

لوپوس اریتماتوی سیستمیک

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۱، صفحه ۳۵، ۲۵۳۶

دکتر سید جلال‌الدین شریفی *

مقدمه:

در وسط ضایعات و در بعضی نقاط بصورت پیگماتاسیون جلدی دیده شده است. هنگام بستری شدن نشانه‌های مفصلی بصورت تورم مفاصل زانو، مچ پاها، آرنج، مچ دستها جلب توجه کرد. حرکات مفصل فوق‌العاده دردناک بودند و ضایعات جلدی بصورت پیگما-تاسیون‌هایی بقطر ۱ میلیمتر تا چند سانتیمتر و با شکل مختلف و به تعداد زیاد روی تمام بدن بطور منتشر وجود داشت و در بعضی نقاط پورپورا مشاهده شد. این ضایعات در بعضی نقاط بدن بصورت اولسراسیون بودند و در سطح قدامی گردن جازخم (سیکاتریس) یکی از آنها دیده میشد.

وزن بیمار ۳۰ کیلوگرم و قد او ۱۵۴ سانتیمتر بود. بیمار هنوز قاعده نشده و موی زیر بغل و شرمگاه نروئیده و پستان‌ها کوچک بود. کبد و طحال لمس نشد ولی میکروآدنوپاتی منتشر در زیر بغل و کشاله ران حس میشد.

ضربان قلب ۱۰۰ و تنفس ۲۵ مرتبه در دقیقه و فشارخون $\frac{110}{60}$ بود. هنگام آزمایش، بازتاب کشکک و آشیل‌طرف چپ منفی بود ولی قدرت ماهیچه‌های اندامها طبیعی به نظر می‌رسید.

آزمایش‌های انجام شده عبارتند از:

ماتتومثبت، سرعت رسوب گلبولی ساعت اول ۶۰ و ساعت دوم ۱۰۰ میلیمتر؛ فرمول شمارش: گویچه سفید ۵۷۰۰ در میلیمتر مکعب باسگماتته ۵۷٪، لنفوسیت ۴۰٪، مونوسیت ۱٪، ائوزینوفیل ۲٪، هموگلوبین ۶/۸ گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر؛ هماتوکریت ۲۱٪. آنیزوسیتوز و پوئی کیلوسیتوز و هیپوکرومی وجود داشت. پلاکت ۱۳۰ هزار در میلیمتر مکعب بود.

لوپوس اریتماتوی منتشر بیماری است که با اشکال بالینی متفاوت در کودکان تظاهر می‌کند و بعلمت متفاوت بودن این نشانه‌ها اشکالات تشخیصی زیاد به وجود می‌آورد. بدیهی است که با توجه به تظاهرات مختلف بیماری و به کمک داده‌های آزمایشگاه میتوان به تشخیص بیماری دسترسی پیدا کرد. در این مقاله ضمن گزارش یک مورد بیماری مزبور که در بیمارستان بهرامی مورد بررسی قرار گرفته است، نکات قابل توجهی از این عارضه شرح داده می‌شود.

شرح حال بیمار:

بیمار دختری است ۱۳ ساله که در تاریخ ۵۴/۶/۱۳ بعلمت درد و تورم مفاصل در بیمارستان بهرامی بستری گردیده است. بنا به گفته بیمار و همراهان او، عارضه بطور ناگهانی از ۸ ماه قبل با تب و درد شدید مفاصل زانو و مچ هر دو پا شروع شده و همراه با تورم قوزک پاها بوده است. چند روز بعد لکه‌های قرمز در تمام بدن بطور منتشر ظاهر شده و روی صورت به شکل بال پروانه و روی بدن بصورت ضایعات ماکولر جلب توجه کرده است. در این مدت تب و درد بیمار بطور متناوب ادامه داشته که گاهی خفیف بوده و زمانی قطع و گاهی شدید میشده و میزان آن بین ۳۷/۵ تا ۴۰ درجه ذکر شده است. نشانه‌های مفصلی بتدریج در آرنج و مچ هر دو دست هم ظاهر شده که با محدودیت حرکات همراه نبوده است. ضایعات جلدی بتدریج تغییر شکل یافته و در صورت، تنه، اندامها و گردن بصورت ضایعات ماکولر و در بعضی نقاط بانوک برجسته

* بیمارستان بهرامی - دانشکده پزشکی رازی - دانشگاه تهران.

