

یافته‌های رادیوگرافیک در اطفال مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک در زمان تظاهر

بیماری و بعد از شیمی درمانی

علی اکبر اسدی پویا^{۱*}، زهره کریمی زاده^{۲*}، محمد هادی باقری^{۳**}، علی رضا راسخی^{۴+}، مهران

کریمی^{۵++}، مهدی شهریاری^{۶+++}، محمد سعید رحیمی نژاد^{۷+++}

چکیده

هدف: با توجه به شیوع زیاد و اهمیت خاص تغییرات رادیوگرافیک و به ویژه استئوپنی در بیماران مبتلا به لوکمی در پژوهش حاضر تلاش شده است که شیوع این یافته‌ها در اطفال مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک، در زمان تظاهر بیماری و نیز پس از انجام شیمی درمانی مشخص گردد تا از این رهگذر نقش بیماری یا عوارض ناشی از شیمی درمانی در ایجاد استئوپنی بیشتر مشخص شود.

روش بررسی: برای انجام این پژوهش از کلیه بیماران یک تا ده ساله‌ای که در سال ۱۳۷۹ با تشخیص لوکمی حاد لنفوبلاستیک در بخش هماتولوژی - آنکولوژی اطفال دانشگاه علوم پزشکی شیراز تحت درمان قرار می‌گرفتند، بلافاصله پس از تأیید تشخیص با آزمایش مغز استخوان و نیز حدود سه تا هشت ماه پس از مطالعه اتمام مرحله شیمی درمانی اولیه، از مچ دست و استخوان‌های ساعد عکس ساده رادیولوژی گرفته شد. برای خواندن عکس‌ها به دو رادیولوژیست به طور جداگانه مراجعه شد.

یافته‌ها: در مجموع ۲۷ بیمار (۱۴ پسر و ۱۳ دختر) یک تا ده ساله مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک مورد قرار گرفتند. میانگین سن بیماران $2/4 \pm 4/8$ سال بود. در زمان تظاهر لوکمی حاد لنفوبلاستیک ۲۶ تا ۵۹ درصد بیماران به استئوپنی متوسط تا شدید مبتلا بودند و در $7/4$ تا $11/1$ درصد آنها نوار دنس در ناحیه متافیز و در $3/7$ درصد نیز نوار لوسنت در این ناحیه مشهود بود. پس از انجام شیمی درمانی، استئوپنی متوسط تا شدید در ۳۵ تا ۸۰ درصد بیماران قابل رؤیت بود و نوار دنس در ناحیه متافیز در ۲۲ تا ۵۵ درصد آنها و نوار لوسنت در ناحیه متافیز در ۵ تا ۲۰ درصد مشهود بود.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این پژوهش مشخص شد که شیوع استئوپنی در این بیماران بعد از مرحله شیمی درمانی اولیه افزایش یافته است و به نظر می‌رسد که علاوه بر خود بیماری لوکمی، انجام شیمی درمانی هم نقش مهمی در ایجاد استئوپنی دارد. به همین علت لازم است کلیه اطفال مبتلا به لوکمی در بدو تشخیص بیماری و نیز پس از آن در فواصل زمانی مناسب از نظر استئوپنی و دانستیه میزان استخوان بررسی گردند تا در صورت مشاهده اختلال جدی، اقدامات درمانی مناسب برای آنان به کار گرفته شود.

کلید واژگان: لوکمی، رادیوگرافی، شیمی درمانی، اطفال، شیراز.

* استادیار بیماری‌های اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

** استاد بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

*** دانشیار رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

+ استادیار رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

++ دانشیار بیماری‌های هماتولوژی-آنکولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

+++ استادیار بیماری‌های هماتولوژی-آنکولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۱- نویسنده مسؤول

مقدمه

درگیری استخوان‌ها و مفاصل در اطفال مبتلا به لوکمی شایع است و از طرفی لوکمی شایع‌ترین بدخیمی دوران کودکی است (۱). درد عضلانی اسکلتی در ۲۱ تا ۵۹ درصد این بیماران گزارش شده است. این درد به صورت گهگاهی، موضعی، شدید و حاد گزارش گردیده و بیشتر سیستم اسکلتی محیطی (به خصوص اندام تحتانی) را درگیر می‌کند (۲ و ۳).

