

سندروم مارکیافاوامیشلی یا هموگلبینوری حمله‌ای شبانه

مجله نظام پزشکی
سال نهم، شماره

دکتر ہوشنگ شفیعی *

طبعی، معاینه رکنوم طبیعی، نمای ادرار جمع اوری شده در صبح
قرمز تیره رنگ بود. مدتیکه بیمار در بیمارستان بستری بود، تب
نداشت، فشار خون ۱۱۰-۷۰، تعداد نیض ۸۸ و تنفس ۲۴ بود.

نتیجه بررسی پاراکلینیک بیمار بشرح زیر است:
 تعداد گلبولهای سفید ۴۰۰۰ در میلی متر مکعب، سگمانته
 %۶۰، ائزوپیوفیل بار اول %۲، مسنوسیت %۳، لیزوفوستیت %۳۵
 ور تیکولو سیت بار آزمایش های بعدی بین ۸-۲۵ درصد نوسان داشت. تعداد گلبولهای قرمز ۱۱۳۲۰۰۰ هموگلوبین ۳/۵ گرم درصد، هماتوکریت ۱۱ گرم درصد (در طول
 بستری شدن چندین بار آزمایش شد. هموگلوبین و هماتوکریت
 اندازه گیری شده در صبح کاهش پیشتری نشان میدارد)، گلبولهای
 قرمزنمای هیبوکرم داشت. تعداد پلاکتها ۸۶۰۰ در میلی متر
 مکعب، آزمون مانتمونفی از نظر مقاومت گلبولی همولیز در محلول
 نمکی از ۵/۵ در هزار شروع و در محلول ۴ در هزار کامل شده
 است. قند ۱۲۰ میلی گرم درصد، اوره ۲۸ میلی گرم درصد،
 کر آتنین ۱/۵ میلی گرم درصد، SGOT ۱۵ واحد بین المللی در
 لیتر، SGPT ۵ واحد بین المللی در لیتر، LDH ۴۵ واحد
 بین المللی در لیتر، فسفاتاز قلیائی ۲۴ واحد بین المللی در لیتر،
 بیلیروبین تام ۲/۸ میلی گرم درصد، نوع مستقیم ۰/۴ میلی گرم و
 نوع غیر مستقیم ۴/۲ میلی گرم درصد، آزمایش
 تیمول مساوی ۲ واحد مساوی لیکان-

فعالیت پروتومین صدر رصد، زمان بیمار ۱۱ ثانیه، زمان شاهد ۱۱ ثانیه، زمان سیلان و انعقاد طبیعی، رایست و ویدال منفی، آزمایش کومبس مستقیم و غیرمستقیم منفی، آهن سرم ۶۰ میکرو گرم در رصد، GePD طبیعی، آزمون (Test) گایاک منفی و آزمون هم (Ham,s Test) و آزمون انحلال در اثر سوکروز (Sucrose lysis test) در آزمایشگاه این بیمارستان و آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی در هر دونوبت مثبت بوده است.

آزمایش ادرار: رنگ ادرار تیره با واکنش اسیدی وزن مخصوص ۱۰۱۵ فاقد پرتوئین قند و استن بود، هموگلوبین++ بیلریوین++ اوروبیلینوژن+++ از نظر هموسیدوری ثابت. مقدار کم سیلندر از نوع گرانولوبدون هماسی، کشت ادرار منفی بود.

مقدمه:

معرفی بیمار: بیمار ع- اتاتاری، مردیست ۲۳ ساله، اهل نیشابور، شغل کارگر کارخانه آجر فشاری.

علت مراجعه- صعف، حستی، سسی و ریسین سن درز
تاریخچه بیماری:

بیماری از یک سال قبل با خستگی و ضعف شروع شده که هم‌زمان با آن بمدت ۵ ماه تپ میکرده که از نظر ساعت و میزان متغیر بوده و در طی این مدت گاه‌گاهی دچار درد‌های پراکنده شکمی میشده که با خوردن غذا یا گرسنگی در ارتباط نبوده و همراه این درد، ضعف و خستگی بیمار شدیدتر و ادرار تیره‌تر میشده، در این مدت دوبار بیمار تزریق خون شده است. بیمار ازدواج کرده که دارای دوفقرن زند سالم است. ابتلاء به بیماریهای دوران کودکی را به یاد نداشته، بمدت ۵ سال روزانه یک یا کمتر سیگار دود میکرده است. سابقه مصرف داروی خاصی را نداشته و از نظر خانوادگی نکته قابل ذکری بچشم نخورد.

