تب مدیترانه‌ای فامیلی یا پولی سروزیت دوره‌ای

(گزارش شش مورد با بررسی تأثیر درمانی کولشی‌سین)

مجله نظام پزشکی
سال ششم ، شماره ۵ ، صفحه ۴۳۰ ، ۲۵۳۶

دکتر سید حسین میرمجلسی*

تب مدیترانه‌ای فامیلی (Familial Mediterranian Fever) یا پولی‌سروزیت دوره‌ای ، بیماری جالبی‌است با علت نامعلوم که باحملات مکرر تب و دردهای شکم، سینه ومفاصل تظاهرمیکند. این‌دردها بعلت التهاب غیرچرکی مکرر وکوتاه مدت پرده‌های صفاق، جنب و یا سینوویوم مفاصل بوجود میآیند و از این نظر باین‌بیماری پولی‌سروزیت دوره‌ای گفته‌اند. گاهی ضایعات‌پوستی باد سرخ مانند در این بیماران دیده میشود. از آنجاکه تقریباً تمام بیمارانیکه تاکنون‌گزارش شده‌اند از اقوام یهود، ارمنی و عرب میباشندکه در حوالی دریای مدیترانه ساکن‌اند ، این بیماری به تب مدیترانه‌ای موسوم است (۲ـ۱).

پولی سروزیت دوره‌ای نخستین‌بار بوسیله سیگال (Seigal) در سال ۱۹۴۵ در نیویورك شرح داده شد (۳). متعاقباً گزارشهای متعددی در این باره منتشر شد ، ولی مطالعات سوهار (Sohar) وهمکارانش در اسرائیل بخصوص به‌شناخته شدن بیماری وتعریف وتحدید آن کمك فراوانی کرد (۱). این‌محققین ازسال ۱۹۵۵ ببعد گزارشهای‌زیادی‌درباره‌تب‌مدیترانه‌ای‌فامیلی منتشر کرده‌اند و در سال ۱۹۶۷ با انتشار بررسی ۴۷۰ مورد از این بیماران بزرگترین رقم موجود این نوع بیماری را در دنیا از اسرائیل بنظر محققین رسانیدند (۱) . بعلاوه با بررسی تمام‌گزارشهای منتشرشده ازکشورهای دیگر، موفق به‌کشف شرح حال۳۵۷ تن دیگر از این بیماران‌گردیدند (۱). در نتیجه این مطالعات ، سوهار وهمکارانش معیارهای زیررا برای تشخیص این بیماری لازم میدانند:

۱ـ حملات‌کوتاه مدت تب‌که بفواصل زمانی مختلف عودکنند.

۲ـ تظاهرات دردناك شکم، سینه، مفاصل و یا پوست کـه با تب همراه باشند.

۳ـ غیاب هرنوع عامل عفونی و غیر عفونی‌که بتواند بروز این تظاهرات‌را توجیه‌کند. بدین سه‌معیار، سوهار وهمکارانش معیارهای زیررا نیز اضافه‌کرده‌اند:

۱ـ پیدایش آمیلوئیدوز درطول بیماری.

۲ـ وراثت ازنوع اوتوسومال‌مغلوب (Autosomal Recessive)

۳ـ واقع بودن محیط زندگی دراطراف دریای مدیترانه بویژه یهودیان، ارامنه و اعراب.

وجود سه‌معیار اول برای تشخیص‌بیماری لازم است ولی درمورد وجود و اهمیت‌معیارهای دیگر اختلاف نظر وجود دارد. ازجمله دربررسی سابقه‌بیماری ازبیماران مبتلا به‌پولی سروزیت‌دوره‌ای در خارج از اسرائیل، پیدایش آمیلوئیدوز محقق نشده است (۴ و۲). بعلاوه فقط درحدود پنجاه‌درصد ازبیماران دارای‌تاریخچه وجود تب و درد در فامیل هستند (۱). در مورد معیار ششم باید یادآورشویم‌که بین۴۷۰ بیماراسرائیلی سوهار وهمکارانش، فقط پنج‌تن‌غیریهودی وجود داشت‌که‌آنهاهم‌ازاعراب اسرائیلی‌بودند و از۳۵۷ تن بیماری‌که ازنقاط مختلف دنیاگزارش‌شده بودند، ۲۰۰ تن یهودی، ۸۷ تن ارمنی و ۳۸ تن عرب بودند. نـژاد ۱۰ تن مشخص نبود و از ۲۲ تن بقیه فقط یك تن ایرانی بوده است (۱). در بین بیماران سوهـار حتی یك‌تن یهودی ایرانی وجود نداشت.

* دانشکدهٔ پزشکی داریوش‌کبیر ـ دانشگاه تهران.

معذلك امکان وجود این بیماری دراقوام و نژادهای دیگر کراراً مورد تأیید قرار گرفته وهواردی از بیماری در ایران نیز مشاهده شده است (۷-۵-۲).

برای تشخیص این بیماری در درجه اول پزشك باید بوجود آن فکر کند و با دقت سابقه بیماری و توالی حملات درد و تب بی وجود هیچگونه عامل عفونی و التهابی واضح را در نظر بگیرد. متأسفانه تاکنون هیچگونه روش آزمایشگاهی یا پرتو-نگاری ویژه‌ای که بطور بخصوص به‌تشخیص بیماری کمك کند، شرح داده نشده است. بعلت پیدایش حملات تب و دردهای‌شکمی شدید که ممکن است منظره «ضایعه شکم حاد» بخود بگیرد این بیماران کراراً وگاهی بیش‌از یکبار تحت عمل جراحی تجسسی شکم (لاپاراتومی) قرار میگیرند و آپاندیس، کیسه صفرا، رحم و سایر احشاء آنها برداشته میشود بی‌آنکه سیر بیماری متوقف گردد(۲-۱). از طرف دیگر تشابه بالینی این بیماری با بسیاری از بیماریهای‌عفونی‌دیگر، سبب‌شده است که عده‌ای ازاین بیماران تحت درمان طولانی و بیفایده با داروهای ضد التهابی و ضد میکروبی که گاهی با عوارض جانبی شدیدی همراه هست، قرار بگیرند.

