

بیماری و گنر (Wegener's Granulomatosis)

گزارش اولین موارد از ایران

مجله نظام پزشکی

سال پنجم، شماره ۱، صفحه ۷۳، ۲۵۳۵

دکتر سید حسین میر مجلسی * دکتر غلامرضا اعتماد مقدم *** دکتر هوشنگ امامی ***

حاصل شده است، حائز اهمیت فراوان می باشد. تا چند سال پیش برای این بیماری درمان قطعی و مؤثر وجود نداشت و بیماران معمولاً پس از مدت کوتاهی از بین می رفتند. قبل از استعمال کورتیکواستروئیدها، بیماران بطور متوسط ۵ ماه بعد از ابتلا به آن زنده می ماندند که از آنان ۸۲ درصد ظرف یکسال و ۹ درصد ظرف ۲ سال در میگذشتند (۷) ولی با استعمال کورتیکواستروئیدها طول متوسط زندگی بیماران به ۱۲/۵ ماه رسیده است (۸).

معهداً با انتشار گزارش‌های اخیراً محقق شد که با استفاده از داروهای سیتوتوکسیک بویژه سیکلوفسفامید (آندوکسان) و آزاتیوپرین (ایمبوران)، نه تنها میتوان پیشرفت بیماری را در موارد فراوانی کاملاً متوقف کرد، بلکه پس از حصول بهبود کامل، میتوان مصرف این داروهای بسیار قوی را بکلی قطع کرد (۹ و ۴). با در نظر گرفتن مراتب فوق و لحاظ نادر بودن بیماری، مناسب دیده شد که درباره دو بیمار مبتلا به بیماری و گنر که در دو سال اخیر دیده شده اند گزارشی تهیه شود. در مورد اول، تشخیص بیماری در مرکز پزشکی فیروزگر بوسیله مؤلف اول مقاله داده شد. در مورد دوم، تشخیص بیماری پس از مراجعات متعدد، در لندن داده شد. بعد از تفحص در مجلات طب ایران و استفسار از همکارانیکه درباره این گونه بیماری‌ها علاقه و مطالعه دارند بنظر رسید که ظاهراً هنوز چنین بیماری از ایران گزارش نشده است. بنابراین، این گزارش را میتوان بعنوان گزارش اولین موارد بیماری و گنر از ایران تلقی کرد.

بیماری و گنر یا گرانولوماتوز و گنر اولین بار بوسیله کلینگر (Klinger) در سال ۱۹۳۱ شرح داده شد (۱). ولی و گنر بود که در سال ۱۹۳۶، این بیماری را بصورت یک واحد مستقل بالینی - پاتولوژی از بیماری‌های مشابه متمایز کرد (۲). معیارهای تشخیصی بیماری از نظر بالینی و آسیب‌شناسی بطور کامل در سال ۱۹۵۴ معین گردیدند (۳). بطور خلاصه این بیماری از سه جزء: (۱) واسکولیت گرانولومی نکر و تیزان قسمت فوقانی (۲) و قسمت تحتانی دستگاه تنفس (۳) و گلو مری و نفريت تشکیل میابد. با پیشرفت بیماری، واسکولیت منتشر و پراکنده که هم سیاهرگها و هم سرخرگهای کوچک بدن را در بر میگیرد پدیدار میگردد (۴). نوع خاصی از بیماری که فقط قسمت‌های فوقانی و تحتانی دستگاه تنفس را در بر میگیرد بنام گرانولوماتوز و گنر محدود نامیده میشود (۵). بیماری و گنر بیماری نسبتاً نادری است که تا سال ۱۹۶۷ فقط ۲۰۰ مورد آن گزارش شده بود (۶). گرچه تشخیص بیماری امروزه بعلمت شناخته شدن نشانه‌های آن بیشتر میسر است معهداً هر یک از گزارش‌های منتشر شده هنوز حاوی بیش از چند مورد نمی باشد. در ضمن بعلمت نادر بودن، ممکن است فقط در مراکزی که بطور ویژه در مطالعه و درمان بیماری و گنر فعالیت دارند تعداد بالنسبه زیادی از این بیماران دیده شوند. معهداً اگر امکان وجود گرانولوماتوز و گنر در تشخیص افتراقی بیمارانی که دارای علائم و نشانه‌های مربوطه هستند مطرح شود مسلماً تعداد بیشتری از بیماران مبتلا به این مرض تشخیص داده خواهند شد. اهمیت تشخیص زودرس بیماری مخصوصاً از نظر پیشرفت‌های مهمی که اخیراً در درمان این بیماری

* دانشکده پزشکی داریوش کبیر - دانشگاه تهران.

** پارک کلینیک - خیابان پارک - نبش خیابان پانزدهم - تهران.

*** دستیار داخلی بیمارستان فیروزگر - تهران.

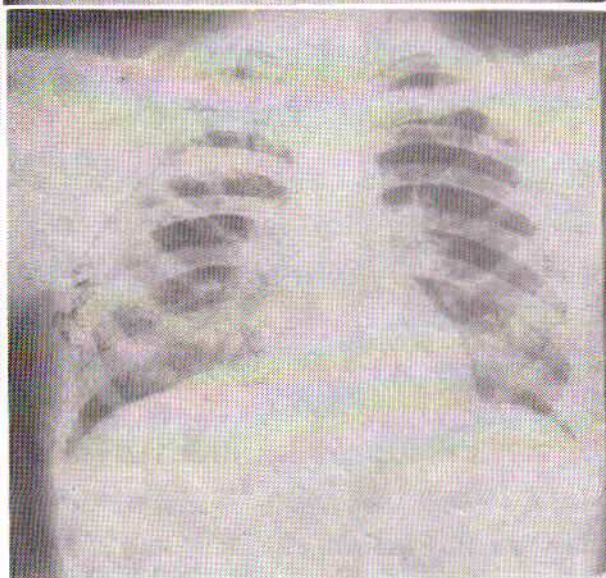
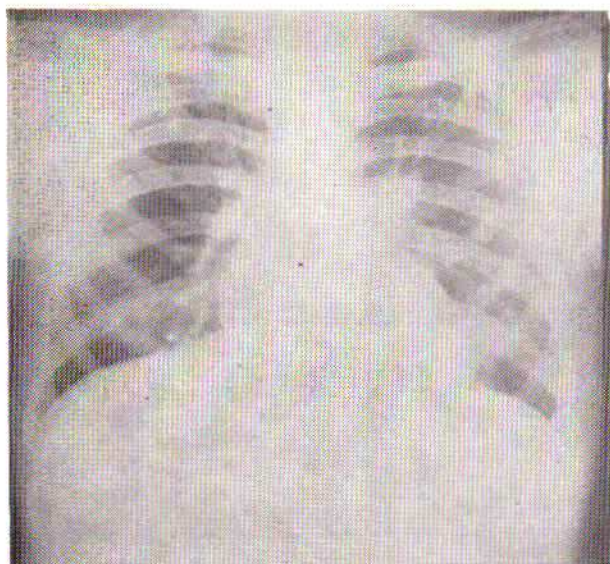
گزارش دو مورد بیماری و کمر از ایران

مورد اول - م.خ. جوان ۱۸ ساله‌ای است که در تاریخ ۵۲/۳/۲۴ بدلیل تب وضعف عمومی به بیمارستان فیروزگر مراجعه می‌کند. تب بیمار از ۲۵ روز پیش شروع شده بود و با خونریزی از بینی، سرفه و خلطی که گاهی لکه‌های خونی داشت همراه بود. از ۶ ماه قبل متعاقب شنا کردن، بیمار در گوش‌هایش احساس سنگینی میکرد و شنوایی‌اش کاهش پیدا کرده بود. پس از مراجعه به چند پزشک و درمان با آنتی بیوتیک‌های مختلف که شامل کلر آمفنیکول نیز بود، با تشخیص آبسه مغزی یا آنمی آپلاستیک در بیمارستان بستری شد. از نظر سابقه قبلی، خود بیمار و خانواده‌اش بیماری قابل ملاحظه‌ای نداشتند.

