

# حالات پره لوسمیک

Preleukemic States or Preleukemic Leukemias

محله علمی نظام پزشکی

شماره ۵، صفحه ۴۲۷، ۱۳۶۹

دکتر غلامحسن وزین \*

در زیر بشرح حال چند بیمار مپیردازد. این بیماران در دیماه ۱۳۶۴ در آزمون تاتر بیمارستان پهلوی (تالارمیر) معرفی شده‌اند. بیمار اول - دوشیزه ک. د. ۱۵ ساله اهل آذربایجان، ساکن تهران، در تاریخ ۱۴۳۴/۸/۱۴ بعلت کم خونی مقاوم بدمناهای متداول تحت معاینه قرار گرفت پوست و مخاطها کمر نگ بود و ناخن جز کم نگی چیز غیرعادی نداشت. پورپورا و اکیموز موجود نبود. اندازه طحال و کبد در حدود طبیعی بودند. ضایعه‌ای دردهان وجود نداشت و اشنجی وجود نداشت. تنفس طبیعی بود. بیماری کسال قبل از شروع بیماری کنونی چند مرتبه قاعده شده و لی بعد از شروع بیماری، قاعده‌گی خیلی نامرتب شده بود. درجه حرارت بین ۳۷ و ۳۸ متفاوت بود.

سابقه و شروع کسالت: ابتلاء سر خشک و محملک در کودکی رامندگر می‌شد و جزو گلو درد و سرماخوردگی‌های ذمستانی کسالت خاص و مهم و طولانی را بیاد ندارد. مسمومیت داروئی و غیر داروئی و در معرض اشعه ایکس قرار گرفتن را بیاد ندارد.

شروع کسالت را میتوان از زمانی ذکر نمود که به پزشک مراجعت کرده و آزمایش‌های کاکنون در پرونده بیمار موجود است من بوط بروز ۱۴۳۴ می باشد که شاید هم زمان با آغاز بیماری انجام شده است. تعداد گلوبولهای قرمز ۴۰۰۰۰۰ و گلوبولهای سفید ۲۰۰۰۰ و فرمول خون طبیعی است. اندازه هموگلوبین تعیین نشده و از پلاکت‌ها نیز صحبتی بمبان نیامده، ادرار تراص آلبومین و ۱۵ گلوبول قرمز در هر میدان میکروسکوپی داشته است. به بیمار پنی سیلین خود را کی و ویتامین داده و مرخص کرده‌اند بطوریکه در پرونده منعکس است این بیمار پنج ماه بعد از این

تعزیف: حالات پره لوسمیک به حالاتی از بیماری‌های خونی و یا بیماری‌های سیستم رتیکولوآندوتیلیال اطلاق می‌شود که از نظر بالینی و خونشناسی علائم سرطان خون (لوسمی) را ندارند ولی بعد از مدتی که ممکن است چند هفته تا چند سال طول بکشد (تا نه سال) بطور ناگهانی به لوسمی حاد با تمام علائم بالینی و خونی و علائم مفز استخوان تبدیل می‌شوند.

این حالات ممکن است با کم خونی ظاهرآ ساده بعلت نامعلوم، با یک طحال بزرگ بعلت نامعلوم، با یک کم خونی ظاهرآ کم آزار با طحال و گدد لنفاوی کم و بیش بزرگ و بدون علائم خونی و مفز استخوان، با یک حالت هیپراسپلنیسم با یک کم خونی سیدروblastیک بعلت نامعلوم، گاهی بشکل یک پان سیتوپنی نامشخص با مفز استخوان ظاهرآ طبیعی و گاهی بشکل یک لوکوپنی و لفنوسیتوز با مفز استخوان بظاهر طبیعی، ظاهر گشتند. صرفنظر از این حالات که حتی نام دقیق علمی و خونشناسی نمیتوان بر آنها گذاشت، حالاتی از بیماری‌های خونی شناخته شده مانند: کم خونی آپلاستیک همراه با پان سیتوپنی، کم خونی آپلاستیک که فقط شامل رده قرمز باشد (Pure red cell anemia)، میلواسکلرولز، پورپورا ترموبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (I.T.P.)، پولی سیتمی بعلت نامعلوم (Polycythemia Vera)، کم خونی مکالو بلاستیک که بدرمانهای متداول و کلاسیک جواب ندهد، متاپلازی میلوئید و بالاخره دسته‌ای از بیماری‌ها بنام Myeloproliferative Disorders، گاهی بکندی و گاه ناگهانی تبدیل به یک لوسمی حاد می‌شوند که غالباً لوسمی حاد میلو بلاستیک است. تبدیل به لوسمی منو بلاستیک خیلی کم دیده شده و تبدیل به لوسمی‌های دیگر ممکن ولی نادر است.

\* مرکز پژوهشی پهلوی - دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

بود : تعداد نوتروفیل سگمانته کاهش داشت . تعداد لنفوسيتها و منونوكلئيرها افزایش یافته بود . فقط ۵ تا ۶ درصد بالاست دیده شد . مگاکاريوسیت کاهش داشت . گزارش نگارنده در پایان مطالعه در تاریخ ۱۷/۰۷/۴۳ از اینفار ایجاد شد .

در خون محیطی و مغز استخوان دوشیزه کد یک Pancytopenie Peripherique باضافه Granulocytopenie .

در مغز استخوان نیز از دیاد عناصر یک هسته ای و کم شدن چند هسته ای را نشان میدهد و تعداد مگاکاريوسیت نیز کاهش یافته است تغییرات فوق فقط در دو کسالت ممکن است دیده شوند .

Anemie Hypoplasticque Etat preleucemique

این بیمار باید دقیقاً تحت مراقبت قرار گیرد .

از این تاریخ بعد بعلت مشکلات گوناگونی که برای این نوع بیماران پیش می آید تحت مراقبت دقیق بود و با مواد Corticosteroids و انتقال خون درمان میشد ولی بد بختانه ده ماه بعد علائم واضح لوسمی حاد در مغز استخوان آشکار شد . در آن تاریخ مغز استخوان پر از سلولهای نادر Undifferentiated Furi-nethol و کورتیکوئید شروع شد . بعداً دریکی از بیمارستانهای دانشگاه تهران بستری گردید و در خداداد ماه ۱۴۵ درگذشت .

بیمار دوم - پسر بچه ۴ ساله، اهل مازندران، در تاریخ ۶/۰۹/۴۱ بعلت کم خونی، پورپورا واکیموز تحت معاینه قرار گرفت . ۲۸ روز قبل برای این بیمار تشخیص کم خونی، فقر آهن مطرح شده بود و چون در آن موقع پورپورا واکیموز ظاهر نبود و در آزمایشها نیز توجهی بوضع پلاکتهای بیمار نشده بود به بیمار چند آمپول آهن تزریق میشد که در محل تزریق خونریزی ایجاد می گردد . و بعداً پورپورا واکیموز نیز باین حالت اضافه میشد که کودک را فرز دنیش کودکان می بردند . در ساعتی بیمار نکته قابل ذکر وجود تپ در دوماه پیش بود که پس از ۴ یا ۱۴ روز تعدادی دانه های قرمز کوچک روی صورت و شکم بیمار ظاهر شد که هم تپ و هم دانه ها بدون مراجعه به پزشک خوب می شوند . ۱۵ روز متعاقب آن دل درد عارض بیمار می شود . و مدت دو روز مدفع سیاه رنگ دفع و بامعاجات عادی خوب می شود . موقعیکه نگارنده بیمار را معاینه نمود ، پورپورا واکیموز روی صورت و بدن و اندامها وجود داشت و مخاطها رنگ پریده و طحال و کبد کامل عادی و غیرقابل لمس بودند . غدد لنفاوی قابل ذکری وجود نداشت دردهان و در سطح داخلی گونه ها چند لکه خونریزی وجود داشت ولی لشه ها سالم بودند در روی سرین آثار اکیموز در نتیجه تزریقات

آزمایش ها و استورات، مرتب به پزشک مراجعه کرده و آزمایشها نیز در دست داشته که بشرح ذیر میباشد :

در تاریخ ۴۳/۰۶/۴۳ تجسس انگل در مدفوع منفی بود در تاریخ ۴۳/۰۶/۴۳ آزمایش خون، کم خونی در حدود ۸ گرم درصد (%) ۵۵ همو گلوبین ولوکوبنی در حدود ۴۰۰۰۰ نشان داد - این آزمایشها در آزمایشگاههای عادی انجام شده بود . بیمار در تاریخ ۲۰/۰۷/۴۳ توسط پزشک خون شناس معاينه می شود و آزمایشها نیز انجام میگیرد که نتیجه آنها بدین شرح است:

آزمایش خون محیطی : همو گلوبین ۶ گرم درصد - گلبولهای قرمز ۴۰۰۰۰۰۰، گلبولهای سفید ۵۹۵۰، نوتروفیل سگمانته ۲۳ درصد ، اوزینوفیل یک درصد ، بازو فیل ۲ درصد ، منوسیت تی پیک ۱۵ درصد ، منونوکلئر ۲۰ درصد ، لنفوسيت تی پیک (Typique) ۳۲ درصد و ۶ درصد سلول غیر عادی از نوع منوهیستیو سیت، یک درصد پلاسما سیت، تعداد پلاکت ۰-۱۵۰۰۰ سدیما تانسیون ساعت اول ۷۸ میلیمتر .

آزمایش مغز استخوان: نوتروفیل سگمانته ۲۰ درصد، متامیلوسیت ۱۸ درصد ، میلوسیت ۲۰ درصد ، لنفوسيت ۱۰ درصد ، دیگر عنصر در حدود طبیعی بودند و در سری قرمز ۲۴ درصد سلول هسته دار طبیعی دیده شده است . از هیچ نوع سلول غیر طبیعی اسمی بوده نشده و تعداد مگاکاریوسیت ها نادر گزارش شده بود . نتیجه ای که از آزمایشها فوق گرفته شد چنین بود :

در خون کم و بیش ما کروسیت و در مغز استخوان ماکرو بلاست دیده می شود . اگر بیمار دچار عارضه عفونی روده نباشد بنظر میرسد که مبتلا به کم خونی تفیده است . و در این نوع بیماری اسید فولیک و هودمون های جنسی نتیجه خوب می دهد . بیمار تحت درمان کم خونی قرار میگیرد و مقدار کافی آهن هم با و داده می شود ولی هیچ گونه بهبود حاصل نمی شود . بدیهی است در مقابل بیماری که وضع خون محیطی او مبهم است و مغز استخوان او نیز بظاهر سالم مینماید، اتخاذ تصمیم قاطع مشکل است . سرانجام در تاریخ ۱۴/۰۸/۱۳۴۳ بیمار باینجانب معرفی می شود . مطالعات نگارنده از اینفار بوده است .

همو گلوبین ۵/۷ گرم درصد میلی لیتر، هماتو کریت ۲۲ درصد، گلبولهای قرمز ۰-۲۵۸۹۰۰ درصد، گلبولهای سفید ۳۶۵۰، نوتروفیل سگمانته ۱۲ درصد، بازو فیل ۲ درصد ، لنفوسيت ۸۱ درصد و منوسیت ۵ درصد بود . تعداد پلاکت ها در سطح لامها کاهش یافته بود . شمارش پلاکت ۱۵۰۰۰ و رتیکولوسیت در حدود ۲ درصد بود .

مغز استخوان از نظر سلولی طبیعی و نکات قابل ذکر از اینفار

داشت . آزمایش مغز استخوان که از استخوان ایلیاک ، انجام شد مغز پرسلوی را نشان داد که در حدود ۹۰ درصد از سلولها نارس و از نوع Monomyeloblasts بودند . بیمار با وجود درمانهای متداول سدهماه بعد درگذشت .

نکته مهم - تبدیل پورپورا ترموبوسیتوپنیک به لوسمی حاد در کودکان خیلی نادر است و در اشخاص بالغ بیشتر دیده میشود مشاهدات نگارنده اینطور بوده است و با تجزیه بسیاری از متخصصین وفق میدهد و دلالت آن از اینقرار است %۱ در سنین بالا مثلاً از چهل سال ببالا بیماری I.T.P. نادر است و موقیکه تعداد مگاکار- یوسمیت‌ها در مغز استخوان کم باشند باید این تشخیص مشکوک تلقی شود چون یکی از علائم مهم مغز استخوانی بیماری وجود تعداد زیاد مگاکاریوسمیت میباشد که غالباً توانایی ساختن پلاکت را ندارند . واگر تعداد اینها کم بود تشخیص بیماری I.T.P. با وجود سالم بودن تمام عناصر دیگر مغز استخوان مشکوک است . و منتظر تغییر شکل آن باید بود . امروزه این پیش آمددها یا تغییر شکل‌ها را میتوان باکش لتفوسمیت‌ها ولو کوسمیت‌ها بخصوص از مغز استخوان و مطاله کروموزوم در بسیاری از موارد پیش- بینی نمود .

بیمار سوم ج-م کودک ۸ ساله ، اهل پلور، در تاریخ ۶/۶/۴۳ بعلت وجود پورپورا واکیموز ، خونریزی ازینی ودهان و کم خونی شدید باینجانب مراجعه نمود : ۶۵ روز قبل آزمایشهای خونی و مغز استخوان که از بیمار بعمل آمده بود نشان می داد که دچار کم خونی آپلاستیک است . بیمار تحت درمان با مواد کورتیکواستروئید Corticostroid و تستوسترون Testosterone قرار گرفته بود . مجددآ آزمایشهای خون و مغز استخوان تکرار شد و تشخیص کم خونی آپلاستیک تائید و درمان بهمان وضع ادامه یافت .

موقع مراجعه خونریزی زیر جلد ، پورپورا واکیموز و خونریزی ازینی ودهان وجود داشت - طحال و کبد قابل لمس نبودند . غدد لنفاوی قابل ذکری وجود نداشت . بیمار تابع داشت و حرارت بدن بین ۳۸/۵ تا ۴۰ نوسان میکرد . در آزمایش خون محیطی یک پان سیتوپنی شدید توأم با کم شدن تمام عناصر خون محیطی وجود داشت . یعنی کم شدن لوکوسمیت در حدود دوهزار ، هموگلوبین ۶ گرم درصد میلی لیتر ، هماتوکریت ۲۰ درصد ، رتیکولوسیت یکدهم درصد ، پلاکت در حدود هشت هزار بود . مغز استخوان کم سلول و بیشتر از چربی و نسج غیرفعال تشکیل شده بود .

سری میلوئید بشدت کاهش داشت . مگاکاریوسمیت اصلاح وجود نداشت

دیده می شد درجه حرارت در حدود ۳۷/۴ بود . کانون عفونی در گوش یا گلو پیدا نشد .

در آزمایشهای خون : هموگلوبین ۵/۸ گرم درصد ، هماتوکریت ۳۱ درصد ، گلبولهای قرمز ۳۵۰۰۰ ، گلبولهای سفید ۹۸۰۰۰ نوتروفیل سکماته ۵۱ درصد ، باقونه ۲۴ درصد ، منوسیت ۵ درصد درصد ، بازو فیل یک درصد و لفوسیت ۳۸ درصد ، منوسیت ۵ درصد بود - هپیوکرومی و انسیزیتوزوپوئی کیلوسیتوز وجود داشت . تعداد پلاکت‌ها درسطح لام بدشت کاهش داشت . شمارش پلاکت ۹۸۰۰ تا ده هزار - تجمع لخته بعد از ۲۴ ساعت حاصل نشد (منفی) - زمان سیلان طولانی تر از ۵ دقیقه - زمان انعقاد ۱۲ دقیقه وعلامت بازو بند مثبت بود .

آزمایش مغز استخوان : مغز استخوان که از استخوان ایلیاک گرفته شد فعال و پرسلوی بود و فعالیت نسبتاً شدید سری اریتروئید وجود داشت و نورمو بلاستیک بود . سری میلوئید فعالیت عادی داشت و در تمام مراحل رسیدگی دیده شد نسبت  $\frac{M}{E}$  در حدود ۱ بود . در سری لتفوسمیت تغییراتی دیده نشد . مگاکاریوسمیت بسیار فراوان بود غالب آنها نارس و یک هسته ای ودارای سیتوپلاسمای آبی رنگ و بدون جوانه پلاکت و فاقد فعالیت پلاکت سازی بودند .

