



گزارش سه مورد از سندرم کمبود چسبندگی لکوسیتی

*دکتر عبدالکریم حامدی^۱، دکتر نعمت اله مختاری^۲

^۱دانشیار گروه اطفال، ^۲استاد گروه گوش، گلو و بینی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

مقدمه: سندرم کمبود چسبندگی لکوسیت ها یک نوع اختلال ایمنی ارثی است که در آن عملکرد لکوسیت ها مخصوصاً رده ی فاگوسیت اختلال دارد.

معرفی مورد: در این مقاله سه مورد (دو شیرخوار پسر و یک دختر ۵ ساله) با این سندرم گزارش می شود. در هر سه بیمار سابقه ای از جدا شدن تاخیری بندناف وجود داشت. یک شیرخوار به علت عفونت پوستی مراجعه نموده و دو مورد دیگر به علت عفونت باکتریال و قارچی در بینی و انگشت دست در بیمارستان بستری شدند. در هر سه مورد لکوسیتوز، نوتروفیلی و کاهش CD11,CD18 وجود داشت.

نتیجه گیری: سندرم کمبود چسبندگی لکوسیت ها یک سندرم مادرزادی است که یک علت عفونت های مکرر باکتریال و قارچی است. معمولاً بیماران سابقه ای از تاخیر در جدا شدن بند ناف را دارند.

واژه های کلیدی: چسبندگی لکوسیت، عفونت، فاگوسیت

مقدمه

با وجود گرانولوسیتوز، تشکیل چرک و تجمع نوتروفیل ها در بافت ها وجود نداشته و تظاهر عفونت به صورت پیدایش آبسه ی سرد است (۲). لکوسیت ها و لنفوسیت ها در محل های التهابی جمع می شوند و لنفوسیت ها در ارگان های لنفویید و غیرلنفویید که نیاز به چسبندگی دیواره ی سلولی، مراحل بین لکوسیت و سلول های آندوتلیال دارند، جریان می یابند (۳). اولین مرحله ی چرخش لکوسیت ها در میان سلول های آندوتلیال بوده و سپس مولکول های عامل چسبندگی (خانواده ی سلکتین) مداخله نموده و آخرین مرحله ی چسبندگی لکوسیت به آندوتلیوم و مهاجرت به زیر آندوتلیوم اتفاق می افتد. این سندرم ارثی مشتمل بر دو نوع اختلال است که به صورت عفونت های تکرار شونده و پیش رونده پوستی مخاطی و عفونت های زیر پوستی تظاهر می یابد. در محل عفونت چرک تشکیل نمی شود و تاخیر در ترمیم زخم و جدا شدن بند ناف وجود دارد.

سندرم کمبود چسبندگی لکوسیت ها (LADS)^۱ یک اختلال ارثی و ایمونولوژیک با الگوی توارثی اتوزومال مغلوب است که در آن عملکرد لکوسیت ها و فاگوسیت اشکال دارد. این سندرم با کمبود یک یا چند اینتگرین که شامل مولکول های عامل چسبندگی و رسپتورهای سطحی سلول ها است، مشخص می شود (۱). مهم ترین علامت این سندرم عفونت های طولانی مدت شدید و عودکننده مخصوصاً در گوش و بینی و پوست همراه با گرانولوسیتوزیس است. در این سندرم تعداد لکوسیت ها حتی در غیاب عفونت به تعداد ۲ تا ۲۰ برابر طبیعی افزایش می یابد (۲).

*آدرس مولف مسئول: ایران، مشهد، بیمارستان امام رضا (ع)، گروه اطفال

Email: hamedia@mums.ac.ir

تاریخ تایید: ۸۷/۸/۲۰

تاریخ وصول: ۸۷/۲/۲۰

^۱ - Leukocyte Adhesion Deficiency Syndrome

سابقه‌ی عفونت‌های مکرر گوش، بینی و پوست وجود داشت. آزمایشات بیمار موید وجود لوکوسیتوز با برتری نوتروفیل‌ها و آنمی بود. در ضمن سرعت رسوب گلبول‌های قرمز معادل ۱۲۵ و میزان CD18، ۲/۸٪ گزارش شد. سی تی اسکن مغز و سینوس نرمال بود. در بررسی‌های انجام شده موکورمایکوزیس در زخم گزارش شد. جهت اصلاح آنمی بیمار ترانسفوزیون خون انجام شد و درمان با ضد قارچ سیستمیک همراه با دبریدمان جراحی نیز صورت گرفت. بیمار پس از چند روز به علت عوارض تنفسی فوت نمود.

بحث

سندرم کمبود چسبندگی لکوسیت‌ها تقریباً بیش از یک میلیون نفر در جهان را گرفتار می‌کند و با عفونت‌های مکرر باکتریال و عفونت‌های قارچی همراه با کاهش تشکیل چرک و تاخیر در افتادن بند ناف نوزاد و گرانولوسیتوز مشخص می‌شود (۶). تقریباً همه‌ی بیماران عفونت‌های تکرار شونده‌ی دهان، گلو و گوش میانی دارند (۷). واسطه‌های سلکتین و بتا ۲ اینتگرین هر دو برای چسبندگی لکوسیت لازمند، مخصوصاً سلکتین‌ها برای شروع چرخش لکوسیت لازم می‌باشند (۸،۷). این سندرم در نتیجه‌ی نقص ژن کدکننده‌ی اینتگرین ایجاد می‌شود (۹) که گیرنده‌ی آن در غشای فاکوسیت است و با C3b باند شده و بر روی میکروآگانسیم‌های اپسونیزه شده، قرار دارد. این گیرنده یک اینتگرین به نام گیرنده‌ی کمپلمان CR3 است که در این بیماران کاهش یافته است (۴). CR3 دو زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی و زنجیره‌ی آلفا به وزن ۱۶۵ کیلو دلتا (CD1b) دارد که به وسیله ژنی بر روی کروموزوم ۲۱ کد شده است. در سندرم نوع یک کمبود سه مولکول گلیکو پروتئین هترو دایمر آلفا و بتا منحصر به لکوسیت‌ها به نام‌های O95, LFA-1, P15, MAC-1 وجود دارد. زنجیره‌ی بتا مشترک است که به نام CD18 نامیده می‌شود (۹). آقای اکبری یک مورد این سندرم را در اصفهان با علائم تاخیر در افتادن بند ناف و گرانولوسیتوزیس و اشکال در بهبود زخم گزارش نمود (۷).

فنوتیپ نوع اول، کمبود چسبندگی لکوسیتی در اثر یک عیب ژنتیکی در گروهی از گلیکوپروتئین‌های غشای لکوسیت است که اختلال در چسبندگی سطوح لنفوسیت-منوسیت و نوتروفیل به وجود می‌آورد. فنوتیپ نوع دوم، در اثر فقدان ساختمان کربوهیدراتی سیالین لویس بر روی سطح سلول‌های نوتروفیل است که لیگاند سلکتین‌های سلول‌های آندوتلیال هستند. بیشترین نوع گزارش شده از این سندرم، نوع یک است (۳-۵).

معرفی بیماران

مورد اول: شیرخوار ۲ ماهه به دلیل وجود زخم سیاه و عمیق در پوست بیضه‌ها و انگشتان دست به اورژانس آورده شد. پدر و مادر وی با یکدیگر نسبت خانوادگی درجه‌ی یک داشته و بیمار فرزند دوم خانواده بود. والدین سابقه‌ی تاخیر در افتادن بند ناف (۴۰ روز پس از تولد) را ذکر کرده و اولین فرزند خانواده با تشخیص احتمالی لکوز فوت کرده بود. یافته‌های آزمایشگاهی بیمار بیانگر لکوسیتوز به میزان ۳۵۶۰۰ همراه با غالیته پلی مورفورنوکلرها (۷۰٪) و کاهش نسبی پلاکت به میزان تقریبی ۷۶۰۰۰ و سرعت رسوب گلبول‌های قرمز معادل ۷۵ بود. در فلوسیتومتری کاهش CD11, 18 گزارش شد. بیمار ۳۵ روز بعد از بستری به علت شدت ضایعات و وسیع پوستی فوت نمود.

مورد دوم: بیمار شیرخوار ۳۵ روزه مذکر اهل افغانستان به علت امفالیته و زخم سیاه رنگ در انگشت دست و پوست زیر لاله‌ی گوش بستری شد. آزمایشات بیمار بیانگر وجود لکوسیتوز با ارجحیت نوتروفیل‌ها بود و CD11, 18 نیز کاهش داشت. در آزمایشات جهت بررسی سپسیس از تمام کشت‌ها منفی گزارش شد. چند روز بعد از بستری بند ناف بیمار افتاد که محل آن به وسیله گاز وازلین پوشانده شد. بیمار چند روز بعد پس از درمان زخم، با حال عمومی خوب مرخص گردید.

مورد سوم: بیمار دختری ۵ ساله به دلیل وجود زخم عمیق و سیاه رنگ در لب‌ها، بینی و دهان و لاله‌ی گوش به اورژانس آورده شد. پدر و مادر بیمار نسبت خانوادگی درجه یک داشتند و بیمار دومین فرزند خانواده بود. اولین فرزند در شیرخوارگی به علت عفونت‌های مکرر فوت نموده، بند ناف هر دو فرزند ۳۲ روز بعد از تولد افتاده بود. در شرح حال بیمار،

21q22.3 که بر روی CD18 کد شده به وجود می آید. عفونت های شدید و مکرر و لکوسیتوزیس مداوم در چندین مطالعه به اثبات رسیده است (۱۸-۱۶). شروع ژن درمانی به صورت تحقیقات بالینی بر روی CD18 دنبال می گردد.

در هلند نوع یک این سندرم گزارش شده که به صورت نقص هماتوپوئیتیک در اینتگرین فعال (تیپ گلانزمن) تظاهر نموده است (۱۹). ژن جدید Kindlin3 در پاتوژنز LADS گزارش گردیده است (۲۰). تیپ ۳ این سندرم همانند دو تیپ دیگر با عفونت های مکرر و لکوسیتوز همراه است ولی بیشتر با افزایش تمایل به خونریزی بروز می نماید (۲۱). یک مورد از این سندرم در هند گزارش شده که با عدم وجود اینتگرین CD11, CD18 بروی لکوسیت ها همراه بوده است (۲۲). در این سندرم تظاهرات پریدنتال زیاد دیده می شود که اهمیت پیشگیری و کنترل دندان ها را دو چندان می کند (۲۳). درمان موفقیت آمیز این بیماران با پیوند مغز استخوان گزارش شده است (۲۴).

نتیجه گیری

سندرم کمبود چسبندگی لکوسیت ها، یک سندرم مادرزادی نادر است که در موارد زیر باید به فکر این سندرم بود:

- ۱- شیرخواران با عفونت های شدید غیرچرک زا و نکروزان بدون حضور لکوسیت در محل
- ۲- شیرخواران با عفونت های مکررچرکی
- ۳- موارد با سابقه ی تاخیر در افتادن بند ناف
- ۴- شیرخواران با لکوسیتوز و نوتروفیلی مداوم

Lipnick یک مورد سندرم شدید در شیرخوار با کمبود کامل بتا دو اینتگرین گزارش نموده است (۴). این سندرم در ۱۳ حیوان هم در سودان گزارش شده است. بعضی از موارد مورد مطالعه کمتر از ۱۵ هفته سن داشته و با علایم کلینیکی استوماتیت اولسراتیو-ژنژیویت شدید، اختلال رشد و از دست دادن دندان ها-امفالیست و نوتروفیلی شدید تظاهر پیدا کردند (۵). آقای Roos ۸ مورد از این سندرم را گزارش نموده که ۵ مورد از آن ها موتاسیون هموزیگوت داشته اند (۱۰). از نظر Hung از تایوان با ارزیابی کموتاکسی و فلوسیتومتری می توان این سندرم را تشخیص داد (۱۱). در این سندرم امکان تعیین فرد حامل ژن معیوب و تشخیص پیش از تولد هم وجود دارد و چون نقص در LFA1 است، فاگوسیت های این بیماران قادر نیستند به آندوتلیوم واسکولار بچسبند و نمی توانند به خارج از عروق و مناطق عفونی مهاجرت نموده و تولید چرک نمایند، به همین دلیل باکتری ها سریع منتشر می گردند. همه علایم و نشانه هایی که در بیماران مشاهده می کنیم مربوط به فقدان یا کاهش ارایه گلیکوپروتئین های چسبان یا لیگان های کربوهیدراتی بر روی سطوح لکوسیتی است. در ژن درمانی این سندرم در دو بیمار دو ژن ناقل CD18 بررسی شده است (۱۲). موارد متعددی از این سندرم گزارش شده است که در آن ها ایمنی هومرال این بیماران فعال می شود و تولید نوتروفیل های آن ها افزایش می یابد (۱۳-۱۵).

LADS بیماری نادر مادرزادی که دو تیپ ۱ و ۲ دارد. همه بیماران سابقه ی تاخیر در افتادن بند ناف دارند. بیماران پریدنتیت مزمن و ژنژیواستوماتیت شدید و ژنرالیزه پیدا می کنند. نوع ۱ آن در اثر موتاسیون ژن روی کروموزوم

References

- 1- Mogica-Martinez MD, Becerril Angeles M. LAD syndrome: Case report. Rev Alerg Mex 1999; 46(15): 140-4.
- 2- William M. Granulocytic phagocytes. In: Mandell GB. (editor). Principles of infection disease. 6th ed. Philadelphia: Churchil Livingstone;2000: 99-100.

- 3- Taco W, Kuijpers A. Antigene specific immune responsiveness and lymphocyte recruitment in LAD type 2. International immunology. 1st ed. USA: Oxford; 2001: 346.
- 4- Lipnick RN, Tsokos GC. LAD: Report a case. Clin Exp Rheumatol 1996; 14(1): 95-8.
- 5- Wigh T. Clinical, radiological and pathological features of LAD in dogs. J Small Animal Pract 2000; 41(5): 211-7.
- 6- Nagahata H. Two case of Holstein calves with Bovin LAD (Case report). Dtsuch Tierarztl Wochenschr 1994; 101(2): 53-6.
- 7- Akbari H, Zadeh MM. Leukocyte adhesion deficiency. Indian J Pediatr 2001; 68(1): 77-9.
- 8- Harlan JM, Paulson JD. In vivo behavior of neutrophils from two patients with distinct inherited leukocyte adhesion deficient syndromes. J Clin Invest 1993; 91(16): 2893.
- 9- Ashok S. Disorders of white blood cells. In: Lanzkowsk P. (editor). Manual of pediatric hematology and oncology. 14th ed. USA: Elsevier; 2005: 226-9.
- 10- Roos D, Meischl C. Genetic analysis of patients with leukocyte adhesion deficiency. Exp Hematol 2002; 30(3): 252-61.
- 11- Hung CH, Cheng SN. Leukocyte adhesion deficiency disorder. Report of one case. Acta Pediatr Taiwan 1999; 40(2): 128-31.
- 12- Bauer TR, Hickstein DD. Gene therapy for leukocyte adhesion deficiency. Curr Opin Mol Ther 2000; 2(4): 383-8.
- 13- Mogica-Martinez MD, Lopez-Duran JL. Leukocyte adhesion deficiency syndrome: A case report. Rev Alerg Mex 1999; 46(5): 140-4.
- 14- Kawamura N, Kobayashi K. [Leukocyte adhesion deficiency type II]. Ryoikibetsu Shocogun Shirizu 2000; (32):11173-6. (Japanese)
- 15- Nagahata H, Hagiwara K. Analysis of serum cytokine profile in a Holstein heifer with leukocyte adhesion deficiency. J Vet Med Sci 2002; 64(8): 683-7.
- 16- Michael F. General features of phagocyte disorders. In: Ralph Feigin D. (editor). Textbook of pediatric infectious disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004: 44-6.
- 17- Bauer TR, Hickstein DD. Genetherapy for Leukocyte adhesion deficiency. Curropin Mol Ther 2000; 2(4): 383-8.
- 18- Behrman, Kliegman, Arvin. Adhesion deficiency disorders. In: Behrman. (editor). Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007: 904-7.
- 19- Kuijpers TW, Van de Vijver E, Weterman MA, de Boer M, Tool AT, Van den Berg TK, et al. LAD-1/variant syndrome is caused by mutations in FERMT3. Blood 2008. Emma children's hospital, Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands: 42.
- 20- Mory A, Feigelson SW, Yarali N, Kilic SS, Bayhan GI, Gershoni-Baruch R, et al. Kindlin-3: A new gene involved in the pathogenesis of LAD-III. Blood 2008; 112(6): 2591.
- 21- Kilic SS, Etzioni A. The clinical spectrum of leukocyte adhesion deficiency (LAD) III due to defective CalDAG-GEF1. J Clin Immunol 2008; Aug 16 [Epub a head of print].
- 22- Jothilakshmi K, Priya S, Matthai J. Leucocyte adhesion defect-1. Indian Pediatr 2008; 45(6): 507-9.
- 23- Dababneh R, Al-Wahadneh AM, Hamadneh S, Khouri A, Bissada NF. Periodontal manifestation of leukocyte adhesion deficiency type I. J Periodontol 2008; 79(4): 764-8.
- 24- Al-Wahadneh AM, Haddadin I, Hamouri M, Omari K, Aejellat F. Bone marrow transplantation for leukocyte adhesion deficiency-I: Case report. Saudi J Kidney Dis Transpl 2006; 17(4): 564-7.
- 25- Valentini P, de Sole P, de Luca D, Plaisant P, Puggioni P, Rossi MC, et al. Decreased chemiluminescence in leukocyte adhesion deficiency presenting with recurrent sepsis, amoebiasis and *Candida Albicans* urinary tract infection. Exp Hematol 2005; 33(6): 701-6.