

## گزارش یک مورد لوکمی میلو بلاستیک حاد در یک بیمار با سندرم شوگرن اولیه

دکتر مینوش مقیمی\*، دکتر مرجانه کریمی\*\*، دکتر کامران علی مقدم\*\*\*

نویسنده مسئول: زنجان، مرکز آموزشی، درمانی ولی عصر (عج) mmoghimi2000@yahoo.com

پذیرش: ۸۶/۱۱/۲۹

دریافت: ۸۶/۴/۱۱

### چکیده

سندرم شوگرن اولیه یک بیماری خودایمنی است که با سندرم سیکا و درگیری سطوح مخاطی مشخص می‌شود. طیف بیماری از سندرم سیکا تا درگیری سیستمیک متغیر است و می‌تواند به سوی لنفوم پیش رود. رابطه‌ی آن با بسیاری از بیماری‌های بدخیم و شبه بدخیم سیستم لنفاوی گزارش شده است که مهم‌ترین آن‌ها لنفوم غیرهوچکین می‌باشد. این گزارش در مورد یک خانم ۴۵ ساله با سندرم شوگرن اولیه می‌باشد که با پان‌سیتوپنی ارجاع داده شد و تشخیص نهایی وی لوکمی میلو بلاستیک حاد از نوع  $M3$  (AML-M3) بود.

واژگان کلیدی: سندرم شوگرن، لوکمی میلو بلاستیک حاد  $M3$  زنجان

### مقدمه

دارند (خشکی چشم‌ها و دهان). درگیری ارگان‌های داخلی در ۲۵ درصد موارد اتفاق می‌افتد. بیماری لنفوسیتی منوکلونال (لنفوم غیرهوچکین) در ۲/۵ درصد موارد ایجاد می‌شود. علائم عمده‌ی درگیری غدد اگزوکرین به صورت زیر است: خشکی چشم‌ها که اغلب به نام کراتوکنژنکتویت سیکا می‌باشد و توسط هنریک شوگرن نامگذاری شده است (۴). خشکی دهان که گزروستومی نامیده شده و با افزایش پوسیدگی دندان‌ها و عوارض پری‌دنتال همراه است و به این

سندرم شوگرن یک بیماری التهابی مزمن است که با کاهش ترشحات غدد اشکی و بزاقی و فعال شدن پلی‌کلونال سلول B و ارتشاح لنفوسیتی غدد اگزوکرین مشخص می‌شود (۱). بیماری‌های بدخیم لنفوپرولیفراتیو هم با میزان بیشتری در افراد مبتلا دیده می‌شود (۲). اگر چه تظاهرات بالینی بیماری می‌تواند متفاوت باشد ولی در نهایت علائم بیماری به دو دسته‌ی اگزوکرین و غیراگزوکرین تقسیم می‌شود (۳). همه‌ی بیماران درگیری سطحی اگزوکرین

\*فوق تخصصی خون و انکولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

\*\*فوق تخصصی روماتولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

\*\*\*فوق تخصصی خون و انکولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

پاروتید بوده که طی یک سال گذشته تشدید یافته است ولی علایمی نظیر درد مفاصل، التهاب مفاصل، راش پوستی، حساسیت به نور، زخم دهانی، پدیده‌ی رینود و کاهش وزن نداشته است. در معاینات فیزیکی رنگ پریده بوده و خشکی دهان و آتروفی پاییل، لنفادنوپاتی و ارگانومگالی وجود نداشت. معاینه‌ی مفاصل و سیستم عصبی و حسی نرمال بود. تست شیرمر در ۱۰ دقیقه کم‌تر از ۱ میلی‌متر بود و بیوپسی از لب، فیروز استرومال ساب‌اپی‌تلیال و ارتشاح لنفوسیتی دیده شده مطابق با سندرم شوگرن گزارش شد. نتایج آزمایشات بیمار به صورت زیر بوده است:

