

یک مورد لوکمی حاد با عوارض‌های متعدد ناشی از لوکمی و درمان آن: گزارش موردی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۲۰ ویرایش: ۱۳۹۶/۱۱/۲۷ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۴/۱۶ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۴/۲۳

فاطمه رجبی پور

نگار سجادیان*

گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

زمینه و هدف: لوکمی حاد یکی از شایع‌ترین سرطان‌های دوران کودکی است به طوری که حدود یک چهارم سرطان‌های این دوران را تشکیل می‌دهد. لوکمی لنفوبلاستیک حاد با تکثیر غیرطبیعی سلول‌های لنفویید باعث ایجاد علائم حادی می‌شود که در صورت عدم درمان مناسب منجر به مرگ فرد می‌شود. تشخیص این نوع سرطان‌ها به راحتی با بررسی سلول‌های مغز استخوان و سلول‌های خون محیطی امکانپذیر می‌باشد. یکی از مکان‌های اولیه درگیری در لوکمی حاد در کودکان حفره دهانی می‌باشد که باعث علائم و نشانه‌های بیماری به صورت بروز ضایعات دهانی، تورم و خونریزی لثه در بیمار می‌گردد.

معرفی بیمار: در این مقاله دختر ۱۳ ساله با لوکمی حاد معرفی می‌شود که به دلیل درد دندان و پیدایش ضایعات در لثه تحت بیوپسی قرار می‌گیرد و تشخیص لوکمی مورد تایید قرار می‌گیرد.

نتیجه‌گیری: با وجود پیشرفت در درمان لوکمی و افزایش میزان بقای بیماران، موربیدیت‌ها همچنان قابل توجه می‌باشد.

کلمات کلیدی: لوکمی لنفوبلاستیک حاد، عوارض، موربیدیت‌ها.

* نویسنده مسئول: تهران، میدان راه آهن، خیابان بهداری، بیمارستان بهارلو.

تلفن: ۰۲۱-۵۵۶۵۵۰۰

E-mail: Nsajadian@tums.ac.ir

مقدمه

کند ولی برخلاف آنفولانزا علائم غیراختصاصی مانند تب و درد طولانی‌تر باقی می‌ماند. تقریباً بیش از نیمی از موارد کودک مبتلا به لوکمی حداقل یکی از علائم کبد بزرگ، طحال بزرگ، رنگ پریدگی، تب و تمایل به خونریزی در معاینه اول را نشان می‌دهد.^۱ یکی از تظاهرات شایع دهانی در لوکمی حاد، تورم لثه، خونریزی لثه و ضایعات دهانی است که به دلیل انفیلتراسیون سلول‌های لوکمی در حفره دهانی اتفاق می‌افتد.^۲

معرفی بیمار

دختر ۱۳ ساله‌ای که با شکایت اولیه تب و پیدایش ماکول‌های قرمز رنگ منتشر در روی پوست که با احتمال بیماری‌های ویروسی تحت

لوکمی، تومور گلبول‌های سفید خون می‌باشد که بسته به درگیری رده گلبول‌های سفید به لوکمی میلوئید یا لنفویید و حاد یا مزمن طبقه‌بندی می‌شود. در لوکمی حاد، تکثیر غیرطبیعی سلول‌های تمایز نیافته بلاست می‌باشد. علائم در این حالت حاد بوده و بیماران درمان نشده سیر پیشرونده و کشنده‌ای خواهد داشت لوکمی حاد شایع‌ترین تومور کودکان و کمابیش ۲۵٪ سرطان‌های زیر ۱۵ سال را تشکیل می‌دهد. شایع‌ترین لوکمهای حاد در این دوران از لنفوسیت‌های موجود در مغز استخوان نشأت می‌گیرد.^۳ بیشتر علائم لوکمی حاد غیراختصاصی بوده و غیرقابل افتراق از بیماری‌های شایع و خود محدود شونده دوران کودکی می‌باشد. علائم می‌تواند به صورت آنفولانزا تظاهر

نظر و کنترل قرار می‌گیرد. در بررسی آزمایشگاهی گلبول‌های خون محیطی (CBC) اولیه بیمار طبیعی گزارش می‌شود. باوجود عدم پاسخ به درمان‌های دارویی جهت کنترل علائم، بیمار پس از دو ماه به علت ظهور ضایعات دردناک بر روی لته، تورم لته و دندان درد که به درمان‌های دندانپزشکی پاسخ نداده است. تحت بیوپسی لته قرار می‌گیرد و با تشخیص لوکمی حاد لنفوبلاستیک (PreB.cell ALL) به آنکولوژیست اطفال معرفی می‌گردد. در معاینات اولیه بیمار هپاتواسپلنومگالی داشته و از تب و درد استخوانی شکایت داشته است. با توجه به نتیجه بیوپسی لته، بیوپسی مغز استخوان و فلوسایتومتری انجام می‌شود.

