

## معرفی بیمار:

بیمار پسر ۱۰ ساله (م-ع) بوده که به علت درد و احساس سنگینی در شکم که از حدود دو هفته قبل متوجه آن شده در تاریخ ۷۰/۴/۸ در بخش اطفال بستری شده است در ضمن معاینات عمومی، طحال بسیار بزرگ لمس گردید و بیمار تحت بررسی Huge Splenomegaly قرار گرفت و سونوگرافی نشان داد که طحال بسیار بزرگ است، اندازه کبد در حد طبیعی است، آدنوپاتی در شکم ندارد و اندازه ورید پورت در حد طبیعی است.

## خلاصه آزمایشهای انجام شده:

هموگلوبین ۱۰/۲، تعداد لکوسیتها يك بار ۱۰۸۱۹۲ و بار دیگر ۲۵۰۰۰۰ گزارش گردید. تعداد پلی مرفونوکلئتر ۶٪، رتیکیلوسیت ۵٪، پلاکت ۲۸۰۰۰۰، میلوسیت ۱۰٪، پرومیلوسیت ۴٪، لنفوسیت ۴٪، کامل ادرار در حدود طبیعی، اسید اوریک ۳/۹، فسفر ۶/۱ بوده است در خون محیطی سلولهای رده میلوئید افزایش داشته اند و میلوبلاست، پرومیلوسیت و میلوسیت، ائوزینوفیل و بازوفیل فراوان دیده شد ولی میلوبلاست کمتر از ۱۰٪ گزارش گردید.

در پونکسیون مغز استخوان از نظر جسم لیشمن، بیماری "گوشه" (Gaucher disease) هیستئوسیتوز منفی و هیپرپلازی رده میلوئید گزارش گردید و با توجه به یافته های خون محیطی Chronic Myelocytic Leukemia (CML) مطرح شد.

مطرح شد.

نتیجه پس از ارجاع به انجمن تخصصی پنهان: شکم و شکم

تیمهای تخصصی ۲۰ نایب ریاضی ۱۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

نایب ریاضی ۲۰ نایب ریاضی ۲۰

## لوسمی میلوئید مزمن در کودکان

## و گزارش يك مورد

## دکتر رویا اجتماعی\*

## مقدمه:

لوسمیهای مزمن با رشد غیر طبیعی سلولهای بالغ (Mature) مشخص میشوند، در مراحل اولیه سیر کند دارند اما ممکن است بعداً " بصورت لوسمی حاد درآمده و سیر پیشرونده داشته باشند. لوسمی میلوئید مزمن شدیداً " نادر است به طوری که کمتر از ۵٪ لوسمیهای اطفال را شامل میشود.



در آنالیز کروموزومی سلولهای مختلف در نمونه پونکسیون شده از مغز استخوان کروموزم فیلادلفیا بصورت  $22q$  و  $xy$  و 46 مشخص گردید .

بیمار تحت درمان با بوسولفان و آلوپورینول قرار گرفت . و مدت یکماه درمان فوق را داشته است . اندازه طحال نسبت به قبل از شروع درمان از نظر عرضی و طولی حدود ۵ - ۴ سانتی متر کوچکتر شده است و عناصر خونی در لام خون محیطی به اعداد طبیعی نزدیکتر شده اند . آخرین (CBC) بیمار بدین قرار است :

هموگلوبین ۱۲ ، تعداد لکوسیتها ۸۳۲۰۰ ، پلی مرفونوکلئر ۷۳ % ، میلوسیت ۴ % ، متامیلوسیت ۳ % ، باندسل ۵۰ % و تعداد پلاکت ۵۴۰۰۰۰ است .

این یکی از موارد نادر لوسمیها در اطفال است و بیمار مورد نظر ما نیز از نظر سن در حداکثر شیوع بیماری در کودکان قرار دارد و هیچگونه عامل زمینه‌ای را ندارد .

بیمار ابتدا در عرض مدت دو تا سه ماه از تشخیص و درمان دارویی از نظر علائم آزمایشگاهی و بالینی به طرف بهبودی رفت سپس مجدداً " هموگلوبین کاهش یافت و تعداد سلولهای رده میلوئید افزایش یافت و با توجه به این نکته قرار است تحت پیوند مغز استخوان قرار گیرد که از برادر کوچکترش دریافت میدارد . وضعیت عمومی بیمار نسبتاً " خوب میباشد .