در معاینه، بیمار درنگ پریده وضعیف بنظر میرسید. فشار خون ۱۱۰/۵۰، نبض ۱۰۵ در دقیقه و درجه حرارت ۳۹/۵ درجه بود. بر روی مخاط بینی دلمه‌های خون آلود خشک بچشم می‌خورد و مخاط بینی بطور منتهی خشک بود. پرده‌های صماخ کمی قرمز بودند به علاوه پرده صماخ طرف راست سوراخ شده و فرو رفته بود. زبان باردار بود. نتیجه معاینه بیمار از نظر شن‌ها، قلب، شکم و اندامها کاملاً 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 ۲۴۰۰۰، سرعت رسوب گلبول قرمز ۹۰ میلی متر در ساعت، اوره ۱۸، بیلی روبین تام ۲/۰ میلی گرم، فسفاتاز قلیائی ۲/۶ واحد بسی لاوری، SGPT ۷۲، SGPT ۴۴ تا ۱۰۰ واحد، زمان پروترومبین ۱۵ ثانیه (شاهد ۱۲ ثانیه)، PTT ۴۵ ثانیه، پروتئین تام سرم ۸/۵ گرم (آلبومین ۳/۹ و گلوبولین ۴/۶ گرم). الکتروفورز پروتئین: آلبومین ۴۰ درصد، آلفایک گلوبولین ۵ درصد، آلفادو گلوبولین ۲۶ درصد، بتا گلوبولین ۱۱ درصد و گاما گلوبولین ۱۸ درصد، آزمایش رایت ۱/۸ مثبت، آزمایش ویدال منفی، سلول‌های اوپوس منفی دوسار. آزمایش مدفوع: جبار دیالامبلیا، آزمایش کامل ادرار: وزن مخصوص ۱۰۲۵، قند منفی و آلبومین (منفی تا ۲+) گلبول سفید ۲-۳ و تعداد گلبول قرمز بیشمار بود. کشت خون، ادرار و ترشحات بینی و گوش منفی بودند. کشت خلط، پنومو کوک و استافیلو کوک کوآگولاز منفی را نشان داد.

داده‌های پرتونگاری: رادیوگرافی قفسه سینه: تصاویر کدر مدور متعدد دوطرفه و انفیلتراسیون‌هایی در لوب‌های فوقانی طرف راست و چپ و لوب تحتانی طرف چپ را نشان میداد. (شکل ۱)



شکل ۱ (بیمار اول) - الف و ب: رادیوگرافی از قفسه سینه بیمار - تصاویر کدر مدور (ندول) را در ریه‌ها بخصوص ریه چپ نشان می‌دهد. پیدایش حفره در قله ریه چپ و قاعده ریه راست بخوبی مشخص می‌باشد.

رادیوگرافی سینوس‌ها: تیرگی سینوس‌های فرونتال و سینوس ماگزیر طرف راست را نشان میداد. (شکل ۲)

رادیوگرافی کلیه‌ها: کلیه و مجاری ادراری طرف راست طبیعی بودند - در طرف چپ، لکنچه و کالیس‌های فوقانی و میانی کاملاً دیده نمی‌شدند.

سیر بیماری: بیمار در روزهای ۵۲/۳/۲۴ تا ۵۲/۴/۱۰ با اوربین، ایزونیازید، پاس و استرپتومیسین درمان شد ولی تب همچنان ادامه پیدا کرد و بین ۳۹-۴۱ درجه نوسان داشت. در تاریخ ۵۲/۴/۶ بافت برداری از ریه طرف چپ انجام شد و از تاریخ ۵۲/۴/۱۰ درمان بیمار با ۶۰ میلی گرم پردنیزولون شروع گردید. تب از روز بعد قطع شد و در تمام مدت بیماری جز روزهای

تهوع، خونریزی از بینی و مدفوع سیاه رنگ بستری میشود. رادیوگرافی قسمت فوقانی دستگاه گوارش، مخاط برجسته بولب اثنی عشر بدون قرحه واضحی را نشان میداد. هموگلوبین ۱۱/۲، هماتوکریت ۳۳، گلبول سفید ۱۲۲۰۰ و سرعت رسوب گلبول قرمز ۱۲۰ میلی متر در ساعت بود. آزمایش ادرار ۲+ تا ۴+ آلبومین، ۱-۲ گلبول سفید و تعداد بیشمار گلبول قرمز را نشان میداد. در ادرار بیست و چهار ساعته که ۶۷۰ میلی لیتر حجم داشت کراتینین ۱۵۹ میلی گرم و آلبومین ۱۴۰۷ میلی گرم بود. بدلیل خونریزی گوارشی، دردهای شکم و دادهای 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 روز افزایش یافت و پردنیزولون بتدریج قطع شد. معده سه هفته بعد در تاریخ ۵۲/۷/۱۰ بیمار برای بار سوم بدلیل دردهای شکم، تهوع و استفراغ و از دست دادن ۱۰ کیلو گرم وزن، سرفه، خلط خونی و کم شدن شنوایی بستری گردید. رادیوگرافی سینه مجدداً پیدایش دانسیتههای مدور متعددی را در ریتین نشان داد. و در بعضی از این دانسیتهها، حفرههایی پیدا شده بود. رادیوگرافی روده کوچک طبیعی بود. بدلیل نامساعد بودن وضع کلی بیمار آندوکسان قطع شد و پردنیزولون ۱۰۰ میلی گرم یک روز در میان شروع شد که بابهبودی فاحشی همراه بود. با وجود اینکه خونریزی واضحی وجود نداشت و مدفوع در آزمایشهای مکرر از نظر خون منفی بود، هموگلوبین و هماتوکریت بیمار به ۸/۹ و ۲۸ درصد رسید و این کم خونی به آهن خوراکی جواب مساعدی نشان نداد. اوره ۲۰ و کراتینین یک میلی گرم درصد بود. ادرار ۲۴ ساعته با حجم ۱۲۵۰ میلی لیتر حاوی ۹۲۵ میلی گرم آلبومین و ۱۰۶۲ میلی گرم کراتینین بود. در ادرار ۵-۶ 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 میلی لیتر در ساعت و هموگلوبین و هماتوکریت به ۱۲ و ۳۷ درصد رسید. معده کاهش تدریجی مقدار پردنیزولون بدلیل پیدایش قیافه کوشینگوئید که باعث ناراحتی شدید بیمار شد با عود بیماری همراه بود. با ۶۰ میلی گرم پردنیزولون یک روز در میان، هموگلوبین و هماتوکریت به ۷/۵ و ۲۳ رسید. در تاریخ 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 بد شدن اوضاع عمومی، درد شکم و استفراغ



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



شکل ۲- (بیمار اول) رادیوگرافی سینوسها - کورت سینوس مائزیدل طرف راست بخوبی مشخص می باشد.

