مجلهٔ دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
سال دوازدهم ، شماره‌های ۱ و ۲، صفحه ۴۳

لنفادنوپاتی آنژیوایمونوبلاستیک (AIL) و گزارش دو مورد آن

دکتر محمد شهیدی دادرس*، دکتر پرویز طوسی*

خلاصه

بیمارانی که در بخش پوست بیمارستانهای لقمان حکیم و شهید مدرس مورد بررسی قرار گرفته‌اند دارای علائم بالینی تب ، کاهش وزن ، لنفادنوپاتی سراسری و بزرگی کبد و طحال (هپاتواسپلنومگالی) به همراه علائم پوستی بوده‌اند ؛ یافته های آزمایشگاهی بیمار اول شامل کمخونی (آنمی) ، ائوزینوفیلی سرعت رسوب گویچه های سرخ (سدیمانتاسیون) بالا ، کاهش آلبومین خون (هیپوآلبومینمی) افزایش گاماگلوبولین خون (هیپرگاماگلبولینمی) ، IgG بالا و C_4 پایین‌تر از حد طبیعی بود . نتیجه بافت ـ شناختی در نمونه برداری از غدد لنفاوی با شاخصهای تشخیصی بیماری AIL و نوع تخلیه لنفوسیتی بیماری هوجکین مطابقت داشت . بیمار دوم مبتلا به کمخونی لکوپنی ، ترومبوسیتوپنی ، ائوزینوفیلی بود و یافته های آزمایشگاهی ، سرعت رسوب گویچه‌های سرخ و LDH را بالا نشان داد . نمونه برداریهایی که از غدد لنفاوی کبد و مغز استخوان انجام شد با شاخصهای تشخیصی بیماری AIL مطابقت داشت .

بیمار اول در حدود یک سال بعد از تشخیص به علت تبدیل بیماری AIL به بیماری هوجکین فوت کرد . و بیمار دوم ، به دلیل ترک بیمارستان از سیر دقیق بیماری وی بی‌اطلاع هستیم .

* بخش پوست مرکز پزشکی ، آموزشی و درمانی لقمان حکیم (دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی) .

مقدمه

در سال ۱۹۷۰ تیندل Tindle و لوک Lukes یک بیماری جدید را تحت عنوان ایمونوبلاستیک لنفادنوپاتی (immunoblastic lymphadenopathy) تعریف کردند . فریزرا و همکاران Frissera et al نیز بیماری مشابهی را تحت عنوان لنفادنوپاتی آنژیوایمونوبلاستیک (angioimmunoblastic lymphadenopathy) یا AIL گزارش کردند . بزودی مشخص شد که هر دو گروه پژوهشگر بیماری واحدی را کشف کرده اند . این بیماری شایع نیست و علائم اختصاصی ندارد . برای رسیدن به تشخیص صحیح وجود تظاهرات مختلف بیماری ضروری است (۱) . علائمی که ما را به طرف تشخیص بیماری مذکور هدایت می‌کند مشتمل است بر :

۱. آدنوپاتی سراسری ؛
۲. علائم عمومی : تب ، بی‌حالی و کاهش وزن ؛
۳. بزرگی کبد و طحال (هپاتواسپلنومگالی) ؛
۴. علائم غیر شایع از قبیل التهاب مفاصل (آرتریت) ، درد مفاصل (آرترالژی) و غیره .

روش بررسی

طی پنج سال گذشته در بخش پوست بیمارستانهای لقمان حکیم و شهید مدرس دو بیمار که تظاهرات بالینی و آسیب شناختی مشابهی با شاخصهای تشخیصی فوق داشتند ، مورد بررسی قرار گرفتند . بیماران مذکور بین ۵۰۰۰۰ بیمار پوستی که طی مدت ۵ سال در بخشهای فوق الذکر معاینه شده بودند ، شناسایی شدند . این امر نشاندهنده شیوع ۴ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ بیمار و نادر بودن بیماری AIL می‌باشد .

