

بررسی آمیلوئیدوز اولیه و منتشر

دکتر حیدر آخوندزاده*

مجله نظام پزشکی

سال پنجم، شماره ۵، صفحه ۳۶۶، ۲۵۳۵

نیست. از طرف دیگر «آتی‌پی‌های» رنگ آمیزی شده و «ندولهای مخصوص» نیز در تمام موارد آمیلوئیدوز لو بارش و پیک وجود ندارد. تنها ضابطه‌ای که از تقسیم بندی لو بارش - پیک مورد قبول باقی مانده است، اولیه بودن آن میباشد؛ بدین معنی که آمیلوئیدوز در غیاب هر گونه بیماری چرکزا یا مخرب مزمن، پسوریازیس (استئو میلیت، سل، جذام، سیفلیس، پولی آرتریت مزمن، پسوریازیس هوجکین...): ولی با توجه به شیوع نسبی میلوم مولتیپل در جریان سندرم لو بارش - پیک آیا برای این ضابطه هم میتوان اعتباری قائل شد؟

هلر (Heller) و میسمال (Missmahl) در ۱۹۶۴ با در نظر گرفتن خواص آسیب شناسی، تقسیم بندی آمیلوئیدوزها را بر اساس قرار گرفتن ماده آمیلوئید در بافتها بیان داشتند. این دو مؤلف نشان داده اند که ماده آمیلوئید ممکن است در طول و مجاورت رشته های رتیکولینی (Peri réticulaire) یا در امتداد الیاف کلاژن (Peri collagène) رسوب کند.

در نوع «پری کلاژن» رسوب آمیلوئید بیشتر در ادواتیس رگها بخصوص در ادواتیس سرخرگهای کوچک و نیز در امتداد سارکولم ماهیچه ها میباشد؛ در حالیکه در آمیلوئیدوز «پری رتیکولر» رسوب آمیلوئید بیشتر در انتیهای رگها مخصوصاً سیاهرگها میباشد.

تقسیم بندی هلر و میسمال تا اندازه ای با طبقه بندی آمیلوئیدوزهای اولیه و ثانویه با اصطلاح جور در می آید، ولی در این تقسیم بندی مواردیکه از نظر بالینی هیچگونه شباهتی بهم ندارند در یک گروه قرار داده شده اند. از این رو بعضی مؤلفین بخصوص کوهن (Cohen)

پس از انتشار گزارش یک مورد آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه، نویسنده بر آن شد که نتیجه بررسی های مجلات و نشریات جهان را یکجا گرد آورده در این مقاله گزارش کند.

ضوابطی که برای تقسیم آمیلوئیدوزها بکار رفته است مورد قبول عامه مؤلفین نمی باشد و هر صنفی آمیلوئیدوزها را بیک نحو تقسیم بندی کرده است.

نخستین تقسیم بندی آمیلوئیدوزها از آنجا ناشی می شود که لو بارش (Lubarch) در ۱۹۲۱ و پیک (Pick) در ۱۹۳۱ با در نظر گرفتن ضوابط بالینی و آسیب شناسی، آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه را از آمیلوئیدوزهای ثانویه که توسط ویرشو شرح داده شده بود مجزا و مشخص کرد.

در آمیلوئیدوز لو بارش و پیک یعنی آمیلوئیدوز سیستماتیزه و اولیه اندامهایی که مطابق نظریه کلاسیک در آمیلوز ثانویه سالم هستند، بیشتر گرفتار می شوند. این اندامها عبارتند از:

قلب، عضلات صاف، لوله گوارش و پوست. (در آمیلوئیدوز ثانویه عقیده سابق بر این بود که بیشتر کبد، کلیه، غدد فوق کلیوی و طحال مبتلا می شود).

از نظر آسیب شناسی رسوب ماده آمیلوئید بصورت «ندولهای مخصوص» است و در رنگ آمیزی نیز «آتی‌پی» های بسیار دیده میشود.

تا چندی پیش تصور میکردند که در آمیلوئیدوز اولیه کبد، کلیه و طحال گرفتار نمیشود ولی پس از انتشار شرح حال بیمارانی که مورد مطالعه دقیق قرار گرفته بودند، معلوم شد که این نظریه صحیح

* خیابان تخت جمشید (مقابل سفارت آمریکا) - شماره ۳۶۵.

و همکارانش در ۱۹۶۸ طبقه بندی آمیلوئیدوزها را بر مبنای اتیولوژی قرار دادند.

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

- آمیلوئیدوزهای موضعی:

۱- آمیلوئیدوزهای پوستی:

الف: آمیلوئیدوز همراه با ضایعات موضعی مانند تومورها و لیکنیفیکاسیون.

ب: آمیلوئیدوز ایدیوپاتیک، مانند لیکن آمیلوئید.

۲- آمیلوئیدوز غیر جلدی، مانند گرفتاری قسمت فوقانی دستگاه تنفس (آمیلوئیدوز لوزه ها و زبان را نیز باید باین قسمت اضافه کرد).

