

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دوره ۳۱ شماره ۳ پاییز ۱۳۸۸ صفحات ۲۵-۱۹

## تابلوی الکتروفیزیولوژیک نوروپاتی ناشی از وین کریستین

وحیده توپچی زاده: گروه طب فیزیکی و توانبخشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده رابط)

E-mail: toopchi@tbzmed.ac.ir

سیدمحمدجعفر حسینی: گروه طب فیزیکی و توانبخشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
محمد برزگر: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
عظیم رضامند: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
عباسعلی حسین پور فیض: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
محمد رهبر: گروه طب فیزیکی و توانبخشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
فریبا اسلامیان: گروه طب فیزیکی و توانبخشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۳/۲۸، پذیرش: ۸۷/۱۰/۱۴

### چکیده

**زمینه و اهداف:** مشکلات نوروماسکولار در کودکان طی و پس از درمان لوسمی حاد لنفوبلاستیک گزارش شده اند. بنظرمی رسد این مشکلات بعلت نوروتوکسیسیتی ناشی از وین کریستین ایجاد می گردند. این نوروپاتی محیطی وابسته به دوز دارو است. نشانه های بالینی نوروپاتی وین توکسیسیتی، از دست رفتن زودرس رفلکس تاندون آشیل و سپس از دست رفتن رفلکس های وتری عمقی دیگر و اختلالات حسی می باشند. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات الکتروفیزیولوژیک شیمی درمانی حاوی وین کریستین در کودکان است.

**روش بررسی:** در یک مطالعه همگروهی آینده نگر، بررسی الکتروفیزیولوژیک در ۴۲ کودک (۲۵ مورد لوسمی حاد لنفوبلاستیک، ۱۷ مورد سایر بدخیمی ها) در بخش الکترودیآگنوستیک بیمارستان کودکان تبریز طی مدت ۱۲ ماه قبل و ۵ هفته پس از شروع شیمی درمانی انجام شد. تغییرات پارامترهای الکترودیآگنوستیک قبل و پس از تجویز وین کریستین، و نیز رابطه آن با دوز دارو بررسی گردید.

**یافته ها:** ۲۵ کودک مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک، ۱۶ پسر و ۹ دختر با سن متوسط  $6/08 \pm 3/85$  سال، و ۱۷ کودک مبتلا به سایر بدخیمی ها، ۷ پسر و ۱۰ دختر با سن متوسط  $6/54 \pm 4/45$  سال وارد مطالعه شدند. ۵ هفته پس از شروع شیمی درمانی (پس از مرحله القاء در گروه لوسمی حاد لنفوبلاستیک)، تغییرات سرعت هدایت عصبی حسی و حرکتی و آمپلیتود پتانسیل فعالیت عصب حسی در هر دو اندام فوقانی و تحتانی کاهش یافت. تاخیر موج F در اندام تحتانی و فوقانی مشاهده گردید. نوروپاتی به صورت افت آمپلیتود پتانسیل فعالیت عصب حسی بعد از دوره القاء در ۹۶٪ بیماران لوسمی حاد لنفوبلاستیک وجود داشت که اغلب (۷۰/۸٪) متوسط بود. ۱۶ مورد (۶۶/۷٪) از بیماران اختلال راه رفتن نیز داشتند. بطور کلی کاهش آمپلیتود پتانسیل فعالیت عصب حسی همراه با افزایش دوز وین کریستین مشاهده شد.

**نتیجه گیری:** این مطالعه نشان داد که تغییرات الکتروفیزیولوژیک ناشی از وین کریستین در کودکان تحت شیمی درمانی با وین کریستین شایع می باشد و معمولاً به شکل نوروپاتی موتور - آکسونال شناسی می شود. لوسمی حاد لنفوبلاستیک اغلب با اختلال راه رفتن توام می باشد.

**کلیدواژه ها:** وین کریستین، لوسمی حاد لنفوبلاستیک کودکان، نوروپاتی.

### مقدمه

این دارو با تداخل در بعضی فعالیت های بیولوژیک و بیوشیمیایی و مهار تشکیل دوک میتوزی باعث از بین بردن سلول ها می شود. (۱). دوز استاندارد این دارو  $2-12 \text{ mg/m}^2$  هر یک تا سه هفته است. مطالعات مختلف نشان داده اند که مصرف دوزهای بالای ۲ میلی

وین کریستین یک آکالوئید وینکا است که برای درمان بدخیمی های متعدد نظیر لوسمی لنفوبلاستیک حاد، نوروبلاستوم، سارکوم یووینگ، تومور ویلمز، رابدومیوسارکوم، بیماری هوجکین و لنفوم غیرهوجکین و غیره در کودکان مورد استفاده قرار می گیرد.

