

سندرم آلپورت

نفریت ارثی

دکتر رئیس بهرامی*

در جریان چند سال اخیر توجه دانشمندان علم پزشکی به سندرمی جلب شده است که مهمترین علامت آن ضایعات پیشرونده غیر قابل برگشت کلیه‌ها میباشد. پیشرفت بیماری منجر به چروکیده شدن کلیه‌ها گشته هر سه قسمت از ساختمان بافت کلیوی کم و بیش دچار ضایعه میگردد. همراه با ضایعات کلیوی کوری عصبی و آنومالیهای چشمی نیز وجود دارد و چون اولین بار در سال ۱۹۲۷ آلپورت (Alport) اجتماع يك نوع بیماری کلیوی همراه با کوری مادرزادی را شرح داده و بعداً در سال ۱۹۵۴ سوهار (Sohar) متوجه ضایعات چشمی در بیماران مبتلا شد این سندرم را بنام سندرم آلپورت سوهار (Alport. Sohar) مینامند.

بامطالعات دقیق و وسیعی که از نظر ژنتیک نزد این بیماران بعمل آمده است ارثی بودن این بیماری مسلم گشته است.

گرچه این بیماری خیلی شایع نیست ولی در ظرف همین مدت کوتاه بیش از ۵۰ مورد از آن گزارش شده است و بنظر میرسد هر چه مطالعات وسیعتر و دقیقتر بعمل آید بتوان فامیل‌های بیشتری را شناخت که افراد آنها باین سندرم مبتلا باشند در مطالعه‌ای که بر روی ضایعات کلیوی موجود در بخش آسیب شناسی دانشکده پزشکی تهران بعمل آمد با مراجعه به پرونده بیماران هیچ موردیکه دارای مجموعه علائم این سندرم باشد دیده نشد امید چنانست که توجه همکاران محترمی که بیماران کلیوی

را در بخشهای بیمارستانی مورد مطالعه قرار میدهند به علائم بالینی و آزمایشگاهی سندرم نامبرده جلب و چنانچه به موردی از این سندرم برخورد نمودند با تکمیل مطالعات آسیب شناسی بتوان وجود و نسبت بیماران مبتلا به سندرم مزبور را مطالعه و گزارش نمود .

الف - تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی که از روی شرح حال بیماران مبتلا و معاینات کامل بالینی و آزمایشگاهی شناخته شده است عبارتند از:

۱- علائم کلیوی - مهمترین علامت کلیوی که نزد بیماران مشاهده میشود عبارتست از هماتوری که گاهی تنها علامت بیماری است ولی گاهی هم با پروتئین اوری- سیلندر اوری- پیوری و آمینواسیداوری همراه خواهد بود. کشت ادرار بطور معمول از نظر باکتری منفی میباشد. از نظر پیش آگهی مردان مبتلا غالباً بعلت ابتلای به اورمی پیشرونده قبل از سن ۳۰ سالگی فوت خواهند کرد در حالیکه زنهایی که باین بیماری دچار میشوند عمر بیشتر داشته بطور معمول عمر طبیعی خواهند داشت گو اینکه مواردی هم دیده شده است که زنان مبتلا نیز در سنین جوانی به اورمی پیشرونده مبتلا گشته باسیر سریعی بطرف مرگ کشانده شده اند .

بطور کلی بخوبی نمیتوان سن معینی را برای بروز علائم بیماری پیش بینی نمود زیرا در هر سنی ممکنست علائم بیماری ظاهر گردد - در بعضی موارد سابقه بیماری از مراحل اولیه زندگی وحتى روز تولد گزارش شده است در حالیکه مواردی هم ذکر شده است که علائم کلیوی بیمار در سنهای نسبتاً بالائی ظاهر گشته است. بطور کلی در بیشتر موارد تظاهرات بالینی ضایعات کلیوی در سنین اوائل جوانی بروز نموده پیشروی مینماید .

۲- اختلال شنوائی - شامل کری عصبی دو طرفی است که معمولاً از بدو طفولیت گریبانگیر بیمار خواهد بود. همچنین در اعضای خانواده بعضی از این فامیلها استعداد پیدایش اوتیت های چرکی مکرر که عامل ایجاد آن استرپتوکوک همولیتیک بتا (β . Hemolytic. St) است وجود داشته علاوه بر نبودن قدرت شنوائی بیمسار از ابتلای به اوتیت چرکی صعب العلاج که غالباً دو طرفی هم هستند در زحمت خواهد بود .

پیازی دور گلو مرولی که از علائم برجسته پیلوفریت و یا نفرت آنترستیسیل میباشد نیز دیده خواهد شد .

دوم - ضایعات لوله‌های ادراری

لوله‌های ادراری بخصوص آنهایی که در ناحیه کورتکس قرار دارند نمای خاصی داشته بخوبی میتوان آنرا شناخت بدین معنی که کانونهای متناوبی از لوله‌های آتروفی یافته و گشاد شده مشاهده می‌شود که پوشش داخلی آنها نازک شده در بعضی نواحی کاملاً از بین رفته است .

برعکس در بعضی قسمتها لوله‌ها افزایش یافته سلولهای پوششی آنها افزایش یافته هیپر تروفیه و دژنره میباشد . این منظره متناوب آتروفی و هیپر تروفی لکه بطور معمول در ناحیه کورتیکال مشاهده می‌شود .

سیلندر هیالن و رسوب مواد پروتئین تقریباً در تمام موارد و سیلندر حاوی سلولهای سفید خون در بعضی موارد مشاهده شده ولی خیلی مشخص و ثابت نیستند . سیلندر حاوی گلبولهای قرمز بندرت دیده شده است . پرده بازال لوله‌های ادراری بخصوص لوله‌های درهم پیچیده ضخیم تر از معمول هستند . لوله‌های جمع آورنده در قسمت مدولار تقریباً ضایعه نشان نمی‌دهند .

سوم - نسج آنترستیسیل

ضایعات نسج آنترستیسیل تقریباً در تمام موارد منظره مشخص و یکنواخت داشته عبارتند از فیروز وسیع و منتشر نسج آنترستیسیل و ارتشاح مقدار متوسطی از سلولهای واکنشی در داخل آن . اکثر این سلولهای واکنشی از نوع لنفوسیت و پلاسموسیت میباشد .

آرتریولهای ناحیه کورتکس درجه متوسطی از فیروز جداری نشان میدهند ولی این آرتریولواسکلروز مثل آنچه در سایر بیماریهای مزمن کلیوی که با فشار خون بالا همراه هستند مشخص و پیشرفته نیست و در بسیاری از موارد سلولهای آندو-تلیال رگهای تغذیه باد کرده غبار آلود و شبیه به سلولهای غبار آلود پوشش لوله‌های ادراری میشوند .

بطور کلی توده‌ها و یا رشته‌های سلولهای غبار آلود متشکل از سلولهای خراب

شده از جدار لوله‌های ادراری در قسمت‌های مختلف نسج انترستیسیل بخصوص در ناحیه کورتکس دیده میشوند همچنین در لابلائی رشته‌های همبندی نسج انترستیسیل سلولهای غبار آلود بطور پراکنده وجود داشته باسانی مشاهده خواهند شد .

مقدار - طرز توزیع و نسبت سلولهای غبار آلودیکی از علائم برجسته و بارزش بیماری از نظر آسیب شناسی است .

مقدار ، گاهی مقدار این سلولها آنقدر زیاد است که از اجتماع آنها بطور ماکروسکپی میتوان رشته‌ها و یا آشیانه‌های زرد رنگی را در نسج کلیه بخصوص در ناحیه کورتکس ملاحظه نمود .