درباره شیوع این‌بیماری درایران اطلاعات دقیقی دردست نیست. نیك‌اختر وهمکارانش‌ازپنج بیمار با سندروم‌نفروتیك نام‌میبرند که درنمونه‌برداری(بیوپسی) کلیه‌دچار آمیلوئیدوز بوده‌اند. بعلت‌وجود حملات درد وتب درسابقه بیماری، تشخیص‌تب مدیترانه‌ای‌فامیلی برآنها گذاشته شده بود(۷). هوسپیان نیز از پنج بیمارارمنی که دچارتب مدیترانه‌ای‌بوده‌اند، نام‌میبرد(۸). بعلت‌نادربودن نسبی بیماری و اهمیت تشخیص درست وبموقع آن در بیماران مبتلا به تب‌مدیترانه‌ای، نگارنده‌مناسب‌دید که بذکر شرح حال شش‌بیماری که در سالهای اخیر در ایران ازطرف او تحت درمان‌بوده‌اند، بپردازد ودرباره نشانه‌های بالینی بیماری ومخصوصاً درمان مؤثر و قاطع آن باکول‌شی‌سین‌که در چهار سال اخیر مورد استفاده قرارگرفته‌است، بحث کند(۱۲-۸).

در این بیماران تشخیص بیماری سبب شد که از زیانهای جانی ومالی ناشی از انجام آزمایش‌ها و پرتونگاریهای مکرر و بی-حاصل و اعمال جراحی غیرلازم اجتناب شود. بعلاوه تأثیرمثبت درمان با کولشی‌سین دراین بیماران مورد تأیید قرار میگیرد.

شرح حال بیماران (جدول):

بیمار اول- ح د، مرد ۲۱ ساله - تاریخ مراجعه ۵۲/۶/۱۵ بیمار از سن دو سالگی دچار دردهای مکرر سینه بوده است که تا سن چهار سالگی ادامه داشت سپس قطع شد.

درد شکم از سن ۷ سالگی شروع شد و همراه با تب ۳۸-۳۹ درجه دویا سه‌بار درهفته ظاهرمیشد. مدتی‌تب ودرد قطع گردید. سپس دردهای قسمت پائین و قسمت فوقانی طرف راست شکم که سه یاچهارروزطول میکشید و باتهوع واستفراغ همراه بود ظاهر شد. تب‌چندین ساعت طول‌میکشید و با لرز همراه بود. دردهای متناوب‌ران و کف پای‌راست سبب لنگیدن بیمارمیشد. پدر ومادر و سه برادر او سالم و زنده بودند. پدر بیمار دچار «دردهای کبد» بوده ودر خانواده بیمار سابقه درد شکم وجود نداشت. در معاینه فشار خون ۱۲۰/۸۰، نبض ۱۲۰ در دقیقه و وزن ۶۰ کیلوگرم بوده‌است و درمعاینه قلب سوفل سیستولیك درجه ۱/۶ درکانون‌پولمونر شنیده میشد. شکم کمی دردناك بود. کبد وطحال و غدد لنفاوی قابل لمس نبودند.

درطول مدت بیماری بارها از بیمارعکس ساده شکم، پرتونگاری قفسه سینه مجاری ادرار ودستگاه‌گوارش گرفته شدکه همه‌طبیعی بودند.

جدول - خلاصه شرح حال، نشانه‌های بالینی، دورهٔ درمان و پیگیری شش بیمار ایرانی مبتلا به تب مدیترانه‌ای

بیمار	جنس	سن	تب	درد شکم	درد سینه	درد مفاصل	بزرگی طحال	مدت‌بیماری قبل‌از مراجعه	تاریخ مراجعه	مدت پیگیری	مدت‌درمان	نتیجه
۱	مرد	۲۱	+	+	+	+	-	۱۹ سال	۵۲/۶/۱۵	۳/۵ سال	۲/۵ سال	بسیار خوب
۲	زن	۳۸	+	+	-	+	-	۱۱ سال	۵۳/۶/۳۱	۲/۵ سال	۲ سال	بسیار خوب
۳	مرد	۲۷	+	+	-	-	-	۵ ماه	۵۳/۷/۲	۲/۵ سال	۲ سال	بسیار خوب
۴	مرد	۱۹	+	+	-	+	+	۴ سال	۵۳/۱۰/۲۸	۲ $\frac{۱}{۴}$ سال	۲ سال	بسیار خوب
۵	مرد	۲۷	+	-	-	+	-	۲ سال	۵۴/۴/۲	۱ $\frac{۳}{۴}$ سال	۱/۵ سال	بسیار خوب
۶	مرد	۳۷	+	+	-	+	+	۱۵ سال	۵۴/۷/۸	۱/۵ سال	۱/۵ سال	خوب

آزمون سلول LE ولاتکس، کلسیم وفسفاتازقلیائی سرم وآزمایش کامل ادرار وادرار ازنظر پورفیرین منفی بود در الکتروفورز پروتئین : پروتئین تام ۶/۲ گرم ، آلبومین ۵۲٪ ، آلفا یك گلبولین ۲٪ ، آلفادو ۱۴٪ ، بتا ۱۷/۵٪ و گاما گلوبولین ۱۴/۵٪ ، فیبرنیوژن سرم ۶۲۵ میلی‌گرم (طبیعی ۴۰۰-۲۰۰) وسرعت رسوب گلبولی ۴۲ میلیمتر در ساعت بود. نمونه‌برداری مقعد از نظر آمیلوئید منفی بود.

