

## کم خونی تب دارحاد

## یا آنمی همولیتیک لدرر- بریل (۱)

تکارش

دکتر صادق مختارزاده

رئیس بخش وابسته

احمد شمیم

دکتر محمد قریب

استاد کرسی و رئیس بخش بیماریهای کودکان

جواد غفورزاده

و

کارورزان بخش کودکان بیمارستان پهلوی

در ایام اخیر یکی از نویسندگان دختری کم خون و بسیار بد حال معاینه نمود که مشکلات تشخیصی بسیار داشت بعد از بستری شدن در بیمارستان پهلوی و آزمایش های لازم بیماری مشارالیهها مرض لدرر شناخته شد. بعلت نادر بودن این مرض و حسن ختام آن تصمیم بدرج این مقاله گرفته شد.

کم خونی همولی تیک حاد لدرر بیماری مخصوصی است با اتیولوژی نامعلوم که با تب ناگهانی و کم خونی فوق العاده شدید شناخته میشود اهمیت موضوع از این نظر است که این بیماری با وجود حدت و وخامت ظاهری علائم بالینی و شدت علائم آزمایشگاهی تحت تأثیر ترانسفوزیون و درمان با عصاره های کبد بهبودی کامل و قطعی و سریع مییابد.

بیماری لدرر- بریل مرض نادری است که بیشتر در سنین بلوغ و جوانی ظاهر میشود ولی ممکنست در کودکان و سالمندان نیز دیده شود در زنان باردار بالخصوص شیوعی برای آن قائلند. در تمام نوشته ها بیش از ۱۵۰ مورد از این بیماری ذکر نشده است. معمولاً مریض جوانی است که بعد از علائم خفیف مقدماتی از قبیل تبهای جزئی و ضعف و بی اشتهائی - حالت تهوع و گاهی بدون مقدمه و دفعتاً دچار تب شدیدی میشود که همراه با ضعف مفرط و رنگ پریدگی و کوفتگی میباشد بعلاوه در اغلب

موارد بیمار از سردرد شدید شاکی است. تنگی نفس، گاهی خونریزی از بینی، قی‌های صفرآوی، اسهال، درد عضلات و مفاصل و اندامها، دردهای شکم، سرگیجه و پیدایش علائم لیپویمی مزاحم بیمار میباشند.

در معاینه بیمار کم‌خونی و رنگ پریدگی شدید جلب توجه میکند. رنگ گاهی مثل رنگ موم یا زرد تیره همراه علائم سوب‌ایکتر بوده در بعضی از موارد برنگ شیره و قهوه یا زرد لیموئی در میآید. ممکنست سوفل فونکسیونل در قلب شنیده شود که حاکی از شدت کم‌خونی است. نبض ضعیف و سریع، فشار خون پائین طحال کم و بیش بزرگ و کبدممکنست بزرگ باشد. گاهی علائم پرده‌های مغزی جلب توجه میکنند ولی مایع نخاع طبیعی است. ادرار محتوی مقدار زیادی رنگدانه‌های صفرآوی است و گاهی کمی آلبومین دارد ولی به‌بچه املاح صفرآوی در آن موجود نیست.

معمولا چند روز متوالی تب ثابت می‌ماند در حالیکه علائم عمومی رو بوخامت میگذارد و رنگ پریدگی شدت مییابد. ضعف و بیحالی به‌منتهای درجه میرسد. ریض‌هذیان میگوید و ورم مختصری در صورت و پاها پیدا میکند. صدای گالو در قلب ممکنست بگوش برسد. نبض کوچک و تند میشود و هر لحظه انتظار تلف شدن بیمار میرود ولی بایک یادو دفعه ترانسفوزیون و قدری هپاتوتراپی در عرض یکی دو روز تابلوی بالینی بکلی عوض میشود و وضع بیمار رو باصلاح میگذارد. تب قطع شده رنگ و رودو باره عادی میشود قرمزی مخاطها بر میگردد و در عرض دو تا سه هفته ریض بهبودی کامل پیدا میکنند. تب شدید این بیماران را گاهی زرق خون بهتر از هر داروی دیگر میاندازد. گاهی مرض خود بخود و بدون معالجه اصلاح میشود ولی موارد نادری دیده میشود که حتی با درمان دقیق بمرگ منتهی گشته است. آنچه مسلم است این تابلو دیگر تکرار نمیشود و در آینده بیمار کاملا مصون مییابد.

