بسیار پایین است و تشخیص های دیگر بعیدتر به نظر می رسند، تجویز شود. وقتی که این تصمیم حیاتی برای پوشش بیمار در برابر سل گرفته شود، تصمیم گیری راجع به شروع درمان با کورتیکواستروئیدها نیز آسان است. کورتیکواستروئیدها فقط درمان پشتیبان برای آنژئیت CNS نیستند، در سل CNS هم تجویز آن ها (به عنوان درمان اضافی) توصیه می شود.

پاسخ گزارش موردی و طرح چند پرسش

شرح حال:

توده گردنی مرد ۳۵ ساله با نارسایی کلیه و هیپرپاراتیروئیدیسم

تشخیص شما چیست؟

الف-پاراتیروئید طبیعی

ب- هیپرپلازی پاراتیروئید با pseudoinvasion

ج-کارسینوم پاراتیروئید

بافت شناسی: ندول های پاراتیروئید لابلای عضلات مخطط و چربی دیده می شوند. برخی ندول ها لابلای بافت فیبروزه متراکم وجود دارند ولی واکنش دسموپلاستیک کلاسیکی را ایجاد نکرده اند. اشکال میتوتیک به راحتی یافت می شوند ولی میتوز آتیپیک وجود ندارد.

بحث: در برخورد با بیماری های پرولیفراتیو پاراتیروئید وجود تهاجم دلیل بدخیمی است. ولی اگر تشخیص بدخیمی تنها بر اساس وجود تهاجم داده شود باید علل مقلد تهاجم رد شوند. نمای کاذب تهاجم ممکن است در پی عود بیماری در افرادی که پاراتیروئید آنان به دلیل هیپرپلازی یا آدنوم به طور ناقص برداشته شده دیده شود. غده پاراتیروئید هیپرپلاستیک ممکن است توسط باندهای فیبروزه از هم جدا شود و نمای کارسینوم مهاجم با واکنش دسموپلاستیک ایجاد کند.

در برخی موارد هیپرپلازی چند غده ای، جراح برای جلوگیری از هیپوپاراتیروئیدی یک غده را در قسمتی دیگر می‌کارد، عدم آگاهی از این مساله می تواند برای پاتولوژیست بسیار خطرناک باشد. بر خلاف کارسینوم، تهاجم داخل عروقی و واکنش دسموپلاستیک وجود ندارد. در این بیمار سابقه کاشتن غده پاراتیروئید در قسمتی از گردن تنها پس از تماس با جراح و پرسش مستقیم از وی مبنی بر این که آیا بیمار سابقه کاشت پاراتیروئید دارد یا خیر مشخص شد!!

تشخیص:

پاراتیروئید طبیعی (بافت کاشته شده توسط جراح)

Reference: http://pathology2.jhu.edu/sp

نفروپاتی HIV

دکتر فرشید علی یاری، متخصص آسیب شناسی

Reference: Medscape

عفونت با ویروس نقص سیستم ایمنی انسان (HIV) می تواند طیف وسیعی از تظاهرات بالینی را از ناقل بدون علامت تا نقص شدید ایمنی به وجود آورد. بیماری کلیوی یک عارضه نسبتا شایع در مبتلایان به HIV است. بیماری کلیوی می تواند ناشی از عفونت مستقیم کلیه باشد یا بر اثر عوارض داروهای مصرفی جهت درمان ویروس ایجاد شود. علاوه بر آن مبتلایان به HIV در معرض ابتلا به ازتمی پره رنال به علت کاهش حجم بر اثر از دست دادن نمک، تغذیه ناکافی، تهوع یا استفراغ می باشند. نفروپاتی همراه با HIV موسوم به HIVAN (Associated Nephropathy) که قبلا به نفروپاتی همراه AIDS معروف بود توسط یافته های ذیل یعنی پروتئین اوری در حد نفروتیک، ازوتمی، کلیه طبیعی یا بزرگ (در سونوگرافی) فشار خون طبیعی و گلومرواسکلروز قطعه ای کانونی (FSGS) در بیوپسی کلیه مشخص می شود.

قبلا که HIVAN تشخیص داده می شد به سرعت به سمت نارسایی کلیه و بیماری کلیوی مرحله آخر ESRD (End Stage Renal Disease) و ضرورت انجام دیالیز پیش می رفت و این سیری طبیعی در دوران قبل از درمان ضد رترو ویروس بود. درمان های شدید ضد ویروسی شدید HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) مسیر معمول این بیماری را تغییر داده است. اگر چه FSGS ضایعه غالب و عمده گلومرولی در HIVAN است ولی ضایعات کلیوی دیگری از قبیل تفروپاتی IgA ، کرایوگلوبینمی، آمیلوئیدوز و نفروپاتی ناشی از کمپلکس ایمنی شبه لوپوسی در مبتلایان به HIV گزارش شده است. پزشکان می بایست در بیمارانی که از نظر HIV سرم مثبت بوده و پروتئین اوری دارند HIVAN را در نظر بگیرند.

اپیدمیولوژی

HIVAN تقریبا مسئول یک درصد از موارد جدید ESRD است. این اختلال بدون توجه به راه ابتلا در مبتلایان به HIV دیده می شود. عمدتا در آمریکایی های آفریقایی تبار مشاهده می شود و سومین علت ESRD در بین سیاه پوستان ۲۰تا ۶۴ ساله است. اکثر مبتلایان مردان جوان سیاه پوست و حدود ۵۰ درصد آن ها معتادان تزریقی هستند.

پاتوژنز

براساس اطلاعات به دست آمده از موش های ترانس ژنیک نقش مستقیمی برای HIV نوع یک در ایجاد HIVAN قائل شده اند. محققان با درج ساختمان DNA ویروس نقص ایمنی به داخل ژنوم موش، موش های ترانس ژنیک را به وجود آورده اند. موش های دچار پروتئین اوری و یک نمای بافتی در کلیه خود شبیه آنچه در مبتلایان به HIVAN دیده می شود شدند. یک فاکتور ژنتیکی یا محیطی که هنوز شناسایی نشده برای ایجاد بیماری لازم است که می تواند فراوانی HIVAN را در بین افراد سیاه پوست توجیه کند. سلول های هدف در ایجاد این اختلال احتمالا اپی تلیوم گلومرول ها و توبول های کلیوی هستند. با استفاده از هیبرید کردن در جا (in situ) و PCR جهت شناسایی DNA و mRNA ویروس نقص ایمنی نوع یک، محققان نشان داده اند که سلول های اپی تلیال گلومرول ها و توبول ها در مبتلایان به HIVAN توسط این ویروس آلوده می شوند. این قضیه به درستی بر تکثیر HIV-۱ به صورت کانونی در کلیه اشاره می کند و کلیه را به عنوان مخزنی برای ویروس در نظر می گیرد. علاوه بر آن وجود DNA ویروس که در گردش خون بوده و شاخصی از ورود هسته ویروس در چند مدت اخیر می باشد و به کمک RNA رونوشت شده معکوس در نمونه های بیوپسی کلیه مبتلایان به HIVAN نشان داده شده است تکثیر فعال ویروس را در بافت کلیه مطرح می کند. با این حال مکانیسم آسیب سلولی بر اثر ویروس هنوز مشخص نشده است.

مشخصات بافتی ویژه این اختلال، افزایش تکثیر سلول های اپی تلیال گلومرول ها و از بین رفتن شاخص های تمایز آن ها است. در یک مطالعه نشان دادند که عفونت ناشی از HIV-۱ سلول های اپی تلیال توبول های کلیوی را در خارج از بدن (in vitro) از طریق فعال کردن یک مسیر آپوپتوزی می کشد و در این مسیر فعال شدن کاسپاز و فاص (Fas) دخیل هستند که این خود آپوپتوز سلول های غیر لنفوئیدی ایجاد شده توسط HIV-۱ را مطرح می کند. آسیب طولانی مدت سلول های اپی تلیال گلومرول ها و توبول ها منجربه پروتئین اوری، گلومرولو اسکلروز و اسکار توبولو اینترستیشل می گردد. نقش سیتوکین ها به اثبات نرسیده است و حضور آن ها برای ایجاد HIVAN ضروری نیست ولی آن ها ممکن است پیشرفت عفونت یا استعداد فرد به عفونت را تغییر دهند. در نمونه های بیوپسی کلیه مبتلایان به این اختلال سطح سیتوکین ها افزایش نشان می دهد. در یک مطالعه تولید اینترلوکین ۶ و TNF-α را در سلول های مزانشیمی و توبولر کلیه به عنوان محرکی قوی برای بیان HIV-۱ در سلول های مونوسیت آلوده به HIV-۱ نشان دادند. تکثیر ویروس ها در پاسخ به سیتوکین ها ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز HIVAN داشته باشد.

ژنتیک

دلیل افزایش ابتلا به HIVAN در میان سیاه پوستان به خوبی روشن نیست. به طور کلی در سیاه پوستان میزان بروز سایر بیماری های کلیوی (نفروپاتی دیابتی، لوپوس، سوء استفاده مواد یا اعتیاد) بیشتر است. بنابراین بدون در نظر گرفتن علت بیماری، آنان ممکن است یک زمینه ژنتیکی مستعد کننده برای بیماری های شدید کلیوی داشته باشند. نوع پاسخ میزبان به عفونت HIV خود ممکن است تعیین کننده ابتلا به نفروپاتی در یک فرد باشد.

بافت شناسی

مبتلایان به HIVAN دارای کلیه هایی بزرگ و اکوژن در سونوگرافی یا CTاسکن هستند این تغییر ممکن است از اتساع شدید بافت بینابینی توسط ارتشاح سلولی و توبول های شدیدا متسع و حاوی کست های حجیم ناشی شود.

یافته های موجود در میکروسکوپ نوری و نمونه های بیوپسی کلیه در اکثر موارد تشخیصی است. شایع ترین یافته بافت شناسی شکل جمع شده ای (روی هم خوابیده ای) از FSGS است. کلافه مویرگی در گلومرول ها کلاپس شده و ممکن است به صورت قطعه ای یا کلی اسکلروزه شده باشد. سلول های اپی تلیال ویسرال هیپرتروفیه شده و در فضای بومن یک هلال کاذب و مشخص تشکیل می دهند. اسکار (در توبول ها و بافت بینابینی)، آتروفی و اتساع شدید توبول ها (اتساع میکروکیستیک) معمولا دیده می شوند. در میکروسکوپ ایمونوفلورسنت رنگ آمیزی مثبت برای آلبومین و IgG در سلول های اپی تلیال و C۳ ، IgM و گاهی اوقات IgA در نواحی مزانژیال یا اسکلروزه قابل شناسایی است. در میکروسکوپ الکترونی چروکیدگی غشا پایه، تکثیر سلول های اپی تلیال و از بین رفتن موضعی زوائد پایی (foot process) دیده می شود. وجود ساختمان های توبولورتیکولر در سلول های اندوتلیال گلرومرول ها (ریبونوکلئوپروتئین و غشا) که سنتز آن‌ها توسط اینترفرون آلفا تحریک می شود به خوبی پیش گویی کننده HIVAN است.

خصوصیات بالینی

مبتلایان به HIVAN با علایم سندروم نفروتیک مراجعه می کنند. این علایم شامل پروتئین اوری در حد نفروتیک (۳/۵ g/d<) ، ازوتمی، کاهش آلبومین خون و هیپرلیپیدمی است. ادم شایع نیست، با این وجود بسیاری از مولفان این را از ویژگی های HIVAN می دانند. تمایل به از دست دادن نمک و فشار انکوتیک بالا به علت هیپرگلوبولینمی شدید را در این بیماران به عنوان توضیحی برای این مشاهده عجیب مطرح کرده اند. شمارش CD۴ در مبتلایان به این اختلال معمولا به کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر کاهش می یابد ولی HIVAN را در بیمارانی با شمارش CD۴ کمتر از ۵۰ سلول در میکرولیتر باشد پیش آگهی بقای کلیوی بدتر است.

مبتلایان به HIVAN مشخصا حتی در حضور نارسایی کلیوی فشار خون بالا ندارندو معمولا در سونوگرافی کلیه هایی طبیعی یا بزرگتر با نمای اکوژنیک بالا دارند. بیمارانی که به دلایل دیگری توسط آزمایش کامل ادرار ارزیابی می شوند ممکن است گاهی اوقات پروتئین اوری غیر نفروتیک را نشان دهند. در رسوب ادراری میکروهماچوری، لکوسیت، سیلندر های هیالین و اجسام چربی بیضی شکل دیده می شود ولی کست (سیلندر) مشاهده نمی شود. سطح کمپلمان سرم طبیعی است.

میزان پیشرفت از زمان تظاهر اولیه تا مرحله نهایی بیماری کلیوی در دوران قبل از HAART ۲/۵ ماه بود. با ابداع HAART در سال های ۱۹۹۶ تا ۱۹۹۷ پیشرفت سریع HIVAN به میزان زیادی کاسته شد.

درمان به روش HAART نشان داده است که پیشرفت بیماری کلیوی را در مبتلایان به HIVAN به تاخیر می اندازد. اختلالات الکترولیتی مانند هیپوناترمی و هیپرکالمی ممکن است در مبتلایان به HIVAN مشاهده شود و ممکن است افزایش حجم تام آب (به علت سندروم نفروتیک یا سندروم ترشح نامتناسب هورمون آنتی دیورتیک [SIADH]) یا کاهش رنین خون در هیپوآلاسترونیسم را منعکس کند. SIADH ممکن است یه علت عفونت ریوی، تهوع پایدار بر اثر داروها یا بیماری گوارشی هم زمان ناشی شود. کاهش رنین خون در هیپوآلدوسترونیسم یکی از علت های اسیدوز توبولی کلیه (نوع چهارم) است، خود را به صورت هیپرکالمی همراه با آنیون گپ طبیعی و اسیدوزمتابولیک نشان می دهد و زمانی که نارسایی کلیه وجود دارد بیشتر شایع است.

اکثر داروهای ضد HIV حتی در حضور نارسایی کلیه به خوبی تحمل می شوند. مسمومیت بالقوه مهارکننده های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدها (مانند زیدوودین، دیدانوزین، زالیستابین، استاوودین، لامی وودین، اباکاویر، امتری سی تابین) به طور یکسان به صورت اسیدوز لاکتیک نوع B تظاهر می کند. با این وجود دیدانوزین ممکن است باعث اختلالات الکترولیتی مانند هیپوکالمی، هیپوناترمی، هیپرمگنزمی و هیپراوریسمی شود. استاوودین نیز ممکن است سبب هیپراوریسمی گردد. تنرفوویر که یک مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوتیدی است مسمومیت کلیوی شناخته شده ای دارد و موجب هیپوفسفاتمی می شود. در نتیجه هرگاه کلیرانس کراتی نین به کمتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه برسد باید دوز دارو تعدیل شود. سایر مهارکننده های ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی (مانند efavrenz، delvaridine، nevirapine و etravirine) مسمومیت کلیوی قابل توجه و گزارش شده ای ندارند مگر nevirapine که باعث اسیدوزلاکتیک می شود.

مهارکننده های پروتئازها به عنوان گروه دیگری از داروهای ضد HIV ممکن است تشکیل سنگ کلیه را تشدید کنند. شکل کلاسیک آن ها کریستالوری ناشی از ایندیناویر است که بدون در

نظر گرفتن عملکرد کلیه روی می دهد ولی با قطع دارو سنگ ها تحلیل می روند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در مورد سایر داروهای ضد HIV و محدودیت موجود در فارماکوپه ایران عزیزان را به متن اصلی ارجاع می دهم.(مترجم)

ضرورت های انجام بیوپسی

انجام بیوپسی مورد اختلاف نظر پزشکان است. حتی اگر بیماری با خصوصیات بالینی کلاسیک HIVAN مراجعه کند پیش بینی در مورد تشخیص بیوپسی تنها در ۵۵ تا ۶۰ درصد بیماران صحیح خواهد بود. بنابراین برای تشخیص HIVAN از سایر اشکال بیماری های کلیوی (گلومرولوپاتی کمپلکس ایمنی، نفروپاتی IgA) در مبتلایان به HIV که سرونگاتیو هستند بیوپسی کلیه لازم است. در عمل، بیوپسی کلیه در صورتی انجام می شود که دفع پروتئین بیش از یک گرم در روز باشد.

