

کم خونی مادرزادی از نوع Blackfan-Diamond (گزارش دو مورد)

مجله نظام پزشکی

سال پنجم ، شماره ۲ ، صفحه ۱۱۰ ، ۱۳۵۳

دکتر قدسی دانشیده * محمدحسین مرندیان *

علاوه آزمایشگاهی: هموگلوبین ۵ گرم٪، هماتوکریت ۱۸٪، گلبول سفید ۸۶۰۰ در میلی متر مکعب، باتونه ۶٪، سکماقته ۴۴٪، لنفوسيت ۴۸٪، لنفوسيت آتنی بیک ۲٪، رتیکولوسیت لام خون سطحی: پلاکتها مختصر افزایش یافته بودند، دو دسته گلبول قرمز دیده شد (بعثت ترانسفوزیون قبلی) که یکدسته هپتوکرمی و آنیزسیتوز متواتر و دسته دیگر نرم موکرومی را نشان میداد. بیلیروبین توال ۵۰ میلی گرم٪، بیلیروبین مستقیم ۲ میلیگرم درصد، فتال هموگلوبین ۲٪، آزمایش ادرار و مدفوع طبیعی بود. رادیوگرافی قفسه صدری طبیعی بود.

پو نکسیون مغز استخوان: (شکل ۱) سلولاریته طبیعی بود. مگاکاریوسیت‌ها مختصر افزایش یافته بودند. تمام مراحل سری میلوئید بطور طبیعی دیده میشد. آهن ذخیره بشدت افزایش یافته بود. لنفوسيت‌ها افزایش را نشان میدادند که با سن بیمار مطابقت داشت. سری اریتروئید دیده نشد. تکرار پو نکسیون مغز استخوان نتایجی شبیه به مغز استخوان قبلی نشان داد با این تفاوت که مقدار خیلی کم سری اریتروئید در مرحله پروواریت و بلاست دیده میشد.

سیر بیماری: درمان با پردنیزون ۲ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن در روز شروع شد که بزودی علائم کوشینگوئید و هیرسوتیسم ظاهر گردید، بهمین جهت مقدار دارو به نصف تقسیل داده شد. بیمار احتیاج به ترانسفوزیون داشت، تا تدریجاً هموگلوبین به ۱۲/۵ گرم٪ و رتیکولوسیت به ۱۶٪ افزایش یافت. در این مدت مقدار پردنیزون را کاهش داده و ۱۵ ماه پس از شروع، درمان بکار قطع گردید. تکرار پو نکسیون مغز استخوان در این تاریخ (شکل شماره ۲) انجام گرفت که سری میلوئید و مگاکار-

کاهش گلبولهای قرمز بدون اختلال سایر عناصر خون (Pure red cell aplasia) یکی از نادری است (۱، ۲)، که به اسامی erythroblastic hypoplasia erythroblastopenia و red cell agenesis erythroid hypoplasia است (۳).

این بیماری به اشکال بالینی حاد و مزمن، مادرزادی و اکتسابی تظاهر می‌کند (۴-۵).

Congenital red cell aplastic anemia Congenital، Blackfan - Diamond syndrome و erythropoiesis imperfecta و erythroblastopenia شناخته شده است (۶). هدف انتشار این مقاله گزارش دو مورد کم خونی مادرزادی گلبول قرمز (Blackfan-Diamond syndrome) میباشد که یکی از آنها بهبود کامل یافته است.

شرح حال بیماران:

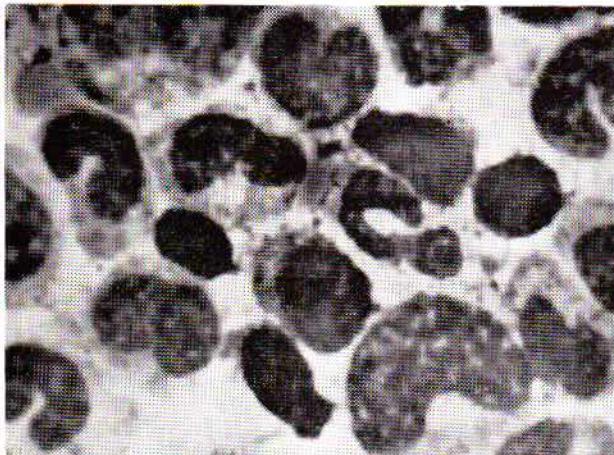
بیمار اول - لـ-الف، دختری است ۱۱ ماهه که در تاریخ ۱۱/۰۷/۵۲ بعلت کم خونی در بخش کودکان دانشکده پزشکی پهلوی بستری گردید. بیمار از سن ۱۵ روزگی مرتبأ هر ۱۵ روز یکبار ترانسفوزیون شده است. پدر و مادر نسبت فامیلی خیلی دوری باهم دارند.

معاینه فیزیکی: وزن ۱۰ کیلو گرم، قد ۰/۷ سانتیمتر، دور سر ۴۵ سانتیمتر، حرارت ۳۷/۳ درجه سانتیگراد، نبض ۱۶۰ در دقیقه، تنفس ۲۲ در دقیقه. کودک بسیار رنگ پریده بود. معاینه گوش و حلق و بینی نکته مرضی را نشان نمیداد. قلب و ریه طبیعی بود. در معاینه شکم کبد و طحال حس نشد.

* دانشکده پزشکی پهلوی، دانشگاه تهران.

** دانشکده پزشکی، دانشگاه ملی ایران.

باقته ۲٪، سگمانته ۳٪، اوزینوفیل، ۲٪، منوسیت ۲٪، لنفوسیت ۵٪، پلاکت ۲۸۰۰۰ میلیمتر مکعب - گلوبولهای قرمز نر موکروم بودند. آزمون مانتو منفی بود. بیلر و بین تو تال ۳/۰ میلی گرم درصد، بیلر و بین مستقیم ۰/۲ میلی گرم درصد. آزمون کومیس و آزمایش ادرار و مدفوع منفی بود. رادیو گرافی قلب و ریه و جمجمه طبیعی بودند.



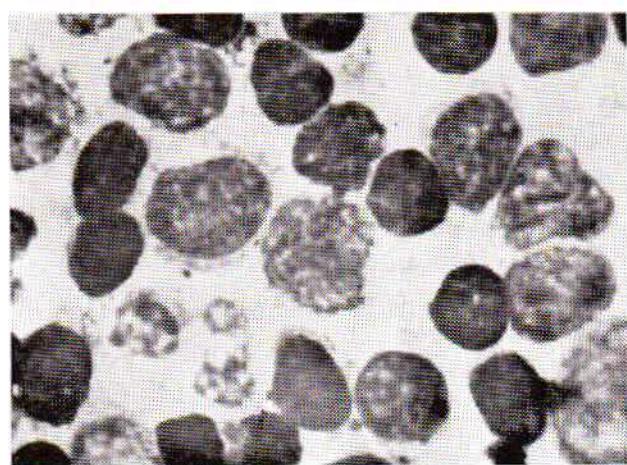
شکل شماره ۳- مغز استخوان بیمار اول قبل از درمان (درشت نمایی ۱۰۰).

پونکسیون مغز استخوان (شکل شماره ۳): سلولاریته طبیعی بود. مگاکاریوسیت‌ها مختصری افزایش بافته بودند. تمام مراحل سری میلوئید بطورطبیعی دیده میشد. سری اریتروئید بشدت کاهش بافته و تعداد خیلی کم آن در مراحل پرواریتروblast دیده میشدند. لنفوسیتها طبیعی بودند. درمان با پردنیزون ۱۰ میلی گرم در روز شروع گردید و یک هفته بعد پس از سه ترانسفوزیون که همو گلوبین به ۹/۲ گرم درصد رسیده بود بیمار مرخص گردید. متاسفانه بیمار جهت پی گیری به درمانگاه مراجعت نکرد.

