

گزارش مورد

زن ۴۶ ساله با سابقه مالتیپل اسکروز و تظاهر درد شکم:

معرفی مورد و بحث

نازنین نوربخش^۱، لیلا شریفی^{۲*}، سامان نورانی^۲، مهدی نیکبخت^۲

۱. مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند مغز استخوان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. مرکز تحقیقات بیماری‌های بدخیم خونی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: leiylasharifi@gmail.com

چکیده

بیمار زنی ۴۶ ساله با سابقه مالتیپل اسکروز و جراحی بای‌پس عروقی آئورتوفمورال، با درد ناگهانی در سمت چپ شکم مراجعه کرده است. معاینه جسمی حساسیت در ناحیه هیپوکندر چپ را نشان داد و تصویربرداری شکم انفارکت طحال را تأیید کرد. بررسی‌های بیشتر نشان‌دهنده وجود آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید در خون بیمار بود، که تأییدی بر سندرم آنتی‌فسفولیپید (APS) به عنوان علت احتمالی این وضعیت بود. APS یک بیماری خودایمنی است که باعث ایجاد لخته‌های خونی در عروق می‌شود و می‌تواند تظاهرات مختلفی مانند ترومبوز شریانی و وریدی، سقط‌های مکرر، و درگیری اعضای مانند کلیه‌ها، مغز، و قلب داشته باشد. شیوع APS در افراد جوان‌تر و زنان بیشتر است و معمولاً به‌عنوان یک بیماری اولیه یا ثانویه (مرتبط با لوپوس) دیده می‌شود. درمان اصلی این بیماری شامل استفاده از داروهای ضدانعقاد مانند هپارین و وارفارین برای جلوگیری از ایجاد لخته‌های بیشتر است. در موارد حاد، ممکن است نیاز به درمان‌های تهاجمی‌تر مانند پلاسمافرز یا تجویز کورتیکواستروئیدها باشد. بیمار تحت درمان با داروهای ضدانعقاد قرار گرفت و پس از پایدار شدن وضعیت، با توصیه‌های لازم برای پیشگیری از عوارض بعدی، مرخص شد.

کلیدواژه‌ها: بیماری خودایمنی، ترومبوز، درد شکم، درمان ضدانعقاد، سندرم آنتی‌فسفولیپید

معرفی مورد

نتایج بررسی‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری

- بیمار زنی ۴۶ ساله‌ای است که با شکایت از درد ۶ روزه در قسمت ربع فوقانی چپ شکم مراجعه کرده است. درد ماهیت ثابت داشته، با تنفس تشدید می‌شده و به جایی انتشار نداشته است. وی وجود تب، تعریق شبانه، تهوع، استفراغ، اسهال، و علائم ادراری را رد می‌کند. او از چند سال قبل مبتلا به مالتیپل اسکروز بوده و ۲ سال قبل تحت جراحی بای‌پس آئورتوفمورال قرار گرفته است. وی سیگار نمی‌کشد، سابقه سوء مصرف مواد ندارد، و مصرف الکل نیز نداشته است.
- در بدو ورود راحت به نظر می‌رسد. درجه حرارت ۳۶/۶ درجه سانتی‌گراد، فشار خون ۱۲۹/۷۳ میلی‌متر جیوه دارد، ضربان قلبش ۹۴ بار در دقیقه و تعداد تنفس وی ۱۵ بار در دقیقه است. تمامی نبض‌ها پر و قریب لمس می‌شوند، نبض ورید جوگولار برجسته نیست و سوفل قلبی سمع نمی‌شود. شکم در لمس ربع فوقانی چپ دردناک است اما گاردینگ و تندرns ندارد. معاینه سیستم عصبی، عضلانی-اسکلتی، و تنفسی طبیعی است. معاینه پوست شکم نیز تنها اسکار جراحی قبلی را نشان می‌دهد.
- تعداد گلبول سفید: ۶۸۰۰ در میلی‌متر مکعب با افتراق طبیعی هموگلوبین: ۱۲/۸ mg/dL
- تعداد پلاکت: ۲۵۹۰۰۰ در میلی‌متر مکعب
- عملکرد کبد و کلیه طبیعی
- میزان سدیمانتاسیون گلبول قرمز یک ساعت: ۲۴ mm/h
- سطح پروتئین واکنشی C (CRP): ۱۰/۳ mg/L
- سطح D-dimer: ۲۹۸۰ ng/mL (بازه طبیعی، کمتر از ۴۰۰)
- میزان INR: ۱/۱
- زمان نسبی پروترومبین فعال شده (aPTT): ۴۶ ثانیه (بازه طبیعی، ۲۵-۳۸)
- سطح فیبرینوژن: ۲۸۰ mg/dL (بازه طبیعی، ۱۸۰ تا ۳۵۰)
- آنالیز ادراری طبیعی از نظر وجود لکوسیت و کست سلولی
- سی‌تی‌اسکن شکم یک ناحیه هیپودنس گوه‌ای شکل به اندازه ۵/۷ در ۴ سانتی‌متر را در ناحیه تحتانی خارجی طحالی نشان داد که با یک انفارکت اخیر همخوانی داشت (شکل ۱). همچنین شواهدی از یک