#### بحث :

لوسمی میلوئید مزمن دو نوع دارد :

۱- نوع Adult یا بالغین

۲- نوع Juvenile یا جوانان

نوع کلاسیک یا نوع Adult یک پان میلویاتی است که

همه رده های خونی و حداقل بعضی از انواع لنفوسیت را

گرفتار میکند . تصاویر مشخص بیماری موارد زیر هستند :

۱- افزایش میزان کل گرانولوسیت

۲- هیپرپلازی میلوئید در مغز استخوان

۳- همتوپوئز اکستر ادولاری

۴- شاخص سیتوزنیک خاص یا کروموزم فیلادلفیا

بیشترین میزان شیوع بیماری در دهه چهارم و پنجم زندگی است و به طور نادر در سنین کودکی دیده میشود و حدود ۳ تا ۵ % موارد را در لوسمی کودکان شامل میشود . CMI در شیرخواران ۳ ماهه نیز دیده شده است . بیش از ۸۰ % موارد بعد از ۴ سالگی ۶۰ % موارد بعد از ۶ سالگی دیده میشود . سن حداکثر شیوع در کودکان ۱۰-۱۲ ساله است تمایل جنسی یا نژادی و یا زمینه ارثی وجود ندارند (جدول شماره ۱) .

در پاتوژنز بیماری هیچ عامل عفونی دخالت ندارد . تنها عامل مستعد کننده اشعه یونیزان است . به طور کلی در رادیولوژیستها و افرادی که تحت بمباران اتمی قرار میگیرند و یا افرادی که به علت بیماریهایی مثل اسپوندیلیت آنکیلوزانت تحت اشعه درمانی قرار میگیرند بیشتر است . ولی حدود ۵ تا ۷ % همه موارد بیماران (CML) سابقه تماس با اشعه دارند . بر پایه بررسیهای انجام شده مشخص گردیده که مدت زمان لازم برای بروز بیماری به دنبال بمب

اتم تقریباً " ۵ تا ۱۰ سال میباشد (۱) .



Juvenile, Adult CML

موارد اختلاف بین انواع

"جدول شماره ۱"

| نوع                              | Adult                                      | نوع                                          | Juvenile                                     |
|----------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| اختلالات کروموزومی               | معمولا " بالاتر از ۲ سال                   | PH- negative                                 | معمولا " پایین تر از ۲ سال                   |
| سن شروع                          | وجود ندارد                                 | به ندرت وجود دارد                            | به ندرت وجود دارد                            |
| یافته های فیزیکی :               | کهگاهی                                     | به طور مکرر با تمایل به چرکی شدن             | به طور مکرر با تمایل به چرکی شدن             |
| راش صورت                         | قابل ملاحظه                                | متغیر                                        | متغیر                                        |
| لنف آدنوپاتی                     | وجود ندارد                                 | فراوان                                       | فراوان                                       |
| اسپلنومگالی                      | وجود ندارد                                 | فراوان                                       | فراوان                                       |
| تظاهرات همورازیک                 | وجود ندارد                                 | فراوان                                       | فراوان                                       |
| یافته های هماتولوژیک :           | معمولا " بالاتر از ۱۰۰۰۰۰ /mm <sup>3</sup> | معمولا " پایین تر از ۱۰۰۰۰۰ /mm <sup>3</sup> | معمولا " پایین تر از ۱۰۰۰۰۰ /mm <sup>3</sup> |
| WBC در شروع                      | وجود ندارد                                 | به ندرت وجود دارد                            | به ندرت وجود دارد                            |
| منوسیتوز خون محیطی و مغز استخوان | غیر شایع در شروع                           | فراوان در شروع                               | فراوان در شروع                               |
| ترومبوسیتوپنی                    | وجود ندارد                                 | فراوان                                       | فراوان                                       |
| اختلالات گلبول قرمز :            | وجود ندارد                                 | به ندرت وجود دارد                            | به ندرت وجود دارد                            |
| اریتروپوئیز ناکامل               | طبیعی                                      | کاهش یافته                                   | کاهش یافته                                   |
| آنتی ژن I روی گلبول قرمز         | طبیعی                                      | ۵۰ - ۱۵ %                                    | ۵۰ - ۱۵ %                                    |
| سطوح هموگلوبین F                 | غیر معمول                                  | فراوان                                       | فراوان                                       |
| نرموبلاست در خون محیطی           | غیر معمول                                  | فراوان                                       | فراوان                                       |
| سایر یافته های آزمایشگاهی :      | مختصری افزایش یافته                        | بطور قابل ملاحظه افزایش یافته                | بطور قابل ملاحظه افزایش یافته                |
| Muramidase سرم وادرار            | هیچکدام                                    | مختصری افزایش یافته                          | بطور قابل ملاحظه افزایش یافته                |
| اختلالات ایمنولوژیک              | گرانولوسیتها                               | مختصری افزایش یافته                          | بطور قابل ملاحظه افزایش یافته                |
| طبیعت کولونی های ایجاد شده       | Invitro از خون محیطی                       | مختصری افزایش یافته                          | بطور قابل ملاحظه افزایش یافته                |
| واکنش به بوسولفان                | خوب                                        | مختصری افزایش یافته                          | بطور قابل ملاحظه افزایش یافته                |
| طول عمر متوسط                    | ۲-۵ سال                                    | مختصری افزایش یافته                          | بطور قابل ملاحظه افزایش یافته                |