شیمی درمانی معاینه بالینی بعمل آمد و سپس تست‌های الکتروفیزیولوژیک انجام شد. ۵ هفته پس از شروع شیمی درمانی یا پس از خاتمه دوره اول (Induction) در بیماران ALL از بیماران مجدداً معاینه بالینی و تست‌های الکتروفیزیولوژیک بعمل آمد. طی این مدت بر اساس معیارهای ورود و خروج از مطالعه، ۲۵ کودک مبتلا به ALL (گروه اصلی مطالعه) و ۱۷ کودک مبتلا به بدخیمی‌های غیر ALL وارد مطالعه شدند. گروه دوم خود در دو دسته تحت درمان با پروتکل شیمی درمانی مشابه ALL و غیر ALL بررسی شدند. (منظور از پروتکل درمان مشابه ALL دریافت وین کریستین هفته ای ۱/۵ mg/m<sup>2</sup> و پروتکل درمانی غیر ALL دریافت وین کریستین با همان دوز ولی به فواصل ۲۱ روز می باشد).

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از:

- کودکان با سوابق قبلی بیماری‌های نورولوژیک مانند نوروپاتی‌های ارثی و اکتسابی
- کودکانی که قبلاً تحت شیمی درمانی یا رادیوتراپی قرار گرفته اند.
- کودکانی که دچار لوسمی CNS (سیستم اعصاب مرکزی) شده‌اند.
- کودکانی که قبلاً دچار بیماری‌های نوروماسکولار نظیر پولیومیالیت، میوپاتی‌ها شده‌اند.

- وجود علائم مشکوک به نوروپاتی، نظیر اختلال حسی، ضعف حرکتی دیستال و هیپورفلکسی قبل از شروع درمان. علی‌رغم اینکه تست مورد نظر غیرتهاجمی می باشد به والدین بیماران در مورد نحوه انجام مطالعه توضیح داده شده و از آنها رضایت‌نامه دریافت گردید.

اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران شامل سن، جنس، وجود اختلال حسی، ضعف عضلانی، اختلال راه رفتن، آتاکسی، افتادگی میچ دست و پا، رفلکس‌های تاندون عمقی، اختلال اتونوم، اختلال نشستن، اختلال اعصاب کرانیال، هیپرتانسیون، سردرد، صرع، درد فک، آلوسپی، اختلال خواب، کوما، افسردگی، تغییر چشایی، پروتکل درمان، دوز وین کریستین، در پرسشنامه‌های مربوطه جمع‌آوری شد.

با توجه به اینکه دوز وین کریستین در این بیماران ثابت بوده است، دفعات تجویز دارو در طی مدت بررسی جهت تعیین ارتباط دوز با تغییرات الکتروفیزیولوژیک در نظر گرفته شده است. همچنین دوز تجمعی وین کریستین و رابطه آن با شدت نوروپاتی تعیین گردید.

بررسی‌های الکتروفیزیولوژیک با تکنیک استاندارد و کنترل درجه حرارت و با تحریک سوپراماکزیمال و ثبت با الکتروود سطحی از اعصاب اندام فوقانی و تحتانی (تیبیال، پروئیتال، مدین، اولنار و سوال) انجام شد که شامل موارد زیر بود: سرعت هدایت عصبی (NCV) حرکتی و حسی، آمپلیتود CMAP و SNAP و زمان تاخیر موج F.

شدت نوروپاتی بصورت زیر تعریف شد:

**خفیف:** افت آمپلیتود CMAP در اندام تحتانی

گرم بویژه در تجویز هفتگی نوروٹوکسیک است، بنابراین جهت کاهش دوز مورد نیاز، رژیم‌های درمانی چنددارویی بکار گرفته می‌شوند. متابولیسم کبدی و ترشح در صفرا راه اصلی متابولیسم و دفع آکالوئیدهای وینکا می باشد (۲).

