

گزارش يك مورد همولیز در بیماری تیفوئید بعلت كمبود آنزیم گلو کوز ۶ فسفات دزهیدرژناز

مجله نظام پزشکی

سال سوم ، شماره ۳ ، صفحه ۲۲۰ ، ۱۳۵۲

دکتر مسعود عزیزی - دکتر فخرالدین قوامی - دکتر محمد ملک *

کرد و در جنگ دوم جهانی ، واحد تجسس نظامی امریکا اقدام به کشف علت آن نمود و در سال ۱۹۵۴ علت را در خود گلبول قرمز دانستند و از آن تاریخ به بعد حساسیت داروها و بعضی از مواد غذایی که منجر به همولیز میشوند بتدریج مورد دقت قرار گرفت (۱) . این مواد و داروها عبارتند از :

باقلا ، پریماکین ، پاماکین ، سولفامیدها ، سولفو نها ، نفتالین ، ویتامین (نزدنوزادان) ، اسید استیل سالیسیلیک ، نیترو فورادانتین ، آنتی پیرین ، پیرامیدون ، فنیل هیدرازین و همچنین بعضی از عفونتهای ویروسی مثل هپاتیت عفونی ، مونو نوکلوژ عفونی ، عفونتهای ویروسی دستگاه تنفس و بعضی از باکتریها مثل باسیل حصبه .

بانلر در ۱۹۵۶ و Sarison در ۱۹۵۷ کمبود آنزیم گلوکوز ۶ فسفات دزهیدرژناز را در ایجاد همولیز مؤثر دانستند . مواد فوق سبب افزایش اکسیداسیون داخل سلولی می شود و لذا سلول احتیاج بیشتری بگلوکاتایون احیاء شده دارد . این گلوکاتایون در حال طبیعی ۷۵ میلیگرم در ۱۰۰ سی سی خون است و از گلیکوکول و اسید گلوکوتائیک و سیستمین تشکیل شده که در مولکول سیستمین آن يك S.H وجود دارد . برای احیاء گلوکاتایون احتیاج به دومولکول H دارد که از آنزیم T.P.N گرفته میشود . ابتدا این آنزیم را مسئول همولیز میدانستند ، ولی بعداً متوجه شدند که آنزیم خود يك کاتالیزر است و هیدرژن از آنزیم دیگری که G.6.P.D باشد و در سبک کربس گلوکوز نقش مهمی دارد بدست می آید ، لذا کمبود آنزیم G.6.P.D سبب کم شدن گلوکاتایون احیاء شده و کم شدن عمر گلبول قرمز و بالاخره همولیز میشود (۳) .

همولیز در جریان بیماری حصبه عارضه بسیار نادری است بطوریکه در ۶۰۰ مورد از بیماران مبتلا به حصبه در بیمارستان بهرامی ، فقط دو مورد همولیز دیده شده که تنها در يك مورد ، علت همولیز کمبود آنزیم بوده است (۶) . و در مدت سه سال در بخش عفونی بیمارستان پهلوی در بین ۸۵۰ مورد مبتلایان بحصبه ، ۱۲ مورد همولیز بعلت متفاوت مشاهده شده است (۷) . از نظر پاتوژنی علت همولیز را نمیتوان مربوط به سم میکروبی دانست و مصرف کلرامفنیکل نیز منجر به چنین عارضه ای نمیشود زیرا در بین عوارض متعدد این دارو خاصیت همولیز ذکر نشده است ، چون همولیز داخل رگ صورت میگيرد ، فرضیه پرکاری سیستم رتیکولو آندوتلیال قابل قبول نیست . علت همولیز در بیماران ایرانی را هموگلوبینوباتیها و یا مربوط بكمبود آنزیم گلوکوز ۶ فسفات دزهیدرژناز میدانند (۸) . کمبود آنزیم فوق الذکر در شمال ایران فراوان است و علت فاویسم را کمبود آنزیم فوق میدانند ولی تمام کسانی که مبتلا به کمبود آنزیم هستند با خوردن باقلا مبتلا به فاویسم نمیشوند . در پیدایش عارضه همولیز در بیماری تیفوئید احتمالاً باید آندوتوکسین باسیل حصبه و یا پیدایش آنتی کور را مؤثر دانست ولی در بعضی گزارشها قبل از مثبت شدن آزمایش ویدال ، همولیز مشاهده شده است ، لذا میتوان نقش آندوتوکسین را مهمتر و برجسته تر بحساب آورد . البته باید خاطر نشان ساخت که بعضی از مصنفین عارضه همولیز تیفوئید را از بعضی جهات با عارضه Black Water Fever بی ارتباط نمیدانند .

