بررسی آمیلوئیدوز اولیه و منتشر

مجله نظام پزشکی
سال پنجم ، شماره ۵ ، صفحه ۳۶۶ ، ۲۵۳۵

دکتر حیدر آخوندزاده*

پس از انتشار گزارش یك مورد آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه، نویسنده بر آن شد که نتیجهٔ بررسی‌های مجلات و نشریات جهان را یکجا گردآورده در این مقاله گزارش کند .

ضوابطی که برای تقسیم امیلوئیدوزها بکار رفته است مورد قبول عامهٔ مولفین نمی‌باشد وهرصنفی آمیلوئیدوزها را بیك‌نحو تقسیم‌بندی کرده است.

نخستین تقسیم بندی آمیلوئیدوزها از آنجا ناشی می‌شود که لوبارش (Lubarch) در ۱۹۲۱ وپیك (Pick) در ۱۹۳۱ بادرنظر گرفتن ضوابط بالینی وآسیب‌شناسی ، آمیلوئیدوز اولیه وسیستماتیزه را از آمیلوئیدوزهای ثانویه که توسط ویرشو شرح داده شده بود مجزا ومشخص کرد .

درآمیلوئیدوز لوبارش وپیك یعنی آمیلوئیدوز سیستماتیزه واولیه اندامهائی که مطابق نظریه کلاسیك درآمیلوز ثانویه سالم هستند، بیشتر گرفتار می‌شوند. این اندامها عبارتند از:

قلب، عضلات صاف، لولهٔ گوارش وپوست. (درآمیلوئیدوز ثانویه عقیدهٔ سابق براین‌بود که بیشتر کبد، کلیه، غدد فوق کلیوی وطحال مبتلا می‌شود).

از نظر آسیب‌شناسی رسوب مادهٔ آمیلوئید بصورت «ندولهای مخصوص» است و در رنگ‌آمیزی نیز «آتی‌پی»های بسیار دیده میشود .

تاچندی پیش تصور میکردند که درآمیلوئیدوز اولیه کبد ، کلیه و طحال گرفتار نمیشود ولی پس از انتشار شرح حال بیمارانیکه مورد مطالعه دقیق قرار گرفته‌بودند، معلوم شد که این نظریه صحیح نیست. ازطرف دیگر «آتی‌پی‌های» رنگ‌آمیزی شده و «ندولهای مخصوص» نیزدرتمام مواردآمیلوئیدوزلوبارش وپیك وجود ندارد. تنها ضابطه‌ای که از تقسیم بندی لوبارش ـ پیك مورد قبول باقی مانده است ، اولیه بودن آن میباشد؛ بدین معنی که آمیلوئیدوزدر غیاب هر گونه بیماری چرکزا یا مخرب مزمن بروز میکند (استئومیلیت، سل، جذام، سیفیلیس، پولی آرتریت‌مزمن، پسوریازیس هوجکین...)؛ ولی باتوجه به‌شیوع نسبی میلوم مولتیپل درجریان سندرم لوبارش ـ پیك آیا برای این ضابطه هم میتوان اعتباری قائل شد؟

هلر (Heller) ومیسمال (Missmahl) در ۱۹۶۴ بادرنظر گرفتن خواص آسیب‌شناسی، تقسیم بندی آمیلوئیدوزها را براساس قرار گرفتن ماده آمیلوئید دربافتها بیان داشتند . این دو مؤلف نشان داده‌اندکه ماده آمیلوئید ممکن است درطول ومجاورت رشته‌های رتیکولینی (Peri réticulaire) یا در امتداد الیاف کلاژن (Peri collagène) رسوب کند .

در نوع «پری کلاژن» رسوب آمیلوئید بیشتر در ادوانتیس رگ‌ها بخصوص درآدوانتیس سرخرگهای کوچك ونیز درامتدادسارکولم ماهیچه‌ها میباشد؛ درحالیکه درآمیلوئیدوز «پری‌رتیکولر» رسوب آمیلوئید بیشتر در انتیمای رگها مخصوصاً سیاهرگها میباشد.

تقسیم بندی‌هلر ومیسمال تا اندازه‌ای باطبقه بندی آمیلوئیدوزهای اولیه وثانویه باصطلاح جور در میآید ، ولی دراین تقسیم بندی مواردیکه ازنظر بالینی هیچگونه شباهتی بهم ندارند دریك گروه قرارداده شده‌اند. ازاین‌رو بعضی مؤلفین بخصوص کوهن (Cohen)

* خیابان تخت‌جمشید (مقابل سفارت آمریکا) ـ شماره ۳۶۵.

وهمکارانش در ۱۹۶۸ طبقه‌بندی آمیلوئیدوزها را برمبنای اتیولژی قرار دادند.

Cairns بادر نظر گرفتن مشخصات بالینی ، آمیلوئیدوزها را بشرح زیر طبقه بندی میکند :

ـ آمیلوئیدوزهای موضعی:

۱ـ آمیلوئیدوزهای پوستی :

الف: آمیلوئیدوزهمراه باضایعات موضعی مانندتومرها ولیکنیفیکاسیون.

ب : آمیلوئیدوز ایدیوپاتیك ، مانند لیکن آمیلوئید .

۲ـ آمیلوئیدوز غیرجلدی ، مانند گرفتاری قسمت فوقانی دستگاه تنفس (آمیلوئیدوز لوزه‌ها و زبان را نیز باید باین قسمت اضافه کرد).

Lever عقیده دارد درصورتیکه رسوب آمیلوئید فقط در پوست متمرکز باشد، صورت غالباً گرفتار خواهد شد.

ـ آمیلوئیدوزهای سیستماتیزه :

۱ـ آمیلوئیدوز سیستماتیزه واولیه

احتمالایك اختلال عمده دراعمال سلولهای رده پلاسموسیتی وجود دارد. پوست غالباً گرفتار میشود . قلب و زبان نیز در اکثرموارد درمعرض ابتلا هستند . رسوب آمیلوئید درادوانتیس رگهاومجاور کلاژن است .