آخر زندگی عود نکرد. با قطع تب و بهبود اوضاع عمومی بیمار، دانسیتههای منتشر ریوی نیز کوچکتر شدند و متعاقباً تا حد زیادی ناپدید گردیدند. بیمار در تاریخ ۵۳/۴/۲۴ با ۱۰۰ میلی گرم پردنیزولون یک روز در میان مرخص شد. بیمار برای بار دوم در تاریخ ۵۲/۶/۱۸ بعلت دردهای شکم،

مورد دوم - خ. م. مرد ۳۲ ساله‌ای است که اولین بار در تاریخ ۵۲/۱۰/۸ با شرح حال زیر دیده شد: از دو سال پیش به علت اختلال در شنوایی و خونریزی از بینی به پزشکان مختلف در ایران مراجعه کرد. شنوایی ابتدا در گوش راست و سپس در گوش چپ از بین رفت. با داروهای مختلف از جمله کورتیکو-ستروئیدها و آنتی بیوتیک‌ها درمان شد و یک 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 و کری بوده است. در معاینه، بینی به علت فروریزی غضروف بینی زینی شکل بود. دلمه‌های خشک و خون‌آلود بر روی مخاط بینی دیده می‌شد. در گوش چپ پارگی مرکزی خشک پرده صماخ و در گوش راست اوتیت خارجی شدیدی وجود داشت ولی پرده صماخ سالم بود. بقیه آزمون‌ها منفی بود.

بیمار در ابتدای بستری شدن دچار تب‌های شدید بود و خلط خون‌آلود داشت. آزمایش ادرار مقدار ناچیزی آلومین و ۱۲-۱۵ گلبول قرمز داشت ولی اوره خون و کلسیرانس کراتینین طبیعی بودند. پرتونگاری قفسه سینه، کدورت‌های منتشر و غیر مشخصی در قاعده و ناحیه میانی ریه راست را نشان داد. بافت برداری از ضایعات مخاط بینی نمای آسیب شناسی ویژه بیماری و گنر را نشان داد. درمان بیمار با آزاتیوپرین (ایمپوران) ۱۰۰ میلی گرم و پردنیزولون ۴۰ میلی گرم در روز، از اول اوت ۱۹۷۳ شروع شد و مقدار ایمپوران بتدریج به ۲۵۰ میلی گرم در روز افزایش داده شد. پس از افزودن یک دوره درمان با آندوکسان حال بیمار بهبود یافت و مقدار پردنیزولون به ۲۰ میلی گرم و ایمپوران به ۲۰۰ میلی گرم کاهش داده شد. همزمان، ضایعات ریوی پاک می‌شوند و تیرگی سینوس‌ها تاحدی بهبود می‌یابد و سرعت رسوب گلبول از ۱۰۳ به ۲۰ میلی متر در ساعت می‌رسد. بیمار در شهریور ۱۳۵۲ با ایران مراجعت می‌کند. در تاریخ ۵۲/۹/۷ به علت پیدایش پتشی‌ها بر روی اندام تحتانی با وجود طبیعی بودن شمارش پلاکت‌ها با احتمال واکنش آلرژیک، ایمپوران از طرف پزشکی دیگری بمدت یک ماه قطع می‌شود. بیمار در روزمراجعه در تاریخ ۵۲/۱۰/۸ فقط روزی ۱۵ میلی گرم پردنیزولون مصرف می‌کرده است.

شکایات عمده بیمار در این تاریخ از این قرار بوده است: از سه روز پیش ملتحمه چشم چپ قرمز و متورم می‌شود و بینائی آن کاهش می‌یابد. از یک 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 یک هفته شده بود.

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

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

آسیب شناسی: برای بافت برداری از ریه یک تکه ۱/۵ × ۱ × ۱ سانتیمتر از لوب تحتانی ریه طرف چپ برداشت شد. آزمایش میکروسکوپی مقدار زیادی ماده فیبرینوئید و خون در آلونول‌ها را نشان میداد. ماده فیبرینوئید بطور کامل ارگانیزه نشده بود. چند رگ خونی دیده شد که سلولهای التهابی حاد جدارشان را بطور کامل انقباض کرده بودند. در بعضی نقاط، سلولهای غول آسا دیده می‌شد. اطراف آلونول را سلولهای آماسی حاد و مزمن و ماده فیبرینوئید احاطه کرده بود. گرانولوما دیده نشد. تصویر عمومی نسج ریه با تشخیص بیماری و گنر موافق بود (شکل ۳)



شکل ۳- بافت برداری از ریه بیمار اول- ماده فیبرینوئید در حال ار ۱۴۰ بین سینوس و خونریزی تازه در آلونول‌ها دیده می‌شود (H+E × ۴۰).

در بیست روز اخیر، دردستها احساس ناراحتی و سوزش و درد میکنند و نمی‌توانند اشیاء را در دست نگهدارند. درد شدید و سوزش در کف و منج پاهای وجود داشته‌است. کمی اشتها، نفخ، یبوست و دردهای منتشر شکم بدون رابطه با غذا یا عمل دفع، سرفه مختصر، مقدار کمی خلط که گاهی خون‌آلود بود و تنگی نفس مختصر نیز شکایات دیگر بیمار را تشکیل میداد.

از نظر سابقه بیماری‌های دیگر، جز عمل آپاندیسیت که ۱۲ سال پیش انجام شده بود چیزی را ذکر نکرد. بیمار ازدواج کرده دارای یک فرزند بود. شغل بیمار کارمند اداری بود.

در معاینه، بیمار بطور محسوس تغییر شکل یافته بود. هر دو چشم مخصوصاً چشم چپ متورم، قرمز رنگ و کموتیک بود. ملتحمه‌ها بشدت متورم بودند و کمی ترشح مخاطی داشتند. انفیلتراسیون‌های کوچکی، دور قرنیه‌ها وجود داشت. ته چشم‌ها طبیعی بود. بینی، شکل زینی داشت. تورم لثه‌ها مخصوصاً در طرف راست چشم 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 و گردن، پیگمانتاسیون قهوه‌ای رنگ منتشر که از سالیان قبل وجود داشت بچشم می‌خورد. کشت ترشحات چشمی، استافیلوکوک گرام منفی را نشان داد. درمان بیمار با آندوکسان ۱۵۰ میلی‌گرم، پردنیزولون ۴۰ میلی‌گرم در روز و آنتی بیوتیک‌های مناسب شروع و به بهبود فاحشی منجر شد. معده ضعیف و احساس سوزش و درد در دستها و پاها باقی ماند. معاینه بیمار در تاریخ ۵۲/۱۰/۲۶ آتروفی این ماهیچه‌ها، مخصوصاً ماهیچه‌هایی که از ریشه‌های گردنی ۷-۶ و ۸-۷ عصب می‌گیرند، ۲۰-۴۰ درصد ضعف قوای ماهیچه‌ای دستها و ۷۰ درصد کاهش احساس به سوزن در حیطه عصب‌گیری همین ریشه‌ها را نشان داد. احساس پوزسیون بطور ناقص در انگشتان باقی مانده بود. رفلکس‌ها در تمام اندام‌ها پیر آکتیو بودند. میلوگرافی و معاینه مایع نخاع هیچگونه فشار یا توده‌ای را نشان نداد. با وجود تجویز ۱۵۰ میلی‌گرم آندوکسان و ۳۰ میلی‌گرم پردنیزولون در روز، آزمایش ادرار ۴+ آلبومین، ۲۰-۲۵ گلبول سفید و تعداد بیشمار گلبول قرمز را نشان می‌داد ولی سرعت رسوب گلبولی به ۲۴ میلی‌متر در ساعت کاهش یافته بود. در تاریخ ۵۲/۱۱/۸ رفلکس‌های ماهیچه دوسر طرف راست ضعیف‌تر بود. از اواخر بهمن ۱۳۵۲ علاوه بر غیر طبیعی ماندن آزمایش ادرار که کمی آلبومین، ۱۰-۱۲ گلبول سفید و تعداد بیشمار گلبول قرمز داشت سرعت رسوب گلبولی افزایش یافت و به ۶۱ رسید. وضع دستها و پاها بهتر شد، ولی رفلکس‌های اندام فوقانی طرف راست ضعیف‌تر گردید. بعلت ریزش شدید مو، بیمار از استعمال بیشتر آندوکسان امتناع ورزید. در نتیجه در ۵۲/۱۱/۲۹ آندوکسان قطع شد و ایمنوران ۱۵۰ میلی‌گرم