فقط آزمایش خون است که تشخیص را مسجل میکند. در امتحان خون محیطی کم‌خونی شدید ملاحظه میشود که در آن تعداد گلبول‌های قرمز برق آسا پائین

آمده است بطوریکه در ظرف دو تا سه روز تا حدود یک میلیون و حتی پائین تر تنزل میکنند و تا ۵۲ هزار هم مشاهده شده است. معیناً مقدار همو گلبین از این تنزل تبعیت نمیکند بطوریکه ارزش گلبولای در حدود عادی یا حتی بالا تر از واحد باقی میماند. ضمناً آنیزوسیتوز - ما کروسیتوز - آنیزو کرومی مشاهده میشود.

در خون محیطی مقدار زیادی گلبولهای سرخ هسته دار دیده میشود بطوریکه این اریترو بلاستوز تا حدود ۱۰ درصد گاهی میرسد.

گاهی اجسام ژولی (۱) و حلقه کابو (۲) دیده میشود. در لام خون ژور دو - بلم (۳) توجه زیادی باین علائم در تشخیص نموده اند: تمایل ب ما کروسیتوز - وجود میکروسیت های زیاد ولی تعداد قلیلی پوئی کیلو سیتوز.

نکته مهمی که جلب توجه مینماید وجود مقدار زیادی رتیکولوسیت در خون محیطی است که حتی تا ۴۳ و ۶۰ درصد مشاهده شده است. بعضی وجود تعدادی ما کرو بلاست و مگالو بلاست را در خون محیطی ذکر کرده اند.

تعداد گلبولهای سفید معمولاً افزوده شده است و حتی ممکنست هیپرلو کوسیتوز قابل توجهی مشاهده شود که همراه با پولی نو کلتوز و تروفیلی میباشد.

گاهی چند پرو میلو سیت و میلو سیت نیز در خون محیطی وجود خواهد داشت و در داخل پرو تو بلاسم پولی نو کلترها گاهی دانه های سمی مشاهده میشود.

فوزمول آرنث (۴) بطرف چپ منحرف شده است تعداد پلا کتهام معمولاً طبیعی است ولی گاهی کم شدن آنها جلب توجه میکند.

مقاومت گلبولها معمولاً طبیعی است و اگر مختصر کاهش در این مقاومت دیده شود باندازه کمی مقاومت گلبولی در آنمی همولیتیک - مینکوسکی - شو فار (۵) نمیرسد.

زمان سیلان و انعقاد طبیعی اند. گاهی سرعت رسوب گلبولها زیاد شده است.

۱ - corps de Joly                      ۲ - Cabot  
 ۳ - Giordano و Blum                  ۴ - Arneth  
 ۵ - Minkowski - Chauffard

و اندنبرگ غیر مستقیم مثبت است و این ازدیاد بی‌لی‌رو بین غیر مستقیم بهترین گواه همولیز می‌باشد .

از مقدار آلبومین خون کاسته شده و نسبت سرین به گلبولین معکوس گشته است . تجسس همولیزین ها تا کنون نتایج قطعی و مثبت نداده است با وجود این دامشک (۱) وجود آگلو تینین یا بهتریک پان آگلو تینین (۲) سرد فعال در تمام گروه‌های خون را پیدا کرده است موقتاً و اسرمن خون گاهی مثبت است .

پونکسیون استخوان جناغ بطور کلی واکنشی نشان میدهد که بشکل مگالو-ماکرو نورمو بلاستیک است. در واقع وضع مغز استخوان حدفاصل بین بیماری بیرمر (۳) و مینکوسکی شوفار (۴) می‌باشد . در زمینهٔ پرسلول انواع سلولهای دودمان قرمز مشاهده میشود یک‌عمده از آنها خصوصیات مگالو بلاستها و عده‌ای صفات ماکرو بلاست را دارند بقیهٔ سلولهای دودمان قرمز را سلولهای اریترو بلاستیک طبیعی یا نورمو بلاستها تشکیل میدهند .

