

## گزارش مورد

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ششم، شماره سوم، پاییز ۱۳۸۶، ۲۱۳-۲۱۶

# معرفی یک مورد شیرخوار ۵۰ روزه با بیماری لنفوهیستیوستیوزیس هموفاغوسیتیک و علایم نارسایی کبدی

دکتر لیلا بر جیان<sup>۱</sup>، حسین نظمیه<sup>۲</sup>

دریافت مقاله: ۸۶/۱/۷ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۶/۳/۲۳ پذیرش مقاله: ۸۶/۴/۱۷

## چکیده

زمینه و هدف: لنفوهیستیوستیوزیس هموفاغوسیتیک (HLH) یک بیماری نادر است. علت آن تکثیر غیرطبیعی هیستیوستیوتها داخل بافت‌ها و ارگان‌ها و میزان بروز آن ۱ مورد در ۵۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰۰ مورد می‌باشد. هدف از این مطالعه مدنظر قرار گرفتن بیماری HLH در شیرخوارانی که علایم کبدی به خصوص همراه باستیوپنی دارند، بود.

شرح مورد: این گزارش مربوط به شیرخواری ۵۰ روزه مبتلا به HLH است که تظاهرات کبدی خیلی برجسته شامل آسیت شکمی همراه با فتق نافی، بزرگی کبد، آنژیم‌های کبدی افزایش یافته و تست‌های انعقادی مختلف داشت و در آسپیراسیون مغز استخوان در سن هفتاد روزگی هموفاغوسیتیوز توسط هیستیوستیوتها، مطابق با HLH گزارش شد. متأسفانه والدین بیمار رضایت به شروع درمان ندادند و شیرخوار در سن ۹۰ روزگی فوت نمود.

نتیجه‌گیری: گرچه علایم بالینی HLH غیراختصاصی می‌باشند ولی همیشه باید در هر شیرخواری که دچار بیماری کبدی است به خصوص اگر با سیتوپنی همراه باشد، به عنوان تشخیص افتراقی مدنظر قرار گیرد.

واژه‌ای کلیدی: لنفوهیستیوستیوزیس هموفاغوسیتیک، تظاهرات کبدی، لنفوهیستیوزیس هموفاغوسیتیوز خاتوادگی

## مقدمه

HLH یک بیماری نادر می‌باشد و علت آن تکثیر غیرطبیعی هیستیوستیوتها داخل بافت‌ها و ارگان‌ها است. میزان بروز آن ۱ مورد از ۵۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰۰ می‌باشد. معیارهای تشخیصی HLH شامل: تب، بزرگی طحال، سیتوپنی در ۲ یا ۳ رده سلول خونی: هموگلوبین کمتر از ۹ گرم بر دسی‌لیتر، پلی‌مورفوکلئوز کمتر از  $1 \times 10^9$  در لیتر، پلاکت کمتر از  $100 \times 10^9$  در لیتر، هیپرتری‌گلیسریدمی (تری‌گلیسرید بیشتر از ۲ میلی‌مول بر لیتر)، هیپوفیرینوژنی (فیرینوژن کمتر از ۱/۵ گرم بر لیتر) و شواهد هیستوپاتولوژیک از هموفاغوسیتیوز در مغز استخوان، طحال، کبد یا غدد لنفاوی بدون وجود شواهد بدخیمی است [۱-۴]. در

سندرمهای هیستیوستیوزیس دوران کودکی به سه دسته هیستیوستیوزیس لانگرهانس یا هیستوستیوز X، هیستیوستیوزیس بدخیم واقعی (با شواهد بدخیمی در سلول‌های منوسمیت - ماکروفاز) و لنفوهیستیوستیوزیس هموفاغوسیتیک (HLH) (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis) تقسیم‌بندی می‌شوند که نوع آخر دارای دو زیرگروه لنفوهیستیوستیوزیس اریتروفاغوسیتیک فامیلیال و سندرم هموفاغوسیتیک وابسته به عفونت می‌باشد.

