بیماری وگنر (Wegener's Granulomatosis)
گزارش اولین موارد از ایران

مجله نظام پزشکی
سال پنجم ، شماره ۱ ، صفحه ۷۳ ، ۲۵۳۵

دکترسیدحسین میرمجلسی* دکترغلامرضا اعتماد مقدم** دکترهوشنگ امامی***

بیماری وگنر یا گرانولوماتوز وگنر اولین‌بار بوسیله کلینگر (Klinger) درسال ۱۹۳۱ شرح‌داده شد (۱). ولی وگنر بودکه درسال ۱۹۳۶، این بیماری را بصورت یك واحد مستقل بالینی-پاتولوژی از بیماری های مشابه متمایز کـرد(۲). معیارهـای تشخیصی بیماری از نظر بالینی وآسیب‌شناسی بطورکامل در سال ۱۹۵۴معین گردیدند(۳). بطورخلاصه این بیماری از سه جزء: ۱) واسکولیت گرانولومی‌نکروتیزان قسمت فوقانی ۲) و قسمت تحتانی‌دستگاه‌تنفس ۳)وگلومرولونفریت تشکیل‌میابد. باپیشرفت بیماری،واسکولیت‌منتشروپراکنده که‌هم‌سیاهرگ‌هاوهم‌سرخرگهای کوچك بدن را دربرمیگیرد پدیدار میگردد(۴). نوع خاصی از بیماری کـه فقط قسمت‌های فوقانی و تحتـانی دستگاه تنفس را دربرمیگیرد بنام‌گرانولوماتوزوگنر محدود نامیده میشود (۵). بیماری وگنر بیماری نسبتاً نادری است‌کـه تا سال ۱۹۶۷ فقط ۲۰۰موردآن گزارش‌شده‌بود(۶). گرچه تشخیص‌بیماری امروزه بعلت شناخته شدن نشانه‌های‌آن بیشترمیسر است معهذا هریك از گزارش‌های منتشر شده هنوز حاوی بیش‌ازچند مورد نمی‌باشد. درضمن بعلت نادربودن، ممکن‌است فقط درمراکزی‌که‌بطورویژه درمطالعه ودرمان بیماری وگنر فعالیت دارند تعدادبالنسبه زیادی ازاین‌بیماران دیده‌شوند. معهذا اگرامکان وجودگرانولوماتوز-وگنر در تشخیص افتراقی بیمارانیکـه دارای علائم و نشانه‌های مربوطه هستند مطرح شود مسلماً تعداد بیشتری از بیماران مبتلا به‌این‌مرض‌تشخیص‌داده‌خواهند شد. اهمیت تشخیص‌زودرس‌بیماری مخصوصاً‌از نظرپیشرفت‌های مهمی‌که اخیراً در درمان این‌بیماری حاصل شده‌است، حائز اهمیت فراوان می‌باشد. تا چند سال پیش برای این بیماری درمان قطعی و مـؤثر وجود نداشت و بیماران معمولا پس از مدت کـوتاهی از بین می‌رفتند. قبل از استعمال کورتیکوستروئیدها، بیماران بطور متوسط ۵ ماه بعد از ابتلاء به‌آن زنده می‌ماندندکه‌ازآنان ۸۲درصد ظرف یکسال و۹۰درصد ظرف ۲ سال درمیگذشتند(۷) ولی بااستعمال‌کورتیکوستروئیدها طول متوسط زندگی بیماران به ۱۲/۵ ماه رسیده است(۸).

معهذا با انتشار گزارش‌هائی اخیراً محقق شد کـه با استفاده از داروهای سیتوتـوکسیك بویژه سیکلوفسفامید (آنـدوکسان) و آزاتیوپرین (ایمیوران)، نه‌تنهـا میتوان پیشرفت بیماری را در موارد فراوانی‌کاملا متوقف‌کرد، بلکه پس از حصول بهبودکامل، میتوان مصرف این داروهای بسیارقوی را بکلی‌قطع‌کرد(۴و۹). با درنظرگرفتن مراتب فوق وبلحاظ نادر بودن بیماری، مناسب دیده شد که درباره دو بیمار مبتلا به‌بیماری وگنر که در دو سال اخیردیده شده‌اندگزارشی‌تهیه‌شود. درمورد اول، تشخیص‌بیماری در مـرکز پزشکی فیروزگر بوسیله مؤلف اول مقاله داده شد. درمورد دوم، تشخیص‌بیماری‌پس‌ازمراجعات‌متعدد، درلندن‌داده شد. بعدازتفحص‌درمجلات طبی‌ایران واستفسار ازهمکارانیکه درباره این‌گونه بیماریهاعلاقه ومطالعه دارند بنظر رسیدکه ظاهراً هنوز چنین‌بیماری از ایران‌گزارش‌نشده است. بنابراین، این‌گزارش را میتوان بعنوان گزارش اولین موارد بیماری وگنر از ایران تلقی کرد.

* دانشکده پزشکی داریوش‌کبیر ـ دانشگاه تهران.
** پارك‌کلینیك ـ خیابان پارك ـ نبش خیابان پانزدهم ـ تهران.
*** دستیار داخلی‌بیمارستان فیروزگر ـ تهران.

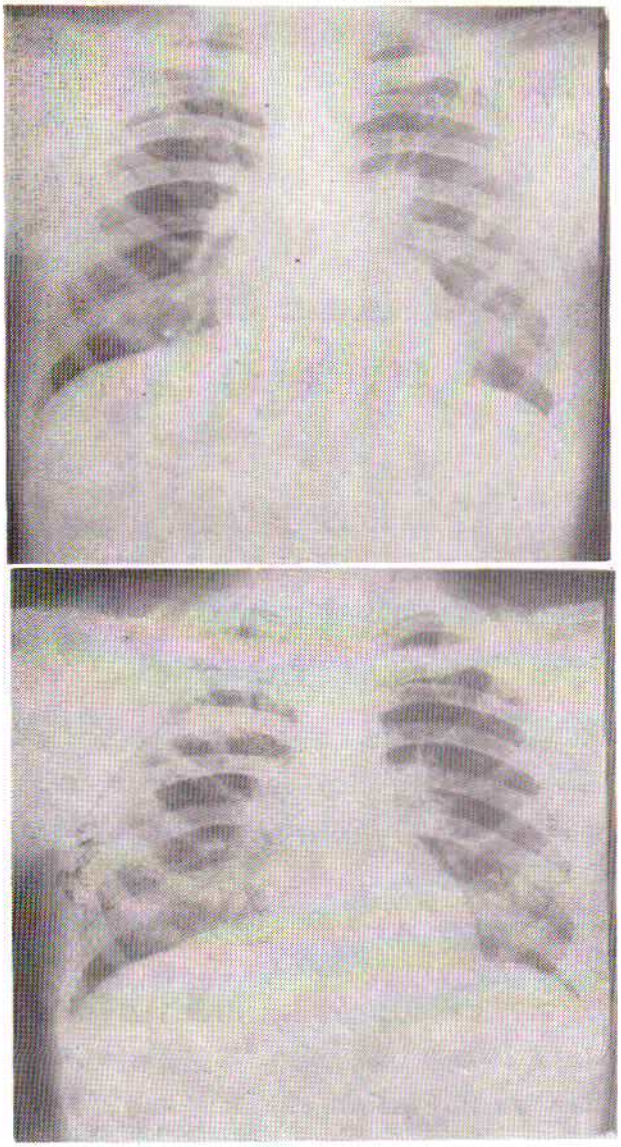
گزارش دو مورد بیماری وگنر ازایران

مورد اول ـ م.خ. جوان۱۸ساله‌ای‌است که درتاریخ ۵۲/۳/۲۴ بدلیل تب وضعف عمومی به‌بیمارستان فیروزگر مراجعه می‌کند. تب بیمار از ۲۵ روز پیش‌شروع شده بود و با خونریزی ازبینی، سرفه وخلطی که گاهی لکه‌های خونی داشت همراه بود. از ۶ماه قبل متعاقب شناکردن، بیمار درگوش‌هایش‌احساس سنگینی‌میکرد وشنوائی‌اش‌کاهش پیداکرده بود. پس از مراجعه به‌چند پزشك و درمان باآنتی بیوتیك‌های مختلف که شامل کلرآمفنیکول نیز بود، با تشخیص آبسه مغزی یاآنمی‌آپلاستیك دربیمارستان بستری‌شد. از نظرسابقه قبلی، خودبیمار وخانواده‌اش بیماری قابل‌ملاحظه‌ای نداشتند.

درمعاینه، بیماررنك‌پریده‌وضعیف‌بنظرمیرسید. فشارخون ۱۱۰/۵۰، نبض ۱۰۵ در دقیقه و درجه حرارت ۳۹/۵ درجه بود. برروی مخاط بینی دامه‌های خون‌آلود خشك بچشم می‌خورد ومخاط‌بینی بطورمنتشرخشك بود. پرده‌های صماخ کمی‌قرمز بودندبعلاوه پرده صماخ طرف راست سوراخ شده وفرورفته بود. زبان باردار بود. نتیجهٔ معاینه بیمار ازنظر ششها، قلب، شکم واندامها کاملا منفی بود.

