

گزارش موردی

گزارش یک مورد سندرم نقص چسبندگی لکوسیتی نوع یک همراه با زمان مناسب افتادن بند ناف

دکتر مژگان صفری*، دکتر اشرف باغبانی**

دریافت: ۹۴/۹/۸ پذیرش: ۹۴/۱۲/۱۰

چکیده:

مقدمه: سندرم نقص چسبندگی لکوسیتی نوع یک، از اختلالات نادر کارکرد نوتروفیل می‌باشد که با عفونت‌های مکرر باکتریال و قارچی خود را نشان می‌دهد و بیماران معمولاً سابقه‌ای از دیر افتادن بند ناف را دارند.

معرفی بیمار: پسر چهارده ماهه‌ای به دلیل عفونت‌های مکرر تنفسی، پوستی و کاندیدیاز دهانی تحت بررسی قرار گرفت. در محل تزریق واکسن در دو ماهگی و چهار ماهگی آبه تشکیل شده بود. بند ناف در روز ششم تولد افتاده بود. بررسی‌های آزمایشگاهی نشان دهنده لکوسیتوز با نوتروفیلی و کاهش CD_{18} در فلوسیتومتری بود. این یافته‌ها به نفع تشخیص سندرم نقص چسبندگی لکوسیتی نوع یک (LADs1) می‌باشد.

نتیجه نهایی: این بیماران در صورت تاخیر در تشخیص به علت عفونت‌های مکرر شدید فوت می‌کنند. تشخیص به موقع این نوع بیماری و درمان آن که پیوند مغز استخوان است به بقای بیمار منجر می‌گردد.

کلید واژه‌ها: بند ناف / سندرم نقص چسبندگی لکوسیتی / عفونت

مقدمه:

نوتروفیلی و عفونت‌های راجعه همراه با اختلالات نورولوژیک مشخص می‌شود. نوع III: نیز اختلال در انتگرین - کینیدین II می‌باشد که با عفونت‌های راجعه و اختلالات خونریزی دهنده مشخص می‌شود (۳).

بیماری معمولاً با عفونت‌های مکرر باکتریال و قارچی فرصت طلب در دهان، پوست، سیستم تنفسی و مخاطی، خود را نشان می‌دهد. علیرغم نوتروفیلی بارز، تشکیل چرک وجود ندارد. ترمیم زخم بخوبی صورت نمی‌گیرد (۱، ۲). شرح حالی از تاخیر در افتادن بند ناف را دارند (۴).

در این‌جا بیماری با تشخیص نقص چسبندگی لکوسیتی نوع یک (LADs1) معرفی می‌شود که بند ناف او در زمان مناسب جدا شده است. هدف از معرفی، آشنایی بیشتر با این بیماری است چرا که یک بیماری نادر بوده و تشخیص زودتر از بروز عوارض جلوگیری می‌کند.

سندرم نقص چسبندگی لکوسیتی یک بیماری نادر نقص ایمنی اولیه می‌باشد و یک اختلال عملکرد نوتروفیلی است که معمولاً در دوره‌ی شیرخوارگی بروز می‌یابد و با توارث اتوزومال مغلوب مشخص می‌شود (۱). اولین بار در سال ۱۹۷۰ شرح داده شد (۲) پاتوژنز آن به صورت عدم توانایی لکوسیت‌ها در چسبیدن به اندوتلیوم در جریان التهاب می‌باشد. بنابراین، مهاجرت به بافت‌های عفونی مختل می‌شود. این اختلال بسته به نوع نقص مولکولی سه نوع می‌باشد:

نوع I: نقص در انتگرین $\alpha M\beta_2$ و انتگرین $\alpha L\beta_2$ می‌باشد که به رسپتورهای C_3b روی سلول‌های میلونید و لنفونید متصل می‌شود. این پروتئین‌ها با ژن کد کننده CD_{18} روی کروموزوم ۲۱ ارتباط دارد. موتاسیون در این ژن باعث عملکرد غیر طبیعی CD_{11}/CD_{18} می‌شود. نوع II: اختلال در لیگاندهای سلکتین وجود دارد. و با

* استادیار کودکان، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی همدان (mo_sfr@yahoo.com)

** دستیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان



شکل ۲: اسکار محل واکسن در پای چپ و راست

وزن موقع مراجعه (چهارده ماهگی) ۸۰۰۰ گرم بود. بر اساس نمودار استاندارد رشد سازمان بهداشت جهانی (WHO) از نظر وزن نسبت به سن، زیر صدک ۵ و از نظر دور سر به سن، بین صدک ۱۰ و ۲۵ قرار داشت. گرافی قفسه سینه در زمان مراجعه طبیعی بود. آزمایش شمارش کامل سلول های خونی، لکوسیتوز با ارجحیت نوتروفیل را نشان داد (جدول ۱). سدیماناسیون گلبول های قرمز ۳۷ mm/hr بود.

