کالسینوزها

سندرم Thibierge - Weissenbach

گزارش یك مورد در یك مجموعه کلاژنوزفامیلی

مجله نظام‌پزشکی
سال چهارم ، شماره ۳ ، صفحه ۲۴۰ ، ۱۳۵۳

دکتر رضا مقتدر *

درسه سال اخیر دوخواهر جوان‌که یکی دچار اسکلرودرمی‌نوع آکرواسکلروز ودیگری دچار یك پان‌ارتریت نکروزانت بودند، تحت‌نظرقرار گرفتند. این‌دوخواهر یکی‌ازبرادران خودرا بعلت نوعی «میوپاتی.؟» در سن ۱۹ سالگی از دست داده‌اند . بیماری که مبتلا به‌اسکلرودرمی بود یك کالسینوز مشخص سندرم T.W. درپنجمین انگشت پای چپ پیدا نموده‌است. بدین جهت مطالعاتی راکه در این زمینه انجام شد در این مقاله شرح داده میشود .

کالسینوزها :

تعریف: این‌بیماری باکالسیفیکاسیون‌های متعدد نسوج نرم‌مشخص میگردد. متابولیسم فسفرکالسیم دراین بیماری طبیعی‌است(۱و۲). کالسیفیکاسیون‌ها در بافت همبند زیر جلدی و در بافت‌های همبند عمقی‌تر (اطراف عضله) (اطراف تاندون‌ها ـ دورتادور مفصلها) قرار دارد وبصورت یك‌گروه تنها یاپخش یا تجمع گره‌های‌متعدد خودنمائی میکند، اندازه آنها ازیك ساچمه سربی تایك نارنگی متغیر است. دربعضی اوقات ادغام این‌توده‌ها باعث پیدایش‌صفحات آهکی بزرگی میشوند (۲).

طبقه بندی‌کالسینوزها (۲-۱)

طبقه‌بندی Steinitz کەشامل دوگروه بزرگ یعنی‌کالسینوزمحدود Calcinosis Circumscripta وکالسینوز پخش یا Calcinosis-universalis میشود هنوز مورد قبول است . گروه سومی نیز به اسم کالسینوزهای تـومورال Lipocalcino granulomatose به طبقه بندی فوق اضافه میگردد.

کالسینوزهای محدود اغلب با اسکلرودرمی همراه است . تی‌یرگ و وایسنباخ باگزارش یك مورد درسال ۱۹۱۰ و۹ مورد دیگر درسال۱۹۱۱ ارتباط بین پیدایش گره‌های‌آهکی زیرجلد وبیماری اسکلرودرمی را نشان دادند (۴-۲-۱).

شیوع‌کالسینوز را در اسکلرودرمی میتوان درحدود ۹ درصد قبول کرد (۴). کالسینوز بیشتر در نوع اکرواسکلروز دیده میشود. آمار Muller (مطالعه۳۸۱ مورد اسکلرودرمی در مایوکلینیك) این موضوع‌را تأیید مینماید. ۶۰ درصد این بیماران دچارآکرو اسکلروز بودند که ۱۵ درصد آنها کالسینوز داشته‌اند (در حالی که دراسکلروزهای منتشره این دسته حتی یك موردکالسینوز نیز دیده نشده است) . بدین ترتیب‌کالسینوز واقعاً مخصوص اکرو-اسکلروزهـای شدید وسخت میباشد. J. Solnica و همکاران با مطالعه۱۰۹مورد اسکلرودرمی‌که ۱۲ موردآن متعلق به‌خودشان بوده است به نتیجه‌ای مشابه می‌رسند (۴).

شرح حال شماره یك:

خانم ه ـ ق ، ۳۲ ساله ، کارمند ، در تاریخ ۱۳۵۰/۱۲/۴ به درخواست‌ما وبرای تکمیل‌نمودن پرونده خواهرخودکه درتاریخ ۵۳/۱۱/۳۰ باپرونده شماره ۲۰۸۴۵ بستری شده بود به‌بخش داخلی‌بیمارستان امیراعلم مراجعه‌کرد.

بیماری او روی صورت و اندامها قابل مشاهـده است و با اولین نگاه انسان را به فکر اسکلرودرمی میاندازد . صورتی لاغر با گونه‌ای برجسته و پوستی نازك‌که‌گرفتن آن در بین دو انگشت

* دانشکده پزشکی رازی ـ دانشگاه تهران.