شکل ۱. توموگرافی کامپیوتری شکم یک ناحیه هیپودنس گوه‌ای شکل (پیکان) را در قسمت تحتانی خارجی طحال نشان می‌دهد که اندازه آن ۵/۷ در ۴ سانتی‌متر است و منطبق بر انفارکت طحالی اخیر است.

داخل وریدی مواد؛ هیچ یک از علائم عمومی تب، تعریق شبانه و کاهش وزن را ذکر نمی‌کند؛ در معاینه پوست و سیستم قلبی‌عروقی یافته‌ای ندارد؛ و تعداد گلبول‌های سفید وی طبیعی است. با این حال، با اینکه نبود این موارد تشخیص اندوکاردیت باکتریایی را غیرمحتمل می‌سازد، اما ردکننده آن نیست. به منظور رد اندوکاردیت باکتریایی تهیه کشت خون و انجام اکوکاردیوگرافی از راه مری ضروری است.

چندین نوبت کشت خون تهیه شد که همگی منفی بودند و اکوکاردیوگرافی مری نیز دریچه‌های طبیعی بدون شواهد ترومبوز یا وژتاسیون را مشخص نمود و به این ترتیب منشأ قلبی آمبولی رد شد.

ترومبوفیلی

بیمار سابقه اپیزودهای مکرر ترومبوآمبولی دارد و این یافته لزوم بررسی از نظر ترومبوفیلی‌های ارثی را نشان می‌دهد. همچنین باید از نظر سابقه فامیلی بیماری‌های ترومبوآمبولیک نیز پرسش شود. در بیمار فوق ارزیابی از نظر فعالیت پروترومبوتیک شامل پروتیین C کروموزن، نسبت پروتیین C فعال شده، سطح پروتیین S، سطح فاکتور ضد ترومبین V لایدن و جهش پروترومبین GP20210A منفی بودند یا در محدوده طبیعی قرار داشتند. سابقه فامیلی منفی از نظر بیماری‌های ترومبوآمبولیک و ارزیابی‌های آزمایشگاهی منفی، وجود ترومبوفیلی ارثی در این بیمار را غیرمحتمل می‌کند (۱).

بیماری سیکل سل، پلی‌سیتمی ورا، و ترومبوسیتمی ضروری نیز می‌توانند منجر به انفارکت طحال شوند اما این تشخیص‌ها با توجه به شرح حال بیمار و ارزیابی آزمایشگاهی اولیه رد می‌شوند.

انفارکت قبلی در ناحیه خلفی خارجی طحال نیز مشاهده شد. شریان‌های طحالی، سلیاک، مزانتریک فوقانی، و مزانتریک تحتانی در بررسی داپلر همگی باز بودند.

بیمار تحت بررسی دقیق‌تر برای ترومبوفیلی و سندرم آنتی‌فسفولیپید قرار گرفت. سطح آنتی‌بادی ضدکاردیولیپین IgG در بیمار در محدوده طبیعی و برابر ۱۵ (بازه طبیعی، ۰-۲۲) و آنتی‌بادی ضدکاردیولیپین IgM وی برابر ۴۱ (بازه طبیعی، ۰-۱۰) بود. آزمایش dRVVT زمان ۵۷ ثانیه را نشان داد (بازه طبیعی، ۲۴-۴۲) و نسبت dRVVT وی ۲ (بازه طبیعی، ۰-۱/۳) بود. بنابراین با تشخیص سندرم آنتی‌فسفولیپید تحت درمان با هپارین قرار گرفت. برای بیمار وارفارین با هدف درمانی INR بالای ۳ شروع شد و در زمان پیگیری ۶ ماهه کاملاً خوب به نظر می‌رسید.

