

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۱۳۷۸ / ۲ / ۲۷

دانشکده پزشکی

پایان نامه:

جهت اخذ درجه دکتراى تخصصى

موضوع:

ارزیابی تشخیصی و اتیولوژی بیماران مبتلا به
پانسیتوپنی بستری در بیمارستان امام خمینی
کرمانشاه از مهرماه ۱۳۷۴ لغایت مهرماه
۱۳۷۵

استاد راهنما:

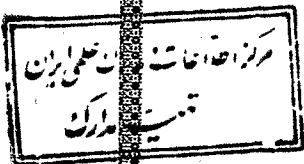
جناب آقای دکتر قباد سلیمی

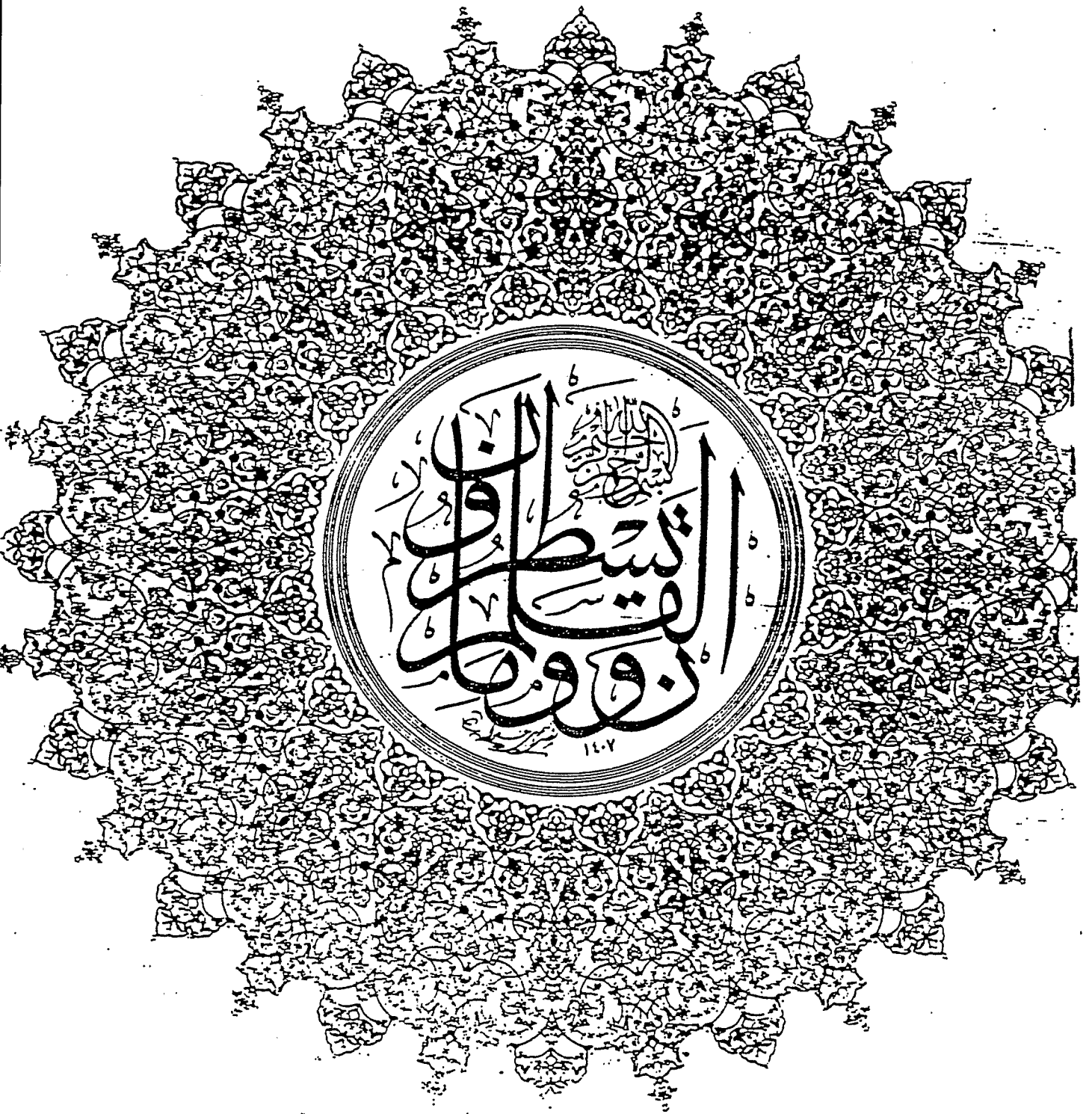
نگارش:

