

گزارش یک مورد هیستوسیتوز X با یرقان شدید

دکتر احمد بهواد

دکتر هما کاظمی نژاد

فرمول شمارش گلبولی : ۸۰۰۰ گویچه سفید با ۶۰ درصد لنفوسیت و ۴ درصد پلی نوکلر بوده، کشت ترشحات گوش استافیلوکوک که آگولاز منفی رشد کرده است .

بیمار در تاریخ ۳۵/۷/۱ — قبل از بهبودی کامل و تشخیص قطعی — با رضایت پدر مرخص میشود و مجدداً در تاریخ ۳۵/۷/۱۵ بعلت : تب ، سرفه ، زردی و ترشح چرکی و تعفن هردو گوش و ورم ناحیه تحت فکی چپ و لاغری مراجعه میکنند و بستری میشود . بنا به اظهار مادر در خلال این مدت ، ادرار پر رنگ شده و کاغزیش بیشتر میشود و کودک بدخلق و عصبی شده از نظر رشدی نسبت به خواهر دو قلویش عقب افتاده بود و دیگر قادر به نشستن نبوده است .

سوابق شخصی : بیمار فرزند هفتم خانواده است . دو قلو بوده زایمان درترم و در بیمارستان هدایت انجام شده است نوزاد با سر متولد شده و وزن زمان تولد ۲/۳۰۰ کیلو گرم بوده است ، سیانوزه نبود ؛ زردی زمان نوزادی ذکر نمیشود . (نوزاد دوم دختر است با حال عمومی خوب و در سلامت کامل بسر میبرد) . تغذیه شیرخوار از شیر مادر و شیر خشک بوده و واکسیناسیون تا بحال انجام نشده است و در سوابق بیمار سابقه بیماری مهمی جزاوتیت طولانی و مقاوم به درمان ، بیماری دیگری ذکر نمیشود .

سوابق فامیلی :

مادر بیمار ۳۲ ساله و پدر ۴۲ ساله است که نسبت فامیلی ندارند . بیمار سه خواهر و دو برادر دارد که در سلامت کامل هستند . در فامیل بیمار سابقه بیماری ارثی و یا مورد مشابه ذکر نمیشود .

شرح حال :

بیمار اعظم ع . ۲۵ ماهه ، اهل نطنز ، ساکن تهران ، در تاریخ ۳۵/۶/۹ بعلت زردی و اوتیت چرکی به بیمارستان شماره ۴ کودکان بیمه های اجتماعی مراجعه می کند و بستری میشود .

سابقه بیماری :

بنا به اظهار مادر کودک ، تا سن ۹ ماهگی در سلامت کامل بسر می برده است ، سپس ، دچار تب و ترشح چرکی از گوشها میشود که حدود ۴ — ۵ ماه تحت درمان سرپائی قرار میگیرد و داروهای مختلف تجویز میشود . لکن چون نتیجه ای حاصل نمیشود و ترشح چرکی همراه با تب مختصری ادامه داشته و در ضمن کودک لاغر میشده است ، در تاریخ ۳۵/۶/۴ در بیمارستان شماره ۲ بیمه های اجتماعی بستری میشود . کودک تا تاریخ ۳۵/۶/۹ در آن بیمارستان بستری بوده که در این تاریخ پزشک معالج متوجه زردی و Subicter صلبیه میشود و با تشخیص احتمالی هیپاتیت ، کودک به بیمارستان شماره ۴ کودکان منتقل شده بستری میگردد .

در معاینات ، فیزیکی در آن تاریخ جز Subicter و کبد بزرگ و آدنوپاتی گردن و ترشح چرکی گوشها ، نکته مثبت دیگری بدست نمی آید و نتایج آزمایشهای انجام شده بقرار زیر بوده است :

همو گلوبین ۸/۸ گرم درصد ، رتیکولوسیت ۵ درصد ، آنیز کرومیا + + ، سدیمانتاسیون ۴۰ میلی متر جیوه در ساعت اول ، بیلی روبین کل ۲ میلی گرم درصد و بیلی روبین مستقیم ۰/۹ میلی گرم درصد — S.G.O.P.T. ۳۳ واحد ، تیمول توربیدیته ۳ و حد مک لگان و سفالین کلسترول منفی و G.6P.O.D. در حدود طبیعی بوده است .

معاینات فیزیکی:

در مشاهده عمومی، بیماری است با حال عمومی بد، بی‌قرار، بی‌حوصله، بد اخلاق، رنگ پریده، کاشکتیک، که زردی واضحی در پوست و صلبیه دیده میشود. پوست زرد و تیره و چشمها جلو آمده به نظر میرسد؛ ترشح فراوان و چرکی از هر گوش و تورم ناحیه تحت فکی چپ جلب توجه میکند. شکم بزرگ و جلو آمده و درجه حرارت بیمار بین ۳۸/۵-۳۹ متغیر است.

در معاینه سر و گردن:

بثورات باکروئیک با کروتیهای زرد رنگ در تمام قسمتهای سر و بخصوص ناحیه فرونتال و پاریتال دیده میشود و ضایعات در قسمتهای اکتیو-پیتال و تامپورال به نسبت کمتر مشاهده میگردد. گردن در طرف چپ، بعلت تورم غدد لنفاوی تحت فکی چپ متورم و برآمده است. از گوشها ترشح چرکی فراوان سبز رنگ و خونی خارج میشود. چشمها در مشاهده درشت و کمی جلو آمده بنظر میآید. مخاط کم خون و صلبیه زرد رنگ است. در معاینه دهان و حلق، مخاط رنگ پریده و در ناحیه کام ضایعات آتروفیک به اندازههای ۲×۱ میلی متر و گاهی بزرگتر، نامنظم و گرد و با حدودی کنگره دار دیده میشود. زبان ولوزهها و دندانهها سالمند.

در معاینه قفسه صدری:

در تاکیکاردی ۱۴۰ شنیده میشود و در سمع ریه خشونت شدید صداهای تنفسی همراه با آلتهای مرطوب پراکنده، بویژه در قاعده ریهها شنیده میشود.

در معاینه شکم:

شکم بزرگ و جلو آمده است؛ در لمس کبد بزرگ است و به اندازه ۹-۸ سانتی متر در زیر لبه دندهها با قوامی سفت، سطحی صاف و لبه‌ای نسبتاً تیز حس میشود که تمام قسمت اپیگاستر و هیپوکندر راست را اشغال کرده است. طحال نیز بزرگ و به اندازه ۶-۵ سانتی متر زیر لبه دندهها با قوامی سفت و سطحی صاف حس میشود (تصویر شماره ۱).

معاینه فیزیکی سایر اندامها و دستگاهها در حدود طبیعی:

میباشد. بیمار با این مشخصات و باتشخیص برونکوپنومونی و اوتیت تحت درمان قرار میگردد، ولی پس از یک هفته بثورات جدی سیورئیک روی تنه و پشت بویژه ناحیه بین دو کتف ظاهر میشود که کمی زبر و برجسته و پوسته پوسته بنظر میرسند و بیشتر بصورت ماکول و برخی بشکل طاولهای کوچکی بوده و پوست زیر این ضایعات قرمز رنگ مینماید. حدود یکماه پس از بستری شدن، بثورات کھیری روی بدن بویژه اطراف چشمها ظاهر میشود که چند روز بعد از بین میرود و سپس بثوراتی بشکل پورپورا و پتشی در نقاط تحت فشار بدن و در کف دستها و پاها ظاهر میگردد.

بثورات به اندازه‌های متفاوت بودند (۲×۱ میلی متر یا بیشتر)؛ با حدودی نامنظم و سطحی برجسته که پوست روی آن در برخی نقاط از بین رفته است و نسج زیرین آن قرمز و نازک بنظر میرسد. شدت این ضایعات در کف دستها بیش از کف پاها میباشد. لکه‌های قهوه‌ای رنگ روی تنه (به اندازه ۶×۲ سانتی متر) و اندامها دیده میشود که سطح آنها صاف میباشد (تصویر شماره ۲). پوست سایر نقاط بدن بویژه ناحیه پرینه و ژنیتال و مخاطها کاملاً طبیعی بنظر میرسد. چندی بعد بثوراتی بصورت انفیلتراسیونهای منتشر زرد رنگ، کمی برجسته با سطحی نامنظم در اطراف چشمها و پلکها ظاهر میشود، که بتدریج بوسعت آنها افزوده میگردد و بالاخره پس از مدتی برجستگیهای سفید رنگ به اندازه ۱×۱ میلی متر در ناحیه پیشانی و اطراف چشم و لب فوقانی و در اطراف بینی دیده شده که بتدریج بر تعداد آنها افزوده میشود. غدد لنفاوی گردن روز بروز بزرگتر میشود، بخصوص غده لنفاوی تحت فکی چپ که خیلی بزرگ و متورم بوده با اندازه ۵×۵ سانتی متر لمس میگردد. در سایر نقاط بدن غدد لنفاوی حس نمیکردد. در امتحانات عصبی نکته پاتولوژیک خاصی مشهود نمیباشد.

