

CASE REPORT

مولتیپل میلوما و گانگرن اندامها

دکتر محمدرضا مرتضوی زاده^۱، دکتر محمود کریمی^{۲*}، دکتر محمود اخوان تقی^۳، دکتر حسین سلیمانی صالح آبادی^۴، دکتر محمد باقر اولیاء^۵، دکتر ندا قره‌ی^۶

چکیده

مقدمه: مولتیپل میلوما یک تکثیر بد خیم در پلاسماسل‌ها است که از یک کلون منفرد ایجاد می‌شود. تظاهرات آن به صورت درد استخوان یا شکستگی، نارسایی کلیه، استعداد به عفونت، کم خونی، هیپرکلسی می‌باشد. سندروم هیپرویسکوزیته از تظاهرات نادر است. کرايوگلبولین‌ها، ایمونو گلبولین‌هایی هستند که در درجه حرارت کمتر از ۳۷ درجه سانتیگراد تمایل به رسوب دارند. کرايو گلبولین‌های مونو کلونال معمولاً با یک اختلال هماتولوژیک مشخص همراه هستند و غالباً بدون علامت‌اند. دومین مورد مولتیپل میلوما با گانگرن هر چهار اندام را معرفی می‌کنیم.

معرفی بیمار: بیمار آقای ۷۷ ساله کشاورز که با یک سابقه ۲ هفته‌ای از سردی، دردناکی و تغییر رنگ انگشتان دست و پا مراجعت کرد که تا نیمه ساعد و نیمه ساعت پاها پیشرفت داشت به همراه اروزیون‌های پوستی در پاها و نقاط تیره‌رنگ در لاله گوش و تغییر رنگ نوک بینی. در معاینه گانگرن در هر ۴ اندام به همراه ایسکمی در نوک بینی و لاله گوش داشت. در الکتروفورز پروتئین‌های سرم مونو کلونول گاموپاتی داشت. کرايو گلبولین بیمار مثبت بود و بررسی مغز استخوان انفیلتراسیون پلاسماسل‌های نوپلاستیک داشت. بیمار با تشخیص کرايو گلبولینی در زمینه مولتیپل میلوما تحت درمان قرار گرفت.

واژه‌های کلیدی: مولتیپل میلوما، کرايو گلبولینی، گانگرن

مقدمه

هیپرویسکوزیته براساس نسبت ویسکوزیته سرم به آب تعریف می‌شود، ویسکوزیته نرمال سرم نسبت به آب برابر ۱/۸ می‌باشد و علائم هیپرویسکوزیته در ویسکوزیته سرمی ۶-۵-۴ اتفاق می‌افتد^(۱). سندروم هیپرویسکوزیته، نتیجه سطح بالای پروتئین‌های (کرايو گلبولین‌ها) است که قادر به افزایش ویسکوزیته سرم هستند^(۲-۵). کرايو گلبولینی به وجود ایمونو گلبولین‌هایی در سرم اشاره دارد که در دمای سرد رسوب می‌کنند^(۶). نوع I کرايو گلبولین‌ها، ایمونو گلبولین‌های مونو کلونالی هستند که معمولاً با بیماریهای هماتولوژیک همراهی دارند و انواع II و III آن کرايو گلبولین‌های مختلط‌اند که به ترتیب مرکب از IgM مونو کلونال و پلی کلونال می‌باشند^(۶). نوع I، حدود ۱۰-۱۵ درصد کرايو گلبولیها را تشکیل می‌دهد^(۶) و ایمونو گلبولین‌های مونو کلونالی

مولتیپل میلوما یک تکثیر بد خیم در پلاسماسل‌ها است که از یک کلون منفرد ایجاد می‌شود. تظاهرات آن به صورت درد استخوان یا شکستگی، نارسایی کلیه، استعداد به عفونت، کم خونی، هیپرکلسی و در بعضی موارد اختلال انعقادی، علائم نورولوژیک و تظاهرات عروقی هیپرویسکوزیته می‌باشد^(۱).

