گزارشی از کنفرانس یک روزه هپاتیت B

۲۶ خرداد ۱۳۷۹ / بیمارستان دکتر علی شریعتی / تهران

کنفرانس یک روزه هپاتیت B روز ۲۶ خرداد ۷۹ در سالن شهیدپیرویان بیمارستان شریعتی تهران و با حضور بیش از ۳۵۰ نفر از علاقمندان برگزار شد. جلسه صبح این کنفرانس به سخنرانی و بعدازظهر به پانل‌ها اختصاص داشت. در پایان هر سخنرانی، جلسه پرسش و پاسخ برقرار بود. پس از مراسم گشایش کنفرانس، دکتر سیدمؤید علویان نخستین سخنران بود که در بارهٔ «اپیدمیولوژی هپاتیتB در جهان و ایران» صحبت کرد و پس از او دکتر مسعود ستوده در باره «هیستوپاتولوژی هپاتیت B» ، دکتر شاهین مرآت دربارهٔ «ویرولوژی و مولکولاربیولوژی هپاتیت B»، دکتر جرج وبستر دربارهٔ «پاتوفیزیولوژی هپاتیت B در انسان»، دکتر محمدرضا زالی دربارهٔ «هپاتیت حاد و فولمینانت B» ، دکتر مرتضی خطیبیان دربارهٔ «هپاتیت B مزمن» ، دکتر رحیم آقازاده دربارهٔ «ناقلین هپاتیت B» ، دکتر رضا ملک‌زاده دربارهٔ «سیر درمانی هپاتیت B و درمان با اینترفرون» ، دکتر جرج وبستر دربارهٔ «درمان با لامیوودین» ، دکتر قدرت‌الله منتظری دربارهٔ «درمان با لامیوودین در ایران» و دکتر ملک‌زاده دربارهٔ « ژن‌درمانی هپاتیت B» مطالب خود را بیان داشتند.

در پانل‌های کنفرانس، معرفی یک مورد بیمار مبتلا به هپاتیت حاد، معرفی یک مورد بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B ، معرفی یک مورد بیمار مبتلا به هپاتیت بدون علامت B و معرفی یک مورد بیمار مبتلا به هپاتیت ناشناخته ، مورد بحث و بررسی قرار گرفت.

در ادامه بخش‌هایی از مطالب عرضه شده در این کنفرانس را که با ارائه اسلاید و توضیحات تصویری همراه بود می‌آوریم؛ با این توضیح که برخی از مطالب که به صورت خلاصه ارائه شده‌اند انشاالله در شماره‌های آینده مجله به صورت مشروح عرضه خواهند شد.

اپیدمیولوژی هپاتیت B در جهان و ایران

دکتر سیدمؤید علویان

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی امام حسین

هپاتیت B نهمین بیماری شایع عفونی در دنیا است و طبق گزارش WHO پنج درصد تمام مردم دنیا دارای آنتی‌ژن HB (HBs Ag) هستند. تخمین زده می‌شود که این تعداد در سال ۲۰۰۰ از ۴۰۰ میلیون نفر بیشتر باشد. در مناطقی مثل جنوب شرقی آسیا، چین و آفریقا که میزان آلودگی به این بیماری بالا است برآورد می‌شود که بیش از نیمی از جمعیت در طول زندگی خود با این ویروس آلوده شده باشند که بیش از ۸ درصد آنان دچار هپاتیت مزمن هستند. در این مناطق انتقال بیماری هم از طریق عمودی (مادر به فرزند) و هم از طریق افقی (ابتلا از طریق محیط) صورت می‌گیرد. میزان آلودگی در آمریکای شمالی و اروپای غربی کمتر از سایر نقاط دنیا گزارش شده است.

در ایران میزان آلودگی بین ۲/۵ تا ۳/۶ درصد گزارش شده است و گفته می‌شود در حدود ۳۷ درصد از کل جمعیت با ویروس هپاتیت B در تماس بوده‌اند. آلودگی با ویروس هپاتیت B در ایران شایع‌ترین علت بیماری‌های کبدی است و هپاتیت نوع B عامل بیش از ۵۰ درصد از هپاتیت‌های حاد، نزدیک به ۷۰ درصد از هپاتیت‌های مزمن و ۸۰ درصد از سیروزهای کبد و سرطان سلول‌های کبد است.

انتقال از طریق مادر به فرزند (انتقال عمودی) و از طریق خون (انتقال افقی) شایع‌ترین حالت‌های انتقال بیماری در ایران است. راه‌های دیگر انتقال این بیماری عبارتند از: تزریق غیربهداشتی، خدمات دندانپزشکی، حجامت، تماس‌های نزدیک با فرد مبتلا به هپاتیت، تماس‌های جنسی و خالکوبی.

به این ترتیب لازم است افراد زیر از نظر وجود هپاتیت B مورد بررسی قرار گیرند:

۱ – خانواده بیماران مبتلا به هپاتیت B.

۲ – کسانی که بیماری هپاتیت B در فامیل آنان سابقه دارد.

۳ –کسانی که تماس جنسی با فرد ناقل هپاتیت B داشته‌اند.

۴ – کسانی که سوزن آلوده در بدنشان فرو رفته است.

۵ – بیماران مبتلا به هموفیلی.

۶ – بیمارانی که همودیالیز می‌شوند.

۷ – کارکنان واحدهای بهداشتی که با خون و محصولات خونی تماس دارند.

۸ – افرادی که خالکوبی شده‌اند.

۹ – افرادی که بدون علت میزان آنزیم‌های کبدی خونشان بالا رفته است.

۱۰ بیماران با علائم و نشانه‌های هپاتیت

۱۱ – کارکنان مراکزی که با بیماران ناقل بیماری هپاتیت B سر و کار دارند.

هیستوپاتولوژی هپاتیت B

دکتر مسعود ستوده (پاتولوژیست)
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

ویروس هپاتیت B قادر است بافت کبد فرد مبتلا را به صورت حاد یا مزمن تحت تأثیر قرار دهد. تغییرات مورلولوژیک ایجاد شده در بافت کبد بیمار با توجه به مراحل مختلف بیماری و شدت و ضعف آن در طیف وسیعی قرار می‌گیرند که بیشتر غیراختصاصی هستند. سایر عوامل ویروسی مقصر در ایجاد هپاتیت و برخی از داروها نیز می‌توانند تصویری کاملاً مشابه آثار هپاتیت B در کبد بیمار ایجاد کنند ولی تنها تغییری که تقریباً از خصوصیات مورفولوژیک هپاتیت B است به وجود آمدن هپاتوسیت‌هایی با سیتوپلاسم شبیه شیشه مات (Ground glass) در شکل مزمن بیماری است. این حالت با افزایش حجم سلول کبدی و تجمع دانه‌های بسیار ریز صورتی‌رنگ، به صورت یکنواخت در سراسر یا بخش بزرگی از سیتوپلاسم آن مشخص می‌شود که به منظره شیشه مات تشبیه شده است. دلیل این وضعیت تجمع آنتی‌ژن سطحی ویروس و شبکه آندوپلاسمی در سیتوپلاسم سلول است.

هپاتیت حاد

برخلاف آماس حاد در سایر اعضای بدن که مورفولوژی آن با تجمع گلبول‌های سفید چندهسته‌ای و تغییرات عروقی مشخص می‌شود، هپاتیت ویروسی حاد با تجمع لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها و صدمه به سلول‌های پارانشیم کبد همراه است. سلول‌های صدمه دیده به دو شکل اصلی وجود دارند. اول سلول‌های کبدی که کاملاً متورم شده (Ballooned cells) و سیتوپلاسم کمرنگ و گرانولر دارند. دوم سلول‌های کبدی که سیتوپلاسم آنها کاملاً متراکم و قرمزرنگ شده و به اشکال گوناگون با حدود سیتوپلاسمی مقعر و جدا افتاده از سایر سلول‌های پارانشیم کبد مشاهده می‌شوند. این حالت احتمالاً پیش‌زمینه مرگ سلول‌های کبدی به صورت منفرد (Apoptisis) است. این سلول‌ها را به نام Acidophilic و یا Councilman body نیز می‌شناسند. سلول‌هایی که دچار اضمحلال (Apoptosis) می‌شوند معمولاً گرد و متراکم و قرمزرنگ اند و ممکن است ذرات خرد شده یا پیکنوتیک هسته را داشته یا نداشته باشند.

متامورفوز چربی (Steatosis) در هپاتیت حاد مزمن B در تعداد کمی از بیماران و به صورت خفیف دیده می‌شود. به ندرت هپاتوسیت‌های بزرگ چندهسته‌ای ملاحظه می‌شود. در هپاتیت B تغییر اندازه و شکل هسته هپاتوسیت‌ها مشهود است. تخریب ومرگ سلول‌های کبدی به شکل فوق به همراه تکثیر و بازتولید (Regenerasion) سلول‌های سالم باعث به هم ریختن ساختار کلی لوبول کبدی و سطوح سلولی پارانشیم کبد می‌شود. سطح درگیر در کبد ممکن است تمام لوبول را دربرگیرد ولی بیشتر در منطقه III دیده می‌شود. ایستایی صفرا در کانالیکول‌ها و هپاتوسیت‌ها (Cholestasis) معمولاً به صورت خفیف وجود دارد مگر در بیمارانی که تابلوی کلستاز در آنها غالب است که به نام Cholestatic hepatitis شناخته می‌شود.

همراه تمامی تغییرات سلولی فوق ارتشاح پارانشیم کبدی توسط سلول‌های آماسی وجود دارد که بیشتر از نوع لنفوسیت‌های T هستند و به ندرت پلاسماسل و نوتروفیل نیز در آن دیده می‌شود. تعداد و اندازهٔ سلول‌های کوپفر (Kupffer) افزایش می‌یابد و ممکن است در سیتوپلاسم خود ذرات قهوه‌ای رنگ سروئیدی (Ceroid) یا در برخی مواقع آهن داشته باشند. لنفوسیت‌ها در اطراف سلول‌های کبدی (Peripolesis) یا حتی درون آنها (Emperipolesis) وجود دارد.

فضاهای پورت نیز تغییراتی را به صورت ارتشاح سلول‌های آماسی بیشتر شامل لنفوسیت و همچنین تعداد کمتری پلاسماسل، نوتروفیل، ائوزینوفیل و ماکروفاژ نشان می‌دهد. این مجموعه سلول‌های آماسی از حدود فضای پورت به پارانشیم رسوخ می‌کند و حدود فضای پورت را محو می‌کند که در ظاهر با نکروز پیس‌میل (Piecemeal) اشتباه می‌شود. تعداد مقاطع مجاری صفراوی معمولاً طبیعی است و افزایش قابل توجهی را نشان نمی‌دهد. تخریب سلول‌های پوششی مجرای صفراوی در هپاتیت حاد وجود دارد که باعث چندلایه شدن سلول‌های پوششی، واکوئول‌دار شدن سیتوپلاسم و بی‌نظمی در نحوه قرارگیری سلول‌ها می‌شود.

کلیه تغییرات فوق در ابتدای بیماری بیشتر در منطقه III و در زمان اوج‌گیری، در تمام لوبول کبدی مشاهده می‌شود. به تدریج و با بهبود علائم بالینی بیمار، تغییرات کاهش می‌یابد و در اکثر موارد کبد کم کم با بازتولید (Regenerasion) سلول‌های خود به حالت کاملاً طبیعی برمی‌گردد.