ANA	منفی
HCVab	منفی
HIVab	منفی
Anti-Ro	مثبت
Anti-La	منفی

بر اساس معیارهای موجود در جدول شماره‌ی ۱ که شامل بررسی نمونه‌ی مغز استخوان از نظر مورفولوژی، رنگ‌آمیزی اختصاصی، فلوسیتومتری، سیتوزنتیک و RT-PCR بود؛ بیماری AML-M<sub>3</sub> تشخیص داده شد. درمان با آرسنیک شروع شد. بعد از ۴۰ روز بیمار وارد فاز خفته‌ی بیماری (Complete Remission) گردید. بیمار طی درمان دچار عفونت دهانی (با آنتی‌بیوتیک کنترل شد)، بول و اریتم در کف دست و پا شد (با دریافت دگزامتارون کنترل شد) و پس از اتمام مرحله‌ی اول، درمان نگهدارنده با آرسنیک به مدت ۲۸ روز شروع شد، سپس هر ۳ ماه یک‌بار تحت درمان با آرسنیک به مدت یک سال قرار گرفت. تاکنون نیز بیمار در بهبودی کامل به سر می‌برد.

دلیل اغلب کاهش در حس چشایی و تغییر در فلور دهان وجود دارد که باعث مشکلاتی از جمله افزایش کاندیدیا دهانی می‌شود (۵). سایر موارد شامل بزرگی غدد بزاقی و خشکی واژن است که همراه با دیس‌پارونیا می‌باشد (۶). بارزترین نشانه‌های فعال شدن سلول B به صورت هایپرگاماگلوبولینمی و ایجاد اتوآنتی‌بادی‌هایی نظیر ANTI-LA/SSB RO/SSA و فاکتور روماتوئید می‌باشد (۲، ۷). طیف بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو بدخیم از افزایش در ایمونوگلوبولین‌های منوکلونال در گردش (منوکلونال گاموپاتی) و زنجیره‌های سبک آزاد و کرایوگلوبولین‌های میکس (تیپ ۲) تا لنفوم غیرهوچکین متغیر است. خطر لنفوم غیرهوچکین بین ۱۶ تا ۴۴ برابر از جمعیت نرمال بیشتر است (۲، ۳) و خطر آن در مدت عمر فرد مبتلا به سندرم شوگرن اولیه، تقریباً ۴ تا ۱۰ درصد است (۸، ۹). زمان بین شروع سندرم شوگرن تا لنفوم غیرهوچکین متغیر و در یک گروه ۵۵ نفری از بیماران بین ۴ تا ۱۲ سال بوده است (۸). به نظر می‌رسد که تحریک مکرر و مزمن سلول B نقشی در ایجاد لنفوم غیرهوچکین در این بیماری داشته باشد. نواحی عمده‌ی پرولیفراسیون سلول B منوکلونال و به دنبال آن لنفوم‌های وابسته به لنفوم غدد بزاقی و اشکی و غدد لنفاوی گردنی هستند. بیشتر لنفوم‌ها از یک ارتشاح واکنشی که به نام سیالانیت لنفوپیتلیال نامیده می‌شود و یا یک ضایعه‌ی لنفوپیتلیال خوش‌خیم منشا می‌گیرند (۱۰).

### گزارش مورد

بیمار یک خانم ۴۵ ساله ساکن زنجان است که در پاییز سال ۱۳۸۳ با خستگی و خشکی مخاطات و دیس‌پارونیا به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان ولی‌عصر (عج) در شهر زنجان مراجعه کرد. خشکی مخاطات از ۹ سال پیش شروع شده بود و بیمار فقط از قطره‌ی اشک مصنوعی استفاده می‌کرده است. بیمار ۸ سال قبل از تشخیص دچار بزرگی