در بررسی آزمایشگاهی سطح LDH به بیش از ۲۰ برابر حد نرمال افزایش و آنتی‌بادی (1,2) HTLV منفی بوده و IgG سرمی کاهش و IgE افزایش داشت. در بررسی رادیوگرافی قفسه سینه نکته غیرطبیعی وجود نداشت و در سونوگرافی شکم، بزرگی کبد و طحال وجود داشت و در سی‌تی‌اسکن شکم و لگن، ندول‌های متعدد هیپودانس در کبد، پانکراس و تخمدان مشهود بود ولی مایع آسیت وجود نداشت. در اسکن استخوانی اولیه، ضایعات استخوانی فعال در سمت چپ استخوان ماگزیلا، استخوان بازوی راست، مفصل ساکروایلیاک و مچ پا مشخص شد. مایع مغزی-نخاعی طبیعی بود.

بیمار تحت رژیم شیمی‌درمانی پرخطر شامل پردنیزولون، ادریامایسین، وین کریستین و ال اسپارژیناز قرار می‌گیرد و دو هفته پس از شروع شیمی‌درمانی، بررسی بیوپسی مغز استخوان، بهبودی بیماری را نشان می‌دهد.

در طی بستری بیمار دچار دیابت شد که با تجویز انسولین کنترل و به تدریج با کاهش دوز کورتون دوز انسولین کاهش و سپس به طور کامل تجویز آن قطع شد (در طی دو هفته).

یک ماه پس از شیمی‌درمانی در مرحله تحکیم درمان (Consolidation therapy)، بررسی مغز استخوان و سونوگرافی شکم طبیعی بود. در این مرحله بیمار دچار کاهش تعداد پلاکت گردید، ولی بررسی عملکرد کلیه طبیعی بود. یک‌ماه و نیم پس از شروع شیمی‌درمانی بیمار با حال عمومی خوب مرخص شد.

جهت پیشگیری از درگیری سیستم عصبی مرکزی توصیه به انجام رادیوتراپی مغز و طناب نخاعی شد، ولی پیش از شروع درمان رادیوتراپی، بیمار به طور ناگهانی دچار همی پارزی، آفازی، اختلال

تکلم و اختلال بلع می‌شود. تست شنوایی بیمار طبیعی بود. در بررسی MRI مغزی، ضایعات دو طرفه به همراه ادم در لوب فرونتال که مشکوک به متاستاز مغزی و آبنه مغزی بود، گزارش شد. به دلیل فشار ضایعات متاستاتیک مجاور بر روی مجرای مونرو سمت چپ، اتساع بطن جانبی در سمت چپ مشهود بود. بررسی مایع مغزی-نخاعی (CSF) از نظر PCR برای CMV و همچنین توکسوپلاسموزیس و همچنین رنگ‌آمیزی اسید فاست جهت توبرکلوزیس منفی بود. بررسی آنالیز CSF از نظر گلوکان و گالاتوماین انجام شد که طبیعی گزارش شد. تست پوستی PPD طبیعی و نمونه معده از نظر باسیل سل منفی شد. تیترا آنتی‌بادی سرم (IgM و IgG) بر علیه توکسوپلاسموز در محدوده منفی از نظر عفونت قرار داشت. PCR سرم از نظر توکسوپلاسموزیس و همچنین بررسی از نظر ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، آدنوویروس و کریپتوکوکوز منفی بود.

بیمار در بخش مراقبت ویژه بستری گردید و با توجه به علائم بیمار، مانیتول، دگزامتازون و فنی‌توین تجویز شد و با شک به مننژیت قارچی، آمفوتریسین و ایمی‌پنم و کوتریماکسازول به مدت یک‌ماه تجویز شد.

