

### یک مورد لوسمی میلوئید مزمن غیر عادی با کروموزوم فیلادلفیا

دکتر نصرالله سیار - دکتر منوچهر شریعتی - دکتر علیرضا شهیدی - دکتر محسن نفیسی

نواری در سال ۷۴-۱۹۷۳ ثابت کرد که کروموزومهاییکه در جریان لوسمی میلوئید مزمن و در جریان سندرم دان دیده میشوند از یک شماره نیستند و حتی مشخص شد که در بیشتر موارد در لوسمی میلوئید مزمن ترانسلوکاسیون نسبتاً "ثابتی" در بیمار دیده میشود که به طریقه Banding قابل تشخیص است. پائین بودن آلکالن فسفاتاز در مبتلایان به لوسمی میلوئید مزمن یکی از علائم آزمایشگاهی خوب است اما در موارد نادری نه تنها آلکالن فسفاتاز بیمار پائین نیست بلکه شدیداً "هم مثبت" می باشد. در این موارد تشخیص کروموزومی دارای اهمیت ویژه ای می باشد (۸) متذکر میگردد که لوسمی میلوئید مزمن اصولاً "بیماری افراد مسن" می باشد در ایالات متحده در حدود ۷۰٪ مبتلایان دارای سنی بالای ۴۰ سال می باشند (۱). در آبانماه سال قبل موردی از لوسمی میلوئید مزمن مشکوک و غیر عادی توسط نگارندگان مشاهده شد که در آن آزمایشهای اولیه خون و مغز استخوان نمیتوانستند وجود یا عدم لوسمی میلوئید مزمن را نشان بدهند. اما علائم بالینی تا حدود زیادی مبین لوسمی میلوئید مزمن بود، وجود آلکالن فسفاتاز شدیداً "مثبت" هم تشخیص آزمایشگاهی

باتوجه وکوشش ها و پژوهشهای فراوان هنوز اتیولوژی انواع لوسمی ها در انسان مجهول است. (۱۰). یکسی از ویژگیهای لوسمی میلوئید مزمن در انسان وجود یک کروموزوم غیر طبیعی است بنام کروموزوم فیلادلفیا که در ۸۵ الی ۹۰ درصد بیماران دیده میشود این کروموزوم غیر طبیعی در سال ۱۹۶۰ توسط نول و همکاران مشاهده شد (۵). تحقیقات بعدی ثابت کرد که اساساً "برحسب وجود و یا عدم کروموزوم فیلادلفیا باید لوسمی میلوئید مزمن را به دو نوع تقسیم کرد. بنظر عده ای حتی ممکنست اتیولوژی این دو دسته با هم متفاوت باشد. مطالعه رابطه کروموزوم فیلادلفیا با وضعیت بالینی و آزمایشگاهی بیماری لوسمی میلوئید مزمن نشان داده است که این دسته بیماران حتی از نظرواکنش نسبت به درمان و متوسط زمان زنده ماندن دارای اختلافات فاحشی می باشند. بهمین دلیل در حال حاضر در مراکز پیشرفته آمریکا تحقیق وجود یا عدم کروموزوم فیلادلفیا از کارهای اولیه برای این بیماران می باشد (۹) تا سال ۱۹۷۳ معتقد بودند که کروموزوم فیلادلفیا متعلق به همان شماره ایست که در جریان سندرم دان دچار وضع غیر طبیعی میشود (۱۳). اما مطالعات با روشهای جدید

لوسمی میلوئید مزمن را مشکلتر مینمود. اما تجزیه کروموزومی بیمار به روشهای استاندارد و  $\Omega$ -B توسط یکی از ما (xx) بوضوح وجود کروموزوم غیر طبیعی فیلادلفیا را در میتوزهای بیمار نشان داده. پیگیری و آزمایش مجدد بیمار بخصوص انواع آتیمپیک لوسمی میلوئید مزمن و آلکالن فسفاتاز مثبت بسیار نادر است و در مطبوعات پزشکی جهان تا بحال فقط چند مورد انگشت شمار از آن گزارش شده است. (۶) بیماریکه در ذیل معرفی میشود اولین مورد لوسمی میلوئید مزمن بسا کروموزوم فیلادلفیای مثبت و الکلن فسفاتاز مثبت میباشد که در ایران توسط نگارندگان مورد مطالعه قرار گرفته است.