داده‌های آزمایشگاهی: هموگلوبین ۱۲/۵ گرم، هماتوکریت ۳۸ درصد، گلبول‌های سفید ۱۰۰۰۰ (نوتروفیل ۷۶ درصد، سلول‌های جوان ۴ درصد، لنفوسیت‌ها ۱۴ درصد، ائوزینوفیل‌ها ۶ درصد)، پلاکت‌ها ۲۴۰۰۰۰، سرعت رسوب گلبول قرمز ۹۰ میلی متر در ساعت، اوره ۱۸، بیلی روبین تام ۰/۲ میلی گرم، فسفاتاز قلیائی ۲/۶ واحد بسی‌لاوری، SGOT ۷۲ SGPT ۴۴تا۱۰۰واحد، زمان پروترومبین۱۵ ثانیه (شاهد ۱۲ ثانیه)، PTT ۴۵ ثانیه، پروتئین تام سرم ۸/۵ گرم (آلبومین ۳/۹ وگلوبولین ۴/۶ گرم). الکتروفورز پروتئین: آلبومین ۴۰درصد، آلفایك‌گلوبولین ۵ درصد، آلفادوگلوبولین ۲۶ درصد، بتاگلوبولین ۱۱ درصد وگاماگلوبولین ۱۸ درصد، آزمایش رایت $\frac{1}{80}$ مثبت، آزمایش ویدال منفی، سلول‌های اوپوس منفی دوبار. آزمایش مدفوع: جیاردیالامبلیا، آزمایش کامل ادرار: وزن مخصوص ۱۰۲۵، قند منفی وآلبومین(منفی تا ۲+) گلبول سفید ۳ـ۲ و تعدادگلبول قرمز بیشمار بود. کشت خون، ادرار وترشحات بینی وگوش منفی‌بودند. کشت خلط، پنوموکوك واستافیلوکوك‌کوآگولازمنفی‌را نشان داد.

داده‌های پرتونگاری: رادیوگرافی قفسه سینه: تصاویرکدر مدور متعدد دوطرفه وانفیلتراسیون‌هائی درلوب‌های فوقانی طرف‌راست وچپ ولوب تحتانی طرف چپ را نشان میداد. (شکل۱)

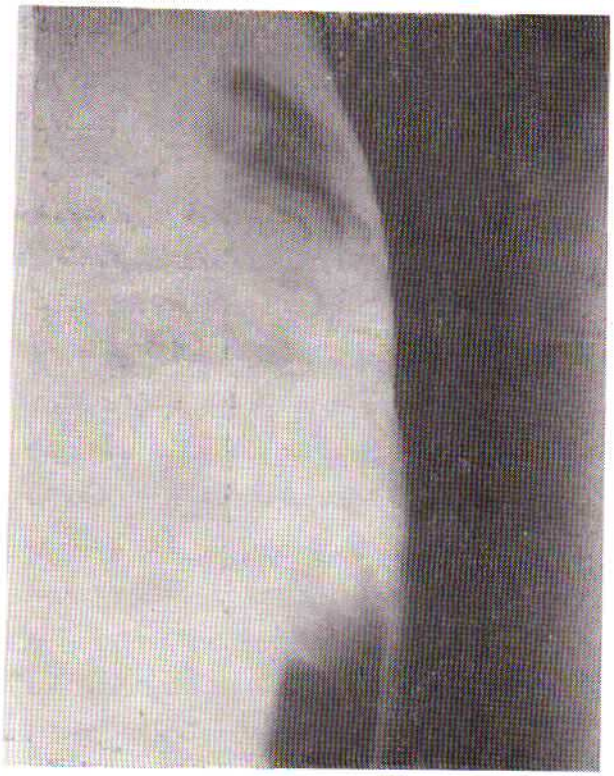


شکل۱ (بیمار اول)ـ الف و ب: رادیوگرافی ازقفسه سینه بیمار ـ تصاویرکدر مدور(ندول) را در ریه‌ها بخصوص ریه چپ‌نشان می‌دهد پیدایش‌حفره درقله ریه چپ وقاعده ریه راست بخوبی‌مشخص می‌باشد

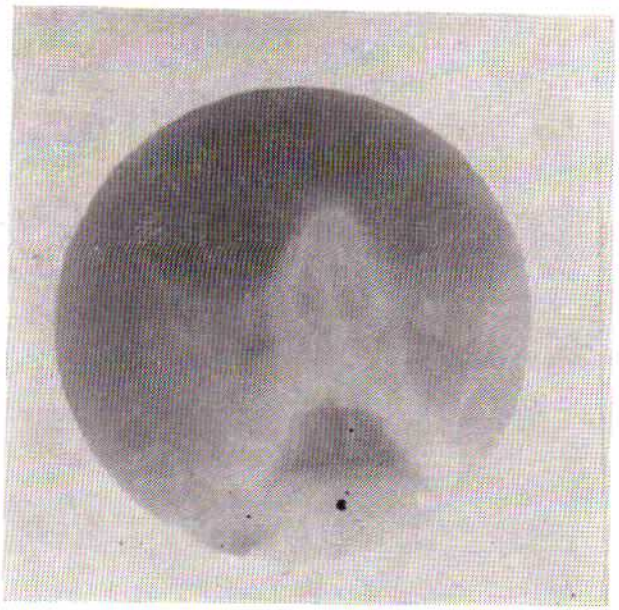
رادیوگرافی سینوس‌ها: تیرگی سینوس‌های فرونتال وسینوس ماگزیلر طرف راست را نشان میداد. (شکل ۲)

رادیوگرافی کلیه‌ها: کلیه ومجاری ادراری طرف راست طبیعی بودند ـ درطرف چپ، لگنچه وکالیس‌های فوقانی و میانی کاملا دیده نمی‌شدند.

سیر بیماری: بیمار در روزهای ۵۲/۳/۲۴ تا ۵۲/۴/۱۰ با اوربنین، ایزونیازید، پاس واسترپتومیسین درمان شد ولی تب همچنان‌ادامه پیداکرد وبین ۴۱-۳۹ درجه‌نوسان داشت. درتاریخ ۵۲/۴/۶ بافت برداری از ریه طرف چپ انجام شد و از تاریخ ۵۲/۴/۱۰ درمان بیمار با ۶۰ میلی‌گرم پردنیزولون شروع گردید. تب‌از روزبعد قطع شد ودرتمام مدت بیماری جز روزهای



شکل ۱- (بیمار اول) پ: تصویر یکی از ندول‌ها از نزدیک در قله ریه چپ.



شکل ۲- (بیمار اول) رادیوگرافی سینوس‌ها ـ کدورت سینوس ماگزیلر طرف راست بخوبی مشخص می‌باشد.

آخر زندگی عودنکرد. باقطع تب و بهبود اوضاع عمومی بیمار، دانسیته‌های منتشر ریوی نیز کوچک‌تر شدند ومتعاقباً تاحدزیادی ناپدید گردیدند. بیمار درتاریخ ۵۳/۴/۲۴ با ۱۰۰ میلی گرم پردنیزولون یك روز درمیان مرخص شد.

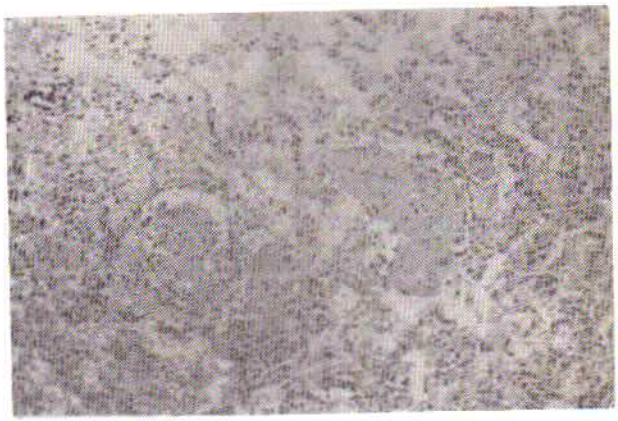
بیمار برای بار دوم در تاریخ ۵۲/۶/۱۸ بعلت دردهای شکم، تهوع، خونریزی ازبینی و مدفوع سیاه رنگ بستری میشود. رادیوگرافی قسمت فوقانی دستگاه گوارش، مخاط برجسته بولب اثنی‌عشر بدون قرحه واضحی را نشان میداد. هموگلوبین ۱۱/۲، هماتوکریت ۳۳، گلبول سفید ۱۲۲۰۰ و سرعت رسوب گلبول قرمز ۱۲۰ میلی‌متر در ساعت بود. آزمایش ادرار ۲+ تا ۴+ آلبومین، ۲-۱ گلبول سفید وتعداد بیشماری گلبول قرمز را نشان میداد. در ادرار بیست وچهارساعته که ۶۷۰ میلی لیتر حجم داشت کراتینین ۱۱۵۹ میلی گرم و آلبومین ۱۴۰۷ میلی گرم بود. بدلیل خونریزی گوارشی، دردهای شکم و داده‌های ادراری با وجود بهبود حال عمومی و صاف شدن کلی ریه‌ها در رادیوگرافی، سیکلوفسفامید (آندوکسان) بمقدار ۷۵ میلی گرم از تاریخ ۵۲/۶/۲۰ شروع شد و به ۱۵۰ میلی گرم در روزافزایش یافت وپردنیزولون بتدریج قطع شد. معهذا سه هفته بعد در تاریخ ۵۲/۷/۱۰ بیمار برای بار سوم بدلیل دردهای شکم، تهوع و استفراغ و از دست‌دادن ۱۰ کیلوگرم وزن، سرفه، خلط خونی و کم‌شدن شنوائی بستری گردید. رادیوگرافی سینه مجدداً پیدایش دانسیته‌های مدور متعددی را در ریتین نشان داد. ودربعضی ازاین دانسیته‌ها، حفره‌هائی پیدا شده بود. رادیوگرافی روده کوچك طبیعی بود. بدلیل نامساعد بودن وضع کلی بیمار آندوکسان قطع شد وپردنیزولون ۱۰۰ میلیگرم یك روز درمیان شروع شد که بابهبودی فاحشی همراه بود. باوجود اینکه خونریزی واضحی وجود نداشت و مدفوع در آزمایشهای مکرر از نظر خون منفی بود، هموگلوبین وهماتوکریت بیمار به ۸/۹ و ۲۸ درصد رسید واین کم‌خونی به آهن خوراکی جواب مساعدی نشان نداد. اوره ۲۰ و کراتینین یك میلی گرم درصد بود. ادرار ۲۴ ساعته باحجم ۱۲۵۰ میلی‌لیتر حاوی ۹۲۵ میلی گرم آلبومین و ۱۰۶۲ میلی گرم کراتینین بود. در ادرار ۶-۵ گلبول سفید و ۱۲-۱۰ گلبول قرمز وجود داشت. سرعت رسوب گلبولی در حدود ۱۲۴ بود.

بیمار در تاریخ ۵۲/۷/۱۵ از بیمارستان مرخص شد. پس از شروع مجدد پردنیزولون، سرعت رسوب گلبولی به ۲۵ میلی‌لیتر درساعت وهموگلوبین وهماتوکریت به ۱۲ و ۳۷ درصد رسید. معهذا کاهش تدریجی مقدار پردنیزولون بدلیل پیدایش قیافه کوشینگوئید که باعث ناراحتی شدید بیمار شد باعود بیماری همراه بود. با ۶۰ میلی گرم پردنیزولون یك روز درمیان، هموگلوبین وهماتوکریت به ۷/۵ و ۲۳ رسید. درتاریخ ۵۲/۳/۱۰ سرعت رسوب گلبول قرمز ۱۳۳ بود و آزمایش ادرار ۴-۳ گلبول سفید و مقدار زیادی گلبول قرمز را نشان میداد. آخرین بار بیمار در تاریخ ۵۲/۱۱/۱۸ بدلیل بدشدن اوضاع عمومی، دردشکم و استفراغ

بستری شد. معاینه بیمار قیافه گوشینگی، جوش فراوان درصورت، رنگ پریدگی وضایعات مخاط بینی را نشان میداد. هموگلوبین ۷، هماتوکریت ۲۲، گلبول سفید ۷۳۰۰ (نوتروفیل ۸۴ درصد، لنفوسیت ۱۴ درصد وائوزینوفیل ۲ درصد)، سرعت رسوب گلبولی ۱۴۰ میلی لیتر در ساعت بود. اوره ۸۵ میلی گرم درصد بود که قبل ازمرگ به ۲۲۵ میلی گرم و کراتینین سرم به ۱۰ میلی گرم درصد رسید. افزایش پردنیزولون به ۱۰۰ میلی گرم در روز، بهبود چندانی دراوضاع بیمار پدیدار نکرد. آندوکسان ۷۵ میلی گرم در روز از تاریخ ۱۳۵۲/۱۱/۲۰ شروع شد که به ۱۵۰ میلی گرم افزایش داده شد، معهذا بدلیل لوکوپنی (۲۵۰۰) آندوکسان در تاریخ ۱۳۵۲/۱۲/۱۸ قطع شد. وضع عمومی بیمار وخیم ترشد، و ورم عمومی بدن، کم شدن فاحش شنوائی، استوماتیت مونیلیائی و کم خونی شدید (هموگلوبین ۴/۵ وهماتوکریت ۱۴٪) پدیدار شد.

درتاریخ ۱۳۵۲/۱۲/۲۰ ۲۵ میلی گرم متوترکسات داخل ورید تزریق شد ولی بیمار بتدریج بحالت اغما افتاد ودر ۱۳۵۲/۱۲/۲۲ فوت شد.

آسیب شناسی: برای بافت برداری از ریه یك تکه ۱×۱×۱/۵ سانتیمتر از لوب تحتانی ریه طرف چپ برداشت شد. آزمایش میکروسکپی مقدار زیادی ماده فیبرینوئید وخون در آلوئولها را نشان میداد. ماده فیبرینوئید بطورکامل ارگانیزه نشده بود. چند رگ خونی دیده شد که سلولهای التهابی حاد جدارشان را بطور کامل انفیلتره کرده بودند. دربعضی نقاط، سلولهای غول آسا دیده میشد. اطراف آلوئول را سلولهای آماسی حاد و مزمن و ماده فیبرینوئید احاطه کرده بود. گرانولوما دیده نشد. تصویرعمومی نسج ریه باتشخیص بیماری وگنر موافق بود (شکل ۳)



شکل ۳ــ بافت برداری از ریه بیمار اول ــ ماده فیبرینوئید درحال ارگانیزاسیون وخونریزی تازه در آلوئولها دیده میشود (H+E×۴۰).

مورد دوم ــ خ. م. مرد ۳۲ ساله‌ای است که اولین بار در تاریخ ۵۲/۱۰/۸ با شرح حال زیر دیده شد: از دو سال پیش بعلت اختلال در شنوائی و خونریزی از بینی به پزشکان مختلف در ایران مراجعه کرد. شنوائی ابتدا درگوش راست و سپس درگوش چپ از بین رفت. باداروهای مختلف ازجمله کورتیکوستروئیدها وآنتی بیوتیکها درمان شد ویك بار تحت عمل جراحی قرار گرفت ولی نتیجه مطلوبی حاصل نشد. بیمار به انگلستان مراجعه می‌کند و مطابق گزارش بیمارستان مربوط در تاریخ ۲۳ ژوئیه ۱۹۷۳ بستری میشود. شکایت بیمار در آن زمان، خونریزی از بینی وکری بوده است. در معاینه، بینی بعلت فروریزی غضروف بینی زینی شکل بود. دلمه‌های خشك و خون‌آلود برروی مخاط بینی دیده میشد. درگوش چپ پارگی مرکزی خشك پرده صماخ و درگوش راست اوتیت خارجی شدیدی وجود داشت ولی پرده صماخ سالم بود. بقیه آزمونها منفی بود.

بیمار درابتدای بستری شدن دچارتبهای شدیدبود وخلط خون‌آلود داشت. آزمایش ادرار مقدار ناچیزی آلبومین و ۱۲-۱۵ گلبول قرمز داشت ولی اوره خون وکلیرانس کراتینین طبیعی بودند. پرتونگاری قفسه‌سینه، کدورت‌های منتشر وغیرمشخصی درقاعده و ناحیه میانی ریه راست را نشان داد. بافت‌برداری ازضایعات مخاط بینی نمای آسیب‌شناسی ویژه بیماری وگنر را نشان داد. درمان بیمار باآزاتیوپرین (ایمبوران) ۱۰۰ میلی گرم وپردنیزولون ۴۰ میلی گرم در روز، ازاول اوت ۱۹۷۳ شروع شد ومقدار ایمبوران بتدریج به ۲۵۰ میلی گرم در روز افزایش داده شد. پس از افزودن یك دوره درمان باآندوکسان حال بیمار بهبود یافت ومقدار پردنیزولون به ۲۰ میلی گرم وایمبوران به ۲۰۰ میلی گرم کاهش داده شد. همزمان، ضایعات ریوی پاك می‌شوند وتیرگی سینوس‌ها تاحدی بهبود می‌یابد و سرعت رسوب گلبول از ۱۰۳ به ۲۰ میلی‌متر در ساعت می‌رسد. بیمار در شهریور ۱۳۵۲ بایران مراجعت می‌کند. درتاریخ ۵۲/۹/۷ بعلت پیدایش پتشی‌ها برروی اندام تحتانی با وجود طبیعی بودن شمارش پلاکت‌ها بااحتمال واکنش آلرژیك، ایمبوران از طرف پزشك دیگری بمدت یك ماه قطع میشود. بیمار در روزمراجعه درتاریخ ۵۲/۱۰/۸ فقط روزی ۱۵ میلی گرم پردنیزولون مصرف میکرده‌است.

شکایات عمده بیمار دراین تاریخ ازاین قراربوده است: از سه‌روز پیش ملتحمه چشم چپ قرمز و متورم میشود و بینائی آن کاهش می‌یابد. از یك روز پیش تورم و قرمزی، چشم راست را نیز دربرمیگیرد. تورم و دردناکی لثه‌ها بخصوص در طرف راست‌دهان باعث ناراحتی شدید و مانع جویدن غذا بمدت یك هفته شده بود.

در بیست روز اخیر، دردستها احساس ناراحتی وسوزش ودردمیکند ونمی‌تواند اشیاء را در دست نگهدارد. درد شدید وسوزش درکف ومچ پاهانیزوجود داشته‌است. کمی‌اشتها، نفخ، یبوست و دردهای منتشر شکم بدون رابطه با غذا یا عمل دفع، سرفه مختصر، مقدار کمی خلط که گاهی خون‌آلود بود وتنگی نفس مختصر نیزشکایات دیگر بیمار را تشکیل میداد.

ازنظرسابقه بیماری‌های دیگر، جزعمل آپاندیسیت که ۱۲ سال پیش انجام‌شده بود چیزی را ذکر نکرد. بیمار ازدواج کرده دارای‌یك فرزند بود. شغل بیمار کارمند اداری بود.

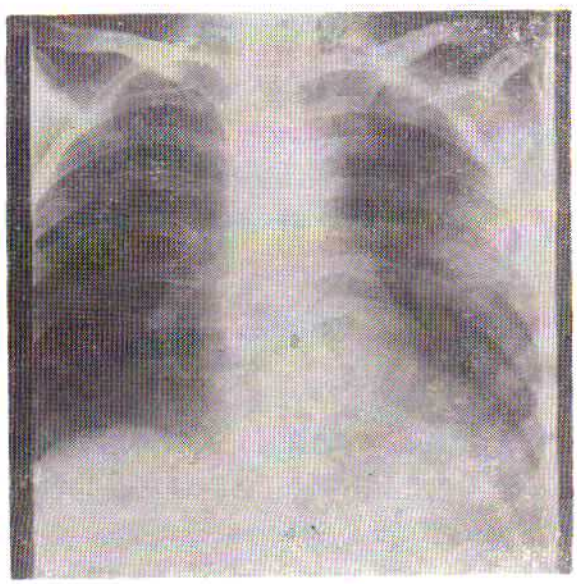
در معاینه، بیمار بطور محسوسی تغییرشکل یافته بود. هردوچشم مخصوصاً چشم‌چپ متورم، قرمز رنگ‌وکموتیك‌بود. ملتحمه‌ها بشدت متورم‌بودندو کمی‌ترشح‌مخاطی‌داشتند. انفیلتراسیون‌های کوچکی، دور قرنیه‌ها وجود داشت. تەچشم‌ها طبیعی بود. بینی، شکل زینی داشت. تورم لثه‌ها مخصوصاً در طرف راست بچشم می‌خورد. در معاینه ریه‌ها و قلب و شکم نکته جالبی بدست نداد. معاینه اندامها، آتروفی ماهیچه‌های دست و ساعد بچشم میخورد ولی رفلکس‌ها طبیعی بودند. روی پوست تنه وگردن، پیگمانتاسیون قهوه‌ای رنگ منتشر که ازسالیان قبل وجودداشت بچشم میخورد. کشت‌ترشحات چشمی، استافیلوکوك گرام منفی‌را نشان‌داد. درمان بیمار باآندوکسان ۱۵۰ میلی‌گرم، پردنیزولون ۴۰ میلی‌گرم در روز و آنتی بیوتیك‌های مناسب شروع و به‌بهبود فاحشی منجر شد. معهذا ضعف واحساس سوزش و درد در دستها وپاها باقی‌ماند.

معاینه بیمار در تاریخ ۵۲/۱۰/۲۶ آتروفی این ماهیچه‌ها، مخصوصاً ماهیچه‌هائیکه از ریشه‌های گردنی ۷-۶ و ۸-۷ عصب میگیرند، ۲۰-۴۰ درصد ضعف قوای ماهیچه‌ای دستها و ۷۰ درصد کاهش احساس به‌سوزن درحیطه عصب‌گیری همین‌ریشه‌ها را نشان داد. احساس پوزیسیون بطور ناقص در انگشتان باقی مانده بود. رفلکس‌ها درتمام‌اندامهاهیپرآکتیو بودند. میلوگرافی‌ومعاینه‌مایع نخاع هیچگونه‌فشار یاتوده‌ای را نشان نداد. باوجودتجویز ۱۵۰ میلی‌گرم‌آندوکسان و ۳۰ میلی‌گرم پردنیزولون در روز، آزمایش ادرار ۴+ آلبومین، ۲۰-۲۵ گلبول‌سفید وتعداد بیشماری گلبول قرمز را نشان می‌داد ولی سرعت رسوب گلبولی به۲۴ میلی‌متر درساعت‌کاهش‌یافته‌بود. درتاریخ ۵۲/۱۱/۸ رفلکس‌ماهیچه دوسر طرف‌راست ضعیف‌تربود. ازاواخر بهمن ۱۳۵۲ علاوه‌برغیرطبیعی ماندن آزمایش ادرارکه کمی آلبومین، ۱۲-۱۰ گلبول سفید و تعداد بیشماری‌گلبول قرمز داشت سرعت رسوب گلبولی افزایش یافت و به ۶۱ رسید. وضع دستها وپاها بهترشد، ولی رفلکس‌های اندام فوقانی طرف راست ضعیف‌تر گردید. بعلت ریزش شدید مو، بیمار از استعمال بیشتر آندوکسان امتناع ورزید. درنتیجه در ۵۲/۱۱/۲۹ آندوکسان قطع شد وایمیوران ۱۵۰ میلی‌گرم در روز شروع شد. خوشبختانه برخلاف تصور قبلی استعمال این دارو باتظاهرات آلرژی همراه نبود وبهبود فاحشی درآزمایش ادرار وسرعت رسوب گلبول قرمز بوجودآمد. باوجود ادامه درمان در۵۲/۱۲/۲۵، بیماربعلت نکروزنوك سومین‌انگشت دست‌راست که چهار روز طول می‌کشید مراجعه‌کرد. درد لثه‌ها، ترشحات بینی‌وشنیدن صدا درگوش‌ها نیزشدت‌پیداکرده بود. معاینه بیمار، صورت‌کوشینگی، دلمه‌هائی برروی تیغه بینی وضایعات مونیلیائی دهان را نشان داد. تمام نبض‌های محیطی قابل لمس بودند. نوك سومین‌انگشت دست راست، رنگ‌پریده ونکروتیك‌بود ونوك سایر انگشتان این دست، قرمزتر بودند. سرعت رسوب گلبولی ۴۴ و تعداد گلبول‌های سفید ۵۶۰۰ (۶۴ درصد نوتروفیل، ۲ درصد ائوزینوفیل، ۳ درصد لنفوسیت، ۲ درصد میلوسیت و یك درصد پرومیلوسیت) بود. ادرار ۱۲-۱۰ گلبول‌قرمز، ۱۰-۸ گلبول‌سفید وکمی‌آلبومین داشت.

ایمیوران به ۲۰۰ میلی گرم و پردنیزولون به ۶۰ میلی‌گرم در روز افزایش داده‌شد وبینوتال نیز اضافه شد. یك‌ماه بعد، ضایعات نکروتیك انگشت بهبود محسوس پیدا کرد ولی ضایعات دهانی با وجود درمان با میکوستاتین بهتر نشد. بعلاوه در روی پوست صورت، ضایعات نکروتیك و پوستول مانندی دیده شد. مقدار پردنیزولون درتاریخ ۵۳/۲/۲۵ بعلت‌افزایش ضایعات‌نکروتیك دهان، گوشه بینی‌وگوش چپ‌کاهش داده شد. آزمایش ادرار دراین موقع فقط ۸-۴ گلبول‌سفید، ۵-۳ گلبول‌قرمز ومختصری‌آلبومین وقند نشان می‌داد. سرعت رسوب گلبولی۶۵میلی‌متردرساعت، اوره خون۳۳میلی گرم، قندخون ناشتا۱۶۴وکلسترول خون۳۰۲میلی گرم درصدبود. چند روزبعد بیمار دچار تب وسرفه میشود وبرای درمان‌خودازپن‌برتین‌استفاده می‌کند ولی‌بعلت عدم بهبود درتاریخ ۵۳/۳/۴ در بیمارستان بستری میشود. معاینه بیمار قیافه کوشینگی، ضایعات‌نکروتیك متعدد روی‌پره‌های بینی‌واستوماتیت مونیلیائی را نشان می‌داد. فشار خون ۱۱۰/۶۰، نبض ۱۲۰ در دقیقه و حرارت بدن ۴۰ درجه بود. در سمع شش‌ها نکته جالبی وجود نداشت.

معاینه شکم طبیعی بود. برروی پوست تنه وگردن ضایعات Tinea Versicolor بچشم می‌خورد. ماهیچه‌های کف دست و ساعدها دچار آتروفی و رفلکس‌های اندام فوقانی طرف راست ضعیف‌تر بودند. هموگلوبین ۱۵/۱ گرم، هماتوکریت ۴۶ درصد، گلبول سفید ۵۸۰۰ (نوتروفیل ۷۲ درصد، سلولهای جوان ۲ درصد، لنفوسیت ۲۴ درصد ومنوسیت ۲درصد)، سرعت رسوب گلبولی۷۸ میلی‌متردرساعت، اوره‌خون۲۸، کراتینین‌سرم ۱میلی گرم درصد، بیلی روبین تام ۰/۳ میلی گرم، قند خون ۱۷۰، SGPT ۴۷

واحد، فنفاتازقلیائی ۲ واحدبسی ـ لاوری، کلرپلاسما ۹۰، سدیم ۱۲۵، پتاسیم۳/۴ و انیدریدکربنیک ۲۵میلی‌اکی‌والان درلیتر، آلبومین سرم ۳۵ درصد ، آلفایک گلوبولین ۵/۵ درصد ، آلفا دوگلوبین ۲۱ درصد ، بتاگلوبولین ۲۰ درصد و گاماگلوبولین ۱۸/۵درصدبود. آزمایش‌ادرار ۱ + آلبومین، ۲ـ۱ گلبول‌سفید، پنج گلبول قرمز و ۱۰ـ۸ کاست‌های گرانولر داشت. کشت‌های متعدد خون، ادرار و مایع نخـاع منفی بود. کشت خلط چند بار باکتری‌های کولی فورم را نشان داد. رنگ‌آمیزی مکررخلط از نظر باسیل‌کخ منفی بود. متأسفانه انجام‌کشت خلط از نظر قارچ میسر نگردید. واکنش‌های رایت و ویدال منفی بود. رادیوگرافی های متعـدد قفسه سینه افـزایش تدریجی انفیلتراسیون را در ریه چپ نشان میداد که بتدریج حفره‌های کـوچکی نیز در آن پیدا شدند. (شکل ۴)



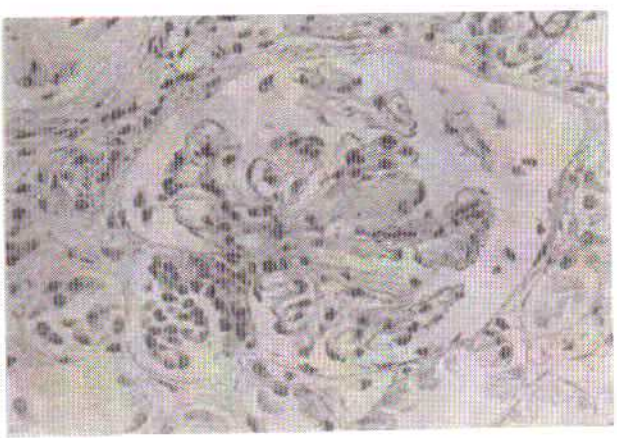
شکل ۴ــ (بیمار دوم) رادیوگرافی قفسه سینه وجود انفیلتراسیون در ریه‌چپ باحفره‌های‌کوچك را نشان می‌دهد.

سیر بیماری، تحول تدریجی به‌افزایش وخامت وپیدایش اغماء در اواخر بود. درمان با پردنیزولون ۵۰میلی‌گرم، ایمیوران ۱۵۰ میلی‌گرم، ایزونیازید۳۰۰میلی‌گرم، پاس۱۲ گرم واستر پتومیسین ۱ گرم در روز ادامه پیدا کرد. تجویز آنتی بیوتیك‌های مختلف ازجمله‌کفلین، کلرآمفنیکول، جنتامایسین، پنی‌سیلین‌وآمپی‌سیلین نتیجه‌ای نداد.

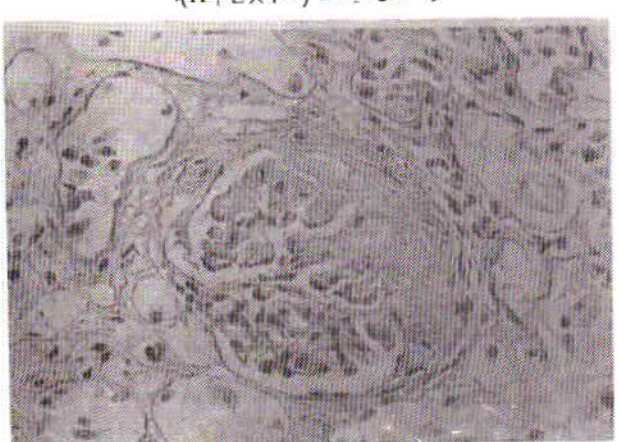
پس ازپیدایش اغماء ولرزش‌های عضلانی، مایع نخاع حاوی ۴۰ میلی‌گرم‌قند (قند خون همزمان ۱۰۰ میلی‌گرم) و۴۰ میلی‌گرم پروتئین بود و ۲ـ۱ سلول لنفوسیت داشت. رنگ آمیزی وکشت مایع نخاع منفی بود. تب بیمار به ۴۰ـ۳۱ درجـه رسید. بعلت لوکـوپنی (۳۲۰۰ گلبول سفید در میلی لیتر) و تـداوم عفونت ایمیوران در تاریخ ۱۳۵۳/۳/۱۱ قطع شد. بیمار در تـاریخ ۱۳۵۳/۳/۲۸فوت شد.

آسیب‌شناسی: نمونه‌برداری ازکلیه بوسیله سوزن سیلورمن‌انجام گرفت.

درآزمایش میکروسکپی کلیه، ۴۵ گلومرول دیده شدکه ۲۱عددآن کاملا طبیعی و ۱۰ عدد کاملا هیالینیزه شده بود. در ۱۴ گلومرول بقیه، ضایعات موضعی بمقادیر مختلف وجود داشت‌که بیشتر بصورت هیالینیزه شدن قسمتی از مویرگها بود. در بعضی از گلومرول‌ها هلالهای کپسولی‌واضحی دیده میشد. درگلومرول‌های سالم ضخامت مامبران بازال‌طبیعی‌بود. لوله‌های کلیوی، ضایعات‌بخصوصی‌را نشان نمیداد. درگلومرول‌ها وانترستیس، واکنش‌التهابی‌حادی مشاهده نشد. (شکل‌های ۵ و ۶).



شکل ۵ــ نمونه‌ای‌از بافت‌کلیه بیمار دوم ـ هیالینیزاسیون موضعی‌گلومرولی را نشان میدهد (H+E×۱۰۰).



شکل۶ــ نمونه‌ای‌از بافت‌کلیه بیماردوم ــ دراین‌تصویرهیالینیزاسیون پیشرفته بصورت هلال‌کپسولی‌مشاهده میگردد (H+E×۱۰۰).

بحث

سندرم وگنر درشکل‌کامل خود، از سه‌جزء واسکولیت گرانولومی نکـروتیزان (Necrotizing Granulomatous Vasculitis)

بخش فوقانی وتحتانی دستگاه تنفس وگلومرولو نفریت تشکیل یافته است. درسیر بیماری، واسکولیت منتشر یکه سیاهرگها و سرخرگهای کوچك را در نقاط مختلف بدن دربرمیگیرد پدیدار میشود (۴). این بیماری بیشتر گریبانگیر مردان میشود. نسبت مرد به زن برابر ۲:۳ میباشد. و هرچند ممکن است در سنین مختلف بین ۳ ماهگی و۷۵ سالگی ظاهر شود معهذا بیشتر در دهه‌های چهارم و پنجم زندگی گزارش شده است.

تظاهرات بالینی(۴)ـ گرچه ممکن‌است بیماران باشکایات وعلائم مختلف به‌پزشك رجوع کنند ولی‌علت مراجعه بیشتر آنها درابتدا شکایات مربوط به‌بینی وسینوس‌ها میباشد. شکایات قسمت‌فوقانی دستگاه تنفس، شامل ریزش شدیدترشحات ازبینی، زخم‌های مخاط بینی، دردهای‌سینوس‌هاوخروج ترشحات ازآنها است. ممکن‌است علائم قسمت تحتانی دستگاه تنفس از قبیل سرفه، خلط و خلط های خون‌آلود و دردهای‌پلوری، بیماررا وادار به‌مراجعه به‌پزشك کند. رادیوگرافی قفسه‌صدری‌معمولا تغییراتی درشش‌ها را نشان‌خواهد داد. گاهی درابتدا بیماران از زخم‌های پوستی، دردهای مفصلی، ناراحتی‌های چشم وگوش و یا از ضعف، خستگی، تب وکم وزنی شکایت دارند. دراین قبیل مواقع ممکن است آزمایش ادرار غیر طبیعی باشد وعلائم درگیری کلیه‌ها بدست‌آید. پس‌ازشروع‌درگیری، ناراحتی کلیوی ممکن است بطور سریع پیش رفت‌کند.

چنانکه گفته‌شد ضایعات دستگاههای مختلف، ممکن‌است درهریك ازبیماران بطرق متفاوتی وجودداشته‌باشد ولی‌شایع‌ترین‌ضایعات، ضایعات مجاری تنفسی وکلیه‌ها می‌باشد.

مجاری تنفسیـ ضایعات مجاری تنفسی‌فراوان‌ترین‌ضایعات(۱۰۰ درصد) دراین بیماری است(۴). در غیاب وجود ضایعات مجاری تنفسی فوقانی یاتحتانی تشخیص‌بیماری وگنر قابل‌قبول نمی‌باشد. ضایعات بینی ـ حلقی، ازقبیل‌زخم‌های مخاطی، سوراخ شدن تیغه بینی، تغییر زینی‌شکل‌بینی وسینوزیت بسیارشایع میباشند. معمولا، سینوس‌های اتموئید، فرونتال و اسفنوئید بترتیب درگیر میشوند. هر ناحیه‌ای ازشش‌ها ممکن‌است علائم‌بیماری‌را نشان دهد. ازنظر پرتونگاری، شایع‌ترین‌نوع تغییرات، انفیلتراسیون‌ها ویاکدورت های مدور تنها یا متعدد میباشد. این ضایعات مدور ممکن است کاملا متمایز و مشخص و یا تاحدی غیرمتمایز باشند و حدود آنها از یك تابیش ازنه‌سانتی‌متر ممکن‌است تغییر کند. معمولا ضایعات دو طرفه میباشند. پیدایش حفره دراین ضایعات بسیارشایع است. حفره‌ها ممکن‌است یك یا چند خانه‌ای باشند ودارای جدار غیر منظم هستند. این تصاویر ممکن است بسیار زودگذر باشند و در یك‌ناحیه پیدا شده، درناحیه دیگرازبین‌بروند.

وجود مایع درفضای جنب نادر وبزرگ شدن‌غدد لنفاوی مدیاستن بسیار نادرمی‌باشد. نکته‌بسیار مهم که باید مورد توجه باشداینست که انفیلتراسیون های ریوی، مشخص کننده سیرکلی بیماری نمی‌باشند. در هنگام درمان با بعضی از داروها، ممکن است انفیلتراسیون‌های‌ریوی بهبود یابند ولی‌ضایعات‌کلیوی به‌پیشرفت خود ادامه دهد.

ضایعات کلیوی ـ (۸۰ درصد موارد) ضایعات‌کلیوی ازنظر پیش آگهی بیماری، مهمترین ضایعات بشمارمیروند وبرخلاف ضایعات ریوی‌که ممکن‌است گذرا وموقتی باشند، ضایعات‌کلیوی هیچوقت بدون درمان بهبود نمی‌یابند. علائم درگیری کلیه‌ها ممکن است مدتها بصورت تغییرات ادراری از قبیل هماتوری و پروتئینوری، بدون‌ناراحتی‌های واضحی وجود داشته‌باشد. معهذا پس ازپیدایش تغییرات فونکسیونل‌کلیوی، سیربیماری بسرعت‌پیش رونده‌است. نارسائی‌کلیوی در این بیماری با ازدیاد فشارخون همراه نیست. ضایعهٔ ویژه در بیماری وگنر، گلومرولیت نکروتیزان می‌باشد. نکروزفیبرینوئیدباتخریب یکی‌یابیش‌ازیکی‌ازرشته‌های مویرگی گلومرولی‌همراه باارتشاح‌سلول‌های‌پولی‌مورفونوکلئر، ازنشانه‌های اصلی بیماری‌است. مراحل‌التیامی باهیالنیزاسیون گلومرولها، چسبندگی کپسولی و پیدایش هلال‌های کپسول بومن همراه است. التهاب گرانولومی در اطراف گلومرول‌ها و انترستیس‌ها وواسکولیت‌های نکروتیزان درسرخرگ‌های‌کوچك ومتوسط‌نیز دیده شده است. نوع خاصی ازبیماری وگنر که در آن ضایعات محدود به دستگاه تنفس بوده وکلیه را دربر نمیگیرد بنام سندرم وگنرمحدود (Limited Wegener's syndrome) شناخته شده است (۵).

مفاصل(۵۶ درصد)ـ درد مفاصل مختلف وآرتریت ممکن است دربیش از نیمی از بیماران دیده شود. شدت درگیری مفاصل با شدت وپیشرفت ضایعات‌کلیوی وریوی ممکن است متناسب‌نباشد. بهبود درد مفاصل ممکن‌است باوجودپیشرفت ضایعات دستگاههای فوق حاصل شود.

پوست وعضلات ـ در ۴۰تا۵۰ درصد از بیماران ضایعات پوستی دیده میشود (۱۰). این ضایعات معمولا در نتیجه واسکولیت نکروتیزان حادکه منجر به‌انسداد عروقی و بنابراین نکروز و زخم میشود بوجود می‌آیند. گره‌های زیر جلدی بندرت دیده شده‌است. دربافت‌برداری ازضایعات پوستی ممکن‌است گرانولوم یافت شود.

ضعف عضلانی‌وآتروفی ماهیچه‌ای نیزدربیماری وگنردیده میشود. ماهیچه ممکن است واسکولیت نشان دهد.

چشم ـ ضایعات مختلف چشمی در ۴۰ درصد این بیماران گزارش شده است (۷ و ۹ و ۱۱) که از آن جمله میتوان از زخم‌های قرنیه ـ صلبیه، کراتیت، التهاب ملتحمه، پروپتوز وتومورکاذب حدقه‌ها نام برد. پروپتوز چشم‌ها ممکن است در نتیجه انتشار بیماری ازسینوس‌های مجاور به‌حدقه بوجودآید. ضایعات چشمی معمولا به‌کورتیکوستروئیدهای تنهاجواب نمی‌دهند ولی افزودن داروهای سیتوتوکسیك ممکن است به التیام سریع آن‌ها منجر شود.

گوش میانی ـ (۴۰ درصد) خروج ترشحات از مجرای گوش و یاکاهش‌شنوائی ازشکایات شایع‌است. اوتیت میانی سروزی ممکن است پیش رس‌ترین ضایعات گوشی دراین بیماری باشد.

قلب و پریکارد ـ پریکاردیت گرانولومی، واسکولیت نکروتیزان حاد عروق کورونر، نکروزمیوکارد، پریکاردیت‌های خفیف و پیدایش لخته‌های جداری آندوکاردی گزارش شده است. برحسب بعضی‌ازبررسی‌ها، واسکولیت‌نکروتیزان‌عروق‌کورونروپانکاردیت از شایع‌ترین ضایعات می‌باشند (۱۲). دریك دسته از بیماران، گرانولوم در ۱۱درصد ازموارد درقلب دیده شده بود(۷). گاهی آریتمی‌های مقاوم بدرمان، دراین‌بیماران مشاهده‌شده‌است.(۱۳)

سیستم اعصاب ـ دریك بررسی از ۱۰۴ مورد بیماری وگنر، در ۵۶ مورد، درگیری سیستم اعصاب مشاهده شد. ضایعات یافته شده را میتوان به سه‌گروه منقسم‌کرد: ۱ـ ضایعات گرانولومی که ازبافت‌های مجاور به‌دستگاه‌اعصاب نفوذ می‌کنند. مثلاضایعات گرانولومی مخرب‌که از سینوس‌ها به‌حدقه‌ها نفوذکرده، سبب پیدایش‌پروپتوزچشم‌هامی‌شوند. ۲ـ ضایعات‌گرانولومی که‌ممکن است مستقلا مننژ یامغزرا فراگیرند. ۳ـ واسکولیت عروق سیستم اعصاب. این نوع اخیر، از انواع دیگر شایعتر بوده ممکن است بصورت مونونوریت‌مولتیپلکس (Mononeuritis Multiplex)، پولی‌نوریت، ترومبوز عروق مغزی و یا خونریزی داخل مغزی ویازیر آراکنوئیدی متظاهرشود.

داده‌های آزمایشگاهی(۴)ـ کم‌خونی، لوکوسیتوز معمولا بدون افزایش ائوزینوفیل‌ها، بالابودن سرعت رسوب گلبولی وافزایش گاماگلوبولین سرم گزارش شده است. کم‌خونی معمولا چندان شدید نیست وهماتوکریت درحدود ۳۵ـ۳۰درصد می‌باشد. آنمی از نوع نورموکرومیك و نورموسیتیك می‌باشد. گاهی افزایش تعداد پلاکت‌ها دیده شده است. میزان متوسط سرعت گلبولی در ۱۸ بیمار قبل از درمان ۹۰ وحدود آن بین ۲۴ و۱۲۴ میلی‌متر درساعت بوده است (۴). سلول‌های لوپوس در این بیماران منفی است. میزان کومپلیمان خون‌درحدودطبیعی ویامختصری‌بالااست. فاکتوررماتوئید گاهی‌دیده‌میشود. افزایش‌مختصر IgG ،افزایش فاحش IgA وکاهش مختصر IgM سرم گزارش‌شده است. آنرژی در این بیماران دیده نمی‌شود. افزایش IgA ترشحات بزاقی برخلاف ایمونوگلوبولین‌های سرم که پس از درمان بحدود طبیعی برمیگردند درحد بالاباقی می‌ماند.

تشخیص افتراقیـ بیماری وگنر گرچه بیماری‌مستقلی‌بشمارمیرود ولی درتشخیص افتراقی‌بابیماریهای مختلفی مشابهت پیدا می‌کند. فاوسی (Fauci) وولف (Wolff) از تقسیم‌بندی زیر درتشخیص افتراقی این بیماری استفاده کرده‌اند(۴).