درد استخوانی در اطفال مبتلا به لوکمی به علت تکثیر زیاد سلول‌های سرطانی در مدولا و زیر ضریع است (۱). لازم به ذکر است که درد اسکلتی همیشه با اختلالات رادیوگرافیک همراه نیست؛ به طوری که تا ۴۵ درصد بیماران مبتلا به تغییرات رادیوگرافیک، درد ندارند و بسیاری از بیماران با درد استخوانی ضایعه رادیوگرافیک قابل مشاهده ندارند (۴).

در رادیوگرافی سیستم اسکلتی بیماران مبتلا به لوکمی، استئوپنی در ۱۶ تا ۴۱ درصد موارد دیده شده است که این اختلال ناشی از تغییر در متابولیسم پروتئین و مینرال، ارتشاح سلول‌های بدخیم در مغز استخوان و احتمالاً عوارض داروهای شیمی درمانی می‌باشد (۳-۷).

از دیگر یافته‌های رادیوگرافیک بیماران مبتلا به لوکمی، مشاهده نوار رادیولوسنت در متافیز استخوان‌های بلند است که در ۷/۵ تا ۸۰ درصد آنها گزارش شده است و معمولاً اولین یافته رادیولوژیک در این بیماران است. البته این یافته غیر اختصاصی است و در سایر بیماری‌های مزمن کودکی هم مشاهده می‌شود (۵ و ۸-۱۰). این یافته در اطفال بزرگ‌تر از دو سال اختصاصی‌تر است (۱).

گاهی یک نوار اسکلوئوتیک متراکم که به علت توقف رشد ایجاد شده است در کنار نوار لوسنت مشاهده می‌شود (۳ و ۷). نوار رادیولوسنت طی بهبود بیماری، رفع می‌گردد. از دیگر یافته‌های رادیوگرافیک در بیماران مبتلا به لوکمی می‌توان به استخوان‌سازی جدید ناشی از ضریع،

ضایعات استئولیتیک، استئواسکلروز و شکستگی پاتولوژیک اشاره کرد (۱).

با توجه به شیوع زیاد و اهمیت خاص تغییرات رادیوگرافیک و به ویژه در بیماران مبتلا به لوکمی، در پژوهش حاضر تلاش شد تا شیوع این یافته در اطفال مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک، در زمان تظاهر بیماری و نیز پس از انجام شیمی‌درمانی مشخص گردد تا از این رهگذر نقش بیماری یا عوارض ناشی از شیمی‌درمانی در ایجاد استئوپنی بیشتر مشخص گردد.

روش بررسی

برای انجام این پژوهش از کلیه بیماران یک تا ده ساله‌ای که طی سال ۱۳۷۹ با علائم مختلف به بخش هماتولوژی - انکولوژی اطفال دانشگاه علوم پزشکی شیراز مراجعه و با تشخیص لوکمی حاد لنفوبلاستیک تحت درمان قرار گرفته بودند، بعد از کسب اجازه از بیمار و والدینش بلافاصله پس از تأیید تشخیص با آزمایش مغز استخوان، از میچ‌دست و استخوان‌های ساعد آن‌ها عکس ساده رادیولوژی گرفته می‌شد.

تمام بیماران با پروتکل مشابه تحت درمان قرار گرفتند و داروهایی از قبیل پردنیزولون، وینکریستین و آسپارازیناز را به طور سیستمی دریافت نمودند. در ادامه بیماران تحت درمان با متوترکسات و شش مرکاپتوپورین قرار گرفتند. سپس جهت بررسی شیوع استئوپنی پس از انجام شیمی‌درمانی، حدود سه تا هشت ماه پس از اتمام مرحله شیمی‌درمانی اولیه مجدداً عکس مشابهی گرفته شد. برای خواندن عکس‌ها به دو رادیولوژیست مراجعه گردید و در ابتدا معیار و درجه‌بندی استئوپنی توسط آنان مرور و تدوین شد. درجه صفر معادل طبیعی بودن عکس از نظر استئوپنی، درجه یک معادل استئوپنی ملایم، درجه دو معادل استئوپنی متوسط و درجه سه معادل استئوپنی شدید تلقی گردید. همچنین قرار شد که سایر یافته‌های رادیوگرافیک نیز گزارش گردد.

