

## ارتباط بین فعالیت L. D. H. و مقدار کلسیم سرم

دکتر ناصر مهدوی\* دکتر حسن نفیسی\*\*

مقدمه:

در حین انجام آزمایشهای جاری در آزمایشگاه وهم چنین مطالعه جوابهای آزمایش در بخش متوجه شدیم که در بعضی از بیماران بدون هیچگونه دلیلی که بر ما روشن باشد فعالیت LDH سرم بالاتر از مقدار طبیعی است و ظاهراً این فعالیت زیاد، هیچگونه ارتباطی با هیچیک از بیماریهایی که معمولاً سبب از زیاد فعالیت آنزیم مذکور میشوند ندارد.

به هنگام مطالعه برای جستجوی علت این امر یک مورد بیمار مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی مزمن اولیه مشاهده گردید که فعالیت LDH خون او بالاتر از طبیعی بود و رفته رفته در حین معالجه و طبیعی شدن مقدار کلسیم سرم فعالیت آنزیم مذکور نیز بحد طبیعی بازگشت. در این موقع مقالدهای از Stoner و همکارانش [۱۶] بدست ما رسید که کمکیهای شایانی به ادامه این مطالعه کرد.

منظور از تهیه این گزارش نشان دادن تغییرات فعالیت LDH در اثر تغییرات غلظت کلسیم خون (بدون توجه به علت آن) میباشد. افزایش فعالیت LDH خون در آزردهای دستگاہهای مختلف بدن و همچنین بیماریهای گوناگون مانند: کمخونی پر نیسیوز [۵] و سایر کمخونیهای مکالو بلاستیک [۹]، انفارکتوس میوکارد [۱۵]، انفارکتوس کلیه [۱۳]، آمبولی ریه و لوسمی [۱۷] معین و مشخص شده است. LDH به مقدار زیاد در عضله قلب، بافت کلیه و عضلات مخمط وجود دارد. شرایط ساخت و آزاد شدن

این آنزیم هنوز کاملاً روشن نیست. مواد و روش: از کلیه بیمارانی که مورد مطالعه قرار گرفتند فقط در ۸ نفر موفق شدیم که فعالیت LDH و مقدار کلسیم سرم آنها را قبل از درمان تعیین و سپس آزمایشهای مذکور را در حین درمان چندین بار تکرار نموده و سیر تغییرات کلسیم و LDH خون را دقیقاً معین نمائیم.

فعالیت LDH خون بطریقه Cabaud و Wroblowski تعیین شده و مقدار طبیعی آن ۲۰۰-۵۰۰ واحد در میلی لیتر سرم میباشد [۳]. کلسیم خون با روش تیترا تور آکسفورد انجام شده و مقدار طبیعی آن ۸/۵-۱۰/۵ میلی گرم درصد و یا ۴/۲۵-۵/۲۵ میلی اکی والان در لیتر [۱۲] است. فسفر خون بطریقه Benedict انجام شده و مقدار طبیعی آن در اشخاص بالغ ۲/۷ میلی گرم و در کودکان ۵ میلی گرم درصد میباشد [۵]. فسفاتاز قلیائی بروش King-Armstrong انجام شده و مقدار طبیعی آن ۱/۸-۷/۲ واحد در ۱۰۰ میلی لیتر است [۱۰].

سبب بیمارانی که مورد مطالعه قرار گرفتند بین ۱۶ تا ۷۰ سال بود. یک مورد (گ-ج) مبتلا به کم کاری مزمن اولیه غده پاراتیروئید، یک مورد (ج-م) هیپوپاراتیروئیدی در اثر ادنوم غده پاراتیروئید، یک مورد (ن-ک) مبتلا به استئوما لاسی و بقیه بیمارانی مبتلا به نارسائی حاد و مزمن کلیه بودند.

\*\* گروه بیماریهای داخلی

\* گروه آزمایشگاه بالینی

بیمار اول (گ-ج) با کاتاراکت دوطرفه، اختلالات روانی و نشانه‌های واضح تنانگی برای درمان مراجعه کرده (در دو سال قبل مدت کوتاهی درمان عیبوکالسمی را شروع نموده ولی بعملی بدرمان بود (هیپوپاراتیروئیدی مزمن اولیه).

تابلو شماره یک - تغییرات کلسیم خون و L. D. H. سرم بیماران .

شماره	نام	سن	تشخیص بیماری	تاریخ	کلسیم میلی‌گرم / .	L. D. H. واحد در میلی لیتر	درمان
۱	گ-ج	۳۰	کم کاری مزمن اولیه غدد پاراتیروئید	۵۱/۱/۲۹	۷	۹۰۰	کلسیم و ویتامین D
				۵۱/۲/۱۶	۸۳۸	۵۶۰	
				۵۱/۳/۳۱	۹۰۶	۴۸۰	
۲	ج-۲	۲۶	پرکاری غدد پاراتیروئید در اثر اذنوم	۵۱/۱۲/۴	۱۱	۳۴۰	قبل از عمل
				۵۲/۲/۱۰	۷۳۲	۷۰۰	۱۰ روز بعد از عمل
۳	ن-۲	۲۶	استئومالاسی	۵۱/۲/۱۹	۶۳۵	۷۰۰	کلسیم تزریقی و خوراکی و ویتامین D
				۵۱/۳/۹	۸۳۴	۴۴۰	
۴	ز-ح	۲۰	نارسائی مزمن و کامل کلیه	۵۱/۷/۸	۵۳۶	۱۸۸۰	دیالیز، همودیالیز و تنظیم الکترولیت
				۵۱/۷/۱۶	۷۳۶	۷۸۰	
۵	ع-ک	۴۵	نارسائی مزمن و کامل کلیه	۵۱/۷/۱۶	۷	۸۴۰	دیالیز، همودیالیز و تنظیم الکترولیت
				۵۱/۷/۳۰	۸	۳۶۰	
				۵۱/۸/۸	۷	۷۰۰	
				۵۱/۸/۲۰	۷	۸۲۰	
۶	پ-ر	۱۶	نارسائی مزمن و کامل کلیه	۵۱/۷/۱۶	۶۳۵	۸۸۰	دیالیز صفاقی، همودیالیز و تنظیم الکترولیت
				۵۱/۷/۱۹	۵۳۲	۱۲۲۰	
				۵۱/۷/۲۷	۷۳۷	۷۴۰	
				۵۱/۷/۳۰	۵۳۲	۱۱۲۰	
				۵۱/۸/۸	۷۳۸	۵۰۰	
				۵۱/۸/۱۰	۷۳۷	۷۸۰	
۷	ش-ه	۷۰	سندرم نفروتیک	۵۱/۷/۲۸	۶۳۸	۵۲۰	درمان علامتی
				۵۲/۲/۲۰	۱۰۳۴	۴۴۰	
۸	م-ب	۲۴	توبولو نفریت حاد	۵۱/۸/۸	۵۳۷	۱۴۴۰	درمان علامتی
				۵۱/۸/۱۵	۱۰	۶۴۰	

(م-ب) در اثر استعمال سولیمه و متعاقب آن آنوری مراجعه نموده اند .

نتیجه : نتایج حاصله در تابلوی شماره یک خلاصه شده است .  
مقدار کلسیم بیماران قبل از درمان  $5/2-7$  میلی گرم فقط در یک مورد ۱۱ میلی گرم درصد و فعالیت LDH در سرم بیماران قبل از درمان ۳۴۰-۱۸۸۰ واحد در میلی لیتر سرم بوده است . در حین درمان سیر تغییرات کلسیم و LDH در سرم کاملاً در جهت عکس یکدیگر بوده و برای مثال سیر تغییرات دو عامل مذکور در دو بیمار (ب-ر و گ-ج) در شکلهای شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است .