معاینه فیزیکی:
بیمار کم خون و رنگ پریده، از نظر رشد جسمی و عقلی در حد طبیعی بود و به سُؤلات خوب پاسخ میداد. در معاینه صورت رنگ پریده و صلبیه ها زرد رنگ بود. ته چشم و میدان بینائی طبیعی، ریه ها طبیعی بود. در سمع قلب سوافل سیستولیک درجه ۳ شنیده شد. شکم در لمس نرم و بدون حساسیت و بر جستگی بود. ناحیه اپی گاستر با فشار در دنارک بود. کبد و طحال لمس نشد. ضایعات پوستی از قبیل اکیموز، پنتشی (بنورات جلدی) دیده نشد، ادنوباتی محیطی لمس نشد. دستگاه ادراری تناسلی نکته مثبتی نداشت، اندامها از نظر حس و حرکت طبیعی و اعصاب جمجمه و محیطی طبیعی بود. رفلکسها

طرز ایجاد بیماری (پاتوژنر بیماری):

این بیماری در اثر انحلال گویچه‌های سرخ پدید می‌آید بدین ترتیب که گویچه‌های سرخ این بیماران معیوب و جدار آنها بعلی که هنوز شناخته نشده است، دچار ضایعه پایداری می‌باشد و عواملی مثل منزیروم و پروپریدین و ترکیباتی شبیه کمپلمان که در سرم طبیعی وجود دارد، باعث انحلال گویچه‌های سرخ بیماران می‌شود (۱۰) عده‌ای را عقیده بر این است که این گویچه‌های معیوب بعلت ترکیب با کمپلمان فرعی C3a به همولیز حساس می‌شوند و این عمل بدون دخالت قبلى پادتن (آنٹی کور) و با ترکیب متواال آنها با C1-C4-C2 که معمولاً در همولیزهای اتوایمون اتفاق می‌افتد، صورت می‌گیرد. تفاوت بین گویچه‌های قرمز طبیعی و گویچه‌های قرمز بیماران مبتلا به این بیماری در تعداد و قابلیت اتصال نقاط گیرنده غشائی آنها که برای C3a اختصاص یافته است می‌باشد، سلوهای بیماران را با توجه به حساسیت آنها نسبت به کمپلمان به سه دسته تقسیم می‌کنند: یکی PNH1 که شبیه به سلوهای شخص طبیعی است. دیگری PNH2 این سلوهای ۵-۳ مرتبه نسبت به سلوهای طبیعی به همولیز حساس هستند و بالاخره PNH3 که سلوهای ۵ تا ۲۵ مرتبه نسبت به گویچه‌های سرخ طبیعی خاصیت همولیزشدن دارند. ممکن است در بیمار هر سه نوع سلول دیده شود (۱۱). در میکروسکپ الکترونی در گلوبولهای قرمز شخص مبتلا به PNH دانمهای خشن غیرطبیعی و فرورفتگیهای بزرگ سطحی دیده می‌شود که مربوط به افزایش حساسیت به همولیز است. ناگفته نماند که گرانولوسیتها و پلاکتتها هم در این بیماری به کمپلمان حساس می‌شوند ولی لنفوسیتها نه. پادتن (آنٹی کور) برای انحلال گلوبول لازم نیست. برخلاف اکثر بیماریهای همولیتیک ناشی از عیوب خود گلوبول قرمز ظاهر PNH بیشتر اکتسابی است و نه ارثی یا مادرزادی.

تشخیص:

ممکن است برای سالها PNH تشخیص داده نشود. تظاهرات کلاسیک و هموگلبینوری واضح آن بطور مستناوب دیده شود و تشخیص آن با سؤوالات مکرر از بیمار میسر گردد. در عده‌ای از بیماران یک روند همولیز مزمن بدون هموگلبینوری دیده می‌شود. بنابر این اساس تشخیص روی کمخونی (آنٹی) همولیتیک مزمن مقاوم به درمان با علت نامشخص استوار می‌گردد. هموسیدرینوری ممکن است در تمام موارد همولیز داخل عروقی دیده شود مثل هموگلبینوری حمله‌ای در سرما، همولیز ضربه‌ای، واکنش خونی، همولیز ناشی از لیزین سم مار و باکتری امسی ناشی از C Welchii و سوختگیهای حاد وسیع (۹)، بطور کلی بیماری که دچار کمخونی همولیتیک مزمن مبایش مثبت بودن آزمون هم و تست انحلال در برابر سوکروز، کاهش فسفاتاز قلیائی، لکوسیتها و کاهش کولین استراز گلوبولهای قرمز نشانه وجود PNH است. در بعضی موارد تست‌های PNH منفی هستند. تشخیص بظاهر کمخونی اپلاستیک مسلم است تا ماهها یا سالها بعد آزمون‌های مثبت PNH آشکار شوند.

