

دانشگاه تهران

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه تخصصی

موضوع :

بیماری لوسمی در مرکز علمی کودکان

براه نمائی :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر قرب

نگارنده :

دکتر پرویز وفائی

سال تحصیلی ۵۰-۴۹

۱۰۹۷۹

تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر قریب
که همواره از راهنمایی های ایشان
بهره مند بوده ام .

۱۰۹۷۹

فهرست مطالب

صفحه	موضوع
۱	تشریح لوسمی
۲	پاتولوژی
	فیزیولوژی
۱۲	انتقال لوسمی به حیوانات
۱۳	لوسمی نامیلیال
۱۴	شیوع لوسمی
۱۵	کلاسیفیکاسیون لوسمی
۱۸	طبقه بندی کلینیکی
۱۹	آلوسمی
۲۱	لوسمی حاد در اطفال
۳۰	کلروما
۳۲	سندرم میکولیکز
۳۳	علائم خونی
۳۹	نشانه های پرلوسمی
۴۰	نشانه های کلینیکی
۵۵	رمپسیون
۵۹	معالجات مخصوص
۶۹	لوسمی مزمن میلوژنیک
۸۱	بحث در بیان علت اصلی لوسمی

لوسمی

لوسمی يك بیماری سیستمیک باطت نامعلوم است، که در آن ماکسیم طبیعی

برای ساختن المانهای خونی بطور دائم مختل گشته است و در خون محیطی گلبول

های سفید غیر طبیعی و درمغز استخوان همپرپلازی سلولی دیده میشود و در

بسیاری موارد گلبولهای سفید غیر طبیعی در جریان خون - بطی بمقدار زیاد وجود

دارد و بدین جهت خون بصورت مایع خاکستری متعایل به قرمز درمیآید و چنانچه

مقداری از این خون را درلوله ای بریزیم و درمدلی قرار دهیم بدو قسمت تقسیم

میشود يك قسمت ارتروسیتها که درپائین قرارمیگیرند و يك قسمت گلبولهای سفید

که دربالا هستند و برنگ نخودی ظاهر میشوند - مشاهدات اولیه درچنین مواردی

منجر به کشف بیماری شد و ویر شو بیماری را " خون سفید و یا " لوکی " نامید بعدا

درمطالعاتی که بوسیله میکروسکوپ بعمل آمد و این مطالعات اغلب بوسیله Ehrlich

صورت گرفت معلوم گشت که درتمام موارد همپر لوکوسیتوز وجود ندارد و در اغلب موارد

يك لوکوسیتوز متوسطی دیده میشود و بعدا درسانهای اخیر بود که معلوم گشت

که بیماری ممکن است درافرادی ظاهر شود که به پیچیده لوکوسیتوز نداشته باشند و یا

حتی لوکوسیتی داشته باشند - بطورکلی ممکن است تعداد لوکوسیتها از ۵۰۰ تا

يك ميليون در اشكال مختلف بيماری تغيير کند و همچنين تغييرات زيادی ممکن است در تعداد لوکوسيتها در يك شکل بيماری در افراد مختلف دیده شود و با اينکسه در طی دوران بيماری اين تغييرات در يك فرد دیده شود . ولی اغلب بيماران يك لوکوستوز در طی دوران بيماری دارند . تغييرات مشخصی لوسمی در خون محیطی به صورت کیفی و کمی وجود دارد و شامل وجود سلولهای است که در خون طبیعی وجود ندارند اضافه بر تغييراتی که در گلبولهای سفید در شکل حاد بيماری دیده میشود تغييراتی نیز در گلبولهای قرمز و ترومبوسيتها ايجاد میشود . در اغلب موارد گلبول های قرمز کم میشوند و انمی ظاهر میگردد . همچنين ترومبو سيتوپنی ايجاد میشود که منجر به هموراژی در پوست و مخاطها میشود . بدین ترتيب باید گفت که لوسمی تنها در ساختار گلبولهای سفید اختلال ايجاد نمی کند بلکه در ساختار کلیه اجزای خونی اين اختلال بوجود میآید .