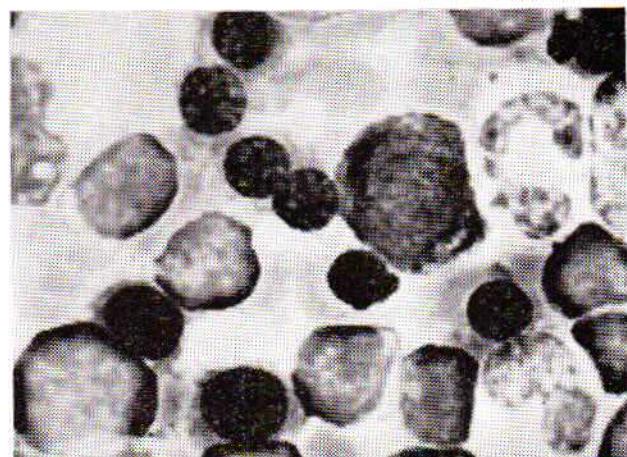
بحث:

آپلازی خالص گلوبولهای قرمز بیماری است که با کاهش قابل ملاحظه اریتروblastهای مغز استخوان مشخص میشود. گرانولوپوئز و مگاکاریوسیتوپوئز معمولاً طبیعی است. نوع حاد این بیماری معمولاً در جریان کم خونی همولیتیک مخصوصاً اسفلوستیزوگاهی بدون علت واضحی تظاهر میکند و خود بخود نیز بهبود پیدامیکند (۳). آپلازی حاد در دنباله مصرف بعضی از داروها مثل دیلاتین (Diphenyl hydantoin) که باعث کاهش سنتز DNA میشود (۱، ۸، ۷، ۳)، اسیدفو لیک و بعضی عفونتها ویرال نیز گزارش شده است (۳).

نوع مادرزادی این بیماری (Blackfan-Diamond syndrome) تاکنون ۹۲ مورد گزارش شده است (۲) که بصورت صفت غیروابسته



شکل شماره ۱- مغز استخوان بیمار اول قبل از درمان (درشت نمایی ۱۰۰).



شکل شماره ۲- مغز استخوان بیمار اول پس از درمان (درشت نمایی ۱۰۰).

یوسیت‌ها طبیعی بودند و سری اریتروئید بمقدار طبیعی در مراحل مختلف دیده میشد. کودک مرتباً تحت معاینه و آزمایش است و تاریخ این گزارش از نظر بالینی و آزمایشگاهی در حال بهبود کامل میباشد.

بیمار دوم - ن-ص، پسری است ۱۱ ماهه که بعلت کم خونی در تاریخ ۱۵/۸/۵۲ در بخش کودکان دانشکده پزشکی پهلوی بستری گردید. کم خونی کودک از سن ۶ ماهگی شروع گردید و از آن تاریخ مرتباً ترانسفوزیون شده است.

معاینه فیزیکی: وزن ۷۳۰۰ گرم، قد ۷۴ سانتیمتر، دورسر ۴۵ سانتیمتر، حرارت ۳۶/۸ درجه سانتیگراد، نبض ۱۰۰ در دقیقه، تنفس ۲۳ در دقیقه. کودک بسیار کم خون بمنظور میرسید. گوش و حلق و بینی طبیعی بود. قلب و ریه طبیعی بود.

شکم طبیعی، کبد و طحال حسن شد. اندام‌ها طبیعی بودند. علائم آزمایشگاهی: همو گلوبین ۲/۶ گرم٪، هماتوکریت ۹٪، رتیکولوسیت ۳٪، گلوبولهای سفید ۸۸۰۰ در میلیمتر مکعب،

است. قضاوت نقش درمان در بهبود این بیماری مشکل است چون دیاموند (Diamond) بهبود خود بخودی را در نوع مادرزادی گزارش کرده است (۲۳). در نوع ثانوی وجود پادتن در پلاسمای مجوذ مصرف داروهای مهارکننده ایمنی (Immunosuppressive) مثل پورینثول (Purinethol)، سیتوکسان (Cytoxan)، آزاتیوپرین (Azathioprine) و گاما گلوبولین اسپی (Horse antihuman lymphocytic immuno-globulin) میباشد (۲۴، ۱۶، ۷). در موارد نادری برداشتن تیموس (۷) و طحال (۴) مفید واقع میشود. مطالعات ایمنی در نوع مادرزادی بندرت انجام گرفته است و تا زمانی که مکانیسم ایمنی شبیه به نوع ثانوی در نوع مادرزادی به اثبات نرسیده است تجویز داروهای مهارکننده ایمنی (Immunosuppressive) را در این نوع صلاح نمیداند (۲۰، ۴).

