

گزارش یک مورد ترومبوز حاد شریانی عروق بزرگ در لوسمی حاد پرومیلوسیتیک

دکتر ایرج اسودی کرمانی: دانشیار و فوق تخصص خون و مدیکال انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
E-mail: irajkermani@hotmail.com

دکتر محمد فروزان فر: متخصص داخلی، فلو شپ خون و مدیکال انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۳/۹/۲۱ پذیرش: ۸۳/۱۱/۲۸

چکیده

اختلالات انعقادی در مبتلایان به لوسمی پرومیلوسیتیک حاد شایع بوده و خونریزی پدیده غالب در جریان این اختلالات است. ترومبوز و ترومبوآمبولی شرائین کرونری و شریان‌های اندامها حین تشخیص کمتر گزارش شده است. در این گزارش بیمار ۴۹ ساله‌ای معرفی می‌گردد که مبتلا به تظاهر بیماری به صورت ایسکمی حاد میوکارد و علائم بالینی ترومبوآمبولی اندام‌های تحتانی و هم‌زمان درمان فیبرینولیتیک بوده است.

کلید واژه‌ها: لوسمی پرومیلوسیتیک حاد، خونریزی، ترومبوآمبولی

مقدمه

تشخیص داده شد و درمان با آتر^۴ و ضد انعقادها و درمان‌های مکمل تأثیری در روند بیماری و کنترل حوادث انعقادی نداشتند.

معرفی بیمار

بیمار آقای بود ۴۹ ساله، کارمند و سیگاری (با مصرف ۳۰ نخ در روز بمدت نزدیک ۳۰ سال)، با سابقه فشار خون بالا (تحت درمان دارویی با آتنولول و تریامترن H) که به‌دنبال درد حاد تیپیک قفسه صدری با تشخیص ایسکمی حاد میوکارد در بخش مراقبت‌های ویژه بستری و تحت درمان با استرپتوکیناز وریدی قرار گرفت. به دنبال دریافت استرپتوکیناز، بیمار ابراز سوزش و گرگز در نوک انگشتان پای راست و متعاقباً در پای چپ نمود. نبض‌های شریانی در اندام تحتانی کاهش یافته و ضایعات اکیموتیک منتشر در آن مشاهده گردید. سونوگرافی داپلر کاروتید آئورت سینه‌ای و شکمی حاکی از آترواسکلروز شرائین ایلیاک خارجی با شدت تنگی ۶۰ - ۵۰٪ در سمت چپ و ۴۰٪ در سمت راست بود.

به دنبال دریافت استرپتوکیناز، علاوه بر داروهای آنتی‌ایسکمیک بیمار تحت درمان با انفوزیون مداوم هپارین قرار داده شد. نتایج بررسی آزمایش خون کامل که در حین پذیرش بیمار تهیه شده بود به قرار زیر می‌باشد:

WBC = 5100/ μ l
RBC = 2,900,000/ μ l
HB = 10.7g/dl
Hct = 28.5%
Platelet 17,000/ μ l

لوسمی پرومیلوسیتیک حاد^۱ یکی از زیر گروه‌های لوسمی میلوئیدی حاد است که از نظر بیولوژیکی، سیر بالینی، عوارض و درمان با دیگر انواع لوسمی حاد میلوئیدی متفاوت می‌باشد. حدود ۱۳-۸ درصد از AML بالغین را APL به خود اختصاص می‌دهد (۱). شیوع نسبتاً زیاد ابتلای بیماران ما به این نوع لوسمی (۲۳/۶٪) اهمیت خاصی را در تحلیل حوادث ناشی از آن ایجاد کرده است (۲). اختلالات انعقادی منجر به خونریزی که در اغلب موارد بیش از ترومبوسیتوپنی قابل انتظار (حدود ۹۰٪) است (۳) نشانگر شروع فعالیت سیستم انعقادی توسط آزاد شدن مواد پروکوآگولان از گرانول‌های پرومیلوسیت‌ها بوده و عمدتاً ناشی از سندرم انعقاد داخل عروقی منتشر^۲ می‌باشد. ابتلا به این لوسمی علی‌رغم درمان حمایتی شدید بیماران در حین القاء بهبودی با مرگ و میر بالائی توأم است به طوری‌که این میزان در افراد مسن به ۵۰٪ می‌رسد (۱). سندرم هموراژیک حاد با شروع درمان سیتوتوکسیک تشدید پیدا می‌کند (۴).