هپاتیت حاد به ندرت ممکن است منجر به نارسایی کبد و یا تخریب مزمن آن شود. در نمونه‌های شدیدتر هپاتیت حاد، ممکن است نکروز سلول‌های پارانشیم کبدی وسیع‌تر از حد معمول باشند و منجر به نکروز پل مانند (Breidging nectosis) سلول‌های کبدی بین وریدهای مرکزی و فضاهای پورت (Central Portal) شوند. علت این نکروز التصاقی (Confluent) منطقه III است و با پل‌های بین فضاهای پورت که به دلیل نکروز سلول‌های اطراف فضای پورت پدید می‌آید متفاوت است. بیمارانی که این یافته را در کبد خود داشته باشند بیشتر از سایرین در معرض خطر هپاتیت فولمینانت یا مزمن شدن بیماری هستند. اگرچه بهبود این وضعیت نیز در صورتی که بازتولید (Regeneration) سلول‌های کبدی کامل و کافی باشد کاملاً ممکن است. پل‌های حاصل از مرگ سلول‌های کبدی شامل بافت پیوندی فشرده شده بین سلول‌های کبدی و تعدادی ماکروفاژهای حاوی مواد سروئیدی، سلول‌های آماسی و عروق خونی است. رنگ‌آمیزی برای فیبرهای الاستیک و کلاژن می‌تواند این پل‌های نکروزه را از فیبروز

پل‌مانند هپاتیت مزمن افتراق دهد. در پل‌های نکروزه فیبرهای الاستیک و کلاژن به ندرت یافته می‌شود.

در تعداد کمی از بیماران نکروز یکپارچه از منطقه III فراتر می‌رود و بخشی بزرگ یا تمام پارانشیم را درگیر می‌کند. این شکل هیستولوژیک با وضعیت بالینی بیمار در هپاتیت فولمینانت مطابقت دارد.

در هپاتیت ویروسی B حاد رنگ‌آمیزی ایمونوپراکسیداز برای کشف آنتی‌ژن‌های سطحی و کور (HBs Ag, HBc Ag) کمتر موفقیت‌آمیزند و ممکن است فقط در تعداد کمی از سلول‌ها مثبت شوند. وجود سلول‌های مثبت فراوان یکی از نشانه‌های مزمن شدن ضایعات است.

هپاتیت مزمن

یافته‌های هیستولوژیک هپاتیت مزمن را می‌توان به صورت تغییرات پورتال و پارانشیمال شرح داد. این مجموعه تغییرات با توجه به شدت و طول مدت درگیری کبد طیف وسیعی از یافته‌های هیستولوژیکی را در هپاتیت مزمن سبب می‌شوند.

نظر به این که در حال حاضر طبقه‌بندی قدیمی هپاتیت مزمن به صورت مزمن غیرفعال (Chronic persistent) و مزمن فعال (Chronic active) و مزمن لوبولار (Chronic Lobular) کاربرد خود را از دست داده است، شرح یافته‌های هیستولوژیک در هپاتیت مزمن ویروسی B نیز مانند سایر انواع هپاتیت مزمن از طریق تعیین درجه (grade) و مرحله (stage) تغییرات به صورت شاخص فعالیت هپاتیت (HAI = Hepatitis Activity Index) که در سال ۱۹۹۵ توسط دکتر کمال ایشاک و همکاران بازنگری شده است انجام می‌شود (به جدول ضمیمه مراجعه شود) مورفولوژی تغییرات هپاتیت مزمن ویروسی B در سیستم فوق به شرح زیر است:

اول : درجه شدت بیماری (grade) با بررسی میزان نکروز و التهاب (necroinflammatory process) از چهار جنبه زیر مورد نظر قرار می‌گیرد:

الف) نکروز پیس‌میل یا هپاتیت محل تماس فضای پورت و پارانشیم کبد (Periportal or Periseptal Interface Hepatitis "Piecemeal Necrosis")

فضاها به صورت کانونی (focal) یا ممتد (continuous) هستند که در نتیجه آن هپاتوسیت‌های منطقه درگیر، دچار آسیب و نکروز می‌شوند. شدت این یافته بر اساس جدول درجه‌بندی HAI مشخص می‌شود. دقت در محل برخورد پارانشیم با فضاهای پورت در مقاطع رنگ‌شده با روش تری‌کروم به تشخیص این یافته کمک می‌کند.

شاخص فعال بودن هپاتیت Hepatitis Activity Index (HAI)

درجه‌بندی تعدیل یافته شاخص فعال بودن هپاتیت : نمره‌گیری نکروز و التهاب:

A) هپاتیت اطراف پورت یا اطراف سپتال (نکروز پیس‌میل)

- عدم وجود	۰
- خفیف (کانونی، با گرفتاری اندکی از نواحی پورتال)	۱
- خفیف تا متوسط (کانونی، با گرفتاری اکثر نواحی پورتال)	۲
- متوسط (به صورت پیوسته در کمتر از ۵۰٪ از تیغه‌ها یا رشته‌های سلولی)	۳
- شدید (به صورت پیوسته در بیشتر از ۵۰ ٪ از تیغه‌ها یا رشته‌های سلولی)	۴

B) نکروز التصاقی

- عدم وجود	۰
- نکروز التصاقی کانونی	۱
- نکروز ناحیه ۳ در برخی قسمت‌ها	۲
- نکروز ناحیه ۳ در اکثر قسمت‌ها	۳
- نکروز ناحیه ۳ + مناطقی از نکروز پل‌مانند بین وریدهای مرکزی و فضاهای باب	۴
- نکروز ناحیه ۳ + مناطق متعدد نکروز پل‌مانند بین وریدهای مرکزی و فضاهای باب	۵
نکروز تمام یا چند آسینی	۶

C) نکروز کانونی (نقطه‌ای) لیتیک، آپوپتوزیس و التهاب کانونی

- عدم وجود	۰
- یک کانون یا کمتر در بزرگنمایی ×۱۰	۱
- ۲ تا ۴ کانون در بزرگنمایی ×۱۰	۲
- ۵ تا ۱۰ کانون در بزرگنمایی ×۱۰	۳
بیش از ۱۰ کانون در بزرگنمایی ×۱۰	۴

D) التهاب فضای باب

- عدم وجود	۰
- خفیف، برخی یا همه فضاهای باب	۱
- متوسط، برخی یا همه فضاهای باب	۲
- متوسط تا شدید، همهٔ فضاهای باب	۳
- شدید، همهٔ فضاهای باب	۴

درجه‌بندی تعدیل یافته MAI : تغییرات ساختاری ، فیبروز و سیروز

- عدم وجود فیبروز	۰
- گسترش نکروز به برخی فضاهای باب با یا بدون صفحات کوتاه فیبروز	۱
- گسترش نکروز به اکثر فضاهای باب با یا بدون صفحات کوتاه فیبروز	۲
- گسترش نکروز به اکثر فضاهای باب به همراه مناطقی از نکروز پل‌مانند – باب باب	۳
- گسترش نکروز به فضاهای باب به همراه نکروز پل‌مانند واضح (بابی– بابی و بابی مرکزی)	۴
- نکروز پل‌مانند واضح (مرکزی - بابی و یا بابی - بابی)	۵
- سیروز احتمالی یا قطعی	۶

ب) نکروز التصاقی (Confluent Necrosis)

عبارت است از مرگ گروهی از سلول‌های پارانشیم کبد که در حالت خفیف به صورت دسته‌جاتی از منطقه III لوبول هپاتیک شروع می‌شود و با افزایش شدت ضایعه، نکروز پل‌مانند (Bridging necrosis) در پارانشیم بین فضاهای پورت و وریدهای مرکزی به وجود می‌آورد و در نهایت منجر به نکروز وسیع پارانشیم کبد می‌شود.

ج) نکروز انحلالی کانونی (Focal) یا آماس کانونی یا آپوپتوز (Focal lytic necrosis, apoptosis and focal inflammation)

عبارت است از نکروز تعداد اندکی از هپاتوسیت‌ها که محدود به ناحیه خاصی از پارانشیم کبد نیست و محدودتر از نکروز التصاقی است. علاوه بر این هر تجمع کوچک از سلول‌های آماسی و یا سلول آپوپتوتیک در این درجه‌بندی مورد نظر قرار می‌گیرد. معمولاً متوسط تعداد موارد فوق را در هر میدان دید میکروسکوپی با عدسی ابژکتیو ۱۰× جهت تعیین درجه این یافته مورد استفاده قرار می‌دهند.

د) التهاب فضای باب (Port inflammation)

این یافته که در اکثر قریب به اتفاق هپاتیت‌های مزمن مشترک است با مشاهده سلول‌های آماسی بیشتر از نوع لنفوسیت در فضاهای پورت مشخص می‌شود و با توجه به نسبت فضاهای درگیر و شدت ارتشاح آماسی درجه‌بندی آن انجام می‌شود. پلاسماسل ائوزینوفیل و نوتروفیل ممکن است به ندرت و به تعداد بسیار کم همراه لنفوسیت‌ها مشاهده شود.

دوم : درجه پیشرفت بیماری (Stage) با شدت فیبروز در فضاهای پورت با یا بدون ایجاد پل‌های ارتباطی بین فضاهای پورت و وریدهای مرکزی (Porto-central bridges) و همچنین ایجاد یا عدم ایجاد ندول‌های رژنراتیو (Rengenerative nodules) تعیین می‌شود. برای مشاهده بهتر این موارد استفاده از رنگ‌های اختصاصی برای نمایش کلاژن نوع ۱ و کلان نوع ۳ ضروری است. به این منظور، معمولاً بررسی هیستوپاتولوژی کبد حداقل با استفاده از لام‌های رنگ‌شده به طریق معمولی (هماتوکسیلین و ائوزین) به همراه رنگ‌های اختصاصی تری‌کروم برای کلاژن نوع ۱ و رتیکولین برای کلاژن نوع ۳ انجام می‌شود.

لازم به ذکر است که کلیه یافته‌های فوق ممکن است در درجات و مراحل مختلف یکدیگر را همراهی کنند و شدت هر یک از یافته‌ها به صورت مستقل قابل بررسی است و ارتباطی با شدت سایر یافته‌ها ندارد.

در مراحل اولیه بیماری مزمن و در حال فعالیت که HBV-DNA و HBe Ag در سرم بیمار وجود دارد معمولاً هیستوپاتولوژی کبد بیمار فعالیت آماسی و نکروزی قابل توجهی را هم در فضاهای پورت و هم در پارانشیم نشان می‌دهد. در این وضعیت هپاتوسیت‌ها حاوی HBs Ag هستند که با رنگ‌آمیزی ایمونوپراکسیداز قابل نمایش است. با استفاده از این روش بیشترین رنگ‌پذیری در هپاتوسیت‌های دارای سیتوپلاسم شبیه شیشه مات (Ground glass) وجود دارد که به صورت تکی در سراسر پارانشیم پراکنده هستند. در سایر سلول‌هایی که تغییرات سیتوپلاسمی فوق را نیز نشان نمی‌دهند HBs Ag ممکن است به صورت غشایی یا زیرغشایی نشان داده شود. حالت شیشه مات در هپاتوسیت‌ها غیر از هپاتیت مزمن نوع B به ندرت در واکنش‌های دارویی که منجر به افزایش شبکه آندوپلاسمی سلول می‌شوند، مسمومیت با سیانامید (Cyanamide) بیماری لافورا (Lafora s disease) و بیماری ذخیره‌ای فیبرینوژن (Fibrinogen storage disease) ، مشاهده می‌شود اما سایر یافته‌های هیستولوژیکی کبد در این بیماری‌ها معمولاً با هپاتیت B مزمن متفاوت است. رنگ‌آمیزی آنتی‌ژن سطحی (HBsAg) نیز هرگونه احتمال اشتباه را منتفی می‌سازد. وجود HBcAg در هسته هپاتوسیت‌ها (و زمانی که فعالیت تکثیری سلول زیاد باشد در سیتوپلاسم نیز) با استفاده از روش ایمونوپراکسیداز قابل نمایش است. هسته هپاتوسیت‌هایی که دارای مقادیر قابل توجه HBsAg باشند به صورت رنگ‌پریده و صورتی‌رنگ (Sanded) مشاهده می‌شود. همانند این حالت در هپاتیت ویروسی D نیز قابل مشاهده است.

