کم‌خونی مادرزادی از نوع Blackfan-Diamond
(گزارش دو مورد)

مجله نظام پزشکی
سال پنجم ، شماره ۲ ، صفحه ۱۱۰ ، ۲۵۳۵

دکتر قدسی دانشبد* محمدحسین مرندیان**

کاهش گلبولهای قرمز بدون اختلال سایرعناصرخون (Pure red cell aplasia) بیماری نادری است (۱ ، ۲) که به اسامی erythroblastopenia , erythroblastic hypoplasia erythroid hypoplasia و red cell agenesis نیز گزارش‌شده است (۳).

این بیماری به‌اشکال بالینی حاد و مزمن ، مادرزادی و اکتسابی تظاهر میکند (۳-۵).

نوع‌مادرزادی‌به‌اسامی Congenital red cell aplastic anemia Congenital , Blackfan _ Diamond syndrome erythroblastopenia و Erythrogenesis imperfecta نیز شناخته شده‌است(۶). هدف انتشاراین‌مقاله گزارش‌دومورد کم‌خونی مادرزادی گلبول قرمز (Blackfan-Diamond syndrome) میباشدکه یکی از آنها بهبود کامل یافته است .

شرح حال بیماران :

بیمار اول - ل-الف،دختری‌است۱۱ماهه که‌درتاریخ۱۱ر۷ر۵۲ بعلت کم خونی دربخش کودکان دانشکده پزشکی پهلوی بستری گردید . بیمار از سن ۱۵ روزگی مرتباً هر ۱۵ تا ۳۰ روز یکبارترانسفوزیون شده‌است . پدر ومادر نسبت فامیلی‌خیلی‌دوری باهم دارند .

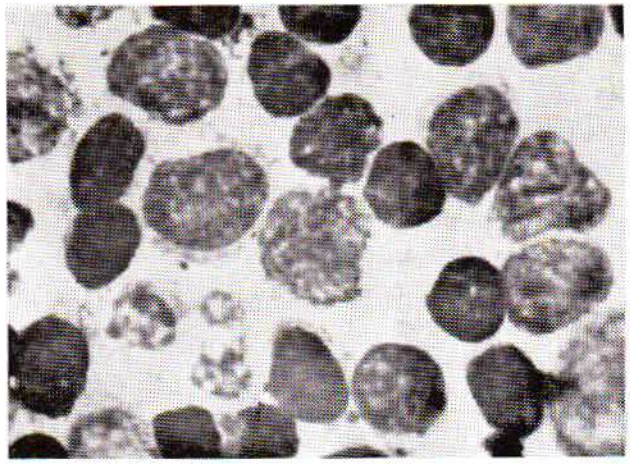
معاینه فیزیکی : وزن ۱۰ کیلوگرم، قد ۷۰سانتیمتر، دورسر۴۵ سانتیمتر، حرارت ۳۷ر۳ درجه سانتیگراد، نبض۱۶۰ در دقیقه، تنفس ۲۲ در دقیقه. کودك بسیار رنگ پریده بود . معاینه گوش وحلق وبینی نکته مرضی را نشان نمیداد . قلب وریه طبیعی بود. درمعاینه شکم کبد وطحال حس نشد .

علائم آزمایشگاهی: هموگلوبین ۵ گرم% ، هماتوکریت ۱۸%، گلبول سفید ۸۶۰۰ درمیلیمترمکعب، باتونه ۶%، سگمانته۴۴%، لنفوسیت۴۸%، لنفوسیت‌آتی‌پیك۲%، رتیکولوسیت‌لام‌خون‌سطحی: پلاکتها مختصری افزایش یافته بودند، دو دسته گلبول قرمز دیده شد (بعلت ترانسفوزیون‌قبلی) که یکدسته هیپوکرمی وآنیزسیتوز متوسط و دسته دیگر نرموکرومی را نشان میداد . بیلیروبین توتال۵ر۰ میلی گرم%، بیلیروبین مستقیم۲ر۰ میلیگرم‌درصد، فتال هموگلوبین۲%، آزمایش‌ادرار ومدفوع طبیعی‌بود . رادیوگرافی قفسه صدری طبیعی بود .

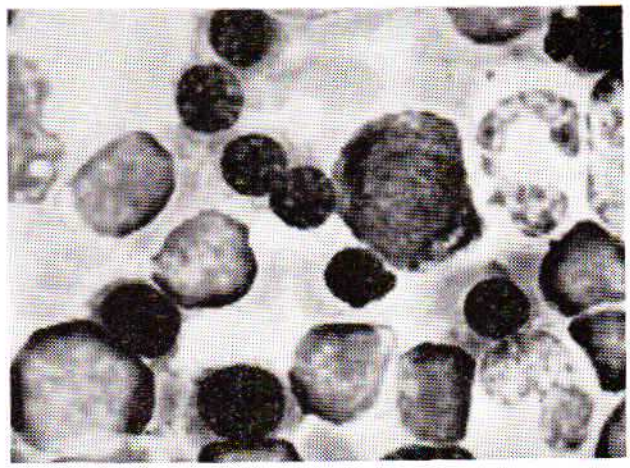
پونکسیون مغز استخوان : (شکل ۱) سلولاریته طبیعی بود . مگاکاریوسیت‌ها مختصری‌افزایش یافته بودند . تمام مراحل‌سری میلوئید بطور طبیعی‌دیده میشد . آهن ذخیره بشدت افزایش‌یافته بود . لنفوسیت‌ها افزایش را نشان میدادندکه باسن بیمارمطابقت داشت.سری اریتروئید دیده نشد. تکرار پونکسیون‌مغزاستخوان نتایجی شبیه به‌مغز استخوان قبلی نشان داد بااین تفاوت که‌مقدار خیلی‌کم سری اریتروئید درمراحل پرواریتروبلاست دیده میشد.

سیر بیماری : درمان باپردنیزون ۲ میلی‌گرم برای هرکیلوگرم وزن در روز شروع شد که بزودی علائم کوشینکوئید وهیرسوتیسم ظاهر گردید ، بهمین جهت مقدار دارو به‌نصف‌تقلیل داده شد . بیمار مرتباً احتیاج به‌ترانسفوزیون داشت ، تا تدریجاً هموگلوبین به۱۲ر۵ گرم% ورتیکولوسیت به۱% افزایش یافت . دراین‌مدت مقدار پردنیزون راکاهش داده و۱۵ ماه پس‌ازشروع، درمان بکلی قطع گردید . تکرار پونکسیون مغز استخوان در این‌تاریخ (شکل شماره۲) انجام گرفت که سری میلوئید ومگاکار-

* دانشکده پزشکی پهلوی ، دانشگاه تهران.
** دانشکده پزشکی، دانشگاه ملی ایران.



شکل شماره ۱- مغز استخوان بیمار اول قبل از درمان (درشت نمائی ۱۰۰).



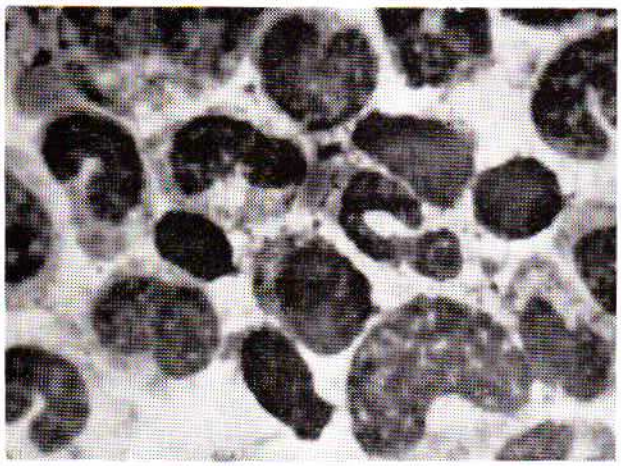
شکل شماره ۲- مغز استخوان بیمار اول پس از درمان (درشت نمائی ۱۰۰).

یوسیت‌ها طبیعی بودند وسری اریتروئید بمقدار طبیعی درمراحل مختلف دیده میشد. کودك مرتباً تحت معاینه وآزمایش است وتا تاریخ این گزارش از نظر بالینی و آزمایشگاهی درحال بهبود کامل میباشد .

بیمار دوم - ن-س، پسری‌است ۱۱ ماهه که‌بعلت کم‌خونی‌درتاریخ ۵۲/۸/۱۵ در بخش کودکان دانشکده پزشکی پهلوی بستری گردید. کم‌خونی کودك از سن ۶ ماهگی شروع گردید وازآن تاریخ مرتباً ترانسفوزیون شده است .

معاینه فیزیکی : وزن ۷۳۰۰ گرم، قد ۷۴ سانتیمتر، دورسر ۴۵ سانتیمتر، حرارت ۳۶/۸ درجه سانتیگراد، نبض ۱۰۰ دردقیقه، تنفس ۲۳ دردقیقه . کودك بسیارکم‌خون بنظرمیرسید. گوش‌وحلق وبینی طبیعی بود . قلب وریه طبیعی بود .
شکم طبیعی، کبد وطحال حس نشد . اندام‌ها طبیعی بودند .

علائم آزمایشگاهی: هموگلوبین ۲/۶ گرم٪، هماتوکریت ۹٪ ، رتیکولوسیت ۰/۳٪ ، گلبولهای سفید ۸۸۰۰ در میلیمترمکعب، باتونه۲٪، سگمانته۳۸٪، ائوزینوفیل، ۲٪، منوسیت ۲٪، لنفوسیت ۵۶٪ ، پلاکت ۲۸۰۰۰۰ میلیمتر مکعب - گلبولهای قرمز نرموکروم بودند. آزمون مانتو منفی‌بود. بیلیروبین توتال ۰/۳ میلی گرم درصد، بیلیروبین مستقیم ۰/۲ میلی گرم درصد. آزمون کومبس‌وآزمایش‌ادرار ومدفوع منفی‌بود . رادیوگرافی‌قلب وریه وجمجمه طبیعی بودند .



شکل شماره ۳- مغز استخوان بیمار دوم (درشت نمائی ۱۰۰).

پونکسیون مغز استخوان (شکل‌شماره ۳): سلولاریته طبیعی‌بود. مگاکاریوسیت‌ها مختصری افزایش‌یافته بودند . تمام مراحل‌سری میلوئید بطورطبیعی دیده میشد . سری‌اریتروئید بشدت‌کاهش‌یافته وتعداد خیلی‌کم آن در مراحل پروواریتروبلاست دیده میشدند . لنفوسیت‌ها طبیعی بودند . درمان باپردنیزون ۱۰ میلی گرم در روز شروع گردید و یك هفته بعد پس از سه ترانسفوزیون که هموگلوبین به ۹/۲ گرم درصد رسیده بود بیمارمرخص گردید. متأسفانه بیمار جهت پی‌گیری به‌درمانگاه مراجعه نکرد.

بحث :

آپلازی‌خالص گلبولهای قرمز بیماری است که‌باکاهش قابل‌ملاحظه اریتروبلاستهای مغز استخوان مشخص میشود . گرانولوپوئز ومگاکاریوسیتوپوئز معمولا طبیعی است . نوع حاد این بیماری معمولا درجریان‌کم‌خونی همولیتیك‌مخصوصاً اسفروسیتوزوگاهی بدون‌علت واضحی تظاهر میکند وخودبخود نیز بهبود پیدامیکند (۳). آپلازی حاد در دنباله مصرف بعضی از داروها مثل‌دیلانتین (Diphenyl hydantoin) که باعث کاهش سنتز DNA میشود (۳،۷،۸،) اسیدفولیك وبعضی‌عفونت‌های ویرال نیز گزارش شده است (۳).

نوع مادرزادی این‌بیماری(Blackfan_Diamond syndrome) تاکنون۹۲ مورد گزارش‌شده‌است(۲) که بصورت صفت غیروابسته