میسر نیست. پوست صورت روی استخوانهای صورت گوئی بطور مستقیم چسبیده است و تمام برآمدگیها و فرورفتگی‌های آنرا نمایان میسازد . بینی بیمار کشیده و قلمی است . سوراخ بینی جمع شده بنظرمیرسد، لبها بسیار نازك میباشند، رویهمرفته قیافه بیمار گوئی زیر یك ماسك جورابی‌قرار گرفته باشد . در دستها، انگشتها نازك و روی انتهای دیستال آنها اثراتی اززخم موجود است. نوك‌تمام انگشتها رویهمرفته زردبنظر میرسد. عضلات دست آتروفیك میباشد و پوست دست روی استخوانها چسبیده است و امکان گرفتن پوست بین‌انگشتها وجود ندارد. پوست ساعد وبازو نیز تاحدی سفت بنظرمیرسد. درانگشت‌های پاها نیزهمین ضایعات بصورت خفیف‌تری مشهود است.

امتحان بالینی نکته مرضی دیگری از نظر قلب و عروق ، ریه ، مری ، معده ومفصل نشان نداد . منفی بودن آزمایش‌های بالینی با بررسی‌های آزمایشگاهی پرتوشناسی ، الکتروکاردیوگرافی تأیید گردید. در گفتگوئی که با بیمار بعمل آمد معلوم گردید که ناراحتی‌های او از سال ۱۳۴۸ با نشانه‌های یك سندرم رینود دوطرفه که حملات آن با تماس باآب سرد یا با حالات عصبانیت بوجود میآمده ، شروع گردیده است.

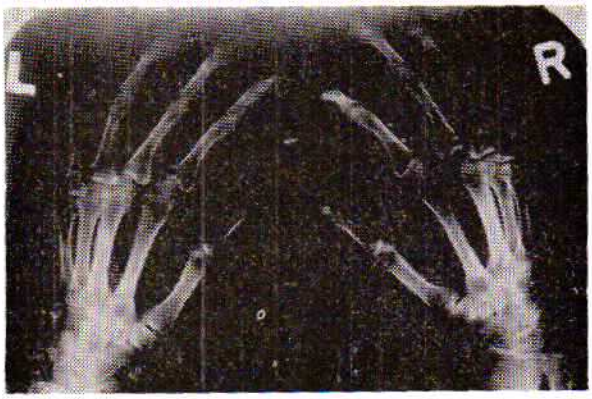
هنگام هیجان یا تماس باسرما انگشت‌ها ، مچ و حتی پوست ساعد آبی و کبودی رنگ شده و زخمهای سرانگشتان بخصوص درفصل زمستان ظاهر میگشته است . این زخمها بسیار دردناك و ناراحت کننده بوده وتشخیص یك اسکلرودا کتیلی‌برای بیمار داده میشود. چند ماه بعد یك بافت برداری از عضله دلتوئید ضایعات مخصوص اسکلرودرمی‌را نشان میدهد.

بیماری همچنان به پیشرفت خود ادامه داده تا اینکه شکل وقیافه امروزی را برای بیمار بوجود آورده است.

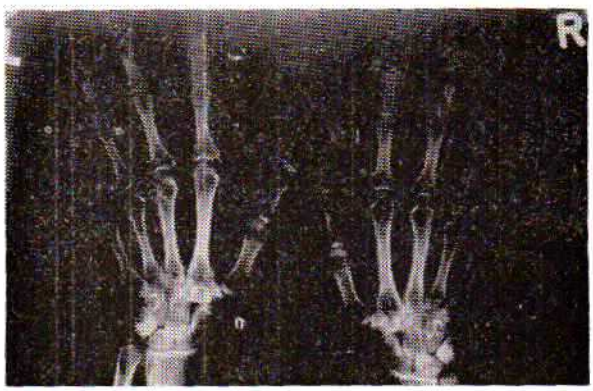
در سال ۱۳۴۹ بیمار تحت درمان با پردنیزولون قرارگرفته که ظاهراً هیچگونه اثری در بهبود و در سیر بیماری مشهود نبوده است. نکته جالب این‌است‌که بیمار تحت درمان باکورتیکوئیدها دچار یك دیسفاژی میشود و این اختلال با قطع درمان کاملاً بر طرف میگردد.

در آزمایشهای پاراکلینیکی بیمار نکته مهمی جلب توجه نکرد. از لحاظ آزمایشگاهی سرعت سدیمانتاسیون ۱۳/۳۳ ، لاتکس منفی، گلبول‌های قرمز ۴/۴۰۰/۰۰۰، گلبولهای سفید ۸۸۰۰ عدد بود.

علائم پرتو شناسی، رادیوگرافی از دستها وپاها انجام‌گرفت. در دستها فلانژهای سوم (فلانژت) تمام انگشتهای دو طرف بجز انگشت‌میانی ازبین رفته است (شکل شماره ۱ـ۲) ضایعه دیگری دیده نمیشود.