با رنگ‌آمیزی کروموتروپ آنیلین بلو، هسته و سیتوپلاسم سلول‌هایی که واجد HBsAg باشند به صورت ارغوانی رنگ مشاهده می‌شوند. HBsAg نیز با روش ایمونوپراکسیداز قابل رنگ‌آمیزی است. در صورتی که هپاتیت B بهبود یابد کماکان و تا مدت‌های زیاد تعداد کمی آماس در بافت کبد و بخصوص در فضاهای پورت باقی خواهد ماند. از سوی دیگر ممکن است بیماری با فعالیت آماسی نکروزی شدید یا خفیف در کبد در مدت زمان طولانی باعث وسعت فیبروز و در نهایت منجر به سیروز کامل شود.

سلول‌های کبدی در عفونت مزمن با ویروس هپاتیت B تغییرات شدیدی را در اندازه و شکل هسته هپاتوسیت‌ها نسبت به یکدیگر نشان می‌دهند. لنفوسیت‌هایی که در جوار هپاتوسیت‌ها قرار دارند بیشتر از نوع سلول‌های T سیتوتوکسیک (+CD8) هستند و در صورتی که لنفوسیت‌های موجود در فضاهای پورت بیشتر (+CD4)، لنفوسیت‌های B و سلول‌های دندرتیک (Dendritic) هستند.

مجاری صفراوی موجود در فضاهای پورت در هپاتیت ویروسی مزمن B معمولاً تغییر مهمی را نشان نمی‌دهند. اگرچه به ندرت صدماتی مانند حباب‌دار شدن سیتوپلاسم یا تورم آن مشاهده می‌شود.

به طور خلاصه می‌توان گفت که تغییرات هیستولوژیکی کبد در بیماری هپاتیت B تقریباً غیراختصاصی است و جهت تشخیص بیماری می‌بایست با سایر یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی تفسیر شوند. از سوی دیگر دامنه تغییرات وسیع است و به شدت و مرحله بیماری و چگونگی واکنش ایمنی بدن فرد مبتلا و بسیاری عوامل دیگر از جمله وجود عفونت‌های ویروسی همراه، بخصوص ویروس هپاتیت D بستگی دارد.

استفاده از روش‌های هیستوشیمی و ایمونوهیستوشیمی برای رنگ‌آمیزی بافت پیوندی و آنتی‌ژن‌های ویروسی در کشف تغییرات و تعیین اتیولوژی هپاتیت بسیار مؤثر است و اقدام به آن توصیه می‌شود.

References:

1-Liver biopsy interpretation scheuer, lefkositch volume 31 in magor problems in pathology W.B. Saunders company, 5th edition, 1994

2 – Kamal Ishak: Histological grading and staging of chronic hepatitis. Journal of Hepatology 1991; 22: 696-600

هپاتیت مزمن B

دکتر مرتضی خطیبیان

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

از ۱۹۶۵ که دکتر بلوبرگ به صورت تصادفی هپاتیت B را کشف کرد تاکنون پیشرفت زیادی در مورد شناخت این ویروس صورت گرفته است. در حال حاضر هپاتیت B بزرگترین مسبب بیماری مزمن کبدی، نارسایی کبد و سرطان اولیه کبد در تمام جهان و همچنین در ایران است. خلاصه‌ای از سیر بیماری به شرح زیر است:

هپاتیت حاد:

این بیماری در بالغان در ۹۰ درصد موارد به صورت حاد ایجاد می‌شود و در ۱۰ درصد بقیه ایجاد بیماری مزمن می‌کند. در کودکان برعکس این حالت است و فقط در ۱۰ درصد کودکان هپاتیت به صورت حاد بروز می‌کند و در ۹۰ درصد بقیه به صورت مزمن در خون کودکان باقی‌می‌ماند و در زمانی که سیستم ایمنی کودک کامل می‌شود و در صدد دفع ویروس برمی‌آید التهاب و بیماری مزمن کبدی بروز می‌کند.

هپاتیت فولمینانت :

امکان بروز هپاتیت فولمینانت در یک درصد بیماران وجود دارد و در حقیقت هپاتیت B شایع‌ترین علت هپاتیت فولمینانت است که بین هفته دوم تا هشتم اتفاق می‌افتد و بیمار با آنزیم‌های کبدی بالا، ایکتر و اختلال انعقادی و در نهایت با حالت اغما و انسفالوپاتی کبدی مواجه می‌شود. در ۳۰ درصد این افراد هپاتیت D به صورت Superinfection با هپاتیت B ایجاد هپاتیت فولمینانت می‌کند. در ۲۰ تا ۴۰ درصد این افراد مارکرهای ویروسی هپاتیت B منفی است و فقط ممکن است HBV DNA مثبت باشد.

هپاتیت مزمن B :

معمولاً بدون علامت است که در ۵۰ درصد موارد اولین مراجعهٔ بیماران همراه با علائم پیشرفته بیماری نظیر آسیت، خونریزی از واریس و یا طحال بزرگ است و هیچ گونه سابقه‌ای از بیماری قبلی و یا یرقان نمی‌دهند. این گونه بیماران اغلب ویروسی را در کودکی گرفته‌اند و به علت ضعف سیستم ایمنی، ویروس را تحمل کرده‌اند و سپس در بزرگسالی که سیستم ایمنی قصد از بین بردن ویروس را دارد در صورتی که نتواند ویروس را کاملاً از بین ببرد، دچار حالت مزمن بیماری می‌شوند. در این حالت، سیر بیماری بدون علامت است و تا ایجاد عوارض نارسایی کبدی و یا هیپرتانسیون پورت پیشرفت می‌کند.

تشخیص بیماری بعضاً به صورت اتفاقی و در حین آزمایش‌هایی است که به دلایل دیگر انجام گرفته.

انتقال ویروس :

در کشورهای شرقی انتقال ویروس در ۵۰ درصد موارد به صورت عمودی (از مادر به فرزند) است و از طریق افقی (انتقال دیگر از کودک به کودک، تزریق خون، آلودگی سوزن در معتادان، خال‌کوبی و ...) نیز انتقال صورت می‌گیرد. در کشورهای غربی بیشترین علت انتقال از طریق تماس جنسی است. در نهایت در ۳۰ درصد افراد طریق انتقال مشخص نمی‌شود.

روش‌های تشخیص :

نوع معمول هپاتیت B (Wild type) است که بیشتر در کشورهای غربی شیوع دارد. در این حالت آنتی‌ژن سطحی HBsAg مثبت است و آنتی‌بادی بر ضد هسته یا Core یعنی (HBcAb) و نیز HBeAg مثبت است. به وسیله PCR می‌توان HBV DNA را در سرم اندازه‌گیری کرد. به ندرت ممکن است تیترهای پایینی از HBeAb و HBsAb در این افراد پیدا کرد.

به علت مقاومتی که این ویروس طی قرن‌ها در مقابل سیستم ایمنی بدن انسان داشته، تغییراتی در Core و آنتی‌ژن سطحی S ایجاد کرده که موجب ظهور اشکال جدیدی از ویروس شده است که سیستم ایمنی قادر به شناسایی و از بین بردن آنها نیست. به این ترتیب می‌توان هپاتیت مزمن را بدون یافتن HBsAg و یا HBeAg و یا HBeAb در سرم افراد و فقط با اندازه‌گیری HBV DNA در سرم و یا کبد این بیماران مشخص کرد.

سابقاً تصور می‌شد که انواع موتان، نظیر Precore، موتاسیون بیشتر ایجاد هپاتیت فولمینانت می‌کند و به درمان پاسخ مناسب نمی‌دهند اما به تازگی با درمان اینترفرون و آنالوگ‌های نوکلئوتیدی به طورمؤثر این افراد را تحت درمان قرار داده‌اند.

در برخی افراد تیتر HBsAg در سرم پائین است و قابل اندازه‌گیری نیست. جهت جلوگیری از انتقال ویروس به دیگران و جلوگیری از اشتباه

تشخیصی بایستی به موارد زیر که امکان آلودگی به ویروس علی‌رغم پائین بودن تیتر HBsAg وجود دارد توجه شود:

افرادی با HBcAb مثبت و یا فرآورده‌های خونی که HBcAb مثبت هستند.

افرادی که هپاتیت فولمینانت دارند و بیمارانی که HCC دارند و در بیوپسی کبد HBV DNA را می‌توان یافت و بیمارانی که تحت کموتراپی قرار دارند و نیز کسانی که سیروز Cryptogenice دارند.

برخورد طبی با بیماران مبتلا به ویروس هپاتیت B

۱ – ناقلین سالم هپاتیت B که معمولاً آنتی‌ژن سطحی و آنتی‌بادی ضد Core و eAb^+ هستند. در این بیماران بیوپسی کبد لزومی ندارد. آزمایش‌های آنزیم‌های کبدی، αFP و سونوگرافی باید با پی‌گیری طولانی مدت هر ۶ ماه یک بار انجام شوند. در صورتی که علائم تومور کبدی پیدا شد، زمانی که تومور کوچک است تزریق اتانول داخل آن و در صورت امکان عمل جراحی برداشتن لب کبد و یا ترانسپلانت کبد می‌تواند مؤثر باشد.

۲ – در هپاتیت مزمن، بیوپسی کبد برای پی بردن به شدت ضایعهٔ کبدی انجام می‌شود. میزان التهاب و نکروز در فضای پورت، خارج فضای پورت و بین لوبول‌های کبدی (Hepatitis Achility Index) از این راه مشخص می‌شود.

درمان بیماران با اینترفرون و یا لامیوودین که آنالوگ نوکلئوتیدی است شروع می‌شود. اینترفرون در اغلب بیماران به خوبی تحمل می‌شود و با از بین بردن سلول‌های آلوده و همچنین اثر ضد فیبروز می‌تواند وضعیت کبد را بهبود بخشد و حتی در سیروز Child A نیز مؤثر واقع شود. در کوتاه‌مدت تا ۴۰ درصد کسانی که با اینترفرون درمان می‌شوند HBV DNA را درسرم از دست می‌دهند (به تازگی در پیگیری ۲۰ ساله در کشورهای غربی این میزان تا ۸۰ درصد منفی شدن ویروس در سرم این افراد گزارش شده است).

۳ - افرادی که HBsAg منفی دارند به دو دسته تقسیم می‌شوند: افرادی که ناقلین سالم هستند (که باید پیگیری شوند) و افرادی که بیماری مزمن دارند که درمان آنها نظیر گروه دوم است.

ویرولوژی و مولکولاربیولوژی هپاتیت B

دکتر شاهین مرآت

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

ویروس HBV از خانوادهٔ Hepadnavirus و یک ویروس DNA است. در سرم بیماران مبتلا به هپاتیت B ، ۳ نوع جسم ویروسی را می‌توان با میکروسکوپ الکترونی مشاهده کرد:

جسم اصلی که به نام Dane Particle شناخته می‌شود یک جسم کروی به قطر ۴۲ nm است که شامل DNA کامل ویروس است و توانائی انتقال بیماری را دارد. نوع دیگر اجسام کروی با قطری در حدود ۲۰nm و نوع سوم اجسام ریسمانی شکل با قطر ۲۰nm و طول متغیر (گاه تا ۲۰۰nm) هستند. اجسام نوع دوم و سوم از HBsAg و برخی چربی‌های با منشأ میزبان تشکیل می‌شوند و به علت نداشتن DNA ویروسی طبعاً عفونی نیستند. این اجسام از نظر تعداد ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر ویروس کامل در خون دیده می‌شوند و غلظت HBsAg در خون گاه به ۵۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌رسد.

ژنوم ویروس هپاتیت B شامل یک رشته DNA دایره‌ای شکل است که قسمتی از آن دو رشته‌ای بوده و بقیه آن تک‌رشته‌ای است که رشتهٔ منفی DNA کامل می‌باشد. ژنوم ویروس شامل ۴ قسمت قابل خواندن Open Reading Frame (ORF) است که تا حدودی هم‌پوشانی دارند. چهار قسمت مذکور کدهای پروتئین‌های مختلف ویروسی را در بر دارند.

۱ – قسمت مربوط به پروتئین‌های غشا (PreS/s)

۲ – قسمت مربوط به پروتئین‌های هسته (Precore/Core)

۳ – قسمت مربوط به آنزیم پولیمراز (Polymerase)

۴ – قسمت X که پروتئین‌هایی را می‌سازد که عملکرد مشخصی برای آنها ثابت نشده است.

ساختمان ویروس:

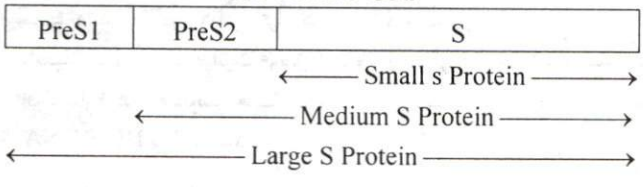
ویروس کامل یا Dane Particle شامل دو قسمت است:

۱ – غشا که از پروتئین‌های ویروسی و چربی‌های با منشأ میزبان تشکیل شده است. پروتئین ویروسی موجود در غشا از نظر سرولوژیکی به نام HBsAg یا آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B شناخته می‌شود.

۲ – قسمت هسته که شامل پروتئین‌های نوکلئوکپسید، DNA ویروس و آنزیم پلیمراز ویروس است. قسمت عمده پروتئین‌های نوکلئوکپسید را پروتئین Core تشکیل می‌دهد که از نظر سرولوژیکی به عنوان HBcAg شناخته می‌شود.

شکل ۱

The PreS/S ORF



قسمت Pre S/S:

این قسمت شامل سه ناحیه برای شروع کپی mRNA است لذا سه نوع پروتئین مختلف تولید می‌کند که قسمت انتهایی آنها مشترک است (شکل ۱). تمام این پروتئین‌ها از نظر سرولوژیک آنتی‌ژن HBs را تشکیل می‌دهند و در غشاء ویروسی به کار می‌روند. نوع L بیشتر در ویروس کامل (Dane particle) دیده می‌شود، اما انواع S و M در کلیه

اجسام ویروسی وجود دارد. بروز آنتی‌ژن‌های Pre S1 (نوع L) در سرم با فاز فعال تکثیر ویروسی همزمانی دارد.

به نظر می‌رسد پروتئین L در اتصال ویروس بـه سـلول‌های کبـدی نقش داشته باشد.

در قسمت PreS/S ناحیه‌ای وجود دارد که به کورتیکوئیدها حساس است و موجب افزایش تکثیر DNA در حضور کورتون‌هـا می‌شـود. ایـن یافته افزایش تکثیر HBV را که هنگام دادن کورتون به بیمـاران مزمـن هپاتیت B دیده می‌شود تا حدی توجیه می‌کند.

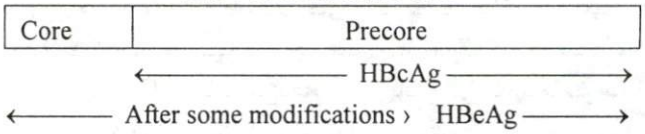
HBsAg به چند زیرگروه آنتی‌ژنیک تقسیم می‌شود کـه گـروه «a» در تمام انواع HBsAg دیده می‌شود و آنتی‌بادی علیه آن محافظت‌کننده است. زیرگروه‌های دیگر d/y و r/w هستند. ایـن زیـرگـروه‌ها در شـدت بیمـاری یـا مزمـن شـدن آن تـأثیری ندارنـد ولـی از نظـر بررسـی‌های اپیدمیولوژیک کمک‌کننده می‌باشند.

قسمت Precore/Core :

این قسمت شامل دو ناحیه برای شروع کپی mRNA است که یکـی به نام Core و دیگـری بـه نـام Precore شـناخته می‌شـود (شـکل ۲). پروتئین ساخته شده در ناحیه Core پروتئینی است که در نوکلئوکپسید به کار می‌رود و HBcAg را ایجـاد می‌کنـد. پروتئیـن سـاخته شـده در ناحیه Precore بعد از تغییراتی به صورت محلول در سرم دیده می‌شـود و از نظر سرولوژیک HBeAg را تشکیل می‌دهد.

شکل ۲

The Precore/Core ORF



قسمت Polymerase:

این قسمت با قسمت Core و قسمت X همپوشانی دارد و منجر بـه سـاخته شـدن پولیمـراز ویروسـی می‌شـود کـه هـم یـک Reverse transcriptase است (یعنی قادر است از روی RNA ، DNA بسـازد) و هم یک DNA Polymerase (یعنی قادر است از روی یک رشته DNA رشته DNA دیگری بسازد)

قسمت X:

این قسمت برای تکثیر ویروس الزامی نیست، اما برای ایجاد عفونـت لازم است. به نظر می‌رسد قدرت فعال‌سازی بسیاری از Oncogene های سلولی و حتی ویروس‌های دیگر از قبیل HIV را داشته باشـد. پروتئیـن حاصل از این قسمت به نام پروتئین HBx شـناخته می‌شـود و بـه نظـر می‌رسد در سرطانزایی ویروس HBV نقش داشته باشد.

چرخه تکثیر ویروس

چرخه با اتصال ویروس به جدار سلول کبدی شروع می‌شود. به نظـر می‌رسد در این اتصال نوع L آنتی‌ژن HBs (Pre-S1) نقش داشته باشد. غشاء ویروس در سیتوپلاسم سلول کبدی جدا می‌شـود و ژنـوم ویـروس وارد هسته سلول می‌گردد.

درون هسته سلول کبدی، سنتز رشته مثبت DNA ویـروس کـامل می‌شود و DNA ویروس که فقط قسمتی از آن دو رشـته‌ای بـود، تمامـاً دورشته‌ای می‌شـود. ایـن شـکل از DNA ویروسـی بـه نـام ccc-DNA (Covalently closed circular) شـناخته می‌شـود. از روی ایـن ccc-DNA پروتئین‌هـای لازم بـرای ایجـاد یـک نوکلئوکپسـید جدیـد ساخته می‌شوند. ccc-DNA عمر طولانی دارد و نسـبت بـه درمان‌هـای ویروسی نیز بسیار مقاوم است.

نوکلئوکپسید جدید می‌تواند مجدداً وارد هسته سلول شود و چرخـه تکثیر را ادامه دهد، یا آن که پس از تولید غشاء به صورت یـک ویـروس کامل از سطح سلول کبد ترشح شود.

در حیـن تکثـیر ویـروس در هسـته، امکـان دارد قسـمتی از DNA ویروس وارد ژنوم سلول کبدی شود. این پدیده تقریباً در تمـام مـواردی که منجر به سرطان کبد می‌شوند دیده شده است.

انواع موتانت:

موتاسیون در ویروس HBV می‌تواند در قسـمت‌های مختلـف ژنـوم اتفاق بیفتد. در اینجا به چند تا از مهمترین آنها اشاره می‌شود.

موتاسیون در قسمت Precore:

وقوع موتاسیون در این قسـمت بـاعث می‌شـود کـه آنتـی‌ژن HBe توسط ویروس تولید نشود. وجود آنتی‌ژن HBe در سرم معمولاً دلیل بـر فعال بودن تکثیر ویروسی است و وجود یا عدم آن در تصمیـم‌گـیری بـه درمان بیمار مؤثر می‌باشد. در این نوع موتاسیون بـا وجـود فعـال بـودن تکثیر ویروس و وجـود HBV DNA در سـرم آنتـی‌ژن HBe در سـرم دیده نمی‌شود. عفونت با ویروس موتانت Precore معمولاً شدیدتر اسـت و کمتر تمایل به مزمـن شـدن دارد. تصـور می‌شـود HBeAg در ایجـاد بی‌تفاوتی یا تحمل ایمنی در میزبان نقش داشته باشد.

موتاسیون در قسمت Pre.S/S:

واکسن‌های موجود هپاتیت B منجر به ایجـاد آنتی‌بـادی علیـه زیـر گروه "a" در آنتی‌ژن HBs می‌شوند. در صورتـی کـه در ایـن قسـمت از ژنوم ویروس موتاسیون ایجاد شود آنگاه HBsAg ایجاد شده دارای گروه "a" نخواهد بود، لذا واکسیناسیون انجـام شـده در پیشـگیری از عفونـت حاصل از ویروس مؤثر واقع نخواهد شد. خوشبختانه ویروس‌های موتـانت مقاوم به واکسیناسیون چندان شایع نیستند.

موتاسیون در قسمت Polymerase:

از میان موتاسیون‌های مختلف ساختمان پولیمراز ویروس هپاتیت B شاید مهمترین آنها موتاسیون در قسمت YMDD باشد که در نتیجه موتاسیون به YVDD یا YIDD تبدیل می‌شود. اهمیت این موتاسیون در پاسخ درمانی به آنالوگ‌های نوکلئوسید مانند لامیوودین است. با وقوع این موتاسیون پاسخ‌درمانی به لامیوودین کاهش چشمگیری پیدا می‌کند. متاسفانه به نظر می‌رسد که درمان با لامیوودین ایجاد این موتاسیون را تسهیل می‌کند، به طوری که پس از یک سال درمان با لامیوودین در ۱۶ تا ۳۲ درصد از بیماران نشانه‌هایی از موتاسیون در ناحیه YMDD پولیمراز دیده می‌شود.

References:

1- Miller RH, Kaneko S, Chung CT, Girones R, Purcell RH. Compact organization of the hepatitis B virus genome. Hepatology 1989;9:322-327

2 – Sato S, et al. Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. Ann Intern Med 1995; 122:241.

3 – Viral Hepatitis. In: Clinical Teaching Project. American Gastroenterological Associations, 1998.

4 – Edward C. Doo, T. Jake Liang. The Hepatitis Viruses. In: Eugene R.Schiff, Michael F. Sorrell, Willis C. Maddrey (eds) Diseases of the liver, 8th Edition. Lippincott Willians & Wilkins 1999.

