



کمیته
تحقیقات دانشجویی

فصلنامه علمی دانشموی زانکو

سال ۸، شماره ۲۳ و ۲۴، پاییز و زمستان ۸۳



انجمن پزشکی دانشموی زانکو

معاونت پژوهشی

گزارش یک مورد سندرم HUS

دکتر آرش کردی^۱ نادیا عدنانی، مجید محمدی، امیر مولانایی^۲

چکیده

HUS-TTP^۲ سندرم حادی است که تشخیص آن مبتنی بر وجود دو معیار آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک و ترومبوسایتوپی می باشد. HUS و TTP دو بیماری مجزا هستند که در دو انتهای طیف یک سندرم قرار می گیرند. در اغلب بیماران تظاهرات بیماری یکسان است هرچند، برخی از مطالعات تفاوتی را بین دو بیماری (HUS و TTP) نشان می دهند. در تعدادی از بیماران اختلالات نورولوژیک غالب است و در مقابل نارسایی حاد کلیوی حداقل می باشد. این بیماران در گروه TTP قرار می گیرند در حالیکه در بیماران HUS نارسایی حاد کلیوی نسبت به اختلالات نورولوژیک غالب می باشد. شک به وجود HUS-TTP زمانی است که مجموعه ای از یافته های بالینی حضور داشته باشند بدون اینکه اتیولوژی آشکار دیگری از لحاظ بالینی به چشم آید. علاوه بر دیاد تشخیصی یاد شده، از دیگر علائم مهم بیماری می توان از اختلالات نورولوژیک، تب و نارسایی حاد کلیوی نام برد.

خانمی ۵۰ ساله به علت درد شکم و پهلوها به بیمارستان مراجعه کرد. بیمار ۱۰ روز قبل از مراجعه سنگ دفع کرده و پس از آن دچار درد شدیدی در ناحیه فلانک ها شده است. ماهیت درد کولیکی بود که به زیر دنده ها و پشت بیمار تیرمی کشید و همراه آن تب و لرز تهوع و استفراغ و هماچوری نیز بروز کرد. بیمار سابقه بیماری یا مصرف داروی خاصی را ذکر نمی کرد. نکات مثبت مهم در معاینات شامل: ملتحمه pale، راش های قرمز رنگ در ناحیه گردن و CVA تندرین سمت چپ بود. در آزمایش های بعمل آمده از بیمار اختلالاتی در اندکس های کارکرد کلیه وی وجود داشت و همچنین با توجه به روند روبه کاهش Hb و Het و بالا بودن BUN, Cr, LDH و وجود RBC های تکه تکه شده در لام خون محیطی، بیمار با تشخیص HUS برای بررسی بیشتر و درمان به یک مرکز مجهزتر اعزام شد. بیمار تحت درمان با (۱۳ جلسه) FFP قرار گرفت و بهبود یافت.

۱ فوق تخصص نفرولوژی، استاد بارگروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۲ دانشجویان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

Hemolytic uremic syndrome_thrombotic thrombocytopenic purpura

مقدمه: پورپورای ترومبوسیتوپنیک و سندرم همولیتیک، اورمیک مثال کلاسیکی از کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک است. این نوع آنمی در بیماری‌های مختلفی همراه همولیز داخل عروقی و وجود RBCهای قطعه قطعه شده ناشی از آسیب مکانیکی اتفاق می‌افتد. سایر مثالهای آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک شامل فشار خون بدخیم، واسکولیت، رونداهای میلوپتیزیک، ناکارآمدی دریچه‌های قلبی یا پروتزهای عروق بزرگ و بیماری‌های مختلفی که همراه آنها انعقاد درون عروقی منتشر وجود دارد.

علائم بالینی MHA ممکن است ناشی از کم‌خونی یا آسیب بافتی ناشی از آسیب‌های میکروسکوپی عروق و یا ترومبوسیتوپنی باشد. همولیز و قطعه قطعه شدن RBCها ناشی از عبور RBCها از عروق کوچکی است که آندوتلیوم ملتهب دارند و به علت انعقاد داخل عروقی دیامتر آنها کاهش یافته است.