جدول ۱: نتایج شمارش کامل سلول های خونی (CBC) بیمار در سه تاریخ متفاوت

۹۴/۵/۳	۹۴/۴/۲۹	۹۴/۳/۲۰	
۲۶۹۰۰	۲۰۲۰۰	۷۳۰۰۰	White blood cell count(per μl)
۴۰/۹	۵۰	۶۵	Neutrophils(%)
۴۷/۲	۴۷	۲۵	Lymphocytes(%)
۱۰/۲	۹	۹/۸	Hemoglobin(mg/dl)
۵۵۱۰۰۰	۴۸۵۰۰۰	۵۸۳۰۰۰	Platelet count(per μl)

در بررسی سیستم ایمنی، سطح سرمی ایمونو گلوبولین های G، M، A به ترتیب ۱۱۲۷، ۲۶۷ و ۱۶۵ میلی گرم در دسی لیتر و سطح سرمی ایمونوگلوبولین E، ۹۵۲ klu/l بود. تست غربالگری قدرت کشندگی نوتروفیل (NBT=100%) نرمال بود. سطح سرمی اجزای سوم و چهارم کمپلمان (C3=116 mg/dl, C4=34mg/dl) و اندازه گیری میزان همولیز کمپلمان (CH50=94%) همگی نرمال بودند. فلوسیتومتری بیمار نیز نشان دهنده کاهش CD11b(۳۱/۱)، CD11a (۰/۲) و CD11c (۱۰/۷) و CD18 (۳/۶) بود. مجموع علائم بالینی و آزمایشگاهی فوق تایید کننده سندرم نقص چسبندگی لکوسیتی تیپ یک می باشد.

معرفی بیمار:

بیمار شیرخوار پسر چهارده ماهه ای بود که برای بررسی علت عفونت های مکرر بستری گردید. در دوماهگی، در محل تزریق واکسن ثلاث دچار تورم، اریتم و ترشح شده بود. پس از مراجعه به پزشک با تشخیص آبسه بستری و تحت درمان آنتی بیوتیک وریدی قرار گرفته بود. بیمار پس از واکسن چهار ماهگی نیز در محل تزریق واکسن ثلاث دچار تورم و اریتم می شود که تحت نظر پزشک درناژ و آنتی بیوتیک دریافت می کند. بیمار سابقه بستری در نه ماهگی به علت تب و سپسیس، یازده ماهگی و دوازده ماهگی به علت پنومونی داشته است. سابقه ضایعات کاندیدیاژ مکرر را در دهان و لب ها ذکر می کرد.

از نظر تاریخچه، وزن موقع تولد بیمار ۳۷۰۰ گرم بوده است. بند ناف بیمار به موقع در روز ششم تولد افتاده بود. در تاریخچه خانوادگی والدین منسوب بودند (پسردایی و دخترعمه). بیمار فرزند اول خانواده بود، بیماری مشابه در خانواده ذکر نمی شد.

در موقع مراجعه، علائم حیاتی طبیعی بود. معاینه سر و گردن طبیعی بود، لنفادنوپاتی نداشت و در معاینه دهان کاندیدیاژ دهانی داشت (شکل ۱).



شکل ۱: ضایعه کاندیدیاژی در دهان

در معاینه حلق تونسیل ها مشاهده می شد. معاینه قلب و ریه طبیعی بود. طحال و کبد بزرگ نبود. در معاینه اندام تحتانی اسکار محل تزریق واکسن در پای چپ به صورت فرورفتگی با قطر دو سانتی متر و عمق تقریبا ۵ میلی متر مشاهده می شد و در پای راست محل اسکار به صورت فرورفتگی با قطر یک و نیم سانتی متر و عمق تقریبا سه میلی متر مشهود بود (شکل ۲).

