

ماکروگلوبولینمی والدنشتروم در بیمار مبتلا به سیروز کریپتوزنیک

دکتر مریم رهبان^۱، دکتر آرزو استخری^۱، دکتر سید اسد الله موسوی^۲، دکتر قدرت الله منتظری^۳

^۱ پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعی

^۲ استادیار، بخش خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعی

^۳ استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعی

چکیده

بیمار مرد ۷۲ ساله، مورد شناخته شده سیروز کریپتوزنیک از طریق رد علل مختلف و هیستولوژی کبدی است، که با تظاهر کلینیکی بارز سندرم هیپرویسکوزیتی (Hyperviscosity Syndrome) مراجعه کرده است. ماکروگلوبولینمی والدنشتروم با الکتروفورز سرم و ادرار و بیوپسی مغزاستخوان کاملاً تایید گردید و بعد از شیمی درمانی علائم بالینی بیمار کاملاً برطرف شد و مقدار ایمونوگلوبولین سرمی به زیر ۱۰۰۰mg/dl کاهش یافت. دلیل گزارش این مورد آن است که چنانچه بیمار با سیروز کبدی و علائم هیپرویسکوزیته مراجعه کند، می باید از نظر بیماری Lymphoplasmocytic نیز مورد مطالعه قرار گیرد و در بیماران سیروتیک، ماکروگلوبولینمی ایجاد شده به حساب خود سیروز گذاشته نشود.

کلیدواژه: سیروز کریپتوزنیک، ماکروگلوبولینمی والدنشتروم، سندرم هیپرویسکوزیتی

گوارش / دوره ۱۳، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۷، ۱۱۳-۱۱۵

زمینه و هدف

این بیماری اولین بار توسط والدنشتروم، پزشک سوئدی در سال ۱۹۴۴ توضیح داده شد. (۱)، ماکروگلوبولینمی والدنشتروم یک لنفوم لنفوپلاسموسیتیک Low-Grade از نوع سلولهای B می باشد که با انفیلتراسیون سلولهای مغز استخوان توسط سلولهای لنفوپلاسموسیتیک و گاموپاتی منوکلونال سرمی IgM، مشخص می شود. (۲)، بروز این بیماری در جهان ۳ در هر میلیون نفر در سال است و همزمانی این بیماری با سیروز کبد بسیار نادر است. (۳)، اغلب بیماران سیروتیک از نظر گاموپاتی منوکلونال بررسی نمی شوند در نتیجه ممکن است چنین بدخیمی های خونی تشخیص داده نشوند، زیرا معمولاً تظاهرات کلینیکی این بیماریها به سیروز کبدی ربط داده می شود. شایعترین تظاهر کلینیکی ماکروگلوبولینمی والدنشتروم، سندرم هیپرویسکوزیتی است. بیماری که گزارش می شود، مرد ۷۲ ساله مورد شناخته شده سیروز کریپتوزنیک کبدی است که با تظاهر بارز

کلینیکی ضعف، خستگی، سردرد، سرگیجه و پارستزی اندامهای فوقانی و تحتانی مراجعه کرد. تشخیص بیماری با الکتروفورز سرم و ادرار و بیوپسی مغز استخوان کاملاً تایید گردید و بعد از شیمی درمانی علائم بالینی بیمار کاملاً برطرف شد. هم چنین بروز سندرم هیپرویسکوزیتی در بیمار مبتلا به سیروز کبد نادر است، به همین دلیل این مورد گزارش می شود.

شرح مورد

مرد ۷۲ ساله مورد شناخته شده سیروز کریپتوزنیک کبد از یکسال پیش که تشخیص از طریق بیوپسی کبد و آزمایش های مربوطه (جدول ۱) تایید شده است. این بیمار از نظر ابتلا به هیپاتیت های ویروسی، هیپاتیت اتوایمیون، هماکروماتوزیس، استئاتوهپاتیت غیرالکلی و الکلی، بیماری ویلسون و کمبود آلفا یک آنتی تریپسین بررسی شد و هیچ علتی برای ایجاد سیروز در این بیمار پیدا نشد. این بیمار با علائم ضعف، بی حالی، سردرد نسبتاً شدید و سرگیجه واقعی (true vertigo)، به همراه پارستزی اندامهای فوقانی و تحتانی مراجعه کرد. در مدت پی گیری جهت درمان سیروز، سرگیجه بیمار بسیار شدید و پیشرونده شد، طوری که بیمار قادر به حفظ تعادل و راه رفتن نبود. بعد از شرح حال از نظر مصرف دارو یا الکل و معاینه بالینی جهت بیمار سونوگرافی و اندوسکوپی قسمت فوقانی دستگاه گوارش انجام شد. در شرح حال، سابقه مصرف الکل یا مصرف دارو وجود نداشت و بیمار آسیت و واریس مری هم نداشت.

نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگرشمالی، بیمارستان شریعی، مرکز تحقیقات

گوارش و کبد

نمابر: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۴۰۰

تلفن: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۱۶۰

آدرس الکترونیکی: montazer@ams.ac.ir

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۷/۱۰/۱۰

تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۶

تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۰/۱۱

جدول ۱- آزمایشات بیمار

Hemoglobin: 13 g/dl (N=14 - 17gr/dl)
 Hematocrit: 40% (N= 41- 51)
 White Blood Cell: 4800/mm³ (N= 4000 – 10000 /mm³)
 Platelet: 141000 /mm³ (N=150000 – 450000 /mm³)
 PT: 12.5 second (N= PT control time 11 second)
 INR: 1.4
 AST:43 IU/L (N= 0 – 40 IU/L)
 ALT: 15 IU/L (N=0 – 40IU/L)
 Bilirubin Total: 0.8 mg/dl (N= 0.1 – 1.2 mg/dl)
 Alkaline Phosphatase: 146 IU/L (N= 80-306)
 Serum Albumin: 3.5 gr/dl (N= 3.5 – 5.2 gr/dl)
 FBS: 105 mg/dl (N= 70 – 115 mg/dl)
 Creatinine:1mg/dl (N= 0.7- 1.4 mg/dl)
 Ferritin: 13 ng/ml (38-457ng/ml)
 Fe (Iron) : 70 mg/dl (60-160 mg/dl)
 TIBC (Total Iron Binding Capacity): 414 mg (200–450mg)
 Cu (copper): 89 mg/dl (N=70-150 mg/dl)
 Ceruloplasmin : 28 mg/dl (23-50 mg/dl)
 Triglycerid: 143 mg/dl (N= 40- 150 mg/dl)
 Cholesterol: 156 mg/dl (N=130-200 mg/dl)
 ANA: 6U/ml, ASMA:3U/ml), AMA: 7U/ml
 (N=<10 U/ml)
 HBs Ag: 6u/ml (N=<10), HBeAg: Neg, HbcAb: Neg,
 HCV:Neg
 α₁ Antitrypsin : 138 mg/dl (N= 78-200 mg/dl)
 Liver Biopsy: Total Score (Grade: 13, Stage :6 HAI: 18)

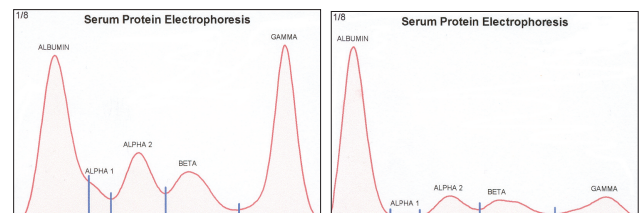
(Normal=N)

ایمونوگلوبولین های سرمی اندازه گیری شد که نشان دهنده افزایش چندین برابر مقدار طبیعی ایمونوگلوبولین کلاس M در سرم بود.
 IgM: 9980 mg/dl (N=40-230 mg/d) IgG: 1300 mg/dl (N=700-1600 mg/dl)
 IgA: 80 mg/dl (N=70 -400 mg/dl)
 از بیمار بیوپسی مغز استخوان گرفته شد و انفیلتراسیون حدود ۲۲ درصد سلولهای مغز استخوان با پلاسماسلهای غیرطبیعی مشاهده شد.
 الکتروفورز پروتئین های ادرار از نظر دفع زنجیره سبک lambda مثبت و دفع زنجیره Kappa منفی بود. در بررسی انجام شده هیچ ضایعه لیتیک استخوانی وجود نداشت. با تشخیص ماکروگلوبولینمی والدنشتروم، بیمار تحت درمان داروهای ملفالان، تالیدومید و دگزامتازون قرار گرفت. بعد از سه هفته از درمان تمام علائم کلینیکی بیمار کاملاً بهبود پیدا کرد و میزان ایمونوگلوبولین M سرمی به زیر ۱۰۰۰ mg/dl کاهش یافت. هم چنین الکتروفورز پروتئین ادرار منفی شد. بیمار هنوز تحت پی گیری است.

بحث

این بیماری اولین بار توسط والدنشتروم، پزشک سوئدی در سال ۱۹۴۴ توضیح داده شد. (۱)، ماکروگلوبولینمی والدنشتروم، یک لنفوپلاسموسیتیک Low-Grade از نوع سلولهای B می باشد که با انفیلتراسیون سلولهای مغز استخوان توسط سلولهای لنفوپلاسموسیتیک و گاموپاتی منوکلونال سرمی IgM مشخص می شود. (۲)
 او با مشاهده بیمارانی که به دلیل خونریزی از بینی و دهان مراجعه می کردند و ویسکوزیته خونشان به علت وجود پروتئین هایی با وزن مولکولی بالا که به آنها ماکروگلوبولین گفته می شد، افزایش یافته بود به وجود این بدخیمی خونی پی برد. این بیماری به دلیل وقفه بلوغ این (Maturation Arrest) سلولهای B می باشد. بروز این بیماری در جهان ۳ در هر میلیون نفر در سال است و ۲-۱ درصد از بدخیمی های خونی را شامل می شود. (۳)، علت این بیماری هم چنان ناشناخته باقی مانده است. گفتنی است گزارش هایی مبنی بر ایجاد این بیماری سالها بعد در افرادی که تحت رادیوتراپی قرار گرفته اند وجود دارد. (۴)، هم چنین بروز این بیماری در هپاتیت C و آلودگی با ویروس HHV^{*}-8 گزارش شده است. (۵)، بیماری که ما گزارش کردیم ابتلا به هپاتیت C نداشت و در تاریخچه قبلی خود سابقه رادیوتراپی و مصرف الکل نداشت. ارتباط سیروز کبدی و بیماری ماکروگلوبولینمی والدنشتروم هنوز نامشخص است و گزارشات معدودی درباره همراهی این دو بیماری وجود دارد. (۷ و ۸)، افزایش ایمونوگلوبولین ها در بیماریهای مزمن کبدی به طور شایع مشاهده می شود. (۹)، علت آن افزایش میزان آنتی بادی هادر پاسخ به آنتی ژنهای روده ای و تحریک بیش از حد سیستم ایمنی هومورال در این بیماران است که در الکتروفورز سرمی به صورت پلی کلونال افزایش می یابد. این پدیده در بیماران مبتلا به سیروز الکلی بررسی شده است.

به دلیل سرگیجه شدید و شک تشخیصی به وجود ضایعات نورولوژیک، بیمار به متخصص اعصاب ارجاع داده شد که در بررسی های مغز و اعصاب و سیستم تعادلی و گوش هیچ نکته پاتولوژیکی وجود نداشت.
 در آزمایشهای بعدی که جهت بیمار درخواست شد آلبومین سرمی در حد ۳/۵ gr/dl و پروتئین سرمی ۹/۹ gr/dl اندازه گیری شد. با مشاهده افزایش پروتئین سرمی، الکتروفورز پروتئین های سرم انجام شد که نشان دهنده، افزایش باند در ناحیه گاما بود و ایمونو الکتروفورز افزایش منوکلونال IgM به میزان ۳۲/۹ درصد را مشخص کرد (شکل ۱).



شکل ۱: سمت چپ: پیک گاما در الکتروفورز پروتئینهای سرم، نشان دهنده پیک گاما در سرم بیمار است.

سمت راست: الکتروفورز پروتئینهای سرم در فرد طبیعی

* Human Herpes Virus

خستگی ممکن است نشان دهنده بیماری دیگری غیر از سیروز کبد باشد، که ممکن است به غلط به بیماری سیروز ربط داده شود. از طرفی سرگیجه واقعی (true vertigo) در هر بیمار مسن علاوه بر اینکه ممکن است علت نورولوژیکال داشته باشد ولی می بایست به عنوان علامتی از سندرم هیپرویسکوزیته و بدخیمی خونی هم در نظر گرفته شود. در نتیجه توجه به علائم بیمار بسیار اهمیت دارد زیرا علائم ممکن است نشان دهنده گاموپاتی منوکلونال باشد و از این رو نیاز به بررسی و درمان داشته باشد.

سپاسگزاری

از زحمت سرکار خانم نیره فراهانی کارشناس علوم آزمایشگاهی به خاطر تهیه عکسها تشکر می نمایم.

کاهش ظرفیت پاکسازی سلولهای کبدی در سیروز باعث افزایش آنتی ژنهای روده ای در گردش خون شده که نتیجه آن فعال شدن سلولهای لنفوسیت B است. هم چنین ممکن است افزایش تکثیر و فعال شدن لنفوسیت های B باعث تبدیل شدن آنها به فرم بدخیم شود. (۱۲و۱۱۰)

نتیجه گیری

در بیماری که گزارش شد هم زمانی سیروز کبد و بیماری ماکروگلوبولینمی والدنشتروم، ممکن است تصادفی باشد. هنوز دلیلی برای ایجاد این بدخیمی توسط سیروز کبدی وجود ندارد و تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم است، تا این احتمال را اثبات کند.

در هر حال این گزارش، نشانگر اهمیت پی گیری دقیق و توجه به علائم بالینی بیماران مبتلا به سیروز کبد می باشد. بروز علائمی مانند ضعف و

References

1. Waldenstrom J. "Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia- a new syndrome?". *Acta Med Scand* 1944 : 117:216-47.
2. Owen RG, Tereon SP, AL- Katib A, Fonseca R, Greipp PR, Mc Master M, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the second international work shop on waldens'trom macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003 : 30:110-5.
3. Herrinton L J, Weiss NS. Incidence of waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 1993: 82: 3148-50.
4. Epenetos AA, Rohatiner A, Slerin M, Woothipoom W. Ankylosing spondylitis and Waldenstrom macroglobulinemia: A case report. *Clin Oncol* 1980: 6: 83-4.
5. Silvestri F, Barillarie G, Fanin R, Zaja F, Infanti L, Patriarca F, et al. Risk of hepatitis C virus infection in Waldenstrom's macroglobulinemia and monoclonal gammopathies. *Blood* 1996, 88:1125-6.
6. Agbalika F, Mariette X, Marolleau JP, Femand JP, Brouet JC. Detection of human herpes virus -8 DNA in Bone marrow biopsies from patients with multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 1998 : 91: 4393-4.
7. Backhausz R, Berzy I, Porganyi M, Revai I. Waldenstrom's macroglobulinemia and liver cirrhosis in the same patient. *Orv Hetil* 1972: 113: 2773-5
8. Stoffel EM, Spigel DR, Grace ND. Waldenstrom's macroglobulinemia presenting as new-onset ascites. *J Hepatol* 2004: 41:685-90.
9. Feizi T. Immunoglobulins in chronic liver disease. *Gut* 1968: 9: 193-8.
10. Bjorneboe M, Prytz H, Orskov F. Antibodies to intestinal microbes in serum of patients with cirrhosis of the liver. *Lancet* 1972: 1: 58-60.
11. Triger DR, Alp MH, Wright R. Bacterial and dietary antibodies in liver disease. *Lancet* 1972: 1: 60-3.
12. Young GP, Dudley FJ, Van der Weyden MB. Suppressive effect of alcoholic liver disease sera on lymphocyte transformation. *Gut* 1979: 20: 833-9.

Waldenstrom's Macroglobulinemia in Cryptogenic Cirrhosis

Rohban M¹, Estakhri A¹, Moosavi SA², Montazeri GH³

¹Researcher, Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Tehran University

² Associated Professor, Hematology and Oncology Department, Shariati Hospital, Tehran University

³ Professor, Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Tehran University

ABSTRACT

The coexistence of Waldenstrom's macroglobulinemia and cryptogenic cirrhosis has been rarely reported. We describe a 72-year-old man with compensated cryptogenic cirrhosis whose major clinical presentation was hyperviscosity syndrome.

Serum protein electrophoresis revealed the presence of an IgM-kappa spike. Lambda light chain was found in urine. Bone marrow biopsy was performed, which showed at least 22% infiltration with atypical plasma cells. No bone lesion was found. By Waldenstrom's macroglobulinemia diagnosis, patient treated with melphalan, thalidomide and dexamethasone. After three weeks of treatment, his symptoms disappeared and serum immunoglobulin M decreased below 1000 mg/dl.

Keywords: Cryptogenic cirrhosis, Waldenstrom's Macroglobulinemia, Hyperviscosity syndrome

Govaresh/ Vol. 13, No. 2, Summer 2008; 113-115

Corresponding author:

Ghodratollah Montazeri MD., Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Medical Sciences University of Tehran.

Tel: +98 21 82 41 51 60

Fax: +98 21 82 41 54 00

E-mail: montazer@ams.ac.ir