زهرا بصیری

سال ۱۳۷۶

۳، ۳۰۱۹





تقدیم به

استاد گرانقدر جناب آقای دکتر قباد سلیمی که در
گردآوری این مجموعه مرایاری کردند و در طی
تمامی دوران تحصیل (استاژری - انترنی - رزیدنتی)
در خدمت ایشان بوده و از علم و کمالات ایشان بهره
گرفته ام.

و تقدیم به هر آن کس که به من آموخت.

تقدیم به:

پدر و مادر عزیز و مهربانم
به پاس زحمات و مشققات بی دریغشان

تقدیم به

خواهران و برادران عزیزم
که در این راه پیوسته مرا یاری کرده و مشوق من
بودند.

فهرست

صفحه

عنوان

۱	مقدمه
	بخش اول
۲	- پان سیتوپنی
۲	پاتوفیزیولوژی
۲	علل
۴	علائم و نشانه‌ها
۴	تشخیص و درمان
۵	- بیماری‌های انفیلتراتیو در مغز استخوان
۶	لوسمی‌های حاد
۱۲	سندرم میلودیسپلاستیک
۱۳	CLL
۱۴	لوسمی سلول مودار
۱۵	CML
۱۶	میلو فیروز
۱۸	لنفوم‌های بدخیم
۲۰	آنژیوایمنوبلاستیک لنفادنوپاتی
۲۱	کارسینوم‌های متاستاتیک

۲۲	- بیماریهای که طحال را درگیر می کنند- هیپراسپلنیم
۲۳	- کاهش B12 و اسید فولیک
۲۵	- SLE
۲۷	دیگر علل پان سیتوپنی با واسطه ایمنی
۲۷	علل متفرقه
۲۸	- PNH
۲۹	- بیماریهای متفرقه با مغز استخوان سلولار
۳۴	- آنمی آپلاستیک
	بخش دوم
۴۸	- عنوان
۴۸	- بیان مسئله
۴۸	- روش مطالعه
۴۸	- نوع مطالعه
۴۹	- روش بررسی
۴۹	- نتایج
۶۲	- بحث
۷۰	- خلاصه
	- نمودارها

بحث

مقدمه

مغزاستخوان یکی از بافت‌های بدن است که از طریق یک روش تنظیمی دقیق در حال تمایز و پیرولیفراسیون می‌باشد و پس از تمایز و پیرولیفراسیون ایجاد عناصر خونی لکویست - اریتروسیت و پلاکت را می‌کند که این عناصر هر کدام اعمال حیاتی مهمی را بر عهده دارند در صورتی که کاهش هر کدام از این عناصر ایجاد شود عوارض خطیر و کشنده‌ای برای فرد پیش می‌آید مثلاً در کمبود پلاکت خونریزی‌های شدید ممکن است ایجاد شود که اگر در ارگان‌های حیاتی مثل ناحیه حلق یا در مغز باشد منجر به مرگ بیمار خواهد شد یا در کمبود لکوسیت سپتیسمی‌های کشنده ایجاد می‌شود و همین‌طور در کمبود گلبول قرمز و آنمی شدید نارسائی قلبی، سکته قلبی و ... پیش خواهد آمد. علل کاهش این عناصر می‌تواند کاهش تولید آنها باشد که در یکسری حالات غیر که عوامل و رسپتورهای که عامل رشد بافتی هستند متأثر شده و در نتیجه مغزاستخوان نمی‌تواند کار طبیعی خودش را انجام دهد و یا اینکه مغزاستخوان عمل طبیعی خودش را انجام می‌دهد ولی عناصر خونی در محیط (پرکاری طحال، عفونت‌ها و...) از بین می‌روند با توجه به اهمیت مسئله این مطالعه جهت بررسی اتیولوژی پان‌سیتوپنی و مراحل‌های تشخیصی آن انجام شده است.

