

حالات پره لوسمیک

Preleukemic States or Preleukemic Leukemias

دکتر غلامحسن وزین *

مجله علمی نظام پزشکی

شماره ۵، صفحه ۴۲۷، ۱۳۴۹

تعریف: حالات پره لوسمیک به حالاتی از بیماریهای خونی و یا بیماریهای سیستم رتیکولو آندوتلیال 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 مغز استخوان تبدیل میشوند.

این حالات ممکن است با کم خونی ظاهراً ساده بعلت نامعلوم، با یک طحال بزرگ بعلت نامعلوم، با یک کم خونی ظاهراً کم آزار با طحال و غدد لنفاوی کم و بیش بزرگ و بدون علائم خونی و مغز استخوان، با یک حالت هیپراسپلنسیسم با یک کم خونی سیدرو بلاستیک بعلت نامعلوم، گاهی بشکل یک پان سیتوپنی نامشخص با مغز استخوان ظاهراً طبیعی و گاهی بشکل یک لوکوپنی و لنفوسیتوز با مغز استخوان بظاهر طبیعی، تظاهر کنند. صرف نظر 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، کمخونی آپلاستیک که فقط شامل رده قرمز باشد (Pure red cell anemia)، میلو اسکلروز، پورپورا ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (I.T.P.)، پولی سیتی بعلت نامعلوم (Polycythemia Vera)، کم خونی عکالو بلاستیک که بدرمانهای متداول و کلاسیک جواب ندهد، متابلازی میلوئید و بالاخره دسته ای از بیماریها بنام Myeloproliferative Disorders، گاه بکنند 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 لوسمی های دیگر ممکن ولی نادر است.

در زیر بشرح حال چند بیمار میبردازد. این بیماران در دیماه ۱۳۴۴ در آمفی تاتر بیمارستان پهلوی (تالارمیر) معرفی شده اند. بیمار اول - دوشیزه ک. د. ۱۵ ساله اهل آذربایجان، ساکن تهران، در تاریخ ۱۴/۱۳۴۳ بعلت کم خونی مقاوم بدرمانهای متداول تحت معاینه قرار گرفت پوست و مخاطها کمرنگ بود و ناخن جز کم رنگی چیز غیر عادی نداشت. پورپورا و اکیموز موجود نبود. اندازه طحال و کبد در حدود طبیعی بودند. ضایعه ای دردهان و غدد لنفاوی واضحی وجود نداشت. ته چشم طبیعی بود. بیماریکسال قبل از شروع بیماری کنونی چند مرتبه قاعده شده ولی بعد از شروع بیماری، قاعدگی خیلی نامرتب شده بود. درجه حرارت بین ۳۷ و ۳۸ متغیر بود.

سابقه و شروع کسالت: ابتلا به سرخک و مخمک در کودکی را متذکر می شود و جز گلو درد و سرماخوردگی های زمستانی کسالت خاص و مهم و طولانی را بیاد ندارد. مسمومیت دارویی و غیر دارویی و در معرض اشعه ایکس قرار گرفتن را بیاد ندارد.

شروع کسالت را میتوان از زمانی ذکر نمود که به پزشک مراجعه کرده و آزمایشهایی که اکنون در پرونده بیمار موجود است مربوط به روز ۱۴/۱۳۴۳ می باشد که شاید هم زمان با آغاز بیماری انجام شده است. تعداد گلبولهای قرمز ۴۲۱۰۰۰ و گلبولهای سفید ۸۲۰۰ و فرمول خون طبیعی است. اندازه هموگلوبین تعیین نشده و از پلاکتها نیز صحبتی بمیان نیامده، ادرار تراس آلپومین و ۱۵ گلبول قرمز در هر میدان میکروسکوپی داشته است. به بیمار پنی سیلین خوراکی و ویتامین داده و مرخص کرده اند بطوریکه در پرونده منعکس است این بیمار پنج ماه بعد از این

* مرکز پزشکی پهلوی - دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

آزمایش ها و دستورات، مرتب به پزشک مراجعه کرده و آزمایشهایی در دست داشته که بشرح زیر میباشد :

در تاریخ ۴۳۶۴۴۳۶۴ تجسس انگل در مدفوع منفی بود در تاریخ ۴۳۶۴۳۱۱ آزمایش خون، کم خونی در حدود ۸ گرم درصد (۵۵٪) هموگلوبین ولو کوپنی در حدود ۴۰۰۰ نشان داد - این آزمایشها در آزمایشگاههای عادی انجام شده بود . بیمار در تاریخ ۴۳۶۴۲۰ توسط پزشک خون شناس معاینه میشود و آزمایشهایی انجام میگردد که نتیجه آنها بدین شرح است:

آزمایش خون محیطی : هموگلوبین ۶ گرم درصد - گلبولهای قرمز ۲۶۰۰۰۰۰۰ ، گلبولهای سفید ۵۹۵۰ ، نوتروفیل سگمانته ۲۳ درصد ، ائوزینوفیل یک درصد ، بازوفیل ۲ درصد ، منوسیت تی پیک ۱۵ درصد ، منونوکلئور ۲۰ درصد ، لنفوسیت تی پیک (Typique) ۳۲ درصد و ۶ درصد سلول غیر عادی از نوع منو هستیوسیت، یک درصد پلاسموسیت، تعداد پلاکت ۱۵۰۰۰۰۰۰ ، سدیم تاسیون ساعت اول ۷۸ میلیمتر .

آزمایش مغز استخوان: نوتروفیل سگمانته ۲۰ درصد، متامیلوسیت ۱۸ درصد ، میلو سیت ۲۰ درصد ، لنفوسیت ۱۰ درصد ، دیگر عناصر در حدود طبیعی بودند و در سری قرمز ۲۴ درصد سلول هسته دار طبیعی دیده شده است . از هیچ نوع سلول غیر طبیعی اسمی برده نشده و تعداد مگا کاربوسیتها نادر گزارش شده بود . نتیجه ای که از آزمایشهای فوق گرفته شد چنین بود :

در خون کم و بیش ماکروسیت و در مغز استخوان ماکرو بلاست دیده میشود . اگر بیمار دچار عارضه عفونی روده نباشد بنظر میرسد که مبتلا به کم خونی تغذیه است . و در این نوع بیماری اسید فولیک و هورمون های جنسی نتیجه خوب می دهد . بیمار تحت درمان کم خونی قرار میگردد و مقدار کافی آهن هم باو داده میشود ولی هیچگونه بهبود حاصل نمیشود . 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 ۱۳۴۳۸۱۴ بیمار باینجانب معرفی میشود . مطالعات نگارنده از اینقرار بوده است .

هموگلوبین ۷۵ گرم درصد میلی لیتر ، هماتوکریت ۲۲ درصد ، گلبولهای قرمز ۲۸۹۰۰۰۰۰ ، گلبولهای سفید ۳۶۵۰ ، نوتروفیل سگمانته ۱۲ درصد ، بازوفیل ۲ درصد ، لنفوسیت ۸۱ درصد و منوسیت ۵ درصد بود . تعداد پلاکتها در سطح لامها کاهش یافته بود . شمارش پلاکت ۱۵۰۰۰۰ و رتیکولوسیت در حدود ۲ درصد بود .

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

بود : تعداد نوتروفیل سگمانته کاهش داشت . تعداد لنفوسیتها و منونوکلئورها افزایش یافته بود . فقط ۵ تا ۶ درصد بلاست دیده شد . مگا کاربوسیت کاهش داشت . گزارش نگارنده در پایان مطالعه در تاریخ ۴۳۶۴۱۷ از اینقرار بود .

در خون محیطی و مغز استخوان دوشیزه کم Pancytopenie و Peripherique توأم با کم شدن تمام عناصر خونی وجود دارد باضافه Granulocytopenie .

در مغز استخوان نیز ازدیاد عناصر يك هسته ای و کم شدن چند هسته ای را نشان میدهد و تعداد مگا کاربوسیت نیز کاهش یافته است تغییرات فوق فقط در دو کسالت ممکن است دیده شوند .

Anemie Hypoplastique و Etat preleucemique

این بیمار باید دقیقاً تحت مراقبت قرار گیرد .

از این تاریخ بعد علت مشکلات گوناگونی که برای این نوع بیماران پیش می آید تحت مراقبت دقیق بود و با مواد Corticosteroids و انتقال خون درمان میشد ولی بدبختانه ده ماه بعد علائم واضح لوسمی حاد در مغز استخوان آشکار شد . در آن تاریخ مغز استخوان پسر از سلولهای نارس Undifferentiated گردید . درمانهای ضد لوسمی با Furi-nethol و کورتیکوئید شروع شد . بعداً در یکی از بیمارستانهای دانشگاه تهران بستری گردید و در خرداد ماه ۱۳۴۵ در گذشت .

