بررسی خصوصیات کودکان مبتلا به لوسمی در منطقه کاشان طی سال‌های ۷۸-۱۳۷۳

دکتر نادر ممتازمنش * ، دکتر سید سعید وزیری * ، محسن تقدسی **

خلاصه:

سابقه و هدف: لوسمی شایع‌ترین بدخیمی کودکان و از معدودترین بدخیمی‌های قابل علاج است. باتوجه به آن که تشخیص زوردس بیماری و شروع سریع درمان اهمیت داشته و نیز با توجه به وجود تناقض‌هایی در مورد خصوصیات فردی بیماران و هم‌چنین عدم وجود مطالعه در این زمینه در منطقه، تحقیق حاضر جهت بررسی خصوصیات کودکان مبتلا به لوسمی در منطقه کاشان طی سال‌های ۷۸-۱۳۷۳ انجام گرفت.

مواد و روشها: تحقیق به روش مطالعه داده‌های موجود صورت پذیرفت و براین اساس پرونده کلیه بیماران ۱۲-۰ ساله که با تشخیص قطعی لوسمی در بخش کودکان بیمارستان شهید بهشتی کاشان تحت درمان قرار گرفته بودند، بررسی شد. اطلاعات لازم در مورد سن ، جنس ، نوع لوسمی، علایم بالینی ، یافته‌های آزمایشگاهی ، سایتوژنتیک و ایمونوفنوتایپ بیماران استخراج شد و کمبود اطلاعات از طریق مصاحبه با والدین و نیز بررسی پرونده تکمیلی ایشان در بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) تهران تکمیل گردید.

یافته‌ها: در مدت بررسی تعداد ۱۸ کودک مبتلا به لوسمی مورد مطالعه قرار گرفتند. ۵/۵ درصد بیماران کمتر از یک سال، ۸۹ درصد بین ۱۰-۱ سال و ۵/۵ درصد بالاتر از ۱۰ سال سن داشتند. ۵۵/۵ درصد بیماران پسر و ۴۴/۵ درصد دختر بودند. ۸۹ درصد بیماران مبتلا به ALL و ۱۱ درصد مبتلا به AML بودند و هیچ مورد مزمنی مشاهده نگردید. شایع‌ترین علامت بالینی موقع مراجعه رنگ‌پریدگی بود (۶۰/۵ درصد). در ۱۷ درصد موارد تعداد گلبول‌های سفید بیشتر از ۵۰۰۰۰ بود. در ۲۷/۵ درصد از بیماران تعداد پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰ می‌باشد. عود در ۲۲ درصد بیماران اتفاق افتاد شایع‌ترین محل، مغز استخوان بود. از نظر سایتوژنتیک ۸ مورد از بیماران دیپلویید و ۱ مورد آنوپلویید هستند. این بررسی در مورد ۹ نفر به عمل نیامد. از نظر ایمونوفنوتایپ، ۹ مورد (۶۹/۲ درصد) ALL با منشا سلول B ، ۲ مورد (۱۵/۴ درصد) ALL با منشا سلول T ، ۲ مورد (۱۵/۴ درصد) AML ، ۱ مورد ALL با نوع نامشخص داشتند و در ۴ مورد این بررسی صورت نپذیرفت.

نتیجه گیری: نتیجه حاصل از یافته‌های مذکور تشابه خصوصیات کودکان مبتلا به لوسمی در منطقه کاشان با مناطق دیگر را نشان می‌دهد و لزوم مطالعه‌های بیشتر به خصوص از نظر پیش‌آگهی بیماران را توصیه می‌نماید.

