

## دو مورد کم خونی همولیتیک مزمن همراه با اسفروسیتوز

دکتر سید جلال الدین شریفی نکسینه

اوره ۱۸ میلیگرم درصد ، پروتئین ۶/۶ گرم درصد . هموگلوبین فعال غیر قابل اندازه گیری و الکتروفورز هموگلوبین طبیعی بود . فعالیت G6PD طبیعی گزارش گردید . کومبز مستقیم و آنتی-ژن استراليا منفی بود . زمان پروترومبین فعالیت ۶۸٪ ، زمان سیلان بیش از ده دقیقه و زمان انعقاد ۵ دقیقه . آهن سرم ۲۲۸ میکروگرم درصد ، مقاومت گلبولی شروع همولیز در ۴/۵ در هزار و خاتمه همولیز ۲ در هزار .

در آزمایش خون محیطی برای جستجوی اسفروسیت ، در آزمونهای مختلف ، ۲۰ - ۲۵ درصد مشاهده شد . پونکسیون مغز استخوان فعالیت سری اریتر وئید و افزایش سیدرو بلاستها را نشان داد که تعدادی فراوان اسفروسیت مشاهده شد . در بیوپسی کبد فعالیت سیستم اریتر و پوئیتیک کبده ملاحظه گردید ، بدون اینکه تغییر بافتی دیگری مشاهده شود . در رادیوگرافی قفسه صدری ، قلب کمی بزرگ و رادیوگرافی استخوانهای جمجمه طبیعی بود . در مادر بیمار طحال بزرگ وجود داشته ولی پدر طفل علامت مرضی نداشته است .

والدین نسبت فامیلی نداشتند و دو فرزند دیگر سالم هستند ، ولی والدین طفل حاضر به انجام آزمایش خون نشدند .

بیمار با تشخیص کم خونی همولیتیک مزمن و اسفروسیتوز - بعد از ترانسفوزیون های مکرر - اسپلنکتومی شد و امتحان مجدد خون محیطی بعد از اسپلنکتومی :

گوچیچه سفید ۶۶۰۰ ، هموگلوبین ۱۴/۸ گرم و پلاکت ۲۵۰۰۰۰ ؛ سگمانته ۷۶٪ ، لنفوسیت ۲۳٪ و مونوسیت ۱٪ ، زمان سیلان ۴/۳۰ دقیقه ، زمان انعقاد ۵ دقیقه ، رتیکولوسیت ۰/۸٪ ؛ حال عمومی بیمار کاملاً خوب ، زردی چشم تخفیف

مقدمه : همولیز در بین کودکان عارضه نسبتاً شایعی است که ممکن است بعلا مختلف و در شکل های متفاوت مشاهده شود . اخیراً دو مورد جالب همولیز مزمن در بیمارستان بهرامی مشاهده شد که ضمن گزارش شرح حال بیماران درباره نوع و علت آن بحث خواهد شد .

### بیمار اول

بیمار دختری است ۳ ساله که در تاریخ ۲۲/۱۰/۳۵ بعلا رنگ پریدگی و زردی و بزرگی شکم و تنگ نفس در بخش بستری شد .

از دو ماهگی رنگ پریدگی و کم خونی ویرقان شروع شده و سپس بزرگی شکم و تنگی نفس بآن اضافه شده است ؛ ضمناً تاکنون سه بار بهمین علت در بیمارستان های دیگر تحت درمان و ترانسفوزیون قرار گرفته است . در معاینه موقع بستری شدن ، بیماری بود با حالت عمومی فوق العاده بد که از نظر رشد جسمانی کمی تأخیر داشت ؛ قادر به ایستادن و راه رفتن نبود ، پشانی برآمده ، قاعده بینی فرورفته ، رنگ پوست و مخاطها پریده و زرد بود . سمع قلب سوفل سیمتولیک درجه سه که به زیر بغل و اطراف انتشار نداشت ؛ سمع ریتین طبیعی بود ، کبد ۴ سانتیمتر و طحال ۵ سانتیمتر از کنار تحتانی دنده ها تجاوز میکرد . آدنوپاتی نداشت و رفلکسها طبیعی بودند ؛ آزمایشهای انجام شده عبارتند از :

مانتو منفی ، سدیمان تا سیون ۸۰ - ۱۴۰ .