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

- آمیلوئیدوزهای سیستماتیزه:

۱- آمیلوئیدوز سیستماتیزه و اولیه

احتمالاً یک اختلال عمده در اعمال سلولهای رده پلاسما سیتی وجود دارد. پوست غالباً گرفتار میشود. قلب و زبان نیز در اکثر موارد در معرض ابتلا هستند. رسوب آمیلوئید در ادوانتیس رگها و مجاور کلاژن است.

۲- آمیلوئیدوز سیستماتیزه و ارثی مانند آمیلوئیدوز پولی نوریتیک پرتغال، تب مدیترانه ای و غیره... بنظر میرسد که در بروز آن تغییرات ژنتیک (موتاسیون) دخالت داشته باشد.

۳- آمیلوئیدوز ناشی از تحریک ایمونولوژیک طولانی و مداوم. این حالت در مورد بیماریهایی مانند بیماریهای چرکری مزمن، اتریت رماتوئید، سیفلیس، سل، جذام، هوجکین و بعضی درماتوزهای مزمن مانند پسوریازیس بوجود میآید. (این شکل همان آمیلوئیدوز ثانویه مؤلفین سابق میباشد).

رسوب آمیلوئید بطور موضعی *In situ*، در دستگاه رتیکولو-هیستوسیتز پیدا می شود. در این شکل پوست ندرتاً گرفتار میشود و اندامهاییکه بیشتر در معرض ابتلا هستند، عبارتند از کلیه، کبد، طحال و غدد فوق کلیوی. در این نوع رسوب آمیلوئید بیشتر در انتهای رگها و مجاور الیاف رتیکولینی (*Peri-réticulaire*) میباشد.

۴- آمیلوئیدوز سیستمیک بعلت دیسپلازی مشخص پلاسما سیتها: در این حالت پوست غالباً گرفتار می شود. دیسپلازی پلاسما سیتی ممکن است بدو صورت بروز کند:

الف: هیپر پلازی فعال بنام پلاسما سیتوز خوش خیم.

ب: نئوپلازی پلاسما سیتی مانند میلوم مولتیپل و لوسمی پلاسما سیتی.

Lever آمیلوئیدوزها را در سه دسته توصیف کرده است که عبارتند از:

- آمیلوئیدوز سیستماتیزه.

- آمیلوئیدوز ندولر و مجزا.

- لیکن آمیلوئید.

آمیلوئیدوز سیستماتیزه و اولیه

برخی آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه را «آمیلوئیدوز آتی پیک» نیز می نامند و صفت «تی پیک» را برای آمیلوئیدوزهای ثانویه به کار میبرند.

بر طبق نظریه کلاسیک لو بارش و پیک، این نوع آمیلوئیدوزی هیچگونه بیماری چرکری مزمن ایجاد نمیشود (اولیه). ولی باید توجه داشت که اخیراً توجه محققین مختلف به شیوع میلوم مولتیپل نزد این بیماران جلب شده است. مسأله یادآور و تثبیتی منوکلونال نیز نکته ایمنولوژیائی نسبتاً جدیدی است که ماهیت بیولوژیائی مخصوص به آمیلوئیدوز سیستماتیزه و اولیه میدهد.

با در نظر گرفتن مطالعات J. Debray (۳) و گزارش R. Touraine (۳) و همکارانش در مورد ۱۰ مورد آمیلوئیدوز جلدی و احشائی و با توجه به گزارش آخوندزاده به اولین روزهای درماتولوژی ایران و سایر گزارشهای منتشر شده در نشریات جهانی، نشانه های بیماری را بشرح زیر خلاصه می کنیم:

- نشانه های پوستی:

آمیلوئیدوز سیستماتیزه و اولیه در ۲۵٪ موارد با نشانه های جلدی همراه است. این نشانه ها گرچه جنبه اختصاصی ندارند ولی چون مستقیماً قابل رؤیت و لمس هستند، تشخیص بالینی آمیلوئیدوز را بنحو مطلوبی آسان می سازند.

پورپورا: پورپورا شایع ترین نشانه پوستی است، با شکل گوناگون در نقاط مختلف پوست دیده می شود؛ ولی بنظر R. Degos (۳) قرار گرفتن پورپورا با شکل خطوط طولی (*Strie purpurique*) یکی از بهترین نشانه های پوستی آمیلوئیدوز میباشد. دو کوس منظره بعضی از بیماران آمیلوئیدوزی را به اشخاص شلاق خورده تشبیه نموده است این ضایعات پورپوریک با شکل خطوط طولی در چین ها دیده می شود. آزمون های انعقاد خون غالباً طبیعی هستند ولی در بعضی از گزارش ها به کم شدن یا از بین رفتن فاکتور ۱۰ اشاره شده است. جایگزینی پورپورا روی پلکها نیز نشانه سمبولژیائی مناسبی است. و باید فکر پزشک را بطرف آمیلوئیدوز هدایت کند.

