

گزارش یک مورد ترومبوفلیت وریدهای عمقی و سطحی اندام تحتانی در آنمی سیکل سل با کمبود پروتئین C و پروتئین S

محمد پدرام^{۱*}، افشین فتحی^{**}

چکیده

زمینه و هدف: حملات انسداد عروقی، اصلی ترین تظاهرات کلینیکی بیماری سیکل سل (sickle cell disease) می باشد. در بیماران سیکل سل افزایش فعالیت سیستم انعقادی و پلاکت و همچنین پائین بودن سطح پروتئین C و پروتئین S خطر ترومبوز را افزایش می دهد.

گزارش مورد: بیمار دختر شانزده ساله مبتلا به آنمی سیکل سل هموزیگوت (homozygous) که با درد عمومی و درد اندام ها به درمانگاه بیمارستان شفا اهواز ارجاع می شود. به تدریج طی دو ماه درد ایشان افزایش یافته و دچار تورم شدید در پای راست می گردد. با سونوگرافی داپلرننگی (color doppler) برای بیمار، تشخیص ترومبوفلیت تحت حاد در سطح وریدهای عمقی و سطحی ران و پوپلیته (poplyteal veins) اندام تحتانی راست با کاهش شدید جریان خون داده می شود و تحت درمان با هپارین وریدی و وارفارین قرار می گیرد. بعد از سه ماه از درمان با وارفارین خوراکی، انسداد کاملاً برطرف شده و درمان تا پنج ماه ادامه داده می شود. میزان پروتئین C و پروتئین S بیمار در طی روند درمانی پائین گزارش می شود. این می تواند یک عامل خطر، برای ایجاد ترومبوز در بیمار باشد. میزان پروتئین C و پروتئین S از نمونه سانتریفوژ شده بیمار با دستگاه تمام خودکار کوآگولومتر ACL ۸۰۰۰ و کیت های مخصوص اندازه گیری شد.

نتیجه گیری: در بیماران آنمی سیکل سل که با ادم اندام تحتانی در زمینه انسداد عروقی مراجعه می نمایند، علاوه بر اقدام های تشخیصی، سطح پلاسمائی پروتئین C و پروتئین S کنترل گردد تا اقدام های درمانی مناسب با استفاده از هپارین وریدی و وارفارین و همچنین درمان های اختصاصی به موقع انجام گیرد. م ع پ ۱۳۱۹؛ ۹ (۱): ۹۱-۹۳

کلید واژگان: آنمی سیکل سل، ترومبوفلیت، پروتئین C، پروتئین S

مقدمه

هموگلوبین سیکل (polymerization) هموگلوبین در شرایط داکسیژنه (deoxygenated) و اسیدوز می شود. و این پلی مریزاسیون باعث انسداد عروقی و کاهش خون رسانی و ایجاد عوارض انسداد عروقی و سایر عوارض می گردد(۴).

هموگلوبین سیکل در نتیجه موتاسیون روی کروموزوم ۱۱ و جایگزینی والین به جای گلوتامین در موقعیت ششم زنجیره بتای گلوبولین می باشد. این تغییر باعث تغییر بار الکتریکی هموگلوبین شده و باعث پلی مریزاسیون

*استاد بیماری های خون و سرطان کودکان، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی اهواز

**دستیار فوق تخصصی بیماریهای خون و سرطان کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

۱-نویسنده مسوول: Email: m_pedram_2007@yahoo.com

کننده برای کاهش عوارض مهلک این بیماری باز خواهیم کرد.