درمان

درمان ضد رتروویروسی

بهترین دوره درمان نیازمند همکاری نفرولوژیست و متخصص بیماریHIV است. در حال حاضر طبق استاندارد خدمات بهداشت عمومی ایالات متحده باید درمان ترکیبی و تهاجمی ضد رترو ویروسی را ابتدا برای تمام بیماران پیشرفته یا علامتدار HIV شروع کرد. بیماران پیشرفته طبق تعریف افرادی هستند که شمارش CD۴ آن ها کمتر از ۳۵۰ سلول در میکرولیتر باشد. گروه دیگری از خبرگان درمان را برای کسانی که توصیه می کنند که بار ویروسی (viral load) بیش از ۱۰۰۰۰۰/mL دارند. اگرچه هیچ مطالعه بالینی وجود ندارد ولی بعضی از مولفان معتقدند در تمام مبتلایان به HIVAN باید درمان انجام شود. همانگونه که قبلا اشاره شد از زمان کاربرد HAART میزان بروز HIVAN کاهش یافته است.

مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتاسیون (ACE)

درمان با کاپتوپریل در مبتلایان به نارسایی پیشرفته کلیه بقای کلیوی را بهبود داده است. مکانیسم دقیق عملکرد این گروه از داروها مشخص نیست ولی ممکن است به آغاز همودینامیکی آن ها، کاهش عبور پروتئین های سرم از گلومرول ها . اثر ضد تکثیری آن ها به واسطه مهار فاکتور رشد ترانس فورمین مربوط باشد.

اگر بیماری هیپرکالمی ندارد مهارکننده ACE را به کار ببرید.

کورتیکواستروئیدها

در تعداد قابل توجهی از گزارش های بر فواید کوتاه مدت کورتیکواستروئیدها اشاره شده است. در یک گزارش با توجه به نتایج بیوپسی قبل از درمان و بعد از درمان بهبود عملکرد کلیه را نشان دادند که با کاهش ارتشاح لنفوسیت ها و مونوسیت ها در فضای بین سلولی همراه بود.

سیکلوسپورین

در چند گزارش نشان دادند که سیکلوسپورین موجب کاهش پروتئین اوری در کودکان مبتلا به HIVAN می شود سودمندی این دارو نیازمند مطالعات دیگر و بیشتری است.

استراتژی های امیدبخش درمانی در مدل های حیوانی

تحقیق در حیوانات نتایج خوبی را در جلوگیری از پیشرفت بیماری در HIVAN نشان داده است. در یک مطالعه کاربرد مهارکننده کیناز وابسته به سیکلین منجربه کاهش تکثیر سلول های ویسرال در موش های آلوده به HIV شد. در مطالعه دیگر در موش ها، مهار فاکتور هسته ای کاپا بتا (یک مسیر سیگنال سلولی) منجربه افزایش عمر کلیه و موش و همچنین حفظ توده بدون چربی موش شد. این فواید با کاهش تعداد سلول های CD۴۵+ ارتشاح یافته در کلیه، بهبود ساختمان کلیوی و کاهش سطح سیتوکین های التهابی گردش خون توام بودند. مطالعات دیگری باید انجام شود تا نقش این مهارکننده ها را در انسان روشن کند.

دیالیز و پیوند کلیه

مبتلایان به HIVAN که به ESRD پیشرفت می کنند کماکان یک مشکل بالینی هستند. پزشکان باید در مبتلایان به HIVAN پیشرفت بیماری کلیوی را پیش بینی کنند و قرار دادن به موقع یک فیستول وریدی – شریانی جهت انجام همودیالیز در آینده جز اهداف خود قرار دهند. در حال حاضر همودیالیز به عنوان روش مورد قبول برای درمان ESRD در نظر گرفته می شود. دیالیز صفاقی به علت افزایش استعداد به عفونت به طور کلی توصیه نمی شود.

فرضیه کلی بر این است که سرکوب ایمنی بعد از پیوند کلیه خطر عفونت های فرصت طلب را در مبتلایان به HIVAN کماکان افزایش می دهد. بنابراین در این بیماران پیوند کلیه هنوز تجربی و آزمایشی در نظر گرفته می شود و تنها در چند مرکز پیوند، در بیماران داوطلب، بدون عفونت های فرصت طلب قبلی و اثبات شده، بار ویروسی غیر فعال شناسایی و شمارش CD۴ بیش از ۳۰۰ سلول در میکرولیتر پیوند کلیه به دست آمده از جسد را انجام داده اند. گزارش های حاصله از چند نمونه انجام شده در این گروه خاص از بیماران، خطر عفونت های فرصت طلب را بیشتر نشان نداده اند. با این وجود تا هنگامی که مطالعات بزرگتر صورت بگیرد پیوند کلیه در مبتلایان به HIVAN کماکان منع کاربرد دارد.

در یک مطالعه بقای ۱ و ۲ ساله بیماران به ترتیب ۸۵ و ۸۲ درصد و بقای پیوند ۷۵ و ۷۱ درصد بود. RNA ویروس نوع یک نقص ایمنی در خون قابل شناسایی نبود و شمارش CD۴ بیش از ۴۰۰ سلول در میکرولیتر بدون هیچ نشانه ای از AIDS برای ۲ سال باقی ماند. این نتایج با سایر جمعیت های پر خطر دیگر که پیوند کلیه دریافت می کنند قابل قیاس بود.

۸۸/پ/۳۴۸۳
۸۸/۱۱/۱۳

بسمه تعالی

سرکار خانم دکتر مرضیه وحید دستجردی
مقام محترم وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سلام علیکم

احتراما، همانطور که استحضار دارید اخیرا تنی چند از استادان علوم پایه پزشکی دستورالعملها و مصوبات منسوخ گذشته مبنی بر ادامه تحصیل را جهت کسب توانایی مسئولیت فنی عمومی آزمایشگاه¬های طبی مطرح نمودند. لذا مراتب ذیل جهت روشن شدن موضوع تقدیم می گردد:

۱ - تبصره ۲ ماده ۶ قانون مربوط به مقررات امور پزشکی و دارویی و ... (اصلاحیه مصوب ۶۷/۱/۲۳ مجلس شورای اسلامی) که در آن دو مرتبه کلمه " بوده" آورده شده صراحتاً بیانگر نظر قانونگذار نسبت به فارغ التحصیلان تا همان تاریخ بوده و عملاً هم به همین استناد آن وزارتخانه با اختیارات قانونی خود ادامه برگزاری کلاسهای مربوطه را متوقف کرده بود.

۲ - تاریخ سیاستگزاری‌ها در حوزه سلامت از چنان گوناگونی برخوردار بوده است که آنچه پس از سالها از آن برجا مانده سیستمی ناهمگون است که فعالیت هر بخش آن می تواند منجر به تداخلات متعدد با اجزای دیگر و یا حتی از کار انداختن کل سیستم گردد. یکی از انحرافات پیش آمده در این سیاستگزاریها " توجه به ارائه دهندگان خدمات سلامت به جای گیرندگان خدمات" است. در حقیقت آنچه که در این سیاستگزاریها مهم بوده این است که شرایط ارتزاق فارغ التحصیلان فراهم گردد تا اینکه بهترین سیستم برای ارائه خدمات سلامت به گیرندگان خدمات (مردم) طراحی گردد. فلسفه وجودی رشته های علوم پایه پزشکی تحقیق و تفحص و تدریس است و تبدیل استادان علوم پایه دانشگاه به مسئولان فنی آزمایشگاه های تشخیص طبی ضربات جبران ناپذیری به برنامه های تحقیقاتی دانشگاه ها و آموزش دانشجویان وارد خواهد نمود.

۳ - یکی از راههای مناسب طراحی سیستمهای ارائه خدمات سلامت مراجعه به استانداردهای بین المللی است. روح حاکم بر استانداردهای CAP و CLIA و ISO 15189 در قسمت مدیریت و نیروی انسانی استفاده از فارغ التحصیلان طب عمومی در مدیریت و رهبری آزمایشگاه بالینی است . برای مثال در استاندارد CAP2006 خط مربوط به رهبری و مسئولیت در آزمایشگاه TLC 10100 به حضور متخصصان پاتولوژی و یا دارندگان مدرک طب عمومی به همراه یک سال آموزش دستیاری دانشگاهی و یا ۲ سال تجربه مدیریت آزمایشگاهی تاکید شده است. در استاندارد CLIA فصل M در قسمت مربوط به شرایط مسئول آزمایشگاه داشتن مدرک طب عمومی و تخصص پاتولوژی به صراحت بیان شده است. در استاندارد ISO15189 فصل مربوط به پیشنیازهای کارکنان شرایط مسئول آزمایشگاه را به صورت کلی بیان نموده و تاکید کرده است که علاوه بر دوره پایه آکادمیک (طب عمومی) گذراندن چندین سال آموزش و تجربه در آزمایشگاه بالینی به صورت تخصصی الزامی است.

۴ - مسئله دیگری که توسط برخی از ارائه دهندگان طرح فوق مطرح می گردد آن است که در حال حاضر بسیاری از آزمایشگاه های مناطق محروم فاقد مسئول فنی هستند و با افزایش طیف کسانی که امکان کسب توانایی مسئولیت فنی را دارند می توان این مشکل را حل نمود! پاسخ به این مورد با توجه به یک تجربه تاریخی و تبعات یک تصمیم بسیار آسان به نظر می رسد.

راه اندازی رشته دکترای حرفه ای علوم آزمایشگاهی نیز با این استدلال صورت گرفت و امروزه با گذشت بیش از ۲۵ سال از آن تصمیم ، نتایج حاصله را چنین می بینیم که نه تنها آزمایشگاه های شهرهای کوچک کماکان بدون مسئول فنی هستند بلکه آزمایشگاه های بسیاری از مراکز دولتی در شهرهای میلیونی نیز فاقد مسئول فنی بوده، فارغ التحصیلان آن رشته به برکت بخشنامه های متعدد وزارت بهداشت هم اکنون در قلب پایتخت آزمایشگاه خصوصی تاسیس نموده اند و در این فضا مهمترین تکلیف حاکمیتی وزارت بهداشت مبنی بر توزیع عادلانه امکانات بهداشتی و درمانی به حاشیه رانده شده است.

در حال حاضر بیش از ۱۴۰۰ متخصص پاتولوژی در کشور حضور دارند و کوریکولوم آموزشی دستیاری رشته آسیب شناسی و تدوین برنامه راهبردی این رشته نمایانگر سیاستگزاری کلان آزمایشگاهی با محوریت متخصصان پاتولوژی است و این مسئله نمایانگر جهت گیری صحیح وزارت بهداشت در راستای استانداردهای جهانی جهت طراحی سیستمی برای ارائه خدمات بهینه و با کیفیت به گیرندگان خدمت است و انحراف مسیر در جهت منافع صنفی گروهی از فارغ التحصیلان دانشگاهی ضربات جبران ناپذیری به طراحی سیستم فوق وارد خواهد آورد.

دکتر بهروز شفقی
رئیس انجمن آسیب شناسی ایران

Systemic Fungal Infections

عفونت های سیستمیک قارچی: کاندیدیازیس – آسپرژیلوزیس

دکتر محمد قهری – دانشگاه امام حسین(ع)

مقدمه

شیوع عفونت های قارچی سیستمیک در بیمارستان های مدرن روزبروز در حال افزایش است. این عفونت ها شامل کاندیدیازیس، کریپتوکوکوزیس، آسپرجیلوزیس، موکورمایکوزیس، فوزاریوزیس و تعدادی دیگر از عفونت های کمتر شایع هستند. در این نوشتار مروری مختصر بر روی کاندیدیازیس و آسپرجیلوزیس شده است. عفونت های قارچی سیستمیک شدید در بیمارستان ها معمولا در ۳ دسته از بیماران به علت وضعیت خاص آنها دیده می شوند:

۱- بیماران نوتروپنیک متعاقب شیمی‌درمانی و سایر بیماران انکولوژی که سیستم ایمنی سرکوب شده‌ای دارند.

۲- افرادی که سیستم ایمنی مختل شده‌ای بعلت عفونت HIV دارند.

۳- بیماران بستری در بخش های مراقبت ویژه که لزوما نوتروپنیک نیستند اما سیستم دفاعی آنها به علت استفاده طولانی مدت از کاتترهای داخل عروقی و یا آسیب سد دفاعی پوستی، بیماری های سیستمیک شدید یا سوختگی ها و درمان طولانی مدت با آنتی بیوتیک های وسیع‌الطیف صدمه دیده و مختل گردیده است.

فاکتورهای مستعد کننده دیگر برای استقرار عفونت قارچی سیستمیک عبارتند از:

APACHE score>10، اختلال عملکرد کلیوی، همودیالیز، جراحی برای پانکراتیت حاد یا حتی احتمالا اسپلنکتومی، پرفوراسیون مکرر یا عود کننده GIT ، استفاده ازکاتترهای هیکمن.

عفونت های سیستمیک قارچی عامل حدود ۲۵ ٪ مرگ های ناشی از عفونت در بیماران لوکمیک است. عفونت های مربوط به گونه‌های کاندیدا چهارمین علت مهم عفونت های خونی بیمارستانی می باشند. عفونت های جدی قارچی سبب ۱۰تا ۵ درصد مرگ در بیماران پیوند ریه، پانکراس یا کبد می شوند. سپسیس قارچی اکتسابی در اطفال با وزن خیلی پایین تا میزان ۱۳ ٪ سبب مرگ می گردد. مطالعات گذشته نگر در نوزادان رابطه ای بین استفاده از سفالوسپورین های نسل سوم و عفونت کاندیدا نشان داده است.

عفونت های قارچی تهاجمی در سالیان اخیر رو به افزایش گذاشته است و وفور عفونت خونی با گونه‌های کاندیدا از دهه ۱۹۸۰ نزدیک به ۵۰۰ ٪ افزایش نشان میدهد. اغلب عفونت های قارچی سیستمیک مربوط به کاندیدا می باشند اما عفونت های آسپرجیلوسی نیز دیده می شوند، ارگانیسم های مسبب دیگر کمتر دیده می شوند اگرچه در بیماران ایدزی قارچ های مختلفی موجب بیماری های مهم و مرگ می گردند، به عنوان مثال کریپتوکوکوس نئوفرمنس، هیستوپلاسما کپسولاتوم و ارگانیسمهای غریب تر و غیر عادی مانند پنی‌سیلیوم مارنفئی، تریکوسپورون و فوزاریوم را می توان نام برد. البته پنوموسیستیس کارینی را که در بیماران ایدزی بسیار شایع است و امروزه بسیاری از محققان آن را جزو قارچ ها محسوب می کنند (اگرچه این ارگانیسم به بسیاری از مواد ضد قارچی پاسخ نمی دهد زیرا به جای ارگوسترول در دیواره آن کلسترول وجود دارد) نباید از نظر دور داشت. برخی از گونه های مخمری جدید نیز طی سالیان اخیر به این لیست اضافه شده است که از جمله میتوان گونه های مالاسزیا ، رودوترولا ، هانسنولا و تریکوسپورون وبلاستوشیزومایسس کاپیتاتوس را نام برد.

تشخیص عفونت قارچی سیستمیک

نکات عملی
اگر مشکوک نباشید، پیدا نخواهید کرد.