در روز شروع شد. خوشبختانه برخلاف تصور قبلی استعمال این دارو با تظاهرات آلرژیک همراه نبود و بهبود فاحشی در آزمایش ادرار و سرعت رسوب گلبول قرمز بوجود آمد. با وجود ادامه درمان در ۵۲/۱۲/۲۵، بیمار بعلت نکر و نوک سومین انگشت دست راست که چهار روز طول می‌کشید مراجعه کرد. درد لثه‌ها، ترشحات بینی و شنیدن صدا در گوش‌ها نیز شدت پیدا کرده بود. معاینه بیمار، صورت کوشینگی، دلمه‌های بر روی تیغه بینی و ضایعات مونیلیائی دهان را نشان داد. تمام نبض‌های محیطی قابل لمس بودند. نوک سومین انگشت دست راست، رنگ پریده و نکروتیک بود و نوک سایر انگشتان این دست، قرمز تر بودند. سرعت رسوب گلبولی ۴۴ و تعداد گلبول‌های سفید ۵۶۰۰ (۶۴ درصد نوتروفیل، ۲ درصد ائوزینوفیل، ۳ درصد لنفوسیت، ۲ درصد میلویت و یک درصد پرومیلویت) بود. ادرار ۱۰-۱۲ گلبول قرمز، ۸-۱۰ گلبول سفید و کمی آلبومین داشت.

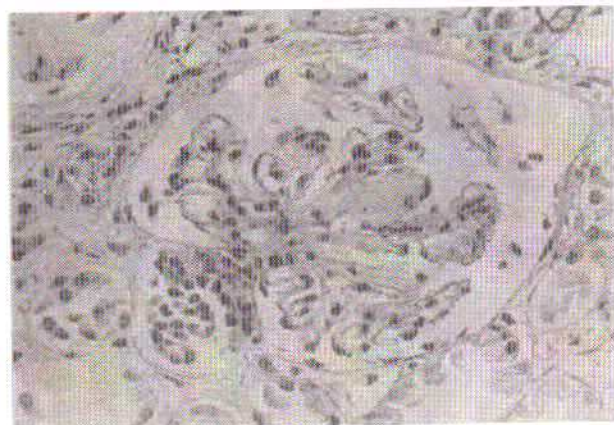
ایمنوران به ۲۰۰ میلی‌گرم و پردنیزولون به ۶۰ میلی‌گرم در روز افزایش داده شد و بینوتال نیز اضافه شد. یک‌ماه بعد، ضایعات نکروتیک انگشت بهبود محسوس پیدا کرد ولی ضایعات دهانی با وجود درمان با میکوستاتین بهتر نند. به‌علاوه در روی پوست صورت، ضایعات نکروتیک و پوستول مانند دیده شد. مقدار پردنیزولون در تاریخ ۵۳/۲/۲۵ بعلت افزایش ضایعات نکروتیک دهان، گوشه بینی و گوش چپ کاهش داده شد. آزمایش ادرار در این موقع فقط ۸-۴ گلبول سفید، ۵-۳ گلبول قرمز و مختصری آلبومین و قند نشان می‌داد. سرعت رسوب گلبولی ۶۵ میلی‌متر در ساعت، اوره خون ۳۳ میلی‌گرم، قند خون ناشتا ۱۶۴ و کلسترول خون ۳۰۲ میلی‌گرم در صد بود. چند روز بعد بیمار دچار تب و سرفه میشد و برای درمان خود از پن برتین استفاده می‌کند ولی بعلت عدم بهبود در تاریخ ۵۳/۳/۴ در بیمارستان بستری میشود. معاینه بیمار قیافه کوشینگی، ضایعات نکروتیک متعدد روی پره‌های بینی و استوما تیت 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. بر روی پوست تنه و گردن 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 و منوسیت ۲ درصد)، سرعت رسوب گلبولی ۷۸ میلی‌متر در ساعت، اوره خون ۲۸، کراتینین سرم ۱ میلی‌گرم در صد، بیلی روبین تام ۰/۳ میلی‌گرم، قند خون ۱۷۰، SGPT ۴۷

ایمپوران در تاریخ ۱۳۵۳/۳/۱۱ قطع شد. بیمار در تاریخ ۱۳۵۳/۳/۲۸ فوت شد.

آسیب‌شناسی: نمونه برداری از کلیه بوسیله سوزن سیلورمن انجام گرفت.

در آزمایش میکروسکوپی کلیه، ۴۵ گلومرول دیده شد که ۲۱ عدد آن کاملاً طبیعی و ۱۰ عدد کاملاً هیالینیزه شده بود. در ۱۴ گلومرول بقیه ضایعات موضعی بمقادیر مختلف وجود داشت که بیشتر بصورت هیالینیزه شدن قسمتی از مویرگها بود. در بعضی از گلومرولها هلالهای کپسولی واضحی دیده میشد. در گلومرولهای سالم ضخامت ممبران بازال طبیعی بود. لوله‌های کلیوی، ضایعات بخصوصی را نشان نمیداد. در گلومرولها و انترستیس، واکنش التهابی حادی مشاهده نشد. (شکل‌های ۵ و ۶).



شکل ۵- نمونه‌ای از بافت کلیه بیمار دوم - هیالینیزاسیون موضعی گلومرولی را نشان میدهد (H+E × ۱۰۰).

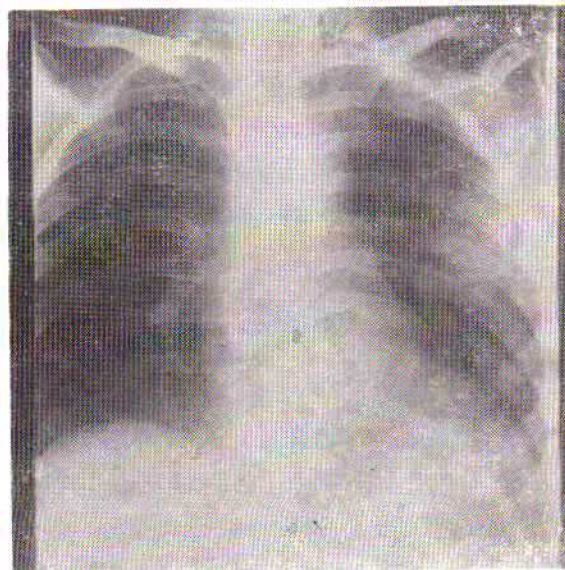


شکل ۶- نمونه‌ای از بافت کلیه بیمار دوم - در این تصویر هیالینیزاسیون پیشرفته بصورت هلال کپسولی مشاهده میگردد (H+E × ۱۰۰).

بحث

سندرم و گنر در شکل کامل خود، از سه جزء واسکولیت گرانولومی نکروتیزان (Necrotizing Granulomatous Vasculitis)

واحد، فرفا تا ز قلیائی ۲ واحد بسی - لاوری، کلرپلازما ۹۰، سدیم ۱۲۵، پتاسیم ۳/۴ و انیدرید کربنیک ۲۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر، آلبومین سرم ۳۵ درصد، آلفایک گلوبولین ۵/۵ درصد، آلفا دو گلوبولین ۲۱ درصد، بتا گلوبولین ۲۰ درصد و گاما گلوبولین ۱۸/۵ درصد بود. آزمایش ادرار ۱+ آلبومین، ۱-۲ گلبول سفید، پنج گلبول قرمز و ۸-۱۰ کاست‌های گرانولر داشت. کشت‌های متعدد خون، ادرار و مایع نخاع منفی بود. کشت خلط چند بار باکتری‌های کولی فورم را نشان داد. رنگ آمیزی مکرر خلط از نظر باسیل کخ منفی بود. متأسفانه انجام کشت خلط از نظر قارچ میسر نگردید. واکنش‌های رایت و ویدال منفی بود. رادیوگرافی‌های متعدد قفسه سینه افزایش تدریجی انفیلتراسیون را در ریه چپ نشان میداد که بتدریج حفره‌های کوچکی نیز در آن پیدا شدند. (شکل ۴)



شکل ۴- (بیمار دوم) رادیوگرافی قفسه سینه وجود انفیلتراسیون در ریه چپ با حفره‌های کوچک را نشان می‌دهد.

سیر بیماری، تحول تدریجی به افزایش وخامت و پیدایش اغماء در اواخر بود. درمان با پردنیزولون ۵۰ میلی‌گرم، ایمپوران ۱۵۰ میلی‌گرم، ایزونیازید ۳۰۰ میلی‌گرم، پاس ۱۲ گرم و استرپتومیسین ۱ گرم در روز ادامه پیدا کرد. تجویز آنتی بیوتیک‌های مختلف از جمله کفلین، کلرآمفنیکول، جنتامایسین، پنی‌سیلین و آمپی‌سیلین نتیجه‌ای نداد.

پس از پیدایش اغماء و لرزش‌های عضلانی، مایع نخاع حاوی ۴۰ میلی‌گرم قند (قند خون همزمان ۱۰۰ میلی‌گرم) و ۴۰ میلی‌گرم پروتئین بود و ۱-۲ سلول لنفوسیت داشت. رنگ آمیزی و کشت مایع نخاع منفی بود. تب بیمار به ۴۰-۳۱ درجه رسید. بعلت لوکوپنی (۳۲۰۰ گلبول سفید در میلی‌لیتر) و تداوم عفونت

وجود عایع در فضای جنب نادر و بزرگی شدن عدد لنفاوی مدیاستن بسیار نادر می باشد. نکته بسیار مهم که باید مورد توجه باشد اینست که آنفیلتراسیون های ریوی، مشخص کننده سیر کلی بیماری نمی باشند. در هنگام درمان با بعضی از داروها، ممکن است آنفیلتراسیون های ریوی بهبود یابند ولی ضایعات کلیوی به پیشرفت خود ادامه دهد.

ضایعات کلیوی - (۸۰ درصد موارد) ضایعات کلیوی از نظر پیش آگهی بیماری، مهمترین ضایعات بشمار میروند و برخلاف ضایعات ریوی که ممکن است گذرا و موقتی باشند، ضایعات کلیوی هیچوقت بدون درمان بهبود نمی یابند. علائم درگیری کلیه ها ممکن است مدتها بصورت تغییرات ادراری از قبیل هماتوری و پروتئینوری، بدون ناراحتی های واضحی وجود داشته باشد. معهذ پس از پیدایش تغییرات فونکسیونل کلیوی، سیر بیماری بسرعت پیش رونده است. نارسائی کلیوی در این بیماری با ازدیاد فشارخون همراه نیست. ضایعه ویژه در بیماری وکثر، گلو مریولیت نکروتیزان می باشد. نکروز فیبرینوئید با تخریب یکی یا بیش از یکی از رشته های مویرگی گلو مریولی همراه با ارتشاح سلول های پولی مورفونوکلئار، از نشانه های اصلی بیماری است. مراحل انلیامی با همالینیزاسیون گلو مریولها، چسبندگی کپسولی و پیدایش هلال های کپسول بومن همراه است. التهاب گرانولومی در اطراف گلو مریول ها و انترستیس ها و واسکولیت های نکروتیزان در سرخرگ های کوچک و متوسط نیز دیده شده است. نوع خاصی از بیماری وکثر که در آن ضایعات محدود به دستگاه تنفس بوده و کلیه را دربر نمیگیرد بنام سندرم وکثر محدود (Limited Wegener's syndrome) شناخته شده است (۵).

مفاصل (۵۶ درصد) - درد مفاصل مختلف و آرتروزیت ممکن است در بیش از نیمی از بیماران دیده شود. شدت درگیری مفاصل با شدت و پیشرفت ضایعات کلیوی و ریوی ممکن است متناسب نباشد. بهبود درد مفاصل ممکن است با وجود پیشرفت ضایعات دستگاه های فوق حاصل شود.

پوست و عضلات - در ۴۰ تا ۵۰ درصد از بیماران ضایعات پوستی دیده میشود (۱۰). این ضایعات معمولا در نتیجه واسکولیت نکروتیزان حاد که منجر به انسداد عروقی و بنابراین نکروز و زخم میشود بوجود می آیند. گره های زیر جلدی بندرت دیده شده است. در بافت برداری از ضایعات پوستی ممکن است گرانولوم یافت شود.

ضعف عضلانی و آتروفی ماهیچه ای نیز در بیماری وکثر دیده میشود. ماهیچه ممکن است واسکولیت نشان دهد.

بخش فوقانی و تحتانی دستگاه تنفس و گلو مریولو نفریت تشکیل یافته است. در سیر بیماری، واسکولیت منتشر یک سیمار گهاورخر گهای کوچک را در نقاط مختلف بدن دربر میگیرد پدیدار میشود (۴). این بیماری بیشتر گریبانگیر مردان میشود. نسبت مرد به زن برابر ۲:۳ میباشد. و هر چند ممکن است در سنین مختلف بین ۳ ماهگی و ۷۵ سالگی ظاهر شود معهذ بیشتر در دهه های چهارم و پنجم زندگی گزارش شده است.

