سندرم مارکیافاوامیشلی یا هموگلبینوری حمله‌ای شبانه

مجله نظام پزشکی
سال نهم، شماره ۲، صفحه ۱۰۶، ۱۳۶۳

دکتر هوشنگ شفیعی *

مقدمه:
این سندرم یک کمخونی همولیتیک مزمن با شدت متغیر است که معمولاً با هموگلوبین آزاد در خون و هموسیدرین در ادرار بطور ثابت همراه است. گاه حملات حاد همولیز با لرز، تب، درد و هموگلبینوری به این حالت مزمن اضافه میشود. حملات حاد بیشتر شبها عارض میگردد.

معرفی بیمار:
بیمار ع- اتاتاری، مردیست ۲۳ ساله، اهل نیشابور، شغل کارگر کارخانه آجر فشاری.
علت مراجعه- ضعف، خستگی، سستی و رنگین شدن ادرار.

تاریخچه بیماری:
بیماری از یک سال قبل با خستگی و ضعف شروع شده که همزمان با آن بمدت ۵ ماه تب میکرده که از نظر ساعت و میزان متغیر بوده و در طی این مدت گاه‌گاهی دچار دردهای پراکنده شکمی میشده که با خوردن غذا یا گرسنگی در ارتباط نبوده و همراه این درد، ضعف و خستگی بیمار شدیدتر و ادرار تیره‌تر میشده، در این مدت دوبار ببیمار تزریق خون شده است. بیمار ازدواج کرده که دارای دوفرزند سالم است. ابتلاء به بیماریهای دوران کودکی را به یاد نداشته، بمدت ۵ سال روزانه یک پاکت سیگار دود میکرده است. سابقه مصرف داروی خاصی را نداشته و از نظر خانوادگی نکته قابل ذکری بچشم نخورد.

معاینه فیزیکی:
بیمار کم‌خون و رنگ‌پریده، از نظر رشد جسمی و عقلی در حد طبیعی بود و به سئوالات خوب پاسخ میداد . در معاینه صورت رنگ پریده و صلبیه‌ها زرد رنگ بود. ته چشم و میدان بینائی طبیعی، ریه‌ها طبیعی بود. در سمع قلب سوفل سیستولیک درجه ۳ شنیده شد. شکم در لمس نرم و بدون حساسیت و برجستگی بود. ناحیه اپی‌گاستر با فشار دردناک بود. کبد و طحال لمس نشد. ضایعات پوستی از قبیل اکیموز، پتشی (بثورات جلدی) دیده نشد، ادنوپاتی محیطی لمس نشد. دستگاه ادراری تناسلی نکته مثبتی نداشت، اندامها از نظر حس و حرکت طبیعی و اعصاب جمجمه و محیطی طبیعی بود. رفلکسها طبیعی، معاینه رکتوم طبیعی، نمای ادرار جمع‌اوری شده در صبح قرمز تیره رنگ بود. مدتیکه بیمار در بیمارستان بستری بود، تب نداشت، فشار خون ۱۱۰- ۷۰، تعداد نبض ۸۸ و تنفس ۲۴ بود.