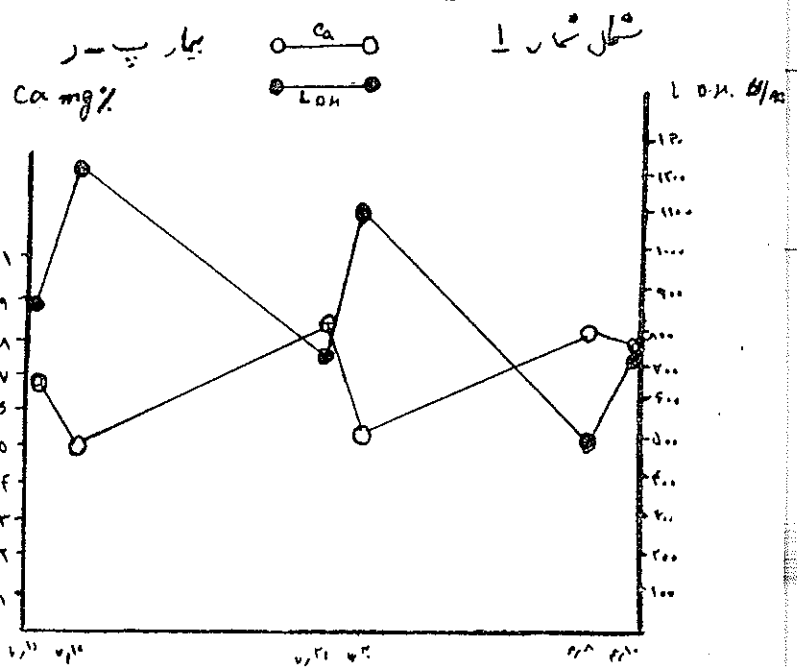
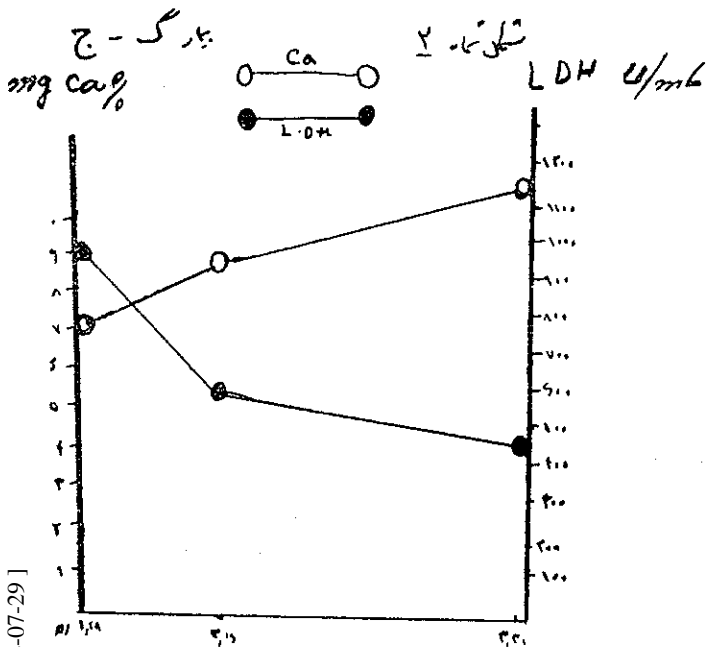
در بیمار اول (گ-ج) کلسیم خون قبل از درمان ۷ میلی گرم در ۱۰۰ سانتی متر مکعب و فعالیت LDH ۹۰۰ واحد بوده است که بتدریج با بهبود علائم بالینی بیمار و با افزایش مقدار کلسیم خون به  $9/6$  میلی گرم درصد ، فعالیت LDH تنزل نموده و به ۴۸۰ واحد رسیده است . در بیمار دوم (ج-م) که مبتلا به پرکاری غده پاراتیروئید وادنوم غده پاراتیروئید بود قبل از عمل جراحی ، کلسیم

بیمار دوم (ج-م) که با دردهای شدید پراکنده در اندامها مراجعه نموده و در رادیوگرافی که از او بعمل آمد کیستهای متعدد در استخوانها مشاهده شد . کلسیم خون ۱۳ و ۱۱ گرم درصد و فسفاتاز آلکالن ۹۶ واحد کینگ . بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت وادنوم غده پاراتیروئید برداشته شد (هیپرپاراتیروئیدی در اثر ادنوم) .

بیمار سوم (ن-م) با دردهای شدید و پراکنده در اندامها مراجعه نموده در رادیوگرافی دکالسیفیکاسیون شدید استخوانی و ضایعات استخوانی مشاهده شد . کلسیم خون  $6/5$  میلی گرم ، فسفر  $4/6$  میلی گرم و فسفاتاز آلکالن ۳۰ واحد کینگ در ۱۰۰ سانتی متر مکعب خون (استئومالاسی) .

سه نفر از بیماران (ع-ک) (ب-ر) با علائم کامل نارسائی مزمن کلیوی مراجعه کرده و تحت درمان همودیالیز ، دیالیز صفاقی و تنظیم الکترولیت قرار گرفتند .

یک بیمار (ش-ه) با خیز و پروتئینوری شدید و بیمار دیگر



شکلهای ۱ و ۲ - نمودار تغییرات کلسیم و LDH در سرم دو بیمار

مشاهده شد و مقدار کلسیم خون به  $8/4$  میلی گرم درصد افزایش و فعالیت LDH به ۴۴۰ واحد کاهش یافت .

در پنج بیمار دیگر که همگی مبتلا به ضایعات مزمن وحاد کلیه (گلو مرون-لوله) بودند افزایش فعالیت LDH کاملاً همزمان با کاهش کلسیم خون بود . با تنظیم الکترولیت های خون ، دیالیز صفاقی و همودیالیز که اندکی موجب افزایش کلسیم خون را فراهم می نمود

خون ۱۱ میلی گرم درصد و فعالیت LDH ۳۴۰ واحد بود بعد از عمل جراحی (۱۰ روز بعد) کلسیم خون  $7/62$  میلی گرم درصد و فعالیت LDH به ۷۰۰ واحد تغییر نمود . در بیمار سوم (ن-م) که مبتلا به استئومالاسی بود کلسیم خون قبل از درمان  $6/5$  میلی گرم درصد و فعالیت LDH ۷۰۰ واحد بوده است که با تجویز ویتامین D ، کلسیم خوراکی و تزریقی و همچنین رژیم غذایی ، بهبودی نشانه های بالینی

را که معمولاً سبب افزایش فعالیت LDH میشوند نداشته و ضمناً متعاقب درمان با کلسیم و ویتامین D و همچنین با بهبودی علائم بالینی و افزایش کلسیم خون، LDH نیز بعد طبیعی بازگشته است. بطور تجربی در آزه‌ایشگاه، در قلب جدا شده موش، در محیط بدون کلسیم و منیزیم افزایش شدید فعالیت LDH را در داخل محیط مشاعده نموده‌اند و با افزودن کلسیم و منیزیم به محیط مذکور فعالیت LDH تقلیل یافته و علت این امر شاید بسبب ایجاد اختلال در غشاء سلولی باشد [۶]. در گزارش Stoner ذکر شده است که در مطالعات تجربی بر روی حیوانات مبتلا به بدی تغذیه در ابتدای امر افزایش فعالیت LDH مشاهده گردیده است. در کمخونیهای فقر آهن و سایر کمخونیهای دیگر غیر همولیزی معمولاً افزایش فعالیت LDH مشاهده نمیشود [۵].

