

دکتر نصرت‌الله سلجوقی

دکتر ضیاعالدین نوروزی

دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان کودکان بهرامی

مروری کوتاه بر تازه‌هایی از هیستوسیت‌ها

هیستوسیت‌ها ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت‌های موجود در جریان خون هستند. مونوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها از یک سلول پیش‌تاز دوظرفیتی در مغز استخوان مشتق می‌شوند (۱). مونوسیت‌ها ۴ تا ۸ درصد سلولهای مغز استخوان را تشکیل می‌دهند و زمان ماندن آنها در خون محیطی حدود ۳۲ ساعت است (۳).

به هیستوسیت‌ها در نسوج مختلف نامهای متفاوتی داده شده است. مثلاً در استخوان سلولهای اُستئوکلاست، در مغز سلولهای میکروگلیال، در کبد سلولهای کوپفر و در پوست سلولهای لانگرهانس نامیده می‌شوند. سلولهای لانگرهانس فعال را هیستوسیت‌های داندیریتیک می‌گویند که معمولاً در غدد لنفاوی یافت می‌شوند. هیستوسیت‌ها قدرت زیادی برای تغییر شکل ظاهری، تغییر عمل و ترشح سایتوکاین‌های مختلف و ارتباط خود با سلولهای دیگر دارند. ترشح اینترفرون گاما پیش‌تاز ترشحات هیستوسیت‌های فعال می‌شود که اینترلوکین ۲ (IL2) مهمترین آنهاست (۲).

بیماریهایی که با پرولیفراسیون هیستوسیت‌ها همراهند به سه گروه عمده تقسیم می‌شوند:

گروه اول بیماریهای ذخیره‌ای (storage diseases) مثل گوشه و نیمن پیک. گروه دوم پدیده‌های واکنشی نوآم با ازدیاد هیستوسیت‌ها که مشکل از دو دسته است: یکی هیستوسیتوزهای جلدی شامل گرانوگرانولومای جوانان، گرانتوم‌های پراکنده، گرانتوم پاپولر، هیستوسیتوز ندولر پیش‌رونده و غیره. دسته دوم شامل انواع زیر است:

1- هیستوسیتوز لانگرهانس

آنچه که قبلاً هیستوسیتوز ایکس خوانده می‌شد و شامل سه بیماری گرانولوم

انوزینوفیلیک، هند شولر کریستیان و لئور سیو بود به خاطر نبودن مرز مشخص بین آنها و پیشرفت بیماری از نوعی به نوع دیگر امروزه به نام هیستوسیتوز لانگرهانس عنوان می شود (۵).

سلولهای لانگرهانس فاگوسیت های داندریتیک در اپیدرم می باشند و باوجود این که عمل بیگانه خواری ضعیفی دارند در تمامیت عمل سیستم مصونیتی دارای نقش عمده ای هستند. عرضه کردن آنتی ژن به T سل ها و شروع واکنشهای حساسیت تأخیری از اعمال مهم این سلولهاست. سلولهای لانگرهانس قادر به ترشح اینترلوکین ۱ و پروستاگلاندین E2 هستند که در آزمایشگاه قادر به تحریک اُستنو کلاست ها و ایجاد ضایعات لیتهک در استخوان می باشد (۴).

ضایعات آسیب شناسی متشکل از اجتماعی از هیستوسیت های لانگرهانس با سیتوپلاسم یکنواخت صورتی رنگ و هسته لوبوله با یک شکاف طولی است. انفیلتراسیون پُلی نوکلئرها، انوزینوفیل ها، لنفوسیت ها و ماکروفاژهای دیگر نیز وجود دارد. در مراحل پیشرفته تر فیبرونکروز هم اضافه می شود. زیر میکروسکپ الکترونی داخل سیتوپلاسم اجسامی شبیه راکت تنیس به نام دانه های Birbeck دیده می شوند که مشخصه سلولهای لانگرهانس به حساب می آیند. انواع هیستوسیت ها را می توان از شاخص (مارکر) های متفاوتی که دارند (۲) از هم تمیز داد (جدول ۱).