گرچه لوسمی بصورت يك بيماری خونی شناخته میشود ولیکن اختلال اصلی

در اعضای است که خون در آن ساخته میشود . ماهیت محرك اصلی که باعث اختلال در ساختمان گلبولهای سفید میشود هنوز شناخته نشده است فقط اثرات اين اختلال در اعضای مختلف شناخته شده است . اين اثرات بصورت يك ترکیب غیر طبیعی از هیپوپلازی . هیپرپلازی و انفیلتراسیون سلولی در بافتهای مختلف

است . سپرو پلازی شامل گلبولهای قرمز و پلاکتها و در بعضی موارد شامل گرانولوسیتها و بالغ خون نیز میشود . سپرو پلازی باعث ایجاد گلبولهای سفید نابالغ به مقدار زیاد میشود و تجمع این گلبولهای سفید نابالغ در طحال ، کبد و کلیه و غدد لنفاوی و مغز استخوان و سایر اعضا^۱ مشخصات اصلی بیماری را بوجود می آورد . معلوم نیست آیا این گلبولهای سفید در مغز استخوان بوجود میآیند و به توسط خون در اعضا^۱ مختلف انقباض میشوند و یا اینکه در خود هر عضو ایمن پرولیفراسیون سلولهای غیر طبیعی صورت میگیرد و یا اینکه هر دو مکانیسم دخالت دارند ولی در هر صورت تمام مدارک تاکید میکند که مغز استخوان مهم ترین محلی است که در جریان انواع بیماری لوسمی دچار اختلال میشود .

پاتولوژی :

تغییرات آناتومیکی کبد راتوپسی بیماران لوکمیک دیده میشود کاملاً مشابه هم میباشد و اختلافاتی که وجود دارد در درجه و نوع سلولی است که غلبه دارد . تغییرات مشخص و ثابت در مغز استخوان و طحال و بافتهای لنفاوی وجود دارد . کبد و کلیه و سایر اعضا^۱ تجمع سلولی را بدرجات مختلف نشان میدهند . مغز استخوان سخت و هموزن و برونک خاکیستری یا خاکیستری سورتی است مغز استخوان چرب جای خود را به یک ناحی قرمز تیره ای میدهد که گلبول قرمز

میسازند . قسمت سخت و خاکستری خیلی پرسلول است و یک کاهش مشخصی در بافت ارتروپلاستیک وجود دارد . در نوع میلو سیتیک مزمن میلو سیت های گرانولرولکوسیت های چند هسته ای بیشتر دیده میشوند . گرچه سلولهای آگرانولر نیز وجود دارند در حالیکه در انواع دیگر گلبولهای سفید یک هسته ای آگرانولر بمقدار زیاد وجود دارند در حالیکه گلبولهای سفید گرانولر بمقدار نسبتا کمی وجود دارند . عدد لنفاوی و بافتهای لنفاوی تغییرات زیادی را نشان میدهند معمولا این بافتها انفلتراسیون گلبولهای غیر طبیعی را همراه با انهدام ساختمان بافتی نشان میدهند . بطور کلی تمام عدد لنفاوی بیک نسبت در چهار این اختلال نیستند بطوریکه اکثر آنها فقط مختصرا بزرگ هستند . بعضی از آنها خصوصا عدد لنفاوی جلو گردن و شکم ممکن است بطرز قابل توجهی بزرگ شوند خصوصا در لوسمی حاد در پایان دوران بیماری از نظر میکروسکوپی گلبولهای سفید غیر طبیعی بداخل سینوسها و بافت انترستی سل عدد لنفاوی هجوم برده اند .

گرانولوسیتها در نوع لوسمی میلو سیتیک مزمن فراوانی دیده میشود و

تقریبا گرانولوسیتها در سایر انواع بیماری دیده میشوند .