بحث

با توجه به یافته‌ها و شرح حال قبلی، تشخیص‌های افتراقی اصلی این بیمار شامل اندوکاردیت تحت حاد، و ترومبوفیلی ارثی یا سندرم آنتی‌فسفولیپید است. تمامی این تشخیص‌ها باید در این بیمار مورد توجه قرار گیرند.

اندوکاردیت

آمبولی با منشأ اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد نسبت به دو مورد دیگر شایع‌تر است و می‌بایست ابتدا مورد بررسی قرار گیرد. بیمار مورد بحث، فاقد ویژگی‌های اصلی این وضعیت است؛ او هیچ زمینه مستعدکننده‌ای ندارد (دریچه مصنوعی، بیماری سیانوتیک قلبی مادرزادی، اندوکاردیت قبلی، تزریق

سندرم آنتی فسفولیپید

سابقه بیماری عروقی (جراحی بای پس آئورتوفمورال)، انفارکت طحالی اخیر و سطح aPTT افزایش یافته، سندرم آنتی فسفولیپید را به عنوان محتمل ترین تشخیص در این بیمار مطرح می کند. ارزیابی های مناسب این بیماری شامل اندازه گیری لوپوس آنتی کوآگولان، آنتی بادی ضد کاردیولیپین ایمونوگلوبولین G (IgG) یا IgM، و آنتی بادی ضد بتا ۲ گلیکوپروتئین ۱ (beta-2 GP1)، و همچنین ارزیابی زمان واکنش سم رقیق شده افعی راسل (dRVVT) و نسبت dRVVT است. آنتی بادی ضد کاردیولیپین IgG و IgM و ضد beta-2 GP1 ارزش تشخیصی مشابهی دارند و تیترا متوسط تا بالای آنها را باید مثبت تلقی کرد.

سطح آنتی بادی ضد کاردیولیپین IgG در بیمار در محدوده طبیعی و برابر ۱۵ (بازه طبیعی، ۰-۲۲) و آنتی بادی ضد کاردیولیپین IgM وی برابر ۴۱ (بازه طبیعی، ۰-۱۰) بود. آزمایش dRVVT زمان ۵۷ ثانیه را نشان داد (بازه طبیعی، ۲۴-۴۲) و نسبت dRVVT وی ۲ (بازه طبیعی، ۰-۱/۳) بود.

بررسی پیش از درمان

آنتی بادی های ضد فسفولیپید ممکن است در بعضی عفونت ها مانند سیفلیس، بیماری لایم، ویروس ابشتاین-بار، سیتومگالوویروس، هپاتیت C، و ویروس نقص ایمنی انسانی به طور گذرا مثبت شوند. لذا وجود آنتی بادی ضد فسفولیپید باید با گذشت زمان مجدداً تأیید شود به طوری که فاصله بین آنها حداقل ۱۲ هفته باشد (۲). اندازه گیری مجدد آنتی بادی در بیمار پس از ۱۲ هفته مقدار آنتی کاردیولیپین IgG برابر ۱۴، IgM برابر ۳۰، dRVVT برابر ۵۵ ثانیه، و نسبت dRVVT برابر ۱/۸ را نشان داد. این نتایج در کنار شرح حال ترومبوز مکرر شریانی، تشخیص سندرم آنتی فسفولیپید را تأیید کرد.

به روزرسانی راهکار جامعه بین المللی هموستاز و ترومبوز در سال ۲۰۲۳ انجام دو آزمایش dRVVT و aPTT را توصیه می کند، زیرا هیچ آزمایشی به تنهایی به عنوان لوپوس آنتی کوآگولان حساسیت ۱۰۰ درصدی ندارد. آزمایش dRVVT به عنوان لوپوس آنتی کوآگولان، در بیماران در معرض خطر بالای ترومبوز از ویژگی بالایی برخوردار است (۳، ۴).

سندرم آنتی فسفولیپید یک بیماری خودایمنی است که با ترومبوزهای شریانی و وریدی و عوارض زایمانی ظاهر می کند. ترومبوز در این سندرم معمولاً مکرر و عودکننده است و در هر جایی رخ می دهد. برای مثال، می تواند تاری دید در یک یا هر دو چشم؛ کوری موقت؛ نقایص میدان بینایی؛ انسداد ورید یا شریان مرکزی شبکیه یا شاخه های آن؛ ترومبوز وریدهای عمقی؛ آمبولی ریه؛ انفارکتوس قلبی؛ حمله های گذرای ایسکمی و سکتة مغزی؛ ترومبوز وریدهای مغزی و یا انفارکتوس وریدها یا شریان های پورت، کلیوی، و مزانتریک ایجاد کند (۴). التهاب مویرگ های ریوی می تواند باعث خونریزی آئولوی منتشر شود. لیودو رتیکولاریس،

گانگرن انگشت، نکروز پوستی، خونریزی های اسپلینتر، گره، و میلوپاتی عرضی نیز ممکن است مشاهده شوند.

