

## اریترولوسمی در اطفال (۶ مورد)

دکتر قدسی دانشبد - دکتر جواد قاضی سعیدی

یوسیت‌ها مختص‌ری کاهاش یافته بودند. هیپرپلازی مختص‌سری

اریتروعید دیده می‌شد.

۲۰٪ اریتروبلاست غیرطبیعی بعضی دو هسته‌ای و بعضی با هسته بسیار جوان و هستک و بعضی در حال میتوz و ۲۰٪ می‌نوبلاست و می‌لوبلاست مشاهده گردید. هموگلوبین جنبی ۹/۳٪ بود. بیمار تحت درمان با Vincristine و بردنیزون قرار گرفت و پس از Remission درمان با پورپنتول ادامه داده شد. آزمایش مجدد مغزا استخوان در تاریخ ۱۳۵۰/۷/۵ هنوز بهبودی (REMISSION) را شان میدارد. بیمار آخرین بار در تاریخ ۱۳۵۱/۱۲/۱۳ به درمان‌گاه مراجعه نمود. حال عمومی بیمار خوب و فرمول شمارش طبیعی بود. بیمار دوم (ف-ق) دختر ۵ ساله بعلت بت، کم خونی و پورپورا در تاریخ ۱۳۵۰/۴/۲۰ بدرا مانگاه مراجعه کرد. در معاینه بالینی سرکمی بزرگ بود. کبد ۳ سانتی‌متر و طحال ۵ سانتی‌متر زیر دندنه‌ها حس شدند.

آزمایش خون. هموگلوبین ۳/۵ گرم در صد، گلبول سفید ۲۰۰۰ در میلی‌متر مکعب و رتیکولوسمی ۱۵٪. در لام خون سطحی هیپوکرومی، آنیزو‌سیتوزو و بوئی کیلو سیتوz مختص‌ری دیده شد. تعدادی اریتروبلاست دو هسته‌ای و ۶٪ می‌لوبلاست مشاهده گردید. مغزا استخوان. کاهاش مگاگاریوسیت‌ها ۸۰٪ می‌لوبلاست و می‌نوبلاست و هیپرپلازی اریتروعید با تغییرات مگالوبلاست‌تولید مشاهده شد. تعدادی اریتروبلاست دو هسته‌ای و تعدادی در حال میتوz نیز دیده شد.

گلوكز عفسفات در هیدروژن‌ناز ۵۵۵ میلی واحد / ۱۰ گلبول

### مقدمه

در سال ۱۹۲۳<sup>lmo</sup> Erythremic Myelosis Diguglie و او ده را برای اختلالی بکار برد که با پرولیفراسیون سلولهای ار- یتروپوئتیک مشخص می‌شد (۱۶). Dameshek و همکارانش در سال ۱۹۵۹ معتقد بودند که این شکل بیماری فوق العاده نادر است و شکلهای مختلف که شامل پرولیفراسیون توان اجزاء اریتروبلاستیک و می‌لوبلاستیک می‌باشد شایعتر است (۱۲).

اریترولوسمی بیماری نادری است که شیوع آن در سن ۱۱-۸۵ سالگی و اکثر ادر سن بالاتر از ۴۵ سالگی می‌باشد (۱۱).

هدف از این مقاله گزارش ۶ مورد اریترولوسمی در کودکان بین ۱۲-۳ ساله می‌باشد که در مدت سه سال اخیر در درمان‌گاه و بخش اطفال مرکز پزشکی پهلوی تشخیص داده شده‌اند.

### شرح حال بیماران

بیمار اول (ب-گ) پسر ۴ ساله که در تاریخ ۱۳۵۰/۲/۱۵ بعلت کم خونی بدرا مانگاه مراجعه کرد.

معاینه فیزیکی. بیمار رنگ پریده بود. طحال ۴ سانتی‌متر و کبد ۲ سانتی‌متر زیر دندنه‌ها حس شدند.