بحث:

LAD₁ فنوتیپ های مختلف دارد که به انواع شدید، متوسط و خفیف تقسیم بندی می شود. در نوع شدید $CD_{18} < 2\%$ میباشد و در سن پایین تر بروز می کند. با عفونت های راجعه شدید قارچی و باکتریایی فرصت طلب خود را نشان می دهد و در صورت عدم درمان مناسب به مرگ در دوران شیرخواری منجر میگردد. در فرم خفیف تا متوسط $30-2\% = CD_{18}$ میباشد. شدت عفونت ها کمتر بوده و بیماران به بزرگسالی میرسند (۵). با توجه به اینکه در بیمار ما $3/6\% = CD_{18}$ است، شدت بیماری او متوسط میباشد. معمولا بیماران تاریخچه تاخیر در افتادن بند ناف نیز دارند اما بند ناف در بیمار ما در زمان مناسب افتاده بود. توجه به این نکته مهم است که عدم تاخیر در افتادن بند ناف نباید مانع از در نظر گرفتن این تشخیص در بیماران با عفونت های مکرر بشود. در این بیماران عفونت معمولا پوست، سیستم تنفسی، روده ها و اطراف مقعد را درگیر می کند. پاتوژن های استافیلوکوک آرتوس، ارگانیسم های گرم منفی و عفونت های قارچی مثل کاندیدیاز و آسپرژیلوس شایع هستند. هیاتومگالی ناشایع است (۶،۷) اختلال در ترمیم زخم دارند. در بیمار حاضر اختلال در ترمیم ضایعه پوستی باعث بروز اسکار در محل تزریق واکسن شده بود.

در بررسی های آزمایشگاهی تعداد نوتروفیل ها در فاز حاد عفونت معمولا بیشتر از $30000 / \mu l$ می باشد و به $100000 / \mu l$ نیز میرسد. در فواصل زمانی بین عفونت ها تعداد نوتروفیل ها حدود $12000 / \mu l$ میباشد. تایید تشخیص با کمبود CD_{18} و CD_{11} در فلوسیتومتری می باشد. در بیمار یاد شده هم نوتروفیلی شدید و کاهش CD_{18} و CD_{11} در فلوسیتومتری وجود داشت.

در درمان بیماری پیوند مغز استخوان (سلول های بنیادی خون ساز) به بهبودی کمک می کند (۸). مطالعات ژن درمانی در حال انجام است (۲). استفاده از فوکوز خوراکی در انواع LAD₂ به کار می رود (۹).

واسکوس و همکاران در سال ۲۰۱۲ شیرخوار چهارده ماهه ای را با تشخیص اختلال چسبندگی

لکوسیته و برونکو پنومونی و اوتیت مدیای مکرر گزارش کردند که بدون پیوند مغز استخوان به علت سپسیس و شوک سپتیک فوت شد (۱۰). در گزارش موردی که توسط کوکس در سال ۲۰۰۷ انجام شد، دختر سه ساله ای معرفی شد با عفونت های مکرر دهان که بیست و چهار ماه پس از تشخیص LADs بدون درمان و با عفونت شدید ریوی فوت نمود (۷).

در ایران علاوه بر گزارش های موردی از مشهد (۱۱) و شیراز (۱۲) موحد و همکاران در سال ۲۰۰۷ غلامی بالینی و آزمایشگاهی را در ۱۵ بیمار با نقص چسبندگی لکوسیته نوع یک شرح دادند (۱۳). در این گزارش سن بیماران بین ۱۰ ماه تا ۱۴ سال (متوسط ۴ سال) بوده است. شایعترین علایم عفونت های مکرر، اختلال در ترمیم زخم، زخمهای دهانی و آبسه های پوستی بوده است. اختلال در CD_{18} در تمام بیماران وجود داشته است. تقی زاده مرتضایی و همکاران، چهار موتاسیون جدید ژن ITGB2 را از ایران گزارش کرده اند (۱۴).

بیمار ما هم با عفونت های راجعه ریه، پوست و دهان بررسی شد و با آزمایشات انجام شده و فلوسیتومتری تشخیص سندروم نقص چسبندگی لکوسیته نوع یک تایید شد. برای بیمار آنتی بیوتیک خوراکی جهت پروفیلاکسی و داروی ضد قارچ برای ضایعات دهانی تجویز و جهت انجام پیوند مغز استخوان به مرکز پیوند مغز استخوان ارجاع داده شد.

بطور خلاصه می توان گفت بیماری های نقص ایمنی بیماری های نادری هستند که آشنایی با آنها و تشخیص زودرس آنها مهم است. اگر در هنگام بروز عارضه واکسن، بیماری زودتر بررسی و تشخیص داده می شد بیمار دچار عفونت های مکرر نمی گردید. احتمالا در صورت عدم تشخیص در مراجعه اخیر این بیمار نیز به علت عفونت های شدید فوت می کرد. این نکته قابل اهمیت است که به هنگام مشاهده عوارض واکسن لازم است بیمار از نظر نقص ایمنی اولیه بررسی شود و بیمار برای انجام آزمایشات تخصصی به مراکز بررسی نقایص ایمنی ارجاع داده شود.