گزارش مورد

بیمار یک دختر شانزده ساله با قومیت عرب می باشد که در دو سالگی با الکتروفورز (electrophoresis)، سیکل پرپ (sickle probe) و CBC (complet blood count) برای ایشان تشخیص آنمی سیکل سل هموزیکوت داده شده است. بیمار در سایر مراکز با تشخیص تالاسمی ماژور با تزریق خون به صورت نامنظم تحت درمان قرار گرفته است و فریتین سرم تا ۴۰۰۰ ng/ml افزایش یافته است. از بیمار جهت تشخیص قطعی بررسی مولکولی موتاسیون زنجیره بتا با تکنیک sequencing به عمل آمده و با گزارش Hemozygous for codon 6 تشخیص آنمی سیکل سل مسجل شده است. بیمار به خاطر افزایش فریتین تحت درمان با دفریپرون قرار گرفته است. چهار ماه بعد بیمار به علت حمله درد، بستری و تحت درمان با سرم بیکربنات و مسکن قرار گرفته است. دو هفته بعد از ترخیص، بیمار مجدداً با درد شدید اندام تحتانی مراجعه و تحت درمان با آنتی بیوتیک، سرم بیکربنات، مسکن، آرژنین و هیدروکسی اوره قرار گرفته است. لازم به ذکر است که بیمار هیدروکسی اوره را نامنظم مصرف کرده است. در بررسی به عمل آمده بیمار لکوسیتوز با ارجحیت PMN (poly morphonuclear) و ESR (erythrocyte sedimentation rate) بالا داشته و کشت خون با انتروباکتر مثبت گزارش شده است. (activated partial thromboplastin time) APTT, PT (prothrombin time) و سونوگرافی شکم نرمال بوده و در الکتروفوریزیس هموگلوبین S ۹۵ درصد داشته است. مجدداً بیمار یک ونیم ماه بعد از حمله اول با تورم و درد اندام تحتانی راست مراجعه نموده است. در معاینه درد و تورم شدید در پای راست داشته، نبض اندام لمس می شده ولی ضعیف شده بوده و در سونوگرافی شکم و لکن بزرگ شدگی طحال داشته است. بیمار PT, APTT و بیوشیمی نرمال داشته ولی دچار لکوسیتوز و

علاوه بر آن ناپایداری ذاتی بولی مرهای هموگلوبین S باعث تخریب اکسیداتیو غشای گلبول های قرمز می شود و فسفاتیدیل سرین در تماس با سایر لایه ها قرار گرفته و باعث فعال شدن سیستم انعقادی و افزایش احتمال ترومبوز می شود (۱۰). حمله های انسداد عروقی حاد، اغلب حمله های دردناک ناشی از داسی شدن داخل عروقی و انفارکتوس بافتی در بیماران سیکل سل می باشد. حمله های درد در ۲۵ درصد موارد اولین علامت بوده و بعد از دو سالگی بیشتر دیده می شود. حمله های انسداد عروقی اصلی ترین تظاهرات کلینیکی بیماری سیکل سل است و بیشتر در استخوان، ریه، کبد، طحال، مغز و آلت تناسلی اتفاق می افتد (۱). فعالیت سیستم انعقادی و پلاکت در بیماران با اختلال سیکل سل افزایش می یابد (۲). به طوری که داروهای ضد انعقادی در درمان و پیشگیری از عوارض بیماران مبتلا به سیکل مورد استفاده قرار گرفته و تحقیق های وسیعی در این زمینه در حال انجام است (۱۲، ۱۳). همچنین در بیماران سیکل کاهش پروتئین C و پروتئین S خطر ترومبوز را افزایش می دهد (۳). امروزه پائین بودن پروتئین C و پروتئین S به عنوان عامل تشدید کننده ترومبوز در بیماران سیکل سل مورد توجه قرار گرفته و مقاله های متعددی در این زمینه ارائه شده است (۹، ۱۰). در این گزارش یک بیمار مبتلا به آنمی سیکل سل معرفی می شود که دچار ترومبوفلیت شده و با هپارین و وارفارین درمان گردیده و طی بررسی کمبود پروتئین C و پروتئین S هم داشته است که نشان می دهد بیماران سیکلی مبتلا به ترومبوفلیت علاوه بر درمان های ضد انعقادی معمول نظیر هپارین و وارفارین ممکن است به درمان های اختصاصی تر کمبود پروتئین C و پروتئین S نیز نیاز داشته باشند. چنین گزارشی از استان خوزستان که بیشترین تعداد بیماران سیکل سل را در ایران دارا می باشد و با عوارض مختلف انسداد عروقی مراجعه می کنند تاکنون گزارش نشده است. اگر ما بتوانیم میزان پروتئین C و پروتئین S را در این بیماران تعیین کنیم دریچه بزرگی برای ارائه راه کارهای درمانی و پیشگیری

