

موردنگاری

گزارش یک مورد هیستوسیتوز سینوزال با لنفادنوپاتی ماسیو (بیماری روزائی - دورفمن)

* ننا زابلی نژاد^۱، مهرا ن هیرادفر^۲، زهرا بدیعی^۳، نصرت قائمی^۴، آرمین عطاران زاده^۵

^۱استادیار پاتولوژی، ^۲استادیار جراحی اطفال، ^{۳،۴}استادیار اطفال، ^۵رزیدنت پاتولوژی

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۰/۲۵ - تاریخ پذیرش: ۸۵/۲/۲۵

خلاصه

هیستوسیتوز سینوزال با لنفادنوپاتی ماسیو (بیماری روزائی - دورفمن)، یک بیماری نادر خوش خیم هیستوسیتی با علت ناشناخته بوده، که به طور معمول با بزرگی غدد لنفاوی سطحی و عمقی همراه است. بیماری معمولاً سیر بالینی طولانی داشته و با دوره های متناوب از تشدید و فروکش علائم، توام است. در این مقاله یک مورد از بیماری روزائی - دورفمن در پسر ۵ ساله، با لنفادنوپاتی حجیم ناحیه اینگوینال راست، لنفادنوپاتی گردنی، تب گاهگاهی و کم خونی گزارش گردیده است و نشانه های بالینی، ویژگی های هیستوپاتولوژیک و درمان آن، مورد بحث قرار گرفت.

کلمات کلیدی: هیستوسیتوز سینوزال، بیماری روزائی، دورفمن، لنفادنوپاتی

* مشهد - خیابان طاهری - بیمارستان کودکان دکتر شیخ، بخش آسیب شناسی - تلفن: ۵-۷۲۶۹۰۲۱ داخلی ۲۴۲ - فاکس: ۷۲۷۷۴۷۰

نویسنده رابط

مقدمه

بیماری روزائی- دورفمن^۱ RDD یا هیستوسیتوز سینوزال با لنفادنوپاتی ماسیو SHML^۲، یک بیماری هیستوپرولیفراتیو خوش خیم و نادر است که نخستین بار در سال ۱۹۶۹ شناخته شد (۱). لنفادنوپاتی در این بیماری ناشی از اتساع و ارتشاح سینوسهای لنفاوی توسط هیستوسیت هایی بزرگ با فاگوسیتوز فعال است. این اختلال عمدتاً در کودکان و بالغین جوان و به طور شایع در نژاد سیاه و جنس مذکر دیده می شود (۲). این مقاله با هدف گزارش یک مورد SHML، با توجه به گزارشات معدود از این بیماری در کشور ما و لزوم تشخیص صحیح و افتراق آن از سایر ضایعات هیستوسیتی ارائه گردیده است.

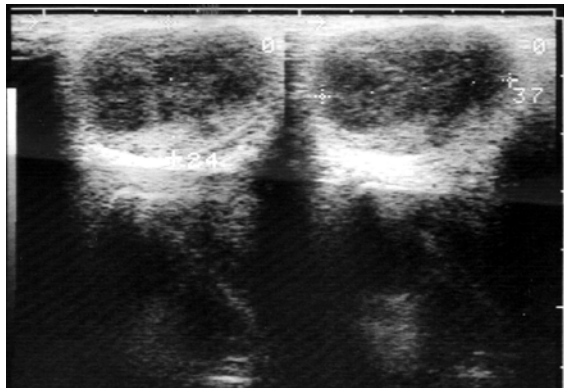
معرفی بیمار

بیمار پسر ۵ ساله با شکایت وجود توده بدون درد ناحیه اینگوینال راست و رشد سریع در مدت سه هفته، به کلینیک جراحی اطفال بیمارستان کودکان دکتر شیخ، ارجاع شد. سابقه تورم دو طرفه غدد لنفاوی گردن از سن دو سالگی، که به طور خودبخود برطرف می شده همراه با تب خفیف ذکر گردید. در معاینه توده های حجیم و به هم چسبیده با قوام لاستیکی در ناحیه اینگوینال راست، همراه با آدنوپاتی دوطرفه گردنی، وجود داشت (شکل ۱).



شکل ۱ - لنفادنوپاتی سرویکال در کودک ۵ ساله مبتلا به بیماری روزائی- دورفمن

در سونوگرافی ناحیه اینگوینال راست توده هیپواکو با حدود مشخص و نواحی از نکروز یا تغییر کیستیک مشاهده شد که احتمال لنفادنوپاتی با ایجاد آبسه را مطرح نمود (شکل ۲).



شکل ۲- سونوگرافی ناحیه اینگوینال راست: توده هیپواکو با حدود مشخص و نواحی از نکروز یا تغییر کیستیک

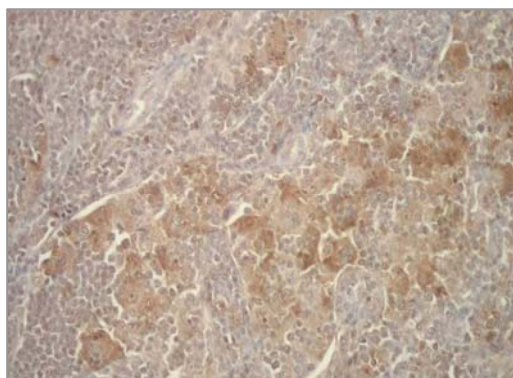
یافته های آزمایشگاهی غیر طبیعی شامل:

شمارش گلبول قرمز $4.73 \times 10^6 \text{ mm}^3$ ، هموگلوبین 10.7 gr/dl ، $\text{MCH} = 24.5 \text{ pg}$ ، $\text{MCV} = 76.9 \text{ fl}$ ، $\text{MCHC} = 31.8 \text{ g/dl}$ و سدیمان 64 mm/h بود. الکتروفورز پروتئین های سرم، ایمونوالکتروفورز و نسبت T_4/T_8 در حد طبیعی بود. بررسی های سرولوژیک جهت توکسوپلاسموز، مونونوکلئوز و نیز HIV منفی گزارش گردید. حذف توده های اینگوینال راست که شامل ۵ گانگلیون لنفاوی چسبیده به هم بزرگترین به اقطار $4 \times 2 \text{ cm}$ با سطح برش کرمی رنگ و یکنواخت بود انجام شد. در بررسی ریزینی از بین رفتن نسبی طرح طبیعی گانگلیونهای لنفاوی ثانوی به اتساع سینوسها و افاسمان فولیکولها و مراکز زایگر مشهود بود (شکل ۳).

¹ Rosai-Dorfman Disease

² Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy

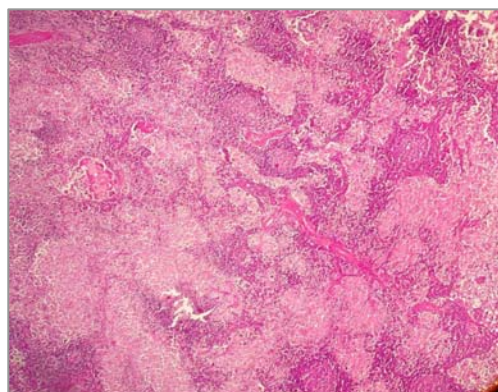
مجموع یافته های فوق تشخیص، SHML را محقق ساخت. بر این اساس در مورد بیمار درمان خاصی انجام نشد و در حال حاضر پس از گذشت دو سال از تشخیص فوق حال عمومی بیمار خوب و شواهدی به نفع تشدید علائم بالینی و یا عود وجود ندارد.



شکل ۵- واکنش ایمونوهیستوشیمی مثبت سلول های هیستیهوسیت با پروتئین S-100 (S-100×100)

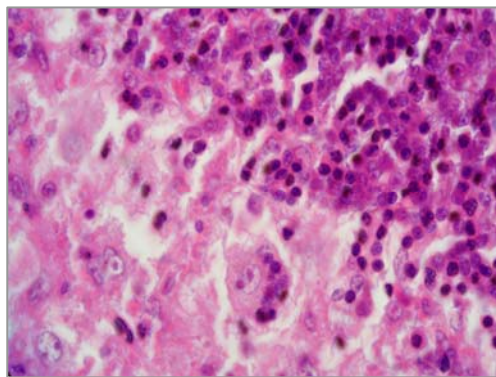
بحث

SHML یک لنفادنوپاتی خوش خیم با علت نامشخص است. مطالعات مولکولی با استفاده از نواحی پلی مورفیک لوکوس رسپتور آندروژن انسانی ماهیت پلی کلونال آن را نشان داده است. هیپوترهای اتیولوژیک مطرح شده شامل اختلالات ایمنی و نیز عوامل عفونی نظیر ویروسهای گروه هرپس، بروسلا و کلبسیلا است، گر چه تاکنون میکروارگانیزم خاصی از ضایعه جدا نشده است. اخیرا احتمال وجود همراهی بین SHML و سندرم لنفوپرولیفراتیو اتوایمیون ALPS^۳ با توجه به وجود نمای هیستوپاتولوژیک مشابه SHML در غدد لنفاوی گروهی از مبتلایان به سندرم اخیر ذکر شده است (۳،۴). سن بیماران از نوزادی (حتی مادرزادی) تا ۷۴ سال متغیر بوده و به طور شایع در دهه اول و دوم عمر دیده می شود (۲، ۳). غدد لنفاوی گردن شایعترین محل ابتلا بوده اما درگیری سایر زنجیره های لنفاوی نظیر زیربغل، کشاله ران،



شکل ۳- بیوپسی گانگلیون لنفاوی: سینوسهای متسع و پر شده با هیستیهوسیت های بزرگ (H&E×40)

تجمع اینتراسینوزال هیستیهوسیت ها با هسته های درشت و زیگوله و نوکلئولدار، ندرتا چند هسته ای و سیتوپلاسم نسبتا فراوان روشن تا اسیدوفیل برخی با نمای گزانتومی، دارای فعالیت فاگوسیتیک همراه با وجود سلولهای لنفوسیت و به میزان کمتر پلاسموسیت و گلبول قرمز در واکوئلهای سیتوپلاسمیک آنها مشاهده شد (شکل ۴).



شکل ۴- هیستیهوسیت های فاگوسیتیک بزرگ با سیتوپلاسم فراوان و هسته های وزیکولر محتوی تعداد فراوان لنفوسیت (H&E×400)
در بررسی ایمونوهیستوشیمی، سلول های هیستیهوسیتی با مارکر S-100 واکنش مثبت نشان دادند (شکل ۵).

³ Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome

دیده می شود (۲۰). مهمترین موارد تشخیص افتراقی SHML شامل: هیستوسیتوز سینوزال، هیستوسیتوز بدخیم، ضایعات گرانولوماتوز، هیستوسیتوز سلول های لانگرهانس و لنفوم هوچکینی است (۳). علاوه بر این وقوع توام SHML با لنفوم غیرهوجکینی منتشر نیز گزارش گردیده است (۲۱).

بیماری غالباً خوش خیم با سیر خود محدود، می باشد. در صورت وجود فشار بر ارگانهای حیاتی و یا جایگزینی های خارج غدد لنفاوی با بروز علائم بالینی، حذف توده اندیکاسیون خواهد داشت. سایر روش های درمانی به کار برده شده نظیر رادیوتراپی یا شیمی درمانی با تاثیر کم بر سیر بیماری همراه بوده است. از سوی دیگر مصرف استروئیدها در رفع تب و کاهش اندازه غدد لنفاوی موثر واقع گردیده است. تاثیر مصرف اینترفرون با دوز بالا و طولانی مدت تنها در یک مورد گزارش شده که نیاز به بررسی بیشتر خواهد داشت (۲۲). ۱/۳ بیماران، شواهدی از بیماری را برای ۵ سال نشان داده اند و در ۷٪ موارد به خصوص در بیمارانی با نقص ایمنی سیر کننده دیده شده است (۲).