نتیجه بررسی پاراکلینیک بیمار بشرح زیر است:
تعداد گلبولهای سفید ۴۰۰۰ در میلی‌متر مکعب، سگمانته ۶۰٪، ائوزینوفیل ۲٪، منوسیت ۳٪، لنفوسیت ۳۵٪ ورتیکولوسیت بار اول ۹٪ و در آزمایش‌های بعدی بین ۸- ۲۵ درصد نوسان داشت. تعداد گلبولهای قرمز ۱/۳۲۰۰۰۰، هموگلوبین ۳/۵ گرم درصد، هماتوکریت ۱۱ گرم درصد (در طول بستری شدن چندین بار آزمایش شد. هموگلوبین و هماتوکریت اندازه‌گیری شده در صبح کاهش بیشتری نشان میداد)، گلبولهای قرمزنمای هیپوکرم داشت. تعداد پلاکتها ۸۶۰۰۰ در میلی‌متر مکعب، آزمون مانتومنفی از نظر مقاومت گلبولی همولیز در محلول نمکی از ۵/۵ در هزار شروع و در محلول ٤ در هزار کامل شده است. قند ۱۲۰ میلی‌گرم درصد، اوره ۲۸ میلی‌گرم درصد، کرآتنین ۱/۵ میلی‌گرم درصد، SGOT ۱۵ واحد بین‌المللی در لیتر، SGPT ۵ واحد بین‌المللی در لیتر، LDH ٤۵ واحد بین‌المللی در لیتر، فسفاتاز قلیائی ۲٤ واحد بین‌المللی در لیتر، بیلیروبین تام ۲/۸ میلی‌گرم درصد، نوع مستقیم ۰/٤ میلی‌گرم و نوع غیر مستقیم ۲/٤ میلی‌گرم درصد، آزمایش تیمول مساوی ۲ واحد مالاک لکان- فعالیت پروترومبین صددرصد، زمان بیمار ۱۱ثانیه، زمان شاهد ۱۱ ثانیه، زمان سیلان و انعقاد طبیعی، رایت و ویدال منفی، آزمایش کومبس مستقیم و غیرمستقیم منفی، آهن سرم ۶۰ میکروگرم درصد، GePDطبیعی، آزمون (Test) گایاک منفی و آزمون هم (Ham,s Test) و آزمون انحلال در اثر سوکروز (Sucrose lysis test)در آزمایشگاه این بیمارستان و آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی در هردونوبت مثبت بوده است.

آزمایش ادرار: رنگ ادرار تیره با واکنش اسیدی وزن مخصوص ۱۰۱۵ فاقد پروتئین قند و استن بود، هموگلوبین+++ بیلیروبین++ اوروبیلینوژن+++ از نظر هموسیدوری مثبت. مقدار کم سیلندر از نوع گرانولوبدون هماسی، کشت ادرار منفی بود.

* بیمارستان ابن‌سینا- تهران.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-10]

دربزل مغز استخوان ذخیره آهن کم، سلولاریته و مگاکاریوسیت‌ها طبیعی بود. هیپرپلازی مغز استخوان نیز گزارش شده است.

رادیولوژی: در پرتونگاری قلب و ریه‌ها- پیلوگرافی وریدی و ساده شکم طبیعی، الکتروکاردیوگرافی طبیعی بود.

بیمار مورد بحث پس از انجام آزمایش‌های بالینی و آزمایشگاهی و تأیید تشخیص هموگلبینوری حمله‌ای شبانه با دستورات داروئی (ترکیبات اندروژن) با حالت عمومی نسبتاً خوب مرخص گردید. در طول بستری بودن بجزء تزریق ۲ واحد گلبول شسته بعلت کمخونی شدید داروی دیگری دریافت نداشته است.

بحث:

بیماری نادری است که بیشتر در اشخاص جوان دیده میشود ولی دربچه‌های پنج سال وافراد بالاتر از ۷۵سال گزارش شده است. از مشخصات آن کمخونی همولیتیک وهموگلبینمی است که در خواب شدید شده در نتیجه بعد از خواب هموگلبینمی بیشتر دیده میشود ومعلوم نیست با چه مکانیسمی سیستم همولیتیک در خواب فعال میشود. برخی پنداشته‌اند که در خواب بواسطه تجمع گاز کربنیک PH اسیدی مورد نیاز برای همولیز پیدا میشود. ادرار بیماران معمولاً قهوه‌ای یا مایل به قرمز است. علائم مربوط به کمخونی (خستگی، ضعف، سرگیجه...) طولانی است. گاهی بیمار از دردهای شکمی، پشت جناغی وناحیه پشت در حین حمله شکایت دارد. مکانیسم دردهای شکمی ممکن است بعلت ترمبوزهای کوچک یا اسپاسم عضلات صاف باشد، ولی مکانیسم دردهای پشت جناغی وپشت هنوز روشن نشده است. کبد وطحال اندکی بزرگند وگاهی بیماران علائمی از کمخونی آپلاستیک نشان میدهند. ترمبوز وریدی از عوارض شایع است(۲) که بیشتر در وریدهای محیطی، مزانتریک، کبدی، باب ومغز دیده میشود. ترمبوز علت مرگ این بیماران است. در این بیماران بعلت همولیز، آهن در لوله‌های اولیه کلیه رسوب نموده وسبب اسیدوز لوله‌ای (Renal tubular acidosis) میگردد. اختلال عمل در لوله‌های ادراری سبب دفع بی‌کربنات از ادرار ودر نتیجه اسیدوز سیستمیک میشود و بدینترتیب همولیز مجدد پدیدار میگردد(٤).

