

عوارض عصبی در جریان لوسمی‌ها و لنفوسارکوم کودکان

دکتر محمدحسین مرندیان* دکتر حسینعلی عسکری* دکتر قدسی دانشبد** دکتر شهرام دانشگر

مقدمه:

چند عارضه توأم امکانست دیده شوند بخصوص همراهی ارتشاح بلاستیک و خونریزی و ارتشاح بلاستیک با مننژیت کمیاب نمیباشد ولی جهت سادگی مطلب هر یک از این عوارض جداگانه مورد بحث قرار میگیرند.

۱ - ارتشاح سلولهای بلاستیک در مراکز عصبی:

- فیزیوپاتوژنی و پاتولوژی: نسج مغز بواسطهٔ اپاندیم با مایع نخاع و توسط زوائد دورمویرگی آستروسیتوم ها با خون محیطی در تماس است و مایع نخاع نیز بوسیله آندوتلیوم شبکه کوروئید با خون محیطی ارتباط دارد. از این سه سد هیچکدام قادر به جلوگیری از ارتشاح سلول های بلاستیک نیستند و این سلولها یا از طریق شبکه کوروئید وارد مایع نخاع شده مننژیت لوسمیک و گرفتاری پرده‌ها را سبب میگردند یا از جدار مویرگهای داخل نسج مغز عبور نموده و کانونهای داخل نسجی و دور عروقی تشکیل میدهند و یا از راه عروق سخت شامه باعث گرفتاری این پرده شده و بطرف ساختمانهای زیرعنبوتیه پیشرفت میکند (۵). عده‌ای از مصنفین منشاء سلولهای لوسمیک مغز را کانون خونسازی شبکه کوروئید و مزانسیم لیتومننژ فرض میکنند (۲۵)، ولی وجود این کانون خونسازی مستقل فقط در دوران جنینی مورد قبول همه است و اغلب مولفین مبداء سلولهای لوسمیک سیستم عصبی را از مغز استخوان بیمار میدانند. وجه تشابهی را که از نظر انحرافات کروموزومیک در بلاستهای خون محیطی و سیستم عصبی وجود دارد دلیل بر منشاء مشترک این سلولها دانسته‌اند (۲۱). بنظر میرسد که انتشار داخل مغزی بلاستها از راه فضاهای ویرشو روبین (Virchow-Rubin) صورت میگیرد و غلافی از سلولهای بلاستیک دور عروقی تشکیل میشود. هیچیک

با افزایش طول عمر بیماران لوسمیک در نتیجه درمانهای جدید گرفتاری مغز و پرده‌های آن نیز بیشتر مشاهده میشود. بطوریکه پیشگیری و درمان این عوارض اکنون از پایه‌های اصلی مبارزه با این بیماری بشمار می‌روند (۲۹). ازدیاد شیوع عوارض عصبی بیماری از یک سو نتیجه طولانی شدن مدت بیماری و از سوی دیگر مربوط به نفوذ ناپذیری نسبی مننژ به اکثر داروهای ضد لوسمیک میباشد که سدی در مقابل درمان و پناهگاهی برای فعالیت بیماری بوجود میآورد. گذشته از ارتشاح سلولهای لوسمیک در سلسله اعصاب عفونت و خونریزی در مغز و مننژ نیز از عوارض مهم و از عنل مهم و مستقیم مرگ در این بیماران میباشد.

در لنفوم های بدخیم بخلاف آنچه در لوسمی‌ها مشاهده میشود عوارض عصبی مرکزی نسبتاً نادر میباشد ولی در بسیاری از موارد مشکل بالینی و تظاهرات بیماری طوری است که ممکن است یا توجه پزشک را به طبیعت بیماری جلب نکند و یا مشکلات مختلفی در تشخیص ایجاد کند.

در این گزارش خلاصه‌ای از عوارض عصبی لوسمی‌ها و لنفوم‌های بدخیم شرح داده شده و نمونه‌هایی از این بیماران معرفی و مورد بحث قرار میگیرند.

الف - عوارض عصبی لوسمی‌ها:

این عوارض را میتوان در چهار گروه، ارتشاح سلولهای بلاستیک، خونریزی، عفونت و عوارض درمان با داروهای سیتواستاتیک مطالعه کرد، معهدا در عمل

قبلاً بصورت نهفته وجود داشته و درحقیقت درمان پرفیلاکتیک نبوده است (۱۸-۲۳-۳۰).

نسبت به تاریخ تشخیص لوسمی زمان بروز عوارض عصبی متفاوت است: استثنائاً آزمایش مایع نخاع درمقابل بیماری با علائم منته، دردهای سیاتیک، فلج فاسیال و با دیابت بی مزه، بصورت اولین تظاهرات بیماری به تشخیص مننژیت لوسمیک و خود لوسمی منجر میشود (۵-۹) و تقریباً همیشه عارضه عصبی پس از شناخته شدن بیماری و شروع درمان آن تشخیص داده میشود (۳۴). فاصله زمانی از شروع بیماری تا بروز عوارض عصبی متفاوت است و بین ۳-۴ ماه پس از تشخیص لوسمی (۱۷) بطورمتوسط بعد از ۶-۷ ماه (۲۳) ذکر شده است و درهرحال بنظر میرسد که در ماههای اول شاید بدلیل اثر استحضاطی کورتیکوئیدها (۱۱) خطر جایگزینی عصبی کمتر است و بعد از یکسال جداکثر میرسد (۱). در هنگام پیدایش عوارض عصبی در ۲۵ تا ۵۰٪ بیماران خون محیطی طبیعی و بدون علائم لوسمی میباشد. (۳-۹-۱۸). و تقریباً در $\frac{1}{3}$ آنها مغز استخوان نیز طبیعی میباشد (۱٪-۱۸-۳۰) در بقیه موارد گرفتاری عصبی قبل از جواب کامل به درمان ورمیسیون و یا در زمان عود دیده میشود و گاهی علائم منته مدت کوتاهی قبل از عود بیماری تظاهر میکند و این پدیده را عده ای از مولفین (۳۰) دلیل بر عود خونی از مبداء منته میدانند.

— علائم بالینی: در اغلب نوشتجات نشانه های افزایش فشار داخل جمجمه در ردیف شایع ترین علائم بالینی قرار دارد. (۱-۹-۱۷). این نشانه ها به تئیده عده ای (۱۸) در ۸۰ درصد موارد دیده میشود ولی شناسائی آنها در اطفال همیشه آسان نیست (۵). گاهی علائمی نظیر تور تیکولی و گاهی علائم گوارشی و زمانی نشانه های جزئی مثل افزایش خفیف محیط دورسرو یا باز شدن سوتورها در رادیوگرافی نشان دهنده افزایش فشار داخل جمجمه میشوند. سردرد، استفراغ، اختلالات هوش و حواس، تشنج بدون تب نشانه های کلاسیک هستند. فلج اعصاب جمجمه (VIII-VII-VI-II) همی پلژی، همی آنوپسی، کره، و آتاکسی نتیجه ارتشاح سلولهای بلاستیک در تنه مغز و یا منخچه بندرت گزارش شده اند. سندرم هیپوتالامیک که در سالهای اخیر گزارش شده قاعدتاً با پر خوری و چاقی (۱۸) که گاهی با تهوع و استفراغ همراه است (۳۲) تظاهر میکند. دیابت بی مزه بیماران لوسمیک شکل بالینی بخصوصی ندارد و فقط باید توجه کرد که با کورتیکوتراپی تشدید پیدا میکند (۲۰-۳۳). ادم پایی مربوط به ازدیاد فشار داخل جمجمه علامت ذیقیمتی است که نباید با تغییرات ناشی از ارتشاح سلولهای بلاستیک در عصب باصره و همچنین تغییرات مربوط به آنمی شدید اشتباه کرد، (۵).

پاراپلژی در اثر فشردگی نخاع م دردهای رادیکولر، سیاتیک و سندرم دم اسبی در نتیجه گرفتاری ریشه های عصبی ناحیه لومبر بندرت اتفاق می افتد و در له سمی های میلوبلاستیک

از ساختمانهای مغز از تهاجم سلولهای بدخیم مصون نیستند. دورسخت شامه مغز و نخاع و ارتشاح سلولی بصورت توده های اپیدورال بطور شایع دیده میشود. فضاهای تحت عنکبوتیه محیط خوبی جهت رشد ونمو سلولهای بلاستیک بوده و گرفتاری آن موجب هیدروسفالی انسدادی میگردد. ماده سفید میخ، پایه های مغز، پلکسوس کوروئید و ریشه اعصاب جمجمه ممکن است گرفتار شوند. در منطقه کف بطن سوم و چهارم و غده اپیفیز، بعات ضعف سد منته ارتشاح آسانتر انجام میگردد. در حالیکه نسج منخچه و نخاع خیلی بندرت گرفتار میشوند. گرفتاری بعضی از ساختمانهای مغزی مولد سندرمهای بالینی مشخص است مثل انفیلتراسیون در لوب خلفی (۲۰) یا در ساقه غده هیپوفیز (۳۳)،

سبب بروز دیابت بی مزه میشود و ارتشاح دیواره بطن سوم و هسته میانی هیپوتالاموس (۱۸) به وجود آوردن سندرم هیپوتالاموس منجر میگردد (۳۲). در یک آمار (۱۴) از ۱۱۷ مورد کالبدشکافی بیماران مبتلا به لوسمی حاد در ۹۰٪ موارد ارتشاح سخت شامه بصورت ندولهای ضخیم و خاکستری رنگ به ابعاد ۵-۲ سانتیمتر وجود داشته و در بیش از نیمی از موارد انفیلتراسیون عنکبوتیه توام با گرفتاری دور عروق نسج مغز بود. هیدروسفالی با اتساع بطنها و قنات سیلوویوس بعات گرفتاری پلکسوس کوروئید در ۲۳ مورد و ندولهای داخل مغزی منتشر فقط در ۵ مورد مشاهده شد.

