

لوپوس اریتماتوی سیستمیک

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۱، صفحه ۳۵، ۲۵۳۶

دکتر سید جلال الدین شریفی *

مقدمه:

لوپوس اریتماتوی منتشر بیماری است که با اشکال بالینی متفاوت در کودکان تظاهر می‌کند و بعلاوه متفاوت بودن این نشانه‌ها اشکالات تشخیصی زیاد به وجود می‌آورد. بدیهی است که با توجه به تظاهرات مختلف بیماری و به کمک داده‌های آزمایشگاه میتوان به تشخیص بیماری دسترسی پیدا کرد. در این مقاله ضمن گزارش یک مورد بیماری مزبور که در بیمارستان بهرامی مورد بررسی قرار گرفته است، نکات قابل توجهی از این عارضه شرح داده می‌شود.

شرح حال بیمار:

بیمار دختری است ۱۳ ساله که در تاریخ ۵۴/۶/۱۳ بعلاوه درد و تورم مفاصل در بیمارستان بهرامی بستری گردیده است. بنا به گفته بیمار و همراهان او، عارضه بطور ناگهانی از ۸ ماه قبل با تب و درد شدید مفاصل زانو و مچ‌ها شروع شده و همراه با تورم قوزک پاها بوده است. چند روز بعد لکه‌های قرمز در تمام بدن بطور منتشر ظاهر شده و روی صورت به شکل بال پروانه و روی بدن بصورت ضایعات ماکولر جلب توجه کرده است. در این مدت تب و درد بیمار بطور متناوب ادامه داشته که گاهی خفیف بوده و زمانی قطع و گاهی شدید میشده و میزان آن بین ۳۷/۵ تا ۴۰ درجه ذکر شده است. نشانه‌های مفصلی بتدریج در آرنج و مچ هر دو دست هم ظاهر شده که با محدودیت حرکات همراه نبوده است. ضایعات جلدی بتدریج تغییر شکل یافته و در صورت، تنه، اندامها و گردن بصورت ضایعات ماکولر و در بعضی نقاط بانوک برجسته

در وسط ضایعات و در بعضی نقاط بصورت پیگما تاسیون جلدی دیده شده است. هنگام بستری شدن نشانه‌های مفصلی بصورت تورم مفاصل زانو، مچ پاها، آرنج، مچ دستها جلب توجه کرد. حرکات مفصل فوق‌العاده دردناک بودند و ضایعات جلدی بصورت پیگما-تاسیون‌هایی بقطر ۱ میلی‌متر تا چند سانتیمتر و با اشکال مختلف و به تعداد زیاد روی تمام بدن بطور منتشر وجود داشت و در بعضی نقاط پورپورا مشاهده شد. این ضایعات در بعضی نقاط بدن بصورت اولسراسیون بودند و در سطح قدامی گردن جازخم (سیکاتریس) یکی از آنها دیده میشد.

وزن بیمار ۳۰ کیلوگرم و قد او ۱۵۴ سانتیمتر بود. بیمار هنوز قاعده نشده و موی زیر بغل و شرمگاه نروئیده و پستان‌ها کوچک بود. کبد و طحال لمس نشد ولی میکروآدنوپاتی منتشر در زیر بغل و کشاله ران حس میشد.

ضربان قلب ۱۰۰ و تنفس ۲۵ مرتبه در دقیقه و فشارخون ۱۱۰/۶۰ بود. هنگام آزمایش، بازتاب کشکک و آشیل طرف چپ منفی بود ولی قدرت ماهیچه‌های اندامها طبیعی به نظر می‌رسید.

آزمایش‌های انجام شده عبارتند از:

ماتتومبیت، سرعت رسوب گلبولی ساعت اول ۶۰ و ساعت دوم ۱۰۰ میلی‌متر؛ فرمول شمارش: گویچه سفید ۵۷۰۰ در میلی‌متر مکعب باسگماته ۵۷٪، لنفوسیت ۴۰٪، مونوسیت ۱٪، ائوزینوفیل ۲٪، هموگلوبین ۶/۸ گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر؛ هماتوکریت ۲۱٪. آنیزوسیتوز و پوئی کیلوسیتوز و هیپوکرومی وجود داشت. پلاکت ۱۳۰ هزار در میلی‌متر مکعب بود.