ترومبوسیتوپنی زمانی اتفاق می‌افتد که پلاکتها به طور خودبخود به هم بچسبند و یا به آندوتلیوم آسیب دیده اتصال پیدا کنند. تشابه زیاد مکانیسم پانورتر این رویدادها که در مسیر بیماری پیش می‌آید تشخیص آنها را قبل از انجام آزمایشات مختلف سخت و دشوار می‌کند. با این وجود هنوز این سوال مطرح است که آیا TTP و HUS دو

طرف انتهای طیف تظاهرات با وجود علائم بالینی متفاوت یک سندرم واحد هستند؟ با وجودی که علائم بالینی متفاوتی دارند. در تعدادی از بیماران اختلالات نورولوژیک غالب می‌باشد و نارسایی حاد کلیه حداقل است این بیماران در گروه TTP قرار می‌گیرند. از طرف دیگر وقتی نارسایی حاد کلیه غالب باشد و اختلالات نورولوژیک حداقل باشد این گروه از بیماران در طیف HUS قرار می‌گیرند.

تعریف TTP: برای اولین بار توسط Moschowitz در سال ۱۹۲۵ شرح داده شد. علائم بارز بالینی شامل آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، ترومبوسیتوپنی و علائم عصبی کم و زیاد شونده است. ۹۸٪ موارد تب دارد و در ۸۸٪ موارد درگیری کلیه وجود دارد. اکثر بیماران در فاصله سنی ۱۰-۴۰ سال هستند که اوج آن در دهه سوم زندگی با درگیری بیشتر در جنس مؤنث می‌باشد. در بیش از ۹۰٪ بیماران تظاهرات اولیه شامل پورپورای منتشر می‌باشد البته نشانه‌های دیگری از خونریزی شامل خونریزی رتینال، خون دماغ شدن، خونریزی از لثه، هماچوری، خونریزی دستگاه گوارش، منوراژی، هموپتیزی، ضعف، تهوع، آرترالژی و میالژی نیز ممکن است وجود داشته باشد.

ویژگی بارزی که در تابلوی بالینی بیماری به طور واضح مشهود است، اختلالات کم و زیاد شونده عصبی است که شامل تغییر سریع وضعیت ذهنی بیمار، تحریک پذیری بیمار، بی‌قراری، گیجی، رفتارهای بی‌زاری، سردرد، تغییرات بینایی، نقص‌های متمرکز حسی حرکتی، تشنج، کوما است. زردی نیز به دلیل همولیز و آسیب کبدی در ۱۰٪ موارد دیده می‌شود. در ۱۰-۱۵٪ موارد پانکراتیت و ایسکمی روده باعث درد شکم می‌شود. سکه‌های قلبی در تعداد کمی از بیماران، باعث آریتمی و نارسایی احتقانی قلب می‌شود. در مواردی نیز لنف آدنوپاتی، هپاتواسپلنومگالی یا راش‌های پوستی نیز دیده شده است. سیر بیماری بسیار سریع است به طوری که فاصله زمان تشخیص تا مرگ اغلب کمتر از ۶ هفته است. عود در مواردی که دوره‌های اولیه بیماری بهبودی پیدا کرده‌اند شایع است. موارد فرضی از بیماری گزارش شده است که بیمار سالها زنده بوده است. نارسایی الیگوریک کلیه در TTP نادر است.

تعریف HUS: سندرم HUS بیماری مختص کودکان است، که با آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک حاد، ترومبوسیتوپنی و نارسایی حاد کلیه خود را نشان می‌دهد. این بیماری برای اولین بار توسط Gasser در سال ۱۹۵۵ شرح داده شد که تا آن زمان حدود ۱۲۰۰ مورد از این

بیماری گزارش شده بود. HUS ممکن است در کودکانی که قبلاً سالم بوده‌اند و کمتر از ۲ سال سن دارند تظاهر پیدا کند و نیز ممکن است بالغین به خصوص زنان را در اولین دوران بعد از حاملگی و یا آنهایی که ocp مصرف می‌کنند را درگیر کند. هیچ تفاوتی در درگیری هر دو جنس وجود ندارد. در نوزادان خود را بصورت یک گاستروانتریت تب‌دار که گاهی همراه اسهال خونی است نشان می‌دهد. در حالی که در بچه‌های کم سن بیشتر خود را بصورت عفونت حاد راههای تنفسی فوقانی نشان می‌دهد. HUS ممکن است به دنبال عفونت با EColi یا توکسین شینگلا عارض شود. حدود ۱/۲ موارد گزارش شده HUS از آرژانتین، به اپیدمی HUS دلالت داشته‌اند و از دیگر مناطق اندمیک HUS می‌توان آفریقای جنوبی و هلند را نام برد. علائم بالینی HUS مشابه TTP است با این اختلاف که شدت و طول آنها در درگیری ارگانهای بدن متفاوت است. در HUS درگیری کلیه متفاوت است و از یک درگیری جزئی تا درگیری شدید کلیه متغیر می‌باشد. شدت همولیزوترومبوسیتوپنی در HUS از TTP عموماً کمتر است. این بیماران همچنین ممکن است پورپورا، خونریزی عمومی، تب، اختلالات پایدار یا کم یا زیاد شونده سیستم عصبی مرکزی هپاتواسپلنومگالی داشته باشند. اما در کل این علائم

ممکن با آنوری همراه باشد و بیمار را به دیالیز حاد نیازمند کند. ۲- اختلالات نورولوژیک ۳- تب. علائمی که علاوه بر اینها به طور متناوب در این بیماران دیده می‌شود شامل: درد شکم و وجود نوتروفیلی شدید درجه‌ها گاهی بیش از ۲۰۰/۱۰۰ می‌باشد.

آئمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک:

همولیز غیر ایمنی (کنومیس مستقیم «») که با مشاهده شستوسیت‌ها و RBC های قطعه قطعه شده در اسمیر خون محیطی همراه است. چنین بیمارانی یافته‌های بارزی از همولیز دارند که شامل افزایش بیلی‌روبین غیر مستقیم (بخصوص در TTP) و کاهش هپاتوگلوبین سرم می‌باشد. افزایش سطح LDH به طور واضحی بالاست، بنابراین LDH سرم یافته مفیدی برای تشخیص بیماری و همچنین بررسی پاسخ به درمان می‌باشد.

درگیری کلیوی: در HUS-TTP معمولاً آنالیز ادراری نرمال با یک پروتئینوری خفیف ۱-۲ gr/day، تعدادی سلول و Cast همراه است. به هر حال شک به گلوMERONFRIT یا واسکولیت در برخی از بیماران وجود دارد. RBC Cast و RBC به ندرت ممکن است دیده شوند. تقریباً در نیمی از بیماران کاهش کمپلمان خون وجود دارد.

شدت و شیوع کمتری از TTP دارند. شروع علائم ناگهانی و سریع، با نارسایی حاد کلیه است. نارسایی حاد با آنوری به سرعت در ۵۰٪ از بیماران HUS خود را نشان می‌دهد. در بقیه موارد نارسایی حاد کلیه الیگوریک، تظاهر شایع است. کلیه‌ها ممکن است تندر و قابل لمس باشند. به دلیل نسبت کاتابولیسیم بالا و عوارض بیماری، درجات شدیدی از اورمی در مدت کوتاهی خود را نشان می‌دهد. مواردی نیز با درگیری اندک کلیه و اختلالات گذرا در ادرار گزارش شده است که ممکن است مواردی از این قبیل تشخیص داده نشوند و مخفی بمانند. فشار خون در ۵۰٪ از موارد دیده می‌شود. در اکثر بیماران کارکرد کلیه به حالت اولیه باز می‌گردد و در ۱٪ موارد اختلالات پیش‌رونده‌ای در کلیه بوجود می‌آید.

تشخیص: شک به وجود HUS-TTP زمانی است که مجموعه‌ای از یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی حضور داشته باشند، بدون این که اتیولوژی آشکار دیگری از لحاظ بالینی وجود داشته باشد.

معیارهای تشخیص TTP-HUS شامل ۱- آئمی همولیتیک میکرو آنژیوپاتیک ۲- ترومبوسیتوپنی که اغلب همراه با پورپورا می‌باشند. معیارهای تشخیص دیگر شامل ۱- نارسایی حاد کلیوی که

علائم نورولوژیک:

نشانه‌ها و علائم نورولوژیک در اغلب بیماران TTP-HUS وجود دارد که شایع‌ترین آنها شامل Confusion و سردردهای شدید است. اختلالات عینی فوکال کمتر اتفاق می‌افتد اما تشنج طولانی و کوما ممکن است اتفاق بیفتد.

تب: در بیشتر بیماران اخیر تب کمتر اتفاق افتاده است. وجود تب و لرز بالا بیشتر مطرح‌کننده سپیس است تا TTP-HUS.

یافته‌های آزمایشگاهی در TTP-HUS مشابه هم است و تفاوت اولیه آنها در شیوع و شدت اختلال کارکردی کلیه است، که در HUS بیشتر است. ولی در TTP درجه ترومبوسیتوپنی شدیدتر است. آنمی در بیماران متغیر است و از متوسط تا شدید تظاهر می‌کند. شمارش رتیکولوسیت بیمار نیز بالا است. میزان تغییرات اریتروسیتها بستگی به شدت آنمی بیمار دارد و طول عمر PRC و پلاکت نیز کاهش می‌یابد. در TTP شمارش پلاکتهای بیمار معمولاً کمتر از $20/000\text{mm}$ ، اما در HUS از کمترین حد نرمال تا ترومبوسیتوپنی شدید متغیر است و به طور کلی در هر دو انتهای سندرم، حجم پلاکت خون کاهش دارد. در ۱۵٪ از موارد HUS انوزینوفیلی داریم. نوتروفیلی و لوکوسیتوز با شیف‌ت به چپ نیز شایع است. تستهای انعقادی در هر دو بیماری نرمال است، اما ممکن است PT و PTT بیمار به علت تغییرات میکروواسکولاری که

در کمتر از ۲۰ درصد مشاهده می‌شود مختصر بالا باشد. LDH بیمار به صورت بازری بالا است، و این نشانه‌ای از فعال بودن بیماری می‌باشد. در صورت درگیری پانکراس در TTP آمیلاز سرم نیز بالا می‌رود. در تعداد کمی از موارد HUS کاهش C3 نیز گزارش شده است. علائم درگیری کلیوی در TTP شامل بالا رفتن Cr و BUN در ۱/۳ موارد است و یک UA نرمال شامل پروتئینوری، هموگلوبینوری، هماجوری، بیوری و کست‌های هیالن یا گرانولار در ۸۰ تا ۹۰٪ موارد وجود دارد.

تشخیص افتراقی: تشخیص‌های افتراقی -TTP

HUS شامل لوپوس، آنمی همولیتیک خودایمن، ترومبوسیتوپنی، فشارخون بدخیم، eclampsia، اسکرودرمی و گتر، سپیس، PNH، گلو مرونفریت حاد، کارسینوما تویزس منتشر و DIC می‌باشد. معمولاً یافته‌های کلینیکی و آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک شدید در تشخیص TTP-HUS از دیگر بیماریها کمک‌کننده است در Scase‌های مشکوک وجود میکروترومبوزهای مؤثر بر آرتریول در غیاب واسکولیت می‌تواند خیلی کمک‌کننده باشد.

بیماران واسکولیتی بطور تیبیک علائم سیستمیک دیگری نظیر آرترالژی و راش دارند. شمارش پلاکتها در آنها طبیعی است و درگیری عصبی در

آنها بیشتر محیطی است تا مرکزی (مونوریت مولتی پلکس). از طرف دیگر تشخیص فشار خون بدخیم براساس سابقه قبلی از فشار خون‌های کنترل نشده، فشار خون دیاستولیک بالاتر از 130 mmHg ، خونریزی و ادم پایی در معاینات روتین می‌باشد. پره اکلامپسی در طول چند روز پس از زایمان بطور خودبه خود بهبود می‌یابد در حالی که TTP-HUS ممکن است به نارسایی کلیوی پیشرفته یا مرگ منجر شود. DIC شامل: سپیس، شوک و یا عوارض زایمانی نظیر پره اکلامپسی شدید می‌باشد. در این بیماران بطور تیبیک ترومبوسیتونی، کاهش سطح فیبرینوژن و فاکتورهای ۵ و ۸ و طولانی شدن زمان PTT و PT وجود دارد. در حالی که TTP-HUS با ترومبوسیتونی و معمولاً سطح نرمال اجزای انعقادی، PTT و PT نرمال می‌باشد.

پاتوژنز: مکانیسم دقیق این بیماری مشخص نیست. عامل اصلی شروع کننده بیماری ترومبوز داخل عروقی آرتریولهاست که این نیز به درستی ثابت نشده است. عوامل عفونی متعدد دیگری نیز در شروع بیماری دخیل هستند مانند ویروس‌ها، باکتریها، ریکتزیا و هیپرسنتیتودارویی و مصرف OCP.

Prognosis: پروگنوز بیماری به تدریج بهتر شده است. میزان مرگ و میر در بیماران درمان

نشده TTP بیش از ۹۰٪ است. با رژیم‌های درمانی موجود میزان بقا از ۴۰٪ به ۹۰٪ رسیده است. تعداد زیادی از موردهای کشته گزارش شده است و بهبودهای تصادفی گاهی اوقات اتفاق می‌افتد. میزان مرگ و میر HUS از ۳۵-۳۰٪ به ۵٪ رسیده است که در واقع بازتابی از درمانهای حمایتی بهتری است که در درمان ARF صورت گرفته است. اگر چه رژیم‌های درمانی مشابه به آنچه در HUS مورد استفاده قرار می‌گیرند ممکن است نقش کمکی داشته باشند. یسک سری از فاکتورهایی که در HUS پیش‌آگهی کمتری دارند شامل اولیگوری طولانی یا آنوری، سن بیشتر از ۵ سال، هیپرتنشن شدید و درگیری CNS و مصرف مداوم فاکتورهای انعقادی می‌باشد. برطبق گزارشات، ۸۰٪ گلوامرولها در موارد کشته HUS درگیر می‌باشند در حالی که کمتر از ۵۰٪ گلوامرولها در بیماران بهبود یافته درگیر می‌باشند.

درمان: در طی سالهای اخیر چندین درمان ترکیبی خاص در TTP بکار گرفته شده، اما فقط تعداد کمی از بیماران به گلوکوکورتیکوئید به تنهایی پاسخ داده‌اند. استروئید+ اسپلنکتومی+ دکستران ۷۰ میزان بقا را در تعدادی از بیماران افزایش داده است. هپارین به تنهایی مفید نیست اما در ترکیب با استروئیدها مفید است. از سال ۱۹۷۰ داروهای ضد تجمع پلاکنی یا متصل

شونده به اسید استیل و تیلال مانند *Acetylsalicylic Acid, Dipyridamol* مورد استفاده قرار گرفتند. اگر چه داروهای ضدپلاکت باعث خونریزی می شوند اما این پدیده در بیماران زیاد اتفاق نمی افتد. میزان بقاء در استفاده از داروهای ترکیبی ضدپلاکت + استروئیدها یا بدون اسپلنکتومی ۶۰-۵۰٪ می باشد. تعویض پلاسما، پلاسما انفوزیون و پلاسما فرزیز اکنون مورد استفاده قرار می گیرد که اثر بیشتری نسبت به درمانهای قبلی دارد. پلاسما انفوزیون (۳-۴ واحد روزانه) + داروهای ضد تجمع پلاکتی اولین درمان انتخابی در اکثر بیماران می باشند. در بیمارانی که مقاوم به درمان هستند پلاسما فرزیز وسیع با یا بدون گلوکوکورتیکوئید و اسپلنکتومی می تواند پاسخگو باشد.

از تزریق پلاکت های تغلیظ شده مگر در مواردی که خونریزی ناشی از ترومبوسیتوپنی شدید باشد باید اجتناب نمود. زیرا ممکن است پلاکتها تجمع یابند و به ویژه در مغز ایجاد لخته های میکروواسکولار نمایند.

درمان در HUS بیشتر شامل درمان حمایتی ARF، کنترل فشار خون، انتقال خون برای آنمی، همودیالیز و دیالیز صفاقی، *Dipyridamol* و *Acetylsalicylic* می شود. این درمانها ممکن است ترومبوسیتوپنی را کم

کنند اما اثری بر نارسایی کلیوی ندارند. انفوزیون استرپتوکیناز در شریانیهای کلیوی مورد استفاده قرار می گیرد اما منفعت خاصی ندارند.

پلاسما فرز وسیع، هپارین و استروئید مورد استفاده قرار نمی گیرند. بیوند کلیه نیز صورت می گیرد که امکان عود در تعدادی از بیماران وجود دارد. کارآیی تعویض پلاسما، بیشتر از برداشت مواد سمی خون، مربوط به پلاسما تازه زیادی است که در آن مصرف می شود. تعویض پلاسما به طور روزانه انجام می شود تا تعداد پلاکت نرمال شود و همولیز برطرف شود. ابتدا عوارض مغزی و LDH نرمال می شود. سپس تعداد پلاکت نرمال و اختلال کلیوی نیز برطرف می شود.

بعد از ادامه ندادن تعویض پلاسما بیمار باید به طور مرتب از لحاظ غلظت LDH و مقدار خون کامل چک شود، بخصوص اگر نشانه هایی از بیماری رخ دهد. اگر تستها نرمال باقی بماند میزان مراجعه می تواند کمتر باشد. تا کنون درمان نگه دارنده مؤثری شناخته نشده است.

معرفی Case:

خانمی ۵۰ ساله به علت درد شکم و پهلوها مراجعه کرد. بیمار مبتلا به نفرولیتیازیس بوده که ۱۰ روز قبل از مراجعه سنگ دفع کرده است و پس از آن دچار درد در ناحیه فلانکها شده که از ۱ روز پیش از مراجعه شدیدتر شده است. ماهیت درد کولیکی بوده که به زیر دنده ها و پشت رادیاسیون

83/7/24: BUN =82
 UA: w.b.c = Mode RBC=0
 Bacteria=Many Blood =2+ Hb=6/5
 HCT = 20/6 Cr=4/1
 در نهایت با توجه به سیر نزولی HCT/Hb و سیر صعودی LDH (3800)، BUN و Cr با شک به HUS برای بیمار لام خون محیطی از نظر مورفولوژی RBC درخواست شد که وجود شیستوسیت گزارش گردید و بیمار با تشخیص به مرکز درمانی مجهزتری برای پلازما فرز اعزام گردید.

داشته است. بیمار به همراه درد دچار تب و لرز، تهوع، استفراغ و هماچوری نیز بوده است اما علائم ادراری نظیر Emergency Frequency و dysuria نداشته است. سابقه بیماری یا مصرف داروی خاصی را نداشته است. در معاینات تنها نکات مثبت ملتحمه Pale، راش های قرمز رنگ در ناحیه گردن و CVA تندرین سمت چپ بوده است. برای بیمار UA درخواست گردیده که نتایج آن بصورت ، Blood=2+ RBC = ، w.b.c = Moderate، Many و بدون رشد باکتری می باشد. در نهایت بیمار با توجه به هیستوری و معاینات، با تشخیص احتمالی UTI تحت درمان قرار گرفت. چند روز بعد از بستری با توجه به کاهش حجم ادرار مریض برای ایشان سونوگرافی درخواست گردید که در آن: اندازه طبیعی هر دو کلیه، نبود هیدرونفروز، افزایش اکوی کورتکس، باقی ماندن نسبی Corticomedullary diff و ضخامت طبیعی کورتکس به نفع ARF گزارش گردید. در ضمن در قطب فوقانی کلیه ۳ عدد سنگ به قطر mm ۴-۷ گزارش شده، حالب ها اتساع نداشته و جدار مثانه طبیعی گزارش گردید.

در آزمایشاتی که از بیمار بعمل آمد:

83/7/23: BUN=71 Hb=6/6
 HCT=27/6 PT=13 PTT=42
 INR=1/37 Pr=3+