وین کریستین می‌تواند باعث عوارضی مانند مشکلات نوروماسکولار گردد. میزان بروز نوروٹوکسیسیته ناشی از وین کریستین در کودکان مبتلا به ALL بین ۳ تا ۱۳ درصد می باشد (۳). نوروپاتی محیطی شایع‌ترین نوروپاتی ناشی از مصرف وین کریستین می‌باشد که بطور شایع بصورت نوروپاتی سمپتیک و نوروپاتی اتونومیک خود را نشان می‌دهد (۴). علائم بالینی ناشی از عوارض نورولوژیک بصورت پارستزی، کرختی انگشتان، آتاکسی، اختلال راه رفتن، افتادگی میچ دست و پا، از دست رفتن رفلکس‌های عمقی و تری، فلج عصب صورتی، ضعف حرکتی و نوروپاتی اپتیک می‌باشد. میزان بروز این عوارض با سن، دوز و مدت زمان استفاده از دارو، وضعیت تغذیه ای، عملکرد کبدی، سابقه قبلی بیماری عصب محیطی و مصرف همزمان بعضی داروها مثل متوتروکسات و ال-آسپارژیناز بستگی دارد. در برخی مطالعات درگیری موتور و در برخی دیگر درگیری حسی غالب گزارش شده است (۵). با تجمع دوز دارو، ضعف عضلات دیستال دست و پا در ۲۵-۳۵ درصد بیماران ایجاد می‌گردد. در بسیاری از بیماران این علائم با قطع دارو رفع می‌گردند. در بررسی‌های الکترودیآگنوستیک، کاهش یا فقدان پاسخ در اعصاب حرکتی یا حسی، طولانی شدن مختصر Distal latency و کاهش مختصر سرعت هدایت عصبی<sup>۲</sup> دیده می‌شود. قطع دارو سبب بهبود آمپلیتود پتانسیل فعالیت عضله<sup>۳</sup> و آمپلیتود پتانسیل فعالیت عصب حسی<sup>۴</sup> می‌شود، ولی این بهبود در سطح قبل از آغاز درمان نیست (۲۶).

با توجه به اینکه گزارش دقیقی از میزان شیوع، شدت و الگوی درگیری نوروپاتی وین کریستین در کودکان خصوصاً در منطقه ما موجود نیست و از طرفی با توجه به وجود علل دیگر نوروپاتی در بیماری‌های بدخیم و اینکه الگوی درگیری می‌تواند تا حدودی در تعیین علت نوروپاتی کمک کننده باشد، برآن شدیم تا تغییرات الکتروفیزیولوژیک این بیماران را بررسی نماییم.

## مواد و روش‌ها

در یک مطالعه آینده نگر همگروهی، ۴۲ کودک مبتلا به بدخیمی بررسی شدند. مکان انجام پژوهش، بخش طب فیزیکی و توانبخشی مرکز آموزشی - درمانی کودکان تبریز و مدت زمان انجام مطالعه از اول فروردین ماه سال ۱۳۸۶ لغایت اول فروردین ماه سال ۱۳۸۷ بوده است.

کودکان زیر ۱۲ سالی که طی مدت فوق بعلت بیماری ALL یا سایر بدخیمی‌ها در بیمارستان کودکان تبریز در بخش خون بستری شده و تحت شیمی درمانی با ترکیبات حاوی وین کریستین قرار گرفته اند، مورد مطالعه قرار گرفتند. از این بیماران قبل از شروع

1-Acute lymphoblastic leukemia, ALL  
2-Nerve conduction velocity, NCV  
3-Compound muscle action potential, CMAP  
4-Sensory nerve action potential, SNAP

۱۷ کودک مبتلا به سایر بدخیمی‌ها غیر از ALL نیز مورد بررسی قرار گرفتند. در این گروه ۷ (۴۱/۲٪) بیمار مذکر و ۱۰ (۵۸/۸٪) بیمار مونث و متوسط سن  $6/54 \pm 4/45$  سال بود. این بیماران شامل موارد لنفوم نوروبلاستوم، رابدومیوسارکوم، رتینوبلاستوم، تومور ویلمز بودند.

جدول شماره ۱: اطلاعات بالینی و دموگرافیک در بیماران ALL

میزان	تقسیم بندی متغیر	متغیر
6/08±3/85		سن (سال)
16 (64٪)	مذکر	جنس
9 (36٪)	مونث	
6 (24٪)		وجود اختلال حسی
1 (4٪)	3/5	قدرت عضلانی اندام فوقانی
17 (68٪)	4/5	
7 (28٪)	5/5	
1 (4٪)	1/5	قدرت عضلانی اندام تحتانی
2 (8٪)	2/5	
8 (32٪)	3/5	
9 (36٪)	4/5	
5 (20٪)	5/5	
16 (64٪)		اختلال راه رفتن
5 (20٪)		وجود آتاکسی
3 (12٪)		وجود افتادگی پا
1 (4٪)		وجود افتادگی مچ دست
3 (12٪)	عدم وجود	رفلکس تاندون عمقی اندام فوقانی
18 (72٪)	کاهش یافته	
4 (16٪)	طبیعی	
16 (64٪)	عدم وجود	رفلکس تاندون عمقی اندام تحتانی
6 (24٪)	کاهش یافته	
3 (12٪)	طبیعی	
17 (68٪)	تعریق	اختلال اتونوم
3 (12٪)	ارتوستاتیک	
8 (32٪)	درد شکم و یبوست	
4 (16٪)		اختلال نشستن

