

گزارش يك مورد پولی آرتریت در جریان لوسمی لنفوبلاستیک

دکتر نوشین فروزانفر *

دکتر فریدون دواجی *

مقدمه: لوسمی لنفوبلاستیک بتنهائی بیماری نادر و جالب توجهی نیست ولی موردی که معرفی میشود بعلت عوارض ایجاد شده در جریان بیماری قابل ملاحظه است.

شرح حال - بیمار دختر ۱۸ ساله‌ای بود که اولین بار در مهر ماه ۴۸ بعلت کم‌خونی و احساس ضعف که از یک ماه پیش عارض شده بود مراجعه و در بخش خون بستری گردید. حال عمومی بیمار خوب بود. از سردرد بهنگام مطالعه شکایت داشت. از نظر بالینی در ناحیه گردن طرف راست آدنوپاتی با اندازه یک فندق وجود داشت. صداهاى قلب در چهار کانون طبیعی و تعداد ضربانات آن صد در هر دقیقه بود.

در قاعده هر دو ریه رالهای کریپتان‌شنیده‌میشد. در سلاسه شکم،طحال بسیار بزرگ و تا حدود حفره خاصره چپ‌سرسید. بیمار تب نداشت. در امتحان خون محیطی مقدار هموگلوبین ۵ گرم درصد میلی‌لیتر و شمارش گلبولهای سفید ۲۰۰۰۰ در هر میلی‌لیتر سکعب بود که ۹ درصد آنرا لکوپلاستهای تیپ لنفوبلاست تشکیل میدادند.

درمان بیمار با قرصهای پنجاه میلی‌گرمی Purinethol or 6. M. P. روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم در ۳ وعده و دیادروزن روزانه ۵۰ میلی‌گرم و ترانسفوزیون شروع شد، همراه کورتیکوتراپی از داروهای آنتی‌اسید و پتاسیم استفاده میشد بعد از یک هفته شمارش گلبول‌های سفید بسرعت نقصان یافت و به ۸۰۰۰۰ در هر میلی‌لیتر مترسکعب رسید. ولی نسبت لنفوبلاست‌ها در خون سطحی تغییری پیدا نکرد. پانزده روز بعد از بستری شدن بیمار با رضایت بستگانش سرخص گردید و قرار شد درمان بصورت سرپائی انجام شود. درمان با پورینتول در مدت مراجعه سرپائی ادامه داشت وبهمراه آن دیادروزن بمقدار ۴ میلی‌گرم روزانه تجویز میشد.

* استادیاران گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

شمارش گلبولهای سفید مرتباً کنترل میشد. این طریق درمان باعث کاهش سریع گلبول‌های سفید شد و نسبت لنفوبلاست‌ها نیز به ۴ درصد تنزل یافت.

چون بعد از دو ماه درمان مداوم با پورینتول ریسسیون کامل در خون سطحی شهود نبود تصمیم به تجویز Methotrexate گرفته شد این دارو که آنتی‌فولیک‌اسید است بصورت قرصهای دو میلی‌گرمی عرضه شده است.

روزانه پنج میلی‌گرم متوترکسات همراه با دیادروزن بمقادیر سابق بوسیله بیمار مصرف میشد. تجویز این دارو نیز بمدت یکماه ریسسیون کامل بوجود نیامد و در حالیکه تعداد گلبولهای سفید در حدود طبیعی بود در خون محیطی نسبت لنفوبلاست‌ها بین ۳-۴ درصد و مغز استخوان بین ۶۰ تا ۸۰ درصد متغیر بود.

بهمن جهت کوکتل‌تراپی بصورت مخلوطی از Oncovin و Purinethol تجویز گردید.

Oncovin یا Vincristine بصورت تزریق هفتگی داخل ورید با مقادیر بالا رونده تجویز میشود. باین ترتیب که هفته اول ۰/۰۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن و هفته دوم ۰/۰۷۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن و بترتیب تا ۰ هفته با اختلاف هر بار ۰/۲۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن تجویز گردید. بعلاوه در روزهای فاصله بین دو تزریق پورینتول روزانه ۵ میلی‌گرم و دیادروزن روزانه ۴ میلی‌گرم مصرف مینمود.