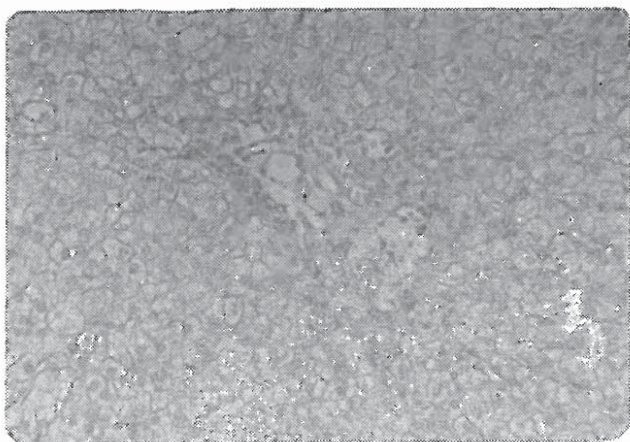


(تصویر شماره ۲)

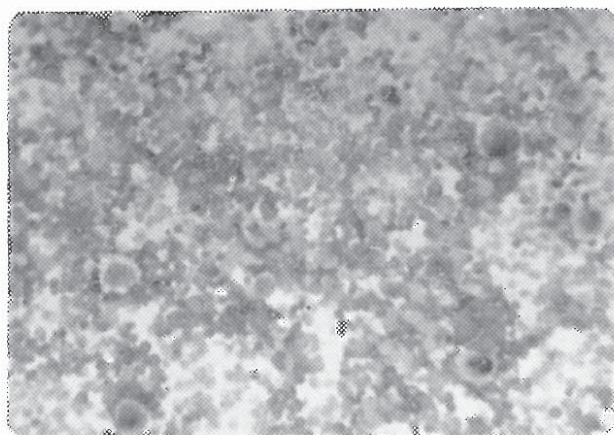


(تصویر شماره ۱)

پورت نشان میدهد (تصاویر شماره ۳ و ۴).

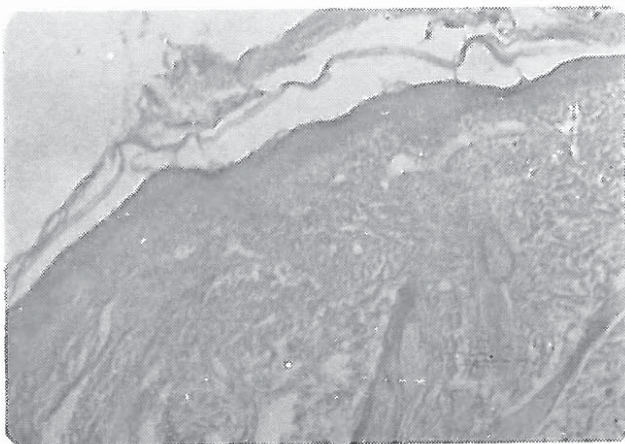


(تصویر شماره ۳)



(تصویر شماره ۴)

بیوپسی پوست : ارتشاح هیستوسیتوز در طبقه زیر
اپی‌درم ، مؤید تشخیص میگردد (تصویر شماره ۵).



(تصویر شماره ۵)

از نظر رشد روحی و حرکتی : کودک حدود یک

ساله است ، رشد جسمی وی در پرستاران ۳ قرار دارد و از نظر سن استخوانی کودک ۲ ساله است . بیمار با این مشخصات با تشخیص بر و نکوپنومونی واوتیت تحت درمان قرار میگیرد . دست آورد آزمونهای انجام شده بقرار زیر است :

هموگلوبین ۸/۸ گرم درصد ، هماتوکریت ۳۰ ، رتیکولوسیت ۵ - ۶ درصد ، گویچه‌های سفید ۶۲۰۰ در میلی-متر مکعب و پلی نوکلر ۵۰ درصد و لنفوسیت ۴۵ درصد و منوسیت ۳ درصد و ائوزینوفیل ۲ درصد .

در رادیوگرافی ریه ، انفیلتراسیون پراکنده بویژه

در ناف ریه دیده میشود .

کشت ترشح گوش ، منفی بود . بیلی روبین کل ۳

میلی گرم درصد و بیلی روبین مستقیم ۱/۹ گرم درصد ، S.G.P.T. ۱۰۰ واحد ، تیمول ۳ واحد ، مقدار پروترومبین ۷۲ درصد (شاهد ۱۰۰ درصد) زمان پروترومبین ۱۲ ثانیه ، V.D.R.L. و آزمایش خون از نظر انگل مالاریا منفی بود . هموگلوبین جنینی ۳/۳ درصد ، کشت مجدد ترشحات گوش با سیل پیوسیانیک رشد میکنند که به پیوپن حساس بود و تجویز شد .

الکتروفورز پروتئینهای خون : پروتئین تام

۶/۸ گرم درصد و آلبومین ۴۸ درصد و آلفایک ۴ درصد ، آلفا-۱۵ و ۱۶ درصد و بتا ۱۶ درصد و گاما ۱۷ درصد که آلبومین کم و آلفا دو بتا کمی افزایش یافته است .

IGM = 50 , IGA = 70 , IGG = 950

میلی گرم درصد - کلاسترول ۲۴۲ میلی گرم درصد . تری گلیسرید ۲۵۵ میلی گرم درصد (طبیعی ۱۰ - ۱۹۰ میلی-گرم درصد) الکترولیت‌های خون در حدود طبیعی بود . امتحان کامل ادرار و وزن مخصوص در حدود طبیعی بود و بیلی روبین به مقدار زیاد وجود داشت . پلاکت در امتحانات مختلف بین ۱۰۰۰۰ تا ۱۲۰۰۰۰ و ۳۹۰۰۰۰ متغیر بود .

فیبرینوژن ۵۵۷ میلی گرم درصد (طبیعی ۴۵۰ - ۲۰۰ میلی گرم درصد) فسفاتاز آلکالین ۷۷ واحد بین‌المللی (طبیعی ۶۰ - ۱۲۰) ؛ امتحان مایع نخاع نیز در حدود طبیعی بود . بالاخره امتحانات مختلف کمکی به تشخیص نکرد و سرانجام جهت تشخیص علت آنمی ویرقان بیوپسی مغز استخوان و بیوپسی کبد و پوست انجام شد که نتایج زیر بدست آمد :

نتیجه بیوپسی مغز استخوان : مغز استخوان

هیپرسلولار با مقدار کافی مگا کاربوسیت و مقدار کافی آهن همراه با افزایش تعداد ائوزینوفیلها و انفیلتراسیون شدید هیستوسیتها با علائم فاگوسی تیک گزارش میشود که برخی از هیستوسیتها دارای واکوئول و گرانولهای سیاه رنگ و برخی (Foamy) کف آلود بوده‌اند که با توجه به راکسیون هیستولی تیک در مغز استخوان ، تشخیص هیستوسیتوز X مطرح میشود . در بیوپسی کبد نیز انفیلتراسیون شدید هیستوسیتها را بویژه در فضای پورت همراه با فیروز نسج کبد در اطراف شاخه‌های وریدی

وبه این ترتیب با مثبت بودن رادیوگرافی ریه و وجود ضایعات متعدد لی تیگ استخوان و آنفیلتراسیون هیستوسیتوز در پوست ، مغز استخوان و کبد تشخیص Letterer - Siwe. Disease مسجل گردید و بیمار تحت درمان با Vinblastin و کورتن قرار میگیرد .

یک ماه ، پس از درمان حال عمومی و اشتهای بیمار بهتر میشود؛ طحال کوچک و وزن زیادتر می گردد . آنمی از بین میرود و خلق و خوی کودک بهتر میشود ولی در اندازه کبد و غدد لنفاوی تغییری حاصل نمیشود ، زردی باقی است و بیمار و هـنـوز تحت درمان است .

تعریف :

هیستوزها دسته بیماریهایی هستند که اتیولوژی ناشناخته و تظاهرات بالینی متنوعی دارند و بر حسب مکاتب مختلف در گروههای گوناگونی قرار گرفته اند . بعضی آنرا هیستوسیتوز X و برخی جزو گروه بیماریهای سیستم رتیکولو آندوتلیال و بالاخره عدهای دیگر آنرا در رده بیماریهای Lipidosis and Xanthomatosis قرار داده اند و مسلماً تا روزی که اتیولوژی واقعی بیماری شناخته نشود نمیتوان آنرا در گروه بیماریهای خاصی قرار داد (۱۸ - ۱۷ - ۹) .

تاریخچه :

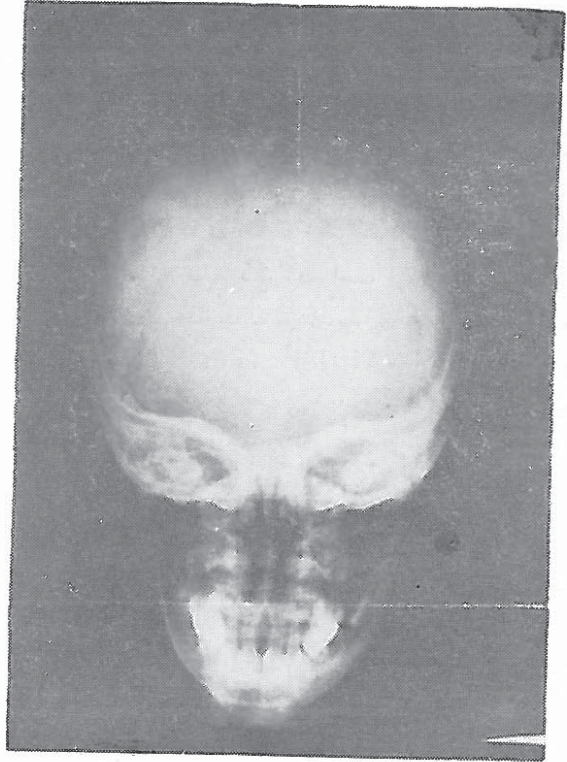
بیماری که امروزه بنام هیستوسیتوز X نامیده میشود ، اولین بار در سال ۱۸۹۳ توسط Hand در نزد کودکی که مبتلا به پلی اوری وسل بود شرح داده شد و بعدها در سال ۱۹۰۵ Kay و سپس در سال ۱۹۱۵ Schuller و بالاخره در سال ۱۹۲۰ Christian موارد مشابه آنرا شرح داده اند (۲۳) .
و تریا کرستیان همان اگزوفتالمی ، دیابت بی مزه و نقایص استخوانی غشائی است که اخیراً بنام هند - شولر - کریستیان نامیده شده است (۲۳) .

چندی بعد در سال ۱۹۲۳ Letterer و در سال ۱۹۳۲ Siwe فرم منتشر مرض را شرح داده و در سال ۱۹۳۶ Abt ، Dememholz مورد مشابه دیگری را که بعدها بنام Letterer - Siwe - Disease شناخته شد گزارش کرده اند (۲۳) .

ضمن بررسی موارد اخیر متوجه شدند که اطفال مبتلا علاوه بر هپاتومگالی و پتشی بشورات جلدی شبیه به گال (Scabies) پلی اوری و اگزوفتالمی و لژیونهای استخوانی نیز داشته ، لذا آنرا Hand, Schuller, Christian (Letterer - Siwe - Disease) Syndrome نامگذاری کرده اند (۲۳) .

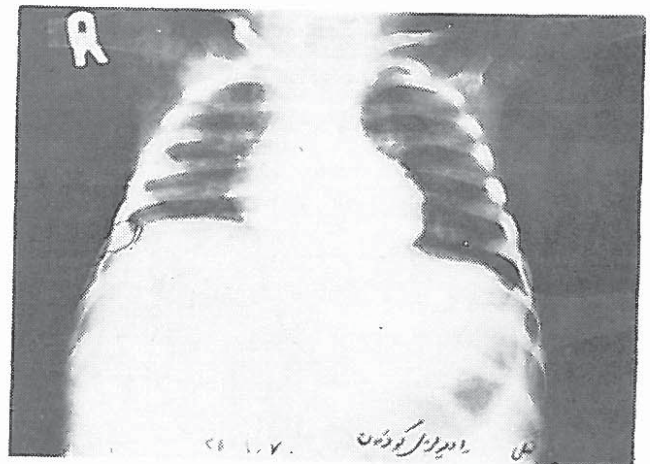
بطور کلی این بیماری تظاهرات مختلفی دارد ، ضایعه

رادیوگرافی ریه و جدمه و اندامها ، لگن و ماستوئید انجام میشود که در رادیوگرافی جدمه چندین خوردگی استخوان (Defect) بصورت Cystic - Rarefaction در ناحیه فرونتال و پاریتال دیده میشود (تصویر شماره ۶) .



(تصویر شماره ۶)

در رادیوگرافی ریه آنفیلتراسیون پراکنده و شدید ناف ریه ها و منظره پنومونی انترسیپیل مشهود بود (تصویر شماره ۷) .



(تصویر شماره ۷)

را در ائوزینوفیلیک گرانولومای روده يك پاسخ موضعی نسج نسبت به محرکهای محلی مثل پارازیت ویا به مواد غذایی تصور میکنند (۱۲). و بخصوص ائوزینوفیلیک گرانولومای نسوج نرم یا Kinura's Disease که باعلائم واضح ائوزینوفیلی در خون محیطی (۲۹-۴۹٪) و تومورهای زیر جلدی همراه یا بدون درد، بزرگی غدد لنفاوی موضعی ناحیه غده پاروتید، گردن، فمور، زیر بغل و کشاله ران و گاه آدنوپاتی ژنرالیزه مشخص میشود که آنرا به آلرژی قارچی نسبت داده اند که در بررسیهای انجام شده و اندازه گیری IGM و IGE ضد کاندیدا آلبیکانس بالا بوده و تست جلدی با آنتی ژن کاندیدا آلبیکانس در اکثر موارد مثبت بوده و در سابقه اکثر بیماران تاریخچه آلرژی و حساسیت و گرفتگی بینی ذکر شده است (۲۳).

در مورد ارثی و فامیلیال بودن بیماری هنوز اطلاع صحیحی در دسترس نیست ولی Miller و Class موارد مشابه را در یک فامیل گزارش کرده اند و حتی ۱۳ مورد رتیکولو آندوتلیوز فامیلی را که ۶ مورد آن لترسیو بوده توسط او ذکر شده است (۲۳).

Light - Wood بیماری را در یکی از دو قلوهای يك تخمکی ذکر میکنند (۲۳). Reed و Gottfried ۱۵ مورد بیماری را که در دوره Neonatal وجود داشته شرح میدهند که احتمالاً بیماری از مدتها پیش از تولد فعالیت داشته و سیر مرض در این کودکان سریع و تابلوی حاد و کشنده ای دارد؛ وجود این موارد است که ارثی بودن بیماری را تأیید میکند. البته موارد کاملاً منفردی در فامیل ذکر شده که هیچگونه تاریخچه فامیلی ذکر نمیشود ولی با وجود همه اینها، با توجه به محدود بودن آمارها هنوز نمیتوان گفت که عامل ژنتیک در بروز بیماری سهمی داشته باشد. درباره ای گزارشها، ارتباط این بیماری را با Disgamaglubulinemia ذکر کرده اند که علائم کمبود IGG به طور ثابت و دائمی وجود داشته ولی هنوز رابطه اختلالات گلوبولینی در بروز تابلوی مرض به اثبات نرسیده است (۲۳).

از نظر جنس: بیماری در هر دو گروه یکسان دیده میشود هر چند برخی از فرمهای بیماری مثل ائوزینوفیلیک گرانولوما در مردان شایع تر است (۲۱).

سن: سن شیوع مرض بسیار متفاوت است و در تمام گروههای سنی دیده میشود (از بد تولد تا سنین ۵۰-۴۰)، ولی هر اندازه سن کمتر باشد تظاهرات مرض حادثتر، سیرش سریعتر، پیش آگهی بدتر و تظاهرات مرض به فرم منتشر و پراکنده است (۱۷-۲۱). برعکس هر چه سن بالاتر باشد بیماری محدودتر و خوش خیم تر و سیرش آهسته تر است (۹-۱۷).

پاتولوژی

در سال ۱۹۵۳ و سپس در سال ۱۹۶۴ Lichtenstein این گروه از بیماریها را بنام هیستوسیتوز X نامید و این واژه را اولین بار او بکار برد.

ممکن است محدود باسیری آهسته و پیش آگهی خوب باشد ویا برعکس منتشر، وسیع با مشی پیش رونده و پیش آگهی بد باشد از این رو افتراق این بیماریها دشوار و واژه های بکار برده شده در واقع معرف طبیعت و فرایند مرض است. آنطور که شاید و باید هنوز طبقه بندی صحیحی که مورد قبول همگان باشد وجود ندارد و تا زمانی که عامل بیماری شناخته نشود تقسیم بندی بیماری حقیقی نخواهد بود (۲۳-۱۴-۷-۵).

میزان شیوع مرض:

چون بیماری اشکال خوش خیم و بدخیم فراوان دارد و بسیاری از فرمهای خوش خیم ناشناخته میماند و چه بسا فرمهای بدخیم بعثت مرگ و میر ناشناخته میماند، لذا میزان شیوع واقعی بیماری مشخص نیست. در بررسیهای مختلف بیماری در تمام گروههای سنی دیده شده است.

Miller و Glass در آمریکا در فاصله سالهای ۶۴-۶۰ میزان شیوع بیماری را در کودکان سفید پوست زیر یکسال بمیزان ۱۰۰۰۰۰ : ۱ و در کودکان زیر ۱۵ سال بمیزان ۱۰۰۰۰۰ : ۲ ذکر کرده اند ولی در این آمار فرمهای خوش خیم و فرمهای مزمن ذکر نشده و فقط فرمهای حاد و بدخیم بررسی شده که با در نظر گرفتن سایر انواع بیماری میزان شیوع را بیش از ۱۰۰۰۰۰ : ۵ ذکر کرده اند (۲۳).