بیمار اول به نام م . م . ع ، مؤنث ، ۱۵ ساله ، محصل با تب و لرز و ریزش موی منتشر و ضایعات سرخ پوسته‌دار (erythematous squamous) اگزمایی در سراسر بدن به بیمارستان مراجعه کرد . در معاینه ، نبض بیمار ۹۰ در دقیقه ، فشار خون $\frac{۱۰۰}{۷۰}$ میلیمتر جیوه و وزن او ۳۲ کیلوگرم بود ؛ لرز و تب متناوب تا ۳۹ درجه سانتیگراد داشت . طاسی (آلوپسی) منتشر ، تاخیر در بروز صفات ثانویه جنسی ، تصلب پوست (اسکلرودرماتو) در اندامهای انتهایی بدن او دیده می‌شد . زبان بیمار ترک‌دار (fissured tongue) بود . لنفادم دو طرفه هر دو پا و همچنین یک زخم در ناحیهٔ جلوی ساق پای راست با قطر ۲ سانتیمتر و ناهنجاریهای ناخن به صورت ضخیم شدن و تغییر رنگ ، و انقباضهای عضلانی (contracture) دستها در او مشهود بود . همچنین روی بعضی اندامها تاولهای پاپولی (papulo vesicular) دیده می‌شد . در آزمایشهایی که از بیمار به عمل آمد میزان هموگلوبین ۹ گرم درصد ، گویچه‌های سفید ۵۰۰۰ تا ۸۰۰۰ بانوتروفیل ۵۰ درصد ، ائوزینوفیل ۱۵ درصد و ۹ درصد لنفوسیت ۴۰ درصد و سرعت رسوب گویچه های سرخ (سدیمانتاسیون) ۳۰ تا ۵۰ میلیمتر در ساعت اول گزارش شد . نتایج آزمونهای کبدی ، PT , PTT و آزمونهای تیروئید شامل T_3 و T_4 و FTI طبیعی بودند . آزمایش مدفوع از نظر وجود انگل و تخم انگل هر سه نوبت منفی بود ؛ و آزمایش کامل ادرار در چند نوبت طبیعی گزارش شد . آزمونهای رایت ـ ویدال و ANA,LE Cell و RF در چند نوبت نتایج منفی داشتند . نمونه برداری از ضایعات از نظر باسیل مقاوم به اسید (acid fast) منفی گزارش شد . نمونه‌برداری از راست‌روده از نظر ارتشاح (انفیلتراسیون) آمیلوئید منفی بود . PPB نیز منفی بود . کشت مغز استخوان و آدنوپاتی‌ها از نظر قارچهای عمقی و از نظر جسم لیشمن منفی بود . در الکتروفورز پروتئین‌های سرم ، کاهش آلبومین خون (هیپوآلبومینمی) ، افزایش گاماگلوبولین خون (هیپرگاما ـ گلوبولینمی) و ایمونوالکتروفورز IgG افزایش نشان می‌داد . IgA و IgM مقادیر حداکثر طبیعی را داشتند . مکملهای سرم C_3 طبیعی بود و C_4 کاهش نشان می‌داد . آزمون کارکرد T-Cell طبیعی و آزمون سرم شناختی (سرولوژیک) ایمونوفلوئورسانس برای توکسوپلاسموز طبیعی بود . نتیجه VDRL منفی و میزان قند ناشتا ، اوره ، الکترولیت‌ها و کره‌آتینین سرم طبیعی گزارش شد . پرتونگاری از استخوانهای کف دست تحلیل استخوانهای انگشتان و خیز بافتهای اطراف این استخوانها را نشان می‌داد . در سال اول شروع بیماری ، دو بار از ضایعات پوستی بیمار نمونه‌برداری به عمل آمد که نتیجه آن التهاب پوست (درماتیت) غیر اختصاصی بود . نتیجه نمونه‌برداری از غدد لنفاوی زیربغل و کشالهٔ ران ، گردن و داخل شکم تکثیر سلولی (پرولیفراسیون) واکنشی گزارش شد . نتایج نمونه‌برداری از کبد ـ portal) fibrosis) و نمونه‌برداری از سینوویوم مفاصل سینوویت غیراختصاصی گزارش شد .

درمان با تشخیص احتمالی AIL یا بیماری کلاژن با ۴۰ میلیگرم پردنیزولون شروع گردید. بعد از یک ماه تب بیمار قطع شد و رشد نسبی موهای سر و کوچک شدن غدد لنفاوی، بهبود اشتها و افزایش وزن بیمار با این درمان حاصل شد. مقدار تجویز استروئید به تدریج کاهش داده شد و بیمار با دوز نگهدارنده روزانه ۱۰ میلیگرم وضع خوبی داشت ولی بعد از ۱۰ ماه از شروع درمان وضع عمومی بیمار بدتر شد. تب عود کرد و همچنین آدنوپاتی‌ها مجددا" بزرگ و دردناک شدند. بیمار در عرض یک ماه ۱۰ کیلوگرم کاهش وزن پیدا کرد چنانکه در مدت عود بیماری دوز استروئید تا ۶۰ میلیگرم آزا ایهیوپرین (ایموران) تا ۷۵ میلیگرم در روز افزایش یافت. احتمال پیشرفت بیماری به یک عارضه بدخیم موجب نمونه برداری مجدد از آدنوپاتی‌های مغبنی (انگوینال) شد و گزارش آسیب شناختی نوع تخلیه لنفوسیتی (lymphocytic depletion) بیماری هوجکین بود و در قسمتهایی از لام میکروسکوپی تغییراتی مطابق با بیماری AIL گزارش شد. حال بیمار به تدریج بدتر شد و مرد.

بیمار دوم م. ن. مذکر، ۶۰ ساله، کشاورز اهل لرستان بود. علت مراجعه وی به بیمارستان ضایعات زخمگین و دردناک ساق پا بود. بیمار ۹ ماه قبل از مراجعه به خارش عمومی بدن دچار شده بود؛ به طوری که خارش در پاها شدیدتر بود. بیمار دو ماه قبل از مراجعه به بیمارستان متوجه زخمهای ساق پایش شده بود. در معاینه نبض ۹۰ در دقیقه، دمای بدن ۳۷ درجهٔ سانتیگراد و فشار خون $\frac{۱۱۰}{۶۰}$ میلیمتر جیوه را نشان می‌داد.

بیمار در ظاهر رنگ پریده بود، در معاینهٔ قفسه سینه و ریه‌ها صدای رال و خس‌خس منتشر به گوش می‌رسید. معاینهٔ قلب طبیعی بود و در معاینه شکم کبد و طحال بزرگ (هپاتواسپلنومگالی) و آدنوپاتی‌های متعدد در کشاله ران بدون درد و متحرک، قابل لمس بود. در معاینهٔ پوست روی ساق هر دو پا زخمهایی به ابعاد مختلف مشاهده می‌شد. در پای راست یک زخم وسیع در قسمت قدامی دیده می‌شد لبه‌های زخم برآمده و رنگدانه (پیگمانته) هایی به رنگ بنفش داشت و در وسط زخم، خشک ریشه‌ای سیاهرنگ مشهود بود. زخم دیگری با مرکز سرخ (اریتماتو) همراه با ترشح زرد رنگ و چسبنده به چشم می‌خورد. زخمها و ساق پا دردناک بودند و بخصوص پای راست خیز داشت. در ساق پای چپ زخمی با حاشیه نامنظم رو به بهبود بود.

در آزمایشهایی که از بیمار به عمل آمد، هموگلوبین در دفعات متوالی ۶/۶، ۸/۵، ۸/۷، ۱۰، گویچه‌های سفید ۵/۱، ۴/۶، ۲/۶، و ۱/۹ هزار در میلیمتر مکعب بانوتروفیل ۴۵%، ۲۸% و ۲۴%، لنفوسیت ۶۶%، ۴۸% و ۳۹% و ائوزینوفیل ۱۴%، ۲۱%، و ۲% و سرعت رسوب گویچه‌های سرخ ۱۲۰ و ۱۴۲ میلیمتر در ساعت اول گزارش شد. شمارش پلاکت در یک نوبت طبیعی و در نوبت دیگر ۸۴۰۰۰ در هر میلیمتر مکعب بود. تجزیه کامل ادرار در دو نوبت لکوسیت و باکتری فراوان و کشت ادرار دو نوبت کلبسیلا گزارش شد. آزمایش مدفوع و کشت مدفوع در دو نوبت طبیعی و کشت خون در سه نوبت منفی بود. آزمایشهای اوره و کره آتینین، قند ناشتا اسید اوریک و الکترولیت‌های سرم PTT, PT، اسید فسفاتاز، VDRL و آزمونهای کبدی طبیعی گزارش شدند. LDH بیمار افزایش نشان می‌داد و در پرتونگاری از قفسه سینه سایه‌ای نزدیک به سمت راست قلب (پاراکاردیاک) مشهود بود که فیبروز مزمن گزارش شد. بیمار در مدت بستری دچار تب و لرز شد که پس از آزمایشهای انجام شده، عفونت موجود تحت درمان قرار گرفت. نمونه برداری از زخمهای ساق پا گزارش شد. در نمونه‌برداری از کبد ساختمان بیوپسی طبیعی بود و در فضاهای بابی (portal) فیبروز مشاهده شد. ارتشاح (انفیلتراسیون) پلاسموسیت (plasma cell) ها، ایمونوبلاست‌ها و ائوزینوفیل‌ها در نتیجه AIL گزارش شد. نمونه برداری از مغز استخوان و غدد لنفاوی گردنی نیز AIL را تایید می‌کرد. در مشاوره خون شناسی (هماتولوژی) با توجه به علائم و بررسیها، AIL تایید شد و بیمار تحت درمان با ۴۰ میلیگرم پردنیزولون قرار گرفت. متاسفانه بیمار بدون اجازه و با میل شخصی بیمارستان را ترک کرد و از سرنوشت وی اطلاعی در دست نیست.

بحث

AIL بیماری غیر شایعی است که اغلب با علائم عمومی شروع می‌شود. اکثر بیماران لنفادنوپاتی سراسری دارند و حدود ۴۰ درصد از مبتلایان، ضایعات پوستی به صورت نقطه‌های برجسته قابل لمس (maculopapular) سرخ و خونروی زیر پوستی (پورپورا)، کهیر و سرخی فوق‌العاده پوست (اریترودرمی) نشان می‌دهند (۱). ضایعاتی شبیه تصلب نسج (اسکلرودرما) نیز به ندرت دیده شده است. مشخصترین

یافته های بافت شناختی (هیستوپاتولوژیک) به شرح زیر است (۱) :

۱) تخریب منتشر ساختمان غدد لنفاوی؛ ۲) تجمع پلئومورفیک (چند شکلی) ایمونوبلاست‌ها، پلاسموسیت‌ها (plasma cell)، لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها؛ ۳) رسوب مواد ائوزینوفیلی در فضاهای بین بافتی (انترستیسیل)؛ ۴) تکثیر سلولی (پرولیفراسیون) واضح عروقی همراه با شاخه شاخه شدن عروق کوچک . تکوین مرضی (پاتوژنز) AIL هنوز ناشناخته است ، ولی یافته های بافت شناختی و شواهد آزمایشگاهی در این بیماری غالبا" نشاندهنده یک اختلال ایمنی شناختی در آسیب شناسی این بیماری است . بعضی علائم بالینی و یافته های آزمایشگاهی این احتمال را که AIL یک پدیدهٔ تکثیری (پرولیفراتیو) یا واکنشی است تایید می‌کند . گرچه ، دیگر مطالعات احتمال بدخیم بودن آن را مطرح می‌سازد . در بعضی بیماران AIL می‌تواند به سارکوم ایمونوبلاستیک یا انواع دیگر لنفوم‌های بدخیم یا لوسمی تبدیل شود . احتمالا" می‌توان AIL را مرحلهٔ قبل از لنفوم سارکوم ایمونوبلاستیک محسوب کرد . زمانی که تب ، کاهش وزن، ضعف عمومی و بزرگی کبد و طحال (هپاتواسپلنومگالی) در یک بیمار با آدنوپاتی سراسری همراه شود باید AIL را مطرح کرد . بعضی بیماران با آدنوپاتی آلرژی دارویی قبل از شروع لنفادنوپاتی را داشته‌اند که در این موارد داروهایی از قبیل پنی‌سیلین ، گریزئوفولوین ، فنی‌توئین ، پریمیدون (مایزولین) ، کلروتالیدون (هایگروتون) ، کلر فنیرامین ـ مالئات ، عصاره کبد ، آمپی‌سیلین ، تری هیدرات ، انسولین و رزرپین (۶) مورد ظن هستند . افزایش گاماگلوبولین خون (هیپرگاماگلوبولینمی) و اختلال در پروتئین‌های خون (دیس پروتئینمی) (۲) ، کمخونی همولیتیک کومبس مثبت (۱) ، از ناهنجاریهای آزمایشگاهی شایع هستند . یافته‌های بافت شناختی نیز قبلا" ذکر شد . بیماریهای همراه با AIL که گزارش شده (SCC) ریه (۵) ، فقدان عامل XII انعقادی (۴) ، سارکوم کاپوزی (۳) و غیرو . پیش‌آگهی بیماری معمولا" وخیم است . حدود نیمی از بیماران در عرض یک سال و حدود $\frac{۲}{۳}$ در عرض دو سال می‌میرند (۱) . عواملی که باعث مرگ می‌شوند شامل عفونتهای منتشر ، مقاومت به درمان و پیدایش سارکوم ایمونوبلاستیک است . عللی که کمتر شیوع دارند شامل خونروی، نارسایی حاد کلیه و نکروز کبدی است . بهبودی و عود در سیر بیماری شایع است . نامشخص بودن ماهیت دقیق بیماری کاربرد یک درمان منطقی را بسیار مشکل می‌کند . استروئید منتشر و شیمی درمانی که از علل شایع مرگ بیماران‌اند ، احتمال پیدایش عفونتهای منتشر را افزایش می‌دهند . بهبود خود به‌خودی در AIL نادر است . در درمان این بیماری تجویز داروهایی چون پردنیزون به تنهایی و در صورت موءثر نبودن توام با سیکلوفسفامید و ین کریستین و دوکسوروبیسین (آدریامایسین) مجاز است (۷) . گلوبولین ضد لنفوسیت یا ضد تیموسیت در درمان AIL به کار می‌رود ، ولی تاثیر آن هنوز مشخص نشده است .

پلاسمافرسیس (plasmaphresis) به‌عنوان یک درمان موثر در یک مورد گزارش شده است که شاید مکانیسم آن خارج و حذف کردن تحریک پادگنی همبسته (کمپلس) پادگن پادتن یا دیگر عوامل خلطی (همورال) موثر در کارکرد لنفوسیت‌ها یا درشتخوارها (ماکروفاژها) باشد (۸) .

مراجع

1. Daniel Su W P : Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. Dermatologic clinics 3: 759, 1985
2. Coupland R W, Pontifex A H, Salinas F A: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with dyspretinemia circulating immune complexes and the review of 18 cases . Cancer 55: 1902, 1985
3. Kluin- Nelemans H C, Elbers H R and Ramselaar C G: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy followed by kaposi's sarcoma. Arch Dermatol 120: 958, 1984
4. Londino A V, Jr and Luparello F J: Factor XII deficiency in a man with gout and angioimmunoblastic lymphadenopathy. Arch Intern Med 144: 1497, 1984
5. Sztern M, Aelion J A, Lurie Y et al: Angioimmunoblastic lymphadenopathy and squamous cell carcinoma of lung. Am J Med Sci 287: 21, 1984
6. Entrican J H, Denburg J A, Gauldie J Kelton J G: Angioimmunoblastic lymphadenopathy associated with Reserpine. Lancet 2: 820, 1984
7. Bernstein J E, Soltani K and Lorinez A L : Cutaneous manifestations of angio - immunoblastic lymphadenopathy, J Am Acad Dermatol 1: 227, 1979
8. Gordon B R, Suthanthiran M, Saal S D et al : Plasmapheresis in a patient with angioimmunoblastic lymphadenopathy. Improvement in clinical and immunologic abnormalities. Cancer 51: 829, 1983