

## تشخیص بالینی قدم به قدم

محمود فرهودی<sup>۱</sup> MD، مجید جلال یزدی MD<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>استاد بیماریهای داخلی، <sup>۲</sup>دستیار بیماریهای قلب و عروق

آیا بیمار سابقه ای از مشکلات قلبی دارد؟ آیا در سمع قلب ریتم گالوپ سمع می شود؟ آیا سابقه بیماری ها کبدی یا کلیوی را ذکر می کند؟

بیمار سابقه هیچ مشکل قلبی را ذکر نمی کند، در سمع قلب به جز سوفل سیستولیک II/VI بدون انتشار خاصی در کنار چپ استرنوم، صدای اضافی دیگری سمع نمی شود. در رادیوگرافی قفسه سینه اندازه قلب در حد طبیعی، دیافراگم ها بالاتر از سطح عادی که به آسیت زیاد نسبت داده شد، افزایش مایع پلور یا ضایعه ریوی مشاهده نشد. در الکتروکاردیوگرافی، ریتم سینوسی و محور قلب طبیعی است و تغییرات قطعه T - ST ندارد. بیمار سابقه مشخصی از بیماری کلیوی را نیز بیان نمی کند.

مایع آسیت بیمار باید جهت بررسی های تشخیصی پاراستنتر شد و گرادیان آلبومین بین سرم و مایع آسیت محاسبه شد. گرادیان بیشتر از  $1/1 \text{ gr/dl}$  در بیش از ۹۵٪ موارد مشخص می کند که آسیت مربوط به افزایش فشار پورت و یا بیماریهای قلبی و کلیوی است. در مواردی مانند توبرکولوز یا سرطان منتشر پریتونئ از منشاء تومورهای دستگاه گوارش یا غیر از دستگاه گوارش مانند تخمدان نیز آسیت ایجاد می شود، اما عموماً گرادیان آن کمتر از  $1/1 \text{ gr/dl}$  می باشد.

مایع آسیت بیمار پاراستنتر شد که رنگ زرد روشن و شفاف با میزان پروتئین  $0/8 \text{ gr/dl}$  و شمارش سلولی WBC، ۱۲۰ عدد در هر میکرولیتر با ۷۰٪ لنفوسیت و ۳۰٪ نوتروفیل (L = ۷۰٪ و P = ۳۰٪)

خانمی متاهل، ۵۴ ساله و دارای ۵ فرزند به علت بزرگ شدن تدریجی شکم به بیمارستان مراجعه کرده است. در معاینه بالینی ملتحمه رنگ پریده اما اسکرایکتیک نبود.

علائم حیاتی بیمار: فشار خون: ۱۲۰/۸۰ میلیمتر جیوه، تعداد ضربان قلب: ۹۰ در دقیقه، تعداد تنفس: ۱۲ در دقیقه، درجه حرارت دهانی ۳۷ درجه سانتی گراد، ورید ژگولر برآمده نبود. سمع قلب صدای اول و دوم طبیعی اما سوفل سیستولیک با شدت II/VI در کنار چپ استرنوم سمع می شد که انتشار خاصی نداشت. سمع ریه ها طبیعی بود. شکم بزرگ، پهلوها برآمده و در دق مات بود. موج مایع و ماتیت متغیر<sup>۱</sup> وجود داشت. لمس کبد و طحال به علت شدت آسیت ممکن نشد. در اندام ها نبض ها پروقرینه لمس می شد. ادم خفیف هر دو اندام تحتانی وجود داشت. آدنوپاتی گردنی و فوق ترقوه ای لمس نشد.

بر طبق این شرح حال، مشخص می شود که بیمار آسیت شدید دارد، در اغلب موارد علت ایجاد آسیت بیماری های شناخته شده ای مانند سیروز کبدی یا بیماری های قلبی - عروقی مانند نارسایی احتقانی قلب و بیماری های پریکارد، بیماری های کلیوی مانند سندرم نفروتیک و یا کارسینوماتوز منتشر پریتونئ می باشد.

<sup>۱</sup> shifting dullness

الکتروفورز پروتئین های سرم در حد طبیعی است. بیمار سابقه مصرف الکل یا داروی خاصی را نمی دهد. میزان بیلی روبین خون مستقیم ۰/۱ و کامل ۱/۱، PT= ۱۸/۲، PTT= ۳۱/۴، INR = ۱/۸، ALT = ۱۷، AST = ۲۶، ALP = ۹۹ در ثانیه، آندوسکوپی دو ستون واریس درجه یک و یک ستون واریس درجه دو دیده شد. بیمار آسیت فراوان دارد که حدود ۱۵ لیتر تخمین زده شد.