درمان:

ترزیق خون برای بیماران بخاطر بالا بردن سطح هموگلوبین خون نیست بلکه برای متوقف کردن تولید گلوبولهای قرمز جوان در خون در حین حمله مفید است. ترزیق خون ممکن است بدلاً ایل ناشاخته و قوی ترمبوز بعد از عمل را کم کند و بطور کلی در مواردی چون ضربه، عفونت، ترمبوز، زخم‌های ساق پا، ترانسفوزیون ضرورت پیدا کند. ولی از آنجاییکه خون کامل باعث

دربرزل مغز استخوان ذخیره آهن کم، سلولاً ریته و مگاکاربیوسیت‌ها طبیعی بود. هیپریلازی مغز استخوان نیز گزارش شده است.

رادیولوژی: در پرتونگاری قلب و ریه‌ها - پیلوگرافی وریدی و ساده شکم طبیعی، الکتروکاردیوگرافی طبیعی بود.

بیمار مورد بحث پس از انجام آزمایش‌های بالینی و آزمایشگاهی و تأیید تشخیص هموگلبینوری حمله‌ای شبانه با دستورات داروئی (ترکیبات اندروژن) با حالت عمومی نسبتاً خوب مرخص گردید. در طول بستری بودن بجزء تزیق ۲ واحد گلبول شسته بعلت کمخونی شدید داروی دیگری دریافت نداشته است. بحث:

بیماری نادری است که بیشتر در اشخاص جوان دیده می‌شود ولی در یونهای پنج سال و افراد بالاتر از ۷۵ سال گزارش شده است. از مشخصات آن کمخونی همولیتیک و هموگلبینی است که در خواب شدید شده در نتیجه بعد از خواب هموگلبینی بیشتر دیده می‌شود و معلوم نیست با چه مکانیسمی سیستم همولیتیک در خواب فعال می‌شود. برخی پنداشته‌اند که در خواب بواسطه تجمع گاز کربنیک PH اسیدی مورد نیاز برای همولیز پیدا می‌شود. ادرار بیماران معمولاً قهوه‌ای یا مایل به قرمز است. علائم مربوط به کمخونی (خستگی، ضعف، سرگیجه...) طولانی است. گاهی بیمار از دردهای شکمی، پشت جناغی و ناحیه پشت در حین حمله شکایت دارد. مکانیسم دردهای شکمی ممکن است بعلت ترمبوزهای کوچک یا اسپاسم عضلات صاف باشد، ولی مکانیسم دردهای پشت جناغی و پشت هنوز روش نشده است. کبد و طحال اندکی بزرگ‌نده و گاهی بیماران علائمی از کمخونی آپلاستیک نشان میدهند. ترمبوز وریدی از عوارض شایع است (۲) که بیشتر در وریدهای محیطی، مزانتریک، کبدی، باب و مغز دیده می‌شود. ترمبوز علت مرگ این بیماران است. در این بیماران بعلت همولیز، آهن در لولهای اولیه کلیه رسوب نموده و سبب اسیدوز لولهای (Renal tubular acidosis) می‌گردد. اختلال عمل در لولهای ادراری سبب دفع بی کربنات از ادرار و در نتیجه اسیدوز سیستمیک می‌شود و بدینترتیب همولیز مجدد پدیدار می‌گردد (۴).

یک مورد این بیماری با مونوноکلوز (۳) و یک مورد همراه با تیفوئید (۵) گزارش شده است. از نظر آزمایشگاهی بیماران دچار لکوبنی، ترمبوزیوتینی، هموگلوبین و هماتوکریت پائین وریکولوپسیت بالا می‌باشند که در بیمار ما این تغییرات بوضوح دیده می‌شود. بمروز زمان بیمار دچار فقر آهن می‌شود. بیلریوپین غیرمستقیم خیلی بالا و گاهی LDH از مقدار طبیعی بیشتر است پائین بودن فسفاتاز قلیائی، لکوسیتها و پائین بودن کلین استر از گلوبولهای قرمز (۶) از علائم دیگر آزمایشگاهی است. ادرار اسیدی و حاوی مقادیری اوروبلینوزن، هموگلوبین و هموسیدرین است. ممکن است روزانه ده میلی‌گرم آهن از ادرار دفع شود. اغلب میتوان هموسیدرین، در لکوسیتها و سلوهای اپی تلیال ادرار یافت و در حقیقت یک نوع کمخونی همولیتیک شدید است که بایان سیتوپنی همراه است. شکنندگی اسموزی گلوبولهای قرمز طبیعی است. اسپرسو سیتوز و یه این بیماری نیست. آزمون کومبس منفی است. الکتروفوروز گلوبولینها طبیعی است، Ham's Test شده و تست انحلال در اثر سوکروز (Sucrose Lysis test) شده، انحلال گلوبول‌ها در مجاورت سوکروز هیبوتونیک مثبت است. این دو آزمون اخیر تأیید کننده وجود بیماری است. در این بیماری مغز استخوان دچار هیپریلازی و گاهی بخصوص در موقع حملات لیز هیپریلازی می‌شود.