۱ـ بیماریهائیکه‌بیشتربا واسکولیت‌همراه‌اند: پری‌آرتریت‌نودوزا (Periarteritis Nodosa) مانندبیماری وگنرباواسکولیت‌منتشر وبیماری‌کلیوی همراه است. ولی درپری‌آرتریت معمولاسرخرگ های متوسط درمحل انشعاب‌شان درگیرمیباشند و برخلاف بیماری وگنر، سرخرگ‌ها وسیاهرگهای کوچك معمولا ضایعاتی ندارند. گرانولوم‌های‌نکروتیزان درپری‌آرتریت دیده‌نمی‌شوند وافزایش فشار خون‌که در پری آرتریت شایع است معمولا دربیماری‌وگنر وجود ندارد.

آنژئیت‌های مربوط به‌حساسیت (Hypersensitivity angiitis) معمولا‌به‌واکنش‌آلرژیك‌نسبت به‌داروهابستگی‌دارند وآرتریولهای کوچك و ونول‌ها را ضایع می‌کنند. ضایعات عروقی در این بیماری معمولا همه در یك مرحله از تحول مورفولوژیك هستند، درحالیکه دروگنرضایعات عروقی درمراحل مختلف پیشرفت دیده می‌شوند. گرانولوم‌های نکروتیزان دراین بیماری دیده نمیشود. بیماری‌های دیگری‌که باواسکولیت همراه هستند از قبیل‌لوپوس، آرتریت‌روماتوئید واسکلرودرمی معمولا ازنظر بالینی، پاتولوژی (فقدان گرانولوم‌ها) و آزمایشگاهی قابل تشخیص از بیماری وگنر می‌باشند.

۲ـ بیماری‌هائیکه بیشتربا گرانولوم‌همراه‌اند: سارکوئیدوزممکن است گاهی از نظر بالینی با بیماری وگنر اشتباه شود. ولی گرانولوم‌هادرسارکوئیدوز بدون نکروزپنیری‌میباشندوواسکولیت در این بیماری دیده نمیشود. در ساکوئیدوز ضایعات ویژه‌ای در کلیه‌ها وجود ندارد.آزمون‌کوایم (Kveim test) درسارکوئیدوز مثبت و دربیماری وگنر منفی است.

دربریلیوز ضایعات‌ریوی‌باضایعات کلیوی‌وسینوسی‌همراه نمیباشند. واسکولیت در این بیماری دیده نمی‌شود. گرانولوم خط میانی (Mid_line Granuloma) با التهاب حادومزمن ونکروزشدید و مخرب بینی ـ حلق، سینوس، و قسمت مرکزی صورت همراه میباشد. این گونه ضایعات تخریبی شدید، دروگنر نایاب است. بعلاوه درگرانولوم خط میانی، ضایعات در دیگر قسمت‌های بدن وجود ندارد.

۳- بیماریهائیکه دارای ضایعات مختلط گرانولومی و واسکولیت میباشند: گرانولوماتوز آلرژیکی (Allergic Granulomatosis) یك بیماری نادر گرانولومی است که با نکروز عروقی در بیمارانیکه سابقه ناراحتی هـای حساسیتی دارند همراه میباشد. ضایعات گرانولومی ونکروز عروقی در ریه مشابهتی با بیماری وگنر دارند ولی وجود سلولهای آماسی ائوزینوفیلی و پورپوراهای بدون ترومبوسیتوپنی ویژه، آنـرا از بیماری وگنر متمایز میکند. در بیماری وگنر، سابقه ناراحتی های آلـرژیك بطور بخصوصی وجود ندارد.

بیماریهای گوناگونی که با انفیلتراسیون‌های ریوی وائوزینوفیلی همراه میباشند دارای ضایعات گرانولومی و واسکولیت می‌باشند. این بیماریها را بانام کلی انفیلتراسیون‌های ریوی باائوزینوفیلی (PIE=Pulmonary Infiltration with Eosinophilia) مشخص می کنند ودارای علل مختلف میباشند که از آن جمله بیماریهای بافت همبند، نئوپلازی‌ها و بیماریهای انگلی و آلرژیکی رامیتوان نام برد. این بیماریهـا معمولا کلیه‌هـا را دربر نمیگیرند بعلاوه ائوزینوفیلی معمولا در بیماری وگنر دیده نمیشود.

۴ـ بیماریهای گرانولومی عفونی ازقبیل سل، بیماریهای قارچی، سیفیلیس و تب مالت بآسانی ازبیماری وگنر متمایز می‌باشند.

۵ـ سندرم‌های ریوی ـ کلیوی: جالب‌ترین این سندرم‌ها، سندرم گودپاستور (Goodpasture's syndrome) میباشد که در آن خونریزهای ریوی و گلومرولونفریت دیده میشود.

درسندرم گودپاستور وجود پادزهرهای ضدغشاء پایه‌ای گلومرولی (Anti_Glomerular Basement Membrane) کاملا مشخص‌کننده است. ضایعات ریـوی در این سندرم احتمالا بعلت واکنش پادزهرضدغشاء پایه‌ای گلومرولی برعلیه غشاءهای تیغه‌های آلوئولی ریوی بوجود می‌آید.

۶ـ بیماریهای نئوپلاستیك: گاهی بعضی ازبیماریهای نئوپلاستیك ممکن است از نظر بالینی تصویـرهائی مشابه بیماری وگنر پدید آورنـد، ولی درهرمورد وجود نئوپلاسم در نمونه‌برداری بافتها مشخص‌کننده این قبیل بیماریها خواهد بود.

درمان ـ بدلیل نامعلوم‌بودن علت یاعلل بیماری، درمان ویژه‌موجود نیست. در گذشته کورتیکوستروئیدها مهمترین نوع داروهای مصرف شده دراین بیماری بودند. این داروها طول عمر متوسط بیماران راکه در دوران قبل از استعمال آنهـا درحدود ۵ ماه بود(۷) به ۱۲/۵ ماه رساند(۸). متأسفانه پیشرفت ضایعات کلیوی و ریوی درنتیجه درمان با این داروها متوقف نمی گـردد. بعلاوه اثرات جانبی این داروها بسیار قابل ملاحظه میباشد.

استفاده از داروهای سیتوتوکسیك فصل نـوین وامیدوارکننده‌ای در درمان این بیماری مهلك گشود. گـرچه داروهای مختلفی از قبیل موستاردازته، متوترکسات(۱۵) و غیره دراین بیماری مورد استعمال قرارگرفت، ولی بهترین نتیجه با درمان بوسیله سیکلو ـ فسفامید (آندوکسان) و یا آزاتیوپرین (ایمبوران) (۱۶) بدست آمد. فاوسی و ولف در درمان ۱۵ بیمارمبتلابه‌وگنر ازبرنامه زیر استفاده کردند(۴): آغاز درمان باآندوکسان بمقدار ۱ـ۲ میلی گرم بازاء هرکیلوگرم وزن بدن از راه دهان بودکه ۱۰ تا۱۴ روز ادامه می‌یافت. اگر نتیجه رضایت‌بخش نبود، ۲۵ میلی گرم بمقدار دارو اضافه میشد و درمـان ۱۰ تا ۱۴ روز با همین مقدار ادامه می‌یافت. افزایش مقدار دارو بهمین ترتیب بتدریج اعمال میشد تا جواب مثبتی حاصل شود و یـا علائم مسمومیت داروئی از قبیل لوکوپنی (کمتر از ۴۰۰۰ گلبول سفید در میلی مترمکعب خون) پیدا گردد. بهبود بیماری از روی بهبودی علائـم تنفسی، تظاهرات محیطی واسکولیت‌ها ومهمتر ازهمه متوقف شدن‌ضایعات کلیوی و یا بهبود در کارکـرد کلیه‌ها ارزیابی میشد. در چنین موقعی مقدار دارو برای مدت طـولانی ثابت نگه‌داشته میشد. در بیماری که کورتیکوستروئید دریافت میکرد، بابهبود وضع بیماری، بتدریج مقدار کورتیکوستروئید را تقلیل داده وبالاخره کاملا قطع می‌شد. بندرت، درمواقع ضروری، دوره‌های کوتاه ۶۰ـ۴۰ میلی گرم پردنیزولون نیز داده میشد. و سپس قطع میگردید. درنتیجه استفاده ازاین برنامه داروئی، ۱۳ نفربهبود (Remission) کامل یافتند. از دو بیمار دیگر، یك بیمارپس از بهبود اولیه، درنتیجه نارسائی کلیوی درگذشت. بیماردیگر بهیچوجه به‌این دارو جواب نداد وپس ازنه‌ماه درمان فوت کرد. بیمارانیکه بهبود یافتند برای یك تا پنج سال پیگیری شدند. در شش بیمار پس از یازده تا شصت و یك ماه درمان، آندوکسان‌کاملا قطع شد. یك بیمار پس از ۲۱ ماه بهبودی، در غیاب آندوکسان علائم عود بیماری را نشان داد ولی مجدداً به‌دارو جواب داد. بقیه ۲ تا ۲۴ ماه پس ازقطع دارو به بهبود خود ادامه میدهند. مدت لازم برای ادامه آندوکسان پس از حصول بهبود (Remission) هنـوز مشخص نشده است. معمولا یکسال پس ازقطع هر نوع تظاهر بیماری ممکن است دارو را قطع کرد. در بعضی از بیمـاران ممکن است مقدار مختصری آندوکسان بصورت داروی نگهدارنده برای مدتهای طولانی داده شود.

