

# گزارش اولیه یک مورد مولتیپل میلوما در فکین به صورت تومورهای مرکزی و محیطی

دکتر امیر منصور شیرانی\*، دکتر عباس حقیقت<sup>۱</sup>، دکتر سید محمد رضوی<sup>۲</sup>

## چکیده

**مقدمه:** مولتیپل میلوما بدخیمی سلول‌های پلاسمای خون است که در ۳۰-۱۵ درصد موارد آن درگیری فک گزارش شده است. در این مقاله گزارش یک مورد از این بیماری و مراحل تشخیصی و درمانی آن بیان شده است.

**گزارش مورد:** بیمار مرد هفتاد ساله‌ای بود که با شکایت از تومور بافت نرم فک پایین که باعث ایجاد اشکال در جویدن و درد می‌شد، مراجعه نمود. در معاینه، ندول‌های متعدد در دهان و جمجمه داشت. در بررسی رادیوگرافی ضایعات متعدد رادیولوسنت در استخوان فک و جمجمه مشاهده شد. بررسی خون و ادرار انجام گرفت؛ پس از نمونه‌برداری، مولتیپل میلوما برای وی تشخیص داده شد. بررسی‌های بیشتر و درمان دارویی توسط متخصص سرطان‌شناسی انجام شد.

**نتیجه‌گیری:** هر چند احتمال مراجعه اولیه بیمار با علایم دهانی مولتیپل میلوما به مطب دندان پزشکی نادر می‌باشد، ولی شناخت علایم دهانی و سیستمیک این بیماری باعث تشخیص و درمان سریع آن شده، طول عمر و کیفیت زندگی بیمار را بهبود می‌بخشد.

**کلید واژه‌ها:** مولتیپل میلوما، فک بالا و پایین، تومور مرکزی، تومور محیطی.

\* استادیار، بخش بیماری‌های دهان و تشخیص، دانشکده دندان پزشکی، مرکز تحقیقات دندان پزشکی دکتر ترابی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان  
am\_shirani@dnt.mui.ac.ir

۱: استادیار بخش جراحی فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، مرکز تحقیقات دندان پزشکی دکتر ترابی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲: استادیار بخش آسیب‌شناسی، دانشکده دندان پزشکی، مرکز تحقیقات دندان پزشکی دکتر ترابی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

\* این مقاله در تاریخ ۸۵/۱۱/۷ به دفتر مجله رسیده، در تاریخ ۸۵/۱۱/۱۸ اصلاح شده و در تاریخ ۸۵/۱۱/۲۴ تأیید گردیده است.

مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان  
۴۵۵۴۱۰(۱)۳:۱۳۸۶

## مقدمه

مولتیپل میلوما بدخیمی سلول‌های پلاسمای خون می‌باشد. سلول‌های پلازما وظیفه تولید آنتی‌بادی‌ها را به عهده دارند. اغلب یک گروه از سلول‌های پلازما بدخیم شده، ایمونوگلوبولین‌های غیرطبیعی تولید می‌کند که در الکتروفورز خون و در ادرار دیده می‌شود. این بدخیمی در افراد میان سال و مسن بیشتر دیده شده و در بعضی منابع بیان شده است که در مردان بیشتر از زنان می‌باشد [۱] و در منابع دیگر شیوع یکسان در دو جنس ذکر شده است [۲-۴]. منبع دیگری شیوع آن را در سیاه‌پوستان دو برابر سفید پوستان و در مردان دو برابر زنان بیان کرده است [۵]. این بدخیمی بیشتر در افراد بالای ۶۵ سال دیده می‌شود [۳]. مشخصه این بیماری، تخریب‌های استخوانی متعدد با نمای punched-out می‌باشد. جمجمه، لگن، دنده‌ها و ستون مهره‌ها از محل‌های شایع درگیری در این بدخیمی است. مولتیپل میلوما شایع‌ترین تومور بدخیم اولیه در استخوان می‌باشد [۲]. در این بیماری، فکین در ۱۵ تا ۳۰ درصد موارد درگیر می‌شوند و این درگیری به صورت تورم استخوانی، درد، کم شدن حس و لقی دندان می‌باشد [۱].