شکل شماره ۱ـ تمام فلانژت‌ها باستثنای انگشت میانی از بین رفته است.



شکل شماره ۲ـ تمام فلانژت‌ها باستثنای انگشت میانی از بین رفته است.

درپاها کالسیفیکاسیون‌های متعدد، گلوله شکل برف مانند با حدود محو سرتاسر فلانژهای انگشت پنجم پای چپ را گرفته است. پوستی که روی‌آنرا میپوشاند طبیعی است. تصویربی‌شباهت به‌یك توت فرنگی نیست (شکل شماره ۳).



شکل شماره ۳ـ تصویرکالسینوز بشکل توت‌فرنگی اطراف‌فلانژهای انگشت‌پنجم پای چپ.

ازدرمان‌های متعددی نزد بیمار استفاده گردید وهیچکدام ازآنها اثر چشمگیری در سیر بیماری نداشت (دیلانتین ، کلروکین ، ویتامین‌های گروه E) مدت سه‌ماه بیمارتحت‌درمان باپروژسترون

از قرار روزی ۲۵ میلی‌گرم قرار گرفت و با این درمان بهبود نسبی (نرم شدن پوست صورت، بازو، ساعد) نزد بیمار نمایان شد. ولی روی زخمها و پیدایش آنها اثری نداشت. این درمان بعلت پیدایش یك کیست در پستان سمت راست بیمار قطع شد. بهبود پوستی بیمار ادامه دارد، ولی زخمهای انگشتان که مانع انجام کار روزمره او میگردد بیمار را فوق‌العاده رنج میدهد.

شرح حال شماره ۲ : (خواهر بیمار ـ م ـ ق)

خانم م ـ ق، ۳۲ ساله، ساکن تهران، بهیار، در تاریخ ۵۰/۱۱/۳۰ بعلت یك پولی‌ارتریت در بخش داخلی بیمارستان امیراعلم بستری میگردد. مفاصل زانو، قوزك پاها، I.P.P. انگشتها، آرنج متورم، دردناك و محدود میباشد. گردن بیمار دردناك است. سفتی صبحگاهی بمدت یك تا دو ساعت وجوددارد. روی هر دو ساق پاگره‌هائی انفیلتره و دردناك برنگهای مختلف در زیر جلد نمایان است. این گروه در ابتدا بصورت دانه‌های قرمز رنگ ظاهر شده و بزودی متورم و برجسته وبزرگتر شده و بصورت پاپول درمیآید. رنگ قرمز این پاپولها با زمان تیره میشود و در مدت ۵ الی ده روز خودبخود محو میگردد.

درقلب یك سوفل سیستولیك خفیف درکانون میترال شنیده میشود. کبدکمی بزرگ است. طحال لمس نمیشود. رفلکسهای تاندونی وتری طبیعی‌است. معاینه دیگرقسمتها نکته مرضی نشان نمیدهد. بیمار تب ندارد، فشار خون او $\frac{۹۵}{۴۵}$ میباشد. سرعت سدیمانتاسیون در ساعت اول ۸۰ میلی‌متر میباشد.

در سابقه بیمار نکات زیر حائز اهمیت است:

هیدارتروز زانوی راست، در سن ۲۲ سالگی تورم و درد شدید دوساق پا، درسن ۲۳سالگی، وجودضایعات جلدی‌بصورت اریتم، پاپول، وزیکول وپوستول‌دراندامها بین‌سنین ۷ تا ۱۳ سالگی. در سابقه فامیلی وجود یك اکرواسکلروز نزد خواهرش (شرح حال شماره یك) و مرگ برادرش در سن ۱۹ سالگی بعلت یك میوپاتی قابل ذکر است.

سلول L.E. چهار بار جستجو شد ولی هرمرتبه منفی بود. نتیجه بقیه آزمایشها بقرار زیر است:

