

دانشگاه تهران

دانشکده پزشکی

پایان نامه تخصصی در بیماریهای کودکان

موضوع :

چند شکل بالینی لکوزهای لنفوبلاستیک در اطفال

براهنهای

استاد معظم جناب آقای پروفسور مسعود عزیزی

نگارش :

دکتر محمد کاظم نبوی طباطبائی

سال تحصیلی ۲۰۳۵-۲۰۳۶

۱۰۷۵۳

“فهرست مطالب”

موضوع	صفحه
پیشگفتار	۱
تعریف لوسمی و تقسیم بندی آن	۵
تعریف لوسمی حاد لنفوبلاستیک	۸
اتیولوژی	۸
آسیب شناسی	۱۰
تظاهرات بالینی	۱۱
لوسمی نوزادان	۱۶
علائم آزمایشگاهی	۱۷
تشخیص و تشخیص های افتراقی	۱۸
اشکال بالینی لوسمی لنفوبلاستیک حاد و معرفی ۹ شکل بیماری	
از بیمارستان بهرامی	۲۰
سیر و پیش آگهی بیماری	۵۰
درمان لوسمی	۵۲
عود بیماری	۶۲
لوسمی سیستم عصبی مرکزی - پروفیلاکسی و درمان	۶۳
داروهای که در درمان لوسمی حاد لنفوبلاستیک بکار میروند	۶۷
خلاصه و نتیجه	۶۹
رفرنس	۷۵

۱۵۳۸

پیشگفتار :

لوسمی حاد شایعترین بیماری بدخیم کودکان است و تقریباً ۰.۴ درصد از بیماریهای بدخیم کودکان را تشکیل میدهد. شیوع این بیماری بخصوص در سنین يك تا شش سالگی است و در حدود $\frac{4}{5}$ یا ۸۲ درصد از لوسمی حاد بچه ها در این سنین از نوع لوسمی حاد لنفوبلاستیک است.

بعد از سن شش سالگی لوسمی حاد در اطفال هم از نظر شیوع کمتر است و هم نسبت لوسمی حاد لنفوبلاستیک به لوسمی حاد میلوپلاستیک بتدریج کمتر میشود. در سنین کمتر از یکسالگی لوسمی حاد فراوان نیست ولی نادر نبوده بطوریکه لوسمی حاد حتی در نوزادان نیز گزارش شده است.

در دوران نوزادی تایکسالگی لوسمی حاد میلوپلاستیک خیلی فراوان تر از لوسمی حاد لنفوبلاستیک است و به نسبت $\frac{5}{1}$ تخمین زده شده است.

از نظر جنس تصویری رود که تفاوتی از نظر ابتلاء بین جنس مونث و مذکر باشد.

از نظر نژاد بنظر میرسد که کلمبی هابیش از سایرین مبتلا به لوسمی میشوند و نژاد سیاه کمتر از هر نژاد دیگر مبتلا میشوند.

از نظر ابتلاء فامیلی لوسمی حتی در افراد سه نسل از یک خانواده دیده شده شده است و در بچه های دوقلوی مونوزیگوت بروز لوسمی بیک شکل مکرر گزارش شده است.

تمام اشکال سرطان در بچه ها وجود دارد ولی لوسمی مهمترین آنهاست و ۱۵ درصد بقیه مبتلا به نوع میلو منوستیک حاد میلوپلاستیک حاد و گرانولوسیتیک مزمن، هستند.

۳-۵ درصد موارد مبتلابه انواع منوستیک، ائوزینوفیلیک، پلاسموسیتیک، هیدستوسیتیک و اریتروسیتیک بوده که این اشکال درد وران طفولیت بندرت مشاهده میگردند.

در حدود ۳۰ درصد سرطان‌ها بخوبی تشخیص داده نمی‌شوند و اساساً ناشناخته باقی میمانند.

اخیراً با روشهای اختصاصی مانند کشت نسج، بررسی‌های بیوشیمیایی و آنزیم‌شناسی و استفاده از میکروسکپ الکترونیکی امکان تشخیصی افزایش یافته است.

