

پورپورای فولمینانت و ترومبوز مغزی در ۳ نوزاد با کمبود هموزیگوت پروتئین C: گزارش موردی

چکیده

کمبود پروتئین C بیماری نادری است که بدو فرم هموزیگوت و هتروزیگوت مشاهده می‌شود. سطح پلاسمایی پروتئین C در بالغین ۱۴۰-۷۰ درصد حد میانگین و در نوزادان معادل ۴۰-۲۰ درصد بالغین می‌باشد. نوع هموزیگوت بیماری بیشتر در سنین نوزادی همراه با علائم پوستی بصورت پورپورای فولمینانت پیشرونده و یا علائم مغزی بصورت ضایعات ترمبوزتیک سیستم عصبی مرکزی بروز می‌نماید. موتاسیون برروی قسمت فعال ژن پروتئین C رخ می‌دهد و آنالیز DNA، دو واریانت را نشان می‌دهد. درمان این بیماری تزریق FFP و کنسانتره پروتئین C در مرحله حاد، و ادامه درمان با ضد انعقادهای خوراکی است. ۳ بیمار مورد معرفی ۲۴ ساعت پس از تولد با نکروز پوستی پیشرونده بر روی شکم و اندام فوقانی به بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع) مراجعه نمودند. همچنین یک مورد نیز با خونریزی مغزی مراجعه نمود که بدنبال مصرف ضدانعقادی خوراکی اتفاق افتاده بود. سطح پروتئین C در نوزادان کمتر از ۱٪ و در والدین کمتر از ۶۰٪ بود.

*دکتر شهلا انصاری I

دکتر مصطفی جلالی II

دکتر هادی سمعی III

کلید واژه‌ها: ۱- کمبود پروتئین C ۲- پورپورای فولمینانت ۳- نکروز پوست

مقدمه

کمبود پروتئین C هموزیگوت (Homozygot Protein C Deficiency, HPCD) همراه با پورپورای فولمینانت، بیماری نادری است که با شیوع یک الی دو مورد در ۴۰۰۰۰۰ تولد تخمین زده و حدود ۲۰ مورد آن از سال ۱۹۸۳ گزارش شده است (۱). این اختلال انعقادی بدون درمان اغلب منجر به مرگ خواهد شد.

بیش از ۱۶۰ موتاسیون مختلف بر روی ژن پروتئین C در سالهای اخیر شناسایی شده و این خود امکان جدیدی برای تشخیص قبل از تولد را بوجود آورده است (۱).

کمبود این پروتئین همچنین می‌تواند همراه با علائم عصبی و ضایعات خونریزی دهنده ناشی از انسداد

سینوسهای وریدی (sinuvenous) مغز باشد (۲). غلظت پروتئین C موجود در پلاسمای انسان در حدود ۴ μg/ml است و لگاریتم ارزشی آنتی ژن پروتئین C در یک فرد بالغ سالم در حالت طبیعی در حدود ۹۵٪ (با طیف ۱۴۰-۷۰ درصد) می‌باشد (۲).

سطح پروتئین C در نوزادان ۴۰-۲۰ درصد افراد بالغ طبیعی است و این میزان در شیرخوار نارس حتی به کمتر از این مقادیر نیز می‌رسد (۳). جهت نوزادانی که ترومبوز مشخص دوران نوزادی دارند، می‌توان کمبود هموزیگوت را مطرح نمود (۴).

I) استادیار و فوق تخصص بیماریهای خون و سرطان اطفال، بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع)، بزرگراه مدرس، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسؤول)

II) استاد و فوق تخصص بیماریهای قلب اطفال، بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع)، بزرگراه مدرس، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

III) استاد و فوق تخصص بیماریهای نوزادان، بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع)، بزرگراه مدرس، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