۲ـ آمیلوئیدوز سیستماتیزه وارثی مانندآمیلوئیدوز پولی‌نوریتیك پرتغال، تب مدیترانه‌ای‌وغیره.... بنظرمیرسدکه‌دربروزآن‌تغییرات ژنتیك (موتاسیون؟) دخالت داشته باشد .

۳ـ آمیلوئیدوز ناشی از تحریك ایمونولژیك طولانی و مداوم . این حالت درمورد بیماریهائی مانند بیماریهای چرکزای مزمن، ارتریت رماتوئید ، سیفیلیس ، سل ، جذام ، هوجکین و بعضی درماتوزهای مزمن مانند پسوریازیس بوجود میآید . (این شکل همان‌آمیلوئیدوز ثانویه مؤلفین سابق میباشد).

رسوب آمیلوئید بطور موضعی «In situ» در دستگاه رتیکولو-هیستیوسیتر پیدا می‌شود . دراین شکل‌پوست ندرتاً گرفتارمیشود واندامهائیکه بیشتر درمعرض ابتلا هستند، عبارتند ازکلیه، کبد، طحال وغدد فوق‌کلیوی . در این نوع رسوب آمیلوئید بیشتر در انتیمای رگها و مجاور الیاف رتیکولینی (Peri_ réticulaire) میباشد .

۴ـ آمیلوئیدوز سیستمیك بعلت دیسپلازی مشخص پلاسموسیتها:

دراین حالت پوست غالباً گرفتار می‌شود . دیسپلازی‌پلاسموسیتی ممکن است بدوصورت بروزکند :

الف: هیپرپلازی فعال‌بنام پلاسموسیتوز خوش خیم.

ب: نئوپلازی‌پلاسموسیتی‌مانند میلوم‌مولتیپل‌ولوسمی‌پلاسموسیتی.

Lever آمیلوئیدوزها را درسه دسته توصیف کرده است که عبارتند از :

ـ آمیلوئیدوز سیستماتیزه.

ـ آمیلوئیدوز ندولر ومجزا .

ـ لیکن آمیلوئید .

آمیلوئیدوز سیستماتیزه واولیه

برخی آمیلوئیدوز اولیه وسیستماتیزه را «آمیلوئیدوز آتی‌پیك» نیز می‌نامند وصفت «تی‌پیك» را برای آمیلوئیدوزهای ثانویه به کار میبرند.

برطبق نظریه کلاسیك لوبارش‌وپیك، این‌نوع آمیلوئیدوزبی‌هیچگونه بیماری چرکزای مزمن ایجاد میشود (اولیه) . ولی باید توجه داشت‌که اخیراً توجه محققین مختلف به‌شیوع میلوم مولتیپل نزد این بیماران جلب شده است. مسأله پاراپروتئینمی منوکلونال‌نیز نکته‌ایمونولژیائی نسبتاً جدیدی است که‌ماهیت بیولژیائی‌مخصوص به‌آمیلوئیدوز سیستماتیزه واولیه میدهد .

با در نظر گرفتن مطالعات J .Debray (۳) و گزارش R. Touraine (۳) وهمکارانش در مورد ۱۰ مورد آمیلوئیدوز جلدی واحشائی وباتوجه به‌گزارش آخوندزاده به‌اولین روزهای درماتولژی‌ایران وسایر گزارش‌های منتشرشده‌درنشریات جهانی، نشانه‌های بیماری را بشرح زیر خلاصه می‌کنیم :

ـ نشانه‌های پوستی :

آمیلوئیدوزسیستماتیزه و اولیه در ۲۵٪ موارد بانشانه‌های جلدی همراه است. این نشانه‌ها گرچه جنبهٔ اختصاصی ندارند ولی‌چون مستقیماً قابل رؤیت ولمس هستند ، تشخیص بالینی آمیلوئیدوز را بنحو مطلوبی آسان می‌سازند .

پورپورا : پورپورا شایع‌ترین‌نشانه‌پوستی‌است، باشکال گوناگون در نقاط مختلف پوست دیده می‌شود ؛ ولی بنظر R.Degos (۳) قرارگرفتن پورپورا بشکل خطوط طولی (Strie purpurique) یکی از بهترین نشانه‌های پوستی آمیلوئیدوز میباشد . دوگوس منظره بعضی از بیماران آمیلوئیدوزی را به‌اشخاص شلاق خورده تشبیه نموده است این ضایعات پورپوریك بشکل خطوط طولی در چین‌ها دیده می‌شود . آزمون‌های انعقاد خون غالباً طبیعی‌هستند ولی در بعضی از گزارش‌ها به کم شدن یا از بین رفتن فاکتور ۱۰ اشاره شده است . جایگزینی پورپورا روی پلکها نیز نشانه سمیولژیائی‌مناسبی‌است . وباید فکر پزشك را بطرف‌آمیلوئیدوز هدایت‌کند .

پاپولهای دیسمتابولیك: نشانه مهم دیگر آمیلوئیدوز اولیه

وسیستماتیزه پاپولهای پوستی است که بشکل گرد، مدور ، برنگ زرد متمایل بهقرمز وگاهی برنگ پوست طبیعی ، شفاف وباقوام نسبتاً سخت، در قسمتهای مختلف پوست دیده می‌شود . جایگزینی این پاپولها روی پلکها نشانه سمبولژیائی خوبی برای تشخیص آمیلوئیدوز میباشد ولی نباید آنها را با پاپولهای بیماریهای دیسمتابولیك دیگر مانند موسینوزوبخصوص هیالینوزجلدی ومخاطی اشتباه کرد .