به دلیل انسداد مجرای مونرو و حضور هیدروسفالی در بیمار، تحت عمل جراحی بیوپسی استروتاکتیک (Stereotactic biopsy) قرار گرفت که با بهبود هیدروسفالی بیمار همراه بود. در طی بستری و درمان با آمفوتریسین، بیمار دچار اختلال الکتروولتی شدید و RTA شد که تحت درمان قرار گرفت و آمفوتریسین قطع و اریکونازول تجویز شد. سطح هوشیاری بیمار به تدریج بهبود پیدا کرد و می‌توانست راه برود. پس از دو ماه بیمار مرخص شد و تحت رژیم شیمی‌درمانی ماهیانه قرار گرفت. چند ماه بعد بیمار به علت کمر درد شدید و دردهای استخوانی طاققت فرسا در بیمارستان بستری شد. بیوپسی استخوان انجام شد که یافته‌ای نداشت و در اسکن استخوان ضایعات متعدد در مهره‌های توراسیک و لومبوساکرال، استخوان ماندیل، فرونتال، بازوی راست و مفصل ساکروایلیاک راست که نشان درگیری استخوان باشد، مشهود بود، ولی بهبودی (Remission)، را در بیوپسی مغز استخوان نشان می‌داد. درمان‌های حمایتی شامل تجویز کلسیم و ویتامین D، ال‌اندرونیوت و به دلیل درگیری پروگزیمال اندام تحتانی Nerve conduction velocity (NCV) و Electromyography (EMG) انجام شد که نشانه‌های نوروپاتی اکسونال بود.

که درمان پروفیلاکسی دریافت نکرده باشند، دچار مننژیت لوسمی می‌شوند.^۹ جهت پیشگیری از رادیوتراپی مغزی-نخاعی با دوز پایین (۱۸-۱۲ Gg) استفاده می‌شود و یا بهتر است کموتراپی اینتراتکال (Intrathecal) بهتر است انجام شود که عوارض کمتری دارد نورپاتی یکی از عوارض درمان شیمی‌درمانی می‌باشد.^۶ کمابیش تمام افرادی که وین کریستین دریافت می‌کنند دچار درجاتی از نورپاتی می‌شوند به طوری که تقریباً ۲۵ تا ۳۰٪ کودکان مبتلا به لوکمی حاد دچار نورپاتی قابل توجه محیطی می‌شوند که لازم است دوز داروکاهش و یا به کلی وین کریستین قطع شود. نورپاتی (نورپاتی) هم اعصاب حسی و هم اعصاب محیطی را می‌تواند گرفتار کند و خود را به صورت پاراستزی، از دست رفتن رفلکس‌ها، ضعف و درگیری اعصاب آتونوم مانند پارالیز طناب‌های صوتی نشان می‌دهد. نورپاتی به دلیل وین کریستین اغلب برگشت‌پذیر بوده ولی سرعت بهبودی آهسته است و ممکن است چند ماه طول بکشد.^۷ آواسکولار نکروزیس یک نکروز استخوانی آسپتیک و عارضه شدید کموتراپی است که باعث خرابی استخوان ریز سطح غضروفی مفاصل می‌شود و معمولاً با دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئید، پیوند مغز استخوان و با رژیم‌های مختلف شیمی‌درمانی اتفاق می‌افتد. سن بیمار و مدت شیمی‌درمانی از فاکتورهای خطر مهم هستند که بیشتر در کودکان بالاتر از ۱۰ سال اتفاق می‌افتد. MRI در تشخیص حساس‌تر و دقیق‌تر از عکس ساده می‌باشد.^{۹،۸} عوارض مختلف کلیوی در بیماران مبتلا به لوکمی حاد مانند صدمات حاد کلیوی، بیماری مزمن کلیه، پروتینوری و سندرم نفروتیک و اختلال الکترولیتی اتفاق می‌افتد. هیپوناترمی شایع‌ترین اختلال الکترولیتی در بیماران مبتلا به سرطان است که تا ۴۷٪ بیماران بستری مبتلا به تومور اتفاق می‌افتد. دو علل

بیمار دچار گاستروانتریت و عفونت ادراری شد که به مدت دو ماه در بیمارستان بستری شد و تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار گرفت. درمان‌های حمایتی شامل تجویز آلبومین و فوریکونازول، انترلیپید، آمینوآسید بود. چند روز پس از ترخیص بیمار به دلیل (RTA) ضعف و بی‌حالی و ادم اندام تحتانی مجدد بستری شد. اختلال الکترولیتی، آسیت و هیپوآلبومینی مشهود بود. آنتی‌گلیادین EGA مساوی ۲۳۵/۷ و آنتی‌گلیادین EGG کمتر از سه بود (IgA=۲۳۵/۷، Antglyodin و $\text{Antglyodin IgG} < 3$). ولی تست‌های بیمار از نظر ویروس CMV مثبت بود. بنابراین برای بیمار گانسیکلویر تجویز شد.

