

اولین گزارش تومور دیس ژرمینوما تخمدان طیور در ایران

دکتر جواد اشرفی هلان^{۱*} دکتر عباس توسلی^۱ دکتر مهدی وصفی مرنندی^۲ دکتر رضا نقشینه^۱

دریافت مقاله: ۱۱ مهرماه ۱۳۸۰

پذیرش نهایی: ۳ خرداد ماه ۱۳۸۲

Dysgerminoma in a chicken (The first report from Iran)

Ashrafi Helan, J.,¹ Tavassoli, A.,¹ Vasfi Marandi, M.,² Naghshineh, R.¹

¹Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran-Iran. ²Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran-Iran.

Objective: Diagnosis of a tumor mass of the ovary of a hen.

Design: Case study.

Animals: A 52-week-old layer hen from a 60000-Aryan-broiler breeder flock.

Procedure: Ten layer hen carcasses necropsied to find out cause of production drop in a broiler breeder flock. A tumor mass was encountered at the site of the ovary in one hen. Macroscopic characteristics of the mass were recorded and fixed in 10% neutral buffered formalin; paraffin blocks were made, sectioned at 5μ and stained with Haematoxylin and Eosin (H&E).

Results: Macroscopically, a solid, rough and relatively spherical mass (5 cm in diameter) observed on the left ovary. The mass was firm, lobulated and yellowish-white on the cut surface and was located craniomedially on the small intestine serosa. The bird showed no signs of virilism. The neoplastic cells were round to polyhedral in shape with hyperchromatic nuclei and well-defined nuclear membranes and prominent nucleoli microscopically. The cells had scanty, finely granular, eosinophilic and vacuolated cytoplasm. Fine fibrous septa separated the cells to tubular like structures or cord-like elongated strands, whose appearance was identical to that of testicular seminoma. There were no metastases to other organs.

Clinical implications: According to morphologic characteristics, biological behavior and especially histopathologic findings, the mass was diagnosed as dysgerminoma. The macroscopic and microscopic findings were similar to the other reports. Further studies are necessary for dysgerminoma to determine its significance and prevalence in poultry industry in Iran. *J. Fac. Vet. Med. Univ. Tehran. 58, 2: 155-157, 2003.*

Key words: Dysgerminoma, Ovary, Broiler Breeder.

corresponding author email: ashrafihelan_j@vetmed.ut.ac.ir

هدف: تلاش برای تشخیص توده ای توموری در تخمدان یک قطعه مرغ.

طرح: مطالعه موردی.

حیوانات: یک قطعه مرغ از یک گله مادر گوشتی ۶۰۰۰۰ قطعه ای در سن ۵۲ هفتگی از نژاد آربین.

روش: ده قطعه مرغ از گله مذکور برای یافتن علت افت تولید کالبدگشایی گردید. در یکی از لاشه ها توده ای در محل تخمدان مشاهده شد که پس از ثبت مشخصات ظاهری و اندازه گیری ابعاد آن، در فرمالین ۱۰ درصد بافر خنثی پایدار و سپس نمونه های بافتی مناسب از آن برداشته شد. بعد از انجام مراحل آماده سازی بافتی و تهیه بلوکهای پارافینی، مقاطعی به قطر ۵ μ تهیه و به روش H&E رنگ آمیزی گردید.

نتایج: در مشاهدات ماکروسکوپی توده ای تقریباً کروی به قطر حدود ۵ سانتیمتر با سطحی نسبتاً ناصاف در محل تخمدان چپ مشاهده گردید که از نظر قوام سفت و توپر و پس از برش دادن، سطح مقطعی نسبتاً یکنواخت، لوبوله و به رنگ زرد مایل به سفید داشت و از سطح قدامی داخلی بر روی سرورز روده باریک کاشته شده بود. مرغ مبتلا آثاری از تغییرات صفات ثانویه جنسی را نشان نمی داد. در مطالعه ریز بینی، سلولهای توموری گرد تا چندوجهی دارای هسته های هیپرکروماتیک مرکزی با غشاء هسته کاملاً مشخص و هستک های بزرگ و پررنگ مشاهده می شدند. سیتوپلاسم این سلولها کم، آنوزینوفیلیک، دانه دار و به طور ملایم واکنش بود. دستجات سلولهای توموری، به وسیله استرومای همبندی ظریفی، ساختمانهای مدور لوله مانند یا رشته های کشیده طناب مانند ایجاد کرده بودند. سیمای ریز بینی تومور شبیه سمنیوما بود. با وجود آمبولی سلولهای سرطانی در عروق خونی قسمت مرکزی تخمدان، متاستاز به اندامهای دیگر رخ نداده بود.