در این گزارش یک مورد مولتیپل میلوما بیان شده است که علائم آن محدود به ناحیه سر بوده، در آن ضایعات متعدد در استخوان‌های دو فک به همراه تومورهای محیطی وجود داشت.

## گزارش مورد

بیمار مردی هفتاد ساله بود که از چهار ماه پیش متوجه تورم‌های متعدد در سر شده بود؛ این تورم‌ها دردی نداشتند و قوام آنها نرم بود. بیمار با تصور این که تورم‌ها توده‌های چربی هستند توجهی به آنها نکرده بود (شکل ۱). از یک ماه پیش بیمار دچار درد در ناحیه دندان‌های آسیای کوچک فک پایین شده بود و به علت درد دندان با مراجعه به یک کلینیک، دندان مورد نظر کشیده شده بود. پس از کشیدن دندان، ضایعه تومورالی در آن ناحیه نمایان شد که با رشد سریع همراه بود. علت مراجعه بیمار، وجود درد و اشکال در جویدن ناشی از ابعاد تومور بود. در معاینه، توموری با قاعده پهن، رنگ صورتی و بنفش، قوام نرم با سطح تا حدی ناصاف در ناحیه آسیای کوچک فک پایین در سمت چپ

دیده شد (شکل ۲). در فک بالا سمت راست هم در ناحیه لثه، ندول با ته رنگ آبی دیده می‌شد.



شکل ۱: ندول‌های با قوام نرم در ناحیه جمجمه



شکل ۲: تومور محیطی در ناحیه دندان‌های آسیای کوچک فک پایین

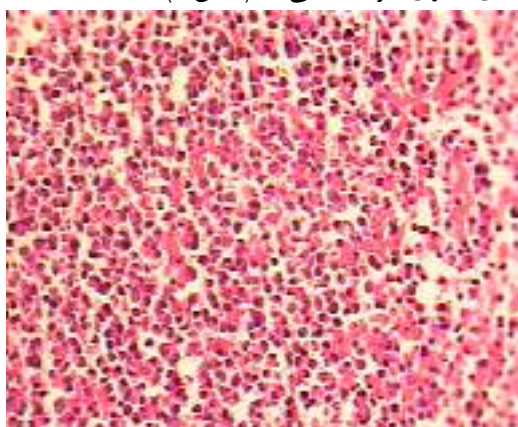
در گرافی پانورامیک، نواحی رادیولوسنت متعدد چند حفره‌ای با نمای حباب صابونی و رادیولوسنسی‌های ریز با نمای punched-out دیده شد که نزدیک به کل ضخامت فک پایین و خیلی از نواحی فک بالا را درگیر کرده بود (شکل ۳). در رادیوگرافی لترال سفالومتری، درگیری استخوان جمجمه با نمای تپیک مولتیپل میلوما دیده می‌شد (شکل ۴).

بیمار حال عمومی خوبی داشت و درد در استخوان‌های دیگر بدن و کاهش وزن را بیان نمی‌کرد. تنها مشکل بیمار مشکل شنوایی بود. در آزمایش CBC diff اول بیمار مشکل خاصی نداشت و تعداد گلبول‌های سفید و درصد آنها و بررسی اسمیر خون طبیعی بود. در آزمایش ادرار هم پروتئین دیده نشد. تست‌های انعقادی مشکلی نداشتند.



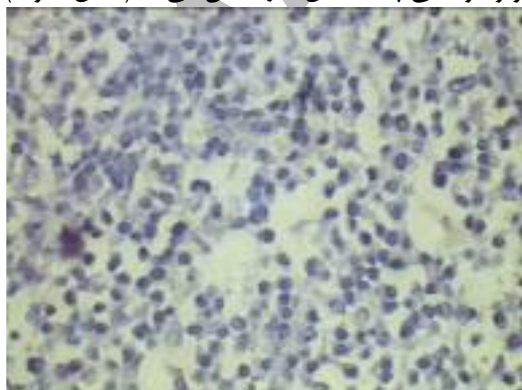
شکل ۳: نمای رادیوگرافی پانورامیک بیمار

پلاسموسیت غیرطبیعی در یک استرومای فیبروز بسیار کم دیده شد (شکل ۵). پلاسموسیت‌های غیرطبیعی با هسته چرخ درشکهای کناری نیز دیده می‌شد (شکل ۶).