طحال - در انداز طحال تغییرات قابل ملاحظه ای دیده میشود

گرچه در اغلب موارد خیلی بزرگ است قوام آن سفت و لبه آن مشخص است و در

برش طحال پولپ و عروق با گلبولهای سفید غیر طبیعی انباشته شده اند که در فرم
لوسی میلوستیک مزمن سلولهای گرانولر هستند و در فرم های دیگر گلبولهای سفید
آگرانولر میباشند . بافت لنفوئید مالمیگی کمتر از پولپ گرفتار میشوند و گرچه در
بعضی موارد بطور کامل سلولهای میلوئید جانشین آن میشوند . کبد و کلیه و
پانکراس و آدرنال اضافی هستند که درجات مختلف از انفیلتراسیون سلولی را در
افراد مختلف نشان میدهند . اغلب این امر با آهستگی صورت میگیرد و باعث بزرگی
این اعضا میشود . نوع سلولی که در این اعضا انفیلتره میشود مانند همان
نوعی است که در خون وجود دارد . بنظر میرسد که ارتباطی مابین انفیلتراسیون
سلولی و لکوسیتوز وجود داشته باشد و در مواردی که لکوسیتوز زیادی در خون وجود
دارد طحال و کبد و کلیه انفیلتراسیون زیادی را نشان میدهند . در کبد نواحی
پورتال محل ثابت انفیلتراسیون سلولی هستند گرچه در بعضی نواحی نیز تجصع
محلی ممکن است وجود داشته باشد که جانشین سلولهای کبد شده اند . در
اعضای دیگر انفیلتراسیون بوسیله گلبولهای غیر طبیعی دریافت بهناهی است با
درجات مختلف و آتوزی سلولهای پارانشیماتوز طبیعی .

پوست - ریه - سیستم عصبی - غلات صاف و بالاخره تقریباً هر عضوی

ممکن است در جریان بیماری انفیلتره شود .

همراهی بطور معمول در پوست سرروز و مخاط بوجود میآید بخصوص در
لوله هاضمه و مجاری ادراری و ته چشم و همچنین ممکن است در بافتهای دیگر نیز
خون ریزی ایجاد شود . بیشتر در لوسمی حاد دیده میشود و بنظر میرسد که مربوط
به ترومبو سیستوپنی باشد .

مغز استخوان يك عضو خون ساز - قبل از اینکه به طبقه بندی سلولهای
غیر طبیعی در لوسمی توجه کنیم لازم است مغز استخوان را بعنوان يك عضو خون
ساز مطالعه کنیم . گلبولهای سفید در مغز استخوان از يك سلولهای اولیه که -
اند پفرانسیمه میباشند بوجود میآیند اند از این سلولهای کوچک بوده و شبیه به
لنفوسیتهای کوچک هستند . این سلولها که Hemocytoblast نامند
نامیده میشود . در اثر تکامل به میلو بلاست تبدیل میشوند که قدری بزرگتر هستند
و میتوپلاسم آنها فاقد گرانول میباشد . میتوپلاسم این سلولها بازوفیل است .
میلو بلاستها در اثر تکامل به میلو سیت تبدیل میشوند که به علت اینکه میتوپلاسم
آنها گرانولر است با آسانی تشخیص داده میشوند . میلو سیت های جوان فقط چند
گرانول دارند اما هر چه که سلول بیشتر تکامل پیدا میکند تعداد گرانولها افزایش
پیدا می کند و میتوپلاسم کمتر رنگ بازوفیل را بخود میگیرد . هسته سلول گسرد
با بیضی است و مختصر فرورفتگی در آن وجود دارد . میلو سیت در اثر تکامل به

پولی مورفونوکلر تبدیل میشود که باید ست آوردن قدرت تحرک کاملاً مشخص میشوند
ولی از نظر میکروسکپی این تغییر شامل دسته سلولی میشود. پولی مورفونوکلرهای
جوان فرورفتگی عمیقی درخسته دارند و بنام متاهلوسیت یا سلولهای جوان نامیده
میشوند و در اثر تکامل دسته سلول خمیده میشود و پایشکل صاف درآمده که سلولهای
Stabkernige یا Stabcell را بوجود میآورد. مرحله نهایی
لوکوسیت‌های بالغ را بوجود میآورد که یک دسته سگمانته‌ای دارند. باعاضه ساختن
لوکوسیت‌ها رل اصلی مغز استخوان در ساختن گلبولهای قرمز و پلاکتها میباشد که در
جای دیگر بحث شده است. یک تکامل مشابه‌ای در رشد لنفاوی ایجاد میشود و
لنفوسیت‌ها بوجود میآیند یعنی یک سلول رتیکولر سلول اولیه را بوجود میآورد. این
سلول اولیه در اثر تکامل لنفو بلاست را بوجود میآورد که در اثر بلوغ به لنفوسیت
تبدیل میشود. همین وضع در مغز استخوان نیز وجود دارد. در طحال و بافت
پهنه‌ای نیز مونوسیت‌ها ساخته میشوند بدین ترتیب که یک سلول رتیکولر به سلول اولیه
تبدیل میشود که در اثر تکامل به مونوبلاست تبدیل میشود. بطور تقریبی امکان
ساختن لنفو بلاست و مونوبلاست در مغز استخوان نیز وجود دارد. گرچه در
لوکوس سلولهای همیر پلاستیک بیشتر بشکل میلو بلاست میباشد. بحث هـ
گنج کننده‌ای در باره ساخته شدن این Stencil ها در بافت‌های

