مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
سال دوازدهم ، شماره‌های ۳ و ۴ ، صفحه ۱۱۷

نشانگان هیپرائوزینوفیلی ایدیوپاتیک

دکتر شهلا رودپیما*، دکتر فاطمه قطبی*، دکتر علی اکبر شاه محمدی**

مقدمه

نشانگان هیپرائوزینوفیلی (hypereosinophillia syndrome) دستگاههای متعدد بدن را مبتلا می‌سازد . افزایش ائوزینوفیل خون محیطی به مدت حداقل ۶ ماه ، گرفتاری اعضای متعدد و نبودن شواهد کافی برای علل شناخته شده ائوزینوفیلی از مشخصات این بیماری است . به‌طور مشخص بیماری مختص مردان میانسال است . پیش‌آگهی بدی دارد و به ندرت در دوران کودکی یافت می‌شود . ما در این مقاله کودک ۸ ساله‌ای را که دچار این نشانگان است معرفی می‌کنیم .

معرفی بیمار

م .ن . پسر ۸ ساله‌ای،به‌علت تنگی تنفس (اورتوپنه) شدید در تاریخ ۶۷/۵/۴ در بخش اطفال بیمارستان آیت‌اله طالقانی بستری شد . ناراحتی بیمار از یک سال پیش شروع شده بود و در این مدت متناوبا " به پزشک مراجعه می‌کرده و حتی دوبار در بیمارستانهای مختلف بستری شده ، ولی بدون تشخیص بالینی و با بهبود نسبی مرخص شده بود. در معاینات جسمانی اولیه حال عمومی بیمار بد بود. بیمار لاغر و نزار و کمخون بود و در حالت خوابیده دچار تنگی نفس می‌شد .

وزن = ۱۵ کیلوگرم (زیر منحنی ۵ درصد) ، قد =۱۰۵ سانتیمتر(زیرمنحنی ۵درصد) ، ضربان قلب = ۱۲۸ در دقیقه ، تعداد تنفس = ۴۷ در دقیقه ، درجه حرارت = ۳۷/۶ سانتیگراد ، فشار خون $\frac{۸۰}{۴۰}$ میلیمتر جیوه .

در معاینهٔ قفسه سینه ناحیه جلو قلب کاملا " فعال و ضربه نوک قلب منتشر و به طرف پایین و چپ منحرف بود . در لمس، ضربه قوی بطن چپ در ناحیه نوک قلب و بطن راست در ناحیه زیرخنجری (ساب گزیفوئید) به‌دست می‌خورد و در سمع ، صدای اول طبیعی و جزء ریوی صدای دوم بلند بود . و سوفل سراسر سیستولی $\frac{۳}{۶}$ در ناحیه نوک قلب و کانون میترال زیر خنجری شنیده می‌شد . در سمع ریه ، تعداد کمی رال جرقه‌ای (کرپیتاسیون) شنیده می‌شد و کبد حدود ۷ سانتیمتر زیر لبه دنده راست لمس می‌شد ، اما طحال لمس نمی‌شد . خیز اندامها وجود نداشت و سایر

* استادیار بخش اطفال مرکز پزشکی آیت‌ا . . . طالقانی (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
** استادیار بخش قلب اطفال بیمارستان قلب شهید رجایی (دانشگاه علوم پزشکی ایران)

معاینات طبیعی بودند. به‌طور کلی بیمار با تابلوی یک نارسایی قلبی مراجعه کرده بود.

در فرمول شمارش خون که به دفعات متعدد انجام شد تعداد گویچه‌های سفید بین ۱۸۰۰۰ تا ۳۸۰۰۰ در میلیمتر مکعب متغیر بود. وائوزینوفیلی بین ۳۴ تا ۸۳ درصد وجود داشت. شمارش پلاکت‌ها ۱۸۰۰۰۰ در میلیمتر مکعب بود. هموگلوبین ۷/۹ گرم درصد میلی‌لیتر و هماتوکریت ۲۸/۶. الکترولیت‌ها و آزمونهای کارکردی کبد طبیعی بودند. کشتهای خون و ادرار و PPD منفی بودند. آزمایش کامل ادرار طبیعی و آزمایش مدفوع از نظر تخم انگل و کیست آمیب در سه نوبت منفی بودند.

در پرتونگاری سینه، بزرگی قلب (کاردیو مگالی) متوسط، بزرگی حفرات سمت چپ قلب، برآمدگی قطعه شریان ریوی و احتقان سیاهرگ ریوی مشاهده شد.

در الکتروکاردیوگرافی نظم سینوسی و محور ۹۵ درجه و بزرگی دهلیز چپ و هیپرتروفی خفیف بطن چپ مشاهده شد.

در اکوکاردیوگرافی مد ـ M، بطن راست و چپ بزرگ، دهلیز چپ بزرگ و حرکات تشدید یافته تیغه و دیواره‌خلفی بطن چپ مشاهده شد و در اکوکاردیوگرافی دوبعدی بزرگی دهلیز چپ مشهود بود و نقص بین دهلیزی یا بطنی مشاهده نشد. دراکوکاردیوگرافی داپلر (Doppler s·ECG) جریان پسزدن خون (رگورژیتاسیون) دریچه میترال نشان داده شد. نتایج به‌دست آمده از کاتتریسم در جدول آمده است.

افزایش فشار دهلیز راست و بطن راست و شریان‌ریوی وفشارگوه‌ای (Wedge pressure) مویرگهای‌ریه‌ویک‌گرادیان فشار حدود ۱۶ میلیمتر جیوه بین فشار انتهای دیاستولی بطن چپ و فشار مویرگی ریه وجود دارد. آنژیوگرافی با تزریق ماده حاجب داخل بطن چپ نارسایی شدید میترال را نشان داد و نتیجهٔ تزریق داخل آئورت طبیعی بود. تزریق داخل بطن راست انجام نشد ولی افزایش فشارهای سمت راست حاکی از وجود نارسایی دریچه سه لتی (تریکوسپید) بود.

در آزمایش مغز استخوان هیپرپلازی خفیف مربوط به استخوان با ائوزینوفیلی واضح و یاخته‌های ائوزینوفیل بالغ و رسیده وجود داشت و اثری از سلول بلاست مشاهده نشد. نمونه‌برداری (بیوپسی) از کبد، ارتشاح (انفیلتراسیون)

جدول ۱. نتایج حاصل از کاتتریسم

حفره	میزان اشباع اکسیژن	فشار
ورید اجوف تحتانی	۷۱ درصد	
دهلیز راست	۷۱ درصد	a=۱۰ و v =۶ و m=۵
بطن راست	۷۱ درصد	۵۲/۸
شریان ریوی	۶۸ درصد	۵۲/۲۸ (۳۹)
مویرگهای شریان ریوی		PAWP =۲۸
آئورت	۹۰ درصد	۹۶/۶۰ (۷۲)
بطن چپ	۸۹ درصد	۹۶/۱۲

خفیف یاخته‌های التهابی مزمن در فضای پورت بدون گرانولوم یا انگل یا التهاب خاصی را نشان داد؛ و به‌طور کلی نتیجه نمونه‌برداری کبد "نامشخص" اعلام شد. در آزمایش فوندوسکوپی ته چشم، صفحه و عروق شبکیه و لکه زرد دو طرف طبیعی بودند. آزمون سرم‌شناسی ایمونوفلورسانس از نظر لارو مهاجر احشایی، منفی بود. ایمونوالکتروفورز پروتئین‌های سرم و ویتامین B_{12} و فولیک اسید سرم طبیعی بودند. با تشخیص نشانگان هیپرائوزینوفیلی با منشأ ناشناخته (ایدیوپاتیک) پردنیزولون با دوز ۲ میلیگرم برای هرکیلوگرم وزن بدن تجویز شد و به‌علت کمخونی تزریق گویچه‌های سرخ انجام شد که بعد از آن هموگلوبین بیمار در حد ۱۱ گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر ثابت باقی ماند. ۱۸ روز بعد از شروع درمان فرمول شمارش بیمار به صورت زیر بود:

گویچه‌های سفید ۱۳۲۰۰ در میلیمتر مکعب و پلی‌نوکلئر ۶۴ درصد، لنفوسیت ۱۹ درصد و ائوزینوفیل ۶ درصد.

نهایتا" بیمار با ۲۰ میلیگرم کورتن یک روز در میان در یک دوز واحد و با ائوزینوفیلی ۳ درصد مرخص شد.