مطالعه ۷ بیمار از مطالعه خارج شدند (چهار نفر فوت شدند و سه نفر برای پیگیری نیامدند) و فقط عکس‌های اول (در زمان تظاهر بیماری) آنها بررسی گردید.

جدول ۱، یافته‌های رادیوگرافیک را در بیماران مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک در زمان تظاهر بیماری و پس از بهبود اولیه نشان می‌دهد. نتیجه آزمون کای دو نشان داد که شیوع استئوپنی متوسط تا شدید و نوار دنس در ناحیه متافیز در زمان تظاهر بیماری و پس از بهبود اولیه به ترتیب غیر معنادار و معنادار ($p = 0.19$) بوده است.

برای جلوگیری از سوگیری، نام و تاریخ کلیه عکس‌ها پاک شد و عکس‌ها به طور تصادفی شماره‌گذاری شدند و در دو جلسه جداگانه به دو رادیولوژیست تحویل گردیدند تا خوانده شوند. در نهایت گزارش دو رادیولوژیست به صورت طیفی از شیوع استئوپنی و سایر یافته‌ها بیان شد و از ذکر عدد مطلق پرهیز شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون کای دو استفاده شد.

یافته‌ها

تعداد ۲۷ بیمار (۱۴ پسر و ۱۳ دختر) یک تا ده ساله مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سن بیماران $2/4 \pm 4/8$ سال بود. طی

جدول ۱: یافته‌های رادیوگرافیک در بیماران مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک

یافته رادیوگرافیک	شیوع در زمان تظاهر بیماری (درصد)	شیوع پس از بهبود اولیه ^۱ (درصد)
استئوپنی متوسط تا شدید	۲۶-۵۹	۳۵-۸۰
نوار دنس در ناحیه متافیز	۷/۴-۱۱/۱	۲۲-۵۵
نوار لوسنت در ناحیه متافیز	۳/۷	۵-۲۰
علائم شبیه راشی تیسیم	۳/۷-۷/۴	۰-۵
ضایعات استئولیتیک	۳/۷	-

پاتوژنز استئوپنی در این بیماران پیچیده است (۱۲). در این بیماران ممکن است به علت تغییر در متابولیسم پروتئین و مینرال، ارتشاح سلول‌های بدخیم در مغز استخوان، کمی ورزش و فعالیت فیزیکی و احتمالاً عوارض داروهای شیمی درمانی عوارضی از قبیل

بحث و نتیجه‌گیری

لوکمی شایع‌ترین بدخیمی دوران کودکی است و از طرفی درگیری استخوان‌ها و مفاصل در اطفال مبتلا به لوکمی شایع است. اطفال مبتلا به سرطان در دراز مدت در معرض خطر تحلیل مینرال استخوان هستند (۱۱).

I- Remission

درمانی مناسب برای آنها بکار گرفته شود. بنابر پیشنهاد بعضی محققین بهتر است پس از پایان شیمی درمانی، دانسیته مینرال استخوان به روش *dual energy X ray absorptimetry* ارزیابی شود تا بیماران در معرض خطر استئوپنی شناسایی شوند و برنامه درمانی مناسب برای آنها طراحی گردد (۱۶). مثلاً اخیراً در یک مطالعه مشاهده شده است که تجویز برخی داروهای گروه بیفوسفونات ممکن است از بروز استئوپنی در اطفال مبتلا به لوکمی پیشگیری کند (۱۷). همچنین لازم است برنامه منظمی برای افزایش فعالیت فیزیکی و ورزش‌های مناسب برای بیماران مبتلا به لوکمی طراحی گردد (۱۴) تا از این طریق به بهبود وضع بیمار کمک شود.

قدردانی و تشکر

این پژوهش ثمره طرح مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز به شماره ۱۳۰۰-۸۰ می‌باشد. در انتها لازم است از سرکارخانم زهرا مهرآورد پرستار محترم بخش هماتولوژی کودکان بیمارستان نمازی شیراز و سرکار خانم دکتر شریفی که در انجام این پژوهش کمال همکاری را نمودند، سپاسگزاری شود.