مختلف انجام شد ماست در حالیکه بنظر می آید سلولهای بلاست را مغز استخوان
 باید و لنگای را باید سلو بلاست بالنفوبلاست نامید زیرا که از نظر مورفولوژی امکان
 تشخیص آنها از هم وجود ندارد . بعضی از محققین این " Stencil"
 ها را **Henocytoblast** نامیده اند زیرا اختلاف مشخص در آنها
 پیدا نکردند .

از نظر فیزیولوژی مغز استخوان بطرز فاحشی متغیر است چه از نظر اندازه
 و چه از نظر فعالیت . حجم مغز استخوان در حدود ۲٪ وزن بدن است . در
 تحت شرایط طبیعی فقط یک قسمت کوچکی از این عضو در حال فعالیت است که این
 قسمتهای فعال بصورت گانونهای مغز استخوان قوز بساختن خون مشغول هستند
 و بیشتر این گانونها در تنه مهره ها ، رنده ها ، استخوان استروم و انتهای
 استخوانهای دراز وجود دارند . بقیه عضو بتوسط بافت چربی اشغال شده است که
 مغز استخوان زرد یا چرب را تشکیل داده است و در آن سلولهای خون ساز منتشر
 هستند وقتی که بدن احتیاج به وسازی شدیدی داشته باشد این سلولها که در مغز
 استخوان چرب هستند بر حسب درجه تحریک شیمیوتاکتیک فعالیت خود را از سر
 می گیرند و شروع به خون سازی میکنند . در این تحول دوباره بافت چربی از بین میرود
 و جای خود را بیک مغز استخوان زلاتینی میدهد که بزودی نطای یک مغز استخوان

فعال را بخود میگیرد . وقت که احتیاج بدن به خونسازی شده از میان رفت این مغز استخوان اضافی دوباره نغای غیر فعال قبلی را بخود میگیرد . کاتالیکهای شیمیائی یا مواد شیمیو تاکسیکی گاهین مکانیسم را رگه میکند شناخته نشده اند . یکی از مهمترین تغییرات ثابت پاتولوژیکی کدر انواع مختلف لوسمی دیده میشد این است که تمام مغز استخوان به مغز استخوان فعال تبدیل شد تا است و پرولیفراسیون سلولی در تمام نسطها وجود دارد . احتیالا بنظر میرسد که مواد شیمیو تاکسیکی که سلول رگولاسیون مغز استخوان هستند در اثر اختلال شده اند و در نتیجه این وضعیت بوجود میآید .

مشاه سلولهای لوکمیک : محرك تغییرات همی پلاستیک که در لوسمی مشاهده میشود ناشناخته است . چندین عقیده درباره نوع و محل سلولهای همی پلاستیک وجود دارد . در لوسمی حاد آگرانولوستیک این فرضیه ها را چنین میتوان خلاصه کرد .

۱ - سلولهای " پلاست " مغز استخوان دچار همی پلازی میشوند و بعد به پلاستهای جوان وارد جریان خون میشوند و در سایر ارگانها مانند غده لنفاوی کبد و کلیه انفیلتره میشوند این سلولها ممکن است در این اعضا شروع به تکثیر کنند و باعث بزرگی عضو شوند در تائید این فرضیه دلایلی که وجود دارد عبارتست از :

a - مغز استخوان و لوسمی بطور یگخواخت د چار همیر پلازی است.

b - مغز استخوان بافتی است که میتواند سلولهای زیادی را وارد جریان

خون کند .

c - وجود آنزیم پروتاز در سلولهای مونونوکلر غیر طبیعی که در جریان خون

هستند از مشخصات سلولهای ملوئید مغز استخوان است .

d - وجود میلویت های گرانولر و لکوسیت های جوان در جریان خون محیطی

دلیل بر این است که اختلال در مغز استخوان است .

۲ - در حالیکه در مواردی از لوسمی حاد آکرانولوسیتیک المانهای میلوئید

همیر پلازی یافته اند در مواردی نیز بافت های لنفاتیک د چار همیر پلازی شده و ملو

از لنفوبلاستها گشته اند .

بدین ترتیب چنین تصور میشود که در این موارد بافت های لنفاتیک د چار -

همیر پلازی گشته اند و همیر پلازی مغز استخوان مربوط به انتشار سلولهای لنفاتیک

در مغز استخوان است .

۳ - در این فرضیه عقیده بر این است که محرکی که باعث همیر پلازی میشود

تمام سلولهای اند یفرانسیه هموسیتوبلاست را تحریک میکند چه میلو بلاست و

لنفوبلاست و تکثیر شده آنها را در مغز استخوان - غدد لنفاوی و طحال و سایر

اعضا و هرجای دیگری کابین سلولها وجود داشته باشند باعث میشود .

در لوسی سلولها مژمن که فرم گرانولوستیک میباشد طبقه کلی بر این است که همپلازی در مغز استخوان صورت میگیرد ولی در این نوع نیز بعضی محققین اظهار عقیده کرده که سلولهای گرانولر در حال و غذا و لنگاری و سایر بافتها ممکن است در اثر متاپلازی بتانسیل العانیهای سلولها را پیدا کند و شروع به تغییر نمایند و این سلولها ارتباطی بفرز استخوان ندارند آنی و تروپوسیتونی که مخصوصا در لوسی حاد ایجاد میشود ممکن است مربوط به :

۱ - اختلال در مواد شیمیایی باشد که در کنترل و ساختن و بلوغ این

العانیها دخالت دارند .

۲ - هجوم مکانیکی و فشار سلولهای لوسیک به العانیهای تهیه کننده

گلول قرمز و تروپوسیت باشد که باعث آپلازی آنها شده است .

در هر صورت هر عقیده ای که درباره نوع Stencil که همپلازر

پلازی پیدا میکند داشته باشیم بنظر میرسد که اختلال فونکسیون سلولها در مغز

استخوان مهمترین تغییر در تمام انواع لوسی است .

کشت بافتی سلولهای لوسی - سلولهای لوسی بوسیله تکنیک کشت بافتی

مورد مطالعه قرار گرفته اند و معلوم گشته است که لکوسیتهای نابالغ ممکن است -

تغییرات هرولوژیک مختلفی میکنند که بعنوان پیشرفت تکاملی و تبدیل شدن بسلول بالغ تر در نظر گرفته شده است در مراحل مفایه مختلفی در تفسیر این مشاهدات وجود دارد و بنظر می رسد که نسبت بافتی معلومات اندکی در باره این بیماری بها دار است .

انتقال لوسمی حیوانات - لوسمی در بسیاری از انواع ستانداران و در بعضی از پرندگان خود به خود بوجود می آید . در موش و جوجه بطور تجربی بوسیله تلقیح سلولهای لوسمی بیماری را ایجاد کرده اند . با گرچه این بیماری تجربی بنظر بعضی از محققین کاملاً شبیه لوسمی انسانی بود است و با آن خیلی نزدیک بود است ولی بعضی از محققین دیگر اظهار نظر کرده اند که این بیماری تجربی بالوسمی انسانی تفاوت دارد و بیشتر شبیه تومورهای تلمیحی تجربی است . تمام کوششهای یکدیگر در انتقال لوسمی انسانی بشخص سالم از طریق ترانسفوزیون خون اشخاص لوسمی انجام شده است با شکست مواجه گشته است . بعلاوه انتقال بیماری به بعضی از حیوانات از طریق تزریق خون بیماران لوسمی و یا امولسیون بافتهای لوسمی با شکست رو برو شده است .

بطور کلی مطالعاتی در این باره صورت گرفته است همچگونه کمکی بد رفلوسمی

انسانی نکرده است .