بیمار تحت درمان با رژیم کم‌چربی و داروی (Brufen) قرار گرفت ولی بهبود نیافت . از دو سال و نیم پیش تحت درمان با ۰/۵ میلی‌گرم کولشی‌سین دوبار در روز قرارگرفت که با بهبود فاحش و کم شدن درد همراه بود این بهبودی تاکنون ادامه دارد.

بیمار دوم- خانم س.ش، زن ۳۸ساله. تاریخ‌مراجعه ۵۳/۶/۳۱ شکایت اصلی این بیمار حملات تب و درد مفاصل بخصوص شانه راست، گردن وکمر بودکه ۴ تا ۵ روز طول می‌کشید و پس از ۳ تا ۴ روز بهبودی مجدداً ظاهر میشد. تب‌بین ۳۸ تا ۴۰درجه نوسان داشت و از یکماه پیش با لرز همراه شده بود. بیمار سال قبل بهنگام حاملگی ازبهبود فاحشی برخوردار بوده ولی‌حملات تب ودرد پس‌ازقطع حاملگی‌بملت‌مرگ بچه در داخل‌رحم،درماه ششم‌بارداری‌مجدداً بیماری‌عودکرد علاوه برآن‌بیمار ازدردهای شکمی مکرر رنج میبرد در معاینه ، وزن بیمار ۵۱ کیلوگرم ، فشار خون ۱۲۰/۸۰ میلیمتر جیوه ، نبض ۹۶ در دقیقه و درجه حرارت۳۷/۶ بوده‌است. بیماربنظرعلیل میرسید و ازدرد شدید مفاصل یادشده رنج‌میبرد. طحال، کبد وغدد لنفاوی بزرگ نشده بودند. دردناکی مختصری در ناحیه پهلوی راست وجود داشت. بررسی‌رادیوگرافیهای متعددوآزمایش‌های‌گوناگون‌که درمدت یازده سال بیماری ازطرف پزشکان مختلف انجام شده‌بود جز بالا بودن‌سرعت رسوب‌گلبولی و ارتشاح خفیف‌قاعده ریه‌ها که‌سالیان دراز بی‌تغییر مانده‌بود، نکته مهمی نشان نداد. آزمون لوپوس، لاتکس، پورفیرین، فسفاتازقلیائی، BSP ، کشت‌های مکررخون و ادرار وپرتونگاری دستگاه‌گوارش و کلیه منفی بود. آزمون توبرکولین۲+ مثبت و سرعت رسوب گلبولی ۷۵ میلیمتر در ساعت اول بود .

درالکتروفورز پروتئین، پروتئین تام سرم ۶/۴ گرم و آلبومین سرم ۲/۴ گرم (۵۰ درصد) بود . بتا گلوبولین اندکی بالا و گاما گلوبولین در حدود طبیعی بود . بیمار از تاریخ ۵۳/۷/۱۰ باکولشی‌سین ۰/۵ میلی‌گرم دوبار در روز مورد درمان قرار گرفت و متعاقباً بهبود فاحشی در ناراحتی‌های او مشاهده شد. بامصرف دارو حملات درد و تب بکلی قطع گردید. سرعت رسوب گلبولی تقلیل پیدا کرد و بوزن بیمار افزوده شد. پس‌ازچند ماه درمان مرتب، بیمار مقدار کولشی سین را به یك قرص ۰/۵ میلی‌گرم در روز تقلیل داد که متعاقب آن حملات درد وتب‌بطرزخفیف‌ظاهر گردید. با بالابردن مقدار کولشی‌سین به ۰/۵ میلی‌گرم دوبار در روز مجدداً بهبود محسوس‌تری حاصل شد . فعلا بیمار بطورنسبتاً غیرمرتب ازاین دارو استفاده میکند و از سلامتی برخوردار است .

بیمار سوم- ف ـ ف، مرد ۲۷ ساله ، تاریخ مراجعه ۵۳/۷/۲ از ۵ ماه قبل دردهای شکم و تب با فواصل نامرتب شروع شد. درد ازقسمت تحتانی چپ‌شکم شروع شده و به اپی‌گاستر وقسمت راست شکم‌انتشار می‌یافت. تب بین ۳۸-۳۹ درجه نوسان‌داشت. درد شکم با احساس بسته شدن روده‌ها و نفخ شدید همراه بود و ادرار تیره رنگ‌تر میشد.

۴ برادر و یك خواهر بیمار سالم و بی درد بودند. مادر و پدر بیمار خویشاوند نبودند.

درمعاینه ـ فشار خون بیمار ۱۰۰/۴۰ ، وزن او ۶۸ کیلوگرم، کبد و طحال و غدد لنفاوی بزرگ نشده بودند . مختصر چماقی شدن انگشتان دست وجود داشت و شکم دردناك بود.

بیمار در طول مدت بیماری چند بار در بیمارستان بستری شده بود . رادیوگرافی قفسه سینه ، سینوس ، کلیه و روده بزرگ و آزمایش‌های مختلف خون ، ادرار و مدفوع طبیعی بود . سرعت رسوب گلبولی بالا و به ۱۰۸ میلی‌متر در ساعت اول رسیده بود. درمان باداروهاوآنتی‌بیوتیك‌های مختلف بی‌نتیجه‌بود. درتحقیقات مجدد، بیمار ازنظر پرتونگاری سینه ، معده و دوازدهه و روده کوچك و روده بزرگ ، پروکتوسیگموئید سکوپی، SGPT ، فسفاتاز قلیائی، کلسیم، آزمایش مدفوع ، جستجو برای مالاریا و پورفیرین ادرار طبیعی‌بود. سرعت رسوب گلبولی ۴۰-۵۰ میلی متر درساعت اول وفیبرینوژن خون ۷۰۶ میلی‌گرم درصد بود. مختصری آلبومین در ادرار وجود داشت. در این مدت بیمار مکرر از درد شکم و تب ۳۸ و ۳۸/۵ درجه شکایت داشت. درمان باکلروکین بی‌اثر بود.