بهبودی کامل با اختلاط دو دارو نیز ممکن نشد بهمن جهت هفته سوم بعد از تزریق Oncovin بیمسار بستری گردید و علاوه برداروی فوق‌الذکر و تزریق Cerubidine یا Robidomycin با مقدار یک تا دو میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن در روز بصورت تزریق روز در میان داخل ورید انجام شد. بیمار بعلت

با غلظت $\frac{1}{5}$ مثبت بود که نمودار وجود آنتی کورهای ضدهسته‌ای است.

مقارن با این تظاهرات بیمار دچار تنگ نفس و سرفه شد. در معاینه حرارت بیمار در حدود ۴ درجه سانتیگراد بود و در سرتاسر هر دو ریه رالهای کریپتان بطور پراکنده وجود داشت. تا کمی کاردی در حدود ۱۲ در دقیقه و حالت آرتیاسیون بیمار جلب توجه میکرد.

رادیوگرافی اورژانس انجام شد و آنچه جلب توجه میکرد وجود لکه‌های تیره در قاعده ریتین و تصویر یک حفره بزرگ با سطح مایع در کف آن بود که بنظر میرسید بیمار علاوه بر ابتلائات قبلی مبتلا به توپرکولوز کاورنیزه نیز شده باشد.

استحان خلط از نظر B. K. در هر میدان میکروسکوپی ۶ تا ۷ با سیل دوکخ را نشان داد.

باین ترتیب با در نظر گرفتن وضع پلاکت‌های بیمار در خون محیطی که رضایتبخش بود علاوه بر درمانهای آنتی‌لوسمیک که در این تاریخ با پوریتول و کورتون انجام شد داروهای آنتی توپرکولوز نیز تجویز گردید. باین ترتیب که:

P. A. S.	روزانه ۱۶ گرم
ریمیفون	روزانه ۶ قرص

واستریپتوایسین یک روز در میان ۱ گرم داخل عضله تزریق میشد. حال تنفسی و عمومی بیمار بسرعت رو به بهبود رفت. تب بعد از تجویز داروهای ضد سل قطع شد. استحان خون محیطی در این زمان ۴ درصد لنفوبلاست نشان میداد. بعلت رضایت بخش بودن حال عمومی بیمار با صرار خود و بستگانش سرخص گردید. یک هفته بعد از سرخص شدن بیمار دچار تب شدید، خونریزی از لثه و بینی شد. به بیمارستان مراجعه و بستری گردید، شمارش گلبولهای سفید در این موقع ۱۴۲۰۰ و نسبت لنفوبلاست‌ها ۹ درصد بود. پلاکت‌ها کاهش شدید داشتند درمانهای لازم تأثیر چندان نکرد و بیمار فوت نمود.

چند نکته در مورد این بیمار قابل توجه است: اول اینکه لوسمی لنفوبلاستیک از سایر لوسمی‌های حاد خوش‌خیم‌تر است و تقریباً به تمام داروهای شیمیائی جواب مناسب میدهد و میتوان گفت که تنها ریمیسیون کامل در لوسمی لنفوبلاستیک میسر است. بدین معنی که در این بیماری میتوان خون سطحی و مغز استخوان را کاملاً از عناصر بلاستیک سیرا نمود اما در این بیماران با وجود شیمیوتراپی‌های مجزا یا کوکتل هرگز نتوانستیم حتی در خسون سطحی ریمیسیون ایجاد نمائیم و مغز استخوان نیز همیشه انباشته

