

## گزارش یک مورد بیماری مالاکوپلاکیا

دکتر احمد بهواد<sup>✉</sup> ، دکتر مسعود صالح<sup>✉✉</sup> و دکتر پروانه وصال<sup>✉✉✉</sup>

### خلاصه

کودک سه ساله‌ای با تابلوی کمخونی شدید ، اسهال خونی ، بی‌اشتهایی و وجود توده‌های متعدد داخل شکمی در بخش اطفال بیمارستان لقمان حکیم بستری می‌شود . با توجه به سن بیمار و یافته‌های بالینی ، نوروبلاستوم و لنفوم تشخیص داده می‌شود . بیمار تحت عمل جراحی شکم باز قرار می‌گیرد . توده‌هایی در داخل کولون از زاویه کبدی تارکتوم ، به صورت آبسه‌های میان دیواره‌ای ، وجود دارد . آپاندیس و گرهای لنفاوی اطراف آن نیز بزرگ و متورم‌اند . آپاندیس ، گره لنفاوی و نمونه‌برداری از کولون به بخش آسیب‌شناسی ارسال می‌شود و در آزمایش میکروسکوپی ، ساختارهای شبه‌گرانولومی یا اجسام میکائیلیس گاتمن وجود دارد که نتیجتاً "مالاکوپلاکیا" تشخیص داده می‌شود . با توجه به کشت ادرار کلیه یا مثانه نیز احتمالاً "درگیر بوده است .

\* استاد بیماری‌های کودکان (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

\*\* استادیار بخش جراحی بیمارستان لقمان حکیم (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

\*\*\* استادیار بخش آسیب‌شناسی بیمارستان لقمان حکیم (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

## مقدمه

مالاکوپلاکیا یا نرم گزنگی (malakoplakia) (malako= نرم، plakia= صفحه) نوعی نقص سوخت و سازی است که در اثر نقص ایمنی ایجاد شده توسط بیگانه خوارهای تک- هسته‌ای بروز می‌کند. ضایعات مشخص بیماری پلاک‌های نرم و زرد رنگ در روده، مثانه و یا نمای کاملاً "توموری احشای داخلی بدن است که از گرانولوم‌هایی مشتمل بر هیستوسیت یا درشتخوار (ماکروفاژ) تشکیل می‌شود. سیتوپلاسم وسیع این سلول‌ها در اثر هضم نشدن و خارج نشدن میکروب بویژه اشریشیاکلی (E. Coli) و کلبسیلا (Klebsiella) با ذرات آهن و کلسیم ترکیب می‌شود و دانه‌های سیتوپلاسمی فراوانی به وجود می‌آورد که به اجسام میکائیلیس گاتمن (Michaelis-Gutmann) معروف‌اند (شکل ۱) و مشخص کننده بیماری مالاکوپلاکیا هستند. این بیماری اولین بار توسط فون هانس مان (Von-Hanseman) مطرح شد.

## معرفی بیمار

الف. ر.، سه ساله به علت رنگ پریدگی بسیار شدید همراه با مدفوع خونی در بخش کودکان بیمارستان لقمان حکیم بستری می‌شود. اسهال خونی و بلغم از سه ماه قبل شروع و از دو هفته قبل از بستری شدن (ظاهراً با درمان) قطع شده بود، ولی بی‌اشتهایی و کمخونی شدید ادامه داشت. والدین او بیماری خاصی ندارند. تولد و دوران بعد از تولد طبیعی بوده است، کودک رشد و نمو عادی دارد و مایه کوبی‌ها به موقع انجام شده است. طفل سابقه بیماری دیگری ندارد و فرزندان دیگر خانواده سالم‌اند.