خلاصه :

دو مورد کم خونی مادرزادی گلوبولهای قرمز (Pure red cell aplasia) Blackfan – Diamond syndrome aplasia که در بخش کودکان در دوسال اخیر بستری شده بودند معرفی شد. سن هر دو کودک موقع بستری شدن ۱۱ ماهه و هیچکدام سابقه خانوادگی و یا ناهنجاریهای عضوی نداشتند. یکی از آنها پس از درمان با کورتیکو استروئید بهبود پیدا کرده است.

شیر خواری که با کم خونی شدید بدون اختلال پلاکت و گلوبولهای سفید مراجعت نماید آپلازی مادرزادی گلوبولهای قرمز یکی از تشخیص‌های بالینی میباشد. کاهش شدید ریتیکولوسیت در خون محيطی و کاهش شدید سری اریتروئید در مطالعه مغز استخوان این تشخیص بالینی را تأیید میکند.

REFERENCES :

- 1- Krantz S.B. and Kao V. Studies on red cell aplasia. II. report of second patient with an antibody to erythroblast nuclei and a remission after immunosuppressive therapy. Blood 34: 1-13, 1969.
- 2- Eliachar E., Maret C., Lemonnier A., Glacomine T., Tassy R., Beust M. and Gravia J. Anemie de Blackfan-Diamond, une etude familiale du metabolisme du tryptophane. Annals. de Ped. 13:165-168, 1966.
- 3- Erslev A.J. Pure red cell aplasia. In Hematology edited by Williams W.J., Beutler E., Erslev A.J. and Rundles R.W. 1972, McGraw-Hill book company. P. 227.
- 4- Krantz S.B. Pure red cell aplasia. N. Engl. J. Med. 291:345-350, 1974.
- 5- Wintrobe M.M. and Bithell T. C. Bone marrow failure In Principles of Internal Medicine, edited by Harrison T. R., Wintrobe M.M. Thron G.W.G. Adams R.D., Braunwald E., Isselbracher K.J. and Petersdorf R.G., 1974, 6th edition., McGraw_Hill Book Company N.Y.P. 1627.
- 6- Nelson W.E., Vaughn V. B. and McKay R. J. Text book of Pediatrics, 9th edition, 1969. Saunders Company, Philadelphia P. 1044.

به جنس غالب (Autosomal dominant) منتقل میشود (۹، ۲). این نوع ممکن است با هنجاریهای عضوی نیز همراه باشد (۳، ۱۱). در بیمارانی که در این گزارش معرفی شدند ناهنجاریهای عضوی وجود نداشته است. چون بهبود خود بخود یا با تجویز کورتیکو استروئیدها در این نوع مشاهده شده است. بنظر میرسد که بافت اریتروئید قادر به فعالیت میباشد ولی یا بعلت فقدان مواد متابولیکی لازم ویامهار شدن اولیه آن فعالیت نمیکند (۳). اختلال تیموس (Thymoma) واکثر ادرنوزدیزر گسالان مخصوصاً در زنان بعد از سن ۵۰ سالگی گزارش شده است (۱۵-۱۲). این نوع بیماران پادتی (آنتی کر) در پلاسمادارند که از سنتز گلوبولهای قرمز جلوگیری میکند (۱۸-۱۶). این پادتن در G IgG گلوبولین واقع شده (۷، ۱۶) و تابع مکمل است (Complement dependent) (۱۹). همراه بودن آپلازی خالص گلوبول قرمز با لوپوس اریتماتو، میاستنی گراو (Myasthenia gravis) و تومور تیموس، مبداء ایمنی این بیماری را تأیید میکند (۲۰-۲۲). نوع مادرزادی آپلازی گلوبول قرمز بین سینین ۲ هفتگی تا دو سالگی تظاهر میکند (۳) ولی شیوع آن بیشتر در سن ۱۲ تا ۱۵ ماهگی است (۱۲).

برای درمان نوع مادرزادی از کورتیکو استروئیدها استفاده میشود و هرچه درمان دیرتر شروع شود تأثیر آن کمتر خواهد بود (۶). در مواردی که بیماری باین دارو جواب ندهد آندروژن را به درمان اضافه میکنند (۲۳، ۷). یکی از دو بیماری که در این گزارش معرفی شد پس از درمان با کورتیکو استروئید بهبود کامل پیدا کرد که این بهبود پس از قطع درمان به مدت ۸ ماه ادامه داشته

- 7- Krantz S.B., Pure red cell aplasia. *Brit. J. Hemat.* 25:1-6, 1973.
- 8- Jeong Y.G., Yung Y. and Riva G. Pure red cell aplasia and diphenylhydantoin. *J.A.M.A.* 229:314-315, 1974.
- 9- Hunter R.E. and Hakanie N. The occurrence of congenital hypoplastic anemia in half brothers. *J. Ped.* 81:346-348, 1972.
- 10- Hamilton P.J., Dawson A.A. and Galloway W.H. Congenital erythroid hypoplastic anemia in mother and daughter. *Arch. Dis. Child.* 49:71-73, 1974.
- 11- Ravaille C., Ravaille-Mauer M.L. Deux cas de la maladie de Blackfan-Diamond dans la même famille avec bifidite du pouce et résultat favorable du traitement hormonal chez l'ainé. *Pédiatrie* 20:51-62, 1965.
- 12- Harris J.W. and Kellermeyer R.W. *The red cell*. Revised edition 1970, Harvard University Press Cambridge, Massachusetts, P. 717.
- 13- Ellmass L. Thymoma and pure red cell aplasia. *N. Engl. J. Med.* 288: 729-733, 1973.
- 14- Krantz S. Thymoma and red cell aplasia *N. Engl. J. Med.* 288: 1185-1186, 1973.
- 15- Krantz B.S. Studies on red cell aplasia. *Blood* 34: 1-12, 1969.
- 16- Krantz S.B. Studies on red cell aplasia. III Treatment with horse antihuman thymocyte gamma globulin. *Blood* 39: 347-360, 1972.
- 17- Krantz S.B., Moore W.H. and Zaentz S.D. Studies on red cell aplasia. Presence of erythroblast cytotoxicity in gamma globulin fraction of plasma. *J. Clin. Invest.* 52:324-336, 1973.
- 18- Safder S.H., Krantz S.B. and Brown E.B. Successful immunosuppressive treatment of erythroid aplasia appearing after thymectomy. *Brit. J. Hemat.* 19:435-443, 1970.
- 19- Zaentz S.D. and Krantz S.B. Studies on pure red cell aplasia. Development of two stage erythroblast cytotoxicity method and role of complement. *J. Lab. Clin. Med.* 82: 31-43, 1973.
- 20- Mackechenie H.L.N. Squires A.H., Plastts M. and Pruzanski W. Thymoma, myasthenia gravis, erythroblastopenia and systemic lupus erythematosis in one patient. *Can. Med. Assoc. J.* 109:733-738, 1973.
- 21- Chollet P., Cavaroc M. Delagnillaunie J. Yermia J.C. and Rey M. Erythroblastopenie et lupus érythémateux disseminé. *Nouv. Press. Med.* 3:32, 1974.
- 22- Cassileth P.P. and Myer A.R. Erythroid aplasia in systemic lupus erythematosis. *Amer. J. Med.* 55: 706-710, 1973.
- 23- Wintrobe M.M. *Clinical Hematology*. 7th edition 1974, Lea and Febiger. Philadelphia. P. 1769.
- 24- Botteger L.E. and Pauzing A. Pure red cell anemia: immunosuppressive treatment. *Ann. Int. Med.* 76: 593-597, 1972.