— شیوع: در سال ۱۹۵۷ شیوع عوارض عصبی در بیماران لوسمیک بین ۸٫۶ تا ۴۲٫۶ درصد و بطور متوسط بین ۲۰ تا ۳۰ درصد (۳۸) و در سالهای ۱۹۶۸ (۵-۲۵) و ۱۹۷۰ (۱۱) در حدود ۵۰٪ موارد تخمین زده شده است. بررسی ۱۰۰۰ مورد بین سالهای ۱۹۴۲ و ۱۹۶۰ نشان میدهد که شیوع این عوارض از ۳۰٪ به ۴۰٪ افزایش پیدا کرده است (۱۱) و این پدیده به چند عامل بستگی دارد:

= داروهای ضد لوسمی موجب افزایش طول عمر بیماران شده و امکان جایگزینی در سیستم عصبی را بیشتر کرده است (۱-۱۱-۸)

= با دانستن اینکه جایگزینی عصبی بیماران مستلزم تظاهرات بالینی چشم گیری نیست بزل مایع نخاع جزو آزمایشات بالینی این بیماران شده و به تشخیص تعداد بیشتری از مننژیت های لوسمیک کمک کرده است (۲۵-۳۰).

= غلظت داروهای ضد لوسمی در مایع نخاع ناچیز است (پوروینتول و متوترکسات $\frac{1}{10}$ غلظت خونی و آنتی- فولیک ها $\frac{1}{3}$ غلظت خونی) و به همین دلیل جایگزینی عصبی ممکن است قبل از درمان، در ضمن درمان و یا پس از قطع درمان حمله ای و در مرحله خاموشی عمومی بیماری و درمان نگهدارنده اتفاق بیافتد (۱۱-۱۲-۳۰). و حتی گاهی درمان پیش گیری با متوترکسات داخل نخاعی نیز مانع از ارتشاح بلاستیک نشده ولی البته ممکن است که این ارتشاح

وارد مایع نخاع می‌گردد و بدین علت مهم است که پونکسیون بیماران حدالمدت‌دور بدون ترومانیسم انجام بگیرد (۵).
 بنظر میرسد که ارتباط مستقیم بین تعداد بلاست در مایع نخاع و بلاستوز خون محیطی وجود داشته باشد. بدین معنی که هراندازه تعداد بلاستهای خون محیطی بیشتر باشد امکان یافتن آنها در مایع نخاع بیشتر است (۱۸) و از طرف دیگر هراندازه تعداد بلاست در مایع نخاع بیشتر باشد ارتشاح بلاستیک عنکبوتیه شدیدتر خواهد بود. (۱۵).
 در الکتروآنسفالوگرافی بیماران مبتلا به ارتشاح بلاستیک سیستم عصبی مرکزی تغییرات غیراختصاصی بصورت امواج کند پراکنده ویا امواج تحریکی دیده میشود که با درمان بهبودی پیدا میکند (۳۸).

— درمان ارتشاح بلاستیک در سلسله اعصاب مرکزی:
 ریشه‌کن ساختن سلولهای بلاستیک در مغز و پرده‌های آن کار مشکلی است و دراین مورد ناپدیدشدن سلولهای بلاستیک از مایع نخاع دلیل بهبودی کامل نیست. روش‌های درمانی فعلی متکی بر کورتیکوتراپی، تزریق داخل نخاعی داروهای اختصاصی و رادیوتراپی موضعی است.

۱ — کورتیکواستروئیدها بخوبی از سد مننژ عبور میکنند و در تجربه عده‌ای مصرف آنها نتیجه درمانی رضایتبخشی داده است (۱۸-۳۴). داروهای آنتی‌متابولیک معمولی از سد مننژ عبور نمیکنند و در مننژیت‌های لوسمیک فاقد اثر درمانی میباشد.

دو داروی جدید که هنوز در مرحله تجربی هستند ازاین قاعده ظاهراً استثناء می‌باشند: داروی اول Bis Chloroethyl Nitro Sura یا BCNU که استفاده از آن با دوز ۱۰۰ الی ۲۰۰ میلی‌گرم بر حسب مترمربع بدن از راه داخل وریدی هرچهار هفته پیشنهاد شده است عوارض جانبی شدید (سیتوپنی، آپلازی مغزاستخوان) دارد و داروی دوم L. Asparaginase است که مکانیسم عمل آن کم کردن Asparagine بدن است و شاید ازاین راه روی جایگزینی عصبی لوسمی تأثیر داشته باشد. مصرف داروی اخیر با دوز ۱۵۰۰۰ واحد بر حسب مترمربع بدن در روز از راه داخل وریدی پیشنهاد شده ولی مولد عوارض جانبی زیادی میباشد (۱-۲۲).

۲ — تزریق داخل نخاعی دارو: اولین دارویی که مورد استفاده قرار گرفت متوترکسات (Amethopterin) بود. مقدار تزریقی در هر دفعه بین ۰٫۱ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن (۱۷) تا ۰٫۴ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن یا ۱۲ میلی‌گرم بر حسب مترمربع سطح بدن (۲۵) است. دوز توتال بین ۰٫۹ الی ۴ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن ذکر شده است (۵). تزریقات بفاصله‌های در روز (۴) ویا ۲-۳ بار در هفته (۳۰) تا طبیعی شدن مایع نخاع انجام میگیرد (۴-۳۰-۱۷). بهبودی علائم الکتروآنسفالوگرافیک نیز از ضوابط موفقیت درمانی میباشد (۱). عوارض ناشی از متوترکسات موضعی اغلب خفیف و زودگذر بوده و

حاد بیشتر دیده شده است (۵). پلی‌رادیکولونوریت گیان باره (۳۱) پولی نوریت ولوکوآنسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده کاملاً استثناء هستند و در لوسمی‌های مزمن بالغین گزارش شده‌اند (۲-۸) مواردی از لوسمی در سندرم آتاکسی تلاترکتازی گزارش شده است ولی در این موارد لوسمی حادثه‌ایست دیررس و علائم مشخص عصبی و چشمی سالها قبل از آن وجود داشته است و شاید اختلالات ایمونولوژیک سندرم زمینه را جهت بیماری خونی بدخیم مهیا میسازد. (۳۵)
 بطور خلاصه افزایش فشار داخل جمجمه شایعترین نوع تظاهر بالینی ارتشاح سلولهای بلاستیک در دستگاه عصبی است. سایر علائم بندرت دیده میشوند و بخصوص علائم مننژ (صلابت کردن - کرنیک) یا وجود ندارند ویا بسیار خفیف میباشد و از این جهت جستجوی آنها را با دقت باید انجام داد. بزل مایع نخاع تنها راه تشخیص مننژیت لوسمیک است، چنانچه در یکی از آمارهای اخیر (۳۰) در ۶۰ مورد مننژیت لوسمیک ۳۸٪ بدون علامت بالینی بوده و با آزمایش مایع نخاع تشخیص داده شده‌اند.

— علائم آزمایشگاهی: پونکسیون لومبر آزمایشی است بدون خطر در بیماران مبتلا به لوسمی و تنها یک مورد هماتوم زیرسخت شامه ناحیه لومبر با سندرم دم اسبی متعاقب پونکسیون لومبر پیش بیماری که تعداد پلاکتهای وی از ۱۰۰۰۰ کمتر بوده است گزارش شده است (۱۰). فشار مایع نخاع در مننژیت لوسمیک بیشتر از طبیعی است (۲۵) و فشار پائین‌تر از طبیعی از علائم کومپرسیون نخاع محسوب میگردد (۵). میزان پروتئین مایع نخاع بیشتر از طبیعی و مقدار قند پائین از طبیعی است ولی ممکن است میزان هر دو حدود طبیعی باشد (۱-۲۵-۳۴). افزایش سلولها ارزش تشخیصی بیشتری دارد. این سلولها غالباً از لنفوسیت‌های معمولی تشکیل یافته ولی بعقیده بعضی از مولفین فقط وجود سلولهای بلاستیک تشخیص مننژیت لوسمیک را تأیید میکند (۳۲). روش رنگ‌آمیزی (معمولاً روش Wright) جهت شناختن سلولهای بلاستیک مهم است و تکنیک غلط باعث تغییرات استحاله‌ای بلاستها شده و مانع از تشخیص آنها میگردد (۳۴). تعداد این سلولها از چند عدد تا چند هزار عدد متغیر است (۱-۱۸). وبعقیده عده‌ای هراندازه تعداد بلاست بیشتر باشد عود عمومی مرض زود رس‌تر و طول عمر بیمار کمتر خواهد بود (۱۸). بعد از فیلتراسیون مایع نخاع شانس یافتن سلولهای بلاستیک بیشتر است ولی در این صورت نتیجه منفی مننژیت لوسمیک را رد نمیکند و گواهی بر سالم بودن دستگاه عصبی نیست. اصولاً پیش این بیماران هر مننژیت لنفوسیترا بعنوان مننژیت لوسمیک باید معالجه نمود مگر اینکه تحسسات میکروب‌شناسی و ویروس شناسی خلاف آنرا ثابت نماید. حتی در صورت وجود عفونت نیز گرفتاری نهفته دستگاه عصبی مرکزی را بهیچ وسیله‌ای نمیتوان رد کرد. نکته مهم دیگر در تشخیص مننژیت لوسمی وجود بلاستهای خون محیطی است که در پونکسیونهای تروماتیک

رادپوترایی درموارد ارتشاح بلاستیک مغز و یا نخاع (۱۷) و انفیلتراسیون‌های موضعی مولد فشار (۶) مورد استفاده قرار گرفته است. ویکی از مشخص‌ترین موارد استعمال آن وجود علائم بالینی یا EEG موضعی می‌باشد (۱).