یک مورد این بیماری با مونونوکلئوز (۳) ویک مورد همراه با تیفوئید (۵) گزارش شده است. از نظر آزمایشگاهی بیماران دچار لکوپنی، ترمبوسیتوپنی، هموگلوبین وهماتوکریت پائین ورتیکولوسیت بالا میباشند که در بیمار ما این تغییرات بوضوح دیده میشد. بمرور زمان بیمار دچار فقر آهن میشود. بیلیروبین غیرمستقیم خیلی بالا وگاهی LDH از مقدار طبیعی بیشتر است پائین بودن فسفاتاز قلیائی، لکوسیتها وپائین بودن کلین استر از گلبولهای قرمز[٦] از علائم دیگر آزمایشگاهی است. ادرار اسیدی و حاوی مقادیری اوروبیلنوژن، هموگلوبین و هموسیدرین است. ممکن است روزانه ده میلی گرم آهن از ادرار دفع شود. اغلب میتوان هموسیدرین، در لکوسیتها و سلولهای اپی‌تلیال ادرار یافت و در حقیقت یک نوع کمخونی همولیتیک شدید است که باپان سیتوپنی همراه است. شکنندگی اسموزی گلبولهای قرمز طبیعی است. اسفروسیتوز ویژه این بیماری نیست. آزمون کومبس منفی است. الکتروفورز گلوبولینها طبیعی است، Ham,s Test،انحلال گلبولهای قرمز در مجاورت سرمهای اسید شده و تست انحلال در اثر سوکروز. (Sucrose Lysis test) ،انحلال گلبول‌ها در مجاورت سوکروز هیپوتونیک مثبت است. این دو آزمون اخیر تائید کننده وجود بیماری است. در این بیماری مغز استخوان دچار هیپوپلازی و گاهی بخصوص در موقع حملات لیز هیپرپلازی میشود.

طرز ایجاد بیماری (پاتوژنز بیماری):

این بیماری در اثر انحلال گویچه‌های سرخ پدید میآید بدین‌ترتیب که گویچه‌های سرخ این بیماران معیوب و جدار آنها بعللی که هنوز شناخته نشده است، دچار ضایعه پایداری میباشد و عواملی مثل منیزیوم و پروپردین و ترکیباتی شبیه کمپلمان که در سرم طبیعی وجود دارد، باعث انحلال گویچه‌های سرخ بیماران میشود (۱۰) عده‌ای را عقیده بر این است که این گویچه‌های معیوب بعلت ترکیب با کمپلمان فرعی C3a به همولیز حساس میشوند و این عمل بدون دخالت قبلی پادتن (آنتی کور) و یا ترکیب متوالی آنها با C1-C4- C2 که معمولاً در همولیزهای اتوایمون اتفاق میافتد، صورت میگیرد. تفاوت بین گویچه‌های قرمز طبیعی و گویچه‌های قرمز بیماران مبتلا به این بیماری در تعداد و قابلیت اتصال نقاط گیرنده غشائی آنها که برای C3a اختصاص یافته است میباشد، سلولهای بیماران را با توجه به حساسیت آنها نسبت به کمپلمان به سه دسته تقسیم می‌کنند: یکی PNH1 که شبیه به سلولهای شخص طبیعی است. دیگری PNH2 این سلولها ۳-۵ مرتبه نسبت به سلوهای طبیعی به همولیز حساس هستند و بالاخره PNH3 که سلولها ۵ تا ۲۵ مرتبه نسبت به گویچه‌های سرخ طبیعی خاصیت همولیزشدن دارند. ممکن است در بیمار هر سه نوع سلول دیده شود (۱،۷). در میکروسکپ الکترونی در گلبولهای قرمز شخص مبتلا به PNH دانه‌های خشن غیرطبیعی و فرورفتگیهای بزرگ سطحی دیده میشود که مربوط به افزایش حساسیت به همولیز است. ناگفته نماند که گرانولوسیتها و پلاکتها هم در این بیماری به کمپلمان حساس میشوند ولی لنفوسیت‌ها نه. پادتن (آنتی کور) برای انحلال گلبول لازم نیست. برخلاف اکثر بیماریهای همولیتیک ناشی از عیوب خود گلوبول قرمز ظاهراً PNH بیشتر اکتسابی است و نه ارثی یا مادرزادی.