پاپوئهای دیستامبولیک: نشانه مهم دیگر آمیلوئیدوز اولیه

- نشانه‌های مخاطی :

ماکروگلوسی : یکی از نشانه‌های ارزنده آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه بزرگ شدن زبان میباشد . از دیاد حجم زبان که با شکل مختلف و با اندازه‌های متفاوت در هر بیماری دیده می‌شود نتیجه انباشته شدن ماده آمیلوئید در زبان میباشد.

در بعضی مواقع زبان یکدست و یکنواخت در تمام سطوح خود بزرگ می‌شود و گاهی شدت ماکروگلوسی (Macroglossie) بحدی است که «زبان در دهان بیمار بسختی جای می‌گیرد» و تکلم با شکل انجام می‌پذیرد . گاهی نیز بزرگ شدن زبان محدود به بعضی قسمت‌های آن میباشد و با اصطلاح بشکل ندولی است . در ملامسه زبان متوجه می‌شویم که در بعضی قسمت‌ها برجستگی‌هایی با قوام نسبتاً سفت وجود دارد که سطح زبان را ناصاف کرده است . در بعضی موارد علاوه بر ماکروگلوسی در ناحیه کف دهان بعلت ارتشاح آمیلوئید برجستگی پدید می‌آید . وجود ضایعات پورپوریک ، طاولی و تغییر رنگ بصورت قرمز نارنجی در زبان نادریست . در بعضی موارد به پاپولهای زرد رنگ منتشر در سطح زبان اشاره شده است .

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

ضایعات مخاطی دیگر : در سایر مخاط‌ها مانند مخاط داخل کوفته‌ها ، مخاط حنجره ، حلق ، مری (مخاط لوله گوارش جداگانه 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 ابتلا به مخاط مهبل اشاره شده است . آزمایش بافت لثه‌ها و زبان در اکثر موارد سبب تشخیص آمیلوئیدوز می‌شود .

- سندرم کانال کارپین :

در میان تظاهرات رفتاری بافت‌های اطراف مفصل ، سندرم کانال کارپین (Syndrome de canal carpien) از همه مهم‌تر و شایع‌تر میباشد . این سندرم ممکن است بسبب ارتشاح بافت‌های اطراف مفصل و اطراف کانال کارپین (سطح قدامی-مح دست) و در نتیجه تحت فشار قرار گرفتن اعصاب «میدیان» و «کوبیتال» تولید گردد و با اینکه مستقیماً بعلت گرفتاری (رسوب آمیلوئید در تنه عصب) اعصاب بوجود آید .

سندرم کانال کارپین از ۳ دسته نشانه تشکیل می‌گردد :

و سیستماتیزه پاپولهای پوستی است که بشکل گرد ، مدور ، برنگ زرد متمایل به قرمز و گاهی برنگ پوست طبیعی ، شفاف و با قوام 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 دیستامبولیک دیگر مانند موسینوز و بخصوص هیالینوز جلدی و مخاطی اشتباه کرد .

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

پسودواسکلروderمی : حالتی شبیه به اسکلروداکتیلی و حالت سرخی پوست صورت نظیر اسکلروderمی توسط Coste و همکارانش Gouttas و همکارانش شرح داده شده است . انگشتان کلفت و سفت گشته پوست آن احساس درد میکند . Huriez (۴) در پشت گردن صفحات ارتشاحی شبیه پساکی derمی (Pachydermie) شرح داده است .

ارتشاح صورت : ارتشاح پوست صورت از ماده آمیلوئید گاهی سبب تغییر قیافه بیمار شده و سیمائی شبیه شیر (Léontiasis) بوجود می‌آورد . این مسأله را نباید با ضایعات جذام یا همتا-derمی‌ها اشتباه کرد . در ناحیه مجرای خارجی گوش ، چین‌های اندامها و تنه ، ارتشاح پوست گاهی منظره تومری بخود می‌گیرد .

طاولی‌های پوست : مؤلفین آمریکائی بضایعات طاولی پوست در جریان آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه اشاره و توصیه کرده‌اند که آنها را با اپیدرمولیز بولوز (Epidermolyse Bulleuse) اشتباه نکنیم .

تغییرات رنگ پوست : مصنفین فرانسوی به تغییر رنگ پوست و پیدایش رنگ نارنجی متمایل به قرمز توجه مخصوص مبذول داشته‌اند و Gouérot در بعضی موارد آمیلوئیدوز ، این تغییر رنگ پوست را بحدی مهم دانسته که نام آدم نارنجی (L'homme orange) بآن داده است .

Bazex (۳) به صفحات رنگین پوست (برنگ قهوه‌ای سوخته) با حدود نامعین در نواحی گردن و اندامها (بازوها و پاها) اشاره کرده است . گاهی در زمینه پوست سر شار از رنگ دانه (پیکمانته) لکه‌های رنگ باخته پوست بعلت ، محروم بودن از رنگدانه‌ها (Dépigmenté) دیده می‌شود .

نکته جالب ، نبودن خارش است و برخلاف آمیلوئیدوز خالص پوست ، ضایعات جلدی آمیلوئیدوز سیستماتیزه معمولاً خارش‌ناپذیرند .