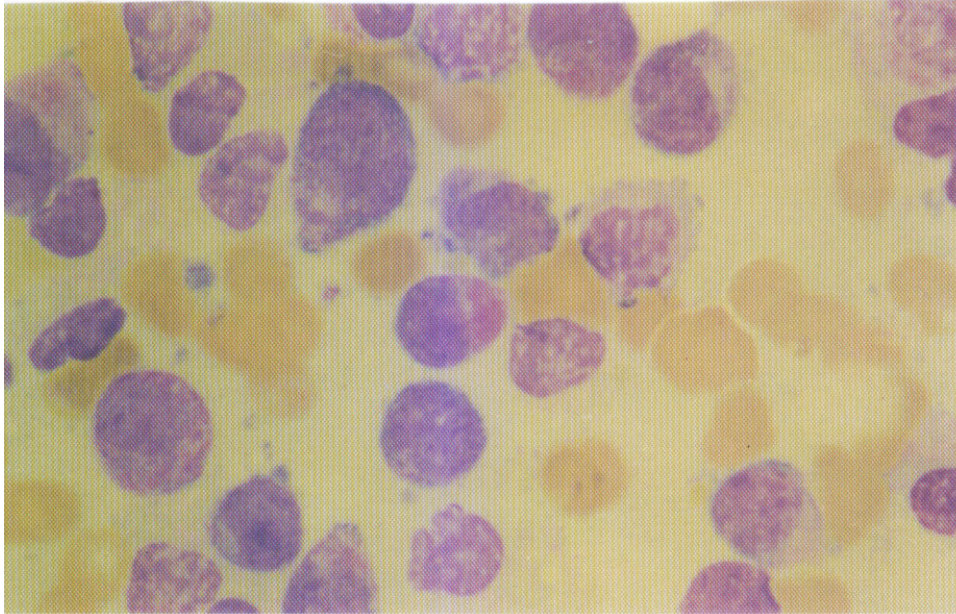
مطالعات مربوط به بعد از فوت این بیماران نشان داده است که بخش قابل توجهی از بیماران APL مبتلا به ترومبوز میکروواسکولار مغزی بوده (۳) و این عارضه به‌خصوص در نوع میکروگرانولار APL و به‌ویژه زمانی که شمارش گلبول‌های سفید بیش از ۱۵۰ هزار در میکرو لیتر است تشدید می‌یابد (۵). ترومبوز حاد شریانی عروق بزرگ یکی از تظاهرات نادر APL است و در بررسی‌های انجام شده از سال ۱۹۹۱ تا کنون تنها در ۹ مورد گزارش شده است (۳).

مورد مربوط به این گزارش از این جهت قابل توجه است که بیماری به دنبال ترومبوآمبولی منتشر و انفارکتوس حاد میوکارد

1. Acute Promyelocytic Leukemia
2. Acute Myeloid Leukemia, AML
3. Diffuse Intravascular Coagulation, DIC
4. All Trans Retinoic Acid
5. Hypergranular APL

(تصویر ۱) بیمار به بخش هماتولوژی منتقل شد. نتایج آزمایشات درخواست شده قبل از شروع درمان‌های اختصاصی به شرح زیر می‌باشند.

از بیمار مشاوره هماتولوژی درخواست شده و با کنترل تست‌های انعقادی قابل انجام ($PPT=40''$, $INR=1.1$, $PT=14''$) و سطح فیبرینوژن در حد طبیعی لام خون محیطی تهیه شده و آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان انجام گرفت. با تشخیص لوسمی حاد پرومیلوسیتیک با گرانولهای فراوان^۵