اتیولوژی

تا کنون اتیولوژی خاصی برای این بیماری ذکر نشده و هیچگونه میکرب، قارچ و یا ویروسی در این زمینه کشف نشده است (۱۷). بیماری مسری نیست و قابل انتقال به حیوانات نمیباشد؛ لکن شاید عامل ویروسی یا ضربه در شروع علائم مرض، نقش تسریع کننده ای داشته باشد (۳-۱۳-۱۷). عده ای را عقیده بر اینست که این بیماری در واقع يك نوع لنفوم بدخیم هیستوسیتی تیک است (۲۰-۸)؛ و حتی موردی از هیستوسیتوز توأم با لوسمی حاد لنفوبلاستیک ذکر شده که احتمالاً نظریه فوق را تأیید میکند؛ و آنرا به این نحو توجیه کرده اند که چون ریشه اصلی همه سلولهای خونی بر حسب تئوری Pleuropotent Stem Cell Theory یکی است، شاید پرولیفراسیون هیستوسیتها و لنفوسیتها يك منشاء داشته باشد (۱۳). ولی نمیتوان این نظریه را قبول کرد که هیستوسیتوزها بیماری بدخیم واقعی هستند چون گاهی به درمان خوب جواب میدهند و حتی Remission خود بخود دیده شده است و از طرفی دوره کوتاه بیماری و بهبود کامل بر علیه این نظریه است هر چند فرمهای بدخیم و کشنده نیز وجود دارد (۱۷-۹-۱۸).

عده ای نیز فاکتورهای آلرژیک را بویژه در فرمهای ائوزینوفیلیک بیماری موثر دانسته اند که با افزایش ائوزینوفیلیا و سلولهای پلاسماسل (Plasma Cell) مسئول ایجاد آنتی - بادی، و از بین رفتن لزیونها پس از تجویز کورتن، خود بر له این نظریه است (۱۲) و وجود ضایعات پولیپوئید (Polypoid)

سر بیماری برحسب تابلوی بافت شناسی به چهار مرحله تقسیم شده است:

- 1- Hyperplastic proliferative
- 2- Xanthoma
- 3- Granuloma
- 4- Fibrotic

که این مراحل در بیماری هند شولر مشخص تر است و با بررسی این مراحل است که معلوم میشود اساس پایه همه بیماریهای این گروه یکی است ولی تظاهراتش فرق دارد (۱۱). در بررسی با میکروسکوپ الکترونیک مشاهده کرده اند که یافته های هیستوپاتولوژیک بستگی به مرحله پیشرفت بیماری دارد. مرحله اولیه با افزایش هیستوسیتها، هسته مرکزی به اشکال مختلف که چین خورده و یک یا دو هسته دارند مشخص میشود؛ اندازه سلولها ۲۰ - ۱۵ میکرون است. سیتوپلاسم این سلولها فراوان، ائوزینوفیلیک و حاوی ذرات چربی است ولی خاصیت فاگوسیتوز یا علائم بدخیمی مشهود نمیشود و تنها پرولیفراسیون شدید هیستوسیتها دیده شده است. ارتشاح ائوزینوفیلیک و سلولهای کفی شکل و ژانت چند هسته ای نیز بچشم میخورد.

مرحله دوم: یا مرحله گزانتوگرانولوماتو که بتدریج سلولهای گزانتومائی افزایش میابد و باعث تولید نسوج تی پیک گزانتوگرانولوماتوز میشود. در نسوج پیوندی فیبروبلاستها بطور فعال تکثیر یافته و اکوئولاسیون پیدا کرده به سلولهای گزانتومائی تبدیل میشوند. این سلولها در اثر تجمع چربی در آنها بزرگ و گرد بوده و سیتوپلاسم آنها فراوان، کف آلود، هسته پیکتوزه دارند. با افزایش این سلولها بتدریج تمام فضای ضایعه را پر کرده و جای هیستوسیتها را میگیرند و در مرحله پیشرفته بتدریج مرحله گرانولر و سپس مرحله فیبروتیک که با پرولیفراسیون نسوج فیبروتیک بیماری، تبدیل به فرم مزمن میشود (۱۴). قیروزه شدن نسج در ریه، کبد، پوست، مننژ و استخوان اتفاق میافتد (۹). بطور کلی تابلوی پاتولوژیک مرض در هر یک از سه گروه بیماری (بیماری لترسیو، ائوزینوفیلیک گرانولوما و هند شولر کریستیان) اختلاف کمی بچشم میخورد. در لترسیو، سلولهای کفی Foamy کمتر و در نتیجه تجمع کسترل کمتر است که این فرم را بنام Non Lipid می نامند که در کودکان و شیرخواران شایع است (۳). و در فرم هند - شولر - کریستیان، بیشتر سلولهای گزانتومائی که بنام فرم Lipid نامیده میشوند و بالاخره فرم ائوزینوفیلیک گرانولوما که ارتشاح ائوزینوفیلیها زیادتر است (۱۳ - ۳ - ۹).

از نظر پاتولوژی و کلینیکی این بیماریها در تشخیص افتراقی مطرح میشود:

این بیماریها گرچه تظاهرات بالینی بسیار متفاوت دارند ولی یافته پاتولوژیک همه آنها - چه در فرم منتشر و چه در فرم محدود - یکسان بوده و عبارت است از پرولیفراسیون منتشر هیستوسیتها که خود جزو مشخصات اصلی و بیماریزائی بیماری است. ولی مسئله مهم اینست که پرولیفراسیون هیستوسیتها غیر واکنشی و غیر فعال است و هیچ نوع تغییرات بدخیمی و آتی پیک در آنها دیده نشده است (۱۳ - ۲۳).

گاهی علاوه بر سلولهای هیستوسیتی تیک توده ای از سلولهای دیگر از قبیل ائوزینوفیلیا، لنفوسیتها، پلاسماسل و نوتروفیلیهای چند هسته ای ژان و هیستوسیتهای بزرگ که فعالیت فاگوسیتوز دارند دیده میشود و گاهی سلولهای کف آلود (Foamy Cell) همراه با تجمع لیپید در آنها دیده میشود. سلولهای پلی نوکلئر احتمالاً در اثر عکس العمل نسجی بوجود آمده است (۱۴).

بر حسب تعداد هیستوسیتها و درجه رسیدگی آنها و همچنین وجود یا عدم وجود سایر سلولها، میتوان به میزان خوش خیمی یا بدخیمی پی برد. هر قدر تعداد هیستوسیتها زیادتر باشد رشد و نمو و انتشار مرض سریع تر است که دلیل بر بدخیمی مرض است (بیماری لترسیو) و در فرمهایی که تعداد ائوزینوفیلیها زیادترند بیماری خوش خیم تر است و لکالیزه تر باقی میماند (ائوزینوفیلیک گرانولوما). و بالاخره دسته دیگری از بیماری که حد وسط دو دسته فوق است (هند - شولر - کریستیان) و البته پیش - آگهی مرض فقط بستگی به تابلوی پاتولوژیک نداشته بلکه عوامل دیگری مانند سن و پاسخ به درمان نیز در آن دخالت دارد (۱۴).

پرولیفراسیون هیستوسیتها در ضایعات اولیه دارای مشخصات زیر بوده است: سلولهای بزرگی که هسته آنها به اشکال مختلف بوده و فرورفتگی واضحی دارند و در سیتوپلاسم سلول تعداد زیادی گرانولهای Langerhans و ذرات چربی گرد یا منظم دیده میشود.

از نظر هیستوسیتوشیمیائی: ذرات چربی از لیپوپروتئین و حاوی اسیدهای چرب فراوان بوده است (۱۱). برخی از سلولهای هیستوسیت بدون خاصیت فاگوسیتیک بوده که آنها را بنام هیستوسیتهای متابولیک مینامند. در ضایعات ویروسی در مراحل بعدی بیماری تابلوی پاتولوژیک کمی فرق دارد، بطوریکه لزیون حاوی نسج گزانتوگرانولوما و سلولهای گزانتوما و فیبرهای کلاژن است.

سلولهای گزانتوما معمولاً از اکوئولهای چربی پر شده که از نظر هیستوشیمیائی از نوع کسترل بوده و این سلولها متعدد و بهم چسبیده و در جوار فیبرهای کلاژن قرار دارند؛ به این دلیل تصور میشود که سلولهای گزانتوما منشاء فیبروبلاستی داشته باشند و دلیل این ادعا اینست که لیپوپروتئین موجود در سلولهای هیستوسیت اولیه توسط فیبروبلاستها ساخته شده است. پس، سلولهای گزانتوما منشاء فیبروبلاستی دارند (۲۴).

طبقه بندی بیماری:

باز نمودهای بالینی همچون تابلوی بافت شناسی آن بسیار متفاوت است و از این رو قرارداد بیماری در نوعی از سندرمهای خاص هیستوسیتوز X نیز خود امری قرار دادی است و چون تابلوی بیماری معمولاً پس از چندماه پیشرفت تکمیل میشود، لذا پس از مدتی میتوان آنرا در یک گروه خاص طبق تقسیم بندی زیر قرارداد (۱۷)؛ البته گاهی تبدیل فرمها به یکدیگر نیز ذکر شده است (۲۰).

بیماری را به چهار گروه اصلی تقسیم بندی کرده اند:

I - فرم بدخیم یا (Letterer-Siwe Disease) که خود به دو فرم حاد و تحت حاد تقسیم میشود.

II - نوع مزمن (Hand-Schuller-Christian)
III - نوع خوش خیم (Eosinophilic Granuloma) که دو فرم دارد:

ا. ائوزینوفیلیک گرانولومای نسوج نرم و ائوزینوفیلیک گرانولومای استخوان.

IV - فرمهای آتی پیک مرض که به هر صورت ممکن است دیده شود (۱۸).

1- Letterer-Siwe-Disease (Syndrome):
بیماری یا سندرم حاد و بدخیمی است به دو فرم حاد و تحت حاد تقسیم میشود:

۱- فرم تحت حاد: این فرم نسبت به سایر انواع بیماری شایعتر است و در سالهای اول عمر بین سن ۲-۱ سالگی دیده میشود (۱۸-۱۷)، در این بیماری شروع مرض معمولاً حاد و ناگهانی همراه با تب، آنمی، لاغری پیشرونده، حال عمومی بد و علائم جلدی بصورت لزیونهای پاپولر و بثورات شبیه سبورئیک روی پوست سر تنه کانال گوشها است. بثورات جلدی گاهی بصورت اشکال عجیب و غریب شبیه به گال در کف دست و پا و بین انگشتان دیده میشود و تنها وجود سایر علائم و بیوپسی است که تشخیص را مسجل میکند (۱۱). ضایعات به صورت مختلف ظاهر میشوند مانند: پاپولهای پوسته پوسته ای یا وزیکولهای همراه با بدون بورپورا روی تنه بالزیونهای اگزما توئید خارش دار در چینها یا پتشی که ممکن است در اثر انفیلتراسیون دور عروقی یا در اثر ترومبوسیتوپنی ایجاد شده باشد و بالاخره بثورات اگزوداتیو که به اطراف چشم و گوش میانی سرایت میکند و در مراحل آخر بیماری گزانتوما بروز میکند که بصورت ضایعات ماکولوپاپولر زرد قهوه ای یا پاپول بالبه و حاشیه قرمز و قرمز تیره روی تنه ظاهر میشود. استوماتیت و گاهی استوماتیت تیپ بر فکی ذکر شده است. گاهی لزیونهای جلدی با درماتیت سبورئیک و انترتریکو مونیلیا اشتباه میشود. ضایعات جلدی گاهی در ابتدای بیماری که در این صورت کلید تشخیص هستند زمانی در مراحل آخر بیماری دیده میشود. گاه ماکولهای سفید رنگ در کام و زبان و اروزیونهای ترشح دار در زیر بغل و اطراف مهبل و مقعد دیده میشود. علائم دیگر بیماری آدنوپاتی بویژه آدنوپاتی گردنی که شایع تر است (۱۷-۹-۲۰-۱-۲۳)

1- Parasitic Eosinophilic - Granuloma

2- Monocytic Leukemia

3- Fatal-Sex Linked Recessive Reticulohistiocytosis with Hypergamaglobulinemia.
که همان هیپرپلازای سیستم رتیکولو آندوتلیال با انفیلتراسیون منتشر پلاسما سلها و سلولهای مونوکلتر مانند T. Cell ها بوده و نوعی بیماری فامیلیال حاد و بدخیم و کشنده است (۲۳-۱۸).

4- Femial Erythrophagocytosis Lymphohistiocytosis

شبیه به بیماری لئوسیتوز است ولی هیستوسیتوز با تلوژی آن فرق دارد. این بیماری حاد و کشنده بوده با تب، هپاتواسپلنومگالی، پان سیتهوپنی و لنفوسیتوز نسبی، بی اشتها، استفراغ، رنگ پریدگی، کم خونی، علائم پوستی شبیه به آفتاب سوختگی، اختلال اعمال کبد، زردی، اختلالات انعقادی (طولانی شدن زمان پروترومبین P.T - P.T.T) سیتی سمی، مننژیت لنفوسیتوز مشخص میشود. عده ای عقیده دارند که این بیماری بازن اتوزومال مغلوب منتقل میشود. و از نظر پاتولوژی ارتشاح لنفوسیتها و هیستوسیتها در کبد، غدد لنفاوی، ریه، تیموس و طحال همراه با پراکندگی اریتروسیتها و هیستوسیتهای فاگوسیتیک وجود دارد (۲۳-۱۸).

5- Medullary Reticulosis Malignant Histiocytosis

در اینجا هیستوسیتوسیتها ای بدخیم و آتی پیک وجود دارند و بیماری در بزرگسالان به ظهور میرسد؛ سر مرض حاد با عظم کبد و طحال همراه با لنفادنوپاتی تب و پان سیتهوپنی است. بیماری فامیلیال نبوده و عمر متوسط مبتلایان ۶ ماه است (۱۸-۲۳-۲۰).

6- Non Malignant Proliferation of histiocytes Sinus Histiocytosis with massive Lymphadenopathy

آدنوپاتی دردناک، دو طرفه بدون هپاتواسپلنومگالی همراه با هیستوسیتوسیتها ای که خاصیت شدید فاگوسیتوز دارند؛ عقیده بر اینست که رل عفونت شاید در بروز بیماری مهم باشد (۲۳-۲۵-۱۸).

7- Femial Reticuloendotheliosis with Eosinophilia.

که توسط Omenn شرح داده شده با همی پیشرونده لکوسیتوز ائوزینوفیلی، لنف آدنوپاتی ژنرالیزه، هپاتواسپلنومگالی و بثورات شبیه به اگزما مشخص میگردد. از نظر ژنتیک اتوزومال مغلوب و احتمالاً با کمبود ایمونولوژیک اولیه همراه است.

8- Runt Disease

در اثر انتقال لنفوسیتها خارجی از مادر به جنین ایجاد میشود و علائمش تأخیر رشد، هپاتواسپلنومگالی و آتروفی نسوج لنفوئید، اسهال و درماتیت بوده و بالاخره به مرگ می انجامد (۸).

پروپتوز Proptosis دو طرفه است ولی همیشه قرینه نیست و علائم چشمی بیشتر بصورت پروپتوزیس است و اگزوفتالمی در بیمارانی که لزیون احشائی و استخوانی را با هم دارند شایع تر است. علائم اگزوفتالمی يك طرفه یا دو طرفه است؛ گاهی چشمها با فاصله نسبتاً طولانی علائم اگزوفتالمی را نشان میدهند. میزان شیوع اگزوفتالمی را (۳۳)٪ ذکر کرده اند.

اگزوفتالمی در اثر ارتشاح و تکثیر هیستوسیتها - که بیشتر در سقف و دیواره های طرفی کاسه چشم است باعث کم شدن حجم کاسه چشم و جلوراندن کره چشم میشود. ایجاد میشود و گاه ضایعات Osteolytic کاسه چشم که در رادیوگرافی بصورت نامنظم با اطراف اسکلروزه دیده میشود و گاه ضایعات استخوانی بدون تظاهرات اگزوفتالمی است.

تظاهرات اگزوفتالمی در سایر انواع هیستوسیتوز X کمتر است مثلاً در اگزوفتالمی گرانولوما و لئورسیو شایع نبوده و در فرمهای حاد مرض دیده نمیشود. تغییرات بدخیمی نیز ذکر نشده است (۲۰-۱۰). اوتیت میانی با خروج ترشحات چربی (Wax) از عوارض شایع بیماری است (۲۰).

علاوه بر آنفیلتراسیون ریوی در مراحل بعدی فیبروز، انسداد آلوئولو کاپیلر، کورپولومونار آمفیزم و نارسائی قلب دیده میشود (۱۰-۹).

درگیری نسج مغز شایع نیست ولی گاهی علائم بصورت مننژیوم و استئیت ذکر شده است. ضایعات استخوانی در مجامه بصورت (Geographic Pattern) نقشه جغرافیائی دیده میشود. تظاهرات جلدی هند شولر کریستیان بصورت گزانتومای منتشر همراه با لزیونهای احشائی و استخوانی که بصورت ضایعات قهوه ای مایل به زرد در صورت، - بویژه اطراف چشم، دهان، تنه، پرینه، زبانه و در دهان - تظاهر مینماید شایع است (۲۰-۹).

گاهی لزیونهای فیبروتیک حاوی چربی در زیر زبان، حلق و حنجره دیده میشود که بنام Lipid Proteinosis نامیده میشود و بالاخره پلاکهای زرد یا قهوه ای رنگی همراه با ندولهای پولهای پوستی نیز گزارش شده است. سیر و پیشرفت بیماری بصورت حاد، تحت حاد و مزمن ذکر شده که فرم حاد آن بالترسیو اشتباه میشود. فرمهای تحت حاد ممکن است به فرمهای مزمن تبدیل شود و Remission خود بخود گزارش شده است. فیروزه شدن ضایعات در مراحل بعدی باعث توقف سیر بیماری و بهبود میشود.

3- Eosinophili Granuloma

خوش خیم ترین فرم مرض بوده و ضایعات تنها در استخوان بصورت منفرد یا متعدد است. ضایعات لی تیک بیشتر در استخوان مجامه، فک تحتانی، تنه استخوانهای بلند، مهره، دنده و لگن به ظهور میرسد. لزیونهای استخوانی در شیرخواران در سال اول عمر و بیشتر در استخوانهای بلند تنه استخوان ران و بازو و در بیماران متجاوز از ۲۰ سال غالباً در استخوانهای پهن گزارش شده است (۲-۱۸-۲۰-۲۱). علائم سیستمیک وجود

هیپتواسپلنومگالی تب دائمی و نامشخص، کاهش وزن، آنمی، هیپراسپلینسم و پروپتوز است (زیاد شایع نیست) که تابلوی مرض را تکمیل میکند. در رادیوگرافی استخوانها علائم خوردگی استخوان (Defect) بصورت تصاویری به اشکال مختلف و حدود نامنظم در استخوانهای مجامه، اندامها، مهره دنده و لگن دیده میشود.

در رادیوگرافی ریه: آنفیلتراسیون پراکنده،

بویژه در ناف ریه شبیه به ارتشاح سلارزنی بظهور میرسد؛ بیماری سیر حاد و پیشرونده دارد و میتالیان با تابلوی عفونت، خونریزی و درگیری نسج مغزی فوت میکنند (۲۳-۹-۱۸-۱۷).

۲- فرم خیلی حاد و بدخیم: این فرم که سیری

حاد و کشنده دارد در نخستین سال زندگی دیده میشود و بسرعت به مرگ میانجامد. تابلویی که بیشتر شایع است بصورت عفونت حاد، تحریک پذیری، اسهال، بثورات جلدی، اوتیت چرکی، برنشیت و برنکو پنومونی ظاهر میشود و علائم مشخصه آن عبارتند از: بزرگی کبد و طحال و آدنوپاتی منتشر، نارسائی مغز استخوان، تب و آنفیلتراسیون شدید ریوی که بالاخره مرگ در اثر ضعف و آنمی شدید و عفونت اتفاق میافتد.

در رادیوگرافی ریه، تابلوی گرانولر در پارانشیم ریه همراه با آنفیلتراسیون از نوع ارزنی میلیر Millary دیده میشود. لزیونهای پوستی بصورت بثورات جلدی یا پاپولر منتشر و زیکولر، درماتیت سبورئیک، پتشی و پوسته پوسته شدن پوست بخصوص در ناحیه پیشانی و تنه دیده میشود؛ در ناحیه چینها ضایعات همراه با از بین رفتن و کندن شدن پوست و بثورات خارش دار در اطراف واژن و مقعد دیده میشود (۲۰-۳-۲-۱۷). دردهان ضایعات تیپ برفکی، هیپرتروفی لثه و واکنشهای التهابی و نکروز دیده میشود و وجود ضایعات آرواره باعث درد و تورم و افتادن دندانها میشود (۲).

2- Hand - Schuller Christian Syndrome (Cranial Xanthomatosis)

گروه دیگری از هیستوسیتوز X بشمار میرود که سیری مزمن داشته و در گروه سنی بزرگتر ۳-۲ ساله شیوع بیشتری دارد. هر چند در سنین بالاتر و بزرگسالان و به ندرت در افراد مسن نیز گزارش شده است (۱۵-۱۷). علائم بیماری بصورت تریاد مشخص: اگزوفتالمی، دیابت، مزه و لزیونهای استخوانی مشخص میشود؛ البته همواره این سه علامت کلاسیک وجود ندارد. ارتشاح هیستوسیتی را به ناحیه هیپوفیز هیپوتالاموس مسئول ایجاد دیابت بی مزه دانسته اند که در کاسه چشم باعث اگزوفتالمی میگردد. ولی معمولاً دیابت بی مزه و اگزوفتالمی و خوردگی استخوان مجامه جزء تظاهرات انتهائی بیماری است (۲۰). باز نمود اولیه بسیار متفاوت و متغیر است و همیشه تریاد بیماری وجود ندارد در حالیکه ضایعات وسیع در ریه، استخوانهای پهن، پوست، کبد، طحال، تیموس، کلیه، دیواره عروق بزرگ مغز و چربی اطراف کلیه دیده میشود (۹-۱۰). اگزوفتالمی بصورت

نداشته و یا خیلی کم است. درگیری احشائی موجود نیست (۹-۲۰).

سابق براین بیشتر ضایعات استخوانی ائوزینوفیلیک گرانولومار در تنه استخوانهای بلند شیرخواران گزارش کرده بودند؛ ولی اخیراً موردی که ضایعات در اپی فیزر استخوان درشتنی بوده گزارش شده است. بیمار گزارش شده، پسری است که بعلت درد و محدودیت حرکت پای راست پس از ضربه و متعاقب افتادن از دوچرخه مراجعه میکند و در رادیوگرافی ضایعه لی تیک مشخص در وسط اپی فیز تی بیا دیده میشود (۲۱). سابق براین معتقد بودند که ضایعات ائوزینوفیلیک گرانولوما فقط در یک مهره دیده میشود و دیسک مجاور معمولاً سالم و در مهره‌های گردنی شیوع کمتری دارد و اخیراً مواردی گزارش کرده اند که ضایعات لی تیک در پدیکول مهره‌های گردنی بوده است. دیسک بین مهره‌ای پهن شده است و تراکم یکنواخت جسم مهره که کلابه گردیده در رادیوگرافی دیده میشود (۱۹).

بیماری در مردان شایعتر و در ققازیهها بیش از سیاهان دیده شده و ماکزیمم شیوع مرض در سنین ۵ تا ۱۰ سالگی است (۲۱)؛ که بیشتر در کودکان و نوجوانان و افراد بالغ و بندرت در سنین بالاتر دیده میشود. علائم بصورت بی قراری، تورم و قرمزی موضعی و درد استخوانی در اندامها است و ضایعات استخوانی جمجمه معمولاً بصورت تورم بدون درد ظاهر میشود و علائم مش ۱ تا ۲ سال پس از شروع تظاهر مینماید. گاهی تب خفیف و Proptosis یک طرفه یا دوطرفه که شایع نیست دیده میشود. شکستگیهای پاتولوژیک گاه اولین علامت مرض است و به ندرت پاراپلژی در شکستگیهای مهره دیده شده است و گاه ضایعات، سالها بدون تغییر باقی مانده و سرانجام فیبروزه میشود؛ ارتشاحات ریوی ذکر شده که آنرا شبیه به سندرم لوفلر دانسته اند و حتی گاهی بدون ضایعات استخوانی است (۲۰).

ائوزینوفیلیک گرانولومای نسوج نرم بویژه در روده، معده، تاندونها، پوست و غدد لنفاوی ذکر شده است (۲۱). گزارشهای مربوط به انفیلتراسیون ائوزینوفیلیک گرانولومای لوله گوارش بویژه موجود است که به دو فرم محدود و منتشر میباشد. نوع منتشر آن در کودکان و انواع محدود و یا منتشر بیماری در بالغین گزارش شده است. این ارتشاحات در هر نقطه‌ای از دستگاه گوارش امکان بروز دارد؛ ولی اخیراً مواردی از بیماری را گزارش کرده اند که برای اولین بار انفیلتراسیون ائوزینوفیلیک در آپاندیس بوده و علائم بصورت: آپاندیسیت حاد، کم خونی، بی اشتهائی و درد شکم ظاهر شده و پس از آپاندکتومی، تشخیص ارتشاحات ائوزینوفیلیک گرانولومای آپاندیس همراه با هیپرپلازی لنفوئید تأیید شده است.

گاهی بیماری به فرم Linitis Plastica و ناراحتی گوارشی و کم خونی تظاهر میکند ولی تاکنون تغییرات بدخیمی گزارش نشده است. در بعضی موارد تظاهرات بیماری بصورت پولیپ می باشد که ممکن است باعث انسداد و خونریزی

Intussusception گردد.

۴- فرمهای آتی بیک:

فرمهای آتی بیک سیری فوق العاده پیشرونده و سریع دارد که علائم فقط در یکی از اعضاء بدن مانند: ریه، غدد لنفاوی و یا کبد دیده میشود. ضایعات استخوانی فامیلیال وجود نداشته و یا بزرگ و قابل توجه نیست و برای تشخیص این نوع، حتماً مطالعه هیستوپاتولوژی لازم است. درگیری ریوی گاهی بدون هیچگونه علائم دیگری دیده میشود. در این فرم که در مردان جوان شایع تر است، علائم خفیف ریوی از قبیل سرفه، تنگ نفس و درد قفسه صدری دیده میشود. و مبتلایان اغلب بدحال هستند و گاه تنها علائم همراه شونده با آن دیابت بی مزه است. درگیری ریوی یا خود به خود و یا پس از درمان بهبود یافته و همواره سیری پیشرونده دارد و تنها راه تشخیص، بیوپسی است. مرگ که تا بلوی آخر بیماری است، هیچگاه علت مستقیم مرگ نبوده است. علائم رادیولوژیک بصورت ارتشاح بینابینی منتشر دوطرفه و ازرنی است. پنوموتراکس خودبخود در ۲۰٪ موارد، پلورزی، آدنوپاتی نافریه، فیبروز ریه، تشکیلات بولی و کورپولومونار گزارش شده است (۴-۲۳).

تغییرات ریوی در اثر ارتشاحات هیستوسیت بوده و در فرم منتشر یکی از تظاهرات بیماری بشمار میرود و در بیماران معمولاً کمتر از ۵ سال دیده شده که خودبخود بهبود می یابد (۴). لزومهای ائوزینوفیلیک گرانولومای نسوج نرم با ناراحتی دستگاه گوارش، خونریزی، انسداد روده دیده شده است. عفوتهای مزمن عود کننده با ضایعات تخریبی گوش و کلسنتاتوم نیز شایع است؛ بویژه در کودکان مبتلا به اوتیت مزمن عود کننده بخصوص چنانچه با ماستوئیدیت و تب همراه باشد باید به فکر این بیماری بود.

گاه پورپورا و بشورات جلدی که بیماری بدخیمی مانند لوسمی را مطرح میکند و یا بصورت زردی و علائم نارسائی کبدی تظاهر میکند که هپاتیت و بیماریهای کبدی مطرح میشود.

علائم آزمایشگاهی:

بطور کلی تست ایمو نولوژیک یا سرولوژیک خاصی برای تشخیص قطعی این بیماری وجود ندارد و علائم آزمایشگاهی هیچکدام اختصاصی و پاتوگنومونیک مرض نیستند ولی آزمایشهای زیر میتوانند به تشخیص کمک بکنند:

۱- امتحان خون محیطی: آنمی شدید و پیشرونده از نوع نرموکریمیک و نرموسیتیک بوده و فرمول شمارش لکوپنی، تالکوسیتوز و لنفوسیتوز نسبی را نشان میدهد. ترنوموسیتوزی که گاه با خونریزی همراه است و گاهی با وجود خونریزی تعداد پلاکتها در حد طبیعی است.

پان سیتهونی و همولیز همراه با افزایش تعداد رتیکولوسیتها و پیدایش سلولهای قرمز هسته دار در خون محیطی نیز ذکر گردیده است.

۲- تستهای کبندی: معمولاً جز بالارفتن بیلی روبین که در اثر همولیز است علامت دیگری دیده نمیشود،

مگر در صورتی که نارسائی شدید سلولهای کبدی و فیبروز وسیع ایجاد شده باشد.

میزان پروتئین ولی پید سرم در حد طبیعی است .

۳- پونکسیون مغز استخوان : هیپرپلازی مغز استخوان بخصوص هیپرپلازی اریتروئیدها دیده میشود و گاه نیز مغز استخوان کاملاً طبیعی است (مگر در صورت پرولیفراسیون وسیع هیستوسیتها در مغز استخوان) (۹ - ۲۱) .

۴- رادیوگرافی : استخوانها ، ریه و وجود ضایعات لی تیک استخوان، تشخیص را تأیید میکند . ضایعات لی تیک در هر استخوانی ممکن است دیده شود . در استخوانهای جمجمه کاملاً مشخص با حدود واضح است که در یک یا هر دو سطح وجود داشته گاهی قسمت نسبتاً بزرگی از استخوان جمجمه از بین میرود ، بطوریکه موجب نقص و خوردگی استخوان میشود و نسج مغز بدست میخورد . و گاهی ضایعات لی تیک آنقدر شدید و فراوان است که استخوان جمجمه شبیه به پنیر سوئیس (Swiss-Chess) میشود . ضایعات استخوان گاه بصورت Rarefaction و کیست و گاه وجود ضایعه در حفره استخوانی است که باعث گشاد شدن حفره استخوان میشود که کورتکس را تحت فشار قرار داده ، سبب تحریک و تولید استخوان جدید و ضخامت کورتکس میشود .

۵- بیوپسی : بیوپسی از ضایعات استخوان، پوست، کبد ، طحال و ریه برای تشخیص قطعی لازم است . گاهی بیوپسی پوست علائمی جز التهابات مزمن را نمیدهد ؛ از این نظر بیوپسی های متعدد و از نقاط مختلف لازم است .

۶- Orbital Phlebography : این روش که اخیراً برای تشخیص علت اگزوفتالمی بکار میرود از آرتروگرافی بهتر است ؛ چون ضایعات عروقی در این روش کمتر است لذا بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است . در این روش چون ضمن تزریق ماده حاجب در ورید افتالمیک ، نمودار شدن وریدهای افتالمیک در یک زمان صورت میگیرد ، لذا میتوان در تشخیص اگزوفتالمی و لنیونهای سینوس کاورنو از آن استفاده کرد و بخصوص اخیراً در تشخیص اگزوفتالمی بعلت اتوزینوفیلیک ، از این روش استفاده میشود .

۷- اسکن استخوان : روش جدیدی است که با استفاده از TC99 Polyphosphate در تشخیص علت دردهای استخوانی ، تومورهای خوش خیم استخوان از جمله اتوزینوفیلیک ، گرانولوما بکار میرود ، این روش بویژه در تشخیص لنیونهای استخوانهای کوچک مهره و گردن ران بکار میرود (۷) .

عوارض :

امروزه با مصرف داروهای مختلف پیش آگهی مرض بهتر شده و بیماران عمر طولانی تری دارند و از این نظر در طول مدت زندگی ممکن است با عوارض متعددی — که مربوط به خود مرض یا عوارض دارویی است — روبرو شویم . عوارض بیماری عبارتند از :

۱- دیابت بی مزه : جزء علائم اولیه و با عوارض مرض در مراحل آخر بیماری است .

۲- تأخیر رشد : در اثر انفیلتراسیون هیپوتالامیک بویژه در ضایعات قسمت Basilar شایع تر است ،

۳- اسکلیوزوپاراپلژی در اثر کلاپس مهره ها .

۴- عفونت مزمن گوش و درگیری ماستوئید که بالاخره موجب اسکلیوزاستخوانها شده و درمکانیزم شنوایی و کری اختلال از نوع هدایتی بوجود میآورد .

۵- شکستگی های پاتولوژیک استخوانها بویژه استخوانهای بلند که ممکن است جزء تظاهرات اولیه بیماری باشد.

۶- صدمه به اعصاب صورتی (۷) و شنوایی (۸) در اثر اعمال جراحی روی ماستوئید .

۷- اختلال در رویش دندانهای دائمی در اثر رادیوتراپی و افتادن دندانهای شیری و تخریب استخوان فك تحتانی در اثر ضایعه و یا رادیوتراپی دیده میشود .

۸- فیبروز شدن غدد بزاقی که در اثر رادیوتراپی استخوان فك تحتانی ایجاد میشود .

۹- فیبروز مزمن ریه ، آمفیوزم و برنشکنازی در اثر انفیلتراسیون هیستوسیتها .

۱۰- انفیلتراسیون مغز توسط هیستوسیتها که کمتر دیده شده است .

۱۱- عفونت ، بویژه عفونتهای پوست ، ریه و سپتی سمی که شایع بوده و باید با شدت بیشتری درمان شود .

۱۲- پانسیتوپنی در اثر هیپراسپلنیزم و یادپرسیون شدید مغز استخوان که در مراحل آخر بیماری دیده میشود (اینکته علت دپرسیون مغز استخوان دارویی است یا اولیه هنوز مشخص نیست) .

۱۳- نارسائی و اختلال کار سایر اعضا مانند : طحال ، کلیه و کبد در اثر انفیلتراسیون شدید هیستوسیتها که سرانجام منجر به فیبروز نسج میشود ، بخصوص فیبروز نسج کبد که منجر به سیروز و علائم نارسائی حاد کبدی و خونریزی از واریس مری و معده میشود . و حتی مواردی ذکر شده که در اثر خونریزی شدید به عمل شانت پورتوکاور مبادرت کرده اند . علت سیروز هنوز مشخص نیست که آیا در اثر انفیلتراسیون هیستوسیتها و نکروز و فیبروز ناشی از آن است و یا در اثر مصرف داروهای هپاتوتوکسیک از جمله متوترکسات است . لکن استعداد ابتلاء به آنتی ژن استرالیا و احتمالاً هپاتیت و سیروز در بیمارانی که داروهای ضد لوسمیک مصرف میکنند گزارش شده است ولی قدر مسلم اینکته هنوز آمارها آنقدر کافی نیست که بتوان از آنها استفاده کرد (۸ - ۲۳) .

تغییرات بدخیمی ذکر نشده است ، هر چند که ۲۰ سال بعد يك مورد هپاتوم کبد در نزد بیمار مبتلا به سیروز متعاقب هیستوسیتوز X ذکر شده ولی هنوز ارتباط هیستوسیتوز و هپاتوم مشخص نیست (۸) .

پیش آگهی

درمان :

پیش از کشف داروهای آنتی تومورال ، درمانهای متعدد و گوناگونی در این بیماریها پیشنهاد شده که نتایج مختلفی داشته است ولی در اینجا آخرین پروتکل درمانی از The Journal of Pediatrics ذکر میشود :

۱- تجویز Vinblastin به تنهایی .

۲- تجویز Vinblastin و کورتن .

۳- تجویز Mercaptopurine 6۰ و کورتن .
با بررسی آماری نشان داده شده که اثرات هر سه نوع درمان تقریباً مشابه است و هیچکدام بر دیگری ارجحیت ندارند.

۱- Vinblastin را با دوز اولیه 15 mgr/kg شروع کرده تدریجاً مقدار آنرا هر هفته به میزان 5 mgr/kg ۰/۰۵ بالا میبرند تا لکوپنی به کمتر از ۳۰۰۰ برسد .

۲- **پروندیمزون** : ابتدا با دوز 2 mgr/kg شروع کرده و تا چهار هفته ادامه میدهند و سپس به 1 mgr/kg بمدت چهار هفته کاهش یافته و بالاخره در عرض دو هفته دارو را به تدریج کم کرده تا دارو بکلی قطع شود.

۳- **۶ مرکاپتو-پورین** : با دوز خوراکی 2/5 mgr/kg تا ۱۲ هفته تجویز میشود .

