

## سندرم هموفاگوسیتوز لنفوهیستوسیتیک و گزارش موارد ثانویه آن در بیمارستان مسیح دانشوری

\*دکتر جلیل رجبی<sup>۱</sup>، دکتر محمد براری<sup>۲</sup>، دکتر پیام طبرسی<sup>۳</sup>، دکتر فیض ا... منصوری<sup>۴</sup>، دکتر زهره محمدطاهری<sup>۵</sup>  
دکتر فروزان محمدی<sup>۶</sup>، دکتر سید داود منصوری<sup>۶</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** سندرم هموفاگوسیتیک لنفوهیستوسیتوزیس (HLH: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis) یک بیماری نادر ولی مهاجم است که به طور بالقوه قادر است زندگی را به مخاطره اندازد با توجه به اهمیت تشخیص و درمان HLH و مورد توجه قرار نگرفتن این سندرم در اغلب مواقع، این مقاله به معرفی چهار مورد HLH اکتسابی که طی یک سال اخیر تشخیص داده شده پرداخته است.  
**مواد و روشها:** این مطالعه از نوع مجموعه موارد می باشد و تمام اطلاعات مربوط به بیماران از پرونده آنها استخراج گردیده است.

**یافته‌ها:** نکته جالب توجه در این مطالعه مرگ و میر پایین و برتری جنسی (برخلاف مطالعات انجام شده) و همچنین ابتلاء به HLH بدنبال آبسه دندان و ابتلاء به لپتوسپیروز می باشد.

**نتیجه گیری:** در صورت وجود علائمی چون: تب بالا، راش ماکولار، اختلال در رشد، علائم عصبی، هپاتواسپلنومگالی، لنف آدنوپاتی، سیتونی، کوآگولوپاتی، تستهای غیر طبیعی کبد، فریتین سرم افزایش یافته و افت ناگهانی سرعت رسوب گلوبولی ساعت اول، تشخیص HLH قویاً مطرح می گردد.

**کلمات کلیدی:** هموفاگوسیتیک لنفوهیستوسیتوزیس، آرتریت روماتوئید جوانان، آبسه دندان، لپتوسپیروز

### مقدمه

بروز بیماری در یک مطالعه حدود ۱/۲ بچه در یک میلیون جمعیت در سال یا یک بچه در هر ۵۰ هزار تولد زنده با نسبت مساوی زن به مرد گزارش شده است (۶). بیماری به دو فرم اولیه (ناشی از اختلالات ژنتیکی زمینه‌ای) و فرم ثانویه به دنبال شرایطی از قبیل بیماریهای (ویروسی مثل، EBV، CMV، HSV، VZV، HHV۸، سرخک پاروویروس، HIV، مدت کوتاهی بعد از درمان HAART) (۷)، عفونتهای باکتریال (بروسلوز، باکتریهای گرم منفی و تویرکلوز)، انگلی (لشمانیا)، عفونتهای قارچی (۸) و همچنین ثانویه به بیماریهای غیر عفونی همانند اختلالات اتوایمیون مانند لوپوس، آرتریت

هموفاگوسیتیک لنفوهیستوسیتوزیس (HLH) که به نامهای دیگر همانند هموفاگوسیتیک لنفوهیستوسیتوزیس فامیلی اتوزومال مغلوب (FHL)، فامیلیال اریتر و فاگوسیتیک لنفوهیستوسیتوزیس (FEL) و سندرم هموفاگوسیتیک به دنبال عفونت ویرال (VAHS) نیز شناخته می شوند، یک بیماری نادر ولی مهاجم است که به طور بالقوه قادر است زندگی را به مخاطره اندازد. بیماری غالباً بچه‌های سنین ابتدای تولد تا هیجده ماهگی را تحت تاثیر قرار می دهد، ولی در سنین بالاتر هم گزارش گردیده است (۱-۵).

۱- دستیار تخصصی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری (\*نویسنده مسؤل)  
۲- دستیار تخصصی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری  
۳- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری  
۴- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری  
۵- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه آسیب شناسی  
۶- استاد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای عفونی و ایمونولوژی بالینی

روماتوئید، بیماری استیل، PAN، سارکوئیدوز، سندرم شوگرن، Mixed connective tissue diseases، بدنبال سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X (سندرم Duncan) (۹-۱۳)، دریافت کنندگان پیوندکبد و کلیه همراه شده با EBV، لوسمی و لنفوم (۱۴)، سندرم چدپاک هیگاشی (۱۵)، سندرم کاوازاکی و سندرم Griscelli (۱۶)، نیز گزارش گردیده است.

مهمترین پاتوزنز در ایجاد HLH اختلال عملکرد سیتوکین ناشی از اثر تجمعی کنترل نشده سلولهای لنفوسیت T فعال شده و هیستوسیتوهای (ماکروفاژها) فعال شده در بسیاری از ارگانها می باشد (۱۷ و ۱۸). سایتوکینهای کلیدی که بیشترین مقدار را در پلاسمای بیماران HLH تشکیل داده اند شامل اینترفرون گاما، TNF آلفا، IL-۱۲، IL-۱۰، IL-۶ و رستپور محلول IL-۲ (CD۲۵) میباشد (۱۹).

علائم و نشانه‌های ابتدائی HLH مشابه علائم عفونتهای شایع و تب با علت ناشناخته میباشد، و یا هپاتیت و آنسفالیت و نشانه‌های CNS را تقلید میکند (۲۰-۲۳). و یا بصورت جهش در ژن پرفورین، از بین رفتن میلین اعصاب محیطی، مننژیت لنفوسیتیک، فیوزن ساب دورال خود را نشان میدهد (۲۴-۲۶). و نارسائی کبد تظاهر غالب بسیاری از بیماران می باشد (۲۷).

در یک مطالعه علائم شامل تب ۹۰٪، هپاتومگالی ۹۰٪، اسپلنومگالی ۸۴٪، نشانه‌های نورولوژیک ۴۷٪، راش ۴۳٪ و لنفادنوپاتی ۴۲٪ بوده است (۶).

یافته‌های پاتولوژیک ناشی از پروفلیفراسیون تهاجمی هیستوسیت‌های نرمال و لنفوسیت T در بافتهای مختلف میباشد، هموفاگوسیتوز گلبول قرمز، نوتروفیل‌ها و پلاکت در مغز استخوان، طحال یا گره لنفاوی، کلید یافته‌های تشخیص میباشد.

چون HLH غالباً منجر به مرگ میشود بایستی در صورت وجود علائم زیر تشخیص HLH قویاً مطرح گردد: تب بالا، راش ماکولار، اختلال رشد (FTT: Failure to Thrive)، علائم عصبی، هپاتواسپلنومگالی، لنف آدنوپاتی، سیتوینی، کواگولوپاتی، تستهای غیرطبیعی کبد و سرم فریتین بالا (۱، ۲، ۲۸ و ۲۹).

معیارهای تشخیصی سندرم HLH عبارت است:

۱- تب

۲- اسپلنومگالی

۳- سیتوینی حداقل در دو رده سلولی

۴- هیپرتری گلیسریدمی و یا هیپوفیبرینوژنمی

۵- توصیف بافتی هموفاگوسیتوز (در ۲۰٪ موارد بیوپسی‌های مکرر جهت کشف یافته‌های پاتولوژی نیازاست).

به هر حال عدم توانائی جهت اثبات هموفاگوسیتوز در نمونه‌های ابتدائی نبایستی مانع شروع درمان شود لذا بایستی از ملاک‌های جایگزین جهت تشخیص استفاده شود. براساس یافته‌های مولکولی و بیولوژیک از ۹۴ مطالعه در مورد HLH بیماران با تشخیص ملکولی HLH (هنگامی که آنالیز DNA موتاسیون در ژن پرفورین که با HLH ارتباط دارد، را مشخص کند) نیازی به پر کردن تمام ملاکهای لیست شده نمی باشد (۳۰).

ملاکهای جایگزین جهت تشخیص HLH:

الف - عدم فعالیت و یا فعالیت کاهش یافته سلول NK

ب - غلظت فرتین سرم بیش از ۵۰۰ میکروگرم در لیتر

ج - میزان CD۲۵ محلول (رستپور محلول IL-۲) بیشتر از ۲۴۰۰ u/ml

جهت تشخیص HLH بایستی همه پنج کرایتریهای اصلی وجود داشته باشد در صورت کامل نبودن میتوان از کرایتریهای جایگزین (الف) به تنهایی و یا ترکیب ب و ج) جایگزین کرایتریهای اصلی نمود.

درمان

برای همه بیماران با شک تشخیصی HLH اجرای پروتکل درمانی HLH-۲۴۰۰ مورد نیاز می باشد (۵). درمان بایستی زمانیکه بیماران تمام معیارهای کلینیکی ذکر شده در بالا را دارا هستند فوراً شروع شود. زیرا تاخیر در درمان ممکن است باعث نارسایی در چندین ارگان شود.

لذا با توجه به اهمیت تشخیصی درمان HLH و مورد توجه قرار نگرفتن این سندرم در اغلب مواقع، این مقاله به معرفی پنج مورد HLH (هرد نوع اولیه و ثانویه) که طی سالهای اخیر در ایران تشخیص داده شده میپردازد. نکته قابل توجه در این مطالعه شیوع بیشتر آن در بالغین و برتری جنسی (بر خلاف مطالعات انجام شده) و همچنین ابتلاء به HLH به دنبال آبسه دندانی و باکتریی ناشی از کلبسلا یک مورد و بدنبال لپتوسپیروز در بیمار دیگر می باشد که تا کنون چنین مواردی گزارش نگردیده است.

## معرفی بیمار

### بیمار اول:

بیمار مرد ۵۷ ساله‌ای است، ساکن روستایی در گیلان و به کار کشاورزی و دامداری اشتغال داشت. با شکایت تب و لرز و تعرق میالژی که از اواخر اردیبهشت ماه ۷۹ شروع شده، مراجعه کرده بود. علائم بیمار از یک هفته قبل از مراجعه شروع شده بود. پنج روز بعد از شروع علائم اولیه دچار زردی پوست و پررنگ شدن ادرار و تهوع و استفراغ مکرر گردید. همچنین درد اپی گاستر و رترواسترنال بدون انتشار به ناحیه خاص و سرفه‌های خشک گهگاهرا نیز متذکر است. بیمار بدو ورود بد حال بود، و از خشکی مخاط و درد شکمی بیشتر در ناحیه RUQ شکم شاکی بود.

در معاینه بالینی ملتحمه و پوست به صورت ژنرالیزه ایکتریک بود، درجه حرارت دهانی ۳۸/۲ درجه سانتیگراد و کراکل‌های خشن در دو سوم تحتانی ریه راست شنیده می‌شد ارگانومگالی نداشته و همچنین پتشی و پورپورا در بدن مشاهده نگردید.

در آزمایشات بدو ورود بیمار هموگلوبین ۱۴/۳ گرم در دسی لیتر، لکوسیت ۱۱۰۰۰ با نتروفیل ۷۷٪، لنفوسیت ۱۹٪، منوسیت ۲٪ و ۱٪ باند، پلاکت ۸۹۰۰۰ در میلی متر مکعب، سرعت رسوب گلوبولی ساعت اول ۵۴ میلی متر، بیلی روبین توتال ۲/۲ و مستقیم ۱/۷ میلی گرم در دسی لیتر و کراتینین ۵۴۰ واحد در لیتر، اوره ۷۱ و کراتینین ۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر بود، حجم ادرار روزانه و آنالیز آن در محدوده طبیعی بوده است. تستهای کبدی و سایر آزمایشات بیوشیمی و الکترولیتی در محدوده طبیعی، تستهای انعقادی طبیعی و در گازومتری خون شریانی هیپوکسی در حد ۵۵/۷ میلیمتر جیوه با اشباع اکسیژن ۸۸٪، رادیوگرافی قفسه سینه طبیعی، اسپیرومتری طبیعی، الکتروکاردیوگرافی بالا رفتن ST در لیدهای تحتانی، در سنجوگرافی شکم کبد و طحال نرمال و کیست ساده در پل فوقانی کلیه چپ دیده شد. در اکوکاردیوگرافی هیپرپروفی خفیف بطن چپ و هیپرتاسیون خفیف پولمونر با فشار در حد ۴۸ میلیمتر جیوه را نشان می‌داد. پس از گرفتن نمونه‌های لازم جهت کشت خون و ادرار با شک به لپتوسپیروز و سالمونلوز تحت درمان سفتریاکسون وریدی و سیپروفلوکساسین خوراکی قرار گرفت.

تغییرات تستهای آزمایشگاهی سریال به صورت لوکوسیتوز حداکثر ۲۳۴۰۰ در میلی لیتر مکعب، تروپوسیتوپینی حداقل ۲۶۰۰۰ در میلیمتر

مکعب، کاهش خفیف هموگلوبین تا حد ۱۲/۳ میلیگرم در دسی لیتر، سطح بیلی روبین کل و مستقیم در طی روزهای بستری سیر فزاینده تا میزان حداکثر ۱۹/۲ میلیگرم در دسی لیتر با بیلی روبین مستقیم ۱۰ میلیگرم در دسی لیتر داشت. همچنین اوره و کراتینین تا روز سوم پس از درمان سیر صعودی و پس از آن سیر نزولی داشته است.

کشت خون در سه نوبت، رایت، کومبس رایت، ویدال و اسمیر خلط از نظر BK در ۵ نوبت، همگی منفی بوده است. در روز دوم بستری بیمار با تابلوی ادم حاد ریه تحت درمان قرار گرفته و از همان زمان کورتیکواستروئید برای بیمار آغاز و تا پایان دوره بستری با کاهش تدریجی دوز ادامه یافت. در طی روزهای بستری وضعیت عمومی پس از شروع درمان بهبودی نسبی یافت و بررسی میکروسکوپی ادرار به روش dark field از نظر لپتوسپیروز مثبت و سرولوژی خون برای لپتوسپیروایکتروهموراژیکا با عیار ۱/۲۰۰ واکنش نشان داد و پس از دو هفته کشت ادرار نیز از نظر لپتوسپیرو مثبت گزارش شد.

با توجه به عدم بهبود ترومبوسیتوپنی، اسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان صورت گرفت که نتیجه آسیب شناسی به صورت دیدن رده‌های مختلف خون ساز در مراحل مختلف تکاملی و تعدادی ماکروفاژ با سیتوپلاسم وسیع و نسبتاً کف آلود در لابلاهی عناصر خونساز دیده می‌شوند که بعضی حاوی دبریده‌های سلولی و دو عدد از آنها حاوی گلبولهای قرمز هسته‌دار می‌باشند یک ماکروفاژ حاوی گلبول سفید جوان و تعداد معدودی از ماکروفاژها حاوی پلاکت نیز گزارش گردید. لذا بیمار با تشخیص سندرم هموفاگوسیتوز تحت درمان قرار گرفته و با بهبودی کامل ترخیص گردید.

### بیمار دوم:

آقای ۲۹ ساله که در تاریخ ۸۴/۱/۱ به دنبال کشیدن دندان دچار تب و لرز و تورم فک تحتانی شده و پس از دو ماه با تشخیص آبسه دندانی و استئومیلیت فک تحت عمل جراحی درناژ و درمان آنتی بیوتیکی مناسب قرار گرفت و پس از سه روز دچار راش ماکولوپاپولار با گرفتاری کف دست و پا گردید که با تشخیص راش دارویی، داروها تغییر و مرخص گردید. پس از ده روز به دنبال قطع داروها با تابلو تب، درد و ترشح فک تحتانی، لنفادنوپاتی دو طرفه ساب مندیبولار و گلو درد مجدداً مراجعه نمودند.

سرم افزایش (>۲۰۰۰) و با دیدن سلول هموفگوسیتوز در نمونه مغزاستخوان معیارهای تشخیصی HLH کامل و بیمار برابر پروتکل ۲۰۰۴ تحت درمان (استروئید، سیکلوسپورین و Etoposide) قرار گرفت ولی متاسفانه درمان موثر واقع نشده و نهایتاً پس از چهار ماه درمان بیمار فوت نمود. و به علت حال عمومی بد پس از تشخیص درمان پیوند مغزاستخوان عملی نگردید.

#### بیمار سوم:

بیمار پسر ۱۶ ساله دانش آموز ساکن اهواز که بعلت تب طول کشیده، ضعف و بی حالی، کاهش وزن و تورم زانوها مراجعه نمودند. دارای دو خواهر بزرگتر، پدر و مادر غیر منسوب، نژاد ارمنی و سابقه بیماری و جراحی مهمی نداشت، بیماری وی از شش ماه پیش به صورت تب، گلو درد، احساس ضعف و بی حالی شروع شده و به صورت سرپائی تحت درمان کوآموکسی کلاو قرار گرفته بود. تب وی قطع ولی ضعف و بی حالی و بی اشتها ادامه یافته بود. پس از سه هفته بعلت کاهش وزن شدید (۱۰ کیلوگرم در طی سه هفته)، لنف آدنوپاتی منتشر و آرتریت دو طرفه زانو و شروع مجدد تب مراجعه و در تاریخ ۸۴/۵/۲۲ بستری گردید.