ضایعات ناخن‌ها: ناخن‌ها غالباً درجریان آمیلوئیدوزسیستماتیزه گرفتار می‌شود. کلفت شدن ناخن ، پوسته پوسته شدن لبه آزاد آن گزارش شده است . Duperrat (۳) به پاپی‌یوماتوز بستر ناخن (Papillomatose) اشاره کرده است.

پسودواسکلرو درمی : حالتی شبیه به اسکلرودا کتیلی و حالت سرخی‌پوست صورت‌نظیر اسکلرو درمی‌توسط Coste وهمکارانش وGouttas وهمکارانش شرح‌داده شده است. انگشتان کلفت‌وسفت گشته پوست‌آن‌احساس درد میکند . Huriez (۳) درپشت گردن صفحات ارتشاحی شبیه پاکی درمی (Pachydermie) شرح داده است.

ارتشاح صورت : ارتشاح پوست صورت از ماده آمیلوئید گاهی سبب تغییر قیافه بیمار شده و سیمائی شبیه شیر (Léontiasis) بوجود میاورد . این مسأله را نباید باضایعات جذام یا هماتو-درمی‌ها اشتباه‌کرد . در ناحیه مجرای خارجی گوش ، چین‌های اندامها و تنه ، ارتشاح پوست گاهی‌منظره تومری بخود میگیرد .

طاولهای پوست : مؤلفین آمریکائی بضایعات طاولی پوست در جریان آمیلوئیدوز اولیه وسیستماتیزه اشاره وتوصیه کرده‌اندکه آنها را با اپیدرمولیز بولوز (Epidermolyse Bulleuse) اشتباه نکنیم .

تغییرات رنگ‌پوست : مصنفین فرانسوی به‌تغییر رنگ پوست و پیدایش رنگ نارنجی‌متمایل‌بقرمز توجه مخصوص‌مبذول داشته‌اند و Gougérot دربعضی‌موارد آمیلوئیدوز، این تغییررنگ پوست‌را بحدی مهم دانسته که نام آدم نارنجی (L' homme orange) بآن داده است.

Bazex (۳) به صفحات رنگین پوست (برنگ قهوه‌ای سوخته) باحدود نامعین درنواحی گردن و اندامها (بازوها وپاها) اشاره کرده است. گاهی در زمینهٔ پوست سرشار ازرنگ‌دانه(پیگمانته) لکه‌های رنگ باختهٔ پوست بعلت ، محروم بودن از رنگدانه‌ها (Dépigmenté) دیده می‌شود.

نکتهٔ جالب، نبودن خارش‌است وبرخلاف آمیلوئیدوزخالص‌پوست، ضایعات‌جلدی آمیلوئیدوزسیستماتیزه معمولاخارش‌یاسوزش‌ندارند.

- نشانه‌های مخاطی :

ماکروگلوسی : یکی از نشانه‌های ارزنده آمیلوئیدوز اولیه وسیستماتیزه بزرگ شدن زبان میباشد . از دیاد حجم زبان که باشکال مختلف وباندازه‌های متفاوت در هر بیماری دیده می‌شود نتیجه انباشته شدن ماده آمیلوئید در زبان میباشد.

دربعضی مواقع زبان‌یکدست ویکنواخت درتمام سطوح‌خودبزرگ می‌شود وگاهی‌شدت ماکروگلوسی (Macroglossie) بحدی‌است که «زبان دردهان بیمار بسختی جای میگیرد» وتکلم باشکال‌انجام می‌پذیرد . گاهی نیز بزرگ شدن زبان محدود به بعضی قسمتهای آن میباشد وباصطلاح بشکل ندولی است. در ملامسه زبان متوجه می‌شویم که دربعضی‌قسمتهابرجستگی‌هائی باقوام نسبتاً سفت وجود داردکه سطح زبان را ناصاف‌کرده است . دربعضی موارد علاوه برماکروگلوسی در ناحیه کف دهان بعلت ارتشاح آمیلوئید برجستگی پدید میآید . وجود ضایعات پورپوریك، طاولی‌وتغییر رنگ بصورت قرمز نارنجی در زبان نادرنیست . دربعضی موارد به‌پاپولهای زرد رنگ منتشر درسطح زبان اشاره شده است .

ارتشاح لثه‌ها : رسوب ماده آمیلوئید درلثه‌ها بشکل ضایعات برجسته زرد رنگ تظاهر میکند . این ارتشاح لثه‌ها ممکن است بطور مجزا یا توأم باماکروگلوسی دیده شود.

ضایعات مخاطی دیگر : در سایر مخاط‌ها مانند مخاط داخل گونه‌ها، مخاط حنجره،حلق، مری(مخاط لولهٔ‌گوارش‌جداگانه شرح داده خواهد شد) ضایعاتی بصورت پورپورا ، پاپولهای زرد رنگ ، ارتشاح زرد رنگ دیده می‌شود که در بعضی موارد از نظر عملی (Fonctionelle) تولید اختلال می‌نماید (دیسفونی ، دیسفاژی).

در بعضی گزارش‌ها به گرفتاری مجرای خارجی گوش و ابتلاء مخاط مهبل اشاره شده است. آزمایش بافت لثه‌ها وزبان دراکثر موارد سبب تشخیص آمیلوئیدوز می‌شود .

- سندرم کانال کارپین :

درمیان تظاهرات گرفتاری بافتهای اطراف مفصل، سندرم کانال کارپین(Syndrome de canal carpien) ازهمه مهمتروشایعتر میباشد . این سندرم ممکن است بسبب ارتشاح بافتهای اطراف مفصل واطراف کانال‌کارپین (سطح قدامی‌مچ دست) ودرنتیجه‌تحت فشار قرارگرفتن اعصاب «مدیان» و«کوبیتال» تولیدگردد ویا اینکه مستقیماً بعلت گرفتاری(رسوب آمیلوئید درتنه عصب)اعصاب بوجود آید .