۱- استادیار گروه آموزشی آطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوqi یزد

تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۴۵۸۵۴، فاکس: ۰۳۵۱-۸۲۴۴۱۰۰، پست الکترونیکی: leila1890@yahoo.com

۲- مریب گروه آموزشی پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوqi یزد

کلستروول = ۱۰۵ میلی گرم بر دسی لیتر  
 تری گلیسرید = ۲۱۸ میلی گرم بر دسی لیتر  
 آلبومین = ۳ گرم بر دسی لیتر (بالاتر از صد ک ۹۵ برای سن بیمار)  
 کشت خون = منفی  
 کشت ادرار = منفی  
 مایع مغزی نخاعی: گلbul سفید = ۰، گلbul قرمز = ۰،  
 گلوکز = ۶۰ میلی گرم بر دسی لیتر، پروتئین = ۳۰ میلی گرم بر دسی لیتر، کشت مایع مغزی نخاعی = منفی  
 سیتومگالووپروس (IgG و IgM = منفی)  
 هوپس (IgG و IgM = منفی)  
 (IgG و IgM = منفی)  
 توکسوپلاسموز (IgG و IgM = منفی)  
 HbsAg = منفی  
 HAAb = منفی  
 HcvAb = منفی

مشخصات مایع آسیت: مایع خونابه ای با گلbul سفید = ۹۰ بر میلی متر مکعب که تماماً لنفوسيت بودند، گلbul قرمز = ۹۴۰ بر میلی متر مکعب و اسامير و کشت آن منفی گزارش شد.

در طول بستری سلول های خونی همگی کاهش یافتند:  
 گلbul سفید = ۲۲۰۰ بر میلی متر مکعب  
 پلی مورفونوکلئور = ۸۰ در میلی متر مکعب  
 همو گلوبین = ۷/۳ گرم بر دسی لیتر  
 پلاکت = ۱۶۰۰۰ بر میلی متر مکعب

و ۱۵ روز پس از بستری شمارش سلول های خونی سفید بدین صورت بود:

گلbul سفید = ۲۳۰۰۰ بر میلی متر مکعب  
 پلی مورفونوکلئوز = ۴٪، لنفوسيت = ۳۰٪، لنفوسيت = ۶۶٪ در مطالعات تصویربرداری بدو مراجعه، گرافی قفسه صدری طبیعی بود و گرافی شکم نشانه هایی به نفع انسداد یا پارگی روده نداشت ولی کدورت منتشر به نفع وجود مایع در شکم به چشم می خورد. در سونو گرافی مایع فراوان در شکم همراه با بزرگی کبد و طحال گزارش شد.

پس از این که با تزریق مکرر پلاکت و FFP، سطح پلاکت خون به ۸۰۰۰ در میلی متر مکعب رسید و تست های انعقادی

ادامه یک شیرخوار مبتلا به HLH، با تظاهرات کبدی برجسته را معرفی می کنیم.

## معرفی بیمار

بیمار یک شیرخوار دختر ۵۰ روزه ترم و اولین فرزند خانواده بود. والدین او نسبت فامیلی نزدیک داشتند. از حدود ۲۰ روزگی دچار اتساع شکم و یبوست شده بود و تحت درمان های دارویی مختلفی از قبیل دی سیکلومین، دایمتیکون و در آخرین مرتبه senagol قرار گرفته بود که موثر واقع نشده بود. نهایتاً در ۵۰ روزگی به دلیل اتساع شدید شکم، تب و تنفس های تندر به بیمارستان شهید صدقی یزد ارجاع داده شده بود. در بدو ورود به این مرکز، بیمار تب ۳۹ درجه سانتی گراد (زیر بغلی) همراه با ۷۵ تنفس در دقیقه، رنگ پریدگی، اتساع شدید شکم همراه با فتق نافی ناشی از آسیت شدید و ادم پری اوربیت داشت ولی هیچ گونه ضایعه پوستی و نفاذ نوباتی مشاهده نشد.