در مجموع SHML را باید به عنوان یکی از موارد تشخیص افتراقی لنفادنوپاتی به ویژه در گروه سنی کودکان مد نظر قرار داد. بیوپسی از گانگلیون لنفاوی با توجه به نمای ریزی اختصاصی این بیماری و به منظور رد نمودن بیماری های نئوپلازیک و عفونی، توصیه می شود. علاوه بر این، توصیه می گردد که تشخیص ALPS در بیماران مبتلا به SHML، خصوصاً در مواردی که اختلالات اتوایمیون را نشان می دهند؛ مد نظر قرار گیرد (۴).

ناف ریه، مدیاستن و حتی رتروپریتون نیز مشاهده می شود (۶). یافته های شایع همراه شامل تب، لکوسیتوز، کم خونی نورموکروم، هیپرگاماگلوبولینمی پلی کلونال و افزایش سدیمان است (۲).

در ۱/۳ بیماران شواهدی از درگیری خارج غدد لنفاوی مانند چشم، غدد اشکی، اوربیت، دستگاه تنفسی فوقانی، پلور، دستگاه گوارش (۱۲، ۱۳)، استخوان (۱۴)، پوست، تیروئید، سیستم اعصاب مرکزی دیده می شود (۱۷ - ۳). در مواردی بیماری منحصراً با ابتلاء خارج غدد لنفاوی تظاهر می نماید (۱۸). در یک بررسی کلینیکی وسیع، ۵۶ بیمار از مجموع ۴۲۳ بیمار مبتلا به SHML، شواهد بالینی از بیماری اتوایمیون را نشان دادند که اتوآنتی بادی های هماتولوژیک (به طور معمول علیه آنتی ژن های گلوبولین قرمز) و بیماری مفاصل شایع ترین موارد را شامل می شدند (۴). پیشنهاد شده که هیستوسیت ها در SHML از ماکروفاژهای فعال تحریک شده توسط عامل محرک کلنی ماکروفاژ، مشتق می شوند که تولید این عامل نیز توسط اینترلوکین ۴ افزایش می یابد. در این بیماران تغییر در نسبت T4/T8 و کاهش پاسخ های میتوزیک لنفوسیت ها نیز قابل مشاهده است (۲، ۳).

موردی از وقوع SHML در بیماری با سابقه لوپوس اریتماتوسیتیک نیز گزارش گردیده است (۱۹). تشخیص SHML عمدتاً بر اساس یافته های ریزی بوده و شامل پر شدن سینوسهای متسع گانگلیون لنفاوی با هیستوسیت های درشت دارای سیتوپلاسم روشن و هسته های گرد و زیکولر با نوکلئول، مشخص است. لنفوماگوسیتوز (امپریوپولزیز) مشاهده شده و در مواردی پلاسماوسیت ها، نوتروفیل ها یا گلبولهای قرمز نیز ممکن است توسط هیستوسیت ها فاگوسیت شوند. هیستوسیت ها قویاً جهت مارکر S-100 واکنش مثبت نشان می دهند (۳). در ابتلاء خارج غدد لنفاوی ارتشاح سلولی مشخص دیده می شود اما فاگوسیتوز سلولی کمتر قابل مشاهده است (۲).

اگر چه وجود لنفوماگوسیتوز، جهت تشخیص ضروری است؛ اما این یافته در سایر حالات نظیر لنفوم غیرهوجکینی نیز

References:

- 1- Rosai J, Dorfman R.F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a newly recognized benign clinicopathological entity. *Arc Pathol* 1969; 87:63-70.
- 2- El Kohen A, Planquart X, AL Hamany Z, et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman Disease): two case reports. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 61(3): 243-7.
- 3- Ioachim Harry L, Ratech H. Ioachim's lymph node pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott. 2002; 212-216.
- 4- Maric I, Pittaluga S, Dale J, et al. Histologic features of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(7): 903-911.
- 5- Iwabuchi H, Kakihara T, Tanaka A, et al. Congenital Rosai-Dorfman disease without lymphadenopathy. *Pediatr Pathol Mol Med* 2003; 22(5): 399-403.
- 6- Sodhi KS, Suri S, Nighawan R, et al. Rosai-Dorfman disease. Unusual cause of diffuse and massive retroperitoneal lymphadenopathy. *Br J Radiol* 2005; 78(933): 845-7.
- 7- Meyer CH, Sel S, Horle S, et al. Rosai-Dorfman disease with bilateral serous retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(5): 733-5.
- 8- Reddy A, Beigi B, Linardos E. Rosai-Dorfman Syndrome affecting the lacrimal gland. *Orbit* 2001; 20(3): 239-242.
- 9- Khan K, Moriarty P, Kennedy S. Rosai-Dorfman disease or sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy of the orbit *Br J Ophthalmol* 2003; 87(8):1054.
- 10- Hagemann M, Zbaren P, Stauffer E, Caversaccio M. Nasal and paranasal sinus manifestation of Rosai-Dorfman disease. *Rhinology* 2005; 43 (3): 229-32.
- 11- Ohori NP, Yu J, Ladrenew RJ, Thaete FL, Kane K. Rosai-Dorfman disease of the pleura: a rare extranodal presentation. *Hum Pathol*. 2003; 34(11):1210-1.
- 12- Anders RA, Keith JN, Hart J. Rosai-Dorfman disease presenting in the gastrointestinal tract. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(2): E74-5.
- 13- Lauwers GY, Perez-Atayde A, Dorfman RF, Rosai J. The digestive system manifestations of Rosai-Dorfman disease (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy): review of 11 cases. *Hum Pathol* 2000; 31(3): 380-5.
- 14- George J, Stacy G, Peabody T, Montag A. Rosai-Dorfman disease manifesting as a solitary lesion of the radius in a 41-year-old woman. *Skeletal Radiol* 2003; 32(4):236-9.
- 15- Ortiz-Hidalgo C, Cuesta-Mejias TC, Ochoa-Ochoa C, et al. Rosai-Dorfman disease limited to the skin. Four case reports. *Gac Med Mex* 2003; 139(1):1-6.
- 16- Powell JG, Goellner JR, Nowak LE, McIver B. Rosai-Dorfman Disease of the thyroid masquerading as anaplastic carcinoma. *Thyroid* 2003; 13(2): 217-21.
- 17- Sato A, Sakurada K, Sonoda Y, et al. Rosai-Dorfman disease presenting with multiple intracranial and intraspinal masses: a case report. *No Shinkei Geka* 2003; 31(11): 1199-204
- 18- Rodriguez-Galinda C, Helton KJ, Sanchez ND, et al. Extranodal Rosai-Dorfman disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(1): 19-24.
- 19- Kaur PP, Birbe RC, DeHoratius RJ. Rosai-Dorfman disease in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005; 32(5): 951-3.
- 20- Lopes LF, Bacchi MM, Coelho KI, et al. Emperipolesis in a case of B-cell lymphoma: a rare phenomenon outside of Rosai-Dorfman Disease. *Ann Diagn Pathol* 2003; 7(5): 310-3.
- 21- Shoda H, Oka T, Inoue M, et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy associated with malignant lymphoma. *Intern Med* 2004; 43 (8): 741-5.
- 22- Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P, et al. Treatment of the sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman Disease): report of a case and literature review. *Am J Hematol* 2002; 69(1): 67-71.