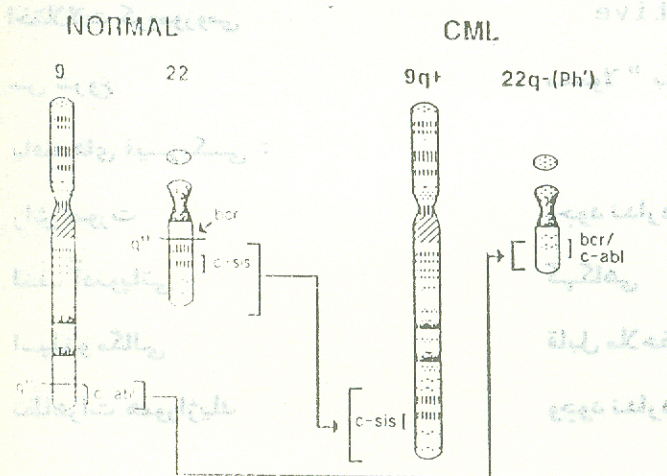
تصویر شماره (۱) ترانس لوکاسیون PH<sup>+</sup>

در این حالت ژن C-abl از کروموزوم ۹ به منطقه

bcrl-abl۱ کروموزوم شماره ۲۲ انتقال می‌یابد تا ژن bcr

را تشکیل دهد. همزمان، قسمتی از کروموزوم ۲۲ به ۹

منتقل می‌شود (۱).



تصویر شماره (۱) ترانس لوکاسیون PH<sup>+</sup>

CML یا کروموزوم فیلادلفیای منفی:

۵٪ تا ۱۰٪ بیماران با یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی

CML کروموزوم فیلادلفیا را نشان نمی‌دهد. در بعضی از

این موارد کروموزوم فیلادلفیا به وسیله ترانس لوکاسیون مواد

ژنتیکی اضافی به منطقه ۱۱ ۲۲ مخفی شده است. این

بیماران به طور کلی از افراد با کروموزوم فیلادلفیای مثبت

غیر قابل افتراقند (از نظر جواب به درمان و پیش‌آگهی

بیمار)

کروموزوم فیلادلفیا یک اختلال اکتسابی است که تقریباً در

همه سلولهای مغز استخوان بیماران با CML وجود دارد که

شامل سلولهای پیش‌ساز اریتروئید، گرانولوسیتیک،

منوسیتیک و ماکارایوسیتی می‌باشند. معتقد هستند که

اولین مرحله در تغییرات هماتوپوئز بدخیم از خوش‌خیم

شکستی یا (Rearrangement) در ۳۴ ۱۹ است.

مطالعات وسیعتر نشان می‌دهد که در این بیماران یک

ترانس لوکاسیون Reciprocal بین کروموزوم ۹ و ۲۲

وجود دارد. نقطه شکستگی در روی کروموزوم ۹ در بیماران

مختلف متفاوت است. دو قسمت C-abl، C-Cis در

ترانس لوکاسیون تغییر محل می‌یابند.

C-abl در ترانس لوکاسیون از محل طبیعی‌اش در

کروموزوم ۹ به منطقه bcr کروموزوم ۲۲ منتقل می‌شود، در

نتیجه در ساختمان کروموزوم تغییراتی ایجاد می‌شود. قسمت

bcr/abl یک ژن به هم چسبیده است. نتیجه

انتقال (Translation) این ژن سنتز یک

پروتئین 210KD جدید است که فعالیت تیروزین

کیناز دارد که باقیمانده تیروزین را به خودش و پروتئین‌های

سلولی مختلف فسفوریله می‌کند. P<sub>210</sub> در سلولهای

طبیعی وجود ندارد، اما از نظر ساختمان و کار، مشابه

پروتئینی است که بوسیله v-abl سنتز می‌شود. رل آن

در پاتوژنز CML انسان ناشناخته است. یک مکانیسم

احتمالی این است که ممکن است سبب فعالیت فاکتورهای

رشد یا رسپتورهای آنان شود.