با تشخیص افتراقی پولی سروزیت دوره‌ای و لنفوم اولیه روده به بیمار پیشنهاد عمل جراحی شکم برای تشخیص بیماری شد که مورد قبول‌او واقع نگردید. بیمار به‌لندن عزیمت‌کرد و درآنجا موردعمل جراحی قرارگرفت وآپاندیس اوبرداشته شد. مطابق گزارش جراح ، چسبندگی‌هائی در پرژصفاق او وجود داشت و آپاندیس ظاهراً بطورحاد ملتهب نبود پس‌ازعمل‌بدلیل ادامه تب

و درد شکم مورد درمـان طولانی با آنتی بیوتیك درلندن قرار گرفت ولی بهبود مشاهده نشد. پس از مراجعه بایران ازتاریخ ۵۳/۱۱/۱۵ تحت درمان باکولشی‌سین ۰/۵ میلی‌گرم دوبار در روز قرارگرفت. بیمار پس‌ازآن بهبود یافت وفقط بندرت از درد شکم و تب بطور خفیف شکایت دارد. از تاریخ ۵۴/۳/۲۳ با مقدار ۰/۵ گرم کول شی‌سین در روز بدرمان ادامه داد . از آن‌مدت تاکنون دردهای خفیف و تب ۳۷/۵ که فقط چندساعت طول میکشد گاهگاهی گریبانگیر بیمار میشود و رویهمرفته بهبود یافته است. دراین مدت، آزمایش‌ادرار، سرعت رسوب گلبولی ، و فیبرینوژن در حدود طبیعی باقی مانده‌اند.

بیمار چهارمـ ش.ا، مرد ۱۹ساله، تاریخ مراجعه۵۳/۱۰/۲۸. بیمار چهار سال ازتب، درد ران راست، درد شکم گاهی باتهوع، استفراغ و اسهال که بطور مکرر عود میکند ، شکایت داشت. تب بیمار به ۳۸/۵-۳۹/۵ میرسید و۱۲-۲۴ ساعت طول میکشید. فواصل تب مرتب و از طرف بیمار قابل پیش‌بینی بود . درد ران چپ سبب میشد که بیمار بطور متناوب بلنگد.

در معاینه فشارخون ۱۳۰/۶۰ ، وزن بیمـار ۵۱ کیلوگرم و ظاهر بیمار علیل بود و ازپای چپ می‌لنگید. ریتم قلب منظم بود وسوفل سیستولیك درجه ۲/۶ درکانون ششی شنیده میشد. ریه‌ها صاف بود کبد وطحال ۴ سانتی‌متر زیر دنده‌ها حس میشد. شکم کمی دردناك بود. بیمار دارای پرونده پزشکی قطور و رادیوـ گرافیهای متعددی بود وبعلت تب، سوفل قلب واسپلنومگالی‌مدت دو ماه در بیمارستان قلب ملکه پهلوی بستری بود و با تشخیص آندوکارویت باکتریائی تحت‌درمان طولانی ومداوم داخل‌وریدی باآنتی بیوتیك‌های مختلف‌قرارگرفت. چون ازاین‌مداوا نتیجه‌ای حاصل نشد مطالعات دیگری ازنظر پرتونگاری معده و دوازدهه و روده کوچك از طرف پزشکان دیگری انجام شد و با تشخیص احتمالی سل روده با ایزونیازید، استرپتومیسین و پردنیزولون تحت‌درمان قرارگرفت معهذا ازاین درمانها نیز نتیجه‌ای‌حاصل نشد.

در بررسی مجدد بیمار ، پرتونگاری سینه ، روده‌کوچك ، کلیه وجمجمه و نمونه‌برداری‌ازکبد طبیعی بود. کشت خون و ادرار، آزمایش‌های رایت و ویدال و مالاریـا و آزمون ایمونولوژیك طبیعی بودند.

سرعت‌رسوب گلبولی ۷۰-۸۰ میلیمتردرساعت و فیبرینوژن ۶۰۰ میلی‌گرم درصد بود. در طی انجـام این آزمایش‌ها، تب و درد شکم بیمار ادامه داشت.

درمان با کولشی‌سین ۰/۵ میلی‌گرم دوبـار در روز از تاریخ بهمن‌ماه سال ۱۳۵۳ شروع وازآن به‌بعد تب و درد بیمار کاملا متوقف شد. آزمایش‌های ادرار وفیبرینوژن بطور مکرر درحدود طبیعی باقی مانده است .

بیمار پنجمـ ع.ن. ح، مرد ۲۷ساله، تاریخ‌مراجعه ۵۴/۴/۲ برای مدت دو سال بیمار از حمله‌هـای مکرر تب و لرز و درد مفاصل زانو، آرنج، مچ دست‌ها و پاها، شکایت داشته است. درد مفاصل با تورم و قرمز شدن همراه بود . یکدوره درمان چهار مـاهه با پنی‌سیلین و پردنیزولون با بهبـود نسبی همـراه بوده است. ولی‌مجدداً ازآذرماه ۵۳ حملات تب و درد مفاصل شروع شد. تب تا ۴۰درجه بالامیرفت و باریزش عرق قطع‌میشد. درمان با آنتی‌بیوتیك‌های مختلف بی‌اثر بود. درتاریخ مراجعه ، بیمار برای مدت دوهفته ازتبی که از ساعت ۱۰-۱۱ صبح شروع‌میشد و با درد مفاصل و لرز شدید همراه بود شکایت داشت ، شکایت دیگری از دستگاه گـوارش ، تنفس و ادرار نداشت. دو خواهر بیمار زنده و سالم بودند. پدر و مـادر و پسر عمه و دختردائی بودند ولی درد و تب نداشتند.

در معاینه فشار خون ۱۴۵/۱۱۰، وزن ۶۰ کیلوگرم و درجـه حرارت ۳۸/۳ بود. غدد لنفاوی کبد و طحال بزرگ نشده بود و درد شکم وجود نداشت.