امروز علاوه برموارد استعمال فوق‌الذکر رادپوترایی بعنوان پیشگیری و درمان مننژیت لوسمیک همراه با تزریق داخل نخاعی متوترکسات بکار برده میشود و دوزکالی آن بین ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰ رنگتن است (۱/۷ و ۳۰)، هرچند که در تجربهٔ عده‌ای از مولفین دوز توتال ۲۰۰۰ الی ۲۵۰۰ راد نتایج بهتری در درمان پیشگیری گرفتاری سلسله اعصاب مرکزی داده است (۱۹ تکراری - ۲۹).

۵ - درهرحال درمان موضعی بتهنهایی کافی نیست درمان حمله‌ای با چند دارو از راه عمومی تا ایجاد میسیون خونی و درمان نگهدارنده طبق برنامه مشخص (۲۹-۳۰) و با دوزدارویی معین (۲۲) ضروری می‌باشد.

۲ - خونریزی دستگاه عصبی مرکزی درسیر لوسمی :

- فیزیوپاتوژنی : ترمبوسیتوپنی بزرگترین علت این خونریزها است ، (۳۸-۲۵-۵) . از عوامل دیگر : کمبود فیبرینوژن معلول فیبرینولیز درلکوزهای حاد میلو بلاستیک گزارش شده (۳۶-۵) و کاهش فاکتورهای انعقادی (VII-IX-X) در یک بیمار مبتلا به مننژیت لوسمیک همراه با همانوم سودورال دیده شده است (۳) . ضایعات عروقی دومین عامل مهم در تولید این خونریزی است و بصورت دژنرسانس جدار عروق کوچک و پارگی شریانهای ریز مغز می‌باشد . این ضایعات بیشتر درمواردی دیده‌میشوند که هیپر بلاستوز شدید وجود داشته باشد و بچند عامل بستگی دارند : افزایش ویسکوزیته خون ، هیپوکسی موضعی وازوبیلاتاسیون عروق مغزی ، اثرات مواد حاصل از کاتابولیسم نوکلئوپروتئین‌های سلولهای بلاستیک روی جدار عروق و نسج مغز . نتیجهٔ ضایعات عروقی نشاء سلولهای بلاستیک در ماده سفید ، تشکیل ندولهای لوسمیک و تشکیل کانونهای خونریزی در اطراف این نودولها است (۱۳-۲۵) و این مکانیسم خونریزی بدون ترومبوپنی را امکان پذیر میسازد . (۱۳) . ولی البته در اکثر قریب باتفاق موارد ضایعات عروقی و ترومبوپنی دو عامل خونریزی هستند .

از نظر آسیب‌شناسی مادهٔ سفید نیم کره‌های مغز محل انتخابی کانونهای خونریزی است ، شاید عروق طویل و باریک این قسمت زمین را جهت تشکیل ترومبوسهای بلاستیک و تولید ضایعات عروقی مستعد میکند (۲۵) . خونریزی در نسج بولب و نخاع بندرت اتفاق می‌افتد (۳۶) ، و در پرده‌های مغز بصورت مختلف دیده میشود : پتشی‌های پراکنده ، خونریزی تحت عنکبوتیه و خونریزی داخل بطنی . همانوم سودورال کاملاً نادر بوده و در بالغین گزارش شده است (۳۶) . خونریزی‌های دستگاه عصبی مرکزی ، در لوسمی لنفوبلاستیک شایعتر از انواع دیگر لوسمی است . و بهمین دلیل دراطفال

بصورت سردرد ، تب ، تورپور ، بی‌اشتهائی ، استفراغ و استثنائاً پولی‌نوریت یا پاراپلژی برگشت‌پذیر تظاهر میکند (۳۰) گاهی واکنشی بصورت لنفوسیتوز دافزایش پروتئین درمایع نخاع دیده میشود که با قطع درمان از بین میرود . درصورت بروز عوارض جانبی Citrovorum-Factor با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر حسب مترمربع بدن از راه داخل عضلانی نتایج خوبی داده است (۱۷) . اگر همزمان با درمان موضعی بیمار تحت درمان با آنتی‌متابولیت‌ها از راه عمومی باشد خطر عوارض جانبی داروها بخصوص روی مغز استخوان بیشتر است (۱) .

اخیراً دو داروی جدید از راه داخل نخاعی بکار برده شده است :

Cytosine Arabinoside با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر حسب مترمربع سطح بدن و L. Asparaginase با دوز ۵۰ واحد بر حسب کیلوگرم وزن بدن . این داروها درموارد مقاوم متوترکسات مورد استفاده قرار میگیرند و پیش‌یک مریض میتوان هر دو دارو را یک روز درمیان تا طبیعی شدن مایع نخاع تجویز کرد . (۳۰)

تزریق دارو درمایع نخاع بعنوان پیش‌گیری از ارتشاح بلاستیک دستگاه عصبی نیز مورد استفاده قرار میگیرد هرچند که کمنهٔ پیشگیری در این مورد کاملاً بجا نیست چون گرفتاری دستگاه عصبی مدتها بدون تظاهرات بالینی و بدون تغییر سیتولوژیک و شیمیائی مایع نخاع سیر میکند . یکی از مولفین (۲۳) ۴۷ بیمار لوسمیک را که درمان عمومی یکسال داشته‌اند بدو گروه تقسیم کرده : گروه اول دوز واحد متوترکسات داخل نخاعی بمقدار ۰۹ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن دریافت شادته و در گروه دوم درمان موضعی انجام نگرفته است . شیوع عوارض عصبی در این دو گروه یکسان بوده ولی گرفتاری عصبی در گروهی که درمان داخل نخاعی داشته دیرتر تظاهر کرده است و طول عمر این بیماران بیشتر بوده است . در تجربه مصنفین دیگر (۲۶-۲۸) درمان موضعی با متوترکسات تنها یا متوترکسات با اضافه رادپوترایی در صورتیکه تعداد سلولهای مایع نخاع بیشتر از ده لنفوسیت باشد درافزایش عمر بیماران تأثیر مثبت بارزی داشته است . طبق آمارهای جدید (۲۹-۳۰) بهترین درمان « پیش‌گیری » ترکیب متوترکسات داخل نخاعی (پنج تزریق با دوز ۱۲ میلی‌گرم بر حسب مترمربع سطح بدن) و رادپوترایی موضعی است که به رمیسیونهای طولانی می‌انجامد و همزمان با درمان چند داروئی شدید از راه عمومی در بهبودی پیش‌آگهی بیماری نقش فوق‌العاده موثری بازی میکند (۱۹ تکراری - ۲۹)

۴ - رادپوترایی مغز و پرده‌های آن حربهٔ مفیدی جهت مبارزه علیه لوسمی است . قبل از سالهای ۱۹۶۰ پرتو درمانی با دوز ۲۰۰ تا ۲۵۰ رنگتن در گرفتاری سیستم عصبی مرکزی اعم از ارتشاح پرده‌های مغز و یا کانونهای نسج مغز بکار برده میشد (۳۴-۹) . در دههٔ اخیر استفاده از

بخصوص استنفاپلوکوک، ندرتاً قارچها) با دقت زیاد باید انجام بگیرد چون تنها ضامن تشخیص است. چون کاهش قند و افزایش پروتئین‌های مایع نخاع در مننژیت‌های لوسمییک نیز دیده میشود و مسلم است که نسبت سلولهای چند هسته‌ای به تک هسته‌ها و وجود سلولهای بلاستیک نیز از معیارهای مهم تفکیک مننژیت‌های چرکی از مننژیت‌های لوسمییک میباشد (۵).

۴ - عوارض وابسته به درمان :

داروهائی که در معالجه لوسمی بکار برده میشوند دارای عوارض جانبی زیادی هستند که قسمتی از آن متوجه سیستم عصبی است : اختلالات روانی و آتروفی‌های عضلانی مربوط به کورتیکوتراپی عواضی آسفالیتیک هیپراوریسمی ناشی از لیزبلاستیک در اثر داروهای آنتی‌متابولیت، پولی‌نوریت‌های حسی و حرکتی زودگذر و همچنین تشنج و تغییرات الکترو آنسفالوگرافیک در اثر درمان با وینکریستین و بالاخره پولی‌نوریت و پاراپلژی مربوط به تریپیک داخل نخاعی آمونوپرین را میتوان در گروه عوارض عصبی مربوط به درمان لوسمی ذکر کرد (۵).

ب - عوارض عصبی هوچکین و لنفوسارکوم :

گرفتاری دستگاه‌های عصبی مرکزی و یا محیطی حادثه‌ایست که بندرت در مراحل پیشرفته این بیماریها اتفاق می‌افتد. در ۷۲ مورد هوچکین اطفال کمتر از ۱۵ سال (۱۲) یک مورد ابتدای عصب باصره معلول ضایعه استخوان کف جمجمه و یک مورد پاراپلژی بعلت جایگزینی مهره‌ای گزارش شده است. از ۴۳ مورد لنفوسارکوم در سنین کمتر از ۱۵ سال Johns فقط دو مورد گرفتاری دستگاه عصبی مرکزی گزارش میکند (۱۹) و بنظر میرسد که این عوارض در بالغین شیوع بیشتری داشته باشد و در اشکال گرانولوماتوی هوچکین بیشتر از اشکال سارکوماتو دیده شود (۵).