۳٪ بیماران ترانس لوکاسیون ۱۱ ۲۲ دارند ۳٪ دیگر

ترانس لوکاسیون کمپلکس که ۳ تا ۴ کروموزوم را گرفتار می‌کند

دارند و به صورت ۳۴ ۹ است. سایر بیماران کروموزوم

فیلادلفیای مخفی دارند. بعضی‌ها به علاوه کروموزوم

فیلادلفیا، سایر اختلالات کاریوتیپی مانند کروموزوم

فیلادلفیای ثانوی، ایزوکروموزوم ۱۷ و یا یک کروموزوم اضافی

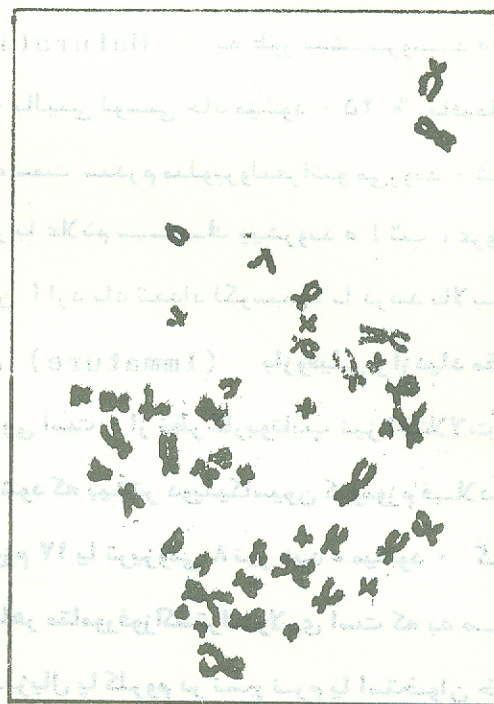
۸ یا ۱۸ دارند که وقتی بیماری به طرف فاز پیش‌رونده می‌رود،

این موارد بیشتر دیده می‌شوند، و بیشتر در ارتباط با

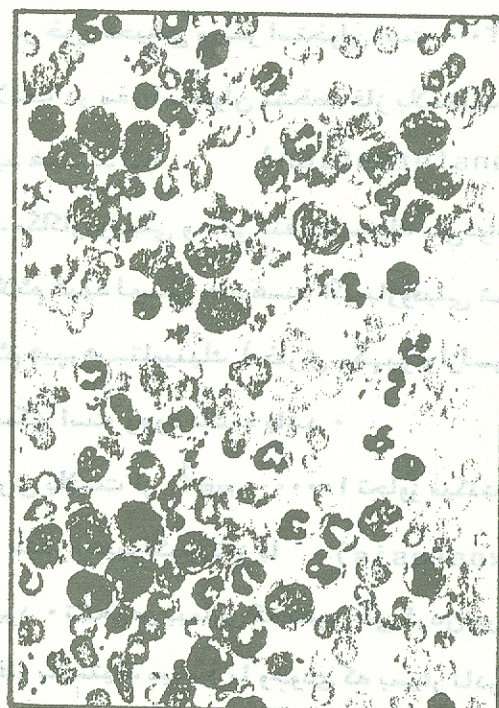
پیشرفت بدخیمی هستند.



میزان نوتروفیل‌های سکمانته و باندسل در خون محیطی ۲ تا ۳۰ برابر نرمال است. نیمه عمر کلبول‌های سفید ۵ تا ۱۰ برابر نرمال است.



"تصویر شماره ۲" آنالیز کروموزومی بیمار با CML که در اینجا کروموزوم فیلادلفیا در ساعت ۱۲ دیده می‌شود.



"تصویر شماره ۳" خون محیطی بیمار با CML گرانولوسیتها در مراحل مختلف (Maturation) دیده می‌شوند و بیشتر نوتروفیل و بازوفیل هستند.

سیر CML - يك CML سه فاز دارد ۱- مزمن ۲- Accelerated ۳- Blastic در این فازها مشخص است که طبیعت بیماری از تولید سلول‌های خونی بالغ (Mature) تا تولید سلول‌های نابالغ (Immature) متغیر است. فاز مزمن با افزایش قابل ملاحظه سلول‌های هماتوپوئیتیک که (Mature) هستند و تنها اختلالات عملی خفیفی نشان می‌دهند، مشخص می‌شوند. این سلول‌های نئوپلاستیک به مغز استخوان کبد و طحال و خون محیطی محدود هستند. در نتیجه علامت بالینی مربوط به انفیلتراسیون عضو، ازدیاد چسبندگی و نتایج متابولیک هیپرپرولیفراسیون است که می‌توان همه آنها را خوب کنترل نمود. این فاز به طور متوسط ۲ سال طول می‌کشد. بیماران علائمی غیراختصاصی نظیر: تب، عرق شبانه، ضعف و درد قسمت چپ فوقانی شکم یا درد استخوان دارند. اختلالات نورولوژیک، زجر تنفسی، اشکالات دید، پریاپیسم (Priapism) در مواردی که هیپرلوکوسیتوز شدید باشد پیش می‌آید. یافته‌های بالینی رنگ‌پریدگی، تب، اکیموز، هپاتواسپلنومگالی و حساسیت جفاغ اسهال علائم مربوط به Leukostasis (اختلال نورولوژیک - ادم پایی - خونریزی رتین و تاکی پنله) در بیماران با هیپرلوکوسیتوز دیده می‌شود. یافته‌های آزمایشگاهی شامل آنمی نرموکروم، نرموسیترو و لکوسیتوز قابل ملاحظه با شیف به چپ و ترموبوسیتوز است. WBC از ۸۰۰۰ تا ۸۰۰۰۰ متغیر می‌باشد به طور متوسط در بچه‌ها  $25000/mm^3$  و بیشتر از مقادیر بالغین است لکوسیتوز شدید بالاتر از  $50000/mm^3$  در کودکان شایعتر است. خون محیطی سلول‌های میلوئید را در همه مراحل تمایز (Differentiation) نشان می‌دهد. میلو بلاست و پرومیلو سیت کمتر از ۱۵٪



