

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

مرور جادویی پاتولوژی

گردآوری و تالیف :

خانم دکتر آرام نظری

متخصص پاتولوژی



موسسه آموزشی نوآوران دانش‌آماهان

www.noavaranedanesh.ir

فهرست مطالب

فصل ۱: خون و بافت‌های لنفاوی.....	۱
فصل ۲: غدد درون‌ریز.....	۲۵
فصل ۳: بیماری‌های پوستی.....	۳۹
فصل ۴: استخوان و بافت نرم.....	۴۷
فصل ۵: دستگاه تناسلی مذکر و دستگاه ادراری تحتانی.....	۶۱
فصل ۶: تومورهای مغز.....	۶۹
فصل ۷: بیماری‌های قلبی.....	۷۳
فصل ۱۳: ریه.....	۷۷
فصل ۱۴: کلیه و دستگاه جمع‌آوری کننده آن.....	۸۹
فصل ۱۵: حفره دهان و دستگاه گوارش.....	۹۹
فصل ۱۶: کبد، کیسه صفرا و مجاری صفراوی.....	۱۱۳
فصل ۱۷: پانکراس.....	۱۲۳
فصل ۱۹: دستگاه تناسلی زنانه و پستان.....	۱۲۵

فصل ۱: خون و بافت‌های لنفاوی

همولیز:

مشخصه این نوع کم‌خونی: هایپرپلازی اریتروئید و افزایش رتیکولوسیتها در موارد شدید: اکسترامدولاری هماتوپوئز در کبد طحال و غده لنفاوی. خود به دو دسته اختلالات اینترا سلولار و اکسترا سلولار تقسیم می‌شود.

همولیز خارج عروقی:

افزایش تخریب به وسیله فاگوسیت‌ها مخصوصاً در طحال
علائم:

- هایپر بیلیروبینمی
- زردی
- اسپلنومگالی
- سنگ صفراوی پیگمانته

همولیز داخل عروقی:

- آسیب گلبول قرمز و تخریب آن در داخل گردش خون رخ می‌دهد.
- افتراق از همولیز خارج عروقی:
Hemoglobinurea
Hemoglobinemia
هموسیدرینوریا

نکته: iron loss در نوع خارج عروقی چون گردش مجدد آهن داریم رخ نمی‌دهد-

نکته: در هر دو نوع همولیز خارج و داخل عروقی کاهش هاپتوگلوبین را داریم-

چون گلبولهای قرمز تخریب شده‌اند ← هموگلوبین آزاد شده ← هاپتوگلوبین زیادی مصرف می‌شود تا به هموگلوبین وصل شود ← هاپتوگلوبین کم می‌شود.

کم‌خونی‌های شایع:

اسفروسیتوز ارثی:

- علت: نقص ارثی غشای گلبول قرمز (اسکلت غشایی)
- بیشتر ناشی از نقایص اسپکتترین، آنکرین و باند ۳
- اتوزوم غالب

پاتوژنز:

- از دست دادن انعطاف‌پذیری و کروی شدن ← گیر افتادن و تخریب در طحال.

مورفولوژی:

- اسفروسیت: گلبول قرمز تیره و فاقد central pallor
- رتیکولوسیتوز جبرانی
- اسپلنومگالی

علائم بالینی:

زردی، اسپلنومگالی، آنمی

افزایش osmotic fragility تشخیصی است، تنهای بیماری با افزایش MCHC می‌باشد.

گاهی aplastic crisis با پاروویروس B19

Sickle cell anemia:

جهش: در ژن زنجیره بتا ← جایگزینی منفرد اسید آمینه والین به جای گلوتامیک اسید در جایگاه ۶ زنجیره بتا

نقش محافظتی آن در مقابل مالاریا فالسیپاروم

به طور نرمال: HbA=۹۶٪ و HbA2=۳٪ و HbF=۱٪

نوع هموزیگوت HbA به HbS تبدیل

نوع هتروزیگوت ← تقریباً ۵۰ درصد هموگلوبین به صورت HbS

تغییرات آمینو اسیدی ← پلیمریزه شدن هموگلوبین ← ایجاد شکل داسی در سلول‌های سیکل (Crescentic).

مثال ۱: در نوزادان که HbF زیاد است علائم خفیف تا پنج شش ماهگی وجود دارد.

مثال ۲: در HbC (جایگزینی اسید آمینه لایزین به جای گلوتامیک اسید در جایگاه ۶ زنجیره بتا) تمایل بیشتری برای پلیمریزه شدن با هموگلوبین S وجود دارد.

هرچه دهیدریشن ↑ غلظت ↑ HbS پلیمریزاسیون ↑

حضور همزمان آلفا تالاسمی ← کاهش غلظت هموگلوبین ← شدت داسی شدن ↓

نکته: بیماران سیکل ← مستعد عفونت با باکتری‌های کپسول‌دار مثل نوموکوک

← مستعد استئومیلیت با سالمونلا (علت: نقص در کمپلمان ')

اثبات نهایی: الکتروفورز

Prophylaxis:

پنی‌سیلین: برای پیشگیری از عفونت با پنوموکوک مخصوصاً در کودکان زیر ۵ سال

درمان اصلی هیدروکسی اوره

تالاسمی:

کاهش ساخت زنجیره آلفا یا بتا

بتا تالاسمی:

جهش‌ها:

۱- β^0 اصلاً زنجیره بتا نداریم.

۲- β^+ تولید زنجیره کم شده است.

- اگر فقط یک آلل مشکل داشته باشد تالاسمی بتا trait را داریم که گاهی بی‌علامت است. ($\beta/\beta^+ - \beta/\beta^\circ$)
 - اگر هر دو آلل درگیر باشند تالاسمی ماژور رخ می‌دهد. ($\beta^+/\beta^\circ - \beta^+/\beta^+ - \beta^\circ/\beta^\circ$)
 - اگر حداقل یک زنجیره بتا پلاس داشته باشد تالاسمی اینترمدیت است. ($\beta^+/\beta - \beta^\circ/\beta - \beta^+/\beta^+ - \beta^\circ/\beta^+$)
- مکانیسم‌های ایجاد آنمی:

- **HbA کافی تولید نمی‌شود**، گلبولهای قرمز به صورت میکروسیتیک هایپوکرومیک هستند.
- تجمع زنجیره‌های آلفا گلوبین رسوب کرده ← آسیب غشا ← مرگ پیش سازهای اریتروئید با آپوپتوز ← اریتروپوئز غیر موثر ← تجمع آهن به علت سطح پایین هپسیدین.

آلفا تالاسمی:

- برخلاف بتا تالاسمی عمدتاً ناشی از حذف در یک یا تعداد بیشتری ژن آلفا شدت بیماری متناسب با تعداد ژنهای درگیر
- حذف یک ژن ← ایجاد حالت ناقل خاموش .
 - حذف دو ژن ← صفت تالاسمی ($\alpha/\alpha, -/-$) یا ($\alpha/-/\alpha/-$)
 - حذف چهار ژن ← هیدروپس فتالیس هموگلوبین بارت (γ_4)
 - حذف سه ژن ← افزایش هموگلوبین β یا گاما ← ایجاد **HbH (β_4)**
- HbH** و هموگلوبین بارت ← تمایل زیاد نسبت به اکسیژن ← انتقال اکسیژن به بافت به وسیله آن‌ها ناکارآمد است.

مورفولوژی:

آنمی میکروسیتیک هایپوکرومیک

تارگت سل

پویکیلوسیتوز

آنیزوسیتوز

هایپرپلازی: پیش سازهای اریتروئید و شیفت به چپ در رده اریتروسیتی

NRBC

علائم بالینی تالاسمی:

- بد شکلی استخوانی به علت اکسترامدولاری هماتوپوئز
- کاشکسی و هموسیدروز
- در بتا تالاسمی ماژور ← اگر شلاتور آهن دریافت نکنند ← نارسایی قلبی
- بیماران بتا اینترمدیت و **HbH** کم‌خونی متوسطی دارند و معمولاً نیاز به تزریق خون ندارند و به صورت غیرمتناوب می‌باشد.
- بتاتالاسمی مینور بدون علامت بوده و تزریق خون نیاز ندارد اما بتاتالاسمی مینور تزریق خون دائم است.

الکتروفورز بتای ماژور:

کاهش شدید **HbA**، افزایش **HbF**، هموگلوبین A2 می‌تواند طبیعی و یا افزایش یافته باشد.

الکتروفورز بتای مینور:

HbA₂ ↑ و ↓ HbA

الکتروفورز HbH:

کشف تترامر β_4 در الکتروفورز

فصل ۶: تومورهای مغزی

گلیوم‌ها:

انواع اصلی:

- آستروستیوم
- الیگواندروگلیوم‌ها
- اپاندیموماها

آستروسیتوم منتشر:

- تقریباً ۸۰٪ گلیوم‌های مغز در **adult**
- دهه چهارم تا ششم شایع‌تر
- معمولاً در نیمکره‌های مغز
- **Micro**: آستروسیتوم درجه II
- ↑ خفیف تا متوسط سایز هسته سلول گلیال
- پلئومورفیسم هسته‌ای متغیر
- شبکه در هم پیچیده از استتاله‌های آستروسیتی ظریف **GFAP** مثبت در زمینه فیبریلری

آستروسیتوم آناپلاستیک: درجه ۳

- مناطق با پلئومورفیسم بیشتر و هیپرسلولاریتی
- میتوز ↑

گلیوبلاستوما درجه ۴:

- تظاهرات بافتی مشابه آناپلاستیک درجه IV
- **نکروز** دارد (**palisading**) نمای پرچین
- میکرووواسکولار پرولیفراسیون (**MVP**)

الیگواندروگلیوما:

- سال‌ها از مشکلات نورولوژیک مثل تشنج شاکی هستند.
- اغلب hemispheric (لوب فرونتال و تمپورال)

Micro:

- صفحاتی از سلول‌های منظم با هسته **کروی** حاوی کروماتین **گرانولار** ظریف که اطراف آنها **هاله شفاف**ی از سیتوپلاسم قرار دارد.

شبیه نیمرو با **Fried egg**

- دارای شبکه ظریف مویرگی **anastomosing**

تا ۹۰٪ دارای **Calcification**

- میتوز ↓

ژنتیک:

← جهش IDH1 یا IDH2

- حذف همزمان **1P** و **19q** ← اولیگو اندروگلیوما

آستروسیتوم پیلوسیتی:

- نسبتا خوش خیم
- معمولا کودکان و **young adult**
- معمولا در **Cerebellum**
- گاهی در بطن سوم، مسیر بینایی، طناب نخاعی، نیمکره‌های مخ
- غالبا **Solid – Cystic**
- اکثرا دارای جهش **BRAF**

:Gross

- معمولا **Cystic** و دارای **mural nodule**
- مناطق همراه با استتاله‌های طویل نازک و موماند **GFAP** مثبت (سلول‌های دوقطبی)
- **Rosenthal fibers**
- **Granular eosinophilic bodies**

اپاندیموم:

- معمولا در نزدیکی بطن ۴
- در بزرگسالان شایع‌ترین محل: **طناب نخاعی**
- در زمینه **NF2** بسیار شایع

:Micro

- سلول‌های با هسته منظم و گرد تا بیضی دارای کروماتین فراوان گرانولار و زمینه فیبریلی با تراکم متغیر
- ایجاد روزت و **pseudo rosette** (دور عروقی)

:Central neurocytoma

- در داخل و مجاورت دستگاه بطنی (در بطن **Lateral** و یا سوم شایع‌تر)
- مشخصه: هسته‌های یک شکل، گرد با فواصل یکنواخت
- جزایر نوروپیل

مدولابلاستوما:

- عموما در اطفال و فقط در **Cerebellum**
- بیان همیشگی شاخص‌های نورونی و گلیال
- مدولوبلاستوم بسیار بدخیم است و پروگنوز موارد درمان نشده خیلی بد است
- به رادیوتراپی پاسخ خوب می‌دهد.
- بسیار پرسلول و دارای سلول‌های **small round**
- میتوز ↑
- غالبا تمایز فوکل نورونال به شکل روزت‌های مشابه نوروبلاستوما

لنفوم اولیه CNS:

- اکثرا به صورت **DLBCL**
- شایع‌ترین نئوپلاسم CNS در افراد نقص ایمنی
- تقریبا تمام آنها حاوی **EBV**

Gross:

- گسترش اطراف بطنی شایع
- محدوده تومور مشخص
- تشخیص با IHC , CD20

germ cell tumors:

- در امتداد خط وسط و معمولا در مناطق pineal
- نوع pineal: در جنس مذکر بسیار بیشتر
- شایع ترین تومور ژرم سل اولیه CNS ← ژرمینوم (کاملا شبیه نوع بیضه‌ای)

منژیوما:

- اکثرا به راحتی از بافت مغزی زیرین جدا می‌شوند.
- پروگنوز به موارد زیر بستگی دارد:
- اندازه/ مکان/ توانایی دسترسی در جراحی/ درجه بدخیمی

نکته: اگر منژیوم‌های متعدد داشته باشیم + شوانوم عصب ۸ یا تومور گلیال ← باید به NF2 شک کرد.

Gross:

- توده با حدود مشخص و متصل به دورا
- دو ویژگی مهم منژیوم: ۱- پترن گردبادی (whirling pattern)، ۲- وجود اجسام پسوناموبادی (رسوبات صورتی رنگ کلسیفیه)

متاستاز:

- عمدتا کارسینوم
- مکان‌های شایع اولیه: ریه، پستان، پوست، کلیه، GI

Gross:

- توده well – circumscribed متعدد در مرز ماده خاکستری و سفید
- اطراف آن reactive gliosis

سندرم تومورهای خانوادگی:

Tuberous sclerosis:

- اتوزوم غالب
- پیدایش هامارتوم‌ها و نئوپلاسم خوش خیم در مغز و بافت‌های دیگر
- Subependymal hamartoma همراه با Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA)
- اغلب به صورت هیدروسفال حاد انسدادی
- آنژیومیولیپوم کلیوی
- Ash – leaf patches
- اختلال در ژن TSC1 یا TSC2 ← تنظیم عملکرد MTOR

هامارتوم کورتیکال:

- مناطق سختی در کورتکس شکل شبیه سیب زمینی
- آرایش نامنظم نورون‌های بزرگ دارای مخلوطی از مشخصات سلول گلیال و نورونی دارای هستک ویکولار بزرگ و سیتوپلاسم ↑

فصل ۱۵: حفره دهان و دستگاه گوارش

لکوپلاکی و اریتروپلاکی:

- لکوپلاکی به صورت یک پلاک سفید رنگ که کنده نمی‌شود و توسط بیماری‌های دیگر (لیکن پلان، کاندیدا) ایجاد نشده تعریف می‌شود.
- مردان ۲ برابر زنان درگیر می‌شوند.
- ریسک فاکتور اصلی سیگار است.
- اریتروپلاکی یک ضایعه قرمز، مخملی و گاهی خورنده است. که می‌تواند مسطح یا فرورفته باشد.
- ریسک دیس‌پلازی در لکوپلاکی ۲۵-۵۰٪ و ممکن است به سمت کارسینوم برود. در مورد اریتروپلاکی این ریسک بیشتر است و بیش از ۵۰٪ دچار بدخیمی می‌شوند.
- بنابراین پیش بدخیم در نظر گرفته شوند.

SCC:

تقریباً ۹۵٪ از تومورهای حفره دهان، SCC هستند و بعد از آن آدنوکارسینوم غدد بزاقی شایع می‌باشد. پاتوژنز:

- (۱) در ارتباط با مواد کارسینوژن: الکل و تنباکو که باعث جهش‌های P53 و RAS می‌شوند.
- (۲) مرتبط با HPV: این‌ها عمدتاً در کریپت‌های لوزه و قاعده‌ی زبان ایجاد می‌شوند و hpv-16 (خصوصاً) در آن نقش دارد. این موارد پروگنوز بهتری دارند.

آدنوم پلئومورف:

- ۶۰٪ از تومورهای پاروتید را تشکیل می‌دهد.
- در غدد بزاقی فرعی نادر است.
- میزان عود پس از برداشتن ساده ۲۵٪ و در برداشتن کامل ۴٪.

مورفولوژی:

تومور خوش‌خیم biphasic اپی‌تلیالی / میوآپی‌تلیالی، مزانشیمال دارد. در گروس: توده‌ها عمدتاً کپسولار و با حدود مشخص و ندرتاً بزرگ‌تر از ۶cm هستند و عمدتاً حاوی بافت میگزوتید و غضروفی هم می‌باشند. دیس‌پلازی و میتوز عمدتاً وجود ندارد. اجزاء مزانشیمی به صورت بافت‌های کندرومیگزوتیدی وجود دارد. ممکن است کانون‌های اسکواموس هم دیده شود. تفاوتی در رفتار توموری که عمدتاً اپی‌تلیالی باشد با توموری که عمدتاً مزانشیمی باشد وجود ندارد.

کارسینوم موکوپاپی در موئید:

شایع‌ترین تومور اولیه‌ی بدخیم غدد بزاقی است. ۶۰-۷۰٪ در پاروتید

مورفولوژی:

در ظاهر حدود مشخص دارند اما کپسول مشخصی ندارند در گروس ممکن است کیست‌های موسینی کوچک دیده شود.

از مخلوطی از سلول‌ها:

- سنگفرشی
 - موسینوس
 - ترانزیشنال و بینابینی
- می‌تواند گریدهای مختلفی داشته باشد که پروگنوز وابسته به آن می‌باشد.

Esophageal dysmotility

آشلازی شامل تریاد:

- شل شدن ناقص اسفنکتر تحتانی مری (LES)
- افزایش تون LES
- فقدان پریستالتیسم مری

اختلال در نورون‌های مهارکننده‌ی تحتانی مری است.

واریس‌های مری: اکثراً در ارتباط با کبد الکلی هستند و دومین علت شایع آن شیستوزوما‌ی کبدی است.

ازوفارژیت HSV: زخم‌های **punched-out** ایجاد می‌کند. انکلوژیون‌های هسته‌ای ویروس در لبه‌ی زخم در کنار سلول‌های تخریب

ازوفارژیت CMV: انکلوژیون‌های هسته‌ای و سیتوپلاسمی در سلول‌های آندوتلیوم و استروما دیده می‌شود.

Gastro Esophageal Reflux Disease (GERD)

- در اندوسکوپی پرخونی مخاط مری دیده می‌شود.
- در بافت‌شناسی در موارد خفیف تغییری دیده نمی‌شود. در موارد شدیدتر:
- Intraepithelial eosinophil
- Intraepithelial neutrophil
- Basal layer hyperplasia و طولیل شدن پایی‌های لامینا پروپریا (لایه‌ی بازال < ۲۰٪ ضخامت اپی‌تلیوم).

Eosinophilic esophagitis

در اندوسکوپی: حلقه‌های واضح در قسمت میانی و فوقانی مری

ارتشاح تعداد زیادی ائوزینوفیل داخل اپی‌تلیوم به خصوص در سطح در قسمت‌های دور از اسفنکتر تحتانی مری.

موارد زیادی از آن با درمان‌تیت آتوپیک، رینیت آلرژیک، آسم، ائوزینوفیلی خفیف محیطی همراه هستند.

مری بارت:

عارضه‌ای از GERD مزمن است

مورفولوژی:

در اندوسکوپی به صورت زبانه‌ها یا Patch‌های قرمز و مخملی که از GEJ شروع شده.

تشخیص همزمان اندوسکوپی و هیستولوژی لازم است.

در میکروسکوپی: متاپلازی روده‌ای یا معده‌ای که یافته‌ی مشخصه‌ی آن وجود **Goblet cell** است. (پوشش مخاطی استوانه‌ای به جای

سنگفرشی)

دیس‌پلازی می‌تواند روی آن سوار شود.

آدنوکارسینوم مری:

- به طور معمول از پس زمینه‌ی مری بارت، و GERD ایجاد شده