

سل ستون فقرات اولین تظاهر بالینی بیمار مبتلا به میلوما متعدد: گزارش موردی

چکیده

زهرا احمدی نژاد
صدیقه منصورى*گروه عفونی، بیمارستان امام خمینی،
دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۵/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۱/۲۵

زمینه: بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی در معرض خطر سل پیشرفته هستند زیرا نقص ایمنی سلولی ناشی از خود بیماری و یا درمان آن و یا هر دو سبب افزایش ریسک ابتلا به سل می‌شود. بیماری مولتیپل میلوما یک بیماری پرولیفراتیو بدخیم پلازما سل‌هاست که رده‌های مختلف سیستم ایمنی را درگیر می‌کند و نقص ایمنی سلولی و هومورال ناشی از مولتیپل میلوما و نیز داروهای مورد استفاده در آن، زمینه را برای ابتلا به عفونت‌ها فراهم می‌کند. ولی هم‌زمانی تشخیص این در بیماری با هم یک اتفاق نادر است و گزارش‌ها در این مورد بسیار اندک می‌باشد.

معرفی بیمار: در این مقاله یک خانم ۶۰ ساله اهل کرمانشاه مبتلا به اسپوندیلیت که همسرش مبتلا به سل ریوی بود و در بررسی‌های تشخیصی به طور هم‌زمان در وی سل ستون فقرات و بیماری مولتیپل میلوما تشخیص داده شد، معرفی می‌شود.

نتیجه‌گیری: گرچه همراهی مولتیپل میلوما و توبرکلوز چندان شایع نیست ولی نقص ایمنی ناشی از مولتیپل میلوما و نیز سابقه تماس بیمار با فرد مسلول زمینه را برای بروز سل در این بیمار ایجاد کرد که علائم بالینی این دو بیماری بسیار به یکدیگر شبیه هستند و در مناطق اندمیک سل می‌بایست همواره این بیماری مدنظر باشد زیرا تاخیر در تشخیص منجر به افزایش عوارض و مرگ و میر بیماران می‌شود.

کلمات کلیدی: سل، ستون فقرات، مولتیپل میلوما، بدخیمی خونی.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، بخش بیماری‌های عفونی
تلفن: ۰۲۱-۴۴۳۲۹۶۶۶
E-mail: sedigehmansori@yahoo.com

مقدمه

می‌باشد.^۵ نقص ایمنی ذاتی در میلوما رده‌های مختلف سیستم ایمنی را درگیر می‌کند و شامل اختلال عملکرد سلول‌های لنفوسیتی B، اختلال در تعداد و عملکرد سلول‌های دندریتیک،^۶ اختلال در تعداد و عملکرد سلول‌های لنفوسیتی T^۳ و اختلال عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی (Natural killer) می‌باشد.^۸

مکانیسم افزایش ریسک عفونت به خوبی مشخص نشده است، به نظر می‌رسد نقص ایمنی سلولی و هومورال ناشی از مولتیپل میلوما سبب افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های غیرمعمول از جمله مایکوباکتریوم‌ها می‌شود.^۹ اما در بیمار معرفی شده در بررسی‌های تشخیصی وجود التهاب در مهره و دیسک بین مهره‌ای متوجه وجود بیماری زمینه‌ای خونی در بیمار شدیم.

میلوما متعدد Multiple Myeloma (MM) یک بیماری پرولیفراتیو بدخیم پلازما سل‌هاست که با نارسایی ارگان‌های مختلف و علائمی مثل دردهای استخوانی، شکستگی استخوان، نارسایی کلیوی، استعداد ابتلا به عفونت، کم‌خونی، افزایش میزان کلسیم، علائم عصبی و تظاهرات ناشی از افزایش غلظت خون مشخص می‌شود. این بیماری بر اساس افزایش میزان پلازما سل‌ها در مغز استخوان و وجود پروتیین M در سرم تشخیص داده می‌شود.^۱ عفونت عامل مهم مرگ و میر در این بیماران.^{۲-۴} افزایش استعداد ابتلا به عفونت در این بیماران به علت داروهای ضدسرطانی، سن بالا و عوارض مربوط به بیماری

معرفی بیمار

توموگرافی قفسه سینه صدری (Chest CT scan) علاوه بر پلورال افیوژن دوطرفه، پریکاردیال افیوژن و ضایعه لیتیک دنده گزارش شد (شکل ۱).

یافته‌های آزمایشگاهی بیمار در آخرین بستری ارایه شده است (جدول ۱). درناز تشخیصی از پلورال افیوژن بیمار به عمل آمد که مشخصات آن با مایع ترانسوداتیو مطابقت داشت (جدول ۱). جستجوی باسیل سل در نمونه پلورال افیوژن با روش مولکولی (PCR) منفی بود و با رنگ‌آمیزی زیل نلسون نیز باسیل سل مشاهده نگردید. بلوک‌های لام‌های تهیه شده، از بیوپسی مهره پنجم سینه‌ای تحت بازینی مجدد قرار گرفت که در آن گرانولوم و انفلیتراسیون سلول‌های اپی‌تلیوئید و تعداد کمی سلول ژانت به همراه نکروز مرکزی دیده شد.

شواهدی به نفع بدخیمی در این نمونه دیده نشد. رنگ‌آمیزی زیل نلسون و پاس (PAS) بیوپسی مهره نیز منفی بود. به دلیل کاهش دو رده سلولی (بای‌سیتونی) در شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC) و ESR بالا، آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان انجام شد. شرح میکروسکوپی بیوپسی مغز استخوان عبارت بود از: ارتشاح پلاسماسل‌های غیرطبیعی فراوان که یافته‌های مذکور با پلاسما سل لنفوما منطبق بود. با شک به پلاسما سل لنفوما، آزمایش جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته از نظر حجم، پروتئین و کراتینین درخواست شد که دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعته ۱۷/۹۵ گرم بود. در الکتروفورز پروتئین‌های سرم پیک گاما دیده شد. در اسکن استخوان با رادیو ایزوتوپ، به غیر از ضایعه خلفی دنده در سمت راست (به نفع ضایعه عفونی یا التهابی) ضایعه دیگری گزارش نشد.

با توجه به جواب پاتولوژی بیوپسی مهره که مطرح‌کننده التهاب گرانولوماتوز بود و با توجه به تماس بیمار با فرد مسلول درمان دارویی استاندارد ضد سل (ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازینامید) برای بیمار شروع شد و جهت اقدامات تشخیصی بیش‌تر و درمان میلوم متعدد به‌طور سرپایی به درمانگاه خون ارجاع شد. دو هفته پس از درمان ضدسل که بیمار به درمانگاه عفونی مراجعه نموده بود، حال عمومی بیمار بسیار بهتر شده و اشتهای بیمار به طور چشمگیری افزایش پیدا کرده بود. درد بیمار نیز کاهش نسبی داشت. چهار ماه پس از درمان سل، بهبود قابل توجهی در وضعیت عمومی و کم‌ر درد بیمار گزارش شد.

بیمار خانمی ۶۰ ساله که در بهمن ماه سال ۱۳۸۸ با شکایت تب‌های متناوب، کاهش وزن، سرفه‌های خلط‌دار، تعریق فراوان و کم‌ر درد به پزشک مراجعه کرد و با توجه به این‌که همسر بیمار مورد سل ریه اسمیر مثبت بود از نظر سل تحت بررسی قرار گرفت. تست پوستی توبرکولین بیمار مثبت بود (۱۰ میلی‌متر) و سرعت رسوب گلوبول‌های قرمز (ESR) ۱۲۰ گزارش شد. گرافی قفسه صدری (CXR) به‌عمل آمده کدورت خفیف و هتروژن در قاعده ریه چپ را نشان داد.