جدول ۱: نتایج آزمایشگاهی بیمار مورد مطالعه

رنگ آمیزی اختصاصی	RT-PCR	سیتوزینیک	فلوسیتومتری	آسپیراسیون مغز استخوان	اسمیر خون محیطی	شمارش سلولی
MPO positive	PML-RARa: positive	translocation 15-17	CD13:74% CD33:94% CD45:87.5% HLADR:18.6% HLA-DR	Cellularity: >90% More than 90% promyelocyte with granule and auer rod Faggot cell was seen	Leukopenia with 3-4% promyelocyte and thrombocytopenia	Wbc:1400 WBC Hb: 7 Net: 4% Lym: 92% Plt: 30000

### بحث

به لوکمی میلو بلاستیک حاد شد (۱۳). مورد چهارم یک خانم ۸۰ ساله در فرانسه بود که با پلی آرتریت مزمن، آنمی و خشکی مخاطات دهان مراجعه کرد. در معاینه فیزیکی تورم پاروتید و بزرگی طحال داشت. در آزمایش خون و مغز استخوان تشخیص بیماری، لوسمی میلو منوسیتی مزمن بود (۱۴). علی رغم رابطه‌ی بین سندرم شوگرن اولیه و بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو، این رابطه با لوکمی حاد و مزمن بسیار نادر است. بیماران با لوکمی میلو بلاستیک حاد خصوصا نوع پرو میلو سیتی با علائم وابسته به پان سیتوپنی مراجعه می کنند (آنمی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی) که شامل ضعف و خستگی زودرس و عفونت‌های با شدت متغیر و یا علائم هموراژیک شامل خونریزی از لثه، اکیموز، ایستاکسی، یا منوراژی می باشد. مجموعه‌ی این علائم شایع است. لوکمی پرو میلو سیتی حاد بیشترین طول عمر را در بین سایر زیر گروه‌های لوکمی حاد بالغین داراست. درمان‌ها از جمله مجموعه‌ی ATRA و آنتراسیکلین‌ها کاملا مؤثرند (۱۵). در تعدادی از مطالعات اثر مفید ارسنیک در بیماران با عود این نوع لوکمی دیده شده است (۱۶). توسط FDA استفاده از ارسنیک تری اکسید (TRISENOX) در بیماران مقاوم یا عود کرده بعد از درمان با ATRA، آنتراسیکلین‌ها و یا در حضور جابه‌جایی کروموزوم (۱۷-۱۵) و یا

این بیمار یک مورد نادر است. ارتباط بین سندرم شوگرن اولیه و بیماری لنفوپرولیفراتیو کاملا اثبات شده اما ارتباط کمی هم بین سندرم شوگرن و لوکمی‌های میلوئیدی گزارش شده است. نکته‌ی دیگر به کارگیری درمان‌های جدید نظیر آرسنیک در درمان AML-M<sub>3</sub> می باشد. احتمالا این بیمار اولین مورد AML-M<sub>3</sub> با سابقه‌ی سندرم شوگرن است که با ارسنیک درمان و به بهبودی کامل (Complete Remission) می رسد. در موارد مشابه تعداد کمی بیمار یافت شد که نمونه‌هایی از آنها ذکر می شود: اولین مورد یک خانم ۵۳ ساله با شروع علائم به صورت خشکی مخاطات دهان و چشم از سال ۱۹۸۲ بود و در نوامبر ۱۹۸۴ در ژاپن به علت تب و بی حالی مراجعه کرد. در آزمایشات انجام شده پان سیتوپنی گزارش شد و تشخیص بیماری لوکمی میلو بلاستیک حاد بود (۱۱). بیمار دوم یک زن ۵۹ ساله بود که با تشخیص سندرم شوگرن در سال ۱۹۶۳ مراجعه کرد. در فاصله‌ی کوتاهی بعد از آن دچار آنمی سیدرو بلاستیک راجعه شد. در نهایت در سال ۱۹۷۴ بیماری تبدیل به لوکمی میلو بلاستیک حاد گردید (۱۲). بیمار سوم یک مرد ۵۵ ساله با سندرم شوگرن اولیه سرونگاتیو با ایمونوگلوبولین و کمپلمان نرمال در اسپانیا بود که پس از ۷ سال، بیماری تبدیل

شده و بر اساس آخرین وضعیت بیمار در سال ۱۳۸۶ در بهبودی کامل است. با توجه به اختلال ایجاد شده در سیستم ایمنی که توجیهی برای ایجاد لنفوم به دنبال سندرم شوگرن، می باشد شاید به نظر برسد که همین اختلال زمینه‌ای برای ایجاد لوکمی بیمار در نظر گرفته شود باشد که برای اثبات آن در حال حاضر نمی توان توجیه دقیق تری مطرح کرد.

