

تب مدیترانه‌ای فامیلی یا پولی‌سروزیت دوره‌ای (گزارش شش مورد با بررسی تأثیر درمانی کولشی‌سین)

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۵، صفحه ۴۳۰، ۲۵۳۶

دکتر سید حسین میرمجلسی *

۱- حملات کوتاه مدت تب که بفواصل زمانی مختلف عود کنند.
۲- تظاهرات دردناک شکم، سینه، مفاصل و یا پوست که با تب همراه باشند.
۳- غیاب هر نوع عامل عفونی و غیر عفونی که بتواند بروز این تظاهرات را توجیه کند. بدین سهمیار، سوهار و همکارانش معیارهای زیر را نیز اضافه کرده‌اند:
۱- پیدایش آمیلوئیدوز در طول بیماری.
۲- وراثت از نوع اوتوسومال مغلوب (Autosomal Recessive)
۳- واقع بودن محیط زندگی در اطراف دریای مدیترانه بویژه یهودیان، ارمنه و اعراب.
وجود سهمیار اول برای تشخیص بیماری لازم است ولی درءورد وجود و اهمیت معیارهای دیگر اختلاف نظر وجود دارد. از جمله در بررسی سابقه بسیاری از بیماران مبتلا به پولی‌سروزیت دوره‌ای در خارج از اسرائیل، پیدایش آمیلوئیدوز محقق نشده است (۴ و ۲). به علاوه فقط در حدود پنجاه درصد از بیماران دارای تاریخچه وجود تب و درد در فامیل هستند (۱). در مورد معیار ششم باید یادآور شویم که بین ۴۷۰ بیمار اسرائیلی سوهار و همکارانش، فقط پنج تن غیر یهودی وجود داشت که آنها هم از اعراب اسرائیلی بودند و از ۳۵۷ تن بیماری که از نقاط مختلف دنیا گزارش شده بودند، ۲۰۰ تن یهودی، ۸۷ تن ارمنی و ۳۸ تن عرب بودند. نژاد ۱۰ تن مشخص نبود و از ۲۲ تن بقیه فقط يك تن ایرانی بوده است (۱). در بین بیماران سوهار حتی يك تن یهودی ایرانی وجود نداشت.

تب مدیترانه‌ای فامیلی (Familial Mediterranean Fever) یا پولی‌سروزیت دوره‌ای، بیماری جالبی است با علت نامعلوم که با حملات مکرر تب و دردهای شکم، سینه و مفاصل تظاهر می‌کند. این دردها بعلت التهاب غیر چرکی مکرر و کوتاه مدت پرده‌های صفاق، جنب و یا سینوویوم مفاصل بوجود می‌آیند و از این نظر باین بیماری پولی‌سروزیت دوره‌ای گفته‌اند. گاهی ضایعات پوستی باد سرخ مانند در این بیماران دیده می‌شود. از آنجا که تقریباً تمام بیمارانیکه تاکنون گزارش شده‌اند از اقوام یهود، ارمنی و عرب می‌باشند که در حوالی دریای مدیترانه ساکن‌اند، این بیماری به تب مدیترانه‌ای موسوم است (۱-۲).
پولی‌سروزیت دوره‌ای نخستین بار بوسیله سیگال (Seigal) در سال ۱۹۴۵ در نیویورک شرح داده شد (۳). متعاقباً گزارشهای متعددی در این باره منتشر شد، ولی مطالعات سوهار (Sohar) و همکارانش در اسرائیل بخصوص به شناخته شدن بیماری و تعریف و تحدید آن کمک فراوانی کرد (۱). این محققین از سال ۱۹۵۵ بعد گزارشهای زیادی در باره تب مدیترانه‌ای فامیلی 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). به علاوه با بررسی تمام گزارشهای منتشر شده از کشورهای دیگر، موفق به کشف شرح حال ۳۵۷ تن دیگر از این بیماران گردیدند (۱). در نتیجه این مطالعات، سوهار و همکارانش معیارهای زیر را برای تشخیص این بیماری لازم میدانند:

* دانشکده پزشکی داریوش کبیر - دانشگاه تهران.

بپردازد و در باره نشانه‌های بالینی بیماری و مخصوصاً درمان مؤثر و قاطع آن با کول‌شی‌سین که در چهار سال اخیر مورد استفاده قرار گرفته است، بحث کند (۱۲-۸).

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

شرح حال بیماران (جدول):

بیمار اول- ح، 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 سه بار در هفته ظاهر می‌شد. مدتی تب و درد قطع گردید. سپس دردهای قسمت پائین و قسمت فوقانی طرف راست شکم که سه یا چهار روز طول میکشید و با تهوع و استفراغ همراه بود ظاهر شد. تب چندین ساعت طول میکشید و با لرز همراه بود. دردهای متناوب‌ران و کف پای راست سبب لنگیدن بیمار می‌شد. پدر و مادر و سه برادر او سالم و زنده بودند. پدر بیمار دچار دردهای کبدی بوده و در خانواده بیمار سابقه درد شکم وجود نداشت. در معاینه: فشار خون ۱۲۰/۸۰، نبض ۱۲۰ در دقیقه و وزن ۶۰ کیلوگرم بوده است و در معاینه قلب سوفل سیستمیک درجه ۱/۶ در کانون پولا مونر شنیده می‌شد. شکم کمی دردناک بود. کبد و طحال و غدد لنفاوی قابل لمس نبودند.

در طول مدت بیماری بارها از بیمار عکس ساده شکم، پرتونگاری قفسه سینه مجاری ادرار و دستگاه گوارش گرفته شد که همه طبیعی بودند.

معذک امکان وجود این بیماری در اقوام و نژادهای دیگر کرا را مورد تأیید قرار گرفته و مواردی از بیماری در ایران نیز مشاهده شده است (۷-۵-۲).

برای تشخیص این بیماری در درجه اول پزشک 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 به تشخیص بیماری کمک کند، شرح داده نشده است. بعلمت پیدایش حملات تب و دردهای شکمی شدید که ممکن است منظره «ضایعه شکم حاد» بخود بگیرد این بیماران کرا را و گاهی بیش از یکبار تحت عمل جراحی تجسسی شکم (لاپاراتومی) قرار می‌گیرند و آپاندیس، کیسه صفرا، رحم و سایر احشاء آنها برداشته می‌شود بی آنکه سیر بیماری متوقف گردد (۲-۱). از طرف دیگر تشابه بالینی این بیماری با بسیاری از بیماریهای عفونی دیگر، سبب شده است که عده‌ای از این بیماران تحت درمان طولانی و بی‌فایده با داروهای ضد التهابی و ضد میکروبی که گاهی با عوارض جانبی شدیدی همراه هست، قرار بگیرند.

در باره شیوع این بیماری در ایران اطلاعات دقیقی در دست نیست. نیک‌اختر و همکارانش از پنج بیمار با سندروم نفروتیک نام می‌برند که در نمونه برداری (بیوپسی) کلیه دچار آمیلوئیدوز بوده‌اند. بعلمت وجود حملات درد و تب در سابقه بیماری، تشخیص تب مدیترانه‌ای فامیلی بر آنها گذاشته شده بود (۷). هوسپیان نیز از پنج بیمار ارمنی که دچار تب مدیترانه‌ای بوده‌اند، نام می‌برد (۸). بعلمت نادر بودن نمایی بیماری و اهمیت تشخیص درست و بموقع آن در بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای، نگارنده مناسب دید که بذکر شرح حال شش بیماری که در سالهای اخیر در ایران از طرف او تحت درمان بوده‌اند،

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

بیمار	جنس	سن	تب	درد شکم	درد سینه	درد مفاصل	بزرگی طحال	مدت بیماری قبل از مراجعه	تاریخ مراجعه	مدت پیگیری	مدت درمان	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	۲/۴ سال	۲ سال	بسیار خوب
۵	مرد	۲۷	+	-	-	+	-	۲ سال	۵۴/۴/۲	۱/۴ سال	۱/۵ سال	بسیار خوب
۶	مرد	۳۷	+	+	-	+	+	۱۵ سال	۵۴/۷/۸	۱/۵ سال	۱/۵ سال	خوب

مشاهده شد. بامصرف دارو حملات درد و تب بکلی قطع گردید. سرعت رسوب گلبولی تقلیل پیدا کرد و بوزن بیمار افزوده شد. پس از چند ماه درمان مرتب، بیمار مقدار کولشی سین را به یک قرص ۰/۵ میلی گرم در روز تقلیل داد که متعاقب آن حملات درد و تب بطرز خفیف ظاهر گردید. با بالا بردن مقدار کولشی سین به ۰/۵ میلی گرم دوبار در روز مجدداً بهبود محسوس‌تری حاصل شد. فعلاً بیمار بطور نسبتاً غیر مرتب از این دارو استفاده میکند و از سلامتی برخوردار است.