مشکلی که همچنان در تشخیص و درمان عفونت های سیستمیک قارچی وجود دارد این است که اولا تشخیص صحیح و به موقع در غالب اوقات کم و در ثانی دیر صورت می گیرد. تشخیص مرسوم و معمول این گونه عفونت ها بر پایه کشت‌های خون یا کشت ارگانیسم مهاجم از نواحی متعدد است که این مسئله اغلب درمان را به تاخیر می‌اندازد. بیماران غالبا تحت درمان با آنتی بیوتیک های مختلف برای دوره‌های طولانی با امیدهای بی‌ثمر و بدون نتیجه جهت فروکش کردن علایم مربوط به عفونت سیستمیک یا سپسیس بوده اند. هنگامی هم که درمان ضد قارچی آغاز می شود به نظر می رسد که تنظیم نامناسب مقدار دارو (دوز) مشکل شایعی باشد.

آزمون های جدیدی که برای تشخیص زودرس عفونت های سیستمیک قارچی مطرح هستند عبارتند از:

ELISA Sandwich برای سنجش گالاکتومانان در نمونه خون

واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) و سایر آزمایش های ملکولی

کاندیدا آلبیکانس

نکات عملی و قابل توجه
۱. عفونت کاندیدایی که با آن برخورد کرده‌اید ممکن است ناشی از کاندیدا آلبیکانس نباشد. ۲. مقاومت به مواد ضد قارچی آزولی در حال افزایش است. ۳. مراقبین بهداشتی معمولا ناقلان مخمرها به وسیله دست هایشان هستند.

کاندیدا آلبیکانس یک قارچ دیپلوئید، دی مورفیک و با تولید مثل غیر جنسی است که در محیط زندگی انسان و نیز در سطوح پوششی بدن وی (پوست و مخاط ها) وجود دارد. هنوز علت این که چرا این ارگانیسم کومانسال معمولی گاهی اوقات پاتوژن می شود را نمی دانیم اما آسیب مکانیسم های دفاعی میزبان در این رابطه پر اهمیت است. تعدادی از عوامل ویرولانس قارچی توسط محققان به خوبی بررسی شده است اما مهمترین آنها ظاهرا مربوط به چسبندگی قارچ به سطوح و مخاط ها است.

به وسیله تعیین هویت مولکولی گونه های جدا شده نشان داده شده است که مراقبان بهداشتی معمولا مخمرها را بین بیماران به وسیله دست هایشان منتقل می کنند. گونه های کاندیدا از ۴۵ الی ۱۵ درصد دستان این افراد در بخش های مراقبت ویژه جدا شده‌است. در مطالعه دیگر تا ۷۰٪ دست پرستاران وپرسنل بیمارستانی آلوده به مخمرهای سطحی پوستی بوده اند.

چگونه کاندیدا آلبیکانس را از سایر گونه‌ها تشخیص دهیم؟

تشخیص کاندیدا آلبیکانس از سایر گونه‌ها با کمک مشخصات مورفولوژی، بیوشیمی، آزمون جرم تیوب و تکنیک های ملکولی صورت می گیرد.

۱- مورفولوژی: کشت در محیط کورن میل آگار صورت می گیرد. کاندیدا آلبیکانس در این محیط بعد از۳ روز تولید کلامیدوکونیدی می کند. تولید سودوهایفی بدون کلامیدوکونیدی نشان دهنده گونه‌های دیگر کاندیدا است. تولید آرتروسپور نشان دهنده تریکوسپورون است. کاندیدا گلابراتا در محیط کورن میل آگار فقط بلاستوسپور ایجاد می کند.

کلنی های **کاندیدا آلبیکانس** در محیط گلوکز پپتون آگار در دمای ۳۰ درجه به رنگ سفید یا کرم، صاف و براق یا گاهی اوقات ناصاف و مات دیده می شود و این اشکال در تشخیص چندان کمک کننده نیستند.

کاندیدا تروپیکالیس نیز نمای مشابهی دارد (هایفی حقیقی دارد اما فاقد کلامیدوسپور است)، ممکن است بلاستوسپور در فواصل بین سلول های هایفی دیده شود. در تشخیص افتراقی آن از کاندیدا آلبیکانس آزمون های بیوشیمی کمک کننده است. **کاندیدا تروپیکالیس** سوکروز را تخمیر می کند. **کاندیدا دوبلینینسیس** از لحاظ مرفولوژیک و بیوشیمیایی بسیار شبیه کاندیدا آلبیکانس است و برای تفکیک این دو یا باید از چندین آزمون بیوشیمیایی یا فیزیولوژیکی استفاده کرد و یا اینکه از روش ملکولی (RFLP-PCR) سود جست.

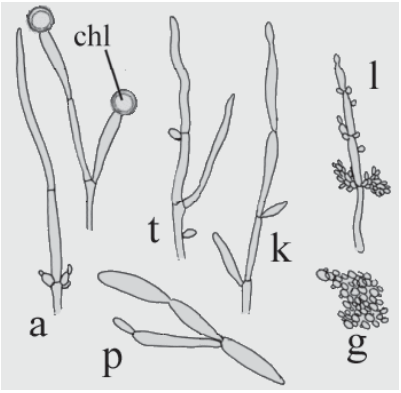
کاندیدا کروزئی هایفی حقیقی ندارد اگر چه سودوهایفی که تولید می کند ممکن است بسیار شبیه هایفی حقیقی باشد. این قارچ بلاستوسپورهای بیضی شکل تولید می کند. **کاندیدا لوزیتانیا** سودوهایفی دراز با شاخه‌های جانبی کم و بلاستوسپورهای فراوان و بیضوی کوچک تولید می کند. جذب رامنوز از ویژگی های بارز این قارچ است.

کاندیدا پاراپسیلوزیس دارای سودوهایفی است که اغلب به یک سلول متورم منتهی می شود و گاه گاهی بلاستوکونیدی‌های نسبتا گرد نیز دیده می شوند. **کاندیدا گلابراتا** سودوهایفی تشکیل نمی‌دهد و به همین دلیل قبلا آنرا به عنوان تورولوپسیس می شناختند. دارای بلاستوکونیدی گرد تا بیضی کوچک می باشد.(**کاندیدا فاماتا** و **کاندیدا اینکونسپیکوزا** و ساکارومایسس سرویسیه شبیه یکدیگر و مشابه این قارچ هستند).

۲- بیوشیمی: با استفاده از آزمون تخمیر قندها می توان به یک تشخیص احتمالی سریع دست یافت. البته این آزمون به تنهایی کافی نیست و در کنار آن از مورفولوژی قارچ نیز همیشه باید کمک گرفت.

۳- آزمون سرمی جرم تیوب: یک آزمون سریع و فرضی برای کاندیدا آلبیکانس است. روش انجام آن بدین صورت است که مقدار بسیار کمی از کلنی مخمری را در سرم اسب یا سرم تازه انسان و در دمای ۳۷ درجه بمدت ۲ تا ۳ ساعت انکوبه کرده سپس با استفاده از اسلاید میکروسکپی (لام مرطوب) چنانچه هایفی‌های کوتاه که طول آنها بیش از دو برابر قطر سلول مخمر اولیه باشد مشاهده شوند، نتیجه آزمون مثبت میباشد. نتایج منفی کاذب هم دیده می شود.

۴- تکنیک های ملکولی: روش های ملکولی مختلفی از قبیلPCR، RFLP-PCR، تعیین توالی اسیدهای نوکلئیک ژنومی و غیره برای شناسائی سریع و دقیق گونه های کاندیدا وجود دارند که روز به روز بر تنوع وکارایی آنها افزوده می شود.



Candida morphology on cornmeal agar

a = albicans, t=tropicalis, k=krusei,l=lusitaniae, g=glabrata, p=parapsilosis; chl=chlamydospore

کاندیدیازیس به علت گونه‌های غیر آلبیکانسی:

تمام عفونت های کاندیدایی مربوط به کاندیدا آلبیکانس نیست، بیشتر از یک سوم اینگونه عفونت ها مربوط به دیگر گونه‌ها از جمله کاندیدا گلابراتا، کاندیدا کروزیی، کاندیدا پاراپسیلوزیس، کاندیدا تروپیکالیس، کاندیدا گیلرموندی و گاهی اوقات گونه های بسیار مقاومی مانند کاندیدا لوزیتانیا است. در یک مطالعه [Diagn Microbiol Infect Dis 1999 sep,35(1):19-25] تنها ۵۳ ٪ از ۱۷۰ مورد کاندیدمی مربوط به کاندیدا آلبیکانس بوده است.

گونه های شایع و مهم عبارتند از:

کاندیدا گلابراتا (C.glabrata):

کاندیدا گلابراتا (نام قبلی آن تورولوپسیس گلابراتا بوده است) . مقاومت به فلوکونازول در این قارچ شایع و رایج است (از قرار معلوم این مقاومت با میانجیگری ژن CgCDR1 انجام می شود). مصرف بدون نسخه داروهای ضد قارچی از دسته آزول ها مانند میکونازول و کلوتریمازول ممکن است سبب گسترش مقاومت به فلوکونازول گردد. داروی انتخابی در حال حاضر هنوز آمفوتریسین B است. به نظر می رسد که وری کونازول (voriconazole) بر علیه کاندیدا گلابراتا بسیار موثرتر از فلوکونازول باشد. یافته‌های مربوط به ۱۳۹ بیمار مبتلا به فونژمی با کاندیدا گلابراتا در منابع زیر موجود است:

Medicine (Baltimore) 1999 Jul;78(4):2207-
Clin microbial Rev 1999 Jan;12(1):8096-

کاندیدا کروزیی (C.krusei) :

کاندیدا کروزئی نیز ذاتا نسبت به فلوکونازول مقاوم است. در اینجا نیز ممکن است وری‌کونازول مورد استفاده قرار گیرد. ۵۷ مورد فونژمی به علت کاندیدا کروزئی در مقاله زیر بحث شده‌است:

Arch Intern Med 2000 Sep 25;160(17): 2659-64

سایر گونه‌های کاندیدا:

عفونت با **کاندیدا پاراپسیلوزیس** (C.parapsilosis) در بخش های مراقبت ویژه نوزادان و در حالت های ضعف و اختلال در سیستم ایمنی روز به روز اهمیت بیشتری پیدا می کند.

کاندیدا تروپیکالیس برخلاف کاندیدا آلبیکانس معمولا به عنوان یک ارگانیسم کومانسال در نظر گرفته نمی شود بدین معنی که جداکردن آن نشاندهنده عفونت است و ممکن است ارگانیسم مقاوم به فلوکونازول باشد.

وضعیت در مورد **کاندیدا لوزیتانیا** جالب و البته نگران کننده است زیرا نسبت به آمفوتریسین B مقاوم است ولی به صورت شگفت انگیزی ممکن است به فلوکونازول پاسخ دهد.

درمان عفونت سیستمیک کاندیدائی

داروی اصلی در درمان عفونت های سیستمیک کاندیدایی علی رغم گذشت بیش از ۵۰ سال از کشف آن اما همچنان آمفوتریسین B است، هر چند که این مسئله ممکن است با معرفی آزول های جدیدی مانند وریکونازول تغییر نماید. کاندیدا لوزیتانیا که اغلب به آمفوتریسینB مقاوم است خوشبختانه هنوز به صورت غیر شایع از نمونه های کلینیکی جدا می شود. مشکل مهم سمیت آمفوتریسینB بوده و هزینه بالای فرمولاسیون های لیپیدی استفاده عملی از آن را تحت شعاع قرار می دهد. برخی استفاده از فلوکونازول در دوزهای بالا را در بسیاری از موارد برای عفونت کاندیدایی پیشنهاد می کنند. مشکلی که وجود دارد این است که نه تنها کاندیدا کروزئی و کاندیدا گلابراتا غالبا به فلوکونازول مقاوم هستند بلکه در اثر استفاده درمانی مکرر و طولانی مدت از فلوکونازول و نیز استفاده پروفیلاکسی از آن (بعنوان مثال در بیماران ایدزی) حتی ممکن است کاندیدا آلبیکانس مقاوم گردد.

آسپرژیلوزیس مهاجم

نکات عملی و قابل توجه
آسپرجیلوزیس یکی از عوامل مهم مرگ در اثر عفونت در بیماران انکولوژی در برخی مراکز است. این عفونت اغلب نادیده گرفته و فراموش می شود. آیا از این که سبب مرگ در بیمارستان های ما نمی‌شود اطمینان داریم؟

شیوع پر اهمیت این بیماری ممکن است در بیماران مبتلا به نقص و اختلال ایمنی بدنبال استنشاق اسپورهای آسپرجیلوس رخ دهد.

(Am J Hematol 2001 Apr;66(4): 257-62)

به علاوه این عفونت در بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه خیلی بیشتر از آنچه که قبلا تصور می شد شایع است. [Intensive Care Med 2001 Jan;27(1):59-67].

در یک بررسی در بیماران ایدزی در اسپانیا ۱/۱۲ درصد آسپرجیلوزیس ریوی مهاجم داشته‌اند.

[Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000 Sep;19(9):688-93].

آسپرجیلوزیس مهاجم اغلب کشنده است. در یک مطالعه میزان مرگ و میر آن ۵۸ ٪ ذکرشده که در بیماران گیرنده پیوند مغز استخوان این نسبت معادل ۸۷ ٪ بوده است.

[Clin Infect Dis 2001 Feb 1;32(3):358-66]

در مطالعه دیگری روی ۵۹۵ بیمار مبتلا به آسپرجیلوزیس مهاجم و یا مشکوک به آن ، تنها یک چهارم آنها به آمفوتریسین B پاسخ کامل دادند و به طور مشابهی با میزان مرگ ومیر بالا ، به ویژه در بیماران ناخوش‌تر که به عوض ایتراکونازول و آمفوتریسین B فقط آمفوتریسین B دریافت کرده بودند.

[Medicine (Baltimore) 2000 Jul;79(4):250-60]

تشخیص آسپرجیلوزیس مهاجم

تشخیص آسپرجیلوزیس مهاجم به ویژه اگر نسبت به احتمال وجود آن آگاه نباشیم مشکل است. وجود علامت هاله یا هلال هوا در high-resolution CT scan می تواند جنبه تشخیصی داشته باشد ولی در مطالعه ای این علامت فقط در ۱۰ بیمار از ۲۱ بیمار دیده شده‌است.

[J Comput Assist Tomogr 2001 Mar-Apr;25(2): 305-10]

برخی دیگر اظهار می دارند که علامت هاله در CT اولیه قابل اعتماد است و سپس ناپدید می گردد.

[J Clin Oncol 2001 Jan 1;19(1):253-259]

آزمایش غربالگری خون برای گالاکتومانان ممکن است بسیار با ارزش باشد و تا حدود ۹۰ درصد حساسیت داشته و ۹۸ درصد اختصاصی باشد.

[Blood 2001 Mar 15;97(6):1604-10]

در یک مطالعه آینده نگر ۱۴ درصد از ۲۱۵ بیمار تحت شیمی درمانی آسپرجیلوزیس ریوی مهاجم پیدا کرده بودند

[Haematologica 2000 Jul;85(7):745-52].

در تشخیص زودرس بیماری واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) نیز ممکن است ارزشمند باشد.

[Br J Haematol 2000 Jan;108(1):132-9]

درمان ضدقارچی

نکات عملی

از مخلوط آمفوتریسین و اینترالیپید استفاده نکنید!

اگر وضعیت تغذیه ای بیمارتان را نادیده گرفته اید، همه عوامل ضد قارچ دنیا هم کمک نخواهند کرد!

اگر گرانولوسیتوپنی درمان نشود، بهبودی عفونت قارچی غیر ممکن است!

فلوکونازول می تواند تاثیر آمفوتریسین B را تضعیف کند (حداقل در عفونت های کاندیدایی).

