

اریترولوسمی در اطفال (۶ مورد)

دکتر قدسی دانشبد - دکتر جواد قاضی سعیدی

مقدمه

در سال ۱۹۲۳ Diguglie-واژه Erythremic Myelosis را برای اختلالی بکار برد که با پرولیفراسیون سلولهای اریتروئیتیک مشخص میشد (۱۶).

Dameshek و همکارانش در سال ۱۹۵۹ معتقد بودند که این شکل بیماری فوق العاده نادر است و شکلهای مختلط که شامل پرولیفراسیون توام اجزاء اریترولاستیک و میلوبلاستیک میباشد شایعتر است (۱۲).

اریترولوسمی بیماری نادری است که شیوع آن در سن ۸۵-۱۱ سالگی و اکثرادر سن بالاتر از ۴۰ سالگی میباشد (۱۱). هدف از این مقاله گزارش ۶ مورد اریترولوسمی در کودکان بین ۳-۱۲ ساله میباشد که در مدت سه سال اخیر در درمانگاه و بخش اطفال مرکز پزشکی پهلوی تشخیص داده شده اند.

شرح حال بیماران

بیمار اول . (بگ) پسر ۴ ساله که در تاریخ ۱۳۵۰/۲/۱۵ بعلت کم خونی بدرمانگاه مراجعه کرد. معاینه فیزیکی . بیمار رنگ پریده بود . طحال ۴ سانتیمتر و کبد ۲ سانتیمتر زیر دنده ها حس شدند .

آزمایش خون . هماتوکریت ۲۹% ، گلبول سفید ۱۱۲۰۰ در میلیمتر مکعب و گلبول قرمز ۲۹۰۰۰۰۰ در میلیمتر مکعب ، پلاکت ۹۵۰۰۰ در میلیمتر مکعب . لام خون سطی . پلاکت ها کاهش یافته بودند . تعدادی لنفوسیت جوان و هیپوکرمی مختصر مشاهده شد . تعداد کمی گلبول قرمز هسته دار که بعضی از آنها هسته نارس داشتند دیده میشد . آزمایش مغز استخوان . مگاکار -

یوسیت ها مختصری کاهش یافته بودند . هیپرپلازی مختصری اریتروئید دیده میشد .

۲۰% اریترولاست غیر طبیعی بعضی دو هسته ای و بعضی با هسته بسیار جوان و هستک و بعضی در حال میتوز و ۲۰% مینوبلاست و میلوبلاست مشاهده گردید . هموگلوبین جنینی ۹/۳% بود . بیمار تحت درمان با Vincristine و پردنیزون قرار گرفت و پس از Remission درمان با پورپنتول ادامه داده شد . آزمایش مجدد مغز استخوان در تاریخ ۱۳۵۰/۷/۵ هنوز بهبودی (REMISSION) را نشان میداد . 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 تب ، کم خونی و پورپورا در تاریخ ۵۰/۴/۳۰ بدرمانگاه مراجعه کرد . در معاینه بالینی سرکمی بزرگ بود . کبد ۳ سانتیمتر و طحال ۵ سانتیمتر زیر دنده ها حس شدند .

آزمایش خون . هموگلوبین ۳/۵ گرم در صد ، گلبول سفید ۵۲۰۰۰ در میلیمتر مکعب و رتیکولوسیت ۱۵% . در لام خون سطحی هیپوکرومی ، آنیزوسیتوز و پوئی کیلو سیتوز مختصر دیده شد . تعدادی اریترولاست دو هسته ای و ۶% میلوبلاست و منوبلاست مشاهده گردید . مغز استخوان . کاهش مگاگاریوسیت ها ۸۰% میلوبلاست و منوبلاست و هیپر پلازی اریتروئید با تغییرات مگالوبلاستوئید مشاهده شد . تعدادی اریترولاست دو هسته ای و تعدادی در حال میتوز نیز دیده شد .

گلوکز فسفات در هیدروروز ناز ۵۵۵ میلی واحد / ۱۰ گلبول

بخش کودکان دانشکده پزشکی پهلوی - دانشگاه تهران

بلاست مغز استخوان به ۸٪ کاهش یافت. بیمار مرتباً در درمانگاه پیگیری میشود. بدرمانها جواب نسبی داده است. فرمول خون و حال عمومی کودک خوبست ولی مغز استخوان همیشه نسبی را (۵-۸٪ بلاست) را نشان میدهد. **Remission**

بیمار چهارم، (س ست) دختر ۳/۵ ساله در تاریخ ۵۲/۹/۱۶ بعلت رنگ پریدگی و ویف آلودگی صورت در بخش اطفال بستری گردید.

سابقه شخصی بیمار بعلت رنگ پریدگی ویف آلودگی صورت بیکی از بیمارستانها مراجعه کرده بود که بنا بگفته والدین علائم فوق بدنبال مصرف قرص آسپیرین جهت دندان درد تظاهر کرده بود از آزمایشات قابل ذکری که در آن بیمارستان انجام شده بود عبارتند از: کومبس منفی، آهن سرم ۱۹۷ میکروگرم % هموگلوبین، جنینی کمتر از ۲٪ و مغز استخوان که هیپر پلازی در معاینه بالینی کم خونی و آدنویاتی تحت فکی دو طرفه ملاحظه شد. کبد و طحال لمس نشدند.

آزمایش خون: هموگلوبین ۴/۶ گرم درصد، هماتوکریت ۱۶٪، رتیکولوسیت ۲۰٪ و گلبول سفید ۳۹/۹۶۰ در میلیمتر مکعب پلاکتها ۱۵۰۰۰۰ در میلیمتر مکعب در لام خون سطحی هیپو کرومی مختصر، آنیزوسیتوز پوئی کیلوسیتوز متوسط و تعدادی متامیلوسیت، میلویت و لنفوسیت آتیپیک و تعدادی گلبول قرمز هسته دار بعضی با هسته جوان دیده میشد. گلوکز ۶ فسفات دز هیدروژناز ۳۷/۵ واحد بین المللی / گرم هموگلوبین (میزان طبیعی ۱/۱۰+۶/۶۳ واحد بین المللی / گرم هموگلوبین) بود. آزمایش مغز استخوان مگاکاریوسیتها کاهش یافته بودند و ۲۰٪ میلو بلاست و منو بلاست مشاهده شد. هیپر پلازی شدید سری اریتر وئید با تغییرات مگالوبلاستی و اریتر و بلاست با هسته بسیار جوان و سیتو پلاسم نامنظم و بعضی در حال میتوز مشاهده شد. در آزمایش مجدد مغز استخوان در تاریخ ۵۲/۱۰/۳ سلولهای میلو بلاست و منو بلاست به ۳۵٪ افزایش یافته بودند. تست شکر منفی و کومبس مستقیم منفی بودند و هموگلوبین افزایش داشت. این بیمار تحت درمان با Cytosine Arabinoside و Vincristine و قرص پردنیزون قرار گرفت. در تاریخ ۵۲/۱۰/۱۲ بیمار دچار هماتوری هماتمز و پورپورا

قرمز (میزان طبیعی ۲۴۰-۱۲۰ میلی واحد / ۱۰ گلبول قرمز) پیروا کیناز ۱۰۹۵ میلی واحد / ۱۰ گلبول قرمز (میزان طبیعی ۲۲۰-۶۰ میلی واحد / ۱۰ گلبول قرمز) و هموگلوبین جنینی کمتر از ۲٪ بود. بیمار دیگر بدرمانگاه مراجعه نکرده است. **بیمار سوم**، (ع-م) پسر ۹ ساله در تاریخ ۵۲/۹/۱۴ بعلت رنگ پریدگی به درمانگاه مراجعه کرد. بیمار مدت یکسال 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 دنده ها حس شدند. آتسهای بقطر ۲×۲×۲ سانتیمتر در طرف چپ گردن وجود داشت.

آزمایش خون: هموگلوبین ۷/۴ گرم در صد، گلبول سفید ۶۰۰۰ در میلیمتر مکعب، رتیکولوسیت ۸٪ و پلاکت ۲۵۰۰۰۰ در میلیمتر مکعب. لام خون سطحی. تعداد کمی لنفوسیت و منوسیت آتیپیک و DUAL PUPULATION (بعلت ترانسفوزیون) مشاهده شد، کرماتوفیلی و آنیزوسیتوز مختصر دیده شد. تعدادی گلبول قرمز هسته دار و تعداد کمی گلبول قرمز دوهسته ای و تعدادی لنفوسیت آتیپیک مشاهده گردید. آزمایش مغز استخوان: هیپر پلازی سری اریتر وئید مشاهده شد. مگاکاریوسیتها طبیعی و تعدادی لنفوسیت آتیپیک، ۵٪ میلو بلاست مشاهده شد. ۲۰٪ اریتر و بلاست با تغییرات مگالوبلاستوئید بعضی در حال میتوز و بعضی با هسته های بسیار جوان و سیتو پلاسم آبی مشاهده شد. کومبس مستقیم منفی، گلوکز ۶ فسفات دز هیدروژناز ۶/۶۶ واحد بین المللی / گرم هموگلوبین (میزان طبیعی ۱/۱۰+۶/۶۳ واحد بین المللی / گرم هموگلوبین)، هموسیدرین ادرار منفی و تست شکر منفی بود.

در تاریخ ۵۳/۳/۲ در یکی از درمانگاهها برای بیمار اسید فولیک خوراکی و ویتامین B₁₂ تزریقی تجویز شد که کم خونی بیمار شدت پیدا کرد و بیمار دچار ادم شد.

استخوان در تاریخ ۵۳/۳/۸ با مقایسه با مغز استخوان قبلی تعداد مگالوبلاستها مختصری کاهش یافته ولی تعداد میلو بلاستها به ۳۰٪ افزایش یافته و مگاکاریوسیتها کاهش یافته بودند. درمان با Vincristine و پردنیزون شروع شد. در تاریخ ۵۳/۳/۱۶ هموگلوبین بیمار افزایش یافت و تعداد

ناشی از ترانسفوزیون قبلی و تعدادی لنفوسیت آتیپیک و تعدادی گلبول قرمز هسته دار بعضی دو هسته‌ای را نشان داد . در آزمایش مغز استخوان . کاهش سلولاریته و کاهش مختصر مگاکاریوسیت‌ها مشاهده شد . ۲۵٪ میلوبلاست و تعداد نسبتاً فراوانی اریتروبلاست چند هسته‌ای نارس یا هستک که بعضی در حال میتوز بودند دیده شد . بیمار تحت درمان با Cytosine arabinoside, Vincristine و پردنیزون قرار گرفت و با حال عمومی خوب مرخص گردید . متاسفانه بیمار جهت پیگیری بدرمانگاه مراجعه نکرد .

بحث

اریترولوژی نسبت به سایر لوژی‌ها نادر و نسبتاً ابتلا مرده زن $\frac{2}{1}$ میباشد (۱۱) . در این گزارش اکثر بیماران دختر میباشد .

در این بیماری کم خونی پیشرونده از تظاهرات مهم بیماری است . یکی از علل مهم این کم خونی تخریب گلبولهای قرمز پیش از آنکه به مرحله رسیدگی برسند میباشد . به همین جهت تعداد اریتروبلاست‌ها خیلی بیشتر از رتیکولوسیت‌ها میباشد (۱۳) . در مطالعات فروکینتیک (Ferrokentic) مشاهده شده که کلیرانس آهن پلاسما (Fe^{59}) افزایش یافته و ترکیب آهن در گلبولهای قرمز (Iron Incorporation) پائین است و کاهش عمر گلبول قرمز کرمه (Cr^{51} tagged cell) نیز وجود دارد (۱۶) . با در نظر گرفتن مطالب فوق در این بیماری اریتروپوئز ناکافی (Ineffective erythropoiesis) وجود دارد (۱-۴-۷-۱۱-۱۳-۱۴-۱۶) . وجود تغییرات مگالوبلاستیک در درده اریتروئیدگاهی باعث مشابهت بیماری اریترولوژی با آنمی فقر ویتامین B_{12} و اسید فولیک میگردد اما در بیماری اریترولوژی تجویز ویتامین B_{12} 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_{12} و اسید فولیک گرچه باعث کم شدن مگالوبلاست‌ها شده بود لیکن لوژی بیمار را تشدید نموده بود .

یکی از طرق افتراق اریترولوژی از کم خونی‌های مگالوبلاستیک ، اندازه‌گیری ویتامین B_{12} سرم میباشد (۱۲) که میزان آن در این بیماران طبیعی است و حتی در گروهی از آنها بیش از طبیعی میباشد (۱۱-۱۲-۱۶) .

شد و در تابلوی شوک و کولاپس قلب و عروق فوت نمود . در اتوپسی انفیلتراسیون سری اریتروئید و میلوئید در مغز استخوان ،طحال غدد لنفاوی و کبد مشاهده شد و در ریه علائم برنکوپنومونی دیده شد .

بیمار پنجم (ح - ز) پسر ۱۰ ساله در تاریخ ۵۲/۱۱/۶ بعلت سردرد شدید و رنگ پریدگی در بخش اطفال بستری شد . در معاینه بالینی آدنوپاتی تحت فکی ، زیر بغلی و کشاله ران ملاحظه شد و کبد و طحال لمس نشد . آزمایش خون . هموگلوبین ۳/۸ گرم درصد ، هماتوکریت ۱۴٪ و کلبول سفید ۳۴۸۰۰ در میلی‌متر مکعب . لام خون سطحی . هیپوکرومی ، پولی کروماتوفیلی و پوئی کیلوسیتوز مختصر مشاهده شد ، تعداد فراوانی بلاست اکثر انارس (اندیفرانسیه) ، تعدادی میلوبلاست و منوبلاست و تعداد فراوانی گلبول قرمز هسته‌دار که بعضی از آنها نارس و چند هسته‌ای بودند مشاهده گردید . پلاکت‌ها کاهش یافته بودند . مغز استخوان . تعداد کمی مگاکاریوسیت دیده شد . ۵۰٪ میلوبلاست ، تعداد کمی منوبلاست و هیپرپلازی اریتروئید مشاهده شد . تغییرات مگالوبلاستوئید و زیاد فراوانی اریتروبلاست با سیتو پلاسم نامنظم و هسته در حال میتوز و تعداد کمی اریتروبلاست چند هسته‌ای مشاهده گردید . بیمار تحت درمان با Vincristine پردنیزون قرار گرفت . در تاریخ ۵۲/۱۱/۹ بیمار با حال عمومی بد با رضایت مادرش با دستور دارویی (CYTOSINE ARABINOSIDE) و پردنیزون (از بیمارستان مرخص شد و دیگر مراجعه نکرده است . **بیمار ششم** . (م - ح) دختر ۵ ساله در تاریخ ۵۳/۲/۲۸ بعلت تب و رنگ پریدگی در بخش اطفال بستری گردید . بیمار در تاریخ ۵۳/۲/۱۲ بعلت کم خونی ، بی اشتها ، خونریزی از بینی ، اکیموز و درد ایی گاسترو ساق پا در بیمارستان هدایت بستری گردیده بود . در این بیمارستان برای بیمار تشخیص لوژی داده ، دو شیشه خون ترانسفوزیون کرده و پردنیزون تجویز نموده بودند .

معاینه بالینی . کبد ۲ سانتی‌متر و طحال ۳ سانتی‌متر زیر دنده‌ها حس شدند . یک آدنوپاتی زیر بغلی چپ لمس شد . آزمایش خون . هموگلوبین ۸/۴ گرم درصد ، گلبول سفید ۱۵۰۰ در میلی‌متر مکعب ، پلاکت ۳۰۰۰۰ در میلی‌متر مکعب و رتیکولوسیت ۳٪ . لام خون سطحی (Dual Population)

به اریترولوئسمی تبدیل نمی‌گردد ، ولی چنین تبدیلی درینج مورد گزارش شده است (۵) .

اریترولوئسمی بدنبال هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (۳) و همراه شدن آن با سندرم آلبرایت (۱۵) و آنمی پرنیسیوز (۱۲) دیده میشود .

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

خلاصه

۶ مورد اریترولوئسمی در اطفال ۳ تا ۱۰ 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 گلوکز ۶ فسفات دزهیدروژناز در دو مورد و 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 انقباض سیتوسولهای میلوئید و اریتروئید در تمام بافت‌های رتیکیلولاندو تلیال مشاهده گردید .

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله 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 مقاله صمیمانه تشکر مینمایند .

در گروهی از بیماران هموگلوبین A_2 کاهش مییابد (۲-۹) . افزایش هموگلوبین جنینی (۹) و وجود هموگلوبین H در عده‌ای از آنها گزارش شده است (۲-۶-۹) .

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 اریترولوئسمی دوره 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 (گلوکز ۶ فسفات دزهیدروژناز ، ادنیلات کیناز) بیش از طبیعی بودند و فقط فسفوفروکیناز طبیعی بوده و گلوکاتایون ردوکتاز و فسفوگکز وایزومر از کمتر از طبیعی بوده‌اند (۱۰) .

در این گزارش ۲ مورد از سه بیماری که میزان گلوکز ۶ فسفات دزهیدروژناز آنها اندازه‌گیری شده بود افزایش آن وجود داشت (بیمار دوم و چهارم) و در تنها موردی که پیروات کیناز اندازه‌گیری شد افزایش آن دیده شد (بیمار دوم) .

از نظر ایمونولوژی افزایش گلوبولین ، اتوآنتی کراریتروسیت ، ایزوآنتی کراریتروسیت ، فاکتور L.E. ، فاکتور روماتوئید ، آنتی کر آنتی تیروئید ولو کوآگلوتینین مشاهده میشود (۶) . در بعضی بیماران ناهنجاریهای مشخص در ساختمان و نظم کرموزومی وجود دارد (۴-۱۶) گرچه کرموزوم فیلا دلفیا Ph_1 یکی از مشخصات لوئسمی میلوئید مزمن میباشد جاننشینی کرموزوم غیر طبیعی گروه G اتوزوم و غیر قابل افتراق از کرموزوم Ph_1 در لوئسمی میلو بلاستیک حاد و سندرم Diguglielmo در ۹ مورد گزارش شده است (۸) .

معمولا پولی سیتمی ورا (Polycythemia Vera)

References:

- 1- Adamson, J.W.: Erythropoietin and the regulation of erythropoiesis Blood, 36, 590, 1970.
- 2- 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 Digugliemo'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 Ph₁ 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 hematology . Third edition, W.B., Saunders Company, Philadelphia, London, Tornto, 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 erythorleukemia. Amer. J. Dis. Child, 123:11, 1972.
- 14- Schwartz, A.D.: Acute myelogenous leukemia with compensatory but ineffective erythropoiesis 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.