بیمار سوم- ف- ف، مرد ۲۷ ساله، تاریخ مراجعه ۵۳/۷/۲ از ۵ ماه قبل دردهای شکم و تب با فواصل نامرتب شروع شد. درد از قسمت تحتانی چپ شکم شروع شده و به اپی گاستر و قسمت راست شکم انتشار می‌یافت. تب بین ۳۸-۳۹ درجه نوسان داشت. درد شکم با احساس بسته شدن روده‌ها و نفخ شدید همراه بود و ادرار تیره رنگ‌تر میشد.

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

در معاینه - 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 دردناک 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 با داروها و آنتی‌بیوتیک‌های مختلف بی‌نتیجه بود. در تحقیقات مجدد، بیمار از نظر پرتونگاری سینه، معده و دوازده و روده کوچک و روده بزرگ، پروکتوسیکموئید سکوپ، SGPT، فسفاتاز قلیائی، کلسیم، آزمایش مدفوع، جستجو برای مالاریا و پورفیرین ادرار طبیعی بود. سرعت رسوب گلبولی ۴۰-۵۰ میلی متر در ساعت اول و فیرینوژن خون ۷۰۶ میلی گرم درصد بود. مختصری آلبومین در ادرار وجود داشت. در این مدت بیمار مکرراً از درد شکم و تب ۳۸ و ۳۸/۵ درجه شکایت داشت. درمان با کلروکین بی‌اثر بود.

با تشخیص افتراقی پولی‌سروزیت دوره‌ای و لنفوم اولیه روده به بیمار پیشنهاد عمل جراحی شکم برای تشخیص بیماری شد که مورد قبول او واقع نگردید. بیمار به لندن عزیمت کرد و در آنجا مورد عمل جراحی قرار گرفت و آپاندیس او برداشته شد. مطابق گزارش جراح، چسبندگی‌هایی در پرژصفاک او وجود داشت و آپاندیس ظاهراً بطور حاد ملتهب نبود پس از عمل بدلیل ادامه تب

آزمون سلول LE ولاتکس، کلسیم و فسفاتاز قلیائی سرم و آزمایش کامل ادرار و ادرار از نظر پورفیرین منفی بود. در الکتروفورز پروتئین: پروتئین تام ۶/۲ گرم، آلبومین ۵۲٪، آلفا یک گلوبولین ۲٪، آلفا دو ۱۴٪، بتا ۱۷/۵٪ و گاما گلوبولین ۱۴/۵٪، فیرینوژن سرم ۶۲۵ میلی گرم (طبیعی ۴۰۰-۲۰۰) و سرعت رسوب گلبولی ۴۲ میلی‌متر در ساعت بود. نمونه برداری معقد از نظر آمیلوئید منفی بود.

بیمار تحت درمان با رژیم کم چربی و داروی (Brufen) قرار گرفت ولی بهبود نیافت. از دو سال و نیم پیش تحت درمان با ۰/۵ میلی گرم کولشی سین دوبار در روز قرار گرفت که با بهبود فاحش و کم شدن درد همراه بود این بهبودی تا کنون ادامه دارد.

بیمار دوم- خانم ص.ش، زن ۳۸ ساله. تاریخ مراجعه ۵۳/۶/۳۱ شکایت اصلی این بیمار حملات تب و درد مفاصل بخصوص شانه راست، گردن و کمر بود که ۴ تا ۵ روز طول می‌کشید و پس از ۳ تا ۴ روز بهبودی مجدداً ظاهر میشد. تب بین ۳۸ تا ۴۰ درجه نوسان داشت و از یکماه پیش با لرز همراه شده بود. بیمار سال قبل بهنگام حاملگی از بهبود فاحشی برخوردار بوده ولی حملات تب و درد پس از قطع حاملگی بملتمسک بچه در داخل رحم، در ماه ششم بارداری مجدداً بیماری عود کرد علاوه بر آن بیمار از دردهای شکمی مکرر رنج میبرد. در معاینه، وزن بیمار ۵۱ کیلوگرم، فشار خون ۱۲۰/۸۰ میلی‌متر جیوه، نبض ۹۶ در دقیقه و درجه حرارت ۳۷/۶ بوده است. بیمار بنظر غلیظ میرسید و ازدرد شدید مفاصل یاد شده رنج میبرد. طحال، کبد و غدد لنفاوی بزرگ نشده بودند. دردناکی مختصری در ناحیه پهلو راست وجود داشت. بررسی رادیوگرافی‌های متعدد و آزمایش‌های گوناگون که در مدت یازده سال بیماری از طرف پزشکان مختلف انجام شده بود جز بالا بودن سرعت رسوب گلبولی و ارتشاح خفیف قاعده ریه‌ها کسالیان دراز بی‌تغییر مانده بود، نکته مهمی نشان نداد. آزمون لوپوس، لاتکس، پورفیرین، فسفاتاز قلیائی، BSP، کشت‌های مکرر خون و ادرار و پرتونگاری دستگاه گوارش و کلیه منفی بود. آزمون تویر کولین + مثبت و سرعت رسوب گلبولی ۷۵ میلی‌متر در ساعت اول بود.