بیمار دوم - پسر بچه ۴ ساله ، اهل مازندران ، در تاریخ ۴۱۹۹۶ بعلت کم خونی ، پورپورا و اکیموز تحت معاینه قرار گرفت . ۲۸ روز قبل برای این بیمار تشخیص کم خونی ، فقر آهن مطرح شده بود و چون در آن موقع پورپورا و اکیموز ظاهر نبود و در آزمایشها نیز توجهی بوضع پلاکتهای بیمار نشده بود . به بیمار چند آمپول آهن تزریق میشود که در محل تزریق خونریزی ایجاد می گردد . و بعداً پورپورا و اکیموز نیز باین حالت اضافه میشود که کودک را نزد پزشک کودکان می برند . در سابقه بیمار نکته قابل ذکر وجود تب در دوماه پیش بود که پس از ۴ یا ۶ روز تعدادی دانه های قرمز کوچک روی صورت و شکم بیمار ظاهر شد که هم تب وهم دانه ها بدون مراجعه به پزشک خوب میشوند . ۱۵ روز متعاقب آن دل درد عارض بیمار میشود . و مدت دو روز مدفوع سیاه رنگ دفع و بامه الحجات عادی خوب میشود . موقعیکه نگارنده بیمار را معاینه نمود ، پورپورا و اکیموز روی صورت و بدن و اندامها وجود داشت و مخاطها رنگ پریده و طحال و کبد کاملاً عادی و غیر قابل لمس بودند . غدد لنفاوی قابل ذکری وجود نداشت در دهان و در سطح داخلی گونه ها چند لکه خونریزی وجود داشت ولی لته ها سالم بودند در روی سرین آثار اکیموز در نتیجه تزریقات

داشت . آزمایش مغز استخوان که از استخوان ایلپاک ، انجام شد مغز پرسلولی را نشان داد که در حدود ۹۰ درصد از سلولهای نارس و از نوع Monomyeloblasts بودند . بیمار با وجود درمانهای متداول سه ماه بعد در گذشت .

نکته مهم - تبدیل پورپورا ترومبوسیتوپنیک به لوسمی حصاد در کودکان خیلی نادر است و در اشخاص بالغ بیشتر دیده میشود مشاهدات نگارنده اینطور بوده است و با تجربه بسیاری از متخصصین وفق میدهد و دلایل آن از اینقرار است ۱٪ در سنین بالا مثلاً از چهل سال به بالا بیماری I.T.P. نادر است و موقعیکه تعداد مگاگار-یوسیتها در مغز استخوان کم باشند باید این تشخیص مشکوک تلقی شود چون یکی از علائم مهم مغز استخوانی بیماری وجود تعداد زیاد مگاگار یوسیت میباشد که غالباً توانائی 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 آمدها یا تغییر شکلها را میتوان با کشت لئوسیتها و لوکوسیتها بخصوص از مغز استخوان و مطالعه 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 و اکیموز ، خونریزی از بینی و دهان 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 . مجدداً 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 و اکیموز خونریزی از بینی و دهان وجود داشت - طحال و کبد قابل لمس نبودند . غدد لنفاوی قابل ذکری وجود نداشت . بیمار تب داشت و حرارت بدن بین ۳۸/۵ تا ۴۰ نوسان میکرد . در آزمایش خون محیطی یک پان سیتهوپنی شدید توأم با کم شدن تمام عناصر خون محیطی وجود داشت . یعنی کم شدن لوکوسیت 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 غیر فعال تشکیل شده بود .