اسمیر خلط بیمار در سه نوبت از نظر باسیل اسید فاست (AFB) منفی بود و در توموگرافی کامپیوتری قفسه صدری (Chest CT scan) درگیری پارانشیمال ریه چپ، پلورال افیوژن دوطرفه و نیز یک ضایعه لیتیک انبساطی در قسمت خلفی یکی از دنده‌های تحتانی گزارش شد. بیمار تحت یک دوره درمان آنتی‌بیوتیکی وسیع‌الطیف قرار گرفت و با دستور دارویی سفکسیم و تئوفیلین G از این بیمارستان مرخص شد تا بار دیگر با جواب سه نمونه اسمیر و کشت خلط از نظر AFB مراجعه کند. به دلیل کاهش مقدار خلط، آزمایش خلط مجدد به صورت سرپایی انجام نشده بود. ۱۰ روز پس از ترخیص، بیمار به دلیل تداوم و افزایش شدت درد پشت در بخش جراحی اعصاب یکی از بیمارستان‌های کرمانشاه بستری شد. در تصویربرداری مغناطیسی تقویت شده (MRI) از ستون فقرات سینه‌ای و کمری، تغییرات دژنراتیو دیسکی مرتبط با سن در ستون فقرات کمری و در ستون فقرات سینه‌ای شکستگی نسبی فشاری (Partial compress fracture) در مهره پنجم رویت شد. با توجه به شکستگی مهره، بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت و بیوپسی از مهره پنجم به‌عمل آمد. در پاتولوژی، ضایعه لیتیک استخوان مطابق با استئومیلیت حاد بدون شواهدی از گرانولوم گزارش شد. در این زمان بیمار با رضایت شخصی از بیمارستان مرخص شد.

شش ماه بعد در مهرماه سال ۸۹ بیمار با شکایت ضعف عمومی، کاهش وزن قابل توجه فراوان (۳۵ کیلوگرم در طی ۱۲ ماه)، تعریق فراوان، تب‌های گاه‌گاهی و شبانه، کاهش اشتها و نیز ادامه درد پشت در بیمارستان امام‌خیمینی (ره) بستری و تحت بررسی قرار گرفت. در رادیوگرافی قفسه سینه پلورال افیوژن دو طرفه رویت شد و در

جدول ۱: یافته‌های آزمایشگاهی بیمار در آخرین نوبت بستری در بیمارستان امام خمینی

آزمایش	مقدار	واحد	آزمایش	مقدار	واحد	آزمایش	مقدار	واحد
WBC	۳۶۲۰	Cells/mm ³	ESR	۱۳۴	Mm/h	Total protein	۷/۹	gr/dl
PMN	۴۵/۳	%	CRP	۰/۶	Mg/dl	Alb	۲/۳	gr/dl
LYMPH	۴۳/۴	%	Ca	۷/۹	Mg/dl	پروتئین مایع پلور	۱۳۰۰	Mg/dl
HB	۱۰/۴	g/dl	P	۳/۹	Mg/dl	گلوکز مایع پلور	۹۵	Mg/dl
MCV	۱۰۰	fL	LDH	۶۴۹	Mg/dl	LDH مایع پلور	۱۴۶	u/l
PLT	۳۱۶۰۰۰	Cells/mm ³	B ₂ microglobulin	۵/۵	Mg/dl	WBC مایع پلور	۱۲۰	micl
U _{24h} Pro	۱۷/۹۵	gr/24h	Cr	۰/۹	Mg/dl	Lymph مایع پلور	۹۴	%
Urine Bence Jones Protein	Positive		Urea	۴۳	Mg/dl	اسمیر و کشت مایع پلور از نظر AFB	منفی	