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

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

کم‌خونی با هموگلوبین ۶/۸ گرم درصد و هماتوکریت ۲۱ درصد موجود بود. از نظر پروتئین‌های خون، نسبت آلبومین به گلوبولین بیمار بجای $\frac{۳}{۴}$ به نسبت $\frac{۱}{۴}$ گزارش گردید. جستجوی دزوکسی ریبونوکلئیک اسید در این بیماران بیش از سلول LE ارزش دارد، زیرا ممکن است سلول LE منفی باشد ولی پادتن‌های ضد هسته‌ای موجود باشد و پیدایش سلول‌های LE دلیل بر وجود پادتن‌های (آنتی‌کرها) فوق‌است (۵). آزمون پادتن‌های ضد گاما گلوبولین در بیمار منفی بود. پادتن ضد پلاکت و ضد گویچه‌های سفید قابل اندازه‌گیری نبود. پادتن‌های ضد گویچه‌های سرخ بصورت آزمون کومبس مستقیم منفی بود. پادتن‌های ضد پاد گن‌های (آنتی‌ژن‌های) مخصوص سیفیلیس مثبت بود. پادتن‌های ضد عوامل انعقاد یا در بیمار موجود نبود و یا به اندازه‌ای نبود که بتواند روی زمان‌های PT و PTT بیمار اثر بگذارد. از آنجا که عیار زیاد ایمونوگلوبولین 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 یک آزمون قاطع برای تشخیص بیماری نمیتوان قبول کرد. پادتن‌های ضد اسیدنوکلئیک در مقایسه با پادتن‌های ضد ریبونو-کلئوپروتئین، اختصاصی‌تر است. بنابراین اندکس خوبی بمنظور ارزیابی شدت و فعالیت بیماری به شمار می‌رود.

الکتروفورز: آلبومین ۲۴ درصد، الفایک گلوبولین ۷٪، الفادو گلوبولین ۱۳٪، بتا گلوبولین ۹٪، گاما گلوبولین ۴۷٪. کلسترول تام ۲۵۰ میلیگرم درصد، V.D.R.L مثبت، آزمون کومبس منفی و آنتی استرپتولیزین ۱۲۵ واحد گزارش گردید.

بزل مغز استخوان: میلو بلاست ۱٪، پرومیلو سیت ۴٪، نسبت اریتروسیت به میلو سیت $\frac{۷۶}{۱۹}$.
اوره خون موقع بستری شدن ۶۴ میلیگرم درصد و دفعه بعد ۱۱۰ میلیگرم درصد.

در آزمایش ادرار گویچه‌های سفید و سرخ و سیلندر فراوان دیده شد که همراه با آلبومینوری ۲/۳ گرم در لیتر بود، در اوروگرافی کلیه‌ها ترشح آشکار نداشتند.

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

در نمونه برداری از پوست گزارش آسیب شناس بدین شرح است: در آزمایش ماکروسکوپی قطعه‌ای از پوست لسوزی شکل با قطر ۴ × ۷ میلیمتر و ضخامت ۲ میلیمتر مشاهده میشود.

در آزمایش میکروسکوپی اپیدرم آتروفیک است و دارای هیپرکراتوز می‌باشد، لیک: اکسیون لایه بازال کاملاً مرئی نیست. درم سطحی خیز دار است و رنگ‌های موئینه موجود در درم گشاد شده و اطراف آن ارتشاح خفیف لنفوسیتی وجود دارد. تغییرات فوق میتواند بانوپوس اریتماتو مطابق کند.

باتوجه به درد و آماس مفاصل همراه باتب و لاغری و تظاهرات پوستی و کم‌خونی و پورپورا و نشانه‌های ادراری و سابقه ۸ ماهه و داده‌های آزمایشگاه، تشخیص لوپوس اریتماتوی منتشر، مسلم گردید و بیمار تحت درمان با کورتیزون قرار گرفت ولی بیماری پیشرفت کرد و بیمار در تاریخ ۳۵/۲/۱۰ درگذشت.

نشانه‌های بالینی: در بیمار ما نشانه‌ها بطور حاد و ناگهانی شروع شده بود ولی ممکن است روند بیماری تدریجی باشد. ناگفته نماند که در دوران کودکی شروع بیماری معمولاً ناگهانی است. نشانه‌های لوپوس اریتماتوی منتشر که بصورت آرتريت و آرترا لژی و تب و بی‌اشتهائی و لاغری تدریجی ظاهر میکند، همگی در بیمار ما موجود بود و ضایعات جلدی ابتدا بشکل بال‌پروانه روی صورت و بینی آشکار گشت و بتدریج در اندام‌ها و تنه منتشر و نقاط پورپوریک هم بانها اضافه شد.