درد وران کودکی علائم بیماری ممکن است از نظر مخفی مانده و یا بصورت علائم سایر بیماریها تظاهر نماید.

اساساً وقتی که به بد خیم بودن یک بیماری مشکوک می‌شویم و یا آنرا تشخیص میدهیم باید برای انتخاب روش درمانی مناسب نوع سلول را تعیین نمائیم چون درمان قبل از تشخیص قطعی ماهیت بیماری را پیچیده تر مینماید.

شناختن لوسمی از یک عفونت مزمن و قدیمی مانند سل بسی دشوار است و همچنین تشخیص لوسمی از کم خونی آپلاستیک و کم خونی مگالوبلاستیک نیز مشکل بوده و در پاره ای از موارد ممکن است با همریک از بیماریهای فوق همراه باشد. تشخیص انواع گوناگون لوسمی حاد با علائم بالینی و نشانه‌های آزمایشگاهی داده میشود، پیش‌آگهی و درمان بستگی به سن شروع بیماری و نوع سلولهای بلاستیک دارد.

درمان اطفال مبتلابه لکوز حاد لنفوبلاستیک باید در مراکز مجهز که در آن —

همکاری متخصصین وجود دارد انجام شود زیرا در این مراکز امکان پذیرش و -
 درمان بیماران و پیگیری آنها بنحوشایسته ای وجود دارد و اساس برنامه درمانی
 بیماران بر روی پروتکل های استاندارد شده استوار است.

گرچه تاکنون نظریه قطعی درباره علت بیماری وجود ندارد معینا در ،
 بعضی گزارشات ویروس را مسؤل بروز تظاهرات بیماری دانسته و از عوامل محیطی
 شیمیائی - ژنتیکی - و تشعشع های یون ساز بعنوان فاکتورهای مساعدکننده
 یاد شده است

در شیرخوارگاهها پی به تعداد زیادی از تومورهای سفت دوران شیرخوارگی
 که بامنشأ جنینی هستند برده میشود و برای بیان علت ایجاد سرطان در محیط
 داخل رحمی نیاز به تحقیق و بررسی بیشتری میباشد .

درخاتمه لازم است مراتب سپاس و قدردانی خود را نسبت باستانی —
 دانشمند ، پزشکی حاذق و باوجدان و براستی انسانی با تمام فضائل و العسی
 انسانی چون آقای پروفیسور مسعود عزیز که هدایت و راهنمایی اینجانب را در ،
 تهیه و تنظیم این پایان نامه بمعهد گرفته اند تقدیم نموده که حضرت علی (ع)
 فرموده اند :

" من علمنی حرفاً فقد صیرنی عبداً " .

بدون شك آنان که با نام ایشان آشنا هستند باین حقیقت واقفند —

که شور و شوق استاد بآموزش مسائل طب کودکان تاجه حد است ، .

تبحر و مهارت ایشان در تشخیص و شناخت اشکال غیر عادی لوسمی حاد —

لنفوبلاستیک بحدی است که مشکلترین شکل آتی پیک بیماری از نظرشان دورنمانده

و سرانجام بدام خواهد افتاد .

تعریف لوسمی و تقسیم بندی آن :

لوسمی ها بیماریهایی هستند که در نتیجه تکثیر و پرولیفراسیون عناصر سفید مغز استخوان و خون بصورت نئوپلازی بوجود میآید . و در حقیقت لوسمی بیماری بد خیم نسج خون ساز است که ناشی از پرولیفراسیون بی نظم و بیش از حد سلولهای پیشتاز لکوسیتی در خون - مغز استخوان و بافت های رتیکولواندوتلیال است .

لوسمی ها را از نظر پیشرفت بد و نوع حاد و مزمن تقسیم میکنند :

نوع حاد :

لوسمی حاد لنفوبلاستی .

لوسمی حاد میلوپلاستی .

اریترولوکوز .

نوع مزمن :

لوسمی مزمن میلوپستی (میلوئید) .

لوسمی مزمن لنفوسیتی (لنفوئید) .

