

پورفیری (۱)

«گزارش يك خانواده مبتلا بان»

نگارش

دکتر حسن اهري

دانشيار بهداشت کودکان

پورفیری حالت متابولیکی اتیست که در آن پیدایش و دفع پورفیرین غیر طبیعی بمقدار زیاد دیده میشود. این بیماری نه تنها از نظر تئوری بلکه بمناسبت جنبه عملی و اشکال تشخیص در بعضی موارد بعامل تظاهرات کلینیکی مختلفه مورد توجه است و از آنجا که اختلال متابولیکی ممکن است دردنباله علائم مختلف بالینی کشف شود بهمین جهت مبادرت بدرج این مختصر در مجله دانشکده پزشکی شد. ابتدا گزارش يك مورد پورفیری با خصوصیات خانوادگی آن مطرح سپس بطور کلی راجع به پورفیری و بخصوص از نظر این خانواده بحث مینماید.

ف- ع دختر بچه ۱۲ ساله اهل کن سولقان بعلت التهاب لوزتین و گوش درد چرکی مزمن در تاریخ ۳۲/۱۰/۱۴ بدرمانگاه بیمارستان کودکان (بنگاه نیکوکاری) مراجعه و بمنظور تحقیق بیشتر در باره عارضه دندانی در بخش داخلی بیمارستان بستری شد. از نظر سابقه این دختر اولین فرزند خانواده بوده است. زایمان طفل طبیعی و از شیرمادر تغذیه میکرده است.

مطابق اظهارمادر طفل از نظر رشد و نمو طفل تأخیر مختصری داشته مثلاً دو دندان ثنایای پائین در دو سالگی در آمده و از ابتداء برنگ زرد قهوه رنگ بوده است.

از نظر وا کسیناسیون آبله کوبی انجام شده است.

از نظر سابقه خانوادگی پدر و مادر (دختر دایی و پسر عمه) سه برادر هشت و چهار

و دو ساله همه حالشان خوب بود. برادر دو ساله (مصطفی) دودندان ثنایای پائین و چهار دندان ثنایای بالا دارد که برنگ زرد قهوه‌ای ملاحظه شد.

از نظر سابقه مرضی، گوش درد چرکی در طرف چپ داشته که مدت‌ها ادامه داشته است. از نظر بیماریهای عفونی دوران کودکی بسیاه سرفه و آبله مرغان مبتلا شده است پس از آن مبتلا بسرخک میشود و در دنباله آن مطابق اظهار مادرش مبتلا باشک ریزش چشم چپ شده است سپس بعلت گوش درد چرکی مزمن در طرف چپ در بیمارستان امیراعلم عمل ماستوئید انجام گرفته است. در دو ماه اخیر از گوش طرف راست نیز گاه بگاه چرک می‌آمده است.

در پرسش از طفل و مادرش بیمار بنور حساسیت ندارد.

در امتحان بالینی وزن بیمار ۲۱ کیلو گرم - درجه حرارت ۳۷ - فشارخون $\frac{100}{60}$ - پوست بیمار با مقایسه رنگ گندمی مادر و برادران سفید بود. فلج عصب هفتم از نوع محیطی در طرف چپ - لك قرنیه و چسبندگی ایریس در چشم راست. دندانهای نامنظم برنگ زرد قهوه‌ای بود که جلب نظر میکرد و غیر از این امتحان سایر دستگاہهای بدن طبیعی است. عارضه در پوست طفل پس از تماس با نور آفتاب و دستگاہ اشعه ماوراء بنفش دیده نشد. ادرار طفل برنگ طبیعی ولی در مقابل آفتاب مختصراً تغییر رنگ داده تیره میشود.

از امتحانات آزمایشگاهی شمارش گلبولهای قرمز ۳۷۶۰۰۰ در هر میلیمتر مکعب با ۰/۹۰ و گلبین گلبولهای سفید ۵۰۰۰ در هر میلیمتر مکعب - فرمولو کوسیتز شامل ۰/۶۸ پلی نوکلئر - ۰/۲۴ لنفوسیت - ۰/۰۸ مونوسیت بود.