درمان آسپرژیلوزیس تهاجمی

آمفوتریسین **B** هنوز داروی انتخابی برای آسپرجیلوزیس مهاجم است، گر چه وریکونازول ممکن است خیلی موثرتر باشد و کاربرد پسوکونازول ورایوکونازول در مدل های آزمایشگاهی بیماری امید بخش بوده است. برخی رزکسیون جراحی را برای موارد انتخاب شده از آسپرجیلوزیس مهاجم ریوی توصیه می کنند. مرور ۲۱۲۱ مورد منتشر شده پیشنهاد می کند که آمفوتریسین **B** در ترکیب با ریفامپیسین یا فلوسایتوزین ممکن است بهتر از آمفوتریسین **B** به تنهایی باشد.

[Denning DW & Stevens DA: Rev Infect Dis 1990 12(6) 1147-201]

درمان عفونت آسپرجیلوس در بیماران دارای اختلال ایمنی یک فوریت است و باید براساس معیارهای بالینی یا رادیولوژیک استوار بوده و نباید در انتظار تایید میکروبیولوژیک بود.

درمان اولیه تهاجمی با آمفوتریسین B ممکن است با درمان طولانی مدت با فلوکونازول تعقیب شود.این روش در درمان بیماران ایدزی مبتلا به مننژیت کریپتوکوکوسی به خوبی اجرا می شود اما روش مشابهی (آمفوتریسین B و بدنبال آن ایتراکونازول) نیز در عفونت آسپرجیلوسی استفاده شده‌است.

نارسایی و نقایص درمانی:

این مسئله هنوز در مورد تمام میکوزهای سیستمیک خیلی شایع است. علت این مسئله ممکن است استفاده از درمان های ضدقارچی با دوزهای کمتر از حد لازم (underdose)، استفاده اشتباهی از عوامل و یا شروع خیلی دیرهنگام درمان باشند.

مقاومت ثانویه نیز ممکن است علت دیگری باشد. نقص و نارسایی های درمانی معمولا در ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران مبتلا به کاندیدمی دیده می شود و میزان مرگ و میر در بیماران نیز بالا است. در مطالعه‌ای روی ۴۱۵ مورد کاندیدمی میزان مرگ و میر کلی ۴۵ ٪ بوده است.

[CMAJ 1999 Feb 23;160(4):493-9]

در آسپرجیلوزیس مهاجم نارسائی های درمانی از این هم شایع‌تر می باشد.(حدود ۵۰درصد). مقاومت ثانویه معمولا در موارد مزمن تر دیده می شود به ویژه در بیماران مبتلا به ایدز که در آنها درمان های مکرر و طولانی با فلوکونازول انجام می شود. ارزیابی مقاومت به درمان ضد قارچی کار مشکلی است. کمیته ملی تعیین کننده استانداردهای آزمایشگاه بالینی (NCCLS) روش ها و راهنمایی هایی برای آزمایش مواد ضد قارچی آزولی دارد ولی این استانداردها برای آمفوتریسین B چندان واضح نمی‌باشند.

مقاومت اولیه به فلوکونازول در کاندیدا گلابراتا شایع است و در کاندیدا کروزئی نیز اغلب سریع پدید می‌آید. کاندیدا لوزیتانیا به صورت اولیه نسبت به آمفوتریسین B مقاوم است اما خوشبختانه چنین عفونت هائی فعلا شایع نیستند.

آمفوتریسین B (Amphotericin B)

داروی اصلی برای درمان ضد قارچی میکوزهای سیستمیک شدید هنوز آمفوتریسین B است. این عامل فونژیسیدی به اشکال متعددی قابل دسترسی است:

◀ آمفوتریسین B معمولی یا آمفوتریسین B دزوکسی‌کولات (AB Conventional)

◀ آبلست یا آمفوتریسین B لیپید کمپلکس (Abelcet, ABLC)

◀ آمفوتریسین B پخش کلوئیدی (Amphocil ,ABCD) ، این ترکیب با سدیم کلستریل سولفات فرموله شده‌است. از نظر قدرت تاثیر مشابه آمفوتریسین B معمولی است اما احتمالا اندکس تراپویتیک بهتری نسبت به آن دارد.

◀ آمبیزوم یا آمفوتریسین B لیپوزومال با استفاده از لیپوزوم های کوچک (۴۵ تا ۸۰ نانومتر). این دارو از سمیت کمتری برخوردار است اما به طور قابل توجهی گرانتر است. میزان تاثیر

آن نیز برابر با آمفوتریسین B معمولی است.

علی رغم تحمل بهتر فرمولاسیون های لیپیدی آمفوتریسین B به دلیل هزینه‌سنگین‌تر آن و نیز مدارک و مستندات کم در مورد موثرتر بودن آنها، اغلب در مواقعی از این فرمولاسیون ها استفاده می شود که مصرف آمفوتریسین B دزوکسی کولات مسمومیت شدیدی ایجاد نماید.

آمفوتریسین B در درمان عفونت های بلاستومایسس، کوکسیدیوئیدس، هیستوپلاسما، پاراکوکسیدیوئیدس، کاندیدا و کریپتوکوکوس مفید است اما دارای سمیت بالایی نیز می باشد. این دارو به گروه پلی‌ینها تعلق دارد و از طریق تشکیل پیوند با ارگوسترول موجود در غشای سیتوپلاسمی قارچ ها باعث پاره کردن و مختل کردن غشائ سلولی و مرگ قارچ می گردد. آمفوتریسین B همچنین ممکن است دارای اثرات تحریک کنندگی سیستم ایمنی نیز باشد. این دارو برعلیه تریکوسپورون بیژلی Trichosporon beigelii، سودوآلشریا بویدی ای Pseudoallescheria boydii ، گونه‌های خاصی از فوزاریوم و کاندیدا لوزیتانیا Candida lusitaniae تاثیری ندارد.

قابلیت دسترسی به دارو از طریق دهانی کمتر از ۵ ٪ است. استعمال سیستمیک (داخل وریدی) با فهرست بلندی از عوارض جانبی همراه است که ازجمله تب قابل توجه در ۵۰ درصد موارد، آنافیلاکسی (حدود ۱ در ۱۰۰ مورد)، تهوع، استفراغ و نفروتوکسیسیتی را می توان نام برد.

نفروتوکسیسیتی شامل کاهش GFR ، افزایش اتلاف پتاسیم و منیزیم و حتی اسیدوز توبولار دیستال می باشد. در صورت به طول کشیدن درمان، نفروتوکسیسیتی غیر قابل برگشت پدید می آید.

[Antimicrob Agent Chemother 1978 13 271-6]

به ندرت پرفشاری خون شدید در ارتباط با درمان با آمفوتریسین B گزارش شده‌است. فرم دزوکسی‌کولات دارای نیمه عمر ۲۴ الی ۴۸ ساعت و حجم انتشاری (توزیع دارو) آن در حدود ۴ لیتر در کیلوگرم وزن می باشد. به علت تشکیل رسوب در سالین نرمال، می باید در محلول مائی دکستروز ۵ ٪ مخلوط شود. در نارسائی کبدی تنظیم دوز دارو ضرورتی ندارد ولی بسیاری از پزشکان در نارسایی کلیوی اقدام به کاهش دوز دارو می نمایند، دارو قابل دیالیز نیست. نفوذ آن به CSF ضعیف است (۲ تا ۴ درصد سطح سرمی) اما نفوذ مننژیال ممکن است بهتر باشد . دارو به مایع مغزی نخاعی اطفال خیلی بهتر وارد می شود. معمولا از کمترین دوز دارو (0.5mg/kg) استفاده می شود و در مورد قارچ های مقاوم تر مانند آسپرجیلوس از دوز 1mg/kg و یا بیشتر استفاده می شود. در صورت استفاده از فرمولاسیون های جدیدتر دارویی از قبیل آمفوتریسین B لیپوزومال با عوارض جانبی کمتری برخورد خواهیم کرد. در صورت استفاده از فرمولاسیون های لیپیدی دوزهای بسیار بالاتری (حتی تا 7mg/kg) استفاده شده‌است.

فلوکونازول و آزول های دیگر
Fluconazole and other Azoles

نکات عملی

مراقب تداخلات دارویی باشید، بعنوان مثل : سیکلوسپورین

آزول ها از جمله فلوکونازول با جلوگیری از تشکیل ارگوسترول رشد قارچ را مهار می کنند. ارگوسترول برای حفظ تمامیت دیواره سلول قارچی ضروری و حیاتی است. این عمل با مهار سیتوکروم P۴۵۰ قارچی (۱۴ آلفا استرول دمتیلاز) انجام می شود. بنابر این تعجبی ندارد که بدانیم این دارو دارای اثرات قدرتمند مهاری روی برخی از سیتوکروم های انسانی نیز می باشد. از فلوکونازول معمولا به عنوان آزول نسل اول نام برده می شود، بعد از آن آزول های جدیدتری مانند وریکونازول با طیف اثر گسترده تر معرفی شدند. فعالیت آزول ها بر علیه اکثر قارچ ها وابسته به غلظت نیست. فلوکونازول عمدتا بر علیه کاندیدا آلبیکانس (و برخی دیگر از گونه‌های حساس کاندیدا غیر از کاندیدا کروزئی) بکار برده شده است، بر علیه کاندیدا گلابراتا نیز فعالیت غیر یکنواختی نشان داده است. کاندیدا آلبیکانس ممکن است به دارو مقاومت پیدا نماید به ویژه در بیماران ایدزی که ممکن است به صورت مزمن و یا تکرار شونده مورد استفاده قرار گرفته باشد. فلوکونازول ممکن است در مننژیت ناشی از کریپتوکوکوس نئوفرمنس و در کوکسیدیوئیدومایکوزیس موثر باشد. فلوکونازول جذب گوارشی خوبی دارد و دارای دفع ادراری است.

[Mycoses 1999 Apr;42(1-2):17-9

برای دسترسی به اطلاعات بیشتر در مورد درمان عفونت کاندیدا آلبیکانس با فلوکونازول و ایتراکونازول میتوان به منابع زیر مراجعه نمود:

[J Antimicrob Chemother 2000 Apr;45(4):555]

در نوزادان فلوکونازول با دوز ۵ تا ۶ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن تجویز شده‌است.

[Eur J Med Res 2000 May 23;5(5):203-8]

نفوذ دارو به مایع مغزی نخاعی بسیار خوب است. دوز مورد استفاده برای عفونت های شدید در بالغین اغلب در دامنه ۲۰۰ میلی گرم تا ۴۰۰ میلی گرم در روز است گرچه گاهی از دوزهای ۸۰۰ میلی گرم در روز نیز استفاده شده‌است. نیمه عمر دارو (در صورت مصرف ۲۰۰ میلی‌گرم در روز) در حدود ۳۷ تا ۲۷ ساعت و حجم انتشاری آن۱ تا ۷٪ لیتر به ازای کیلوگرم وزن میباشد. از آزمایش تعیین حساسیت به عنوان راهنما برای تنظیم دوز دارو می توان استفاده نمود.

عوامل دارویی دیگر
ایتراکونازول(itraconazole):

نوع الیکسیر آن جذب بهتری دارد، کپسول خوراکی جذب ضعیفی دارد و بتازگی نوع تزریقی دارو نیز در دسترس قرار گرفته

است. این دارو می تواند جانشینی برای آمفوتریسینB برای آسپرجیلوزیس باشد و بر علیه اسپوروتریکوزیس نیز موثر است.

وریکونازول (voriconazole):

یک داروی ضد قارچی آزولی است. میزان باند شدن به پروتئین های پلاسمایی ۷۰٪ است . به طور عمده توسط کبد پاک می شود و از راه دهانی جذب خوب و سریعی دارد (حدود ۹۰ درصد). بر علیه گونه های کاندیدا و آسپرجیلوس استفاده می شود و این امر شامل ارگانیسم های مقاوم به فلوکونازول مانند کاندیدا گلابراتا نیز می گردد. وریکونازول با MIC دوبرابر خاصیت فونژیسیدال بر علیه آسپرجیلوس دارد. وریکونازول بر علیه عفونت های ناشی از ارگانیسم های زیر نیز موثر است:

هیستوپلاسما، کوکسیدیوئیدس، بلاستومایسس، پاراکوکسید یوئیدس، کریپتوکوکوس ، درماتوفیت ها

سدوسپوریوم آپیوسپرموم :
[Clin Infect Dis 2000 Dec;31(6):1499-501]

سودوآلشریا بویدی ائی :
[Clin Infect Dis 2000 Sep;31(3):673-7]

پنیسیلیوم مارنفئی و گونه های فوزاریوم :
[Mycoses 1999;42 Suppl 2:83-6]

اکرمونیوم استریکتوم :
[Scand J Infect Dis 2000;32(4):442-4]

برعلیه اسپوروتریکس شنکئی و زیگومیست ها مفید نیست. دوز دارو بین ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی گرم در روز است. عوارض جانبی شامل اختلالات بینائی (قابل برگشت) خفیف تا متوسط در ۱۴ درصد موارد و در برخی نیز افزایش بیلیروبین و فسفاتاز آلکالین می باشد. در ۴ درصد افراد نیز راش های جلدی بروز میکند و حساسیت به نور و اریتما هم گزارش شده‌است.

پوساکونازول posaconazole)):

مشابه ایتراکونازول فعالیت قارچ کشی خوبی بر علیه آسپرجیلوس دارد. در واقع یک آزول با طیف اثر گسترده است به طوری که حتی ممکن است روی تریپانوزوما کروزی تاثیر نماید.

اکینوکاندین ها (echinocandins): مهارکننده گلوکان قارچی هستند، از سنتز دیواره سلولی قارچ جلوگیری می کنند. کاسپوفونجین (caspofungin) دارای فعالیت ضد قارچی وابسته به غلظت است.

سوردارین ها (sordarins): مهار کننده های کیتین سنتتاز هستند (پلی‌اکسین ها، نیکومایسین Z)

تعدادی دیگر از داروهای جدید عبارتند از: مهار کننده‌های توپوایزومراز، لیپوپپتیدها، پرادی‌مایسین‌ها (کینونهائی که با مانوپروتئین های دیواره سلولی کاندیدا، کریپتوکوکوس و گونه‌های آسپرجیلوس تشکیل کمپلکس میدهند). این داروها توکسیک بوده و قابلیت انحلال ضعیفی دارند و سرانجام **نیستاتین لیپوزومال** را می توان نام برد.

References:

1-Hazen Kc.New and Emerging Yeast Pathogens. Clinical Microbiology Reviews. 1995,P,462-78.

2- Anaissie Ej.Clinical Mycology 2003.

خرید آپارتمان جهت ایجاد سالن کنفرانس انجمن آسیب شناسی ایران

انجمن آسیب شناسی ایران در راستای گسترش فعالیت های متنوعش در سال های اخیر به جنبه آموزشی توجه ویژه مبذول داشته به طوری که فعالیت آموزشی انجمن از برگزاری یک همایش یا یک دوره باز آموزی در سال به برگزاری برنامه های هفتگی و متنوع شامل همایش، سمینار، بازآموزی، کارگاه آموزشی، اسلاید سمینار و ..... ارتقا یافته است برای اجرا این برنامه های متنوع نیاز به ابزارهایی می‌باشد که از جمله آنها میکروسکپ و سالن کنفرانس می‌باشد. در سال گذشته انجمن نسبت به تهیه ۲۰ دستگاه میکروسکپ اقدام نمود که مورد استفاده همکاران و دستیاران در دوره‌های آموزشی می‌باشد. از جمله مشکلات جدی در اجرای برنامه ها سالن کنفرانس بود که حتی در بعضی موارد عدم امکان تهیه سالن باعث تشکیل نشدن جلسه آموزشی می‌گردید. از اینرو هیات مدیره انجمن با توجه به پس انداز انجمن تصمیم گرفت نسبت به خریداری یک آپارتمان در ساختمانی که دفتر انجمن در آن مستقر است اقدام نماید ولی در اجرای این مهم با کمبود بودجه مواجه بود که مثل همیشه همت عالی جمعی از استادان و همکاران به هیات مدیره این دلگرمی را داد که نسبت به خرید اقدام نماید. خوشبختانه این واحد خریداری و در حال حاضر در اختیار انجمن می باشد. تجهیز این سالن به علت کمبود بودجه تا به حال میسر نگردیده است که انشاا... این نیز با کمک جمعی دیگر از همکاران به زودی عملی خواهد شد.

ضمن اعلام مراتب سپاس و قدردانی ویژه اعضا هیات مدیره انجمن آسیب شناسی ایران از این همت عالی، بعلت عدم رضایت بعضی از استادان از اعلام نام آنها به عنوان حامی انجمن در این مجال ضمن تجدید سپاس، از ذکر نام این بزرگواران خودداری می گردد.

هیات مدیره انجمن آسیب شناسی ایران

بررسی ارتباط بین هیستوپاتولوژی تومورهای کولورکتال و علایم بالینی آن ها در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان های تابعه دانشگاه آزاد و لقمان (اسفند ۸۷ –۸۶)

دکتر فیروزه سادات میرئی، پزشک عمومی
دکتر پانته آ فرجاد آزاد، متخصص آسیب شناسی

مقدمه

سالانه حدود ۴۲۰۰۰ مورد جدید سرطان رکتوم در ایالات متحده تشخیص داده می شود و حدود ۵۵۰۰۰ نفر سالانه در اثر ابتلا به سرطان کولورکتال فوت می کنند. این آمار و ارقام نشاندهنده اهمیت تشخیص زودتر این سرطان ها در مراحل پایین تر می باشند. تا بدینوسیله بتوان پیش آگهی بهتری را برای بیماران رقم زد. یکی از مواردی که امروز بر نقش آن ها در شناسایی سرطان های کولورکتال تاکید می گردد، علایم بالینی بیماران هستند. لذا در این مطالعه به بررسی این مورد پرداختیم.

روش مطالعه

این مطالعه به صورت یک بررسی مشاهده ای (bservational) توصیفی- تحلیلی (Descriptive Analytical) مقطعی انجام شده است. ۱۰۴ بیمار مبتلا به توده های کولورکتال (اعم از نئوپلاستیک و غیر نئوپلاستیک) به صورت متوالی وارد مطالعه شدند . اطلاعات مورد نیاز آن ها به وسیله پرونده ها جمع آوری شده وارد چک لیست گردید.

متغیرهای مورد بررسی را: سن، جنسیت ، محل و نوع توده و علایم بالینی بیمار بودند.

در نهایت پس از جمع آوری اطلاعات مورد نیاز، اقدام به تجزیه و تحلیل داده ها گردید. آزمون های مورد استفاده شامل آنالیز واریانس و کای اسکوار بودند و سطح معنا داری را برای تفسیر روابط بین متغیرها ۰/۰۵ لحاظ نمودیم.

نتایج

میانگین سنی بیماران مورد بررسی ۵۳-۱۹ سال بود و ۵۰ درصد از افراد در سنین بالای ۵۳ سال بودند. ۶۶ نفر (۶۳/۵ درصد) مذکر و ۳۸ نفر (۳۶/۵ درصد) مونث بودند. محل توده ها به این ترتیب بود که در ۶۶ مورد (۶۳/۵ درصد) آنورکتال، ۲۹ مورد (۲۷/۹ درصد) اسیگموئید، ۱ مورد (۱ درصد) کولون نزولی، ۱ مورد (ا درصد) کولون صعودی، ۱ مورد (۱ درصد) کولون عرضی بود و نیز در ۶ مورد (۵/۸ درصد) بیش از یک قسمت درگیر بود.

توده های مورد مشاهده به ترتیب شامل Hemorrhoidal Tag (۳/۵ درصد)، ادنوم (۳۰/۸ درصد)، ادنوکارسینوم (۲۱/۲ درصد) پولیپ (۵/۸ درصد)، تومور کارسینوئید (۱/۹ درصد)، ملانوم (۱/۹ درصد) بودند.

۲۸/۱ درصد از آدنوم ها توبولر، ۲۵ درصد ویلوس و ۴۶/۹ درصد از توبولوبلویس بودند. ۳۳/۳ درصد از پولیپ ها فیبرواپیلتال و ۶۶/۷ درصد هیپرپلاستیک بودند. ۶۱/۵ درصد از توده ها نئوپلاستیک و ۳۸/۵ درصد غیرنئوپلاستیک بودند.

علایم بالینی به ترتیب شیوع شامل رکتوراژی بدون درد (۲۳/۱ درصد) ، رکتوراژی با درد (۲۰/۲درصد) ، پرولاپس همراه با رکتوراژی (۱۲/۵ درصد) ، اسهال مزمن (۳/۸ درصد)، رکتوراژی همراه با کاهش وزن (۲/۹ درصد)، درد مقعد (۲/۹ درصد)، پرولاپس (۲/۹ درصد)، آنمی همراه با کاهش وزن (۱ درصد)، آنمی (۱ درصد)، انسداد روده (ا درصد) بودند. به علاوه ۲۸/۸ درصد از بیماران بیش از ۲ علامت داشتند.

بین جنسیت بیماران با نوع هیستوپاتولوژیک توده ارتباط آماری معناداری وجود نداشت (P.0.05) و ۶۵/۶ درصد از کسانی که توده نئوپلاستیک داشتند و ۶۰ درصد از افراد با توده غیر نئوپلاستیک مذکر بودند. اما سن بیماران با نوع هیستوپاتولوژیک توده ارتباط آماری معناداری داشت و تشخیص های نئوپلاستیک بیشتر در سنین بالاتر (Age<55) و تشخیص های غیر نئوپلاستیک در سنین پایین تر (Age>50) دیده می شدند (P= 0.0001) محل توده نیز با نوع هیستوپاتولوژیک توده ارتباط آماری معناداری داشت (P=0.0001) و توده خوش خیم بیشتر در ناحیه آئورکتال و بدخیم در کولون سگموئید بودند. بین علایم بالینی و نوع هیستوپاتولوژیک توده ارتباط آماری معناداری وجود داشت (P=0.0001) و رکتوراژی با درد بیشتر در توده های خوش خیم و رکتوراژی بدون درد بیشتر در توده های بدخیم دیده می شد.

بحث و نتیجه گیری

همانگونه که در قسمت نتایج ملاحظه شد، ارتباط آماری معناداری بین علایم بالینی بیماران مبتلا به توده های کولورکتال و نوع توده آن ها وجود دارد و لذا می توان نقش پروگنوستیک را برای علایم بالینی بیماران قایل شد. به علاوه سن و محل توده کولورکتال نیز با نوع پاتولوژیک ارتباط آماری معناداری دارند.

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۷ در امریکا انجام شد، برخلاف مطالعه ما به این نتیجه رسیدند که ارتباطی بین علایم بالینی بیماران و نوع توده آن ها وجود ندارد، اما در مطالعه مذکور مانند تحقیق حاضر بین محل توده و علایم بالینی بیماران ارتباط آماری معناداری وجود داشت.

در مطالعه دیگری در ایالات متحده که در سال ۲۰۰۸ انجام شد به این نتیجه رسیدند که ارتباطی بین علایم بالینی بیماری و بین توده آن ها وجود ندارد. البته در آن جا نیز مانند مطالعه ما به این نتیجه رسیدند که بین سن بیماران و نوع توده ارتباط آماری معناداری وجود دارد.

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۷ در انگلیس انجام شد بر خلاف مطالعه ما به این نتیجه رسیدند که ارتباط معناداری بین علایم بالینی و بیماران و نوع توده آن ها وجود ندارد. همچنین در مطالعه مذکور بین توده و نوع آن ارتباط آماری معناداری وجود داشت که با یافته های مطالعه ما همخوانی دارد.

در مجموع بر اساس یافته های این مطالعه و مقایسه آن ها با سایر مطالعات چنین استنباط می شود که علایم بالینی مبتلایان به توده های کولورکتال اهمیت به سزایی از نظر پیش بینی نوع توده دارند. با این وجود پیشنهاد می شود مطالعات بیشتری با حجم نمونه بالاتر جهت تایید نتایج حاصل از این مطالعه انجام شود.

عنوان برنامه	زمان برگزاری	برگزارکننده	محل برگزاری	شماره تماس
هماتوپاتولوژی ۴	۸۸/۱۱/۲۹	د ع پ ارومیه		۰۴۴۱ - ۲۹۳۷۳۱۸
کارگاه تولید آنتی بادی منوکلونال	۸۸/۱۲/۰۱-۰۵	پژوهشکده ابن سینا	پژوهشگاه ابن‌سینا د ع پ شهید بهشتی	۲۲۴۳۲۰۲۰
کارگاه عملی کشت سلولی	۸۸/۱۲/۰۴-۰۵	د ع پ کرمانشاه	کرمانشاه، بلوار سرخ لیژه، بلوار پرستار، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی	
همایش بین‌المللی داروهای ضد سرطان با منشاء دریایی	۸۸/۱۲/۰۴-۰۶	مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسر د ع پ تهران	جزیره قشم	
پنجمین همایش بین‌المللی سرطان پستان	۸۸/۱۲/۰۵-۰۷	مرکز تحقیقات سرطان د ع پ شهید بهشتی	د ع پ شهید بهشتی- تالار ابن سینا	۲۲۷۴۸۰۰۱-۲ www.crc.ir
مدون هماتوپاتولوژی ۳ (اختلالات گلبول های سفید)	۸۸/۱۲/۰۹	د ع پ اصفهان	دانشکده داروسازی، تالار ابوریحان	
سمینار یکروزه « اساس مولکولی سرطان»	۸۸/۱۲/۱۰	مرکز تحقیقات آسیب شناسی و سرطان د ع پ ایران	مرکز همایش های رازی د ع پ ایران	
کارگاه عملی مدل های آزمایشگاهی رگزایی	۸۸/۱۲/۱۱-۱۲	د ع پ کرمانشاه	کرمانشاه، بلوار سرخ لیژه، بلوار پرستار، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی	
شانزدهمین کنگره سراسری باروری و ناباروری ایران	۸۸/۱۲/۱۲-۱۴		انجمن علمی باروری و ناباروری ایران	
یازدهمین کنگره سراسری میکروبشناسی ایران و اولین کنگره میکروبشناسی منطقه مدیترانه شرقی	۸۹/۰۲/۲۰-۲۳	دانشگاه علوم پزشکی گیلان دانشکده پیراپزشکی لنگرود		۰۱۳۱-۳۲۲۱۲۱۶
سومین کنگره سراسری سرطان سینه	تیر ماه ۸۹	مرکز تحقیقات سرطان جهاد دانشگاهی		

عنوان برنامه	تاریخ	نوع برنامه	محل برگزاری	مکان برگزاری	شماره تماس
ایمونوپاتولوژی I	۸۸/۱۲/۱۵	مدون	دانشکده پزشکی دع پ تهران	تالار امام خمینی	۶۶۹۲۱۱۴۴ - ۶۶۹۲۱۱۸۵
ایمونوپاتولوژی II	۸۸/۱۲/۱۶	مدون	دانشکده پزشکی دع پ تهران	تالار امام خمینی	۶۶۹۲۱۱۴۴ - ۶۶۹۲۱۱۸۵
بیوشیمیI	۸۸/۱۲/۱۷	مدون	دانشکده پزشکی دع پ تهران	تالار امام خمینی	۶۶۹۲۱۱۴۴ - ۶۶۹۲۱۱۸۵
بیوشیمیII	۸۸/۱۲/۱۸	مدون	دانشکده پزشکی دع پ تهران	تالار امام خمینی	۶۶۹۲۱۱۴۴ - ۶۶۹۲۱۱۸۵

تناسین X به عنوان یک نشانگر تشخیصی استثنایی مزوتلیوم بدخیم

دکتر مژگان شاه حسینی، متخصص آسیب شناسی، عضو هیات علمی سازمان تامین اجتماعی

خلاصه

تناسین X(TNXB) که قبلا به عنوان یک ژن شناخته شده بود، در بدخیمی‌هایی مثل مزوتلیوم بدخیم در مقایسه با کارسینوم تخمدان، و کارسینوم غشا سروز پریتوان، بر اساس آنالیز بیان ژنی، بسیار بیشتر بروز می‌کند. هدف این مطالعه اثبات این یافته در سطح mRNA و پروتئین است. ۷۱ مورد افیوژن کارسینوم تخمدان ، ۱۰ مورد کارسینوم پستان و ۱۰ مورد مزوتلیوم بدخیم با استفاده از PCR کمی برای بیان mRNA تناسین X مورد بررسی قرار گرفتند.

بیان پروتئین تناسین X در ۱۸۳ افیوژن (۱۳۷ مورد کارسینوم های مختلف، ۳۷ مزوتلیوم، ۹ مورد افیوژن واکنشی، و ۱۷۸ تومور جامد (۱۲۲ کارسینوم تخمدان/ پریتوان و ۵۶ مزوتلیوم) با استفاده از آزمایش ایمونوهیستوشیمی مورد مطالعه قرار گرفت.

بررسی PCR کمی، سطح بسیار بالاتری از mRNA تناسین X در مزوتلیوم را نسبت به کارسینوم تخمدان و پستان نشان داد، (p<0/001). به وسیله آزمایش ایمونوهیستوشیمی نیز، بروز پروتئین تناسین X در مزوتلیوم بدخیم بسیار بالاتر از کارسینوم متاستاتیک در افیوژن ها، نشان داده شد. (حساسیت ۹۲٪ و اختصاصیت ۷۷٪، p<0.001). سلول‌های مزوتلیال واکنشی به صورت موضعی برای تناسین X واکنش نشان می‌دهند و یا این که اصلا آن را ندارند.

پروتئین تناسین X در ۴۱ مورد از ۵۶ مورد بیوپسی با تشخیص مزوتلیوم به دست آمد ولی به صورت کاملی در ۱۲۲ مورد از کارسینوم‌های تخمدان منفی بوده است. (حساسیت ۷۳٪ و اختصاصیت ۱۰۰٪ ، p<۰/۰۰۱) نتایج حاصله نشان می‌دهند که تناسین X می تواند به عنوان یک نشانگر تشخیصی جدید مزوتلیوم بدخیم در تشخیص افتراقی سرطان‌های حفرات سروزی مورد استفاده باشد به خصوص در تشخیص افتراقی بین این تومور و کارسینوم سروزی تخمدان و پریتوان.

واژه های کلیدی

TNXB – افیوژن‌های سروز، آدنوکارسینوم، مزوتلیوم بدخیم.

حفرات سروزی غالبا تحت تاثیر سرطان‌ها قرار می‌گیرند. این تاثیر اغلب به صورت ضایعات جامد و یا افیوژن‌های بدخیم همزمان تظاهر می‌یابند. درگیری فضاهای پریتوان، پلوروپریکارد توسط سرطان‌های متاستاتیک اغلب به دنبال کارسینوم تخمدان، پستان و ریه ظاهر می شوند. حفرات سروزی به علاوه محل ضایعات اولیه مثل مزوتلیوم بدخیم Malignant Mesthelioma (MM) و کارسینوم صفاقی اولیه Primary Peritoneal Carcinoma (PPC) می باشند. حضور سلول های سرطانی در این محل‌های آناتومیک با بیش آگهی بدی همراه است.

پیشرفت های اخیر در طرح پانل‌های ایمونوهیستوشیمی برای سیتولوژی مایعات و نمونه‌های جراحی پاتولوژی هم اکنون، تشخیص صحیح بسیاری از تومورها را امکان پذیر نموده است. ولیکن مشکلاتی در تعیین محل اولیه آدنوکارسینوم‌های تخمدان متاستاتیک و تشخیص سلول های مزوتلیال واکنشی از مزوتلیوم های بدخیم و افتراق بین کارسینوم های سروز تخمدان و کارسینوم صفاقی اولیه و مزوتلیوم بدخیم، هنوز ممکن است وجود داشته باشد.