شمارش سلولی هستند. • سبب کل بازوفیلها و ائوریتوفیلها افزایش دارد. • مغز استخوان هیپرپلازی گرانولوسیتیک دارد. • میلو فیروز که در فاز مزمن نادر است در ۳۰ تا ۴۰٪ موارد در بیماران در طول دوره بیماری دیده می شود.

هیستوسیت های Sea-blue histiocyte شبیه به سلولهای گوشه گاهی در مغز استخوان و طحال دیده میشود. یافته های مشخصه شامل بالا رفتن اسید اوریک، LDH ویتامین B<sub>12</sub> و ترانس کوبالامین یک می باشد.

اختلال اصلی در گرانولوسیتها، کاهش فعالیت آلکالین فسفاتاز لکوسیت LAP است که یک یافته تشخیصی مهمی از نظر ستیو شیمیایی است که در نتیجه کاهش توده منوسیتی (منوسیت به طور نرمال فاکتوری ترشح میکند که ایجاد ازدیاد فعالیت LAP میکند) است و مربوط به اختلال پلی مرفونوکلئر نیست. • در حین عفونت، بدنبال کموتراپی ورمیسیون هماتولوژیک و یا پیشرفت به مرحله حاد فعالیت LAP زیاد می شود. • در فاز مزمن اختلالات خفیف فونکسیونل مربوط به پلی مرفونوکلئر مانند چسبندگی، کموتاکسی و فعالیت ضد باکتریایی وجود دارد. • ولی سبب ازدیاد استعداد در مقابل عوامل عفونی نمی شود ولی در فاز بلاستیک و Accelerated فونکسیون پلی مرفونوکلئر شدیدا " تحت تاثیر قرار میگیرد.

تشخیص افتراقی - Leukemoid reaction یکی از این موارد است که در آنجا اسپلنومگالی قابل ملاحظه نیست و LAP افزایش دارد. • کروموزم فیلادلفیا وجود ندارد و محل عفونت مشخص است. • مورد دیگر Juvenile CML است که در اینجا LAP ممکن است کاهش یابد ولی کروموزم فیلادلفیا وجود ندارد لکوسیتوز و اسپلنومگالی کمتر است و گرفتاری پوست، نسج لنفوئید ورده منوسیتی وجود دارد.

متمورفوز - بعد از حدود ۲ سال، فاز مزمن به مرحله پیشرونده تر میرسد در ۵٪ موارد این تغییر ناگهانی است (کریز بلاستیک) و در حدود ۵۰٪ موارد اختلال (Maturation) به طور پیشرونده سبب تظاهرات بالینی لوسمی حاد میشود. ۴۵٪ باقیمانده به تدریج به سمت سدرم میلوپرولیفراتیو می رود. • شروع متمورفوز با علائم سیستمیک پیشرونده (تب، عرق شبانه، کاهش وزن) از دیاد تعداد لکوسیتها با درصد بالایی از سلولهای (Immature) بازوفیلی و ازدیاد مقاومت به کموتراپی است. • از نظر کاریوتایپ نیز اختلالات تازه ای دیده می شود که بیشتر دپلیکاسیون کروموزم فیلادلفیاست ایزوکروموزم ۱۷ یا تریزومی ۸ نیز دیده میشود. • گاهی اولین تظاهر متمورفوز اکسترامدولاری است که به صورت لوسمی منفریال یا کلروم در نسج نرم یا استخوان خود را نشان میدهد. فاز بلاستیک - در این فاز، تصویر بالینی به صورت آنمی، ترومبوسیتوپنی و ازدیاد تعداد سلولهای بلاستیک در خون محیطی و مغز استخوان است. ۲۰٪ یا بیشتر بلاست در مغز استخوان مشخصه فاز بلاستیک است که میلوئید هستند اما (Transformation) اریتروئید مگاکاریوسیتی و حتی لنفوبلاستیک می تواند رخ دهد. • علائم شبیه لوسمی حاد هست اگر بازوفیلی شدید باشد علائم هیپر هیستامینیک (خارش، کهیر و زل سراسیون معدی) ممکن است وجود داشته باشد.