در آزمایش ادرار وزن مخصوص آن ۱۰۱۲ - قند و آلبومین وجود نداشت - آزمایش واسرمان کان و مابنکه منفی بود. آزمایش مانتو بسا محلول $\frac{1}{10000}$ مثبت و در آزمایش مدفوع تخم اسکاریس دیده شد.

آزمایش ادرار از نظر پورفیرین که در آزمایشگاه شیمی انستیتورازی (حصارک) در تاریخ ۳۲/۱۲/۲۴ بعمل آمد شدیداً مثبت بود. آزمایش ادرار خانوده از نظر پورفیرین

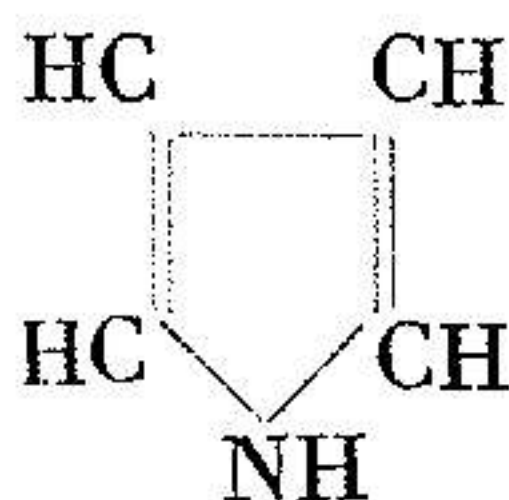
که در تاریخ ۳۳/۱/۸ و ۳۳/۲/۱۸ در انستیتو رازی بعمل آمد بطور زیر خلاصه میشود :

قربانعلی	۵۵ ساله	پدر کودک	واکنش خفیف مثبت
لیلی	۳۲ «	مادر «	واکنش خفیف مثبت
مرتضی	۸ «	برادر «	واکنش مثبت
محمد	۴ «	« «	واکنش بسیار مثبت
مصطفی	۲ «	« «	واکنش بسیار مثبت

بحث

پورفیرین‌ها دسته‌آز رنگها هستند که در طبیعت به‌قدر زیاد در نباتات و بافتهای حیوانی دیده میشود. رنگهای تنفسی همو گلوبین-میو گلوبین-سیتو کروم-کاتالاز-پراکسیدازو کلروفیل از مشتقات پورفیرین است. تحقیقات دامنه‌دار راجع به شیمی پورفیرین‌ها توسط هانس فیشر (۱) از ۱۹۱۵ روی يك بیمار مبتلا به پورفیری مادرزادی شروع شد.

از نظر شیمیائی پورفیرین‌ها مشتقات پورنین هستند که خود از چهار هسته پیرول (۲) تشکیل شده است. فیشر نشان داد که پورفیرین‌های ایزومر مصنوعی با دسته‌های اتیل (C_2H_5) و متیل (CH_3) بتعداد مساوی در حلقه‌های طرفی وجود دارد



که بنام اتیوپورفیرین (۳) ۱ و ۲ و ۳ و ۴ نامید و تمام پورفیرین‌هایی که در طبیعت وجود دارند مشتقات اتیوپورفیرین ۱ و ۳ میباشند.

در شخص بالغ مقدار دفع پورفیرین بشکل کوپروپورفیرین (۴) در حدود ۱۴ تا

۹۹ میکرو گرم در ۲۴ ساعت است (مقدار دفع آن در اطفال معلوم نیست) ۰/۰۸۰. از آن بشکل ایزومر يك يا کوپرو پورفیرین يك و ۰/۰۲۰. آن بشکل کوپرو پورفیرین سه است.

در بیماریهای مختلف در مقدار و نسبت این دو به هم دیگر تغییرات زیادی دیده میشود. مثلاً در بیماریهای کبد (یرقان انسدادی - هپاتیت با یرقان و سیروز) مقدار کوپرو - پورفیرین ادرار زیاد شده است. در این موارد علت ازدیاد کوپرو پورفیرین شاید مربوط به بی‌کافی کار کبد بوده و در نتیجه مقداری از کوپرو پورفیرین را که از راه صفرا دفع میشود وارد ادرار می‌گردد.