واکنش والروز مثبت به نسبت $\frac{۱}{۸۰}$، گلبولهای سفید ۵۲۰۰ با ۴ درصد ائوزینوفیل و ۵۸ درصد سگمانته، ۳۶ درصد لنفوسیت، ۲ درصد منوسیت، پلاکتها ۳۲۵۰۰۰، آنتی‌کور، آنتی نوکلئر مثبت به نسبت $\frac{۱}{۱۰۰}$، V. D. R. L. منفی، زمان‌کوئیك ۱۳ ثانیه. سرعت سدیمانتاسیون مجدد ۷۰ میلی‌متر، الکتروفورز افزایش بتاگلبولین (۱۷ درصد) را نشان میداد. آزمون تورنیکه بعداز پنج دقیقه شدیداً مثبت، ادرارکاملا طبیعی، مدفوع طبیعی، سایر امتحانات آزمایشگاهی و الکتروکاردیوگرافی طبیعی‌بودند ته چشم بیمارسالم‌بود. بافت‌برداری یکی‌از ندولهای جلدی انجام شدکه نتیجه آن بشرح زیر است: دردرم انفیلتراسیون سلولی در اطراف عروق کوچك بمقدار کم مشاهده میگردد. در هیپودرم شرائین دچار التهاب میباشند. هر سه لایه شریان مبتلا شده و انفیلتراسیون سلولهای لنفوسیت، پولی نوکلئر وافزایش فیبرو-بلاست همراه با نکروزکاملا مشخص است. این ضایعات از لحاظ پاتولوژی یك پان‌آرتریت از نوع پری‌آرتریت گره‌ای میباشد.

بیمار در تمام مدت بستری شدن تب نداشت، رادیوگرافی‌های متعددی‌که از او بعمل آمد نکته بخصوصی نشان نداد. در خارج ازبیمارستان‌درمان‌بیمار بایك قرص‌کلروکین وپنج قرص‌آسپرین و دو عدد ایندوسید ادامه پیداکرد وحالت او رضایتبخش بود ولی دو حمله مجدد بیماری بصورت تب، دردهای عضلانی و مفصلی و ظهور گره‌های گفته شده روی ساق‌پاها آرامش بیمار را بهم‌ریخت و هربار همراه بایك سرعت سدیمانتاسیون بالا این حملات چند هفته طول میکشید. در یکی از حملات اجباراً ازکورتیکوئیدها بمدت دوماه استفاده شد و سپس‌قطع گردید. درمان فعلی بیماریك قرص‌کلروکین و پنج‌کپسول ایندوسیدروزانه ادامه می‌یابد.

بحث :

بیماری بی هیچگونه تظاهرات بالینی، رادیوگرافی سیستماتیك از پاها یك کالسینوز متشکله از گره‌های آهکی متعددی در اطراف انگشت پنجم پای چپ را نشان میدهد. همانطوریکه گفته شد بیمار دچاریك اکرواسکلروز میباشد. ضایعات تلانژیکتازی مشاهده نگردید.

این گره‌های آهکی دراکثر مواقع درانگشتهای دست دیده‌میشود ولی امکان پیدایش آنها در هرنقطه دیگر بدن نیز وجود دارد (آرنج زانوها، پاها ... وغیره) (۴).

این گره‌های آهکی مخصوص اشکال سخت اکرواسکلروز میباشند ودر حدود ۹۰ درصد موارد زنهای مبتلا به این بیماری بعدازسن ۵۰ سالگی دچار این سندرم میگردند. این گروهها بدون علائم بالینی وبه‌کندی تشکیل شده و همیشه یك سندرم رنوچندین سال قبل از ظهور آنها درسابقه بیمار پیدا میشود. (عده‌ای معتقدند که سندرم رنو نزد مردها وجود ندارد). گره‌آهکی یك‌گره غیر التهابی، بدون درد ومتحرك روی‌سطوح عمقی است. این گره‌ها به‌پوست‌میچسبد ومیتوان اززیرپوست مواد سفید رنگی رامشاهده نمود. قوام آنها سفت یانرم میباشد (۴،۲،۱).

این گره‌ها دربعضی مواقع تجمع پیداکرده و توده‌های بزرگی با قوامی بسیار نرم بوجود میآوردکه در سطح پوستی باز میشود

ودراین صورت فقط درد وعلائم التهـابی ظاهر میگردد . چرکی شدن این توده‌ها ندرتاً اتفاق می‌افتد .

رادیولوژی :

پرتوشناسی این گروه‌هـا را بخوبی نشان میدهد و اشکال زیر را میتوان مشاهده نمود :

– تصویر دانه دانه‌ای گروه‌ها که تجمع آنها بشکل تسبیح یا توت فرنگی درمیآید (بیمار شماره یك).

– تصویر گروه‌ای ساده مخصوصاً درسطح اکستانسیون‌های اندامها.

– وبالاخره بصورت صفحه‌ای که بیشتردراشکال پوستی‌دیده‌میشود.

فیزیوپاتولوژی : (۴)

علت پیدایش گروه‌های آهکی دراسکلرودرمی معلوم نیست. چیزی که مسلم‌است ، این گروه‌ها ازکربنات ، فسفات کلسیم‌ساخته شده است و ساختمان آنها یك ساختمان کریستالی نیست بلکه کاملا بدون شکل (آمورف) میباشد.