در الکتروفورز پروتئین، پروتئین تام سرم ۴/۶ 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 با کولشی سین ۰/۵ میلی گرم دوبار در روز مورد درمان قرار گرفت و متعاقباً بهبود فاحشی در ناراحتی‌های او

بهمن‌ماه سال ۱۳۵۳ شروع واز آن به بعد تب و درد بیمار کاملاً متوقف شد. آزمایش‌های ادرار و فیبرینوژن بطور مکرر در حدود طبیعی باقی مانده است.

بیمار پنجم- ع-ن. ح. مرد ۲۷ ساله، تاریخ مراجعه ۵۴/۴/۲ برای مدت دو سال بیمار از حمله‌های 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 ماهه با پنی‌سیلین و پردنیزولون با بهبود نسبی همراه بوده است. ولی مجدداً از آذرماه ۵۳ حملات تب و درد مفاصل شروع شد. تب تا ۴۰ درجه بالا می‌رفت و باربزش عرق قطع می‌شد. درمان با آنتی‌بیوتیک‌های مختلف بی‌اثر بود. در تاریخ مراجعه، بیمار برای مدت دو هفته از تبی که از ساعت ۱۰-۱۱ صبح شروع می‌شد و با درد مفاصل و لرز شدید همراه بود شکایت داشت، شکایت دیگری از دستگاه گوارش، تنفس و ادرار نداشت. دو خواهر بیمار زنده و سالم بودند. پدر و مادر و پسر عمه و دختردایی بودند ولی درد و تب نداشتند.

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

کشت خون و ادرار، آزمایش رایت ویدال و مالاریا، فورمول شمارش خون، کلسم، اوره، قند، فسفاناز قلیائی، الکتروفورز پروتئین 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 جعبه طبیعی بود. یک دوره درمان با کلروکین در حین اقامت بیمار در بیمارستان با قطع تب و لرز همراه بود ولی یکماه بعد تب و لرز صبحگاهی، عرق شبانه و دردهای مفاصل مجدداً شروع شد و بدرمان مجدد کلروکین جواب نداد. معاینه مجدد بیمار نکته جدیدی بدست نداد. درمان با کولشی‌سین نیمه میلی گرم دوبار در روز از تاریخ ۵۴/۷/۱۴ شروع شد و از آن تاریخ تاکنون بیمار بهبود یافته است.

قطع کولشی‌سین از طرف بیمار با عود مجدد بیماری همراه بوده، که با مصرف دوباره دارو به بهبود منجر شده است.

بیمار ششم- آقای م. ن. مرد ۳۷ ساله، تاریخ مراجعه ۵۴/۷/۸ از ۱۵ سال پیش باین طرف بیمار هر ۴۰-۵۰ روز یکبار دچار دردهای شکم در ناحیه پائین طرف راست و تب بطور متناوب می‌شده است. آخرین حمله ۴۰ روز پیش با درد اپی‌گاستر، تهوع و تب ۳۸/۵ درجه بدون لرزش شروع شد و درد بیشتر به ناحیه

و درد شکم مورد درمان طولانی با آنتی بیوتیک در لندن قرار گرفت ولی بهبود مشاهده نشد. پس از مراجعه بایران از تاریخ ۵۳/۱۱/۱۵ تحت درمان با کولشی‌سین ۰/۵ میلی گرم دوبار در روز قرار گرفت. بیمار پس از آن بهبود یافت و فقط بندرت از درد شکم و تب بطور خفیف شکایت دارد. از تاریخ ۵۴/۳/۲۳ با مقدار ۰/۵ گرم کولشی‌سین در روز بدرمان ادامه داد. از آن مدت تاکنون دردهای خفیف و تب ۳۷/۵ که فقط چند ساعت طول میکشد گاهگاهی گریبانگیر بیمار می‌شود و رویه مرفته بهبود یافته است. در این مدت، آزمایش ادرار، سرعت رسوب گلبولی، و فیبرینوژن در حدود طبیعی باقی مانده‌اند.