در بررسی‌های انجام شده لکوسیت ۱۳۰۰۰ (نوتروفیل ۸۰٪) هموگلوبین ۱۲/۴ گرم در دسی لیتر پلاکت ۳۱۷۰۰۰ در میلی لیتر مکعب، CRP مثبت، ESR=۸۲، LDH=۳۶۴ داشت. کشتهای خون، لام خون محیطی از نظر مالاریا و بورلیا، تست رایت و ویدال، سلول LE و فاکتور رماتوئید همگی منفی بودند و تستهای بیوشیمی خون محیطی طبیعی است. بررسی مغزاستخوان نشان دهنده افزایش همه رده‌های سلولی بدون شواهدی از بدخیمی بود. CT اسکن شکم و لگن با کنتراست طبیعی و بیوپسی لنفادنوپاتی آگزبیلار نشان دهنده هیپرپلازی فولیکولار بوده است. بیمار با تشخیص آرتریت روماتوئید جوانان تحت درمان کلروکین، متوترکسات و متیل پردنیزولون قرار گرفت، که تب بیمار قطع ولی کماکان ضعف و بی حالی و کاهش اشتها ادامه یافت.

در تاریخ ۸۴/۹/۱۸ بیمار دچار استفراغ شده و در همان بیمارستان برای بار دوم بستری و پس از بررسی‌های فراوان و عدم تشخیص خاص نهایتاً با ادامه درمان استروئید مرخص گردید، بررسی‌های به عمل آمده در این مرحله شامل: اسکن رادیویازوتوپ استخوانها

در معاینه علائم حیاتی نرمال و تورم سمت چپ ناحیه فک و لنفادنوپاتی ساب مندیولار راست بدون اریتم به اندازه ۳×۴ سانتی متر مشهود بود، لوزه سمت راست کاملاً آگزوداتیو و سفید رنگ بود. در برسیهای اولیه هموگلوبین ۱۳/۴ گرم در دسی لیتر، لکو سیت ۵۷۰۰ (نوتروفیل ۶۹٪) و لئوسیت ۲۳٪، پلاکت ۱۶۰۰۰۰ در میلی لیتر مکعب، سرعت رسوب گلوبولی در ساعت اول ۲۵، آلانین آمینوترانسفراز برابر ۷۸ و آسپارات آمینوترانسفراز برابر ۶۲، الکالین فسفاتاز نرمال، بیلیروبین توتال نرمال، تستهای بیوشیمی نرمال، الکترولیتها نرمال، ACE نرمال، نمونه خلط از نظر BK در سه نوبت منفی گزارش گردیده است. بررسی از نظر HCV، HBV، HIV، ANA، EBV-Ab، CMV(IgG IgM)، anti ds DNA ANCA(c&p)، همگی منفی گزارش گردیده و ایمونوگلوبولین‌های سرم نرمال بوده است. کشت خون از نظر کلبسیلا مثبت که تحت درمان آنتی بیوتیکی مناسب قرار گرفت.

در سونوگرافی هپاتواسپلنو مگالی، تصویر سنگهای متعدد درون کیسه صفرا در زمینه بیماریهای همولیتیک گزارش گردید. در CT اسکن گردن و صورت آبه فک و استئومیلیت گزارش گردید و MRI مغز ضایعات مشکوک به لنفوم گزارش نموده که بیمار حاضر به انجام بیوپسی نگردید. در بیوپسی لوزه، شکل گیری بافت گرانولاسیون و اولسراسیون و هیپرپلازی فولیکولارواکنشی گزارش گردید. بیوپسی غدد لنفاوی گردن، پرولیفراسیون لیمفوهیستوسیتیک آتیپیکال گزارش شده که در بررسی کلونال جهت بدخیمی اختلالات لنفوپرولیفراتیو پیشنهاد شده است. در اسپراسیون مغز استخوان افزایش رده میلوئید با شیفت به چپ گزارش گردید. لذا بیمار به علت عدم بهبودی و پیشرفت بیماری مراجعات مکرر داشت و هر بار تحت بررسی‌های مختلف قرار گرفت، که نتیجه آخرین بررسی‌ها قبل از تشخیص HLH به صورت زیر می‌باشد:

هموگلوبین ۸/۳ گرم در دسی لیتر، لکوسیت ۱۱۰۰ (باندسل ۳۸٪) نوتروفیل ۴۷٪ و لئوسیت ۱۷٪، پلاکت ۳۴۰۰۰ در میلی لیتر مکعب، تستهای انعقادی نرمال، ALT=۵۴۲، AST=۵۳۲، الکالین فسفاتاز ۶۰۷، بیلی روبین توتال ۱۳/۱ میلی گرم در دسی لیتر (مستقیم ۷/۲ میلی گرم در دسی لیتر)، سرعت رسوب گلوبول قرمز ساعت اول برابر یک، که با شک به HLH بررسی‌های تکمیلی به عمل آمد و تریگلیسرید افزایش (>۱۰۰۰)، فیبرینوژن کاهش (>۵۰)، فریتین

جهت بررسی بیشتر تشخیصی در تاریخ ۸۴/۱۱/۵ به بیمارستان مسیح دانشوری منتقل گردید.

به محض ورود به بیمارستان جدید تمام داروهای بیمار قطع و برای بیمار سه روز روزانه یک گرم پالس متیل پرد نيزولون و چهارروز ایمونوگلوبولین وریدی بیست گرم روزانه شروع گردید. تمام آزمایشات تکمیلی و اکو کاردیوگرافی قبل از شروع درمان انجام گردید. اکو کاردیو گرافی نشان دهنده  $EF=20\%$  بدون وجود وژتاسیون بوده و آنزیمهای قلبی شامل تروپونین و  $CPK-MB$  نرمال بوده و گرافی ساده قفسه سینه، کاردیو مگالی و پلورزی دو طرفه و انفیلتراسیونهای پراکنده دو طرفه را نشان می‌داد تغییرات آزمایشات انجام شده تا این مرحله به صورت زیر می‌باشد  $WBC=36100$  ( $PMN 80\%$ )،  $ESR=3$ ،  $Hb=8/6$ ،  $PLT=32000$  اسید اوریک  $11/7$  میلیگرم در دسی لیتر،  $ALT=144$ ،  $AST=314$ ،  $ALKP=472$ ،  $LDH=2126$ ،  $Bill.T=7/5$ ،  $PT$  بیشتر از ۲۰ ثانیه، ایمونوگلوبولین‌های خون نرمال، سطح سرمی کمپلمان نرمال، فلوسیتومتری شامل  $CD3$  (سلولهای T)  $CD4$  (کمکی)،  $CD8$  (T سیتوتوکسیک)،  $CD19$  (سلولهای B) و  $CD56$  (سلولهای NK) همگی نرمال می‌باشد.

تستهای سرولوژیک: رایت، ویدال، HBV، HCV، HIV EBV IgG،  $antidsDNA$ ، ANCA (P&C)، CMV، Toxoplasma (IgM IgG) منفی بوده کشت خون و مایع مفصلی از نظر باکتری، قارچ منفی بررسی خلط و مایع مفصلی از نظر BK منفی بوده است. بیمار بعد از سه روز از شروع پالس استروئید و IVIG بهبودی قابل توجهی شامل افت تب از بین رفتن راشهای جلدی افزایش EF دراکوی کنترل به  $45\%$  و بهبود ضایعات ریوی و از بین رفتن مایع پلوردو طرفه می‌گردد، فریتین بیمار بیش از ۲۰۰۰ و کماکان لکوسیتوز در حد  $30000$  با شیفیت به چپ و  $ESR=4$  و هیپرتری گلیسریدمی  $850$  دارد، ۱۷ روز بعد از بستری آنزیمهای کبدی به حد نرمال رسیده آلکالین فسفاتاز و بیلی‌روبین نرمال گردیده است، و LDH کاهش قابل توجه داشته است، ولی لکوسیت  $36000$  با نوتروفیل  $83\%$  و باند  $8/8$ ،  $Hb=7/5$ ، پلاکت بیمار به  $343000$  رسیده و آخرین  $ESR$  بیمار  $66$  می‌باشد همچنین  $PT$  و  $PTT$  نرمال گردید.

بررسی مغزاستخوان و بافت طحال و کبد، غدد لنفاوی همگی نشان دهنده سلولهای هیستوسیت حاوی گلبول قرمز، پلاکت و نوتروفیل

نرمال، ANA و anti ds DNA، آنتی کاردیولپین، ANCA (c&p) همگی منفی بوده‌اند. کشتهای خون تا این مرحله منفی، تستهای بیوشیمی و تجزیه ادرار نرمال بوده،  $LDH=808$ ،  $ESR=68$ ، لکوسیت  $18000$  (نوتروفیل  $80\%$ ) و تستهای کبدی نرمال بود.

بیمار به علت راشهای ماکولوپولار اریتماتو با شروع از تنه و درگیری کف دست و پا همراه با پوسته ریزی و عدم بهبودی و بررسیهای بیشتر جهت تشخیص از اهواز به تهران منتقل گردید. در بررسیهای به عمل آمده CT اسکن اسپیرال شکم و لگن وریه ضایعات به شکل اسکار در لب تحتانی ریه چپ و بزرگی طحال با لنف آدنوپاتی‌های مزانتر و آسیب در حفره لگنی نشان داد، رنگ آمیزی خلط و PCR همه مایعات بدن (آسیت و مایع پلور) از نظر BK همگی منفی و ADA نیز نرمال گزارش گردید. بعلت عدم تشخیص تا این مرحله بیمار در تاریخ  $84/10/17$  تحت لاپاراتومی تشخیصی قرار می‌گیرد و از لنف نودهای مزانتر و کبد نمونه برداری و طحال به علت بزرگی در حد  $2/5$  برابر خارج گردیده و جهت بررسی ارسال گردید.

مغز استخوان نشان دهنده هیپرپلازی میلوئید، سیتولوژی مایع پلور از نظر بدخیمی منفی و حاوی نوتروفیل فراوان و منوسیت اندک گزارش گردید. بیوبسی غدد لنفاوی مزانتر هیپرپلازی و واکنشی با هیستوسیتوز سینوزوئیدال و نمونه نسج طحال و کبد التهاب غیر اختصاصی را نشان داد. لکوسیت  $44800$  (نوتروفیل  $90\%$ )، هموگلوبین  $11/4$  گرم در دسی لیتر، تعداد پلاکت  $54000$  و تستهای بیوشیمی نرمال بود. بیمار تحت درمانهای آنتی بیوتیکی و وسیع الطیف شامل ایمی پنم، کلیندامایسین، سفتر یا کسون، آمینو گلیکوزید قرار گرفته و به علت یک نمونه مشکوک PCR مثبت برای BK از غده لنفاوی شکمی درمان چهار دارویی آنتی TB نیز به درمان اضافه گردید.

به دلیل ادامه تب و افزایش ضایعات ریوی به صورت Ground glass دو طرفه و حال عمومی بد، توکسیک بودن و ضعف و بی حالی شدید، تب بالا، رنگ پریدگی و خشکی مخاطات، لاغری شدید، آرتریتر هر دو زانو و مچ دست، راشهای ماکولوپولار اریتماتو تمام بدن و کف دست و پا به همراه پوسته ریزی، درد قفسه سینه، دیسترس تنفسی، درجاتی از اختلال هوشیاری به صورت لتارژی خفیف و صحبت کردن نامفهوم، کراکل دو طرفه ریه‌ها و تاکیکاردی

ANA=Neg, RF=Neg, CH<sub>50</sub>=NL, C<sub>4</sub>=NL, C<sub>3</sub>=NL  
 HBV&HCV&HIV&CMV&EBV&TOXO&  
 Coombs Wright&Widal=ALL Neg  
 WBC=۹۰۰/ul, RBC=۳۵۰۰۰۰/ul, Hb=۸/۹g/dl, PLT=۲۴۰۰۰/ul,  
 ALT=۱۴۶ul/l, AST=۶۵ul/l BILL(T=۲/۲, D=۱/۲), ALKP=۹۷۴mg/dl  
 U/A=NL, Urea=۲۸mg/dl, Cr=۰/۹mg/d, NBT=NL  
 TG=۵۷۵, Serum ferritin=۳۲۱۰mic g/dl

اسمیر لام خون محیطی از نظر لوکمی و لنفوم = منفی؛ سی تی اسکن شکم = نرمال؛ سی تی اسکن مغز، کاهش شیارهای مغز را نشان داده است. کشت های خون و همه مایعات بدن، همگی تا این زمان منفی گزارش گردیده است. تست های انعقادی در همه آزمایشات طبیعی گزارش گردیده است. بیوپسی از لنف نود، بیوپسی و آسپیراسیون مغز استخوان، همگی مطابق سندرم هموفագوسیتوز گزارش گردیده است. پس از تشخیص درمان مناسب شروع و بتدریج تمام آزمایشات بیمار و حال وی بهبود و با حال عمومی خوب مرخص می گردد.

### بحث و نتیجه گیری

هر چند این بیماری به عنوان بیماری سنین پایین (زیر ۱۸ ماهگی) شناخته شده است و غالباً به نوع اولیه آن (اختلالات ژنتیکی زمینه ای) ابتلاء می شوند (۱-۵)، ولی موارد ثانویه آن نیز آنچنان که از این گزارش نتیجه می شود چندان هم نادر نمی باشد. گزارش چهار مورد فرم اکتسابی این سندرم در طی یک سال در یک بیمارستان و آن هم در سنین بالای ۲۰ سال با برتری جنسی مرد، حکایت از آن دارد که بایستی در شرایطی همچون تب بالا، تب با منشاء ناشناخته، کوآگولوپاتی، هپاتواسپلنومگالی، فریتین سرم بالا، سیتوپنی، راش ماکولار و افت ناگهانی سرعت رسوب گلوبولی ساعت اول تشخیص HLH مطرح گردد (۲۸ و ۲۹). چون این بیماری در بسیاری از موارد علائم بیماری اولیه را تقلید می کند لذا در خیلی از موارد ممکن است تشخیص داده نشود و به همین خاطر است که بروز بیماری معمولاً کمتر از میزان واقعی گزارش می گردد. نکته جالب توجه دیگر در خصوص بیماران گزارش شده در این مطالعه افت ناگهانی سرعت رسوب گلوبولی ساعت اول بود که کلید تشخیصی سه بیمار از چهار بیمار گزارش شده در این مقاله را به خود اختصاص داده بود، که خود می تواند نتیجه کاهش شدید فیبرینوژن باشد. از آنجائی که یافته های پاتولوژیک ناشی از این

گزارش می گردد. بیمار با تشخیص سندرم HLH با درمان استیروئید و سیکلوسپورین A مرخص و در طی پیگیری تمام علائم بهبود یافته است، آنمی و لکوسیتوز نیز اصلاح شده است.

### بیمار چهارم:

آقای ۲۳ ساله که ده روز قبل از مراجعه، تب داشته است و دو روز قبل از مراجعه تهوع و استفراغ به مشکلات وی اضافه می گردد. روز مراجعه به دنبال تشنج که یک تا دو دقیقه ادامه داشته با کاهش سطح هوشیاری به صورت لتارژی (فاز بعد تشنج) به اورژانس مراجعه می نماید. در سابقه تب خفیف از دو ماه پیش (بیشتر هنگام شبها)، سابقه مننژیت در دو سال پیش و همچنین سابقه درد مفاصل مچ دست و پا و حساسیت به نور خورشید را عنوان می کنند. در معاینه بدو ورود بیمار خواب آلود بوده و که با صدا کردن بیدار نشده و به تحریک دردناک به صورت ناله پاسخ می داد، بقیه معاینات عصبی نرمال و در معاینه شکم هپاتواسپلنومگالی داشته است. در معاینه سایر ارگانها یافته مثبتی به دست نیامد.

آزمایشات بدو ورود:

WBC=۵۳۰۰(P=۴۵٪, L=۴۷٪) Hb=۱۴g/dl, Ptl=۱۳۱۰۰۰, U/A=NL,  
 Cr=۰/۵mg/dl, urea=۱۸mg/dl, BS=۱۱۶ mg/dl, AST=۳۵۶,  
 ALT=۵۰۷, LDH=۱۴۰۰, ALP=۱۳۲۷

اسمیر خون محیطی از نظر مالاریا و بورلیا منفی بود، بعلت حال عمومی بد بیمار به بخش مراقبتهای ویژه منتقل و بررسیهای تشخیصی ادامه می یابد. با احتمال بیماریهای عفونی تحت بررسی تشخیصی و درمان آنتی بیوتیکی وسیع الطیف قرار می گیرد. با توجه به تشنج های مکرر با شک به آنسفالیت هرپسی آسیکلوویروریدی به داروهای آنتی بیوتیکی اضافه می گردد.

بعلت بدتر شدن حال بیمار و عدم قطع تب علی رغم پوشش آنتی بیوتیکی مناسب و نتیجه منفی کشت های خون تا آن زمان با شک به بیماریهای لنفوپرولیفراتیو، کلاژن واسکولار و توبرکولوزیس بررسی های اختصاصی تر انجام می گیرد.

پس از یک هفته بیمار همچنان تبار، آژیته و بی قرار می باشد. و از آنجائیکه در چنین مواردی همیشه بایستی تشخیص سندرم هموفագوسیتوز مد نظر باشد، تست های تکمیلی این بیماری نیز درخواست گردید. که نتیجه آنها به شرح زیر می باشد:

بیمار سوم موردی شدید با احتمال زیاد در زمینه آرتریت روماتوئید نوع جوانان (JRA) می باشد که خوشبختانه علی رغم کامل بودن معیارهای تشخیصی با درمان استروئید، سیکلوسپورین A و ایمونوگلوبولین وریدی بهبودی قابل توجهی یافت، که می توان گفت در طیف سندرم فوق حالتی نسبتاً ملایم داشته است. گرچه خطر عود و تشدید علائم بیماری را به هیچ وجه نمی شود پیش بینی کرد ولی با پیگیریهای مکرر طی یکسال گذشته، این بیمار در سلامت کامل می باشد.

البته سندرم فعالیت ماکروفاژ (Macrophage activation Syndron) نیز باعث سندرم HLH می باشد و اغلب در نوع سیستمیک آرتریت روماتوئید جوانان دیده می شود شاید تشخیص قطعی و پاسخ قطعی به درمان در مورد این بیمار را توجیه نماید (۳۱ و ۳۲).

بیمار چهارم نیز مشابه بیمار سوم می باشد، گرچه علت خاصی جهت بیماری زمینه ای بدست نیامد ولی سابقه دردهای مفصلی و تب می تواند مطرح کننده احتمالی بیماری استیل بالغین و متعاقب آن سندرم هموفاگوسیتوز باشد. آنچه در این بیمار مهم به نظر می رسد وجود لکوپنی (بر خلاف سه مورد دیگر) در سیر بیماری می باشد که شاید ناشی از بیماری زمینه ای شناخته نشده (احتمالاً ویرال) و یا ناشی از اثر ساپرس کننده داروهای ایمونوساپرس تجویز شده باشد، و نکته دیگر تشخیص زود هنگام این سندرم در بیمار فوق می باشد که می تواند یادآور این نکته باشد که در چنین شرایطی بایستی به فکر این بیماری باشیم.

گزارش این موارد تأکیدی است بر توجه به سندرم فوق که اغلب موارد مد نظر قرار نمی گیرد و اینکه در جریان عفونت های معمول و شدید و یا بیماری های اتوایمون غیر معمول با تظاهرات پرسروصدا و در سندرم های مادرزادی با علائم گول زنده مخصوصاً در همراهی با نقص های ایمنی مادرزادی و همچنین بروز این سندرم بدنبال مصرف داروهای بایستی به فکر این پدیده بود که پیگیری های لازم و اثبات تشخیص و مداخله درمانی هر چند با مرگ و میر بالا، میتواند باعث نجات عده ای از مبتلایان گردد.

بیماری، پرولیفراسیون تهاجمی هیستوسیت های طبیعی و لنفوسیت T و آسیب ناشی از ترشح سیتوکین ها در بافتها مختلف می باشد (۲۷)، در این چهار بیمار نیز علائمی از درگیری همه بافتها به درجات مختلف وجود داشت، ولی شواهد درگیری بافت کلیه در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد و همگی آنها عملکرد کلیوی طبیعی داشته اند، که جهت مشخص شدن علل آن نیاز به مطالعات بیشتر و فراگیرتر می باشد.

بیماران گزارش شده در این مقاله از نظر پیش آگهی بیشتر نشان دهنده یک طیف وسیع هستند. به طوریکه مورد اول به دنبال بیماری لپتوسپیروز دچار سندرم هموفاگوسیتوز می گردد و تنها یافته این بیمار ترومبوسیتوپنی مقاوم به درمان بود و در بررسیهای علت ترومبوسیتوپنی سلول هموفاگوسیتوز در مغز استخوان پیدا شد. و با توجه به بهبود سریع با اضافه کردن استروئید به درمان آنتی بیوتیکی حتی سایر عناصر تشخیصی سندرم هموفاگوسیتوز در این بیمار بررسی نگردید، که نشان دهنده فرم خفیفی از یک سندرم هموفاگوسیتوز بدنبال عفونت شایع آندمیک در بعضی از مناطق جغرافیای ایران می باشد که حداقل در موارد شدید لپتوسپیروز بایستی آنرا در نظر گرفت. در بررسی مقاله ها نیز موارد مشابهی از سندرم هموفاگوسیتوز به دنبال لپتوسپیروز تاکنون گزارش نگردیده است. بیمار دوم یک مورد شدید از سندرم هموفاگوسیتوز می باشد، گرچه به آسانی نمیتوان عامل مستعد کننده ای را (بدلیل تابلوی بالینی اولیه بصورت آبسه فک و بعد باکتری می ناشی از کلبسیلامقاوم به درمان، تستهای سرولوژی منفی برای EBV CMV و سایر علل ثانویه، درمانهای مختلف آنتی بیوتیکی برای آبسه فک، که هر کدام از اینها خود میتواند عاملی برای بروز یا شعله ور شدن سندرم فوق باشد) در این بیمار مشخص نمود، ولی آنچه مسلم است سیر شدیداً پیشرونده در وی می باشد که علی رغم تمام درمانهای مقتضی پاسخ مناسب جز به صورت گذرا به استروئید بدست نیامد و با توجه به حال عمومی بد هیچ وقت فرصت پیوند مغز استخوان پیدا نشد و بیمار فوت نمود.