بروز ژن PML-RAR $\alpha$  به کار می رود.

### نتیجه گیری

بر اساس این بررسی احتمالاً این بیمار اولین سندرم شوگرن به همراه لوکمی میلو بلاستیک حاد از نوع M3 است که در فاز اولیه‌ی بیماری یعنی قبل از عود با آرسنیک درمان

### منابع

- 1- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(3): 347-54.
- 2- Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Moller H, Isenberg DA. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2006; 45(8): 1012-5.
- 3- Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(6): 796-803.
- 4- Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiodt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. *J Intern Med*. 1996; 239(6): 475-82.
- 5- Sjögren H. Zur kenntnis der keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol*. 1935; 13: 1-39.
- 6- Schiodt M, Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ. Periodontal disease in primary Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2001; 7(2): 106-8.
- 7- Mulherin DM, Sheeran TP, Kumararatne DS, Speculand B. Sjögren's syndrome in women presenting with chronic dyspareunia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104(9): 1019-23.
- 8- Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjogren's syndrome (SS) and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS. *Scand J Rheumatol*. 1995; 24(6): 342-5.
- 9- Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, et al. Primary Sjögren syndrome: Hematologic patterns of disease expression. *Medicine*. 2002; 81(4): 281-92.
- 10- Tapinos NI, Polihronis M, Moutsopoulos HM. Lymphoma development in Sjögren's syndrome: novel p53 mutations. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(7): 1466-72.
- 11- Wakita H, Asai T, Nakamura M, et al. Development of acute myelocytic leukemia in the course of Sjogren's syndrome. *Rinsho Ketsueki*. 1989; 30(1): 56-60.

- 12- DeCoteau WE, Katakkar SB, Skinnider L, Hayton RC, Somerville EA. Sjögren's syndrome terminating as a myeloproliferative disorder. *J Rheumatol*. 1975; 2(3): 331-5.
- 13- Blanes A, Villar A, Amigo V, Monzo E, Gonzalez Sal M. Primary Sjögren's syndrome in men: evolution to acute lymphoblastic leukemia. *An Med Interna*. 1991; 8(12): 605-8.
- 14- Ponge T, Champetier de Ribes F, Ponge A, Garand R, Cottin S. Chronic myelomonocytic leukemia and primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 1988; 7(1): 110-3.
- 15- Ortega JJ, Madero L, Martin G, Verdeguer. A treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for children with acute promyelocytic leukemia: a multicenter study by the PETHEMA Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30): 7632-40.
- 16- Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med*. 1998. 5; 339(19): 1341-8.

Archive of SID

## *Acute Myelogenous Leukemia (AML-M3) in a Patient with Sjögren's Syndrome*

Moghimi M, Karimi M, Alimoghadam K

**Corresponding Author's Address:** Vali-e-Asr Hospital, Zanjan, Iran.

**Email:** mmoghimi2000@yahoo.com

Sjögren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease that presents with sicca symptoms of the main mucosal surfaces. The spectrum of disease extends from sicca syndrome to systemic involvement and may be complicated by the development of lymphoma.

Many types of malignant and pseudo malignant diseases have been reported, but the most important is non Hodgkin lymphoma.

We here present a 45 year-old woman with SS that referred with pancytopenia. By molecular and histochemical techniques a diagnosis of acute myeloblastic leukemia of M3 type (AML-M3) was made for this patient.

**Key words:** *Sjögren syndrome, AML-M3, Zanjan*