در اغلب موارد بیماریهای کبد کوپرو پورفیرین که در ادرار زیاد شده شکل يك آنست در صورتیکه در سیروز الکلی معمولاً این ازدیاد از شکل سه است. همچنین در بیماریهای عفونی مختلف پنومونی دمل ریوی و در بعضی موارد در تب روماتیسمی مقدار دفع کوپرو پورفیرین يك زیاد شده است.

در بیماری پولیومیالیت و در مسمومیت با بعضی از فلزات و داروها (سرب - آرسنیک - سولفانیلامید - کلرال - آورتین - پارآلدئید - اتر - مرفین - آسپیرین - فناستین - استانیلید) دفع کوپرو پورفیرین سه زیاد شده است.

ازدیاد غیر ثابت در بعضی از بیماریهای خونی (لوسمی - آنمی آپلاستیک - آنمی پرنی سیوز - آنمی همولیتیک و بیماری هوچکین) دیده میشود.

پورفیرین اوری را از پورفیری باید تشخیص داد در تمام موارد بیماری و مسمومیت‌ها که در بالا شرح داده شد بعلمت دفع مقدار زیاد و غیر طبیعی پورفیرین کلمه پورفیرین اوری اطلاق میشود در صورتیکه اختلالات مادرزادی متابولیسم پیرول که در آن هم بمقدار زیاد پورفیرین دفع میشود بنام پورفیری نامیده میشود.

پورفیری ممکن است سالها و یا در تمام مدت زندگی بدون علامت بالینی وجود داشته باشد و همچنین ممکن است ادرار تغییر رنگ داشته یا نداشته باشد در خانواده‌هایی که در یکی از افراد آن پورفیری تشخیص داده شد آزمایش دسته جمعی

ادرار وجود اوروپورفیرین (۱) و یا پورفوبیلی نوژن (۲) را در اشخاص کاملاً سالم نشان دهد.

از نظر کلینیکی پورفیری را بسته شکل مادرزادی - حاد - مزمن و یا مختلط طبقه بندی میکنند.

۱- پورفیری مادرزادی (۳)

این شکل بیماری خیلی نادر و از نظر توارث بشکل رسیسیو (۴) منتقل میشود. جنس مذکر بیشتر از مؤنث (به نسبت ۲ به ۱) بآن مبتلا میشود. از همان ابتدای تولد یادوران کودکی رنگ قرمز ادرار و یا اقلا تغییر رنگ آن در مقابل اشعه آفتاب جلب توجه میکنند. دندانهای قرمز (۵) و یا برنگ زرد قهوه‌ای است.

تغییر رنگ استخوانی (قرمز) هم ممکن است دیده شود و این بواسطه ترانس ایلومیناسیون (۶) و یا در اتوپسی ملاحظه میشود. رنگ قرمز دندانها و استخوانی بعلت رسوب مواد رنگی پورفیرین میباشد. پوسته پوسته شدن ناخن ها هم اغلب دیده میشود.

از علائم بالینی مهم این شکل بیماری حساسیت پوست در مقابل نور آفتاب است اما مکانیسم واقعی آن معلوم نیست چه بعضی اوقات مبتلایان به پورفیری را در مقابل نور آفتاب یا نور مصنوعی بمنظور بروز بشورات پوستی قرار دهیم تغییری دیده نخواهد شد. ولی در اغلب اوقات ابتدا سوزش و خارش قسمتهائی از پوست که تماس با آفتاب پیدا کرده دیده میشود و همچنین ورم و قرمزی ملاحظه میشود در دنباله این بشوراتی در روی پوست پیدا میشود که بنام هیدرواواکسینی فرم (۷) یا هیدرواستیوال (۸) نامیده میشود.

همانطوریکه از اسم آن مستفاد میگردد بیشتر این بشورات بشکل وزیکول و مایع روشنی وزیکول را پر میکنند گاهی بعضی از وزیکولها چرکی میشود. نکر و زاز

۱- uroporphyrin

۲- porphobilinogen

۳- congenital

۴- recessive

۵- erythrodontia

۶- transillumination

۷- hydroa vaccini forme

۸- hydroa estivale

وسط وزیکول شروع شده سپس کبره روی آن بسته میشود و جوشگاه یا محل زخم شبیه بجوشگاه آبله بیادگار خواهد ماند. این بثورات بیشتر در فصل بهار و تابستان دیده میشود بهمین جهت آنرا بثورات تکرار شونده تابستانه نام نهاده اند.