در بخش اول این پایان نامه پان‌سیتوپنی و علل آن شرح داده شده است.

در بخش دوم جزئیات مطالعه و نتایج بدست آمده توضیح داده شده است.

به امید آنکه این مطالعه مقدمه‌ای جهت مطالعات آینده و بررسی‌های بیشتر

در این زمینه باشد.

پان سیتوپنی

به معنی کاهش همه سلولهای خونی شامل اریتروسیت، لکوسیت و پلاکت می باشد پان سیتوپنی یک بیماری نیست بلکه بیشتر یک یافته ای است که در نتیجه یک یا چند پروسه بیماریزا ایجاد می شود.^(۱)

Table 31-1. Causes of Pancytopenia

Disorders infiltrating the bone marrow
Aleukemic leukemia (see Chapter 71)
Multiple myeloma (see Chapter 84)
Metastatic carcinoma (leukoerythroblastic blood picture, see Chapter 77), lymphoma (see Chapters 79 and 80)
Myelofibrosis, myelosclerosis, agnogenic myeloid metaplasia (see Chapter 77)
Marble bone disease, osteopetrosis (see Chapter 77)
Disorders involving the spleen
Congestive splenomegaly (see Chapter 67)
Lymphomas: Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma (see Chapters 79 and 80)
Infiltrative disorders: Gaucher's disease, Niemann-Pick's disease (see Chapter 63), Letterer-Siwe disease (see Chapter 64)
Infectious diseases: kala-azar, miliary tuberculosis, syphilis "Primary splenic panhematopenia" (see Chapter 67)
Vitamin B ₁₂ or folate deficiency—pernicious anemia, sprue, etc. (see Chapter 24)
Disseminated lupus erythematosus
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (see Chapter 44)
Miscellaneous disorders (with cellular marrow)—overwhelming infection, mycobacterial infections (some cases), brucellosis, sarcoid, pregnancy (some cases), some refractory anemias, sideroblastic anemia (rarely), and perhaps drug sensitivity ^a
Aplastic or hypoplastic anemia (see Table 31-2)

پاتوفیزیولوژی

مکانیسم ایجاد پان سیتوپنی متفاوت است می تواند همراه با کاهش تولید سلولهای خونساز در مغز استخوان، بدلیل تخریب بافت مغز استخوان توسط توکسین ها (مغز استخوان بدون سلول و یا کم سلول) یا جایگزینی مغز استخوان توسط بافت غیر طبیعی، بدخیمی و یا شاید توقف رشد و تمایز مغز استخوان نرمال باشد. (۱)

در بیماران دیگر مغز استخوان ممکن است از نظر سلولی طبیعی و یا حتی پر سلول باشد و

هیچ سلول غیر طبیعی نداشته باشد مکانیسم ایجاد پان‌سیتوپنی در این بیماران به چند علت است

- ۱- خونسازی غیر مؤثر با مرگ سلولها در مغز استخوان
 - ۲- تشکیل سلولهای ناقصی که سریعاً از گردش خون برداشته می‌شوند
 - ۳- تخریب و قطعه قطعه شدن سلولها توسط عمل آنتی‌بادی‌ها
 - ۴- به دام افتادن سلولهای نرمال توسط سیستم رتیکولواندوتلیال پر کار یا هیپرتروفیه
- مطالعات کینیک سلولهای قرمز و آهن نشاندهنده خونسازی فعال و غیر مؤثر در بعضی بیماران می‌باشد. که این مکانیسم در مورد گرانولوسیت‌ها و پلاکت‌ها نیز صادق است. (۱)

Bicytopenia

معمولاً در بیمارانی دیده می‌شود که تنها دو المان از سلولهای خونی در آنها کاهش یافته است. اغلب بیماریهایی که باعث پان‌سیتوپنی می‌شوند باعث بای‌سیتوپنی نیز می‌شود که یا بصورت بای‌سیتوپنی باقی مانده یا بطرف پان‌سیتوپنی پیشرفت می‌کند.

موارد دیگری که باعث بای‌سیتوپنی می‌شوند شامل سرخجه مادرزادی یا ترومبوسیتوپنی و بیماری همولیتیک همراه با کاهش مگاکاریوسیت‌ها در جای دیگری از مغز استخوان و یا آنمی مقاوم و شدید و لکوپنی بدون ترومبوسیتوپنی در یک فرد مبتلا به Equine Infectious (۱) .

بیماریهای متفرقه

عفونت منتشر شدید بیشتر از آنکه عامل پان‌سیتوپنی باشد معمولاً نتیجه‌ای ز بین رفتن ذخیره مغز استخوان است که از قبل کاهش داشته مثلاً در نتیجه کاهش ویتامین B12 و یا فولات، الکلیسیم و یا در اثر داروها یا مواد شیمیایی که بیمار نسبت به آنها ممکن است حساس شده باشد و یا در اثر درمان قبلی با داروهای سیتوتوکسیک. در چنین مواردی مغز استخوان اغلب سلولار است اما حاوی تعداد کمی نوتروفیل با افزایش فرمهای ظاهراً نابالغ می‌باشد و بنام توقف بلوغ ایجاد می‌کند. تابلوی استخوان ممکن است فعال بوده طوری که لوسمی حاد بنظر برسد. (۱)

پان‌سیتوپنی گاهی همراه با TB و عفونتهای میکوباکتریائی دیگر مثل M.Kansasi می‌باشد. (۱۱)

در یک تقسیم‌بندی دیگر پان‌سیتوپنی در سه گروه از بیماریها دیده می‌شد گروه اول شامل بیماریهای غیر نئوپلاستیک است که شامل آنمی آپلاستیک، سندرم هموفاگوسیتیک همراه با عفونتها بیماریهای ایمنولوژیک و کاهش B12 و اسید فولیک است. گروه دوم شامل بیماریهای نئوپلاستیک مثل لوسمی حاد، لنفوم غیر هوچکینی و هوچکین با میلوفیبروز است. گروه سوم شامل بیماریهای است که مشابه با نئوپلاسم‌ها هستند. (۷)

علائم و نشانه‌ها

تابلوی بالینی اولیه در بیماران پان‌سیتوپنی خیلی گسترده است معمولاً شروع بیماری بصورت مرموز است تظاهرات بالینی بستگی به شدت آنمی ترومبوسیتوپنی یا لکوپنی فرق می‌کند. یافته‌های بالینی دیگر ناشی از پروسه بیماری زمینه‌ای است و معمولاً بحدی واضح است که موارد تشخیص افتراقی را کم می‌کند. معمولاً بزرگی طحال مطرح‌کننده لوکمی، میلوفیبروز و اسپنومگالی احتقانی است و بزرگی لنفود بیشتر از احتمال لوسمی احتمال لنفوم و لوپوس را مطرح می‌کند. وجود اریتروسیت‌ها و لکوسیت‌های نابالغ در خون محیطی (لکواریترو بلاستیک) مطرح‌کننده بیماریهای انفیلتراتیو در مغز استخوان (کارسینوم متاستاتیک - لوسمی یا میلوفیبروز) است مگر در مواردی که افزایش خیلی زیاد تولید و تخریب خون وجود دارد مثل مواردی که همراه با آنمی همولیتیک واضح باشد. (۱)

آنمی معمولاً نرموکروم نرموسیت است اما گاهی به میزان خفیف ماکروسیتیک است لکوپنی معمولاً بدلیل کاهش مطلق رده میلوئید است بنابراین لنفوسیتوز نسبی وجود دارد به هر حال اگر کاهش سلولها به حد زیاد باشد لنفوسیتوپنی نیز به همان اندازه دیده می‌شود. (۱)

تشخیص و درمان

مشکل تشخیصی وقتی ایجاد می‌شود که یافته‌های آتیپیک وجود دارد مثلاً وقتی بیماری که فکر

می‌کنند آنمی آپلاستیک دارد مغز استخوان با سلول نرمال یا هیپر سلولار دارد که در این موارد سوزن بیوپسی وارد منطقه‌ای شده که مغز استخوان بعد از یک آسیب شدید مثلاً بعد از مسمومیت با بنزن یا رادیاسیون ترمیم شده است، یافته گمراه کننده دیگر این است که در بیماری که فکر می‌کنند مبتلا به لوسمی است چند آسیب‌ر مغز استخوان بدون سلول داشته باشد که در اغلب موارد گرفتن یک نمونه بزرگتر با بیوپسی مغز استخوان مشکل راحل می‌کند. در موارد دیگر مثل اسپلنومگالی احتقانی و pan hematopenia تشخیص با رد احتمالات دیگر داده می‌شود نهایتاً در یک تعداد از بیماران هیچ سندرم واضعی مشخص نمی‌شود. (۱)