* بیمارستان بهرامی - دانشکده پزشکی رازی - دانشگاه تهران.

کم خونی با هموگلوبین $6/8$ گرم درصد و هماتوکریت 21 درصد موجود بود. از نظر پروتئین‌های خون، نسبت آلبومین به گلوبولین بیمار بجای $\frac{3}{4}$ به نسبت $\frac{1}{4}$ گزارش گردید.

جستجوی دزوکی ریونوکلئیک اسید در این بیماران بیش از سلول LE ارزش دارد، زیرا ممکن است سلول LE منفی باشد ولی پادتن‌های ضدهسته‌ای موجود باشد و پیدایش سلول‌های LE دلیل برو وجود پادتن‌های (آنتی کرها) فوق است (۵). آزمون پادتن‌های ضد گاما گلوبولین در بیمار منفی بود. پادتن ضد پلاکت و ضد گویچه‌های سفید قابل اندازه گیری نبود. پادتن‌های ضد گویچه‌های سرخ بصورت آزمون کومبس مستقیم منفی بود. پادتن‌های ضد پاد گن‌های (آنتی ژنهای) مخصوص سیفیلیس مثبت بود. پادتن‌های ضد عوامل انعقاد یا در بیمار موجود نبود و یا به اندازه‌ای نبود که بتواند روی زمانهای PT و PTT بیمار اثر بگذارد. از آنجا که عیار زیاد ایمونوگلوبولین IgG برای تشکیل سلول LE لازم می‌باشد، ممکن است در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتو همیشه سلول LE دیده نشود و بنابراین جستجوی سلول LE را بعنوان يك آزمون قاطع برای تشخیص بیماری نمیتوان قبول کرد. پادتن‌های ضد اسید نوکلئیک در مقایسه با پادتن‌های ضد ریونو-کلئوپروتئین، اختصاصی تر است. بنابراین اندکس خوبی بمنظور ارزیابی شدت و فعالیت بیماری به شمار می‌رود.

مکمل‌های سرم مخصوصاً C₃ که بیشتر اندازه گیری می‌شود، در این بیماران کاسته شده است. بخصوص اگر بیماری همراه با نفریت باشد. بنابراین اندازه گیری مکمل‌های سرم با ارزش است (۸).

وجود بعضی پادتن‌ها را با آزمون کاذب سیفیلیس و یا آزمون کومبس مثبت مشخص میکنند. گاما گلوبولین سرم معمولاً افزایش می‌یابد و میزان آلفا گلوبولین ممکن است زیاد شود. برعکس آلبومین سرم کم میشود.

پادتن‌هایی که آزمون مثبت کاذب برای سیفیلیس نشان میدهند، در بیمار مثبت بود (VDRL مثبت) ولی پادتن‌های ضد گلوبول سرخ که واکنش کومبس مثبت ایجاد میکنند، در بیمار ما منفی بود.

هموگلوبین بیمار $6/8$ گرم درصد و هماتوکریت 21% بود یعنی کم خونی نسبتاً شدید وجود داشت. اگر این کم خونی مربوط به لیز گلوبولها بود انتظار میرفت که رتیکولوسیت بیمار بالا باشد. ولی رتیکولوسیت‌ها طبیعی گزارش گردید. بعلاوه آزمون کومبس منفی و میزان بیلیروبین طبیعی خون، لیز گلوبولی را رد می‌کرد.

زمان سیلان ۶ دقیقه، زمان انعقاد $2/5$ دقیقه، زمان پروترومبین 13 ثانیه، زمان نسبی ترومبوپلاستین PTT 30 ثانیه. PT 13 ثانیه.

الکتروفورز: آلبومین 24 درصد، الفایک گلوبولین 7% ، الفادو گلوبولین 13% ، بتا گلوبولین 9% ، گاما گلوبولین 47% . کلسرول تام 250 میلیگرم درصد، V.D.R.L مثبت، آزمون کومبس منفی و آنتی استرپتولیزین 125 واحد گزارش گردید.