References

1. Bunting M, Harris ES, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Leukocyte adhesion deficiency syndromes: adhesion and tethering defects involving beta 2 integrins and selectins

- ligands. *Curr Opin Hematol* 2002;9(1):30-5.
2. Crowley CA, Curnutte JT, Rosin RE, et al. An inherited abnormality of neutrophil adhesion. Its genetic transmission and its association with a missing protein. *N Engl J Med* 1980; 302(21):

- 1163-8.
3. Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med*. 2011;364(1):60-70.
 4. Todd RF, Freyer DR. The CD11/CD18 leukocyte glycoprotein deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1988;2(1):13-31.
 5. Fischer A, Lisowska-Grospierre B, Anderson DC, Springer TA. Leukocyte adhesion deficiency: molecular basis and functional consequences. *Immunodef Rev* 1988; 1:39.
 6. Mellouli F, Ksouri H, Barbouche R. Successful treatment of *Fusarium solani* ecthymagangrenosum in a patient affected by leukocyte adhesion deficiency type 1 with granulocytes transfusions. *BMC Dermatol* 2010;10:10.
 7. Cox DP, Weathers DR. Leukocyte adhesion deficiency type 1: an important consideration in the clinical differential diagnosis of prepubertal periodontitis. A case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(1):86-90.
 8. Hattori H, Tsuruta S, Horikoshi Y, et al. Successful human leukocyte antigen one antigen-mismatched related bone marrow transplantation in a 6-year-old boy with leukocyte adhesion deficiency syndrome. *Pediatr Int* 2001;43(3): 306-9.
 9. Marquardt T, Brune T, Lühn K, et al. Leukocyte adhesion deficiency II syndrome, a generalized defect in fucose metabolism. *J Pediatr* 1999; 134(6):681-8.
 10. Vásques-De Kartzow R, Jesam C, Nehgme V, Vargas F, Sepúlveda C. Leukocyte adhesion deficiency syndrome: report on the first case in Chile and South America. *Sao Paulo Med J*. 2012; 130(4):263-6.
 11. Behmanesh F. leukocyte adhesion deficiency; Case report. *Iran J Pediatr*. 2007; 17(2): 311-313
 12. Akbari H, Zadeh MM. Leukocyte adhesion deficiency. *Indian J Pediatr* 2001; 68(1): 77-9.
 13. Movahedi M, Entezari N, Pourpak Z, Mamishi S, Chavoshzadeh Z, et al. Clinical and laboratory findings in Iranian patients with leukocyte adhesion deficiency (study of 15 cases). *J Clin Immunol*. 2007 May;27(3):302-7.
 14. Taghizade Mortezaee F, Esmali B, Badalzadeh M, Ghadami M, Fazlollahi MR, Alizade Z, et al. Investigation of ITGB2 gene in 12 new cases of leukocyte adhesion deficiency-type I revealed four novel mutations from Iran. *Arch Iran Med* 2015;18(11):760-4.

*Case Report***A Case Report of a Patient with Leukocyte Adhesion Deficiency Type I Syndrome and Normal Time of Umbilical Cord Detachment**

M. Safari, M.D.^{*}; A. Baghbani, M.D.^{**}

Received: 29.11.2015

Accepted: 29.2.2016

Abstract

Introduction: Leukocyte adhesion deficiency type 1 is a rare disorder of function of neutrophils which presents with recurrent bacterial and fungal infections. The patients usually have a history of delayed umbilical cord detachment.

Case Report: The patient was a fourteen-month-old boy with recurrent bronchopneumonia, skin abscess and oral candidiasis. There was a history of abscess formation in site of vaccine injection in two and four months of age. The umbilical cord detachment was occurred in the 6th day of birth. Laboratory studies showed marked leukocytosis and neutrophilia. Flowcytometry showed low amount of CD18. These were all compatible with a diagnosis of leukocyte adhesion deficiency type I (LADs1).

Conclusions: The patients die in the event of a delay in diagnosis because of recurrent severe infections. Early diagnosis and treatment of these diseases by stem cell transplantation improve the survival of the patient.

(Sci J Hamadan Univ Med Sci 2016; 23 (1):88-92)

Keywords: Infections / Leukocyte-Adhesion Deficiency Syndrome / Umbilical Cord

^{*} Assistant Professor of Pediatrics, Research Center for Molecular Medicine
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran. (mo_sfr@yahoo.com)

^{**} Resident, Department of Pediatrics, School of Medicine
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran.