

گزارش سه مورد کودک مبتلا به نوتروپنی

*دکتر عظیم مهرور^۱، دکتر شهلا انصاری^۲، دکتر علی اکبر عبدی^۳، دکتر جواد صابری نژاد^۴

چکیده

سابقه و هدف: نوتروپنی به حالتی گفته می شود که تعداد نوتروفیلها به کمتر از ۱۵۰۰ عدد در میلی متر مکعب کاهش یابد که می تواند به دو صورت اکتسابی و مادر زادی دیده شود. هدف از ارائه این گزارش عنایت به نقش حیاتی است که این سلولها در سیستم ایمنی بدن ایفا می کنند و عجیب نیست اگر شاهد باشیم که بیماران مبتلا به نوتروپنی دچار عفونتها و عوارض عدیده می شوند.

معرفی بیماران: در این گزارش سه مورد بیمار معرفی می شوند که دچار نوتروپنی بوده و در زمان نوتروپنی دچار عفونتهای جلدی، ژنژیواستوماتیت و لنفادیت شده اند و در زمانی که نوتروپنی نداشته اند سالم بوده اند. یک مورد از بیماران به دنبال مصرف طولانی مدت Zaditen (به مدت سه سال) دچار این عارضه گردیده بود. یک مورد دیگر به طور دوره ای و آخرین بیمار از زمان شیر خوارگی مبتلا شده بود.

یافته ها: اولین بیمار دارای Cyclic neutropenia بوده که هر ۲۱ روز معمولاً تکرار شده و در فواصل بیماری شخص سالم و مشکل خاصی ندارد. بیمار دوم احتمالاً از بدو تولد مبتلا بوده و در ۱/۵ سالگی تشخیص بیماریش داده شده است. بیمار سوم با مصرف برای درمان آسم و آلرژی منجمله Zaditen به مدت سه سال دچار نوتروپنی شده است.

نتیجه گیری: کار نوتروفیلها فاگوسیت کردن و آنگاه از بین بردن عوامل بیماری زا می باشد. با توجه به نقش حیاتی این سلولها در سیستم ایمنی بدن انسان، ابتلا به نوتروپنی باعث ایجاد عفونت و عوارض عدیده می شود. شایان ذکر است درمان کنونی برای نوتروپنی مضمّن مبتنی بر استفاده از ترکیبات نوترکیب انسانی G-CSF می باشد.

کلمات کلیدی: ژنژیواستوماتیت، کودکان نوتروپنی، نوتروپنی دوره ای

مقدمه

به کاهش می گذارد تا به حدود مقادیر درافراد بزرگسال می رسد. نوتروپنی به حالتی اطلاق می گردد که تعداد مطلق سلولهای PMN (Absolute Neutrophil Count) به کمتر از ۱۵۰۰ در میلی متر مکعب برسد.

نوتروپنی ممکن است طی چند روز رخ بدهد که در این صورت حاد تلقی می گردد و یا ممکن است ظرف ماهها تا سالها حادث گردد که در این صورت مزمن نامیده می شود. تقسیم بندی کلی

نوتروفیلها دسته از گلبولهای سفید هستند که مسئولیت بیگانه خواری یا فاگوسیتوز را در بدن برعهده دارند. تعداد آنها بر حسب مراحل رشد و نمو متفاوت است بطوریکه در اوایل تولد بالا بوده و سپس به سرعت طی ۱۲ ساعت رو به کاهش گذاشته که این کاهش، تا یک هفته ادامه می یابد. پس از آن به مدت ۱ سال تعداد این سلولها در خود ثابت بوده ولی از آن پس با روندی کند رو

۱- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، دانشکده پزشکی، گروه کودکان، مرکز آموزشی - درمانی ۵۰۱ (*نویسنده مسئول)

تلفن: ۲۲۵۴۸۰۰۸ دورنگار: ۲۲۵۴۲۷۹۶ آدرس الکترونیک: Drazimmehrvar@yahoo.com

۲- دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، دانشکده پزشکی

۳- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، دانشکده پزشکی

۴- دکترای حرفه ای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران

نوتروپنی بستگی به نوع عامل سبب ساز دارد:

الف) عوامل خارجی مغز استخوان

ب) نواقص درونی مغز استخوان

از دسته اول می توان به انواع: ۱. عوامل عفونی ۲. دارویی ۳. نوتروپنی نوزادی آلوایمیون ۴. نوتروپنی اتوایمیون اشاره کرد. نوتروپنی اکتسابی در جریان برخی بیماریها یا عفونتها رخ می دهد. عفونتهای ویروسی، گرم منفی ها و استافیلوکوک طلائی از علل عفونی نوتروپنی اکتسابی هستند. در موارد بیماریهای ویروسی، معمولاً ظرف یک تا ۲ روز اول که مصادف با ویرمی بیمار می باشد تعداد نوتروفیلها کاهش می یابد و پس از ۳-۸ روز بتدریج برطرف می شود. موارد مزمن نوتروپنی عفونی در عفونت HIV همراه با ایدز دیده می شود.

داروها می توانند با سرکوب مغز استخوان و یا تولید آنتی بادی که با آنتی ژن نوتروفیلها واکنس می کند نوتروپنی بوجود آورند. از دیگر مکانیسمهای ایجاد نوتروپنی توسط داروهای واکنش افزایش حساسیت واکنش ایدیوسنکراتیک را می توان نام برد.

نوتروپنی نوزادی آلوایمیون (ANN) به لحاظ مکانیسم ایجاد بسیار شبیه بیماری همولیتیک نوزادی RH است. بدین ترتیب که تماس سیستم ایمنی مادر با PMN نوزاد سبب سنتز IgG در بدن مادر می شود که پس از عبور از جفت در حاملگیهای بعدی (بویره) سبب تخریب نوتروفیلهای نوزاد می گردد. نوزادان علامتدار معمولاً با دیر جدا شدن بند ناف، تب، عفونتهای خفیف جلدی و پنومونی شناخته می شوند که کلیه این عوارض با درمان آنتی بیوتیکی بهبود می یابد. معمولاً تعداد PMN نوزادان مبتلا تا هفته هفتم پس از تولد پایین می ماند و پس از آن به اندازه طبیعی خود بر می گردد.

نوتروپنی اتوایمیون به صورتهای بسیار متنوعی می تواند در بیماران رخ بدهد، ممکن است بیمار هیچ علامت دیگری غیر از نوتروپنی نداشته باشد. و یا با مکانیسم مشابه دچار کاهش گلبولهای قرمز و پلاکتها نیز باشد. در حالت دیگر ممکن است این نوتروپنی جزئی از یک بیماری کلاژن واسکولار باشد. در هر حال، تنها وجه مشخصه این فرم نوتروپنی وجود آنتی بادیهای ضد نوتروفیل (ANA) در بدن بیماران است.

دسته دیگر از نوتروپنیها اختلالات تولید و بلوغ رده میلوئید در مغز استخوان را شامل می شود (فرم مادرزادی). در این دسته انواع

مهمی از نوتروپنیها به چشم می خورند که از آن جمله اند: سندرم کاستمن (Kostmann) سندرم شوآخمن و نوتروپنی دوره ای.

سندرم کاستمن (sever congenital neutropenia) توقف بلوغ سلولهای رده میلوئید در مرحله Promyelocytic و در نهایت باعث افت تعداد مطلق نوتروفیل (ANC) در حد ۲۰۰ سلول در میلی متر مکعب میگردد. توارث آن بصورت اتوزوم مغلوب یا تک گیر می باشد این بیماری با آگرانولوسیتوز همراه است و در شیرخوارگی منجر به مرگ می شود.

در سندرم Diamond-Schuachman تمام رده های میلوئید تولیدشان دچار مشکل بوده ولی کمبود نوتروفیلها بیش از همه به چشم می خورد. این سندروم همراه با آتروفی، و ذخیره سازی جزئی در پانکراس و نهایتاً بی کفایتی پانکراس بوده و همراه با آنمی، ترومبوستوپنی و اختلالات استخوانی می باشد. روش انتقال آن اتوزوم مغلوب است و در بررسی لام سیتولوژی مغز استخوان، کاهش تعداد سلولها همراه با تغییر فرم لوکمیک (Leukemic transformation) دیده میشود.

عارضه دیگر در این دسته نوتروپنی دوره ای (Cyclic neutropenia) میباشد که با تغییرات دوره ای در تعداد PMN مشخص می شود که طول دوره نوتروپنی ۶-۴ روز بوده و تناوب دفعات این تغییرات 21 ± 3 روز می باشد. معمولاً علایم بیماران در طول روزهای نوتروپنی شامل تب، استوماتیت آفتی، فارنژیت و لنفادنوپاتی می باشد. ماهیت دقیق این بیماری هنوز ناشناخته مانده است و علائم بالینی با افزایش سن تخفیف می یابد و بتدریج چهره بالینی بیماری شبیه به نوتروپنی مزمن می گردد. این بیماری در بعضی از بیماران بطریق اتوزوم غالب به ارث می رسد.

معرفی بیماران

بیمار اول: بیمار دختر ۱۰ ساله است که با شکایت از زخم در مخاط دهان مراجعه کرده است. این کودک فرزند اول خانواده بود و فرزند دوم دختری ۸ ساله و بهره مندی از سلامت کامل می باشد. بیمار مورد بحث حاصل زایمان طبیعی با وزن تولد ۳Kg، قد ۵۰cm و دور سر ۳۵cm می باشد که پدر و مادر وی نسبت فامیلی دوری بایکدیگر دارند. سوابق پزشکی حکایت از چندین دوره ابتلا به عفونت همراه با دوره های کوتاه مدت بهبودی در بین این آن دارد.

جداول ۱، ۲ و ۳ خلاصه شده است.

بیمار دوم: بیمار شیرخوار دختر ۱/۵ ساله است که بدلیل وجود زخمهای نکروزه با حاشیه اریتماتو همراه با اندوراسیون به ابعاد ۳×۴ سانتی متر بر روی ساعد دست راست بستری شد. این بیمار سابقه یک نوبت ابتلا به سپسیس نوزادی را داشت که به مدت ۲ هفته در بیمارستان بستری بوده است. در هنگام معاینه، بیمار تب ۳۹ درجه داشت و حال عمومی وی نیز نسبتاً خوب بود. سمع قلب طبیعی و ریه‌ها پاک بود. در لمس شکم، طحال ۳ سانتی متر زیر لبه دنده و

جدول ۳- مشخصات ایمونولوژیک بیماران

بیمار سوم	بیمار دوم	بیمار اول	
۷۱/۴	-	-	CD _۲
۷۴/۶	-	۱۵/۸	CD _۳
۳۶/۵	۳۶/۴	۴۵/۸	CD _۴
۳۱/۳	۱۱/۷	۲۴/۴	CD _۸
۹۶/۹	-	۶۵/۱	CD _{۱۱a}
۹۲/۲	-	۹۸/۱	CD _{۱۱a}
۱۲۰	-	۱۳/۴	CD _{۱۱b}
۸۹/۹	-	۹۶/۱	CD _{۱۱b}
۷۵/۳	۳/۸	۸/۴	CD _{۱۱c}
۳۱	۷۵/۳	۷۳/۸	CD _{۱۱c}
-	۲۷/۴	۶۹/۸	CD _{۱۸}
۱/۱۷	۲/۲۶	۱/۸۸	CD _۴ /CD _۸
-	۱۰۰		CD _۲
-	۲۵		CD _۴
-	٪۲۶	۵۰	CH
منفی	منفی	منفی	ANCA

در ۳ ماهگی بیمار دچار پنومونی شده که در بیمارستان بستری و تحت درمان قرار گرفته و بعد از این مدت دچار آبسه‌های پوستی شده که با درمان آنتی بیوتیکی و تخلیه آبسه بطور سرپایی درمان می‌شده است.

در ۵ سالگی بدنبال آپاندیسیت دچار پریتونیت شده که پس از بستری در بیمارستان و انجام عمل جراحی با تجویز آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف حال بیمار رو به بهبود می‌گذارد و در این زمان پزشکان پی به نوتروپنی بیمار می‌برند. بعد از این بستری نیز بیمار هر ۳-۴ هفته یکبار دچار ضایعات ژنژیویت و استوماتیت به همراه آدنوپاتی گردنی و ناحیه ساب مندیولار می‌شده که با درمانهای علامتی، بهبودی آهسته‌ای داشته است. شایان ذکر است که در فواصل بین این بیماریها تعداد نوتروفیلها طبیعی بوده است.

در مراجعه اخیر، بیمار در سن ۱۰ سالگی مبتلا به زخمی در ناحیه دندان آسیای تحتانی به ابعاد ۸×۸mm شده است. حال عمومی بیمار خوب است و در معاینه قلب و ریه نکته غیر عادی یافت نمی‌شود. در معاینه شکم تنها نکته مثبت، سیکاتریس عمل آپاندیسیت است در CBC بعمل آمده WBC=۸۲۰۰ در میلی متر مکعب بود که تنها ٪۸ گلبولهای سفید (۶۵۶ عدد) را سلولهای PMN تشکیل می‌دادند. بیوپسی مغز استخوان نکته غیر طبیعی را آشکار نساخت. نتایج دیگر آزمایشات سرولوژی، هماتولوژی و ایمونولوژی بیمار در