افزایش فعالیت LDH در بیماریهای مختلف کلیه مانند: گلو مریولو نفریت حاد و مزمن، پیلو نفریت مزمن، نکروز حاد لوله [۱ و ۱۲] و انفارکتوس کلیه [۱۳] ثابت شده است و احتمالاً عوامل دیگری مانند کمخونی، بدی تغذیه و لاغری نیز در افزایش فعالیت LDH مؤثر است.

فعالیت LDH در ادرار بیماران مبتلا به بیماریهای کلیوی زیاد میشود و حتی قبل از نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی کاملاً مشخص است و هیچگونه رابطه‌ای با تغییرات LDH خون ندارد [۱۲]. تغییرات مذکور با اوره خون نیز ارتباطی ندارد همچنانکه در آزمایشات بیمار (بی) کاملاً مشهود است.

با توجه به نیمه عمر کوتاه LDH ظاهراً عوامل فوق‌الذکر نمیتواند به تنهایی باعث تغییرات سریع فعالیت این آنزیم شوند خصوصاً که در تمام موارد، تغییرات فعالیت آنزیم LDH همراه با تغییرات کلسیم خون بوده منتها در جهت عکس یکدیگر، و هر زمان که دیالیز انجام گرفته و الکترولیتها تنظیم شده و اندکی کلسیم خون افزایش یافته از فعالیت LDH سرعت کاسته شده است. بوسیله الکتروفورز LDH نشان داده شده است که ایزو آنزیمهای ۱ و ۲ و ۳ به ترتیب خاص بافتهای قلب، کلیه و گلبول قرمز و ایزو آنزیمهای ۴ و ۵ ویژه سلولهای کبدی، عضلات مخطوط و ریه میباشد [۱۴ و ۱۲].

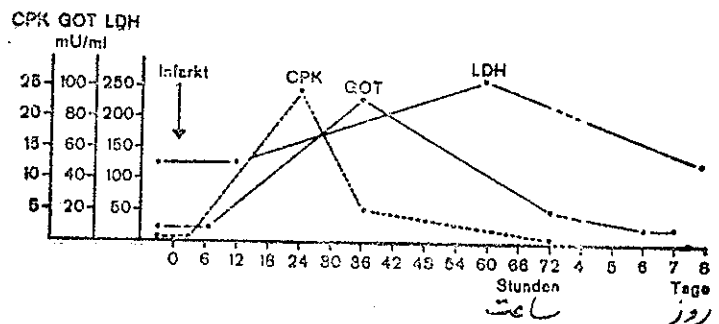
بطور کلی ایزو آنزیمهای LDH در اغلب بافتهای بدن به نسبتهای مختلف وجود دارند ولی بعضی از آنها در برخی از بافتها بطور اختصاصی بیشتر است و نسبت خاصی دارند [۱۸].

در مطالعات Stoner و همکاران در سه مورد هیپوپاراتیروئیدی

بسرعت از فعالیت LDH کاسته می‌شد. برای مثال میتوان سیر تغییرات کلسیم و فعالیت LDH خون بیمار (پ-ر) که نشان دهنده تغییرات مذکور است ذکر نمود. زمانی که کلسیم خون بیمار مذکور به  $5/2$  میلی گرم در صد تنزل کرد فعالیت LDH به  $1220$  واحد افزایش یافت و هنگامی که کلسیم خون به  $7/8$  میلی گرم در صد افزایش یافت فعالیت LDH به  $500$  واحد تنزل نمود. متأسفانه از بیماران نتوانستیم آزمایش منیزیم و ایزو آنزیمهای LDH را بعمل آوریم.

### بحث

افزایش فعالیت LDH در بیماریهای مانند: کمخونی مگالوبلاستیک، پر نیسیوز [۷]، سایر کمخونیهای مگالوبلاستیک [۹-۱۹]، انفارکتوس میوکارد [۱۵]، انفارکتوس ریه [۱۷]، انفارکتوس کلیه [۱۳] و تومورهای بدخیم [۱۱] دیده میشود. نیمه عمر این آنزیم در جریان خون در حدود ۳۶ ساعت میباشد [۸] و تغییرات آن با مقایسه با دو آنزیم S.G.O.T., C.P.K. در شکل شماره ۳ نشان داده شده است.



شکل شماره ۳

افزایش فعالیت LDH در کم کاری و پرکاری غده پارا-تیروئید تاکنون گزارش نشده است و فقط در ۶ مورد هیپوپاراتیروئیدی توسط Stoner و همکارانش که همراه با کم شدن کلسیم خون بوده منتشر شده است.

Stoner و همکارانش معتقدند که احتمالاً تقلیل کلسیم خون سبب افزایش فعالیت LDH میشود و مکانیسم آن هنوز کاملاً شناخته نشده است [۱۶].

افزایش فعالیت LDH در کم کاری غده تیروئید (میکزدم) را مربوط به دو عامل عضلانی و تقلیل کاتابولیزم آنزیم در جریان خون میدانند [۱۵].

در بیماران مبتلا به استئومالاسی تاکنون توجهی به تغییرات فعالیت این آنزیم نشده است. بیمار (ن-م) هیچیک از دلائلی

در اینجا لازم میدانند از خانم صدیقه مهدوی کارشناس آزمایشگاهی مرکز پزشکی پهلوی که در انجام آزمایشها با کمک کرده اند تشکر نماید .

### خلاصه

در هشت بیمار که بعلل مختلف (هیپوپاراتیروئیدی - هیپر پاراتیروئیدی - استئومالاسی - نارسائی حاد و مزمن کلیه) مراجعه کرده بودند آزمایش کلسیم و LDH خون قبل ، هنگام و بعد از درمان بعمل آمد . آزمایشهای مذکور تا حد امکان تکرار و با هم مقایسه گردید . نتایج حاصله در جدول شماره یک و شکل های شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است . این آزمایشات مشخص نمودند که در مواقعی که مقدار کلسیم خون تنزل مینماید افزایش واضح فعالیت L.D.H. مشاهده میشود و برعکس . علت این ارتباط تاکنون معلوم نشده است .

افزایش ایزوآنزیمهای ۱ و ۲ و ۳ مشاهده شده که هیچگونه نشانه ای که دال بر آزرده گی قلب، کلیه و یا گلبول قرمز باشد وجود نداشته است. با توجه به نکات فوق میتوان نتیجه گرفت که احتمالاً ممکنست کمبود کلسیم خون باعث اختلال در دیواره سلولی شده و آنزیم بیشتری از سلول خارج گردد همچنانکه آزمایشات Streffer و Williamson بر روی سلولهای کبد موش و همچنین مطالعات Feuvray و Leiris بر روی سلولهای قلب موش [۶] موید این نظریه میباشد. آزمایش منیزیم خون و الکتروفورز آنزیم LDH در تعداد بیشتری از بیماران ممکنست به روشن شدن علت حقیقی این پدیده کمک نماید .

با توجه به گزارشاتی که تاکنون شده است تقلیل کلسیم سرم همراه با افزایش LDH در موارد زیر تعیین شده است :

۷ مورد هیپوپاراتیروئیدی و یک مورد هیپر پاراتیروئیدی .  
پنج مورد نارسائی مزمن و حاد کلیه، یک مورد استئومالاسی و دو مورد بدی جذب .