تشخیص:

ممکن است برای سالها PNH تشخیص داده نشود. تظاهرات کلاسیک و هموگلبینوری واضح آن بطور متناوب دیده شود و تشخیص آن با سئوالات مکرر از بیمار میسر گردد. در عده‌ای از بیماران یک روند همولیز مزمن بدون هموگلبینوری دیده میشود. بنابر این اساس تشخیص روی کمخونی (آنمی) همولیتیک مزمن مقاوم به درمان با علت نامشخص استوار میگردد. هموسیدرینوری ممکن است در تمام موارد همولیز داخل عروقی دیده شود مثل هموگلبینوری حمله‌ای در سرما، همولیز ضربه‌ای، واکنش خونی، همولیز ناشی از لیزین سم مار و باکتری امی ناشی از C Welchii و سوختگیهای حاد وسیع(۹)، بطورکلی بیماری که دچار کمخونی همولیتیک مزمن میباشد مثبت بودن آزمون هم و تست انحلال در برابر سوکروز، کاهش فسفاتاز قلیائی، لکوسیتها و کاهش کولین استراز گلبولهای قرمز نشانه وجود PNH است. در بعضی موارد تستهای PNH منفی هستند. تشخیص بظاهر کمخونی اپلاستیک مسلم است تا ماهها یا سالها بعد آزمون‌های مثبت PNH آشکار شوند.

درمان:

تزریق خون برای بیماران بخاطر بالا بردن سطح هموگلوبین خون نیست بلکه برای متوقف کردن تولید گلبولهای قرمز جوان در خون در حین حمله مفید است. تزریق خون ممکن است بدلایل ناشناخته وقوع ترمبوز بعد از عمل را کم کند و بطورکلی در مواردی چون ضربه، عفونت، ترمبوز، زخمهای ساق پا، ترانسفوزیون ضرورت پیدا کند. ولی از آنجائیکه خون کامل باعث

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-10]

شدت همولیز میشود برای جلوگیری از آن بهتر است از گلبولهای شسته استفاده شود یا آنکه قبل از انتقال خون یک لیتر محلول دکستران ٦٪ (با وزن مولکولی زیاد) بکار رود. مصرف آندروژنها از نوع Cyclopentylpropionate یک گرم در هفته و Fluoxymestrone روزانه ۲۰ تا ۳۰ میلی‌گرم باعث بالا بردن هموگلوبین خون میشود. ترکیبات آدرنوکورتیکوآستروئید (پردنیزلون) زیاد نتیجه بخش نیست ولی گاهی بمقدار ۱۰ تا ۲۰میلی‌گرم در روز احتمالاً فعالیت کمپلمان را در مسیرانحرافی متوقف میکند. بعلت از دست رفتن آهن از ادرار، کمخونی فقر آهن شایع و مصرف آهن اغلب باعث شدت لیز میشود زیرا موجب آزاد کردن گلبولهای جوان حساس به کمپلمان میگردد. در بعضی از بیماران اسپلنکتومی باعث کم کردن همولیز و همچنین احتیاج به تزریق خون را کم میکند ولی بعلت اثرات درمانی محدود و داشتن خطرات زیاد در حین عمل انجام آن توصیه نمیشود.

داروهای ضدانعقادی از نوع کومارین جهت جلوگیری از پیدایش ترمبوز بخصوص بعد از اعمال جراحی مفید است و باید توجه داشت که در این بیماران هپارین بعلت افزایش همولیز مصرف نشود.

پیش‌آگاهی:

این بیماران پس از تشخیص معمولاً طول عمری کمتر از ۱۰ سال دارند. گرچه بعضی از گزارشها حاکی از عمرطولانی‌تر میباشد. بطوریکه در گزارشهای اخیر ۱۷ مورد بیش از ۲۰ سال عمر کرده‌اند. شایع‌ترین علت مرگ ترمبوز است و علیرغم رسوب آهن در کلیه‌ها مرگ بعلت نارسائی کلیه نادر است(۹).

خلاصه:

در این مقاله، جوان ۲۳ ساله‌ای معرفی میشود که با حالت ضعف، خستگی، رنگ‌پریدگی و تغییررنگ ادرار به بیمارستان مراجعه و در بخش بستری میشود. با توجه به حملات انحلال گلوبولی که در سابقه بیمار وجود داشته است با تشخیص کمخونی همولیتیک مزمن مورد بررسی قرارمیگیرد. با مثبت شدن تست هم و تست انحلال در برابر سوکروز و دیگر آزمایشهای مربوط به PNH این بیماری تائید و بیمار با درمان علامتی از بخش مرخص میشود.

توضیح

PNH = Paroxysmal Nocturnal Hemglobinuria

REFERENCES:

1- Charles, H. Packman: Journal of Clinical Investigation Vol. 64, Aug. 1979, p-424. Complement Lysis of Human Erythrocytes Difering Susceptibility of two Types of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Cell to C5b-9.

2- Zimmerman, D. Bell, W.R.-Div: Hematol. AM. J. MED. 63/2 (275–279) 1980. Venus Thrombosis and Splenic.

3- Stanley, J. Vogal and Edward, H. Reinhard: Blood Vol-54/no: 2, Aug, 1979. Paroxysmal Nocturnal Associated with Infection Mononuclosis.

4- Farhoodi, M., Dr. Dadgar, A.A.: The Journal of Medical School Mashhad University, Vol. 22-No: 2, p-145, 1979.

5- Panahi, M.: Acta Medical Iranica, Vol. 22-4., p-317, 1980. Salmonella Para A. Infection in Case of PNH.

6- Junjaree. Sirwittayakron and Yongyuth Yuthavong.: British Journal of Hematology. Vol. 41, No: 3, p-383, 1979. Relation Between Low Erythrocytes Acetylcholinestrase Activity and Membran Lipids in PNH.

7- Wendell, F. Rosse: Cecil 1979. Textbook of Medicine.

8- Hershko, C., Gale, R.P.: The Lancet May/5/1979/Cure of Aplastic Anemia in PNH by Marrow Transfusion from Identical Twin Failure of Perpheral Laucocyte Tranfusion to Correct Marrow Aplesia.

9- Richard., A. Cooper, H., Franklin, Bunn.: Harrison 1980, Principles of Internal Medicine.

10- Ralph, O. Wallestain: Current Medical Diagnosis and Treatment., 1980

11- Cynthia Chua, E.N. Haffnann.- Judith, P. Adams.: Blood, May 1980. Vol-55, No. 5, P-772, Inhibition of Complement Derived from the Erythrocyte Membrane PNH.

12- Rose, W.F. and Adams, J.P.: Progress Clinicall Biologie Research No: 30, p-757, 1979.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-10]