نتیجه گیری: براساس خصوصیات ظاهری رفتار بیولوژیک و به خصوص یافته های هیستوپاتولوژیک توده مذکور به عنوان تومور دیس ژرمینوما تشخیص داده شد. در این گزارش یافته های ماکروسکوپی و میکروسکوپی به دست آمده با گزارشات سایر محققین همخوانی دارد. به نظر می رسد برای تعیین میزان شیوع و اهمیت این تومور در صنعت طیور کشور انجام مطالعات بیشتری ضرورت داشته باشد. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، (۱۳۸۲)، دوره ۵۸، شماره ۲، ۱۵۷-۱۵۵.

واژه های کلیدی: دیس ژرمینوما، تخمدان، مرغ مادر گوشتی.

دیس ژرمینوما تومور نادری است (۵،۹،۱۰) و تاکنون موارد کمی از آن در انسان، اسب، گاو، بز، خوک، سگ، گربه و طیور گزارش شده است (۴،۵،۷،۸،۹،۱۰). این تومور همتای سمنیوما بیضه در بافت تخمدان می باشد (۱،۶،۷،۹،۱۰). منشأ آن در طیور عناصر سمنیوفرورس Seminiferous elements در تخمدان چپ یا بقایای تخمدان راست است (۳). دیس ژرمینوما بایستی از سایر تومورهای تخمدان بویژه آنهایی که از سلولهای سرتولی منشأ می گیرند نظیر آرنوما، آرنوبلاستوما و سرتولی سل تومور تخمدان تفریق گردد. برخلاف این تومورها که با ساختن آندروژنها منجر به ایجاد حالت نرینگی Virilism در جنس ماده می گردند دیس ژرمینوما تغییرات خاصی در صفات ثانویه ایجاد نمی کند (۱،۳،۴،۷،۱۱،۱۲،۱۳).

ارتباطی بین وقوع دیس ژرمینوما در پرندگان و عواملی نظیر هریس و بروسها یا ترورویروسها در منابع در دسترس یافت نشد. تاکنون در کشور ما هیچ موردی از این تومور در دامهای اهلی یا طیور گزارش نگردیده است.

(۱) گروه آموزشی پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران-ایران.

(۲) گروه آموزشی علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران-ایران.

(* نویسنده مسؤول ashrafihelan_j@vetmed.ut.ac.ir)

تاریخچه

در بهمن ماه سال ۱۳۷۸ ده قطعه مرغ از یک گله مادر گوشتی به علت افت تولید به بخش بیماریهای طیور بیمارستان آموزشی و پژوهشی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران واقع در محمد شهر کرج ارجاع گردید. گله مذکور دارای ۶۰۰۰۰ قطعه مرغ مادر گوشتی در سن ۵۲ هفتگی و از نژاد آربین بود و در استان قزوین قرار داشت. پس از کالبد گشایی و انجام آزمایشهای پاراکلینیکی آلودگی توامان به ویروس برونشیت عفونی و آدنوویروسهای تیپ I در این گله تأیید گردید. همچنین در سابقه گله مذکور ابتلاء به نئوپلاسمهای انتقال پذیر Transmissible neoplasm بویژه مارک وجود داشته به طوری که حدود ۱۵-۱۰ درصد تلفات گله مربوط به این بیماری بوده است. در یکی از لاشه ها که حالت واژده (حذفی) نیز داشت در محوطه بطنی توده های کروی با قطر حدود ۵ سانتیمتر در محل تخمدان چپ



با وجود مشاهده آمبولی سلولهای توموری در عروق خونی قسمت مرکزی تخمدان در بررسی اندامهای دیگر نظیر طحال کبد ریه ها و پیش معده آثاری از متاستاز مشاهده نگردید. در بررسی ریزینی محل کاشته شدن تومور بر روی مزاتر روده باریک بافت همبندی فیروزه غنی از رشته های کلاژن و دارای ساختمانهایی شبیه به پارانشیم تومور محل سرورز روده و پشت عضلات طولی را فرا گرفته بود.