اسمیر مثبت)، آزمایشگاهی (تست توبرکولین مثبت و ESR بالا) و پاتولوژیک مطرح و با پاسخ بالینی مناسب به درمان ضدسل تایید گردید. به دلیل پایین بودن حساسیت تست‌های تشخیص قطعی همانند PCR، اسمیر و کشت در انواع سل خارج ریه، در دو سوم موارد سل خارج ریه، تشخیص بر اساس علایم بالینی و هیستوپاتولوژیک مطرح و در صورت پاسخ بالینی به درمان به عنوان سل خارج ریه مورد تایید قرار می‌گیرد.^{۱۱}

گرچه بیماری سل به طور معمول به دنبال درمان‌های حاوی دگزامتازون در بیماران با مولتیپل میلوما رخ می‌دهد^{۱۱} ولی نکته جالب در بیمار معرفی شده بروز توبرکولوزیس قبل از تشخیص مولتیپل میلوما می‌باشد. بروز بیماری سل در زمینه مولتیپل میلوما در بیمار ما ناشی از وجود چند فاکتور به‌طور هم‌زمان می‌باشد که نقص ایمنی سلولی و هومورال ناشی از مولتیپل میلوما، سن بالای ۶۰ سال و مواجهه اخیر با بیمار مبتلا به سل ریه اسمیر مثبت از جمله مهم‌ترین آن‌ها می‌باشد.

تشخیص مولتیپل میلوما در بیمار معرفی شده با توجه به میزان بالای پروتئینوری و ضایعه دنده و پیک گاما در الکتروفورز پروتئین‌های سرم و وجود بنس جونز در ادرار مطرح شد و با بیوپسی مغز استخوان تایید شد. وجود بای‌سیتوپنی در بیمار معرفی شده با توجه به یافته‌های هیستوپاتولوژیک در بیوپسی مغز استخوان می‌تواند مرتبط با بیماری زمینه‌ای وی یعنی مولتیپل میلوما باشد. گرچه سیتوپنی، نکروز و گرانولوم در استخوان یکی از تظاهرات سل منتشر



شکل ۱: سی‌تی‌اسکن ریه - پلورال افیوژن دوطرفه، پریکاردیال افیوژن و ضایعه لیتیک دنده به صورت پهن شدن دنده

بحث

شیوع سل در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی بین ۲/۱ تا ۲/۶ درصد گزارش شده است.^{۱۱} توبرکولوزیس ممکن است قبل از تشخیص بدخیمی بروز نماید یا به‌طور هم‌زمان با بدخیمی ظاهر کند و یا به دنبال درمان بدخیمی ایجاد شود.^{۱۱،۱۲} تشخیص توبرکولوزیس ستون فقرات در این بیمار بر مبنای یافته‌های بالینی، اپیدمیولوژیک (مواجهه اخیر با بیمار مبتلا به سل ریه

انفیلتراسیون منتشر یا موضعی در پارانشیم ریه در ۱۰٪ بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما گزارش شده است.^{۱۴} از سوی دیگر دیده شده است که احتمال بروز سل خارج ریوی در بیمارانی که مبتلا به سل ریوی با درگیری دو طرفه هستند بیش تر از کسانی است که درگیری یک طرفه و یا سل حفره‌ای (Cavitary TB) دارند.^{۱۵} منفی بودن اسمیر خلط که به دفعات مکرر برای بیمار انجام شده، موید این مطلب است که احتمالاً انفیلتراسیون سلول‌های بدخیم در پلور و پارانشیم ریه موجب ایجاد تظاهرات ریوی در این بیمار شده است.