در سال ۱۹۲۳ Cordes کمخونی همولیتیک را نزد سیاهان امریکائی که مبتلا به مالاریا بودند و با پاماکین درمان شده بودند مشاهده

* گروه بیماریهای کودکان دانشکده پزشکی ، دانشگاه تهران - بیمارستان بهرامی

و در ادرار هموگلوبین همراه با آلبومین دیده میشود. مغز استخوان فعالیت شدیدی دارد.

سرنوشت این بیماران، در صورتیکه تحت درمان فوری قرار گیرند خوب است و بهبود در مدت خیلی کوتاه حاصل میشود ولی در صورت عدم درمان بعثت پیدایش آنوری و عوارض کلیوی یا کم خونی مفرط و نارسائی قلب گاهی منجر بمرگ میشود. همولیز در اثر کمبود آنزیم G.6.P.D ممکنست با بیماری همولیتیک دیگری همراه باشد. مواردی از بیماران مبتلا به تالاسمی که به فاویسم دچار شده اند گزارش شده است. همچنین در شمال ایران که یک ناحیه مالاریا خیز است فاویسم شایع میباشد (۹). ممکنست کمبود آنزیم بکنوع مقاومتی در مقابل مالاریا ایجاد کند همانطوریکه آنمی داسی ایجاد چنین مقاومتی در مقابل مالاریا می کند، و اگر این موضوع صحیح باشد طبعاً عده بیشتری از کسانی که به کمبود آنزیم G.6.P.D دچارند در نواحی مالاریا خیز باقی خواهند ماند و باین ترتیب موارد بیشتری از فاویسم مشاهده خواهد شد.

بهترین وسیله درمان همولیزهای حاد، تزریق خون و سرم های قلیائی جهت دفع هموگلوبین است.

شرح حال - س. ج دختر ۱۲ ساله، در تاریخ ۵۱/۸/۲۱ بعثت تب، بی اشتهائی، یبوست، لاغری و کمخونی مفرط با تشخیص احتمالی بیماری بدخیم خون در بیمارستان بهرامی بستری گردید. بیماری از دو هفته قبل ابتدا با تب و کوفتگی اندامها و بیحسی مفرط بعد از مراجعت طفل از صبحرا شروع شده و در فیروز کوه به پزشک مراجعه کرده تحت درمان قرار میگرفت، ولی وضع تب تغییر نمیکند. سه روز قبل از بستری شدن رنگ پریدگی و یرقان خفیف نیز به منظره بیماری اضافه میشود.

در سابقه شخصی طفل بنا بگفته پدر و مادر کسالت مهمی، و در سابقه خانوادگی نیز نکته قابل ذکری وجود نداشت.

در معاینه موقع بستری شدن، کودک بود رنگ پریده و کم خون که سوب ایکتر واضح داشت. مخاطها کاملاً بیرنگ و حاکی از کم خونی شدید طفل بود. در ناحیه تحت فکی و گردن ادنوپاتی نداشت، سمع قلب و ریتین کاملاً طبیعی بود. در معاینه شکم طحال قابل لمس بود و کبد یک بند انگشت از کنار تحتانی دندها تجاوز میکرد. فشار خون $\frac{8}{45}$ و بیمار بیحال و خواب آلود بود. رفلکسهای استخوانی و تری و پوستی طبیعی بودند. علامت مننژ وجود نداشت. وزن ۱۷ کیلوگرم بود و درجه حرارت هنگام بستری شدن ۳۷/۳ و در روزهای بعد بین ۳۷/۵ - ۳۸/۵ نوسان میکرد. آزمایش های انجام شده عبارتند از: تست تور کولین منفی، فرمول و شمارش: گویچه سفید ۱۰۱۰۰ با سگمانته ۴۰٪، لنفوسیت