مکمل‌های سرم مخصوصاً C₃ 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. گاما گلوبولین سرم معمولاً افزایش می‌یابد و میزان آلفا گلوبولین ممکن است زیاد شود. برعکس آلبومین سرم کم میشود.

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

هموگلوبین 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 و میزان بیلیروبین طبیعی خون، لیز گلوبولی را رد می‌کرد.

درمان: درمان لوپوس اریتماتوی سیستمیک منوط شدت بیماری است. بیماران باید از نظر ضایعات کلیوی ارزشیابی شوند. شدت و نوع ضایعات کلیوی باید بوسیله بافت برداری کلیه قبل از درمان مشخص شود. از آنجا که کمبود مکمل سرم پادتن‌های ضد DNA در لوپوس اریتماتوی سیستمیک شدید و مخصوصاً نفريت ناشی از آن دیده میشود، اندازه‌گیری آنها از نظر پیگیری بیمار ارزش زیادی دارد. داروی اختصاصی برای درمان وجود ندارد.

داروهائی که برای درمان بکارمیرند اثر خفیف کننده روی ضایعات التهابی دارند و شاید جلوی تشکیل کمپلکسهای ایمونولوژیک را بگیرند. اگرچه این نظریه ثابت نشده ولی به‌طور کلی با درمان باید مکمل در سرم بیمار طبیعی گردد.

۱- درمان بیمارانی که ضایعات کلیوی نزد آنان وجود ندارد: در این بیماران بمنظور تسکین دردهای مفصلی باید از سالیسیلاتها استفاده کرد و همچنین آزمایش‌های بالینی و آزمایشگاهی منظم از نظر پیدایش نفريت بعمل آید. کلروکین و هیدروکسی کلروکین در لوپوس اریتماتوی سیستمیک و لوپوس اریتماتوی دیسکوئید مصرف شده است (۹). ولی بعلت سمیت آن مخصوصاً ایجاد ضایعات ته‌چشم باید خیلی دقیق و مراقب بود.

درمان موضعی با پمادهای حاوی کورتیکواستروئیدها ممکن است تظاهرات جلدی را تخفیف دهد ولی از این داروها باید به‌مقدار کافی بمنظور کم کردن نشانه‌ها استفاده کرد.

۲- درمان بیماران مبتلا به لوپوس و عارضه کلیوی خفیف: درمان در این شکل سمپتوماتیک است و باید بیماران بطور دقیق پیگیری شوند. کورتیکواستروئیدها با مقداری که نشانه‌ها را تخفیف دهند باید تجویز شوند و بدین‌منظور ۱ تا ۲ میلی‌گرم پردنیزولون بازاء هر کیلوگرم در ۲۴ ساعت لازم است و پس از بهبود با حداقل مقدار مؤثر که نشانه‌های بالینی را تخفیف دهد باید درمان را ادامه داد. کلروکین ممکن است همراه با کورتیزون مؤثر باشد.

۳- درمان بیماران مبتلا به لوپوس و ضایعات کلیوی شدید: گلوکوکورتیکوئیدها یا گلوکوکورتیکوئیدها (سندرم نثروتیک): درمان باید نشانه‌های بالینی را تخفیف دهد، ضایعات کلیوی را کم و مکمل سرم را طبیعی کند و میزان پادتن‌های ضد هسته‌ای را کاهش دهد. بدین‌منظور مقدار زیاد کورتیکواستروئیدها بمدت طولانی لازم است.

مقدار (دوز) اولیه ۱-۲ میلی‌گرم پردنیزولون بر حسب هر کیلوگرم وزن تجویز میشود.

بدین ترتیب با نشانه‌های فوق کم‌خونی بیمار ناشی از التهاب مزمن بوده است. فرمول شمارش: گویچه‌های سفید ۵۷۰۰ در میلی‌متر مکعب بانوتروفیل ۵۷٪ و لنفوسیت ۴۱٪ بود و این لکوپنی معمولاً نزد بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک مشاهده میشود. ترمبوسیتوپنی ممکن است در بیماران مشاهده شود و در این قبیل موارد علت کم شدن گویچه‌های سرخ و پلاکتها را وجود پادتن‌های ضد پلاکت و ضد گلبول میدانند.