5 – Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Recent advaces in the molecular biology of hepatitis B virus. Baillieres Clin Gastroenterol 1996 Jul;10(2):207-25

6 – Arshad H. Malik, William M. Lee. Chronic Hepatitis B Virus Infection: Treatment Strategies for the Next Millennium. Ann Intern Med. 2000;132:723-731

پاتوفیزیولوژی هپاتیت B در انسان

دکتر جرج وبستر

دانشگاه لندن - انگلستان

سؤال اصلی در پاتوژنز عوامل دخیل در میزان پاک شدن ویروس از سرم یا ماندگاری آن این است که چرا هپاتیت حاد همراه زردی تقریباً همیشه منجر به پاک شدن ویروس از سرم می‌شود. در مشاهدات بالینی دیده می‌شود که عفونت در زمان نوزادی در ۹۵ درصد موارد منجر به آلودگی مزمن نوزاد می‌شود. در این گونه موارد هپاتیت حاد همراه با زردی تقریباً نادر است. اما در بزرگسالان عکس این حالت رخ می‌دهد. اکثر بیماران بزرگسال که بیماری در آنها سیر مزمن پیدا می‌کند دورهٔ حاد مشخصی از بیماری نداشته‌اند. در افراد دچار کاهش عملکرد سیستم ایمنی بدن احتمال مزمن شدن بیماری بیشتر است. برعکس در بیماران دچار نقص ایمنی اگر عامل کاهش ایمنی برداشته شود (با قطع درمان با استروئیدها) معمولاً HBeAg از سرم پاک می‌شود. حتی گاهی HBsAg هم منفی می‌گردد. هپاتیت حاد همراه با زردی در اکثر مواقع با پاک شدن سرم و منفی شدن آنتی‌ژن سرمی همراه است. در این بیماران سطح بالائی از ویروس و آنتی‌ژن e دیده می‌شود. علی‌رغم این موضوع آسیب کبدی خیلی کم است. این موضوع بیانگر واقعیتی است که اگرچه ویروس نسبت به سلول‌های کبدی تمایل دارد (هپاتوتروپیک) ولی عامل آسیب به این سلول‌ها نیست (هپاتوتوکسیک) و ویروس به طور مستقیم باعث آسیب به سلول‌های کبدی نمی‌شود بلکه پاسخ ایمنی بیمار است که باعث صدمات کبدی می‌شود. سیستم ایمنی به دو دسته ایمنی سرشتی و انطباقی (اینپتیو و ادپتیو) تقسیم می‌شود . نوع اول که اولین مرحله پاسخ ایمنی است اختصاصی نیست و شامل سلول‌های N.R.C. ، ماکروفاژها و موادی از قبیل اینترفرون و کمپلمان است. در این مرحله کنترل آلودگی با ویروس از یک مکانیسم ازبین‌برنده سلول برخوردار است. (سلول آلوده به ویروس کشته می‌شود). نوع دوم پاسخ ایمنی اختصاصی است و علیه آنتی‌ژن ویروس در آن سلول‌های CD3 و CD4 و بتا دخالت دارند. وجود آنتی‌ژن‌های C و S در پاک شدن ویروس‌های داخل سرمی دارای نقش است ولی در پاک شدن سلول‌های آلوده نقشی خاصی ندارد.

سطح کمپلکس Ag-Ab در عوارض خارج کبدی نقش دارد (پلی آرتریت ندوزا، گلومرولونفریت) نقش آنتی‌کور و آنتی e خیلی مشخص نیست. حال پاسخ سلول‌های CD4 کمک‌کننده یا پاسخ محدود به HLA class2 را شرح می‌دهیم. در این حالت قسمت‌های خاصی از آنتی‌ژن هپاتیت B توسط سلول‌های ارائه دهنده در کنار مولکول HLA class2 بارز می‌شوند. در هپاتیت حاد، CD4 کمک‌کننده به آنتی‌ژن‌های Core و e پاسخ می‌دهند. این پاسخ در موارد مزمن به راحتی قابل تشخیص نیست. این سلول‌ها طی دو مکانیزم اصلی به سلول‌های CD4 در از بین بردن سلول‌ها و به سلول‌های بتا در ترشح آنتی‌بادی کمک می‌کنند. در پاسخ محدود به HLA class1 ۸ یا ۹ قسمت از آنتی‌ژن بتا به وسیله مولکول‌های HLAclass1 در سطح سلول کبدی آشکار می‌شود.

در تعیین میزان پاسخ به درمان با اینترفرون سطح ALT بسیار تعیین‌کننده است. سطح عادی ALT پیش‌آگهی را بد می‌کند. بیماران با ALT بیش از ۵ برابر طبیعی، پاسخ درمانی مناسبی در مقابل لامیوودین دارند.

اینترفرون احتمالاً با تشدید کردن میزان بروز مولکول‌های HLA class1 در سطح سلول‌های کبدی یک اثر مستقیم ضد ویروسی دارد.

از طرفی درمان با لامیوودین باعث تشدید پاسخ‌های اختصاصی سلول‌های CD8 و CD4 به HBV می‌شود.

نکته آخر این که تجویز کوتاه مدت استروئید باعث بالا رفتن سطح آنزیم ALT می‌شود و در نتیجه احتمالاً باعث بهبود پاسخ به درمان با لامیوودین و اینترفرون خواهد شد.

مقایسه ثمربخشی تجویز لامیوودین به تنهایی و یا همراه با اینترفرون در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن مقاوم به درمان با اینترفرون

دکتر قدرت‌الله منتظری
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

اینترفرون به عنوان یک Immunomodulator در بیماران هپاتیت مزمن B به کار می‌رود ولی در ایران به دلیل انتقال بیماری در زمان کودکی و یا در حین تولد و همچنین به علت وجود Prefore mutant جواب به درمان در نزدیک به ۳۰ درصد موارد است. در مورد بیمارانی که به درمان با اینترفرون پاسخ نمی‌دهند می‌توان از یک داروی ضدویروس مثل لامیوودین به تنهائی و یا همراه با اینترفرون استفاده کرد. در مورد این که کدام یک از دو شیوهٔ فوق ثمربخش‌ترند تحقیقی انجام شد که نتیجه آن به شرح زیر است:

روش:

۴۳ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B که قبلاً یک دورهٔ کامل اینترفرون را بدون دریافت پاسخ مناسب دریافت کرده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول ۲۵ نفر به مدت ۹ ماه روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم لامیوودین مصرف کردند. در گروه دوم ۱۸ نفر به مدت ۹ ماه روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم لامیوودین همراه با ۱۰ – ۵ میلیون واحد اینترفرون ($\alpha 2$) سه بار در هفته به مدت ۶ ماه دریافت کردند.

بعد از درمان تمام بیماران مورد ارزیابی قرار گرفتند و نتیجه این که در گروه اول، DNA سرم ۱۳ نفر از ۲۵ نفر (۵۲٪) منفی شد (P=0.0003)، HBeAg ۸ نفر از ۱۱ نفر منفی شد (P=0.008)، در یک نفر HBsAg منفی شد، میانگین AST از ۶۱/۲±۵۸/۹۱ U/L قبل از درمان به ۲۶/۹۲±۱۱/۷۲ بعد از درمان کاهش یافت (P=0.01). میانگین ALT از ۸۸/۴۴±۸۵/۱۷ قبل از درمان به ۳۱/۲±۱۷/۶۱ بعد از درمان کاهش یافت (P=0.006). میزان آسیب بافت کبد از ۱۳/۶۲±۱۹/۷۳ قبل از درمان به ۸/۱۵±۳/۲۹ تقلیل یافت.

در گروه دوم، DNA سرم ۸ نفر از ۱۸ نفر (۴۴/۴۱ ٪) بعد از درمان منفی شد (P=0.008)، HBeAg ۳ نفر از ۸ نفر بعد از درمان منفی شد (P=0.62)، در یک نفر HBsAg منفی شد و میانگین AST از ۶۷/۲۹±۵۳/۰۷ U/L قبل از درمان به ۲۶/۸۸±۲۵/۸ بعد از درمان تقلیل یافت. معدل میانگین ALT از ۹۸/۲±۷۵/۹۲ U/L قبل از درمان به ۲۸/۰۶±۲۱/۵۳ U/L بعد از درمان تقلیل یافت (P=0.006).

میزان آسیب کبد از ۸±۳/۶۳ قبل از درمان به ۸/۴۵±۳/۱۰ بعد از درمان افزایش یافت.

نتایج نشانگر این است که استفاده از لامیوودین به تنهائی در بیماران هپاتیت نوع B مقاوم به درمان با اینترفرون در مقایسه با استفاده از آن همراه با اینترفرون برتری دارد. اضافه کردن اینترفرون به رژیم درمانی در این گونه موارد موجب افزایش هزینه و عوارض جانبی نیز خواهد بود. -

ناقلین هپاتیت B

دکتر رحیم آقازاده
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

طبق آمار سازمان بهداشت جهانی و با اشاره به این که یک سوم افراد بشر در طول عمر خود یک بار به ویروس هپاتیت B آلوده می‌شوند. عده کمی از این افراد در درازمدت خود به خود از عفونت پاک می‌شوند (۱۰٪) و عده‌ای هپاتیت مزمن پیدا می‌کنند. این هپاتیت با یا بدون علامت به طرف سیروز سیر می‌کند و عده‌ای هپاتوسلولار کارسینوما خواهند گرفت. علت این اختلاف فاحش در سرنوشت بیماران، تفاوت در پاسخ ایمنی بدن آنها است. اگر سیستم ایمنی قاطع برخورد کند به دنبال یک هپاتیت حاد ۹۰٪ بدن از ویروس پاک خواهد شد (کلیرنس). ولی در ۵ تا ۸ درصد افراد بالغی که به ویروس مبتلا می‌شوند سیستم ایمنی توانایی حذف کامل ویروس از بدن را ندارد و اینها هپاتیت مزمن با و یا بدون علامت پیدا خواهند کرد.

عفونت مزمن ویروس هپاتیت B در بالغان شامل دو فاز است: Replicative که با بیماری فعال کبدی مثبت بودن HBeAg و HBV-DNA و افزایش ALT سرم مشخص می‌شود. ویروس در حال تکثیر بوده، فرد قویا مسری است. بیماری در این فاز عمدتاً پیشرونده است و اگر درمان نشود به بیماری مزمن کبدی تبدیل خواهد شد. فاز دوم Non Rplicative است که معمولاً پس از فاز اول پیش‌می‌آید. در اینجا ویروس تکثیر نمی‌شود. ALT طبیعی و HBV-DNA نیز منفی است. به علت التقاط DNA ویروس با DNA هسته سلول HBsAg مثبت باقی‌می‌ماند و در درازمدت پتانسیل بدخیم شدن سلول‌های کبدی وجود خواهد داشت.

در کسانی که عفونت را قبل از تولد کسب کرده‌اند فاز دیگری وجود دارد به نام Immunotolerance که در آن ویروس در حال تکثیر است (Replicative) ، HBV-DNA با تیتر بالایی مثبت است ولی ALT طبیعی است و التهاب در کبد نیست یا خیلی خفیف است.

مکانیسم دقیق تولرانس ایمنی شناخته نشده اما به نظر می‌رسد در دوران حاملگی HBsAg مادر مبتلا که از جفت عبور کرده است باعث می‌شود که Helper-T-cell نسبت به آن تولرانس ایمونولوژیک پیدا کند. در این مورد سطح تکثیر ویروس بالا است. این فاز معمولاً ۱۰ تا ۳۰ سال طول می‌کشد و در این مدت فقط ۱۰ درصد پاک شدن از عفونت (کلیرنس) خودبه‌خودی HBV خواهیم داشت. بقیه سالی ۱۰ تا ۲۰ درصد Seroconversion پیدا می‌کنند. یعنی HBeAg منفی و HBeAb مثبت می‌شود. در هنگام Seroconversion افزایش در ALT داریم؛ که به علت لیز سلولی است که با مکانیسم ایمنی ایجاد می‌شود. این حمله التهابی اغلب بدون علامت است و با تکرار آن علی‌رغم فاز nonrepicative بودن ویروس، فرد به طرف بیماری مزمن کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما می‌رود. کلاً ۴۰ درصد نوزادان مبتلا پس از ۱۰ تا ۵۰ سال به سیروز و یا هپاتوسلولار کارسینوما مبتلا خواهند شد. باید توجه داشت در افراد ایمیون تولرانت ویروس با مقادیر زیادی تکثیر می‌شود و فرد شدیداً سرایت‌دهنده است. مادرانی که در این گروه هستند شدیداً نوزادان خود را آلوده می‌کنند و منشأ اصلی آلودگی در مناطق آندمیک این ویروس هستند. واکسیناسیون همگانی نوزدان نیاز به چندین دهه تداوم دارد تا عفونت را در جامعه کنترل کند. در حال حاضر درمان هپاتیت‌های مزمن یکی از راه‌های اصلی کنترل بیماری است و امید این که در آینده نزدیک بتوان ناقلین مزمن را هم با دروهای ضد ویروس مؤثر و یا از طریق DNA Vaccine درمان کرد.