### References

- 1\_ Amador E., Dorfman L. E. and Wacker, Ann Int. Med. 62:30-40. 1965
- 2\_ Belcher R., Close R. A. and West T. S. Chemist\_Analyst, 2 : 48. 1958
- 3\_ Cabaud P. G. and Wroblowski F., Am. J. Clin. Path. 30 : 234 . 1958
- 4\_ Close R. A., et al, Analyt. Chim. Acta, 23: 261. 1960.
- 5\_ Frankel S., L, Gradwohl' s, Cli. Lab. Methods and Diagnosis 190, 6 th ed. Sainthouis Mosby Co. 1963
- 6\_ Feuvray D. et Deleiris J., J. Physiologie' 63:2,48A. 1971.
- 7\_ Goldfarb T. G., Fapp B. J., Amer. J. Med. 34:4' 578. 1963
- 8\_ Hess Benno, Enzyme im Blutplasma, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 52: 93. 1966.
- 9\_ Hoffbrand A. V., Skremenchuzky M: B. et al: Brit M. J. 5 March, 577. 1966
- 10\_ King - Armstrong, Wootton I. D. P., Micro -Analysis in Medical Biochemistry, 101, 4 th. ed. London. 1964
- 11\_ Latner A. L., Turner D. M. and Way, S. A. Lancet. 15 Oct. 814. 1966
- 12\_ Lindy S., Kahan Paa K. et al. J. Lab. Clin. Med. 76: 5, 756. 1970
- 13\_ London I. L., et al, Arch. Int. Med. 121: 1-87. 196g
- 14\_ Massey W. H., Dennis D. L., Fletcher W. S. and Wood C., Amer. J. Sur. 122: 2, 209. 1971
- 15\_ Sohel P. E. Shell N. E., Circulation. 45: 2, 471. 1972
- 16\_ Stoner R. E., Williams J. B., Connor T. B. and Brager S. H., Metabolism 20: 5;464. 1971.
- 17\_ Tellez - Giron E. M., Ramos C. et al.: J. Lab. Clin. Med., 73: 3, 495. 1969
- 18\_ Vesell E. S. Surgical. Clin. N. Amer.; 49:3; 571 1969.
- 19\_ Winstou R.M., Warbutton F. G., Stott A. Brit. J. Haematology, 419 : 587. 1970.

این سلولها و سلولهای داخل خانههای هوایی عموماً بزرگتر از سلولهای ماکروفاژ معمولی و یا آلوتولی بوده و در سیتوپلاسم اکثر آنها دانههای پراکنده قهوه‌ای تازرد رنگ دیده میشود. در نقاطی که تراکم بافتی کمتر بوده این سلولها در اطراف برونشولهای تنفسی نیز دیده میشوند. جدار خانههای ششی و فضاهای هوایی ضخیم تر از معمول و در آن ارتشاح لنفوسیتی خفیف همراه با فیبروز و افزایش بافت عضلانی دیده میشود. سلولهای پلاسموسیت و ائوزینوفیل نیز که نشانه پنومونیت بینابینی مزمن است مشاهده شد (شکلهای ۴ و ۶).

سلولهای داخل آلوتولی معمولاً گرد میباشد بجز در مواردیکه بصورت صفحات قرار گرفته‌اند که در این صورت چند سطحی و منظره اپی تلیالی دارند. گرچه در بعضی نقاط بخصوص در اطراف برونشولها این سلولها کشیده و منظره دوکی شکل ایجاد کرده‌اند. برای تفکیک این سلولها از سلولهای آلوتولر ماکروفاژیک رنگ آمیزی آهن انجام گرفت و منفی بوده است (شکلهای ۷ و ۸) ولی همین دانه‌ها در رنگ آمیزی بطریقه هوشچس ماکمانوس پرئودیک اسیدشیف (Periodic Acid Schiff) دارای واکنش مثبت P.A.S بوده‌اند. (شکلهای ۹ و ۱۰) معدک در بین سلولهای مزبور سلولهای پلی نوکلئولنفوسیت سلولهای واکوئول دار نیز بطور پراکنده مشاهده شد (شکل ۱۱) در هیچیک از برشها نکره مشاهده نشد، یافته‌های میکروسکوپی فوق مؤید ذات‌الریه بینابینی تنفسی است [۱۰] در بعضی برشها کانونهای آماس قدیمی و فیبروز غیریکتواخت و نیز کانونهای پرنکو پنومونی مشاهده شد.

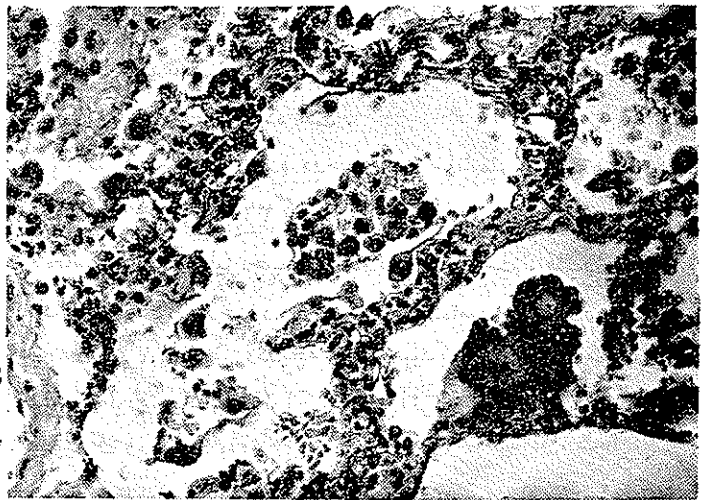
کانونهای برنشیکتازی کیستیک و منظره لانه زنبوری در اکثر برشها ملاحظه گردید (شکل ۱۲) شواهدی که دلالت بر سل یا آماس اختصاصی دیگر نماید در برشها ملاحظه نگردید. در هیچیک از برشها غشاء هیالن و یا مواد پروتئینی داخل آلوتولی مشاهده نشد.

#### بحث:

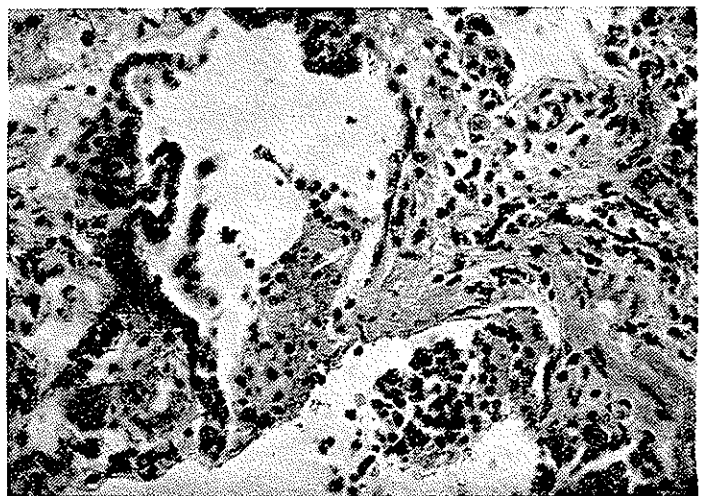
نمای بالینی و منظره آسیب شناسی شباهت کاملی به بیماری DIP دارد و با مقایسه با برشها نیکه از بیماران دکتر لیبورد دسترس بوده است، بیماری کاملاً قابل انطباق با موارد مشاهده شده توسط آنها می‌باشد.