تعیین مشخصات مولکولی منحصر به فرد یک نوع سرطان ممکن است در بهبود تشخیص تومورهای سروز و طراحی درمان‌های مولکولی برای بدخیمی های مخصوص، کمک کننده باشد.

ما اخیرا بروز ۱۸۹ ژن مختلف را در سرطان تخمدان و کارسینون صفاقی اولیه در مقایسه با مزوتلیوم بدخیم منتشر صفاق با استفاده از تکنولوژی CDNA Microarray بررسی کرده ایم. در میان ژن های مختلف بروز داده شده تناسین XB ، به عنوان یک نشانگر احتمالی برای مزوتلیوم بدخیم منتشر صفاقی، مشخص شده است.

تناسین‌ها یک خانواده متشکل از ۴ گلیکوپروتئین در ماتریکس خارج سلولی هستند که شامل تناسین، R ، X ، C و W هستند و منحصر به فرد ستون مهره ها می باشند.

تناسین‌ها مولکول های بزرگی هستند، بزرگتر از ۳۰۰ کیلو دالتون، اگرچه انواع کوچکتر در حیوانات دیده شده است. اعضا خانواده تناسین یک همگونی مشخص در ساختمان را نشان می دهند که متشکل از تکرارهای هفت تایی(هفتاد)، انتهای آمینو، تکرارهای مشابه فاکتور رشد اپیدرمی، تکرارهای دومن III نوع فیبرونکتین و دومن گلوبولار مشابه انتهای کربوکسی فیبرینوژن است.

نقش اصلی تناسین تنظیم واکنش های ماتریکس بین سلولی و میانجی گری ترغیب فنوتیپ حرکتی ضد چسبندگی است.

تناسین C ، که بیشترین نوع مورد بررسی است در مورفوژنز

بافت همبندی در جنین، نقش دارد و به علاوه در استرومای تومورها در سرطان های متعددی نشان داده شده است، بنابراین به عنوان یک عامل محرک پیشرفت و متاستاز تومور، فرض شده است. تناسینX به صورت اساسی در بافت همبند شل، شامل درم، اپی میوزیوم و عروق خونی در جنین و بزرگسالان وجود دارد. جهش های غیر فعال کننده در ژن TNX به عنوان عامل ژنتیکی در برخی از بیماران سندرم اهلرز- دانلس شناخته شده است.

بروز و نقش تناسین X در سرطان ها تا به امروز ناشناخته است.

هدف این مطالعه اعتباردهی اطلاعات آرایشی بروز ژن TNXB گرفته شده از ۱۵ افیوژن، و مطالعه موارد بیشتر با استفاده از PCR کمی است. علاوه بر سرطان هایی مثل مزوتلیوم منتشر بدخیم صفاقی و افیوژن سرطان تخمدان/کارسینوم صفاقی اولیه، موارد مورد استفاده در PCR کمی شامل تومورهایی مانند مزوتلیوم بدخیم پلور و افیوژن کارسینوم پستان است. این نتایج سپس در سطح مواد پروتئینی با استفاده از ایمونوهیستوشیمی و وسترن بلات اعتباردهی شدند.

روش ها و مواد

افیوژن ها (مایعات سروری)

نمونه ها برای مقاصد تشخیصی روتین به بیمارستان Norwegian – Radium در یک دوره زمانی از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۶ فرستاده می شدند. افیوژن ها بلافاصله سانتریفیوژ شده و رسوب سلولی در محیط Roswell-Park با سرم جنین گوساله ۵۰٪ و دی متیل سولفوکسید ۲۰ ٪ منجمد می شد. با روش لخته ترومبین سل بلاک نیز تهیه می شد. تشخیص بر اساس اسمیر و مورفولوژی سل بلاک و آزمایش ایمونوهیستوشیمی داده می شد.

QPCR

مقدار کل ۹۱ افیوژن (شامل ۷۱ مورد کارسینوم تخمدان/ کارسینوم اولیه پریتوآن ، ۱۰ کارسینوم پستان و ۱۰ مزوتلیوم بدخیم) برای بروز mRNA TNXB مورد بررسی قرار گرفتند. افیوژن های Ovarian Carcinoma (oc)/Primary Peritoneal Carcinoma(ppc) از ۶۸ بیمار و در مرحله پیشرفته (stage III-IV) تشخیص داده شد. اکثریت نمونه های oc/ppc (۸۶٪ موارد) از نوع سروز بودند.

افیوژن های پلورال از بیماران با تشخیص بافت شناسی کارسینوم داکتال مهاجم پستان مورد بررسی قرار گرفتند، ۱۰ افیوژن مزوتلیوم بدخیم متشکل از ۷ مورد پلورال و ۳ مورد صفاقی بود. همه این موارد از بیماران با تشخیص مزوتلیوم بدخیم اپی تلیوئید یا نوع دوفازی (biphasic) در نمونه های بیوپسی گرفته شده بود.

RNA کلی با استفاده از محلول Trizol استخراج شد. جداسازی mRNA با استفاده از Dynabeads oligo انجام شد.

mRNA با استفاده از کیت ترانس کریپتاز معکوس با ظرفیت بالا به CDNA ترجمه شد.

پرایمر برای TNXB در محل اکسون ۴ به ۵ قرار داده شد. اختصاصیت پرایمر به وسیله جریان موازی ژنوم DNA و CDNA به عنوان الگو و مشاهده نتایج آن با استفاده از ژل الکتروفورز به اثبات رسید.

این مطالعه از نظر پرایمردایمر با استفاده از برنامه نرم افزاری Netprimer به وسیله PREMIER Biosoft و برای پلی مورفیسم نوکلئوتید منفرد توسط مرکز ملی مطالعه بیوتکنولوژی کنترل شد.

کفایت پرایمر با استفاده از SYBR Green و سری های رقتی الیگونوکلئوتیدهای صناعی به عنوان الگو و متعاقبا منحنی های استاندارد، مورد آزمایش قرار گرفت.

واکنش qPCR به وسیله Platinum qPCR SuperMix- UDG با محلول ROX و کمیت سنجی آن به وسیله سیستم ارزیابی Applied Biosytem ۷۹۰۰HT انجام شد.

پرایمر TNXB و سکانس پروب به صورت ذیل است:

1.Sense: 5´-CCAAGACCATCACCACCATGA-3´
2.Antisense: 5´-GTTGTCGGTGTCACAGCCA-3´
3.Probe: Fam 5´-ATGGGCCCCAGGACCTCCGAGT-3´ nonfluorescent quencher

آرایش ۱۲ ژن به عنوان ماخذ مورد آزمایش قرار گرفتند تا بیشترین سطح بروز یکسان ترجمه ژن در نمونه های افیوژن مشخص شود. به عنوان پایه ارزیابی، ژن گلوکوروئیداز B(GUS) به عنوان ژن داخلی استفاده شد. سکانس پرایمر GUS و پروب در جای دیگری درج شده است. منحنی استاندارد برای ارزیابی GUS از Ipsogen به دست آمد.

IHC

۱۸۳ مورد افیوژن مورد ارزیابی قرار گرفت. تشخیص و محل افیوژن ها در جدول ۱، به تفضیل آورده شده است. مانند qPCR اکثریت موارد نمونه های OC/PPC از نوع سروز بودند. کارسینوم پستان به صورت اساسی از نوع داکتال مهاجم و بقیه موارد از نوع لبولار یا کارسینوم های مخلوط بود.

۳۷ مورد مزوتلیوم بدخیم بیماران، از نوع اپی تلیوئید یا دوفازی بود (biphasic) و از نمونه‌های بیوپسی به دست آمد. علاوه بر این یک سری متشکل از ۱۷۸ تومور جامد شامل ۱۲۲ مورد OC/PPC و ۵۶ مورد مزوتلیوم بدخیم مورد بررسی ایمونوهیستوشیمی قرار گرفتند.

مطالعه نخست به صورت microarray سنجی بود شامل ۲۸۰ هسته ۲ میلی متری ۴۲ مورد کارسینوم اولیه و ۸۰ مورد متاستاز جامد مربوط به بیمارانی که در بیمارستان Norwegian مورد عمل جراحی قرار گرفته بودند. متاستازها در امنتوم، پریتوآن، روده و یا سایر محل های مختلف بود. مزوتلیوم بدخیم شامل ۸ مورد پریتونه آل و ۴۸ مورد پلورال بود. ۴ مورد تومورها از نوع اپی تلیوئید و ۳ مورد سارکوماتوز و ۱۲ مورد دوفازی بودند.

بعد از فرآوری در مایکروویو در بافر Tris-EDTA با PH=۱۰ ، مقاطع بافتی برای ۳۰ دقیقه با آنتی بادی آنتی تناسین X پلی کلونال موشی با رقت ۱/۱۰۰ انکوبه می شدند. سیستم تصویرسازی با استفاده Envision پراکسیداز صورت گرفت. کنترل منفی شامل برش هایی از همان نوع بود که با یک آنتی بادی غیر مرتبط از همان نوع ایزوتیپ (آنتی بادی موشی نوع IgG) مورد رنگ آمیزی قرار می گرفت. کنترل مثبت شامل فیبروسارکوم درجه بالا و یک فیبروزهیستوسایتوم بدخیم بود که یک واکنش ایمنی کانونی برای آنتی ژن مورد مطالعه را نشان می دادند.

تمام نمونه هایی که کمتر از ۱۰۰ سلول توموری دارند کنار گذاشته می شدند. رنگ آمیزی وقتی مثبت در نظر گرفته می شد که غشا یا سیتوپلاسم رنگ می شدند. شدت رنگ آمیزی بر اساس درجات ۴-۱ ، نمره گذاری می شدند به صورت ذیل :

نمره ۰ : بدون رنگ آمیزی ، نمره ۱ : رنگ آمیزی ۱-۵٪ سلول ها. نمره ۲: رنگ آمیزی ۶ تا ۲۵٪ سلول ها، نمره ۳ : رنگ آمیزی ۳۶ تا ۷۵٪ سلول ها و نمره ۴: رنگ آمیزی ۷۶ تا ۱۰۰٪ از سلول‌های توموری. نمره دهی به اسلایدها توسط یک پاتولوژیست آناتومیکال با تجربه تشخیصی در سیتوپاتولوژی انجام گرفت.

وسترن بلات (Western blot)

اختصاصیت آنتی بادی آنتی تناسین X مورد استفاده در IHC با استفاده از وسترن بلات رده سلولی MSTO-۲۱۱ HMM و ۱۳ نمونه افیوژن ناشی از کارسینوم های بدخیم، مورد مطالعه قرار گرفت.

سلول ها در محلول ترکیبی خاص متشکل از : بافر لیز کننده یخ زده (nonyl- phenoxyl polyethoxylethanol) لیز شدند سپس لیزات سلولی sonicated شده و با استفاده از سانتریفوژ تصفیه شد. کفایت پروتئینی به وسیله آنالیز Bradford انجام شد و باند پروتئینی µg۲۵ با ژل الکتروفوز سدیم دود سیل سولفات پلی آکریلامید روشن گردید و روی مامبران Immobilon-p نقطه گذاری شد. سپس مامبران برای تصویرسازی به وسیله نفتل آبی سیاه، رنگ آمیزی گردید. مامبران برای یک شبانه روز با شیر خشک ۵٪ (بدون چربی) در Tris-buffered saline-Tween بلوکه شد.

بروز پروتئین TNXB با استفاده از آنتی بادی ضد TNXB پلی کلونال موشی با رقت ۱/۱۰۰ در %5Milk- Tris- buffered saline- Tween مورد مطالعه قرار گرفت.

آنتی بادی خرگوشی پلی کلونال آنتی آکتین B به عنوان کنترل به کار گرفته شد.

کونژوگه ضد موشی پراکسیداز تربچه کوهی و آنتی بادی ثانویه ضد خرگوشی IgG کونژوگه با پراکسیداز تربچه کوهی از promega گرفته شدند.

کمی لومینسانس پیشرفته نوع luminal به همراه سیستم کشف وسترن بلات، برای تصویرسازی به کار گرفته شدند.

آنالیز آماری

با استفاده از نرم افزار spss-pc ، آنالیز آماری انجام شد. ضریب احتمال کمتر از ۰/۰۵> به عنوان قابل ملاحظه (با اهمیت) تلقی شد. همراهی بین تومورهای نوع OC/PPC ، کارسینوم تخمدان یا مزوتلیوم بدخیم و سطح TNXB mRNA به وسیله qPCR با استفاده از آزمایش Kruskal-wallis H ، مورد مطالعه قرار گرفت.

از همان آزمایش برای آنالیز ارتباط بین بروز پروتئین تناسین X و نوع تومور با استفاده از IHC ، استفاده شد.

ارتباط بین بروز پروتئین تناسین X با استفاده از IHC و نوع نمونه (افیوژن و یا بیوپسی) و محل آناتومیکال (پلور یا پریتوآن) در مزوتلیوم بدخیم با استفاده از آزمایش Mann-Whitney U مورد مطالعه واقع شد.

نتایج

بروز TNXB mRNA در مزوتلیوم بدخیم در مقایسه با بروز آن در OC/PPC و کارسینوم پستان، بالاتر است.

mRNA تناسین XB در ۹۱ افیوژن بدون در نظر گرفتن نوع تومور، با استفاده از qPCR، به دست آمد. ولیکن نتایج متفاوتی با توجه به تعداد کپی ها به دست آمد (تصویر ۱) میزان کپی های TNXB به صورت زیر بود. دامنه آن در OC/PPC ۱۴۸-۰/۱۸ با میانگین ۵/۴۳، در کارسینوم پستان از ۹۷/۷۱ – ۰/۷۱ با میانگین ۴/۳۷ و دامنه آن در مزوتلیوم بدخیم از ۱۴/۵۸ تا ۵۵۱/۹۸ با میانگین ۷۸/۵۲، مقدار ژن رفرانس GUS در میان نمونه ها تغییرات اندکی را نشان داد.

بنابراین بررسی آماری بروز بسیار بالایی از هر دو ژن را در مزوتلیوم بدخیم در مقایسه با دو سرطان دیگر نشان می دهد (P<۰.۰۰۱) میزان کمتر از ۱۰ کپی به صورت منحصر به فردی در افیوژن های کارسینوم یافت شد (۶۴/۸٪ از موارد OC/PPC و ۸۰٪ از موارد کارسینوم های پستان).

بروز پروتئین تناسین X در مزوتلیوم بدخیم در مقایسه با کارسینوم های در برگیرنده حفرات سروری بالاتر است.

آنالیز IHC در مورد ۱۸۳ افیوژن، بروز فراوان تناسین X را در مزوتلیوم بدخیم در مقایسه با رنگ آمیزی ضعیف یا عدم رنگ آمیزی آن را در بسیاری از کارسینوم ها و سلول های مزوتلیال واکنشی نشان داد. (شکل ۲، جدول ۲) به جز یک

استثنا کارسینوم پستان، رنگ آمیزی بیشتر از ۲۵٪ از سلول‌های توموری در هیچکدام از افیوژن‌های کارسینومی دیده نشد، در حالیکه در ۶۵ ٪ از افیوژن های مزوتلیوم بدخیم مشاهده شد. مطالعه آماری اختلاف فاحشی را در بروز تناسین X بین مزوتلیوم بدخیم و کارسینوم‌ها با استفاده از گروه بندی‌ها مختلف در کارسینوم‌ها (همه مزوتلیوم‌ها در برابر همه کارسینوم‌ها با یکدیگر، مزوتلیوم بدخیم در برابر OC/PPC و مزوتلیوم بدخیم در برابر OC/PPC، کارسینوم پستان، ریه، دستگاه گوارش و کارسینوم دستگاه تناسلی به استثنا تخمدان نشان داد. (p<۰.۰۰۱) کنترل های مثبت و منفی نتایج موفقیت آمیزی را در تمام تجربیات نشان دادند.