فرمول شمارش : گوچیچه سفید ۲۰۱۹۸ با سگمانته ۶۸٪ ، لنفوسیت ۲۱٪ ، هموگلوبین ۲/۶ گرم درصد ، همتوکریت ۱۰٪ ، پلاکتها طبیعی بودند . رتیکولوسیت ۳۵٪ ، ترانس آمیناز اکسالیك ۱۱۰ واحد و پیروویك ۱۱۸ واحد . بیلی روبین توتال ۱۵ میلیگرم درصد ، بیلیروبین مستقیم ۸/۲ میلیگرم درصد ،

۳۵/۱۲/۱۶ مرخص گردید.

**بحث:** یرقان همولیتیک اسفروسیتیک یک بیماری ارثی است که در دسته کم‌خونیهای همولیزی قرار داشته و از سنین نوزادی تا در افراد بالغ ممکن است دیده شود. علائم بالینی، اشتباهات تشخیصی زیادی را در شناسائی حقیقی بیماری مطرح می‌سازد؛ که با توجه به خصوصیات خون محیطی و مغراستخوان به راحتی می‌توان به تشخیص واقعی بیماری توجه کرد. در سال ۱۹۰۰ مینکوفسکی و در سال ۱۹۰۸ شوفار اولین بار متوجه شکنندگی غیر طبیعی گویچه‌های قرمز در این بیماری شدند و به نامهای مختلف کم‌خونی همولیتیک مادرزادی، یرقان فامیلیال مزمن، یرقان آلکربک مزمن، اسفروسیتیک را شرح داده‌اند (۲).

در سال ۱۸۷۱ Massus Vanceur اسفروسیت را - که شکل اختصاصی گویچه قرمز در این بیماری است - مشاهده کرده و جز علائم پاراکلینیک بیماری شرح داده است. G. Rasly و همکاران حساسیت گلبولهارا به همولیز در محلولهای هیپوتونیک نشان دادند (۲-۶) و اندازه گیری مقاومت گلبولی را - که در این بیماری پائین می‌افتد - مشخص نمودند. اسفروسیتوز ارثی بصورت یک صفت اتوزومی غالب منتقل می‌شود؛ بطوریکه  $\frac{1}{4}$  فرزندان - اعم از پسر یا دختر - وارث بیماری می‌باشند. وجود طحال بزرگ یا کم‌خونی با زخمهای عمیق و یاستنگ کیسه صفرا و بالاخره تغییراتی در خون محیطی پدر و مادر بایستی همیشه مورد تحقیق قرار گیرد. چون اغلب یکی از این علائم نزد والدین وجود دارد Doland و Hederi به نقش آنزیماتیک در اسفروسیتوز ارثی توجه کرده‌اند که ارتباطی با طحال بزرگ داشته، بهمین دلیل اسپلنکتومی، در معالجه بیماران نقش درمانی دارد که توسط Gung و همکارانش روشن شده است (۲-۷). Camsslan ۱۲۰ مورد از بیماری را در آلمان گزارش کرد (۲-۷). در سیاه پوستان بیماری نادرتر و ۴۴ مورد از آن گزارش شده است (۴-۳)؛ وارثی بودن بیماری در اکثریت موارد به ثبوت رسیده، ولی موارد اسپورادیک - که سابقه ارثی آن مشخص نشده - نیز گزارش گردیده است (۴-۵). بیماری در سنین مختلف عمر نیز از ۳۶ ساعت بعد از تولد تا ۷۷ سالگی بیماری مشاهده شده و در نزد پسر و دختر تقریباً بطور یکسان دیده شده است. در مطالعه بر روی یک سری ۲۸ نفری، کم‌خونی همراه با یرقان - ۱۴ مورد آن در سن ۵ سالگی - و ۸ مورد در سنین ۱۰-۴۵ سالگی و بقیه در سن پائین تر بوده است (۲).

از نظر بالینی: قیافه بخصوص آسیائی نزد این اطفال - بصورت پیشانی برجسته، قاعده بینی فرورفته و گونه‌های برجسته و فاصله دار شدن چشم - جلب توجه میکند.

و از نظر نشانگان عمومی بصورت: زردی، کم‌خونی و طحال بزرگ تظاهر میکند که ممکن است یکی از این علائم ارجحیت داشته باشد؛ زردنوزاد معمولاً بصورت زردی و در سنین بالاتر بیشتر بصورت کم‌خونی می‌باشد.

یافته، کم‌خونی اصلاح شده بود و با حال عمومی خوب مرخص گردید. کودک پس از دو ماه مجدداً بعلت عوارض ریوی عفونی مراجعه کرد و بستری شد. حال عمومی طفل بد بود، تنگی نفس، در قسمتهای منتشر هر دو ریه و کم‌خونی وزردی خفیف وجود داشت که متأسفانه با وجود درمان با آنتی‌بیوتیکها و ترانسفوزیون با عارضه ریوی عفونی - احتمالاً استافیلوکوکسی - فوت نمود.

### بیمار دوم

دختری است ۹ ساله که در تاریخ ۳۵/۱۱/۲ بعلت زردی و بی‌بوست در بخش بستری شد. بیماری از سه سال قبل با یرقان شروع شده و بعد از یکماه بهبودی پیدا کرده است. از آن تاریخ تا کنون هر سال یکبار بمدت یکماه دچار زردی میشده است. ناراحتی کثونی از یکماه قبل از بستری شدن با یرقان شروع شده که بتدریج افزایش پیدا کرده است. همراه با زردی ادرار و مدفوع هر دو پررنگ بوده است؛ در معاینه موقع بستری شدن، بیماری بود با حال عمومی نسبتاً خوب که زردی واضح صلیبه و پوست همراه با کم‌خونی داشت. سمع قلب سوفل سیستولیک درجه یک را در کانون میترال بگوش می‌رساند؛ ریتم طبیعی بود، کبد ۲ سانتیمتر از کنار تحتانی دنده‌ها تجاوز می‌کرد و طحال تا حدود ناف، با قوام سفت لمس میشد. میکروآدنوپاتی گردن، زیر بغل و کشاله‌ران داشت (آزمایش خون مادر و پدر بیمار از نظر وجود اسفروسیت در خون محیطی منفی بود). آزمونهای انجام شده عبارتند از: مانتومنی، سدیمانتاسیون ۲۰-۵۰.

**فرمول شمارش:** گویچه‌های سفید ۱۸۱۸۰ - باسگمانته ۷۵٪، لنفوسیت ۲۲٪، منوسیت ۳٪ - هموگلوبین ۵/۶ گرم، هماتوکریت ۲۰٪، اریتروبلاست ۱۰٪. روی گسترش خون محیطی تعداد قابل توجه اسفروسیت مشاهده شد، پلاکتها طبیعی بود، ترانس آمیناز اکسالیک ۲۰ واحد، تیمول ۳ واحد.

سفالین کاسترول ضعیف مثبت (+) گزارش گردید، بیلی‌روبین غیر مستقیم ۲ میلی‌گرم درصد و بیلی‌روبین تو تال ۲/۲ میلی‌گرم درصد بود. فسفاتاز آلکالین ۱۵/۸ واحد بود انسکی درصد؛ الکتروفورز هموگلوبین علامت غیر طبیعی را نشان نمی‌داد.

**مقاومت گلبولی:** شروع همولیز ۵ در هزار و خاتمه همولیز ۴ در هزار بود. هموگلوبین قتال به روش شیمیائی دیده نشد؛ در مغز استخوان تعدادی اسفروسیت مشاهده گردید. سایر عناصر مغز استخوان طبیعی بودند و آزمایش ادرار نیز طبیعی بود. رادیوگرافی ریتمین، مچ دست و جمجمه نیز آزمون مدفوع طبیعی بود. بیمار با تشخیص اسفروسیتوز مادرزادی تحت درمان جراحی طحال برداری قرار گرفت و با حال عمومی خوب - با هموگلوبین ۱۴ گرم درصد و هماتوکریت ۴۳٪ و پلاکت ۳۰۰ هزار، بیلی‌روبین غیر مستقیم ۳ میلی‌گرم درصد. بیمار در تاریخ



ولی همولیز هم ضمیمه عارضه وجود دارد و با اسپلنکتومی عاظم همولیزی تخفیف یافته ولی یرقان باقی میماند. در این بیماری تغییرات رادیولوژیکی اصولاً وجود ندارد.

در مورد بیمار اول، مابعدت فقدان نشانگان رادیولوژیکی و عدم اصلاح زردی پس از اسپلنکتومی ب فکر تشخیص سندرم شنت هیپر بیلی روبینمیک - که عارضه نادری است - بودیم؛ که به نظر میرسد بیمار ما دچار چنین عارضه ای باشد. در توژنی بیماری مینکو فسکی - شو فار در جدار اسفروسیتها نقص عمده وجود دارد که منجر به همولیز میگرد (۱-۴-۵).

درمان بیماری، اسپلنکتومی است. در موقعی که همولیز شدید و کم خونی مفرط وجود دارد، لازم است با ترانسفوزیون مانع از بروز عوارض ناشی از کم خونی گردید. برداشتن طحال در بیماران گاهی عوارضی را مثل هیپر پلاکتوز و ترومبوز عروقی به همراه دارد؛ و با استعداد به عفونت را افزایش میدهد. در ضمن عمل طحال برداری، بایستی به وجود طحالهای اضافی توجه داشت؛ که در صورت عدم دقت در بیرون آوردن طحالهای اضافه عود بیماری حتمی است.

#### تجویز

دومورد کم خونی با علائم همولیزی و وجود اسفروسیت در خون محیطی و مغز استخوان - با توجه به نبودن نشانگان رادیولوژیکی، ویژه کم خونی های همولیتیک - گزارش گردید؛ بنظر میرسد بیمار اول ما دچار سندرم اسرائیل باشد. ضمن گزارش این بیماران از کم خونیهای همولیتیک اسفروسیتیک بحث بعمل آمده و تشخیص افتراقی و درمان بیماری مورد بررسی قرار گرفته است.

گاه بیماری بصورت دردهای شکمی ظاهر میکند و در سنین بالاتر گاهی بصورت زخمهای عمیق و مقاوم به درمان مناهده شده است. آنچه که سبب تشخیص بیماری میشود مطالعه نشانگان بالینی و آزمایشگاهی در پدر و مادر است که در اکثر موارد مثبت و راهنمای تشخیصی خوبی هستند. نشانگان آزمایشگاهی نژاد طفال بصورت کم خونی همراه با علائم همولیزی شدید (بالا بودن رتیکولوسیتها، افزایش بیلی روبین غیر مستقیم، پیدایش اریتروسیت در خون محیطی)، وجود اسفروسیت در مغز استخوان نیز وسیله تشخیص میباشد، مقاومت گلبولی پائین افتاده و فراژیلیته بالاست.

اسفروسیت گویچه قرمز است با قطر در حدود ۴ مو که در رنگ آمیزی به رنگ قرمز روشن یا کم رنگ تر جلب توجه میکند. مدور بودن گویچه قرمز اختصاص به بیماری مینکو فسکی - شو فار ندارد و در بعضی از بیماریهای همولیتیک اکتسابی نیز مشاهده میشود. در رادیوگرافی، تغییرات استخوانهای دراز و جمجمه - شبیه همولیزهای مزمن دیگر - وجود دارد. مشك شدن استخوانهای دراز و پیدایش ژئود ممکن است مشاهده شود، ولی بشدت بیماری کولی نمیشد (۶) و گاه رادیوگرافی جمجمه کاملاً طبیعی است.

تشخیص افتراقی بیماری مزبور با تمام بیماریهای خونی - بویژه بیماریهای همولیزی است - که با توجه به نشانگان اختصاصی بیماری میتوان به تشخیص اصلی رسید؛ تنها بیماری که اکثراً مورد اشتباه قرار میگیرد شنت هیپر بیلی روبینمیا یا اسرائیل سندرم است که در اینجا یرقان ناشی از افزایش تولید پیگمانهای صفراوی بغیر از همولیز گویچه های قرمز خون محیطی است؛

#### SUMMARY

Two cases of hemolytic anemia with spherocytosis were investigated. In spite of chronic hemolysis there was no radiological changes in flat bones. Management and entity of spherocytosis is discussed in detail in this paper.

#### REFERENCES

1. Cartwright G.E. et al Sideroblasts, Siderocytes, and Sideroblastic anemia. N. Engl. J. Med. 252 (u): 185-93, 1975.
2. DeBice. et caji - congenital and familial hemolytic disease in children am. J. dis. child. 56-1187-1938.
3. Diamond, L.K.: Splenectomy in childhood and the hazard of overwhelming infection, Pediatrics

43: 886, 1969.

4. Ellis, E.F., and Smith, R.T.: The role of the spleen in immunity (with special reference to the post - Splenectomy problems in infants). Pediatrics 37: 111, 1966.
5. Fernandez, L.A., and Erslev, A.J.: Oxygen affinity and compensated hemolysis in hereditary spherocytosis. L. Lab. Clin. Med. 80: 780, 1972.
6. Krueger, H.C., and Burgert, E.O.: Hereditary spherocytosis in 100 children. Mayo Clin. Proc. 41: 821, 1966.
7. Pris J., et al Acquired primary sideroblastic anemia Apropos of 16 cases. sem. Hop. Paris 50: 267-74, 1974.