در مجموع درمان مشابه ALL در ۵ (۲۹/۴٪) بیمار و درمان غیر ALL در ۱۲ (۷۰/۶٪) بیمار بکار رفته بود. نوروپاتی در ۹ (۵۲/۹٪) مورد وجود داشت که در گروه گیرنده درمان ALL در ۵ (۱۰۰٪) مورد و در گروه گیرنده درمان غیر ALL در ۴ (۴۴/۴٪) مورد مشاهده گردید. از نظر شدت نوروپاتی، خفیف در ۵ (۵۵/۶٪) مورد، متوسط در ۳ (۳۳/۳٪) مورد و شدید در ۱ (۱۱/۱٪) مورد وجود داشت. بر این اساس در گروه گیرنده درمان مشابه ALL نوروپاتی خفیف در ۱ (۲۰٪) مورد، متوسط در ۳ (۶۰٪) مورد و شدید در ۱ (۲۰٪) مورد مشاهده گردید. در گروه گیرنده درمان غیر ALL هر ۴ (۱۰۰٪) مورد خفیف بودند.

از نظر یافته‌های الکترودیآگنوستیک قبل و پس از درمان در این بیماران، تنها آمپلیتود تیبیال و اولنار پس از درمان بطور معنی داری کاهش یافته بود (p=۰/۰۳۴ و ۰/۰۲۸). در بررسی همبستگی

متوسط: افت آمپلیتود CMAP در اندام تحتانی و اندام فوقانی شدید: افت آمپلیتود CMAP در اندام‌های تحتانی و فوقانی به همراه عدم توانایی راه رفتن.

برنامه‌های آماری بکار رفته SPSS نسخه ۱۵ بوده است. مقایسه در مورد متغیرهای کمی توسط One-way ANOVA یا Student T-test بر حسب شرایط صورت گرفته است. تعیین ارتباط متغیرها با استفاده از Chi-square test صورت گرفته است. جهت تعیین همبستگی بین متغیرهای کمی از ضریب پیرسون (r) استفاده شده است. نتایج در صورت دارا بودن  $P \leq 0/05$  معنی دار شناخته شدند.

## نتایج

۲۵ کودک مبتلا به ALL که تحت درمان با رژیم‌های حاوی وین کریستین بودند، بررسی گردیدند. مشخصات و یافته‌های بالینی بیماران بعد از مرحله القا در جدول شماره ۱ خلاصه شده‌اند. نوروپاتی در ۲۴ بیمار که در تمام موارد بصورت افت آمپلیتود CMAP بود، وجود داشت. در ۴ نفر از بیماران Temporal dispersion نیز در اعصاب موتور وجود داشت. اختلال Gait در ۱۶ مورد مشاهده گردید که در ۶ مورد بصورت عدم توانایی راه رفتن بود. از ۸ بیمار دارای نوروپاتی و فاقد اختلال Gait، در معاینه نورولوژیک ضعف عضلانی یا از بین رفتن یا کاهش رفلکس‌های وتری عمقی در ۶ مورد وجود داشت. بنابراین، در مجموع، نوروپاتی کلینیکال در ۲۲ مورد و نوروپاتی ساب کلینیکال در ۲ مورد وجود داشت. در یک بیمار نوروپاتی وجود نداشت.

از نظر شدت نوروپاتی در بررسی الکتروفیزیولوژیک، نوروپاتی خفیف در ۱ (۴/۲٪) مورد، نوروپاتی متوسط در ۱۷ (۷۰/۸٪) مورد و نوروپاتی شدید در ۶ (۲۵٪) مورد وجود داشت.

یافته‌های الکترودیآگنوستیک قبل و پس از درمان با وین کریستین در جدول شماره ۲ خلاصه و مقایسه شده‌اند. بطور کلی تفاوت معنی دار در آمپلیتود CMAP اعصاب اندام‌های فوقانی و تحتانی و نیز زمان تاخیر موج F تیبیال و اولنار بعد از درمان نسبت به قبل از درمان دیده شد.