بزل مغز استخوان: میلوبلاست 1% ، پرومیلوسیت 4% ، نسبت اریتروسیت به میلوسیت $\frac{76}{19}$.

اوره خون موقع بستری شدن 64 میلیگرم درصد و دفعه بعد 110 میلیگرم درصد.

در آزمایش ادرار گویچه‌های سفید و سرخ و سلندر فراوان دیده شد که همراه با آلبومینوری $2/3$ گرم در لیتر بود، دراوروگرافی کلیه‌ها ترشح آشکار نداشتند.

آزمایشهای مکرر خون سلول LE را نشان داد. پرتونگاری قلب و ریتین طبیعی بود. در پرتونگاری استخوانها، دکالسیفیکاسیون منتشر پیشرفته استخوانهای لگن مشاهده شد.

در نمونه برداری از پوست گزارش آسیب شناس بدین شرح است: در آزمایش ما کروسکی قطعه‌ای از پوست لسوزی شکل با قطر 4×7 میلیمتر و ضخامت 2 میلیمتر مشاهده میشود.

در آزمایش میکروسکوپی اپیدرم آتروفیک است و دارای هیپرکراتوز میباشد، لیک: اکسیون لایه بازال کاملاً مرئی نیست. درم سطحی خیز دار است و رگ‌های موئینه موجود در درم گشاد شده و اطراف آن ارتشاح خفیف لنفوسیتی وجود دارد. تغییرات فوق میتواند با لوپوس اریتماتو مطابق کند.

باتوجه به درد و آماس مفاصل همراه با تب و لاغری و تظاهرات پوستی و کم خونی و پورپورا و نشانه‌های ادراری و سابقه ۸ ماهه و داده‌های آزمایشگاه، تشخیص لوپوس اریتماتوی منتشر، مسلم گردید و بیمار تحت درمان با کورتیزون قرار گرفت ولی بیماری پیشرفت کرد و بیمار در تاریخ $35/2/10$ در گذشت.

نشانه‌های بالینی: در بیمار ما نشانه‌ها بطور حاد و ناگهانی شروع شده بود ولی ممکن است روند بیماری تدریجی باشد. ناگفته نماند که در دوران کودکی شروع بیماری معمولاً ناگهانی است. نشانه‌های لوپوس اریتماتوی منتشر که بصورت آرتریت و آرترالژی و تب و بی‌اشتهایی و لاغری تدریجی تظاهر میکند، همگی در بیمار ما موجود بود و ضایعات جلدی ابتدا بشکل بال‌پروانه روی صورت و بینی آشکار گشت و بتدریج در اندام‌ها و تنه منتشر و نقاط پورپوریک هم با آنها اضافه شد.

درمان: درمان لوپوس اریتماتوی سیستمیک منوط شدت بیماری است. بیماران باید از نظر ضایعات کلیوی ارزشیابی شوند. شدت و نوع ضایعات کلیوی باید بوسیله بافت برداری کلیه قبل از درمان مشخص شود. از آنجا که کمبود مکمل سرم پادتن‌های ضد DNA در لوپوس اریتماتوی سیستمیک شدید و مخصوصاً نفريت ناشی از آن دیده میشود، اندازه‌گیری آنها از نظر پیگیری بیمار ارزش زیادی دارد. داروی اختصاصی برای درمان وجود ندارد.

داروهایی که برای درمان بکارمیرند اثر خفیف کننده روی ضایعات التهابی دارند و شاید جلوی تشکیل کمپلکسهای ایمونولوژیک را بگیرند. اگرچه این نظریه ثابت نشده ولی به‌طور کلی با درمان باید مکمل در سرم بیمار طبیعی گردد.

۱- درمان بیمارانی که ضایعات کلیوی نزد آنان وجود ندارد: در این بیماران بمنظور تسکین دردهای مفصلی باید از سالیسیلاتها استفاده کرد و همچنین آزمایش‌های بالینی و آزمایشگاهی منظم از نظر پیدایش نفريت بعمل آید. کلروکین و هیدروکسی کلروکین در لوپوس اریتماتوی سیستمیک و لوپوس اریتماتوی دیسکوئید مصرف شده است (۹). ولی بعلمت سمیت آن مخصوصاً ایجاد ضایعات ته‌چشم باید خیلی دقیق و مراقب بود.

