

# هیستوسیتوز سلول لانگرهانس: معرفی یک بیمار با پاسخ درمانی مناسب

## ضایعات پوستی به تالیدومید خوراکی

دکتر حسین مرتضوی<sup>۱</sup>، دکتر امیر هوشنگ احسانی<sup>۲</sup>، دکتر زهرا صفایی نراقی<sup>۳</sup>، دکتر مسعود عسگری<sup>۴</sup>

۱-استادیار پوست، ۲-دستیار پوست، ۳-دانشیار آسیب شناسی، ۴-استادیار آسیب شناسی؛ بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

بیربک Birbeck با میکروسکوپ الکترونی تأیید شد. با توجه به گرفتاری‌های سیستمیک، طبق تقسیم‌بندی جدید بیمار معرفی شده موردی از فرم گسترده هیستوسیتوز است اما در تقسیم‌بندی قدیم بیمار موردی از بیماری Hand-Schuller-Christian می‌باشد. ضایعات پوستی بیمار به تالیدومید خوراکی به میزان ۱۰۰ میلی گرم روزانه به مدت ۲ ماه پاسخ داد و بعد از ۶ ماه پی گیری ضایعات پوستی بیمار عود نکرد. **واژه‌های کلیدی:** هیستوسیتوزیس سلول لانگرهانس، تالیدومید، گرانول بیربک

بیماری که معرفی می‌شود آقایی ۲۹ ساله با پاپول‌های زرد متمایل به قرمز پوسته‌دار در پوست نواحی سر، پشت گوش‌ها، کشاله ران، زیر بغل، قفسه سینه و شکم می‌باشد. ضایعات پوستی بیمار خصوصاً در نواحی تنه نمای مشابه پویی کیلودرما داشت. بیمار دیابت بی‌مزه و ضایعات تخریبی در عکس جمجمه نیز داشت. تشخیص هیستوسیتوز سلول لانگرهانس با بیوپسی رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین و انوزین مطرح شد. در روش ایمونوهیستوشیمی مارکر S100 مثبت بود. همچنین تشخیص بیمار با دیدن گرانول‌های

### معرفی بیمار

حاملگی طبیعی بدنیا آمده و هنگام تولد هیچ مورد غیر عادی نداشته است. پدر و مادر بیمار فامیل دور هستند. سابقه بیماری پوستی در فامیل وجود نداشت. بیمار اعتیاد به سیگار و مواد مخدر داشت. بیمار ۳ خواهر و ۷ برادر داشت که همگی سالم بودند. بیمار از خارش مختصر ضایعات شکایت داشت. سرفه‌های خشک، تنگی نفس فعالیتی، پر ادراری، پرنوشی نیز داشت. در معاینات عمومی بیمار از لحاظ بلوغ کامل بود ولی قامتی کوتاه داشت. ضایعه مخاطی نداشت ولی از چند سال پیش دچار خرابی دندان‌ها و افتادن آنها خصوصاً در فک پایین شده بود (تصویر شماره ۲). لنفادنوپاتی، اسپلنومگالی، هپاتومگالی نداشت ولی در معاینه گوز پشت (kyphosis) بود. معاینه قلب نرمال بود

بیمار مردی ۲۹ ساله، مجرد، مسلمان، کارگر، اهل و ساکن ساوه بود شروع بیماری از ۲۵ سالگی با ضایعات پوستی به صورت پاپول‌های شفاف کوچک زرد متمایل به صورتی برجسته و پوسته‌دار در نواحی سرو پیشانی، پشت گوش، تنه، شکم، کشاله ران و زیر بغل بود. همچنین پلاک‌های اریتماتو با نمای مشابه پویی کیلودرما Poikiloderma-like روی قسمت قدامی تنه، شکم و پشت وجود داشت (تصویر شماره ۱). بیمار پس از یک

مؤلف مسئول: دکتر حسین مرتضوی - تهران، خیابان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

ولی در معاینه ریه، در قاعده‌های هر ۲ ریه رال شنیده شد. آزمایش‌های بیوشیمیایی بیمار و همچنین بیوپسی و آسپیراسیون مغز استخوان طبیعی بود. در آزمایش ادرار بیمار، حجم ادرار ۲۴ ساعته ۴۰۰۰ cc و همچنین وزن مخصوص ادرار ۱۰۰۲ بود و در بررسی‌های انجام شده دیابت بی‌مزه تأیید شد. در عکس سینه و سی‌تی‌اسکن سینه تصاویر بینایی آلوتولر و کدورت‌های رتیکولوندولر ظریف در سراسر پارانشیم هر دو ریه به چشم می‌خورد که بیانگر بیماری بافت بینایی interstitial tissue ریه بود. در تصویربرداری انجام شده از مجموعه تصویر چندین ضایعه خورنده lytic با حدود نسبتاً مشخص در نواحی استخوان گیجگاهی و پیشانی دیده شد. در عکس ستون فقرات کیفوز واضحی در مهره‌های پشتی مشهود بود. سونوگرافی کبد، طحال و غدد لنفاوی پارائورتیک و سی‌تی‌اسکن شکم طبیعی بود.

در دو باریوپسی انجام شده از پوست بیمار ارتشاح شدید و متراکم هیستوسیت‌ها با نمای شبیه گرانولوم و به همراه تعداد زیادی لنفوسیت و ائوزینوفیل دیده شد (تصویر شماره ۳). در ایمونوهیستوشیمی انجام شده S100 مثبت گزارش گردید. در بررسی با میکروسکوپ الکترونی گرانول‌های Birbeck دیده شد که تأیید کننده تشخیص هیستوسیتوز سلول لانگرهانس Langerhans cell histiocytosis است.

به بیمار به مدت دو ماه ۱۰۰ میلی گرم روزانه نالیدومید خوراکی داده شد. بعد از ۲ ماه ضایعات پوستی بیمار بهبودی چشمگیری پیدا کرد (تصویر شماره ۴). بعد از ۶ ماه پیگیری ضایعات پوستی بیمار برگشت نکرد. هیچ عارضه جانبی در حین مصرف دارو در بیمار مشاهده نگردید.

## بحث

هیستوسیتوز سلول لانگرهانس

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) بیماری نادری است که در آن سلول‌هایی با فنوتیپ سلول‌های لانگرهانس در بافت‌های مختلف تجمع یافته و باعث تخریب بافت می‌شوند (۱). اخیراً بیماری بر اساس تعداد ارگان درگیر و درجه اختلال ارگان درگیر به دو فرم محدود و گسترده تقسیم شده است (۲). فرم محدود restricted LCH دارای خصوصیات زیر است:

الف- راش پوستی بدون گرفتاری قسمت‌های دیگر

ب- ضایعات تک استخوانی یا بدون دیابت بیمزه، بزرگی عقده‌های لنفاوی مجاور یا راش پوستی  
ج- ضایعات متعدد استخوانی شامل ضایعات در استخوان‌های متعدد یا بیش از دو ضایعه در یک استخوان یا بدون دیابت بیمزه، بزرگی عقده‌های لنفاوی مجاور یا راش پوستی

فرم گسترده extensive LCH دارای خصوصیات زیر است:

الف- گرفتاری احشایی یا بدون ضایعات استخوانی، درگیری عقده‌های لنفاوی مجاور و/یا راش پوستی، اما بدون علائم اختلال عملکرد ارگان‌ها زیر: ریه، کبد، یا سیستم هماتوپوئیتیک

ب- گرفتاری احشایی یا بدون ضایعات استخوانی، دیابت بیمزه، بزرگی عقده‌های لنفاوی مجاور و یا راش پوستی، اما با اختلال عملکرد یکی از ارگان‌های زیر: ریه، کبد، یا سیستم هماتوپوئیتیک

بیماری معمولاً بچه‌های ۱ تا ۴ ساله را گرفتار می‌سازد ولی در مواردی می‌تواند از زمان تولد تا دهه نهم نیز بروز کند (۲). بیماری در افراد سفید پوست بیشتر دیده می‌شود ولی درگیری هر دو جنس برابر است (۳). در تقسیم‌بندی قبلی، بیماری چهار فرم غالب بالینی داشت (۴):

Letterer-Siwe disease (۱)

Hand-Schuller-Christian disease (۲)

Eosinophilic granuloma disease (۳)

Hashimoto-Pritzker disease (۴)

پاتوژن بیماری هنوز مشخص نیست و نئوپلاستیک بودن یا واکنشی بودن سلول‌های انفیلاتریو هنوز معلوم نیست (۲). تشخیص آسیب‌شناسی در بیماری اهمیت بسیار زیادی دارد (۱) و در مواردی که تشخیص آسیب‌شناسی مشکوک باشد مارکرهای CD4، CD1a، S100 کمک کننده هستند (۱). همچنین در میکروسکوپ الکترونی وجود گرانول‌های Birbeck دارای ارزش تشخیصی می‌باشد (۲).

بیمار معرفی شده با توجه به ضایعات پوستی، ارتشاح سلول‌های هیستوسیت در رنگ آمیزی H&E، مثبت بودن مارکر S100 در ایمونوهیستوشیمی و دیده شدن گرانول Birbeck در میکروسکوپ الکترونی - موردی از هیستوسیتوز سلول لانگرهانس است. با در نظر گرفتن وجود دیابت بیمزه، ضایعات تخریبی متعدد استخوانی و ضایعات ریوی موردی از فرم گسترده LCH می‌باشد.

طبق تقسیم‌بندی قدیمی بیماری - Hand-Schuller-Christian با چهار یافته ضایعات استخوانی، دیابت بیمزه، اگزوفتالمی و ضایعات پوستی - مخاطی مشخص می‌شود، ولی در تمام بیماران هر ۴ یافته دیده نمی‌شود. بیمار ما با ضایعات استخوانی متعدد، ضایعات دندانی که در رادیوگرافی به صورت دندان‌های شناور floating توصیف می‌شود (تصویر شماره ۲)، دیابت بیمزه و ضایعات پوستی که در بالا شرح داده شد طبق تقسیم‌بندی قدیمی - موردی از بیماری Hand-Schuller-Christian می‌باشد.

درمان بیماری LCH شامل استفاده از نیتروژن موستارد

(درمورد درگیری صرفاً پوستی) و استفاده از گلوکوکورتیکوئید سیستمیک و داروهای ضد میتوز در موارد مقاوم می‌باشد (۴). بهبودی ضایعات پوستی با PUVA هم گزارش شده است (۴). گزارش‌هایی از بهبودی ضایعات پوستی با ایزوتره‌تینوئین هم وجود دارد (۵). چون بیمار ما به درمان‌های موجود از جمله PUVA و استروئید موضعی و سیستمیک پاسخ مناسبی نداد و با توجه به تجربیات معدودی که در مورد درمان با تالیدومید خوراکی وجود داشت (۹-۶)، درمان با تالیدومید خوراکی با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه شروع شد و برای ۲ ماه ادامه یافت. بهبودی ضایعات پوستی بعد از یک ماه و نیم شروع شد و پس از شش ماه پیگیری ضایعات پوستی بیمار عود نداشت. در ضمن در حین مصرف دارو عارضه جانبی هم مشاهده نشد. تالیدومید اثر التهابی و تنظیم سیستم ایمنی دارد و باعث مهار سنتز TNF-alfa و IL12 می‌شود (۴). به نظر می‌رسد که TNF-alfa در پرولیفراسیون سلول‌های لانگرهانس نقش مهمی دارد که با تالیدومید مهار می‌شود (۸).

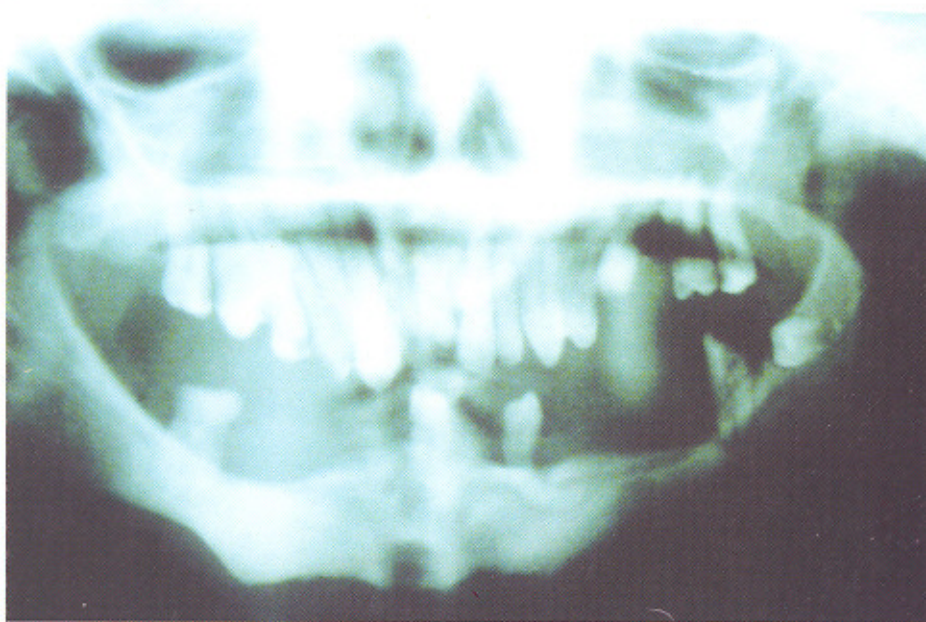
با توجه به گزارش‌های دیگر می‌توان استفاده از تالیدومید در ضایعات پوستی LCH را مورد جدیدی از کاربرد این دارو دانست.

### قدردانی

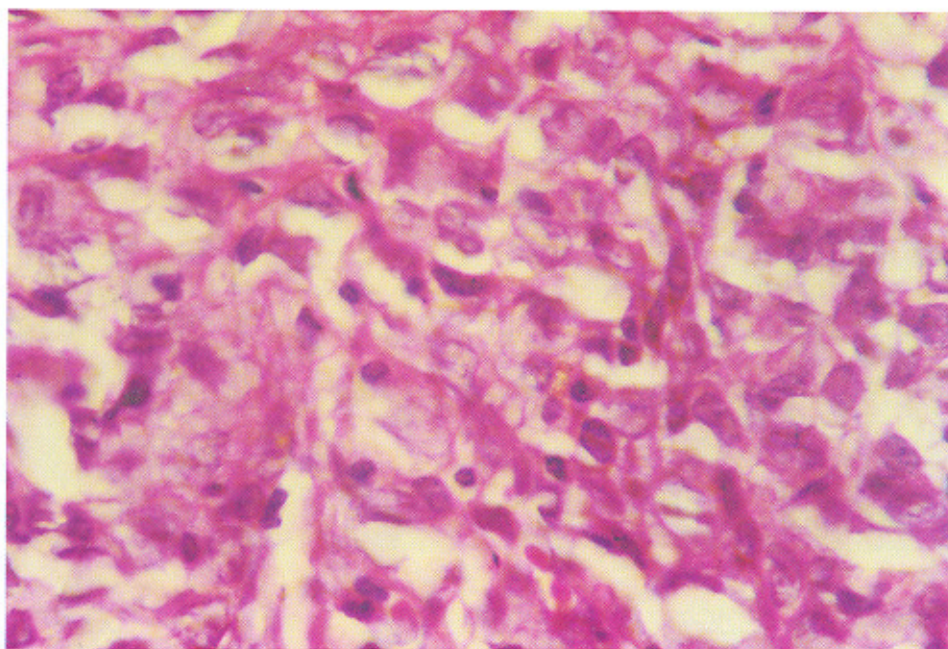
تشخیص هیستوسیتوز بیمار با دیدن سلول لانگرهانس و گرانول Birbeck در بخش پاتولوژی بیمارستان بقیه‌اله با میکروسکوپ الکترونی تأیید شد، اما تهیه عکس از یافته‌های میکروسکوپ الکترونی مقدور نشد. وظیفه خود می‌دانیم که از آقای دکتر علیرضا صادقی پور و همکارانشان تشکر نمایم.



تصویر شماره ۱- پلاک‌های اریتماتو همراه با پاپول‌های زرد متمایل به صورتی همراه با  
پوسته بر روی قسمت قدامی تنه و شکم بیمار  
رجوع شود به صفحه ۳۷



تصویر شماره ۲- افتادگی دندان‌ها در فک پایین در کلیشه رادیولوژی بیمار  
رجوع شود به صفحه ۳۸



تصویر شماره ۳- ارتشاح شدید هیستوسیتها همراه با لنفوسیت و ائوزینوفیل در نمونه برداری پوست بیمار  
(رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۱۰۰۰ برابر)  
رجوع شود به صفحه ۳۸



تصویر شماره ۴- بهبودی قابل ملاحظه ضایعات بیمار ۲ ماه پس از درمان با ۱۰۰ میلی گرم تالیدومید روزانه

رجوع شود به صفحه ۳۹

- 1- Chu AC. Histiocytoses. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al (eds). Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology. Oxford: Blackwell, 1998: 2315-16.
- 2- In: Odom RB, James WE (eds). Andrew's diseases of the skin. Philadelphia: Saunders, 2000: 913-17.
- 3- Shea CR, McNutt NS. Langerhans cell histiocytosis. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, Wintroub BU (eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: Saunders, 1996: 1610-15.
- 4- Caputo R. Langerhans cell histiocytosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1999: 1882-90
- 5- Tsambaos D, Georgiou S, Kapranos N, et al. Langerhans cell histiocytosis: complete remission after oral isotretinoin therapy. Acta Derm Venereol 1995; 75: 62-64.
- 6- Lair G, Marie I, Cailleux N, et al. Langerhans histiocytosis in adults: cutaneous and mucous lesion regression after treatment with thalidomide. Rev Med Interne 1998; 19: 196-98.
- 7- Misery L, Larbre B, Lyonnet S, et al. Remission of Langerhans cell histiocytosis with thalidomide treatment. Clin Exp Dermatol 1993; 18: 487.
- 8- Dallafior S, Pugin P, Cerny T, et al. Successful treatment of a case of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine and thalidomide. Hautarzt 1995; 46:553-60.
- 9- Thomas L, Ducros B, Secchi T, et al. Successful treatment of adult Langerhans cell histiocytosis with thalidomide. Arch Dermatol 1993; 129: 1261-64.