از نظر تفاوت میزان تغییر پارامترهای الکترودیآگنوستیک قبل و پس از درمان در دو جنس تنها افزایش Latency سوزال در بیماران مونث بطور معنی داری بیشتر بوده است.

متوسط سن در بیماران با نوروپاتی خفیف یا متوسط  $6/25 \pm 4/02$  سال و در گروه دچار نوروپاتی شدید  $6/08 \pm 4/01$  سال بود. از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ( $p=0/93$ ). متوسط دوز تجمعی وین کریستین در بیماران با نوروپاتی خفیف یا متوسط  $4/31 \pm 2/29$  میلی گرم و در گروه با نوروپاتی شدید  $5/64 \pm 2/43$  میلی گرم بود، هرچند در گروه دچار نوروپاتی شدید دوز تجمعی بالاتر می باشد، ولی از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ( $p=0/236$ ).

شده است. بطور کلی افت آمپلیتود در گروه C از دو گروه دیگر کمتر است. در بررسی همبستگی بین میزان تغییر یافته های الکترودیآگنوستیک پس از درمان نسبت به قبل از آن با دوز وین کریستین در کل بیماران بررسی شده نتایج معنی دار آماری در موارد زیر مشاهده گردید: کاهش بیشتر آمپلیتود CMAP پس از درمان با افزایش دوز وین کریستین و افزایش بیشتر Latency اولنار و مدین (حسی) پس از درمان با افزایش دوز وین کریستین.

بین میزان تغییر یافته های الکترودیآگنوستیک پس از درمان نسبت به قبل از آن با سن بیماران یافته معنی دار آماری مشاهده نگردید. در مقایسه بیماران ALL و غیر ALL، فراوانی نوروپاتی در گروه ALL بطور معنی داری بیشتر بود ( $p=0/001$ ). مقایسه تفاوت یافته های الکترودیآگنوستیک پس از درمان نسبت به قبل از آن در سه گروه ALL، غیر ALL با درمان مشابه ALL (گروه B) و غیر ALL با درمان غیر ALL (گروه C) در جدول شماره ۳ نشان داده

جدول شماره ۲: یافته های الکترودیآگنوستیک قبل و پس از درمان در بیماران ALL

پارامتر	قبل از درمان	بعد از درمان	P-value
آمپلیتود تیپال (mv)	۶/۷۲±۱/۵۸	۳/۱۳±۱/۸۰	<0/001
آمپلیتود DPN (mv)	۲/۴۰±۲/۱۲	۰/۷۸±۰/۶۱	0/003
آمپلیتود مدین (mv)	۶/۲۶±۱/۹۲	۳/۵۶±۱/۳۳	<0/001
آمپلیتود اولنار (mv)	۵/۸۴±۱/۸۴	۳/۱۶±۱/۶۳	<0/001
latency تیپال (ms)	۳/۰۱±۰/۷۶	۳/۰۵±۰/۸۳	0/۸۴
latency DPN (ms)	۲/۸۴±۰/۶۲	۳/۲۱±۱/۲۷	0/07
latency مدین (ms)	۲/۵۲±۰/۵۵	۲/۷۱±۰/۵۰	0/13
latency اولنار (ms)	۲/۴۸±۱/۶۱	۲/۳۳±۰/۷۲	0/71
NCV تیپال (m/s)	۴۴/۰۳±۵/۲۰	۴۳/۷۷±۳/۸۱	0/۸۶
NCV DPN (m/s)	۴۳/۴۰±۳/۶۶	۴۵/۷۲±۴/۴۱	0/11
NCV مدین (m/s)	۵۵/۱۵±۶/۰۱	۵۳/۸۱±۵/۳۵	0/31
NCV اولنار (m/s)	۵۴/۱۷±۵/۰۷	۵۴/۸۵±۶/۵۰	0/53
F-Wave تیپال (mv)	۳۰/۶۲±۶/۸۶	۳۳/۵۹±۶/۸۷	<0/001
F-Wave مدین (ms)	۱۹/۱۱±۴/۴۸	۱۸/۵۲±۳/۶۵	0/07
F-Wave اولنار (ms)	۱۸/۷۵±۴/۱۳	۱۹/۵۸±۳/۳۸	0/03
آمپلیتود سورال ( $\mu$ v)	۱۷/۸۶±۴/۸۲	۱۵/۷۸±۵/۵۸	0/09
آمپلیتود مدین (حسی) ( $\mu$ v)	۳۴/۹۹±۱۱/۴۹	۳۴/۲۳±۱۲/۰۱	0/36
آمپلیتود اولنار (حسی) ( $\mu$ v)	۲۶/۶۲±۸/۷۱	۲۸/۰۹±۸/۹۶	0/63
NCV سورال (m/s)	۴۳/۳۳±۵/۰۷	۴۱/۴۵±۳/۵۰	0/096
NCV مدین (حسی) (m/s)	۵۰/۶۵±۴/۲۱	۴۹/۸۴±۵/۴۰	0/51
NCV اولنار (حسی) (m/s)	۵۰/۵۶±۵/۱۱	۵۰/۱۷±۴/۷۲	0/۸۱