اریترومیلوژ .

انواع مختلف لوسمی بر اساس مناظر بافت شناسی و علائم بالینی و پیشرفت

بشرح زیر تقسیم بندی میگردد :

لوسمی های حاد : لوسمی سریع و پیشرونده ای است که سلولهای جوان اولیه را دچار کرده و دوره آن معمولا " ششماه یا کمتر است مانند لوسمی حاد لنفوبلاستیک لوسمی حاد میلوپلاستیک . لوسمی حاد پرومیلوپستیک .

لوسمی تحت حاد :

این نوع لوسمی دارای سیر زمانی تا حدود ۱۲ ماه است و سلولهای متمایز و تفکیک بیشتری پیدا کرده اند و تقریباً از نظر نشانه های بالینی شبیه اشکال حاد لوسمی است.

لوسمی مزمن :

سیر بیماری چند سال طول میکشد و در کیفیت پرولیفراتیو آن سلولهای رسیده غلبه دارند.

لوسمی لوسمیک :

عبارت است از لوسمی که شماره گلبولهای سفید آن بیش از ۱۰۰۰۰ در میلیمتر مکعب خون باشد.

سوب لوکمیک لوکمیا :

عبارت است از لوسمی که شماره گلبولهای سفید کمتر از ۱۰۰۰۰ در میلی متر مکعب بوده ولی در خون محیطی سلولهای نارس موجود باشد.

لوسمی آکوسمیک :

که بالکونی شدید همراه است و سلولهای بلاست ندرتاً در خون محیطی دیده میشود تشخیص قطعی در این موارد با امتحان مغز استخوان است.

اریترولوسمی :

که پرولیفراسیون لوسمی هم در سلولهای نارس گرانولوسیتی و هم در گلبولهای قرمز هسته دار وجود دارد.

اریترولوکوز حاد یا بیماری دیگورگ لیلکو :

از نظر علائم بالینی شبیه لوسمی های حاد است در امتحان مفسر
 استخوان نشانه های میتوز در سری اریترئوئید و گرانولوسیتها دیده میشود .
 لوسمی میلو منوسیتیک :

لوسمی است که پرولیفراسیون سلولهای مغز استخوان شامل دوتیپ —
 سلولی یا بیشتر باشد در کیفیت لوسمی این بیماری ممکن است مگا کاربوسیتها
 و اشکال نارس سری قرمز نیز شرکت کنند این شکل لوسمی بیشتر در بالغین است
 و گاهی دوره حاد و اغلب دوره تحت حادی را سیر میکند .

اشکال متعدد دیگری از نظر تقسیم بندی هیستئولوژیک ، وجود دارد که
 فقط بذکر نام آنها می پردازیم مانند ، لوسمی گرانولوسیتی ، لوسمی لنفوسیتی —
 لوسمی منوسیتی — لوسمی مگا کاربوسیتی ، لوسمی پلاسмосیتی . رتیکولوآند وتلیوز ،
 لوسمی حاد پرومیلو سیتی ، لوسمی ماست سل و لنفوسارکوم سل لوسمی که در آن —
 پرولیفراسیون از سلولهای نارس وجود دارد بنام سلول لنفوسارکومی که از نوع
 سلولهای لنفوئید غیر طبیعی با کروماتین رتیکولراست . اگر چه همیشه نمیتوان
 لوسمی حاد کودکان را بطور دقیق تحت طبقه بندی درآورد ولی از نظر تعیین پیش
 آگهی باید سعی کرد که هر لوسمی را تحت یکی از طبقه بندیهای فوق درآوریم .
 لوسمی حاد لنفو بلاستیک اغلب به شیمیوتراپی جواب میدهد در صورتیکه
 سایر لوسمی های حاد به شیمیوتراپی جواب قابل ملاحظه ای نمیدهند .

در این مبحث ناگزیر به ذکر موردی که تحت عنوان واکنشهای شبه لوسمیک
 است میباشیم ، در بعضی عفونت های حاد و همچنین کریزهای کم خونی همولیزی
 و در مواردی که مغز استخوان در اثر انفیلتراسیون سلولهای بد خیم تحریک بشود

سلولهای جوان رده گرانولوسیت در خون محیطی دیده میشود و چون در غالب موارد همراه تب و لکوسیتوز است امکان اشتباه تشخیصی بالوسمی وجود دارد. در این موارد باید امتحان خون محیطی راسه تا چهار روز تکرار کرد در صورتیکه کیفیت فوق اصلاح نشده باشد باید امتحان مغز استخوان انجام شود.

باید دانست در صورتیکه عفونت موجب واکنش شده باشد مقدار فسفاتاز قلیائی گلبولهای سفید بالا است در صورتیکه در لوسمی های حاد مقدار آن کم است.

لوسمی حاد لنفوبلاستیک :

تعریف : در این بیماری پرولیفراسیون اولیه لنفوسیت ها ارجحیت داشته و علاوه بر خون محیطی در غدد لنفاوی ، طحال و غالباً سایر نسوج لنفاوی مشاهده میگردد . این شکل شایعترین نوع لوسمی حاد در اطفال بوده و سن شیوع آن بین ۲-۵ سالگی است.

لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان همیشه بشکل عادی خود که با علائم مختلف و متعدد همراه است ظاهر نمیکند بلکه گاهی بیماری مدتها بشکل عارضه پنهان علامتی سیر کرده پزشک را از تشخیص منحرف میسازد .

تمام اشکال سرطان در اطفال وجود دارد ولی لوسمی مهمترین آنهاست و تقریباً ۸۰ درصد بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک بوده و ۱۵ درصد موارد مبتلا به نوع میلو منوسیتیک حاد . میلو بلاستیک حاد و گرانولوسیتیک مزمن هستند .

ایتولوژی :

تا با بروز علت بیماری مجهول است ولی نظریات چندی درباره پیدایش

لوسمی ابراز شده که زیلا* بذکر آنها میپردازیم ، مسئله ویروس ولوسمی ها از —
مباحث حاد طب تحقیقی است وهم اکنون سری های متعدد ویروس که موجب
لوسمی در موشها و پرندگان است مشخص شده است .

اولین مرتبه گروس در نیویورک و بعداً* گروه شوارتز در شیگاگو تحقیقاتی در
این مورد کردند که از نظر ایمنولوژی جالب است و با وجود این هنوز بطور قطعی
معلوم نیست بتوان تمام نتایج را در لوسمی انسان صحیح دانست لوسمی حاد
گاهی متعاقب تشعشع های یون ساز (اشعه ایکس و بخصوص انفجارهای اتمی)
بروز میکند چنانکه متعاقب انفجارهای اتمی هیروشیما و ناگازاکی موارد زیادی از آن ،
گزارش شده است .

بر طبق یک نظریه جالب ممکن است در ابتداء بیماری از یک عفونت سرچشمه
بگیرد و در برخی بیماران عفونت ویروسی مسئول بوده است .

بطور کلی ابتلاء به بیماری بستگی به فاکتورهای عفونی و عوامل محیطی و —
جغرافیائی داشته و با میکروسکپ الکترونیکی اجسامی شبیه ویروس در سلولهای
خون محیطی و مغز استخوان دیده شده و طبق مدارک موجود عامل ویروسی سبب
بورکیت لنفوما میگردد که در بعضی موارد منتهی به لوسمی میشود .

از صدها مادران مبتلا به لوسمی دردوران بارداری فقط درد و شیرخوارکها
بعداً* بیماری در آنها شناخته شده گزارش شده است .

در مشاهدات اخیر تغییر شکل سلولهای مغز استخوان طبیعی که در بیماران
مبتلا به لوسمی پیوند شده این نظریه قوت گرفته است که یک عامل سرطان زادر این
بیماران وجود دارد و بی وجود یک آنزیم تبدیل کننده بنام ترانس کریپتاز برده اند

و در بعضی از نسوج سرطانی وجود يك عامل سرطان زا در $R.N.A$ ویروسی
(*oncorna virus*) پیشنهاد کرده اند :

هرگاه یکی از دو قلوهای مشابه مبتلا به لوسمی باشد احتمال ابتلاء قل
دوم در ۲۵ درصد موارد وجود دارد و این مطلب اساس نظریه ژنتیکی پیدایش
لوسمی است ولی اثری بودن آن هنوز بطور قطعی ثابت نشده و ابتلاء مداوم و
بی دربی آن در فامیل بندرت گزارش شده است.

لوسمی و سایر بیماریهای بدخیم در افراد مبتلا به اختلالات ایمنولوژیک
مانند آگاماگلوبولینی امی و اتاکسی تلائیکتازیک شیوع بیشتری دارد .

ابتلاء به لوسمی در سندرمدان ۱۰-۲۰ درصد است و در فرزندان
خانواده های متعول درصد ابتلاء بیشتری وجود دارد .

آغاز بیماری لوسمی در حداکثر موارد در سنین ۳-۴ سالگی میباشد و ابتلاء
مردان بیشتر از زنان بوده و در سیاهان شیوع کمتری دارد و بالاترین سن شیوع
بیماری در حدود ۴ سالگی است.

آسیب شناسی :

جایگزینی شدید سلولهای لوسمی در مغز استخوان اختصاصی ترین تغییر

آسیب شناسی است.

پرولیفراسیون سلولهای غیر طبیعی تمایل به کاهش درصد عناصر اریتروئید و
مگاکاریوسیت داشته و بنظر میرسد که ساختن توده عمومی عناصر اریتروئید و پیشتازهای
مگاکاریوسیتها دچار اشکال گردیده باشد . هرچند ممکن است بعلت حجم گسی
قسمت فعال هیپرپلاستیک و سلولی مغز استخوان بخرج آن قسمت که بطور طبیعی

حاوی چربی است افزایش یابد وقتی که بهبودی خود بخود و یا از راه درمان حاصل میشود این تغییرات معکوس شده و ممکن است مورفولوژی سلولها در مغز استخوان کاملاً طبیعی شود .

در لوسمی های لنفوسیتیک ، پرولیفراسیون ابتدائی لنفوسیتها در غدد لنفاوی ، طحال و یاسایر نقاطی که حاوی بافت لنفاوی هستند رخ میدهد . بسیاری از تغییرات دیگر آسیب شناسی لوسمی نتیجه انفیلتراسیون ^{ریزی} خون و عفونت است که یک یا چند عضورا ممکن است در برگیرند .

توده های سلولی پرولیفره و انفیلتره ممکن است نمای توموران بخود بگیرند و از عوارض آنها اثرات فشاری و یا اختلال عمل عضومیباشد ، کبد و طحال و غدد لنفاوی شایعترین نقاط ابتلا هستند .

تظاهرات بالینی :

در لوسمی های حاد علائم معمولاً ناگهانی و پاتب ، خستگی ، سستی — رنگ پریدگی ، و کم خونی پیش رونده ، دردهای استخوانی مفصلی ، خون ریزیهای مخاطی و پوستی ، بزرگ شدن ناگهانی غدد لنفاوی و اولسراسیونهای محوطه دهان آغاز میشوند . معذالك گاه در بالغین شروع بیماری تدریجی تر بوده و در طی دوالی سه ماه متوجه ضعف پیش رونده ، بی اشتهائی ، رنگ پریدگی ، و مختصری تب میشوند . شروع بیماری ممکن است بصورت کم خونی ، نوتروپنی ، ترومبوسیتوپنی و — انفیلتراسیون های سلولهای بلاستیک در نقاط مختلف بدن باشد شدت کم خونی متفاوت است و در $\frac{2}{3}$ بیماران دیده میشود که همراه با علائم مخصوص خود یعنی ضعف و سستی خستگی بدون دلیل تنگی نفس ، رنگ پریدگی پوست و بزرگی قلب و

اختلالات عملی آن میباشد .

پوریورا واکیموز معمولا* اولین علامت بیماری است اکیموز شدید بعد از ،
ضربه خفیف ندرتا* اتفاق می افتد علامت ممتاز دیگر خون ریزی ازبینی است بعضی
اوقات هماتوری و ملنا وجود دارد و بدین سان در اثر خون ریزی های نقاط مختلف
ممکن است کم خونی مفرط و جبران ناپذیر ظاهر شود .

تظاهرات بالینی لوسمی حاد نتیجه پرولیفراسیون وانفیلتراسیون سلولسی
کم خونی ، عفونت ، و خون ریزی های نقاط مختلف است . و با توجه به تغییرات آسیب
شناسی تمام اندامها و بافت ها ممکن است مبتلا گردند .

بزرگ شدن غدد لنفاوی در ۲ درصد از موارد وجود دارد و معمولا* نشانه
شکل لنفوبلاستیک بیماری است . در لوسمی لنفوبلاستیک بزرگی لوزه ها ، تیموس و ،
غدد لنفاوی مدیاستن قدیمی ممکن است بقدری شدید باشد که سبب انسداد
نسبی مجاری تنفسی گردد .

هیپاتواسپلنومگالی در ۶ درصد موارد وجود دارد .

گاهی علائم ابتدائی بصورت عفونت مجاری تنفسی فوقانی که اغلب مقاوم
بدرمان میباشدند تظاهر نموده و متعاقبا* ضعف وسایر علائم بیماری بروز میکند .

سپتیسمی وضایعات اولسراتیو ویاآبسه مخصوصا* در مناطقی که در معرض ،
هجوم باکتریها هستند (حفره دهانی - رکتوم وپوست) شایع است علاوه بر باکتریهای
بیماری زا ژرم های هم که در حالت عادی غیربیماری زا هستند ممکن است مسئول
عفونتهای خطیر شوند . (پروتئوس - پسودومونا آئروژینوز وغیره) عفونتهای
منتشر قارچی ومیکوباکتریائی ، انکلوزیون سیتومگالیک و عفونتهای عمومی ویروسی مکررا*

در بیماران دیده میشود که شاید مربوط به داروهای ضد میکروبی، استروئیدها و ترکیبات شیمیائی آنتی لوسمیک باشند که زمینه مزاجی بیمار را مستعد ابتلا به بیماری میسازند در پاره ای از بیماران علیرغم پیدانشدن هیچگونه ژومی تجویز داروهای آنتی باکتریال ممکن است درجه حرارت را بمیزان طبیعی برگرداند.

انفیلتراسیونهای لوسمیک در هر یک از قسمتهای مجاری تنفسی خصوصاً:

حنجره میتواند دیده شود وجود یک توده در مدیاستن میتواند نخستین علامت

لوسمی حاد باشد. انفیلتراسیونهای مهاجر تنفسی، حفره های کوچک و مدور در

ریه انفیلتراسیون های ارزنی شکل شبیه سارکوئیدوز و سندرم *alveolar capillary block*

شرح داده شده است. بازگراین نکته که تفسیر انفیلترهای ریوی بعلت —

برونکوپنومونیهای مکرر در جریان بیماری دشوار است.

اثرات لوسمی در دستگاه گوارش:

علائم هاضمه ای شیوع کمتری دارند. خون ریزی شدید از لوله گوارش —

معمولاً "تولید مناطق نکروزه و هموراژیک را مینماید در این مورد نمونه ای که با —

علامت رکتوراژی مراجعه کرده بود در صفحات بعد شرح داده خواهد شد. عفونت،

های قارچی میتواند هر قسمت از لوله گوارشی را دربرگیرد. پرفوراسیون سکوم —

آپاندیس — ایلئون — وغیره نیز امکان پذیر است.

آبسه های اطراف رکتوم یک عارضه خطرناک و مقاوم بدرمان است.

انفیلتراسیون های لوکالیزه و یا منتشر لوله گوارش در ۱۳-۶۲ درصد موارد

گزارش شده است.

تهاجم باکتریها از جدارنکروتیک روده میتواند سبب بروز باکتری امی شوک سپتیک

گردد.