۱- استادیار گروه هماتولوژی و انکولوژی

۲- نویسنده مسئول: دستیار گروه داخلی، تلفن: ۰۹۱۷۱۹۹۴۰۷
Email : dr.karimi.ma@gmail.com ; ۰۳۵۱-۸۲۴۱۰۰

۳- استادیار گروه پانکولوژی

۴- استادیار گروه روماتولوژی

۵- دانشیار گروه روماتولوژی

۶- پژوهشک عمومی

۷- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی بزد
تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۲/۵؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۲/۴

همچنین در پاهای تا بالای مچ ضایعات اروزیو متعدد ایجاد شده بود. مشکل بیمار از ۲ سال قبل با تاولها و زخم‌های پوستی در اندام تحتانی شروع شده بود که خود به خود بهبود یافته بود و مجدداً در محل دیگری ایجاد شده بود. از ۶ ماه قبل مشکل بیمار تشدید پیدا کرده است که در مراجعه به پزشک با تشخیص پمیگووس تحت درمان با کورتون قرار گرفته و بهبودی نسبی داشته است. تا ۲ هفته قبل از مراجعه که به دنبال یک عفونت تنفسی و درمان آنتی بیوتیکی، دچار تاولهای بزرگ در هر دو اندام تحتانی تا بالای مچ‌ها و تغییر رنگ انگشتان هر دو پا و هر دو دست با پیشرفت تا نیمه ساعدها و ساق‌ها شده است.

در معاینه بیمار توکسیک بود، تب 38.5°C داشت، ملتحمه بود، ایسکمی و نکروز در نوک بینی و ایسکمی در لاله Pale گوش مشاهده شد، لنفادنوباتی نداشت، سوفل سیستولیک II/VI در کانون میترال و Fine Crackle در قاعده هر دو ریه سمع شد، در دستها گانگرن انگشتان و ایسکمی تا نیمه ساعد با حدود نامشخص داشت، نبض رادیال احساس نشد و در اندام تحتانی گانگرن انگشتان و ایسکمی که تا نیمه های ساق پیشرفت کرده بود به همراه عدم لمس نبض Dorsalis Pedis داشت. در مابقی معاینه فیزیکی، یافته مثبتی نداشت.

در آزمایشات: Hgb=۶/۳ g/dl ، WBC= $۳۴ \times ۱۰^۳/\mu\text{l}$ ، PLT= $۴۶۸ \times ۱۰^۳/\mu\text{l}$ ESR= $۱۴۸ \text{ mm in } 1\text{ h}$ ، Hct =۲۱/۹٪ P= ۳.۸ mg/dl ، PTT= ۷۳ sec ، PT= ۲۰ sec ، INR= $۲.۶/۱$ ، urea= ۱۰.۷ mg/dl ، Cr= ۱.۶ mg/dl Ca= ۷.۵ mg/dl ، Alkp= ۲۰.۶ iu/l ، Na= ۱۴۴ mmol/l ، K= ۴.۱ mmol/l ، LDH= ۴۰.۴ iu/l ، AST= ۵۸.۲ iu/l ، ALT= ۳۷.۸ iu/l

C4= ۱.۵ mg/dl ، C3= ۵.۴ mg/dl ، Alb mg/dl ، Total Bil= ۰.۴ mg/dl ، IgG= ۷.۳ g/dl RF Anticardiolipin Ab= ۳ GPL ، DirectBil= ۰.۱ مثبت، الکتروفورز پروتئین‌های سرم گاموپاتی مونوکلونال (تصویر ۳)، کرایوگلوبولینی مثبت (تصویر ۴)، VDRL، HcvAb، HbsAg، Coombs و ANA، C-ANCA، P-ANCA و کشت خون منفی بود.

هستند که معمولاً پاراپروتئین IgM و کمتر IgG است، اگرچه همپوشانی میان تظاهرات بالینی کرایوگلوبولینی نوع I، II و III وجود دارد، اما عموماً نوع I بندرت موجب علائم مرتبط با واسکولیت می‌شود و تمایل دارد همراه با انسداد عروق محیطی، تظاهرات بالینی سدروم هپرولیپوکوزیته بعلاوه پورپورا، آکروسیانوز، فسون رینود، زخم‌های Torpid و گانگرن باشد(۲-۵). نوع I کرایوگلوبولینی معمولاً در همراهی با بیماریهای لنفوپرولیفراتیو یافت می‌شود و این بیماران از نظر بالینی از ماکروگلوبولینی والدنشتروم، مولتیپل میلوما، ایمونوستیوما یا CLL غیرقابل تشخیص اند(۶). در بسیاری از بیماران کرایوگلوبولینها ممکن است فقط به صورت تصادفی یافت شوند(۶).