جدول ۱ - انواع هیستوسیت ها و شاخصهای آنها

نوع شاخص	هیستوسیت های معمولی	Interdigitating cell	لانگرهانس
استراز اختصاصی	+	-	-
آلفا-۱ - آنتی تریپسین	+	-	-
نوروپروتئین S100	-	+	+
لیستین بادام زمینی	متشتر	خالی یا نقطه ای	خالی یا نقطه ای
مانوزیداز	-	+	+
آنتی ژن (T6)CD1	-	?+	+
گرانولهای لانگرهانس	0	-	+

علت هیستوسیتوز لانگرهانس روشن نیست. عفونت بیشتر نتیجه بیماری است

تا عامل بیماری. امروزه بیشتر بیماری را نتیجه یک پاسخ غیرطبیعی سیستم مصونیتی به یک یا چند عامل نامعلوم - شاید ویروسی یا یک بیماری اتوایمون - می دانند (۱). میزان شیوع بیماری به درستی معلوم نیست. شیوع آن را در کودکان بین نیم در صد هزار تا یک در سیصد هزار در سال گزارش کرده اند (۱). بیماری در ۷۶ درصد موارد زیر ۱۰ سالگی و در ۹۱ درصد موارد قبل از ۳۰ سالگی تشخیص داده می شود. نسبت ابتلای پسر به دختر در اشکال محدود و غیر پیشرونده چهار به یک و در اشکال مزمن یا کشنده مساوی است (۱).

وسعت علائم بالینی کاملاً متغیر است. در شیرخواران گرفتاری عضوی وسیعتر است. تب، اُتیت میانی، ماستونیدیت، بزرگی کبد و طحال و علائم درماتیت وجود دارد. در کودکان و در سنین بلوغ درد، حساسیت و ورم در استخوانهای سر، صورت، زانو، پشت، قفسه صدری و لگن ممکن است تنها نشانه گرفتاری استخوانهای این نواحی باشد. بیرون زدگی کره چشم ممکن است دیده شود. شیوع بابت بی مزه در آمارهای مختلف بین ۴ تا ۶ درصد فرق می کند (۱). ضایعات پوستی به صورت سوز، اگزما و پوستول دیده می شود. در شیرخواران پوست سر غالباً به صورت ندول گرفتار می شود. آدنوپاتی ژنرالیزه تنها در بالغین شایع تر از بچه هاست. یک نوع سندرم عصبی شامل آتاکسی مخچه ای در بیمارانی که چندین سال عاری از بیماری بوده اند دیده می شود. اُتوپسی ها نشان می دهند که علت آن بیشتر گرفتاری مخچه به هیستوسیتوز است تا عوارض درمان (۱).

در آزمایش ها غیر از کم خونی، لکوپنی یا لُکوسیتوز گاهی همراه با مونوسیتوز و بالارفتن سدیمانتاسیون و اختلال تست های کبدی در صورت گرفتاری کبد و علائم رادیولوژیک گرفتاری استخوانها و ریه که معمولاً در اشکال منتشر وجود دارند دیده می شوند. ایمونوگلوبولین های سرم مخصوصاً IgM بالا رفته و نسبت لنفوسیت های T4 به T8 افزایش پیدا کرده است (۱). تشخیص معمولاً با بیوپسی داده می شود. تشخیص افتراقی به دو جهت باید در نظر گرفته شود. یکی علائم بالینی که با تعداد زیادی از سایر بیماریهای منتشر مشابهت دارد و دیگر تشخیص افتراقی لام آسیب شناسی. چون سلولهای لانگرهانس ممکن است در بیماریهای دیگری مثل هوچکین و لنفوم ها نیز دیده شوند (۱).

چون سیر بیماری متغیر است و گاهی در انواعی که در آن چندین عضو گرفتارند رمیسین خود به خود هم ممکن است مشاهده شود در درمان بیمارانی باید جانب احتیاط را رعایت کرد و مداخله درمانی شدید باید در انواع پیشرونده بیماری

انجام شود. در ضایعات اسکلتی موضعی کورتاژ با نجویز کورنژ موضعی درمان انتخابی است. رادیوتراپی فقط در آشکالی که به درمان موضعی جواب نمی دهند انجام داده می شود. در پروتکل های شیمی درمانی VP 16-213 یکی از موثرترین داروها و در بعضی مراکز داروی انتخابی بعد از کورنژ است (۸). دادن اشعه با مقادیر کم به هیپوفیز خلفی و هیپوتالاموس برای کنترل دیابت بی مزه بکار رفته ولی مطالعات اخیر غیرموثر بودن آن را نشان می دهد.

II- هیستوسیتوزهای توام با هموفագوسیتوز

IIa- نوع فامیلی: این بیماری در سال ۱۹۵۲ شرح داده شده است. میزان شیوع آن به درستی معلوم نیست. از سونگ شیوع آن را ۱٫۲ در هر یک میلیون نفر در سال گزارش کرده اند. پسر و دختر به یک نسبت مبتلا می شوند. ابتلاء معمولاً نتیجه ازدواج فامیلی بوده است (۱). انتقال آن را به صورت اتوزوم مغلوب گزارش کرده اند (۸). در ۹۰ درصد موارد زیر دوسالگی تشخیص داده می شود.

علائم برجسته اولیه عبارتند از تب ۹۱، اسپنومگالی ۸۴، هپاتومگالی ۹۰، بثورات جلدی ۴۳ و بزرگی غدد لنفاوی ۴۲ درصد (۷). با پیشرفت بیماری یرقان، آسیت و ورم پیدا می شوند. آنمی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و ازدیاد تریگلیسریدهای خون تقریباً همیشه وجود دارند. در مغز استخوان سلولهای طبیعی آن کاهش یافته و بر تعداد ماکروفاژها افزوده شده است. اریتروفاگوسیتوز و گاهی فاگوسیتوز نوتروفیل ها، پلاکت ها و حتی اریتروبلست ها ممکن است دیده شود (۱). در بیوپسی غدد لنفاوی از بین رفتن لنفوسیت ها در ناحیه پاراکورتکس و پولپ سفید دیده می شود.

بیوپسی طحال از جهت نشان دادن هموفագوسیتوز نیز راه خوبی برای رسیدن به تشخیص است. تشخیص در نبودن سابقه فامیلی و در آشکال اسپورادیک بی نهایت مشکل است و وجود انفیلتراسیون لنفو هیستوسیتیک همراه هموفագوسیتوز دلیل تشخیص بی چون و چرای بیماری نیست. تشخیص باید بر اساس یافته های بالینی و آزمایشگاهی و بیوپسی توأم داده شود (۸). بیماری به سرعت کشنده است. کمتر از ۱۰ درصد بیماران بیشتر از یک سال زنده می مانند. علت مرگ عفونت، خون ریزی و ابتلای سیستم اعصاب مرکزی است. درمان به طور سیستماتیک بررسی نشده است. تزریق VP 16، وین بلاستین و کورنژ نتایج مثبتی داشته است. پیوند مغز استخوان اندیکاسیون دارد.

IIb- نوع ثانوی به عفونت: در اواسط ۱۹۷۰ سندرمی با پرولیفراسیون و فعال شدن هیستوسیت ها همراه عفونت های عمومی ویروسی و گاهی باکتریایی یا

پروتوزوئری و یا قارچی شرح داده شد. بیماری در کودکان و بالغین هر دو شرح داده شده است. عوامل عفونی عبارت بودند از ویروس ایشائین بار، ویروس سایتومگالی، آدنوویروس ها، سالمونلا و سل. بیشتر بیماران عیب مصونیتی زمینه ای اکتسابی یا ارثی مثل سندرم شیدا یاک هیگاجی یا بیماری لنفو پرولیفراتیو داشته اند (۶).

همه گیری فصلی آن گزارش شده است (۶). یک مورد همراه ترومبوسیتوپنی مصونیتی و کم خونی همولیتیک و سندرم Evans شرح داده شده است. همچنین یک مورد دیگر بعد از پیوند مغز استخوان برای تومور ویلمز به علت آدنوویروس نوع II گزارش شده است (۱۰).

علائم بیماری تب، ضعف عمومی، میالژی، لارژی و غالباً بزرگی طحال و کبد است. لنفادنوپاتی برجسته و انفیلتراسیون ریه ممکن است دیده شود. تقریباً همه بیماران به آنمی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، در یک یا دو و یا هر سه رده، مبتلا می شوند.

گاهی اگر دقت شود ماکروفاژها را می توان در لام محیطی دید (۱). در مغز استخوان سلولهای طبیعی آن کاهش یافته و ازدیاد ماکروفاژها یافته ثابتی است. فاگوسیتوز گلبول های سرخ وجود دارد ولی فاگوسیتوز پلی نوکلرها و پلاکت ها کمتر دیده می شود. در بیوپسی غدد لنفاوی ساختمان غدد محفوظ مانده ولی هموفագوسیتوز وجود دارد. گاهی پرولیفراسیون هیستوسیت ها در منزها، معده و روده، ریه و محل های دیگر دیده می شود.

بیمارانی که این نوع واکنش غیرطبیعی را با هیستوسیت ها نشان می دهند اگرچه ظاهری به شدت مریض دارند معمولاً در عرض چند هفته بهبود پیدا می کنند.

در بیمارانی که دچار عیوب مصونیتی اکتسابی یا مادرزادی هستند پیش آگهی بیماری جدی است. بیماری را می توان با نبودن هیستوسیت های بدخیم، طبیعی بودن ساختمان غدد لنفاوی و شواهد وجود عفونت تشخیص داد.

III- هیستوسیتوز مینوسی همراه با آدنوپاتی های حجیم (سندرم Rosai-Dorfman)

این سندرم در سال ۱۹۶۹ شرح داده شده است. بیماری خوش خیم و محدودی است. معمولاً در دو دهه اول عمر دیده می شود. مشخصه بیماری آدنوپاتی حجیم و بدون درد دوطرفه گردنی است که ممکن است با آدنوپاتی عمومی همراه باشد یا نباشد. مغز استخوان معمولاً طبیعی است. نمای آسیب شناسی غدد لنفاوی مشخص بیماری است. فیروز واضح در نواحی کپسول و دور کپسول و انباشته شدن مدولر و سینوزوئیدهای زیر کپسول با هیستوسیت ها دیده می شود. فاگوسیتوز لنفوسیت ها و

گلوبول های قرمز توسط هیستوسیت ها کاملاً مشخص است. بزرگی غدد لنفاوی چندین هفته یا ماه پیشروی و بعد به تدریج فروکش می کند. تجویز کورتن یا مواد سیتوکسیک و آنتی بیوتیک ها نائیری در سیر بیماری ندارد.

گروه سوم پرولیفراسیون بدخیم هیستوسیت ها (۲) که عبارتند از:
الف - لوسمی ها:

۱- لوسمی حاد مونوسیتیک M5

۲- لوسمی حاد میلو مونوسیتیک M4

۳- لوسمی میلوئید مزمن جوانان

۴- لوسمی میلو مونوسیتیک مزمن

ب - هیستوسیتوزهای بدخیم:

۱- نوع هیستوسیتیک معمولی

۲- نوع داندریتیک

ج- لنفوم های هیستوسیتی:

۱- با هیستوسیت های معمولی و داندریتیک

۲- با سلول های لانگرهانس

خلاصه و نتیجه

بیماریهایی را که با پرولیفراسیون هیستوسیت ها همراهند کلاً از نظر مشخصات ظاهری سلولها می توان به دو دسته هیستوسیتوزهای غیر بدخیم و بدخیم تقسیم کرد. با پیدا شدن مارکرهای جدید و استفاده از میکروسکپ الکترونی امروزه می توان انواع مختلف هیستوسیت های طبیعی را شناسایی و طبقه بندی کرد. بر این اساس آنچه که قبلاً به عنوان بیماریهای لترر سیو، هند شولر کریستیان و گرانولوم انوزینوفیلیک و اشکال متفرقه بیان می شد امروزه به نام یک بیماری هیستوسیتوز لانگر هانس توصیف می شود.

انواع دیگری از هیستوسیتوزها که توأم با هموفاگوسیتوز هستند شرح داده شده اند که کم و کیف آنها هنوز به خوبی روشن نیست. همچنین انواع مختلف هیستوسیتوزهای بدخیم وجود دارند که مشخصات کامل آنها، ارتباط آنها با یکدیگر و ارتباط آنها با سایتوکاین های مختلف، لنفوم ها و بعضی لوسمی ها به درستی روشن نشده است و درک همه آنها نیاز به گذشت زمان احتمالاً طولانی دارد.

ABSTRACT

N Saljooghi, MD
Z Nowroozi, MD
Tehran University of Medical Sciences
Bahrami Children's Hospital

A Brief Review of Histiocytoses

Diseases associated with proliferation of histiocytes can be morphologically divided into malignant and non-malignant histiocytoses. With the aid of the newly developed markers and electronic microscopy we are now able to recognise and classify the normal histiocytes. On this basis, the diseases that were designated formerly as Letterer-Siwe, Hand-Schüller-Christian, eosinophilic granuloma, etc., now are described under one name, i.e. Langerhans' hystiocytosis.

Other forms of histiocytosis that are associated with hemophagocytosis are not yet exactly understood. Also, there are different forms of malignant histiocytoses of which no exact description exists, their relation to each other, to different cytocaines, lymphomas, and some leukemias is not fully elucidated.

مآخذ

1. Chen RL et al: Fulminant childhood hemophagocytic syndrome mimiking histiocytic medullary reticulosis. Am J Clin Path 96: 171-76, 1991
2. De la Serna FH: Hemophagocytic syndrome causing complete bone marrow failure. Report of an extreme cause of a reactive histiocytic disorder. Acta Hematol 82(4): 349-52, 1989
3. Favara BE: Langerhans' cell histiocytosis pathobiology and pathogenesis. Semin Oncol 18(1): 3-7, 1991
4. Henter JI et al: Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta paediatr Scand 80: 428-35, 1991

5. Henter JI, Elinder G: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Clinical review article based on the findings in seven children. *Acta paediatr Scand* 80: 267-77, 1991
6. Leavay P et al: Langerhans cell histiocytosis, a 31 year review. *Ir J Med Sci* 160(9): 271-74, 1991
7. Levy J et al: Adenovirus hemophagocytic syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl* 6(5): 349-52, 1990
8. Mahmoud H, Wang W: The histiocytoses In: Rudolph's Pediatrics. 19th ed. Pp 1218-1221. Appleton & Lange, California 1991
9. Robbins SL: Robbins Pathologic Basis of Disease. Pp 745-47. Saunders International Edition, London 1989
10. Williams WJ et al: Hematology. Vol 1. 4th ed. McGraw-Hill, London 1990