جدول ۱- آنتی بادیهای سرم بیماران

	Mg/ml	Mg/ml	Mg/ml	Mg/ml	NET TEST	
بیمار اول	۴۰	۳/۳	۶/۵	۲۲	٪۱۰۰	
بیمار دوم	۲۵	۱۲/۷	۷/۹	۱۶	٪۹۳	
بیمار سوم	۳۰	۲	۰/۵	۱۷	٪۹۵	

جدول ۲- یافته‌های هماتولوژیک و لام مغز استخوان بیماران

ESR	منوسیت	لنفوسیت غیر طبیعی	لنفوسیت	Seg	گلبولهای سفید	پلاکت ×۱۰۰۰	هموگلوبین Mg/dl	بیوپسی مغز استخوان	
۴۵	٪۲	٪۷	٪۸۳	٪۸	۸۲۰۰	۲۵۰	۱۳	طبیعی	بیمار اول
۲۷	-	٪۲	٪۹۰	٪۸	۵۱۰۰	۳۶۴	۷	میلوید کاهش و بقیه رده‌ها افزایش	بیمار دوم
۱۶	٪۲۲	٪۱	٪۷۳	٪۴	۵۵۰۰	۲۱۰	۱۲/۷	میلوید کاهش و بقیه رده‌ها افزایش	بیمار سوم

مفرط سیستم ایمنی و غلبه عفونتها با مرگ و میر دوره شیرخوارگی همراه است ولی خوشبختانه شیوع این سندرم و دیگر فرمهای مادرزادی عموماً بسیار پائین است.

● اولین بیمار مورد بحث در این گزارش مبتلا به نوتروپنی دوره‌ای (Cyclic neutropenia) می‌باشد. این عارضه هر ۲۱ روز معمولاً تکرار میشود و در فواصل بیماری، شخص سالم است و مشکل خاصی ندارد. بیماری با تب $40-40/6$ درجه سانتی گراد شروع شده و در حدود ۴ روز به طول می‌انجامد. همراه تب، نوتروپنی نیز وجود دارد. علاوه بر نوتروپنی، استوماتیت آفتی در 70% ، فارنژیت در 72% ، و آدنیت گردنی در 88% بیماران دیده می‌شود. شروع این بیماری معمولاً از ۵ سالگی به بعد است. حمله‌های بیماری با مقادیر کم استروئید (یک یا دو دوز) برطرف می‌شود. این بیماری خانوادگی نمی‌باشد (کما اینکه سابقه فامیلی بیمار مورد بحث نیز منفی است). ممکن است سالیان متمادی طول بکشد و هیچگونه عارضه‌ای هم از آن گزارش نشده است (۲) مجموعه علائم این بیماری را می‌توان بصورت PFAPA خلاصه ساخت که به ترتیب بیانگر Stomatitis، Periodic Fever، Aphthous، و Pharyngitis و Adenopathy می‌باشند.

از آنجا که این بیماری با تب دوره‌ای مشخص می‌شود برخی مولفان اصطلاح Periodic Fever را معادل Cyclic neutropenia بکار برده‌اند در حالیکه برخی دیگر بیماریهای دیگری همچون FMF (تب فامیلی مدیترانه‌ای) و سندرم بهجت را نیز در زیر مجموعه این اصطلاح قرار داده‌اند (۳). این همراهی در طبقه بندی چندان مایه شگفتی نیست چرا که Metin A و همکاران در سال ۲۰۰۱ بیماری ۱۷ ساله را گزارش نمودند که مبتلا به CN بوده ولی به مدت طولانی تحت هیچگونه درمانی قرار نگرفته بود و تبهای دوره‌ای بیمار نهایتاً منجر به ایجاد Reactive Amyloidosis است، مولفان توصیه نمودند که در جمعیت‌های مستعد بایستی احتمال ابتلا به FMF را نیز مد نظر داشت (۴).

● بیمار دوم احتمالاً از بدو تولد مبتلا بوده و در $1/5$ سالگی تشخیص بیماریش داده شده است.

● بیمار سوم با مصرف داروهای برای درمان آسم و آلرژی من جمله Zaditen به مدت ۳ سال دچار نوتروپنی شده است. کلام آخر اینکه درمان کنونی برای نوتروپنی مزمن مبتنی بر استفاده

کبد ۳ سانتی متر زیر لبه دنده راست بدست می‌خورد. در آزمایشات پلی مورفونوکلئار بیمار یک نوبت $1/1$ و مرتبه دیگر $3/3$ بود. نتیجه کشت زخم بیمار سودوموناس آثرجینوزا گزارش شد.