بطور کلی Himbert و Lenegre پنج نوع آمیلوز قلب شرح داده‌اند (۳):

- در اغلب موارد تابلو نارسائی غیر قابل برگشت قلب با نشانه‌های تنگی نفس، سیانوز، صدای گالوپ، قلب بزرگ، اسیت، پلورزی، ازدیاد فشار وریدی، کبد بزرگ و دردناک و بالاخره خیز اندام تحتانی دیده می‌شود.

- در بعضی موارد تابلوی پریکاردیت تنگ کننده (حجم قلب بزرگ نشده)، میکروولتاژ، اختلال ریپلریزاسیون بطنی و ازدیاد فشار وریدی محیطی... ظاهر می‌شود.

- در بعضی حالات بیماری بصورت نارسائی کورونارین (دردهای جلو قلب، نشانه‌های الکتریکی نکروز جدار قلب...) تظاهر می‌کند.

- قلب‌ریوی مزمن (Cœur pulmonaire chronique) با مشخصات برنکو پلومونر و نشانه‌های نارسائی بطن راست قابل تشخیص می‌باشد.

- کاردیوپاتی دریچه‌ای گاهی بصورت «مالادی میترال» ظاهر می‌شود.

- متأسفانه پیشرفت و سیر کاردیوپاتی آمیلوئید بطرف کهنگی، نارسائی کلی قلب و مرگ می‌باشد و درمان‌های بکار رفته کمتر مؤثر واقع می‌شود. دژیتال و دیورتیک‌ها گاهی اثرات نیکو ولی موقت از خود نشان می‌دهند.

آمیلوز غدد بزاق:

آمیلوز غدد بزاق نسبتاً نادر است و بصورت خشکی مخاط دهان (Xerostomie) تظاهر می‌کند. علت این مسأله کم شدن بزاق در نتیجه انهدام غدد بزاق می‌باشد، که بعلمت رسوب ماده آمیلوئید در غدد مذکور است.

آمیلوز مری:

گرفتاری مری در جریان آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه، نسبتاً شایعتر از گرفتاری غدد بزاق می‌باشد و غالباً آمیلوز مری نشانه‌های سرطان مری را بوجود می‌آورد. دیسفاژی، دردهای دیواره سینه و گاهی خونریزی (Hématémèse) از نشانه‌های آن می‌باشد. مناظر رادیوایزایی آمیلوئیدوز مری متفاوت است و شایع‌ترین آنها عبارتند از:

منظرم حفره‌ای (Lacunaire) مربوط به تومر آمیلوئید مری. سختی جدار (Rigidité) و تنگی قسمت تحتانی مری همراه با گشاد شدن قسمت فوقانی آن. در آندوسکوپی چین‌های مخاط مری از بین رفته است و سطح مخاط گاهی صاف و زمانی پوشیده از پاپولهای متعدد می‌باشد. در بعضی مواقع نیز برجستگی شبیه تومر دیده می‌شود.

- درد عصب مدیان که بطرف بازو و شانه تیر می‌کشد.

- نشانه‌های «واژوموتور» که بصورت زیادی عرق دست (Hyperhydrose) و سرخی پوست کف دست تظاهر می‌کند. گاهی بیمار در انگشتان خود احساس مورمور شدن می‌کند. آتروفی برجستگی «تنار» و «هیپوتنار» در بعضی موارد گزارش شده است. - اختلالات حسی پوست دست که گاهی منجر به زخم شدن پوست نیز می‌گردد.

در بعضی موارد ارتشاح آمیلوئید کانال کارپین بحدی شدید است که در ناحیه سطح قدامی مچ دست بصورت یک صفحه نسبتاً برجسته تظاهر می‌کند.

- نشانه‌های احشائی:

آمیلوز قلب

وخیم‌ترین جایگزینی آمیلوئید در آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه، در قلب می‌باشد. اگرچه مطابق نظریه کلاسیک سابق، قلب فقط در آمیلوئیدوز اولیه گرفتار می‌شود ولی برخلاف تصور سابق امروزه معلوم شده است که حتی در ۵۰٪ موارد آمیلوئیدوز ثانویه نیز قلب گرفتار رسوب ماده آمیلوئید می‌شود. در میان آمیلوئیدوزهای سیستماتیزه اشکال ارثی و فامیلی، آمیلوز قلب نیز گزارش شده است. ماده آمیلوئید در هر ۳ قسمت قلب مخصوصاً در میوکارد رسوب می‌کند. در پریکارد، ماده آمیلوئید بیشتر در ورقه احشائی آن رسوب می‌کند. رگهای اصلی کرونر معمولاً کمتر گرفتار می‌شود ولی برعکس شاخه‌های داخل جدار (Intramurales) کرونرها بیش از همه گرفتار رسوب ماده آمیلوئید می‌شود.