عوارض عصبی این دو گروه بیماری را میتوان بدو دسته تقسیم نمود :

۱ - عوارض مستقیم که مربوط به جایگزینی سلولهای تومورال در دستگاه عصبی و یا مجاور آن میباشد.

۲ - عوارض غیرمستقیم که رابطه پاتوفیزیکی روشنی با مرض اصلی ندارند و تحت عنوان سندرمهای پارانتوبلازیک شرح داده میشود.

۱ - عوارض مستقیم (۵-۲۴) : فشردگی نخاع شایع‌تر از گرفتاری مغز و اعصاب محیطی است و مکانیسم آن ندرتاً ابتلاء و خوردگی جسم مهره است واکثراً مربوط به نفوذ نسج تومورال از راه لنفاوی در فضای اپی‌دورال و تشکیل توده تومورال دورسخت شامه است که گاهی ضایعات مهره‌ای ثانویه را سبب میگردد. خود سخت شامه بندرت و نرم شامه و عنکبوتیه بطور استثنا مبتلا میگردد (۲۴). در تقریباً ۸۰٪ موارد گرفتاری در محل مهره‌های پشتی اتفاق

بیشتر از بالغین دیده میشود (۵) و وفور آن بین ۲۵٪ (۲۵) الی ۷۰٪ (۳۶) گزارش شده و میتوان قبول کرد که یک‌دوم بیماران لوسمییک باین عارضه مبتلا میگرددند. چنانکه لوسمی شناخته شده باشد و اگر علائم مربوط به افزایش فشار داخل جمجمه، تشنج و علائم عصبی موضعی بطور ناگهانی تظاهر نمایند تشخیص بالینی خونریزی ساده است و در مواردیکه علائمی نظیر سردرد، اختلاف هوش و حواس بتدریج مستقر شوند تشخیص بالینی مشکل خواهد بود و آزمایشات فوق بالینی بآن کمک خواهند نمود : خونریزی ته‌چشم در ۷۰٪ موارد (۵) دیده میشود ولی ممکنست تنها بوده و با خونریزی مغزی همراه نباشد (۳۸)، آزمایش مایع نخاع در خونریزی تحت عنکبوتیه و خونریزی داخل بطنی مثبت میباشد. گاهی یافته‌های بالینی و کمکی آزمایشگاهی به تشخیص مثبت منجر نمیشود و کالبد شکافی پی بوجود کانونهای خونریزی میبرد. مسئله تشخیصی مشکل دوم زمانی پیش می‌آید که لوسمی شناخته نشده باشد و عارضه خونریزی دلیل مراجعه به طبیب باشد. در اطفال علل دیگر خونریزی مغز و پرده‌های آن برخلاف بالغین نادر است و لوکوزها اتپولوژی مهم این خونریزی‌ها است. نمیتوان تعداد بیمارانیکه با تابنو خونریزی دستگاه عصبی برای اولین بار به بیمارستان مراجعه میکنند بدرستی تخمین زد و ارقام نسبت به مولفین فرق میکند و بعنوان مثال در یکی از آمارها ۱۲٫۵ درصد بیماران لوسمییک برای اولین بار با این تابلو به بیمارستان مراجعه کرده‌اند (۳۶). در پیش بالغین بیمارانی را ذکر کرده‌اند که لوسمی آنها پس از جراحی جهت تخلیه هماتوم سودورال شناخته شده است (۳-۵). در هر حال خونریزی بهر صورت و در هر مرحله لوسمی اتفاق بیافتد پیش‌آگهی خطیری را دربردارد و معالجه شامل درمان مرض اصلی و ترانسفوزیون خون میباشد. رادیوتراپی در خونریزی‌های نسج مغز که اجباراً با انفیلتراسیون بلاستیک همراه است بکار برده میشود (۳-۵-۱۴-۳۸).

۳ - عفونتهای دستگاه عصبی :

در بیماران لوسمییک مننژیت چرکی عارضه‌ایست که کمتر از ارتشاح بلاستیک و خونریزی دیده میشود ولی افزایش طول عمر بیماران در نتیجه روشهای درمانی جدید و اثرات دپرسیو کرونیکوئیدها و آنتی‌متابولیت‌ها روی مغز استخوان سبب شیوع مننژیت‌های چرکی شده و در محیط بیمارستانی اجرام گرم منفی عامل اصلی این عفونتها شناخته شده‌اند (۲۵). در حالیکه قبل از دهه اخیر عارضه عفونی نادر بود و بعنوان مثال در سال ۱۹۵۷ از ۲۲ مورد عوارض عصبی مربوط به لوسمی (۳۸) فقط یک مورد مننژیت استنفاپلوکوسمییک وجود داشت و در سال ۱۹۶۰ در کالبدشکافی ۱۱۷ بیمار لوسمییک (۱۴) چهار مورد مننژیت باکتریال دیده شد و در هر چهار مورد مننژیت توام با ارتشاح بلاستیک عنکبوتیه بود. جستجوی عامل عفونی (اجرام گرم منفی میکروبیهای گرم مثبت و

لنفوسارکوماتوز دیده شده در حالیکه هیچکدام از بیماران مبتلا به هوجکین دچار عارضه عصبی نبوده‌اند.

۱ - علی‌اصغر (پرونده شماره ۱۰۲۵) طفل ۳ ساله با سابقه ۲۰ روزه ضعف رنگ پریدگی و پورپورا بستری شد. طحال و کبد بزرگ یافته‌های اصلی بالینی بودند. جز تندی رفلکس‌های وتیری اندامهای تحتانی علامت عصبی دیگری موجود نبود. در خون محیطی آنمی شدید، کاهش شدید پلاکتها، ۱۳۴۰۰ گلبول سفید، ۳۰٪ لنفوبلاست و در مغز استخوان کاهش مگاکاربوسیت و سری اریترئوئید و ۹۵٪ بلاست در سری میلوئید تشخیص لوسمی لنفوبلاستیک را مسجل ساخت. پس از چند ترانسفوزیون درمان با پردنیزولون و سولفات وینکریستین شروع شد. در این زمان آزمایش مایع نخاع طبیعی بود. یکماه پس از شروع درمان خون محیطی طبیعی شد و طفل با درمان نگهدارنده با متوترکسات خوراکی مرخص گردید. دوماه بعد بعثت سردرد، استفراغ و فلج ششمین عصب جمجمه‌ای طرف چپ دوباره دربخش بستری شد. رفلکس‌های وتیری در اندامهای تحتانی تند و بابنسکی دوطرفه موجود بود. درزهای استخوانی جمجمه در رادیوگرافی باز بودند. در آزمایش مایع نخاع ۱۵۶۰ سلول با ۹۵٪ لنفوسیت، ۵٪ ولی نوکلئر دیده شد قند و پروتئین مایع نخاع طبیعی بود. آزمایش خون محیطی طبیعی بود. بعد از تزریق متوترکسات داخل نخاعی در سه نوبت تعداد لنفوسیت‌ها به ۳۰ کاهش یافت. در عرض یکماه ۵۵۰ راددوز تومور روی مغز و ۷۵۰ راد دوز تومور روی نخاع رادیوتراپی انجام گرفت و بیمار برای آخرین بار دوماه پس از شروع درمان گرفتاری عصبی وی در درمانگاه دیده شد حال عمومی خوب، امتحان عصبی کاملاً طبیعی و از نظر آزمایش خون محیطی طبیعی بود.

۲ - ودود (رونده شماره ۳۸۶۰) پسر بچه ۳ ساله بعثت همی پلژی طرف چپ بستری گردید. پنج ماه قبل بیمار در بیمارستان دیگری با تشخیص لوسمی لنفوبلاستیک حاد تحت درمان با کورتیکوئید و وینکریستین قرار گرفته و بعد از یکماه در حالیکه خون محیطی بهبود کامل را نشان میداد با دستور متوترکسات خوراکی بادوز نگهدارنده مرخص گردیده بود. در آزمایش بالینی غیر از همی پلژی چپ همراه با فلج فاسیال مرکزی چپ، اسپنومگالی و پورپورا دلیل بر عود عمومی بیماری بود. در خون محیطی ۲۰۰۰۰۰ لوکوسیت، عود عمومی بیماری بود. در خون محیطی ۲۰۰۰۰۰ لوکوسیت، ۹۷٪ بلاست دیده شد. در ته چشم خونریزی و ادم پاپی دوطرفه موجود بود. در مایع نخاع ۲۵۰ لنفوسیت، ۲۰ پولی نوکلئو، ۶۵۰ مونوسیت در هر میلی‌متر مکعب وجود داشت و میزان قند، پروتئین، کلرور طبیعی بود. در الکتروانسفالوگرافی امواج آهسته پراکنده در نیمکره راست وجود داشت. همراه با درمان عمومی (پردنیزولون - وینکریستین) پس از سه جلسه تزریق داخل نخاعی متوترکسات در مایع نخاع سلوع

می‌افتد و بندرت در ناحیه مهره‌های گردنی و بالومبر (۵).
تظاهرات بالینی بصورت پاراپلژی اسپاتیک یا فلاسک است و گویا طولانی بودن مرحله دردهای رادیکولر و کوتاه بودن مرحله استقرار فلج تاحدی ویژه این اتیولوژی است. گاهی رادیوگرافی ساده ضایعه جسم مهره‌ای را نشان میدهد در حالیکه دیسک بین مهره‌ای همیشه سالم است. در آزمایش مایع نخاع مقدار آلبومین زیاد و تعداد سلولها کم و از نوع لنفوسیت میباشد. میلوگرافی قبل از عمل جراحی ضروریست. بطور استثناء میلوگرافی منفی است و پاراپلژی معلول ضایعات نخاع بصورت کانونهای میلومالاسیک میباشد و گرفتاری نئوپلازیک عروق نخاع نقش عمده‌ای را ایجاد در این ضایعات دارند.