درمان شامل درمان بیماری زمینه‌ای است. (۲)

شرح مفصلی در مورد بیماریهای ایجاد کننده پان‌سیتوپنی بیماریهای انفیلتراتیو در مغز استخوان

فیروز مغز استخوان که معمولاً همراه با تابلوی مشخص در اسمیر خون محیطی بنام لکواریترو بلاستوز است می‌تواند بعنوان یک بیماری خونی اولیه بنام میلو فیروز یا میلوئید متاپلازی بوده و یا به عنوان علل ثانویه باشد که میلو فتیزیک نامیده می‌شود و بصورت واکنش مغز استخوان به تهاجم سلولهای تومورال - عوامل عفونی مشابه میکوباکتریها یا قارچها، رسوبات چربی داخل سلولی در بیماری گوشه و گرانولوم در سارکوئیدوز باشد. (۳)

در فیروز ثانویه پروسه عفونی یا بدخیم زمینه‌ای معمولاً مشخص است. پان‌سیتوپنی در ویروس نقص ایمنی انسانی ممکن است همراه با فیروز متوسطی در مغز استخوان باشد، درجات متوسطی از فیروز در سندرم‌های هماتولوژیک دیگر مخصوصاً لوسمی میلوژنوس مزمن، لنفوم بد تمایز یافته، میلوما و لوسمی سلول مودار دیده می‌شود. فیروز مغز استخوان همچنین در بیماریهای پرولیفراتیو استخوان در بچه‌ها که استئوپتروز نامیده می‌شود اتفاق می‌افتد. (۴)

پاتوفیزیولوژی میلو فیروز تابلوی مجزا دارد: پرولیفراسیون فیبروبلاست‌ها در فضای مغز

استخوان گسترش خونسازی به استخوانهای بلند و اغلب مخصوصاً به محل‌های خارج مغز استخوان معمولاً در طحال کبد و لنف نود (میلوئید متاپلازی) و اریتروپوئیز غیر مؤثر (۴۲) اتیولوژی فیروز ناشناخته است و اغلب احتمالاً تولید عوامل رشد تنظیم نشده دخالت دارد. انواع سلولها در مغز استخوان عوامل رشد برای فیبروبلاست‌ها را ایجاد می‌کنند. عامل رشد مشتق از پلاکت‌ها یک نمونه است و تولید زیاد مگاکاریوسیت‌ها و ترومبوسیتوز اغلب در مراحل اولیه میلو فیروز ایدیوپاتیک دیده می‌شود. تنظیم غیر طبیعی دیگر هماتوپوئیتین 1 باعث لوکالیزه شدن سلولهای مولد خون در بافت‌های غیر خونساز شده و معمولاً پروسه پرولیفراسیون و تمایز سلولهای اجدادی بهم خورده است. میلو فیروز با وجود تعداد زیاد غیر معمول از سلولهای اجدادی خونساز در گردش خون باعث پان‌سیتوپنی می‌شود. (۴۳)

میلو فیروز ایدیوپاتیک یا اگنوژنیک یکی از سندرم‌های میلوپرولیفراتیو است یک دسته‌ای که شامل پلی‌سیتمی ورا، ترومبوسیتمی اسانسیل و لوسمی میلوژنوس مزمن می‌باشد. (۴۴)

لوسمی‌ها:

لوسمی‌ها نئوپلاسم‌های مشتق از سلولهای خونساز هستند که در ابتدا در مغز استخوان تکثیر یافته و سپس در خون محیطی، طحال، عقده‌های لنفاوی و در نهایت در سایر بافتها منتشر می‌شوند طبقه‌بندی لوسمی‌ها عمدتاً بر اساس منشأ سلولی (لنفوئیدی یا میلوئیدی) و نیز سرعت سیر بالینی (حاد یا مزمن) می‌باشد ولی طبقه‌بندی‌های جدید لوسمی‌ها را بر اساس خواص بیولوژیک آنتی ژنیک و مولکولی این بیماریها مشخص کرده‌اند. (۳)

اتیولوژی لوسمی در اغلب بیماران شناخته نشده هر دو عوامل ژنتیک و محیط اهمیت دارند. در دو قلوهای همسان اگر لوسمی حاد در سال اول زندگی ایجاد شود میزان همسانی بالائی وجود دارد. فامیلهائی که احتمال لوسمی در آنها بیشتر است مشاهده شده است. لوسمی حاد در برخی اختلالات مادرزادی شامل سندرم‌های داون-بلوم (Bloom's) کلاین فلتز، فانکونی و ویسکوت

آلدریچ شیوع بیشتری دارد. (۳)

عوامل محیطی نیز در بروز لوسمی نقش دارند اشعه یونیزان در حیوانات آزمایشگاهی ایجاد لوسمی می کند و ارتباط روشنی نیز بین اینگونه تماس ها و بروز لوسمی در انسان وجود دارد مثلاً در افرادی که از نظر شغلی در معرض اشعه هستند ، در بیمارانی که پرتو درمانی می شوند و یا در ژاپنی هائی که از انفجار بمب اتمی زنده مانده اند میزان وقوع لوسمی بر حسب دوز اشعه بیشتر است. تماس با اشعه خطر بروز Aml- Cml و احتمالاً AII را افزایش می دهد ولی رابطه ای با CII یا لوسمی سلول مودار ندارد. مواد شیمیائی مثل بنزن و سایر هیدروکربنهای آروماتیک نیز در ایجاد Aml نقش دارد. (۳)

توأم بودن پرتوتابی و استفاده از داروهای شیمی درمانی مثلاً در درمان بیماران مبتلا به بیماری هوچکین اثرات لوسمی زای هم افزایی در بردارد. نقش انرژی الکترومغناطیسی در ایجاد لوسمی هنوز به اثبات نرسیده. (۳)

گرچه رترو ویروسهای دارای RNA در حیوانات باعث بروز لوسمی می شوند علت ویروسی برای لوسمی انسانی فقط برای سلول T بالغین که توسط ویروس لوسمی سلول T انسانی نوع I ایجاد می شود به اثبات رسیده است، این ویروس می تواند بصورت افقی و از طریق تماس جنسی یا فرآورده های خونی و نیز از مادر به جنین منتقل شود. ویروس اپشتین بار (EBV) با شکلی از AII (زیر گروه L3) و نیز برخی از لنفومهای تهاجمی همراهی داشته است. (۳)

هر دو شکل حاد و مزمن لوسمی تا حدودی در مردان شایعتر از زنان است. AII اساساً یک بیماری دوران کودکی و بالغین جوان است در حالیکه Aml در تمامی سنین دیده می شود. CII و لوسمی سلول مودار بیشتر در سنین بالا بروز می کند و حداکثر سن شیوع آنها در دهه های ششم و هفتم است. (۳)

پاتوفیزیولوژی

لوسمی حاد با تکثیر کلونی سلولهای خونساز نابالغ مشخص می‌شود لوسمی بدنبال تغییر شکل بدخیم یک سلول پیش‌ساز خونساز آغاز می‌شود و بدنبال آن کلون تغییر شکل یافته تقسیم شده و گسترش می‌یابد بارزترین خصوصیت سلولهای بدخیم در لوسمی حاد نقص در بلوغ سلولها بعد از سطح میلو بلاست و پرومیلو سیت در Aml و لنفوبلاست در All است. سلولهای لوسمیک در حال تکثیر در مغز استخوان تجمع یافته و خونسازی طبیعی را مهار می‌کنند و در نهایت جایگزین عناصر طبیعی در مغز استخوان می‌شوند. به دلیل کم شدن سلولهای پیش‌ساز طبیعی کم‌خونی، عفونت و عوارض ناشی از خونریزی ایجاد می‌شود که مشخصه این بیماری است. سلولهای لوسمیک اساساً در مغز استخوان تکثیر یافته و وارد گردش خون می‌شوند و در سایر اعضا نظیر گره‌های لنفاوی، کبد، طحال، پوست، لته، احشاء و سیستم عصبی مرکزی ارتشاح می‌یابند. گرچه تشخیص لوسمی اغلب با مشاهده مقدار زیادی بلاست در خون است عمده سلولهای لوسمیک در مغز استخوان وجود دارند. عناصر سلولی خون از سلولهای بنیادی چند ظرفیتی و متعهد شده که در مغز استخوان وجود دارند ساخته می‌شوند. تغییر شکل لوسمی در سلولها در چند مرحله از تمایز آنها ممکن است اتفاق بیفتد. (۳)

پاتوفیزیولوژی نارسائی مغز استخوان در لوسمی پیچیده است پان‌سیتوپنی بطور تیبیک وجود دارد و حداقل یکی از علل آن جایگزینی فیزیکی سلولهای لوسمیک به جای سلولهای پیش‌ساز طبیعی است. برخی بیماران مبتلا به لوسمی حاد مغز استخوان کم سلول دارند و این نشان می‌دهد که نارسائی مغز استخوان تنها ناشی از افزایش و تجمع سلولهای لوسمیک نیست سلولهای لوسمیک ممکن است مستقیماً با مکانیسم‌های سلولی یا هومورال خونسازی طبیعی را مهار کنند سلولهای بنیادی خونساز طبیعی در مغز استخوان باقی مانده و بعد از درمان مؤثر ضد لوسمی می‌توانند مجدداً تکثیر پیدا کرده و به عمل خونسازی ادامه دهند. (۳)

برخی بیماران بدن‌بال یک سندرم پره لوسمی مبتلا به Aml می‌شوند سندرم‌های پره لوسمی و میلودیسپلاستیک یک گروه از اختلالات هستند که بطور تپیک در سنین متوسط یا پیری دیده می‌شوند و عبارتند از آنمی مقاوم، آنمی مقاوم با سیدروبلست‌های حلقه‌دار، آنمی مقاوم با بلاست‌های زیاد، آنمی مقاوم با بلاست‌های زیاد در حال تغییر شکل و لوسمی میلودنوسیتی مزمن.

اصطلاح پره لوسمی تنها به سندرمی که شامل اختلالات خونی که بطور تپیک قبل از بروز یافته‌های کلاسیک Aml اتفاق می‌افتد باید اطلاق شود این سندرم معمولاً متشکل از خونسازی غیر مؤثر به همراه آنمی، ترومبوسیتوپنی و گاهی گرانولوسیتوپنی به همراه مغز استخوان پر سلول و دیسپلاستیک است. در حالت پره لوسمی کلون لوسمیک تعیین شده است و معمولاً بطور پیشرونده‌ای نقص در خونسازی و تجمع بلاست‌ها وجود دارد. خونسازی مگالوبلاستیک شایع است و کمبود فولات یا ویتامین B12 باید رد شود اختلالات سیتوژنتیک شایعند و شایعترین آنها عبارتند از: 5q-، 5-7- و تری‌زومی 8 (۳)

بسیاری از بیماران مبتلا به سندرم‌های پیش لوسمی هرگز دچار Aml بارز نمی‌شوند ولی از عوارض ناشی از نارسائی مغز استخوان می‌میرند، Smoldering Aml به سندرمی گفته می‌شود که تظاهرات تشخیصی لوسمی حاد در آن وجود دارد ولی بیماران سیر نوسان‌دار یا تحت حاد را در پیش می‌گیرد. این اختلال بیشتر در بیماران مسن ایجاد می‌شود. (۳)

در یک گزارش یک دختر ۱۷ ساله که مبتلا به مونونوکلئوز عفونی همراه با پان‌سیتوپنی و لنفوپرولیفراسیون پلی‌کلونال سلول B بود بعداً مبتلا به All گردید. بیماری لنفوپرولیفراتیو مشتق از ویروس اپشتین بار همراه با نقص ایمنی سلولی و نقص در خونسازی بود که نهایتاً حالت لنفوپرولیفراتیو پلی‌کلونال بیمار توسط All اضافه گردید. (۱۵)

لوسمی‌های حاد به دو دسته All و Aml تقسیم می‌شوند تشخیص لوسمی حاد با دیدن سلولهای بلاستیک در مغز استخوان خون محیطی یا بافتهای خارج از مغز استخوان است. مغز