## References

- 1- Henter JI, Elinder G, Ost, A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991; 18:29-31.
- 2- Arico M, Janka G, Fischer, A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. *Leukemia* 1996; 10:197.
- 3- Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:369-371.
- 4- Clementi R, Emmi L, Maccario R, et al. Adult onset and atypical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. *Blood* 2002; 100:2266-2270.
- 5- Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004; 124:4-6.
- 6- Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:428-431.
- 7- Huang DB, Wu JJ, Hamill RJ. Reactive hemophagocytosis associated with the initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a patient with AIDS. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:516-518.
- 8- Risdall RJ, Brunning RD, Hernandez JI, Gordon, DH. Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1984; 54:2968-2971.
- 9- Wong KF, Hui PK, Chan JK, et al. The acute lupus hemophagocytic syndrome [published erratum appears in *Ann Intern Med* 1991 Jun 1;114(11):993]. *Ann Intern Med* 1991; 114:387-391.
- 10- Morris, JA, Adamson, AR, Holt, PJ, Davson, J. Still's disease and the virus-associated haemophagocytic syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:349.
- 11- Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003; 49:633-636.
- 12- Ezdinli EZ, Kucuk O, Chedid A, et al. Hypogammaglobulinemia and hemophagocytic syndrome associated with lymphoproliferative disorders. *Cancer* 1986; 57:1024-1026.
- 13- Karras A, Thervet E, Legendre, C. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation* 2004; 77:238-241.
- 14- Okuda T, Sakamoto S, Deguchi T, et al. Hemophagocytic syndrome associated with aggressive natural killer cell leukemia. *Am J Hematol* 1991; 38:321-325.
- 15- Rubin CM, Burke, BA, McKenna, RW, et al. The accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome. An expression of the virus-associated hemophagocytic syndrome?. *Cancer* 1985; 56:524.
- 16- Menasche G, Pastural E, Feldmann J, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000; 25:173-175.
- 17- Henter JI, Elinder G, Soder, O, et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991; 78:2918-2921.
- 18- Osugi Y, Hara J, Tagawa S, et al. Cytokine



- production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89:4100-4113.
- 19-Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood* 1989; 73:2128-2131.
- 20-Grom, AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities?. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 587-591.
- 21-Ishii E, Ueda I, Shirakawa R, et al. Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions. *Blood* 2005; 105:3442-3451.
- 22-Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: An important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003; 36:306-311.
- 23-Rooms L, Fitzgerald N, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis masquerading as child abuse: presentation of three cases and review of central nervous system findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics* 2003; 111:e636.
- 24-Rostasy K, Kolb R, Pohl D, et al. CNS disease as the main manifestation of hemohagocytic lymphohistiocytosis in two children. *Neuropediatrics* 2004;35:45-47.
- 25-Hymel KP, Abshire TC, Luckey DW, Jenny C. Coagulopathy in pediatric abusive head trauma. *Pediatrics* 1997; 99:371-377.
- 26-Haddad E, Sulis ML, Jabado N, et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89:794-801.
- 27-Feldmann J, Menasche G, Callebaut I, et al. Severe and progressive encephalitis as a presenting manifestation of a novel missense perforin mutation and impaired cytolytic activity. *Blood* 2005; 105: 2658-2663.
- 28-Arico, M, Imashuku, S, Clementi, R, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis due to germline mutations in SH2D1A, the X-linked lymphoproliferative disease gene. *Blood* 2001; 97: 1131.
- 29-De Armas, R, Sindou, P, Gelot, A, et al. Demyelinating peripheral neuropathy associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. An immuno-electron microscopic study. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004; 108:341.
- 30-Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997; 130:358-364.
- 31-Grom AA, Villanueva J, Lee S, et al. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr* 2003; 142:292-296.
- 32-Villanueva J, Lee S, Giannini EH, et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrom. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R30.

## Hemophagocytic lymphohistiocytosis and cases Report of secondry form

\*Rajabi J; MD<sup>1</sup>, Barary M; MD<sup>2</sup>, Tabarecy P; MD<sup>3</sup>, Mansury F; MD<sup>4</sup>, Mohamad Tahery Z; MD<sup>5</sup>  
Mohamady F; MD<sup>5</sup>, Mansury S.D; MD<sup>6</sup>

### Abstract

**Background:** This Syndrom is rare, but aggressive and potentially life-threatening disease most often affects infants from birth to 18 months of age, but cases in older children and adults have been reported.

**Materials and Methods:** Cases Report Study in Masih daneshvary Hospital. All related records in this regard were collected from late year.

**Result:** Superiority of sexual(Men) and low mortality rate.

**Conclusions:** Because HLH is often fatal, one must have a high index of suspicion that patients who present with several of the following: high fevers, maculopapular rash, failure to thrive, central nervous system symptoms, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, cytopenias, coagulopathy, abnormal liver function tests, and high serum ferritin, Sudden decrease of ESR, may have HLH.

**Keywords:** Dental abscess, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, JRA, Leptospirosis

---

1- (\*Corresponding Author) Resident of Infectious disease, Kermanshah University of Medical Sciences.

2- Resident of Infectious disease, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

3- Assistant Professor, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Infectious Disease.

4- Assistant Professor, Kermanshah University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Infectious Disease.

5- Assistant Professor, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Pathology.

6- Professor, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Infectious Disease.