آزمایش خون. هماتوکریت ۲۹٪، گلبول سفید ۱۱۲۰۰ در میلی‌متر مکعب و گلبول قرمز ۲۹۰۰۰ در میلی‌متر مکعب، پلاکت ۹۵۰۰ در میلی‌متر مکعب. لام خون سطی. پلاکت‌ها کاهاش یافته بودند. تعدادی لنفوسمیت‌جوان و هیپوکرومی مختص‌ری مشاهده شد. تعداد کمی گلبول قرمز هسته دار که بعضی از آنها هسته نارس داشتند دیده می‌شد. آزمایش مغزا استخوان. مگاکار -

بخش کودکان دانشکده پزشکی پهلوی - دانشگاه تهران

بلاست مغزا استخوان به ۸٪ کاهش یافت . بیمار مرتبا در درمانگاه پیگیری می شود . بدرمانها جواب نسبی داده است . فرمول خون و حال عمومی کودک خوب است ولی مغزا استخوان همیشه Remission نسبی را ( ۸-۵٪ بلاست ) را نشان میدهد .

بیمار چهارم . ( س - ت ) دختر ۳/۵ ساله در تاریخ ۹/۱۶/۵۲ بعلت رنگ پریدگی و پف آلدگی صورت در بخش اطفال بستری گردید .

سابقه شخصی بیمار بعلت رنگ پریدگی و پف آلدگی صورت بیکی از بیمارستانها مراجعت کرده بود که بنا بگفته والدین علائم فوق بدنی بال مصرف قرص آسپرین جمیت دندان در دست اظهر کرده بود از آزمایشات قابل ذکری که در آن بیمارستان انجام شده بود عبارتند از هموگلوبین فتال = ۱۱/۶٪ و هموگلوبین = ۳/۶٪ معاینه بالینی . طحال ۲ سانتیمتر و کبد ۶ سانتیمتر زیر دندنه ها حس شدند . آبسهای بقطر ۲×۲ سانتیمتر در طرف چپ گردن وجود داشت .

آزمایش خون . هموگلوبین ۴/۶ گرم درصد ، گلبول سفید ۵۰۰۰۰ در میلیمتر مکعب ، رتیکولوسیت ۸٪ و پلاکت ۲۵۰۰۰۰ در میلیمتر مکعب . لام خون سطحی . تعداد کمی لنفوسيت و متامیلوسيت ، میلوسيت و لنفوسيت آتیپیک و تعدادی گلبول دیده شد . تعدادی گلبول قرمز هسته دار و تعداد کمی گلبول دیده شد . تعدادی گلبول قرمز هسته دار و تعداد کمی گلبول قرمز دوهسته ای و تعدادی لنفوسيت آتیپیک مشاهده گردید . آزمایش مغزا استخوان . هیبر پلازی سری اریتروئید مشاهده شد . مگاکاربوزیت ها طبیعی و تعدادی لنفوسيت آتیپیک ، ۵٪ میلو بلاست مشاهده شد . ۲۰٪ اریتروبلاست با تغییرات مگالوبلاستوئید بعضی در حال میتوز و بعضی با هسته های بسیار جوان و سیتو پلاسم آبی مشاهده شد . کومبیس مستقیم منفی ، گلوكر عسفات دزهیدروژنات ۵/۷ واحد بین المللی / گرم هموگلوبین ( میزان طبیعی ۱/۱۰ ۶۳+۱/۱۰ واحد بین المللی / گرم هموگلوبین ) بود . آزمایش مغزا استخوان مگاکاربوزیت ها کاهش یافته بودند و ۲۰٪ میلو بلاست و متامیلو بلاست مشاهده شد . هیبر پلازی شدید سری اریتروئید با تغییرات مگالوبلاستی و اریتروبلاست با هسته بسیار جوان و سیتو پلاسم نا منظم و بعضی در حال میتوز مشاهده شد . در آزمایش مجدد مغزا استخوان در تاریخ ۱۰/۳/۵۲ سلول های میلو بلاست و متامیلو بلاست به ۳۵٪ افزایش یافته بودند . تست شکر منفی و کومبیس مستقیم منفی بودند و هموگلوبین افزایش داشت .

