

بررسی ۱۳ ساله فراوانی و علائم بالینی سندرم همولیتیک یورمیک و ترومبوتیک ترمبوسیتوپنیک پورپورا در بیماران مراجعه کننده به مراکز درمانی شیراز

آمنه سبزی^{۱*}، مهران کریمی^{۲*}

چکیده

هدف: سندرم همولیتیک یورمیک^۱ (HUS) و ترومبوتیک ترمبوسیتوپنیک پورپورا^۲ (TTP) اختلالات نادری هستند که با تجمعات داخل عروقی پلاکتها و تشکیل ترمبوس گسترده در میکروسیرکولاسیون مشخص می شود که منجر به ایسکمی بافتی می شود. با وجود مطالعات متعددی که در سرتاسر دنیا درباره این دو بیماری انجام شده ولی اپیدمیولوژی و جنبه های کلینیکی آنها در ایران هنوز مبهم باقی مانده است.

روش بررسی: ما یک مطالعه گذشته نگر بر روی ۱۳۶ بیمار مبتلا به همولیتیک یورمیک باشد و یا ترومبوتیک ترمبوسیتوپنیک که از ابتدای سال ۱۳۷۰ تا انتهای سال ۱۳۸۲ در سه بیمارستان بزرگ شیراز بستری شده بودند جهت بررسی جنبه های اپیدمیولوژی، خصوصیات بالینی و یافته های پاراکلینیکی آنها انجام دادیم.

یافته ها: ۱۰۱ بیمار مبتلا به HUS (۴۹ زن و ۵۲ مرد) و ۳۵ بیمار مبتلا به TTP (۲۱ زن و ۱۴ مرد) مشخص شدند. میانگین سنی برای HUS ۳/۵ سال و برای TTP ۳۰/۸ سال بود. میانگین بروز سالانه HUS به طور قابل ملاحظه ای از ۸ بیمار در هر ۱۰۰۰۰۰۰۰ بچه - سال در سال ۱۳۷۱ به ۱/۱ بیمار در سال ۱۳۸۱ کاهش یافته بود ($p < ۰/۰۰۱$) در حالیکه بروز TTP از ۰/۶ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰۰۰ فرد در سال ۱۳۷۱ به ۵/۲ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰۰۰ فرد در سال ۱۳۸۱ افزایش پیدا کرده بود. ($p < ۰/۰۵$) هم برای TTP و هم HUS بیشترین میزان بروز در ماههای تابستان اتفاق افتاده بود. ۲۰ بیمار مبتلا به HUS و ۱۶ بیمار مبتلا به TTP مرده بودند که میزان کشندگی بیماری به ترتیب ۱۹/۸ و ۴۵/۷ درصد تعیین شد. هیچ فاکتور موثر بر پیش آگهی برای TTP یافت نشد در حالیکه بروز علائم نقص عصبی و تعداد بالای لوکوسیتها اثر معکوس بر روی پیش آگهی بیماران HUS داشت.

نتیجه گیری: برخلاف کشورهای دیگر، در بیماران مراجعه کننده، میزان بروز HUS در حال کاهش است که احتمالاً به علت کاهش در میزان عفونتهای روده ای اسهالی (مخصوصاً E- coli 0157:H7) و بهبود وضعیت درمانی آنها است. از طرف دیگر، بروز TTP در شیراز هم مانند سایر کشورها در حال افزایش است.

کلید واژه گان: اپیدمیولوژی، سندرم همولیتیک یورمیک، ترومبوتیک ترمبوسیتوپنیک پورپورا، شیراز

مقدمه

ترومبوتیک ترمبوسیتوپنیک پورپورا (TTP) یک بیماری تهدید کننده حیات است که در بالغین بیشتر از اطفال دیده می شود و با ترمبوسیتوپنی، کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک^۳ علائم نورولوژیک متغیر و به میزان کمتر نارسایی کلیوی و تب مشخص می شود. اکثر بیماران مبتلا به TTP بالغینی هستند که علائم

- 1-Hemolytic Uremic Syndrome
- 2-Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
- 3-Microangiopathic Hemolytic Anemia

*دانش آموخته دانشگاه علوم پزشکی شیراز

**استاد بیماریهای هماتولوژی، آنکولوژی گروه کودکان، مرکز تحقیقات هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۱- نویسنده مسؤل

دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۱۰/۲۰ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۵/۶/۱ اعلام قبولی: ۱۳۸۵/۹/۵

ما یک تحقیق گذشته نگر ۱۳ ساله بر روی تمامی بیماران مبتلا به TTP و HUS که در ۳ بیمارستان بزرگ آموزشی شیراز بستری شده بودند انجام دادیم. از اطلاعات بدست آمده برای بررسی اپیدمیولوژی این دو بیماری مقایسه تظاهرات کلینیکی و پارامترهای آزمایشگاهی آنها در زمان بستری، یافتن درمانهایی که برای آنها انجام شد و عوارضی که در مدت زمان بستری در بیمارستان برای آنها رخ داده و مشخص کردن فاکتورهای پیش آگهی دهنده احتمالی استفاده کردیم.

