لوپوس اریتماتوی سیستمیك

مجله نظام پزشکی
سال ششم ، شماره ۱ ، صفحه ۳۵ ، ۲۵۳۶

دکتر سید جلال‌الدین شریفی *

مقدمه:

لوپوس اریتماتوی منتشر بیماری است که بااشکال بالینی متفاوت درکودکان تظاهر می‌کند و بعلت متفاوت بودن این نشانه‌ها اشکالات تشخیصی زیاد به وجود می‌آورد. بدیهی است که باتوجه به‌تظاهرات مختلف بیماری و به‌کمك داده‌های آزمایشگاه میتوان به‌تشخیص بیماری دسترسی پیدا کرد. دراین مقاله ضمن گزارش یك مورد بیماری مزبور که دربیمارستان بهرامی مورد بررسی قرارگرفته است ، نکات قابل توجهی از این عارضه شرح داده می‌شود.

شرح حال بیمار :

بیمار دختری است ۱۳ ساله‌که در تاریخ ۵۴/۶/۱۳ بعلت درد و تورم مفاصل در بیمارستان بهرامی بستری گردیده است.
بنا بگفته بیماروهمراهان‌او،عارضه بطورناگهانی‌از ۸ماه قبل‌باتب ودرد شدید مفاصل زانو ومچ هردو پا شروع شده وهمراه باتورم قوزك پاها بوده است. چند روز بعد لکه‌های قرمز درتمام بدن بطور منتشر ظاهرشده و روی صورت به‌شکل بال پروانه و روی بدن بصورت ضایعات ماکولر جلب توجه کرده‌است. دراین مدت تب و درد بیمار بطور متناوب ادامه داشته‌که‌گاهی خفیف بوده و زمانی قطع وگاهی شدید میشده و میزان آن بین ۳۷/۵ تا ۴۰ درجه ذکر شده است. نشانه‌های مفصلی بتدریج درآرنج ومچ هر دو دست هم ظاهرشده‌که با محدودیت حرکات همراه نبوده‌است. ضایعات جلدی بتدریج تغییرشکل یافته ودرصورت، تنه، اندامها وگردن بصورت ضایعات ماکولر و دربعضی نقاط بانوك برجسته در وسط ضایعات و دربعضی نقاط بصورت پیگمانتاسیون جلدی دیده شده است. هنگام‌بستری شدن نشانه‌های مفصلی بصورت‌تورم مفاصل زانو، مچ پاها،آرنج، مچ دستها جلب توجه‌کرد. حرکات مفصل فوق‌العاده دردناك بودند و ضایعات جلدی بصورت پیگمانتاسیون‌هائی بقطر ۱ میلیمتر تا چند سانتیمتر وباشکال مختلف و به تعداد زیادروی تمام بدن بطور منتشر وجود داشت و دربعضی نقاط پورپورا مشاهده شد. این‌ضایعات دربعضی‌نقاط بدن بصورت اولسراسیون بودند و در سطح قدامی‌گردن جازخم (سیکاتریس) یکی از آنها دیده میشد.
وزن بیمار ۳۰ کیلوگرم و قد او ۱۵۴ سانتیمتر بود. بیمار هنوز قاعده نشده و موی زیربغل و شرمگاه نروئیده و پستان‌ها کوچك بود. کبد و طحال لمس‌نشد ولی میکروآدنوپاتی منتشر در زیر بغل وکشاله ران حس میشد.
ضربان قلب ۱۰۰ وتنفس ۲۵ مرتبه در دقیقه وفشارخون $\frac{۱۰}{۶}$ بود. هنگام آزمایش، بازتاب کشگك وآشیل‌طرف چپ منفی بود ولی قدرت ماهیچه‌های اندامها طبیعی به نظر می‌رسید.
آزمایش‌های انجام شده عبارتند از:
مانتومثبت، سرعت رسوب‌گلبولی‌ساعت اول۶۰ وساعت دوم۱۰۰ میلیمتر؛ فرمول شمارش : گویچه سفید ۵۷۰۰ در میلیمتر مکعب باسگمانته ۵۷٪، لنفوسیت ۴۰٪، مونوسیت ۱٪، ائوزینوفیل ۲٪، هموگلبین ۶/۸ گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر ؛ هماتوکریت ۲۱٪. آنیزوسیتوز وپوئی‌کیلوسیتوز وهیپوکرومی وجود داشت. پلاکت ۱۳۰ هزار درمیلیمتر مکعب بود.

* بیمارستان بهرامی- دانشکده پزشکی رازی - دانشگاه تهران .

زمان سیلان ۶دقیقه، زمان انعقاد ۲/۵دقیقه، زمان پروترومبین ۱۳ ثانیه ، زمان نسبی ترومبوپلاستین PTT ۳۰ ثانیه. PT ۱۳ ثانیه.

الکتروفورز: آلبومین ۲۴ درصد، الفاگلوبولین ۷٪، الفادو گلوبولین ۱۳٪، بتاگلوبولین ۹٪، گاماگلوبولین ۴۷٪ .

کلسترول تام ۲۵۰میلیگرم درصد، V.D.R.L مثبت، آزمون کومبس منفی و آنتی استرپتولیزین ۱۲۵ واحد گزارش گردید.

بزل مغز استخوان : میلوبلاست ۱٪ ، پرومیلوسیت ۴٪، نسبت اریتروسیت به میلوسیت $\frac{۷۶}{۱۹}$.

اوره خون موقع بستری شدن ۶۴میلیگرم درصد و دفعه بعد ۱۱۰ میلیگرم درصد.

در آزمایش ادرار گویچه‌های سفید و سرخ وسیلندر فراوان دیده شد که همراه با آلبومینوری ۲/۳ گرم درلیتر بود، دراورو گرافی کلیه‌ها ترشح آشکار نداشتند.

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

درنمونه برداری از پوست گزارش آسیب شناس بدین شرح است: در آزمایش ماکروسکپی قطعه‌ای از پوست لوزی شکل باقطار ۴ × ۷ میلیمتر و ضخامت ۲ میلیمتر مشاهده میشود.

درآزمایش میکروسکپی اپیدرم آتروفیک است ودارای هیپر کراتوز میباشد، لیکن اکسیون لایهٔ بازال کاملا مرئی نیست. درم سطحی خیز داراست ورگه‌های موئینه موجود در درم گشاد شده واطراف آن ارتشاح خفیف لنفوسیتی وجود دارد . تغییرات فوق میتواند با لوپوس اریتماتو مطابقت کند.

باتوجه به‌درد وآماس مفاصل همراه باتب ولاغری وتظاهرات پوستی و کم‌خونی وپورپورا ونشانه‌های ادراری وسابقه ۸ماهه وداده‌های آزمایشگاه ، تشخیص لوپوس اریتماتوی منتشر ، مسلم گردید و بیمار تحت درمان باکورتیزون قرارگرفت ولی بیماری پیشرفت کرد وبیمار در تاریخ ۳۵/۲/۱۰ درگذشت.

نشانه‌های بالینی: دربیمار ما نشانه‌ها بطور حاد وناگهانی شروع شده بود ولی ممکن است روند بیماری تدریجی باشد. ناگفته نماند که در دوران کودکی شروع بیماری معمولا ناگهانی است.

نشانه‌های لوپوس اریتماتوی منتشر که بصورت آرتریت وآرترالژی و تب و بی‌اشتهائی و لاغری تدریجی تظاهر میکند ، همگی در بیمار ما موجود بود وضایعات جلدی ابتدا بشکل بال‌پروانه روی صورت وبینی آشکار گشت وبتدریج دراندامها و تنه منتشر ونقاط پورپوریك هم بآنها اضافه شد.