این بیماری با پرولیفراسیون شدید و تفلس سلولهای درشت

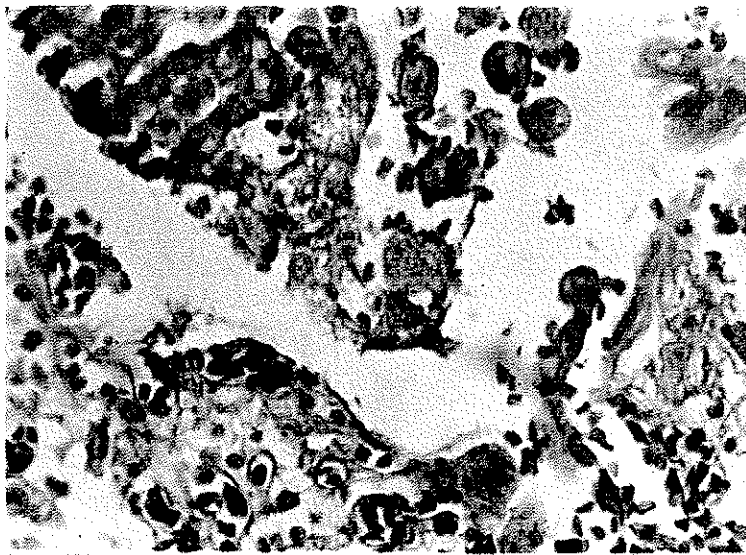
اکثریت قریب با تفاق فضاهای هوایی انتهایی پر شده و جای خالی باقی نمانده است (شکل ۴) بطوریکه در بعضی برشها منحصرانمای بافت توپری دیده میشود. نکته اساسی آنست که اکثر خانه‌های ششی و فضاهای هوایی انتهایی بتوسط عناصر نلولی درشت که دارای سیتوپلاسم اسیدوفیل و هسته‌های گرد میباشد اشغال شده است. این سلولها بصورت صفحات تفلس یافته و یا بشکل پراکنده میباشد. و در بین آنها سلولهای چند هسته‌ای تیپ ژانت نیز نادر نیست (شکل ۵). سلولهای جدار خانههای ششی و فضاهای هوایی انتهایی نیز افزایش و ازدیاد واضحی را نشان میدهد (شکل ۶)



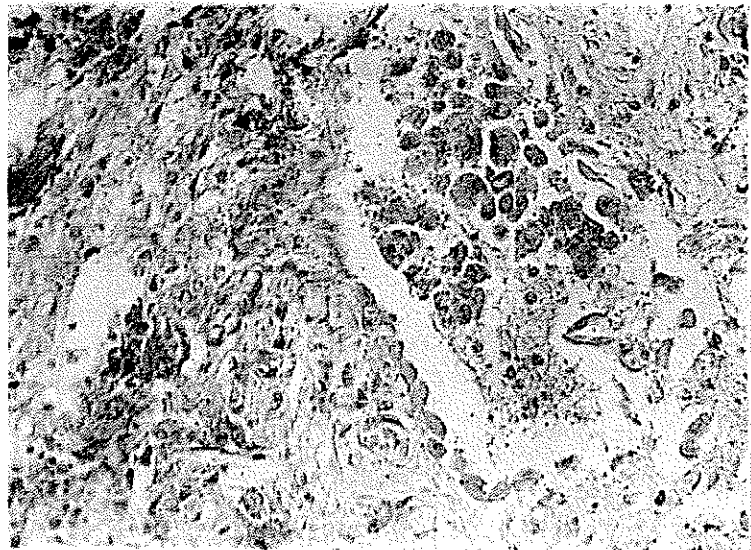
شکل ۵- در یکی از خانه‌های ششی سلول ژانت با تعداد فراوان هسته دیده میشود. در داخل خانه ششی سلولهای پنوموسیت فرا نولر مشاهده میشود.



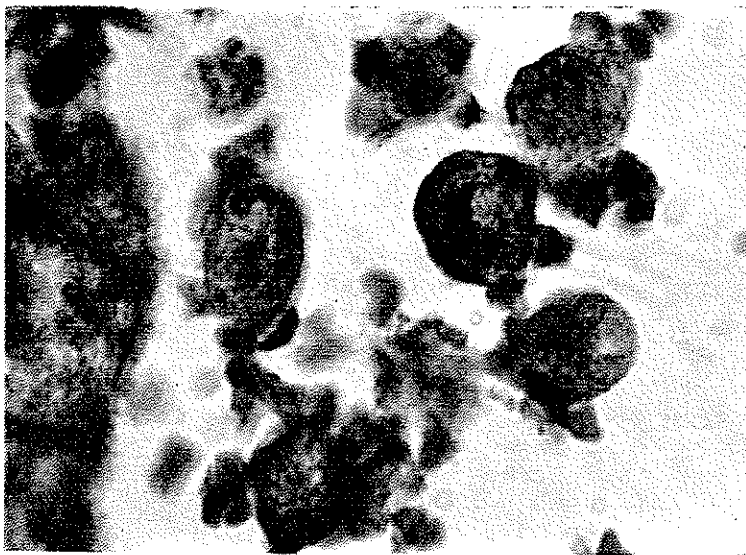
شکل ۶- ازدیاد شدید سلولهای جدار خانه‌های ششی دیده میشود. به علاوه پرولیفراسیون سلولهای پنوموسیت نوع دوم در خانه‌های ششی و ائوزینوفیل‌های آماسی تک‌هسته‌ای و فیبروز وجود دارد.



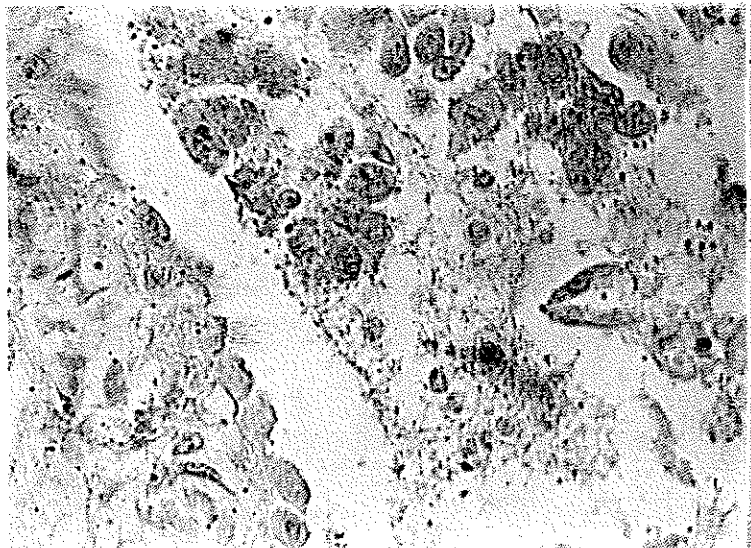
شکل ۹- رنگ آمیزی P.A.S. در داخل سلولهای موجود در داخل آلونولهای ریه، دانه‌های P.A.S. مثبت که برنک ارغوانی درآمده‌اند دیده می‌شود.



شکل ۷- رنگ آمیزی Perl's برای تجسس آهن در ماکروفاژها در داخل سلولها دانه‌های قهوه‌ای رنگ، رنگ آهن را بخود نگرفته است



شکل ۱۰- مشا به شکل ۹ با درشت نمای قویتر. دانه‌های P.A.S مثبت ارغوانی در داخل سیتوپلاسم سلولها بخوبی دیده می‌شود.



شکل ۸- مشا به شکل ۷ با درشت نمای قویتر، عدم وجود آهن را در سلولها نشان می‌دهد.