عوارض زایمانی سندرم آنتی فسفولیپید شامل سقط مکرر و از دست رفتن محصول بارداری پیش از هفته دهم بارداری، اکلامپسی، پره اکلامپسی، و نارسایی جفت است. این سندرم همچنین تظاهر کشنده ای دارد که با ترومبوز چندعضوی عمدتاً در عروق کوچک مشخص می شود (۵). تشخیص سندرم آنتی فسفولیپید مستلزم وجود ویژگی ها و علائم بالینی مرتبط و وجود حداقل یک آنتی بادی ضد فسفولیپید است. از آنجایی که میزان گزارش مثبت کاذب برای آنتی بادی های ضد فسفولیپید در جمعیت عمومی بین ۳ تا ۲۰ درصد است، ارزیابی آنتی بادی در بیماران بدون علامت نباید صورت گیرد (۶).

سندرم آنتی فسفولیپید می تواند در زمینه دیگر بیماری های خودایمنی به خصوص لوپوس اریتماتوی سیستمی نیز مشاهده شود که در آن صورت سندرم آنتی فسفولیپید «ثانویه» نامیده می شود. از آنجایی که تنها ۴۰ درصد بیماران مبتلا به لوپوس، دارای آنتی بادی ضد فسفولیپید هستند و کمتر از ۴۰ درصد دچار حوادث ترومبوآمبولیک می شوند، سندرم آنتی فسفولیپید ترومبوتیک یک عامل پیشگویی کننده بد در این بیماران به شمار می رود (۷، ۸). بنابراین لازم است در بیماران که دیگر ویژگی های لوپوس از جمله ضایعات پوستی، کلیوی، یا عضلانی اسکلتی را دارند، تشخیص لوپوس اریتماتوی سیستمی مورد توجه قرار گرفته و آزمایش های لازم درخواست شود.

در بیمار مطرح شده، آزمایش آنتی بادی ضد هسته ای مثبت بود و تیترا ۱:۳۲۰ برای آن گزارش شد و در رنگ آمیزی، الگوی ظریف منقوط را نشان داد. ارزیابی از نظر آنتی بادی های ضد آنتی ژن A و B سندرم شوگرن منفی بود. سطح فاکتور کمپلمان C۳ برابر ۱/۲۸ g/L (بازه طبیعی ۱/۸۵-۰/۷۴) و سطح کمپلمان C۴ برابر ۰/۲۴ g/L (بازه طبیعی ۰/۴۴-۰/۱۶) به دست آمد. اگرچه الگوی رنگ آمیزی ظریف منقوط می تواند در لوپوس نیز مشاهده می شود اما شیوع آن در سندرم شوگرن، بیماری مختلط بافت همبند، اسکلودرمی، و سندرم CREST (کلسینوز، پدیده رینود، اختلال حرکتی مری، اسکلروداکتیلی، تانژکتازی) بالاتر است. به علاوه سطوح طبیعی کمپلمان C۳ و C۴ در غیاب علائم بالینی لوپوس، تشخیص این بیماری را غیرمحتمل می کند (۹). به علاوه بیمار هیچ علائم بالینی از دیگر بیماری های بافت همبند را نیز نداشت و بیماری وی سندرم آنتی فسفولیپید اولیه تشخیص داده شد.

خطر ترومبوز مکرر در بیماران با آزمایش لوپوس آنتی کوآگولان مثبت بالاست و این خطر در بیمارانی که آنتی بادی ضد کاردیولیپین و ضد beta-2 GP1 مثبت نیز دارند به بیشترین مقدار می رسد: میزان بروز ترومبوز ۱۲/۲ درصد طی ۱ سال، ۲۶/۱ درصد طی ۵ سال و ۴۴/۲ درصد طی ۱۰ سال است (۱۰). از آنجایی که بیمار فوق لوپوس آنتی کوآگولان مثبت (aPTT طولانی و dRVVT افزایش یافته) داشت و آنتی بادی