### شرح حال بیمار

خانم ف - ج - ه ۶۰ ساله بعلت عدم قدرت در راه رفتن تنگی نفس درد اندامها مراجعه نموده است سیربیماری: یکسال قبل بیمار دچار درد پهلو تب و لرز میگردد که بسا مراجعه بپزشک و مصرف دارو بطور سرپائی مداوا میکند ولی از همان موقع ضعف و سستی و بیحالی بیمار ادامه داشته است. بتدریج احساس سنگینی و درد پاها مینماید - موقع راه رفتن خیلی زود خسته میشده تا اینکه در تاریخ ۵۵/۳/۷ بستری میگردد. در معاینه بیمار شدیداً "لاغر موهای سر خیلی کم پشت و مژه های ریخته بودند لکه های اکیموزو پورپورا بطور منتشر روی پشت دستها دیده میشد. طحال تا حدود لگن کشیده شده بود قوام آن سفت ولی احساس نبود. کبد بیمار حدود ۶ سانتیمتر پایین تر از لبه دنده ها لمس میشد قوام آن نسبتاً "سفت دارای سطح صاف کمی حساس بود. انگشتان دوم و سوم در هر دو دست تغییر شکل یافته و مفاصل بین انگشتی دوم و سوم هر دو دست متورم و دردناک بودند، ندولهایی با قوام نرم روی بند انگشتان وجود داشت که محتویات یکی از آنها تخلیه شد و بلورهای اورات زیر میکروسکوپ مشاهده گردید، مفاصل زانو در هر دو طرف متورم و حرکت آنها دردناک بود. وزن بیمار ۳۹ کیلو گرم و قد متوسط ضربان قلب ۸۸ در دقیقه تنفس ۱۵ در دقیقه فشار خون ۱۴/۸ و درجه حرارت بین ۳۷ - ۳۶/۵ نوسان داشت بازتاب مفاصل در دست و پا نسبتاً "ضعیف و قدرت ماهیچه های اندامها کاهش یافته بودند.

### آزمایشات

هموگلوبین ۱۲/۵ گرم درصد هماتوکریست ۳۸% ریتکولوسیت ۲% گلوبولهای سفید ۳۳ هزار در هزار میلی متر مکعب، سگمانته ۸۷% لنفوسیت ۲% منوسیت ۶% پاتونه ۵% پلاکت ۲۰۰ هزار در میلیمتر مکعب بزل مغز استخوان - مغز استخوان پرسلول سری میلوئیدبه اریترئوئید ۶/۱ سری میلوئید مراحل مختلف را افزایش دارد. سری اریترئوئید نورموبلاستیک، مگاکاریوسیت ها فراوان. نتیجه مغز استخوان: مغز استخوان با فعالیت سری میلوئید بود. فسفاتاز قلیائی لکوسیت ها شدیداً " مثبت سرعت رسوب گلبول قرمز ساعت اول ۱۰۹ میلیمتر، تجزیه ادرار: ۵ - ۴ عدد لکوسیت ۲۰ - ۱۸ عدد گویچه قرمز در هر میدان میکروسکوپی مشاهده شد. نمونه برداری از کبد هپاتیت راکتیو واسکن کبد و طحال بزرگی غیر اختصاصی را نشان داد، الکتروفوروز پروتئینها: آلبومین ۴۷% الفایک ۴% الفادو گلوبولین ۹% بتا گلوبولین ۱۲% گاما - گلوبولین ۲۸% ایمونوالکتروفورز: مقایسه ایمونوگلوبولینهای Igm Iga Igg در حد طبیعی بودند. مقدار قند و اوره در حد طبیعی بودند اسید اوریک ۱۳/۸ میلیگرم درصد بود. در آزمایش پرتونگاری قفسه صدری اندازه قلب در حد طبیعی در ریتین رشته های فیبروز دیده میشد. پرتونگاری زانوها نشانه های آرتروز و در انگشتان کمشدن فاصله مفصلی تغییر شکل مفصل و پیدایش استئوفیت را نشان میداد. بعلت بالا بودن اسید اوریک برای بیمار آلپورینول تجویز و در تاریخ ۵۵/۳/۲۹ مرخص گردید. بیمار چهار مرتبه دیگر در بخش بستری شد (تاریخهای ۵۵/۸/۱ و ۵۵/۹/۶ و ۵۵/۱۱/۳ و ۵۶/۲/۱۲).