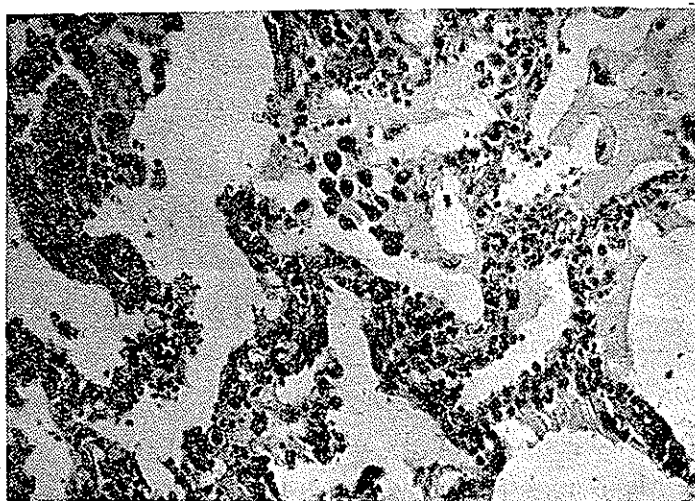




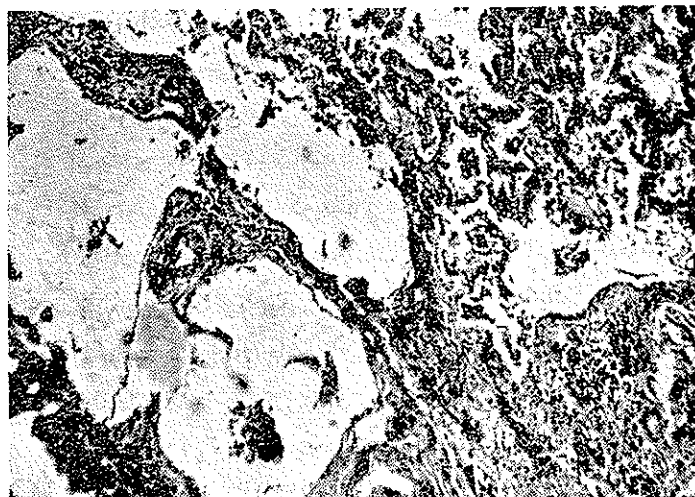
تنفسی در اشخاص بالغ تفاوتی نداشته است [۱۷]. جوان ترین بیمار بچه ۷ هفته‌ای است که توسط بکتا (Buchta) و همکارانش گزارش شده است [۵]. دکتر شنايدر (Schneider) و همکارانش نیز يك مورد را در بچه ۴ ساله شرح داده‌اند [۱۹] و همچنین دکتر باتس (Bates) و همکاران نیز موردی در بچه ۱۱ ساله گزارش کرده‌اند که در گزارش اخیر توجه بمنظره بافت شناسی قبل و بعد از درمان گردیده است و جالب آنکه مداوای بیمار دکتر باتس با درمانی که توسط دیگران ارائه گردیده است متفاوت است [۱۷]. در حالیکه ایون (Even) تا ۱۹۶۶ توانسته است فقط ۶ مورد از بیماری مزبور را (ایون آنرا سندرم لیپو Liebow's Syndrome نامیده است) در کمتر از ۲۰ سال جمع آوری کند [۶] ولی گزارشات بعدی ارقام زیادتری نشان میدهد [۱۷، ۱۶، ۵] و برحسب تخمین روزنو و همکاران موارد بیماری در بچه‌های کمتر از ۱۰ سال تا ۱۰٪ موارد را در بر میگیرد.

این بیماری سیر مزمن داشته و تقریباً در تمام موارد تنگ نفس پیشرونده دیده شده است. در بعضی موارد شروع بیماری با حالت زکام بوده است. بیماران سرفه بدون خلط دارند. گریزی شکل شدن انگشتان تقریباً در تمام موارد و گرفتاری صدا، خستگی، کم شدن وزن و سیانوز در اغلب گزارشها مشاهده شده است. معمولاً بیماران تب ندارند، بیمارما تنگ نفس پیشرونده همراه با گریزی شکل شدن انگشتان و سیانوز داشته و در دوران بیماری تب نداشته است. سرفه‌ی کرده است ولی برعکس موارد گزارش شده خلط زردنگی داشته است. امتحان رادیولوژیک در اکثر موارد یک تیرگی یکنواخت بخصوص در قاعده ریثین نشان داده است (Ground Glass) [۱۰ و ۱۱ و ۱۲] ولی در اکثر موارد یک پاتچفسکی (Patchefsky) و همکارانش گزارش شده است ضایعات ریوی بصورت علائم بیماری بینابینی منتشر و دوطرفه با درجات مختلف فیبروز و برنشیکتازی کیستیک (منظره لانه زنبوری) بوده است [۱۵].

در رادیوگرافی بیمار گزارش شده توسط ما علائم رادیو-لوژیک بصورت انفیلتراسیون منتشر و احتقان بوده است که قسمتی از این تغییر مربوط به علائم نارسائی قلبی بیمار می باشد. در یکی از بیماران گزارش شده توسط روزنو و همکارانش [۱۷] علائم رادیولوژی نیز بصورت انفیلتراسیون بوده است. در بعضی از بیماران علائم رادیولوژی مشخص وجود ندارد چنانکه در دو بیمار از ۱۸



شکل ۱۱- در داخل آلوئولها در بین پنوموسیت های تنفس یافته تعداد فراوان سلولهای آماسی تک هسته ای و چند هسته ای دیده میشود.



شکل ۱۲- برنشیل های گشاد شده با ایجاد منظره لانه زنبوری دیده میشود.

آلوئولی و ازدیاد خفیف ضخامت دیواره مجاری هوایی مشخص میشود. بدون آنکه در هیچیک از این موارد نکروز یا غشاء هیالین دیده شود. بنظر عموم مؤلفین این موارد چه از نظر بالینی و چه از نظر آسیب شناسی از سایر ذات الریه های بینابینی قابل تمیز هستند. این بیماری در هر دو جنس بطور مساوی گزارش شده است. سن ابتلا بین ۳۰ تا ۵۵ سالگی است ولی در بچه‌ها نیز موارد بیماری دیده شده است.

روزنو و همکاران (Rosenow II) دو مورد را در دو بچه یکی ۸ ساله و یکی ۴/۲ ساله گزارش کرده‌اند که با ذات الریه بینابینی

مورد گزارش شده توسط دکتر لیبو و همکارانش [۱۱] علائم مرضی در رادیوگرافی بیماران دیده نشده است. نتیجه آنکه گرچه ممکن است در اکثر بیماران علائم رادیولوژی مشخص ذات‌الریه تفسلی دیده شود ولی عمومیت نداشته و اختصاصی نیست.

تست‌های آزمایشگاهی عادی معمولاً در حدود طبیعی است و هیچیک ارزش تشخیصی و یا پیش‌آگهی ندارند.

تست‌های اعمال حیاتی در مواردیکه انجام شده است تغییراتی نشان می‌دهند که از همه مشخص‌تر کاهش گنجایش حیاتی (vital capacity) (کمتر از ۰/۸۰) است که در ۷ مورد از بیماران دکتر لیبو و همکارانش دیده شده است [۱۱]. در بیمار ماتست‌های اعمال حیاتی انجام نشده است.

در اکثر موارد گزارش شده ضایعه قلبی مشاهده نشده است جزیکه مورد از بیماران دکتر لیبو که قلب ریوی داشته است. بیمار ما نیز مبتلا به نارسائی قلبی بوده است.