Cytosine Arabinoside  
Aین بیمار تحت درمان با Vincristine و و قرص پردنیزون قرار گرفت . در تاریخ ۱۵/۱۲/۵۲ بیمار دچار هماتوری هماتمزو پوربورا

قرمز ( میزان طبیعی ۲۴۰ میلی واحد / ۱۰ گلبول قرمز ) پیروات کیاز ۱۰۹۵ میلی واحد / ۱۰ گلبول قرمز ( میزان طبیعی ۶۵-۲۲۵ میلی واحد / ۱۰ گلبول قرمز ) و هموگلوبین جنبی کمتر از ۲٪ بود . بیمار دیگر بدرمانگاه مراجعت نکرد . بیمار سوم . ( ع - م ) پسر ۹ ساله در تاریخ ۱۴/۹/۵۲ بعلت رنگ پریدگی به درمانگاه مراجعت کرد . بیمار مدت یک سال سابقه کم خونی داشته و در بیمارستان کورش کبیر ۲ بار ترانسفوزیون شده بود . آزمایشات قابل ذکری که در آن بیمارستان انجام شده عبارتند از هموگلوبین فتال = ۱۱/۶٪ و هموگلوبین = ۳/۶٪ معاینه بالینی . طحال ۲ سانتیمتر و کبد ۶ سانتیمتر زیر دندنه ها حس شدند . آبسهای بقطر ۲×۲ سانتیمتر در طرف چپ گردن وجود داشت .

آزمایش خون . هموگلوبین ۴/۷ گرم درصد ، گلبول سفید ۵۰۰۰۰ در میلیمتر مکعب ، رتیکولوسیت ۸٪ و پلاکت ۲۵۰۰۰۰ در میلیمتر مکعب . لام خون سطحی . تعداد کمی لنفوسيت و متامیلوسيت آتیپیک و تعدادی گلبول سفید ( بعلت ترانسفوزیون ) مشاهده شد ، کرماتوفیلی و آنیزو سیتوز مختصر دیده شد . تعدادی گلبول قرمز هسته دار و تعداد کمی گلبول دیده شد . تعدادی گلبول قرمز هسته دار و تعداد کمی گلبول قرمز دوهسته ای و تعدادی لنفوسيت آتیپیک مشاهده گردید . آزمایش مغزا استخوان . هیبر پلازی سری اریتروئید مشاهده شد . مگاکاربوزیت ها طبیعی و تعدادی لنفوسيت آتیپیک ، ۵٪ میلو بلاست مشاهده شد . ۲۰٪ اریتروبلاست با تغییرات مگالوبلاستوئید بعضی در حال میتوز و بعضی با هسته های بسیار جوان و سیتو پلاسم آبی مشاهده شد . کومبیس مستقیم منفی ، گلوكر عسفات دزهیدروژنات ۶/۶ واحد بین المللی / گرم هموگلوبین ( میزان طبیعی ۱/۱۰ ۶۳+۱/۱۰ واحد بین المللی / گرم هموگلوبین ) هموسیدرین ادرار منفی و تست شکر منفی بود . در تاریخ ۲/۳/۵۳ در یکی از درمانگاهها برای بیمار اسید فولیک خوراکی و ویتامین B<sub>12</sub> تزریقی تجویز شد که کم خونی بیمار شدت پیدا کرد و بیمار دچار ادم شد . استخوان در تاریخ ۸/۳/۵۳ با مقایسه با مغزا استخوان قبلی تعداد مگالوبلاست ها مختصری کاهش یافته ولی تعداد میلو بلاست های ۳۵٪ افزایش یافته و مگاکاربوزیت ها کاهش یافته بودند . درمان با Vincristine و پردنیزون شروع شد . در تاریخ ۱۶/۳/۵۳ هموگلوبین بیمار افزایش یافت و تعداد

ناشی از ترانسفوزیون قبلی و تعدادی لنفوسمیت آتیبیک و تعدادی گلوبول قرمز هسته دار بعضی دو هسته‌ای را نشان داد . در آزمایش مغز استخوان . کاهش سلولاریته و کاهش مختصر مگاکاربیوسیت ها مشاهده شد ۲۵% میلوبلاست و تعداد نسبتا فراوانی اریتروبلاست چند هسته‌ای نارس با هستک که بعضی در حال میتوz بودند دیده شد . بیمار تحت درمان با Cytosine ar oside، Vincristine قرار گرفت و با حال عمومی خوب مرخص گردید . متاسفانه بیمار جهت پیگیری بدرمانگاه مراجعت نکرد .

### بحث

اریترولوسمی نسبت به سایر لوسمی ها نادر و نسبت ابتلاء مردبه زن  $\frac{2}{1}$  میباشد (۱۱) . در این گزارش اکثر بیماران دختر میباشند .

در این بیماری کم خونی پیشرونده ارتباط های مهم بیماری است . یکی از علل مهم این کم خونی تخریب گلوبولهای قرمز پیش از آنکه میرحله رسیدگی بررسند میباشد . بهمین جهت تعداد اریتروبلاست های خیلی بیشتر از تیکولوسیت ها میباشد (۱۲) . در مطالعات فروکینتیک ( Ferrokinetic ) مشاهده شده که کلیزانس آهن پلاسما ( Fe<sup>59</sup> ) افزایش یافته و ترکیب آهن در گلوبولهای قرمز ( Iron Incorporation ) پائین است و کاهش عمر گلوبول قرمز کرمه ( Cr<sup>51</sup> tagged cell ) نیز وجود دارد (۱۶) . با در نظر گرفتن مطالب فوق در این بیماری اریتروپوئز ناکافی ( Ineffective erythropoiesis ) وجود دارد (۱۴-۱۳-۱۱-۷-۴-۱) . وجود تغییرات مگالوبلاستیک در رده اریتروئید گاهی باعث مشابه بیماری اریترولوسمی با آنمی فقر ویتامین B<sub>12</sub> و اسید فولیک میگردد اما در بیماری اریترولوسمی تجویز ویتامین B<sub>12</sub> و یا اسید فولیک تاثیری در کم خونی ندارد (۱۶) چنانچه در یکی از بیماران در این گزارش (بیمار شماره ۳) مشاهده شد ، تجویز ویتامین B<sub>12</sub> و اسید فولیک گرچه باعث کم شدن مگالوبلاستها شده بود لیکن لوسی بیمار را تشدید نموده بود . یکی از طرق افتراق اریترولوسمی از کم خونی های مگالو بلاستیک ، اندازه گیری ویتامین B<sub>12</sub> سرم میباشد (۱۲) که میزان آن در این بیماران طبیعی است و حتی در گروهی از آنها بیش از طبیعی میباشد (۱۶-۱۱-۱۰) .

شدو در تابلوی شوک و کولاپس قلب و عروق فوت نمود . در اتوپسی انفلتراسیون سری اریتروئیدومیلوبلید در مغز استخوان ، طحال غدد لنفاوی و کبد مشاهده شد و در ریه علائم سرنشیپنومونی دیده شد .

**بیمار پنجم ( ح - ز )** پسر ۱۵ ساله در تاریخ ۵/۱۱/۶ بعلت سردرد شدید ورنگ پریدگی در بخش اطفال بستری شد . در معاینه بالینی آدنوباتی تحت فکی ، زیر بغلی و کشاله ران ملاحظه شدو کبد و طحال لمس نشد .

آزمایش خون . هموگلوبین ۸/۳ گرم در صد ، هماتوکریت ۱۴% و کلیبول سفید ۳۴۸۰۰ در میلیمتر مکعب . لام خون سطحی . هیپوکرومی ، پولی کروماتوفیلی و بوئی کلیولوسیتوز مختصر مشاهده شد ، تعداد فراوانی مگالوبلاست اکثر انانارس (اندیفرانسیه) ، تعدادی میلوبلاست و منوبلاست و تعداد فراوانی گلوبول قرمز هسته دار که بعضی از آنها نارس و چند هسته ای بودند مشاهده گردید . پلاکت ها کاهش یافته بودند . مغز استخوان . تعداد کمی مگاکاربیوسیت دیده شد . ۵۵% میلوبلاست ، تعداد کمی منوبلاست و هیپرپلازی اریتروئید مشاهده شد . تغییرات مگالوبلاستوئید و سی . فراوانی اریتروبلاست با سیستو پلاسم نامنظم و هسته در حال میتوz تعداد کمی اریتروبلاست چند هسته ای مشاهده گردید . بیمار تحت درمان با Vincristine پردنیزون قرار گرفت . در تاریخ ۹/۱۱/۵ بیمار با حال عمومی بد بارضایت مادرش با دستور داروغی ( CYTOSINE ARABINOSIDE ) مادرش با دستور داروغی از بیمارستان مرخص شدو دیگر مراجعت نکرد هاست . پیردنیزون ( از بیمارستان )

بیمار ششم . ( م - ح ) دختر ۵ ساله در تاریخ ۲/۲/۵۳ بعلت کم خونی ، بی اشتہاءی ، خونریزی در تاریخ ۲/۱۲ بعلت کم خونی ، بی اشتہاءی ، خونریزی از بینی ، اکیموز و درد ابی گاسترو ساق پا در بیمارستان هدایت بستری گردیده بود . در این بیمارستان برای بیمار تشخیص لوسمی داده ، دو شیشه خون ترانسفوزیون کرده و پردنیزون تجویز نموده بودند .

معاینه بالینی . کبد ۲ سانتیمتر و طحال ۳ سانتیمتر زیر دندنه ها حس شدند . یک آدنوباتی زیر بغلی چپ لمس شد .

آزمایش خون . هموگلوبین ۴/۸ گرم در صد ، گلوبول سفید ۱۵۰۰ در میلیمتر مکعب ، پلاکت ۳۰۰۰۰ در میلیمتر مکعب و ( Dual Population ) رتیکولوسیت ۳% . لام خون سطحی

به اریترولوسمی تبدیل نمی‌گردد ، ولی چنین تبدیلی در پنج مورد گزارش شده است (۵) .

اریترولوسمی بدنبال هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (۳) و همراه‌شدن آن با سندروم البرایت (۱۵) و آنمی پرنیسیوز (۱۲) دیده می‌شود .

این بیماری به درمان نسبتاً مقاوم است (۱۱-۱۶) . آنتی متاپولیتی که بیشتر اثر میکند سیتوزین آرابینوزید (CYTOSINE ARABINOSIDE) میباشد (۴) .

### خلاصه

۶ مورد اریترولوسمی در اطفال ۳ تا ۱ ساله که در سه سال اخیر در بخش اطفال مرکز پزشکی پهلوی تشخیص داده شده‌اند گزارش می‌شود .

اکثر بیماران دختر بودند . دونفر از بیماران با تظاهرات بالینی همولیز مراجعه نمودند افزایش آنزیم گلوكز ۶ فسفات دزهیدروزناز در دو مورد دو افزایش هموگلوبین جنینی در دو مورد دیگر از آنها مشاهده گردید . بعضی از آنها با درمانهای تجویز شده بهبود نسبی نشان دادند .

در یکی از بیماران اتوپسی انجام شد و انفیلتراسیون سلولهای میلوقاریت روئید در تمام بافت‌های رتیکولواندو تلیال مشاهده گردید .

### سپاسگزاری

نویسنده‌گان مقاله‌ای از همکاران گرامی که تعدادی از این بیماران را جهت بررسی به بخش کودکان مرکز پزشکی پهلوی فرستاده و در درمان آنها همکاری داشته‌اند و همچنین از خانم نیره ملایری (صمدی) بخاطر تایپ مقاله‌ای صمیمانه تشکر مینمایند .

در گروهی از بیماران هموگلوبین  $A_2$  کاهش می‌یابد (۹-۲) . افزایش هموگلوبین جنینی (۹) وجود هموگلوبین H در عده‌ای از آنها گزارش شده است (۹-۶) . در این گزارش افزایش هموگلوبین جنینی در دو مورد از چهار بیماری که مقدار آن اندازه‌گیری گردید مشاهده شد (بیمار اول و سوم) .

Kahn در یک بیمار مبتلا به اریترولوسمی دورده گلبول قرمز مشاهده کرد که از نظر منظره آنتی ژنیک و گروه ABO و فعالیت بعضی آنزیم‌هایشان و میزان هموگلوبین  $A_2$  باهم اختلاف داشتند . تمام آنزیم‌ها (گلوكز ۶ فسفات دزهیدروزناز، ادنیلات‌کیناز) بیش از طبیعی بودند و فقط فسفوفروکیناز طبیعی بوده و گلوتاتیون‌ردوکتاز و فسفوهگروابزور از کمتر از طبیعی بوده‌اند (۱۰) .

در این گزارش ۲ مورد از سه بیماری که میزان گلوكز ۶ فسفات دزهیدروزناز آنها اندازه‌گیری شده بود افزایش آن وجود داشت (بیمار دوم و چهارم) و در ترکیب موردنی که پیروات‌کیناز اندازه‌گیری شد افزایش آن دیده شد (بیمار دوم) . از نظر ایمونولوژی افزایش گلبولین، اتوآنتی کاربیتروسیت، ایزوآنتی کاربیتروسیت، فاکتور L.E.، فاکتور روماتوئید، آنتی کرآنتی تیروئید و لوکو‌گلوتینین مشاهده می‌شود (۶) . در بعضی بیماران ناهنجاریهای مشخص در ساختمان و نظم کرموزوم وجود دارد (۱۶-۴) گرچه کرموزوم فیلادلفیا  $Ph_1$  یکی از مشخصات لوسی میلوقاریت روئید مزمن میباشد جانشینی کرموزوم غیر طبیعی گروه G اتوزوم و غیر قابل افتراق از کرموزوم  $Ph_1$  در لوسی میلوقاریتیک حاد و سندروم Diguglielmo در ۹ مورد گزارش شده است (۸) . معمولاً پولی سیتمی و را (Polycythemia Vera)

### References:

- Adamson, J.W.: Erythropoietin and the regulation of erythropoiesis Blood, 36, 590, 1970.
- Akoy, M.: Decrease in the concentration of hemoglobin  $A_2$  during erythroieukemia. Nature, 213:522, 1967.

- 3- Carmel, R.: Association of paroxysmal nocturnal-hemoglobinuria with erythroleukemia, N., Eng. J. Med., 283:1329, 1970.
- 4- Dameshek, W. The Diguglielmo Syndrom revisited, Blood, 34: 567, 1969.
- 5- Eastman, P.: Conversion of polycythemia vera to chronic Diguglielmo's sundrom. JAMA, 204 1141, 1968.
- 6- Finkel, H.E.: Immunologic aberrations in the Diguglielmo syndrom Blood, 28:634, 1966.
- 7- Gabuzda, T.G.; Regulation of erythropoiesis in erythroleukemia, Arch. Intern. Med., 123:- 60, 1969.
- 8- Hossfeld, D.K.: Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. The significance of the Ph<sub>1</sub> in conditions other the C.M.L. Cancer, 27: 186, 1971.
- 9- Horton, B.F.: The hemoglobin profile and erythroleukemia, Cancer, 26:904, 1970.
- 10- Kahn, A.: Differences in the two red cell populations in erythroleukemia. Lancet, 2:939, 1971.
- 11- Leavell, B.S. and Thorup, O.A.: Fundamental of clinical hematoloy . Third edition, W.B., Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 511, 1971.
- 12- Riddell, E.M.: Coexistence of pernicious anemia and acture erythraemic myelosis. J. Clin.— Path., 21:590, 1968.
- 13- Roloff, J.N.: Dissociation of erythroblastic and myeloblastic proliferation in erythorleuk- mia. Amer. J. Dis. Child, 123:11, 1972.
- 14- Schwartz, A.D.: Acute myelogenous leukemia with compansatory but ineffective erythro- poiesis in DiGugliemlo's Sundrom. J. Pediat., 77:653, 1970.
- 15- Shoulson, I.: Albright Sydrom and Leukemia, JAMA, 223:1041, 1973.
- 16- Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology, Sixth Edition LEA & FEBIGER, Philadelphia, page; 1025, 1967.