با بهبودی آسیت، کبد و طحال هر کدام ۵ سانتی متر زیر لبه دندن های قبل لمس بودند (شکل ۱).



شکل ۱- شیرخوار مبتلا به لنفوھیستیو سیتوزیس هموگلوبینیک یافته های آزمایشگاهی در ابتدا به صورت ذیل بودند:

گلbul سفید = ۴۶۰۰ در میلی متر مکعب  
 لنفوسيت = ۴۰٪ پلی مورفونوکلئور = ۶۰٪  
 همو گلوبین = ۸/۲ گرم بر دسی لیتر  
 پلاکت ۱۹۰۰ در میلی متر مکعب  
 ۶۰=PTT بیشتر از ۱۲۰ ثانیه  
 ۲۷۵=SGPT واحد در لیتر  
 بیلی روبین توتال = ۳/۴ میلی گرم بر دسی لیتر  
 بیلی روبین مستقیم = ۰/۸ میلی گرم بر دسی لیتر

گفته می‌شود، به صورت اتوزوم مغلوب انتقال می‌باید و غالباً در شیرخوارگی ظاهر می‌کند [۱]. نسبت بروز در جنس مذکور مساوی با جنس موئث است و غالباً از زمان تولد تا ۱۸ ماهگی نمایان می‌شود گرچه در کودکان با سن بیشتر از ۸ سال هم FHL دیده می‌شود، بنابراین سن جزء معیارهای تشخیصی FHL نمی‌باشد [۵]. فرم ثانویه (secondary)، غالباً همراه با عفونت‌ها، اختلالات ایمنی یا بد خیمی می‌باشد [۱]. مشخصه هر دو بیماری، فعال شدن بیش از حد لنفوسيت T و ماکروفازهای طبیعی غیربدخیم می‌باشد که منجر به تغییرات هماتولوژیک و کلینیکی شده و در غیاب درمان منجر به مرگ خواهد شد [۵]. در مواردی که بیمار اولین فرزند خانواده باشد یا دیگر بچه‌های خانواده سالم باشند، افتراق HLH نوع اولیه از ثانویه مشکل می‌باشد ولی در مورد بیمار مورد گزارش، چون بیماری در اولین شیرخوارگی ظاهر کرده بود و والدین بیمار نسبت خویشاوندی داشتند، شواهد به نفع فرم FHL بود اما افتراق قطعی بین فرم اولیه و ثانویه کاملاً امکان پذیر نبود [۱،۸].

علايم بیماران مبتلا به HLH اولیه شامل تب (۸۴٪ موارد)، بزرگی طحال (۸۰٪)، بزرگی کبد (۸۸٪)، لنفادنوباتی (۵۰٪)، پانسیتوپنی (۸۸٪)، اختلال در تست‌های عملکردی کبدی (۸۶٪)، اختلال انعقادی (۷۰٪) و علایم سیستم عصبی مرکزی (۴۰٪) می‌باشد [۳]. بزرگی طحال یک نشانه قابل اعتماد بیماری است و در اکثر بیمارانی که درگیری شدید دارند جزء اولین تظاهرات می‌باشد [۳،۹]. در ابتدا آنما و یا ترومبوسیتوپنی دیده می‌شود و در سیر بیماری پانسیتوپنی پیشرونده رخ می‌دهد [۳] در مراحل نهایی بیماری غالباً زردی، آسیت و ادم رخ می‌دهد [۱۰-۱۲].