عوارض‌درمان باآندوکسان شامل‌لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی، ریزش مو، سیستیت هموراژیك وبروز استعداد به‌کسب بیماریهای عفونی‌مختلف می‌باشد(۷). آزوسپرمی درمردان(۱۸) وازبین‌رفتن

تخمدان‌ها در زنان نیز گزارش شده است (۱۹) و بهمین دلیل در درمان بیماری وگنر استفاده از ایمیوران که فاقد چنین اثراتی برروی گونادها است مورد توجه قرار گرفته است. افزایش شیوع بیماریهای بدخیم در بیمارانیکه با داروهای سیتوتوکسیك معالجه میشوند (۳۰) نیز نکته مهمی است که باید همواره در مد نظر باشد و از اینجا اهمیت قطع این داروها بابیشترین سرعت ممکنه آشکار میگردد.

جدول شماره ۱- تشخیص افتراقی در بیماری وگنر (۴)

۱- بیماریهائیکه بیشتر باواسکولیت همراه می باشند:
پری‌آرتریت نودوزا
آنژئیت آلرژیك
لوپوس اریتماتوی منتشر
اسکلرودرمی
درماتومیوزیت
سندرم شیوگرن
پورپورای هنوخ ـ شولاین
آرتریت باسلول‌های غول‌آسا
آرتریت همراه آرتریت روماتوئید

۲- بیماریهائیکه بیشتر باضایعات گرانولومی همراه میباشند:
سارکوئیدوز
بریلیوز
گرانولوم خط میانی

۳- بیماریهائیکه باضایعات مختلط واسکولیت وگرانولومی همراه می باشند:
گرانولوماتوز آلرژیك
سندرم لوفلر
پنومونی‌ائوزینوفیلیك

۴- فیماریهای عفونی گرانولومی:
سل
هیستوپلاسموز
بلاستومیکوز
کوکسیدیومیکوز
سیفیلیس

۵- سندرم‌های ریوی-کلیوی:
سندرم گودپاستور
پنومونی استرپتوکوکی همراه باگلومرولونفریت

۶- بیماریهای نئوپلاستیك:
لنفومها وسارکومهای بینی ـ حلق
رتیکولوزهای بدخیم خط میانی
تومورهای اولیه ومتاستاتیك ریه‌ها
بیماری‌هوچکین‌وسایر لنفومهائیکه‌نش‌هارادر برمیگیرند.

جدول شماره ۲- خلاصه ضایعات دستگاههای مختلف بدن در دومورد بیماری وگنر.

	مورد اول	مورد دوم
سینوزیت و ضایعات بینی	+	+
ضایعات ریوی	+	+
ضایعات کلیوی	+	+
ضایعات گوش و کاهش شنوائی	+	+
ضایعات چشمی	−	+
ضایعات پوستی	−	+
مفاصل	−	+
ماهیچه واعصاب	−	+

ازآنچه گذشت وبا مراجعه بجدول شماره ۲ میتوان نتیجه گرفت که این دوبیمار، مبتلا بنوع کامل و درعین حال بسیارشدید وپیش‌رونده بیماری وگنر بوده‌اند. استعمال پردنیزولون در مورد اول گرچه در ابتدا با بهبود فاحشی از نظر علائم عمومی و ضایعات ریوی همراه بود ولی تغییری در وضع کلیه‌ها ایجادنکرد. متأسفانه استعمال آندوکسان گرچه باعث بهترشدن یافته‌های آزمایش ادراری شد ولی با بدترشدن وضع عمومی همراه بود. با وجود استعمال آندوکسان، وخامت ضایعات کلیوی، سبب پیدایش نارسائی کلیوی و مرگ بیمارمیشود. گرچه دریك گزارش، استعمال داخل وریدی متوترکسات با بهبود فاحشی همراه بود (۱۵)، ولی دراین بیمار شاید بعلت شدت نارسائی کلیوی تغییری مشاهده نشده‌است. وضع این بیمار، ثابت کننده این نتیجه‌است که استعمال کورتیکوستروئید سبب توقف پیشرفت ضایعات کلیوی نمیگردد (۴و۱۶).

در مورد دوم استعمال ایمیوران گرچه پیشرفت ضایعات کلیوی را بمقدار قابل ملاحظه‌ای متوقف کرد ولی ایمیوران همراه با پردنیزولون، سبب کاهش مقاومت بدن درقبال عفونت گردید واین بیمار دچار عفونت درریه چپ شدکه بهیچ یك ازآنتی بیوتیك‌های معمولی و درمان ضدسلی جواب مثبت نداد. احتمالا عوامل قارچی یا ویروسی که مکرر دراین قبیل بیماران دیده شده‌اند سبب پیدایش این ضایعه و در نتیجه مرگ بیمار گردیدند. در ضمن ریزش شدید موی‌سر که باآندوکسان گزارش شده است (۷)، سبب شد که استعمال داروی مزبور در بیمار قطع شود.

گرچه تجربه بااین دوبیمار، برخلاف نتایج بعضی از گزارش‌هائیکه اخیراً منتشرشده‌اند بابهبود فاحشی که باافزایش طول عمر بیماران همراه باشد قرین نبوده است معهذا بعلت کمی تعداد بیماران نمی‌تواند دلیل مخالفی برصحت نتایج مذکور قلمداد شود. تجربه با بیماران بیشتر و بخصوص تشخیص زودرس‌تر باحتمال قوی با نتایج درمانی جالب‌تری همراه خواهد بود.

REFERENCES :

1- Klinger,H.: Grenzformen der periarteritis nodosa, Frankfurt Z. Path., 42: 455; 1931.
2- Wegener, F.:Uber eine eigenartige Rhinogene Granulomatose mit Besonderer Beterligung des Arteriensystems und der nierer. Beitr. Pathol., 102: 36, 1939.
3- Godman, G. C., Churg, J., Wegener's Granulomatosis: Pathology and Review of the Literature. Arch. Path., 58, 533, 1954.
4- Fauci, A. S., Wolff, S. M.: Wegener's Granulomatosis. Studies of Eighteen Patients and a Review of the Literature. Medicine (Bal.) 52: 535, 1973.
5- Carrington, C, B., Liebow, A. A.: Limited forms of Angiitis and Granulomatosis of Wegener's type. Amer. J. Med. 41, 497. 1966.
6. Teisberg, P., Enger, E., Immunosuppressive Therapy in Wegener's Granulomatosis. Acta Med. Scand. 187. 7, 1970.
7- Walton, E. W.: Giant_Cell Granuloma of the Respiratory Tract (Wegener's Granulomatosis). Brit. Med. J. 2: 265, 1958.
8- Hellander, D., Manning, R. T., The use of Alkylating Agents in the Treatment of Wegener's Granulomatosis. Ann. Int. Med. 67: 393, 1967.
9- Novack, S. N., Pearson, C. M.: Cyclophosphamide Therapy in Wegener's Granulomatosis N. Engl. J, Med. 284: 938, 1971.
10- De Oreo, G A.: Wegener's Granulomatosis. A. M. A. Arch. Dermatol , 81, 169, 1960.
11- Straatsma, B. R.: Ocular Manifestations of Wegener's Granulomatosis . Amer. J. Ophthalmol. 44, 789, 1957.
12- Levine, H., Madden, T.J., Wegener's Granulomatosis. Report of A case. Amer. Heart J. 53: 632, 1957.
13- Longauer, Von F., Tokac, M., Halasova, K : Über Schädigung des Reizleitungssystems bei wegenerscher Granulomatose. Z. Kreislaufforsch 58. 412, 1969.
14- Drachman, D. A : Neurological Complications of Wegener's Granulomatosis Arch. Neurol. 8, 145.1963.
15- Capizzi, S. L. Bertino, J. R., Methotrexate Therapy of Wegener's Granulomatosis. Ann. Int. Med. 74: 74, 1971.
16- Raitt, J. W.: Wegener's Granulomatosis, Treatment with Cytotoxic Agents and Corticosteroids , Ann. Int. Med. 74, 344, 1971.
17- Gershwin, E. J., Goetzl, E. J., Steinberg, A. D.: Cyclophosphamide: Use in practice. Ann. Int. Med. 80: 531, 1974.
18- Fairley, K. F., Barrie, J. U, Johnson, W.: Sterility and Testicular Atrophy Related to Cyclophosphamide Therapy Lancet, 1; 568, 1972,
19- Miller, JJ., Williams, G. F., Leissring, J. C., Multiple late Complications of Therapy with Cyclophosphamide Including Ovarian Destruction. Amer. J. Med. 50, 530, 1971.
20- Penn, I., Starzl, T. E. Malignant Tumors arising de Novo in Immunosuppressed Organ Transplant Recipients. Transplantation, 14: 407, 1972.