تظاهرات بالینی (۴) - گرچه ممکن است بیماران با شکایات و علائم مختلف به پزشک رجوع کنند ولی علت مراجعه بیشتر آنها در ابتدا شکایات مربوط به بینی و سینوس ها میباشد. شکایات قسمت فوقانی دستگاه تنفس، شامل ریزش شدید ترشحات از بینی، زخم های مخاط بینی، دردهای سینوس ها و خروج ترشحات از آنها است. ممکن است علائم قسمت تحتانی دستگاه تنفس از قبیل سرفه، خلط و خلط های خون آلود و دردهای پلوری، بیمار را وادار به مراجعه به پزشک کند. رادیوگرافی قفسه صدری معمولا تغییراتی درشش ها را نشان خواهد داد. گاهی در ابتدا بیماران از زخم های پوستی، دردهای مفصلی، ناراحتی های چشم و گوش و یا از ضعف، خستگی، تب و کم وزنی شکایت دارند. در این قبیل مواقع ممکن است آزمایش ادرار غیر طبیعی باشد و علائم درگیری کلیه ها بدست آید. پس از شروع درگیری ناراحتی کلیوی ممکن است بطور سریع پیش رفت کند.

چنانکه گفته شد ضایعات دستگاه های مختلف، ممکن است در هر یک از بیماران بطرق متفاوتی وجود داشته باشد ولی شایع ترین ضایعات، ضایعات مجاری تنفسی و کلیه ها می باشد.

مجاری تنفسی - ضایعات مجاری تنفسی فراوان ترین ضایعات (۱۰۰ درصد) در این بیماری است (۴). در غیاب وجود ضایعات مجاری تنفسی فوقانی یا تحتانی تشخیص بیماری وکثر قابل قبول نمی باشد. ضایعات بینی - حلقی، از قبیل زخم های مخاطی، سوراخ شدن تیغه بینی، تغییر زینی شکل بینی و سینوزیت سیمارشایع میباشد. معمولا سینوس های اتموئید، فرونتال و اسفنوئید بترتیب درگیر میشوند. هر ناحیه ای از شش ها ممکن است علائم بیماری را نشان دهد. از نظر پرتو نگاری، شایع ترین نوع تغییرات، آنفیلتراسیون ها و یا کدورت های مدور تنها یا متعدد میباشد. این ضایعات مدور ممکن است کاملا متمایز و مشخص و یا تاحدی غیر متمایز باشند و حدود آنها از یک تابیش از نه سانتی متر ممکن است تغییر کند. معمولا ضایعات دو طرفه میباشد. پیدایش حفره در این ضایعات بسیار شایع است. حفره ها ممکن است یک یا چند خانه ای باشند و دارای جدار غیر منظم هستند. این تصاویر ممکن است بسیار زود گذر باشند و در یک ناحیه پیدا شده، در ناحیه دیگر از بین بروند.

فاحش IgA و کاهش مختصر IgM سرم گزارش شده است. آنژی در این بیماران دیده نمی‌شود. افزایش IgA ترشحات بزاقی برخلاف ایمنو گلوبولین‌های سرم که پس از درمان محدود طبیعی برمیگردند در حد بالا باقی می‌ماند.

تشخیص افتراقی - بیماری و گنر گرچه بیماری‌های مستقلاً بشمار میرود ولی در تشخیص افتراقی با بیماری‌های مختلفی مشابهت پیدا می‌کند. فاوسی (Fauci) و ولف (Wolff) از تقسیم‌بندی زیر در تشخیص افتراقی این بیماری استفاده کرده‌اند (۴).

۱- بیماری‌هایی که بیشتر با واسکولیت همراه اند: پری آرتریت نودوزا (Periarteritis Nodosa) مانند بیماری و گنر با واسکولیت منتشر و بیماری کلبوی همراه است. ولی در پری آرتریت معمولاً سرخرگ‌های متوسط دردها و انقباضشان درگیر می‌باشند و برخلاف بیماری و گنر، سرخرگ‌ها و سیاهرگ‌های کوچک معمولاً ضایعاتی ندارند. گرانولوم‌های نکر و تیزان در پری آرتریت دیده نمی‌شوند و افزایش فشار خون که در پری آرتریت شایع است معمولاً در بیماری و گنر وجود ندارد.

آنژیتهای مربوط به حساسیت (Hypersensitivity angitis) معمولاً به واکنش آلرژیک نسبت به داروها بستگی دارند و آرتریت‌های کوچک و ونول‌ها را ضایع می‌کنند. ضایعات عروقی در این بیماری معمولاً همه در یک مرحله از تحول مورفولوژیک هستند، در حالیکه در و گنر ضایعات عروقی در مراحل مختلف پیشرفت دیده می‌شوند. گرانولوم‌های نکر و تیزان در این بیماری دیده نمی‌شود. بیماری‌های دیگری که با واسکولیت همراه هستند از قبیل لوپوس، آرتریت روماتوئید و اسکاردرمی معمولاً از نظر بالینی، پاتولوژی (فقدان گرانولوم‌ها) و آزمایشگاهی قابل تشخیص از بیماری و گنر می‌باشند.

۲- بیماری‌هایی که بیشتر با گرانولوم همراه اند: سارکوئیدوز ممکن است گاهی از نظر بالینی با بیماری و گنر اشتباه شود. ولی گرانولوم‌ها در سارکوئیدوز بدون نکر و پنیری می‌باشند و واسکولیت در این بیماری دیده نمی‌شود. در سارکوئیدوز ضایعات ویژه‌ای در کلیه‌ها وجود ندارد. آزمون کوایم (Kveim test) در سارکوئیدوز مثبت و در بیماری و گنر منفی است.

در بریلیوز ضایعات ریوی با ضایعات کلبوی و سینوسی همراه نمی‌باشند. واسکولیت در این بیماری دیده نمی‌شود. گرانولوم خط میانی (Mid-line Granuloma) با التهاب حاد مزمن و نکر و شدید و مخرب بینی - حلق، سینوس، و قسمت مرکزی صورت همراه می‌باشد. این گونه ضایعات تخریبی شدید، در و گنر نایاب است. بعلاوه در گرانولوم خط میانی، ضایعات در دیگر قسمت‌های بدن وجود ندارد.

چشم - ضایعات مختلف چشمی در ۴۰ درصد این بیماران گزارش شده است (۷ و ۹ و ۱۱) که از آن جمله میتوان از زخم‌های قرنیه - صلبیه، کراتیت، التهاب ملتحمه، پروپتوز و تومور کاذب حدقه‌ها نام برد. پروپتوز چشم‌ها ممکن است در نتیجه انتشار بیماری از سینوس‌های مجاور به حدقه بوجود آید. ضایعات چشمی معمولاً به کورتیکواستروئیدهای التهابی جواب نمی‌دهند ولی افزودن داروهای سیتوتوکسیک ممکن است به التیام سریع آن‌ها منجر شود.

گوش میانی - (۴۰ درصد) خروج ترشحات از مجرای گوش و یا کاهش شنوایی از شکایات شایع است. اوتیت میانی سرریزی ممکن است پیش‌روترین ضایعات گوش در این بیماری باشد.