سری میلوئید شدت کاهش داشت . مگاگار یوسیت اصلاً وجود نداشت

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

در آزمایشهای خون : هموگلوبین ۸٫۵ گرم درصد ، هماتوکریت ۳۱ درصد ، گلبولهای قرمز ۳۵۰۰ ، گلبولهای سفید ۹۸۰۰ ، نوتروفیل سگمانته ۵۱ درصد ، باتونه ۲ درصد ، ائوزینوفیل ۳ درصد ، بازوفیل یک درصد و لنفوسیت ۳۸ درصد ، منوسیت ۵ درصد بود - هیپوکرومی و انیزوسیتوز و پوئی کیلوسیتوز وجود داشت . تعداد پلاکتها در سطح لام شدت کاهش داشت . شمارش پلاکت ۹۸۰۰ تا ده هزار - تجمع لخته بعد از ۲۴ ساعت حاصل نشد (منفی) - زمان سیلان طولانی تر از ۵۰ دقیقه - زمان انعقاد ۱۲ دقیقه و علامت بازوبند مثبت بود .

آزمایش مغز استخوان : مغز استخوان که از استخوان ایلپاک گرفته شد فعال و پرسلول بود و فعالیت نسبتاً شدید سری اریتر وئید وجود داشت و نورمو بلاستیک بود . سری میلوئید فعالیت عادی داشت و در تمام مراحل رسیدگی دیده شد نسبت $\frac{M}{E}$ در حدود $\frac{1}{1}$ بود . در سری لئوئید تغییراتی دیده نشد . مگاگار یوسیت بسیار فراوان بود غالب آنها نارس و یک هسته ای و دارای سیتوپلاسمای آبی رنگ و بدون جوانه پلاکت و فاقد فعالیت پلاکت سازی بودند .

نتیجه : با وجود علائم خون محیطی و مغز استخوان تشخیص I.T.P. (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) داده شد . درمان این بیمار با مواد Corticosteroid شروع گشت . خونریزیها قطع شدند و حال عمومی بیمار رو به بهبود گذاشت . دو ماه و ۲۰ روز بعد مجدداً خونریزی شروع شد . در این دفعه آزمایشهای بالینی کم و بیش مانند قبل بود . تعداد پلاکت در حدود ۲۴/۰۰۰ و آزمایش L.E. منفی بود . مجدداً دستورهای دارویی شامل مواد Corticoid و آهن داده شد . حال عمومی و ظاهری بیمار خوب شد . بعداً هر ماه یک بار یا دو ماه یک بار مراجعه مینمود . حال عمومی نسبتاً خوب بوده ولی کم و بیش خونریزی داشت که مانند شروع بیماری مزاحم نبودند . در خون بیمار هرگز سلول غیر طبیعی دیده نشد و تعداد پلاکت هیچوقت از ۴۰ هزار یا ۵۰ هزار بالا نرفت . سه سال و یکماه بهمین منوال گذشت تا اینکه بچه را با حالت عمومی خراب ، حرارت ۳۹/۶ درجه ، با خونریزیهای شدید زیر پوست صورت و بدن و دهان نزد این جانب آوردند طحال ۳ بند انگشت و کبد دو بند انگشت 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 ۱۶/۲۰۰ بود . در حدود ۱۸ درصد سلولهای غیر عادی وجود

لوسمیک حالاتی از کسالت‌های خونی میباشند که درموقع مراجعه بیمار به پزشک یا خوشناس علائم واضح لوسمی را ندارند و بعد از مدتی بعلم 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 مگالوبلاستیک در بالغان که بدرمان متداول جواب نمیدهند بیماری پولی سیتی بعلم نامعلوم، (Polycythemia Vera)، پان سیتوپنی بعلم نامعلوم بالنفوسیتوز و مغز استخوان بظاهر سالم در همه این حالات وهم چنین در پورپوراهای ترومبوسیتوپنیک بعلم نامعلوم که مغز استخوان طبیعی باشد ولی تعداد مگاکاریوسیت‌ها کم باشند، باید کشت و مطالعه کروموزوم صورت گیرد تا بهتر بتوان از سر نوشت بیمار آگاهی یافت .

واکنش لنفوبلاسموسیتر (Lymphoplasmocytic Reaction) وجود داشت . درمان با انتقال خون و مواد کورتیکواستروئید 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 بعلم خونریزی و تب مراجعه کرد و در بیمارستان بستری گردید و همان درمان و انتقال خون تکرار شد. در نتیجه حال عمومی بیمار خوب شد و مرخص گردید اما هیچوقت بحال عادی برنگشت 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 از یازده ماه تشخیص کم خونی آپلاستیک، در خون محیطی بیمار چند سلول نارس دیده شد . مغز استخوان آزمایش شد و نشان داد که بسیار پر سلول است و تمام عناصر 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 پره-

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.