

گزارش یک مورد لوسمی حاد لنفوئیدی با تظاهرات افزایش شدید ائوزینوفیل ها

دکتر مریم حیدری، دکتر علی حاجی غلامی*

گروه بیماری های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۱/۹/۱۳ اصلاح نهایی: ۹۱/۱۱/۵ تاریخ پذیرش: ۹۲/۲/۳۱

چکیده:

زمینه و هدف: لوسمی حاد لنفوئیدی (ALL) یک سرطان بدخیم است و همراهی آن با افزایش ائوزینوفیل ها بسیار نادر رخ می دهد. در این مطالعه یک مورد لوسمی حاد لنفوئیدی با تظاهرات افزایش شدید ائوزینوفیل ها گزارش می گردد.

گزارش مورد: در این گزارش یک پسر ۱۸ ساله مبتلا به ALL همراه با افزایش شدید ائوزینوفیل ها، خستگی، تب خفیف، تپش قلب، ضعف دوره ای و اریترودرمی منتشر معرفی و در معاینات اولیه تنها طحال بزرگ مشاهده شد. در شمارش سلول های خون محیطی، تعداد گلبول های سفید ۵۰۰۰۰ گزارش شد که ۶۰٪ آن را ائوزینوفیل ها تشکیل می دادند. میزان هموگلوبین و پلاکت طبیعی بود. در آزمایش مغز استخوان، افزایش سلولاریتی به همراه افزایش تعداد ائوزینوفیل ها و لنفوبلاست ها نشان داده شد. آزمایش فلوسیتومتری بر روی سلول های خون محیطی و مغز استخوان حاکی از تشخیص لوسمی پیش ساز لنفوئید B بود. بیمار تحت درمان با رژیم دارویی CVAD با دوز بالا قرار گرفت که پاسخ نداد و بنابراین تحت درمان با رژیم دارویی FLANG قرار گرفت که منجر به بهبودی بیماری وی گردید. در نهایت بیمار برای پیوند آلوژن مغز استخوان ارجاع شد. نتیجه گیری: با توجه به گزارش حاضر توصیه می شود در بیماران با افزایش شدید ائوزینوفیل ها به بیماری ALL نیز توجه شود و اقدامات لازم و به موقع در تشخیص بیماری به عمل آید.

واژه های کلیدی: ائوزینوفیل، سرطان خون، لوسمی حاد لنفوئیدی.

مقدمه:

تشخیص انواع مختلف ALL و افتراق آن از لوسمی حاد میلوئیدی (Acute myeloid leukemia= AML) و همچنین پیشرفت در درمان اختصاصی آنها شده است (۱). در مطالعه های متعدد بر روی کاربوتیپ بیماران ALL انواع درگیری های کروموزومی و در بعضی موارد کاربوتیپ نرمال نشان داده شده است (۲،۳). در فلوسیتومتری (مغز استخوان و خون محیطی) این گروه از بیماران افزایش رده CD19، CD10، CD20 و CD45 دیده می شود (۴). در لام خون محیطی این گروه از بیماران بلاست ها افزایش یافته، اما سایر رده ها می توانند طبیعی بوده و یا کاهش یابند و بلاست ها با یک یا دو هستک و کروماتین متراکم و سیتوپلاسم اندک دیده شوند. همچنین در آسپیراسیون و بیوپسی

یک سرطان بدخیم و در حال افزایش لوسمی حاد لنفوئیدی (Acute lymphocytic leukemia= ALL) است که در تقسیم بندی WHO با افزایش ۲۰ درصد در لنفوبلاست های مغز استخوان و خون محیطی تعریف می شود. اگرچه اکثراً افزایش سلول ها و بلاست ها در مغز استخوان اتفاق می افتد، ولی این افزایش گاهی در خون محیطی نیز دیده می شود. ۸۰ درصد موارد ALL در کودکان و ۲۰ درصد موارد آن در بالغین اتفاق می افتد و شایع ترین سرطان در کودکان است. این بیماری در جنس مذکر بیشتر از مؤنث است. تشخیص ALL با آزمایش های ایمونوفوتیپ، سیتوزنیک و مورفولوژیک سلول های خون محیطی و مغز استخوان و همچنین تظاهرات بالینی است که این روش ها باعث

*نویسنده مسئول: شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، گروه بیماری های داخلی، تلفن: ۰۹۱۳۳۰۰۷۱۰۴، E-mail: ali_hajgholami@yahoo.com

مغز استخوان افزایش سلولی به لنفوبلاست ها دیده می شود (۵).

یک گروه بسیار نادر ALL توأم با افزایش شدید ائوزینوفیل ها است. افزایش ائوزینوفیل ها به مواردی اطلاق می شود که در هر میکرولیتر خون محیطی بیش از ۵۰۰ عدد ائوزینوفیل وجود داشته باشد و در صورتی که این افزایش بالغ بر ۱۵۰۰ عدد ائوزینوفیل در هر میکرولیتر خون محیطی باشد به آن افزایش شدید ائوزینوفیل ها گویند (۴). اهمیت افزایش ائوزینوفیل ها در گرانول های حاوی توکسین آنهاست، زیرا آزاد شدن این توکسین ها در دراز مدت باعث اثرات و عوارض برگشت ناپذیر و محدود کننده فعالیت فیزیولوژیک سایر ارگان ها مانند اعصاب، عضلات، قلب، گوارش، تنفس غدد و غیره می شود (۳،۶،۷). علاوه بر این، در صورت آزاد شدن ناگهانی این توکسین ها مختل شدن فعالیت سایر سیستم ها می تواند بسیار کشنده باشد (۸). افزایش ائوزینوفیل ها می تواند علت های زیادی مانند: عوارض دارویی، حساسیت ها، عفونت ها، بیماری های اتوایمیون، مادرزادی، ژنتیکش، سرطان های خونی و غیرخونی داشته باشد (۵). این مقاله به معرفی یک مورد نادر از ALL با افزایش رده ائوزینوفیل ها پرداخته است.

گزارش مورد:

بیمار آقای ۱۸ ساله ای است که با شکایت خستگی، افزایش تعریق و احساس تپش قلب گاهگاهی با فعالیت نسبت به قبل و دل درد خفیف و مبهم در ناحیه فوقانی چپ شکم با شروع از ۳ تا ۴ ماه اخیر به صورت سرپایی به درمانگاه داخلی مراجعه می کند. در شرح حال بیمار به جزء موارد ذکر شده هیچ نکته مثبت دیگری وجود نداشت. همچنین در سوابق بیمار هیچ نکته ای مبنی بر بیماری های عفونی، بیماری طی زمینه ای و جراحی وجود نداشت. سابقه بیماری های فامیلی نیز منفی بود. در معاینات هم نکات مثبت شامل مخاط کمی رنگ پریده، اریترودرمی منتشر و در لمس

عمقی شکم تندرns بسیار خفیف در ناحیه فوقانی چپ وجود داشت. در معاینه شکمطحال به دست می خورد و سایر معاینات نیز طبیعی بود. جهت بررسی بیشتر برای بیمار آزمایش شمارش کامل سلول های خون محیطی و سونوی شکم درخواست شد که افزایش سلول های سفید در حد ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر با افتراق سلولی به صورت ۲۰ درصد چند هسته ای (PMN) و لنفوسیت ها ۷ درصد و ائوزینوفیل ها ۶۰ درصد گزارش گردید. پلاکت ها و گلبول های قرمز تعداد طبیعی داشتند. نتیجه سونوگرافی حاکی از سایزطحال در حد ۱۵/۵ سانتیمتر بود و سایر ارگان ها را طبیعی گزارش نمود. جهت بررسی علت افزایش ائوزینوفیل ها مجدداً شرح حال دقیق تر و معاینه کامل تر صورت گرفت که نکته ای اضافی نداشت. بر این اساس، آزمایش های تکمیلی جهت علت افزایش سلول های سفید و افزایش تعداد ائوزینوفیل ها از قبیل آزمایش های ادرار و مدفوع، تست های روماتولوژی و ایمنولوژی، الکتروفورسیس سرم، الکتروفورسیس ایمنوگلوبولین ها، تست های عملکرد کبد، کلیه و تیروئید، تست تب مالت، تست های انگلی، ویرال مارکر، CTS قفسه سینه و شکم و لگن درخواست گردید و نتیجه این آزمایش ها هیچ نکته ای غیر طبیعی نداشت. در لام خون محیطی افزایش لوکوسیت ها، افزایش ائوزینوفیل ها در حد ۷۰ درصد و لنفوبلاست در حد ۲ تا ۳ درصد داشت. سایر رده ها طبیعی گزارش شد. اشکال سلولی در این بررسی طبیعی بودند. بنابراین، نمونه آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان بررسی شد که افزایش سلولاریتی بالای ۸۵ درصد با بیش از ۳۰ درصد لنفوبلاست ها و افزایش رده ائوزینوفیل های بالغ گزارش گردید. آزمایش های تکمیلی شامل فلوسیتومتری خون محیطی و مغز استخوان درخواست شد که داده ها به ترتیب شامل CD10 (۱۲) و CD۱۹ (۱۶ و ۸۰٪)، CD20 (۹ و ۳۵٪)، CD34 (۷ و ۴۷٪)، CD45 (۸۸ و ۸۷٪)، CD7 (۰ و ۶۶٪)، HLA-DR (۲۰ و ۷۳٪) و TdT (۰/۵ و ۰٪) بود. آزمایش کاربوتیپ نیز هیچگونه اختلال کروموزومی و