بیمار چهارم- ش. ا. مرد ۱۹ ساله، تاریخ مراجعه ۵۳/۱۰/۲۸ بیمار چهار سال از تب، درد ران راست، درد شکم گاهی با تهوع، استفراغ و اسهال که بطور مکرر عود میکند، شکایت داشت. تب بیمار به ۳۸/۵-۳۹/۵ میرسید ۱۲-۲۴ ساعت طول میکشید. فواصل تب مرتب و از طرف بیمار قابل پیش‌بینی بود. درد ران چپ سبب میشد که بیمار بطور متناوب بلندگردد.

در معاینه فشارخون ۱۳۰/۶۰، وزن بیمار ۵۱ کیلوگرم و ظاهر بیمار عللیل بود و از پای چپ می‌لنگید. ریتم قلب منظم بود و سوفل سیستریک درجه ۲/۶ در کانون ششی شنیده می‌شد. ریه‌ها صاف بود کبد و طحال ۴ سانتی‌متر زیر دنده‌ها حس می‌شد. شکم کمی دردناک بود. بیمار دارای پرونده پزشکی قطور و رادیو-گرافیهای متعددی بود و بعلمت تب، سوفل قلب و اسپلنومگالی مدت دو ماه در بیمارستان قلب ملکه پهلوی بستری بود و با تشخیص آندوکاردیت با کتریائی تحت درمان طولانی و مداوم داخل وریدی با آنتی بیوتیک‌های مختلف قرار گرفت. چون از این مداوا نتیجه‌ای حاصل نشد مطالعات دیگری از نظر پرتونگاری معده و دوازدهه و روده کوچک از طرف پزشکان دیگری انجام شد و با تشخیص احتمالی سل روده با ایزونیازید، استرپتومیسین و پردنیزولون تحت درمان قرار گرفت مهذا از این درمانها نیز نتیجه‌ای حاصل نشد.

در بررسی مجدد بیمار، پرتونگاری سینه، روده کوچک، کلیه و جعبه و نمونه برداری از کبد طبیعی بود. کشت خون و ادرار، آزمایش‌های رایت ویدال و مالاریا و آزمون ایمونولوژیک طبیعی بودند.

سرعت رسوب گلبولی ۷۰-۸۰ میلی‌متر در ساعت و فیبرینوژن ۶۰۰ میلی گرم درصد بود. در طی انجام این آزمایش‌ها، تب و درد شکم بیمار ادامه داشت.

درمان با کولشی‌سین ۰/۵ میلی گرم دوبار در روز از تاریخ

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

پدر و مادر بیمار خویشتاوند نبوده و درد شکم و تب نداشته‌اند. در معاینه 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 قبلاً انجام شده بود، طبیعی بودند. SGOT فسفاتاز قلیائی، BSP، الکتروفورز، هموگلوبین، تعداد رتیکولوسیت‌ها، فورمول شمارش خون و سرعت رسوب گلبولی، آزمایش ادرار و مدفوع طبیعی بودند. درمان با کول شی سین ۰/۵ میلی‌گرم دوبار در روز شروع شد. در معاینه مجدد بیمار در ۵/۱۰/۲ طحال لمس نشد و بیمار از درد و تب شکایت نداشت. معنادار تاریخ ۵۴/۱۱/۱۵ درد اپی گاستر، تهوع و بالاخره درد ناحیه تحتانی راست شکم با تب ۳۸ تا ۳۸/۵ شروع لرز شد. در معاینه 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 دردناک بود بخصوص در ناحیه طرف راست لمس محل دردناک و با واکنشی همراه بود. تعداد گلبول‌های سفید ۱۴۵۰۰ با ۸٪ سلول‌های جوان بود. ادرار ۱+ آلبومین و ۸-۱۰ گلبول قرمز 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 با شروع 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 در مطالعه شرح حال این شش بیمار برمیآید، یک تن زن و بقیه مرد بوده‌اند که سن آنان در موقع مراجعه بین ۱۹ و ۳۸ سال بوده است. مدت پیگیری بیمار 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 یک مورد با دردهای مکرر قفسه سینه همراه بوده است. در معاینه فقط در دو بیمار بزرگی طحال و در یک بیمار مختصر چماقی شدن انگشتان دست مشاهده شده است.