در مغز گاهی پرولیفراسیون نئوپلازیک دوسخت شامه نیمکره‌ها جایگزینی کرده و علائم کانونی از نوع تشنج یا فلج تولید میکند و زمانی در قاعده مغز متمرکز گشته و سبب کوری، دیابت بی‌مزه و یا فلج اعصاب جمجمه‌ای میگردد و در هر حال ممکن است سردرد، استفراغ و ادم ته چشم مربوط به افزایش فشار داخل جمجمه دیده شود.

فلج اعصاب محیطی بصورت پولی نوریت و یا پولی رادیونوریت مربوط به فشار ریشه‌های عصبی در سوراخهای ارتباطی و یا فشار عصب میطی در اثر توده‌های آدنوپاتی میباشد.

۲- عوارض غیر مستقیم: این عوارض شامل عفونتها (میکروبی، ویروسی و قارچی) و مجموعه‌ای از تظاهرات عصبی غیر اختصاصی است که جزو سندرمهای پارائوپلازیک بشمار رفته و مکانیسم صحیح آنها روشن نیست. در گروه اخیر لوکوآنسفالوپاتی مغزی پیش رونده، دژنراسیون مخچه، میلیت و نوروپاتی‌های محیطی در بالغین گزارش شده‌اند (۵ - ۸). لنفوسارکوم در سیر سندرم آتاکسی تلاتریکتازی دیده شده است (۶) ولی در این بیماری سندرم نورولوژیک و اختلالات ریموتولوژیک قبلاً وجود دارد.

در مرحله لوسمیک لنفوسارکوم و یا رتیکولوسارکوم عوارض عصبی شایع بوده و تظاهرات آن از هر لحاظ شبیه گرفتاری‌های عصبی در جریان لوسمی است. با در نظر گرفتن اینکه تقریباً یک سوم لنفوسارکوم یا رتیکولوسارکوم‌ها تبدیل لوسمیک دارند (۱۵-۱۹) میتوان گفت که در مراحل انتهایی این بیماری‌ها عوارض عصبی نسبتاً شایع است.

«معرفی بیماران»

بین خردادماه ۱۳۵۰، دی‌ماه ۱۳۵۱ سی‌وسه طفل مبتلا به انواع لوسمی و لنفوم‌های بدخیم در بخش ۲ کودکان مرکز پزشکی پهلوی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران بستری شده‌اند. از این عده ۲۰ مورد لوسمی حاد، یک مورد لوسمی میلو بلاستیک مزمن، ۹ مورد بیماری هوجکین در مراحل مختلف و دو مورد لنفوسارکوم بوده است. عوارض عصبی در بیش از ۱۰ بیمار مبتلا به لوسمی حاد و دو بیمار مبتلا به

۹۹٪ بلاست، کاهش پلاکتها، آنهی شدید و در مغز استخوان ۹۹٪ بلاست بدون شکل مشخص تشخیص لوسمی حاد Stem cell را مسجل نمود. در رادیوگرافی جمجمه درزهای باز، اثرات انگشتی بشکل فراوان، و ضایعات اوستئولیتیک قسمت فوقانی حدقه چشم، درمان با پردنیزولون، وینکریستین، رادیوتراپی جمجمه، آنتی بیوتیک موضعی روی عفونت چشمی شروع شد. دوهفته پس از شروع درمان در حالیکه از شدت آگروفتالمی کاسته شده بود، کاهش قدرت عضلانی در اندامهای تحتانی باعث عدم توانائی در راه رفتن گردید. در آزمایش بالینی رفلکسهای وتری روتول و آشیل تند و کلونوس در هر دو پا وجود داشت و اما بانسکی منفی بود. در خون محیطی ۷۰۰۰ گلبول سفید و هنوز ۹۰٪ بلاست موجود بود. در مایع نخاع قند و کلرور طبیعی بود، سلول وجود نداشت، ولی میزان پروتئین ۴/۵ گرم در لیتر بود. ۱۷ روز پس از شروع درمان بیمار در تابلوی شوک سپتیک فوت نمود. در اتوپسی ارتشاح بلاستیک در اغلب احشاء دیده شد. در مغز و پرده های آن ارتشاح بلاستیک بخصوص اطراف عروق وجود داشت. ارتشاح بلاستیک در فضاهای تحت آراکنوئید دیده شد، متاسفانه نخاع مورد بررسی قرار نگرفت.

۶ - سعید ... (پرونده شماره ۲۶۰) پسر بچه ۹ ساله بعلت فلج هر دو پا از ۲۵ روز پیش بستری شد، در معاینه قدرت عضلانی اندامهای تحتانی بطور قرینه کاهش پیدا کرده، رفلکسهای وتری تند و کلونوس آشیل وجود داشت. فیزیوتونی خفیف روی اکستانسورهای پا در هر دو طرف احساس میشد. رفلکسهای پوستی شکمی تحتانی از بین رفته بودند ولی بانسکی وجود نداشت. در ناحیه مهره های لومبرسیفوز وجود داشت. آدنوپاتی گردنی دوطرفه - هیپاتواسپلنومگالی و رنگ تشخیص را بسوی مرض خونی بدخیم راهنمائی میکردند مایع نخاع کاملاً طبیعی بود. در خون محیطی آنمی شدید، ترومپوینی، ۹۰۰۰ گلبول سفید، با ۵۰٪ بلاست و در آزمایش نخاع ۹۹٪ بلاست که نوع آن تعیین نشد، تشخیص لوسمی استمسل را تأیید نمود و درمان با وینکریستین، پردنیزولون و پوری تتول شروع شد. در رادیوگرافی ستون فقرات استئوپوروز شدید با کاهش ارتفاع جسم مهره ای وسیفوز وجود داشت. سایر استخوانها نیز بشدت پوروتیک بودند. در ضمن درمان بیمار دچار سپتی سمی استافیلوکوکسیک گردید و بهبودی یافت. چهل روز پس از آغاز درمان لوسمی طفل با امتحان عصبی طبیعی در حالیکه بطور طبیعی راه میرفت و در رمیسیون خون محیطی و مغز استخوان بود با درمان نگهدارنده پوریتتول مرخص گردید. و برای آخرین بار سه ماه بعد از مرخصی در درمانگاه دیده شد، حال عمومی خوب و امتحان عمومی و عصبی طبیعی بود. آزمایش خون محیطی حال رمیسیون را نشان میداد.

وجود نداشت. در عرض یکماه رمیسیون خون محیطی حاصل شد. هنگام مرخصی پونکسیون لومبر مجدد ۴۰ سلول در مایع نخاع نشان داد و ۲۴ عدد از آنها بلاست بودند. در طی جلسه ۷+۷۰ رادودوزتومور رادیوتراپی شد. یک ماه ونیم پس از مرخصی بیمار دوباره در حال عود خونی برای آخرین بار دیده شد. بعد از رادیو تراپی سندرم نورولوژیک بهبود نسبی پیدا کرده بود.

۳ - زهرا ... (پرونده شماره ۱۲۰۸) دختر بچه ۴ ساله با تب آنمی، خونریزی جلد و هیپاتواسپلنومگالی بستری شد. در خون محیطی آنمی شدید، کاهش شدید پلاکتها، ۱۶۰۰۰۰ گلبول سفید با ۹۶٪ لنفوبلاست وجود داشت. پس از درمان با پردنیزولون و وینکریستین در حال رمیسیون خون محیطی تحت درمان نگهدارنده پوریتتول مرخص شد. هفت ماه بعد دوباره با حالت استفراغ، سردرد، ادم پاچه بستری گردید. در مغز استخوان ۷٪ بلاست دیده شد. در خون محیطی بلاست وجود نداشت. در مایع نخاع ۲۳۰ لنفوسیت با ۹۹٪ بلاست و ۲۰ پولی نوکلئر موجود بود. پروتئین، قند و کلرور طبیعی بود بعد از ۳ تزریق داخل نخاعی متوترکسات تعداد سلول به ۳۰ عدد کاهش یافت. جهت رادیوتراپی معرفی شد. بیمار برای آخرین بار ۴ ماه پس از شروع گرفتاری عصبی با عود خونی محیطی در درمانگاه دیده شد. رادیوتراپی انجام نگرفته بود.

۴ - حجت اله ... (پرونده شماره ۵۶۸۳) پسر بچه ده ساله که ۲۹ روز قبل از بستری شدن از دل درد شکایت داشته و روز قبل از بستری شدن بطور ناگهانی دچار درد پهلوی چپ دردآلت تناسلی گشته و در عرض چند ساعت بحالت اغماء افتاده است. در امتحان بالینی اغماء عمیق بدون علائم موضعی، پورپورا، هیپاتواسپلنومگالی، خونریزی گوارشی، پریاپیسم، آلت تناسلی یافته های اصلی بودند. در ته چشم لکه های خونریزی دیده شد. بیمار در عرض چند ساعت فوت نمود. در خون محیطی ۷۷۰۰۰۰ گلبول سفید با ۹۶٪ بلاست و کاهش پلاکتها دیده شد و در مغز استخوان سری میلوئید از صد درصد لنفوبلاست تشکیل یافته بود. در پونکسیون لومبر مایع خونی و حاوی مقدار زیادی بلاست بود و در کشت آن میکروب رشد نکرد. در اتوپسی: خونریزی داخل بطنی ماسیو - کانوهای خونریزی داخل نسج مغز - خونریزی در نسج ریه - خونریزی داخل صفاق - ارتشاح بلاستیک در منژ و مغز - ارتشاح بلاستیک دور عروق تمام احشاء یافته های مهم را تشکیل میدادند.

۵ - عبدالحمیم ... (پرونده شماره ۸۳۱) پسر بچه ۳ ساله بعلت آگروفتالمی شدید دوطرفه برآمدگی ناحیه شقیقه راست، رنگ پریدگی، حملات سردرد، تب و دل درد از ۳۵ روز پیش بستری گردید. از امتحان بالینی علائم عصبی وجود نداشت دردهای استخوانی و میکروآدنوپاتی یافته های اصلی بودند. در خون محیطی ۴۳۲۰۰ گلبول سفید با

۷ - منیژه ... (پرونده شماره ۹۳۰) : طفل ۵ ساله با سابقه ۴+ روزه تب، درد مفاصل، آثرین، آدنوپاتی تحت فکی بستری شد. هیپاتواسپلنومگالی، آثرین نکروتیک و آدنوپاتی منتشر یافته های بالینی بودند. در خون محیطی ۲۵۰۰ گلبول سفید، آنمی، ترومبوپنی و سلولهای آتی پیک و در مغز استخوان ۹۹٪ بلاست بدون تیپ مشخص (ستم سل) لوسمی حاد را تایید نمود. درمان با پردنیزولون، پورینتول، ترانسفوزیون، پنی سیلین، شروع شد. ۲۵ روز پس از شروع درمان در حالیکه هنوز آزمایش خون محیطی از فعال بودن بیماری بود، بیمار دچار تب، استفراغ و ردور مختصر گردن شد. در مایع نخاع ۳۸۰ لنفوسیت و ۴۰ پولی نوکلر و یک گرم پروتئین در لیتر وجود داشت. قند ۰/۲ گرم در لیتر و کلرور طبیعی بود. علیرغم درمان با کلرامفنیکل، سولفامیدو پنی سیلین داخل وریدی، طفل در حالت کلاپس عروقی درگذشت. در کشت مایع نخاع کپسیلا رشد کرده بود.

۱۰ - ابراهیم ... (پرونده شماره ۱۱۷۳۰) طفل دوساله از پنج ماه قبل از مراجعه به بیمارستان دچار ورم شکم و ازسه ماه پیش دچار تورم گوش چپ، تب، ادم صورت، تغییر رنگ ادرار و مدفوع سیاه شده بود. در معاینه بالینی آدنوپاتی، هیپاتواسپلنومگالی، پتشی، پاروتیدیت دوطرفه جلب توجه میکرد. در خون محیطی ۴۸۶۰۰ گلبول سفید با ۷۰٪ لنفوبلاست و آنمی و ترومبوسیتوپنی وجود داشت. در مایع نخاع ۱۰۰ لنفوسیت دیده شد. پروتئین و قند و کلرور طبیعی بود. بعد از دو تزریق داخل نخاعی متوترکسات سلولهای مایع نخاع طبیعی شد. فعلا بیمار تحت رادیوتراپی و درمان عمومی لوسمی است.

۱۱ - سیدرضا ... (پرونده شماره ۱۰۰۴۸۴) پسر ده ساله بعلت سردرد، خواب آلودگی و تورم تیروئید بستری شد. بیست روز قبل از آن بیمار در موقع بلع احساس درد گلو میکرد و بتدریج تب و سرفه نیز عارض گردیده و چند روز قبل از بستری شدن والدین متوجه تورم گردن طفل میشوند و همزمان با این حالت خواب آلودگی در پیش مرخص تظاهر میکند. در معاینه توده سفت و بدون علائم التهابی در هر دو لوب عده تیروئید حس میشد و در طرف چپ بزرگتر از طرف راست بود. آدنوپاتی سطحی حس نمیشد. بیضه راست با اندازه یک تخم مرغ بزرگ و سفت بود. اپی دیدیم متورم سفت و بوسیله شپاری از بیضه جدا شده بود. کبد و طحال قابل لمس نبودند در امتحان عصبی جز سردرد و تورپور نکته مرضی دیگری وجود نداشت. در خون محیطی ۱۱۸۰۰ گلبول سفید با ۶۶٪ سگمانته ۲٪ لنفوسیت، ۲٪ مونوسیت، ۲٪ ائوزینوفیل ۲٪ بازوفیل وجود داشت. سدیماناسیون ساعت اول ۲۵ میلی متر بود. تست مانتوسه باضافه مثبت بود. در مایع نخاع در هر میلی متر مکعب ۵۰۰ سلول وجود داشت و ۱۳/۰ گرم در لیتر و پروتئین ۲/۵ گرم در لیتر بود. مطالعه سیتولوژیک بعدی نشان داد که تعداد زیادی از سلولهای موجود سلولهای بلاستیک بودند. کشت مایع نخاع از نظر باسیل کخ منفی بود. در رادیوگرافی ریتین سایه مدیاستن فوقانی پهن تر از طبیعی نظر میرسد. در الکتروآنسفالوگرافی ریتم مغز بطور کلی آهسته و امواج بلندتر از طبیعی بودند و علائم موضعی وجود نداشت. طفل در عرض سه روز در تابلوی اختلالات تنفسی و عروقی فوت نمود. در اتوپسی: توده تومورال دهلیز راست با چسبندگی بجدار، آدنوپاتی

۸ - اکرم ... (شماره پرونده ۷۷۲۵) : طفل ۲۰ ماهه با سابقه چهل روزه تب، رنگ پریدگی، بی اشتها و سرفه بستری شد. در آزمایش بالینی طحال و کبد بزرگ، آدنوپاتی منتشر وجود داشت. امتحان عصبی طبیعی بود. در خون محیطی آنمی شدید، ترومبوپنی، ۹۴۰۰۰ گلبول سفید با تعدادی عناصر بلاستیک تشخیص لوسمی را تایید کرد. ترانسفوزیون انجام گرفت. قبل از امتحان مغز استخوان در عرض سه روز در تابلوی تب شدید خونریزی گوارشی و کولایس فوت نمود. در اتوپسی انفیلتراسیون بلاستیک در تمام احشاء وجود داشت. در مخ، مخچه و ساق مخ نقاط خونریزی واضح دیده شد، نوع لوسمی ستم سل گزارش شد.

۹ - عماد ... (پرونده شماره ۸۲۰۰) : پسر چه ۵ ساله ایست که در درمانگاه با تشخیص لوسمی لنفوبلاستیک در حال رمیسیون بمدت یکسال تحت مراقبت بوده است. ۱۸ ماه پس از شناخته شدن بیماری در حالیکه بیمار در رمیسیون خون محیطی بوده مبتلا به گرفتاری هردو بیضه شده و تحت رادیوگرافی موضعی قرار گرفته است و دوسال بعد از شروع بیماری بدلیل عود عمومی مرض بستری گردید.

در امتحان بالینی هیپرتونی هر چهار اندام، افزایش شدید رفلکسهای وتری از بین رفتن رفلکسهای شکمی تحتانی و میانی دال برگرفتاری سیستم عصبی بود. در ته چشم خونریزی موجود بود و رادیوگرافی جمجمه سوتورها بشدت باز شده بودند. در خون محیطی ۲۰ هزار گلبول سفید با ۹۶٪ بلاست و ترومبوپنی وجود داشت. در مایع نخاع قند و

عارضه عصبی در يك دو بیمار آزمایش خون محیطی حاکی از خاموشی بیماری بود ولی در خون محیطی سایر بیماران بمخدار قابل توجه بلاست وجود داشت. در بیماران شماره ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ علائم بالینی گرفتاری عصبی را نشان میداد و در بقیه بیماران امتحانات آزمایشگاهی به تشخیص ابتلاء مغز و مننژ منجر شد. در دویمبار استقرار سریع (بیمار شماره ۶) و یا ناگهانی (بیمار شماره ۴) علائم عصبی سبب مراجعه به بیمارستان شده‌اند. علائم بالینی کلاسیک مننژیت فقط در بیمار شماره ۷ که عفونت مننژه داشت دیده شد. در شش بیمار لنفوسیت های مایع نخاع بتعداد قابل ملاحظه‌ای افزایش پیدا کرده بودند ولی جستجوی سلولهای بلاستیک در تمام موارد انجام نگرفته بود و فقط در مورد وجود سلولها ثابت شد. قند و پروتئین جز در بیمار شماره ۷ (مننژیت عفونی) طبیعی بوده است. در بیمار اخیر لنفوسیتوز مایع نخاع و یافته های آسیب شناسی دال بوجود مننژیت لوسمیک است و تغییرات قند و پروتئین مایع نخاع بیشتر بدلیل عفونتی است که عامل آن کلیسیلا بوده در بیمار شماره ۵ ارتشاح بلاستیک عنكبوتیه و احتمالاً فضاهای تحت عنكبوتیه افزایش قابل توجه پروتئین مایع نخاع را توجیه میکند ولی امکان دارد که مانع پائین تر ودر ناحیه نخاع قرار گرفته باشد. طبیعی بودن مایع نخاع در بیمار شماره ۷ و فقدان ضایعات فشار دهنده مهره‌ای همراه با تابلوی مشخص پاراپلاژی امکان میلیت لوسمیک را که عارضه استثنائی است مطرح میکند.

درمان: شامل معالجه لوسمی، متوترکسات داخل نخاعی و رادیوتراپی با روشهای کلاسیک بود ولی متأسفانه رادیوتراپی بدلیل اشکال در پیگیری بیماران اغلب انجام نگرفته و یا ناقص بوده است.

عوارض عصبی پیش‌آگهی بسیار بدی پیش این بیماران داشته است. در چهار مورد بیمار کمتر از یکماه عمر کرده و در سه مورد به فاصله ۲ تا ۳ ماه عود خونی ظاهر شده است. دو مورد بعد از ۳ ماه در حال رمیسیون بوده‌اند. از نظر آسیب شناسی در بیمار شماره ۶ خونریزی وسیع پراکنده مغز و پرورده های آن باکانونهای ارتشاح بلاستیک در مغز و مننژها توام بوده است. در بیمار شماره ۵ ارتشاح بلاستیک بوده بخصوص دور عروق و بدون خونریزی دیده شده است. در بیمار شماره ۸ خونریزی بدون ارتشاح بلاستیک بوده و در شرح حال شماره ۷ انفیلتراسیون بلاستیک با مننژیت چرکی تواما مشاهده میشود.

تابلوی بالینی دویمبار مبتلا به لنفوسارکوم از چند جهت جالب و استثنائی میباشد. در هر دومورد تظاهرات عصبی سبب بستری شدن بیمار شده‌اند. در بیمار شماره ۱۱ گرفتاری بیضه و تیروئید هر یک بتهنائی کاملاً نادر و تواما استثنائی میباشد. (۱۹) و ترکیب آن با علائم افزایش فشار داخل جمجمه تابلوی بالینی گمراه کننده را ایجاد میکند.

ناحیه سکوم، حالت تومورال بیضه راست وای دیدیم، توده تومورال در تیروئید، انفیلتراسیون سلولهای تومورال درمننژ و دور نیمکره های مخ و در نسج مغز در فضاهای ویرشوروبن وجود داشت. آزمایش میکروسکپی از این توده‌های تومورال و مغز و پرده‌های آن با تشخیص لنفوسارکوماتوز منتشر مطابق بود.

۱۲ - بیوک... (پرونده شماره ۳۳۳۴): پسر ۹ساله بعلت پاراپلاژی بستری شد ۱۵ روز قبل فلج اندامهای تحتانی متعاقب دردهای پششی و کمبری چند روزه با سفتی خفیف گردن ظاهر شده و سپس بیمار دچار احتباس ادرار و بی‌اختیاری مدفوع شده است. در آزمایش بالینی یافته های زیر: پاراپلاژی شل اندامهای تحتانی، بابنسکی مثبت دوطرفه، از بین رفتن رفلکسهای پوستی شکمی، از بین رفتن حس سطحی (درد-تماس) کاهش حس تفکیک گرما از سرما دوتشخیص بالینی مطرح میکردند: میلیت یا فشار در حدود چهارمین مهره پششی. در مایع نخاع قند و کلرور طبیعی بود، ۵۰ لکوسیت و ۲/۵ گرم پروتئین در لیتر وجود داشت. درخون محیطی: هموگلوبین ۱۲/۵ گرم درصد، گلبول سفید ۴۵۰۰ (نوتروبانده ۱۱٪) سگمانته ۳۲٪، میلو سیت ۱۰٪، لنفوسیت ۱٪، لنفوسیت آتی پیک ۳۲٪). رادیوگرافی مهره های پششی طبیعی بود. در پونکسیون مجدد مایع نخاع ۷/۵ گرم در لیتر پروتئین وجود داشت. در میلوگرافی از راه سوزاکسی-پیتال ماده حاجب در مقابل مهره پششی اول متوقف شد. بیمار با تشخیص تومور این ناحیه تحت عمل جراحی قرار گرفت. در ناحیه مهره پششی دوم تا چهارم توموری اکستراادورال موجود بود که برداشته شد نوع این تومور در آسیب شناسی لنفوم بدخیم از نوع لنفوبلاستیک بود. بعد از عمل جراحی تغییر عمده‌ای در سندرم عصبی بیمار حاصل نشد. در خون محیطی وی علاوه بر علائم عفونی مکرراً پورسانتاز قابل توجهی لنفوسیت آتیپیک دیده شد و آنمی شدید تظاهر نمود. پلاکنها همیشه طبیعی بودند. در مغز استخوان ارتشاح بلاستیک خفیف پیدا شد. طفل تحت درمان با کورتیکوئید و وینکریستین با تشخیص لنفوسارکوماتوز نرالیزه قرار گرفت، عفونتهای شدید گرم منفی موضعی و سپتی سمی اغلب مقاوم به درمان طفل را بحالت کاشکتیک شدید کشاند و در اینحالت بعد از سه ماه بستری بودن در حالیکه هنوز علائم فعالیت عمومی بیماری وجود داشت بنا به تقاضای پدر و مادرش از بیمارستان مرخص گردید.

بررسی شرح حال این بیماران نشان میدهد که نوع لوسمی در ۶ مورد لنفوبلاستیک حاد و در ۴ مورد بدون نوع سلولی مشخص (ستم سل) بوده است. در تمام بیماران گرفتاری عصبی در سال اول سیر بیماری پیدا شده است. در چهار مورد (بیماران شماره ۴، ۵، ۶ و ۸) تقریباً همزمان با تشخیص لوسمی بوده است و فقط در يك بیمار عارضه عصبی یکسال بعد از شیوع بیماری شناخته شده است. در زمان کشف

کمتر از رقم واقعی میباشد. چون آزمایشات لازم (راديوگرافي، جمجمه، امتحان ته چشم، الکتروآنسفالوگرام و بخصوص یونکسیون لومبر) در تمام بیماران انجام نگرفته است تا مواردی که از لحاظ بالینی کاملاً خاموش بوده‌اند شناخته شود. غلظت داروهای ضد لوسمی در مایع نخاع ناچیز است و درمان گرفتاری عصبی درمان موضعی است که تزریق داخل نخاعی داروها بخصوص آمپوتترین (متوترکسات) و رادتوب-ترایی اساس آنرا تشکیل میدهند. بدلیل اینکه ارتشاح سلولهای بلاستیک در سیستم عصبی مرکزی اغلب بدون تظاهرات بالینی و گاهی بدون علائم آزمایشگاهی است همراه با درمان عمومی لوسمی چه در مرحله ابتدائی و چه در زمان عود درمان موضعی باصطلاح «پروفیلاکتیک» منطقی بنظر میرسد و چنین روشی دربرنامه‌های درمانی مصنفین مکتب-های مختلف نقش عمده‌ای در بهبود پیش آگهی لوسمی داشته است. ولی در شرایطی که این متد عملی نباشد درمان موضعی گاهی متکی برعلائم بالینی و اغلب براساس یافته‌های فوق بالینی بمرحله اجرا گذاشته خواهد شد و در هر حال از عوامل موثر بهبود پیش آگهی لوسمی خواهد بود.

در کودکان شیوع لنفوسارکوم نسبت به لوسمی ناچیز است و گرفتاری عصبی بیشتر در مرحله لوسمیک آن دیده میشود. کیفیت تظاهرات بالینی و مسائل تشخیص دو بیماریکه اینجا ذکر شد جزو موارد استثنائی گرفتاری عصبی در سیر لنفوسارکوم میباشد.

Resume

Dans un service de 36 lits de médecine infantile une période de 18 mois, 33 enfants furent hospitalisés pour une affection hématologique maligne: 21 cas de leucémie aigüe, 1 cas de leucémie myéloïde chronique, 2 cas de lymphomes malins, 9 cas de Hodgkin aux différents stades évolutifs.

Aucune complication neurologique ne fut observé chez les malades atteints de Hodgkin.

La moitié des enfants leucémiques présentaient une atteinte du système nerveux central, prouvée par l'étude du LCR, ou retrouvée à l'autopsie sous forme d'infiltrats leucémiques ou d'hémorragie. Un seul enfant présentait une méningite à pseudo monas en même temps qu'une infiltration leucémique histologique du cerveau et des méninges. L'étude de la littérature confirme la fréquence, la latence clinique et l'importance pronostique de ces localisations. Le traitement prophylactique plutôt que curatif,

test mantoux مثبت و سیمای بیولوژیک مایع نخاع توجه را بسوی منتریت سلی معطوف میسازد و فقط آزمایش سینتوپارتوب-لوژیک با نشان دادن وجود سلولهای بدخیم در مایع نخاع به تشخیص منجر شده است و در آسیب شناسی ارتشاح تومورال دور نیمکره‌های مغز، گرفتاری بیضه، اپی‌دیدیم، تیروئید و قلب مجموعه‌ای از جایگزینی‌های استثنائی لنفوسارکوم میباشد. پیش بیمار دوم پاراپلژی در عرض چند روز ظاهر شده بود و هنگام بستری شدن وضع عمومی طفل چنان رضایتبخش بود که احتمال مرض خونی بدخیم را کمتر محتمل میساخت و سلولهای آتی‌پیک خون محیطی بحساب عفونت ویروسی (یکی از تشخیص‌های بالینی میبیت بود) گذاشته شد. ولی با در نظر گرفتن یافته‌های خون محیطی و مغز استخوان عارضه عصبی این بیمار در چارچوب عوارض مربوط به مرحله لوسمیک، لنفوسارکوم قرار میگیرد. آمارهای مربوط به بررسی لنفوسارکوم (۱۹) و پاراپلژی‌ها (۳۷) در اطفال استثنائی بودن چنین اشکال بالینی را تأیید میکند.