کشت خون و ادرار، آزمـایش رایت ویدال و مالاریا، فورمول شمارش‌خون، کلسیم،اوره،قند، فسفاتازقلیائی،الکتروفورزپروتئین و آزمایش ادرار و مدفوع ، طبیعی بود . سرعت رسوب گلبولی ۵۳ میلی‌متر در ساعت و فیبرینوژن سرم ۷۲۰ میلی‌گرم درصد بود. پرتونگاری سینه ، دستگاه گوارش ، کلیه و جمجمه طبیعی بود. یك‌دوره‌درمان با کلروکین‌درحین‌اقامت‌بیمار دربیمارستان با قطع تب ولرز همراه بود ولی یکماه بعد تب ولرز صبحگاهی، عرق‌شبانه ودردمفاصل مجدداً شروع‌شد وبدرمان مجدد کلروکین جواب نداد. معاینه مجدد بیمار نکته جدیدی بدست‌نداد. درمان باکولشی‌سین نیم‌میلی‌گرم دوبار در روز ازتاریخ۵۴/۷/۱۴. شروع شد و از آن تـاریخ تاکنون بیمار بهبود یافته‌است.

قطع کولشی‌سین ازطرف بیمار باعود مجدد بیماری همراه بوده ، که با مصرف دوباره دارو به بهبود منجر شده است .

بیمار ششمـ آقای م.ن. مرد ۳۷ ساله،تاریخ مراجعه ۵۴/۷/۸ از۱۵سال پیش باین طرف بیمار هر ۴۰-۵۰ روز یکبار دچار دردهای شکم در ناحیه پائین طرف راست و تب بطـور متناوب میشده است. آخرین‌حمله ۴۰ روز پیش بادرد اپی‌گاستر، تهوع وتب ۳۸/۵ درجه بدون لرزش شروع شد و درد بیشتر به‌ناحیه

پائین طرف راست شکم انتشار میافت. این حملات در حدود یك هفته طول کشید. بیمار درد درسینه نداشت فقط درسال ۱۳۵۴ مدتی دچار درد کمر و ورم درد زانو بوده است.

پدر و مادر بیمار خویشاوند نبوده و درد شکم و تب نداشته‌اند. درمعاینه فشارخون ۱۳۰/۹۰ و وزن ۶۹ کیلوگرم بوده طحال ۲ سانتی‌متر زیر دنده‌ها لمس میشد. کبد و غدد لنفاوی بزرگ نبودند. آزمایش‌ها و پرتونگاریهای مختلف که قبلا انجام شده بود، طبیعی بودند. SGOT فسفاتازقلیائی، BSP ، الکتروفورز، هموگلوبین، تعدادرتیکولوسیت‌ها، فورمول‌شمارش‌خون وسرعت رسوب گلبولی ، آزمایش ادرار و مدفوع طبیعی بودند. درمان باکول شی سین ۰/۵ میلی‌گرم دوبار در روز شروع شد. در معاینه مجدد بیمار در ۵/۱۰/۲ طحال لمس نشد و بیمار ازدرد و تب شکایت نداشت. معهذادرتاریخ ۵۴/۱۱/۱۵ درد اپی‌گاستر، تهوع وبالاخره دردناحیه تحتانی راست‌شکم باتب ۳۸ تا ۳۸/۵ وشروع لرزشد. درمعاینه درجه حرارت ۳۸/۶، نبض ۱۲۴، فشار خون ۱۴۰/۹۰ بود . بیمار از درد شدید رنج میبرد و بعلت درد ناحیه تحتانی طرف راست شکم تقریباً می‌لنگید. شکم سفت و دردناك بود بخصوص در ناحیه طرف راست لمس محل دردناك و با واکنشی همراه بود. تعداد گلبولهای سفید ۱۴۵۰۰ با ۸٪ سلولهای جوان بود. ادرار ۱+ آلبومین و ۸-۱۰ گلبول‌قرمز داشت. درمان با بوتاز و لیدین و بوسکوپان شروع شد ولی با بهبود چندانی همراه نبود . بعلاوه روز بعد بعلت پیدایش اسهال بیمار بوتاز و لیدین را قطع کرد و اظهار میداشت که در شروع درد نفخ روده داشته و قادر بدفع گاز نبوده ولی باشروع اسهال و دفع گاز بهتر شده است . درجه حرارت ۳۷/۹ بوده شکم نرمتر شده و هنوز دردناکی ناحیه طرف راست شکم باقی مانده است.

ادامه درمان با کول شی سین منجر به بهبود کامل بیمار شد که هنوز ادامه دارد.

بحث :

چنانکه درمطالعه شرح‌حال این شش‌بیمار برمیآید ، یك تن زن و بقیه مرد بوده‌اند که سن آنان در موقع مراجعه بین ۱۹ و ۳۸ سال بوده است. مدت پیگیری بیماران از یکسال و ۶ ماه تا ۳ سال و ۶ ماه طول کشیده است. این بیماران دچار حملات متعدد تب و دردهای شکم و مفاصل بوده‌اند که در یك مورد بادردهای مکرر قفسه سینه همراه بوده است . در معاینه فقط در دو بیمار بزرگی طحال و در یك بیمار مختصر چماقی شدن انگشتان دست مشاهده شده‌است.