ولی در بیمار مورد گزارش، درگیری کبدی جزء اولین تظاهرات بیماری بود و در مطالعه‌ای که توسط دکتر Parizhskayam مبتلا به سندروم هموفاگوسیتیک با تظاهرات اولیه کبدی گزارش شده است [۱۳]. بیمار تظاهرات کبدی بسیار برجسته داشت شامل بزرگی کبد، آسیت شدید، اختلال انعقادی و غیر طبیعی بودن تست‌های عملکرد کبدی و دلیل این که در بیوپسی کبد هپاتیت نوزادی گزارش شد آن است که ممکن

اصلاح شدند، بیوپسی باز کبد انجام شد و تشخیص پاتولوژیکی هپاتیت نوزادی داده شد.

در هفتاد روزگی آسپیراسیون مغز استخوان انجام شد و هموفاگوسیتوز همراه با افزایش ماکروفازها و هیستیوسیت‌ها مطابق با HLH دیده شد. متأسفانه والدین بیمار رضایت به شروع درمان ندادند و بیمار در سن نود روزگی با علایم تب و دیسترس تنفسی همراه با نوتروپنی فوت نمود. (البته لازم به ذکر می‌باشد که جهت ارایه مقاله با والدین بیمار هماهنگی انجام شده است).

## بحث

لنفوھیستیوپیوزیس هموفاگوسیتیک یک بیماری ناشایع است و علت آن، اختلال در سیستم ایمنی می‌باشد که بسیاری از ارگان‌ها را درگیر می‌کند. مشخصه اصلی پاتولوژیک بیماری، تکثیر بیش از حد ماکروفازها و هیستیوسیت‌های فعال شده است که دیگر سلول‌ها را فاگوسیت می‌کنند (اساساً گلبول‌های سفید، قرمز و پلاکت‌ها) و نهایتاً منجر به بروز علایم بالینی می‌شوند. محل‌های درگیری شامل طحال، عدد لنفاوی، معزاستخوان، کبد، پوست، غشاء‌ای اطراف مغز و طناب نخاعی می‌باشد. تئوری پذیرفته شده فعلی بیان می‌کند که به دلیل کاهش یافتن فعالیت NKCell‌ها (سلول‌های کشنده طبیعی)، TCell‌ها بیش از حد فعال شده و تکثیر می‌بایند و منجر به تولید مقادیر زیادی از سیتوکین‌ها از جمله اینترفرنون گاما (INF-γ)، فاکتور نکروزتومور α (TNF-α) و فاکتور تحریک GM-CSF) می‌شود که کنده‌ی کلونی ماکروفاز گرانولوسیت (GM-CSF) این عوامل سیتوکسیک منجر به فعالیت پایدار ماکروفازها شده و ماکروفازها در بافت‌ها پخش می‌شوند. نتیجه آن آسیب وسیع بافتی و بروز علایم بالینی است [۵]. اهمیت بیان ژن پرفورین (Perforin) نیز در بیماری HLH ثابت شده است [۱،۶]. علاوه بر پرفورین، نقص در دو پروتئین دیگر که در مسیر سیتولیتیک نقش دارند نیز گزارش شده که همگی منجر به عدم کنترل تعداد Tcell‌ها شده و نتیجه نهایی آن بروز HLH می‌باشد [۱،۷].

HLH، دو فرم مشخص بیماری دارد: اولیه (primary) که به آن لنفوھیستیوپیوزیس هموفاگوسیتیک فامیلیال (FHL) هم

در صورت عدم درمان کشنده است. متوسط میزان بقاء بدون درمان بعد از تشخیص ۲ الی ۶ ماه است [۵]. استروپید و اتوپوزید، درمان‌های رایجی هستند که هم در فاز القاء و هم در فاز نگهدارنده استفاده می‌شوند [۱،۱۵]. ۸۰٪ بیماران به درمان پاسخ می‌دهند ولی عموماً عود می‌کند و باید پیوند مغز استخوان انجام شود [۳-۴]. پیوند مغز استخوان تنها امید برای درمان قطعی می‌باشد [۵].