وسترن بلات بروز تناسین X را در افیوژن مزوتلیوم بدخیم، فقدان کلی آن را در نمونه‌های OC/PPC و مقداری از بروز آن را در افیوژن‌های کارسینوم پستان به اثبات رساند. یافتن اندازه بزرگتری از قطعات (۲۰۰kd <) به نفع این یافته ها است (با توجه به انواع به هم متصل در حیوانات)، در حالی که نوع کوچکتر از نظر اندازه (۸۰kd) به وسیله سازنده نعیین شد. رده سلولی مزوتلیوم بدخیم MSTO-۲۱۱H منفی بود. با تفسیر هر گونه شدت رنگ آمیزی به صورت مثبت، حساسیت تناسین X در افتراق بین مزوتلیوم بدخیم از کارسینوم متاستیک ، ۹۲٪ با اختصاصیت ۷۷٪ بود. استفاده از حد مشخص ۵٪ (cut-off) برای طبقه بندی نمونه ها به صورت نتایج مثبت، حساسیت ۷۶٪ و اختصاصیت ۹۷٪ را برای این نشانگر نتیجه داد. برای ارزیابی بعدی نقش تناسین X در افتراق OC/PPC از MM یک سری از ۱۷۸ تومور جامد رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی شدند. تناسین X ، ۴۱ مورد از ۵۶ بیوپسی MM را رنگ آمیزی کرد و به صورت یکنواخت در تمام ۱۲۲ مورد از کارسینوم های تخمدان منفی بود (حساسیت ۷۲٪ و اختصاصیت ۱۰۰٪ ، P<0.001)

تناسین X در مقایسه با مارکرهای ثابت شده در تشخیص افتراقی بین مزوتلیوم بدخیم و آدنوکارسینوم ها در افیوژن به خوبی عمل می کند.

بر اساس تجربیات ما اکنون تنها نشانگرهای معدودی در تشخیص افتراقی بین OC/PPC و مزوتلیوم بدخیم در سیتولوژی مایعات سروز، قابل دسترسی است. این پانل شامل Ber-EP4 و B72.3 ، EMA (کلون E29) ، Calretinin (DAK Calret 1) ، است تا انجام مطالعات بیشتر در زمینه، ارزش تناسینX در تشخیص افتراقی افیوژن بدخیم، ما عملکرد آن را با ۴ نشانگر فوق در تشخیص افتراقی میان مزوتلیوم بدخیم و OC/PPC و به همان میزان افتراق مزوتلیوم بدخیم از کارسینوم پستان، قابل برابری دانستیم. اطلاعات ۱۳۰ مورد افیوژن از مواردی که قبلا IHC بر روی همان نمونه ها انجام شده بود در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. (۶ مورد در نمونه‌های متفاوت دیگری تشخیص داده شد) که در جدول ۳ و شکل ۴ نشان داده شده است.

همان طور که از جدول ۳ بر می آید، تناسین X قدرت اجرا قابل مقایسه با Calretinin (که هم اکنون بهترین نشانگر موجود در بازار است) را نشان داد. (هنگامی که هر درجه از رنگ آمیزی مثبت تلقی شود)

قابل توجه آن که، تناسین X دارای ارزش بالاتری از Calretinin از نظر اختصاصیت (۸۹٪ در برابر ۸۱٪) در هنگام تشخیص افتراقی بین OC/PPC و مزوتلیوم بدخیم بود. تناسین X حساسیت قابل مقایسه با رنگ آمیزی مثبت EMA به صورت غشایی ضخیم دارد، در حالی که اختصاصیت پائین تری را نشان می‌دهد. به علاوه برخی از نمونه های OC/PPC تنها بروز موضعی EMA سیتوپلاسی را داشتند، یافتن این الگوی رنگ آمیزی سخت تر از مشخص کردن رنگ آمیزی به تنهایی است.

یافته ها در خصوص مارکرهای اپی تلیالی با ملاحظات قبلی ما در توافق بودند. رنگ آمیزی B72.3 برای کارسینوم در افیوژن‌ها بسیار اختصاصی بود و حساسیت بسیار بالاتر برای OC/PPC نسبت به کارسینوم پستان داشت.

Ber-EP۴ بسیار حساس برای یافتن دو نوع تومور بود ولیکن تعداد زیادی از مزوتلیوم های بدخیم را نیز رنگ آمیزی کرد.

بحث

برخلاف پیشرفت های اخیر در پانل‌های IHC مورد استفاده جهت افتراق مزوتلیوم بدخیم و کارسینوم متاستاتیک در سیتولوژی افیوزن و پاتولوژی جراحی، نشانگرهای اندکی برای هر کدام از موارد فوق دارای اختصاصیت کامل می باشند. یک عامل اساسی در کاربرد نامطلوب بسیاری از این آنتی بادی ها در تشخیص‌های افتراقی سرطان های سروزال، انواع کارسینوم های مختلفی است که این محل آناتومیک را درگیر می کنند. در میان آن‌ها، افتراق OC/PPC از مزوتلیوم بدخیم به علت وجود تظاهرات کلینیکی مشابه (به خصوص در حوزه پریتوان) و تشابهات مورفولوژی و بروز همزمان یا فقدان بروز نشانگرهای مختلف در آن ها، از سخت ترین موارد است.

نشانگرهایی که توسط هر دو تومور در نمونه های جراحی همزمان بروز داده می شوند شامل, cytokeratin ۵/۶ WT۱، podoplanin, calretinin، مزوتلین است در حالیکه هر دو تومور CEA منفی هستند. ما قبلا نشان داده‌ایم که این نوع تشابهات در سیتولوژی افیوژن‌ها نیز وجود دارند. ولیکن، بر اساس اطلاعات حاصل از آرایش بروز ژنی ما قادر هستیم تا مارکرهای متعدد جدیدی را که بسیار بیشتر در افیوژن‌های OC/PPC در مقایسه با مزوتلیوم بدخیم و یا Reactive Mesothelial Cells(RMC) بروز می‌کنند را شناسایی کنیم، این مارکرها شامل پروتئین ، MUC-4 ، claudin-3 ، Gap junction cyclin-E و گیرنده های فولات می‌باشند. در این مطالعه، ما نقش تشخیصی نشانگر بالقوه مزوتلیوم بدخیم یعنی تناسین X را مورد بررسی قرار دادیم.

میزان بسیار بالایی mRNA تناسینX در افیوژن بدخیم

در مقایسه با OC/PPC در هماهنگی با مشاهدات قبلی ما با استفاده از Affyme-Tri arrays بود و اختلاف قابل مقایسه بین مزوتلیوم بدخیم و افیوژن های ناشی از کارسینوم پستان، یافت شدند. اگر چه سطح جداکنندگی (cut-off) بالای تشخیصی برای مزوتلیوم بدخیم، یافت نشد، سطوح پایین جدا کنندگی (cut-off) که در آن تشخیص MM، غیر ممکن بود برای تناسین X مشاهده شد. این اطلاعات نشان داد که این بررسی‌ها می توانند نقشی در موارد مشکل مورد بحث در سیتولوژی مایعات داشته باشند.

نقش تشخیصی تناسینX در سطح پروتئینی، متعاقبا مورد بررسی واقع شد. آنالیز IHC بروز پروتئین تناسینX در مایعات قدرت خوبی از این نشانگر را در تشخیص بین MM از کارسینوم متاستیک با حساسیت و اختصاصیت ۷۶ ٪ و ۹۷ ٪ به ترتیب با استفاده از حد جداکنندگی (cut-off) رنگ آمیزی ۵ ٪ نشان داد. رنگ آمیزی بیشتر از ۲۵ ٪ از سلول ها به صورت اساسی تشخیص کارسینوم متاستاتیک در سری های مورد مطالعه ما را بدون توجه به منشا عضو رد کرد و به علاوه در سلول های مزوتلیال واکنشی مشاهده نشد.

ارزش تشخیصی تناسین X به عنوان یک نشانگر مثبت MM با دو نشانگر بسیار خوب قابل دسترسی امروز یعنی Calretinin و EMA قابل مقایسه بود. بروز calretinin در اکثریت موارد MM منتشر بوده و چنانچه در OP/PPC سروز یافت شود به صورت کانونی است و بنابراین در افتراق این دو سرطان مفید است. از آنجائیکه رنگ آمیزی مثبت در مقابل منفی از نظر تشخیصی راحت تر است، با استفاده از این cut-off درجه بندی شده، رنگ آمیزی تناسین X از calretinin در تجربیات ما اختصاصی تر بود. همان طور که در بالا بحث شد بروز EMA با یک الگوی ضخیم غشایی از تشخیص MM حمایت کرد که این یافته به همان میزان حساس ولیکن اختصاصی تر از رنگ آمیزی تناسین X در تجربیات ما بود. ولیکن تفاوت بین لوکالیزاسیون خالص غشایی و رنگ آمیزی ترکیبی سیتوپلاسم و غشا با ارجحیت در غشا در برخی از موارد مشکل است که، بنابراین استفاده از تناسین X را در ترکیب با پانل تشخیصی مفید می سازد.

با توجه به مشاهدات مختلف در مایعات (افیوژن‌ها) ما سری‌های بزرگتری از مزوتلیوم بدخیم جامد و OC/PPC را برای بروز تناسینX بررسی کردیم. نقش تناسین X در این موارد از افیوژن‌ها نیز با حساسیت و اختصاصیت ۷۳ ٪ و ۱۰۰ ٪ به ترتیب بهتر بود. مخصوصا، فقدان کامل تناسینX در سلول‌های OC/PPC هم برای تومورهای اولیه و هم متاستاتیک مورد توجه بود.

در نهایت اختلاف احتمالی در بروز تناسینX بین Diffuse Peritoneal Malignant Mesothel-ioma (DMPM) و مزوتلیوم بدخیم پلورال ارزیابی شدند، که بروز قابل مقایسه این پروتئین در تومورهای صفاقی و پلورال، مشاهده شد. به صورت جالب، بروز آن در افیوژن ها در مقایسه با ضایعات جامد بالاتر بود که پیشنهاد کننده یک نقش در مهار چسبندگی و بنابراین تشکیل متاستازها است.

به صورت خلاصه آنالیز qPCR، سطح بالاتری از mRNATNXB را درMM در مقایسه با OC/PPC و افیوژن های کارسینوم های پستان ثابت کرد. با استفاده از ایمونوهیستوشیمی، اختلافات آشکار در بروز تناسین X بین MM و کارسینوم متاستاتیک از محل های مختلف در افیوژن ها و به همان درجه بین MM جامد و OC/PPC یافت شد که نشان دهنده این است که این پروتئین می تواند یک نشانگر منحصر به فرد در پانل‌های تشخیصی تومورهای غشا سروزی باشد.

جدول ۱ - توزیع بیماران بر اساس تشخیص و محل آناتومیک

تشخیص کلینیکی	تعداد موارد	پریتوآن	پلور	پریکارد
سرطان پستان	۵۲	۳	۴۸	۱
*کارسینوم تخمدان	۴۷	۴۳	۴	۰
+ سایر کارسینوم های دستگاه تناسلی	۱۵	۱۳	۲	۰
کارسینوم ریه	۱۲	۰	۱۲	۰
++کارسینوم دستگاه گوارش	۱۰	۳	۷	۰
سلول های واکنشی	۹	۳	۶	۰
کارسینوم پروستات	۱	۰	۱	۰
	۱۸۳	۷۸	۱۰۴	۱

* شامل ۴۲ کارسینوم تخمدان و ۵ کارسینوم پریتوآن اولیه

+ شامل ۵ کارسینوم سرویکس و ۱۰ کارسینوم آندومتر

++ شامل ۵ کارسینوم مری، ۱ کارسینوم کولون، ۳ کارسینوم معده و ۱ کارسینوم پانکراس

جدول ۲ - نتایج رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی تناسین X

تشخیص	۰٪	۱-۵٪	۶-۲۵٪	۲۶-۷۵٪	۷۶-۱۰۰٪
					رنگ آمیزی تناسین X
(۱۷۴) افیوژن :					
(۵۲) کارسینوم پستان	۳۶(٪۶۹)	۱۳(٪۲۵)	۲(٪۴)	۱(٪۲)	۰(٪۰)
(۴۷) کارسینوم تخمدان *	۴۲(٪۸۹)	۴(٪۹)	۱(٪۲)	۰(٪۰)	۰(٪۰)
(۳۷) مزوتلیوم بدخیم	۳(٪۸)	۶(٪۱۶)	۴(٪۱۱)	۱۵(٪۴۱)	۹(٪۲۴)
(۱۵) سایر کارسینوم های دستگاه تناسلی +	۱۱(٪۳۷)	۴(٪۲۷)	۰(٪۰)	۰(٪۰)	۰(٪۰)
(۱۲) کارسینوم ریه	۱۰(٪۸۳)	۲(٪۱۷)	۰(٪۰)	۰(٪۰)	۰(٪۰)
(۱۰) کارسینوم دستگاه گوارش ++	۶(٪۶۰)	۴(٪۴۰)	۰(٪۰)	۰(٪۰)	۰(٪۰)
(۹) موارد واکنشی	۶(٪۶۷)	۲(٪۲۲)	۱(٪۱۱)	۰(٪۰)	۰(٪۰)
(۱) کارسینوم پروستات	۱(٪۱۰۰)	۰(٪۰)	۰(٪۰)	۰(٪۰)	۰(٪۰)
(۱۷۸) تومورهای جامد:					
(۱۲۲) کارسینوم تخمدان §	۱۲۲(٪۱۰۰)	۰(٪۰)	۰(٪۰)	۰(٪۰)	۰(٪۰)
(۵۶) مزوتلیوم بدخیم	۱۵(٪۲۷)	۲۲(٪۳۹)	۱۲(٪۲۱)	۷(٪۱۳)	۰(٪۰)

* شامل ۴۲ کارسینوم تخمدان، ۵ کارسینوم پریتوئنه ال اولیه

+ شامل ۵ کارسینوم سرویکس و ۱۰ کارسینوم آندومتر

++ شامل ۵ کارسینوم ازوفاژو یک کارسینوم کولون ، ۳ کارسینوم معده و یک کارسینوم پانکراس

§ شامل ۴۲ کارسینوم اولیه و ۸۰ متاستاز

جدول ۳ - مقایسه تناسین X و سایر نشانگرهای تشخیصی اثبات شده در افتراق مزوتلیوم بدخیم از OC/PPC و کارسینوم پستان در افیوژن ها (n= ۱۳۰)