+ درتمام این بیماران بطورمکرر ازنظر کشت خون و ادرار، واکنش‌های رایت وویدال، مالاریا ، پورفیرین‌ادرار، آزمونهای ایمونولوژیك، پرتونگاریهای متعدد قفسه سینه، جمجمه، معده و دوازده روده کوچك و بزرگ و کلیه‌ها نکته غیرطبیعی مشاهده نشده است . تنها تستهای غیرطبیعی در همه آنها بالا بودن سرعت رسوب گلبول‌های قرمز و مقدار فیبرینوژن خون بوده که در موقع بهبود بیماری به حد طبیعی برگشته است . لوکوسیتوز با انحراف‌فرمول گلبولی‌بطرف‌چپ درحین حملات‌مشاهده میشد. در یك بیمار درجراحی‌تجسسی شکم‌بوضوح چسبندگی‌های صفاقی وجود داشت مدت بیماری در این بیماران قبل‌از مراجعه از ۵ ماه تا ۱۹ سال طول کشیده بود. در یك‌بیمار شروع‌بیماری در سنین اولیه عمر بوده است و در بقیه بیماران شروع بیماری بطورکلی‌ازدهه سوم عمر ببعد صورت گرفته‌است.درمانهای‌مختلف دراین بیماران‌بخصوص درمان باآنتی‌بیوتیك‌های مختلف وبمدت طولانی بی‌تأثیر بوده است.

درمان باکول‌شی‌سین بمقدار یك میلی‌گرم در روز بود که فعلا بین‌یکسال ونیم تا دوسال ونیم طول کشیده است، درهمه بیماران نتیجه بسیارعالی داشته است. حملات تب ودرد تقریباً بطورکلی قطع شده وحال عمومی آنها بهبود پیدا کرده است.

در یك بیمار که درمان برای یکسال و نیم ادامه پیدا کرده با وجود قطع حملات تب و درد مکرر یك حمله شدید تب ودرد شکم‌که با سفتی شکم و پیدایش لوکوسیتوز و هماتوری مختصر همراه بوده در حین درمان باکول شی‌سین ظاهر شده است.

اگروضعیت این‌بیماران را با آنچه درگزارش‌های مختلف‌آمده است، مقایسه‌کنیم خواهیم دیدکه برخی‌تشابهات بین‌آنها وجود دارد. درگزارش سوهار و همکارانش (۱) که شامل ۴۷۰ بیمار از اسرائیل است نسبت مردان به زنان ۳ به ۲ بوده است.

شواب و پترز (۲) در ۱۰۰ بیمار ارمنی مبتلا به این بیماری ۵۳ مردو ۴۷ زن گزارش کرده‌اند. شروع بیماری ازیك ماهگی تا۴۲ سالگی بوده‌است ولی‌اصولا بیشتر بیماران ازدهه اول ودوم زندگی آثار بیماری را نشان داده‌اند . از نظر سابقه وجود حملات مشابه در فامیل فقط در ۵۰ درصد بیماران وجود داشته و تحقیقات این دانشمندان وجود توارث اوتوسومال مغلوب را ثابت کرده است (۱). از نظر نژادی چنانکه در مقدمه مقاله ذکرشد تقریباً همه بیماران از یهودیان، ارامنه و اعراب بوده‌اند و فقط بندرت از نژاد و اقوام دیگری گزارش شده است. (۷-۵ و ۲) و بهمین علت سوهار و همکارانش یك معیار تشخیص این بیماری را ساکن بودن بیماران در حوالی دریای مدیترانه ذکر کرده‌اند. وجه تسمیه بیماری هم به‌تب مدیترانه‌ای

فامیلی ازاینجا ناشی شده‌است. شیوع حملات در بیماران مختلف متفاوت و بین یك تا ۵۲ بار در سال متغییر بوده است . در هر بیمار شدت و تعداد حملات در سالهای مختلف تغییر میکرده و بندرت در سنین بالا حملات بکلی قطع میشده است.

درمیان نشانه‌های بیماری تب درهمه بیماران وجود داشته است . درجه حرارت بدن معمولا بین۳۸و۳۹ درجه‌بوده وگاهی به۴۰ درجه نیز میرسیده است . در حدود یك سوم از بیماران مبتلا به لرز بوده‌اند. بندرت تب‌های مداوم وطولانی، تنها نشانه بیماری را تشکیل میدهد و تشخیص افتراقی با سایر انواع تب با علل نامعلوم* .F.U.O بسیار مشکل خواهد بود . دردهای شکم در ۹۵ درصد از بیماران وجود دارد و در بیش‌از ۵۰٪ آنها اولین تظاهر سروزیت را در بیمار نشان میدهد. درد ناگهان در شکم ظاهرمیشود وممکن‌است درهمه‌نواحی‌شکم‌ویادربعضی‌قسمتهای‌آن متمرکز باشد، از نظر بالینی نشانه‌های پریتونیت حاد: اتساع‌شکم، دردهای واکنشی (Rebound Tenderness) . سفتی جدار شکم وکم‌شدن صدای روده ممکن است وجود داشته باشد وعکس ساده شکم نشانه‌های انسداد روده‌هارانشان‌دهد. معمولاشدت‌این‌حملات ظرف ۶ تا ۱۲ ساعت کمتر میشود و پس‌از ۲۴ تا ۴۸ ساعت‌درد وتب ازبین میروند. طبیعتاً شدت حملات در همه بیماران‌یکسان نیست ودرد شکم ممکن‌است بیش‌از دوتاسه روزطول بکشد بدلیل تشابه منظره بالینی باعارضه حاد شکم بیش‌از ۵۰٪ این بیماران تحت‌عمل‌جراحی‌تجسسی‌قرارگرفته‌اند واعمال برداشتن‌آپاندیس، کیسه صفرا وغیره در آنها انجام شده است. ولی حملات درد و تب‌پس‌از این اعمال به‌سیر خود ادامه‌میدهند. درضمن بازکردن تجسسی‌شکم، تنها نکته‌ای‌که ممکن‌است بنظر جراح برسد وجود چسبندگی‌های صفاقی است‌که بندرت باعث انسداد روده ومرگ بیمار شده است.

حملات درد قفسه سینه ممکن است در سینه باقی بماند ولی غالباً دردهای شکم یامفصل را بدنبال دارد. ازنظر بالینی‌این‌حملات ، مشابه یك ورم حاد پرده جنب (پلوریت حاد) میباشند. حرکات تنفسی سبب تشدید درد میشود.