سیتوژنتیکی مشاهده نگردید و جهت رد بیماری CML، ژن BCR-ABL نیز بررسی شد که نتیجه منفی بود. به این ترتیب برای بیمار تشخیص ALL با افزایش ائوزینوفیل‌ها گذاشته شد. بیمار تحت درمان High dose CVAD (رژیم اندوکسان-آدریامایسین-وینکریستین-دگزامتازون) قرار گرفت. بیمار به درمان اینداکشن مقاوم بود و بنابراین تحت درمان رژیم دارویی FLANG (سیتارابین با دوز بالا-فلودارابین-نوترون-GCSF) قرار گرفت و خوشبختانه به رمیسیون کامل رفت؛ به طوری که در لام خون محیطی کاهش قابل توجه سلول‌های سفید در حد ۸۰۰۰ و کاهش ائوزینوفیل‌ها در حد ۳ درصد و همچنین در آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان کاهش نسبت M/E و کاهش لنفوبلاست به میزان ۳ درصد داشت. لازم به ذکر است به علت مقاوم بودن به اولین اینداکشن شیمی-درمانی، برای جلوگیری از خطر عود باید بیمار کاندید درمان تکمیلی پیوند آلوژن مغز استخوان گردد. در طول دوره درمان دگرانوله شدن ائوزینوفیل‌ها بیمار به دقت تحت پایش و بررسی بود. خوشبختانه در بررسی‌های HLA خواهر بیمار با ایشان full match و به عنوان کاندید دهنده مناسب شناخته شد و بنابراین بیمار به مرکز پیوند مغز استخوان معرفی گردید.

بحث:

در این گزارش یک مورد بسیار نادر از ALL با افزایش شدید ائوزینوفیل‌ها معرفی شد که بیمار در آزمایش‌های اولیه خون محیطی و علائم بالینی هیچگونه نکته واضحی به نفع ALL و توکسین‌های موجود در گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها نداشت. مطالعات موردی در بیماران ALL توأم با افزایش شدید ائوزینوفیل‌ها انجام شده است، از جمله آن در سال

۲۰۰۶ گزارش گردید که دو بیمار ALL با افزایش ائوزینوفیل که ۲۰ و ۳۲ ساله بودند و تحت درمان شیمی-درمانی قرار گرفتند. متأسفانه این دو بیمار به علت مبتلا بودن به عوارض برگشت ناپذیر توکسین‌های ائوزینوفیل‌ها به صورت درگیری شدید عملکرد سیستم تنفسی و قلبی-عروقی حین درمان فوت کردند (۹). در گزارشی دیگر یک آقای ۲۲ ساله مبتلا به ALL با افزایش ائوزینوفیل در سال ۲۰۱۱ نشان داده شد که طحال کمی بزرگ و آنمی همراه با کاهش پلاکت‌ها نیز داشت ولی مبتلا به عوارض هایپرائوزینوفیلی نبود. این بیمار تحت درمان استاندارد ALL قرار گرفت و برای پیوند مغز استخوان نیز معرفی گردید (۱۰). همچنین در سال ۲۰۱۲ نیز آقای ۶۱ ساله مبتلا به ALL با افزایش ائوزینوفیل معرفی گردید. بیمار دچار عوارض توسمیتی گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها شامل درگیری‌های تنفسی و قلبی بود و حین درمان استاندارد ALL به علت این عوارض فوت کرد (۸).