کم‌خونی با هموگلبین ۶/۸ گرم درصد وهماتوکریت ۲۱درصد موجودبود. ازنظر پروتئین‌های‌خون، نسبت آلبومین به گلوبولین بیمار بجای $\frac{۳}{۲}$ به نسبت $\frac{۱}{۲}$ گزارش گردید.

جستجوی دزوکسی ریبونوکلئیك اسید در این بیماران بیش از سلول LE ارزش دارد، زیرا ممکن است سلول LE منفی باشد ولی پادتن‌های ضدهسته‌ای موجودباشد وپیدایش سلول‌های LE دلیل بروجود پادتن‌های (آنتی کرها) فوق‌است(۵).آزمون پادتن‌های ضدگاماگلوبولین در بیمار منفی بود . پادتن ضد پلاکت وضد گویچه‌های سفید قابل اندازه‌گیری نبود . پادتن‌های ضد گویچه‌های سرخ بصورت آزمون کومبس مستقیم منفی بود. پادتن‌های ضدپادگن‌های(آنتی‌ژنهای)مخصوص سیفیلیس مثبت بود. پادتن‌های ضد عوامل انعقاد یا دربیمار موجود نبود ویا به‌اندازه‌ای نبود که بتواند روی زمانهای PT و PTT بیمار اثر بگذارد. از آنجا که عیار زیاد ایمونوگلوبولین ژ (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 یك آزمون قاطع برای تشخیص بیماری نمیتوان قبول کرد.

پادتن‌های ضد اسیدنوکلئیك در مقایسه با پادتن‌های ضد ریبونوکلئوپروتئین، اختصاصی‌تراست. بنابراین اندکس خوبی بمنظور ارزیابی شدت و فعالیت بیماری به شمار می‌رود.

مکمل‌های سرم مخصوصاً C_3 که بیشتر اندازه‌گیری می‌شود، در این بیماران کاسته شده است . بخصوص اگر بیماری همراه با نفریت باشد. بنابراین اندازه‌گیری مکمل‌های سرم با ارزش است (۸).

وجود بعضی پادتن‌ها را با آزمون کاذب سیفیلیس و یا آزمون کومبس مثبت مشخص میکنند. گاماگلوبولین سرم معمولا افزایش می‌یابد ومیزان آلفادوگلوبولین ممکن است زیاد شود. برعکس آلبومین سرم کم میشود.

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

هموگلبین بیمار ۶/۸ گرم درصد و هماتوکریت ۲۱٪ بود یعنی کم‌خونی نسبتاً شدید وجود داشت. اگر این کم‌خونی مربوط به لیز گلوبولها بود انتظار میرفت که رتیکولوسیت بیمار بالا باشد. ولی رتیکولوسیت‌ها طبیعی گزارش گردید. بعلاوه آزمون کومبس منفی ومیزان بیلیروبین طبیعی‌خون، لیز گلوبولی را ردمی‌کرد.

بدین ترتیب با نشانه‌های فوق کم خـونی بیمار ناشی از التهاب مزمن بوده است . فرمول شمارش: گـویچه‌های سفید ۵۷۰۰ در میلیمترمکعب با نوتروفیل ۵۷٪ ولنفوسیت ۴۱٪ بود واین‌لکوپنی معمولا نزد بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیك مشاهده میشود . ترمبوسیتوپنی ممکن است در بیماران مشاهده شود و در این قبیل موارد علت کم شدن گویچه‌های سرخ وپلاکتها را وجود پادتن‌های ضد پلاکت و ضدگلبول میدانند.

در ادرار بیمـاران ممکن است گلبول سرخ و سفید و سیلندر و آلبومین موجود باشد، که تمام نشانه‌ها دربیمار ما وجودداشت. (آلبومین بمیزان ۲/۳ گرم درلیتر حجم ادرارکمتر از ۲۰۰ میلی لیتر بازاء هرمتر مـربع سطح بدن در ۲۴ ساعت ودانسیته ادرار ۱۰۱۰ واوره خون ۱۱۰ میلیگرم درصد) آنچه برشمردیم به اضافهٔ اوروگرافی بدون‌ترشح، همه دلیل برنارسائی کلیه نزد بیمار ما بوده است .