در مجموع می‌توان این چنین نتیجه‌گیری نمود که، مشابهت علائم بالینی توبرکولوزیس و مولتیپل میلوما به صورت درد کمر و ESR بالا، عدم انجام اقدامات تشخیصی کامل از جمله بیوپسی مغز استخوان و بررسی‌های میکروبیولوژیک از جسم مهره و نیز استخوان، بسنده نمودن به بررسی هیستوپاتولوژیک به تنهایی و گزارش نادرست هیستوپاتولوژیک در نوبت اول موجب به تاخیر افتادن تشخیص و درمان در بیمار معرفی شده گردید. بنابراین پیشنهاد می‌شود در مناطق اندمیک توبرکولوزیس حتی در اشکال غیرمعمول از نظر تصویربرداری احتمال هم‌زمانی سل با بیماری‌های بدخیمی مدنظر گرفته شود زیرا تاخیر در تشخیص توبرکولوزیس موجب افزایش خطر مرگ و نیز عوارض ثانویه به بیماری از جمله پاراپلژی و سایر مشکلات نورولوژیک می‌شود.

نیز می‌باشد.^{۱۱} نکته قابل توجه دیگر در بیمار معرفی شده ESR بسیار بالا (> ۱۰۰) می‌باشد. علل عمده ESR بسیار بالا، عفونت‌ها به‌ویژه سل، بیماری‌های کلاژن واسکولار، سرطان‌های متاستاتیک و میلوما می‌باشند.^{۱۳} بنابراین هر دو بیماری توبرکولوز و مولتیپل میلوما می‌تواند ESR بالای بیمار را توجیه کند.

یکی دیگر از موارد جالب بیمار معرفی شده، تظاهر توبرکولوزیس به صورت خارج ریوی می‌باشد. زیرا در بیماران با نقص ایمنی از جمله بیماران با بدخیمی خونی نیز همانند بیماران بدون زمینه، توبرکولوزیس اغلب به صورت ریوی و یا سل ریه و خارج ریه به‌طور هم‌زمان تظاهر می‌کند. در مطالعه Silva ۲۲ بیمار از ۲۴ بیماری که در زمینه بدخیمی خونی دچار سل شده بودند سل ریوی و تنها دو بیمار سل خارج ریوی (لنفادنیت سلی) داشتند.^{۱۳} Burton نیز بیماری با تظاهرات بالینی مشابه مورد معرفی شده گزارش نمود که دچار التهاب عفونی دیسک بین مهره‌ای ناشی از عفونت توام استافیلوکوک و توبرکولوزیس در زمینه مولتیپل میلوما بود.^{۱۶}

در مورد علت درگیری ریه و پلورال افیوژن در بیمار معرفی شده نمی‌توان با قاطعیت اظهارنظر کرد. پلورال افیوژن در شش درصد موارد مولتیپل میلوما رخ می‌دهد که به علل مختلف از جمله نارسایی قلبی، سندرم نفروتیک، آمبولی ریوی، نئوپلاسم‌های ثانویه و انفیلتراسیون سلول‌های میلوما است. درگیری ریه نیز به‌صورت

References

- Munshi NC, Longo DL, Anderson KC. Plasma cell disorder. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw Hill; p. 700-15.
- Mills KH, Cawley JC. Abnormal monoclonal antibody-defined helper/suppressor T-cell subpopulations in multiple myeloma: relationship to treatment and clinical stage. *Br J Haematol* 1983;53(2):271-5.
- Ogawara H, Handa H, Yamazaki T, Toda T, Yoshida K, Nishimoto N, et al. High Th1/Th2 ratio in patients with multiple myeloma. *Leuk Res* 2005;29(2):135-40.
- King K. Septicaemia in patients with haematological malignant disease. *Med J Aust* 1980;1(12):603-6.
- Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009;49(8):1211-25.
- Brown RD, Pope B, Murray A, Esdale W, Sze DM, Gibson J, et al. Dendritic cells from patients with myeloma are numerically normal but functionally defective as they fail to up-regulate CD80 (B7-1) expression after huCD40LT stimulation because of inhibition by transforming growth factor-beta1 and interleukin-10. *Blood* 2001;98(10):2992-8.
- Abbott KC, Hypolite I, Tveit DJ, Hshieh P, Cruess D, Agodoa LY. Hospitalizations for fungal infections after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2001;89(4):426-32.
- Abbas Z, Jafri W, Rasool S, Abid S, Hameed I. Mucormycosis in patients with complicated cirrhosis. *Singapore Med J* 2007;48(1):69-73.
- De La Rosa GR, Jacobson KL, Rolston KV, Raad II, Kontoyiannis DP, Safdar A. Mycobacterium tuberculosis at a comprehensive cancer centre: active disease in patients with underlying malignancy during 1990-2000. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(8):749-52.
- Burton CH, Fairham SA, Millet B, DasGupta R, Sivakumaran M. Unusual aetiology of persistent back pain in a patient with multiple myeloma: infectious discitis. *J Clin Pathol* 1998;51(8):633-4.
- Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Evans DA. Infections caused by mycobacterium tuberculosis in patients with hematological disorders and in recipients of hematopoietic stem cell transplant, a twelve year retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007;6:16-26.