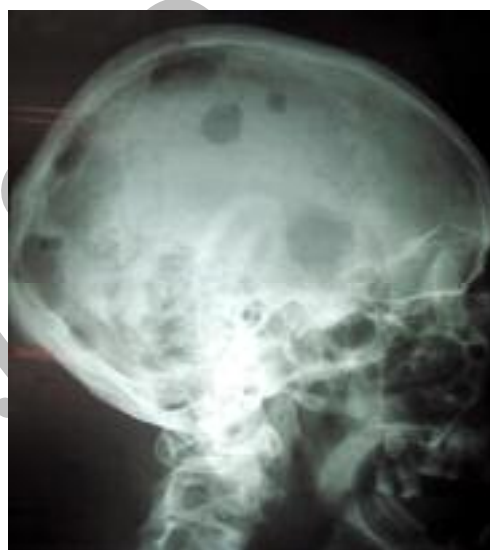


شکل ۶: نمای سلول‌های پلاسموسیت غیرطبیعی با هسته چرخ درشکهای کناری که بروز یک سلول پلاسمای میلوما را نشان می‌دهد (درشت‌نمایی ۴۰۰، رنگ آمیزی H&E)

رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی، برای زنجیره‌های سبک کاپا، مثبت و برای زنجیره‌های سبک لامبدا، منفی بود که این امر مونوکلونالیته پلاسماسل‌ها را نشان می‌داد (شکل ۷ و ۸).



شکل ۷: رنگ آمیزی مثبت ایمونوهیستوشیمیایی برای زنجیره‌های سبک کاپا



شکل ۴: نمای رادیوگرافی جمجمه با نمای مشخص punched-out در مولتیپل میلوما



شکل ۵: ضخامت منتشر و یکنواخت از سلول‌های پلاسموسیت غیرطبیعی در یک استرومای فیبروز بسیار کم (درشت‌نمایی ۱۰۰، رنگ آمیزی H&E)

از تومور بافت نرم فک پایین نمونه برداری شد. در نمای میکروسکوپی ضخامت منتشر و یکنواخت از سلول‌های

## بحث

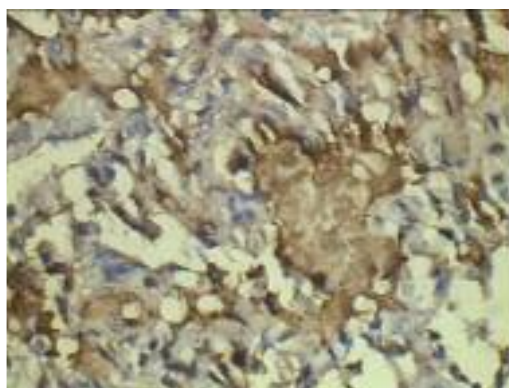
مولتیپل میلوما یک نئوپلاسم بدخیم سلول‌های پلاسماست و مشخصه آن تولید پروتئین‌های M پاتولوژیک، ضایعات استخوانی، بیماری کلیوی، افزایش غلظت خون و افزایش کلسیم خون می‌باشد؛ برای این بیماری زمینه ژنتیکی مطرح شده است [۴] و شایع‌ترین علامت آن دردهای استخوانی است. در حدود ۸۰ درصد بیماران درگیری استخوانی دارند که می‌تواند منجر به شکستگی پاتولوژیک شود. شایع‌ترین نمای پاتولوژیک آن به صورت ضایعات رادیولوژیک punched-out است که plasmacytomas می‌باشد [۴].