سندرم کانال‌کارپین از ۳ دسته نشانه تشکیل میگردد:

ـ درد عصب مدیان که بطرف بازو وشانه تیر می کشد .
ـ نشانه‌های « وازوموتور » که بصورت زیادی عرق دست (Hyperhydrose) و سرخی پوست کف دست تظاهر میکند .
گاهی بیمار درانگشتان خوداحساس مورمور شدن میکند. آتروفی برجستگی«تنار» و «هیپوتنار» دربعضی موارد گزارش شده است.
ـ اختلالات حسی پوست دست که گاهی منجر به زخم شدن پوست نیز میگردد .
در بعضی موارد ارتشاح آمیلوئید کانال کارپین بحدی شدید است که درناحیه‌سطح قدامی مچ دست بصورت یك صفحهٔ نسبتاً برجسته تظاهر میکند .

ـ نشانه‌های احشائی :

آمیلوز قلب

وخیم‌ترین جایگزینی آمیلوئید درآمیلوئیدوز اولیه وسیستماتیزه، درقلب میباشد. اگرچه مطابق نظریه کلاسیك سابق، قلب فقط در آمیلوئیدوز اولیه گرفتار می‌شود ولی‌برخلاف تصور سابق امروزه معلوم شده است که‌حتی در ۵۰٪ موارد آمیلوئیدوز ثانویه نیزقلب گرفتار رسوب ماده آمیلوئید می‌شود . درمیان آمیلوئیدوزهای سیستماتیزه اشکال ارثی و فامیلی ، آمیلوزقلب نیز گزارش شده است . ماده آمیلوئید در هر ۳ قسمت قلب مخصوصاً در میوکارد رسوب میکند . درپریکارد، ماده آمیلوئید بیشتر در ورقه‌احشائی آن رسوب میکند. رگهای‌اصلی کرونرمعمولا کمتر گرفتارمی‌شود ولی برعکس شاخه‌های داخل‌جدار (Intramurales) کرونرها بیش از همه گرفتار رسوب ماده آمیلوئید می‌شود .
تنگی نفس زودرس‌ترین نشانه گرفتاری قلب میباشد . درد ناحیه جلوی قلب در $\frac{1}{3}$ موارد دیده می‌شود . نشانه‌های محیطی‌نارسائی قلب مانند خیز، ترشحات جنب (Epanchements pleuraux)، از دیاد فشار محیطی ورید و برجسته شدن وریدهای وداجی (Jugulaires)دراکثرمواردديده می‌شود. کبدغالباً بزرگ میگردد. هپاتومگالی ممکن است دو منشاء داشته باشد یکی نارسائی قلب (کبد بزرگ ودردناك) دیگری آمیلوز کبد.
درپرتونگاری سینه غالباً حجم قلب بزرگتر از عادی دیده‌می‌شود وعلائم «استاز پولمونر» بوضوح قابل تشخیص میباشد.
درالکتروکاردیوگرافی (ECG) نشانه‌های زیر ملاحظه میشود :
ـ میکروولتاژ، اختلالات‌ریتم، انحراف محورقلب به‌چپ، نکروز جدار قدامی میوکارد واختلالات ریلاریزاسیون.
آمیلوز قلب‌غالباً نشانه‌های پریکاردیت‌مزمن تنگ‌کننده رابوجود می‌آورد. کاتتریسم وریدی افزایش فشار در حفرات راست قلب و گردش خون کوچك را نشان میدهد .

بطورکلی Himbert و Lenegre پنج نوع آمیلوز قلب شرح داده‌اند(۳):
ـ دراغلب موارد تابلونارسائی غیرقابل برگشت قلب با نشانه‌های تنگی‌نفس، سیانوز، صدای گالوپ، قلب بزرگ، اسیت، پلورزی ، ازدیاد فشار وریدی، کبد بزرگ و دردناك و بالاخره خیز اندام تحتانی دیده می‌شود .
ـ دربعضی‌موارد تابلوی پریکاردیت تنگ‌کننده (حجم قلب بزرگ نشده) ، میکروولتاژ ، اختلال ریلاریزاسیون بطنی وازدیاد فشار وریدی محیطی... ظاهر می‌شود .
ـ دربعضی حالات بیماری بصورت نارسائی کورونارین (دردهای جلو قلب ، نشانه‌های الکتریکی نکروز جدار قلب ...) تظاهر می کند .
ـقلب‌ریوی مزمن(Cœur pulmonaire chronique) بامشخصات برنکو پولمونر ونشانه‌های نارسائی بطن راست قابل تشخیص میباشد .
ـ کاردیوپاتی دریچه‌ای گاهی بصورت «مالادی میترال» ظاهر می‌شود .
متاسفانه‌پیشرفت وسیر کاردیوپاتی آمیلوئید بطرف کهنگی، نارسائی کلی قلب ومرگ میباشد و درمانهای بکار رفته‌کمتر مؤثر واقع می‌شود . دیژیتال ودیورتیك‌ها گاهی اثرات نیکو ولی موقت از خود نشان میدهند.

آمیلوز غدد بزاق :

آمیلوز غدد بزاق نسبتاً نادر است وبصورت خشکی مخاط دهان (Xerostomie) تظاهر میکند . علت این مسأله‌کم شدن بزاق در نتیجه انهدام غدد بزاق میباشد، که بعلت رسوب ماده آمیلوئید درغدد مذکور است.

آمیلوزمری :

گرفتاری مری درجریان آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه، نسبتاً شایعتر ازگرفتاری غددبزاق میباشد وغالباً آمیلوزمری‌نشانه‌های سرطان مری را بوجود میآورد . دیسفاژی ، دردهای دیواره سینه وگاهی‌خونریزی(Hématémèse) ازنشانه‌های‌آن میباشد. مناظر رادیولژیائی آمیلوئیدوزمری متفاوت‌استوشایع‌ترین آنهاعبارتنداز:
منظره حفره‌ای (Lacunaire) مربوط به‌تومر آمیلوئیدمری.
سختی‌جدار (Rigidité) وتنگی‌قسمت تحتانی مری همراه باگشاد شدن قسمت فوقانی آن . درآندوسکوپی چین‌های مخاط مری از بین‌رفته است وسطح مخاط گاهی صاف وزمانی پوشیده ازپاپولهای متعدد میباشد . در بعضی مواقع نیز برجستگی شبیه تومر دیده می‌شود .