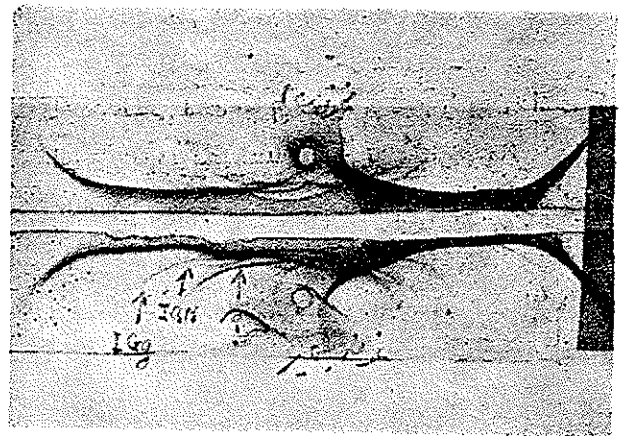
ریزش شدید سوکه از عوارض این داروهاست رضایت بادامه درمان نداد و بمیل خود سرخص گردید.

مجدداً و اجباراً درمان توأم متوترکسات و دیادروزون ادامه یافت بدون اینکه بتوان ریمیسیون دلخواه در خون و مغز استخوان بیمار پیدا نمود.

بالاخره در اسفندماه ۹۴ بیمار با درد و تورم شدید مفاصل کوچک دستها و پاها و مچ دست و پا و آرنج و هانش چپ و کرخی صبحگاهی چهارساعته مفاصل مبتلا سراجعه نمود و بستری گردید. شمارش گلبولهای سفید بیمار در این تاریخ ۷۷۰۰ در هر میلی‌متر مکعب و نسبت لنفوبلاستها ۴ درصد بود. مقدار هموگلوبین ۱۰ گرم و تعداد پلاکت‌ها در سطح لام طبیعی بود. سدیماناسیون ۱۲۰ میلی‌متر در ساعت اول. وسلول L. E. منفی گزارش شد. با توجه به وضعیت بیمار برای وی الکتروفورز پروتئین-

های سرم درخواست شد.

مقدار آلبومین	۴۸ درصد
آلفایک گلوبولین	۶ درصد
آلفادو گلوبولین	۱۲ درصد
بتا گلوبولین	۱۱ درصد
گاما گلوبولین	۲۳ درصد بود.



شکل ۱

تغییرات پروتئین‌های سرم لزوم انجام آزمایش ایمونو-الکتروفورز را تأیید نمود. این آزمایش با آگار و با مقایسه فرد سالم روی یک لام شیشه‌ای انجام شد (شکل ۱) در این آزمایش افزایش IgA و IgM شهود بود ولی IgG تغییر محسوسی نداشت بعلاوه همانطور که در شکل مشاهده میشود قوس واضحی با مقایسه با فرد سالم از یک پروتئین که مشخص کردن نوع آن برای ما عملاً غیر مقدور بود در بیمار دیده میشد. ایمونوفلورسانس برای آنتی کورهای آنتی نوکلئر انجام شد. این آزمایش با تربیانوزوم صورت گرفت و فلورسانس هسته

هنگامی که بیمار مبتلا به پولی آرتریت شد تعداد گلبولها نسبتاً پائین بودند و بیمار تحت درمان نگاهدارنده قرار داشت بعبارتی در این مرحله Lyse سلولی بسیار کم بود وقاعدتا مقدار اسیداوریک آزاد شده در حدی بود که کلیه توانائی دفع آنرا داشته باشد. و بالاخره کرخ صبحگاهی و درد خفیف شب و کاهش دردالتهایی بیمار با کورتیکواستروئیدها همه تشخیص نقرس را رد میکنند.

