گزارش مورد مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان دوره ششم، شماره سوم، پاییز ۱۳۸۶، ۲۱۶–۲۱۳

معرفی یک مورد شیرخوار ۵۰ روزه با بیماری لنفوهیستیوسیتوزیس هموفاگوسیتیک و علایم نارسایی کبدی

د کتر لیلا برجیان ا، حسین نظمیه ا

دریافت مقاله: ۸٦/١/۷ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸٦/٣/٢٣ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸٦/٤/١٧ پذیوش مقاله: ٤/٥/٥

چکیده

زمینه و هدف: لنفوهیستیوسیتوزیس هموفاگوسیتیک (HLH) یک بیماری نادر است. علت آن تکثیر غیرطبیعی هیستیوسیتها 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 باسیتوپنی 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، آنزیمهای کبدی افزایش یافته و تستهای انعقادی مختل داشت و در آسپیراسیون مغز استخوان در سن هفتاد روزگی هموفاگوسیتوز توسط هیستیوسیتها، مطابق با HLH گزارش شد. متأسفانه والدین بیمار رضایت به شروع درمان ندادند و شیرخوار در سن ۹۰ روزگی فوت نمود.

نتیجه گیری: 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: لنفوهیستیوسیتوزیس هموفاگوسیتیک، تظاهرات کبدی، لنفوهیستوزیس هموفاگوسیتوز خاتوادگی

مقدمه

سندرمهای هیستیوسیتوزیس دوران کودکی به سه دسته هیـــستیوسیتوزیس لانگرهــانس یــا هیــستوسیتوز x، هیـستیوسیتوزیس لانگرهـانس یــا هیــستوسیتوزیس هیـستیوسیتوزیس سلولهای منوسیت - ماکروفاژ) و لنفوهیـستیوسیتوزیس هموفاگوسیتیک (HLH) (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis) تقـسیمبنـدی مـیشـوند کـه نـوع آخـر دارای دو زیرگـروه لنفوهیـستیوسیتوزیس اریتروفاگوسیتیک فامیلیال و سـندرم هموفاگوسیتیک وابسته به عفونت میباشد.

HLH یک بیماری نادر میباشد و علت آن تکثیر غیرطبیعی هیستیوسیتها داخل بافتها و ارگانها است. میزان بروز آن ۱ مورد از ۵۰۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ 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 ۱۰۱۰ در لیتر، پلاکت کمتر از ۱۰۱۰ در لیتر، هیپرتری گلیسریدمی (تری گلیسرید بیشتر از ۲ میلیمول بر لیتر)، هیپوفیبرینوژنمی (فیبرینوژن کمتر از ۱/۵ گرم بر لیتر) و شواهد (فیبرینوژن کمتر از ۱/۵ گرم بر لیتر) و شواهد میستوپاتولوژیک از هموفاگوسیتوز در مغز استخوان، طحال، کبد یا غدد لنفی بدون وجود شواهد بدخیمی است [۴-۱]. در

۱- استادیار گروه آموزشی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

تلفن:۸۲۴۵۸۵۴-۳۵۱ ماکس: ۸۳۵۱-۸۲۲۴۱۰۰ پست الکترونیکی: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۱۰۰ پلست الکترونیکی یزد ۲- مربی گروه آموزشی پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

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

معرفي بيمار

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 درمانهای دارویی مختلفی از قبیل دیسیکلومین، 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 تنفسهای تند به بیمارستان شهید صدوقی یزد ارجاع داده شده بود. در بدو ورود به این مرکز، بیمار تب ۳۹ درجه سانتی گراد (زیربغلی) همراه با ۷۵ تنفس در دقیقه، رنگ پریدگی، اتساع شدید شکم همراه با فتق نافی ناشی از آسیت شدید و ادم پریاوربیت داشت ولی هیچگونه ضایعه پوستی و لنفادنوپاتی مشاهده نشد.

با بهبودی آسیت، کبد و طحال هر کدام ۵ سانتیمتر زیر لبه دندهای قابل لمس بودند (شکل ۱).



شكل ۱- شيرخوار مبتلا به لنفوهيستيوسيتوزيس هموفا كوسيتيك یافتههای آزمایشگاهی در ابتدا به صورت ذیل بودند:

گلبول سفید=۴۶۰۰ در میلیمتر مکعب

لنفوسيت ۴۰٪ پلىمورفونوكلئور ۶۰٪

هموگلوبین=۸/۲ گرم بر دسیلیتر

پلاکت ۱۹۰۰۰ در میلیمترمکعب

PT-۶۲ ثانیه، PTT بیشتر از ۱۲۰ ثانیه

۲۹۷=SGOT واحد در لیتر، ۲۷۵=SGPT واحد بر لیتر بیلی روبین توتال = ۳/۴ میلی گرم بر دسی لیتر

بیلیروبین مستقیم= ۰/۸ میلی گرم بر دسی لیتر

کلسترول= ۱۰۵ میلی گرم بر دسیلیتر تری گلیسرید= ۲۱۸ میلی گرم بر دسی لیتر آلبومین= ۳ گرم بر دسیلیتر (بالاتر از صدک ۹۵ برای سن بیمار)

کشت خون= منفی

کشت ادرار = منفی

مایع مغزی نخاعی: گلبول سفید= ۰، گلبول قرمز=۰، گلوکز=۶۰ میلیگرم بر دسیلیتر، پروتئین= ۳۰ میلیگرم بر دسیلیتر، کشت مایع مغزی نخاعی= منفی

سيتومگالوويروس (IgG و IgM= منفى)

هویس (IgG و IgM= منفی)

(IgG و IgM= منفى)

توكسوپلاسموز (IgG و IgM= منفى)

HbsAg=منفى

HAvAb=منفى

HcvAb=منفي

مشخصات مایع آسیت: مایع خونابه ای با گلبول سفید= ۹۰ بر میلیمتر مکعب که تماماً لنفوسیت بودند، گلبول قرمز= ۹۴۰ بر میلیمتر مکعب و اسمیر و کشت آن منفی گزارش شد. در طول بستری سلولهای خونی همگی کاهش یافتند:

گلبول سفید= ۲۲۰۰ بر میلیمتر مکعب

پلیمورفونوکلئور = ۸۰۰ در میلیمتر مکعب

هموگلوبین=۷/۳ گرم بر دسیلیتر

پلاکت = ۱۶۰۰۰ بر میلیمتر مکعب

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

گلبول سفید= ۲۳۰۰۰ بر میلیمتر مکعب

يلى مور فونو كلئوز = ٤٪، لنفوسيت = ٣٠٪، لنفوسيت = ٤٤٪

در مطالعات تصویربرداری بدو مراجعه، گرافی قفسه صدری طبیعی بود و گرافی شکم نشانههایی به نفع انسداد یا پارگی روده نداشت ولی کدورت منتشر به نفع وجود مایع در شکم به چشم میخورد. در سونوگرافی 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 ۸۰۰۰۰ در میلیمتر مکعب رسید و تستهای انعقادی

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 ماکروفاژها 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

لنفوهیستیوسیتوزیس هموفاگوسیتیک یک بیماری ناشایع است و علت آن، اختلال در سیستم ایمنی میباشد که بسیاری از ارگانها را درگیر می کند. مشخصه اصلی پاتولوژیک بیماری، تكثير بيش از حد ماكروفاژها و هيستيوسيتهاى فعال شده است که دیگر سلولها را فاگوسیت میکنند (اساساً گلبولهای سفید، قرمز و پلاکتها) و نهایتاً منجر به بروز علایم بالینی می شوند.محلهای درگیری شامل طحال، غدد لنفاوی، مغزاستخوان، کبد، پوست، غشاهای اطراف مغز و طناب نخاعی میباشد. تئوری پذیرفته شده فعلی بیان میکند که به دلیل كاهش يافتن فعاليت NKCellها (سلولهاى كشنده طبيعي)، TCellها بیش از حد فعال شده و تکثیر می ابند و منجر به تولید مقادیر زیادی از سیتوکینها از جمله اینترفرون گاما ناکتور نکروزتومور α (TNF- α) و فاکتور تحریک (INF- γ) کنندهی کلونی ماکروفاژ گرانولوسیت (GM-CSF) میشود که این عوامل سیتوتوکسیک منجر به فعالیت پایدار ماکروفاژها شده و ماکروفاژها 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 می باشد [۱،۷].