کمبود این آنزیم ارثی و مغلوب وابسته بجنس است و در پسر ها دیده میشود و در بعضی انتشارات، از نوع غالب گزارش شده است. پسر ها در مقابل این عارضه دو دسته اند یا فاقد آنزیم بوده دچار بیماری میشوند (۲) و یا کاملاً سالم هستند ولی دختر ها سه دسته اند: سالم، حامل ژن و بیمار، که صورت اخیر نادر و علائم را ظاهر میکنند. اگر گلبول قرمز این بیماران به اشخاص سالم تزریق شود عمر غیر طبیعی خواهند داشت ولی گلبول قرمز افراد سالم در این بیماران عمر طبیعی خود را طی میکنند. گلبولهای قرمز بیماران در محلول استیل فنیل هیدرازین دانه های پیدا می کنند که بنام جسم هنز نامیده میشوند و با این خاصیت گلبول قرمز میتوان ناقلین را نیز تشخیص داد. کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دزدیدرناز، سه نوع عارضه ایجاد میکند: آنمی همولیتیک حاد، آنمی همولیتیک مزمن و همولیز دوران نوزادی که در نوزادان پس از تزریق ویتامین K یا تجویز داروهای فوق و یا تغذیه از شیر مادر یک به باقلا مصرف کرده است، و بالاخره پانسمان زخم نوزاد با پودر سولفامید، پیش می آید. بعضی از محققین در شهر بانکوک توانسته اند کمبود این آنزیم را در ۱۵۲ مورد، روی ۱۳۲۷ نوزاد مشاهده کنند که در پنج مورد یرقان و خیم دیده شده است (۳).

کم خونی همولیتیک مزمن بصورت عارضه مزمن، همراه با علائم خفیف همولیز در اطفال مشاهده میشود (۵). آزمایش های خون مؤید وجود یک همولیز بوده و علت آنرا میتوان با اندازه گیری آنزیم مشخص کرد. تعداد زیادی از کمخونی های همولیزی غیر اسفروسیتی نیز بعثت کمبود این آنزیم تظاهر میکنند. نزد این بیماران مصرف مواد غذایی و دارویی که در بالا نام بردیم سبب همولیز حاد میشود. شکل اصلی و اختصاصی بیماری، یک همولیز حاد است که بصورت کمخونی مفرط، یرقان خفیف یا زردی، همراه با بیحالی شدید و حالت شوک و هموگلوبینوری ظاهر میشود. شروع مرض معمولاً از ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از مصرف باقلا یا داروهای ذکر شده با بیحالی شدید، کمخونی مفرط با تب طولانی، استفراغ و تغییر رنگ ادرار همراه است. در اشکال شدید علائم عصبی بصورت تشنج، حالت نیمه اغما و گاه اغمای کامل پیش می آید. تاکیکاردی و سقوط فشارخون و پیدایش علائم نارسائی قلب در شکل سخت بیماری نادر نیست. ادرار بیماران کم می شود و اوره خون بالا میرود و خطری که بیمار را تهدید میکند، رسوب مواد در مجاری ادراری و ایجاد انسداد و آنوری است که ممکنست احتیاج به دیالیز پیدا کند. طحال بیماران اکثراً قابل لمس و حساس است. از نظر خونی، کم شدن گویچه های قرمز و هموگلوبین و افزایش رتیکولوسیت ها همراه با همپولوکوسیتوز وجود دارد. بیلیروبین غیر مستقیم بالاست

اندازه گیری آنزیم در زمان همولیز و پس از ترانسفوزیون فوری انجام شده بود مجدداً پس از ۲۰ روز آنزیم اندازه گیری شد و مقدار آن ۲۰ میلی واحد در ۱۰۹ گلبول قرمز گزارش گردید (خانم دکتر دانشبد). با این درمان تب بیمسار قطع شد، علائم کمخونی از بین رفت و بیمار با حال عمومی خوب و افزایش وزن در حدود ۴ کیلوگرم در تاریخ ۱۶/۹/۴۹ مرخص گردید.