به عمل آمد که طبیعی گزارش شد. در این مرحله فاکتورهای انعقادی بیمار با دستگاه تمام اتوماتیک ACL 8000 کوآگولامتر ساخت ایتالیا توسط کیت های مخصوص از نمونه سرم سانتیفریژ شده مورد بررسی قرار گرفت. و میزان فاکتور VII, VIII, IX, فون ویلبراند و فیبرینوژن وی طبیعی ولی سطح سرمی پروتئین C بیمار ۴۸/۷ درصد و پروتئین S بیمار ۳۳/۷ درصد با میزان طبیعی (۱۳۵-۶۳ درصد) گزارش شد که برای بیمار پایین محسوب می گردد. ولی با توجه به بهبودی نسبی بیمار، درمان فقط با وارفارین ادامه یافت. بعد از سه ماه از درمان به خاطر مراجعه مکرر بیمار جهت کنترل در فصل گرما دوباره دچار حمله درد عمومی شد ولی سریعاً با تزریق سرم قندی ۵ درصد با بیکربنات و مسکن بهبودی یافت. در پایان ماه پنجم درمان با وارفارین به خاطر مشکل مراجعه جهت کنترل قبل از تکمیل شش ماه دوره درمان قطع شد. در طی شش ماه کنترل بعد از قطع درمان، حمله های دردناک و علائم انسداد عروقی نداشت.

بحث

از آنجایی که اساس فیزیوپاتولوژی بیماری، پلیمریزاسیون و انسداد عروقی می باشد هر عاملی که باعث افزایش انعقاد پذیری و ترومبوز شود می تواند عوارض بیماری را بیشتر نماید. در یک مطالعه در سال ۱۳۸۳ در آمستردام سطح پروتئین C در ۵۰ بیمار مبتلا به سیکل سل بررسی شد و نشان داد سطح پروتئین C در بیماران مبتلا به سیکل سل که سابقه حملات درد داشته اند پایین تر از بیماران مبتلا به سیکلی بودند که حملات درد نداشته اند (۵). در یک مطالعه در سال ۱۳۸۱ کمبود پروتئین C یک علت مهم حمله انسداد عروق در بیماران مبتلا به سیکل سل بوده است (۶). در یک مطالعه روی ۲۰ بیمار SS یا SC میزان پروتئین S کل و آزاد نسبت به افراد عادی پائین بوده و میزان پروتئین C در وضعیت حمله و عادی بیماران یکسان و نسبت به افراد عادی پائین تر بوده است (۷). پروتئین C یک گلیکوپروتئین پلاسمایی وابسته به ویتامین K می باشد

افت هموگلوبین گردیده است. برای بیمار سرم بیکربنات مسکن، آنتی بیوتیک، آرژنین و ناپروکسن شروع و توصیه به انجام bone scan می شود. بیمار با رضایت شخصی از بیمارستان خارج شده و چند روز بعد با تشدید ادم و درد پای راست مراجعه نموده است. در سونوگرافی gray scale انجام شده از ناحیه کشاله ران و ران اندام تحتانی راست، نسوج نرم، خطوط چربی و عضله ها نرمال بوده ولی افزایش اکوی عضلات ناحیه ساق، همراه با مختصری تجمع مایع بین نسوج نرم داشته است.

در سونوگرافی داپلر رنگی انجام شده از شریان های ران و پوپلیته و شریان های عمقی ساق، یافته غیر طبیعی نداشتند. سونوگرافی داپلر رنگی عروق شریانی و وریدی لگن طبیعی بوده است. در بررسی سیستم وریدی، اتساع وریدهای سطحی و عمقی ران و پوپلیته همراه با کاهش خاصیت ارتجاع پذیری جداری داشته و همچنین چند کانون اکوژن باسگمان طولانی (long segment) داخل عروقی به ابعاد تقریبی، ۸/۱ و ۶/۸ میلیمتر در سطح وریدها دیده شده که باعث کاهش واضح جریان وریدی بدون انسداد کامل گردیده و شواهدی از برگشت وریدی و اتساع در وریدهای سطحی مشاهده نشده است. در نتیجه برای بیمار ترومبولیت تحت حاد در سطح وریدهای عمقی و سطحی ران و پوپلیته اندام تحتانی راست مطرح گردیده است.

بیمار تحت درمان با هپارین با مقدار شروع کننده هفتاد و پنج واحد برای هر کیلو وزن بدن به صورت تزریق وریدی یکجا و دوز نگهدارنده با مقدار، پنجاه واحد برای هر کیلو وزن بدن به صورت تزریق مداوم به مدت بیست و چهار ساعت قرار گرفت و بعد از روز سوم وارفارین به صورت خوراکی با مقدار پنج میلی گرم در روز شروع شد و با (international normalized rate) INR, PT, APTT مقدار دارو تنظیم شد. بعد از پنج روز از درمان درد و تورم کاهش یافته و بیمار با وارفارین مرخص شده است.

INR, PT به صورت هفتگی کنترل شد. بعد از

سه ماه سونوگرافی داپلر رنگی از پای راست جهت کنترل

نبوده و ما فکر کردیم عامل دیگری باید همراه با سیکل سل باعث افزایش سیستم انعقاد پذیری بیمار شده است. لذا سطح پلاسمائی پروتئین C و پروتئین S بیمار کنترل شد که پایین تر از طبیعی گزارش گردید. با درمان استاندارد ترومبوز با هپارین و وارفارین انسداد بیمار بر طرف شد و درمان اختصاصی کمبود پروتئین C و پروتئین S برای بیمار شروع نگردید.

در بیماران سیکل سل، علاوه بر حمله های انسداد عروقی شایع نظیر داکتیلیت (dactylitis)، درد شکمی، حملات مغزی، ریه، نکروز آواسکولار (avascular necrosis) سر استخوان ران، پریاپیسم (priapism)، حملات انسداد عروقی کبدی چشمی و طحال می تواند به صورت حملات ترومبولیت در سطح وریدهای عمقی و سطحی درشت اندام تحتانی نیز اتفاق بیافتد. و باید در صورت درد همراه با تورم اندام اهمیت بیشتری داده و سونوگرافی داپلر رنگی جهت بررسی جریان عروقی در اولین فرصت انجام گیرد تا درمان ضد انعقادی قبل از ایجاد انسداد کامل جریان خون و ایجاد عوارض دائمی به موقع انجام گیرد. هم چنین در صورت وجود علائم ترومبولیت و انسداد عروقی، سطح پلاسمائی پروتئین S, C به موقع کنترل شود تا در صورت کمبود آنها جایگزینی به صورت مناسب انجام گیرد تا از درمان های طولانی و غیراختصاصی جلوگیری شود. درمان ترومبولیت وریدهای اندام تحتانی با هپارین به مدت پنج روز و تداوم درمان با وارفارین به مدت پنج ماه با کنترل دوزاژ درمان با INR مؤثر می باشد. چه بسا در مورد بیمار گزارش شده، اگر تشخیص کمبود پروتئین C و پروتئین S به موقع داده می شد و از درمان های اختصاصی کمبود پروتئین C و پروتئین S استفاده می گردید، بیماری زودتر کنترل شده و به درمان و کنترل طولانی مدت نیاز پیدا نمی کرد.

که با مهار کردن فاکتور V و VIII، فعال و خاصیت ضد انعقادی دارد. کمبود پروتئین C به صورت کمتر از ۵۰ درصد طبیعی باعث افزایش عوارض ترومبوتیک می شود. در افراد عادی کمبود پروتئین C ۰/۲ درصد برآورد شده است. پروتئین S هم یک گلیکوپروتئین پلاسمایی وابسته به ویتامین K است که به عنوان کوفاکتور پروتئین C عمل می کند. کمبود این پروتئین ها باعث افزایش ترومبوز وریدی می شود (۳). برای درمان ترومبوز از هپارین استفاده می شود. هپارین فعالیت خود را از طریق مهار کردن آنتی ترومبین انجام می دهد و خاصیت ضد انعقاد و ضد ترومبوز دارد. کنترل تزریق هپارین با APTT در بچه ها ۷۰ درصد ارزش دارد (۳). هپارین با دوز ۷۵ واحد برای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت وریدی طی ده دقیقه و بدنال آن درمان نگه دارنده با دوز ۲۸ واحد برای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت برای بچه های کمتر از یک سال و ۲۰ واحد برای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت برای بچه های بیشتر از یک سال شروع می شود و چهار ساعت بعد از شروع درمان، APTT کنترل می شود تا به ۲/۵ برابر مقدار طبیعی برسد و بعد CBC، پلاکت، APTT به صورت روزانه کنترل می شود. در ترومبوزهای عروقی عمقی حد اقل ۵-۷ روز درمان انجام شده و از روز اول یا دوم درمان، وارفارین اضافه می شود (۳).

وارفارین مهارکننده ویتامین K می باشد و ویتامین K کوفاکتور ضروری برای فاکتورهای II, VII, IX, X است. وارفارین با دوز ۰/۲ mg/kg خوراکی به صورت دوز واحد شروع می شود. وارفارین در درمان ترومبوزهای عمقی بدون زمینه سه ماه و در مواقعی که بیماری زمینه ای وجود دارد و ترومبوز مقاوم است سه ماه دیگر درمان با دوز کمتر برای تکمیل شش ماه دوره کامل ادامه داده می شود (۳).