نتیجه : با وجود علائم خون محیطی و مغز استخوان تشخیص L.E. متفاوت بود . مجددآ دستورهای داروئی شامل مواد Corticoids و آهن داده شد . حال عمومی و ظاهری بیمار خوب شد . بعداً هر ماه یک باریا دوماه یک بار مراجعت نمود . حال عمومی نسبتاً خوب بوده ولی کم و بیش خونریزی داشت که مانند شروع بیماری مزاحم نبودند . درخون بیمار هر گز سلول غیرطبیعی دیده نشد و تعداد پلاکت هیچ وقت از ۴۰ هزار با لانرفت . سه سال و یکماه بهمین منوال گذشت تا اینکه بجهه را باحالات عمومی خراب ، حرارت ۳۹ درجه ، باخونریزی های شدید زیر پوست صورت و بدن ودهان نزد این جانب آوردند طحال ۳ بند انگشت و کبد دوبند افزایش بزرگتر از حد قبلی بود . غدد لنفاوی قابل ملاحظه ای وجود نداشت .

در آزمایشهای خون ، کم خونی نسبتاً شدید ، هموگلوبین ۴/۸ گرم درصد میلی لیتر ، هماتوکریت ۱۸ درصد و گلبولهای سفید ۱۶/۲۰ بود . در حدود ۱۸ درصد سلولهای غیر عادی وجود

لوسمیک حالاتی از کسالت‌های خونی میباشد که در موقع مراجعه بیمار به پزشک یا خونشناس علائم واضح لوسمی را ندارند و بعداز مدتی بعلل نامعلوم که ممکن است از چند هفته تا چند سال طول بکشد تبدیل به لوسمی حاد می‌شوند . امروزه بسیاری از این حالات را میتوان با مطالعه و کشت کروموزوم و لوکوسیت‌ها پیش‌بینی نمود .

حالاتی از این بیماریها که سریعتر تبدیل به لوسمی میشوند و نگارنده در ایران دیده است عبارتند از :

۱- میلواسکلروز -۲- کم خونی آپلاستیک -۳- Myeloproliferative Disorders که بایستی آنرا نوعی از لوسمی دانست . کم خونی‌های مگالو بالاستیک در بالغان که درمان متداول جواب نمیدهد بیماری پولی سیتومی بعلت فاسملوژی (Polycythemia Vera)، پان سیتوپنی بعلت نامعلوم باللفوسیتوز و مغز استخوان بظاهر سالم درهمه این حالات وهم چنین در پورپوراهای ترموبوسیتوپنیک بعلت نامعلوم که مغز استخوان طبیعی باشد ولی تعداد مگاکاربیوسیت‌ها کم باشند، باید کشت و مطالعه کروموزوم صورت گیرد تا بهتر بتوان از سرنوشت بیمار آگاهی یافت .

#### REFERENCES

- 1- X 111 (13) International Congress of Hematology, 1970, Pages 19-25.
- 2- Williams, M. J. 1955. Blood Myeloblastic Leukemia Preceded by Prolonged Hematologic disorder. 10, 502.
- 3- G.H. Vazin M.D. 1964-1965. Pahlavi Hospital, Case Presentations.

واکنش لغفوپلاسموسیتر (Lymphoplasmocytic Reaction) وجود داشت . درمان با منتقال خون و مواد کورتیکو استروئید و تستوسترون ادامه یافت و آنتی بیوتیک به بیمار داده شد حال بیمار در مدت کوتاهی رو به بهبود رفت ولی مجدداً پس از ۳۸ روز بعلت خونریزی و تب مراجعت کرد و در بیمارستان بستری گردید و همان درمان و منتقال خون تکرار شد . در نتیجه حال عمومی بیمار خوب شد و مرخص گردید اما هیچ وقت بحال عادی بر نگشت و تعداد پلاکت طبیعی نشد و مغز استخوان فقیر و کم سلول باقی ماند . این بیمار با اینکه تحت نظر بود و با وجود تلاشهای مداوم پدر و مادر و پزشکان زندگی بسیار مشکلی را گذراند تا آنکه پس ازیازده ماه تشخیص کم خونی آپلاستیک، درخون «حیطی» بیمار چند سلول نارس دیده شد . مغز استخوان آزمایش شد و نشان داد که بسیار پرسلوول است و تمام عنصر سلولی مغز استخوان از سلولهای نارس یک هسته‌ای (میلو بلاست) تشکیل شده . با وجود درمان مناسب و متداول و کوشش‌های پی گیر پزشک و افراد خانواده بیمار ۵ ماه بعد درگذشت .

بحث- از بحث بالا اینطور نتیجه گرفته میشود که حالات پرم-