بحث

به‌طور کلی در سه حالت زیر: ۱. لار و مهاجر احشایی؛ ۲. لوسمی ائوزینوفیلی؛ ۳. نشانگان هیپرائوزینوفیلی با منشأ ناشناخته (ایدیوپاتیک)، ائوزینوفیلی بسیار چشمگیر وجود دارد. تعداد گویچه‌های سفید بین ۳۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ در میلیمتر مکعب است و بین ۵۰ تا ۹۰ درصد لوکوسیت‌ها از نوع ائوزینوفیل‌اند. در سایر حالات ائوزینوفیلی، تعداد گویچه‌های سفید طبیعی است یا مختصری افزایش می‌یابد و ائوزینوفیل‌ها ۱۰ تا ۴۰ درصد لوکوسیت‌ها را تشکیل می‌دهند (۶).

نشانگان هیپرائوزینوفیلی با منشأ ناشناخته عمدتا" (به‌طور مشخص) بیماری مردان در سنین متوسط (۲۰ تا ۵۰ سال) است و ندرتا" در دوران کودکی یافت می‌شود (۸). شیوع آن نامعلوم است ولی متجاوز از ۱۵۰ بیمار از گروههای سنی مختلف تاکنون گزارش شده‌اند.

بعد از یک مطالعه دقیق ۱۸ مورد آن در میان کودکان زیر ۱۶ سال (۱۴ پسر و ۴ دختر) شناسایی شد (۱). این موضوع ارجحیت بیماری را در مردان نشان می‌دهد و بیمار مورد بحث ما نیز پسر ۸ ساله‌ای است. یک مورد نیز هیپر-ائوزینوفیلی گذرا در نوزاد مادری که دچار این نشانگان بود، گزارش شده که ممکن است به علت انتقال عامل مولد ائوزینوفیل از راه جفت به جنین باشد (۲).

اگرچه سبب‌شناسی این نشانگان یا بیماریزایی آن نامعلوم است ولی چندین نظریه برای توضیح آن مطرح شده است، از آن جمله: بیماری خود ایمن (اتوایمون)، داشتن طبیعت نئوپلاستیک، ناهنجاری ایمنی شناختی، طولانی شدن نیمه عمر ائوزینوفیل‌ها، تکثیر خود به خود ائوزینوفیل‌ها (۴).

در بیشتر بیمارانی که توسط اسپری (Spry) و همکاران مورد بررسی و مطالعه قرار گرفتند، (۱) یک بیماری انگلی یا آلرژیک، قبل ز شروع هیپرائوزینوفیلی، وجود داشت. لذا احتمال دارد که محرک اولیه تولید ائوزینوفیل (ائوزینو-پوئیتیک) ممکن است منجر به یک پاسخ تأخیری تشدید یافته گردد که ادامه می‌یابد. در مورد بیمار ما محل زندگی او جنگلهای سیاهکل است و پدرش به کشاورزی و دامداری اشتغال دارد. آزمایش مدفوع بیمار در سه نوبت از نظر تخم انگل و کیست آمیب منفی بود و آزمون سرم‌شناسی (سرولوژیک) وی ازنظر بررسی لارو مهاجر احشایی نیز منفی گزارش شد. ولی، باتوجه به شیوع عفونتهای انگلی بخصوص در روستاهای شمال ایران، این احتمال وجود دارد که محرک اولیه تولید ائوزینوفیل ممکن است منجر به یک پاسخ تأخیری تشدید یافته گردیده که ادامه یافته است.

مکانیسم‌های آسیب بافتی در نشانگان هیپرائوزینوفیلی با منشاء ناشناخته (ایدیوپاتیک) عبارت‌اند از: ۱. ارتشاح (انفیلتراسیون) بافتها توسط ائوزینوفیل‌ها (ضایعه فضاگیر)؛ ۲. آسیب مربوط به کارکرد (فونکسیون) ائوزینوفیل؛ ۳. آسیب وابسته به‌فراورده‌های ائوزینوفیل. آنزیم‌های پروتئینی موجود در گرانول‌های سیتوپلاستیک ائوزینوفیل‌ها در بیماریزایی این نشانگان نقش مهمی دارند. دو فراورده زیر که عوامل حاصل از دست دادن گرانول‌های (دگرانولاسیون) ائوزینوفیل‌ها هستند بیش از همه مطرح‌اند:

۱. پروتئین پایه‌ای اصلی ائوزینوفیلی (EMBP)؛

۲. پروتئین کاتیونی ائوزینوفیلی (ECP)؛

پروتئین کاتیونی ائوزینوفیلی بخصوص مسئول پدیده ترومبوآمبولی مشخص این نشانگان است؛ ۴. آسیب با مکانیسم‌های مستقل از ائوزینوفیل‌ها. ائوزینوفیل‌ها می‌توانند همبسته‌های ایمنی را بیگانه‌خواری کنند و این کار شاید باعث تشکیل واکوئول (واکوئولاسیون) در ائوزینوفیل‌ها و یا از دست دادن گرانول‌های آنها شود (۳).

بیماری قلب در بیش از ۵۰ درصد از بیماران به‌وقوع می‌پیوندد (۸) و اولین علائم بیماری مربوط به نارسایی احتقانی قلب است. در مورد بیمار ما نیز نارسایی قلب تابلو غالب بالینی بود. گرفتاری سیستم قلب و عروق علت اصلی مرگ و میر است (۱، ۴ و ۸). سلول‌های آندوتلیومی آندوکارد و عروق کوچک آن ــ و نه سلول‌های عضلانی قلب ــ اعضای هدف آسیب اولیه هستند. به دنبال آن پلاکت‌ها روی سطح آسیب‌دیده آندوکارد می‌نشینند و یک ترومبوز دیواره‌ای تشکیل می‌دهند و چنین ترومبوزی غالبا" لت‌های خلفی دریچه‌های میترال و سه‌لتی (تریکوسپید) را گرفتار می‌کند و باعث نارسایی دریچه‌های دهلیزی بطنی می‌شود؛ و فیبروز آندوکارد آسیب دیده ممکن است منجر به آسیب آندومیوکارد محدود شود (۷). در بیمار مورد بحث، نارسایی دریچه‌های میترال و سه‌لتی (تریکوسپید) عامل بروز نارسایی قلب بودند. نارسایی تریکوسپید در این بیمار می‌تواند اولیه

و یا ثانوی به پر فشار خونی عروق ریوی ــ در اثر نارسایی شدید میترال ــ باشد . تظاهرات عصبی ، پوستی ، گرفتاری کبد و طحال ، سیستم گوارشی ، ریه ، غدد لنفاوی ، عضله ، چشم و بینی و سینوس‌ها به اشکال مختلف مشاهده شده است (۴) . یک کودک ۵/۵ ماهه مبتلا به این نشانگان با تظاهر بالینی تشنج گزارش شده است (۸) .

در یک مطالعه که روی ۵۰ بیمار توسط هارلی(Harley) و همکاران (۵) صورت گرفت خصایص خارج از سیستم قلب و عروق ــ که باعث افتراق بیماران در معرض خطر فیبروزآندو ــ میوکارد از بیماران بدون بیماری قلبی ــ می‌شود ، شرح داده شده است . بیمارانی که علائم بالینی واضح بیماری قلب را دارند بیشتر امکان دارد که از جنس مذکر و باHL-A-BW44 مثبت (۴ برابر شانس بیشتر دارند) باشند . این بیماران از نظر طول مدت بیماری و شدت ائوزینوفیلی باگروه دیگرفرقی ندارند ــ برخلاف آنهایی که بیماری قلب پیدا نمی‌کنند بیشتر امکان دارد که از جنس مؤنث باشند و خیزآنژیونوروتیک هیپرگاماگلوبولینمی ، افزایش غلظت سرمی IgE همبسته‌های ایمنی موجود در گردش خون داشته باشند و یا در واقع یک پدیده آلرژیک یا افزایش حساسیت (هیپرسانسیتویتی) را نشان دهند .

برخی عوامل مثل بالا بودن غلظت ویتامین B_{12} و پایین بودن غلظت فولات سرم ، مقدار غیرطبیعی آلکالین فسفاتازلوکوسیت ، ناهنجاری کروموزمی ، لوکوسیتوز قابل توجه ، وجود میلوبلاست در خون محیطی ، کمبود پلاکت (ترومبوسیتوپنی) ، بازوفیلی بیش از ۳۰درصد که شاخصهای لوسمی‌اند ، در علامت‌شناسی و پاسخ به درمان ارزش پیش‌ــ بینی کننده‌ای دارند و کسانی که این یافته‌ها را داشته باشند بیماری شدیدتری دارند (۱) . بیمار ما هیچ یک از شاخصهای لوسمی را نداشت و کمخونی (آنمی) وی ناشی از سوء تغذیه و نارسایی مزمن قلب بود که با یک بار تزریق خون ، هموگلوبین او به حد طبیعی رسید . نشانگان هیپر ــ ائوزینوفیلی با منشأ ناشناخته (ایدیوپاتیک) یک بیماری نادر است ولی با مرگ و میر زیادی همراه است . درمان برای پایین آوردن تعداد ائوزینوفیل‌ها همراه با درمان علامتی عوارض گرفتاری اعضا باعث بهبود ، طول عمر و پیش آگهی گردیده است . سنگ بنای اصلی ، درمان با کورتیکواستروئید است . اگر بیماری بهبود یافت یا ثابت باقی ماند استروئید به صورت یک روز در میان با دوز واحد ادامه یافته و نهایتا به کمترین مقدار ممکن که بیماری را کنترل نماید ، تقلیل می‌یابد . از داروهای دیگر مانند هیدروکسی اوره ، وینکر ــ ستین ، دی پیریدامول برحسب مورد نیز استفاده شده است (۱ و ۸) . در بیمارانی که درمان نشدند طول عمر سه ساله ، ۲۳ درصد ، در حالی که در آنهایی که درمان شدند ۹۶ درصد بود (۸) .

چون قلب و عروق بیش از هر عضو دیگری گرفتار می‌شود بنابراین علائم قلب و عروق این نشانگان مهمترین عامل بالینی است و پیش آگهی نهایی را تعیین می‌کند. در موارد گرفتاری دو بطن و دو دریچه پیش آگهی خوب نیست. تعویض دریچه گاهی سودمند است (۴) .

نارسایی قلبی بیمار ما ، به درمان طبی با دیگوکسین و داروهای ادرارآور (دیورتیک) پاسخ خوبی داد و علائم بالینی بیمار بهبود محسوسی یافتند ؛ و به علت شدت نارسایی ، تصمیم به تعویض دریچهٔ میترال گرفته شد ولی با در نظر گرفتن سن پایین بیمار ــ که امکان عمل جراحی مجدد در سنین بالاتر برای تعویض دریچه ــ وجود داشت ، و نیز در نظر گرفتن این نکته که بیمار با دریچه مصنوعی قلب نیاز به مراقبت خاص و استفاده از داروهای ضد انعقادی با کنترل مرتب دوز دارو دارد و در شرایط اقتصادی ــ اجتماعی بیمار ما جلب همکاری والدین برای انجام این کار میسر نبود ، لذا مصمم شدیم که بیمار با دوز نگهدارندهٔ داروهای درمان نارسایی قلبی و کورتن مرخص شود و هر سه ماه یک بار برای پیگیری به درمانگاه مراجعه کند . روی هم رفته باتوجه به شدت ضایعه قلبی پیش آگهی وی خوب به نظر نمی‌رسد .

مراجع

1. Alfaham MA, Ferguson SD: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Archives of Disease in Childhood 62: 601–613, 1987
2. Carey JP, Burke AC: Transiant hypereosinophilia in the infant of a mother with hypereosinophilic syndrome. Arch Internal Med 142: 1754–1755, 1982
3. Chew CYC, Ziady GM: Primary restrictive cordiomyopathy, Non-tropical endomyocardial fibrosis and hypereosinophilic heart disease. Br H J 39: 399–413, 1977
4. Fauci AS, Harley JB: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Annals of Inte Med 97: 78–92, 1982
5. Harley JB, Fauci AS: Noncardiovascular findings associated with heart disease in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Am J Cardio 52: 321–324, 1983
6. Lanzkowsky P: Idiopathic hypereosinophilic syndrome. Pediatric Hematology–oncology. McGraw–Hill Book Co. 1st ed. 1980, 228–229
7. Libanoff AJ, McMahon NJ: Eosinophilia and endomyocardial fibrosis. Am J Cardio 37: 438–441, 1976
8. Rudd Wynn S et al: Idiopathic hypereosinophilic syndrome in a 5½-month-old infant. J Ped July 1987, pp 94–97