REFERENCES:

- 1- Charles, H. Packman: Journal of Clinical Investigation Vol. 64, Aug. 1979, p-424. Complement Lysis of Human Erythrocytes Difering Susceptibility of two Types of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Cell to C5b-9.
- 2- Zimmerman, D. Bell, W.R.-Div: Hematol. AM. J. MED. 63/2 (275-279) 1980. Venus Thrombosis and Splenic.
- 3- Stanley, J. Vogal and Edward, H. Reinhard: Blood Vol-54/no: 2, Aug, 1979. Paroxysmal Nocturnal Associated with Infection Mononucleosis.
- 4- Farhoodi, M., Dr. Dadgar, A.A.: The Journal of Medical School Mashhad University, Vol. 22-No: 2, p-145, 1979.
- 5- Panahi, M.: Acta Medical Iranica, Vol. 22-4., p-317, 1980. Salmonella Para A. Infection in Case of PNH.
- 6- Junjaree. Sirwittayakron and Yongyuth Yuthavong.: British Journal of Hematology. Vol. 41, No: 3, p-383, 1979. Relation Between Low Erythrocytes Acetylcholinesterase Activity and Membrane Lipids in PNH.
- 7- Wendell, F. Rosse: Cecil 1979. Textbook of Medicine.
- 8- Hershko, C., Gale, R.P.: The Lancet May/5/1979/Cure of Aplastic Anemia in PNH by Marrow Transfusion from Identical Twin Failure of Peripheral Leucocyte Tranfusion to Correct Marrow Aplasia.
- 9- Richard., A. Cooper, H., Franklin, Bunn.: Harrison 1980, Principles of Internal Medicine.
- 10- Ralph, O. Wallestain: Current Medical Diagnosis and Treatment., 1980
- 11- Cynthia Chua, E.N. Haffnann.- Judith, P. Adams.: Blood, May 1980. Vol-55, No. 5, P-772, Inhibition of Complement Derived from the Erythrocyte Membrane PNH.
- 12- Rose, W.F. and Adams, J.P.: Progress Clinical Biologie Research No: 30, p-757, 1979.

شدت همولیز میشود برای جلوگیری از آن بهتر است از گلبولهای شسته استفاده شود یا آنکه قبل از انتقال خون یک لیبر محلول دکستران ۶٪ (با وزن مولکولی زیاد) بکار رود. مصرف آندروژنها از نوع Cyclopentylpropionate یک گرم در هفت و ۲۰ روزانه Fluoxymestrone هموگلبین خون میشود. ترکیبات آدرنوکورتیکوآستروئید (پرد نیزلون) زیاد نتیجه بخش نیست ولی گاهی بمقدار ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم در روز احتمالاً فعالیت کمپلمان را در مسیر انحرافی متوقف میکند. بعلت از دست رفتن آهن از ادرار، کمخونی فقر آهن شایع و مصرف آهن اغلب باعث شدت لیز میشود زیرا موجب آزاد کردن گلبولهای جوان حساس به کمپلمان میگردد. در بعضی از بیماران اسپلنکتومی باعث کم کردن همولیز و همچنین احتیاج به تزریق خون را کم میکند ولی بعلت اثرات درمانی محدود و داشتن خطرات زیاد در حین عمل انجام آن توصیه نمیشود.

پیش‌آگاهی:

این بیماران پس از تشخیص معمولاً طول عمری کمتر از ۱۰ سال دارند. گرچه بعضی از گزارشها حاکی از عمر طولانی تر میباشد. بطوریکه در گزارشها اخیر ۱۷ مورد بیش از ۲۰ سال عمر کرده‌اند. شایع ترین علت مرگ ترمبوز است و علیرغم رسوب آهن در کلیه‌ها مرگ بعلت نارسائی کلیه نادر است(۹).

خلاصه:

در این مقاله، جوان ۲۳ ساله‌ای معرفی میشود که با حالت ضعف، خستگی، رنگپریدگی و تغییررنگ ادرار به بیمارستان مراجعه و در بخش بستری میشود. با توجه به حملات انحلال گلبولی که در سابقه بیمار وجود داشته است با تشخیص کمخونی همولیتیک مزمن مورد بررسی قرار میگیرد. با مثبت شدن تست هم و تست انحلال در برابر سوکروز و دیگر آزمایش‌های مربوط به PNH این بیماری تأیید و بیمار با درمان علامتی از بخش مخصوص میشود.

توضیح

PNH = Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria