

گزارش موردی

## گزارش موردی نادر از وقوع ترومبوز شریانی با تظاهر ایسکمی اندام تحتانی در دو بیمار مبتلا به گرانولوماتوز و گنر

دکتر زهرا بصیری\*، مقدسه شمس\*\*، محمدامین فریدونی\*\*

دریافت: ۹۰/۷/۱۴، پذیرش: ۹۰/۱۰/۱۳

### چکیده:

**مقدمه:** گرانولوماتوز و گنر (Wegener's Granulomatosis) نوعی واسکولیت سیستمیک عروق کوچک است که علایم آن ناشی از درگیری راههای هوایی فوقانی، ریه، کلیه، چشم، دستگاه گوارش، قلب، پوست و طحال می باشد. این بیماری اغلب همراه با ترومبوز نیست اگر چه ترومبوز عروق کوچک و بزرگ اینتراکرانیا، ترومبوز عروق ریه و ترومبوز شریانی اندام ها شرح داده شده است ولی به طور کلی وقوع حوادث ترومبوآمبولیک در بیماری نادر است.

**معرفی بیمار:** دو بیمار مبتلا به گرانولوماتوز و گنر که با ترومبوز شریان های با سایز متوسط اندام تحتانی مراجعه کرده بودند گزارش میشود. بررسی در مورد کمبود پروتئین C و S آنتی ترومبین ۳، وجود فاکتور V لیدن و سندروم آنتی فسفولیپید در مورد آن ها نکته غیر طبیعی نداشت و این دو بیمار به سندروم آنتی فسفولیپید مبتلا نبودند. ایسکمی شریانی با اقدامات درمانی برطرف شد و به گانگرن منجر نگردید.

**نتیجه نهایی:** به نظر می رسد علت زمینه ای ایجاد ترومبوز مرتبط با آسیب اندوتلیوم و با مکانیسم بیماری زایی خود بیماری باشد. توصیه می شود با توجه به این که موربیدیت انسداد و ایسکمی شریانی به صورت گانگرن اندام است در موارد درد اندام در این بیماران به احتمال وجود انسداد و ترومبوز توجه نموده و اقدامات پاراکلینیک مانند سونوگرافی داپلر رنگی و آنژیوگرافی جهت تایید یا رد آن به عمل آید و در صورت وجود ترومبوز عوامل خطر (کمبود پروتئین C و S آنتی ترومبین III، وجود فاکتور V لیدن و سندروم آنتی فسفولیپید آنتی بادی) شناسایی و رفع گردد و در غیر اینصورت با توجه به اینکه زمینه گرانولوماتوز و گنر در ایجاد ترومبوز نقش دارد دوز بالای داروهای ایمنوساپرسیو مانند استروئید و داروهای سایتوتوکسیک مانند اندوکسان رژیم درمانی می باشند.

**کلید واژه ها:** ترومبوز سرخرگ ها / گرانولوماتوز و گنر / نرسیدن خون به عضو

### مقدمه:

در صورت عدم درمان با مرگ و میر ۸۰٪ همراه است. التهاب، انسداد و ایسکمی عروقی در پاتوفیزیولوژی بیماری موثر دانسته شده اما عوامل آغاز گر و تسریع کننده آن نامشخص باقی مانده اند (۱). در گرانولوماتوز و گنر مواردی از حوادث ترومبوآمبولیک عروق ریه (۳، ۴) و ترومبوزهای عروق کوچک مغزی (۵) و مواردی از ترومبوزهای اندامی گزارش شده است که در میان آن ها ترومبوزهای شریانی بسیار نادرند (۱). در این گزارش دو مورد نادر از بروز ترومبوز شریانی در اندام تحتانی معرفی میگردد.