پرتونگاری سینه ممکن‌است مقدار کمی مایع در فضاهای جنب را نشان دهد . این حملات نیز مانند حملات پریتونیت ناگهان ظاهر میشوند و پس‌از مدتی‌کاملا ازبین میروند و علائمی باقی نمیگذارند. این حملات در ۴۰ تا ۹۰ درصد از بیماران ممکن است دیده شود.

حملات سینویت‌حاد بعدازحملات پریتونیت حاد، شایع‌ترین‌نوع درد در این بیماران است. این دردها ممکن است بی تورم و قرمز شدن مفاصل بوده و از چند ساعت تا دویا سه روز طول بکشد. مفاصل مچ پا، زانوها و مچ دست بیشتر از مفاصل دیگر مورد حمله قرار میگیرند. گاهی سینویت با پیدا شدن مایع در مفاصل و تورم آنها همراه میباشد و ممکن است از یك هفته تا شش ماه و بیشتر طول بکشد .

سینویت ممکن‌است بندرت‌بصورت تنها نشانه بیماری در بیماران باقی بماند. علائم ورم مفاصل در همه بیماران بعداز مدتی بکلی از بین میرود و هیچگونه تغییری باقی نمی‌گذارد. معمولا در هر حمله یك مفصل دچار التهاب میشود ولی گاهی ممکن است درد بطور مهاجر ، مفاصل متعددی را دربرگیرد.

یکی ازتظاهرات جالب و ویژه تب‌مدیترانه فامیلی‌حملات مکرر سرخ باد مانند پوست (Erysipelas _ Like Erythema) است که بصورت نواحی قرمز با حدود مشخص در اندامهای تحتانی زیرزانوها ظاهرمیشود. وسعت این‌نواحی‌بین ۱۵ تا ۵۰ سانتیمتر بوده و پوست در آن قسمت گرم و متورم و قرمز است . این تظاهرات پوستی در بین ۲۵٪ تا ۵۰ بیماران ممکن است دیده شود وممکن است بطور منفرد با تب ویا درموقع بروز دردهای مفاصل ظاهر شود.

باوجودیکه درتسمیه بیماری کلمه دوره‌ای‌بکاربرده میشود، معهذا بروز حملات بهیچ وجه دارای ریتم خاصی از نظر زمان وشدت نشانه‌ها نمی‌باشد . معمولا درهر بیمار بخصوص ، حملات بطور نامنظم ظاهر میشوند.

از علائم دیگری‌که بندرت در این بیماران دیده شده‌است ، پریکاردیت، پیدایش‌خون در ادرار وپورپورای هنوخ‌شون‌لاین را میتوان نام برد.

چنانکه می‌بینیم بیماران ما نیز ازنظر جنس، سن و سال وشروع حملات و نوع درگیری سروزی با آنچه در مراجع فوق آمده است، مشابهت تام دارند. تب درهمه بیماران و درد شکم‌ومفاصل دربسیاری از آنها وجود داشته است . در یك مورد هماتوری میکروسکوپیك درحین یك حمله حاد دیده شده است. نکته‌بسیار مهم در بیماران ما متعلق نبودن آنها به نژاد یهودی، ارمنی و یا عرب و عدم وجود آمیلوئیدوز در آنها است.

ازنظر پیدایش آمیلوئیدوز، سوهار وهمکارانش این عارضه را در بیش‌از ۲۵٪ از بیماران گزارش کرده‌اند (۱). در این بیماران علت‌مرگ، نارسائی کلیوی ناشی ازآمیلوئیدوز کلیه‌ها بوده‌است. و این محققین تصریح کرده‌اند که با پیگیری کافی ، در همه بیمارانشان آمیلوئیدوز وجود دارد . حتی این محققین قائل بروجود دونوع فنوتیپ دراین‌بیماری شده‌اندکه در فنوتیپ اول

* Fever of Unknown Origin

آمیلوئیدوز متعاقب حملات مکرر تب و درد ظاهر میشود و در فنوتیپ دوم آمیلوئیدوز بی‌حملات تب ودرد قبلی بوجود میآید. ولی این نکته مورداختلاف محققین‌دیگر میباشد. ازجمله شواب و پترز(۲) در پی‌گیری صد بیمار ارمنی درکالیفرنیا که بطور مرتب از نظر وجود آ یلوئیدوز بررسی‌شده‌اند، حتی یك مورد آن برخورد نکرده‌انـد. ریمان و همکارانش (۴) در مطالعـه ۷۲ بیمـار کـه ۴۹ تن ارمنی و ۲۳ تن عرب بوده‌اند نیـز آمیلوئیدوز نیافتـه‌اند. سیگال در ۵۰ تن بیمـار کـه ۷ تن ارمنی بوده‌اند، فقط یك مورد آمیلوئیدوز داشته است. بنابراین میتوان نتیجه گرفت که پیدایش آمیلوئیدوز شایدمخصوص یهودیان وبخصوص یهودیان غیر آشکنازی* مبتلا به‌این بیماری دراسرائیل باشد وگرچه آمیلوئیدوز درغیریهودیان ازقبیل ارامنه و اعراب دیده شده، ولی بدلائل نامعلوم بیشتر عارض یهودیان میشود.