هپاتیت حاد و فولمینانت B

دکتر محمدرضا زالی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

هپاتیت فوق حاد در تعریف به دو دسته کمتر از ۴ هفته و بین ۴ تا ۸ هفته تقسیم می‌شود. موارد بیش از ۸ هفته تحت حاد نامیده می‌شوند.

علل:

شایع‌ترین عامل در انگلستان استامینوفن است. در اکثر نقاط دنیا شایع‌ترین عامل این نوع هپاتیت، هپاتیت B است.

در بعضی موار هپاتیت فوق حاد به علت وجود جهش‌های core و precore ویروس آنتی‌ژن s و e تولید نمی‌کند این موارد که قبلاً جزو هپاتیت‌های حاد با علت نامعلوم طبقه‌بندی می شدند در حال حاضر با کمک روش PCR به درستی تشخیص داده می‌شوند.

علل دیگر شامل:

۱) هپاتیت‌های ویروسی A ، E، C، G هستند. نکته قابل ذکر این است که برخی از موارد هپاتیت فوق حاد در واقع عفونتی است که در یک زمینه بیماری کبدی عارض می‌شود و باعث هپاتیت می‌شود. و این غیر از هپاتیت حادی است که به علت خود ویروس ایجاد می‌شود.

۲) عوامل داروئی، مثل هالوتان و INH که اکثراً به علت ایدیوسنکرازی هستند.

۳) بیماری ویلسون

۴) بودکیاری و سایر عوامل عروقی

۵) کبد چرب حاد و سندرم HELP

۶) سپسیس

۷) مسمومیت با قارچ

۸) اتوایمیون

۹) بدون علت.

ارزیابی وضعیت بیمار:

PT هر قدر طولانی‌تر باشد، پیش‌آگهی بدتر می‌شود. سن کمتر از ۱۰ سال و بالای ۴۰ سال پیش‌آگهی را بدتر می‌کند. نوع عامل ایجاد کننده (برای مثال استامینوفن و HBV پیش‌آگهی خوب دارند ولی موارد دارویی دیگر و سموم پیش‌آگهی بد دارند)

بروز زردی بعد از انسفالوپاتی یا در حین انسفالوپاتی پیش‌آگهی را بهتر می‌کند.

PH بخصوص در موارد مربوطه به استامینوفن در پیش‌آگهی نقش دارد.

درگیری چند ارگان به طور همزمان پیش‌آگهی را بدتر می‌کند.

هیپوگلیسمی ضمن عارضه‌زا بودن، انسفالوپاتی را بدتر می‌کند در نتیجه در پیش‌آگهی اثر منفی دارد.

در مورد کسانی که در کمتر از ۴ هفته دچار انسفالوپاتی می‌شوند، فشار مغز و ادم و به دنبال آن کمای عمیق بیشتر است و در نتیجه پیش‌آگهی بدتر می‌شود.

برای درمان از مانیتول و فنوبارب و گاهی بالا نگه داشتن سر مریض استفاده می‌شود.

عوارض همراه سپسیس (Seplis) عبارتند از: خونریزی (اعم از داخل مغزی، گوارشی و DIC) ، از کار افتادن همزمان چند عضو بدن.

بالاتر بودن مرحله انسفالوپاتی پیش‌آگهی را بدتر می‌کند.

درمان:

پیوند کبد نوع اتو، SpLit، یا living donated این آخری به معنای استفاده موقت از یک کبد پیوندی در کنار کبد بیمار است تا زمانی که کبد بیمار بازسازی خود را به پایان رساند. و سپس خارج کردن کبد پیوندی.

سیر درمانی هپاتیت B و درمان با اینترفرون

دکتر رضا ملک‌زاده
استاد دانشگاه علوم پزشکی ایران

پس از تماس فرد با ویروس هپاتیت B ممکن است چند حالت واقع شود.

۱ – اگر ویروس خیلی وحشی و بیماریزا باشد، پاسخ ایمنی فرد هم قوی باشد، در این صورت بیمار دچار هپاتیت فوق حاد می‌شود.

۲ – ویروس وارد می‌شود، ولی همهٔ سلول‌های کبد را آلوده نمی‌کند، پاسخ ایمنی قوی هم وجود ندارد (۵٪ موارد)، در این حالت بیماری دائمی و مزمن می‌شود. این گونه بیماران یا ناقل بدون علامت می‌شوند و یا در سیر ازمان بیماری دچار سیروز می‌شوند.

۳ – ۹۵٪ افرادی که دچار هپاتیت حاد می شوند و زردی در آنها ممکن است وجود داشته باشد بدون مزمن شدن به سمت بهبود می‌روند.

درمان باید در افرادی شروع شود که دچار هپاتیت مزمن هستند (آنتی‌ژن HBe مثبت یا منفی و HBV DNA مثبت و سطح بالای آنزیم‌های کبدی). در ناقلین بدون علامت، در حال حاضر درمان وجود ندارد.

یکی از راه‌های درمان، تغییر در سیستم ایمنی بیمار است که می‌تواند با کمک اینترفرون آلفا یا گاما، PGE2، سیتوکین‌ها، واکسن درمانی، پپتید تیموسی و adaptive transfer صورت پذیرد.

در ۱۵ مطالعه که بین سال‌های ۱۹۶۶ تا ۱۹۹۲ صورت گرفت، ۶۳۷ فرد بزرگسال با آنتی‌ژن s مثبت برای مدت ۳ تا ۶ ماه تحت درمان با دوزهای مناسب اینترفرون قرار گرفتند. این افراد بعد از درمان به مدت ۶ تا ۱۲ ماه تحت مراقبت بودند. نتایج به این شرح بود که به صورت میانگین در ۳۸٪ موارد HBV DNA ، در ۳۳٪ موارد HBeAg و در ۷٪ موارد HBsAg منفی شد (حدود پاسخ ۴۰ درصد است).

مقایسه لامیوودین با اینترفرون نشان می‌دهد که اکثر عواملی که پیش‌آگهی به درمان را مشخص می‌کنند در هر دو یکسان اند.

البته در مواردی از جمله سطح بالای آنزیم ALT ، سطح پایین HBV DNA ، مؤنث بودن بیمار و منفی بودن از نظر HIV ، پیش‌آگهی پاسخ به درمان در اینترفرون بهتر بود؛ در حالی که در مورد لامیوودین تأثیر بر این موارد هنوز مشخص نشده است.

پس هر چه سطح ALT بالاتر و میزان HBV DNA کمتر باشد، پاسخ به درمان با اینترفرون بهتر است.

در یک مطالعه که در ایران انجام شده دیده شد که در ۶۰٪ بیماران آنتی‌ژن e منفی سطح آنزیم‌های کبدی بالا و میزان HDV DNA بالا است. احتمالاً موارد جهش یافته در بیماران ایرانی بیشتر است. در این مطالعه حدود ۴۴٪ افرادی که تحت درمان با اینترفرون قرار گرفتند از نظر آنتی‌ژن e منفی شدند. این میزان در افراد بدون درمان تنها ۲۲٪ بود. بعد از پاسخ درمان به اینترفرون میزان سرطان سلول کبدی HCC هم کمتر می‌شود.

در درازمدت افرادی که به درمان با اینترفرون پاسخ داده‌اند می‌توانند HBsAg منفی شوند. در یک پیگیری ۱۱ ساله این میزان تا ۸۰٪ گزارش شده است.

در مطالعه‌ای که در تایوان انجام شد ملاحظه شد که ۵۶٪ افرادی که در ابتدای درمان با اینترفرون پاسخ مناسبی نداشتند، آنتی‌ژن e آنها بعداً و با تأخیر منفی شد (پاسخ تأخیری داده‌اند) البته در هیچکدام از این افراد HBsAg منفی نشد.

ژن درمانی هپاتیت B

دکتر رضا ملک‌زاده
استاد دانشگاه علوم پزشکی ایران

ژن‌درمانی شامل استفاده از ریبوزوم، آنتی‌سنس‌الیگونوکلئوتید و ناغالب جهشی (Negative Dominant Mutant) است.

۱ – ریبوزوم : ریبوزوم یک RNA آنزیم طبیعی است که در RNA شکاف (cleavage) ایجاد می‌کند. PG HBV RNA با چسبیدن به RNA باعث مهار بروز ژن می‌شود و نمی‌گذارد ژن عمل کند و به این طریق ژن را غیرفعال می‌کند.

۲ – کاربرد آنتی‌سنس‌الیگونوکلئوتید بر این پایه است که نوکلئیک اسید را که برای اتصال به یک قسمت خاص RNA درست شده است (که می‌تواند RNA-DNA هیبرید یا آنتی‌سنس DNA باشد و یا RNA-RNA هیبرید یا آنتی‌سنس RNA باشد) وارد می‌کنیم که در نتیجه دوباره سازی RNA متوقف می‌شود.

۳ – مورد سوم، بر پایه مهار عمل یک ژن وحشی با تولید نوع مهارشدهٔ همان ژن به مقدار زیاد است. این در واقع یک واکسیناسیون داخل سلولی است. نکتهٔ مثبت این روش مستقل بودن آن از ژن ویروس است.

۴ - اقدام دیگر واکسیناسیون با DNA است. اصول این کار بر پایهٔ وارد کردن مقداری DNA به کمک پلاسمید به داخل سلول فرد است که معمولاً ابتدا وارد سلول‌های عضلانی می‌شود و در داخل سلول بدن آنتی‌ژن مورد نظر را تولید می‌کند. هم سیستم هومورال و هم بقیه سیستم ایمنی از جمله CTL ها فعال می‌شوند. در این حالت در صورت مواجهه با آنتی‌ژن، سلول‌های CD8 و CD4 می‌توانند جلوی عفونت را بگیرند. این واکسیناسیون هم می‌تواند پیش‌گیری کننده و هم درمان‌کننده باشد.

۵ - نوع دیگر درمان، روش adaptive transfer immunity است در این حالت اگر مغز استخوان فردی که نسبت به HBV ایمنی دارد به فرد ناقل HBV منتقل شود فرد ناقل درمان می‌شود.

ERCP and angiography) in detecting pancreas tumor localisation, lymph node involvement and vascular invasion. EUS of the pancreas is usually performed from the duodenum to visualize the pancreatic head, pancreatic duct and extrahepatic common bile duct and from the stomach to visualize the body and tail.

Despite these optimistic reports PC is still a clinical challenge because of its difficult assessment and its poor prognosis. Nevertheless, a combination of all the imaging modalities of this organ now available must be adopted as soon as pancreatic disease is suspected. Doing so we may be able to differentiate those patients who can benefit from radical medical and surgical care from those who can be put on a palliative treatment.

One of the best studies concerning PC is published by Yasunda et al. (personal information) The results are demonstrated on the next table (No. 13)

EUS proved to be quite sensitive but not specific. The wider application of FNA in these cases will help enhance EUS specificity.