واژگان کلیدی: لوسمی

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی کاشان ، گروه کودکان

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی کاشان ، دانشکده پرستاری و مامایی

مقدمه

لوسمی عبارت از تکثیر بی‌رویه گلبول‌های سفید نارس خون شامل دو گروه لنفوییدی و میلوییدی، می‌باشد و می‌تواند به صورت حاد یا مزمن بروز کند. لوسمی‌ها حدود ۳۰ درصد بدخیمی‌های کودکان را تشکیل می‌دهند که ۷۵ درصد آن شامل نوع لنفوییدی حاد است (۱،۲). علت دقیق لوسمی که شایع‌ترین بدخیمی کودکان می‌باشد همانند بسیاری از بدخیمی‌های دیگر مشخص نیست ولی عوامل متعدد ژنتیکی و محیطی مانند تغییرات کروموزومی ، نژاد، اشعه ، مواد شیمیایی و غیره را در بروز آن دخیل می‌دانند (۲،۳). بیشترین میزان بروز ALL در سفید پوستان ۴۳/۶ در میلیون در آمریکا و کمترین میزان در کشورهای اسکاندیناوی ۳۹/۳ در میلیون گزارش شده است. فراوانی AML در چین بیشترین میزان (۵۰ درصد) و در ترکیه کمترین میزان (۳۰ درصد) بوده است. از آنجایی که تشخیص سریع بیماری و درمان آن با توجه به قابل علاج بودن بیماری اهمیت دارد و می‌تواند از پیشرفت بیماری و عوارض آن جلوگیری نماید و با توجه به تناقض‌های فردی، شناخت خصوصیات بیماران در منطقه می‌تواند به تشخیص زودرس و درمان کمک نماید. باتوجه به این موضوع و نیز خلا مطالعه‌های موجود در این مورد در منطقه، تحقیق مذکور بر روی کودکان ۱۲-۰ سال مبتلا به لوسمی مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۷۸-۱۳۷۳ انجام گرفت.

مواد و روشها

پژوهش حاضر با روش مطالعه داده‌های موجود (Existing data) صورت پذیرفت و برای تکمیل داده‌ها از روش توصیفی نیز استفاده شد. پرونده کلیه کودکان ۱۲-۰ سال که با تشخیص قطعی لوسمی در بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال ۱۳۷۳ تا نیمه اول سال ۱۳۷۸ بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت و سن ، جنس، نوع لوسمی، علایم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی، سایتوژنتیک و ایمونوفنوتایپ بیماران استخراج و به یک فرم اطلاعاتی انتقال یافت. برای تکمیل اطلاعات از پرونده تکمیلی بیماران در بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) تهران و نیز مصاحبه با والدین استفاده شد. سپس اطلاعات با شاخص‌های توصیفی ارایه گردید.

یافته‌ها

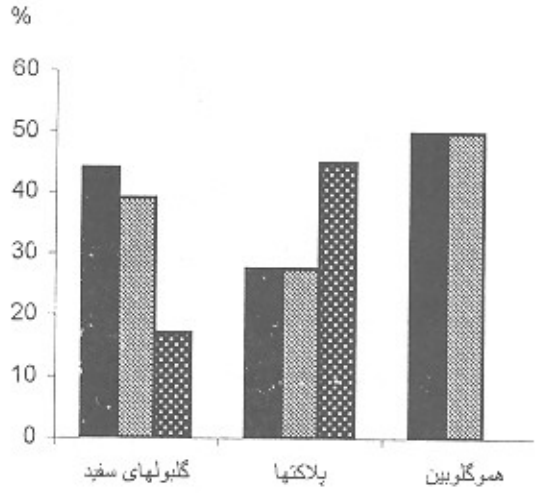
از ۱۸ بیمار مورد بررسی، ۵/۵ درصد آنها زیر یک سال، ۸۹ درصد بین ۱۰-۱ سال و ۵/۵ درصد بیشتر از ۱۰ سال بودند و سن بیماران در زمان تشخیص ۱/۷۸±۴/۲ سال بود. ۸ مورد از بیماران (۴۴/۵ درصد) دختر و ۱۰ مورد (۵۵/۵ درصد) پسر بودند.

توزیع علایم بالینی بیماران نشان می‌دهد که رنگ پریدگی (۶۰/۵ درصد) ، خون‌ریزی (۵۰ درصد) و تب (۴۴/۵ درصد) به ترتیب بیشترین شیوع را داشتند (نمودار ۱).