در معاینه بیمار نتایج زیر به دست آمد: دمای بدن =  $37^{\circ}\text{C}$  درجه سانتیگراد، دور سر =  $45$  سانتیمتر، وزن =  $7/5$  کیلوگرم، فشار خون =  $\frac{80}{50}$  و نبض =  $122$  بار در دقیقه. بیمار بسیار رنگ پریده و کمخون، هوشیار و وضع سر و صورت طبیعی بود. ملتحمه چشم بسیار کم رنگ بود. آدنوپاتی گردن حس نمی‌شد. معاینه گوش و حلق و بینی (ENT) طبیعی بود. روی پوست اثری از خونروی دیده نمی‌شد و در معاینه قلب و ریه، یافته مرضی وجود نداشت. (در معاینه بعدی که پس از تزریق خون (ترانسفوزیون) انجام شد، رنگ پریدگی برطرف و کمخونی به میزان قابل ملاحظه‌ای جبران

شده بود). در معاینه شکم توده‌های متعدد و بدون درد، در ناحیه ربع پایینی چپ، حس می‌شد (در معاینه‌های بعدی توده‌ها مختصری دردناک بودند). کبد و طحال بزرگ نبود. در لمس ناحیه کلیه، توده‌ای حس نمی‌شد.

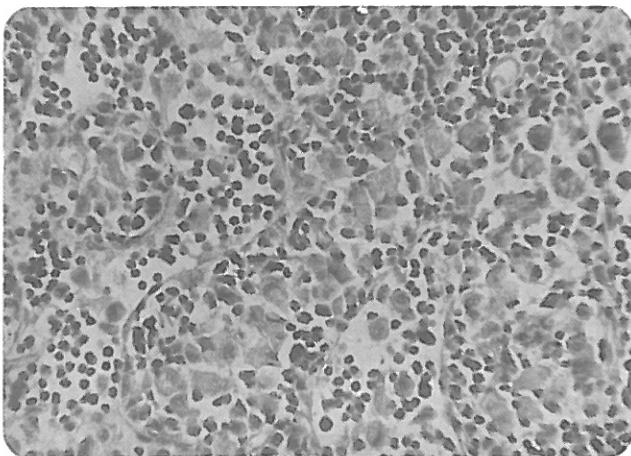
نتایج آزمایشهای پاراکلینیکی. شمارش گویچه‌ها: گویچه‌های سفید =  $136000$ ، نوتروفیل =  $62\%$ ، لنفوسیت =  $30\%$ ، هموگلوبین =  $8/2$  گرم درصد، پلاکت =  $600$  هزار، سرعت رسوب گویچه‌های سرخ (سدیمانتاسیون) =  $35$ ، گلوکر خون =  $76$ ، اوره =  $18$  میلیگرم درصد، سدیم =  $129$ ، پتاسیم =  $4/6$ ، کلسیم =  $8/1$ .

آزمایش کامل ادرار: آلبومین ++، WBC =  $1$  تا  $2$ ، RBC =  $15$  تا  $20$ . کشت ادرار بیش از  $100$  هزار اشریشیاکلی را نشان می‌داد و VMA ادرار طبیعی بود. کشت مدفوع طبیعی و PPD منفی بود. P.B.O.: در لام خون محیطی نابرابری اندازه‌های گویچه‌های سرخ (آنیزوسیتوز) همراه با کاهش کروم (هیپوکروم) دیده می‌شد. B.M.: تراکم و رشد سلولی طبیعی بود و هیچ‌گونه سلول بدخیم و یا انگل گزارش نشد. پرتونگاری با تنقیه باریتم علائم سوءجذب و بالازدگی قوس روده را در قسمت تحتانی شکم به طور قرینه نشان می‌داد. نتیجه IVP وجود توده شکمی، بدون جابجایی سیستم ادراری بود و در صوت نگاری (سونوگرافی) وجود توده لوبولی در طرف چپ و توده‌ای کوچکتر در طرف راست مشهود بود. بیمار، با تشخیص لنفوم یا نوروبلاستوم و به وسیله بیهوشی عمومی، تحت عمل جراحی قرار گرفت، و حدود  $30$  آسیت از شکم او بیرون آورده شد. توده‌های متعدد در داخل کولون در زاویه کبدی تارکتوم لمس شد که همراه با واکنش روده‌بند (مزانتر) بود. آبسه‌های میان دیواره‌ای (ترانس مورال) وجود داشت و این ضایعات در نواحی خمیدگی سیگموئید شدت کمتری داشت. آپاندیس ملتهب و بزرگ به سیگموئید چسبیده بود. کبد و طحال، روده باریک و دستگاه تناسلی سالم بودند. از آدنوپاتی‌ها و جدار آبسه نمونه برداری شد و نمونه‌هایی برای بررسی میکروب شناختی بویژه شناسایی باسیل سل فرستاده شد. آپاندیس بیمار برداشته شد.