آزمایش شیره معده گاهی هیپو کلریدری ( ۵ ) نشان میدهد امتحان گاستروسکوپي علائم گاستریت آتروفیک خفیفی شبیه به آنمی « بیرمر » نشان میدهد . بعضی موارد مزمن از این بیماری ذکر نموده‌اند که در آن تب شش هفته و بیشتر بطول انجامیده است .

در بعضی از اشکال بیماری ، همو گلبینوری مشاهده میشود گاهی مرض بایرقان واضحی همراه است .

گذشته از اشکال خفیف بیماری که گاه نامفهوم ممکنست سیر نماید اشکال خونی مرض اهمیت زیادی دارد .

مثلاً گاه لوکوسیتوز خیلی شدید است و حتی تا ۱۳۲ هزار در میلی‌متر مکعب نوشته شده است ولی در مورد بیمار ما از این تعداد بالاتر بوده و به ۲۰۰ هزار رسیده

۱ - Dameshek

۲ - Panagglutinine froide

۳ - Biermer

۴ - Minkowski - Chauffard

۵ - hypochlorhydrie

است برعکس در بعضی از موارد لو کوپنی همراه نتروپنی دیده میشود. در این موارد از تعداد پلاکتها کاسته است و شاید شکل بدون واکنش مغز استخوان بیماری را بتوان باین نوع اطلاق نمود.

بعلاوه طولانی شدن زمان انعقاد - مثبت بودن علامت لاسه (۱) - وجود پورپورا - خونریزیهای مخاطی و احشائی نیز ممکنست جلب توجه کند. در بعضی اشکال پارزی و فلجهای مختلف جلب توجه مینماید.

تشخیص بیماری متکی بر يك تابلوی حاد تب دار است که همراه کم خونی و رنگ پریدگی مفرط و ناگهانی و بدون مقدمه و مخصوصاً بدون علت واضحی است که در شخص جوان معمولاً پیش میآید و تمام تجسسات بالینی و آزمایشگاهی از نظر وجود علل عفونی یا سمی یا زمینه‌های مزاجی و خانوادگی منفی است.

امتحان خون آنمی شدید - ازدیاد لو کوسیتها - تعداد خیلی زیاد رتیکولوسیتها - بالا رفتن بیلیروبین خون - واکنش شدید اریترو بلاستی مغز استخوان را نشان میدهد آزمایش کومبز مؤثر بودن همولیزین را در بعضی موارد مبرهن میسازد.

بالاخره سیر تکاملی مرض و نتیجه سریع ترانسفوزیون به بهبود سریع و قطعی و کامل آن تشخیص را مسلم مینماید.

با وجود نکات فوق امراض زیر در بعضی موارد ممکنست بامرض مورد بحث قابل اشتباه باشد.

۱- اولین حمله مالاریا - اتفاق افتاده است که در اولین حمله مالاریا تابلوی بیمه - اری شباهت زیادی به آنمی حاد تب دار لدر - بریل داشته باشد زیرا تب مداوم یا تقریباً مداوم که در اولین حمله مالاریا دیده میشود همراه بدی حالت عمومی - پائین افتادن ناگهانی تعداد گلبولهای سرخ و پیدایش علائم همولیز ناگهانی در هر دو بیماری شبیه یکدیگرند بزرگی طحال تقریباً در هیچیک اهمیت زیادی ندارد و چه بسا لو کوسیتوز گذران عوض کاهش تعداد لو کوسیتها در جریان اولین حمله

مالاریا پیش می‌آید بالاخره در این شکل مالاریا هماتوزئر خیلی دیر در خون ظاهر میشود و واکنش هانری (۱) نه تنها علامت قاطعی نیست بلکه در بیماری لدرر-بریل هم ممکنست مثبت جواب دهد.