تنگی نفس زودرس‌ترین نشانه گرفتاری قلب می‌باشد. درد ناحیه جلوی قلب در ۱/۳ موارد دیده می‌شود. نشانه‌های محیطی نارسائی قلب مانند خیز، ترشحات جنب (Epanchements pleuraux)، از دیاد فشار محیطی ورید و برجسته شدن وریدهای وداچی (Jugulaires) در اکثر موارد دیده می‌شود. کبد غالباً بزرگ می‌گردد. هپاتومگالی ممکن است دو منشاء داشته باشد یکی نارسائی قلب (کبد بزرگ و دردناک) دیگری آمیلوز کبد.

در پرتونگاری سینه غالباً حجم قلب بزرگتر از عادی دیده می‌شود و علامت «استاز پلومونر» بوضوح قابل تشخیص می‌باشد.

در الکتروکاردیوگرافی (ECG) نشانه‌های زیر ملاحظه می‌شود: - میکروولتاژ، اختلالات ریتم، انحراف محور قلب به چپ، نکروز جدار قدامی میوکارد و اختلالات ریپلریزاسیون.

آمیلوز قلب غالباً نشانه‌های پریکاردیت مزمن تنگ کننده را بوجود می‌آورد. کاتتریسیم وریدی افزایش فشار در حفرات راست قلب و گردش خون کوچک را نشان می‌دهد.

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

آمیلوز معده :

گرفتاری معده در جریان آمیلوئیدوز سیستماتیزه نسبتاً شایع میباشد ولی نشانه‌های بالینی ندرتاً بارز میگردد. نشانه‌های آمیلوز معده بسیار متنوع است و شایع‌ترین آنها عبارتند از :

- دردهای معده ، استفراغ ، خونریزی بشکل هماتمز یا ملنا
از نقطه نظر رادیولوژیائی مناظر مختلف گزارش شده است : اشکال تومرال ، اشکال ارتشاحی (Infiltrante) ، اشکال قرچه‌ای و اشکال انسداد پیلور (Sténose) غالباً ترشح اسید معده کم شده یا بکلی از بین میرود .

آمیلوز روده‌ها :

آمیلوز روده‌ها نیز نسبتاً شایع است. ماده آمیلوئید در روده‌های باریک بیشتر از روده بزرگ رسوب میکنند. گرفتاری روده‌ها در جریان آمیلوئیدوز سیستماتیزه معمولاً جزئی است از یک تابلوی متنوع و غنی که از گرفتاریهای سایر اندامها ناشی می‌شود؛ ولی در بعضی موارد ممکن است از مدتها قبل ابتلاء روده‌ها نخستین یا حتی تنها تظاهر آمیلوئیدوز سیستماتیزه باشد.

رسوب ماده آمیلوئید در روده‌ها سبب آزردن شدن رگها، ماهیچه‌ها، مخاط و اعصاب جدار روده می‌شود. تظاهرات بالینی آمیلوز روده‌ها متغیر و متنوع 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 در کشف آمیلوئیدوز کمک بسیار با ارزشی میکند.

آمیلوز کبد :

برخلاف عقیده لو بارش (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 :

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

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

- شکل کبد قلبی (Cardio-hépatique). دردناک نبودن کبد، فقدان بازگشت وریدی (هپاتوژوگولر) و زیاد بزرگ نبودن کبد باید فکر را متوجه آمیلوز کبد کند.

- اشکال هپاتورنال، پسودوسیروتیک، یرقان‌زا و خونریزی دهنده نیز گزارش شده است.

پونکسیون بیوپسی کبد دو نوع ضایعه بافت را مشخص خواهد کرد که عبارتند از :

- گرفتاری رگها و فضاهاى باب

- 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 و فقط درموقع کالبد گشائی ممکن است کشف گردند.

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

- نشانه‌های استخوانی — مفصلی :

نشانه‌های گرفتاری استخوانها در جریان آمیلوئیدوز سیستماتیزه بصورت تومرهای کاذب استخوان که بیافتهای اطراف فشار می‌آورد، بروز می‌کند. تغییر شکل مفصل گاهی در آمیلوئیدوز سیستماتیزه دیده می‌شود که شایعترین آنها سندرم کانال کارپین می‌باشد.

در صورت مشترک بودن میلوم مولتیپل با آمیلوئیدوز، نشانه‌های میلوم (درد استخوانها، شکستگی‌های خودبخود...) نیز به نشانه‌های آمیلوئیدوز اضافه خواهد شد.

- نشانه‌های عصبی — عضلانی :

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

- نشانه‌های میلوم مولتیپل :

گاهی ممکن است تظاهرات میلوم نشانه‌های آمیلوئیدوز را تحت الشعاع قرار دهد. بعضی مصنفین به ارتشاح پلاسما سیتی مغز استخوان بی نشانه‌های بالینی واضح میلوم در جریان آمیلوئیدوز سیستماتیزه اشاره کرده‌اند. نخستین بیمار ما نیز بی آنکه در بدو امر کوچکترین نشانه بالینی میلوم از خود نشان بدهد، ۳۵٪ سلولهای پلاسما سیتوئید در مغز استخوان خود نشان میداد.