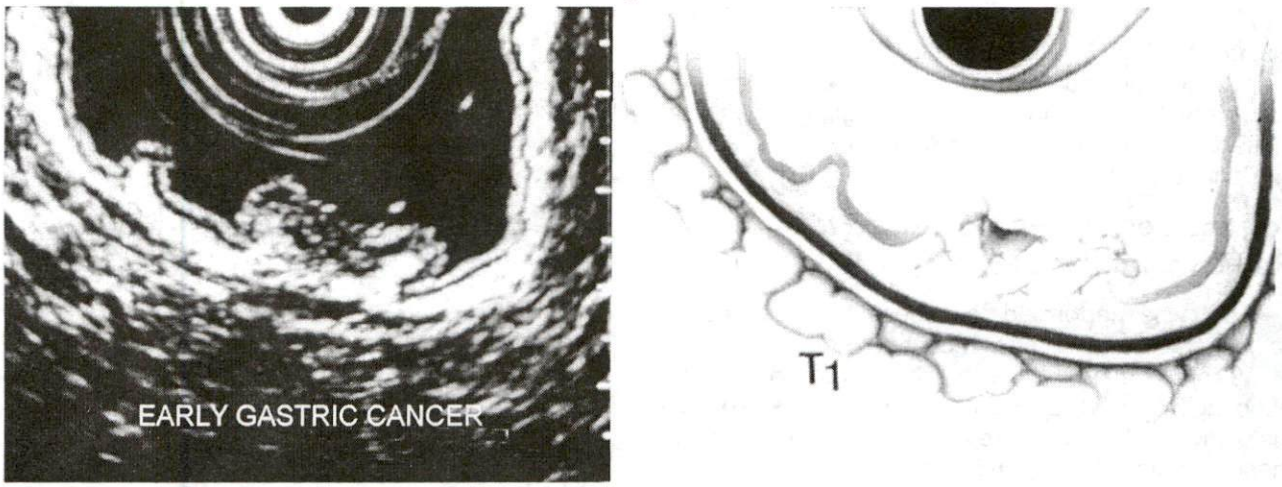
Conclusions

1 - EUS is nowadays a clinical relevant technology.
2 - The complication rate of the procedure is negligible.
3 - The sensitivity, specificity, accuracy and predictive values in determining T-stage and regional N-stage of upper intestinal tract tumors are the best in comparison with all other imaging procedures in use.
4 - EUS is already being used to make important patient care decisions in altering management plans, i.e. surgical or palliative intervention.
5 - EUS-FNA may have a role in the diagnosis and preoperative staging.
6 - The benefit of EUS for monitoring patients after neoadjuvant radiochemotherapy has not been proven.
7 - EUS technology is improving year by year.
8 - EUS will never replace histological findings.

References:

1. Nickl NJ, Bhutani MS, Catalano M: Clinical implications of endoscopic ultrasound. Gastrointestinal Endosc.: 1996; 44: 371 – 377.
2. Jafri IH, Saltzman JR, Colby JM, Krims PE: Evaluation of clinical impact of endoscopic ultrasonography in gastrointestinal disease. Gastrointestinal Endosc.: 1996, 44: 367 – 370.
3. Chang KJ: Endoscopic ultrasound: Moving toward permanence. Gastrointestinal Endosc: 1996, 44: 502 – 504.
4 Caletti G, Fusroli P, Bocus P: Endoscopic Ultrasonography. Digestion: 1998, 59: 509 – 529.
5. Holscher AH, Dittler HJ, Siewert JR: Staging of squamous esophageal cancer: accuracy and value: Word J Surg. 1994, 18(3): 312 – 320.
6. Peters JH, Hoeft SF, Heimbucher J,Bremmer RM, De Meester TR et al.: Selection of patients for curative or palliative resection of esophageal cancer based on preoperative endoscopic ultrasonography. Arch.Surg 1994: 129; 534 – 539.
7. Holscher AH, Siewert JR, Fink U: Staging concepts of gastrointestinal malignancies: the importance of preoperative locoregional T and N staging. Gastrointest Endosc Clin N Am 1995; 5: 534 – 539.
8. Van Dam J: Endosonography of the esophagus. Gastrointest Endosc Clin N Am 1994; 4: 803 – 826.
9. Rosch T: Endosanographic staging of esophageal cancer: A review of literature results. Gastrointest Endosc Clin N Am 1995; 5: 537 – 547.
10. Hiele M, De Leyn P, Schurmans P, lerut A, Huys S, Geboes K, Gevers AM, Rutgeers P: Relations between endoscopic ultrasound and outcome of patients with tumors of the esophagus or esophagusgastric junction. Gastrointest Endosc. 1997, 45: 381 -386.
11. Giovannini M, Seitz JF, Thomas P, Hannoun-Ievy JM, Perrier H, Resbout M, Delpero JR, Fuentes P: Endoscopic ultrasonography for assessment of the response to combined radiation therapy and chemotherapy in patient with esophageal cancer. Endoscopy 1997; 29: 4 – 9.
12. Rosch T, Lorenz R, Zenker K: Local staging and assessment of resectability in carcinoma of esophagus by endoscopic ultrasonography: Gastrointest Endosc 1992; 38: 460 – 467.
13. Caletti G, Ferrari A, Brocchi E, Barbara L: Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma: Surgery 1993; 113: 14 – 37.
14. Yanai H, Matsumoto J, Harada T, Nishiaki M, Tokiyama H, Shigimitsu T: Endoscopic ultrasonography and endoscopy for staging depth and invasion in early gastric cancer: A pilot study. Gastrointest Endosc 1997; 46: 212 – 216.
15. Akahoshi K, Chijiiwa Y, Yamada S, Sasaki. I, et al.: Endoscopic ultrasonography: A promising method of assessing the prospects of endoscopic mucosal resection in early gastric cancer. Endoscopy 1997, 29: 614 – 619.
16. Caletti GC, Ferrari A, Bocus P, Togliani T, Scalorbi C, Barbara L: Endoscopic ultrasonography in gastric lymphoma. Schweiz Med Wochenschr. 1996; 126: 819 – 825.
17. Tio TL, Sie LH, Kallimanis G, Luiken GJHN et al: Staging of ampullary and pancreatic carcinoma. Comparison between endosonography and surgery. Gastrointest Endosc 1996; 44: 706 – 713.
18. Faigel DO, Kochman ML: The role of endosonographic ultrasound in the pre-operative staging of pancreatic malignancies. Gastrointest Endosc 1996; 43: 626 – 628.
19. Furukawa H, Okada S, Saisho H, Ariyama J, Karasawa E, Nakaizumi A, Nakazawa S, Murakami K, Kakizoe T: Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma. Cancer 1996; 78: 986 – 990.
20. Chak A, Canto M, Gerdes H, Lightdale CJ, Hawes RH, Wiersema MJ, Kallimanis G, Tio T, Rice TW, Boyce HW, Sivak MV: Prognosis of esophageal cancers Pre-operatively staged to locally invasive (T4) by endoscopic ultrasound (EUS) A multicenter retrospective cohort study. Gastrointest Endosc 1995; 42: 501 – 506.

Fig. 11



The endosonographic image on the left side of this slide is that of a superficial gastric cancer (EGC). The cancer disrupts the first and second sonographic layers. But it does not involve the fourth hypoechoic layer, i.e. the muscularis mucosa. For the purposes of TNM staging, this cancer would be classified as T". The position of the lesion relatively to the sonographic wall structure is illustrated on the right.

Two Japanese groups (Yanai et al 1996, Akahoshi 1997) investigated EUS in EGC, less than 2 cm in diameter, for assessing prospects of endoscopic mucosal resection. The EUS and histological findings were well correlated.

Despite the optimistic conclusions of these experts, it is my opinion that the problem of staging gastric carcinoma limited to the mucosa and thus suitable for endoscopic treatment, is at the moment far from being safety resolved.

Gastric Lymphoma

Recent EUS studies of this disease have demonstrated specific ultrasonographic features (hypoechoic mass) that allows correct diagnosis and staging in the majority of patient (Caletti et al 1996, Schweizer Medizinische Wochenschrift).

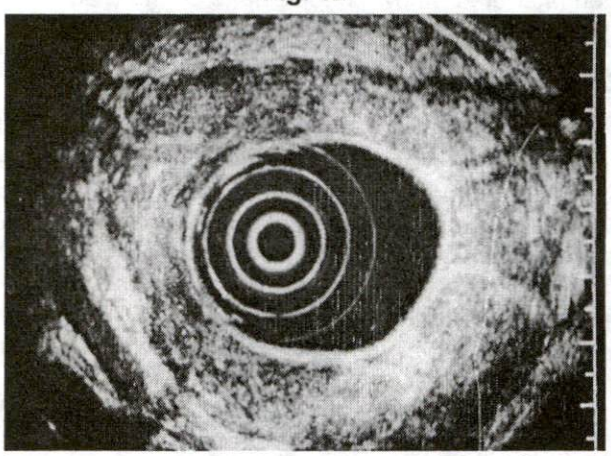
EUS sensivity was 93%, positive predictability 91%, specificity 98 %, negative predictability 98% and diagnostic accuracy 97%.

EUS may be an extremely helpful complement to endoscopic biopsy in assessing and monitoring response to treatment and evaluate possible local recurrence. In fact EUS can differentiate superficial from infiltrative types of gastric MALT-Lymphoma, which may have a prognostic significance.

Pancreatic Cancer (PC)

Many clinical studies have recently confirmed EUS to be more accurate than all other available imaging techniques (CT-scan, abdominal ultrasonography,

Fig. 12



T4 tumor has penetrated and completely obliterated the five layers of the gastric wall.

Fig. 13
Pancreatic cancer
staging with imaging procedures

Predictive value of	all tumors (N=44)	tumors<2 cm (N=8)
EUS	100%	100%
us	72%	30%
CT	88%	58%
ERCP	78%	25%
Angiography	75%	16%

77% in determining N stage.

Additional in a recent study (Hiele et al 1997 Gastrointestinal Endoscopy) stated that survival and resectability in patients with tumors of the esophagus are strongly related to EUS TNM-staging results. The influence of EUS staging on survival was statistically significant (p = 0,02).

Assessment of the Response to Radiochemotherapy

EUS was performed to assess the response to radiochemotherapy. In a recent paper (Giovannini et al 1997) it was found that complete restoration of the esophageal wall at EUS corresponded to disease free histology in 78% of cases. However it is not clear if these results could influence the treatment decisions in these patient and if EUS should be indicated for monitoring patients after radiochemotherapy.

In my mind EUS findings can change the clinical management in roughly three forth of patients.

Quite often, surgery was avoided in patients who would not have benefited from it because EUS demonstrated known neoplasia to be more advanced than previously had been suspected.

Gastric Cancer

EUS has no role in the initial diagnosis of this tumor and this technique cannot differentiate between benign and malignant ulcer. EUS is very accurate in the staging of gastric cancer concerning the depth of cancerous invasion of the gastric wall, the involvement of prigastric lymph nodes and the direct infiltration of the adjacent organs.

Three examples may illustrate this opinion:

1 - Normal gastric wall. (Fig. 10)
2 - Infiltration depth of an early cancer. (Fig. 4)
3 - Advanced gastric cancer destroying all layers of the gastric wall. (Fig. 12)

Fig. 7

Comparison of staging-results: EUS vs histology in patients with esophageal carcinomas (N=35)

	pT1	pT2	pT3	pT4
uT1	5			
uT2		10	2	
uT3		2	16	
uT4				4

Comparison of results. EUS to histology.

Fig. 8

Results of various imaging procedures

in 32 patients with esophageal carcinomas

	EUS	CT	MRI
pT	32	22	16
pN	28	18	16

Predictive values of EUS, CT and NMR respectively to pT- and pN-stage.

Fig. 9

Esophageal cancer

Predictive value in different stages with EUS and CT

	EUS	CT
pT1	100%	0%
pT2	67%	0%
pT3	93%	40%
pT4	96%	57%

Accuracy of EUS and CT in T1- through T4-stage.