در ادرار بیماران ممکن است گلبول سرخ و سفید و سیلندر و آلبومین موجود باشد، که تمام نشانه‌ها در بیمار ما وجود داشت. (آلبومین بمیزان ۲/۳ گرم در لیتر حجم ادرار کمتر از ۲۰۰ میلی لیتر بازاء هر متر مربع سطح بدن در ۲۴ ساعت و دانسیته ادرار ۱۰۱۰ و اووره خون ۱۱۰ میلی‌گرم درصد) آنچه برشمرديم به اضافه اوروگرافی بدون ترشح، همه دلیل بر نارسائی کلیه نزد بیمار ما بوده است.

از نظر پیش‌آگاهی باید توجه داشت که بطور کلی بیماری مخصوصاً نزد کودکان تقریباً در اغلب موارد منجر بمرگ میشود (۱ و ۷). در بیمار ما عارضه از موقع توجه به نشانه‌های بیماری تا زمان مرگ حدود ۹ ماه طول کشید. ولی در موارد خفیف بیماری، مخصوصاً آنهایی که بدون ضایعه کلیوی هستند، ممکن است نشانه‌ها خودبخود کم و زیاد شود.

با اینکه فروکش موقت ممکن است دیده شود، فروکش طولانی در بچه‌ها نادر است. آنتی‌بیوتیکها از نظر جلوگیری از عفونتهای ثانوی و کورتیکواستروئیدها ممکن است طول عمر را زیاد کند. علت اصلی مرگ بیشتر بیماران ضایعات کلیوی است که با شکل مختلف دیده می‌شود (۲).

تشخیص افتراقی:

لوپوس اریتماتوی سیستمیک ممکن است بعلت درد و آماس سرخ مفاصل با بیماریهای روماتیسمی اشتباه شود (۷).

هر چند سلول LE ارزش تشخیص قطعی ندارد ولی از آنجا که وجود پادتن‌های ضد هسته‌ای در تمام بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک وجود دارد، ندیدن سلول LE تشخیص را دچار اشکال میکند. پادتن‌های ضد هسته‌ای علاوه بر اینکه ارزش تشخیصی دارند دلیل بر شدت و انتشار شدید بیماری نیز هستند.

افزایش گاماگلوبولین (۴۷ درصد)، آزمون مثبت کاذب برای سیفیلیس، کم‌خونی نورموکروم نورموستیر غیر همولیتیک، لوکوپنی نسبی و نشانه‌های نفريت مزمن و نارسائی کلیه تماماً بِنفع تشخیص بیماری در بیمار ما بوده است.

بافت برداری از پوست ضایعات جلدی مخصوص را نشان میدهد.

شدن کمپلکس پادتن (آنتی کر) پادگن (آنتی ژن) در غشاء بازال ایجاد ضایعات کلیوی می کند.

پادتن های ضد پلاکت ممکن است باعث پورپورا ترومبوسیتوپنیک و یا پادتن های ضد گویچه های سرخ باعث کم خونی همولیتیک شوند. بیماری با ضایعات جلدی، مفصلی، کلیوی، خونی، احشائی و عصبی تشخیص های مختلفی را مطرح میکند و نزد کودکان بطور کلی حاد و وخیم تر از بالغین است و منجر بمرگ میشود.

شرح حال یک دختر مبتلا به لوپوس اریتماتوی منتشر که با نشانه های جلدی و مفصلی تشخیص بالینی لوپوس را مطرح کرد و با داده های آزمایشگاه مسجل شد گزارش گردید. بیمار بعد از ۱۷ ماه درگذشت.

چون مدت درمان طولانی است، هر نوع اثرات جانبی مقدار زیاد کورتیکوسترئیدها باید مورد توجه قرار گیرد. اخیراً از داروهای دیگر بمنظور تخفیف نشانه ها استفاده میشود از قبیل آزاتیوپرین و سیکلوسفسامید ولی بعلت عوارض آنها باید بانهایت مراقبت تجویز شوند. از این داروها در بیمارانی که لوپوس اریتماتوی سیستمیک خفیف دارند نباید استفاده شود (۳ و ۶).

خلاصه:

لوپوس اریتماتوی منتشر، بیماری پیش رونده ای است که بعلت پیدایش پادتن های ضد هسته ای از قبیل آنتی دزوکسی ریبونوکلئیک اسید، و ریبونوکلئوپروتئین موجب پیدایش پدیده LE شده و بعلت جایگزین

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 endothelium 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., Hunghe, 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.