معرفی بیمار: بیمار آقای ۷۷ ساله‌ای است کشاورز که با انگشتان دست و پای سرد، دردناک و تغییر رنگ یافته مراجعه کرد. این تغییرات از ۲ هفته قبل شروع و به تدریج پیشرفت کرده و تا نیمه ساعدها و نیمه ساق پاها را در گیر کرده بود(تصویر ۱). همزمان تغییر رنگ در نوک بینی و نقاط سیاه رنگ در لاله گوش ایجاد شده بود(تصویر ۲).



تصویر ۱:

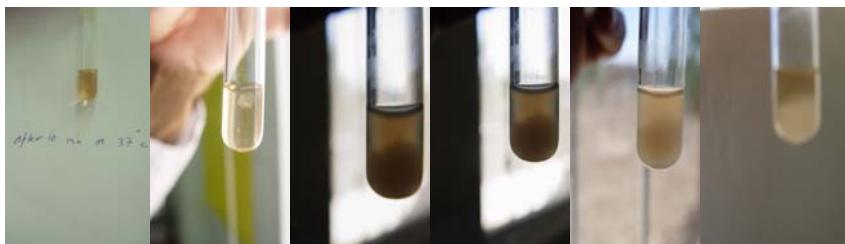


شکل ۲: تغییر رنگ در نوک بینی

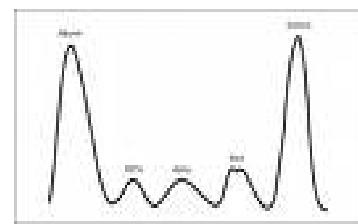
روزانه و رژیم VAD (وین کریستین mg/d ۴ انفوژیون مداوم به مدت ۴ روز، دو کسوروبیسین mg/d ۱۲ انفوژیون مداوم به مدت ۴ روز و دگراماتازون mg/d ۴۰ به مدت ۴ روز) قرار گرفت. پس از سه روز از شروع درمان حدود گانگرن در اندامها مشخص شد با توجه به ایسکمی گانگرن اندامها، بیمار کاندید قطع چهار اندام شد که به علت عدم رضایت بیمار و همراhan، امپوتاسیون اندامها انجام نشد. بیمار پس از چند روز فوت کرد.

در پاراکلینیک: در ECG، RBBB داشت، توده‌ای در حفرات قلبی رؤیت نشد، در الکتروفورز پروتئین‌های سرم مونوکلونال گاموپاتی گزارش شد، در نمونه آسپیراسیون مغز استخوان ۶۶٪ پلاسماسل داشت و در بیوپسی مغز استخوان با پلاسماسل‌های مگاکاریوسیت نرمال داشت و مغز استخوان با پلاسماسل‌های نئوپلاستیک انفیلتره شده بود (تصویر ۵).

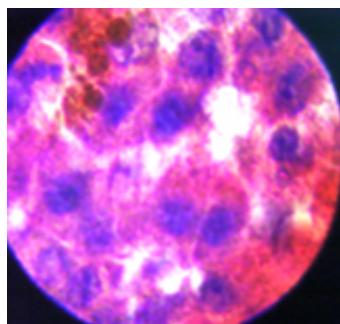
بیمار با تشخیص مولتیپل میلوما تحت درمان با پلاسمافرز ۳ لیتر