تابلوی تظاهرات مفصلی با دو بیماری مطابقت میکند. اول بیماری روماتوئید و دوم بیماری لوپوس، البته پایان سریع و غم- انگیز زندگی بیمار اجازه نداد که با سرور زمان یکی از این دو تشخیص مسلم شود. و علائم بیولوژی موجود نیز نتوانست یکی از این دو را سرجل نماید. البته وجود پادتن‌های ضدهسته‌ای بنفع بیماری لوپوس است ولی در بیماریهای دیگر منجمله بیماری روماتوئید نیز دیده میشود. [۵] IgM معمولا در بیماری روماتوئید زیاد میشود. (فاکتور روماتوئید از این دسته ایمونوگلوبولین‌ها میباشد) [۱۸] تنها موضوعی که مسلم است این است که تظاهرات مفصلی بیمار از نوع بیماریهای اتوایمون (Auto Immune) میباشد بدون اینکه نوع آن مشخص شده باشد. همراه بودن بیماری اتوایمون با بیماریهای بدخیم دستگاه خون‌ساز در چند سال اخیر توجه‌سه محققین را جلب کرده است. مخصوصاً در چهار سال اخیر با معرفی تعدادی از این موارد [۱۴، ۱۳، ۱۱، ۷، ۶، ۲] عده‌ای عقیده دارند که نسبت بیماریهای اتوایمون در بیماریهای بدخیم مذکور بیش از حد طبیعی است و این نظریه محققین را برآن داشت که رابطه‌ای بین این دو پیدا کنند و بدین ترتیب فرضیه‌هایی در این باره بوجود آمد که بطور خلاصه در اینجا ذکر خواهد شد:

۱- عامل مجهول باعث تغییر ماهیت بافت همبند بدن میشود و بدین ترتیب بافتی ناشناس برای دستگاه ایمونولوژیک بدن بوجود میآید. سیستم رتیکولوهیستوسیتیر (Reticulohistiocyte) برضد آن شروع بساختن پادتن میکند و باینوسیله اتوانتی کور (Autoanticorp) و بیماری اتوایمون بوجود میآید. سلول‌هایی که وظیفه این پادتن‌سازی را دارند در برخی یا بعلت دژنرسانس یا موتاسیون، نئوپلازیک میشوند. و باین ترتیب یکی از بیماریهای بدخیم سیستم رتیکولوهیستوسیتیر بوجود میآید. [۱۸]

۲- در فرضیه دیگر عامل مجهول باعث تغییر ماهیت سلول‌های سیستم رتیکولوهیستوسیتیر میشود که از آن پس دیگر بافت همبند طبیعی بدن را بعنوان بافت خودی نمیشناسد و برضد آن پادتن میسازد. این سری‌ها در بعضی از بیماران نئوپلازیک میشود (Clon interdite) و بدین ترتیب از طرفی بیماری اتوایمون و از طرف دیگر نئوپلازی سیستم رتیکولوهیستوسیتیر بوجود میآید. [۱۸]

از لنفوبلاست بود. بعلاوه یکی از عوارض شیمیوتراپی کاهش شدید شماره پلاکت‌ها است. ولی در بیمار مذکور شمارش پلاکت‌ها اغلب در حدود طبیعی بود. ضمناً کم خونی بجز در سرحل اول بیماری آنقدر شدت نداشت که احتیاج به ترانسفوزیون‌های مکرر باشد.

دوم پیدایش تویرکولوز در جریان بیماری است. توجیه این عارضه آسان است و میتوان یقین دانست که کاهش مقاومت بیمار در مقابل عفونت بعلت لوسمی حاد از طرفی و کورتیکوتراپی مداوم از سوی دیگر موجبات پذیرش باسیل کخ را برای بیمار فراهم آورده‌اند.

نکته سوم کاهش آلبوسین و افزایش گلوبولین‌ها است که هم در الکتروفورز پروتئین‌های سرم وهم در ایمونو الکتروفورز بخوبی مشخص بوده است.

با وجود اختلالات الکتروفورز و ایمونوالکتروفورز و وجود آنتیکور ضد هسته‌ای در ایمونوفلوئورسانس یقین میتوان گفت که تظاهرات مفصلی بیمار از دسته بیماری‌های اتوایمون میباشد. و چون بیماریهای اتوایمون با فاکانس بیشتر در بیماریهای بدخیم دستگاه خون‌ساز دیده شده میتوان حدس زد که این دو باهم رابطه داشته باشند.