در این مورد بهتر است بدقت به تجسس هماتوزئر در قطره خون بیمار اقدام و ضمناً درمان ضد مالاریائی اجرا شود.

۲- بیماری مینکوسکی - شو فار - منظور ما در اینجا اولین حمله بیماری است که هنوز تشخیص داده نشده است گاهی حمله این بیماری همولیز شدید و تب ناگهانی و مداوم را نشان میدهد و بعلاوه گلبولهای سرخ هسته دار و رتیکولوبلاسیهادر خون زیاد دیده میشود و حتی میلوسیت در خون محیطی دیده میشود. و اندنبرگ غیر مستقیم شدیداً مثبت میگردد. فقط کاهش مقاومت گلبولها راهنمای تشخیص خواهد بود و انگهی مرض مینکوسکی شو فار همراه میکرواسفروسیتوز (۲) است و با معالجات عادی و ترانسفوزیون اگر هم رو به بهبود برود علاج قطعی و کامل پیدانمی کند و مخصوصاً از این حملات در آینده بیمار بوفور دیده خواهد شد.

۳- اشکال تب دار بیماری بیرمر - عده ای از خون شناسان کم خونی لدرر بریل را شکل حاد تب دار و غیر عادی مرض بیرمر میدانستند و عقیده شان بر این بود که بیماری لدرر بریل شکل معالجه پذیر مرض بیرمر است ولی بعداً بعلمت عود نکردن بیماری و ابتلای جوانان که برخلاف عادت بیماری بیرمر است از این نظریه عدول نمودند. تب در کم خونی شدید بیرمر هرگز بی پای لدرر بریل نمیرسد و حالت عمومی بیمار بطور ناگهانی خراب نمی شود. تعداد رتیکولوسیتها در موارد خارج از درمان در بیماری بیرمر زیاد نیست.

شیره معده در آنمی بیرمر وجود ندارد و پس از تزریق هیستامین آسید کلریدریک ترشح نمیشود و بالاخره وجود مگالوبلاستها و زیادی هموگلبین و بالا بودن ارزش

گلوبولی کمک به تشخیص مینماید .

#### ۴- اریترودیلوز بدخیم حاد یا بیماری دی گو گلیلمو (۱)

بعلت کم خونی و تب و علائم شبیه بیماری لدر بریل است. کاهش شدید گلوبولهای سرخ - خرابی حالت عمومی - پیدایش اریتروبلاستها در خون محیطی و مغز استخوان در هر دو بیماری مشترک است ولی هرگز در اینجا تعداد اریتروبلاستها پهای بیماری دی گو گلیلمو نمیرسد و برعکس رتیکولوسیتها در بیماری لدر بریل خیلی زیاد هستند بالاخره سیر تکاملی و وخامت بیماری اریترودیلوز بدخیم حاد و بلا اثر ماندن درمانهای مختلف سبب تشخیص بیماری دیگو گلیلمو خواهد بود .

#### ۵- لو کوز حاد و رتیکولوزهای حاد - کم خونی و تب در جریان لو کوز و لوسمی

های آلوسمیک دیده میشود که ممکنست بالدر بریل قابل اشتباه باشد در اینموارد تنها وسیله تشخیص پونکسیون استخوان جناغ است که لو کوبلاستهارادر مغز استخوان بوفور نشان میدهد . گاهی رتیکولوزهای هیستئومنوسیترتابلوی بالینی بیماری لدر بریل را بخود میگیرند ولی پونکسیون استخوان جناغ تشخیص را یکسره مینماید و در آن سلولهای رتیکولر و همو هیستئوبلاستها پیدا میشود . این امراض مدت و شدت بیماری لدر - بریل را هرگز ندارد و بالاخره سیر بیماری کمک ذیقیمت برای تشخیص میباشد .

#### ۶- بیماریهای عفونی حاد - چنانچه علائم عفونی بیماری لدر بریل شدید

باشد ممکنست تشخیص گرانولی - بیماری روماتیسم حاد - آندوکاردیت بدخیم و بعضی از سپتی سمی های یرقان دهنده مطرح شود ولی علائم مختص هر يك آنها را کنار میگذارد .