روش بررسی

موارد مورد مطالعه با بررسی مدارک پزشکی بایگانی شده بیمارانی که تشخیص زمان ترخیص آنها TTP یا HUS بوده و در سه بیمارستان دانشگاهی بزرگ شیراز در طول ۱۳ سال از ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۲ بستری شده بودند، مشخص شدند. کاملاً ثابت شده است که کریترهای پنج گانه کلاسیک "Moschowitz" (ترومبوسیتوپنی، MAHA، علائم نورولوژیک متغیر، نارسایی کلیوی و تب) به طور همزمان در تمام بیماران مبتلا به TTP وجود ندارد. بنابراین امروزه تشخیص TTP برای بیمارانی گذاشته می شود که با ترومبوسیتوپنی و همولیز میکروآنژیوپاتیک در غیاب یک علت مشخص مثل سرطان، اکلامپسی یا کوآگولاسیون منتشر داخل عروقی مراجعه می کنند. ۱۶- ۱۵ کریتریای تشخیص برای HUS عبارتند از MAHA، ترومبوسیتوپنی و شواهدی از درگیری کلیوی ۱۸ (کراتینین سرم بالاتر از ۱/۴ میلی گرم / دسی لیتر یا تست ادراری غیر طبیعی مثل وجود کاست یا پروتئینوریا) با این کریتریایها، ۱۰۱ بیمار مبتلا به HUS و ۳۵ بیمار مبتلا به TTP توسط پزشکانی که بر سربالین آنها حاضر شده بودند، تشخیص داده شدند، اطلاعات مورد نظر شامل: سن، جنس، زمان بستری (سال و ماه)، تعداد کل

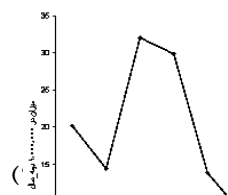
کلینیکی را به طور ناگهانی نشان می دهند. ۴-۱ سندرم همولیتیک یورمیک (HUS) در کودکان شایعتر است و با علائم ترومبوسیتوپنی، MAHA و نارسایی کلیوی شدید خود را نشان می دهد. ۵. بیشتر این کودکان مبتلا به عفونتهای باسوش 0157:H7 که سم شبه شیگلا تولید می کنند می باشند و اغلب با اسهال خونی همراه هستند. تغییر از این موارد در کلینیک اغلب تشخیص افتراقی بین HUS, TTP مشکل می باشد و به همین دلیل عبارت جامع TTP-HUS یا میکرو آنژیوپاتی ترومبوتیک (TMA) پیشنهاد شده است. ۴-۲ به نظر می آید که ایسکمی بافتی که ناشی میکروترمبوسهای پلاکتی که از تجمع مولتیمرهای بسیار بزرگ فاکتور ون- ویلبراند VWF تشکیل می شوند، از راه غیر فعال شدن بوسپله آنتی بادی های متالوپروتئینازهای شکننده فاکتور ون- ویلبراند ADAMTS-13 ایجاد می شوند. ۸-۶ برعکس در HUS فعالیت پروتئولیتیک ADAMTS-13 در حد نرمال است و VWF بسیار بزرگ اغلب دیده نمی شود. ۸. میزان کشندگی بیماری برای TTP درمان نشده تا ۱۰۰ درصد هم گزارش شده است ولی امروزه بدلیل انجام تعویض پلاسما به ۲۰ درصد یا کمتر رسیده است. ۹. Torok براساس مدارک فوت و میزان کشندگی بیماری تخمینی در حدود ۷۰ درصد، برآورد کرده است که بروز TTP در آمریکا از ۰/۴ مورد در هر یک میلیون نفر در سال به ۱/۱ در طول سالهای ۱۹۷۰ تا ۱۹۹۱ افزایش پیدا کرده است. ۱۰. این تخمینها لزوماً غیر مستقیم هستند و ممکن است که اپیدمیولوژی فعلی TTP را نشان ندهند. ۱۱. یک تخمین تازه تر درباره HUS در کودکان زیر ۵ سال در کالیفرنیا تغییر عمده ای در میزان بروز آن در طول سالهای ۱۹۹۴ و ۱۹۹۹ را نشان نداد و میانگین سالانه میزان بروز در حدود ۰/۶۷ در ۱۰۰.۰۰۰ بچه محاسبه شد. ۱۲.

مبتلا به TTP میانگین سنی ۳۰/۸ سال (از ۱۶ سال تا ۵۰ سال) بود که اختلاف سنی این دو گروه از لحاظ آماری ارزشمند شناخته شد ($p < 0.0001$). در گروه TTP ۶۰ درصد بیماران زن و ۴۰ درصد مرد بودند (زن / مرد = ۱/۵) در حالیکه در گروه HUS ۴۸/۵ درصد زن و ۵۱/۵ درصد مرد بودند. (مرد/زن = ۰/۹۴) بروز HUS یک روند کاهشی بخصوص در ۸ سال گذشته داشت. بیشترین میزان بروز آن در سال ۱۳۷۲ و در بین کودکان کمتر از ۵ سال به میزان ۳۲/۱ مورد در هر یک میلیون بچه کمتر از ۵ سال بوده است. (نمودار شماره ۱). متعاقباً بروز سالانه آن در بین جمعیت کمتر از ۲۵ سال از ۸ مورد در ۱۰۰۰۰۰۰۰ بچه-سال در سال ۱۳۷۲ به ۱/۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰۰۰ بچه-سال در سال ۱۳۸۲ کاهش پیدا کرده است. ($p < 0.001$) بیشترین میزان کاهش در بین بچه‌های کمتر از ۵ سال اتفاق افتاده است که بیشتر از بقیه گروه‌های سنی به این بیماری مبتلا می‌شوند. برخلاف آن بروز TTP یک روند افزایشی بخصوص در ۵ سال گذشته داشته است. (نمودار شماره ۲) بروز سالانه آن در میان جمعیت ۱۵ تا ۵۵ سال جنوب غربی ایران از ۰/۶ مورد در ۱۰۰۰۰۰۰۰ فرد در سال ۱۳۷۱ به ۵/۲ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰۰۰ نفر در سال ۱۳۸۲ افزایش پیدا کرده است. ($p < 0.05$)

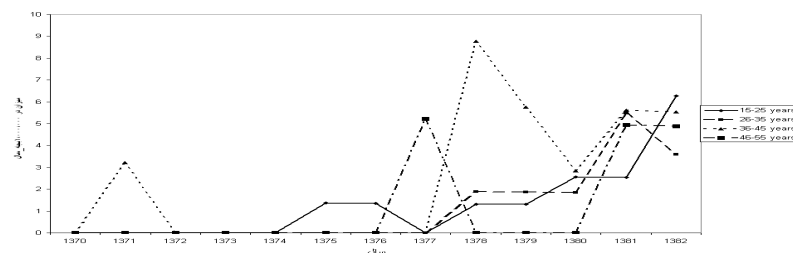
اپیزودهای بیماری، مدت بستری بودن در بیمارستان و سرانجام آنها، تظاهرات کلینیکی و اطلاعات آزمایشگاهی (شامل تعداد پلاکت، گلبولهای سفید و رتیکولوسیتها، زمان پروترومبین پلازما، اسید اوره سرم، اوره خون، بیلی روبین کل و تستهای اداری)، درمانهایی که این بیماران در مدت بستری بودن در بیمارستان دریافت کرده و عوارضی که در طول این مدت برای آنها رخ داده بودند، همگی جمع آوری و ثبت شدند. همچنین برای تعیین کردن میزان بروز TTP و HUS در طول ۱۳ سال (از ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۲) جمعیت تمام افراد کوچکتر از ۵۵ سال ساکن در استان فارس را از آمار ارائه شده توسط مرکز آمار ایران (به تفکیک گروه سنی) بدست آوردیم. روشهای استاندارد آماری یک متغیره (تست کای-اسکووار و استیودنت T تست) برای بررسی جنبه‌های آماری و متغیرهایی که پیش بینی کننده‌های احتمالی سرانجام بیماران هستند، استفاده شدند. میزان P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری ارزشمند در نظر گرفته شد.

یافته ها

بررسیهای اپیدمیولوژیکی: میانگین سنی ۱۰۱ بیمار مبتلا به HUS، ۳/۵ سال (از ۳ ماه تا ۲۵ سال) بود و ۸۱ (۸۰ درصد) نفر کمتر از ۴ سال سن داشتند. برای ۳۵ بیمار



نمودار ۱: میزان شیوع سالانه سندرم HUS



نمودار ۲: میزان شیوع سالانه ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا بر حسب سن در شیراز (۱۳۷۰ تا ۱۳۸۲)

TTP و ۴۸/۶ درصد از مبتلایان HUS، رتیکولوسیت بیشتر از ۲ درصد بود.

اسید اوره در ۴۸/۵ درصد از بیماران TTP و ۷۲/۷ درصد از بیماران HUS بالاتر از ۷ میلی گرم / دسی لیتر تشخیص داده شد. در بین بیماران TTP، ۲۲/۸ درصد نیتروژن اوره خونی بالاتر از ۵۰ میلی گرم/دسی لیتر داشتند در حالیکه این درصد در بین مبتلایان HUS ۴۸/۵ درصد بود. ۵۴/۲ درصد بیماران گروه TTP، بیل روبین کلی بالاتر از ۱/۸ میلی گرم/دسی لیتر داشتند اما بیلی روبین کلی در ۱۵/۸ درصد بیماران HUS بالاتر از این مقدار بود. در ۴۰ درصد بیماران TTP، سطح کراتینین سرم بالاتر از میلی گرم/دسی لیتر ۱/۴ و میانگین آن ۲/۲۱ میلی گرم/دسی لیتر بود در حالیکه در گروه HUS میانگین کراتینین ۳/۰۴ میلی گرم / دسی لیتر بود و ۶۹/۳ درصد کراتینین بالاتر از ۱/۴ میلی گرم/دسی لیتر داشتند. درمان: درمانهایی که برای این دو گروه انجام شده در جدول شماره ۳ آمده است. تعویض پلاسما، تزریق پلاکت و درمان با استروئید برای بیماران TTP بیشتر از مبتلایان به HUS انجام شده است در حالیکه دیالیز و درمان با آنتی بیوتیک برای بیماران HUS بیشتر تجویز شده است. تزریق پلاسما و گلبولهای قرمز بسته بندی شده به هر دو گروه به میزان تقریباً مساوی و بدون اختلاف قابل توجه آماری تجویز شده است.

در این دو گروه TTP بیمارانی که مرده بودند بیشتر از آنهایی که زنده مانده بودند به تزریق پلاسما ($p=0/032$) و تزریق گلبولهای قرمز بسته بندی شده ($p<0/0001$) نیاز داشتند. ۵۶/۲ درصد از افراد فوت شده به تزریق پلاکت نیاز داشتند در حالیکه تنها به ۲۱ درصد از نجات یافتگان پلاکت تزریق شده بود. ۸۷/۵ درصد از مبتلایان TTP فوت شده گلبول قرمز دریافت کردند در حالیکه این میزان

پراکنندگی فصل خاصی در بروز موارد TTP و HUS مشاهده به طوریکه ۷۵/۲ درصد از موارد HUS و ۸۵/۷ درصد از TTP در فصلهای بهار و تابستان اتفاق افتاده بودند. ۸۰ درصد از بیماران مبتلا به TTP برای بار اول، ۱۴/۲ درصد برای بار دوم و ۵/۷ درصد برای بار سوم با این تشخیص در بیمارستان بستری شده بودند. در بین مبتلایان به HUS، ۹۴ درصد برای بار اول، ۳ درصد بار دوم، ۱ درصد بار سوم و ۱ درصد برای بار چهارم در بیمارستان بستری شده بودند. میانگین مدت زمان بستری ۱۳/۱ روز (از ۳ تا ۳۷ روز) برای TTP و ۱۶/۵ روز (از ۲ تا ۷۰ روز) برای HUS بود. ۲۰ بیمار مبتلا به HUS مردند که میزان کشندگی بیماری در حدود ۱۹/۸ درصد تعیین شد در حالیکه ۱۶ بیمار مبتلا به TTP فوت کردند که میزان کشندگی بیماری آن (۴۵/۷ درصد) به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر از بیماران مبتلا به HUS بود ($p=0/003$) بوسیله تست کای-اسکووار)

تظاهرات کلینیکی: علائم و نشانه های کلینیکی مشاهده شده در تمامی بیماران در جدول شماره ۱ آورده شده است. تب، اسهال، اسهال خونی، الیگوری و درد شکمی در مبتلایان به HUS بیشتر از TTP دیده شده است. در حالیکه بی حالی، کوما، پورپورا و زردی در بین بیماران TTP شایعتر است.

بررسی های آزمایشگاهی مقایسه اطلاعات آزمایشگاهی در این دو گروه بیماران در جدول شماره ۲ آمده است. ۵۴/۲ درصد از بیماران TTP و ۷۰ درصد از بیماران HUS، تعداد لوکوسیت بیشتر از $10 \times 10^3 / \mu \text{ lit}$ داشتند. در میان مبتلایان TTP، ۸۸/۵ درصد پلاکت کمتر از $100 \times 10^3 / \mu \text{ lit}$ داشتند در حالیکه ۷۱/۲ درصد از گروه HUS زیر این حد بودند. در ۷۲/۲ درصد از مبتلایان

بر روی احتمال زنده ماندن یا مرگ بیماران مبتلا به TTP تأثیر داشته باشد در حالیکه در گروه HUS وجود علائم نورولوژیک اثر منفی بر روی پیش آگهی آنان دارد. ۷۰ درصد از بیماران مبتلا به HUS که فوت کردند، علائم نورولوژیک را در زمان بستری نشان داده بودند در حالیکه ۳۴/۵ درصد از آنهایی که زنده ماندند این علائم را در زمان بستری داشتند ($p=0/004$).

مقایسه یافته های آزمایشگاهی در زمان ابتلای بیماری نشان داد که افزایش تعداد گلبولهای سفید تأثیر منفی بر پیش آگهی مبتلایان به HUS دارد. میانگین تعداد گلبولهای سفید در بیماران HUS که مرده بودند ۲۱/۹ \pm ۳۱/۳ در زمان بستری بوده در حالیکه این مقدار ۱۹/۸ \pm ۱۴/۴ در افرادی بود که زنده مانده بودند. در گروه TTP هیچ کدام از یافته های آزمایشگاهی تأثیر قابل ملاحظه ای بر روی پیش آگهی این بیماران نداشت. تحلیلها و بررسی های ما هیچ علامتی از تأثیر سن و جنس بر روی سرانجام مبتلایان به TTP و HUS را نشان نداد.

در بین زنده ماندگان ۲۱ درصد بود. در گروه HUS ۳۰ درصد از مبتلایان که مردند، کورتیکواستروئید دریافت کردند در حالیکه ۴۹ درصد از باقی ماندگان این درمان را گرفته بودند ($p=0/001$).

عوارض: ۳۷/۱ درصد از بیماران مبتلا به TTP در طول مدت بستری در بیمارستان، دچار عوارض شدید این بیماری شده بودند (جدول شماره ۴) که شایعترین آن سپسیس بود در ۲۵/۷ درصد از بیماران. ۳۹/۶ درصد از گروه HUS عوارض شدید در مدت بستری خود نشان دادند که شایعترین عوارض در این گروه، سپسیس، نارسایی کلیوی و افزایش فشار خون شدید بودند. دو بیمار بدلیل درد شکمی قبل از اینکه تشخیص HUS برای آنها گذارده شود تحت لاپاراتومی قرار گرفتند.

فاکتورهای پیش آگهی دهنده: برای یافتن فاکتورهایی که بر پیش آگهی مبتلایان به TTP و HUS تأثیر دارند، یافته های آزمایشگاهی و تظاهرات بالینی بیماران که فوت کرده بودند و آنهایی که زنده مانده بودند را با هم مقایسه کردیم. به نظر نمی آید که تظاهرات بالینی خاصی

جدول ۱: علائم مشاهده شده در ۳۵ بیمار مبتلا به TTP و ۱۰۱ بیمار مبتلا به HUS در شیراز

علائم	تعداد بیماران مبتلا به HUS (درصد)	تعداد بیماران مبتلا به TTP (درصد)	میزان P
تب	۸۵ (۸۴/۲٪)	۲۲ (۶۲/۹٪)	۰/۰۰۸
اسهال	۸۴ (۸۳/۲٪)	۷ (۲۰٪)	< ۰/۰۰۰۱
استفراغ	۸۲ (۸۱/۲٪)	۲۴ (۶۸/۶٪)	۰/۱۲۱
اسهال خونی	۷۰ (۶۹/۳٪)	۳ (۸/۶٪)	< ۰/۰۰۰۱
الیگوری	۵۳ (۵۲/۳٪)	۲ (۵/۷٪)	< ۰/۰۰۰۱
بی حالی	۴۲ (۴۱/۶٪)	۲۳ (۶۵/۷٪)	۰/۰۱۴
درد شکمی	۳۹ (۳۸/۶٪)	۷ (۲۰٪)	۰/۰۴۵
تشنج	۳۵ (۳۴/۷٪)	۱۰ (۲۸/۶٪)	۰/۵۱
عفونت مجاری تنفس فوقانی	۲۶ (۲۵/۷٪)	۸ (۲۲/۹٪)	۰/۷۳۴
کوما	۱۴ (۱۳/۹٪)	۱۴ (۴۰٪)	۰/۰۰۱
پورپورا	۹ (۱۸/۹٪)	۱۷ (۴۸/۶٪)	< ۰/۰۰۰۱
زردی	۹ (۱۸/۹٪)	۱۲ (۳۴/۳٪)	< ۰/۰۰۰۱

جدول ۲: مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران TTP و HUS در شیراز ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۲

میزان p	حداکثر	حداقل	میانگین	حداکثر	حداقل	میانگین	تست آزمایشگاهی و واحد اندازه‌گیری
۰/۰۰۱	۳۴/۵	۲/۷	۱۲/۴	۸۴/۱	۱	۲۲/۱	تعداد گلبولهای سفید ($\times 10^3 \mu \text{lit}$)
۰/۰۱۵	۵۹۰	۶	۵۸	۴۸۱	۱۰	۱۰۹	تعداد پلاکت ($\times 10^3 \mu \text{lit}$)
۰/۰۰۵	۳۸	۰/۵	۸/۱	۱۳	۰/۲	۲/۹	% رتیکولوسیت
۰/۰۰۶	۱۵/۷	۲/۶	۶/۸	۲۰	۴/۲	۱۰/۴	اسید اوره سرم میلی گرم/دسی لیتر
۰/۰۱۱	۵۴/۱	۵	۱۸۱	۳۷/۹	۱۴	۱۱۶	اوره خون میلی گرم/دسی لیتر
۰/۰۲۱	۱/۲۶	۰/۴	۴۱/۵	۵/۱	۰/۲	۱۰/۲	بیل روبین سرم میلی گرم/دسی لیتر

جدول ۳: درمانهای انجام شده برای سندرم همولیتیک یورمیک و ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا در شیراز از ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۲

میزان p	تعداد بیماران TTP (درصد)	تعداد بیماران HUS (درصد)	درمانهای انجام شده
۰/۰۰۱	(۷۴/۳٪)۲۶	(۹۴/۱٪)۹۵	درمان با آنتی بیوتیک
<۰/۰۰۰۱	(۱۱/۴٪)۴	(۷۳/۳٪)۷۴	دیالیز
۰/۰۸۹	(۸۵/۷٪)۳۰	(۷۱/۳٪)۷۲	تزریق پلاسما
۰/۰۷۳	(۵۱/۴٪)۱۸	(۶۸/۳٪)۶۹	تزریق گلبول قرمز بسته بندی شده
۰/۰۱۹	(۳۷/۱٪)۱۳	(۱۷/۸٪)۱۸	تزریق پلاسما
<۰/۰۰۰۱	(۸۲/۹٪)۲۹	(۹/۹٪)۱۰	درمان با استروئید
<۰/۰۰۰۱	(۶۸/۶٪)۲۴	(۳٪)۳	تعویض پلاسما

جدول ۴: عوارض HUS و TTP در شیراز ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۲

عوارض	تعداد بیماران HUS (درصد)	تعداد بیماران TTP (درصد)
سپسیس	(۱۲/۹٪)۱۳	(۲۵/۷٪)۹

-	۱۲(۱۱/۸٪)	نارسایی کلیوی که به همودیالیز منظم احتیاج داشته باشد.
۱(۲/۹٪)	۱۰(۹/۹٪)	افزایش فشار خون شدید
۱(۲/۹٪)	۵(۴/۹٪)	تشنج
۳(۸/۵٪)	۲(۱/۹٪)	نقص حسی یکطرفه
-	۲(۱/۹٪)	لاپارتومی + کولکتومی
-	۱(۰/۹۹٪)	پرولاپس رکتوم

بحث

مورد در هر یک میلیون نفر در سال ۱۳۸۱ رسیده است. بخاطر اینکه TTP یک بیماری نادر است که توسط متخصصین تشخیص داده می شود، ممکن است برخی از موارد بیماری تشخیص داده نشده باشند و یا در مدارک پزشکی با عنوان نا مشخص کد گذاری شده باشند و این افزایش در میزان بروز ممکن است به سادگی نتیجه افزایش میزان تشخیص این بیماری باشد. بروز TTP در

در یک مطالعه بزرگ که از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۰ انجام شد، میزان بروز استاندارد شده HUS در حدود ۲/۷، ۲/۱ و ۲/۱ در هر یک میلیون شخص - سال به ترتیب در ایالات متحده آمریکا، انگلستان و ایالت کانادایی Saskatchewan تعیین شد. ۱۱ این میزانهای بروز بالاتر از گزارشهای قبلی از همین مناطق بود. ۱۱ برعکس، نتایج ما ثابت کننده یک کاهش اساسی در بروز HUS در جنوب ایران است زیرا میانگین سالانه میزان بروز از ۸/۰ مورد در ۱ میلیون شخص - سال در سال ۱۳۷۱ به ۱/۱ مورد در یک میلیون شخص - سال در سال ۱۳۸۱ رسیده است. این روند کاهش در میزان بروز HUS احتمالاً بدلیل کاهش عفونتهای معدی - روده ای اسهالی (بخصوص با E. coli 0157:H7) و درمان مناسبتر آنها است. سیاستهای دولتی قدرتمند همراه با تبلیغات گسترده رسانه ها و مطبوعات برای بهبود وضع بهداشت و جلوگیری از عفونتهای معدی - روده ای، بخصوص در میان خانواده های با سطح اجتماعی - اقتصادی پایین و آموزش پزشکان عمومی درباره درمان بهتر این عفونتها، می توانند این کاهش در عفونت های معدی - روده ای را توجیه کنند. یافته های ما پیشنهاد می کنند که کنترل این عفونتها می توانند یک روش پیشگیری مناسب برای HUS باشند.

جمعیتهای مختلف با هم متفاوت است به طوریکه این میزان ۳/۸، ۱/۲ و ۰/۱ مورد در هر یک میلیون شخص - سال به ترتیب در ایالات متحده آمریکا، ایالت Saskatchewan کانادا و انگلیس تعیین شده است. ۱۱ بروز آن در جنوب ایران (۵/۲۱) مورد در هر یک میلیون شخص - سال در سال (۱۳۸۱) بالاتر از این مناطق بوده است. این تفاوت در میزان بروز TTP احتمالاً نشان دهنده تفاوتهای واقعی بین این دو جمعیت است بدلیل اینکه تفاوت قابل ملاحظه ای از لحاظ توزیع سنی و جنسی در مقایسه با مطالعات دیگر دیده نشده است.

یک تمایل فصلی برای بروز هر دو بیماری TTP و HUS (بروز بیشتر در بهار و تابستان) دیده شده است. در مورد HUS این بروز فصلی مشابه است با بروز فصلی عفونت E. coli 0157:H7^{۲-۴} ما نتوانستیم شواهدی از همراهی TTP با یک بیماری زمینه ای اولیه (مانند سرطان، حاملگی، پیوند مغز استخوان و مصرف بعضی داروها) پیدا کنیم ولی این تمایل فصلی بروز بیماری که به آن اشاره شد می تواند مطرح کننده یک علت عفونی برای این بیماری باشد.

برخلاف HUS به نظر می آید که بروز TTP در جنوب ایران در حال افزایش است مخصوصاً در ۵ سال گذشته به طوریکه بروز سالانه در میان جمعیت ۱۵ تا ۵۵ ساله از ۰/۶ مورد در یک میلیون شخص در سال ۱۳۷۰ به ۵/۲۱

HUS و **TTP** (۱۹/۸ درصد برای **HUS**) می تواند با تأخیر در تشخیص این دو بیماری که منجر به درمان ناقص این بیماران و شکست در انجام سریع و مؤثر تعویض پلاسما برای آنها شده است، توجیه گردد. عوارض کلیوی (نارسایی کلیوی نیازمند همودیالیز منظم و افزایش فشار خون شدید) شایعترین عوارض بیماران مبتلا به **HUS** هستند که در این گروه بیشتر از مبتلایان به **TTP** مشاهده می شوند. هیچ فاکتور پیش آگهی دهنده ای برای بیماران **TTP** یافت نشد در حالیکه به نظر می رسد جود علائم نورولوژیک و لوکوستیوز در زمان تشخیص اثر منفی بر روی پیش آگهی بیماران **HUS** دارند. البته در مطالعه دیگری که در جنوب غربی ایران بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به **HUS** بین سالهای ۱۹۸۶-۱۹۹۱ انجام شد مشخص گردید که بیماران با نوتروفیلی قابل توجه، تاخیر در درمان با **FFP** و مراحل اولیه طولانی تر بیماری پیش آگهی بدتری نسبت به بقیه بیماران دارند. ۱۹.

قدردانی

در پایان لازم است از مرکز توسعه پژوهشهای بالینی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و سرکار خانم قربانی که ما را در تایپ و ویرایش این مقاله یاری کردند، سپاسگزاری شود.

HUS و **TTP** تفاوت‌های در تظاهرات بالینی و یافته های پاراکلینیکی دارند. تب، اسهال و استفراغ که شایعترین تظاهرات بالینی بیماران **HUS** هستند. به خوبی متناسب هستند با عامل اصلی این بیماری (عفونت با *E. coli* 0157:H7) و تعداد بالاتر گلبولهای سفید در این گروه حمایت کننده آنها است. سطوح بالاتر اوره خونی و اسید اوریک همراه با وجود الیگوری در گروه **HUS** بیش از بیماران **TTP**، بیان کننده رخ دادن بیشتر نارسایی کلیوی در این گروه است. همانطور که انتظار می رود، علائم نورولوژیک در بیماران **TTP** شایعتر است. شیوع بیشتر پورپورا همراه است با تعداد کمتر پلاکت در بیماران **TTP** که همچنین به میزان بیشتری شواهد مربوط به همولیز داخلی عروقی (مثل زردی، بالاتر بودن سطح بیلیروبین خونی و تعداد رتیک) نشان می دهند.

در دوره قبل از درمان با تعویض پلاسما، **HUS** و **TTP** به عنوان بیماریهای کشنده در نظر گرفته می شدند زیرا بیش از ۹۰ درصد از بیماران مبتلا فوت می کردند. استفاده از درمان با پلاسما منجر به بهبود قابل ملاحظه ای در سرانجام این بیماران شد به طوریکه ۸۰ درصد از این بیماران به بهبود کامل می رسند. در مطالعه ما تعویض پلاسما فقط برای ۶/۶ درصد از مبتلایان به **TTP** و ۳ درصد از بیماران **HUS** انجام شده بود. میزان کشندگی بالای دو بیماری در جنوب ایران (۴۵/۷ درصد برای

منابع

- 1-Mos-Chcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal artriols and capillaries: A hitherto undescribed disease. Proc NY Pathol Soc 1924 24: 21-4.
- 2-Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome relapse: frequency, pathogenesis, and meaning. Semin Hematol 1997 Apr; 34(2): 134-9.
- 3-Furlan M, Lammle B. A etiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: the role of von willebrand factor-cleaving protease. Best Pract Res Clin Haematol. 2001 Jun; 14(2): 437-54.
- 4-Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: the systemic clumping "plague". Annu Rev Med 2002; 53: 75-88.
- 5-Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. Schweiz Med Wochenschr 1955 Sep 20; 85(38-39): 905-9.

- 6-Plaimauer B, Zimmermann K, Volkel D, et al. Cloning, expression and functional characterization of the von willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13). *Blood* 2002 Nov; (15); (10): 3626-32.
- 7-Tsai HM, Lian EC. Antibiotics to von willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998 Nov 26; 339(22): 1585-94.
- 8-Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998 Nov 26; 339(22): 1578-84.
- 9-Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991 Aug 8; 325 (6): 393-7.
- 10-Torok TJ, Holman RC, Chobra TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the united states-analysis of national mortality data, 1968-1991. *Am J Hematol* 1995 Oct; 50 (2): 84-90.
- 11-David PM, James AK, Kathleen S, et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol* 2004 March; 15(2): 208-15.
- 12-Cummings KC, Mohle-Boetani JC, Werner SB, et al. Population based trends in Pediatric hemolytic uremic syndrome in California, 1994-1999: Substantial underreporting and pubic health implications. *Am J Epidemiol* 2002 May 15; 155(10): 941-80.
- 13-Asada Y, Sumiyoshi A. Histopathology of thrombotic purpura. *Nippon Rinsho* 1993 Jan; 51(1): 159-62.
- 14-Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, et al. Immunohistochemistry of vascular lesions in thrombotic thrombocytopenic purpura with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 1985 Jun; 38 (5): 469-79.
- 15-Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura, Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991 Aug 8; 325(6): 393-7.
- 16-Thompson CE, Damon LE, Ries CA, et al. Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood*. 1992 Oct 15 ; 80(8): 1890-5.
- 17-Dervenoulas J, Tsigiotis P, Bollas G, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS): treatment, outcome, relapses, prognostic factors. A single- center experience of 48 cases. *Ann Hematol* 2000 Feb; 79(2): 66-72.
- 18-Martin DL, Mac Donald K L, White K.E, et al. The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota. *N Engl Med* 1990 Oct(25); 323: 1161-7.
- 19-Hashemi GH, Fallahzadeh MH. Analysis of prognostic features in children with the hemolytic_uremic syndrome. *MJIRI* 1994;7(4):259-61.