بحث

همانطور که ذکر شد تشخیص لوسمی لنفوبلاستیک با وسائل کنونی کارشکلی نیست. سل ریوی بیمار که در سرحل آخر بیماری بوجود آمد نیز احتیاجی بتوجیه ندارد. ولی تظاهرات مفصلی که در دوره پیشرفت بیماری بروز کرد مسائل مختلفی از لحاظ تشخیص و رابطه آن با بیماری خونی مطرح میکند. بسیاری از مصنفین ثابت کرده‌اند که در چنین مواردی ضایعات مفصلی بعلت انقیلازاسیون سلولهای بدخیم در سینوویال مفصل نیستند. [۱۸] چون شروع تظاهرات مفصلی بیمار بصورت حاد بوده است میتوان احتمال بروز روماتیسم حاد مفصلی را مطرح کرد ولی ابتلای مفاصل کوچک از طرفی و افزایش Ig M در ایمونوالکتروفورز از طرف دیگر این تشخیص را رد مینماید. [۱۶].

بروز نقرس در جریان درمان لوسمی بخصوص لوسمی‌های حاد عارضه نادری نیست و حتی ابتلاء چند مفصل باین بیماری نیز ذکر شده است. [۱۸]

ولی در مورد بیمار ما این تشخیص نیز رد میشود زیرا در شروع بیماری با وجود افزایش گلبولهای سفید در حدود ۲۵۰۰۰ درمان حمله باعث هیچگونه تظاهرات نقرسی نگردید. و از طرفی

روی سوشهای N. Z. کمک شایانی بدرکسکانیسم بوجود آمدن بیماری های اتوایمون و نئوپلازیهای سیستم رتیکولوهیستوسیتوسیر نمود [۱۹]. سوشهای N. Z. از لحاظ ابتلا به لوپوس و لنفوم شباهت زیادی بانسان دارند. تالال با تجربیات خود روی این موشها مخصوصاً تیره های NZB - NZW, F₁, NZW, NZB نشان داد که بیماریهای فوق در این حیوانات اثری است و در بعضی از خانواده سوشها نسل به نسل منتقل میشود. بعقیده تالال فاکتور ژنتیکی که بیماری را نسل به نسل انتقال میدهد یا یک ویروس خفته یا یک فاکتور لیزوژنیک (Lysogenic) میباشد. این فاکتور در هر نسل سواژه ایمنیته بدن را بهم میزند. بدین ترتیب که ایمنیته هوسورال (Immune Humoral) تشدید و ایمنیته سلولی تضعیف میشود. چنانچه بدن سورد حمله ویروسی قرار گیرد ایمنیته هوسورال بطور غیر طبیعی و زیادتر از معمول جواب میدهد و سپس اتوآنتی کور میسازد که عامل بیماری اتوایمون میباشد. تضعیف ایمنیته سلولی از طرف دیگر کنترل و دفاع سلولی را بهم میزند. از آن بعد کنترل سیتوزهای غیر طبیعی کم میشود و دفاع بدن برای از بین بردن این گونه سلولهای غیر طبیعی دیگر باندازه کافی نخواهد بود. پس از مدتی سلولهای نئوپلازیک بوجود میآیند و موش دچار لنفوم میشود.

با اینکه بیماری لوپوس و بیماری لنفوم سوش شباهت زیادی با بیماریای انسان دارند آیا میتوان مکانیسم بوجود آمدن آنها را درباره انسان نیز صادق دانست؟ در وضعیت کنونی علم، جواب این سؤال مشکل و حتی غیر ممکن است ولی امیدواری است که در آینده ای شاید نزدیک جواب کافی داده شود.