#### ۷- کم خونیهای همولیتیک سمی - در اینموارد سابقه مسه - و میت از ماده

همولیز دهنده ای وجود دارد از قبیل فنیل هیدرازین نفتالین ساپونین هیدرژن آرسینه زهر مار - اکستره فورژمال - مشتقات آرسنیکی - سرم - سولفامیدها و غیره .

در این موارد اکثراً هیپوترمی برخلاف تب شدید و ناگهانی لدرر بریل جلب توجه مینماید .

فاویسم (۱) رانیز که بر اثر خوردن دانه‌ها یا استنشاق گل‌های باقلادریک زمینه حساس ظاهر میشود باید در نظر داشت که آنمی حاد و شدید همولیتیک همراه همو گلوبینوری و کاهش ادرار و ازدیاد اوره خون علائم بالینی آنرا تشکیل میدهند و بوسیله انترادر موراکسیون باعصاره‌های باقلا میتوان به تشخیص بیماری کمک نمود .  
از نظر تشریح مرضی - موارد نادری که منجر به مرگ شده و کالبدشکافی شده‌اند خصوصیت قابل استفاده‌ای نشان نداده‌اند .

ضایعات کبدی از تیپ دژنرسانس حاد مرکز لوبولهاست . طحال در بعضی موارد انفارکتوس های آسپتیک نشان داده است مغز استخوان هیپرپلازی داشته از عناصر دانه دار و اریترو بلاستهای طبیعی مملو است ضایعات کلیوی نسبت به همو گلوبینوری ثانوی هستند (اگر پیدا شود).

انسداد شرائین (ترمبوز) در بعضی از اعضا مشهود است و علت آن در اینست که گلوبولهای سرخ بهم چسبیده اند و این وضع همانست که در سوختگی های سخت یا انتقال خونی نامتجانس رخ میدهد .

از نظر اتیوپاتوزنی بیماری لدرر بریل هنوز اطلاعی در دست نیست. اگر وجود تب خیلی زیاد و تعداد زیاد تر از معمول لوکوسیتها فرضیه عفونی بودن بیماری را بنظر اولین مصنفین بیماری انداخته است تجسسات کشت خون - کشت پونکسیون استخوان جناغ کشت ادرار و مدفوع - سروراکسیونهای مختلف نتیجه ای نداده اند بعلاوه در فرضیه علت بیماری نباید ارزش ترانسفوزیون خون را که بینهایت رضایت بخش و علاج دهنده است از نظر دور داشت .

البته باید دانست که ترانسفوزیون در اینجا تنها اثر تقویت کننده در روی مغز استخوان ندارد که مغز استخوان قبل از ترانسفوزیون خود فعال بوده و واکنش شدیدی

نشان می‌دهد و رتیکولوسیت زیاد در خون محیطی گواه این مدعاست .  
بعلاوه نباید اثر ترانسفوزیون را فقط در ترمیم کم خونی جستجو نمود زیرا که نتایج حاصله از مقدار تزریقی خون خیلی بیشتر است .  
بالاخره نباید در درمان با ترانسفوزیون به اثر بهبودی دهنده مربوط به ایمنو ترانسفوزیون (۱) متکی بود که نه تنها این اثر نادرأ سریع و عمیق است بلکه اغلب ثابت نیست .

بنظر می‌آید که اثر بهبودی بخش ترانسفوزیون را در تأثیر آن بشکل شوک باید قبول کرد که با تغییر حساسیت بدن در مقابل عامل مجهول همولیز دهنده (عفونی یا غیر آن) بیماری مؤثر واقع می‌شود و حساسیت بدن را نسبت به عامل همولیز دهنده نامعلوم تغییر داده و از بین میبرد لذا ممکنست این بیماری غیر از تظاهر عدم تحمل بدن نسبت بیک یا چند راکتوژن (۲) بی ضرر برای شخص سالم چیز دیگری نباشد که در شخص حساس شده و زمینه مستعد تظاهر مینماید .