شش ماه پس از آخرین بستری بیمار دچار درد شدید در ناحیه لگن شد. در MRI لگن، تغییرات نکروز آواسکولار را هر دو طرف سر استخوان فمور و کلاپس نسبی سر فمور مشخص بود. بیمار تحت درمان با داروی پامیدرونیت قرار گرفت.

بیمار با وجود پیدایش عوارض متعدد شامل دیابت، درگیری دستگاه عصبی مرکزی، نکروز آواسکولار سر فمور و نکروز حاد توبول‌های کلیه بهبودی کامل از لوکمی را پیدا کرد. اکنون یک سال پس از خاتمه شیمی‌درمانی گزارش آزمایشگاهی سلول‌های خون محیطی طبیعی بوده و علیرغم جراحی مفصل ران از نظر راه رفتن مشکلی ندارد.

بحث

لوکمی حاد می‌تواند باعث تورم لته به علت اینفلتراسیون سلول‌های توموری شود درگیری سیستم عصبی مرکزی با لوکمی در زمان تشخیص لوکمی فقط در ۵٪ بیماران اتفاق می‌افتد ولی ۸۰٪ کودکانی

جدول مقایسه‌ای با سایر موارد گزارش شده

نویسندگان	سال انتشار	مجله	عنوان
Safari و همکاران ^{۱۳}	۲۰۱۶	Galen Medical Journal	پسر ۹ ساله با تظاهر اولیه دندان درد و درگیری لته که در بررسی مغز استخوان تشخیص ALL گذاشته شد
Panjawatanan و همکاران ^{۱۴}	۲۰۱۴	BMJ Case Report	کودک چهار ساله با تشخیص ویلمز که به دلیل درمان با وین کریستین دچار نورپاتی عصب آبدوسنت و ازوتروپی شد و با قطع وین کریستین نورپاتی برطرف شد
AYKOL و همکاران ^{۱۵}	۲۰۱۵	Acta Medica Mediterranea	خانم ۲۶ ساله مبتلا به ALL که دچار نکروز آواسکولار سر فمور متعاقب شیمی‌درمانی شده بود

از دست رفتن پتاسیم از راه کلیه به دلیل استفاده از دیورتیک‌ها و یا داروهای شیمی‌درمانی باشد.^{۱۱} انتروکولیت نکروزان که در موارد تومور با نوتروپنی به دلیل صدمات مخاط روده و تهاجم عوامل باکتریایی و قارچی ایجاد می‌شود. بیمار دچار تب و درد شکمی، دیستانسیون شکمی، کرامپ، تهوع و استفراغ، اسهال آبکی یا خونی و هماتوشیزیا می‌شود.^{۱۲}

با وجود درمان‌های کموتراپی برای لوکمی، عوارض متعددی هم به دلیل لوکمی و هم درمان آن ممکن است برای بیمار ایجاد شود.

عمده هیپوناترمی یکی هیپوولمی به علت از دست دادن مایعات از دستگاه گوارش و دریافت کم مواد غذایی است و یا کاهش حجم داخل عروقی به دلایل مختلف و همچنین سندرم مقدار ناکافی هورمون آنتی‌دیورتیک (SIADH) به علت ترشح هورمون آنتی‌دیورتیک توسط برخی از انواع سلول‌های سرطانی و یا استفاده از دوزهای بالای سیکلوفسفامید و یا وین‌کریستین می‌باشد.^{۱۰}

هیپوکالمی می‌تواند در اثر از دست رفتن پتاسیم از دستگاه گوارش به دلیل استفراغ و یا اسهال ناشی از شیمی‌درمانی اتفاق بیفتد و یا به دلیل

References

1. Love AA. Manifestations of leukemia encountered in otolaryngologic and stomatologic practices. *Arch Otolaryngol* 1936;23(2):173-221.
2. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2016;101(10):894-901.
3. Dean AK, Ferguson JW, Marvan ES. Acute leukaemia presenting as oral ulceration to a dental emergency service. *Aust Dent J* 2003;48(3):195-7.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, et al, editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. [Internet] Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2012 [updated 2013 Jun 14; cited 2018 May 28]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/
5. Weckx LL, Hidal LB, Marcucci G. Oral manifestations of leukemia. *Ear Nose Throat J* 1990;69(5):341-2, 345-6.
6. Vora A, Andreano A, Pui CH, Hunger SP, Schrappe M, Moericke A. Influence of cranial radiotherapy on outcome in children with acute lymphoblastic leukemia treated with contemporary therapy. *J Clin Oncol* 2016;34(9):919-26.
7. Mora E, Smith EML, Donohoe C, Hertz DL. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Am J Cancer Res* 2016;6(11):2416-30.
8. Lackner H, Benesch M, Moser A, Smolle-Jüttner F, Linhart W, Raith J, et al. Aseptic osteonecrosis in children and adolescents treated for hemato-oncologic diseases: a 13-year longitudinal observational study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(5):259-63.
9. Sangsiri RK, Neel MD, Soto-Fourier M, Kaste SC. Unique MRI findings as an early predictor of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(5):W432-9.
10. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000;8(3):192-7.
11. Schlondorff JS, Mendez GP, Renke HG, Magee CC. Electrolyte abnormalities and progressive renal failure in a cancer patient. *Kidney Int* 2007;71(11):1181-4.
12. Alioglu B, Avci Z, Ozcay F, Arda S, Ozbek N. Neutropenic enterocolitis in children with acute leukemia or aplastic anemia. *Int J Hematol* 2007;86(4):364-8.
13. Safari A, Kompani F, Memarian S, Monajemzadeh M, Khosravi R, Gharib B. A 9-year old boy with leukemia and oral manifestation: a case report and review of literature. *Galen Med J* 2018;5(4). [In press]
14. Panjawatnan P, Charoenkwan P, Katanyuwong K, Choeyprasert W. Vincristine-induced polyneuropathy in a child with stage I Wilms' tumour presenting with unilateral abducens nerve palsy. *BMJ Case Rep* 2014;2014. pii: bcr2014204524.
15. Aykol G, Elbir SF. Hip pain in a patient with a history of acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: a case report *Acta Med Mediterr* 2015;31:869-73.

a case of acute leukemia with multiple complications due to leukemia and it's treatment: *case report*

Fatemeh Rajabipour M.D.
Negar Sajjadian M.D.*

Department of Pediatrics, School
of Medicine, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: 09 Feb. 2018 Revised: 16 Feb. 2018 Accepted: 07 Jul. 2018 Available online: 14 Jul. 2018

Background: Acute leukemia is one of the most common types of childhood malignancies and one fourth of malignancies in this age group is acute leukemia. Acute leukemia may be myeloid or lymphoid. Acute lymphoblastic leukemia is characterized with abnormal proliferation of lymphoid cells and symptoms related to this are acute and if disease is not treated appropriately, it progresses rapidly and end up to death. Diagnosis of these types of malignancies is easily made with evaluation of bone marrow and peripheral blood cells by an expert hematologist. One of the primary sites of leukemic involvement in childhood is oral cavity which is caused by infiltration of leukemic cells in this area. This causes signs and symptoms, for instance, oral lesions gingival hemorrhage and swelling.

Case presentation: We present a 13-year-old girl who was referred to local physician due to toothache and gingival lesions. Some medications were prescribed for her without any improvement. Then excision of this painful gingival lesion was done and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia was confirmed. After diagnosis and start of appropriate medical therapy, patient developed many different complications of acute lymphoblastic leukemia and its related therapies. What make this presented case as an outstanding and interesting one is the mentioned complications which were more significant with multiple organ involvement in comparison with similar cases. These complications were treated by appropriate managements.

Conclusion: With new advance in treatment of ALL, survival rate of patients is increased but unfortunately morbidity rate is significant. These complications may be managed by appropriate therapies and close follow-up.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, complications, morbidity.

*Corresponding author: Baharloo
Hospital, Behdari St., Rah Ahan Sq.,
Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 55658500
E-mail: Nsajadian@tums.ac.ir