۳ - در فرضیه دیگر اولین ضایعه ای که بوجود میآید نئو - پلازی سیستم رتیکولوهیستوسیتوسیراست [۱۸]. در عده ای که دفاع بدن قوی است سلول های نئوپلازیک بسیار بطی رشد و نمو میکنند و نئوپلازی بصورت انفراکلینیک (Infraclinique) باقی میماند یعنی علائم بالینی ظاهر نمیشود ولی چون از طرفی خاصیت ایمنی - لوزی خود را نگهداشته اند و از طرف دیگر بعلت نئوپلازی تغییر ماهیت داده اند برضد بافتهای طبیعی بدن پادتن میسازند. و بدین وسیله فقط بیماری اتوایمون ظاهر میشود.

در عده ای دیگر دفاع بدن نمیتواند از رشد سریع سلولهای نئوپلازیک جلوگیری کند، بدین ترتیب علائم بالینی بیماری ظاهر میشود. در این عده سلولهای نئوپلازیک بسیار ناهنجار شده و یکلی خاصیت ایمنولوژی خود را از دست میدهند. در این دسته بیمار با تظاهرات بیماری بدخیم دستگاه خون ساز تلف میشود، بدون اینکه علائم بیماری اتوایمون ظاهر شود.

در عده قلیلی هر دو تظاهر باهم بروز میکنند.

در سالهای اخیر عده ای از محققین اجسامی شبیه ویروس در بافتهای مختلف مبتلایان به بیماریهای اتوایمون مخصوصاً لوپوس و بیماری روماتوئید پیدا کرده اند. [۱۷، ۱۵، ۱۲، ۱۰، ۸، ۶، ۳، ۱].

کشف این اجسام که از نظر ماهیت و بیماری زائی هنوز کاسلا مشخص نشده اند فرضیه های قبلی را تا حدودی منطقی تر میکنند.

در سال گذشته نورمن تالال (Norman Talal) با تجربیات خود

Bibliographie

- 1 - Adner (P.L.) et Coll. - Lancet : 2, 1351, 1969.
- 2 - Andreev (V. C) et Coll.: Brit. J. Derm: 80, 503, 1968.
- 3 - Atanasiu (P) et Coll.: Stud. Cercet. Inframicrobiol: 20, 179-183, 1969.
- 4 - Deaton (J. G) et Coll.: Arch. Intern. Med: 120, 345, 1967.
- 5 - Dorsch (C.A.) et Coll.: Ann. Rheum. Dis. 28, 313-319, 1969.
- 6 - Feorino (P.M.) et Coll.: Arthritis and Rheum. 13, 378-381, 1970.
- 7 - Gerald (J) et Coll.: Arthritis and Rheum. 12, 569-578, 1969.
- 8 - Grayzel (AI) et Coll.: Rheumatoid Cells Resistant to Rubella Virus. - Interim Meeting, American Rheumatism Association, Tuscon, Dec. 5-6, 1969.
- 9 - Gyorkey (F.) et Coll.: New Eng. J. Med. 280, 333, 1969.
- 10 - Marcolongo Jr. (R.) et Coll.: Boll. Ist. Sieroter. Milan: 48/4, 363-377, 1969.

- 11 - Nilsen (L.B) et Coll. - Cancer: 20, 1930, 1967.
- 12 - Norton (W.L.) - J. Lab. Clin. Med.: 74, 369-379, 1969.
- 13 - Oleinik (A) - Blood: 29, 144, 1967.
- 14 - Ostra Bialaczka - Pol. Arch. Med. Wewnet: 42, 693-697, 1969.
- 15 - Philips (P.E.) et Coll. - Virologic Studies in Systemic Lupus Erythematosus - Interim Meeting, American Rheumatism Association, Tuscon: Dec. 5-6, 1969.
- 16 - Schoenfeld (AE) et Coll. - Israel. J. Med. Sci.: 4, 815, 1968.
- 17 - Schumacher Jr. (H.R.) - Ann. Rheum. Dis.: 29, 445- 447, 1970.
- 18 - Seze (S.de), Ryckewaert - Maladie Lupique, Maladies Des os et des Articulations, Ed. Flammarion, 2, Vol. 772e- 772k, 1967.
- 19 - Talal (N). - Arthritis and Rheum.: 13, 887-895, 1970.