سایر درمانها مانند رادیوتراپی ، تجویز پیمترسین به منظور کنترل دیابت بی مزه و درمانهای نگهدارنده مثل تزریق خون ، تجویز پلاکت در صورت لزوم ضرورت دارد؛ آنتی بیوتیک در صورت وجود عفونت تجویز میشود .
اسپلنکتومی؛ هر چند عدهای آنرا به علت ابتلاء به عفونت خطرناک دانسته اند و پانسیتوپنی را معلول هیپرتانسیون پورت دانسته اند .

چنانچه درمانهای فوق تا ۱۲ هفته ادامه یابد یکی از دست-آوردهای زیر حاصل میشود : یا Remission کامل است که در این صورت درمان قطع و بیمار تحت نظر گرفته میشود . یا بهبودی نسبتاً خوب بدست آمده و در این حالت بیش از ۵۰٪ ضایعات از بین رفته ولی هنوز برخی از آنها به حال خود باقی میماند. در اینجا درمان ادامه داده میشود ، به این ترتیب که هر دو هفته Vinblastin و ریدی تزریق میشود . یا چنانچه 6 MP مصرف میشده هر دو هفته یکبار تکرار میشود .

۴- بهبود نسبی یا عدم بهبود ، که در این صورت یا به درمان جواب نداده و یا بیش از نیمی از ضایعات بحال خود باقی است که در این حال بایستی نحوه درمان دگرگون شود .

بطور کلی پیش آگهی بیماری پس از کشف داروهای آنتی-تومورال تغییر زیادی کرده است و امروز بهمدد شیمیوتراپی های جدید ، آینده بیمار حتی در فرمهای بدخیم مرض چندان بد و ناامید کننده نیست .

پیش آگهی بیماری در فرمهای مزمن و خوش خیم خوبست و در ائوزینوفیلیک گرانولوما عالی است و بیماری پس از چندی خود به خود رو به بهبود رفته و به درمان خاصی نیاز نیست و چون تبدیل این فرم به فرم منتشر نادرست لذا پیش آگهی مرض از هر نظر خوبست .

شاخصههاییکه در پیش آگهی فرم منتشر دخالت دارند به قرار زیر است : سن بیمار ، شمارش گویچه های سفید ، میزان سلولهای مغز استخوان (سلولاریته) و بالاخره اختلالات عمل اعضاء .

اختلال عمل سه عضو زیر در پیش آگهی اهمیت بیشتری دارد ، البته اختلال عمل سایر ارگانها نیز دیده میشود ولی اهمیت حیاتی ندارند . علائم مشخص اختلالات عمل اعضاء کبد ، ریه و سیستم خون بقرار زیر است :

اختلال عمل کبد : با علائم زیر مشخص میشود :
هیپوپروتئینمی کمتر از ۵/۵ گرم درصد و آلومین کمتر از ۲/۵ گرم درصد ، آسیت ، دم ، هیپر بیلیروبینمی (بیش از ۱/۵ میلی-گرم درصد بدون همولیز) .

اختلال عمل ریه ، با تاکی پنه ، تنگی نفس ، سیانوز سرفه ، پنوموتراکس و پلوروزی مشخص میشود .

اختلال عمل سیستم خونی : با آنمی (هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم درصد و در صورتیکه کمبود آهن و عفونت در کار نباشد) لکوپنی (کمتر از ۴۰۰۰) و نوتروپنی (کمتر از ۱۵۰۰ در میلی متر مکعب) و ترمبوسیتوپنی (کمتر از ۱۰۰۰۰) مشخص میشود . سایر اختلالات عمل اعضاء عبارتند از : اختلالات لته (افتادن دندانها) اختلالات هیپوتالاموس (دیابت بی مزه) اسکلت (شکستگیهای پاتولوژیک) لکن اینها زندگی بیمار را به خطر نمی اندازند .

بطور کلی پیش آگهی بستگی به سن بیمار و اعضاء مبتلا و اختلال عمل آنها دارد و از همه مهمتر پاسخ بیمار به درمان است . چون ممکن است بیماری با سن کم و درگیری متعدد اعضاء به درمان خوب جواب دهد و برعکس بیمار با سن بالاتر و درگیری یکی دو عضو پاسخ به درمان کم و پیش آگهی وخیم باشد (۱۶) .

SUMMARY

A case report of histiocytosis X in a 2 years old infant, primarily admitted for jaundice is discussed.

Major clinical manifestations included: Jaundice, bilateral otitis media, pallor and loss of weight.

Clinical examination revealed hepatosplenomegaly, lymphadenopathies and severe anemia.

Seborrheic eruptions and petechias appeared over the scalp and other parts of body surface a few days after

admission.

Blod tests have not led to final diagnosis.

Bone marrow examination followed by liver and skin biopsies disclosed histiocytosis X.

Therapeutic regimen consisting of corticosteroid and vinblastine brought a remarkable clinical remission for the patient.

"REFERENCES"

- 1— Aterman K. & Kruse V.W. & Ross J.B. Scabies Masquerading As letterersiwe, Disease can med. Assoc. J. 115 (5) 443-4 Sept. 76.
- 2— Barton Douglas H. Histiocytosis X. Report of case J. dent Child 43 (2): 112-3 Mar-Apr. 76.
- 3— Caffey. John. Pediatric X-Ray diagnosis sixth edition. 1972. Year Book. Medical Publisher Incorporated.
- 4— Carlson Richard A. & Hattery Robert. R. O' conely Edward. J. Fontana Robert's Pulmonary involvement by histiocytosis X in the pediatric age group. Mayo clin prec 51 (9): 542-7 Sept. 76.
- 5— Forfar John. O & Arneh Gavin. C. Text Book of pediatrics 1973. Churchill Livington Edinburgh & London.
- 6— Gellis and Kagan. Current pediatrics therapy 1976. W.B. Saunders Company. Philadelphia London. Toronto.
- 7— Gilday David L. & Ash Jvditil. M. Benign Bone Tumors. Semin Nuch. Med. 6 (1). 33-46 Jan. 76.
- 8— Grosfeld Jay. L' & Fitzgerald Joseph F' & Wagner. Virginia M. & Neuton. William A, & Baehner Robert ' L. Portal Hypertension in infant and children with histiocytosis. An J. Surg. 131 (1): 108-13 Jan. 76.
- 9— Harrison 'S Principle of Internal Medicine ' Seventh Edition 1974 ' Me. Gron. Hill Kogakusha L.T.D.
- 10— Harley Robinson D. M.M., Pediatric Ophthalmology 1975. WB. Saunders Company Philadelphia. London Toronto.
- 11— Hakozaiki Hando & Takahashi Kioshi & Kojima. Mizu. Ultrastructural and histochemical study on bone lesion of hand-Schuller-Christian Disease. Acta, Pathol Jpn 29 (1): 73-95 Jan. 76.
- 12— Jona, Judaz & Belin, Robert P. Burke Joseph, A-Eosinophilic Infiltration of the gasterointestinal tract in children. Am J. Dis, Child 130 (10): 1136-9 Oct. 76.
- 13— Kanter Herbert M & Lim. L. Min & Goepp Roberta & Olson Roye Mandibular Histiocytosis X and acute-Lymphoblastic Leukemia. Oral, Surg. 42 (2): 221-30 Aug. 76.
- 14— Kissane John M. Pathology of infancy and childhood 1975 second edition, The C.V. Mosby Company.
- 15— Krupp Marcus A. Chatton. Milton J. Current Medical diagnosis and treatment 1974 lange Medical Publication Canada.
- 16— Lahey M. Eugene Histiocytosis X. Comparison of three treatment regimens. J. Pediatr. 87 (2) 179-183 Aug. 75.
- 17— Nelson Vaughan McKay, Text Book of pediatrics tenth edition 1975 W.B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto.
- 18— Perry Michael C. & Harrison Edgard G. & Burgert Omer & Gilchrist Gerald S. Familial Erythrophagocytic Lymphohistiocytosis. Report of two cases and clinico pathologic review. Cancer 38 (1): 209-18 July 76.
- 19— Poulsen J. O & Thamson. P. An Unusual of Histiocytosis X in the spine. Acta, Orthop Scand. 47 (1): 59-62 Feb. 76.
- 20— Smith Card. H. Blood Disease of infancy and childhood 1972 third edition C.V. Mosby Company London.
- 21— Sodeman & Sodeman, Pathology Physiology, Mechanism of Disease 1974.
- 22— Stern Mark, B & Cassidy Robert & Mirra Joseph Eosinophilic Granuloma of the proximal tibia epiphysis. Clin. Orthop (118): 153-6 July, Aug. 76.
- 23— Satow Watarn W & Vietti Teresa. J. Fernbach Donald J. Clinical Pediatric oncology 1973 The Cymosby Company.
- 24— Takenaka, Toorn & Okuda Mindrn & Usami, Atusi & Kawabori Shinichi & Ogami yoshiharu & Kubo Kumiomu Uda Hirotsugu. Histological and immunological studies on eusinophilic-granuloma of soft tissue so-called kumura's Disease clin. allergy 6 (1): 27-39, Jan. 76. & Kawabori Shinichi & Ogami yoshiharu & Uda Hirotsugu. Histological and immunological studies on eusinophilic-granuloma of soft tissue so. called kumura's Disease clin. allergy 6 (1): 27-39, Jan 76.
- 25— Widespred bone involvement in sinus histiocytosis. Arch. pathol lab, Med. 100 (11): 66-8 Nov. 76.