معرفی بیماران

بیمار اول - مورد معرفی نوزاد دختر سرموعدی بود که ۲۴ ساعت پس از تولد دچار ضایعات ترومبوتیک گردید. این ضایعات در ناحیه buttock، کشاله ران راست و کف پای چپ و راست ظاهر شد، بتدریج وسعت یافت و نکروتیک شد. ضایعات سیاه رنگ بود و رفته رفته گسترش یافتند. ترشحات نکروتیک و خونابه‌ای در پای بیمار قابل مشاهده بود، لیکن حال عمومی بیمار مساعد بود. وزن تولد ۲۹۵۰ گرم، قد ۵۰ cm، دمای بدن ۳۷° C و شکم نرم و فاقد ارگانومگالی (organomegaly) بود. ضایعات پوستی ابتدا کوچک بودند ولی سپس گسترش یافتند. والدین نسبت فامیلی نداشتند. با ظن به پورپورای فولمینانت جهت بیمار بررسی سطح پروتئین C درخواست شد. PT (Prothrombin Time) و PTT (Partial-Thromboplastin Time) و پلاکت بیمار طبیعی بود. سطح پروتئین C نوزاد کمتر از ۱٪ (نرمال ۱۳۰-۷۰ درصد)، سطح پزوتئین C پدر و مادر بترتیب ۶۶٪ و ۴۱٪ میزان طبیعی بود. بیمار تحت درمان با FFP قرار گرفت.

بیمار دوم - بیمار کودک ۶۰ روزه‌ای بود که با آپنه مراجعه کرد، در ICU بستری شد و تحت CPR قرار گرفت. وی هنگام مراجعه دچار تشنج بود. با توجه به حال عمومی بد جهت بیمار آنتی‌بیوتیک تزریقی شروع شد. فنوباریتال و فنی‌توئین نیز تجویز شد. بررسیهای آزمایشگاهی: PT=۳۰ sec، PT-activity=۲۶٪، INR=۴/۴، PTT=۸۰ sec. این تغییرات بدنبال مصرف وارفارین ایجاد شده بود. جهت بیمار پلاسما تجویز شد. در سابقه، دست راست بیمار در ۲۰ روزگی بعلت ضایعه نکروتیک وسیع قطع شده بود. در آن موقع تشخیص کمبود پروتئین C جهت وی مطرح شد. فعالیت پروتئین C بیمار کمتر از ۱٪ بود. بهمین جهت برای بیمار وارفارین تجویز شد ولی بعلت عدم مراجعه جهت آزمایش PT و INR، بیمار دچار خونریزی مغزی شد و با آپنه به این مرکز مراجعه نمود. وارفارین بیمار قطع شد و برای وی هر ۱۲ ساعت پلاسما تجویز شد، حال عمومی بیمار رو به بهبود نهاد.

بررسیهای آزمایشگاهی: PT=۱۳ sec، PTT=۳۰ sec، INR=۱. بیمار با دستور وارفارین مرخص گردید. پدر و مادر نسبت فامیلی داشتند و فعالیت پروتئین C والدین کمتر از ۶۰٪ گزارش شد.

بیمار سوم - نوزاد ۳ روزه‌ای که چند ساعت پس از تولد دچار ضایعات وسیع نکروتیک شده بود در روز سوم تولد بعلت ضایعات وسیع فوت نمود. بیمار مبتلا به کمبود پروتئین C بود. والدین بمنظور مشاوره قبل از تولد جهت بارداری بعدی مراجعه کردند.

روش بررسی بیماران - بیماران مراجعه کننده معاینه فیزیکی کامل شدند. جهت بیماران PT، PTT و شمارش پلاکت درخواست شد. بررسی فعالیت پروتئین C نیز در نوزادان و والدین انجام شد. مشاوره پوست برای بیمار اول انجام شد. در مورد بیمار دوم سی‌تی‌اسکن انجام شد که نشاندهنده مناطق خونریزی در سیستم عصبی مرکزی بود.

بحث

پروتئین C به‌مراه پروتئین S و ترمبومودولین (thrombomodulin) از مهار کننده‌های قوی سیستم انعقاد خون می‌باشند. کمبود پروتئین C و S همراه با عوارض ترومبوتیک شدید است (۳). کمبود هموزیگوت پروتئین C معمولاً خود را بصورت پورپورای فولمینانت در زمان نوزادی ظاهر می‌کند. چون این پروتئین نقش مهمی در مهار انعقاد در میکروسیرکولاسیون (microcirculation) دارد، در نتیجه کمبود آن سبب ترومبوز میکروواسکولار می‌گردد (۳). کمبود هتروزیگوت پروتئین C ممکن است با علائم کلینیکی همراه باشد. در بعضی از انواع بیماری افزایش خطر ترومبوز مشاهده می‌شود (۲). بیش از ۱۳۰ نوع مختلف کمبود پروتئین C مشخص شده است که موتاسیون آنها بر روی ژن مولد پروتئین C می‌باشد (۳).