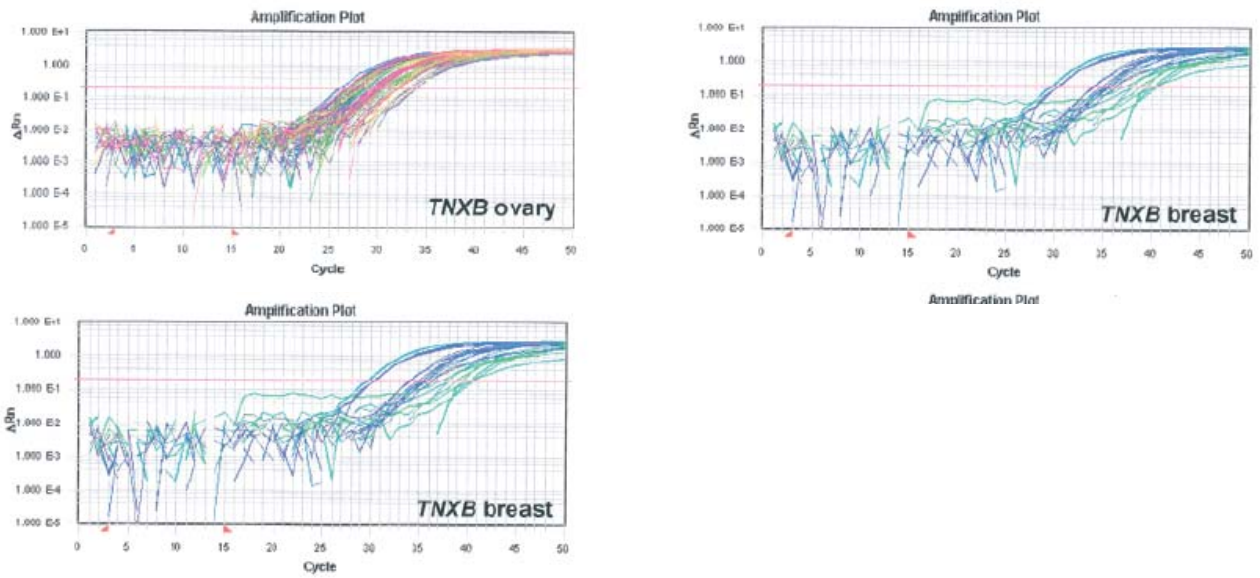
آنتی بادی (تومور هدف)	تعداد موارد رنگ آمیزی (٪)			حساسیت‡ (٪)	اختصاصیت‡ (٪)
	OC/PPC	پستان	مزوتلیوما		
Ber-Ep۴ (کارسینوم)	۴۷/۴۷ (۱۰۰٪)	۴۵/۴۷ (۹۶٪)	۱۳/۳۶ (۳۶٪)	۹۸	۶۴
B۷۲.۳ (کارسینوم)	۴۲/۴۷ (۸۹٪)	۲۳/۴۷ (۴۹٪)	۰/۳۶ (۰٪)	۶۹	۱۰۰
EMA – غشایی (مزوتلیوم بدخیم)	۰/۴۷ (۰٪)	۰/۴۷ (۰٪)	۳۳/۳۶ (۹۲٪)	۹۲	۱۰۰
EMA – سیتوپلاسم غشایی + (کارسینوم)	۴۷/۴۷ (۱۰۰٪)	۴۷/۴۷ (۱۰۰٪)	۲/۳۶ (۶٪)	۱۰۰	۹۴
(Calretinin (MM	۹/۴۷ (۱۹٪)	۱۱/۴۷ (۲۳٪)	۳۵/۳۶ (۹۷٪)	۹۷	۷۹
X تناسین (MM)	۵/۴۷ (۱۱٪)	۱۵/۴۷ (۳۲٪)	۳۳/۳۶ (۹۲٪)	۹۲	۷۹

+ هر تعداد سلول

++ برای افتراق بین کارسینوم و مزوتلیوم

EMA: Epithelial Membrane Antigen, MM: Maliginant Mesothelioma

.OC: Ovarian Carcinoma, PPC: Peritoneal Carcinoma

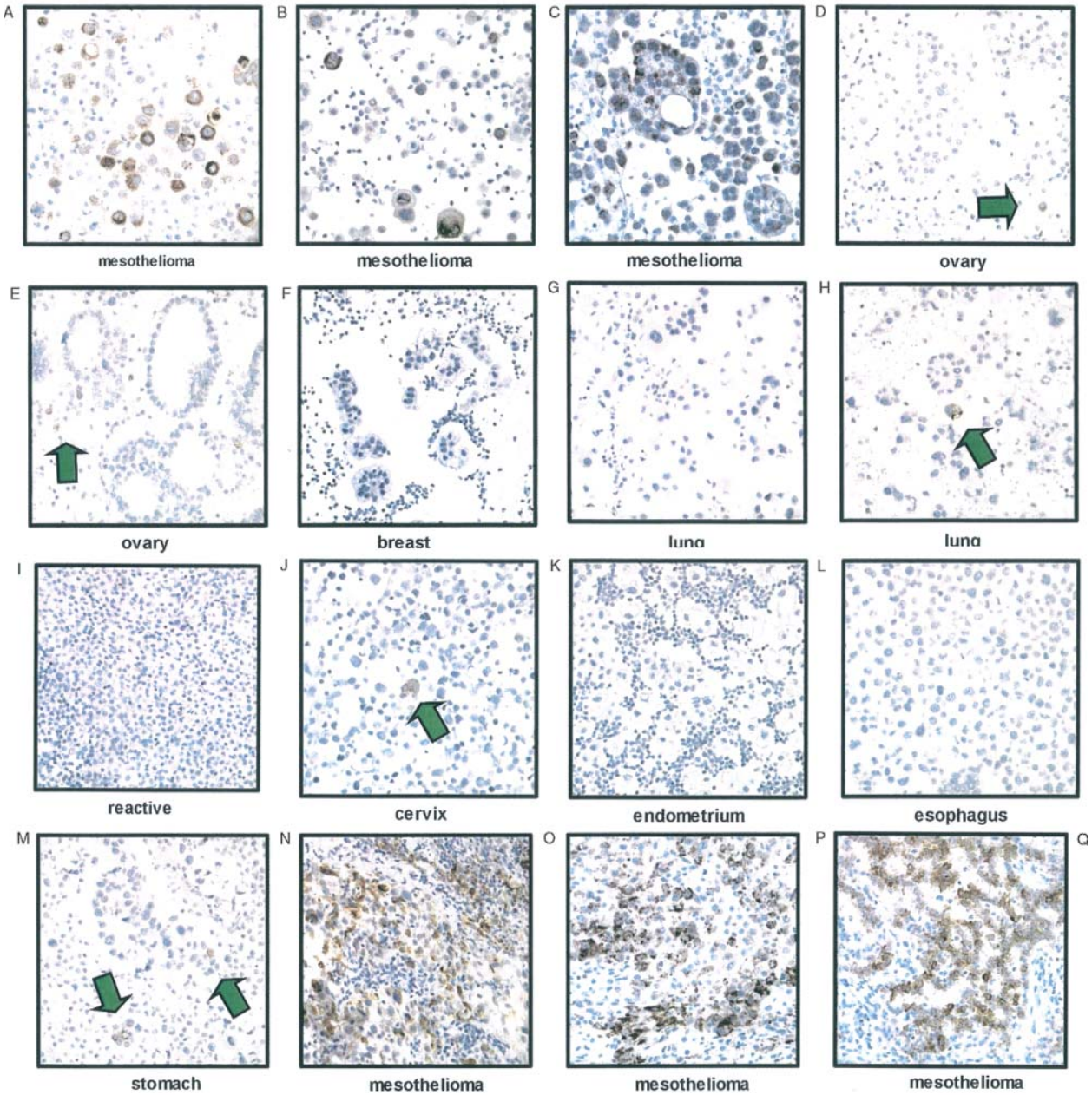


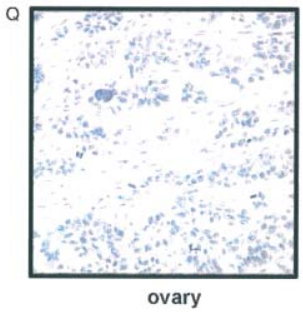
شکل ۱: بروز mRNA TNXB در افیوژن سروزی، منحنی PCR کمی برای mRNA TNXB در ۴۷ افیوژن (۲۹ افیوژن ناشی از کارسینوم تخمدان، ۹ افیوژن مزوتلیوم بدخیم و ۹ افیوژن کارسینوم پستان). مقدار آستانه سیکل به صورت واضحی در مزوتلیوم بدخیم در مقایسه با افیوژن های ناشی از کارسینوم پایین تر است که بیانگر این است که بیان mRNA در تومور مزوتلیوم بدخیم بالاتر است. ارزش نهایی به صورت نسبت با میزان ژن رفرانس گلوکورنیداز B ، ثابت شد.

TNXB: Tenascin XB مزوتلیوم بدخیم: E: in the pown of اندازه گیری قدرت سیگنال : RnΔ

شکل ۳

بروز پروتئین تناسین X که به وسیله وسترن بلات نشان داده شده است تائید آنتی بادی تناسین X مورد استفاده در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی در رده سلولی مزوتلیوما MSTO-۲۱۱H (ستون اول) و ۱۳ نمونه افیوژن، گرفته شده از بیماران با مزوتلیوم بدخیم (ستون ۲ تا ۵) و کارسینوم پستان (ستون ۶ تا ۹) و کارسینوم تخمدان(ستون ۱۰ تا ۱۴). ۳ افیوژن مزوتلیوما (ستون ۲، ۳ و ۵) و یک افیوژن کارسینوم پستان(ستون ۶) نوع ۸۰ kd تناسین X را بروز می دهند در حالیکه همه ۴ افیوژن ناشی از مزوتلیوما (ستون ۲ تا ۵) و ۲ افیوژن کارسینوم پستان(ستون ۶ و ۹) یک فرم بزرگتر از پروتئین ۲۰۰(kd> (را بروز می دهند. کارسینوم تخمدان و رده سلولی MSTO-۲۱۱ H منفی هستند.





شکل ۲ : بروز پروتئین تناسینX در افیوژن های سروزی و تومورهای جامد.

A-C : مزوتلیوم بدخیم : رنگ امیزی در ۳ افیوژن پلورال، همه آنها بروز تناسین X را در ۲۵ ٪ از سلول های توموری نشان می دهند.

D و E، کارسینوم تخمدان: در افیوژن پریتونئه آل هیچ بروزی از تناسین X در سلول های تومور مشاهده نمی شود. تعداد کمی از سلول های مزوتلیال رآکتیو رنگ گرفته اند. (نشانه ها)

F ، کارسینوم پستان : رنگ آمیزی تناسین X در افیوژن پلورال منفی است.

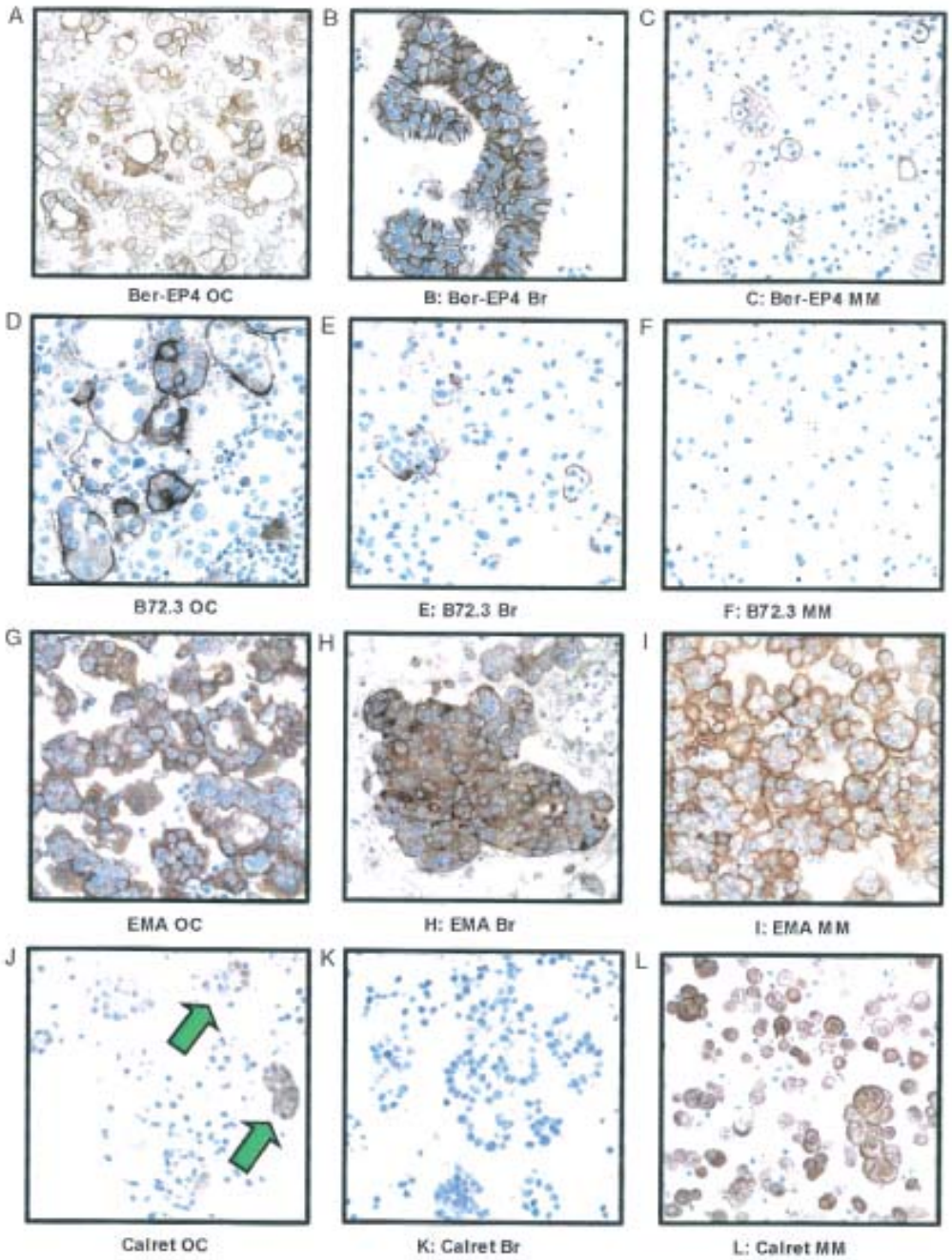
G و H ، کارسینوم ریه : تومور تناسین X منفی در شکل G نشان داده شده و به صورت کانونی در شکل H (کمتر از ۵ ٪) مثبت است.

I.H . واکنشی: افیوژن پلورال با تعداد زیادی از سلول های مزوتلیال واکنشی بروز تناسین X را نشان نمی دهند.

J-M سایر کارسینوم ها: کارسینوم آندومتر تناسین X منفی (شکل K) و کارسینوم مری تناسینX منفی (L) ، تناسین X به صورت کانونی مثبت (۵٪>) در سرویکس (j) و در کارسینوم معده (M) .

N-P . مزوتلیوم بدخیم : رنگ امیزی در ۳ ضایعه پلورال جامد، همه نشان دهنده بروز تناسین X در بیشتر از ٪۲۵ از سلول های توموری است.

Q : کارسینوم تخمدان اولیه: کارسینوم سروزی تناسین منفی



شکل ۴

بروز مارکرهای تشخیصی ثابت شده در سلول های سرطانی در افیوژن ها. مثال های بارز از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با استفاده از Ber-EP۴ و B۷۲.۳ و آنتی بادی Calretinin

Ber-EP۴ : A-C: سلول سرطان تخمدان (A) ، پستان (B) رنگ گرفته اند به علاوه در برخی از سلول های مزوتلیوما رنگ امیزی وجود دارد.

B ۷۲.۳ : D-F ، سلول های تخمدان و کارسینوم پستان رنگ امیزی ایمونوهیستوشیمی را نشان می دهند در حالیکه سلول های مزوتلیوما منفی هستند (F) .

EMA . G-I: هر ۳ نوع سلول های توموری EMA را نشان می دهند، ولیکن رنگ آمیزی هم در ناحیه سیتوپلاسم و هم در غشا در کارسینوم ها مشاهده می شود. (G-H) در حالی که این موضوع قابل مقایسه است با شدت رنگ آمیزی در منطقه غشایی در مزوتلیوما (I).

Calretinin : J-L: به صورت منطقه ای مثبت (فلش ها)، در نمونه های ناشی از کارسینوم تخمدان مثبت است (J)

در کارسینوم پستان منفی (k) و به صورت منتشر در مزوتلیوم بدخیم مثبت است (L)

EMA : epithelial membrane antigon.