نمودار ۱ـ توزیع کودکان مبتلا به لوسمی (۱۸ مورد) بر حسب علایم بالینی مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۷۸ـ۱۳۷۳

در ۳ مورد (۱۶/۵ درصد) از بیماران سابقه بدخیمی خونی در خانواده مثبت و در ۱۵ مورد (۸۳/۵ درصد) منفی بود. از ۳ مورد مثبت، ۱ نفر از بستگان درجه یک و ۲ نفر درجه ۲ بودند.

۱۶/۵ درصد بیماران تعداد گلبول‌های سفید بیشتر از ۵۰۰۰۰ و ۲۷/۵ درصد بیماران تعداد پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰ داشتند. در ۵۰ درصد بیماران میزان هموگلوبین طبیعی و در ۵۰ درصد کم خونی دیده شد (نمودار ۲).



نمودار ۲ـ توزیع کودکان مبتلا به لوسمی (۱۸ مورد) بر حسب یافته‌های CBC مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی طی سال‌های ۷۸ـ۱۳۷۳

در جدول (۱) توزیع کودکان مبتلا به لوسمی بر حسب ایمونوفنوتایپ ارایه گردید و نشان می‌دهد که شایع‌ترین نوع لوسمی، لوسمی حاد لنفوییدی نوع Pre B Cell با ۶۹ درصد موارد بود.

در بررسی سایتوژنتیک ۹ مورد از بیماران (۸۸/۹ درصد) دیپلویید و ۱ مورد (۱۱/۱ درصد) آنوپلویید می‌باشندو بررسی درمورد بقیه بیماران صورت نگرفته بود.

جدول ۱ـ توزیع ۱۸ مورد کودک مبتلا به لوسمی بر حسب ایمونوفنوتایپ مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۷۸ـ۱۳۷۳

فراوانی / نوع لوسمی	تعداد	درصد
ALL (Pre B Cell)	۹	۶۹/۲
ALL (T Cell)	۲	۱۵/۴
AML	۲	۱۵/۴
AML با نوع نامشخص	۱	
انجام نگرفته	۴	
جمع	۱۸	۱۰۰

عـود در ۲۲ درصـد بـیماران اتفاق افتاد کـه شایع‌ترین محل آن مغز استخوان، ۱ مورد در بیضه‌ها و ۱ مورد نیز در دستگاه عصبی مرکزی اتفاق افتاد.

در بررسی عوارض حین درمان هر بیمار به طـور متوسط ۴ بـار در سـال در شـروع درمـان در بـیمارستان بستری گردید که در ۹۳ درصد موارد به علت تب بود. در ۸۵ درصد بیماران تب منشا مشخصی نداشت و در بـقیه موارد عفونت ریوی ، اوتیت و آبسه دندان و نیز در ۱ مورد عفونت پـسودومونایی مـحل کـاتتر وریـدی عـلت تب را تشکیل می‌دادند. در ۳ مورد علاوه بر آنتی‌بیوتیک به درمان ضد قارچ نیز نیاز بود.

بحث

در تحقیق حاضر فراوانی بیماران بر حسب سـن کمتر از یک سال ۵/۵ درصد، بین ۱ تا ۱۰ سال ۸۹ درصد و بالاتر از ۱۰ سال ۵/۵ درصد بود و متوسط سن بیماران در موقع تشخیص ۱/۷۸±۴/۲ سال بـود. در آمـریکا در سال ۱۹۹۴، فراوانی لوسمی در کودکان زیر یک سال ۶ تا ۸ درصد ، بین ۱ تا ۱۰ سالگی، ۸۰-۷۲ درصد و بالاتر از ۱۰ سال، ۲۲-۱۵ درصد گزارش شده (۹) و در ژاپن این میزان به ترتیب ۵/۷ ، ۸۲ و ۱۲/۳ درصد بیان گـردیده است (۱۰) همان گونه که ملاحظه می‌شود، تـوزیع سـنی مبتلایان در این مطالعه تقریباً مشابه پـژوهش‌های دیگـر است. اگر چه در سنین بالای ۱۰ سال میزان فراوانی کمتر می‌باشد که شاید علت آن مراجعه کودکان مبتلا به لوسمی بالاتر از ۱۲ سال در کشور ما به متخصص خون بزرگ سال است که در این مطالعه منظور نشده‌اند.

در این بررسی، ۵۵/۵ درصد بیماران پسر و ۴۵/۵ درصد دختر بودند. براساس مطالعه‌های به عمل آمـده در آمریکا نیز برتری بـا پسـران بـود (۱،۲،۱۱). عـلت ایـن اختلاف مشخص نیست و انجام تـحقیق بـرای شـناخت علت و یا علل به وجود آورنده آن توصیه می‌گردد.

در بررسی علایم بالینی در این تحقیق به تـرتیب رنگ‌پریدگی (۶۰/۵ درصد) ، خون‌ریزی (۵۰ درصد) و تب (۴۴/۵ درصد) در راس قرار داشتند. در بررسی‌های به عمل آمده در آمریکا، رنگ‌پریدگی (۵۵-۳۹ درصد) ، خون‌ریزی (۵۵-۲۴ درصد) و تب در (۶۱-۴۳ درصد) موارد ذکر شده است. در ۳ مورد (۱۶/۷ درصد) از بیماران شکایت اصلی موقع مراجعه سرفه و تنگی نفس بود که به علت اثر فشـاری تـوده مـدیاستن است. ۲ مـورد از ایـن بیماران مبتلا به لوسمی نوع T Cell و یک مورد مـبتلا بـه B Cell بودند. طبق بررسی انجام گرفته در آمریکا، تـوده مدیاستن در اغلب موارد در لوسمی‌های T Cell به وجود می‌آید (۶۶ درصد) (۱،۳). اگر چه در یک بـررسی ایـن میزان ۳۸ درصد ذکر شده است (۱۲). در تحقیق ما نـیز اکثر مبتلایان دارای توده مدیاستن مبتلا به لوسمی T Cell بودند. شـاید اخـتلاف مـیزان شـیوع تـوده مـدیاستن در تحقیق‌های مختلف به دلیل شیوع کم بـیماری، اخـتلاف شیوع انواع مختلف لوسمی و نـیز مـوارد مـحدود مـورد مطالعه باشد.

در این مطالعه بزرگی کبد در ۱۱/۱ درصد و بزرگی طحال در ۳۳/۳ درصد مواردوجود داشت. در بررسی‌های به عمل آمده در آمریکا، بزرگی کبد بـین ۴۰-۸ درصـد و بزرگی طـحال بـین ۶۶-۱۴ درصـد گـزارش شـده است (۲،۱۱). شاید اختلاف فـراوانی گـزارش شـده در مـورد بزرگی کبد و طحال به علت عدم یک نواحتی زمان مراجعه بیماران از موقع شروع بیماری و تـفاوت فـراوانی انـواع لوسمی در مناطق مختلف باشد.

در تحقیق حاضر ۱۶/۷ درصد بیماران به عـلت درد اندام‌ها و مفاصل مراجعه کرده بودند. علت بروز علایم

مفصلی و درد اندام‌ها ارتشاح سلول‌های بلاست به استخوان مجاور مفصل و نیز اتساع مغز استخوان می‌باشد. در مطالعه‌ای در آمریکا این میزان ۲۵ درصد بیان شده است (۲). در مطالعه دیگری در آمریکا در سال ۱۹۹۹ ، ۵ درصد کودکان مبتلا به لوسمی به علت تشخیص اشتباه تحت درمان ضد التهابی قرار گرفته بودند (۱۳). میزان فراوانی مراجعه کنندگان در این تحقیق مشابه مطالعه‌های دیگر بوده است.

در این مطالعه ۳ مورد از بیماران (۱۶/۷ درصد) سابقه بدخیمی خونی در خانواده داشتند که یک نفر از افراد درجه اول و دو نفر درجه دو خانواده بودند. این امر می‌تواند بیانگر دخالت عوامل ژنتیکی باشد.