نتایج امتحانات آزمایشگاهی: با دفعه اول چندان فرقی نداشت و در آزمایشات مکرر ۲-۱% میلوئیت و ۲-۱% متامیلوسیت در خون محیطی مشاهده شد و تعداد پاتونه به ۱۳ درصد افزایش یافته بود از مغز استخوان بیمار جهت کروموزوم فیلادلفیا کشت بعمل آمد که مثبت بود و در همین هنگام از بیمار بیوپسی کبد برای آخرین بار بعمل آمد که ارشاح سلولهای نارس و رسیده رده میلوئید در داخل سینوزوئیدها و فضای پورت مشاهده شده. بیمار با درمان میلیارم روزی ۶ میلیگرم مرخص گردید. دو ماه پس از شروع درمان حال عمومی بهتر شده و طحال بیمار بطور قابل توجهی کوچک گردیده بود.

## بحث

شرح حال این بیمار از نقطه نظر علائم بالینی و خون شناسی هر دو جالب و قابل بحث میباشد: از نظر بالینی: ضعف و بیحالی و طحال و کبد بزرگ با علائم بیماری مطابقت دارد ولی نکته قابل ذکر نشانه های مفصلی نقرس میباشد که توام با افزایش زیاد اسید اوریک خون بود البته در لوسمی میلوئید مزمن اسید اوریک خون معمولا " افزایش دارد بخصوص در مواردیکه گلبولهای سفید افزایش خیلی زیاد دارند ولی بندرت علائم بالینی نقرس مشاهده میشود (۴) ولی در این بیمار با اینکه تعداد گلبولهای سفید افزایش زیادی نداشت معذالک افزایش بیش از معمول اسید اوریک و علائم بالینی نقرس جلب توجه میکرد احتمالاً " بیمار استعداد ابتلا به نقرس را داشته و این بیماری مزید بر علت گردیده است.

پوریورا و اکیموز در پشت دستها از نوع عروقی بود که در بعضی افراد مسن دیده میشود. (Senile) Purpura

## از نظر خون شناسی:

۱- در اکثر مبتلایان به لوسمی میلوئید مزمن مقدار هموگلوبین در موقع تشخیص بیماری کاهش داشته و معمولا " بین ۸ تا ۱۰ گرم است (۲) در این بیمار در تمام مدت بیماری مقداری هموگلوبین در حدود طبیعی بود.

۲- در مبتلایان به این بیماری تعداد گلبولهای سفید در اکثر موارد بین ۵۰ تا ۲۵۰ هزار در میلیمتر مکعب است (۱۲) گاهی کمی کمتر و بعضی اوقات بیشتر است که در حدود ۳۰ تا ۵۰ درصد سگمانته نوتروفیل و ۵ تا ۴۰ درصد تامیلوسیت و میلویت و کمتر از ۱۰٪ پرومیلویت و میلویت است دیده میشود معمولا " ائوزینوفیل ها افزایش دارند و بازوفیلی جلب توجه مینماید و حتی از آن استفاده تشخیصی بنفع این بیماری میشود (۲) در این بیمار تعداد گلبولهای سفید در مدت یکساله که تحت نظر بود در حدود ۳۰ تا ۳۵ هزار بود. سلولهای نارس در تمام دوران بیماری بیش از ۲ تا ۴٪ در خون نبود کاهش ائوزینوفیلها جلب توجه میکرد و بازوفیلی اصولاً " دیده نشد.

۳- فسفاتاز آلکالن نوتروفیلها تقریباً " همیشه در لوسمی میلوئید مزمن کاهش شدید دارد اما در چند مورد استثنائی که تا بحال گزارش شده است (۳ و ۸) فسفاتاز آلکالن طبیعی بوده و یا افزایش داشته است در این بیمار هم آلکالن فسفاتاز لکوسیتها شدیداً " افزایش داشت.

۴- انفیلتراسیون لوسمیک دریافت کبد مبتلایان مشاهده میشود (۱۱) ولی در مرتبه اول آزمایش نتیجه آن منفی بود و در مرتبه دوم که پس از یکسال انجام شد سلولهای نارس و رسیده میلوئید در سینوزوئیدها و فضاهای پورت مشاهده شد که موید لوسمی میلوئید مزمن بود.

۵- وجود کروموزوم فیلادلفیا در سلولهای مغز استخوان بیمار بطور مسلم دال بر وجود لوسمی میلوئید مزمن با کروموزوم فیلادلفیا مثبت میباشد.

## خلاصه

لوسمی میلوئید مزمن با آلکالن فسفاتاز مثبت بسیار نادر است و در مطبوعات پزشکی جهان تا سال ۱۹۷۷ فقط تعداد انگشت شماری از آن گزارش داده شده است. بیماریکه در اینجا معرفی میشود زن شصت ساله ایست که علائم بالینی بیماری را داشت ولی در دوران بیماری کم خون نمیشود. تعداد گلبولهای سفید کمی بیشتر از سی هزار و چند لکوسیت نارس در خون دیده میشد. ائوزینوفیلی و بازوفیلی نداشت و آلکالن فسفاتاز نوتروفیلها شدیداً " مثبت بود. بیوپسی کبد در اولین بستری شدن هیاتیت راکتیورا نشان میداد یکسال و چند ماه پس از اولین بستری شدن بیوپسی کبد انفیلتراسیون لوکمیک را بوضوح نشان داد و در تجزیه کروموزومی که در آزمایشگاه سیتوزنتیک واحد ژنتیک پزشکی لوسمی سرطان توسط دکتر شریعتی بعمل آمد کروموزوم فیلادلفیا دیده شد لذا تشخیص نوع نادری از لوسمی میلوئید مزمن مسلم گردید. و این تشخیص یعنی تشخیص لوسمی میلوئید مزمن از طریق مطالعه کروموزومی سلولهای مغز استخوان بیمار که قبل از تشخیص آسیب شناسی صورت گرفت در مراحل بعدی با بیوپسی کبد به شرحی که گذشت تأیید شد.

REFERENCES

1. Cancer, Facts & Figures, American Cancer Society, 1978.
2. De Gruchy, G.C., Clinical Haematology in Medical Practice, Third Ed. 434, Blackwell Scientific publications, Oxford, 1970.
3. Grinblat, J; Mammon, Z; Lewitus, Z., and Joshua, H. (Petah Tikva): Chronic Myelogenous leukemia with Elevated leucocyte Alkaline phosphatase, positive indirect coombs test, Neutrophilic leucocytosis and unusual cytogenetical Findings, Acta Haematologica, Vol.57, NO.5, 298-304, 1977.
4. Harrison's principles of Internal Medicine, Seventh Ed., 614, Mc Grow-Hill book company Inc., New York, 1974.
5. Nawell, P.C. and Hungerford, D.A. J. Nat. Can. Inst., 28, 85, 1960.
6. Nawell, P.C.: Cytogenetics in Cancer 1.3-14 Plenum Press. Nyed by Becker F.F., 1975.
7. Rawley, J.D., Nature, 243, 290-293, 1973.
8. Sandberg, A.A., Amer. J. Hemat. 3, 121-126, 1977.
9. Sandberg, A.A., 1980 Can Genet Cytog. 1, 3, 217-228, 1980.
10. Taoze, J. Nat. Biol. Tum. Viruses CSH., 1973.
11. Whitby and Britton, Disorders of the Blood Tenth Ed. 528, J. & A. Churchill Ltd, London, 1969.
12. Williams J. Williams, Hematology 1ST Ed. 685, 686, McGraw-Hill Book Company Inc. New York, 1972.
13. Yunis, J.J. Human chromosome Methodology, AP, NY, 39, 1974.