از نظرپیش‌آگاهی بایدتوجه داشت که بطورکلی بیماری‌مخصوصاً نزدکودکان تقریباً دراغلب موارد منجر بمرگ میشود (۱ و۷). در بیمار ما عارضه از موقع توجه به نشانه های بیماری تا زمان مرگ حدود ۹ ماه طول کشید. ولی در مـوارد خفیف بیماری، مخصوصاً آنهائی که بدون ضایعه کلیوی‌هستند، ممکن است‌نشانه‌ها خودبخود کم وزیاد شود.

با اینکه فروکش موقت ممکن است دیده شود، فروکش طولانی دربچه‌ها نادر است. آنتی‌بیوتیکها ازنظر جلوگیری از عفونتهای ثانوی و کورتیکوستروئیدها ممکن است طول عمررا زیاد کند. علت اصلی مرگ بیشتر بیماران ضایعات کلیوی است که باشکال مختلف دیده می‌شود (۲).

تشخیص افتراقی:

لوپوس‌اریتماتـوی سیستمیك ممکن است بعلت درد وآماس سرخ مفاصل با بیماریهای روماتیسمی اشتباه شود(۷).

هرچند سلول LE ارزش تشخیص قطعی ندارد ولی از آنجا کـه وجود پادتن‌هـای ضد هسته‌ای در تمام بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتـوی سیستمیك وجود دارد ، ندیدن سلول LE تشخیص را دچار اشکال میکند . پادتن‌های ضد هسته‌ای علاوه براینکه ارزش تشخیصی دارند دلیل برشدت و انتشار شدید بیماری نیز هستند.

افزایش گاماگلوبولین(۴۷ درصد)، آزمون مثبت کاذب بـرای سیفیلیس، کم‌خونی نورموکروم نورموسیترغیرهمولیتیك، لوکوپنی نسبی ونشانه‌های نفریت مزمن ونارسائی کلیه تماماً بنفع تشخیص بیماری در بیمار ما بوده است.

بافت‌برداری ازپوست ضایعات جلدی مخصوص را نشان میدهد.

درمان: درمان لوپوس اریتماتوی سیستمیك منوط بشدت بیماری است . بیماران باید از نظر ضایعات کلیوی ارزش‌یـابی شوند . شدت و نوع ضایعات کلیوی باید بوسیله بافت‌برداری کلیه قبل از درمان مشخص شود . از آنجا که کمبود مکمل سرم پـادتن‌های ضد DNA در لوپوس اریتماتـوی سیستمیك شدیـد و مخصوصاً نفریت ناشی از آن دیـده میشود، انـدازه‌گیری آنهـا از نظر پیگیری بیمار ارزش زیادی دارد. داروی اختصاصی برای درمان وجود ندارد.

داروهائی که برای درمان بکارمیبرند اثرخفیف کننده روی‌ضایعات التهابی دارند وشاید جلوی تشکیل کمپلکسهای ایمونولوژیك را بگیرند. اگرچه این نظریه ثابت نشده ولی به‌طورکلی بادرمان باید مکمل درسرم بیمار طبیعی گردد.

۱ـ درمان بیمارانی‌که ضایعات‌کلیوی نزدآنان وجود ندارد :

دراین‌بیماران بمنظور تسکین دردهای مفصلی باید از سالیسیلاتها استفاده کرد وهمچنین آزمایش‌های‌بالینی وآزمایشگاهی‌منظم‌ازنظر پیدایش نفریت بعمل آید. کلروکین و هیدروکسی کلروکین در لوپوس‌اریتماتوی سیستمیك ولوپوس اریتماتوی دیسکوئید مصرف شده‌است(۹). ولی بعلت سمیت‌آن مخصوصاً ایجاد ضایعات تەچشم باید خیلی دقیق ومراقب بود.

درمان موضعی با پمادهای حاوی کورتیکوستروئیدها ممکن‌است تظاهرات جلدی را تخفیف دهد ولی ازاین داروها باید به‌مقدار کافی بمنظورکم‌کردن نشانه‌ها استفاده کرد.

۲ـ درمان بیماران مبتلا به لوپوس و عارضه‌کلیوی خفیف :

درمان در این شکل سمپتوماتیك است و باید بیماران بطور دقیق پیگیری شوند. کورتیکوستروئیدها بامقداری‌که نشانه‌هارا تخفیف دهند باید تجویز شوند وبدین‌منظور ۱تا۲ میلیگرم پردنیزولون بازاء هرکیلوگرم در ۲۴ساعت‌لازم است وپس از بهبود باحداقل مقدار مؤثرکه نشانه‌های بالینی را تخفیف دهد باید درمـان را ادامه داد. کلروکین ممکن است همراه باکورتیزون مؤثرباشد.

۳ـ درمان بیماران مبتلا به لوپوس وضایعات کلیوی شدید:

گلومرولونفریت لوپیك یا گلومرولونفریت مامبرانوز (سندرم نفروتیك): درمان باید نشانه‌های بالینی را تخفیف دهد، ضایعات کلیوی‌راکم‌ومکمل سرم‌راطبیعی کند ومیزان پادتن‌های‌ضدهسته‌ای راکاهش دهد. بدین‌منظور مقدار زیاد کورتیکوستروئیدها بمدت طولانی لازم است.

مقدار(دوز)اولیه۱ـ۲میلیگرم پردنیزولون برحسب‌هرکیلوگرم وزن تجویز میشود.

چون مدت درمان طولانی‌است، هر نوع اثرات جانبی‌مقدارزیاد کورتیکوستروئیدها باید مورد توجه قرارگیرد.
اخیراً از داروهای دیگر بمنظور تخفیف نشانه‌ها استفاده میشود از قبیل آزاتیوپیرین و سیکلوفسفامید ولی بعلت عوارض آنها باید بانهایت مراقبت تجویز شوند.
از این داروها دربیمارانی‌که لوپوس اریتماتوی سیستمیك خفیف دارند نباید استفاده شود (۳ و۶).

خلاصه:

لوپوس‌اریتماتوی‌منتشر، بیماری پیش‌رونده‌ای‌است که بعلت‌پیدایش پادتن‌های ضد هسته‌ای ازقبیل آنتی دزوکسی ریبونوکلئیك‌اسید، وریبونوکلئوپروتئین‌موجب‌پیدایش‌پدیدهٔ LE شده‌وبعلت‌جایگزین شدن کمپلکس‌پادتن(آنتی‌کر) پادگن(آنتی‌ژن) در غشاء بازال ایجاد ضایعات کلیوی می‌کند.

پادتن‌های ضد پلاکت ممکن است باعث پورپورا ترومبوسیتوپنیك و یا پادتن‌های ضدگلوبچه‌های سرخ باعث کم خونی همولیتیك شوند. بیماری باضایعات جلدی، مفصلی، کلیوی، خونی، احشائی و عصبی تشخیص‌های مختلفی را مطرح میکند ونزدکودکان بطور کلی حاد و وخیم‌تر از بالغین است و منجر بمرگ میشود.

شرح حال یك دخترمبتلا به لوپوس اریتماتوی منتشر که بانشانه های جلدی و مفصلی تشخیص بالینی لوپوس را مطرح کرد و با داده‌های آزمایشگاه مسجل شدگزارش گردید . بیمار بعد از۱۷ 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 endolthelium 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., Hunghes, 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.: Exacerabation 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.