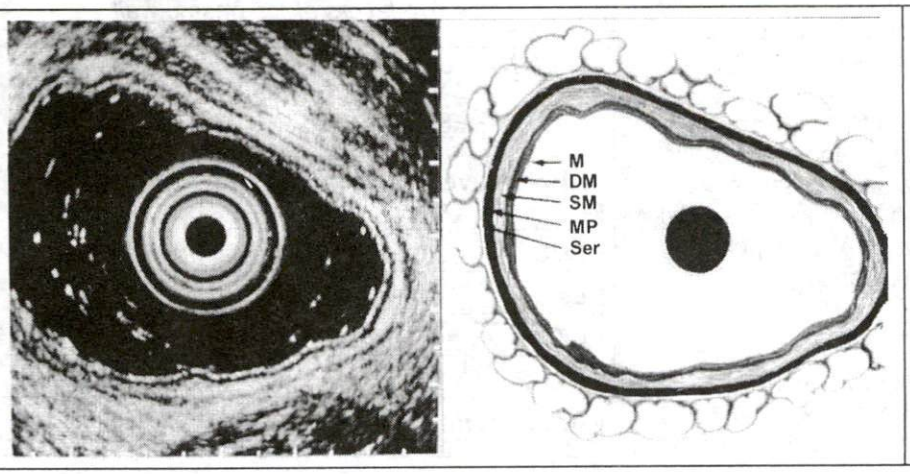


Fig.10

Normal gastric wall.

The five-layer echo pattern of the normal gastric wall is demonstrated in this endosonographic image. The transducer is positioned in the gastric antrum, which has been filled with water. The echo layers correspond to the histology layers of the gastric wall as depicted in the line drawing on the right.

Fig. 4 - through Fig 6

Fig. 4 - through Fig 6 are examples of esophageal tumor staging for T_1 N_0, to T_4 N_0 tumors respectivly.

The T_1 N_0 tumor in Fig 4 is a hypoechoic mass that penetrates into the hypoechoic submucosal layer (arrows), but not beyond. The aorta is demonstrated in the lower right portion of the figure as a round, echo-free structure.

The T_2 N_0 tumor in Fig 5 is a hypoechoic mass that appears to be confined in part by the hyperechoic submucosal layer (upper arrow). However another portion of the tumor clearly penetrates into the hypoechoic muscularis propria layer.

The tumor penetration is limited by the surrounding hypoechoic adventitia (lower arrow). The tumor is classified by the maximum depth of penetration.

No. 6 The T_4 N_0 tumor in 6 is a large, hyperchoic mass that can be seen invading the aorta.

metastases are found, local and regional staging is not relevant to treatment planning and all therapeutic efforts should be directed towards palliation of symptoms.

On the other hand a large number of papers supported the high accuracy (over 80 %) of EUS in the preoperative loco regional staging of esophageal cancer and its superiority over other procedures such as CT or magnetic resonance imaging (NMR).

Advanced stages can be imaged by all methods (classical X-Ray, Endoscopy, CT, NMR and EUS) whereas low stages are detected only by EUS.

Staging of esophagus cancer.

Examples of esophageal tumor staging for T_1N_0, T_2N_0, (Fig. 3,4 and 5) and T_4N_0 tumors (Fig. 6) are demonstrated.

The results of the compared methods in our own investigation are demonstrated in the next three figures (Fig. 7,8 and 9)

At this time EUS is the most accurate nonoperative technique for determining the depth of tumor infiltration, thus it is accurate in predicting which patients will be able to undergo complete resection.

EUS is also being used for tumor staging in order to guide treatment decisions in patients with esophageal cancer. In a recent review, studies were reported from 21 centers showing that EUS had an average accuracy of 84% in determining T stage an

Fig 3 - Scheme of pT1 and pT2, stage.

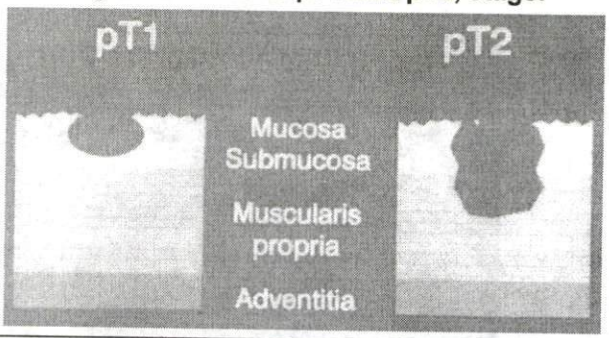


Fig. 4

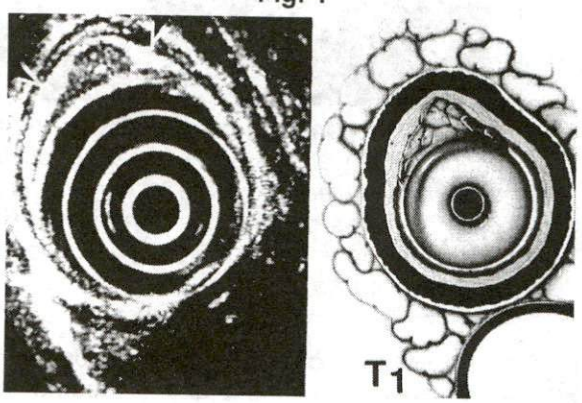


Fig. 5

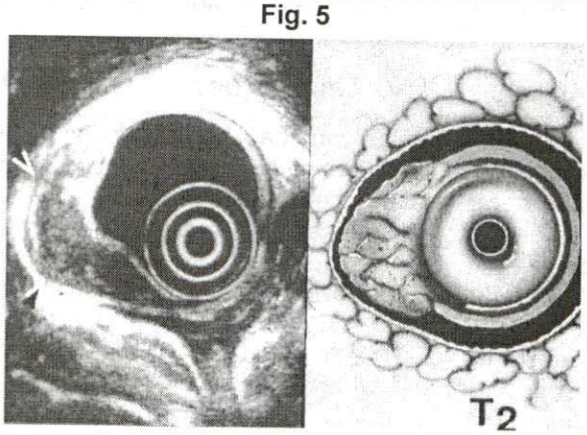


Fig. 6

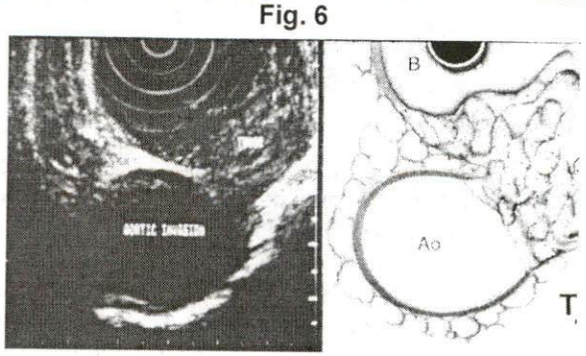
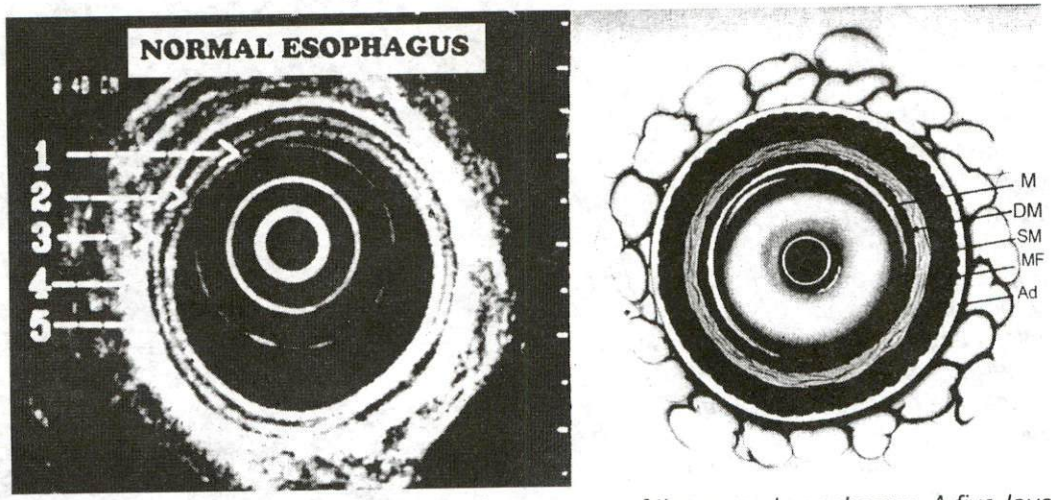


Fig. 2 - The normal esophagus wall.



The left panel demonstrates an endosonogram of the normal esophagus. A five-layer esophageal wall pattern can be demonstrated most readily in the distal esophagus. Often only three layers are immediately evident because the wall is to close to the transducer for optimal acoustic focusing. The right panel is an artistic representation of the left panel (M = mucosa, DM = deep mucosa, SM = submucosa, MP = muscularis propria, Adv = adventitia).

modalities in use and to determine the position of EUS in treatment management and to update the indications in patients with tumors of the upper intestinal tract.

Instruments and Techniques

Ultrasound transducers can be positioned in the gastrointestinal tract using dedicated endoscopes or small probes that can be placed through the channel of an endoscope. Both can have radial or linear array scanning.

We used dedicate radial commercialized endoscopes (Olympus EU-M 30 and GF-UM 30 P systems). It is possible to use the scope together with the current EU-M 30 observation unit and also perform fine needle punctures (FNA) under sonographic control. The available frequencies are 7,5 and 12,0 MHz.

(Endosonography correlation with histology)

It is widely accepted that a major advantage of EUS is the ability to investigate the intestinal wall, which is made up of five ultrasonographic layers of different echogenicities. The first innermost hyperechoic layer corresponds to the superficial mucosa, the second hypoechoic layer to the deep mucosa, the third hypoechoic layer to the submucosa, the fourth hypoechoic layer to the muscularis propria, the fifth hypoechoic layer to the serosa and subserosa fat (Fig.1)

The EUS diagnosis of gastrointestinal diseases is made on the basis of changes in the layers' structure of the gastrointestinal wall. Neoplasms are detected as a disruption in the continuity of a layer or by diffuse layer thickening. A change in the echogenicity of the layers is another sign of tissue pathological changes. (Fig. 2)

Esophageal Cancer

In esophageal cancer the results of preoperative staging are relevant since management comprises not only curative surgery but also endoscopic mucosectomy, photodynamic therapy, laser photodestruction, primary palliative procedures and especially neoadjuvant radio chemotherapy.

The most important question to adress in making therapeutic decisions in these patients is whether complete tumor removal (R_0 resection) can be expected. This is determined by the T stage and the relation of the tumor to surrounding structures.

Adequate lymphadenectomy is essential for accurate postoperative staging and may influence the prognosis.

CT-scan should be the first imaging test for the patients with esophageal cancer. If distant

Evaluation of Endosonography in Pre- and Postsurgical Staging of Upper Intestinal Tract Tumors

Prof. Dr. H. Gerdes, Chief of Dept. of Internal Medicine
Rotes Kreuz Krankenhaus Kassel, Germany
از بیمارستان هلال احمر شهر کاسل (آلمان)

Abstract:

From all these data it is clear that EUS has evolved from a research tool, in which confirmation studies are required to a clinical tool in which further confirmation testing is based on need. As the complication of this procedure is almost negligible, EUS is already being actively used to make important patient's care decisions. More over, EUS technology is improved year by year, three dimensional EUS is already in advanced experimental phases, but its clinical value must still be assessed. However, it must be remembered that EUS, as all other imaging tools, will never replace histological findings.

Introduction

Endoscopic ultrasonography (EUS) is since several years a clinical relevant technology and its findings can have a major impact on patient management. This technique is currently indicated for staging digestive cancers, assessment of submucosal tumors, diagnosis of intestinal wall infiltrative diseases i. e. MALT-lymphomas and gut neuroendocrine tumors. As far as neoplasia are concerned, EUS appears to be a reliable and safe technique, thus making the physician able to plan either an aggressive surgical treatment or a conservative palliative therapy. This is of the outmost importance in order to optimise medical-related costs and to make the best therapeutic decision for each individual patient. EUS is also helpful in monitoring the course of a disease, as it is simple and virtually without complications.

The aim of our investigation in the last 5 years and the aim of my review was to evaluate the accuracy of this method compared with the other imaging

Fig. 1 - The normal gut wall. Endosonography: correlation with histology.