نتیجه:

وجود کانونهای عصبی آشکار و یا نهفته، مقاوم به درمان، منشاء عود خونی، و عامل پیش‌آگهی خطیر از جمله اکتسابات مهم دهه اخیر درباره لوسمی‌ها است. در بک بخش اطفال نصف بیماران در موقع بستری بآن مبتلا وده‌اند و یا در ضمن سیر مرض بآن مبتلا گردیده‌اند و مسلماً این رقم

par la radiothérapie locale et la chimio-thérapie intra thécale contribue efficacement à l'amélioration du pronostic des leucémies aigües de l'enfant.

Au cours des lymphomes malins, les atteintes nerveuses surviennent surtout au stade de la transformation leucémique. L'étude de la littérature souligne le caractère exceptionnel de nos deux observations.

La première concerne un enfant de 11 ans décédé en quelques jours dans le tableau d'une hypertension intra-cranienne, chez qui l'infiltration blastique formait une gangue autour des hémisphères cérébrales, il existait en outre une atteinte tumorale des testicules, de la thyroïde et du coeur, tandis que l'hémogramme n'avait pas montré de blaste. Dans le deuxième cas, il s'agissait d'un garçon de 9 ans, frappé de paraplégie brutale en pleine santé apparente, opéré d'une tumeur extra-durale du siège dorsal haut, dont la structure histologique était celle d'un lymphome malin du type lymphoblastique.

References

1. BAUTRES F., LERCHE B., GOUDEMAM M. : "Les Méningites Leucémiques (à propos d'une statistique de 33 cas)". Semaine des Hôpitaux de Paris, 46, 2516-2523, 8 octobre 1970.
2. BEHAR A. : "Progressive Multifocal Lenkoencephalopathy in a case of Lymphocytic Leukemia". Israël Journal of Medical Science, 1 : 650-4, July 1965.
3. BELMUSTO L. et AL : "Intracranial Extracerebral Hemorrhages in Acute Lymphocytic Leukemia (A problem resulting from the chemotherapeutic modifications of the acute Leukemia). Cancer, 17, N-8, 1079-1088, 1964.
4. BERNARD J. : "Traitement des Leucémies aigües de l'Enfant". Revue du Praticien, 21 février 1969.
5. CAMBER J., LECHEVALIER B., LHUILIER M. "Les Complications Neurologiques des Hémopathies Malignes". La Revue du Praticien, 21 février 1969.
6. CAMBIER J., CASTAIGNE P., BRUNET P. (Paris) : "Ataxie-Telaugiectasies, Désordres immunitaires, Lymphosarcomatose Terminale chez deux frères". La Presse Médicale, 77 : N-10, 345-347, 22 février 1969.
7. CHANDRA A.K. : "Central Nervous System Complications of Leukemia in Childhood". The Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 72 : 226-8, September 1969.
8. CURRIE S., HENSON R.A., MORGAN H.G., POOLE A.J. "The Incidence of the Nonmetastatic Neurological Syndromes of Obscure Origin in the Reticuloses". Brain, 93 : 629-640, 1970.
9. D'ANGIO G.J., EVANS A.E., MITUS A. "Rontgen Therapy of Certain Complications of Acute Leukemia in Childhood". American Journal of Roentgenology Radium Therapy and Nuclear Medicine, 82 : 541-553, 1959.
10. EVANS A.E., D'ANGIO G.J., MITUS A. "Central Nervous System Complications of Children with Acute Leukemia". Journal of Pediatrics, 64 : 94-96, 1964.
11. EVANS A.E., GILBERT E.S., ZANDSTRA R. "The Increased Incidence of Central Nervous System Leukemia in Children (Children's cancer study Group A). Cancer, 26 : 404-409, 1970.
12. FEILLET Fr., SCHWERSGUTHO. "La Maladie de Hodgkin chez l'Enfant (étude de 72 observations personnelles)". Archives Françaises de Pédiatrie, XXV: N-3, 1968.
13. FREIREICH E.J., THOMAS L.B., FREI E., FRITZ R.D., FORKNER C.E. "A Distinctive type of Intracerebral Hemorrhage Associated with 'Blastic Crises' in Patients with Leukemia". Cancer, 13 : 146-154, 1960.
14. FREIREICH E.J., THOMAS L.B., MOORE E.W., SHAW R.K. "The Central Nervous System in Acute Leukemia (a postmortem study of 117 consecutive cases, with particular reference to hemorrhages, leukemic infiltration and the syndrome of meningeal leukemia)". A.M.A. Archive of Internal Medicine, 105 : 451-468, 1960.
15. GENDELMAN S. et AL. "Central Nervous System Complications of Leukemia Conversion of Lymphomas". Cancer, 24 : 676-682, October 1969.
16. GEORG J.W. et AL. "Spinal Subdural Hematoma with Leukemia". The Journal of Clinical Pediatrics, 10 : 53-54, 1971.
17. HAGHBIN M. and ZUELZER W.W. "A Long Term Study of Cerebrospinal Fluid Leukemia". Journal of Pediatrics, 67 : 23-28 July, 1965.
18. HARDISTY R.M., NORMAN P.M. "Meningeal Leukemia". Archives of Disease in Childhood, 42 : 441-447, 1967.
19. JONES B., KLINBERG W.G. "Lymphosarcoma in Children (a report of 43 cases and review of the recent literature). The Journal of Pediatrics, 63 : N-1, 11-20 July 1963.
19. Bis LAMPKIN B.C., McWILLIAMS N.B., MAUER AM. — Treatment of Acute Leukemia — Ped. Clin. North-America 19 : 1123-1141, November 1972.
20. MALTER I.J., GROSS S., TERE E.T.M. "Diabetes Insipidus Complicating Acute Lymphocytic Leukemic". American Journal of Disease of Children, 117 : 228-230, 1969.
21. MASTERANGELO R., ZUELZER W.W., ECKLUND P.S., THOMPSON R.I. "Chromosomes in the Spinal Fluid: Evidence for Metastatic Origin of Meningeal Leukemia". Blood, 35 : N-2, 227-235, February 1970.
22. MATHE G., SCHWARZENBERG L., POUILLAR P. "Les Médicaments Anti-

- cancéreux". La Nouvelle Presse Médicale, 1, 1781-1788, 1972.
23. MELHORN D.K., GROSS S., FISHER B.J., NEWMAN A.J. "Studies on the use of "Prophylactic" Intrathecal Amethopterin in Childhood Leukemia". Blood, 36 : N-1, 55-60, July 1970.
 24. NAYRAC P., GOUDEMAM M. "Les Complications Nerveuses de la Maladie de Howgkin". Revue du Praticien, 7 : 1885, 11 juin 1957.
 25. NIERI R.L. et AL. "Central Nervous System Complications of Leukemia (A review)". Mayo Clinic Proceedings, 43 : 70-79, January 1968.
 26. PINKEL D., AUR R.J.A., SIMONE J., HUSTU H.O., WALTERS T., BORELLA L., PRATT C. "Central Nervous System Therapy and Combination Chemotherapy of Childhood Lymphocytic Leukemia". Blood, 37 : N-3, 272-281, March 1971.
 27. PINKEL D., AUR R.J.A., BORELLA L., PRATT C., HERNANDEZ K. "A Study of 'Total Therapy' of Acute Lymphocytic Leukemia in Children, Comparing Half-dosage with full-dosage Maintenance Regimens". Proceedings of the American Association for Cancer Research, 9 : 30 March 1968.
 28. PINKEL D., HERNANDEZ K., BORELLA L., AUR R., PRATT C., SAMOY H., HOLTON C. "Drug Dosage and Remission Duration in Childhood Lymphocytic Leukemia". Cancer, 27 : N-2, 247-250, February 1971.
 29. PINKEL D., SIMONE J., HUSTU H.O., AUR R.J.A. "Total Therapy of Acute Lymphocytic Leukemia". Pediatrics, 50, 246-252, 1972.
 30. POUILLAR P., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., AMIEL J.L., MATHE G. (Villejuif); "Les Méningites Lymphoblastiques. Incidence, prévention et Traitement". La Nouvelle Presse Médicale, n : 6 387-390 février 1972.
 31. POWELS R.L. et AL. "Guillean-Barre Syndrome Associated with Chronic Lymphocytic Leukemia". British Medical Journal, 3 : 286-287, July 1967.
 32. RASHID A.A. "Hypothalamic Syndrome in Acute Leukemia". Clinical Pediatrics, 10 : 53-54, January 1971.
 33. ROY S., JOHNSON W.W., "Diabetes Insipidus in a Child with Erythromyelocytic Leukemia". American Journal of Disease of Children, 119 : 82-85, 1970.
 34. SULLIVAN S.P. "Inter-cranial Complications of Leukemia in Children". Pediatrics 20, 757-781, 1957.
 35. TALEB N., TOHEME S., GHOSTINE S., BARMADA B., NAHAS S.; (Beyrouth). "Association d'une Ataxie-Telangiectasie avec une Leucémie aigue Lymphoblastique". La Presse Médicale, 77 : N-10, 345-347, 22 février 1969.
 36. TALMANT J.C., COLLET M., SARTRE P., DESCUMS P. "Les Hémorragies du Système Nerveux Central au cours des Leucoses Aigues (à propos d'une localisation rare révélatrice de l'affection)". La Semaine des Hôpitaux de Paris, N-48, 3022, 20 novembre 1967.
 37. THIEFFRY S., MARTIN C. "Causes et évolutions des paraplégies de l'enfant". Revue du Praticien, 15, 2415-2420, 1965.
 38. WELLS C.E., SILVER R.T. "The Neurologic Complications of Acute Leukemia" — "A Clinical Study". Annals of Internal Medicine, 46 : 439-449, March 1957.
 39. WINTROBE M.M. "Clinical Hematology". Sixth Edition, Philadelphia, 486 and 1064, 1967 — Lea and Febiger.