خلاصه

یک مورد همولیز در جریان بیماری حصبه از بیمارستان بهرامی گزارش شده است. عارضه همولیز در جریان این بیماری رویهمرفته نادر است. علت آنرا خود بیماری حصبه میدانند و کلرامفنیکل در ایجاد آن دخالتی ندارد.

از علل شایع همولیز حاد نزدیکودکان کمبود آنزیم گلوکوز ۶ فسفات دزهیدروژناز است. این عارضه بشکل همولیز داخل رگی و با هموگلو بینوری همراه است. برای درمان، ترانسفوزیون و تزریق مقداری سرم لاکته جهت دفع راحت تر هموگلوبین از ادرار تجویز می شود. آینده بیماران رویهمرفته با درمان صحیح بسیار خوب است.

۵۴٪، اتو زینوفیل ۲٪، منوسیت ۴٪، هموگلوبین ۲/۵ گرم درصد، هماتوکریت ۱۱٪ بود. بیلیروبین توتال ۱/۳ میلیگرم درصد، مستقیم ۰/۳ درصد، رتیکولوسیت ۱۵٪ ترانس آمیناز اکسالیك ۱۲۰ واحد، و پیرویك ۴۲ واحد، کشت خون در چند مورد متوالی منفی بود، کشت ادرار و مدفوع نیز منفی گزارش گردید، پروتئین توتال خون ۴/۶ گرم درصد، والکتروفورز هموگلوبین طبیعی بود. آزمایش ویدال در بار اول به نسبت $\frac{1}{400}$ با T.H و پس از ۱۰ روز به نسبت $\frac{1}{400}$ با T.H و $\frac{1}{400}$ با T.O مثبت بود (بخش ایمو-نولوژی عمومی دانشکده پزشکی)، در پونکسیون مغز استخوان مقدار ذخیره آهن افزایش یافته و از سلول غیر عادی مشاهده نشد. میزان آنزیم گلوکز ۶ فسفات دزهیدروژناز ۶۲ میلی واحد در ۱۰۹ گلبول قرمز گزارش گردید. (مقدار طبیعی ۱۲۰-۲۴۰ میکرومو).

با داشتن ویدال مثبت و بالا رونده، بیمار با تشخیص تیفوئید و همولیز بعلت کمبود آنزیم G.6.P.D تحت درمان با آمپی سیلین روزانه دو گرم بمدت ۱۸ روز قرار گرفت و بعلت کمخونی مفرط ۲۰۰ سانتیمتر مکعب خون یکبار تزریق شد. بتدریج میزان هموگلوبین به ۵ گرم و بعداً به ۹ گرم رسید. در ضمن چون

REFERENCES :

- 1- Browmen, J. E. Walker, D.G. The origin of G 6.P.D deficiency in Iran. 2nd. Int. Congress of Human Genetic. Rome, 7,583, 1963.
- 2- Mark, P. A. G.6.P.D. its properties and role in mature erythrocytes. Academia Press. P: 10, 1964.
- 3- Oski and Nauman, Hematologic problems in the newborn. P: 77, 1967.
- 4- Smith, G.H. Blood diseases of infancy and childhood. P: 294-300; 1966.

۵- دکتر یحیی پویا، فاویسم در شیراز، مجله طب عمومی شماره سوم، سال پنجم.

۶- دکتر مختارزاده، دکتر مؤدهی، دکتر یلدا: عارضه همولیز در جریان تیفوئید، مجله طب عمومی، ۵-۲۴۳-۱۳۴۱.

۷- دکتر مؤدهی، دکتر معین: کمخونی همولیتیک ناشی از کمبود آنزیم G.6.P.D در بیماری حصبه، نامه دانشکده پزشکی ۱۳۴۵.

۸- دکتر رضا نفیسی- کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دزهیدروژناز، مجله طب عمومی، شماره دوم، سال سوم ۱۳۴۳.

۹- نخستین سمینار بررسی فاویسم در ایران- تیرماه ۱۳۴۴.