$P < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شده است.

جدول شماره ۳: میزان تغییر یافته های الکترودیباگنوستیک پس از درمان در سه گروه بررسی شده

پارامتر	ALL	غیر ALL با درمان	غیر ALL با درمان غیر ALL	P-value
آمپلیتود تیپال راست (mv)	۳/۴۷±۱/۷۳	۴/۳۰±۳/۹۶	۰/۶۳±۲/۰۲	۰/۰۰۱
آمپلیتود DPN (mv)	۱/۲۱±۱/۷۸	۰/۹۷±۰/۵۷	-۰/۳۲±۰/۸۳	۰/۰۴
آمپلیتود مدین (mv)	۲/۷۰±۲/۱۸	۲/۵۸±۲/۴۳	۰/۵۱±۱/۶۹	۰/۰۱
آمپلیتود اولنار (mv)	۲/۵۸±۱/۳۱	۳/۸۰±۰/۶۶	۰/۲۵±۱/۱۱	<۰/۰۰۱
latency تیپال (ms)	۰/۰۲±۰/۵۳	-۰/۸۵±۰/۵۱	-۰/۰۶±۰/۴۸	۰/۰۱
DPN latency (ms)	-۰/۴۲±۰/۹۵	-۰/۱۰±۰/۵۲	۰/۰۱±۰/۳۳	۰/۲۹
latency مدین (ms)	-۰/۱۹±۰/۵۹	۰/۳۰±۰/۱۴	-۰/۲۰±۰/۳۹	۰/۲۰
latency اولنار (ms)	۰/۱۴±۱/۸۸	-۰/۰۳±۰/۲۲	-۰/۱۹±۰/۳۵	۰/۸۱
NCV تیپال (m/s)	۰/۲۲±۶/۲۷	۶/۰۸±۳/۳۸	۰/۱۸±۵/۷۱	۰/۱۸
DPN NCV (m/s)	-۲/۴۰±۵/۵۱	۴/۱۰±۴/۸۰	-۰/۶۸±۳/۴۰	۰/۲۲
NCV مدین (m/s)	۱/۴۴±۶/۷۸	۲/۹۳±۷/۸۹	-۰/۱۶±۳/۹۶	۰/۶۵
NCV اولنار (m/s)	-۰/۸۰±۶/۱۵	۰/۷۳±۸/۰۶	۱/۰۰±۴/۸۷	۰/۶۸
F-Wave تیپال (mv)	-۲/۵۰±۲/۷۴	-۲/۶۰±۲/۱۶	۰/۱۳±۱/۳۶	۰/۰۱
F-Wave مدین (ms)	-۱/۲۱±۱/۷۸	-۰/۵۵±۲/۱۹	۰/۱۱±۰/۶۱	۰/۲۳
F-Wave اولنار (ms)	-۱/۰۸±۲/۲۷	-۱/۳۵±۲/۳۴	۰/۲۳±۱/۰۵	۰/۱۸
آمپلیتود سورال راست (μV)	۱/۹۵±۵/۱۶	۰/۴۰±۷/۰۱	-۱/۵۸±۲/۰۸	۰/۱۸
آمپلیتود مدین (حسی) (μV)	۱/۴۱±۷/۳۸	۵/۷۳±۱۲/۴۱	۰/۸۹±۸/۳۴	۰/۵۷
آمپلیتود اولنار (حسی) (μV)	-۰/۵۳±۵/۱۶	۲/۵۳±۷/۳۷	-۱/۰۸±۹/۴۱	۰/۶۵
NCV سورال (m/s)	۱/۴۳±۳/۷۵	۰/۷۷±۲/۴۰	۱/۷۸±۳/۱۵	۰/۹۰
NCV مدین (حسی) (m/s)	۰/۶۹±۵/۰۸	۰/۲۵±۳/۸۶	۱/۳۶±۳/۲۶	۰/۸۸
NCV اولنار (حسی) (m/s)	۰/۲۶±۴/۸۴	-۱/۰۰±۷/۸۷	-۰/۳۸±۲/۵۶	۰/۸۷

P&lt;۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شده است.