گرانولوماتوز و گنر (WG) نوعی واسکولیت سیستمیک نکروز دهنده عروق کوچک است (۱) که بر مبنای معیارهای موجود در سدیمان ادراری، یافته های غیر طبیعی رادیولوژی قفسه سینه، هموپتزی، زخم های دهانی یا ترشحات بینی و وجود التهاب گرانولومایی در بیوپسی تشخیص داده می شود (۲). علایم بالینی به علت درگیری راه هوایی فوقانی، ریه، کلیه، چشم، دستگاه گوارش، قلب، پوست و طحال ایجاد می شود. بروز آن اغلب در دهه ۴ و ۵ بوده و

\* استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\* دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (mgshams@gmail.com)

**معرفی بیمار:**

بیمار اول: پسری ۱۷ ساله دانش آموز با تشخیص اولیه بیماری لوپوس بر اساس معیارهای آرتريت غير اروزيو مفاصل زانوی هر دو پا و مچ پای چپ، زخم های دهانی، پروتئینوری (<۵۰ میلیگرم در ادرار ۲۴ ساعته) ANA مثبت و تشخیص FSGS در بیوپسی کلیه معرفی میگردد. ایشان از ۱/۵ سال قبل از مراجعه تحت درمان با اندوکسان به مدت ۱ سال و سپس ایموران ۱۰۰mg و پردنیزولون ۵mg بصورت روزانه به مدت ۶ ماه قرار داشت، با سابقه ای از درد پای راست در هنگام راه رفتن و از یک ماه قبل با شکایت از درد ناگهانی و شدید و پارستزی اندام تحتانی راست در ناحیه ساق و پا مراجعه نمود. در معاینه، پای بیمار رنگ پریده و سردتر از پای مقابل و فاقد نبض شریان تیبیالیس خلفی و پشت پای بود اما نبض شریان پوپلیتال آل و فمورال بیمار لمس می شد، درد در اکستانسیون غیر فعال مچ و انگشتان پا وجود نداشت و درسونوگرافی داپلر رنگی انسداد ترومبوتیک کامل شریان تیبیالیس خلفی در ۱/۳ تحتانی گزارش شد. درمان با هپارین برای بیمار آغاز شد که به آن پاسخ داد و پس از رفع علائم ایسکمیک نیز وارفارین به رژیم درمانی اضافه گردید. در سیر بستری بیمار گاهی هموپتزی داشت و در رادیوگرافی و CT Scan قفسه سینه او کاویتاسیون های متعدد ریوی دیده شد. آزمایشات سرمی از نظر سطح پروتئین C و S و آنتی ترومبین III طبیعی و فاکتور V لیدن، ANA، Anti- dsDNA، آنتی کاردیولپین آنتی بادی و آنتی فسفولیپید آنتی بادی منفی و ANCA ۹۴ (سطح طبیعی ۰-۲۰) بود، پروتئینوری نیز وجود نداشت ESR بیمار ۴۵ و CRP منفی گزارش شد. بر این اساس و با توجه به نتیجه بیوپسی ریه مبنی بر وجود التهاب گرانولوماتوی تشخیص بیماری وگنر برای بیمار مطرح شد و تحت درمان با اندوکسان خوراکی ۲mg/kg و پردنیزولون ۵۰mg روزانه قرار گرفت. عود ترومبوآمبولی در طی یک دوره یک ساله رخ نداد.

بیمار دوم: زنی ۳۲ ساله متاهل و خانه دار دارای یک فرزند حاصل از زایمان طبیعی در اثر تروما دچار شکستگی استخوان بینی و سپس تداوم ترشحات خونی آبکی از بینی گردید. جهت بیمار عمل جراحی جا اندازی و رینوپلاستی انجام شد اما ترشحات خونی آبکی او همچنان ادامه داشت. پروپتوز هر دو چشم و تخریب غضروف بینی نیز به علائم بیمار اضافه گردید. از مخاط بینی بیوپسی

انجام گرفت و با توجه به وجود التهاب گرانولوماتوی در پاتولوژی با شک به گرانولوماتوز وگنر آزمایشات سرمی درخواست گردید. در آزمایشات سرولوژیک ANA و Anti- dsDNA منفی و ANCA ۹۲ گزارش شد. با تشخیص گرانولوماتوز وگنر بیمار تحت درمان با متوتروکسات و پردنیزولون و ایموران قرار گرفت. ۶ ماه پس از شروع دوره درمان دچار درد ناگهانی و شدید و پارستزی اندام تحتانی چپ در ناحیه ساق و پا گردید. در معاینه دیستال به زانوی بیمار در شرف گانگرن با تغییر رنگ سیاه و سرد بود و نبض شریان پوپلیتال و تیبیالیس خلفی و پشت پای لمس نشد اما نبض شریان فمورال قابل لمس بود. در سونوگرافی داپلر رنگی شریان فمورال مشترک در حدود ۱ سانتیمتر قبل از دو شاخه شدن حاوی نواحی هایپو اکو و فاقد جریان بود که به یک سوم پروگزیمال شریان فمورال سطحی و عمقی گسترش یافته و هیچ جریانی به دیستال وجود نداشت، بر این اساس انسداد در زمینه آمبولی شریانی تشخیص داده شد. در گرافی قفسه سینه بیمار یافته غیر طبیعی و در اکوکاردیوگرافی وژتاسیون های درجه ای وجود نداشت لذا بیمار بر اساس مشاوره به بخش جراحی بیمارستان منتقل شد. کاتتر فوگارتی از طریق آرتیوتومی شریان فمورال وارد و تا ناحیه مچ پا حرکت داده شد. ترومبوز شریانی خارج شد و نبض های بیمار قابل لمس و جریان خون برقرار گردید سپس فاشیوتومی در کمپارتمان های خلفی خارجی و عمقی انجام شد. در آزمایشات سرمی سطح پروتئین C و S و آنتی ترومبین III طبیعی و فاکتور V لیدن، آنتی کاردیولپین آنتی بادی و آنتی فسفولیپید آنتی بادی برای بیمار منفی بود و ESR ۶۷ و CRP ++ و در جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته پروتئینوری به میزان ۱۰۰ میلی گرم گزارش شد. بیمار تحت درمان با ترکیب دارویی اندوکسان خوراکی ۱۰۰mg و پردنیزولون ۵۰mg بصورت روزانه قرار گرفت و طی دوره یک و نیم ساله پیگیری عود ترومبوز رخ نداد.

**بحث:**

در این دو بیمار ترومبوز شریانی در شریان های با سایز متوسط ایجاد شده بود. پروتئینوری در حد نفروتیک در آن ها وجود نداشت و بر این اساس افزایش انعقاد پذیری در زمینه سندروم نفروتیک منتفی است. سطح فاکتور های C، S و آنتی ترومبین III در آن ها طبیعی بود

ایسکمی شریانی به صورت گانگرن اندام است بایستی در موارد درد اندام در این بیماران به احتمال وقوع ترومبوز توجه نموده و اقدامات پاراکلینیک مانند سونوگرافی داپلر رنگی و آنژیوگرافی جهت تایید یا رد آن به عمل آید و در صورت وجود ترومبوز عوامل خطرآن (کمبود پروتئین C و S آنتی ترومبین ۳، وجود فاکتور V لیدن و سندروم آنتی فسفولیپید آنتی بادی) شناسایی و رفع گردد و در غیر اینصورت با توجه به اینکه گرانولوماتوز وگنر در ایجاد ترومبوز نقش دارد دوز بالای داروهای ایمونوساپرسیو مانند استروئید و داروهای سایتوتوکسیک مانند اندوکسان رژیم درمانی می باشند.

#### منابع:

1. Nikolaos B, Moulakakis K, Lioupis C. Wegener's granulomatosis presenting during pregnancy with acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2005; 42 (4): 800-804.
2. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101- 1107.
3. Santana A, Ab`Saber A, Teodoro W, Capelozzi V, Barbas C. Thrombosis in small and medium-sized pulmonary arteries in Wegener's granulomatosis: A confocal laser scanning microscopy study. *J Bras Pneumol* 2010;36(6):724-730.
4. Scheven E, LU T, Emery M, Elder M, Wara D. Thrombosis and Pediatric Wegener's Granulomatosis: Acquired and genetic risk factors for hypercoagulability. *Arthritis Rheum* 2003;49(6): 862-5.
5. Castellino G, Corte R, Santilli D, Trotta F. Wegener's granulomatosis associated with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2000;9(9):717-20.
6. Priori R, Conti F, Pittoni V, Garofalo T, Sorice M, Valesini G. Is there a role for anti-phospholipid-binding protein antibodies in the pathogenesis of thrombosis in Behcet's disease? *Thromb Haemost* 2000;83(1):173-4
7. Wolf P, Gretler J, Aglas F, Auer-Grumbach P, Rainer F. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis: their relation to rheumatoid nodules and cutaneous vascular manifestations. *Br J Dermatol* 1994;(131):48-51.
8. Espinosa G, Tassies D, Font J, Munoz-Rodruigez FJ, Cervera R, Ordinas A, et al. Antiphospholipid antibodies and thrombophilic factors in Giant Cell Arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2001; (31): 12-20.
9. Liozon E, Roblot P, Paire D, Loustaud V, Liozon F, Vidal E, et al. Anticardiolipin antibody levels vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):146-9.

و جهش فاکتور V لیدن نیز گزارش نشد بنابر این علل ارثی مستعد کننده حوادث ترومبوآمبولیک نیز منتفی شد. بررسی از نظر آنتی کاردیولیپین آنتی بادی و آنتی فسفولیپید آنتی بادی نیز منفی بود و همراهی با سندروم آنتی فسفولیپید در این بیماران به عنوان فاکتور مستعد کننده وجود نداشت، البته با توجه به پژوهش های گذشته وجود همزمان سندروم آنتی فسفولیپید تنها با بیماری لوپوس به عنوان علت وقوع ترومبوآمبولی موثر دانسته شده و همراهی آن با سایر واسکولیت ها در این زمینه اثری ندارد (۱۰-۶). لازم به ذکر است که بیمار دوم از روش جلوگیری از بارداری خوراکی نیز استفاده نمی نمود. با توجه به مطالب فوق به نظر می رسد که در این دو بیمار آسیب اندوتلیوم در زمینه فعالیت بیماری وگنر سبب ایجاد ترومبوز شده باشد اگر چه گرانولوماتوز وگنر عروق کوچک پوست ریه و کلیه را درگیر می کند ایجاد ترومبوز در عروق با سایز متوسط و در محل هایی غیر از مناطق اصلی درگیری نشان می دهد که آسیب اندوتلیوم در این بیماری وسیع تر از آن چیزی است که قبلا تصور می شد (۴). در مطالعه ای که اخیرا بر روی بیوپسی ریه بیماران مبتلا به وگنر در مقایسه با افراد سالم انجام شده است وجود ۹۱٪ ترومبوز در عروق با سایز کوچک و متوسط در بیماران تایید کننده آسیب اندوتلیوم به عنوان علت موثر در ایجاد ترومبوز از میان تریاد ویرشو است این آسیب می تواند در اثر عواملی چون وجود ANCA و آنتی بادی علیه پروتئیناز ۳ و سلول های اندوتلیال آپوپتوتیک باشد (۳). بر این اساس این سوال مطرح می شود که آیا درمان ضد انعقاد در درمان بیماری موثر است؟ در این زمینه گزارشی وجود دارد که درمان با هپارین سبب معکوس شدن سیر ایجاد نارسایی کلیه در یک بیمار مبتلا به گرانولوماتوز وگنر شده است (۱۰) همچنین درمان ضد انعقاد در بهبود روند التهابی موثر است زیرا فعال شدن پلاکت ها سبب تسهیل فعال شدن لکوسیت ها و آسیب اندوتلیوم می شود (۱۱) در این مورد نیز یک مورد واسکولیت ناشی از ANCA که سبب ایجاد هایپر تانسیون شریان ریوی شده بود با درمان ضد انعقاد بهبود یافت (۱۲). گزارشات معدودی از ایجاد ترومبوز های شریانی در گرانولوماتوز وگنر وجود دارد که در دو مورد اخیر مانند موارد پیشین نادر هستند با این حال احتمال بروز ترومبوز شریانی در این بیماران وجود دارد (۱۳، ۳). با توجه به این که موربیدیته انسداد و

- predict flares and relapses in patients with giant-cell (temporal) arteritis: a longitudinal study of 58 biopsy-proven cases. *Rheumatology* 2000; (39): 1089-94.
10. Noronha IL, Kruger C, Andrassy K, Ritz E, Waldherr R. In situ production of TNF-alpha, IL-1 beta and IL-2R in ANCA-positive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993;(43):682-92.
  11. Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated
  12. Launay D, Souza R, Guillevin L, Hachulla E, Pouchot J, Simonneau G, et al. Pulmonary arterial hypertension in ANCA-associated vasculitis. *J Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23(3):223-8.
  13. Maia M, Brandao P, Monteiro P, Barreto P, Brandao D, Ferreira J, Braga S and Vaz G. Upper limb ischemia in a patient with Wegener's granulomatosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;(7):1137-1140.

Archive of SID