+ در تمام این بیماران بطور مکرر از نظر کشت خون و ادرار، واکنش‌های رایت و ویدال، مالاریا، پورفیرین ادرار، آذوئهای ایمونولوژیک، پرتونگاری‌های متعدد قفسه سینه، جمجمه، معده و دوازده روده کوچک 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. لوگو-سیتوز با انحراف فرمول گلبولی بطرف چپ در حین حملات مشاهده میشد. در یک بیمار در جراحی تجسسی شکم بوضوح چسبندگی‌های صفاقی وجود داشت مدت بیماری در این بیمار از مراعه ۵ ماه تا ۱۹ سال طول کشیده بود. در یک بیمار شروع بیماری در سنین اولیه عمر بوده است و در بقیه بیماران شروع بیماری بطور کلی از دهه سوم عمر بعد صورت گرفته است. درمان‌های مختلف در این بیماران بخصوص درمان با آنتی‌بیوتیک‌های مختلف و بمدت طولانی بی‌تأثیر بوده است.

درمان با کول شی سین بمقدار یک میلی‌گرم در روز بود که فعلاً بین یکسال و نیم تا دو سال و نیم طول کشیده است، در همه بیماران نتیجه بسیار عالی داشته است. حملات تب و درد تقریباً بطور کلی قطع شده و حال عمومی آنها بهبود پیدا کرده است.

در یک بیمار که درمان برای یکسال و نیم ادامه پیدا کرده با وجود قطع حملات تب و درد مکرر یک حمله شدید تب و درد شکم که با سفتی شکم و پیدایش لوکوسیتوز و همانوری مختصر همراه بوده در حین درمان با کول شی سین ظاهر شده است.

اگر وضعیت این بیماران را با آنچه در گزارش‌های مختلف آمده است، مقایسه کنیم خواهیم دید که برخی تشابهات بین آنها وجود دارد. در گزارش 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 مرد و ۴۷ زن گزارش کرده‌اند. شروع بیماری از یک ماهگی تا ۴۲ سالگی بوده است ولی اصولاً بیشتر بیماران از دهه اول و دوم 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 ذکر شد تقریباً همه بیماران از یهودیان، ارمنه و اعراب بوده‌اند و فقط بندرت از نژاد و اقوام دیگری گزارش شده است. (۲-۵ و ۲) و بهمین علت سوهار و همکارانش یک معیار تشخیص این بیماری را ساکن بودن بیماران در حوالی دریای مدیترانه ذکر کرده‌اند. وجه تسمیه بیماری هم به تب مدیترانه‌ای

و قرمز شدن مفاصل بوده و از چند ساعت تا دو یا سه روز طول بکشد. مفاصل میچ پا، زانوها و میچ 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 یک هفته تا شش ماه و بیشتر طول بکشد.

سینویت ممکن است بندرت بصورت تنها نشانه بیماری در بیماران باقی بماند. علائم ورم مفاصل در همه بیماران بعد از مدتی بکلی از بین میرود و هیچگونه تنبیری باقی نمی‌گذارد. معمولاً در هر حمله یک مفصل دچار التهاب میشود ولی گاهی ممکن است درد بطور مهاجر، مفاصل متعددی را دربرگیرد.

یکی از تظاهرات جالب و ویژه تب مدیترانه فامیلی حملات مکرر سرخ باد مانند پوست (Erysipelas – Like Erythema) است که بصورت نواحی قرمز با حدود مشخص در اندامهای تحتانی زیر زانوها ظاهر میشود. وسعت این نواحی بین 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 و ممکن است بطور منفرد با تب و یا در واقع بروز دردهای مفاصل ظاهر شود.

با وجودیکه در تسمیه بیماری کلمه دوره‌ای بکار برده میشود، معذاً بروز حملات بهیچ وجه دارای ریتم خاصی از نظر زمان و شدت نشانه‌ها نمی‌باشد. معمولاً در هر بیمار بخصوص حملات بطور نامنظم ظاهر میشوند.

از علائم دیگری که بندرت در این بیماران دیده شده است، پریکاردیت، پیدایش خون در ادرار و پورپورای هنوخ شون-لاین را میتوان نام برد.

چنانکه می‌بینیم بیماران ما نیز از نظر جنس، سن و سال و شروع حملات و نوع درگیری سروزی با آنچه در مراجع فوق آمده است، مشابهت تام دارند. تب در همه بیماران و درد شکم و مفاصل در بسیاری از آنها وجود داشته است. در یک مورد هماتوری میکروسکوپی در حین یک حمله حاد دیده شده است. نکته بسیار مهم در بیماران ما متعلق نبودن آنها به نژاد یهودی، ارمنی و یا عرب و عدم وجود آمیلوئیدوز در آنها است.