دیگر اینکه ضایعات بافت‌شناسی در این نوع بیماریها مثل سایر موارد اسکلرودرمی میباشد یعنی هیپرپلازی بـافت همبند جدار عروقها (بدون انفیلتراسیون لنفوپلاسموسیتی). دژنرسانس‌هیالین که درقلب آنها کانون‌های آهکی قرارگرفته است .

وجود سندرم رنو وتلانژیکتازی معرف گرفتـاری عروق موضعی میباشد .

بعقیده Serre وهمکارانش(۳)درابتدایك‌نکروز فیبرینوئید همراه بادژنرسانس فیبروهیالین ماده اصلی بـافت همبند پیدا میشود . وبعداً مواد آهکی روی این نکروز رسوب میکند .

امروزه نقش دخـالت پـاراتیروئید را میتوان در پیدایش این کالسیفیکاسیو نهاردکرد(طبیعی بودن دائمی‌متابولیسم فسفوکالسیك).

تشخیص افتراقی :

کالسینوز را میتوان هم در ارتریت رومـاتوئیدوهم در لوپـوس سیستمیك منتشر مشاهده نمود . ولی دراینصورت این دو بیماری درسرحد بیماری اسکلرودرمی قـرارگرفته و علائم مشابهی پیدا مینماید .

در درماتومیوزیت نیز امکان پیدایش کالسینوز وجود دارد . ولی باید یادآورشد که این امکان بیشتر نزد اطفال و مخصوصاً داخل عضله خودنمائی میکند .

درسندرم رنو بدون اسکلرودرمی نیز میتوان کالسینوز را مشاهده نمود و این خود نشان دهنده اهمیت دخـالت ضایعات عروقی در درپیدایش کالسینوز میباشد .

سندرم C.R.S.T. (۴):

این سندرم در سـال ۱۹۶۴ بوسیله Winterbauer نوشته شد وشامل: کالسینوز (C) رنو(R) اسکلرودا کتیلی(S)وتلانژیکتازی (T) میباشد .

پیش‌آگهی این‌سندرم خوب وسیر آن طولانی‌است (۱۸ سال بطور متوسط) (۴). بجزاسکلروز جهازهاضمه دراین سندرم اسکلروز احشائی‌دیگر استثنائی‌است. درحالیکه درسندرم T.W. اسکلروز اغلب احشاء حیاتی(جهازهاضمه ، قلب، کلیه، عروق)دیده میشود وبهمین جهت پیش‌آگهی‌آن بخوبی پیش‌آگهی C.R.S.T نیست.

درمان (۳-۵) :

درمان‌های متعددی که تابحال برای این بیماری پیشنهاد شده‌است شامل گشادکننده‌های عروق ، Chelateurs (E.D.T.A.) درمان ضد فیبروز (استفاده از رلاکسین ، پاراآمینوبنزوات پتاسیم)دارو های آنتی انفلامـاتور ، اسیداپسیلون ، آمینوکاپروئیك ، تری متیل‌کولشی‌سین کلروکین‌ها ، داروهای ایمونود پرسور میباشد. گرچه استفاده از داروهای فوق در بعضی از آمارها نتایج نسبتاً خـوبی داده است ولی رویهمرفته میتوان گفت که داروهـای اسکلرودرمی هنوز پیدا نشده است و هیچکدام از داروهای فوق رضایت‌بخش نیست.اخیراً Rau (۲) نزد۱۰بیمار از پروژسترون استفاده‌نموده است(۲۵۰-۱۲۵میلی گرم هیدروکسی‌پروژسترون کاپرونات از قرار هفته‌ای یك آمپول داخل عضله) . در ۹ بیمار پس از ۶ هفته درمان بهبود نسبی مشاهده شد . نزد بیمار ما نیز استفاده از پروژسترون با بهبود نسبی همراه بود . این بهبودی از روی نرم‌شدن پوست وامکان بلندکردن چین‌های پوستی‌قضاوت گردیده است .

REFERENCES:

1- De Seze. S. Ryckwaert A. Maladies des os et des Articulations, Flammarion et cie, Editeur No. 3705, 1964, Paris.

2- Davatchi, F. These pour le doctorat en Medecine, Contribution a l'etude des Calcinoses, Edition A.G.E.M.P. Paris 1967.

3- Coste. F. Progres en Rhumatologie, Flammarion Editeur de Seze et al Paris 1968.

4- Actualité Rhumatologique 1972. l'expansion editeur.

5- Rau et al, D.M.W. 92 (1972), 283-88.