استئوپنی، نوار رادیولوگست در متافیزاستخوان‌های بلند، نوار اسکلوروتیک متراکم به علت توقف رشد، ضایعات استئولیتیک و شکستگی پاتولوژیک مشاهده شود. بر اساس نتایج این پژوهش مشخص شد که در بدو تشخیص لوکمی، ۲۶ تا ۵۹ درصد بیماران، استئوپنی دارند که این یافته مشابه سایر پژوهش‌ها است (۱ و ۶). از طرفی درصد شیوع استئوپنی در این بیماران بعد از مرحله شیمی درمانی اولیه به ۳۵ تا ۸۰ درصد رسیده است، هر چند که این تفاوت معنی‌دار نیست ولی به نظر می‌رسد که علاوه بر خود بیماری لوکمی، انجام شیمی درمانی هم نقش مهمی در ایجاد استئوپنی دارد (۱۳). حتی بنا بر نظر بعضی محققین، احتمالاً شیمی درمانی در مقایسه با روند بیماری لوکمی نقش بیشتری در ایجاد استئوپنی دارد (۱۴) که این نظریه با توجه به یافته‌های این پژوهش منطقی به نظر می‌رسد. به هر حال استئوپنی ممکن است در اوایل دوره درمانی در بیماران مبتلا به لوکمی بروز کند و سالیان متمادی ادامه یابد (۱۵). به همین علت لازم است کلیه اطفال مبتلا به لوکمی در بدو تشخیص بیماری و نیز پس از آن در فواصل زمانی مناسب از نظر استئوپنی بررسی گردند تا در صورت مشاهده اختلال جدی، اقدامات

منابع

- 1- Gallagher DJ, Phillips DJ, Heinrich SD. Orthopedic manifestations of acute pediatric leukemia. *Ped Clin North Am* 1996; 27 (3): 635-644.
- 2- Silverstein MN, Kelly PJ. Leukemia with osteoarticular symptoms and signs. *Ann Intern Med* 1963; 59: 637-645.
- 3- Thomas LB, Forkner CE, Frei E. The skeletal lesions of acute leukemia. *Cancer* 1961; 14: 608.
- 4- Silverman FN. The skeletal lesions in leukemia: Clinical and roentgenographic observation on 103 infants and children, with a review of the literature. *AJR* 1948; 59: 819-844.
- 5- Heinrich SD, Gallagher D, Warrior R. The prognostic significance of the skeletal manifestations of acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Pediatr Orthop* 1994; 14: 105-111.
- 6- Rogalsky RJ, Black GB, Reed MH. Orthopedic manifestations of leukemia in children. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68: 494-501.
- 7- Simmons CR, Harle TS, Singleton EB. The osseous manifestations of leukemia in children. *Radiol Clin North Am* 1968; 69 : 115-130.
- 8- Aur RJA, Westbrook HW, Riggs W Jr. Childhood acute lymphocytic leukemia: Initial radiological bone involvement and prognosis. *Am J Dis Child* 1972; 124: 653.
- 9- Baty JM, Vogt EC. Bone changes of leukemia in children. *AJR* 1935; 34: 310-313.

- 10- D Astous J, Corrigan M, Wiley J. The musculoskeletal manifestaions of acute lymphatic leukemia in childhood. *Orthop Trans* 1984; 8: 460.
- 11- Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Osteoporosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist* 2001; 6: 278-285.
- 12- Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber C, Gill GJ, Dawson S, et al. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Min Res* 1996; 11: 1774- 1783.
- 13- Van der Sluis IM, van den Heuvel - Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer- Schrama SM. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2002; 141 (2): 204 - 210.
- 14- Warner JT, Evans WD, Webb DKH, Bell W, Gregory JW. Relative Osteopenia after Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Research* 1999; 45(4): 544-551.
- 15- Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2002; 16 (4): 225-243.
- 16- Arikoski P, Komulainen J, Riikonen P, Jurvelin JS, Voutilainen R, Kroger H. Reduced bone density at completion of chemotherapy for a malignancy. *Arch Dis Child* 1999; 80: 143-148.
- 17- Barr RD, Guo CY, Wiernikowski J, Webber C, Wright M, Atkinson S. Osteopnia in children with acute lymphoblastic leukemia: A pilot study of amelioration with Pamidronate. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 44 -46.