## بحث

در این مطالعه نشان داده شد که سرعت هدایت در SNAP و CMAP اندام فوقانی و تحتانی و آمپلیتود SNAP اندامها پس از ۵ هفته درمان با وین کریستین (پس از مرحله Induction و با دوز ۱/۵ mg/m<sup>2</sup> در هفته) تغییر معنی داری نمی کند؛ ولی آمپلیتود CMAP هم در اندام تحتانی و هم در اندام فوقانی پس از درمان بطور معنی داری کاهش می یابد. همچنین طولانی شدن موج F نیز در اندام تحتانی و فوقانی وجود داشت.

در مطالعه Reinders-Messelink و همکاران بر روی ۱۱ کودک از ۱۷ کودک مبتلا به ALL که تحت درمان رژیم های حاوی وین کریستین (دوز معمول ۱/۵ mg/m<sup>2</sup>/dose) بوده اند نشان داده شده است که پس از درمان کاهش چشمگیر آمپلیتود SNAP اندام فوقانی (مدین و اولنار) وجود دارد، در حالی که تغییرات NCV و آمپلیتود SNAP سورال معنی دار نبوده است (۷). در مطالعه Pal و همکاران بر روی ۱۸ بیمار مبتلا به لنفوم، ۳ ماه پس از آغاز درمان

با ترکیبات حاوی وین کریستین، افزایش زمان تاخیر (distal latency)، کاهش آمپلیتود CMAP و عدم تغییر NCV گزارش گردید (۸).

Vainionpaa و همکاران نیز در دو مطالعه بر روی ۳۸ کودک با سن متوسط ۵/۳ سال که به علت ابتلا به ALL تحت درمان با ترکیبات حاوی وین کریستین بودند، نشان دادند که افزایش Latency و کاهش آمپلیتود حرکتی مشاهده می گردد (۹، ۱۰).

همان گونه که ملاحظه می گردد نتایج بعضی از این مطالعات تایید کننده یافته های ما در این زمینه می باشند.

در این مطالعه بررسی بیماران ALL و غیر ALL که تحت درمان با وین کریستین بوده اند، نشان داد که با افزایش دفعات استفاده از وین کریستین (با دوز ثابت در هر بار) کاهش بیشتر آمپلیتود CMAP اندام فوقانی و تحتانی رخ می دهد. در مقایسه سه گروه نیز مشاهده شد که در بیماران گروه A و B که وین کریستین هفته

ناشی از وین کریستین بالاتر است؛ با این حال جهت بررسی این موضوع نیازمند بررسی‌های بیشتری هستیم. یکی از دلایل تفاوت نتایج مختلف در زمینه نوروپاتی این است که شیوع و شدت نوروپاتی وابسته به حساسیت فردی می‌باشد (۱۸). یکی دیگر از علل تفاوت در نتایج مطالعات مختلف، حجم نمونه بررسی شده و روش تحقیق می‌باشد (۷).

در برخی مطالعات نشان داده شده است که شیرخواران و بزرگسالان نسبت به آثار سمی وین کریستین حساس تر از کودکان می‌باشند. شاید دلیل این امر دوز پایین وین کریستین در این گروه سنی خاص باشد (۱۹،۲۰). در مطالعه ما رابطه معنی‌داری بین سن و جنس بیماران و شدت اختلالات الکتروفیزیولوژیک وجود نداشت. شایان ذکر است که در مطالعه فعلی نوروپاتی با ارجحیت درگیری موتور آکسونال در کودکان دچار ALL که تحت درمان با ترکیبات حاوی وین کریستین قرار گرفته‌اند، با مصرف این دارو در ارتباط مستقیم می‌باشد. وجود ضعف عضلانی در اغلب بیماران با شدت‌های قابل توجه می‌تواند نشان دهنده یافته‌های الکترودیباگنوستیک باشد. میوپاتی ناشی از وین کریستین از علل دیگر ضعف بدنبال شیمی درمانی است (۲۱). در این مطالعه بدلیل مسایل اخلاقی و اینکه گروه هدف کودکان بودند و همکاری کافی نداشتند، الکترومیوگرافی انجام نگرفت که از محدودیت‌های مطالعه می‌باشد؛ هرچند شاید حتی انجام الکترومیوگرافی در تایید وجود میوپاتی چندان کمک کننده نباشد (۶). بنابراین شاید انجام مطالعات کامل تر جهت تعیین شیوع نوروپاتی و میوپاتی در این بیماران لازم باشد.