به‌جنس غالب (Autosomal dominant) منتقل میشود (۲، ۹، ۱۰). این‌نوع ممکن‌است باهنجاریهای عضوی نیز همراه‌باشد(۳، ۱۱). در بیمارانی که در این گزارش معرفی شدند ناهنجاریهای عضوی وجود نداشته است . چون بهبود خود بخود یا با تجویز کورتیکواستروئیدها دراین‌نوع مشاهده شده‌است. بنظرمیرسد که بافت اریتروئید قادر به فعالیت میباشد ولی یا بعلت فقدان مواد متابولیکی لازم ویامهار شدن اولیه‌آن فعالیت نمیکند(۳).اختلال متابولیسم تریپتوفان را یکی‌ازعلل‌این‌بیماری ذکر کرده‌اند(۲). نوع ثانوی مزمن درهرسنی دیده میشود ومعمولاً همراه تومور تیموس(Thymoma) واکثراً درنزدبزرگسالان مخصوصاً درزنان بعد از سن ۵۰ سالگی گزارش شده است (۱۲-۱۵). این نوع بیماران‌پادتنی(آنتی‌کر)درپلاسما دارندکه‌ازسنتز گلبولهای قرمز جلوگیری میکند (۱۶-۱۸). این پادتن در IgG گلوبولین واقع شده (۷ ، ۱۶) و تابع مکمل است (Complement dependent) (۱۹).همراه بودن آپلازی خالص گلبول قرمز با لوپوس اریتماتو، میاستنی گراو (Myasthenia gravis)وتومور تیموس، مبداء ایمنی این بیماری را تأیید میکند(۲۰-۲۲).

نوع مادرزادی آپلازی گلبول قرمز بین سنین ۲ هفتگی تا دو سالگی تظاهر میکند (۳) ولی شیوع آن بیشتر درسن ۱۲تا ۱۵ ماهگی است (۱۲).

برای درمان‌نوع مادرزادی ازکورتیکواستروئیدها استفاده‌میشود وهرچه درمان دیرتر شروع‌شود تأثیر آن‌کمتر خواهد بود(۶). در مواردی که بیماری باین دارو جواب ندهد آندروژن را به درمان‌اضافه میکنند (۲۳،۷). یکی‌از دوبیماری‌که دراین گزارش معرفی شد پس از درمان با کورتیکواستروئید بهبود کامل پیدا کردکه این بهبود پس از قطع درمان بمدت ۸ ماه ادامه داشته است . قضاوت نقش درمان در بهبود این بیماری مشکل است چون دیاموند (Diamond) بهبود خود بخودی را در نوع مادرزادی گزارش کرده است (۲۳). در نوع ثانوی وجود پادتن در پلاسما مجوز مصرف داروهای مهارکننده ایمنی (Immunosuppressive) مثل پورینتول (Purinethol) ، سیتوکسان (Cytoxan)، Azathioprine وگاماگلوبولین اسبی ضدتیموس انسانی (Horse antihuman tymocytic immuno globulin) میباشد (۷، ۱۶ ، ۲۴). درموارد نادری برداشتن تیموس (۷) وطحال (۴) مفید واقع میشود . مطالعات ایمنی در نوع مادرزادی‌بندرت انجام‌گرفته‌است وتا زمانی‌که مکانیسم‌ایمنی شبیه به‌نوع ثانوی درنوع مادرزادی به‌اثبات نرسیده‌است تجویز داروهای مهارکننده ایمنی (Immunosuppressiva) را در این نوع صلاح نمیدانند (۷،۴).

خلاصه :

دو موردکم‌خونی مادرزادی‌گلبولهای قرمز (Pure red cell aplasia) که در بخش Blackfan _ Diamond syndrome کودکان در دوسال‌اخیر بستری شده بودند معرفی شد . سن‌هردو کودك موقع بستری شدن ۱۱ ماهه و هیچکدام سابقه خانوادگی ویا ناهنجاریهای عضوی نداشته‌اند یکی از آنها پس از درمان با کورتیکواستروئید بهبود پیداکرده است .

شیرخواری‌که باکم‌خونی شدید بدون اختلال پلاکت وگلبولهای سفید مراجعه نماید آپلازی مادرزادی گلبولهای قرمز یکی از تشخیص‌های‌بالینی‌میباشد. کاهش‌شدید رتیکولوسیت درخون‌محیطی وکاهش شدید سری اریتروئید درمطالعه مغزاستخوان این‌تشخیص بالینی را تأیید میکند .

REFERENCES :

1- Krantz S.B. and Kao V. Studies on red cell aplasia. II. report of second patient with an antibody to erythroblast nuclei and a remission after immunosuppressive therapy. Blood 34: 1_13, 1969.

2- Eliachar E., Maret C., Lemonnier A., Glacomine T., Tassy R., Beust M. and Gravia J. Anemie de Blackfan_Diamond, une etude familiale du metabolisme du tryptophane. Annals. de Ped. 13:165-168, 1966.

3- Erslev A.J. Pure red cell aplasia. In Hematology edited by Williams W.J., Beutler E., Erslev A.J. and Rundles R.W. 1972, McGraw-Hill book company. P. 227.

4- Krantz S.B. Pure red cell aplasia. N. Engl. J. Med. 291:345-350, 1974.

5- Wintrobe M.M. and Bithell T. C. Bone marrow failure In Principles of Internal Medicine, edited by Harrison T. R., Wintrobe M.M. Thron G.W.G. Adams R.D., Braunwald E., Isselbracher K.J. and Petersdorf R.G., 1974; 6th edition., McGraw_Hill Book Company N.Y.P. 1627.

6- Nelson W.E., Vaughn V. B. and McKay R. J. Text book of Pediatrics, 9th edition, 1969. Saunders Company, Philadelphia P. 1044.

7- Krantz S.B., Pure red cell aplasia. Brit. J. Hemat. 25:1-6, 1973.
8- Jeong Y.G., Yung Y. and Riva G. Pure red cell aplastia and diphenythydantoin. J.A.M.A. 229:314_315, 1974.
9- Hunter R.E. and Hakanie N. The occurence of congenital hypoplastic anemia in half brothers. J. Ped. 81:346_348, 1972.
10- Hamilton P.J., Dawson A.A. and Galloway W.H. Congenital erythroid hypoplastic anemia in mother and daughter. Arch. Dis. Child. 49:71_73, 1974.
11- Ravaille C., Ravaille_Mauer M.L. Deux cas de la maladie de Blackfan-Diamond dans la même famille avec bifidite du pouce et résultat favorable du traitment hormonal chez l'ainé. Pédiatrie 20:51_62, 1965.
12- Harris J.W. and Kellermeyer R.W. The red cell. Revised edition 1970, Harvard University Press Cambridge, Massachussett-, P. 717.
13- Ellmass L. Thymoma and pure red cell aplasia. N. Engl. J. Med. 288: 729_733, 1973.
14- Krantz S. Thymoma and red cell aplasia N. Engl. J., Med. 288: 1185_1186, 1973.
15- Krantz B.S. Studies on red cell aplasia. Blood 34: 1-12, 1969.
16- Krantz S.B. Studies on red cell aplasia. III Treatment with horse antihuman thymocyte gamma globulin. Blood 39: 347-360, 1972.
17- Krantz S.B., Moore W.H. and Zaentz S.D. Studies on red cell aplasia. Presence of erythroblast cytotoxicity in gamma g globulin fraction of plasma. J. Clin. Invest. 52:324_336, 1973.
18- Safder S.H., Krantz S.B. and Brown E.B. Successful immunosuppressive treatment of erythroid aplasia appearing after thymectomy. Brit. J. Hemat. 19:435-443, 1970.
19- Zaentz S.D. and Krantz S B. Studies on pure red cell aplasia. Development of two stage erythroblast cytotoxicity method and role of complement. J. Lab. Clin. Med. 82: 31-43, 1973.
20- Mackechenie H.L.N. Squires A.H., Plastts M. and Pruzanshi W. Thymoma, mysthenia gravis, erythroblastopenia and systemic lupus erythematosis in one patient. Can. Med. Assoc. J. 109:733-738, 1973.
21- Chollet P., Cavaroc M. Delagnillaunie J. Yermia J.C. and Rey M. Erythroblastopenie et lupus érythemateux disseminé. Nouv. Press. Med. 3:32, 1974.
22- Cassileth P.P. and Myer A.R. Erythroid aplasia in systemic lupus erythematosis. Amer. J. Med. 55: 706-710, 1973.
23- Wintrobe M.M. Clinical Hematology. 7th edition 1974, Lea and Febiger. Philadelphia. P. 1769.
24- Botteger L.E. and Pauzing A. Pure red cell anemia: immunosuppressive treatment. Ann. Int. Med. 76: 593-597, 1972.