تشخیص آسیب‌شناسی در اکثر موارد بتوسط بیوپسی ریه تعیین شده است. در موارد کمی ریه از نظر ماکروسکپی در اتوپسی مورد مطالعه قرار گرفته است. بعقیده اسپنسر [۲۰] ریه از نظر ماکروسکپی سفت، کم‌هوا و خاکستری‌رنگ است. دکتر بوید بنقل از گنسلر باین موضوع توجه کرده است که ریه ممکن است از لحاظ ماکروسکپی تغییری نداشته باشد [۴]. در بیمار ماریتین سفت‌برنگ‌خاکستری تیره و دارای مناطق متعدد بصورت ضایعات دانه‌دار گرانولوبرنگ‌خاکستری روشن بوده است. در سطح مقطع ریتمین بخصوص در لو‌بهای تحتانی پرخونی وجود داشته که احتمالاً بعلت نارسائی قلبی بیمار بوده است؟

امتحان میکروسکپی کاملاً اختصاصی است. در داخل آلوئولهای ریوی تعداد فراوان سلولهای درشت با سیتوپلاسم ائوزینوفیل گرانولر و هسته‌های گرد و بزرگ (پنوموسیت II) دیده میشود. سلولهای مزبور گاهی بصورت جدا از هم و آزاد بوده و گاه بصورت توده‌های مشابه سلولهای اپی‌تلیالی قرار می‌گیرند و در این موارد چند ضلعی هستند.

سلولهای ژانت چند هسته‌یی نیز مشاهده می‌شود. پرولیفراسیون سلولها در دیواره مجاری عوائی انتهائی مشهود است در سیتوپلاسم اکثر این سلولها گرانولهای برنگ زرد یا قهوه‌ئی مایل بقرمز دیده میشود. این دانه‌ها هموسیدرین نیستند، چون تجسس آهن در آنها

منفی است. در رنگ آمیزی بطریقه Mac Manus دانه‌ها برنگ قرمز ارغوانی دیده میشوند و PAS مثبت هستند.

بدیهی است این سلولها وقتی پاس مثبت هستند که در داخل خانه‌های ششی قرار گیرند و در مواردیکه در جدار فضاهای هوایی قرار دارند این خاصیت دیده نمیشود [۷۰۶] در بین سلولها اشکال میتوتیک دیده میشود و این حالت نشان میدهد که این سلولها بیشتر ازدیاد می‌یابند تا اینکه تفسلی باشند [۱۱]. نکته جالب وجود انکلوزیونهای داخل هسته‌ئی است که بوسیله تعداد زیادی از مؤلفین و از جمله دکتر لیبو گزارش شده است بطوریکه فکر می‌کردند شاید این اجسام ویروسی باشند ولی در مطالعات میکروسکپی الکترونیک که توسط فار و همکارانش [۷] و Mc Nary و همکارانش [۱۳] و مؤلفین دیگر انجام شده ویروسی مشاهده نگردیده است. این اجسام انکلوزیونی نه تنها در تمام موارد دیده نشده بلکه در مطالعات مقایسه‌ای که توسط پاچفسکی و همکارانش [۱۵] در بیوپسی‌های ریوی بیمارانی که ضایعات دیگری غیر از پنومونی بینابینی تفسلی داشته‌اند نیز این اجسام انکلوزیونی داخل هسته‌ای مشاهده شده است. در اغلب موارد ضایعات دیواره آلوئولها گزارش شده که بعلت ازدیاد بافت همبندی عضلانی صاف و با ازدیاد عروقی بوده است. ارتشاح سلولهای آماسی تیپ لنفوسیت، پلاسموسیت و ائوزینوفیل از علائم ثابت هیستولوژیک است. ازدیاد لنفوسیت‌گاهی با ایجاد مراکز زایگر همراه بوده که در بعضی موارد بعلت ایجاد برجستگی در فضای آلوئولی باعث انسداد آنها گشته است [۱۱]. در برشهای هیستولوژیک مطالعه شده در بیمار ما نیز ضخامت دیواره آلوئولی و کانونهای متعدد لنفویید مشاهده شده است.

در این برشها پرخونی عروق و ازدیاد آنها همچنین خون‌ریزی در داخل و دیواره آلوئولها وجود داشته که مویید احتقان ریوی است.

سیر بیماری بطرف فیبروز پیش‌رونده است. Farr و همکارانش [۷] با مطالعه برشهای متعدد هیستولوژیک نشان داده‌اند که با ازدیاد فیبروز تعداد سلولهای پنوموسیت پرولیفره و تفسل یافته کاهش می‌یابد و در مناطقی که فیبروز وجود نداشته تقریباً اکثر آلوئولها مملو از سلولهای درشت تفسلی بوده‌اند و در جاهائی که فیبروز وسیع و پیش‌رفته وجود دارد سلولهای پنوموسیت تقریباً بسیار نادر است. از لحاظ اینکه فیبروز نسج بینابینی از اشکال ثابت بیماری است. مؤلفینی از قبیل اسکادینگ و همکاران Scadding اصطلاح

گرچه مطالعات زیادی در موارد اتیولوژی بیماری انجام شده است ولی تاکنون علت حقیقی بیماری مکشوف نگشته است. در بعضی از بیماران با چفسکی و همکارانش [۱۵] علائمی از قبیل آرتريت، میالژی (درد عضلانی) و راشهای صورت مشابه لوپوس اریتماتوئید سکوئید دیده شده است. به عقیده آنها وجود تعدادی سلولهای ائوزینوفیل، پلاسموسیت و ندولهای لنفوئید بعضی با مراکز زایگر در دیواره آلئولها امکان دارد دکانونهای ثانوی در ایجاد ایمونوگلوبولینهای داخل‌ریوی باشند و به همین علت با یافته‌های بالینی ذکر شده احتمال می‌دهند این بیماری از دسته بیماری‌های هیپر-سانسی تیوبه باشد.

از لحاظ پیش‌بینی باید تذکر داده شود که گرچه ذات‌الریه بینابینی تفسلی از گروه بیماری‌های بینابینی مزمن‌ریه است ولی بر خلاف آنها دارای پیش‌آگهی خوب است بطوریکه از ۱۸ مورد گزارش دکتر لیو و همکاران فقط يك بیمار در گذشته ۱۳ بیمار بعد از دو سال از تشخیص و درمان هیچ‌گونه علامتی نداشته‌اند و از دو بیمار در کمتر از نوبت بیمار پس از ۱۳/۴ سال بعد از شروع بیماری زنده و سالم مانده است [۱۷] دکتر گولد (Gould) و همکاران گرچه بهلاج پذیری و خوش‌خیمی بیماری ایمان دارند ولی يك موردی را گزارش کرده‌اند که در مدت دوماه بیمار را از پای آورده است. تشخیص بیماری بر مبنای بیوپسی ریه است که در تمام موارد گزارش شده منجر به تشخیص قطعی شده است و در این باره اکثر مولفین تشخیص زودرس را بوسیله بیوپسی ریه تأکید می‌نمایند.

مطالعات با میکروسکوپ الکترونی توسط مولفین مختلف انجام گرفته است. این مطالعات در قطعات جراحی و اتوپسی افزایش وسیع سلولهای پنوموسیت گرانولولر (تیپ II) را که دارای اشکال نامنظم و غیر طبیعی بوده‌اند نشان داده است [۶ و ۸].