المعده دیده می شود. انتشار آن از سایر نواحی به دیواره شکم در ابتدا به مالاکوپلاکیای گوارشی و شکمی وجود دارد. ممکن است بیضه، پروستات، اپیدیدیم، ششها، استخوانها، مخاط زهدان (آندومتر)، مغز و پوست نیز گرفتار شوند. شایعترین اورگاناسمی که از کشت مواد بافتی به دست می آید اشریشیاکلی، کلبسیلا و استافیلوکوک طلائی است.

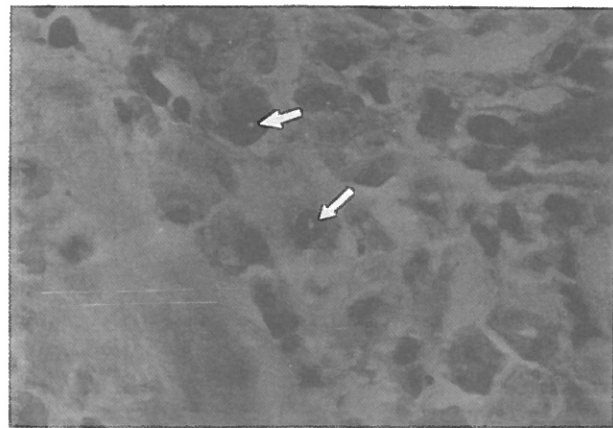
آسیب شناسی بافتی. در مشاهده با میکروسکوپ، مجموعه ای از هیستوسیت های بزرگ با دانه (گرانولوم) های ظریف اسید دوست (اسیدوفیلیک) در سیتوپلاسم، مشاهده می شود. این سلول ها را درشتخوارهای فون هانس مان می نامند. بسیاری از سلول ها علاوه بر دانه حاوی گنجینه (انکلوژیون) های گرد باز دوست (بازوفیلیک) به نام اجسام میکائیلیس گاتمن به قطر ۵ تا ۱۵ میکرومتر می باشند. این اجسام همگن (هموژن) اند و منظره لایه لایه ای دارند و در داخل سیتوپلاسم درشتخوار و یا دریافت بینابینی (انتراسیتیل) دیده می شوند. دانه های سیتوپلاسمی و اجسام میکائیلیس گاتمن در برابر PAS مثبت و نسبت به دیاستاز مقاوم اند. اجسام میکائیلیس گاتمن در اثر رسوب ممتد فسفات کلسیم، آهن و سایر املاح بر روی فاگولیزوزوم ها به وجود می آیند و از این نظر اجسام siderocalcific نیز نامیده می شوند. در مراحل اولیه مالاکوپلاکیا این اجسام را به ندرت می توان یافت.

علاوه بر ارتشاح هیستوسیتی، لنفوسیت و پلاسموسیت، بعضاً سلول غول پیکر چند هسته ای نیز دیده می شود؛ به طوری که، شبیه یک گرانولوم است (شکل ۲). در رنگ آمیزی با گرم



شکل ۲. ساختار شبه گرانولومی در نمونه گره لنفاوی مزانتز متشکل از هیستوسیت ها و لنفوسیت ها.