این بیماران به علت ضعف سیستم ایمنی مستعد عفونت‌های باکتریایی، به ویژه در سیستم تنفسی و ادراری هستند. از کار افتادن کلیه‌ها از عوارض شایع در این بدخیمی است که به علت آمیلوئیدوز، افزایش کلسیم خون و تهاجم سلول‌های بدخیم می‌باشد. آمیلوئید می‌تواند در قلب، کبد و سیستم عصبی و حتی پوست و مخاط هم رسوب کند. نقایص انعقادی هم در این بیماران وجود دارد [۴].

تشخیص این بیماری بر اساس الکتروفورز خون جهت ارزیابی پروتئین M و یا ارزیابی پروتئین Bence-Jones در ادرار می‌باشد. این پروتئین زنجیره سبک ایمونوگلوبولین مونوکلونال بوده و در ادرار بیست و چهار ساعت قابل شناسایی است. در بیوپسی مغز استخوان سلول‌های پلازما غیر طبیعی دیده می‌شود [۴]. در بیمار ما به علت اینکه بیماری فرد در مراحل اولیه بود، ارزیابی الکتروفورز خون و ادرار باعث تشخیص قطعی نشد و از ارزیابی مغز استخوان و نمونه بیوپسی بافت نرم دهان، تشخیص قطعی حاصل شد.

در این بیماران ضریب رسوب خون بالا رفته، نسبت آلبومین به گلوبولین خون معکوس می‌شود. افزایش کلسیم سرم در ۴۰-۲۰ درصد بیماران وجود دارد و در نیمی از بیماران پروتئین Bence-Jones در ادرار دیده می‌شود [۲]. در بیمار مورد نظر این پروتئین در ادرار دیده نشد.

حدود ۳۰-۵ درصد موارد این بدخیمی همراه با ضایعات فک می‌باشد و به طور اتفاقی شناسایی اولیه این بیماری با ضایعات دهانی است [۴]. خوشبختانه در این بیمار در مراحل اولیه، تشخیص نهایی و درمان انجام شد.



شکل ۸: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی منفی برای زنجیره‌های سبک لامبدا

در آزمایش مجدد در اصفهان، پروتئین در ادرار وجود داشت ولی پروتئین Bence-Jones منفی بود. بیمار با توجه به سن بالا و شدت درگیری فک، توسط متخصص خون مورد شیمی درمانی قرار گرفت. در بررسی‌های الکتروفورز خون  $\beta_2$  میکروگلوبولین افزایش نیافته ولی  $\alpha$  میکروگلوبولین زیاد شده بود. در بررسی مغز استخوان ۱۵-۱۰ درصد سلول‌های پلاسمای غیرطبیعی مشاهده شد که این یافته، نشان‌دهنده شروع تازه این بدخیمی بود. در بررسی‌هایی که توسط متخصص خون انجام شد، شواهدی از درگیری و وجود ضایعه در استخوان‌های دیگر دیده نشد.

داروهای استفاده شده جهت شیمی درمانی شامل قرص دو میلی‌گرمی melphalan به صورت روزی هفت عدد به مدت چهار روز، قرص پنجاه میلی‌گرم prednisolon روزی دو عدد برای چهار روز، تزریق ۹۰ میلی‌گرم pamidronate disodium یک مرتبه بود. این مجموعه دارویی به صورت سه ماه متوالی، ماهی یک بار تجویز شد. ندول‌های بافت نرم یک ماه بعد از شروع درمان ناپدید شدند (شکل ۹). در حال حاضر بیمار سلامتی خوبی دارد.



شکل ۹: فک پایین بعد از شیمی‌درمانی

به راحتی انجام شد.

درمان این بیماری به روش شیمی درمانی می باشد؛ البته گاهی رادیوتراپی نیز انجام می شود [۴،۳]. پیوند مغز استخوان نیز برای این بیماران به کار رفته است [۱]. بقای بیماران با درمان، حدود ۲-۳ سال است [۴].

علت اصلی فوت در این بیماران درگیری کلیه است [۴]. در منابع دیگر شایع ترین علت، پنومونی ذکر شده است [۵،۲].

امروزه درمان های اولیه جهت مولتیپل میلوما شامل کورتیکواستروئیدها، بی فسفات ها، شیمی درمانی و پیوند مغز استخوان است [۷]. از آن جایی که در این بیماران ممکن است از بی فسفات ها برای درمان استفاده شود، نکته ای که در مقالات جدید در مورد درمان های دندان پزشکی در بیماران مصرف کننده بی فسفات ها ذکر می شود خطر نکروز استخوان، مشابه بیماران دریافت کننده رادیوتراپی ناحیه فک می باشد و احتیاط مشابه آن بیماران در کشیدن دندان مطرح است [۸].

جهت درمان دندان پزشکی در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما باید به میزان درگیری ارگان های مختلف توجه شود. برای مثال در صورت آمیلوئیدوز قلب و بروز مشکلات دریچه ای، به پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی نیاز می باشد [۷].

هر چند احتمال مراجعه اولیه بیمار با مولتیپل میلوما به مطب دندان پزشکی نادر می باشد، ولی شناخت علایم دهانی و سیستمیک این بیماری باعث تشخیص و درمان سریع بیماری شده، باعث طول عمر و بهبود کیفیت زندگی بیمار می گردد.

ضایعات فک می تواند با علایم درد، تورم، بی حسی، لقی دندان و تومورهای لته همراه باشد. شایع ترین محل درگیری فک، ناحیه خلفی فک پایین است [۴]. درگیری استخوان مندیبل در ۱۴-۵ درصد بیماران وجود دارد [۲]. در این بیمار درگیری وسیع استخوان فک همراه با ضایعات محیطی وجود داشت. درد، فقط در ضایعه فک پایین وجود داشت و ضایعات جمجمه فاقد درد بود. دردهای استخوانی در این بیماری با فعالیت، تشدید شده، با استراحت کاهش می یابد [۲].

ضایعات جمجمه در این بیماری از ضایعات فک شایع تر است و به صورت رادیولوگنسی های متعدد با حدود نامشخص می باشد [۴]. این بیمار هم ضایعات متعدد جمجمه همراه با تورم بافت نرم وجود داشت.

احتمال آمیلوئیدوز در حدود ۱۵ درصد بیماران با این بدخیمی وجود داشته [۴،۲] و رسوب آمیلوئید در ناحیه زبان، لب و گونه در این بیماری دیده شده است [۴]. در بیمار ما تغییراتی چون بزرگ شدگی زبان و ندول هایی در گونه و لب دیده نشد. در یک مقاله یک مورد آمیلوئیدوز منجر به ضایعه نادر تاول محتوی خون در دهان خانمی گزارش شده که اولین علامت بدخیمی میلوما بوده است [۶].

در این بیماران خطر خونریزی به علت کاهش پلاکت ها، نقایص عملکرد پلاکتی و آبشار انعقاد و غلیظ بودن خون وجود دارد [۴]. این بیمار به علت این که در مراحل اولیه بیماری بود مشکلی از نظر تست های انعقادی نداشت و نمونه برداری

## References

1. Neville BW, Damm DD, White DK. Color atlas of clinical oral pathology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.328-9.
2. Wood NK, Goaz PW. Differential diagnosis of oral and maxillofacial lesions. 5<sup>th</sup> ed. London: Mosby; 1997. p.384-6
3. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of the medically compromised patient. 2<sup>nd</sup> ed. London: Mosby; 2002. p.378,385.
4. De Rossi SS, Garfunkel A, Greenberg MS. Hematologic diseases. In: Greenberg MS, Glick M, editors. Burket's oral medicine diagnosis and treatment. Spain: BC Decker; 2003. p. 451-2.
5. Jahanshahi GR. Guidelines for differential diagnosis of mouth diseases. Isfahan: Isfahan University of Medical Sciences Publications; 1998. vol 2. p.190-3.
6. Stoopler ET, Alawi F, Laudenschlager JM, Sollecito TP. Bullous amyloidosis of the oral cavity: a rare clinical presentation and review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101(6):734-40.
7. Stoopler ET, Vogl DT, Stadtmayer EA. Medical management update: multiple myeloma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103(5):599-609.
8. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc 2005; 136(12):1658-68.