بیمار سوم: بیمار کودک پسر ۶ ساله‌ای است که مورد شناخته شده آسم بوده و از سن ۳ سالگی تحت درمان با سالبوتامول و Zaditen می‌باشد. بیمار بعلت نوتروپنی از جانب پزشک متخصص ایمونولوژی و آلرژی به بیمارستان ارجاع شده است. در CBCهای انجام شده PMN بیمار 4% ، 9% ، 6% ، 8% بوده است. در بیوپسی مغز استخوان، کاهش رده میلوئید مشهود بود. نتیجه تست ANA و ANCA منفی بود.

بحث و نتیجه‌گیری

کار نوتروفیلها فاگوسیت کردن و آنگاه از بین بردن عوامل بیماریزا می‌باشد. با عنایت به این نقش حیاتی که این سلولها در سیستم ایمنی بدن ایفا می‌کند عجیب نیست اگر شاهد باشیم که بیماران مبتلا به نوتروپنی دچار عفونتها و عوارض عدیده می‌شوند. نکته‌ای که در این بین توجه به آن ضروری است طبقه‌بندی درجات نوتروپنی است.

خفیف از $1500-1000$ را و از $1000-500$ را متوسط می‌نامند. هر چه تعداد PMN خون محیطی کمتر باشد خطر ابتلا به عفونت بیشتر است. با این حال احتمال عفونت تنها در موارد شدید رشد چشمگیر پیدا می‌کند.

در دوره نوزادی با شرایط استرس زا مثل آسفیکس و عفونتهای دوره نوزادی، نوتروپنی ایجاد می‌گردد و در کودکان بزرگتر ابتلا به عفونتهای گرم منفی استافیلوکوک طلائی ریکتزایی و بیش از همه ویروس‌ها گاهی منجر به نوتروپنی میشود. گذشته از موارد فوق، نوتروپنی اکتسابی می‌تواند اولین تظاهر بیماری لوپوس یا آرتریت روماتوئید در بچه‌های بزرگتر باشد. گاهی نیز ثانویه به مصرف برخی داروها مثل پنی‌سیلین، سولفونامید، کلرامفنیکل، رخ می‌دهد که البته این فرم در بالغین شایعتر است.

مکانیسم سبب ساز نوتروپنی در فرم اخیر بسیار متنوع بوده و شامل سرکوب مغز استخوان، تولید آنتی بادی علیه نوتروفیلها یا مصرف در مقادیر توکسیک دارو می‌گردد.

در مجموع، نوتروپنی‌های اکتسابی سندرم کاستمن بعلت ضعف

بهبود بیماران دارد هر چند اطلاعات کنونی ما برای قضاوت پیرامون عوارض طولانی مدت این درمان کافی نیست (۵).

از ترکیبات نوترکیب انسانی G-CSF می باشد. در رابطه با تاثیر این دارو گزارشات متعدد است ولی عموماً دلالت بر

References

- 1- Behrman, Kliegman, Arvin. Nelson Text book of pediatrics. W. B Saunders Company. 17th 2005.
- 2- Feder HM Periodic fever, aphthous stomatitis, Pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. Curr Opin Pediatr 2000; 12(3): 253-256.
- 3- Scholl PR. Periodic fever syndromes. Curr Opin Pediatr 2000; 12(6): 463-410.
- 4- Metin A, Ersoy F, et al. Cyclic neutropenia complicated by renal AA Amyloidosis Turk J 2000; 42(1): 61-64.
- 5- Lubity PA, Dower N, Krol AL. Cyclic neutropenia: an unusual disorder of granulopiseis effectively treated with recombinant granulocyte colocy. Stimulating factor. Pediatr Dermatol 20001;18(5): 4-7.

Neutropenia in child: Report of 3 cases

*Mehrvan A; MD¹, Ansari Sh; MD², Abdi AA; MD³, Saberi Nezhad J; MD⁴

Abstract

Background: Neutropenia is a condition of absolute neutrophil count of less than 1500/ml. Neutropenia may occur as either acquired or congenital disorder.

Case: Three neutropenic patients who are reported here have suffered from skin infections, gingivostomatitis, and lymphadenitis. They have been well between these neutropenic periods. One of the patients had developed neutropenia after a 3-year period of zidovudine administration. Another one had cyclic neutropenia and the last patient has been neutropenic from the infancy.

Keywords: gingivostomatitis, neutropenia children, neutropenia period

1-(* Corresponding author) Assistant Professor, Army University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Pediatric, 501 Medical center Tel: 021-22548008 Fax: 021-22542796 E-mail: Drazimmehrvan@yahoo.com

2- Associated Professor, Iran University of Medical Sciences

3- Assistant Professor, Iran University of Medical Sciences

4- General Practitioner, Army University of Medical Sciences