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

گفته میشود، به صورت اتوزوم مغلوب انتقال مییابد و غالباً در شیرخوارگی تظاهر می کند [۱]. نسبت بروز در جنس مذکر مساوی با جنس مونث است و غالباً از زمان تولد تا ۱۸ ماهگی نمایان می شود گرچه در کودکان با سن بیشتر از ۸ سال هم دیده می شود، بنابراین سن جزء معیارهای تشخیصی FHL نمى باشد [۵]. فرم ثانويه (secondary)، غالباً همراه با عفونتها، اختلالات ایمنی یا بدخیمی میباشد [۱]. مشخصه هر دو بیماری، فعال شدن بیش از حد لنفوسیت T ماکروفاژهای 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 درمورد بیمار مورد گزارش، چون بیماری در اوایل شیرخوارگی تظاهر 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

علایم بیماران مبتلا به HLH اولیه شامل تب (۸۴٪ موارد)، بزرگی طحال (۸۴٪)، بزرگی کبد (۸۸٪)، لنفادنوپاتی (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 [۹،۳]. در ابتدا آنمی 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 [۳] .

ولی در بیمار مورد گزارش، درگیری کبدی جزء اولین تظاهرات بیماری بود و در مطالعهای که توسط دکتر Parizhskayam و همکاران صورت گرفته نیز دو شیرخوار مبتلا به سندرم 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

در صورت عدم درمان کشنده است. متوسط میزان بقاء بدون درمان بعد از تشخیص ۲ الی۶ ماه است [۵]. استرویید 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 معمولاً عود می کند و باید یبوند مغز استخوان انجام شود [۴-۳]. پیوند مغز استخوان تنها امید برای درمان قطعي ميباشد [۵].

نتيجهگيري

این بیماری می تواند به صورت تظاهرات کبدی برجسته نمایان شود، بنابراین در هر شیرخواری که دچار بیماری کبدی مے باشد بے خصوص همراه با سیتوپنی، بیماری لنفوهیستیوسیتوزیس هموفاگوسیتیک نیز باید به عنوان یک تشخيص افتراقي مد نظر باشد.

است هموفاگوسیتوز در بیویسیهای کبد کاملاً واضح نباشد و به دلیل انفیلتراسیون لنفوسیتها به داخل پورت نمایی شبیه به هیاتیت مزمن پایدار ایجاد کند [۱۳، ۴-۳]. وجود لنفوسیتهای آتی پیک در خون محیطی نیز برای تشخیص HLH کمک کننده می باشد [۱۴، ۱۱–۱۰]. 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 هیپوسلولار همراه با هیستیوسیتهایی که هموفاگوسیتوز انجام داده بودند کاملاً مشهود بود. تشخیص HLH بر اساس دیدن هموفاگوسیتوز در مغز استخوان، طحال، غدد لنفاوی یا دیگر بافتها می باشد [۱]. بیمار مورد گزارش تمام معیارهای تشخیصی لازم برای HLH، مخصوصاً فرم اوليه يا فاميليال را داشت. فرم فاميليال

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 hematology, 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, Hershko C, Rosen N, Ciridalli G, Karsai H, Soffer **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 hemophgocytic lymphohistiocytosis presenting as acute hepatic failure in two infant: clinical overlap with neonatal hemochromatosis. Pediatr Dev Pathol, 1999; 2(4):
- [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.