وقتی شمارش بلاست از  $100000 \text{ mm}^3$  تجاوز میکند بیمار در معرض سندرم هیپرلکوسیتوز با (Leukostasis) قرار می گیرد. • تشخیص بیماری که بدون طی کردن مرحله مزمن به فاز بلاستیک میرسد با وجودی که بسیار نادر است، مشکل است. • اسپلنومگالی بسیار زیاد بازوفیلی و کروموزم فیلادلفیا، فاز بلاستیک CML را از انواع لوسمی حاد مشخص میکند.



از دیاد تعداد لکوسیتها و یسکوزیته خون بالا می‌رود .  
 میلوبلاستها بیشتر در ایجاد یسکوزیته دخالت دارند .  
 بنابراین بیمار بخصوص در معرض خطر  
 (Transformation) میلوبلاستیک است . اگر  
 هیپرلکوسیتوز سمپتوماتیک شدید باشد ( بالاتر از  
 $200,000 / mm^3$  ) یا تعداد بلاست بیش از ۵۰۰۰۰ باشد،  
 بیمار باید با داروهای سیتوتوکسیک مانند  
 Hydroxyurea ۷۵-۵۰ mg/kg با انفوزیون داخل  
 وریدی و Leukapheresis و یا تعویض  
 خون درمان شود و ترانسفوزیون گلبول قرمز نباید انجام شود  
 ۳- پریاپیسم که از انسداد مکانیکی به وسیله سلولهای  
 لوکمیک (Leukemic cells) و یا انعقاد داخل جسم  
 کاورنوئال به ترومبوسیتو یا فشار مکانیکی به وسیله طحال  
 یا وریدی های شکمی و اعصاب ایجاد می‌شود . درمان شامل  
 تجویز مسکن ، هیدراتاسیون کمپرس گرم ، رادیوتراپی  
 به پنیس با طحال و دوز بالای (Hydroxyurea) است .

۴- لوسمی منژئال : در فاز مزمن اغلب ناشناخته است و در  
 فاز بلاستیک بطور نادر دیده می‌شود . فلج اعصاب جمجمه  
 و ادم پایی دیده می‌شود . تشخیص با یافتن پلئوسیتوز با  
 سلولهای بلاست در CSF است . متوترکسات داخل  
 نخاعی (Intrathecal) در درمان موثر است . اما  
 بیشتر بیماران از عوارض هماتولوژیک  
 (Transformation) بلاستیک فوت میکنند و  
 نقش پروفیلاکسی CNS ناشناخته است .

درمان فاز مزمن :  
 گاهی کموتراپی یک دارویی است و عوامل مورد استفاده  
 معمولا " بوسولفان و هیدروکسی اوره هستند . در بیشتر  
 موارد حتی بعد از اینکه خون طبیعی شده و ارگانومگالی

پیش‌آگهی - معمولا " طول عمر متوسط از زمان تشخیص ۳ تا  
 ۴ سال است و در کمتر از ۳۰ % موارد ۵ سال زنده می‌مانند .  
 با اینکه معمولا " در طی ماههای متمادی مرکز رخ میدهد ،  
 مشخصه اصلی طول عمر (Survival) مدت فاز مزمن  
 است .

در بالغین سه گروه با پروگنوز ضعیف ، متوسط و خوب وجود  
 دارد که طول عمر آنها به طور متوسط ۲ ، ۴ ، ۵ سال است  
 در کودکان ارزش این پارامترها از نظر پیش‌آگهی مشخص  
 نیست و در یک بررسی ، تعداد لکوسیتها و بلاستها رابطه  
 مستقیم با طول عمر داشت (۶) . به طور کلی در بالغین  
 طحال بیش از ۱۵ سانتیمتر زیر لبه دنده ، هیپاتومگالی بیش از  
 ۶ سانتیمتر ، ترومبوسیتوپنی کمتر از ۱۵۰۰۰ ،  
 ترومبوز سیتوز بیش از ۵۰۰۰۰ و لکوسیتوز  
 شدید بالاتر از ۱۰۰۰۰ و می‌زان سلولهای  
 بلاست بیش از ۱ % یا گرانولوسیتهای (Immature)  
 بیش از ۲۰ % در رابطه با پروگنوز ضعیف است .

درمان - هدف درمان در فاز مزمن کاهش لکوسیتوز و  
 ارگانومگالی است ورمیسیون واقعی نادر است . در فاز دوم  
 و سوم هدف تبدیل به فاز مزمن است .