تصویر ۱. الف. نمای سیتولوژیک مغز استخوان



ب. نمای سیتولوژیک خون محیطی

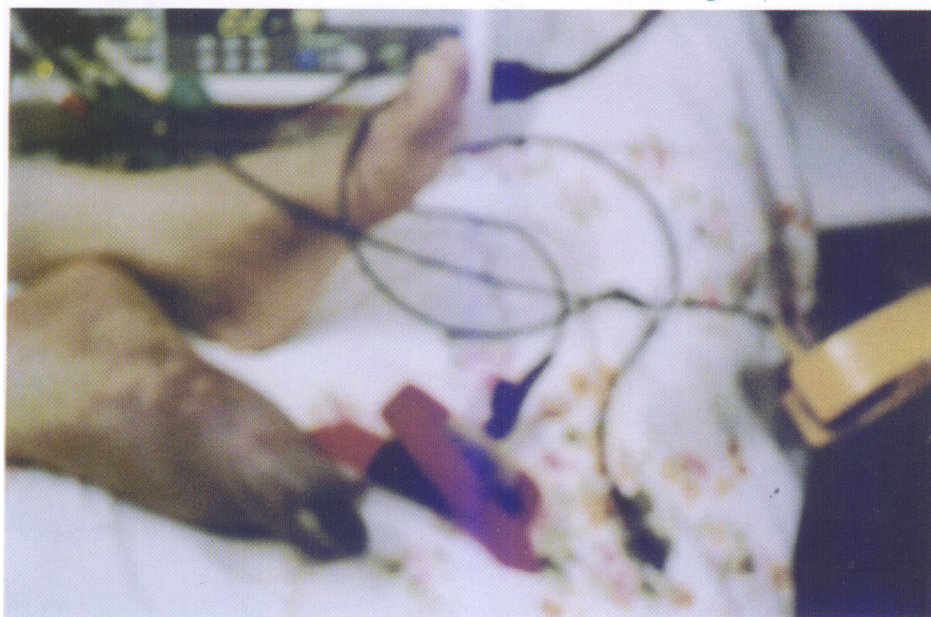
ATRA به صورت روزانه و متعاقباً یک دوز سروبییدین و سیتوزار در روز پنجم، با توجه به روند فزاینده شمارش لکوسیتی، در زمان‌های متفاوت و با روند علائم اختلالات عروقی اندام تحتانی و سردی پیش رونده در پای راست، تغییر رنگ کادوری، بروز ضایعات تاوی و گانگرن (تصویر ۲)، هپارین شکسته نشده^۱ و سپس هپارین با وزن مولکولی بالا^۲ و پلاسمای تازه منجمد شده به صورت انفوزیون وریدی اعمال گردیدند. متأسفانه بیمار با اختلال هوشیاری و کوما همراه با خونریزی وسیع مغزی در ناحیه گیجگاهی-پس سری فوت نمود.

تست‌های کبدی (نرمال)، Ig G آنتی کاردیولیپین (منفی) و IgM آنتی کاردیولیپین (بینایی).
فلوسیتومتری خون محیطی:

CD45=99%
CD33=99%
CD13=99%
CD20=36%
CD11b=85%

HLADR و مارکرهای B و T منفی و CD71, CD41, GlycophorinA (تست نشده) گزارش شدند.

در سونوگرافی داپلر رنگی مجدد از عروق پای راست، انسداد کامل شریان در ناحیه فمورال مشترک همراه با میکروآمبولی در عروق دیستال نشان داده شد. علیرغم شروع درمان با ۸۰ میلی گرم



تصویر ۲. الف. ضایعات گانگرنی



ب. ضایعات تاوی

1. Unfractionated heparin (UF)
2. Low Molecular weight heparin (LMWH)
3. Freshly frozen plasma (FFP)

بحث

اختلال انعقادی در جریان APL شایع بوده و اصولاً درمان‌هایی که موجب تحریک بلوغ پرومیلوسیت‌ها می‌شوند به جهت کاهش این عوارض و پیگیری مطمئن‌تر حصول القاء بهبودی این بیماران توصیه می‌گردد.

خونریزی پدیده غالب در جریان اختلال انعقادی بوده (بیش از ۹۰٪) و تظاهر بالینی بیماری با علائم انسداد شریانی کوچک (قلب) و بزرگ (شراین اندامها) کمتر گزارش شده است (۳). تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به لوسمی پرومیلوسیتیک حاد با انعقاد داخل عروقی منتشر سازگار است و این امر مربوط به ماهیت پروکوآگولان‌های درون سلول‌های لوسمیک است که می‌تواند آبشار انعقادی را به طور مستقیم فعال نماید (۴). مطالعات بعد از مرگ در تعداد قابل توجهی از مبتلایان ترومبوز داخل عروق میکروواسکولار مغزی نشان داده است (۵). ترومبوز میکروواسکولار در نوع میکروگرانولار APL و هنگامی که شمارش گلبول‌های سفید بیش از ۱۵۰ هزار در میکرولیتر است دیده می‌شود (۵). ترومبوز حاد شریانی عروق بزرگ یک تظاهر نادر در APL است که از سال ۱۹۹۱ تنها ۹ مورد گزارش شده است (۴).

در گزارشات ارایه شده شمارش بالای بلاست در خون محیطی و مغز استخوان از فاکتورهای مستعد کننده عنوان شده است (۶) ولی این نوع اختلال (ترومبوز ماکروواسکولار) محدود به بیماران با شمارش بالای لکوسیت نمی‌باشد (۴). افزایش سطح پلاسمائی کمپلکسی ترومبین - آنتی ترومبین جزء پرترومبین ۱+۲ و فیبرینوپیپتید A از تئوری شروع پدیده اختلالات انعقادی توسط پروکوآگولانهای گرانولهای پرومیلوسیتی حمایت می‌کنند. افزایش فرآورده‌های تخریبی ناشی از فیبرین، فیبرینوژن، دی‌دایمر و فعالیت پلاسمینوژن نشاندهنده فرایند فیبرینولیز بوده و همچنین کاهش سطح پلاسمینوژن و افزایش Annexin-II روی سلول‌های لوسمیک و پاسخ‌دهی به ترانس‌آمین (در برخی گزارشات) از اهمیت نقش فیبرینولیز حمایت می‌کند (۷).

