

## گزارش مورد

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

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

# معرفی یک مورد شیرخوار ۵۰ روزه با بیماری لنفو هیستوسیتوزیس هموفاگوسیتیک و علائم نارسایی کبدی

دکتر لیلا برجیان<sup>۱</sup>، حسین نظمیه<sup>۲</sup>

دریافت مقاله: ۸۶/۱/۷ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۶/۳/۲۳ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۶/۴/۱۷ پذیرش مقاله: ۸۶/۵/۴

### چکیده

**زمینه و هدف:** لنفو هیستوسیتوزیس هموفاگوسیتیک (HLH) یک بیماری نادر است. علت آن تکثیر غیرطبیعی هیستوسیت‌ها 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 علائم کبدی به خصوص همراه با سیتوپنی 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 ناف، بزرگی کبد، آنزیم‌های کبدی افزایش یافته و تست‌های انعقادی مختل داشت و در آسپیراسیون مغز استخوان در سن هفتاد روزگی هموفاگوسیتوز توسط هیستوسیت‌ها، مطابق با HLH گزارش شد. متأسفانه والدین بیمار رضایت به شروع درمان ندادند و شیرخوار در سن ۹۰ روزگی فوت نمود.

**نتیجه‌گیری:** گرچه علائم 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.

**واژه‌های کلیدی:** لنفو هیستوسیتوزیس هموفاگوسیتیک، تظاهرات کبدی، لنفو هیستوسیتوزیس هموفاگوسیتوز خاتوادی

### مقدمه

سندرم‌های هیستوسیتوزیس دوران کودکی به سه دسته هیستوسیتوزیس لانگرهانس یا هیستوسیتوزیس X، هیستوسیتوزیس بدخیم واقعی (با شواهد بدخیمی در سلول‌های منوسیت - ماکروفاژ) و لنفو هیستوسیتوزیس هموفاگوسیتیک (HLH) (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis) تقسیم‌بندی می‌شوند که نوع آخر دارای دو زیرگروه لنفو هیستوسیتوزیس اریتروفاگوسیتیک فامیلیال و سندرم هموفاگوسیتیک وابسته به عفونت می‌باشد.

HLH یک بیماری نادر می‌باشد و علت آن تکثیر غیرطبیعی هیستوسیت‌ها 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، پلی‌مورفوکلتوز 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)، هیپوفیبرینوژنمی (فیبرینوژن کمتر از ۱/۵ گرم بر لیتر) و شواهد هیستوپاتولوژیک از هموفاگوسیتوز در مغز استخوان، طحال، کبد یا غدد لنفی بدون وجود شواهد بدخیمی است [۱-۴].

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

تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۴۵۸۵۴، فاکس: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۱۰۰، پست الکترونیکی: leila1890@yahoo.com

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.

## معرفی بیمار

بیمار یک شیرخوار دختر ۵۰ روزه ترم و اولین فرزند خانواده بود. والدین او نسبت فAMILIARY نزدیک داشتند. از حدود ۲۰ روزگی دچار اتساع شکم و بیبوست شده بود و تحت درمان‌های دارویی مختلفی از قبیل دی‌سیکلومین، دایمیتیکون 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 سانتی‌گراد (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).



شکل ۱- شیرخوار مبتلا به لنفوہیستوسیتوزیس هموفآگوسیتیک

یافته‌های آزمایشگاهی در ابتدا به صورت ذیل بودند:

گلبول سفید=۴۶۰۰ در میلی‌متر مکعب

لنفوسیت ۴۰٪ پلی‌مورفونوکلئور ۶۰٪

هموگلوبین=۸/۲ گرم بر دسی‌لیتر

پلاکت ۱۹۰۰۰ در میلی‌متر مکعب

PT=۶۰ ثانیه، PTT بیشتر از ۱۲۰ ثانیه

SGOT=۲۹۷ واحد در لیتر، SGPT=۲۷۵ واحد بر لیتر

بیلی‌روبین توتال=۳/۴ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر

بیلی‌روبین مستقیم=۰/۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر

کلسترول=۱۰۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر

تری‌گلیسرید=۲۱۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر

آلبومین=۳ گرم بر دسی‌لیتر (بالتر 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

سیتومگالوویروس (IgM و IgG=منفی)

هوپس (IgM و IgG=منفی)

(IgM و IgG=منفی)

توکسوپلاسموز (IgM و IgG=منفی)

HbsAg=منفی

HAvAb=منفی

HcvAb=منفی

مشخصات مایع آسیت: مایع خونابه‌ای 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

پلی‌مورفونوکلئوز=۴٪، لنفوسیت=۳۰٪، لنفوسیت=۶۶٪

در مطالعات تصویربرداری بدو مراجعه، گرافی قفسه صدی

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 هیپاتیت نوزادی داده شد. در هفتاد روزگی اسپیراسیون مغز استخوان انجام شد و هموفاگوسیتوز همراه با افزایش ماکروفاژها و هیستوسیت‌ها مطابق با HLH دیده شد. متأسفانه والدین بیمار رضایت به شروع درمان ندادند و بیمار در سن نود روزگی با علائم تب و دیسترس تنفسی همراه با نوتروپنی فوت نمود. (البته لازم به ذکر می‌باشد که جهت ارزیابی مقاله با والدین بیمار هماهنگی انجام شده است).

### بحث

لنفوهایستوسیتوزیس 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 ماکروفاژها و هیستوسیت‌های فعال شده است که دیگر سلول‌ها را فاگوسیت می‌کنند (اساساً گلبول‌های سفید، قرمز و پلاکت‌ها) و نهایتاً منجر به بروز علائم بالینی می‌شوند. محل‌های درگیری شامل طحال، غدد لنفاوی، مغز استخوان، کبد، پوست، غشاهای 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 می‌یابند و منجر به تولید مقادیر زیادی از سیتوکین‌ها از جمله اینترفرون گاما ( $\gamma$ -INF)، فاکتور نکروز تومور  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) و فاکتور تحریک 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 علائم 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 لنفوهایستوسیتوزیس هموفاگوسیتیک فامیلیال (FHL) هم

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

علائم بیماران مبتلا به HLH اولیه شامل تب (۸۴٪ موارد)، بزرگی طحال (۸۰٪)، بزرگی کبد (۸۸٪)، لنفادنوپاتی (۵۰٪)، پانسیتوپنی (۸۸٪)، اختلال در تست‌های عملکردی کبدی (۸۶٪)، اختلال انعقادی (۷۰٪) و علائم 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 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 [۱۲-۱۰].

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 هیپاتیت نوزادی گزارش شد آن است که ممکن

در صورت عدم درمان کشنده است. متوسط میزان بقاء بدون درمان بعد از تشخیص ۲ الی ۶ ماه است [۵]. استروئید 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 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 لنفوهایستوسیتوزیس هموفագوسیتیک نیز باید به عنوان یک تشخیص افتراقی مد نظر باشد.

است هموفագوسیتوز در بیوپسی‌های کبد کاملاً واضح نباشد و به دلیل انفیلتراسیون لنفوسیت‌ها به داخل پورت نمایی شبیه به هپاتیت مزمن پایدار ایجاد کند [۱۳، ۴-۳]. وجود لنفوسیت‌های آتی‌پیک در خون محیطی نیز برای تشخیص HLH کمک کننده می‌باشد [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 هیستوسیت‌هایی که هموفագوسیتوز انجام داده بودند کاملاً مشهود بود. تشخیص HLH بر اساس دیدن هموفագوسیتوز 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 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 Paediatr 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 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.