در بررسی CBC بیماران، ۱۷ درصد تعداد گلبول‌های سفید بالاتر از ۵۰۰۰۰ داشتند. طبق بررسی‌های به عمل آمده در آمریکا (۸،۹،۱۱)، ۲۲ درصد گلبول‌های سفید بیشتر از ۵۰۰۰۰ داشتند. اهمیت بالا بودن تعداد گلبول‌های سفید در پیش‌آگهی بدتر بیماران است که علت آن تهاجم بیشتر سلول‌های سرطانی، عوارض لکوستاز و نیز پسرفت دیرتر بیماران می‌باشد. در تحقیق ما یک شیرخوار دو ماهه که تعداد گلبول‌های سفید بیشتر از ۷۰۰۰۰۰ داشت ، فوت نمود همان طور که مشاهده می‌شود تعداد گلبول‌های سفید در تحقیق مذکور با مطالعه‌های دیگر تقریباً مشابه می‌باشد و اختلاف جزیی ممکن است به زمان شروع بیماری تا موقع مراجعه بیماران ارتباط داشته باشد.

در این مطالعه تعداد پلاکت‌ها در ۷۲/۵ درصد بیماران کمتر از ۱۵۰۰۰۰ بود و نیز در ۲۷/۸ درصد موارد تعداد پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰ بود. در کانادا در سال ۱۹۷۸ این میزان ۳۱ درصد گزارش شده است (۱۴). احتمالاً اختلاف فراوانی ترومبوسیتوپنی در مطالعه‌های مختلف به فاصله زمانی شروع بیماری تا زمان تشخیص مربوط می‌شود که باعث می‌گردد با گذشت زمان بیشتر تا شروع درمان هم به علت بزرگی بیشتر طحال و هم ارتشاح مغز استخوان تعداد پلاکت‌ها کاهش یابد.

۵۰ درصد بیماران، دچار کم خونی بودند. براساس پژوهش‌های دیگر، بین ۷۰-۶۵ درصد بیماران مبتلا به کم خونی بودند (۸،۱۱). هر چه قدر میزان هموگلوبین در موقع مراجعه کمتر از حد طبیعی باشد، نشان دهنده پیش‌آگهی بهتر است، چون سیر آهسته‌تر را نشان می‌دهد. در مطالعه ما تعداد افرادی که هموگلوبین طبیعی داشتند ، بیشتر از تحقیق‌های دیگر بود که می‌تواند نشانه سیر سریع‌تر بیماری باشد. اگر چه علت دیگر پایین بودن هموگلوبین می‌تواند تحمل عوارض خون‌ریزی دهنده بیشتر باشد.

۶۹/۲ درصد بیماران حاضر مبتلا به ALL نوع Pre B Cell ، ۱۵/۴ درصد ALL نوع T Cell ، ۱۵/۴ درصد AML بودند و در بقیه موارد نوع لوسمی براساس ایمونوفنوتایپ مشخص نشد. تحقیقی در آمریکا در سال ۱۹۹۴ (۳،۱۵)، فراوانی لوسمی با منشا سلول B ، ۸۵درصد و با منشا سلول T، ۱۵ درصد بیان گردید، در صورتی که میزان نوع لوسمی فقط در مورد لوسمی‌های لنفوسیتی محاسبه شود، در مطالعه ما نیز این مقادیر به ترتیب ۸۲ و ۱۸ درصد خواهد بود همان گونه که ملاحظه می‌گردد تقریباً حاصل مطالعه ما با مطالعه‌های دیگر مشابه است. در ضمن، احتمال پیدایش AML در مبتلایان به سندرم داون ۳۰-۱۰ برابر افراد معمول است (۱) که در مطالعه ما نیز یکی از بیماران دچار سندرم داون بود.

در بررسی سیتوژنتیک، ۸ مورد از بیماران (۸۸/۹ درصد) دیپلویید و یک مورد (۱۱/۱ درصد) آنوپلویید بودند و در مورد ۹ نفر انجام نگرفته بود. هر قدر تعداد

کروموزوم‌های سلول (پلوییدی) بیشتر باشد، پیش آگهی بهتر است (۱۶). شاید پیش آگهی بهتر بیماران مبتلا به AML که به سندرم داون نیز مبتلا هستند نسبت به افراد معمول به علت تعداد کروموزوم‌های بیشتر این افراد باشد ولی علت دقیق معلوم نیست (۱).