تصویر ۴: مراحل رسوب کرایوگلوبولین و حل شدن مجدد آن



تصویر ۳: الکترفورز پروتئین‌های سرم



تصویر ۵: نمونه مغز استخوان

بحث

بود که فرم مونوکلونال بیشتر در همراhi با بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو همچون ماکروگلوبولینی والدنشتروم، مولتیپل میلوما، ایمونوسیتوما یا CLL یافت می‌شود (۶). گزارش مورد متعددی در خصوص تظاهرات کرایوگلوبولینی در مولتیپل میلوما ارائه شده است که گانگرن انگشتان، لویدو ورتیکولاریس منتشر (۸) و واسكولیت و زخم‌های جلدی (۹)، گانگرن کیسه صفراء (۱۰) گزارش شده است اما گانگرن وسیع و منتشر به صورت گانگرن ۴ اندام‌ها تا نیمه‌های ساق و ساعدانها ناشی از کرایوگلوبولینی تنها یک مورد گزارش شده است (۱۱) که از این

کرایوگلوبولینی به وجود ایمونوگلوبولینهای در سرم اشاره دارد که در دمای سرد رسوب می‌کنند (۶). نوع I کرایوگلوبولینها، ایمونوگلوبولینهای مونوکلونالی هستند که معمولاً با بیماری‌های هماتولوژیک همراhi دارند و انواع II و III آن کرایوگلوبولینهای مختلط‌اند که به ترتیب مرکب از IgM مونوکلونال و پلی کلونال می‌باشد (۶). کرایوگلوبولین‌ها در طیف وسیعی از بیماری‌ها شامل بدخیمی‌ها، عفونتها و بیماری‌های اتوایمیون سیستمیک دیده می‌شوند که دارای انواع مونوکلونال، پلی کلونال و Mix می‌باشند (۷). در بیمار مطرح شده گاموپاتی بصورت مونوکلونال

و مسن با تظاهرات پوستی منطبق با واسکولیت می‌باشد تا با تشخیص به موقع امکان درمان مناسب و نجات بیمار فراهم گردد.

لحاظ مورد مطرح شده دومین مورد گزارش شده است. طرح این مورد از جهت در نظر داشتن کرایو گلوبولینمی در بیماران میانسال

References

- 1- longo DI, Anderson KC, Kasper DI, Braunward E, fauci AS, hauser SI, et all. *Plasma cell disorders*. Harrison's principles of internal medicine.16th edition. Mc graw-hill.2005; Vol 1: 657 -58.
- 2- Bloch KJ, Maki DG. *Hyperviscosity syndromes associated with immunoglobulin abnormalities*. Semin Hematol 1973; 10:113.
- 3- Carter PW, Cohen HJ, Crawford J. *Hyperviscosity syndrome in association with kappa light chain myeloma*. Am J Med 1989; 86:591.
- 4- Bachrach HJ, Myers JB, Bartholomew WR. *A unique case of kappa light chain disease associated with cryoglobulinemia, pyroglobulinemia and hyperviscosity syndrome*. Am J Med 1989; 86:596.
- 5- Kes P, Pecanic Z, Getaldic B, Ratkovic-Gusic I. *Treatment of hyperviscosity syndrome in the patients with plasma cell dyscrasias*. Acta Med Croatica 1996; 50:173
- 6- Tedeschi A, Barate C, Minola E, Morra E. *Cryoglobulinemia*. blood rev 2007 Jul;21(4):183-200.
- 7- Dammacco F, Sansonna D, Piccoli C, Tussi FA, Racanelli V. *The cryoglobulines:an overview*. Euro J clinical Inve.2001 July ; 31(7):628-38,
- 8- Requena L, Kutzner H, Angulo J, Renedo G. *Generalized livedo reticularis associated with monoclonal cryoglobulinemia and multiple myeloma*. J cutaneous path. 2007 Feb; 34(2):198-202
- 9- Lotti T, Comacchi C, Ghersetich I. *Cutaneous necrotizing vasculitis*. Inter J Derma. 1996 July; 35(7):457-74.
- 10- Rajvanshi P, Atac BS, Seno R, Gupta S. *Gallbladder vasculitis associated with type-I cryoglobulinemia*. Digestive Diseases & Sci. 2001 Feb; 46(2):296-300.
- 11- Sanmugarajah J, Hussain S, Schwatz JM, Friedman S. *Monoclonal cryoglobulinemia with extensive gangrene of all four extremities: A case report*. Angiology. 2000 May; 51(5):431-4.