سلول‌های لوسمیک دو نوع ماده پیش‌انعقادی وابسته به تومور را عرضه می‌کنند که شامل فاکتور بافتی و Cancer Procoagulant

است. فاکتور بافتی با ایجاد کمپلکس با F VII باعث فعال شدن فاکتورهای IX و X می‌شود ولی کانسر پروکوآگولان به‌طور مستقیم و بدون دخالت FVII باعث فعال شدن FX می‌گردد. AnnexinII، که به‌ویژه روی سلول‌های لوسمیک که حاوی جابجایی کروموزوم ۱۷ در ۱۵ هستند عرضه می‌شود، گیرنده‌ای برای پلاسمینوژن و TPA بوده و برای تولید پلاسمین کوفاکتور است.

تحقیقات نشان داده‌اند که تولید پلاسمین به‌وسیله سلول‌های APL افزایش یافته و باعث افزایش فیبرینولیز و عوارض خونریزی دهنده در APL می‌شود. TNFA و IL1S ازاد شده از اندوتلیوم عروق نیز در جریان این واکنش وارد شده و باعث عرضه فاکتور بافتی روی سلول‌های اندوتلیال می‌شوند (۴). در این گزارش نادر، بیمار متعاقب انفارکتوس حاد میوکارد شاهد اختلال جریان عروق بزرگ بود. توجه به چند مورد آموزشی برای پزشکان حاضر اهمیت ویژه است. ابتدا توجه به گرفتن تاریخچه دقیق از بیمار که با توجه به وارد شدن بیشتر تکنولوژی مدرن در پزشکی، در موارد چشم‌گیری کم‌رنگتر شده است.

نکته جالب توجه بیان این مسئله از طرف بیمار بود که در جریان انجام حجامت که توسط همکار پزشک انجام می‌شد (یک ماه قبل از بستری شدن) به مریض گفته شده بود که انعقادپذیری خونس خیلی خوب است و خون تخلیه شده سریعاً لخته گردیده و اینکه بعضاً مریض متوجه خونمردگی‌هایی در تنه نیز می‌شده است.

انجام آزمایش خون کامل و تست‌های انعقادی به‌طور اورژانس و توجه به نتایج آنها به همراه معاینه بالینی کامل برای بیماری که با درد قفسه صدری و با علائم نارسائی کرونر مراجعه نموده است نیز ضروری بوده و بایستی حداقلامکان قبل از درمان با داروهای فیبرینولیتیک انجام بگیرند. کماینکه توجه به اکیموزهای منتشر در اندام تحتانی و تنه می‌توانست به ظن وجود اختلال انعقادی پیش از درمان کمک کند و نهایتاً اختلالات ترومبوآمبولیک در شراین کوچک و بزرگ می‌توانند در APL دیده شده و جزو تظاهرات بالینی بیماری باشند.

References

1. Soignet SL, Maslak PG. Acute Promyelocytic leukemia. In: Gree R P, Foerster J, Lunkens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds: Wintrobe's clinical Hematology, 11th ed. Philadelphia: lippincott Williams & wilkins, 2003; 2191- 2203.
2. Asvadi K. I. Immunophenotyping of acute leukemia in northwest Iran, Iranian Journal of Medical Sciences 2002; 27(3): 136-138
3. Arrisati G, LO CF Mandelli F: Acute Promyelocytic leukemia: clinical and morphologic features and Prognostic factors. Seminars in Hematology 2001; 38: 4- 12
4. Kalk E, Goede A, Rose P: Acute arterial thrombosis in acute Promelocytic leukemia. Clin Lab Haematol 2003; 25 (4): 267-70.
5. Digiovanni Rj. jr, Crilley P, Kerstein MD Peripheral arterial occlusion in acute

- promyelocytic leukemia. Cardiovascular surgery 1999; 7: 258 – 60.
6. Saitoh E, Sugita K, Korosawa H. Cerebral infarction in acute Promyelocytic leukemia at initial presentation. Acta Paediatrica Japonica 1995; 37: 710 – 12.
7. Lichtman MA, Liesveld JL. Acute myelogenous leukemia. In: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, ed. Williams Hematology. 6th ed. New York: McGraw – Hill, 2001; 1054-55.