در مطالعه ما ۲۲ درصد عود اتفاق افتاد که شایع‌ترین محل آن مغز استخوان بوده است. در مطالعه‌های مختلف در کانادا (۱۴) و آمریکا (۶) این میزان ۲۷-۱۹ درصد گزارش شده است. شاید اختلاف میزان عود در مراکز مختلف به علت عدم مراجعه منظم بیماران جهت درمان تشخیص دیرتر بیماری و سیر پیش رونده‌تر بیماری به خاطر وجود عوامل خطر بیشتر است. هم‌چنین اختلاف شیوع لوسمی بر حسب جنس نیز می‌تواند موثر باشد، زیرا به علت وجود بیضه‌ها در پسران احتمال عود بیشتر است.

در بررسی عوارض حین درمان هر بیمار به طور متوسط ۴ بار در سال بستری شد که در ۹۳ درصد موارد به علت تب بود. در ۸۵ درصد موارد تب علت مشخص نداشت و در بقیه موارد عفونت ریوی ، اوتیت، آبسه دندان و عفونت پسودومونایی محل کاتتر وریدی علت تب بود و در ۳ مورد، علاوه بر آنتی‌بیوتیک به درمان ضد قارچ نیز نیاز بود. بعضی تحقیق‌ها (۹،۱۴) نیز اغلب تب با منشا نامشخص و یا عفونت ریوی علت بستری موقع درمان بوده است. علت پیدایش تب در موقع درمان بیشتر به علت نوتروپنی به وجود آمده به خاطر شیمی درمانی است.

به طور کلی، نتیجه گیری بحث نشان دهنده تشابه خصوصیات کودکان مبتلا به لوسمی در منطقه کاشان با مناطق دیگر می‌باشدو با گذشت زمان مطالعه‌های بیشتر به خصوص از نظر پیش آگهی پیشنهاد می‌شود.

References:

1. Cristwilliam M. Smithson William A. In: Behrman RE (Ed). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: Saunders; 2000: 1543-1545.
2. Crist William M. Pui CH. In: Behrman RE (Ed). Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1996: 1452-1457.
3. Mahoney JR. Donald. Principles & Practice of Pediatrics. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1994: 1565-1569.
4. Solomon E. Goldman Greaves M. A natureal history for pediatric acute leukemia. Blood. 1993; 82: 1043.
5. Liang DC. Ma SW. Acute myeloid leukemia. Leukemia. 1993; 7: 15121.
6. Liesrer RJ. Goldstone AH. Acute leukemias. Br Med J. 1997; 314: 733.
7. Rivera GK. Pinckel D. Treatment of All 30 Yrs experience at St Jude research hospital. N

Engl J Med. 1973; 319: 1289.

8. Pui CH. Acute lyphoblastic leukemia. Pediatr Clin N Am. 1997; 44: 831.
9. Simone JV. Rivera G. Management of acute leukemia 1998 clinical pediatric oncology.
10. Tsurusawa M. Prognostic implication of DNA contents on logyterm outcome of childhood All. Rinsho Katsueki. 1997; 38: 561-565.
11. Johnson Kevin B. Frank A. Leukemia. Oski Oskin ESS. 1997; 4: 364-365.
12. Breitfeld Philop P. Treatment of Leukemia: Curr Pediatr therap. 1996; 63: 304-306.
13. Carbal & Tucker. Malignancies in children with rheumatic compliants. J Pediatr. 1999; 1: 134.
14. Sallan SE. Weinster. Childhood acute leukemia. Hematol Infan Child. 1987; 12: 3.
15. Clin MJ. The molecular basis of leukemia. N Engl J Med. 1994; 330: 328.
16. Chassals JM. Swansbury GJ. Cytogenetics & prognonsis in childhood leukemia. Br J Hematol. 1997; 99: 93-100.