با توجه به خصوصیات ظاهری رفتار بیولوژیک و بخصوص یافته های هیستوپاتولوژیک توده توموری یاد شده به عنوان دیس ژرمینوما تشخیص داده شد.

بحث

به طور کلی دیس ژرمینومای تخمدان تومور نادری در حیوانات اهلی است (۵،۹،۱۰) و در طیور نیز بندرت رخ می دهد (۵). White در سال ۱۹۶۲ سه مورد از این تومور را در ماکینای از نژاد ردآیلندرد (۳) و Christopher در سال ۱۹۷۳ یک مورد از آن را در یک مرغ گوشتی مخلوط (۵) گزارش نموده اند. تا آنجا که نگارندگان اطلاع دارند در کشور ما هیچ موردی از این تومور در دامهای اهلی یا طیور گزارش نشده است و گزارش حاضر در واقع اولین گزارش دیس ژرمینوما تخمدان حیوانات در ایران می باشد.

در این گزارش مرغ مبتلا به تومور آثاری از تغییر صفات ثانویه جنسی را نشان نمی داد. تاج ریش پرها ناحیه گردن پشت بالها دم و به طور کلی ظاهر پرده بسیار شبیه یک مرغ تخمگذار بالغ بود. بیشتر محققین نبود این تغییرات را در دیس ژرمینوما به عدم تولید آندروژن ها توسط سلولهای این تومور نسبت می دهند به طوری که Campbell در سال ۱۹۶۹ عقیده دارد دیس ژرمینوما از نظر هورمونی بی اثر Inert است و قادر به ایجاد تغییرات ثانویه جنسی نمی باشد و بیشتر در بین پرندگان دارای حالت دو جنسی کاذب (Pseudohermaphroditism=inter-sex birds) رخ می دهد (۴). در گزارش Christopher در سال ۱۹۷۳ پرنده مبتلا به دیس ژرمینوما کاملاً شبیه مرغ بوده است و هیچ علامتی از بروز صفات ثانویه جنسی نر نداشته است (۵) اما به اعتقاد Reece در سال ۱۹۷۷ گاهی تغییرات اندکی نظیر از دست دادن خصوصیات ظاهری مخصوص مرغ و کسب خصوصیات نرینگی مانند بلند شدن تاج و رشد پرهایی شبیه پره های خروس در ناحیه پشت (Male type saddle feathers) در مرغ مبتلا رخ می دهد (۳).

در تومور مورد گزارش با وجود اینکه از نظر ریزینی علایم بدخیمی نظیر پلئومورفیسم هستکهای بزرگ و تیره نسبت بالای هسته به سیتوپلاسم فقدان قطبیت (پولاریتی) در برخی از سلولهای توموری و کاشته شدن توده توموری بر روی سرورز روده باریک قابل مشاهده بود اما کانونهای نکروز و خونریزی وجود نداشت. اشکال میتوزی در هسته ها بسیار کم بود و اثری از سلولهای سنسینشیال (دیوسلولهای توموری) ملاحظه نگردید و بخصوص اینکه علی رغم آمبولی سلولهای توموری در عروق خونی قسمت مرکزی تخمدان آثاری از متاستاز در سایر اندامهای بدن یافت نشد. به نظر می رسد همه این نشانه ها می تواند معرف بدخیمی نسبتاً پایین و تفکیک و تمایز نسبتاً خوب سلولهای توموری باشد. همچنان که در گزارش Christopher در سال ۱۹۷۳ آثاری از خونریزی نکروز و متاستاز به سایر اندامها مشاهده نشده است و تعداد تقسیمات میتوزی هم قابل توجه نبوده است (۵) اما Campbell در سال ۱۹۶۹ معتقد است کانونهای نکروز و خونریزی در اغلب موارد دیس ژرمینومای پرندگان وجود دارد ولی میزان فعالیت میتوزی این تومور متوسط است. به نظر ایشان دیس ژرمینوما می تواند

مشاهده گردید. سطح این توده به طور ملایم ناصاف و به رنگ زرد مایل به سفید بود و از سطح قدامی داخلی به سرورز روده باریک چسبیده بود به طوری که نیمی از محیط یکی از لوبهای روده باریک به وسیله این توده احاطه شده بود. توده مورد گزارش دارای قوام کاملاً سفت و توپر بود و پس از برش دادن سطح مقطعی نسبتاً یکنواخت لوبوله و به رنگ زرد مایل به سفید داشت.

مرغ مبتلا آثاری از تغییر صفات ثانویه جنسی را نشان نمی داد. تاج ریش پرها ناحیه گردن پشت بالها دم و به طور کلی ظاهر پرنده بسیار شبیه یک مرغ تخمگذار بالغ بود.

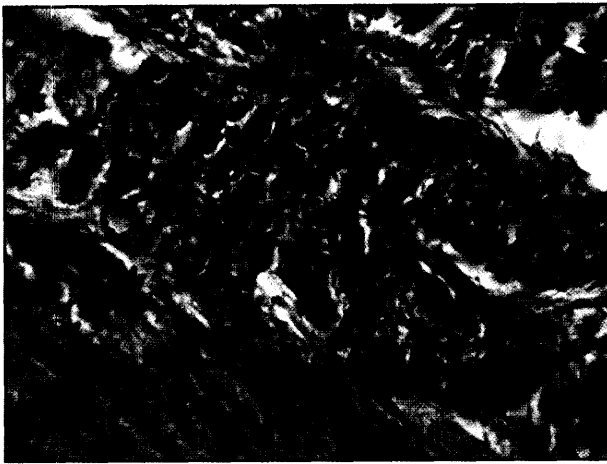
نمونه های بافتی مناسب از نواحی مختلف این توده برداشته شد و در فرمالین ۱۰ درصد بافر خنثی ثابت گردید. بعد از انجام مراحل آماده سازی بافتی برشهایی به قطر ۵ میکرون تهیه و به روش هماتوکسیلین و اتوزین (H&E) رنگ آمیزی گردید.

در بررسی مقاطع هیستوپاتولوژیک قسمت وسیعی از بافت تخمدان را بویژه در ناحیه قشری دستجات سلولی با اندازه های مختلف اشغال کرده بود و در درون آنها ساختمانهایی شبیه به لوله های منی ساز جای گرفته بود و به علت داشتن بافت همبندی فراوان در اطراف به صورت جزایری مشاهده می شدند (تصویر ۱). این بافت همبندی غنی از رشته های کلاژن بود و در آن سلولهای فیبروسیت فیروبلست سلولهای عضلانی صاف رگهای خونی و لنفاوی و هم چنین کانونهای تجمع سلولهای توموری تهاجم یافته به فراوانی وجود داشت. نفوذ سلولهای لنفوسیتی در استرومای تومور محدود به چند کانون کوچک از لمفوسیتها (پلاکهای لنفوسیتی) بود. آمبولی سلولهای سرطانی در تعدادی از عروق خونی قسمت مرکزی تخمدان مشاهده گردید. مختصری هیالینه شدن Hyalinization در استرومای همبندی تومور جلب توجه می کرد.

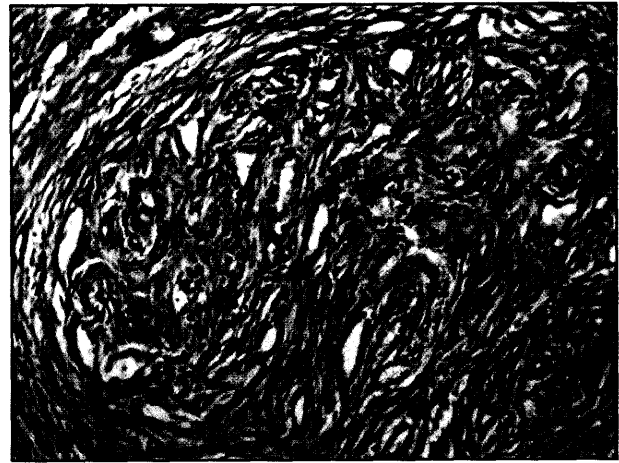
تراکولهای همبندی ظریفی که از کپسول همبندی تومور منشاء می گرفت بستر شبکه ماندنی برای پارانشیم تومور ایجاد کرده بود. این تراکولها دستجات سلولهای توموری را به شکل ساختمانهای مدور لوله مانند یا رشته های کشیده طناب مانند تقسیم می کردند و منظره ای بسیار شبیه به مجاری سمینی فروس ایجاد کرده بودند (تصویر ۱). تراکولها در برخی از قسمتهای پارانشیم تومور کاملاً حالت قطور و زمختی داشتند.

سلولهای توموری گرد تا چند وجهی بودند و هسته هایی گرد و درشت با موقعیت مرکزی با کروماتین فراوان دانه دار و خشن داشتند که در اغلب هسته ها کروماتین در قسمت داخلی غشاً هسته تجمع یافته بود. غشاً هسته کاملاً مشخص و هستک ها بزرگ پررنگ و غالباً به تعداد یک عدد در وسط هسته ها قرار داشتند (تصویر ۲). هر چند در برخی از هسته ها هستک های متعدد با اندازه های مختلف مشاهده گردید. سلولهای توموری پلئومورفیسم نسبتاً شدیدی داشته (تصویر ۲) و در برخی نواحی قطبیت Polarity خود را از دست داده بودند به طوری که در آرایش آنها ترتیب خاصی مشاهده نمی شد. سیتوپلاسم سلولهای توموری کم اتوزینوفیلیک دانه دار و به طور ملایم واکوئله بود. نسبت هسته به سیتوپلاسم ($\frac{N}{C}$) افزایش یافته و در مقایسه با حالت طبیعی (یک به شش تا یک به چهار) به حدود یک به یک و در برخی سلولها حتی بیشتر هم می رسید. سیمای ریزینی تومور شباهت نسبتاً زیادی به سمنیوما داشت (تصویر ۲). اشکال میتوزی Mitotic figures بسیار کم بود. آثاری از کانونهای خونریزی و نکروز در این تومور مشاهده نشد. تعداد معدودی از کانونهای تجمع سلولهای آماسی با غالبیت پلی مورفو فونوکلترها و تعداد اندکی از سلولهای تک هسته ای بویژه در حاشیه بافت تخمدان ملاحظه می شد (تصویر ۱).





تصویر ۲- دیس ژرمینومای تخمدان مرغ. اغلب سلولهای توموری دارای هسته‌های درشت هیپرکروماتیک با غشا هسته کاملاً مشخص و هستک‌های درشت پرنرنگ می‌باشند. پلئومورفیسم نسبتاً شدیدی در هسته‌ها مشاهده می‌گردد. سیمای ریزینی تومور شبیه به سمنومای بیضه است (رنگ آمیزی H&E ۱۰x).



تصویر ۱- دیس ژرمینومای تخمدان مرغ. ناحیه ای از تومور که به وسیله بافت همبندی فراوانی احاطه شده است. از این بافت همبندی تراکول‌های نسبتاً ظریفی وارد پارانشیم تومور شده است و ساختمانهای مدور مجرا مانند شبیه به لوله‌های سمینی فروس اولیه ایجاد کرده است. نفوذ سلولهای آماسی با غالبیت پلیمورفونوکلترها در سمت چپ و بالای تصویر قابل مشاهده است (رنگ آمیزی H&E ۲۴x).

References

۱. سهرابی حقدوست، ا. (۱۳۷۰): سرطانزایی و سرطان شناسی دامپزشکی، چاپ اول، انتشارات دانشگاه تهران شماره ۲۰۷۶، صفحه: ۲۳۷-۲۳۴.
۲. Bacha, Jr, W.J. and Wood, L.M. (1990): Color Atlas of Veterinary Histology, Lea and Febiger, Philadelphia, USA, PP: 210, 225-226.
۳. Calnek, B. W. (1997): Diseases of Poultry, 10th ed, Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA, PP: 490-495.
۴. Campbell, J. G. (1969): Tumors of the Fowl, 1st ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, USA, PP: 163-200.
۵. Christopher, J. (1973): Dysgerminoma in the chicken, Indian Vet. J. 50, 8: 837.
۶. Curran, R.C. (1985): Colour Atlas of Histopathology, 3rd ed. Harvey Miller Publisher, Oxford University Press, London, UK, PP: 227.
۷. Isselbacher, K.J., Braunwald, E., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S. and Kasper, D.L. (1994): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. McGraw-Hill, New York, USA, Vol. 2, PP: 1857.
۸. Jones, T.C., Hunt, R.D. and King, N.W. (1997): Veterinary Pathology, 6th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, PP: 1161-1162.
۹. Jubb, V.K.F., Kennedy, P.C. and Palmer, N. (1993): Pathology of Domestic Animals., 3rd ed. Vol. 3, Academic Press, San Diego, California, USA, PP: 364-370.
۱۰. Moulton, J. E. (1990): Tumors in Domestic Animals, 3rd ed. University of California Press, Berkeley, USA, PP: 507-508.
۱۱. Randall, C.J. (1991): A Colour Atlas of Diseases and Disorders of the Domestic Fowl and Turkey, 2nd ed. Wolfe Publishing Ltd, London, UK, PP: 87-88.
۱۲. Randall, C.J. and Reece, R.L. (1996): Color Atlas of Avian Histopathology, Mosby-Wolfe, London, UK, PP: 199-212.
۱۳. Tita, P., Spina, A., Briguglia, G., Magro, A., Gallo, D., Finocchiaro, C., Padova, G. and Pezzino, V. (1996): Clinical and hormonal characteristics in a case of ovarian arrhenoblastoma, J. Endocrinol. Invest., 19, 7: 484-487.

روی صفاق احشایی کاشته شود و یا به کبد متاستاز بدهد (۴). بنا بر اعتقاد Jones و همکاران در سال ۱۹۹۷ بر اساس سیمای هیستوپاتولوژیک نمی‌توان دیس ژرمینومای خوش خیم را از نوع بدخیم آن تفریق نمود مگر اینکه محلهای متاستاز تومور مورد تأکید قرار گیرد (۸).

نکته دیگر این که تعداد معدودی از کانونهای سلولهای آماسی با غالبیت پلی مورفو فونوکلترها بویژه در حاشیه بافت تخمدان قابل ملاحظه بود. حضور سلولهای آماسی در این حد در تخمدان یک پرنده بالغ کاملاً طبیعی است و التهاب محسوب نمی‌شود و احتمالاً ارتباطی به تومور نیز ندارد. همان طوری که Randall در سال ۱۹۹۶ و Bacha در سال ۱۹۹۰ نیز عقیده دارند تجمع اندکی از سلولهای آماسی در استرومای تخمدان ماکیان یافته‌ای غیرطبیعی نیست (۲،۱۲).

نکته آخر این که هر چند در اغلب گزارشها همانند سمنومای بیضه نفوذ منتشر سلولهای لنفوسیتی یا تشکیل کانونهایی از آنها جزء معیارهای تشخیصی دیس ژرمینوما شمرده شده است (۴،۵،۶،۹،۱۰) اما در این تومور تعداد کمی از کانونهای کوچک تجمع سلولهای لنفوسیتی در استرومای همبندی تومور به چشم می‌خورد. به هر حال ضروری است در تأیید یافته فوق‌الذکر اشاره گردد که Jones و همکاران در سال ۱۹۹۷ معتقدند تجمعات کانونی لمفوسیتها در بیشتر موارد سمنیوما (همتای این تومور در جنس نر) مشاهده می‌شود اما در دیس ژرمینوما نادر است (۸).

خلاصه آن که جا دارد برای تعیین میزان شیوع و اهمیت این تومور در صنعت طیور کشور تلاش و افری از سوی همکاران متخصص بیماریهای طیور و دامپزشکان بخش خصوصی برای ارسال نمونه‌های مشکوک به آزمایشگاه‌های آسیب شناسی و دقت فراوانی از طرف همکاران آسیب شناس برای تشخیص ریزینی آن مبذول گردد.

تشکر و قدردانی

لازم به یاد آوری است کلیه هزینه‌های مربوط به این مقاله از محل قطعه‌های علمی گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران هزینه گردیده است. ضمناً از جناب آقای دکتر محمد جواد قراگزلو به خاطر راهنماییهای ارزنده ایشان در تشخیص ضایعات ریزینی و از آقایان محمد مهدی همایی فر و رحمان حسنی برای تهیه مقاطع بافتی و از آقای ابوالفضل حاجیان به دلیل همکاری صمیمانه در تهیه عکسهای میکروسکوپی تشکر و قدردانی می‌نماید.