درمان موضعی با پمادهای حاوی کورتیکواستروئیدها ممکن است تظاهرات جلدی را تخفیف دهد ولی از این داروها باید به‌مقدار کافی بمنظور کم کردن نشانه‌ها استفاده کرد.

۲- درمان بیماران مبتلا به لوپوس و عارضه کلیوی خفیف: درمان در این شکل سمپتوماتیک است و باید بیماران بطور دقیق پیگیری شوند. کورتیکواستروئیدها با مقداری که نشانه‌ها را تخفیف دهند باید تجویز شوند و بدین‌منظور ۱ تا ۲ میلی‌گرم پردنیزولون بازاا هر کیلوگرم در ۲۴ ساعت لازم است و پس از بهبود با حداقل مقدار مؤثر که نشانه‌های بالینی را تخفیف دهد باید درمان را ادامه داد. کلروکین ممکن است همراه با کورتیزون مؤثر باشد.

۳- درمان بیماران مبتلا به لوپوس و ضایعات کلیوی شدید: گلوکوکورتیکوئیدها با گلوکوکورتیکوئیدها با نفريت مزمن (سندرم نفريت): درمان باید نشانه‌های بالینی را تخفیف دهد، ضایعات کلیوی را کم و مکمل سرم رابطی کند و میزان پادتن‌های ضد هسته‌ای را کاهش دهد. بدین‌منظور مقدار زیاد کورتیکواستروئیدها بمدت طولانی لازم است.

مقدار (دوز) اولیه ۱-۲ میلی‌گرم پردنیزولون بر حسب هر کیلوگرم وزن تجویز میشود.

بدین ترتیب با نشانه‌های فوق کم‌خونی بیمار ناشی از التهاب مزمن بوده است. فرمول شمارش: گویچه‌های سفید ۵۷۰۰ میلیمتر مکعب بانوتروفیل ۵۷٪ و لنفوسیت ۴۱٪ بود و این لکوپنی معمولاً نزد بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک مشاهده میشود. ترمبوسیتوپنی ممکن است در بیماران مشاهده شود و در این قبیل موارد علت کم شدن گویچه‌های سرخ و پلاکتها را وجود پادتن‌های ضد پلاکت و ضد گلبول میدانند.

در ادرار بیماران ممکن است گلبول سرخ و سفید و سیلندر و آلبومین موجود باشد، که تمام نشانه‌ها در بیمار ما وجود داشت. (آلبومین بمیزان ۲/۳ گرم در لیتر حجم ادرار کمتر از ۲۰۰ میلی لیتر بازاا هر متر مربع سطح بدن در ۲۴ ساعت و دانسته ادرار ۱۰۱۰ و اوره خون ۱۱۰ میلی‌گرم درصد) آنچه بر شمردیم به اضافه اوروگرافی بدون ترشح، همه دلیل بر نارسائی کلیه نزد بیمار ما بوده است.

از نظر پیش‌آگاهی باید توجه داشت که بطور کلی بیماری مخصوصاً نزد کودکان تقریباً در اغلب موارد منجر بمرگ میشود (۱ و ۷). در بیمار ما عارضه از موقع توجه به نشانه‌های بیماری تا زمان مرگ حدود ۹ ماه طول کشید. ولی در موارد خفیف بیماری، مخصوصاً آنهایی که بدون ضایعه کلیوی هستند، ممکن است نشانه‌ها خود بخود کم و زیاد شود.

با اینکه فروکش موقت ممکن است دیده شود، فروکش طولانی در بچه‌ها نادر است. آنتی‌بیوتیکها از نظر جلوگیری از عفونتهای ثانوی و کورتیکواستروئیدها ممکن است طول عمر را زیاد کند. علت اصلی مرگ بیشتر بیماران ضایعات کلیوی است که با مشکل مختلف دیده می‌شود (۲).

تشخیص افتراقی:

لوپوس اریتماتوی سیستمیک ممکن است بعلمت درد و آماس سرخ مفاصل با بیماریهای روماتیسمی اشتباه شود (۷).

هر چند سلول LE ارزش تشخیص قطعی ندارد ولی از آنجا که وجود پادتن‌های ضد هسته‌ای در تمام بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک وجود دارد، ندیدن سلول LE تشخیص را دچار اشکال میکند. پادتن‌های ضد هسته‌ای علاوه بر اینکه ارزش تشخیصی دارند دلیل بر شدت و انتشار شدید بیماری نیز هستند.

افزایش گاماگلوبولین (۴۷ درصد)، آزمون مثبت کاذب برای سیفیلیس، کم‌خونی نورموکروم نورموسیتو غیر همولیتیک، لوکوپنی نسبی و نشانه‌های نفريت مزمن و نارسائی کلیه تماماً ب‌نفع تشخیص بیماری در بیمار ما بوده است.

بافت برداری از پوست ضایعات جلدی مخصوص را نشان میدهد.

چون مدت درمان طولانی است، هر نوع اثرات جانبی مقدار زیاد کورتیکواستروئیدها باید مورد توجه قرار گیرد. اخیراً از داروهای دیگر بمنظور تخفیف نشانه‌ها استفاده میشود از قبیل آزاتیوپرین و سیکلوفسفامید ولی بعلت عوارض آنها باید بانهایت مراقبت تجویز شوند. از این داروها در بیمارانی که لوپوس اریتماتوی سیستمیک خفیف دارند نباید استفاده شود (۳ و ۶).

خلاصه:

لوپوس اریتماتوی منتشر، بیماری پیش‌رونده‌ای است که بعلت پیدایش پادتن‌های ضد هسته‌ای از قبیل آنتی دزو کسی ریونوکلئیک اسید، و ریونوکلئوپروتئین موجب پیدایش پدیده LE شده و بعلت جایگزین

شدن کمپلکس پادتن (آنتی کر) پادگن (آنتی ژن) در غشاء بازال ایجاد ضایعات کلیوی می‌کند.

پادتن‌های ضد پلاکت ممکن است باعث پورپورا ترومبوسیتوپنیک و یا پادتن‌های ضد گویچه‌های سرخ باعث کم خونی همولیتیک شوند. بیماری با ضایعات جلدی، مفصلی، کلیوی، خونی، احشائی و عصبی تشخیص‌های مختلفی را مطرح میکند و نزد کودکان بطور کلی حاد و وخیم‌تر از بالغین است و منجر بمرگ میشود.

شرح حال یک دختر مبتلا به لوپوس اریتماتوی منتشر که بانسانه های جلدی و مفصلی تشخیص بالینی لوپوس را مطرح کرد و با داده‌های آزمایشگاه مسجل شد گزارش گردید. بیمار بعد از ۱۷ ماه درگذشت.

REFERENCES:

- 1- Esles, D., and Christian, C. L.: The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 50:85, 1971.
- 2- Grausz, M., Earley, L.E., Stephens, B.C, Lee, J.C. and Hopper. J.R. Virus like particles in glomerular endothelium of patients with SLE. *New Eng. J. Med.* 283,506, 1970.
- 3- Kassan, S.S., et al. Progressive hilar and mediastinal lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus on corticosteroid therapy. *N. Eng. J. Med.* 294(25): 1382_3 1976.
- 4- Matthay, R.A., et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 54 (5), 399_409. 1975.
- 5- Pincus, T., Hughes, G. R. V., Pincus, D., Tina, L. U., and Bellanti, J. A: Antibodies to DNA in childhood systemic lupus erythematosus. *J. Pediat.* 78: 981, 1971.
- 6- Sharon, E., Kaplan, D., and Diamond, H. S.: Exacerbation of SLE after withdrawal of azathioprine therapy. *New Eng. J. Med.* 228:122, 1973.
- 7- Sills, E. M., Juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the adolescent. *Med. Clin. North Amer.* 59 (6): 1497_1505, 1975.
- 8- Singsen, B. H., et al. Systemic lupus erythematosus in childhood correlations between changes in disease activity and serum complement levels. *J. Ped.* 89 (3): 358.69, 1976.
- 9- Tan, E. M. Immunopathology and pathogenesis of cutaneous involvement in systemic lupus erythematosus. *J. Invest. Dermatol.* 67 (3): 360_5, 1976.