درمان این بیماری تاچندسال‌قبل‌مبهم‌ومشکل‌بود.قبل‌ازسال۱۹۷۲ که‌درمان‌پیشگیرانه این بیماری با کولشی‌سین توسط گولد فینگر پیشنهاد شد (۸) این بیماری با رژیم غذائی کم چربی و داروهای مختلف از قبیل مسکن‌های درد و اعصاب ،کلروکین، کورتیکوستروئیدها وغیره درمان میشده است. این‌درمان بانتایج رضایت‌بخشی همراه نبوده و تنها، رژیم غذائی کم‌چربی(۲۰ گرم‌چربی درروز) باموفقیت نسبی دربعضی‌موارد همراه بوده است . درسال ۱۹۷۲ کـه درمان پیشگیرانه با کولشی‌سین مورد استفاده قرار گرفت، مطالعات مختلف موفقیت این‌روش درمان‌را درجلوگیری ازبروز و تخفیف شدت این حملات باثبات رسانید (۱۲–۱۸). Dinarello و همکارانش (۱۱) در مطالعـه یازده بیمار بطریق Double Blind باکولشی‌سین وماده بی‌اثر (placebo) ثابت کردند که ۰/۵ میلی‌گرم این‌دارو روزی دوبار بطور قطعی در پیش‌گیری‌حملات درایـن بیماران مؤثر بوده‌است. زمر (Zemer) و همکارانش (۱۰) نیز در مطالعه ۲۲ بیمار با همان روش ثابت کردندکه این بیماران در مـدتیکه تحت درمان باکولشی‌سین بوده‌اند، دچار حملات کمتر وخفیف‌تری بوده‌اند و این اختلاف نسبت به دوره‌ای که‌بیماران پلاسبومصرف میکردند ازنظر آماری معنی‌دار بوده است.

Goldstein و همکارانش (۱۲) نیز در مطالعه ۱۰ بیمار باروش ذکر شده ، و ۰/۶ میلی‌گرم‌کول شی‌سین سه‌بار در روز تأثیر قطعی کولشی‌سین در پیش گیری از بروزحملات بیماری‌را باثبات رسانیدند. در شش مورد بیماری کـه در این گزارش شرح داده شده‌اند، تأثیرمفید و موثر کولشی‌سین مورد تأیید قرار گرفت. گرچه روش درمان دراین بیماران طریق Double - Blind نبوده است ولی‌همه‌این بیماران ازحملات مکررتب و درد، قبل‌ازدرمان باکولشی‌سین رنج می‌برده‌اند و درهیچکدام. درمان باداروهای دیگر باچنین‌دوره طولانی آرامش بیماری همراه‌نبوده‌است. بیشتر بیماران‌مقدار کولشی‌سین‌را بتدریج تقلیل‌دادند و با۰/۵ میلی‌گرم درروز ازبهبود فاحشی برخوردار می‌باشند. هیچ‌گونه اثرجانبی مهم جزاسهال مختصر درآنها تاکنون دیده نشده‌است. باتشخیص بیماری و مصرف‌کولشی‌سین ، این بیماران از انجام آزمایش و رادیوگرافیهای‌متعدد معاف شده‌اند و ازآن مهمتر از بازکردن غیرضرور تجسی شکم و برداشتن آپاندیس ، کیسه صفرا و سایر احشاء اجتناب شده است . بنابراین تب مـدیترانه‌ای فامیلی یا پولی‌سروزیت دوره‌ای ، بیماری است که میتواند در ایران حتی افراد غیر یهودی و غیرارمنی راگـرفتارکند و باید در تشخیص افتراقی بیمارانی‌که دچارحملات مکرر تب و سروزیت میشوند در نظر گـرفته شود . تشخیص بیمـاری فقط جنبه بالینی دارد و آزمایش‌های مختلف و پرتونگاریهای متعـدد کمکی به تشخیص نخواهدکرد. تنها بالا بودن سرعت رسوب‌گلبول قرمز و مقدار فیبرینوژن خون ولوکوسیتوزکه داده‌های غیرویژه هستند ممکن است در حین حملات وجود داشته باشد.

درمان اختصاصی پیشگیرانه‌باکولشی‌سین ۰/۵ میلی‌گرم روزی یك تا سه بـار میباشد که در بیش از ۸۰ ٪ موارد به تخفیف فاحش ویا قطع‌کلی حملات تب و درد در این بیماری منجر شده است. حتی‌گزارشهـائی در مورد بهبود آمیلوئیدوز در بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی‌که باکولشی‌سین درمان شده‌اند. منتشر گردیده است.

* مقصود از آشکنازی یهودیان غیراروپائی است.

REFERENCES :

1_ Sohar, F., Gafni, J., Pras, M., et al.: Familial Mediterranean Fever. A. Survey of 470 Cases and Review of the Literature. Amer. J. Med. 43: 227 _ 253, 1967.

2_ Schwabe, A. D., Peters, R. S.: Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 Cases. Medicine 53: 453_462, 1974.

3_ Siegal., S.: Benign Paroxysmal Peritonitis. Ann. Int. Med. 22: 1, 1945.

4- Reimann, H. A., Moadie, J., Semerdjian, S. et al.: Periodic Peritonitis - Heredity and Pathology: Report of 72 cases. J.A.M.A. 154: 1254, 1954.

5- Hovsepian, J. M.: Colchicine for Familial Mediterranean Fever. New. Engl. J. Med. 290: 973, 1974.

6- Nik - Akhtar, B., Hanjani, A.A., Famili, H. et al.: Amyloidosis as a Manifestation of Familial Mediterranean Fever in Sïblings. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 65: 676, 1971.

7- Nik-Akhtar, B.: Hanjani, A.A., Khakpour, M. et al: The role of the nephrotic Syndrome in Familial Mediterranean Fever. J. Trop. Med. Hyg. 77: 208, 1974.

8- Goldfinger, S. E.: Colchicine for Mediterranean Fever. New. Engl. J. Med. 287. 1302, 1972.

9- Goldfinger, S. E.: Colchicine for Mediterranean Fever. New. Engl. J. Med. 288: 1301, 1973.

10- Zemer, D., Revach, M.: Pras, M. et al.: Colchicine to Prevent Attacks of Familial Mediterranean Fever. New Engl. J. Med. 291: 932, 1974.

11- Dinarello, C. A., Wolff, S. M., Goldfinger, S.E. et al.: Colchicine Theraphy for Familial Mediterranean Fever: A. Double - Blind Trial. New. Engl. J. Med. 291: 934, 1974.

12- Goldstein, R. C., Schwabe, AD.: Prophylactic Colchicine Therapy in Familial Mediterranean Fever. Ann. Int. Med. 81: 792, 1974.