بیمار معرفی شده دچار انسداد عروق بزرگ اندام تحتانی شده بود و این تظاهر برای سیکل سل معمول

منابع

- 1-Dover GJ, Platt OS. Sick cell disease. In: Nathan DG, Ginsburg D, Orkin SH, Thomas Look A (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed USA: Saunders; 2003: 803-4.
- 2-Francis RB. Platelets, coagulation, and fibrinolysis in sickle cell disease: their possible role in vascular occlusion. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2:341-53.
- 3-Lanzkowsky PH, Lipton J, Render A, Sahdev I, Shende A, Arkin S, et al. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4th ed USA: Elsevier; 2005: 169.
- 4-Quri K, Vichnisky E. Hemoglobin disorders. In: Bahrman RE, Kliegmun RM, Jenson HB (eds). *Nelson Text Book of Pediatrics*. 17th ed USA: Saunders; 2004: 1624.
- 5-Schnog JB, Gillavry M, Zanten V, Meijers JC, Rojer RA, Duits AJ, et al. Protein C and S inflammation in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2004;76(1):26-32.
- 6-Alkindi S, Pathare A, Green D, Gravell D, Dennison D. An important cause of stroke in sickle cell disease. *Int J Hematol Suppl* 2002;76(1):137.
- 7-Francis RB. Protein S deficiency in sickle cell anemia. *J Lab Clin Med* 1988;111(5):571-6.
- 8-Lanzkowsky PH, Lipton J, Render A, Sahdev I, Shende A, Arkin S, et al. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4th ed USA: Elsevier; 2005: 346-57.
- 9-Schnog J, Meijer J, Duits A, Rojer R, Mac Gillavry M, Ten Cate H, et al. Reduced protein C and protein S activity and sickle cell disease severity. *JTH* 2003;1(1):12-8.
- 10-Hasan S, Elbedawi M, Castro O, Gladwin M, Palestine A. Central retinal vein occlusion in sickle cell disease. *Southern Med J* 2004;97(2):202-4.
- 11-Dover GJ, Platt OS. Sick Cell Disease. In: Nathan DG , Orkin SH, Ginsburg D, Thomas Look A. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed USA: Saunders; 2009: 951.
- 12-Wolters HJ, Ten Cate H, Thomas LLM, Brandies DPM, Ende AVD, Heiden YVD, et al. Low-intensity oral anticoagulation in sickle-cell disease reverses the prethrombotic state: promises for treatment? *Br J Haematol* 1995;90:715-7.
- 13-Schnog JB, Kater AP, MacGillavry MR, Duist AJ, Lard LR, Dijs FPL, et al. Low adjusted dose acenocoumarol therapy in sickle cell disease: a pilot study. *Am J Haematol* 2001;68:179-83.

Archive of SID

Subacute thrombophlebitis on deep and superficial branches of femoral and popliteal veins in sickle cell anemia with protein C-protein S deficiency: A case report

Pedram M*, Fathi A

Research center of thalassemia and hemoglobinopathies, Ahvaz Jundishapur university of medical sciences, Ahvaz, Iran

Abstract

The main clinical manifestation of sickle cell disease is vessel obstruction. Activation of both blood coagulation system and platelets in sickle cell disease and also protein C-protein S deficiency increase risk of thrombosis in these patients. We present a case of 16 years-old girl with homozygous sickle cell anemia. She was referred with generalized and extremity pain to Shafa hospital clinic. Gradually during two months her pain became worse and she suffered from severe right leg edema. Color doppler sonography revealed a sub-acute thrombophlebitis on right leg with deep and superficial branches of femoral and popliteal veins with severe decreasing blood flow. She was put on intravenous heparin and maintenance oral warfarin. After three months of treatment with warfarin, obstruction was completely resolved and treatment was continued for further five months. During the course of treatment, protein C-protein S were less than normal range. This may be one of the risk factor to increasing thrombosis in our patient. Protein C-protein S were measured in patient's centrifuged serum by full automatic coagulometer ACL 8000 and specific kits.

In sickle cell diseased-patient who present with extremity pain and edema, due to vein thrombosis, measurement of protein C-protein S levels and other diagnostic measures, in addition to other medical interventions, appropriate anticoagulant therapy with IV heparin and oral warfarin are needed.

Sci Med J 2010; 9(1): 93-98

Keywords: Sickle cell Anemia, Thrombophlebitis, Protein C- protein S.

Received: Dec 27, 2008

Revised: Oct 3, 2009

Accepted: Nov 3, 2009

*Corresponding author email: m_pedram_2007@yahoo.com