آندوسکوپی مری بافت برداری ضایعه مری را میسر و تشخیص زودرس آمیلوئیدوز را عملی وممکن میسازد .

آمیلوز معده :

گرفتاری معده درجریان آمیلوئیدوز سیستماتیزه نسبتاً شایع میباشد ولی نشانه‌های بالینی ندرتاً بارز میگردد . نشانه‌های آمیلوز معده بسیار متنوع است وشایع‌ترین آنها عبارتند از :

ـ دردهای معده ، استفراغ ، خونریزی بشکل هماتمز یاملنا ازنقطه نظر رادیولوژیائی مناظر مختلف گزارش شده است: اشکال تومرال، اشکال ارتشاحی (Infiltrante)، اشکال قرحه‌ای واشکال انسداد پیلور (Sténose) غالباً ترشح اسید معده کم شده یابکلی ازبین میرود .

آمیلوز روده‌ها:

آمیلوز روده‌ها نیز نسبتاً شایع است. ماده آمیلوئید در روده‌های باریك بیشتر از روده بزرگ رسوب میکنند. گرفتاری روده‌هادر جریان آمیلوئیدوز سیستماتیزه معمولا جزئی‌است از یك تابلوی متنوع و غنی که ازگرفتاریهای سایر اندامها ناشی می‌شود؛ ولی در بعضی موارد ممکن است از مدتها قبل ابتلاء روده‌ها نخستین‌یا حتی تنها تظاهر آمیلوئیدوز سیستماتیزه باشد.

رسوب ماده آمیلوئید در روده‌هاسبب آزرده شدن رگها، ماهیچه‌ها، مخاط واعصاب جدار روده‌می‌شود. تظاهرات‌بالینی آمیلوز روده‌ها متغیر ومتنوع میباشد و درمیان آنها میتوان به اسهال، نشانه‌های انسداد روده، انفارکتوس روده ، اختلال و کار دودی روده‌ها، خونریزیهای روده (ملنا) و بالاخره سندرم سوء جذب (Malabsorbtion) اشاره کرد . بافت برداری از مخاط رکتوم غالباً درکشف آمیلوئیدوز کمك بسیار با ارزشی‌میکند.

آمیلوز کبد:

برخلاف عقیده لوبارش(Lubarche) حتی در جریان آمیلوئیدوز اولیه نیز کبد گرفتار رسوب ماده آمیلوئید میشود. (۶۵٪ موارد بنظر Cohen (۳)و Briggs).

اشکال مختلف گرفتاری کبد عبارتند از:

ـ شکل پسودوتومرال با درد هیپوکندر راست، بی اشتهائی، کبد بزرگ، لاغری وضعف شدید.

حجم کبد بسرعت افزایش می‌یابد و غالباً تشخیص سرطان کبد مطرح می‌شود.

ـ شکل کبد قلبی (Cardio_hépatique). دردناك نبودن کبد، فقدان بازگشت وریدی (هپاتوژوگولر) و زیاد بزرگ نبودن کبد باید فکر را متوجه آمیلوز کبدکند.

ـ اشکال هپاتورنال، پسودوسیروتیك، یرقان‌زا وخونریزی دهنده نیز گزارش شده‌است.

پونکسیون‌بیوپسی کبد دو نوع ضایعه بافت را مشخص خواهدکرد که عبارتند از:

ـ گرفتاری رگها وفضاهای باب

ـ گرفتاری پارانشیم کبد

ضایعات احشائی دیگر ممکن است در جریان آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه وجود داشته باشد ولی بعلت نداشتن تظاهرات بالینی بی تشخیص می‌ماند وفقط درموقع کالبدگشائی ممکن است کشف گردند.

برخلاف عقیده کلاسیك سابق ، کلیه نیز در جریان آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه گرفتار می‌شود. بحث درباره آمیلوز کلیه‌ها را به مبحث آمیلوئیدوز هـای ثانویه واگذار مینمائیم (۳).

ـ نشانه‌های استخوانی ـ مفصلی :

نشانه‌های گرفتاری استخوانها در جریان آمیلوئیدوز سیستماتیزه بصورت تومرهای‌کاذب‌استخوان‌که ببافت‌های‌اطراف فشارمیاورد، بروز می کند . تغییرشکل مفصل گاهی در آمیلوئیدوز سیستماتیزه دیده می‌شود که شایعترین آنها سندرم کانال کارپین می‌باشد.

در صورت مشترك بودن میلوم مولتیپل با آمیلوئیدوز، نشانه‌های میلوم(درد استخوانها،شکستگی‌های خودبخود...) نیز به‌نشانه‌های آمیلوئیدوزاضافه خواهد شد.

ـ نشانه‌های عصبی ـ عضلانی:

ضایعات عصب غالباً نادر است و بیشتر در جریان آمیلوئیدوز پلی‌نوریتیك پرتغالی دیده می‌شود (۲). ولی دربعضی موارد ممکن است بعلت ارتشاح تنه اعصاب محیطی و یا تحت فشار قرار گرفتن آنها درنتیجه رسوب ماده آمیلوئید در مجاورت اعصاب، اختلالات حسی و حرکتی مختلف در قلمروی اعصاب مبتلا بروز کند .

ـ نشانه‌های میلوم مولتیپل:

گاهی ممکن است تظاهرات میلوم نشانه‌های آمیلوئیدوز راتحت الشعاع‌قراردهد. بعضی‌مصنفین به‌ارتشاح پلاسموسیتی مغزاستخوان بی‌نشانه‌های بالینی واضح میلوم درجریان آمیلوئیدوز سیستماتیزه اشاره کرده‌اند. نخستین بیمار ما نیز بی آنکه در بدو امر کوچکترین نشانه بالینی‌میلوم ازخودنشان بدهد، ۳۵٪ سلولهای پلاسموسیتوئید درمغز استخوان خود نشان میداد.

در اینجا این سؤال مطرح می‌شود: در موارد آمیلوئیدوزی که در مغز استخوان ارتشاح پلاسموسیتی قابل توجه دیده می‌شود ولی نشانه‌های بالینی میلوم ظاهر نمی‌شود، آیا میلوم پنهانی در کار است؟ و یا اینکه ارتشاح پلاسموسیتی مغز استخوان ارتباطی به‌میلوم‌ندارد و از خصائص آمیلوئیدوز میباشد؟

بعضی‌ها باین شکل، میلوم‌آمیلوژن نام نهاده وعقیده دارند که در میلوم‌آمیلوژن ضایعات استخوان کم است ودردهای استخوان‌بسیار خفیف وناچیز میباشد.

ـ نشانه‌های غدد:

درکتب کلاسیك کمتر به‌گرفتاری غدد مترشحه داخلی در جریان آمیلوئیدوز سیستماتیزه اشاره شده است.

حتی‌این مسأله درجریان آمیلوئیدوزهای ثانویه نیز کمتر گزارش شده‌است. ولی‌کالبدگشائی بیمارانیکه ازآمیلوئیدوز تلف شده‌اند، دراکثر موارد رسوب ماده آمیلوئید را درغدد‌مذکور نشان‌میدهد. ظرفیت حیاتی غدد مترشحه داخلی زیادتر از سایر اندامها میباشد و باید معمولا ۹۵٪ بافت غده از مادهٔ آمیلوئید انباشته‌شود تا نشانه‌های نارسائی غده بروزکند وبهمین دلیل است‌که غالباً در گزارش‌های کلاسیك به تظاهرات غدد کمتر اشاره شده است.

رسوب آمیلوئید درغدد مترشحه داخلی در ۵۰٪ مواردآمیلوئیدوز اولیه و در ۸۰٪ موارد آمیلوئیدوز هـای ثانویه پیدا شده است Arian وهمکارانش(۳). درموارد ثانویه پولی‌آرتریت روماتوئید در $\frac{1}{5}$ موارد عامل‌اولیه بوده‌است(Kennedy وهمکارانش) (۳).

حجم تیروئید بسرعت بزرگتر از عادی و نشانه‌های فشار به‌نای و مری ظاهر می‌شود. غالباً تشخیص افتراقی گواتر کلوئید و یا سرطان‌تیروئید مطرح می‌شود. باید توجه داشت‌که اعمال تیروئید بندرت گرفتار اختلال می‌شود و اگر ضریب جذب ید ۱۳۱ زیاد می‌شود بعلت قابلیت جذب ماده آمیلوئید نسبت به ید میباشد.

تابلوی هیپرتیروئیدی‌یابرعکس‌هیپوتیروئیدی بندرت دیده میشود و غالباً بعلت فشار غده بزرگ شده به اطـراف، بیمار مورد عمل جراحی قرار میگیرد و در موقع عمل و بهنگام بافت شناسی است که تشخیص قطعی، یعنی آمیلوئیدوز غدهٔ تیروئید، داده می‌شود.

ماده آمیلوئید معمولاً در بافت بینابینی و اطراف و زیکولهـای تیروئیدرسوب وجدار رگهارا نیز گرفتار میکند. رسوب‌آمیلوئید در بافت غده فوق‌کلیوی نیز غالباً کمتر نشانه‌های بالینی میدهد.

در صورت وجود نارسائی غده فوق کلیوی، نشانه‌های مربوط از قبیل ضعف، سستی عمومی، سقوط فشارخون، اختلالات گوارش و وملانو درمی... بروز میکند.

درجریان آمیلوئیدوزها معمولا کمتر به‌گرفتاری غددفوق کلیوی توجه‌می‌شود، ولی درمقابل‌خستگی‌مفرط، تبهای نامشخص، لاغری شدید، هیپرآزتمی وهیپرکالیمی باید به‌گرفتاری غدد فوق کلیوی ونارسائی‌آن فکر کرد. بطورکلی رسوب‌آمیلوئید در غدد فوق‌کلیوی ازنظرتشریحی شایع است ولی از نظر فیزیولژیائی، وتظاهرات بالینی، بسیارفقیرمیباشد. تشخیص‌قطعی باآسپیشناسی غده داده می‌شود. ماده‌آمیلوئید بیشتردرطبقات میانی«فاسیکوله» رسوب میکند وجداررگ‌ها را نیز گرفتار میسازد.

ابتلای هیپوفیز در جریان آمیلوئیدوز بندرت گزارش‌شده است. ناتوانی جنسی و دیابت بیمزه در بعضی موارد ممکن است به‌آمیلوزهیپوفیز نسبت داده شود.

درجریان میلوم همراه آمیلوز اولیه گاهی یك تابلوی‌نارسائی کلی هیپوفیز دیده می‌شود که ممکن است در نتیجه تومـرپلاسموسیتی غده باشد.

گرفتاری پانکرآس درکالبدگشائی بیماران آمیلوزی دیده میشود ولی فقط در مرحلهٔ پیشرفتهٔ بیماری ممکن است دیابت بروز کند. غالباً آمیلوز پانکرآس نشانه‌های بالینی از خود نشان نمیدهد.

در جـریان سرطان غدد مترشحه داخلی مخصوصاً سرطان مدولر تیروئید وانسولینوم پانکراس نیزممکن است رسوب آمیلوئید در غدد مذکور دیده شود که بحث درباره آنها از حوصله این گفتار خارج است.

پیش آگاهی :

آمیلوئیدوز اولیه‌وسیستماتیزه برخلاف‌ظاهربی‌سروصدا وآرامش، متأسفانه پیشرفتی وخیم‌دارد و درعرض دوسال منجر بمرگ بیمار می‌شود. بیشترمصنفین عقیده‌دارند از زمانیکه تشخیص‌آمیلوئیدوز مسلم می‌شود به‌آخر عمر بیمار بیش از دو سال باقی نمانده‌است. مـرگ بیمار معمولا بعلت نارسائی قلب و یا ضایعات میلوماتوز می‌باشد.

ـ نشانه‌های آزمایشگاهی:

آزمایش قرمزکنگو:

الف: روش پونز وبنهولد (Paunz_Benhold)

$1o^{cc}$ از محلول ۱٪ قـرمزکنگو را داخـل ورید بیمار تزریق میکنند. درآمیلـوئیدوز ثانویه درکمتر از یکساعت ۹۰٪ آن از خون دفع شده سرم برنگ عادی برمیگـردد. در نوع پوستی خالص آمیلوئیدوز، این آزمون منفی است وکمتر از۴۰٪ آن از خون دفع می‌شود ولی در نوع سیستماتیـزه و اولیه این آزمون گاهی منفی وزمانی مثبت است. (غیرصادق).

ب: روش مارچیونی‌نی ونولمن (Marchionini_Nolmand): تزریق زیر جلدی (نزدیك ضایعه پوست) از همان محلول قرمز

کنگو در عرض ۲۴ الی ۴۸ ساعت سبب قرمز شدن ضایعه (آمیلوئیدوز) می‌شود. ولی این روش بملت تولید قرمزی پوست با زیبائی بیمار منافات دارد و عملا متروك شده است.

دیس گلوبولینمی:

دراکثر موارد آمیلوئیدوز سیستماتیزه، بمیزان گاما گلوبولین‌ها افزوده می‌شود(هیپر گاما گلوبولینمی).

میزان آلبومین‌ها ممکن است درسرحد عادی باشد.

مغز استخوان معمولا نمایشگر هیپرپلازی پلاسموسیتی میباشد.

ادرار ممکن است محتوی پروتئین بنس جونز (Bence-Jones) باشد.

با توجه به گزارش‌های اخیر بنظر میرسد که میلوم و دیسگلوبولینمی در جریان آمیلوئیدوز نسبتاً شایع باشد. نوع دیس گلوبولینمی در جریان میلوم آمیلوژن در بیشتر موارد از نوع «بتامیلوم» میباشد بدین معنی که در الکتروفورز در ناحیهٔ بتاها یك «پیك» دیده می‌شود. در این حالت ممکن است هیپرپروتیدی کلی دیده نشود وحتی نه‌تنها ممکن است مقدار گاما گلوبولین‌ها طبیعی، بلکه در بعضی موارد ممکن است میزان آنها از سرحد طبیعی پائین‌تر هم باشد (هیپوگاماگلوبولینمی). گاهی ازمقدار آلبومین‌ها نیز کاسته می‌شود در بعضی موارد یك «هیپرآلفادو-گلوبولینمی» وجود دارد. این هیپرآلفادو ممکن است از همان ابتدای امر ظاهرشود (پیك در الکتروفورز) یا اینکه بتدریج در جریان سیر بیماری تظاهر نماید. در این صورت بالا رفتن الفادوگلوبولین‌ها غالباً با کم شدن بتاگلوبولین‌ها همراه میباشد و به‌نسبت بالارفتن «پیك» الفادوگلوبولین «پیك» بتاگلوبولین‌ها پائین میاید. در جریان درمان بیماری نیزغالباً یك چنین حالتی دیده می‌شود.

در بعضی موارد یك «پل» بین آلفادوگلوبولین وبتاگلوبولین‌ها دیده می‌شود.

ماکروگلوبولینمی از نوع والدن‌استروم در جریان آمیلوئیدوز نسبتاً نادر است.

بطورکلی توصیه می‌شود درصورت تشخیص آمیلوئیدوز اولیه بفکر کشف پاراپروتئینمی ومیلوم احتمالی باشیم واز روشهای اختصاصی برای پیدا کردن آنها کمك بگیریم.

آسیب‌شناسی:

قبلا تذکر این نکته ضرور است که غالباً از نظر بالینی وآسیب‌شناسی بین ضایعات آمیلوئیدوز هماهنگی کامل وجود ندارد؛ بدین معنی که تظاهرات بالینی بسیار ناچیزممکن است دارای نشانه‌های آسیب‌شناسی کامل باشند وبرعکس ممکن است ضایعه ازنظر بالینی بسیار چشمگیر ومهم باشد ولی دارای نشانه‌های واضح آسیب‌شناسی نباشد.

نکتهٔ آسیب‌شناسی مهم دیگر اینست که باید رنگ‌آمیزی‌های مختلف وبقول معروف «اختصاصی» بکاربرد و بافت‌برداری را تکرارکرد تا تشخیص آمیلوئیدوز قطعی گردد. بهتراست بافت‌برداری ازنقاط انتخابی (Electives) مانند لثه، زبان، مخاط رکتوم و ضایعه پوستی آمیلوئیدوز انجام گیرد.

در مواردیکه آسیب‌شناسی معمولی «گویا» نباشد باید از روشهای دیگر مانند ایمونوفلورسانس (با بکار بردن ایمن سرم ضد ماده آمیلوئید) و میکروسکوپی الکترونیك استفاده کرد.

میکروسکوپ الکترونیك: ماده آمیلوئید بصورت کلافه‌ای از رشته‌های نازك دیده می‌شود. رشته های آمیلوئید از یکدسته از تارهائی بضخامت ۷۵ انگستروم تشکیل یافته است. هرکدام از این تارها نیز بنوبه خود ازتارهای ظریف‌تری بابعاد ۲۵-۳۰ انگستروم تشکیل شده است که از درازا پهلوی‌هم قرارگرفته‌اند.

در ماده آمیلوئید بغیر از سازمانهای رشته‌ای، تشکیلات دیگری نیز مشخص شده است که بنام ترکیب «پ» معروف است (Composant P.). این ماده گلیکوپروتئینی است که از نظر پادگن(آنتی ژن) به آلفایك گلوبولین شبیه میباشد.

میکروسکوپی عادی:

با رنگ‌آمیزی هماتئین ائوزین، ماده آمیلوئید بصورت یکدست و بصورت مادهٔ بی‌شکل (Amorphe) و برنگ قرمز صورتی رنگ‌آمیزی میشود. ماده آمیلوئید، رنگ P.A.S. را بخوبی نمیگیرد وازاین‌نظراز رسوبات پوستی کلوئید میلیوم که بشدت با P. A. S. رنگ میگیرد قابل‌تمیز است.

رنگ‌آمیزی باکریستال‌ویوله که بنام Violet de Paris معروف است ماده آمیلوئید را برنگ قرمز ارغوانی درمیاورد (Métachromasie). باید توجه داشت که این رنگ‌آمیزی یکی از اختصاصی‌ترین رنگ آمیزیهای ماده آمیلوئید میباشد، منتهی هرقدر لام رنگ شده کهنه‌تر باشد رنگ‌پریده‌تر خواهدبود.

دربعضی مواردکه مقدارماده آمیلوئید بسیارکم است ورنگ‌آمیزی های ذکرشده آنرا نشان نمیدهد، از رنگ‌آمیزی «تیوفلاوین‌ت» (Thioflavin T) استفاده می‌شود. با این رنگ‌آمیزی و بوسیلهٔ میکروسکوپ‌فلورسانت (به‌کمك اشعه‌ماوراء بنفش) مادهٔ آمیلوئید بصورت سبز متمایل به قهوه‌ای فلورسانس می‌یابد.

رنگ Van Gieson ماده‌آمیلوئید را برنگ نارنجی‌خوشرنگی درمیاورد.

رنگ‌آمیزی با قرمز کنگو ماده آمیلوئید را برنگ قرمز آجری درمیاورد وبا نور پلاریزه یك حالت Birefringence پیدا میشود. این رنگ‌آمیزی نیز تقریباً برای ماده آمیلوئید جنبهٔ اختصاصی دارد.

سابقاً وقتی که مادهٔ آمیلوئید بوسیله روشهای عادی رنگ ـ آمیزی‌بخوبی‌رنگ نمی گرفت، می گفتند که‌یك«پارا آمیلوئیدوز» درکار است ولی امروزه با روش میکروسکوپی فلـورسانت و با استفاده از «تیوفلاوین ت» ثابت شده است کـه پارا آمیلوئیدوز نیز همان آمیلوز عادی است.

از نظر آسیب‌شناسی نیزمانند تقسیم‌بندی بالینی دونوع آمیلوئیدوز تمیز داده می‌شود:

ـ آمیلوئیدوز مجزای جلدی‌که بنام لیکن آمیلوئید معروف‌است. لیکن آمیلوئیدرا بعضی‌ها بنام بیماری فـرودنتال نیز می‌شناسند. در این نوع‌که ازنظربالینی بصورت پاپولهای قرمز شفاف منتشر در روی پوست (بخصوص ساقها) ظاهر می‌شود و بیمـار در ناحیهٔ مبتلا احساس خارش میکند، رسوب آمیلوئید بسیار سطحی است و در قسمت فوقانی (درم) دیده می‌شود.

ـ آمیلوئیدوز سیستماتیزه و اولیه علاوه برپوست، عضلات، قلب، زبان، مخاط لولهٔ گوارش و سایر احشاء را نیز گرفتار میکند. از نظر بافت‌شناسی رسوب آمیلوئید عمقی‌تر می‌باشد. غالباًجدار رگهانیز گرفتار می‌شود. رسوب آمیلوئید از نوع «پری کلاژن» است وبیشتر در آدوانتیس رگهای کوچك دیده می‌شود.

مؤلفین آمریکائی رسوب آمیلوئید در جدار رگها را Amyloid Ring می‌نامند، سلولهای چربی زیرپوست نیزممکن‌است گرفتار رسوب آمیلوئید بشود و در این صورت سلولهای چربی بوسیلهٔ سیمانی از ماده آمیلوئید بهم مربوط می‌شود.

ضایعات عروقی‌آمیلوئیدوز را نباید باآمبولیهای ناشی از میکرو-آنژیوپاتی موجود در لوپوس ارتیماتوسیستمیك اشتباه کرد.

نکتهٔ جالب در آسیب‌شناسی آمیلوئیدوز نبودن نشانه‌های التهابی است.

منابع :

۱ـ آخوندزاده، حیدرـ نیکجو ، کیقباد ـ هاشمی، هادی و سلطانی نسب ، رضا. گزارش یك مورد آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه در ایران ـ مجله نظام پزشکی ـ سال چهارم ـ شماره ۴ ، صفحه ۲۵۵ـ۲۶۱، ۲۵۳۴.

۲ـ آخوندزاده ، حیدر . آمیلوئید سیستماتیزه و اولیه. اولین مورد ایرانی. روزهـای درماتولوژی ایران ۲۵، ۲۶ و ۲۷ مه ۱۹۷۴ بیمارستان رازی ـ تهران.

۳ـ آخوندزاده ، حیدر. آمیلوئیدوزها. کتاب «از ایمونولوژی بالینی تا آلـرژی شناسی» یك جلد، ۶۹۰ صفحه از انتشارات دانشگاه تهران ـ شماره ۱۵۳۸ سال ۲۵۳۵ شاهنشاهی.

* ازهمکاران ارجمند درخواست می‌شود جهت بررسی منابع ومآخذ متن مقاله و اطلاعات بیشتر به Index bibliographique رفرانس شماره ۳ مراجعه فرمایند.