کمبود پروتئین C هموزیگوت با پورپورای فولمینانت بیماری نادر است که با شیوع یک تا دو مورد در ۴۰۰۰۰۰ تولد تخمین زده شده است. در سالهای اخیر بیش از ۱۶۰ نوع موتاسیون مختلف بر روی ژن این پروتئین شناسایی

کمبود پروتئین C هتروزیگوت ممکن است علائم کلینیکی بهمراه داشته باشد و در بعضی خانواده‌ها با افزایش خطر ترمبوز همراه باشد(۲).

منابع

- 1- Jerkman A., Henriksson P., Jonsson NO., Homozygous Protien-c deficiency can be detect by prenatal diagnosis. Lakartidningen 1998 sep 2, 95(36): 3772, 3775-7.
- 2- Ibrahim A., Damon G., Teyssier G., Heterozygous Protien-c deficency: a propose of 2 cases with cerebral venous thrombosis in the neonatal period. Arch Pediatric 2000 Feb, 7(2): 158-62.
- 3- Edward J., Benz JR., Basic prinicples and practice of Hematology-Ronald Hoffman, Churchill-Livingston publisher, third edition, 2000, 1819-1827.
- 4- Paret G., Barzilia A., Barzilay ZJ., Purpura fulminant skin lesion in a newborn with complete Protien-c deficiency. Pediatric. 1998, mar, 132(3ptl): 558.
- 5- Kemahli S., Alhenc-Gelas M., Gandrille S., Homozygous Protien-c deficency with double variant His 202 to Tyr and Ala 346 to Thr. Blood coagul fibrinolysis 1998 jun, 9(4): 351-4.
- 6- Sills RH., Marlar RA., Montgomery RRJ., Sever homozygous protien-c deficiency. Pediatric 1984 sep: 105(3): 409-13.

شده که امکان جدیدی برای تشخیص قبل از تولد را بوجود آورده است.

آنالیز DNA نشان می‌دهد که نوع هموزیگوت موتاسیون ۲ واریانت ۲۰۲ His(Histidin) به Tyr(Tyrosin) و ۳۴۰ Ala(Alanin) به Thr(Threonine) می‌باشد(۵).
تظاهر بیماری در مبتلایان بفرم هموزیگوت بیماری بصورت پورپورای فولمینانت در ساعات اولیه پس از تولد می‌باشد. ضایعه پوست بصورت نکروز پیشرونده پوست سر، شکم و اندام فوقانی ظاهر می‌شود(۵). علائم دیگر بصورت ضایعات ترومبوتیک بخصوص در عروق مغزی می‌باشد.

علائم عصبی همراه با مایع مغزی نخاعی خونی و ضایعات هموراژیک ناشی از انسداد سینوس وریدی مغز نشانگر آن است و در تصویربرداری از مغز نیز قابل مشاهده می‌باشد(۲).

فعالیت پروتئین C در این بیماران $0.03-0.10$ IU/ml و در والدین آنها 0.40 IU/ml می‌باشد(۵). درمان ابتدائی با استفاده از FFP صورت می‌گیرد(۶). سپس درمان با استفاده از مصرف روزانه ضدانعقاد خوراکی ادامه می‌یابد. این بیماران باید با استفاده از مقادیر INR کنترل شوند. INR این بیماران می‌بایست در حدود $2-4/5$ باشد(۵). آنالیز DNA، ۲ واریانت ۲۰۲ His به Tyr و ۳۴۰ Ala به Thr را نشان می‌دهد. هر یک از والدین بیمار برای ۲ واریانت هتروزیگوت می‌باشند(۵).

بیماران دچار کمبود پروتئین C (مقادیر پائینتر از ۵۵٪) دارای نقص ژنتیک می‌باشند در حالیکه فعالیت ۶۵-۵۵ درصد می‌تواند حاکی از کمبود یا حداقل سطح طبیعی این پروتئین باشد(۳). فرم شدید کمبود اکتسابی پروتئین C همراه با پورپورای فولمینانت و در بیماران مبتلا به عفونتهای باکتریایی و ویروسی مشاهده می‌گردد(۳).

در عفونتهای گرم منفی بخصوص E-coli، پروتئین C فعال مهار می‌شود(۳).