طرز توزیع - طرز توزیع و انتشار این سلولهای غبار آلود بشکل خاصی است بطوریکه معمولاً در قسمت تحتانی ناحیه کورتکس جمع گشته بصورت حلقه در حد فاصل بین قسمت قشری و میانی قرار میگیرند ، گرچه اجتماع این سلولها بصورت لکه‌های کوچک و بزرگ پراکنده و یا رشته‌های سلولی نیز در قسمت کورتیکال دیده خواهد شد ولی این نمای حلقه از مشخصات اصلی بیماری بوده در اکثر موارد موجود میباشد .

همچنین در لابلائی رشته‌های همبندی نسج انترستیسیل لوله‌های ادراری خراب شده که پوشش اپی‌تلیالی آنها تبدیل به سلولهای غبار آلود گشته است و همچنین لوله‌های ادراری نسبتاً سالم با پوشش طبیعی را میتوان دید ، بطور کلی سلولهای پوشش لوله‌ها از حالت سالم تا نوع کاملاً غبار آلود و مراحل بینابینی آنها را میتوان مشاهده نمود ، گاهی در بین این توده‌های سلولی غبار آلود طرح لوله و یا بقایای ساختمان لوله‌های خراب شده قابل تشخیص میباشد .

سلولهای غبار آلود دارای سیتوپلاسمی واکواله و گرانولو بوده هسته آنها کوچک و پیکنوتیک و بطور معمول بیک طرف سلول رانده شده است .

بسیاری از سلولهای پوشش جدار لوله‌ها و سلولهای آندوتلیالی با آنکه از نظر مورفولوژی تغییرات مشخصی نشان نداده و بنظر سالم میرسند یا مطالعات دقیق هیستو-شیمی و رنگ آمیزیهای اختصاصی وجود مواد لیپوئیدی در سیتوپلاسم آنها به ثبوت رسیده است. نتیجه رنگ آمیزیهای اختصاصی که برای تجسس مواد لیپیدی در این سلولها بکار برده شده است بدین قرار بوده است:

چنانچه بیمار این مراحل را بگذراند تغییرات دژنراتیو لوله‌ها و فیبروز انترستسیل و ضایعات گلرولی پیشرفت کرده اتروفی کورتیکال ایجاد و تغییرات ثانویه رگهای تغذیه بوجود خواهد آمد، در این موقع بتدریج از تعداد سلولهای غبار آلود کاسته شده از صورت رشته و آشیانه سلولی درآمده و فقط تعداد کمی از آنها برای همیشه در لابلای نسج همبند انترستسیل باقی خواهند ماند. نکته‌ای که حائز اهمیت بوده باید بآن توجه داشت این است که وجود سلولهای غبار آلود برای این بیماری اختصاصی نبوده ممکنست در سایر بیماریهای مزمن کلوی نیز مشاهده شوند ولی این نکته را هم باید خاطر نشان ساخت که در هیچ يك از بیماریهای کلوی سلولهای غباری از نظر تعداد، تراکم و بخصوص طرز پخش مشابهتی با آنچه در این بیماری دیده میشود نداشته از روی این خواص میتوان تا اندازه آنها را برای بیماری اختصاصی دانست.

پاتوژنی

برای تفسیر پاتوژنی بیماری دو تئوری مهم ذکر شده است :

- ۱- آلودگی مادرها به استرپتوکوک همولیتیک B و ایجاد آمبروپاتی در زمان تشکیل کلیه‌ها و سیستم شنوائی .
 - ۲- اختلال خاص ژنتیک و تأثیر آن بر روی آنزیم خاصی که بعلمی ناشناخته بر روی سیستم ادراری، شنوائی و حتی بینائی تأثیر نموده باعث ایجاد نقص ساختمانی در آنها خواهد شد و سپس بعلت اختلال متابولیکی در نسج کلیه مواد چربی در سلولهای پوشش لوله‌های ادراری، پودوسیتهای گلرولی و حتی سلولهای آندوتلیال اجتماع خواهند کرد بنابراین طبق این نظریه سندرم نفریت ارثی را يك بیماری ژنتیک میدانند که پس از برقراری باعث ایجاد اختلال متابولیکی میگردد .
- باید دانست که پایه هر دوی این فرضیه سست بوده هیچکدام بطور کامل نمیتوانند علت برقراری بیماری را توجیه نمایند .

مسئله دیگری که باید در نظر داشت اینست که در موارد زیادی از مسمومیت‌های مختلف ضایعات کلوی همراه بانقص شنوائی دیده شده است آیا این بیماری ارثی در اثر حساسیت فامیلهای خاصی باین نوع مسمومیتها و تأثیر آنها بر روی بدن جنین ایجاد میشود مسئله ایست که بایستی بآن توجه بیشتری مبذول داشت . بطور کلی برای

تعیین علت برقراری بیماری بایستی مطالعات وسیع و دقیقتری انجام گیرد .

خلاصه

سندرم آلپورت (Alport) سندرمیست متشکل از یکی از بیماریهای ارثی کلیوی همراه با اختلال شنوایی و ضایعات چشمی .

۱- ضایعات کلیوی پیشرونده، غیر قابل برگشت بوده و سرانجام منجر به چروکیدگی کلیه خواهد شد .

از نظر بالینی - علامت برجسته آن هماتوری است که گاهی خالص و گاهی همراه با آلبومین اوری آمینواسیداوری و حتی پیوری خواهد بود .

از نظر آسیب شناسی - ضایعات کلیوی عبارتند از مخلوطی از ضایعات - گلمرولو نفریت - پیلونفریت و نفریت انترستیسیل .

ضایعات لوله‌های ادراری بخصوص لوله‌های درهم پیچیده اغلب پیشرفته بوده شامل انواع دژنرسانس (چربی ، گلیکوژن و هیدروپیک) میباشد که با پیشرفت بیماری منجر به نکروز خواهد شد. در نسج انترستیسیل علاوه بر فیبروز و ارتشاح سلولهای واکنشی وجود توده و یا رشته‌های سلولی است که از سلولهای باسیتوپلاسم روشن غبار آلود درست شده‌اند و برای بیماری منظره اختصاصی ایجاد مینمایند .

این سلولهای غبار آلود اکثراً همان سلولهای پوشش لوله‌های ادراری دژنره میباشند بعضی از مصنفین معتقدند که سلولهای آندوتلیال رگها نیز میتوانند به این نوع سلولها تبدیل گردند. نکته جالب طرز توزیع این سلولهای غبار آلود است که در اکثر موارد بصورت حلقه درحد فاصل ناحیه مرکزی و قشری قرار میگیرند .

۲- اختلال شنوایی - بصورت کری عصبی دوطرفی میباشد که بطور معمول از بدو طفولیت گریبان گیر بیمار خواهد بود .

۳- ضایعات چشمی که در بعضی موارد دیده میشود بیشتر متوجه عدسی و رتین میباشد درباره پاتوژنی بیماری تئوریهای مختلفی من جمله آلودگی مادر به بعضی از انواع عوامل عفونت‌زا بخصوص استرپتوکوک همولیتیک B و یا مسمومیت‌های مادران در زمان بارداری بیان شده است ولی آن چیزیکه امروزه بیشتر بآن توجه شده مورد قبول بیشتر دانشمندان است پیدایش اختلال خاص ژنتیک و تأثیر آن بر روی آنزیم

References

1- Renal Pathology in Hereditary nephritis, with Nerve Deafness.

Herbert. Krickstein, M. D. Friedrich J. Gloor M. D. Arch. of Pathology **82** - No. 6 Dec. 1966.

2- Hereditary Renal Dyfunction and Deafness. Gassady G. et al Pediatric **35** : 967-977 - 1965.

3- Hereditary Nephritis. Mulrow P. J., et al American J. Med. **35** : 737-748-1963.

4- Hereditary and Endemic Nephropathy in Bosansk Pasa-
vina. Boskovie S. et al. Med. **21** : 49-60 - 1967.