قلب و پریکارد - پریکاردیت گرانولومی، واسکولیت نکر و تیزان حاد عروق کرونر، نکروز میوکارد، پریکاردیت‌های خفیف و پیدایش لخته‌های جداری آندوکاردی گزارش شده است. بر حسب بعضی از بررسی‌ها، واسکولیت نکر و تیزان عروق کرونر و پانکاردیت از شایع‌ترین ضایعات می‌باشند (۱۲). در یک دسته از بیماران، گرانولوم در ۱۱ درصد از موارد در قلب دیده شده بود (۷). گاهی آریتمی‌های مقاوم بدرمان، در این بیماران مشاهده شده است (۱۳).

سیستم اعصاب - در یک بررسی از ۱۰۴ مورد بیماری و گنر، در ۵۶ مورد، درگیری سیستم اعصاب مشاهده شد. ضایعات یافته شده را میتوان به سه گروه منقسم کرد: ۱- ضایعات گرانولومی که از بافت‌های مجاور به دستگاه اعصاب نفوذ می‌کنند، مثلاً ضایعات گرانولومی مخرب که از سینوس‌ها به حدقه‌ها نفوذ کرده، سبب پیدایش پروپتوز چشم‌ها می‌شوند. ۲- ضایعات گرانولومی که ممکن است مستقلاً منشأ یافتند و فراگیرند. ۳- واسکولیت عروق سیستم اعصاب. این نوع اخیر، از انواع دیگر شایع‌تر بوده ممکن است بصورت مونونوریت مولتیپلکس (Mononeuritis Multiplex)، پولی نوریت، ترومبوز عروق مغزی و یا خونریزی داخل مغزی و یا زیر آراکنوئیدی متظاهر شود.

داده‌های آزمایشگاهی (۴) - کم‌خونی، لوکوسیتوز معمولاً بدون افزایش ائوزینوفیل‌ها، بالا بودن سرعت رسوب گلبولی و افزایش گاما گلوبولین سرم گزارش شده است. کم‌خونی معمولاً چندان شدید نیست و هماتوکریت در حدود ۳۵-۳۰ درصد می‌باشد. آنمی از نوع نورموکرومیک و نورموسیتیک می‌باشد. گاهی افزایش تعداد پلاکت‌ها دیده شده است. میزان متوسط سرعت گلبولی در ۱۸ بیمار قبل از درمان ۹۰ و حدود آن بین ۲۴ و ۱۲۴ میلی‌متر در ساعت بوده است (۴). سلول‌های لوپوس در این بیماران منفی است. میزان کومپلیمان خون در حدود طبیعی و یا مختصر بالا است. فاکتور روماتوئید گاهی دیده می‌شود. افزایش مختصر IgG، افزایش

۳- بیماریهاییکه دارای ضایعات مختلط گرانولومی و واسکولیت میباشد: گرانولوماتوز آلرژیک (Allergic Granulomatosis) یک بیماری نادر گرانولومی است که با نکروز عروقی در بیمارانیکه سابقه ناراحتی های حساسیتی دارند همراه میباشد. ضایعات گرانولومی و نکروز عروقی در ریه مشابهتی با بیماری و گنر دارند ولی وجود سلول های آماسی ائوزینوفیلی و پورپوراهای بدون ترومبوسیتوپنی ویژه آنها را از بیماری و گنر متمایز میکند. در بیماری و گنر، سابقه ناراحتی های آلرژیک بطور خصوصی وجود ندارد.

بیماریهای گوناگونی که با انفیلتراسیون های ریوی و ائوزینوفیلی همراه میباشد دارای ضایعات گرانولومی و واسکولیت می باشند. این بیماریها را با نام کلی انفیلتراسیون های ریوی با ائوزینوفیلی (PIE = Pulmonary Infiltration with Eosinophilia) مشخص می کنند و دارای علل مختلف میباشد که از آن جمله بیماریهای بافت همبند، نئوپلازیها و بیماریهای انگلی و آلرژیک را میتوان نام برد. این بیماریها معمولاً کلیه ها را دربر نمیگیرند بعلاوه ائوزینوفیلی معمولاً در بیماری و گنر دیده نمیشود.

۴- بیماریهای گرانولومی عفونی از قبیل سل، بیماریهای قارچی، سیفلیس و تب مالت با سانی از بیماری و گنر متمایز می باشند.

۵- سندرم های ریوی - کلیوی: جالب ترین این سندرمها، سندرم گودپاستور (Goodpasture's syndrome) میباشد که در آن خونریزهای ریوی و گلودرولونفریت دیده میشود.

در سندرم گودپاستور وجود پادزهرهای ضدغشاء پایه ای گلودرولی (Anti-Glomerular Basement Membrane) کاملاً مشخص کننده است. ضایعات ریوی در این سندرم احتمالاً به علت واکنش پادزهر ضدغشاء پایه ای گلودرولی بر علیه غشاءهای تیغه های آلئولی ریوی بوجود می آید.

۶- بیماریهای نئوپلاستیک: گاهی بعضی از بیماریهای نئوپلاستیک ممکن است از نظر بالینی تصویرهایی مشابه بیماری و گنر پدید آورند، ولی در هر مورد وجود نئوپلاسم در نمونه برداری بافتها مشخص کننده این قبیل بیماریها خواهد بود.

درمان - بدلیل نامعلوم بودن علت یا علل بیماری، درمان ویژه موجود نیست. در گذشته کورتیکواستروئیدها مهمترین نوع داروهای مصرف شده در این بیماری بودند. این داروها طول عمر متوسط بیماران را که در دوران قبل از استعمال آنها در حدود ۵ ماه بود (۷) به ۱۲/۵ ماه رساند (۸). متأسفانه پیشرفت ضایعات کلیوی و ریوی در نتیجه درمان با این داروها متوقف نمی گردد. بعلاوه اثرات جانبی این داروها بسیار قابل ملاحظه میباشد.