شناسائی همولیز حاصله از فاویسم (۳) و همولیز حاد مربوط به سرما یا بدرمان کینین که در زمینه مستعد شده بوسیله سیفیلیس و یا مالاریا اتفاق می‌افتد گواه بر قابل قبول بودن زمینه مخصوص در بیماران مبتلا به لدرر - بریل می‌باشد که راکتوژنهای بی ضرر برای اشخاص سالم سبب پیدایش واکنش شدید در آنها می‌گردد .

نکته مهم و قابل بحث دیگر پیش آمدن نادر و فقط یکبار این بیماری در زندگی بعضی از اشخاص است که باید گفت یا استعداد زود گذر و موقتی در بدن آنها سبب این بیماری می‌شود و یا اینکه راکتوژنهای مؤثر خیلی نادر هستند و بطور استثناء ممکنست شخصی را تحت تأثیر قرار دهند .

پاتوژنی - از مقاله فوق العاده جالب توجه دامشک و شوارتز که در سال ۱۹۴۰  
راجع باین موضوع با شرح حال چهار بیمار نگاشته اند این نکات را میتوان خلاصه نمود :

۱ - immuno - transfusion  
۳ - favisme

۲ - reactogène

- ۱- بزعم ایشان مواردیکه قبلاً بنام یرقان همولیتیک اکتسابی و همچنین باسم مرض لدررذ کر شده است خوبست تحت عنوان آنمی همولیتیک حاد درج گردد.
  - ۲- در تمام این همولیزهای حاد میتوان گلبولهای مدور (سفروسیت) را در جریان خون یافت و این نوع گلبولهای سرخ بهیچوجه مخصوص یرقان همولیتیک مادرزاد نیست و در مغز استخوان ساخته نمیشود بلکه بعلت تأثیر همولیزین است که در جریان خون موجود است.
  - ۳- همولیزین و یا هماگلوتینی نین های مختلف در موارد مشابه همین اثر مخرب را روی عناصر قرمز خون دارند.
  - ۴- بالاخره طحال عامل اصلی انهدام گلبولهاست و بالنتیجه در آوردن آن علاج قطعی بیماریست هر گاه ترانسفوزیونها حسن اثر معمولی خود را ندارد باید بر مطالعات ایشان افزود که مشاهدات جدید راجع باریترو بلاستوز نوزادان که در آن باز نوع مخصوصی آگلوتینی نین موجب همولیز حاد است، نظر مزبور را تقویت مینماید.
- از لحاظ درمان بطوریکه چندین بار اشاره شد ترانسفوزیون بهترین و قاطع ترین وسیله درمانی است حتی یکبار اگر ترانسفوزیون اجرا شود فوراً تب قطع شده حال عمومی چنان بسرعت رو به بهبود میگردد که برای اطرافیان بیمار و طبیب معالج تعجب آوراست. گاهی ترانسفوزیون را باید تکرار کرد و چه بسا لازم میشود که روزی ۲۵۰ تا ۵۰۰ سانتی متر مکعب خون بمدت یک هفته به بیمار تزریق شود تا کم خونی کاملاً اصلاح شود همراه این درمان باید از هپاتوتراپی استفاده کرد و بعلاوه از تجویز آهن و آسیدفولیک و غیره نباید دریغ نمود.
- بالاخره بعلت قابل قبول بودن فرضیه وجود زمینه مخصوص در بیمار و واکنش بدن در مقابل آکتوزنهای مجهول امروزه درمان با A.C.T.H. و کورتیزون را لازم مینماید و نتایج درخشانی بدست میدهد.
- در مواردیکه ترانسفوزیون و درمان با هر منهای مزبور تغییر وضعی در حال بیمار پیش نیاورده چنانکه قبلاً هم دامشک (۱۹۴۰) عقیده داشته است متخصصین معتقدند بدون فوت وقت بدر آوردن طحال باید اقدام نمود که حسن اثر آن بی شباهت بنتایج نیکوی این عمل در آنمی همولیتیک مادرزاد نیست.