در زنان باردار با عوارضی مانند پره‌اکلامپسی، می‌توان از آسپیرین با دوز پایین استفاده کرد و در زنان با سابقه سقط، تجویز آسپیرین با دوز پایین همراه با هپارین در طول دوره پیش از زایمان توصیه می‌شود (۴). توصیه حاصل از اجماع متخصصان در بیماران با ترومبوزهای مکرر با وجود درمان ضدانعقادی کافی، شامل رژیم‌های جایگزین تجویز طولانی مدت هپارین با وزن مولکولی پایین به جای وارفارین، تجویز ترکیبی وارفارین و آسپیرین یا تجویز وارفارین و هیدروکسی کلروکین است (۱۲). اضافه نمودن یک استاتین نیز می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. درمان سندرم آنتی‌فسفولیپید فاجعه‌بار نیز براساس اجماع متخصصان است. ترکیب درمان ضدانعقادی، کورتیکواستروئید، تعویض پلاسما، ایمونوگلوبولین داخل‌وریدی و ریتوکسیماب مورد استفاده قرار گرفته‌اند اما همچنان میزان مرگ‌ومیر در این بیماران بالاست (۱۳).

ضدکاردیولپیین وی نیز بالا بود (آزمایش آنتی‌بادی ضد GP۱-۲ beta-۲ انجام نشد)، خطر عود ترومبوز در او بالاست و نیازمند درمان ضدانعقادی مادام‌العمر است.

شدت درمان ضدانعقادی در زیرگروه‌های مختلف بیماران مورد بحث است. براساس کارآزمایی‌های گذشته‌نگر، در بیماران با سندرم آنتی‌فسفولیپید تظاهر یابنده با ترومبوز وریدی، درمان ضدانعقادی طولانی‌مدت با هدف INR بین ۲ تا ۳ و در بیماران با ترومبوز مکرر وریدی یا ترومبوز شریانی، بالای ۳ توصیه می‌شود (۱۱). ترکیب وارفارین با INR بین ۲ تا ۳ و ۱۰۰ mg آسپیرین روزانه نیز برای بیماران با ترومبوز شریانی توصیه شده است. عوامل خطر ساز قابل تعدیل مانند سیگار کشیدن، چاقی، و مصرف استروژن نیز باید در تمام بیماران با سندرم آنتی‌فسفولیپید مورد توجه و مراقبت قرار گیرد (۱۲).

منابع

- Galli M. Interpretation and recommended testing for antiphospholipid antibodies. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38:348-352.
- Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2012; 157:47-58.
- De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013; 110:697-705.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al; Subcommittee on lupus anticoagulant/ antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009; 7:1737-1740.
- Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:2774-2782.
- Rand JH, Wolgast LR. Do's and don't's in diagnosing antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:455-459.
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004; 164:77-82.
- Misita CP, Moll S. Antiphospholipid antibodies. *Circulation* 2005; 112: e39-e44.
- Locht H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n = 321) cohort of patients with primary Sjögren's syndrome: a comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the American-European consensus criteria. *Autoimmun Rev*. 2005; 4:276-281.
- Cervera R. Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12:70-76.
- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:237-242.
- Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011; 20:206-218.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376:1498-1509.

Case report

A 46-year-old Woman with A History of Multiple Sclerosis Presenting with Abdominal Pain: A Case Report and DiscussionNazanin Nourbakhsh¹, Leilya Sharifi^{1*}, Saman Nourani², Mahdi Nikbakht²

1. Hematology, Oncology & Bone Marrow Transplant Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Malignant Hematological Diseases Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding Author: Leilyasharifi@gmail.com

Abstract

A 46-year-old woman with a history of multiple sclerosis and aortofemoral bypass surgery presented with sudden pain in the left side of the abdomen. Physical examination revealed tenderness in the left hypochondrium, and abdominal imaging confirmed splenic infarction. Further investigations detected the presence of antiphospholipid antibodies in her blood, supporting the diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS) as the likely underlying cause. APS is an autoimmune disorder that leads to abnormal thrombosis formation in vessels and can manifest as either arterial or venous thrombosis, recurrent miscarriages, and organ involvement, including the kidneys, brain, and heart. APS is more commonly seen in younger individuals and women, either as a primary condition or secondary to lupus. The cornerstone of treatment involves anticoagulation therapy, typically with heparin and warfarin, to prevent further thrombotic events. In acute cases, more aggressive interventions such as plasmapheresis or corticosteroids may be necessary. The patient was treated with anticoagulants, and after stabilization, she was discharged with recommendations to prevent future complications.

Keywords: Abdominal pain, Anticoagulation, Antiphospholipid syndrome, Autoimmune disease, Thrombosis