در این بیماری نادر که میزان ائوزینوفیل‌ها به شدت افزایش می‌یابد، توکسین‌های موجود در گرانول‌های ائوزینوفیل منجر به عوارض محدود کننده و کشنده متعددی در سایر ارگان‌ها می‌گردد. از این رو در کنار سایر تشخیص‌های افزایش ائوزینوفیل‌ها بایستی به بیماری زمینه‌ای نادر ALL نیز توجه شود. با توجه به مطالب ذکر شده تشخیص سریع و درمان به موقع این نوع بیماران با هدف رمیسیون کامل و کاهش خطر عود حائز اهمیت بسیار زیادی است.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از همکاری بیمار مورد گزارش و کلیه کسانی که در نوشتن این گزارش ما را یاری رسانده‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی نمایم.

منابع:

1. Lai R, Hirsch-Ginsberg CF, Bueso-Ramos C. Pathologic diagnosis of acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000 Dec; 14(6): 1209-35.
2. Bhatti FA, Hussain I, Ali MZ. Adult B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy (-9) and a novel chromosomal translocation t (7; 12) (q22; p13) presenting with severe eosinophilia - case report and review of literature. *J Hematol Oncol.* 2009; 2: 26.
3. Robinson HM, Taylor KE, Jalali GR, Cheung KL, Harrison CJ, Moorman AV. t (14; 19) (q32; q13): a recurrent translocation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Biochem Pharmacol.* 2004 Jan; 39(1): 88-92.
4. Nunez CA, Zipf TF, Roberts WM, Medeiros LJ, Hayes K, Bueso -Ramos CE. Molecular monitoring of cerebrospinal fluid can predict clinical relapse in acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 May; 127(5): 601-5.
5. Huang MS, Hasserjian RP. Case 19-2004 — A 12-year-old boy with fatigue and eosinophilia. *N Engl J Med.* 2004 Jun; 350(25): 2604-12.
6. Gallego M, Coccé M, Felice M, Rossi J, Eandi S, Sciuccati G, Alonso C. A new case of t (5;14)(q31;q32) in a pediatric acute lymphoblastic leukemia presenting with hypereosinophilia. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2012; 183-4
7. Nesheli HM, Moghaddam TG, Zahedpasha Y, Norouzi AR. Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia and strongyloides stercoralis hyperinfection. *Iran J Pediatr.* 2011 Dec; 21(4): 549-52.
8. Song G, Liu H, Sun F, Gu L, Wang S. Acute lymphocytic leukemia with eosinophilia: a case report and review of the literature. *Aging Clin Exp Res.* 2012 Oct; 24(5): 555-8.
9. Wilson F, Tefferi A. Acute lymphocytic leukemia with eosinophilia: two case reports and a literature review. *Leukemia Lymphoma.* 2005 Jul; 46(7): 1045-50.
10. Larsen MV, Karstoft K, Andersen MK. Acute lymphatic leukaemia with eosinophilia in a younger man returning from a travel in the tropics-case report. *Ugeskr Laeger.* 2011 May; 173(19): 1363-4

Acute lymphocytic leukemia with severe eosinophilia (a case report)

Heidari M (MD), Hajigholami A (MD) *

Internal Medicine Dept., Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran.

Received: 3/Dec/2012

Revised: 24/Jan/2013

Accepted: 21/May/2013

Background and aims: Acute lymphocytic leukemia (ALL) is an aggressive neoplasm and appearing of that with severe eosinophilia is a rare coincidence. In this study a case of severe leukemia with aggressive appearance of eosinophilia is reported.

Case report: In this report an 18-years old boy with severe eosinophilia is presented. An 18-years old boy with fatigue, low fever, tachy cardia, periodic weakness and diffuse erythroderma is presented. On physical examination, splenomegaly was seen in his visit sessions. Total leucocytes were 50000 cu/mm with 60% eosinophil in his complete blood. The level of Hemoglobin and hemotoblast was normal. His bone marrow examination showed a hyperplasic marrow incretion with increase in eosinophilia and lymphoblast. The bone marrow examination and blood samples experiment of flow cytometry showed pre B cell ALL with eosinophilia. Patient was treated with hyper CVAD, but it didn't work. Then he was treated with FLANG diet which results in complete remission achievement. Finally, patient was gone under allogenic bone marrow transplantation.

Conclusion: Therefore, it is suggested to concern about ALL in patients with increasing Eosinophilia, and prerequisites treatment should be done.

Keywords: Acute lymphocytic leukemia, Blood cancer, Eosinophilia.

Cite this article as: Heidari M, Hajigholami A. Acute lymphocytic leukemia with severe eosinophilia (a case report). *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2013 Dec, Jan; 15(5): 111-115.

***Corresponding author:**

Internal Medicine Dept., Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran.
Tel: 00989133007104, E-mail: ali_hajigholami@yahoo.com