درمان عوارض بیماری :  
 ۱- عوارض متابولیک (هیپراوریسمی - هیپرکالمی و  
 هیپرفسفاتی ) که باید با هیدراتاسیون و تجویز آلیورینول  
 درمان شود .

۲- هیپرلکوسیتوز در مغز، ریه، رتین، پنیس مشکل  
 بوجود می‌آورد چون لکوسیتها از اریتروسیتها  
 کمتر قابلیت تغییر شکل دارند با



از بین رفته است، مغز استخوان هیپریپلازی گرانوسیت را نشان میدهد و کروموزم فیلا دلفیا نیز دیده می شود. در کموتراپی چند دارویی در حدود ۵۰٪ موارد بیماران در مغز استخوانشان بهبود حاصل شده است، ولی با این وجود اثر آن کوتاه مدت است و به طور قابل ملاحظه روی مدت فاز مزمن یا طول عمر اثر نمی گذارد. •

اشعه به طحال - قبل از معرفی بوسولفان درمان اصلی بود که سبب کوچکی طحال و کاهش تعداد لکوسیتها به علت نابودی این سلولها در طحال و مغز استخوان می شد که این اثر روی مغز استخوان به آزاد شدن يك مهار کننده به داخل پلاسما نسبت داده می شود. • این اثر فقط برای مدت ۴ تا ۶ ماه است و در حال حاضر برای تسکین موقتی علائم ناشی از اسپلنومگالی در بیماران مقاوم به درمان سیستمیک به کار می رود اما معمولاً "موثر نیست و ممکن است بیه (Suppression) شدید رده میلوئید منجر شود. •

اسپلنکتومی - در بیماران با هیپراسپلنیزم یا اسپلنومگالی دردناک و در کاهش حجم سلولهای لوکمیک قبل از پیوند مغز استخوان نیز به کار می رود. •

درمان فاز بلاستیک - بیماران در این فاز معمولاً ۳ ماه طول عمر دارند حتی اگر با پروتکل خاص خود درمان شوند. •

در فاز بلاستیک ۲ بیماران به دنبال درمان با وین کریستین، پرونیازولون به فاز مزمن می رسند در (Transformation) میلوئید رژیم یکروز در میان Plicamycin (Mithramycin) و هیدروکسی اوره روزانه استفاده میشود که بعضیها با این روش به فاز مزمن بر میگردند. •

روشهای جدید:

پیوند مغز استخوان که متأسفانه بیشتر موارد تجربه شده در بالغین است. •

Autologous transplantation هدف این مورد این است که حالت مزمن را حفظ نماییم. • در این جا مقدار زیادی خون محیطی و Stem Cells را در مغز استخوان در طول فاز مزمن گرفته و نگهداری میکنند. • وقتی بیماری به فاز بلاستیک می رسد ابتدا دوزهای کموتراپی و رادیوتراپی برقرار شده و سپس به او سلولهای فاز مزمن انفوژیون می شود. • کمتر از ۳۰٪ بیماران که به این روش درمان می شوند به مدت یکسال زنده می مانند. •

Syngeneic or Allogeneic transplantation

بر خلاف مورد قبل این روش امکان درمان کاملتر را فراهم میکند. • بهترین نتایج در این بیماران در مواقعی بدست می آید که در اولین فاز مزمن باشند (۴۹ تا ۷۰٪ طول عمر دراز مدت دارند). • وقتی در فاز دوم مزمن باشند و پیوند انجام می شود، شانس کمتر می شود (۳۸ تا ۵۸٪) و در فاز Accelerated (۱۵ تا ۳۵٪) و در فاز بلاستیک (۱۰ تا ۲۰٪) است. •

۱- بیماران از عوارض پیوند مغز استخوان (GVHD) و پنومونی انترسیسیل) در عرض چند ماه فوت می نمایند. •

۱- بیماران نیز که طول عمر بیشتری دارند علائم GVHD مزمن را پیدا میکنند. •

بیشتر محققین این عمل را برای بیماران در فاز مزمن در صورتی که HLA matched Sibling باشد ترجیح



### نتیجه :

به طور کلی لوسمی میلوئید مزمن در کودکان بسیار نادر است . تشخیص بیماران نسبتاً " راحت بوده ولی درمان قطعی ارائه نشده است . در فاز مزمن بیماری پیش آگهی بهتر است . و هدف درمان برقراری این حالت می باشد و روشهای درمانی مانند کموتراپی و پیوند مغز استخوان در این حالت موثر خواهد بود . به طور کلی پیش آگهی بیماران ضعیف است .