از لحاظ درمان بیماری وضع جالبی دارد زیرا که ممکن است بخودی خود بیماری بهبود یابد و یا بهمان وضع ثابت باقی بماند ولی غالباً با درمان بهبود می‌یابد [۱۷] کورتیکواستروئید در درمان این بیماران نتیجه درخشان داشته است گرچه در مواردی قطع درمان باعث عود بیماری شده است [۱۷] در بیمار انیکه تحت درمان کورتیکواستروئید قرار گرفته اند بیوپسی پس از درمان بهبود ضایعات ریوی را نشان داد و در بیمار ۱۱ ساله دکتر باتس و همکاران با يك دوره درمان با ۶۰ میلی گرم کورتیکواستروئید در روز بهبودی حاصل نگردید تا اینکه بیمار بمدت ۶ هفته با میکروفوسفامید تحت درمان قرار گرفته و بهبود یافت. درمان مزبور مورد موافقت دکتر لیو و همکاران قرار گرفته است. در بچه‌ها از آنجا که استعمال

الموئولیت فیبروزیابنده تفسلی (Desquamative Fibrosing Alveolitis) را برای آن پیشنهاد کرده‌اند [۱۸] دکتر هینسن (Hinszen) و همکاران اینگونه ذات‌الریه‌های بینابینی را بدو دسته نوع دیواره‌ای (Mural) و نوع تفسلی (Desquamative) تقسیم کرده‌اند. به عقیده آنها در نوع دیواره‌ای سلولهای پنوموسیت گرانولر بندرت دیده می‌شود [۱۰]. این نظریه مورد قبول قرار نمی‌گیرد زیرا که در برشهای متعدد می‌توان هر دو منظره را دید و در مراحل انتهایی نوع تفسلی نیز فیبروز شدید جانشین عناصر سلولی می‌شود.

از نظر بافت‌شناسی ضایعات را بر اساسی چند تقسیم کرده‌اند که ممکن است تمام این مراحل در يك بیمار دیده شود. در مرحله زودرس ابتدایی ضایعه بصورت خیز جدار خانه‌های ششی همراه با ضخیم شدن آن، افزایش تعداد موئینه‌های خونی و ارتشاح سلولهای پلاسموسیت و لنفوسیت و هیستوسیت و بندرت ائوزینوفیل است. معمولاً در این مرحله جدار خانه‌های ششی خراب نمی‌شود. در مرحله کمی پیشرفته افزایش رشته‌های کلاژن و کم شدن تعداد سلولهای تک‌ هسته‌ای جلب توجه می‌کند و در مرحله پیشرفته جدار آلئولها کاملاً ضخیم، تعداد موئینه‌ها خیلی کم و فضاهاى هوایی گشاد و ساده و کیستیک می‌شوند. بیشتر سلولها در این مرحله فیبروبلاست و بندرت پلاسموسیت است. در داخل آلئولها نیز در مرحله زودرس تعداد سلولهای پنوموسیت زیاد و هر چه بمرحله انتهایی برسیم تعداد این سلولها کم می‌شود. ادامه و اتصال سلولهای خانه‌های ششی با سلولهای دیواره‌ای غالباً مشاهده می‌شود و بخصوص قرارگیری این سلولها در اطراف برونشیولهای تنفسی جالب توجه است ولی در محل‌های تیکه سلولهای پنوموسیت به جدار آلئول تکیه داشته است هیچ‌گونه اتصالی بین سلولهای داخل‌خانه‌های ششی و جدار خانه‌ها موجود نبوده و غشاء بازال سالم بوده است.

ایجاد سلول ژانت بر اثر یکی شدن سلولهای تفسلی یافته است ولی بهر صورت تعداد آنها آنقدر زیاد نیست که بتوان آنرا در گروه ذات‌الریه‌های بینابینی با سلول ژانت Giant-Cell Interstitial Pneumonia (GIP) قرار داد [۱۲] گرچه بهاوات (Bhacwat) و همکاران وعده‌ای از مولفین خواسته‌اند بین ذات‌الریه بینابینی تفسلی و بیماری پروتئینوز ریوی Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) ارتباط قائل شوند [۳] ولی در هیچیک از گزارش‌ها هادی بنفع این نظریه موجود نیست به‌لاوه از هیچیک از بیماران گزارش شده در مطبوعات پزشکی و همچنین بی‌مار ما نکروز بافتی و یا غشاء هیالین دیده نشده است.

پزشکی مورد بررسی قرار گرفته است. ذات‌الریه بینابینی تفرسی در گروه بیماریهای فیروز بینابینی مزمن ریه قرار دارد که تشخیص آن منحصراً با امتحان بافت شناسی امکان پذیر است. اگر اعلام بالینی نظر را بطرف بیماری مزبور هدایت کند در این صورت بیوپسی ریه بسیار با ارزش و تشخیص را میتوان بر مبنای آن مسجل کرد. پیش‌بینی بیماری خوب و درمانش بوسیله کورتیکو استروئید است. اذاروهای دیگر مثل سیکلوفوسفامید نیز نتایج خوبی در معالجه بیماری بدست آمده است.

کورتیکو استروئید بمدت طولانی ممکن است سبب بروز عوارض ناانجبار گردد لازم است این درمان بطور تناوبی انجام گیرد و در حدفاصل اذاروهای دیگر استفاده کرد. بهر حال دوره درمان با کورتیکو استروئید متفاوت گزارش شده است و قطع دارو باید بتدریج در مدت یک یا دو سال انجام گیرد.

## خلاصه:

در این گزارش یک مورد ذات‌الریه بینابینی تفرسی در یک مرد چهل‌ساله شرح داده شده است و گزارشهای دیگران در مطبوعات

## References :

- 1- Ansari A., Buechner HA and Brown. M.: Dis. Chest. 53: 511, 1968.
- 2- Armin K., Edit. Pathology: Sec. Vol. Teheran Univer. Press. 1352. Pf. 660.
- 3- Bhacwat A. G., Wentworth P., and Conen P. E. Chest. Vol. 58. P. 326, 1970.
- 4- Boyd W., A Text-Book of Pathology eight Ed. Pp. 719-720. 1970
- 5- Buchta, RM., Park S & Giammend St.: Amer. J. Dis. Child. 120: 341-343, 1970
- 6- Even P.: Sem. Hop. Paris. 42: 614, 1967.
- 7- Farr, GH. Harley Ra & Hennigar GR: Amer. J. Pathol. 6: 347-354, 1970.
- 8- Gaensler, EA., Goff AM. & Prowse GM. DLP. New Eng. J. Med.: 274:113, 1966.
- 9- Gould V. E. Gleason T. H., and Winterscheid: Chest. Vol. 59, P. 349, 1971.
- 10- Hinson K. F. W., Human Pathology. 1: 275, 1970.
- 11- Liebow, AA, Steer A & Billingsley GG.: Amer. J. Med. 39: 369-404, 1965.
- 12- Liebow AA.: In the Lung: An International Academy of Pathology monograph: Edit. By Averill A. Liebow, The Williams and Wilkins Co. Baltimore. 1969, Pp. 332.
- 13- McNary:, Jr. WF. and Gaensler E. A.: Ann. Int. Med. 74: 404-407, 1971.
- 14- Millard, M. In Pathology Edited By W. A. Anderson Sixth Ed. 1971, Pp. 943.
- 15- Patchefsky, AS, Banner M. & Freundlich IM.: Ann. Int. Med. 74: 322, 1971.
- 16- Robbins, SL. & Angell M. : In Basic pathology, WB. Saunders Co. Philadelphia, 1971 Pp. 360.
- 17- Rosenow III EC. O'Connell EJ. & Harrison Jr. EG. : Amer. J. Dis. Child. 120: 344-348, 1970.
- 18- Scadding T. G., Fibrosing Alveolitis, Brit Med. J. 2-818, 1964.
- 19- Schneider, RM., Nevus DB. and Brown HZ: DLP. New Eng. J. Med. 277: 1056, 1967.
- 20- Spencer H., Pathology of the Lung: Second Ed. Pergamma Press. 1968, Pp. 775-7.