از نظر پیدایش آمیلوئیدوز، سوهار و همکارانش این عارضه را در بیش از ۲۵٪ از بیماران گزارش کرده‌اند (۱). در این بیماران علت مرگ، نارسائی کلیوی ناشی از آمیلوئیدوز کلیه‌ها بوده است. و این محققین تصریح کرده‌اند که با پیگیری کافی، در همه بیماران نشان آمیلوئیدوز وجود دارد. حتی این محققین قائل بوجود دو نوع فنوتیپ در این بیماری شده‌اند که در فنوتیپ اول

فامیلی از اینجاست ناشی شده است. شیوع حملات در بیماران مختلف متفاوت و بین یک تا ۵۲ بار در سال متغیر بوده است. در هر بیمار شدت و تعداد حملات در سالهای مختلف تغییر نمیکرده و بندرت در سنین بالا حملات بکلی قطع میشده است.

در میان نشانه‌های بیماری تب در همه بیماران وجود داشته است. درجه حرارت بدن معمولاً بین ۳۸ تا ۳۹ درجه بوده و گاهی به ۴۰ درجه نیز میرسیده است. در حدود یک سوم از بیماران مبتلا به لرز بوده‌اند. بندرت تب‌های مداوم و طولانی، 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 بیش از ۵۰٪ آنها اولین تظاهر سروزیت را در بیمار نشان میدهد. درد ناگهان در شکم ظاهر میشود و ممکن است در همه نواحی شکم و یا در بعضی قسمتهای آن متمرکز باشد، از نظر بالینی نشانه‌های پریتونیت حاد: اتساع شکم، دردهای واکنشی (Rebound Tenderness)، سفتی جدار شکم و کم شدن صدای روده ممکن است وجود داشته باشد و عکس ساده شکم نشانه‌های انسداد روده‌ها را نشان دهد. معمولاً شدت این حملات ظرف ۶ تا ۱۲ ساعت کمتر میشود و پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت درد و تب از بین میروند. طبیعتاً شدت حملات در همه بیماران یکسان نیست و درد شکم ممکن است بیش از دوتاسه روز طول بکشد. بدلیل تشابه منظره بالینی با عارضه حاد شکم بیش از ۵۰٪ این بیماران تحت عمل جراحی تجسسی قرار گرفته‌اند و اعمال برداشتن آپاندیس، کیسه صفرا و غیره در آنها انجام شده است. ولی حملات درد و تب پس از این اعمال به سیر خود ادامه میدهند. در ضمن باز کردن تجسسی شکم، تنها نکته‌ای که ممکن است بنظر جراح برسد وجود چسبندگی‌های صفاقی است که بندرت باعث انسداد روده و مرگ بیمار شده است.

حملات درد قفسه سینه ممکن است در سینه باقی بماند ولی غالباً دردهای شکم یا مفاصل را بدنبال دارد. از نظر بالینی این حملات، مشابه یک ورم حاد پرده جنب (پلوریت حاد) میباشد. حرکات تنفسی سبب تشدید درد میشود.

پریتونیت سینه ممکن است مقدار کمی مایع در فضاها را نشان دهد. این حملات نیز مانند حملات پریتونیت ناگهان ظاهر میشوند و پس از مدتی کاملاً از بین میروند و علائمی باقی نمیگذارند. این حملات در ۴۰ تا ۹۰ درصد از بیماران ممکن است دیده شود.

حملات سینویت حاد بعد از حملات پریتونیت حاد، شایع‌ترین نوع درد در این بیماران است. این دردها ممکن است بی‌تورم

معنی‌دار بوده است.

Goldstein و همکارانش (۱۲) نیز در مطالعه ۱۰ بیمار با روش ذکر شده، و ۰/۶ میلی گرم کول‌شی‌سین سه بار در روز تأثیر قطعی کول‌شی‌سین در پیش‌گیری از بروز حملات بیماری را باثبات رسانیدند. در شش مورد بیماری که در این گزارش شرح داده شده‌اند، تأثیر مفید و موثر کول‌شی‌سین مورد تأیید قرار گرفت. گرچه روش درمان در این بیماران بطریق Double - Blind است ولی همه این بیماران از حملات مکرر تب و درد، قبل از درمان با کولشی‌سین رنج می‌برده‌اند و در هیچ‌کدام، درمان با داروهای دیگر با چنین دوره طولانی آرامش بیماری همراه نبوده است. بیشتر بیماران مقدار کولشی‌سین را بتدریج تقلیل دادند و با ۰/۵ میلی گرم در روز از بهبود فاحشی برخوردار می‌باشند. هیچ گونه اثر جانبی مهم جز اسهال مختصر در آنها تاکنون دیده نشده است. با تشخیص بیماری و مصرف کولشی‌سین، این بیماران از انجام آزمایش و رادیوگرافی‌های متعدد معاف شده‌اند و از آن مهمتر از باز کردن غیر ضرور تجسی شکم و برداشتن آپاندیس، کیسه صفرا و سایر احشاء اجتناب شده است. بنابراین تب مدیترانه‌ای فامیلی یا پولی‌سروزیت دوره‌ای، بیماری است که می‌تواند در ایران حتی افراد غیر یهودی و غیر ارمنی را گرفتار کند و باید در تشخیص افتراقی بیمارانی که دچار حملات مکرر تب و سروزیت میشوند در نظر گرفته شود. تشخیص بیماری فقط جنبه بالینی دارد و آزمایش‌های مختلف و پرتونگاری‌های متعدد کمکی به تشخیص نخواهد کرد. تنها بالا بودن سرعت رسوب گلبول قرمز و مقدار فیبرینوژن خون ولو کوسیتوز که داده‌های غیر ویژه هستند ممکن است در حین حملات وجود داشته باشد.