می دهند . آنهایی که در عرض یکسال پس از فاز مزمن این پیوند را انجام می دهند نتایج بهتری از دیگران دارند . هم چنین پیوند مغز استخوان در مواردی که کروموزم فیلادلفیا مثبت است ، اگر این کروموزم ناپدید شود ( بعد از پیوند ) موثرتر است و بیماران طول عمر دراز مدت می یابند در بیشتر مراکز طول عمر به میزان ۶۰ % و تا ۷۵ % ، اگر در فاز مزمن بیماری باشند افزایش می یابد (۷) .

### انتزفرون ( IFN ) : فرآورده های IFN اثراثرات

آنتی پرولیفراتیو بر علیه سلولهای مولده میلوئید

در CML و افراد نرمال دارند . تجربیات بالینی نشان

می دهند که هم گاما و هم آلفا انتزفرون در فاز مزمن

CML ایجاد ریمسیون هماتولوژیک کرده اند . با پیگیری

۳ ساله فقط ۱۰ نفر از ۵۱ بیمار که با آلفا انتزفرون درمان

شده اند تحت (Transformation) لنفوئید رفته اند (۶)

(مطالعات وسیعتری در این مورد در آینده لازم است .

رتینوئیک اسید و سیتوزین آزا بینواید با دوز کم به طور

in Vitro ایجاد (Differentiation) سلولهای

لوکمیک تموده اند و در حال حاضر در حال بررسی هستند که آیا

می توانند جلوی توسعه کریز بلاستیک را بگیرند یا آن را به

تاخیر بیندازند .

انواع دیگر از لوسمی مزمن با عناوین زیر وجود دارند که بسیار

نادر هستند :

Familial chronic myelocytic leukemia

Chronic myelomonocytic leukemia

Chronic monocytic leukemia

Chronic lymphocytic leukemia



## SUMMARY

### Chronic Myeloid Leukemia In Children And a Case - Report

Dr. Roya Ejtemai , Assistant.

professor , Gilan University of medical Sciences , Rasht .

The case is a ten-years - old boy. During examinations for massive splenomegaly , his disease has been diagnosed chronic Myelogenous leukemia (CML) , and also philadelphia chromo- some was revealed during chromosomal analysis.

The patient was treated with chemotherapy . laboratory and clinical signs showed improving conditions within 2 or 3 months , but due to recurrence of symptoms, a bone-marrow transplant- ation has been intended for him.

Chronic myeloid leukemia constitutes less than 5% in children . It includes two major types which are :

1/ Adult type

2/ Juvenile type

Its conventional or adult type is considered a panmyelopathy which involves all of the hemic (and at least some kinds of lymphocytes) lineages .

This disease is characterized by following cases :

- 1.Expansion of the total body granulocyte pool ;
- 2.Myeloid hyperplasia in the bone marrow;
- 3.Extramedullary hematopoiesis ;
- 4.Special cytogenic marker or philadelphia (PH<sup>+</sup>) chromosome .

Maximum incidence in children is at the age of 10 - 20 . this disease has 3 phases.

Median survival in C.M.L from diagnosis is usually 3 to 4 years.

The goal of treatment in chronic phase is amelioration of leukocytosis and organomegaly . True remission is rare. The goal in the second and thire phase is reversion to chronic phase . Drugs used are usually Busulfan and Hudroxyurea . Treatments such as splenic irradiation or splenectomy provide mostly a temporary relief , and are applied to prepare the patients for bone marrow transplantation .



In general , when patients are in the first chronic phase , a bone marrow transplantation often leads to success . The more progressive the phases, the less the chance will be . However , the extent of experience in children has been little . Therefore, there is a need for more investigation and reseach.

## REFERENCES

- 1/ Arnoldj. Altman , MD: chronic leukemias of childhood. pediater clin North AM vol, 35, No,4, page 765 - 782 , 1988.
- 2/ Michael E. Trigg, MD : Bone marrow Transplantation for treatment of leukemia in children . pediater clin North AM vol , 35, No4 , page 940 - 941 , 1988 .
- 3/ Beard MEJ, Durrant J, catovsky D, et al: Blast crisis of chronic myeloid leudemia ( CML ). I . presentation simulating lymphoid leukemia (ALL). BRJ haematol vol. 34: page 167 , 1967 .
- 4/ Koeffler HP , Golde DW : chronic myelogenous leukemia - new concepts N ENGL J med vol, 304: page 1201 , 1269 , 1981 .
- 5/ BEHRMAN and VAUGHAN . CML . NELSON texrbook of pediatrics , philadelphia , WB saunders , 1987 , 1088 - 1089 .
- 6/ Altman AJ : chronic leukemias of childhood . principles and practice of pediatric oncology . philadelphia . JB lippincott , 1988.
- 7/ Altman AJ , schwarts AD ; Malignant Diseases of infancy , childhood and Adolescence. philadelphia , WB saunders , 1983 .