آسیب شناسی. در آزمایش نمونه هایی که از گره های لنفاوی جدار آپاندیس و جدار آبه های شکمی به دست آمد، ویژگی های زیر وجود داشت: ارتشاح وسیع هیستوسیت و لنفوسیت و تجمع نوتروفیل ها در مرکز گره هایی که به زیر مخاط و مخاط آپاندیس رخنه کرده بودند. در داخل هیستوسیت ها توده های کروی آبی رنگ میکائیلیس گاتمن، که در رنگ آمیزیهای اختصاصی PAS و آهن مثبت بودند، مشاهده شد (شکل ۱). مالاکوپلاکیای آپاندیس و گره های لنفاوی روده بند تشخیص داده شد.



شکل ۱. اجسام میکائیلیس گاتمن درون هیستوسیت ها در مخاط آپاندیس.

#### بحث

مالاکوپلاکیا بیماری شبه گرانولومی نادری است که اولین بار در دستگاه ادراری گزارش شد. بیماری به دنبال عفونت مزمن و یا در افرادی که ناتوانی جسمانی و ایمنی سرکوب شده (ایمونوسوپرس) دارند، دیده می شود. گرفتاری ممکن است در اندامهای مختلفی عارض شود ولیکن شایعتر از همه در مجرای ادراری و لوله های گوارشی است. غالباً "مثانه زن میانسالی که به عفونت مزمن ادراری مبتلا هستند، گرفتار می شود. در سطح مخاط مثانه پلاک هایی زرد رنگ به قطر ۳ تا ۴ سانتیمتر و کمی برجسته مشاهده می شود. وجود گره های مخاطی و زیر مخاطی، بخصوص در نواحی مثلثی شکل، موجب تشخیص اشتباه سرطان بجای این بیماری می شود. در دستگاه گوارش اکثراً "کولون، بخصوص به طور منتشر درگیر است. گرفتاری کانونی در معده، آپاندیس، فضای پشت صفاق (رتروپریتون)، گره های لنفاوی شکم، کیسه صفرا و لوز-

یعنی انهدام باکتری با ایجاد فاگولیزوزوم، موجب بیماری مالاکوپلاکیا می شود. به طوری که وقفه ای در انهدام آنزیمی - لیزوزومی به وجود می آید و فعالیت چرخه ای مالاکوپلاکیای گرانولومی (GMP) کاهش نشان می دهد. چنین تصور می شود که نقص فعالیت چرخه ای GMP، بر میکروتوبول ها و متعاقب آن بر دانه زدایی (دگرانولاسیون) لیزوزومی اثر می گذارد. اختلال در حرکت و چسبیدن لیزوزوم ها به فاگوزوم را در مواردی ذکر کرده اند. در اثر این اختلال ها هضم مواد فاگوسیت شده و خارج شدن آن از درشتخوار غیر ممکن می شود. در برخی از بیماران اختلال واکنش ایمنی به علت مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی (ایمونوسوپرسیو) برای درمان تومور - های بدخیم و یا انجام پیوند کلیه است.

نقایص درشتخواری در لوله آزمایش با افزودن آگونیست های کولی نرژیک مثل بتانکول (bethanechol) برطرف می شود. در این بیماری وجود آلفا یک - آنتی - تی ریپسین در تمام درشتخوارها پدیده ای اختصاصی محسوب می شود.

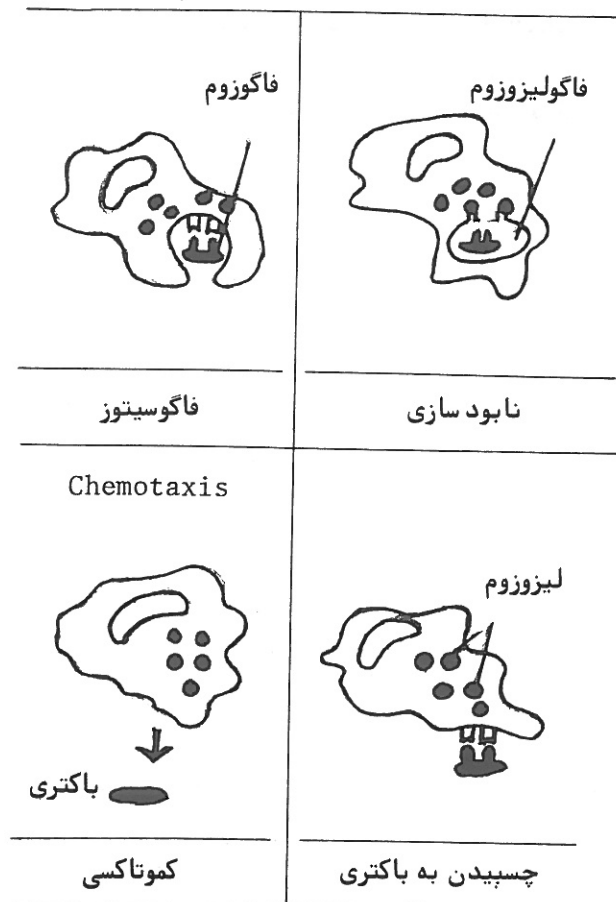
#### نتیجه

مالاکوپلاکیا به دنبال نقص موضعی در کارکرد درشتخوارها در کشتن باکتریها اتفاق می افتد. از آنجا که مراحل کموتاکسی چسبیدن به باکتری، ایجاد فاگولیزوزوم، دانه زدایی لیزو - زوم ها، تشکیل  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^-$ ، جز در بعضی موارد، اکثراً "طبیعی" است، این بیماری از بیماری مزمن گرانولومی کودکان افتراق داده می شود. از نظر بالینی مالاکوپلاکیا اکثراً با ضایعات سرطانی (نئوپلاستیک) اشتباه می شود. با توجه به شرح حال بیمار مورد نظر، بی شک برخی موارد که در گذشته به غلط سل و یا آبسه تشخیص داده شده بودند و با تابلو پیشرونده ای فوت نمودند به این گونه اختلالهای ایمنی دچار بوده اند.

باکتری های گرم منفی در برخی از بافتها دیده می شود. در مشاهده با میکروسکوپ الکترونی فاگولیزوزوم های متعددی در سیتوپلاسم سلول های فون هانس مان دیده می شود که واکنش آنها در برابر PAS مثبت است.

بیماریزایی. بیماریزایی مالاکوپلاکیا به طور کامل روشن نیست. به نظر می رسد یک اختلال موضعی در کارکرد درشتخوارها در کشتن باکتری، موجب بیماریزایی می شود. چنانچه مراحل کشته شدن باکتری توسط درشتخوار را در چهار مرحله در نظر بگیریم:

(۱) کموتاکسی؛ (۲) چسبیدن به باکتری؛ (۳) بیگانه خواری و ایجاد حفره ناشی از بیگانه خواری (فاگوزوم)؛ (۴) انهدام باکتری با ایجاد فاگولیزوزوم (فاگوزوم + لیزوزوم های چسبیده به آن) و هضم باکتری (شکل ۳)، اختلال در مرحله نهایی



شکل ۳. مراحل کشته شدن باکتری توسط درشتخوار

## مراجع

1. Ackerman S: Surgical Pathology. Mosby, 1981 PP 429, 548, 717, 829, 898, 1495
2. Anderson KL: Pathology. Mosby, 1977 P985, 1291
3. Earnest DL: Disease of Anorectum in Sleisenger Fordtran, Gastrointestinal Diseases. WB Saunders, Phil., 1985 P 1310
4. Jacobs E: Retroperitoneal Diseases in: Bockus Gastroenterology. W B Saunders Phil., 1985 P 4238
5. Kissen JM: Pathology of Infancy and Childhood. Mosby, 1975 P663
6. Lever WF: Histopathology of Skin. J B Lippincott, Phil., 1983 P 296
7. Morson BC: Gastrointestinal Pathology. Blackwell, Oxford, 1972, PP 418, 592
8. Robins CK: The Kidney in: Pathologic Basis of Disease. W B Saunders, Phil., 1984, P1069
9. Rubin R H: Urinary Tract Infection in The Kidney . W B Saunders, Phil., 1986 P 1128
10. Stiehm, Fulginitis: Immunological Disorders in Infant and Children. 1980