درمان اختصاصی پیشگیرانه با کولشی‌سین ۰/۵ میلی گرم روزی یک تا سه بار میباشد که در بیش از ۸۰٪ موارد به تخفیف فاحش و یا قطع کلی حملات تب و درد در این بیماری منجر شده است. حتی گزارش‌هایی در مورد بهبود آمیلوئیدوز در بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی که با کولشی‌سین درمان شده‌اند، منتشر گردیده است.

آمیلوئیدوز متعاقب حملات مکرر تب و درد ظاهر میشود و در فنوتیپ دوم آمیلوئیدوز بی‌حملات تب و درد قبلی بوجود می‌آید. ولی این نکته مورد اختلاف محققین دیگر میباشد. از جمله شواب و پترز (۲) در پی‌گیری صد بیمار ارمنی در کالیفرنیا که بطور مرتب از نظر وجود آمیلوئیدوز بررسی شده‌اند، حتی یک مورد آن بر خورد نکرده‌اند. ریمان و همکارانش (۴) در مطالعه ۷۲ بیمار که ۴۹ تن ارمنی و ۲۳ تن عرب بوده‌اند نیز آمیلوئیدوز نیافته‌اند. سیگال در ۵۰ تن بیمار که ۷ تن ارمنی بوده‌اند، فقط یک مورد آمیلوئیدوز داشته است. بنابراین میتوان نتیجه گرفت که پیدایش آمیلوئیدوز شاید مخصوص یهودیان و بخصوص یهودیان غیر آشکنازی* مبتلا به این بیماری در اسرائیل باشد و گرچه آمیلوئیدوز در غیر یهودیان از قبیل ارمنی و اعراب دیده شده، ولی بدلائل نامعلوم بیشتر عارض یهودیان میشود.

درمان این بیماری تا چند سال قبل مبهم و مشکل بود. قبل از سال ۱۹۷۲ که درمان پیشگیرانه این بیماری با کولشی‌سین توسط گولد فینگر پیشنهاد شد (۸) این بیماری با رژیم غذایی کم چربی و داروهای مختلف از قبیل مسکن‌های درد و اعصاب، کلروکین، کورتیکو-ستروئیدها و غیره درمان میشده است. این درمان با نتایج رضایت بخشی همراه نبوده و تنها، رژیم غذایی کم چربی (۲۰ گرم چربی در روز) با موفقیت نسبی در بعضی موارد همراه بوده است. در سال ۱۹۷۲ که درمان پیشگیرانه با کولشی‌سین مورد استفاده قرار گرفت، مطالعات مختلف موفقیت این روش درمان را در جلوگیری از بروز و تخفیف شدت این حملات باثبات رسانید (۱۲-۱۸). Dinarello و همکارانش (۱۱) در مطالعه یازده بیمار بطریق Double Blind با کولشی‌سین و ماده بی‌اثر (placebo) ثابت کردند که ۰/۵ میلی گرم این دارو روزی دو بار بطور قطعی در پیش‌گیری حملات در این بیماران مؤثر بوده است. زمر (Zemer) و همکارانش (۱۰) نیز در مطالعه ۲۲ بیمار با همان روش ثابت کردند که این بیماران در مدتی که تحت درمان با کولشی‌سین بوده‌اند، دچار حملات کمتر و خفیف‌تری بوده‌اند و این اختلاف نسبت به دوره‌ای که بیماران پلاسبو مصرف میکردند از نظر آماری

* مقصود از آشکنازی یهودیان غیر اروپائی 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 Siblings. 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 Therapy 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.