کلیوی توجه می‌شود، ولی در مقابل خستگی مفرط، تبهای نامشخص، لاغری شدید، هیپرآزتمی و هیپرکالیمی باید به گرفتاری غدد فوق کلیوی و نارسائی آن فکر کرد. بطور کلی رسوب آمیلوئید در غدد فوق کلیوی از نظر تشریحی شایع است ولی از نظر فیزیولوژی، و تظاهرات بالینی، بسیار فقیر میباشد. تشخیص قطعی با آسیب شناسی غده داده می‌شود. ماده آمیلوئید بیشتر در طبقات میانی «فاسیکوله» رسوب میکند و جدار رگها را نیز گرفتار می‌سازد.

ابتلای هیپوفیز در جریان آمیلوئیدوز بندرت گزارش شده است. ناتوانی جنسی و دیابت بیمزه در بعضی موارد ممکن است به آمیلوئید هیپوفیز نسبت داده شود.

در جریان میلوم همراه آمیلوز اولیه گاهی یک تابلوی نارسائی کلی هیپوفیز دیده می‌شود که ممکن است در نتیجه تومور پلاسموسیتی غده باشد.

گرفتاری پانکراس در کالبد گشائی بیماران آمیلوزی دیده میشود ولی فقط در مرحله پیشرفته بیماری ممکن است دیابت بروز کند. غالباً آمیلوز پانکراس نشانه‌های بالینی از خود نشان نمیدهد.

در جریان سرطان غدد مترشحه داخلی مخصوصاً سرطان مدولر تیروئید و انسولینوم پانکراس نیز ممکن است رسوب آمیلوئید در غدد مذکور دیده شود که بحث درباره آنها از حوصله این گفتار خارج است.

پیش آگاهی:

آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه برخلاف ظاهری سرودا و آرامش، متأسفانه پیشرفتی وخیم دارد و در عرض دو سال منجر بمرگ بیمار می‌شود. بیشتر مصنفین عقیده دارند از زمانیکه تشخیص آمیلوئیدوز مسلم می‌شود به آخر عمر بیمار بیش از دو سال باقی نمانده است. مرگ بیمار معمولاً بعلت نارسائی قلب و یا ضایعات میلو ماتوز می‌باشد.

- نشانه‌های آزمایشگاهی:

آزمایش قرمز کنگو:

الف: روش پونز و بنهولد (Paunz-Benhold)

10^{cc} از محلول ۱٪ قرمز کنگو را داخل ورید بیمار تزریق میکنند. در آمیلوئیدوز ثانویه در کمتر از یک ساعت ۹۰٪ آن از خون دفع شده سرم برنگ عادی بر میگردد. در نوع پوستی خالص آمیلوئیدوز، این آزمون منفی است و کمتر از ۴۰٪ آن از خون دفع می‌شود ولی در نوع سیستماتیزه و اولیه این آزمون گاهی منفی و زمانی مثبت است. (غیر صادق).

ب: روش مارچینیونی و نولمن (Marchionini-Nolmand): تزریق زیر جلدی (نزدیک ضایعه پوست) از همان محلول قرمز

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 به میلوم ندارد و از خصائص آمیلوئیدوز میباشد؟

بعضی‌ها باین شکل، میلوم آمیلوئید نام نهاده و عقیده دارند که در میلوم آمیلوئید ضایعات استخوان کم است و دردهای استخوان بسیار خفیف و ناچیز میباشد.

- نشانه‌های غدد:

در کتب کلاسیک کمتر به گرفتاری غدد مترشحه داخلی در جریان آمیلوئیدوز سیستماتیزه اشاره شده است.

حتی این مسأله در جریان آمیلوئیدوزهای ثانویه نیز کمتر گزارش شده است. ولی کالبد گشائی بیمارانی که از آمیلوئیدوز تلف شده اند، در اکثر موارد رسوب ماده آمیلوئید را در غدد مذکور نشان میدهد. ظرفیت حیاتی غدد مترشحه داخلی زیادتر از سایر اندامها میباشد و باید معمولاً ۹۵٪ بافت غده از ماده آمیلوئید انباشته شود تا نشانه‌های نارسائی غده بروز کند و بهمین دلیل است که غالباً در گزارش‌های کلاسیک به تظاهرات غدد کمتر اشاره شده است.

رسوب آمیلوئید در غدد مترشحه داخلی در ۵۰٪ موارد آمیلوئیدوز اولیه و در ۸۰٪ موارد آمیلوئیدوز های ثانویه پیدا شده است Arian و همکارانش (۳)، در موارد ثانویه پولی آرتريت روماتوئید در ۱/۳ موارد عامل اولیه بوده است (Kennedy و همکارانش) (۳). حجم تیروئید سرعت بزرگتر از عادی و نشانه‌های فشار به نای و مری ظاهر می‌شود. غالباً تشخیص افتراقی گواتر کلوئید و یا سرطان تیروئید مطرح می‌شود. باید توجه داشت که اعمال تیروئید بندرت گرفتار اختلال می‌شود و اگر ضریب جذب ید ۱۳۱ زیاد می‌شود بعلت قابلیت جذب ماده آمیلوئید نسبت به ید میباشد.

تابلوی هیپر تیروئیدی یا برعکس هیپو تیروئیدی بندرت دیده میشود و غالباً بعلت فشار غده بزرگ شده به اطراف، بیمار مورد عمل جراحی قرار میگیرد و در موقع عمل و بهنگام بافت شناسی است که تشخیص قطعی، یعنی آمیلوئیدوز غده تیروئید، داده می‌شود.

ماده آمیلوئید معمولاً در بافت بینابینی و اطراف و زیکولهای تیروئید رسوب و جدار رگها را نیز گرفتار میکند. رسوب آمیلوئید در بافت غده فوق کلیوی 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 ملانودرمی... بروز میکند.

در جریان آمیلوئیدوزها معمولاً کمتر به گرفتاری غدد فوق

بسیار چشمگیر و مهم باشد ولی دارای نشانه‌های واضح آسیب‌شناسی نباشد.

نکته آسیب‌شناسی مهم دیگر اینست که باید رنگ آمیزی‌های مختلف و بقول معروف «اختصاصی» بکاربرد و بافت‌برداری را تکرار کرد تا تشخیص آمیلوئیدوز قطعی گردد. بهتر است بافت‌برداری از نقاط 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 الکترونیک استفاده کرد.

میکروسکوپ الکترونیک: ماده آمیلوئید بصورت کلافه‌ای از رشته‌های نازک دیده می‌شود. رشته‌های آمیلوئید از یکدسته از تارهایی بضخات ۷۵ انگستروم تشکیل یافته است. هر کدام از این تارها نیز بنوبه خود از تارهای ظریف‌تری بابعاد ۲۵-۳۰ انگستروم تشکیل شده است که از درازا پهلوی هم قرار گرفته‌اند. 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 پادکن (آنتی ژن) به آلفایک گلوبولین شبیه می‌باشد.

میکروسکوپی عادی:

با رنگ آمیزی هماتین ائوزین، ماده آمیلوئید بصورت یکدست و بصورت ماده بی‌شکل (Amorphe) و برنگ قرمز صورتی رنگ آمیزی میشود. ماده آمیلوئید، رنگ P.A.S. را بخوبی نمیگیرد و از این نظر از رسوبات پوستی کلئوئید میلوئوم که بشدت با P. A. S. رنگ میگیرد قابل تمیز است.

رنگ آمیزی با کریستال و یوله که بنام Violet de Paris معروف است ماده آمیلوئید را برنگ قرمز ارغوانی درمیآورد (Métachromasie). باید توجه داشت که این رنگ آمیزی یکی از اختصاصی‌ترین رنگ آمیزیهای ماده آمیلوئید می‌باشد، منتهی هر قدر لام رنگ شده کهنه‌تر باشد رنگ پریده‌تر خواهد بود.

در بعضی موارد که مقدار ماده آمیلوئید بسیار کم است و رنگ آمیزی‌های ذکر شده آنرا نشان نمیدهد، از رنگ آمیزی «تیوفلاوین ت» (Thioflavin T) استفاده می‌شود. با این رنگ آمیزی و بوسیله میکروسکوپ فلورسانس (به کمک اشعه ماوراء بنفش) ماده آمیلوئید بصورت سبز متمایل به قهوه‌ای فلورسانس می‌یابد.

رنگ Van Gieson ماده آمیلوئید را برنگ نارنجی خوش رنگی درمیآورد.

کنگو در عرض ۲۴ الی ۴۸ ساعت سبب قرمز شدن ضایعه (آمیلوئیدوز) می‌شود. ولی این روش بعلت تولید قرمزی پوست با زیبایی بیمار منافات دارد و عملاً متروک شده است.

دیس گلوبولینمی:

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

میزان آلبومین‌ها ممکن است در سرحد عادی باشد.

مغز استخوان معمولاً نمایشگر هیپر پلازی پلاسما سیتی می‌باشد. ادرار ممکن است محتوی پروتئین بنس جونز (Bence-Jones) باشد.

با توجه به گزارش‌های اخیر بنظر میرسد که میلوئوم و دیس گلوبولینمی در جریان آمیلوئیدوز نسبتاً شایع باشد. نوع دیس گلوبولینمی در جریان میلوئوم آمیلوئوز در بیشتر موارد از نوع «بتامیلوم» میباشد بدین معنی که در الکتروفورز در ناحیه بتاها یک «پیک» دیده می‌شود. در این حالت ممکن است هیپر پروتئیدی کلی دیده نشود و حتی نه تنها ممکن است مقدار گاما گلوبولین‌ها طبیعی، بلکه در بعضی موارد ممکن است میزان آنها از سرحد طبیعی پایین‌تر هم باشد (هیپو گاما گلوبولینمی). گاهی از مقدار آلبومین‌ها نیز کاسته می‌شود در بعضی موارد یک «هیپر آلفادو-گلوبولینمی» وجود دارد. این هیپر آلفادو ممکن است از همان ابتدای امر ظاهر شود (پیک در الکتروفورز) یا اینکه بتدریج در جریان سیر بیماری ظاهر نماید. در این صورت بالا رفتن آلفادو گلوبولین‌ها غالباً با کم شدن بتا گلوبولین‌ها همراه میباشد و به نسبت بالا رفتن «پیک» آلفادو گلوبولین «پیک» بتا گلوبولین‌ها پایین می‌آید. در جریان درمان بیماری نیز غالباً یک چنین حالتی دیده می‌شود.

در بعضی موارد یک «پل» بین آلفادو گلوبولین و بتا گلوبولین‌ها دیده می‌شود.

ماکرو گلوبولینمی از نوع والسدن استروم در جریان آمیلوئیدوز نسبتاً نادر است.

بطور کلی توصیه می‌شود در صورت تشخیص آمیلوئیدوز اولیه بفکر کشف پاراپروتئینی و میلوئوم احتمالی باشیم و از روشهای اختصاصی برای پیدا کردن آنها کمک بگیریم.

آسیب‌شناسی:

قبلاً تذکر این نکته ضرور است که غالباً از نظر بالینی و آسیب‌شناسی بین ضایعات آمیلوئیدوز هماهنگی کامل وجود ندارد؛ بدین معنی که تظاهرات بالینی بسیار ناچیز ممکن است دارای نشانه‌های آسیب‌شناسی کامل باشند و برعکس ممکن است ضایعه از نظر بالینی

مبتلا احساس خارش میکند، رسوب آمیلوئید بسیار سطحی است و در قسمت فوقانی (درم) دیده می شود.

– آمیلوئیدوز سیستماتیزه و اولیه علاوه بر پوست، عضلات، قلب، زبان، مخاط لوله گوارش و سایر احشاء را نیز گرفتار میکند. از نظر بافت شناسی رسوب آمیلوئید عمقی تر می باشد. غالباً جدار رگها نیز گرفتار می شود. رسوب آمیلوئید از نوع «پری کلاژن» است و بیشتر در آدوانتیس رگهای کوچک دیده می شود.

مؤلفین آمریکائی رسوب آمیلوئید در جدار رگها را Amyloid Ring می نامند، سلولهای چربی زیر پوست نیز ممکن است گرفتار رسوب آمیلوئید بشود و در این صورت سلولهای چربی بوسیله سیمانی از ماده آمیلوئید بهم مربوط می شود.

ضایعات عروقی آمیلوئیدوز را نباید با آمبولیهای ناشی از میکرو-آنژیوپاتی موجود در لوپوس اریتماتوس سیستمیک اشتباه کرد. نکته جالب در آسیب شناسی آمیلوئیدوز نبودن نشانه های التهابی است.

رنگ آمیزی با قرمز کنگو ماده آمیلوئید را برنگ قرمز آجری درمی آورد و با نور پلاریزه يك حالت Birefringence پیدا میشود. این رنگ آمیزی نیز تقریباً برای ماده آمیلوئید جنبه اختصاصی دارد.

سابقاً وقتی که ماده آمیلوئید بوسیله روشهای عادی رنگ – آمیزی بخوبی رنگ نمی گرفت، می گفتند که يك «پارا آمیلوئیدوز» در کار است ولی امروزه با روش میکروسکوپی فلورسانت و با استفاده از «تیوفلاوین ت» ثابت شده است که پارا آمیلوئیدوز نیز همان آمیلوز عادی است.

از نظر آسیب شناسی نیز مانند تقسیم بندی بالینی دو نوع آمیلوئیدوز تمیز داده می شود:

– آمیلوئیدوز مجزای جلدی که بنام لیکن آمیلوئید معروف است. لیکن آمیلوئید را بعضی ها بنام بیماری فرودنتال نیز می شناسند. در این نوع که از نظر بالینی بصورت پاپولهای قرمز شفاف منتشر در روی پوست (بخصوص ساقها) ظاهر می شود و بیمار در ناحیه

منابع :

- ۱- آخوندزاده، حیدر- نیکجو، کیقباد - هاشمی، هادی و سلطانی نسب، رضا. گزارش يك مورد آمیلوئیدوز اولیه و سیستماتیزه در ایران - مجله نظام پزشکی - سال چهارم - شماره ۴، صفحه ۲۵۵-۲۶۱، ۲۵۳۴.
- ۲- آخوندزاده، حیدر. آمیلوئید سیستماتیزه و اولیه. اولین مورد ایرانی. روزهای درماتولوژی ایران ۲۵، ۲۶ و ۲۷ مه ۱۹۷۴ بیمارستان رازی - تهران.
- ۳- آخوندزاده، حیدر. آمیلوئیدوزها. کتاب «از ایمونولوژی بالینی تا آلرژی شناسی»، يك جلد، ۶۹۰ صفحه از انتشارات دانشگاه تهران - شماره ۱۵۳۸ سال ۲۵۳۵ شاهنشاهی.