### نتیجه‌گیری

این بیماری می‌تواند به صورت تظاهرات کبدی برجسته نمایان شود، بنابراین در هر شیرخواری که دچار بیماری کبدی می‌باشد به خصوص همراه با سیتوپنی، بیماری لنفوھیستیوسيتیزیس هموفاغوسیتیک نیز باید به عنوان یک تشخیص افتراقی مد نظر باشد.

است هموفاغوسیتیز در بیوپسی‌های کبد کاملاً واضح نباشد و به دلیل انفیلتراسیون لنفوھیست‌ها به داخل پورت نمایی شبیه به هپاتیت مزمن پایدار ایجاد کند [۳-۴، ۱۳]. وجود لنفوھیست‌های آتی‌پیک در خون محیطی نیز برای تشخیص HLH کمک کننده می‌باشد [۱۰-۱۱، ۱۴]. با توجه به وجود معیارهای تشخیصی بالینی، آزمایشگاهی و نمای هیستولوژیکی کبد که می‌تواند به نفع بیماری HLH باشد [۳،۵]. به این بیماری بیشتر مشکوک شدیم، به همین دلیل در سن ۷۰ روزگی بیمار، آسپیراسیون مغز استخوان انجام شد که در آن یک مغز استخوان هیپوسولولار همراه با هیستیوھیست‌هایی که هموفاغوسیتیز در اساس دیدن هموفاغوسیتیز در مغز استخوان، طحال، غدد لنفاوی یا دیگر بافت‌ها می‌باشد [۱]. بیمار مورد گزارش تمام معیارهای تشخیصی لازم برای HLH، مخصوصاً فرم اولیه یا فامیلیال را داشت. فرم فامیلیال

## References

- [1] Bay A, Calka O, Akdeniz N, Oner AF, Kirimi E. Newborn infant with hemophagocytic lymphohistiocytosis and generalized skin eruption. *J Dermatol*, 2006; 33(9): 628-31.
- [2] Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J pediatr*, 1997; 130(3): 352-7.
- [3] Webb D, Lilleyman J, Hann I, Blanchette V. Pediatric hematolgy, British, Harcourt publishers. 2000; pp:356-67.
- [4] Hirst WJ, Layton DM, Singh S, Mieli-Vergani G, Ghessells JM, Strobel S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: experience at two UK centers. *Br J Hematol*, 1994; 88(4):731-9.
- [5] Lacz NL. Lymphohistiocytosis. e-medicine, 2004. Available at: <http://www.emedicine.com/pediatrics/oncology>. Access , oct 6, 2007 .
- [6] Goransdotter Ericson K, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, Soderhall C, Samuelsson A, Janka G, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet*, 2001; 68(3): 590-7.
- [7] Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, Certain S, Bacq D, Dumont C, et al. Munc 13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis(FHL3). *Cell*. 2003; 115(4): 461-73.
- [8] Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol*, 1997; 66(2): 135-51.
- [9] Henter JI, Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Clinical review based on the finding in seven children. *Acta Pediatr Scand*, 1991; 80(3): 269-77.
- [10] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Kimura N, Ueda I, Morimoto A, et al. Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005; 53:209-23.
- [11] Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J pediatr*, 1983; 140(3): 221-30.
- [12] Stark B, Herskho C, Rosen N, Ciridalli G, Karsai H, Soffer D. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS) in Israel. I. Description of 11 patients of Iranian-Iraqi origin and review of the literature. *Cancer*. 1984; 54(10): 2109-21.
- [13] Parizhskaya M, Reyes J, Jaffe R. Hemophagocytic syndrome hemophagocytic lymphohistiocytosis presenting as acute hepatic failure in two infant: clinical overlap with neonatal hemochromatosis. *Pediatr Dev Pathol*, 1999; 2(4): 360-6.
- [14] Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnostic problems and differential diagnosis. *Pediatr Hematol Oncol*, 1989; 6(3): 219-25.
- [15] Janka G, Schneir EM. Modern management of children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Hematol*, 2004; 124(1): 4-14.