با توجه به منفی بودن آزمونهای آزمایشگاهی از نظر هپاتیت ویرال و اتوایمیون و عدم مصرف الکل یا داروی خاصی و طبیعی بودن سایر معاینات، سیروز کریپتوزنیک محتمل ترین تشخیص برای بیمار می باشد. تشدید آسیت در بیمار مبتلا به سیروز غالباً به بدتر شدن بیماری کبدی نسبت داده می شود. هر چند کارسینوم هپاتوسلولار مخفی، ترومبوز ویدپورت یا ورید فوق کبدی (سندرم بودکیاری)، پریتونیت باکتریال خودبخودی یا حتی توپرکولوز ممکن است مسئول تشدید آسیت باشد. همچنین باید به فکر کارسینوماتوز پریتون باشد. پاراستز مجدد مایع آسیت و انجام سونوگرافی می تواند مفید باشد.

در سونوگرافی کبد کوچک و حدود آن نامنظم که نشانه سیروز کبدی است. کلیه ها طبیعی، طحال به طول ۱۳۰ میلی متر، کانون هایی در سطح پریتون و در سطح خارجی جدار کیسه صفرا با نمای متاستازهای ریز<sup>۳</sup> مشهود است. رحم طبیعی است. ضایعه مشخصی در آدنکسها مشهود نیست. توده مشخصی در لگن رؤیت نمی شود. آسیت فراوانی در داخل شکم و لگن مشاهده گردید.

مایع آسیت پاراستز شد که حاوی میزان نسبتاً کم پروتئین بود ( $1/7 \text{ gr/dl}$ ) و گرادیان آلبومین بین سرم و مایع آسیت بیش از  $1/1 \text{ gr/dl}$  بود. رنگ آمیزی گرم و کشت مایع آسیت و سیتولوژی مایع از نظر بدخیمی منفی بود.

نمای متاستازهای ریز در سونوگرافی احتمال کارسینوماتوز منتشر را مطرح می کند. منشأ اولیه تومور احتمالاً دستگاه

بوده و گرادیان آلبومین بین سرم و مایع آسیت بیش از  $1/1 \text{ gr/dl}$  می باشد. اوره و کراتینین خون بیمار نیز اندازه گیری شد که کراتینین ۱ میلی گرم در دسی لیتر و اوره خون ۱۵ میلی گرم در دسی لیتر می باشد.

گرادیان بیش از  $1/1 \text{ gr/dl}$  در نارسایی قلبی و سیروز کبدی و بیماریهای کلیوی دیده می شود. با توجه به محتوای پروتئینی پایین مایع آسیت و عدم وجود یافته های تشخیصی نارسایی قلب در شرح حال و معاینه بیمار و نیز در حد طبیعی بودن آزمایش معمول ادرار و اوره و کراتینین خون، سیروز به عنوان علت احتمالی آسیت بیمار مطرح است. آیا بیمار سابقه بیماری کبدی ندارد؟

بیمار از یکسال پیش دچار آسیت شده است که در سونوگرافی انجام شده کبد حدود نامنظم و اکوی هتروژن داشته که مطرح کننده سیروز بوده است. رحم و تخمدان ها آتروفیک بوده است. بیمار به علت شدت آسیت بارها مورد پاراستز درمانی قرار گرفته است. اما از یک ماه پیش دچار تشدید آسیت شده که به دیورتیک و محدودیت نمک و پاراستزهای درمانی پاسخ مناسبی نداده است.

سیروز کبدی علل مختلفی دارد از جمله به دنبال هپاتیت های ویروسی یا اتوایمیون، بیماری مجاری صفراوی، بیماری های متابولیک و ارثی، داروها و مصرف الکل و یا علت نامشخص (کریپتوزنیک).

آیا علت سیروز در این بیمار بررسی شده است؟ آیا شواهد دیگر پورتال هیپرتنشن جستجو شده است؟

مارکرهای ویرال درخواست شد که: HCV Ab منفی، HBCAb منفی، Anti HBS مثبت، HBsAg منفی بوده است.

مارکرهای ایمونولوژیک:

<sup>1</sup>ASMA = منفی

<sup>2</sup>ANCA = منفی

تا IU/ml طبیعی است) <sup>3</sup>ANA= منفی <sup>4</sup>AMA= ۱/۳

(۱۰)

<sup>3</sup> antimitochondrial antibody

<sup>4</sup> Antimitochondrial antibody

<sup>5</sup> Seeding

<sup>1</sup> anti smooth muscle antibody

<sup>2</sup> anti neutrophilic cytoplasmic antibody

(میزان طبیعی تا ۴۰) (واحد بین المللی در میلی لیتر)  
CA ۱۵-۳ = ۲۷

(میزان طبیعی تا ۴۰) (واحد بین المللی در میلی لیتر)  
CA ۱۹-۹ = ۴۱۴ ۲۵

افزایش پیشرونده CA ۱۲۵ از ۲۴۴ به ۴۱۴ بدخیمی را مطرح می کند و وجود نمای پریتون دانه ای<sup>۲</sup> در یک سونوگرافی به نفع متشاء داخل شکمی تومور بدخیم مانند تخمدان و پریتون می باشد ولی CA ۱۲۵ در سرطان پستان هم افزایش می یابد. با توجه به شیوع بالای سرطان پستان، معاینه پستان ها و انجام ماموگرافی در بیمار پیشنهاد می شود.

در معاینه پستان ها توده ای لمس نشد و فرورفتگی نوک<sup>۳</sup> و یا ترشحات خونی، ضخامت پوست و عدم تقارن شدید دو پستان وجود نداشت، لنفادنوپاتی زیر بغل لمس نشد. در ماموگرافی انجام شده، ضایعه کیستیک یا جامد یا کلسیفیکاسیون پاتولوژیک مشاهده نگردید. نواحی آگزیلاری، نوک پستان و ضخامت پوست در طرفین طبیعی گزارش گردید. CA ۱۲۵ در بیمار مجدد اندازه گیری شد که ۲۶۲ بود.

با توجه به نبودن علائم بالینی خاص در رابطه با احتمال تومور پستان و منفی بودن بررسی ماموگرافیک، سطوح متغیر و بالای CA ۱۲۵، تشدید آسیت در بیمار و وجود نمای پریتون دانه ای در یک سونوگرافی ولی عدم رویت آن در سی تی اسکن، انجام لاپاروسکوپی برای بررسی مستقیم بیماریهای کبد و پریتون منطقی است.

در لاپاروسکوپی که در حالت ناشنا و پس از انجام پرمدیکاسیون و تزریق مقدار کافی هوا در پریتون و با احتیاط کامل از بیمار به عمل آمد ضایعات سرطان و یا رسوب فیبرین و یا گرانولوم توپرکولوز در پریتون مشاهده نشد، امتنوم هیچ گونه ندولاسیون و یا سفتی نداشت. کبد نمای سیروتیک داشت. به این ترتیب علت آسیت زیاد بیمار صرفاً در زمینه سیروز کبد و هیپرتانسیون پورتال ارزیابی شد.

از جدار شکم نیز در سطح مجاور کبد چند نمونه برداری به عمل آمد که یافته ای به نفع آزار

گوارش یا ادراری تناسلی می تواند باشد. انجام سی تی اسکن با ماده حاجب و درخواست تومرمارکرها می تواند سودمند باشد.

در سی تی اسکن با ماده حاجب تصویر مایع آزاد در حفره شکم و لگن رویت شد. رحم و ضمائم آن طبیعی است. توده ای مشخص در کبد و پریتون یا آدنوپاتی پارائورتیک دیده نشد. تومرمارکرها:

(۰-۵ = طبیعی) (نانو گرم در میلی لیتر) CEA = ۰/۳

(۰-۱۰ = طبیعی) (واحد بین المللی در میلی لیتر)

$\alpha$  FP = ۰/۴

(۰-۳۵ = طبیعی) (واحد بین المللی در میلی لیتر) = ۲۴۴

CA ۱۲۵

CA ۱۲۵ به طور نسبی مهم ترین تومرمارکر سرطان اپی تلیال

تخمدان است. که مقادیر بیش از  $\frac{IU}{ml}$  ۳۵ آن غیر طبیعی در نظر گرفته می شود. CA ۱۲۵ برای پیگیری تومر تخمدان بعد از عمل جراحی مناسب است. اما CA ۱۲۵ برای سرطان تخمدان اختصاصی نیست و در بعضی از سرطان های دیگر هم ممکن است افزایش یابد. با توجه به بالا بودن CA ۱۲۵ در حد ۲۴۴ مناسب است مجدداً CA ۱۲۵ در سرم و مایع آسیت بیمار و هم چنین سایر تومرمارکرها که در سرطان تخمدان افزایش می یابد مانند CA ۱۵-۳ و CA ۱۹-۹ درخواست شود. سونوگرافی مجدد جهت بررسی اختصاصی رحم و تخمدان و معاینه ژنیکولوژی هم می تواند سودمند باشد.

در بررسی سونوگرافی انترواژینال به عمل آمده، ابعاد رحم کاهش یافته و ضخامت آندومتر حدود ۳/۷ میلی متر همراه با نواحی کلسیفیه می باشد. تصویر مایع آزاد در لگن با حجم قابل توجه و زیاد مشاهده می شود. در اندوسرویکس تصویر کیست نبوتین کوچک دیده می شود. در حد قابل بررسی تصویر ضایعه جامد<sup>۱</sup> و یا کیستیک در ادنکسها مشاهده نگردید. رحم و تخمدان ها آتروفیک می باشند. در معاینه ژنیکولوژی ابعاد رحم و ضمائم آن طبیعی ارزیابی شد.

تومرمارکرها:

(میزان طبیعی تا ۴۰) (واحد بین المللی در میلی لیتر) ۴۱۴

CA ۱۲۵ =

<sup>۲</sup> peritoneal Seeding

<sup>۳</sup> Nipple

<sup>۱</sup> Solid

## نئوپلازیک یا آماس اختصاصی در نمونه ارسالی دیده نشد. (بیوپسی به شماره ۱۵۹۱۰۴)

### بحث

CA ۱۲۵ یک گلیکوپروتئین است که در اپی تلیوم سلومیک تولید می شود. در مواردی از بیماری های خوش خیم و انواعی از سرطانها افزایش می یابد. از جمله می توان این موارد را نام برد:

سرطان تخمدان اپی تلیالی غیرموسینوز، تومور لوله فالوپ و آدنوکارسینوم سرویکس و اندومتر، تومور تروفوبلاستیک، لمفوم غیرهوچکن با درگیری پلور یا پریتون و تومور سلول سنگفرشی ولو یا سرویکس و هم چنین کانسر پانکراس و ریه و کبد و پستان (۱).

CA ۱۲۵ همچنین در هر بیماری خوش خیم یا بدخیم که پریتون و یا پلور را تحریک کند افزایش می یابد. در پلورال افیوژن یا پلوریت و هم چنین در آسیت و یا التهاب پریتون مثلاً در زمینه بیماری التهابی لگن یا سندرم تحریک تخمدان مقدار آن زیاد می شود (۱). در مقالات و تحقیقات افزایش CA ۱۲۵ به عنوان یک مارکر حساس برای تشکیل آسیت در بیماران سیروزی نیز عنوان شده است (۲،۱). در یک بررسی ۹۵٪ بیماران مبتلا به سیروز و آسیت خوش خیم سطوح بالای از CA ۱۲۵ در سرم داشتند، اما در ۵۶٪ بیماران مبتلا به سرطان تخمدان بدون آسیت CA ۱۲۵ بالایی در سرم داشتند و در آنهایی که آسیت داشتند این میزان به ۹۶٪ رسید. سطوح بالای CA ۱۲۵ بیشتر با وجود مایع و درگیری سروزال ارتباط دارد تا منشاء ایجاد مایع و خوش خیم یا بدخیم بودن آن (۲، ۳).

میزان سرمی CA ۱۲۵ با شدت آسیت ارتباط دارد (۴، ۵). در یک مطالعه در بیماران مبتلا به سیروز و آسیت، سطوح سرمی CA ۱۲۵،  $282 \pm 630$  بوده است. کشیدن درمانی مایع آسیت باعث کاهش سطح سرمی این مارکر می شود که نوسانات سطح سرمی آن را در بیمار مورد بحث توجیه می کند (۲). پیشنهاد شده است که میزان CA ۱۲۵ در مایع آسیت

بیماران هم اندازه گیری شود و نسبت آن در مایع آسیت به سرم ارزیابی گردد (۶) در صورتی که این نسبت حدود  $0.3 \pm 1/6$  باشد به نفع سیروز و آسیت خوش خیم است ولی در بیماران مبتلا به کانسر منتشر پریتون این نسبت (CA ۱۲۵ مایع آسیت به سرم خون) حدود  $1/5 \pm 5/4$  می باشد (۶).

عدم توجه به این نسبت باعث مواردی از انجام لاپاروتومی های غیرضروری و عوارض آن در بیماران مبتلا به سیروز در برخی کشورها شده است (۷).

در مقالات پیشنهاد شده است، در بیمارانی که سطوح بالایی از CA ۱۲۵ در سرم دارند در صورتی که نسبت این تومر مارکر در مایع آسیت به سرم پایین باشد و نیز سایر تومر مارکرها منفی باشدو تصویربرداری ها (سونوگرافی یا سی تی اسکن) طبیعی باشد، عموماً نشان دهنده خوش خیم بودن بیماری زمینه ای است. به این ترتیب می توان از انجام لاپاروتومی های غیر ضروری اجتناب کرد (۴، ۸-۱۰).

### نتیجه گیری

در بیمار مورد بحث CA ۱۲۵ مایع آسیت اندازه گیری شد که ۲۱۰ گزارش گردید و همزمان CA ۱۲۵ در خون مجدداً اندازه گیری شد که ۲۵۰ بود. بدین ترتیب نسبت CA ۱۲۵ در مایع آسیت به سرم در این بیمار ۰/۸۴ می باشد که به نفع فرآیند خوش خیم بوده است. تشخیص نهایی بیمار، سیروز کریپتوزنیک و تشدید آسیت بیمار در زمینه تشدید روند سیروز ارزیابی شد. اندازه گیری CA ۱۲۵ مایع آسیت و تعیین نسبت آن با CA ۱۲۵ سرم خون برای افتراق بیماریهای خوش خیم از بدخیم مورد تاکید می باشد.

### تشکر و قدردانی

از همکار گرامی آقای دکتر محمود پناهی استاد محترم بیماریهای عفونی دانشگاه که در تصحیح و تنظیم مقاله همکاری داشته اند، صمیمانه تشکر می گردد.

\*\*\*\*\*

**References**

- 1 - Pelin AI, Arzu Ak, Turkan CE, Safa YI. Cancer antigen 125 levels in patients with ascites. Turk J Gastro enterol 2003; 14 (4): 237-261
- 2 - Gupta S, Maheshwari Am, Wuntkal Re, Mazid Ta, Tongaonkar HB. Diagnostic Dilemma in an elderly woman with Intractable Ascites and elevated CA125 level. JAP 2006 Aug; 54: 655-656
- 3- Batur Yu, Erten ok. Serum, pleural effusion, and Ascites CA-125 levels in ovarian Cancer and Nonovarian Benign and Malignant disease. Gynecol Oncol 2002 ; 85: 108-113.
- 4 - Xiao WE , liu Yu . Elevation of Serum and ascites cancer antigen 125 levels in patients with liver cirrhosis . J gastroenterol Hepatol 2003 Nov ; 18 ( 11 ) : 1315-1316
- 5 - Marc D, Rene P , Elliot A , Jeffrey S , peter M , Jean T . Elevation of CA-125 level is due to Abdominal distension in liver transplantation 2001 Nov ; 72 ( 9 ) : 1519- 1522
- 6 - Turker KE, Murat OR , Filiz ku , Mustafa PE Belkis un , Ethem TA. Diagnostic Usefulness of Carbohydrate Antigen-125 in Cancerous and Noncancerous Peritoneal Effusions . Tohoku J Exp med 2005 ; 205 : 11-18
- 7 - Nasir kh . High CA-125 level in cirrhosis of the liver . Pak J Med Sci 2002 Sep; 18 ( 3 ) : 254-256
- 8 - Harshad De , Dorothy ka , Amy w , Jorge Ra , George G , Patrick S . Cancer antigen 125 in Patients with chronic liver disease . Mayo clin Proc 2002 ; 77 : 538 – 541
- 9 - Devarhavi H , kaese D , William A , Rakela J , klee G Patrick S . Cancer antigen 125 in Patients with chronic liver disease . Mayo clinic Proceedings 2002 June ; 77(6 ) : 538-341
- 10 - Jablkowskim , Bialkowska J , koktys R, Bartkowiaky , Stankiewies W, ID worniak ID. Cancer antigen 125 as a marker of ascites in patients with liver cirrhosis. Pol Merkur Lekarski 2004; 1: 149-52