بعلمت تکرار این بثورات و از بین رفتن بافت زیر جلدی تغییرات شکل گوشها - بینی - صورت و انگشتان ممکن است ملاحظه گردد. نمو زیاد مو (۱) هم یکی از تظاهرات بیماری است.

در اغلب موارد عظم طحال و کبد دیده میشود. هر چه شدت بیماری بیشتر باشد عظم طحال و کبد زودتر ملاحظه میشود. بطور کلی تمام این علائم در یک بیمار ممکن است جمع نبوده یا اینکه در یک موقع باهم دیده نشود.

در ادرار مبتلایان باین شکل بیماری دفع اور و پورفیرین یک و کوپروپورفیرین یک بطور مداوم دیده میشود.

تمام یا مقدار بیشتر این دو شکل آزاد هستند و بهمین جهت حساسیت در مقابل نور آفتاب دیده میشود.

بنظر میرسد که علت پورفیری مادرزادی از نظر بیوشیمی عدم قابلیت تبدیل اور و پورفیرین یک به کوپروپورفیرین یک است که بمقدار زیاد تولید میشود.

از نظر درمان گوا اینکه نتیجه رضایت بخش نیست معینا عصاره جگر - ویتامین C علی الظاهر دفع پورفیرین را کمتر میکند - جلوگیری از اشعه آفتاب و تماس با آن با پوشانیدن قسمت های برهنه و یا استعمال روغن هایی که قدرت دفع اشعه ماوراء بنفش را دارند اهمیت دارد.

۲- شکل حاد

شکل حاد پورفیری بیشتر از شکل مادرزادی دیده میشود و در حقیقت یک حالت و وضعیت مزمنی دارد که گاه بگاه با حملات حاد توأم میگردد. از نظر توارث بشکل غالب (۲) منتقل میشود - ابتلاء جنس مؤنث (به نسبت ۴ به ۱) بیشتر از جنس مذکر دیده میشود. از نظر سن بیشتر بین سی تا چهل سالگی است.

از نظر بالینی علائم پورفیری حاد را میشود بسه دسته گوارشی - عصبی و روانی تقسیم نمود :

اختلالات گوارشی بشکل دردهای شدیدقولنجی در تمام نواحی شکم و با اینکه بیشتر در ناحیه دور ناف و باپائین شکم میباشد. گاهی اوقات شکایت بشکل دردهای مبهم شکم است. تهوع - استفراغ و بیبوست مزاج معمولاً همراه است. تب و ازدیاد گویچه‌های سفیدخون ممکن است وجود داشته یا دیده نشود - گوانیکه علائم بیشتر بشکل يك شکم جراحی است در معاینه هیچ انقباض عضلانی و مقاومت محلی دیده نمیشود. دکترو اتسون (۱) و همکارانش شرح حال مرد ۲۹ ساله‌ای را میدهند که بمناسبت دردهای شکم در عرض هشت سال ده مرتبه به تشخیص‌های متفاوت لاپاراتومی شده است. آنچه که قابل ملاحظه در این مورد بود مقدار کوپروپورفیرین ادرار زیاد نشده و همچنین اوروپورفیرین (پورفیرین غیر طبیعی) وجود نداشته است در صورتیکه آزمایش پورفوبیلی نوژن در موقع حملات درد بطور واضح مثبت بود ولی در فواصل درد این آزمایش نیز منفی بوده است و بهمین جهت بنظر میرسد که پورفوبیلی نوژن در پیدایش حملات شکم و اختلالات گوارش و تظاهرات عصبی مؤثر است.

از علائم دیگر شکل حاد در بیشتر اوقات بالا رفتن فشار خون است و همچنین تغییراتی در الکترو کاردیو گرافی ممکن است ملاحظه گردد (ST در اشتقاق يك بلند و در اشتقاق سه کوتاه است).

در رادیوسکپی و رادیو گرافی دستگاه گوارش اتساع قسمتهای مختلف ممکن است دیده شود. این اتساع بیشتر در ناحیه دوازدهه و انتهای روده باریک و یا قولون است.

علائم عصبی - دردهای شدید و یا دردهای مبهم و خفیف در دستها و پاها - پارسیزی و همچنین فلج شل و یا فلج شکل لاندری است. همچنین ممکن است بعلت آزارهای هسته مرکزی اعصاب جمجمه‌ای تولید فلج بصل الخاع و بمرگ تنفسی منتهی شود. ممکن است تا بلو بیماری بشکل ضعیف و صغر عضلانی دیده شود.

تشنج ممکن است ظاهر شود. بطور کلی بروز این علائم عصبی ممکن است ناگهان و یا اینکه بتدریج در ظرف چند هفته باشد البته در مقابل این علائم عصبی متفاوت تشخیص های مختلفی مطرح میشود ولی آزمایش مایع نخاعی طبیعی و تغییر نکرده است.

علائم روانی - ممکن است بشکل کم خوابی - افسردگی - عصبانیت - هیستری و پسیکوز باشد.

هیجانان شدید ممکن است با مراحل بی اعتنائی کامل به تناوب دیده شود. نکته مهم تشخیص توجه به پورفیری حاد در اختلالات گوارشی مخصوصاً جراحی شکم و همچنین اختلالات دستگاه عصبی و روانی است و به همین جهت از جراحی ها و یا درمان های روانی بدون علت جلوگیری میشود.

از نظر آزمایشگاهی از علائم مشخصه پورفیری حاد وجود اروپورفیرین سه است که معمولاً بنام پورفیرین والدن استروم (۱) معروف میباشد البته در موارد حاد بیماری دفع این پورفیرین بمقدار زیاد میباشد و همچنین علاوه بر این مقدار کمی اوروپورفیرین یک - کوپروپورفیرین یک - پورفوبیلی نوژن و پورفوبیلین در ادرار دیده میشود. از نظر شیمیائی ترکیب پورفوبیلی نوژن کاملاً معلوم نبوده و بنظر میرسد که یک ترکیب مقدمه پورفیرین باشد. معمولاً بعلاوه ترکیب روی (۲) با مواد نامبرده در بالاست که جلوگیری از حساسیت بنور آفتاب میشود برای اینکه این ترکیبات حساسیت بنور ندارند.

از نظر پیش بینی پورفیریای حاد هنگام شدت آن بخصوص اگر تظاهرات عصبی هم توأم گردد خوب نبوده و مرگ در ۸۰٪ موارد دراز کرده اند.

از نظر پیش گیری در صورتیکه پورفیریای حاد در فردی تشخیص داده شود چه در مورد خود و همچنین در اطرافیان که از نظر توارث اثراتی بدون تظاهرات بالینی دارند پیش گیری از بروز حوادث شدید مهم است و این شامل جلوگیری از عفونت ها و همچنین عدم استعمال ترکیبات سولفامید و باز بی توریک ها میباشد. عفونت و این ترکیبات

اخیر بمنزله عوامل مساعد کننده برای بروز حملات شدید میباشد .
 از نظر درمان برای پورفیری حاد درمان قاطعی وجود ندارد .
 برای درد های شکم ترکیبات کلسیم و پروستیگمین (۱) مفید بنظر میرسد
 اخیراً دکتر گلسپی (۲) در گزارشی که در مجله لانست داده است شرح حال زن ۳۷
 ساله مبتلا به پورفیری حاد را متذکر میشود که بوسیله نئوستیگمین (۳) درمان شده
 است علت تجویز نئوستیگمین از این نظر است که منظره بافت شناسی عضلات در پورفیری
 حاد شبیه به بیماری میاستنی گراویس (۴) میباشد . این دارو یک میلی گرم سه مرتبه در
 روز بشکل زیر جلدی تزریق شده و نتایج خوب ملاحظه گردیده است . تجویز دارو بمدت
 چند هفته ادامه داده شد و با تزریق های عصاره جگر نیز بعداً توأم شده است .

۳- شکل مزمن یا مختلط

در این شکل در اغلب موارد اختلاط خفیفی از تظاهرات دو مورد ذکر شده در
 بالا وجود دارد . از نظر کلینیکی مختصراً حساسیت بنور آفتاب وجود دارد همچنین
 مختصراً علائم شکمی از قبیل درد - تهوع و استفراغ دیده میشود . از نظر آزمایشگاهی
 دفع مقدار زیاد کوپروپورفیرین و مقدار کم اوروپورفیرین در ادرار دیده میشود .
 پورفوبیلی نوژن وجود ندارد اماممکن است بعدها ظاهر بشود .

در مورد تشخیص فاطمه - ع دختر بچه ۱۲ ساله که شرح آن با خصوصیات
 خانوادگی در بالا ذکر شد اولاً بمناسبت آزمایش مثبت پورفیرین در همه افراد خانواده
 که سالم و مبتلا به بیماری و مسمومیت های نامبرده در بالا نیستند تشخیص پورفیرین
 اوری مطرح نمیشود . ثانیاً بعلمت آزمایش مثبت پورفیرین در تمام افراد خانواده
 (گوا اینکه تعیین نوع آن میسر نبود) و بشدت زیادتر در نسل دوم و دندانهای رنگی
 دوره شیری و بلوغ در دو فرد خانواده (فاطمه و مصطفی) شکل مادرزادی پورفیری
 مطرح میشود . ولی بعلمت عدم حساسیت بنور با تشخیص شکل مادرزادی چندان موافق

۱ - prostigmine

۳ - neostigmine

۲ - R.O Gillhespy

۴ - myasthenia gravis

بنظر نمیرسد از طرف دیگر بعلمت عدم تظاهرات کلینیکی شکل حاد پورفیری در پدر و مادر بشکل حاد بیماری نیز چندان شبیه نمیباشد و اینطور میتوان تفسیر نمود که این علائم خیلی واضح و آشکار نبوده اند که جلب توجه نموده باشد و بعبارت دیگر بشکل خفیف بدون تظاهرات بالینی شدید مبتلا هستند.

بطور کلی آثار (۱) پورفیری در این خانواده وجود دارد و بعلمت شدت دفع پورفیرین در ادرار در فرزندان خانواده ممکن است در آتیه تظاهرات بالینی اشکال حاد بیماری بروز نماید.

« خلاصه »

پورفیرین ها - پورفیرین اوری و پورفیری ویک خانواده مبتلابان شرح داده شد و مورد بحث قرار گرفت. اهمیت توجه به تشخیص پورفیری مخصوصاً اشکال حاد آن یادآوری شد.

در خاتمه لازم میدانند که از تشریک مساعی استاد گرامی آقای دکتر عزیز فیعی رئیس مؤسسه و اکسن و سرم سازی رازی و آقای دکتر دلسال و همکارانشان در انجام آزمایشهای مربوطه در این مورد تشکر نماید.

مآخذ اکتساب

BIBLIOGRAPHY

- 1) Aldrich, R. A., and all, : photosensitive or congenital porphyria with hemolytic anemia. I. clinical and fundamental studies before and after splenectomy, blood, 6: 685 (august) 1951.
- 2) Brunsting, L. A. and all.: Porphyria with cutaneous manifestations, Proceedings of the Staff meetings of the Mayo clinic, 24. 489 (oct. 29) 1947.
- 3) Gillhespy, R. O. and all.: Porphyria treated with neostigmine, lancet, 1 = 908 (May 1) 1954.
- 4) Hayman, Joseph M., Jr.: porphyria, Ohio State Medical Journal, 45: 800 (August) 1949.

- 5) Hirson, Cedric: the prognosis of acute porphyria, *British Medical Journal*, 1 = 1372 (June 20) 1953.
- 6) Kehoe, Emmett L., and all: Problem in Medical diagnosis U. S. *Armed Forces Medical Journal*, 4: 1119 (August) 1953.
- 7) Lüthy, F.: on the heredity and therapy of porphyria, *klinische wochenschrift*, 18. 1034 (July 29) 1939.
- 8) Rapoport, Milton: Textbook of Pediatrics Nelson, Fifth edition 1950. W. B. Saunder Publisher. p-295-300
- 9) Schwarz, G. A., and all. Porphyria. a clinical and neuropathologic report, *A.M.A. Archives of Internal medicine* 94: 221 (August) 1954.
- 10) Watson, C. J., and all: The manifestations of different forms of porphyria in relation to chemical findings, *trans actions of the association of American physicians*, 64: 345. 1951.