12. Iuldasheva NE, Karachunskii MA, Pivnik AV. Various approaches to tuberculosis diagnosis in patients with hemoblastosis. *Ter Arkh* 2002;74(4):35-8.
13. Silva FA, Matos JO, de Q Mello FC, Nucci M. Risk factors for and attributable mortality from tuberculosis in patients with hematologic malignances. *Haematologica* 2005;90(8):1110-5.
14. Kintzer JS Jr, Rosenow EC 3rd, Kyle RA. Thoracic and pulmonary abnormalities in multiple myeloma. A review of 958 cases. *Arch Intern Med* 1978;138(5):727-30.
15. Zychowicz ME. Osteoarticular manifestations of Mycobacterium tuberculosis infection. *Orthop Nurs* 2010;29(6):400-6; quiz 407-8.

Tuberculosis of spine as the first clinical presentation of Multiple Myeloma: *a case report*

Zahra Ahmadinejad M.D.
Sedighe Mansouri M.D.*

Department of Infectious Diseases,
Imam Khomeini Hospital, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

Abstract

Received: August 11, 2012 Accepted: February 13, 2013

Background: Patients with hematologic malignancies are at risk of advanced tuberculosis. The prevalence of tuberculosis between these patients is 2.1- 2.6 percent. The cellular immune deficiency caused by hematologic malignancies and or its treatment increases the risk of tuberculosis in these patients. Multiple Myeloma is malignant proliferations of plasma cells that involves different classes of immune system. Cellular and humeral immune deficiency due to the Multiple Myeloma and drugs for its treatment results in susceptibility to unusual infections. Infections are of the important factors of morbidity and mortality in patients suffering from multiple myeloma ,but coincidence of Multiple Myeloma and tuberculosis is rare and very little has been reported

Case presentation: In this paper a 60-year-old woman from Kermanshah, Iran who is suffering from back pain, weight loss, weakness and sweating will be introduced. Spondylitis was seen in her lumbar imaging. Her husband suffered from pulmonary tuberculosis. In diagnostic studies tuberculose spondylitis and multiple myeloma were diagnosed simultaneously.

Conclusion: Although the accompanying of Multiple Myeloma and tuberculosis is not common, but immunodeficiency caused by a hematologic malignancy as well as a history of close contact with a patient with tuberculosis resulted in tuberculosis of spine in this patient. Clinical features of abovementioned diseases are very similar. But in endemic area for tuberculosis, this disease should be considered because delay in diagnosis leads to increment in mortality and morbidities. Diagnosis of tuberculos spondylitis is based on radiologic and histologic features of the disease and on the response to treatment because the sensitivity of definitive diagnostic tests such as culture and PCR is low in extra pulmonary tuberculosis.

Keywords: Hematologic neoplasms, multiple myeloma, spondylitis, tuberculosis.

* Corresponding author: Department of Infectious Diseases, Imam Khomeini Hospital, Keshavarze Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 44329666
E-mail: sedigehmansori@yahoo.com