استفاده از داروهای سیتوتوکسیک فصل نوین و امیدوار کننده ای در درمان این بیماری مهلك گشود. گرچه داروهای مختلفی از قبیل موستار دازته، متوترکسات (۱۵) و غیره در این بیماری مورد استعمال قرار گرفت، ولی بهترین نتیجه با درمان بوسیله سیکلو فسفامید (آندوکسان) و یا آزاتیوپرین (ایمپوران) (۱۶) بدست آمد. فاوسی و ولف در درمان ۱۵ بیمار مبتلا به و گنر از برنامه زیر استفاده کردند (۴): آغاز درمان با آندوکسان بمقدار ۱-۲ میلی گرم بازاء هر کیلو گرم وزن بدن از راه دهان بود که ۱۰ تا ۱۴ روز ادامه می یافت. اگر نتیجه رضایت بخش نبود، ۲۵ میلی گرم بمقدار دارو اضافه میشد و درمان ۱۰ تا ۱۴ روز با همین مقدار ادامه می یافت. افزایش مقدار دارو بهمین ترتیب بتدریج اعمال میشد تا جواب مثبتی حاصل شود و یا علائم مسمومیت دارویی از قبیل لوکوپنی (کمتر از ۴۰۰۰ گلبول سفید در میلی متر مکعب خون) پیدا گردد. بهبود بیماری از روی بهبودی علائم تنفسی، تظاهرات محیطی واسکولیتها و مهمتر از همه متوقف شدن ضایعات کلیوی و یا بهبود در کارکرد کلیه ها ارزیابی میشد. در چنین مواقعی مقدار دارو برای مدت طولانی ثابت نگه داشته میشد. در بیماری که کورتیکواستروئید دریافت میکرد، با بهبود وضع بیماری، بتدریج مقدار کورتیکواستروئید را تقلیل داده و بالاخره کاملاً قطع می شد. بندرت، در مواقع ضروری، دوره های کوتاه ۶۰-۴۰ میلی گرم پردنیزولون نیز داده میشد. سپس قطع میکردند. در نتیجه استفاده از این برنامه دارویی، ۱۳ نفر بهبود (Remission) کامل یافتند. از دو بیمار دیگر، یک بیمار پس از بهبود اولیه، در نتیجه نارسائی کلیوی در گذشت. بیمار دیگر بهیچوجه به این دارو جواب نداد و پس از نهماء درمان فوت کرد. بیمارانیکه بهبود یافتند برای یک تا پنج سال پیگیری شدند. در شش بیمار پس از یازده تا شصت و یک ماه درمان، آندوکسان کاملاً قطع شد. یک بیمار پس از ۲۱ ماه بهبودی، در غیاب آندوکسان علائم عود بیماری را نشان داد ولی مجدداً بعد از جواب داد. بقیه ۲ تا ۲۴ ماه پس از قطع دارو به بهبود خود ادامه میدهند. مدت لازم برای ادامه آندوکسان پس از حصول بهبود (Remission) هنوز مشخص نشده است. معمولاً یکسال پس از قطع هر نوع تظاهر بیماری ممکن است دارو را قطع کرد. در بعضی از بیماران ممکن است مقدار مختصری آندوکسان بصورت داروی نگهدارنده برای مدتهای طولانی داده شود.

عوارض درمان با آندوکسان شامل لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی، ریزش مو، سیستیت هموراژیک و بروز استعداد به کسب بیماریهای عفونی مختلف می باشد (۷). آژوسپرمی در مردان (۱۸) و از بین رفتن

جدول شماره ۲- خلاصه ضایعات دستگاههای مختلف بدن در دو مورد بیماری و گنر.

مورد اول	مورد دوم	
+	+	سینوزیت و ضایعات بینی
+	+	ضایعات ریوی
+	+	ضایعات کلیوی
+	+	ضایعات گوش و گاه شنوایی
-	+	ضایعات چشمی
-	+	ضایعات پوستی
-	+	مفاصل
-	+	ماهیچه و اعصاب

از آنچه گذشت و با مراجعه به جدول شماره ۲ میتوان نتیجه گرفت که این دو بیمار، مبتلا به نوع کامل و در عین حال بسیار شدید و پیش-رونده بیماری و گنر بوده اند. استعمال پردنیزولون در مورد اول گرچه در ابتدا با بهبود فاحشی از نظر علائم عمومی و ضایعات ریوی همراه بود ولی تغییری در وضع کلیه ها ایجاد نکرد. متأسفانه استعمال آندوکسان گرچه باعث بهتر شدن یافته های آزمایش ادراری شد ولی با بدتر شدن وضع عمومی همراه بود. با وجود استعمال آندوکسان، وخامت ضایعات کلیوی، سبب پیدایش نارسائی کلیوی و مرگ بیمار میشود. گرچه در یک گزارش، استعمال داخل وریدی متوترکسات با بهبود فاحشی همراه بود (۱۵)، ولی در این بیمار شاید علت شدت نارسائی کلیوی تغییری مشاهده نشده است. وضع این بیمار، ثابت کننده این نتیجه است که استعمال کورتیکوسترئوئید سبب توقف پیشرفت ضایعات کلیوی نمیکرد (۱۶ و ۴).

در مورد دوم استعمال ایمپوران گرچه پیشرفت ضایعات کلیوی را بمقدار قابل ملاحظه ای متوقف کرد ولی ایمپوران همراه با پردنیزولون، سبب کاهش مقاومت بدن در قبال عفونت گردید و این بیمار دچار عفونت در ریه چپ شد که بهیچ یک از آنتی بیوتیک های معمولی و درمان ضد سل جواب مثبت نداد. احتمالاً عوامل قارچی یا ویروسی که مکرر در این قبیل بیماران دیده شده اند سبب پیدایش این ضایعه و در نتیجه مرگ بیمار گردیدند. در ضمن ریزش شدید موی سر که با آندوکسان گزارش شده است (۷)، سبب شد که استعمال داروی مزبور در بیمار قطع شود.

گرچه تجربه با این دو بیمار، برخلاف نتایج بعضی از گزارش هایی که اخیراً منتشر شده اند با بهبود فاحشی که با افزایش طول عمر بیماران همراه باشد قرین نبوده است مع هذا بعات کمی تعداد بیماران نمی تواند دلیل مخالفی بر صحت نتایج مذکور قلمداد شود. تجربه با بیماران بیشتر و بخصوص تشخیص زودتر با احتمال قوی با نتایج درمانی جالب تری همراه خواهد بود.

تخمندانها در زنان نیز گزارش شده است (۱۹) و بهمین دلیل در درمان بیماری و گنر استفاده از ایمپوران که فاقد چنین اثراتی بر روی گونادها است مورد توجه قرار گرفته است. افزایش شیوع بیماریهای بدخیم در بیمارانی که با داروهای سیتوتوکسیک معالجه میشوند (۳۰) نیز نکته مهمی است که باید همواره در مد نظر باشد و از اینجا اهمیت قطع این داروها بایبشترین سرعت ممکن آشکار میگردد.

جدول شماره ۱- تشخیص افتراقی در بیماری و گنر (۴)

- ۱- بیماریا لیکه بیشتر با واسکولیت همراه می باشند:
پری آرتریت نودوز
آرتریت آلرژیک
لوپوس اریتماتوزی منتشر
اسکلرودرمی
درما تومیوزیت
سندرم شیوگرن
پورپورای هنوخ - شولداین
آرتریت باسلول های غول آسا
آرتریت همراه آرتریت روماتوئید
- ۲- بیماریا لیکه بیشتر با ضایعات گرانولومی همراه میباشد:
سارکوئیدوز
بریلیوز
گرانولوم خط میانی
- ۳- بیماریا لیکه با ضایعات مختلط واسکولیت و گرانولومی همراه می باشند:
گرانولوما اوز آلرژیک
سندرم لو فلر
پنومونی آلرژیک
فیما ریهای عفونی گرانولومی:
- ۴- سل
هیستوپلاسموز
بلاستومیکوز
کوکسیدیومیکوز
سیفیلیس
- ۵- سندرم های ریوی-کلیوی:
سندرم گود باستور
پنومونی استرپتوکوکی همراه با غلومرولونفریت
- ۶- بیماریای تنوبلاستیک:
لنفوم ها و سارکوم های بینی - حلق
رتیکولوز های بدخیم خط میانی
لومورهای اولیه و متاستاتیک ریه ها
بیماری هوجکین و سایر لنفوم ها لیکه شها را در بر میگیرند.

REFERENCES :

- 1- Klinger, H.: Grenzformen der periarteritis nodosa, Frankfurt Z. Path., 42: 455; 1931.
- 2- Wegener, F.: Über eine eigenartige Rhinogene Granulomatose mit Besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. 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., Goetzel, 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, J. J., 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.