### نتیجه گیری

نوروپاتی ناشی از وین کریستین در کودکان شایع است و در مرحله Induction شیمی درمانی در ALL دیده می‌شود. الگوی درگیری عمدتاً بصورت موتور آکسونال می‌باشد. با توجه به ضعف معاینه بالینی در کودکان نسبت به بزرگسالان، مطالعات الکتروفیزیولوژیک برای بررسی، تشخیص و تعیین شدت این عارضه لازم هستند؛ چراکه در صورت بروز نوروپاتی شدید، درمان که لازمه آن کاهش دوز یا قطع وین کریستین می‌باشد، توصیه می‌شود (۶،۲۱).

### پیشنهادات

با توجه به شیوع بالای نوروپاتی وین کریستین با دوز  $1/5 \text{ mg/m}^2$ ، توصیه می‌گردد تاثیر وین بلاستین (در صورتی که از نظر درمان بیماری زمینه‌ای خللی ایجاد نکند) بررسی شود. بررسی پیش آگهی نوروپاتی از نظر بالینی و الکتروفیزیولوژیک و نیز بررسی‌های بعدی بمنظور تعیین فراوانی میوپاتی همراه پیشنهاد می‌شود.

ای دریافت کرده‌اند، شیوع نوروپاتی بیشتر از گروه C که هر ۲۱ روز وین کریستین دریافت کرده‌اند، می‌باشد و شدت نوروپاتی نیز در گروه A و B بیشتر بوده است.

در مطالعات مختلف Ferrante, Pal, Postma نشان داده شده است که تغییرات الکتروفیزیولوژیک ناشی از مصرف وین کریستین وابسته به دوز می‌باشد (۸،۱۲،۱۱).

در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین شدت تغییرات الکتروفیزیولوژیک و دوز وین کریستین مشاهده گردید. در برخی مطالعات نیز بر وجود رابطه مستقیم بین شدت نوروپاتی و دوز وین کریستین تاکید شده است (۸،۱۲،۱۱).

در مطالعه ما و مطالعات مشابه انسانی بعثت وجود ملاحظات اخلاقی امکان بررسی تاثیر دوزهای مختلف دارو (و بویژه دوزهای بالا) وجود ندارد. دوز معمول استفاده از در کودکان دچار ALL نیز در حد بسیار پایین تری از دوز سمی قرار دارد. بعلاوه بعثت ثابت بودن دوز تجویزی در این بیماران، ما در این مطالعه دفعات تجویز وین کریستین (بعبارتی دوز تجمعی) را مد نظر قرار داده‌ایم.

در تفسیر یافته‌های الکتروفیزیولوژیک از نظر الگوی درگیری آکسونال یا دمیلیزان مشاهده می‌شود که در ۹۶٪ بیماران تغییرات بصورت افت آمپلیتود CMAP می‌باشد و تغییرات دمیلیزان فقط بصورت Temporal dispersion در مسیر بعضی از اعصاب حرکتی و در ۴ بیمار (۱۶٪) دیده می‌شود (طولانی شدن زمان تاخیر موج F کمتر از ۱۲۰٪ حداکثر نرمال بود). بنابراین الگوی غالب نوروپاتی بصورت موتور آکسونال می‌باشد. در مطالعات مختلف نشان داده شده است که نوروپاتی در بیماران گیرنده وین کریستین معمولاً بصورت نوروپاتی آکسونال است (۱۳-۱۴).

در این مطالعه درجاتی از نوروپاتی در ۹۶٪ بیماران ALL و نوروپاتی ساب کلینیکی در ۸٪ این بیماران وجود داشت. ارزیابی اختلالات حسی در بیماران با توجه به اینکه گروه هدف کودکان بودند، قابل اعتماد نبود. اختلال Gait در ۱۶ (۶۶٪) مورد مشاهده گردید. ضعف عضلانی یا از بین رفتن یا کاهش DTR در ۶ (۲۵٪) مورد بدون وجود اختلال راه رفتن بود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت انجام معاینات دقیق نورولوژیک حتی در کودکان می‌تواند در بررسی نوروپاتی و لزوم انجام تست الکتروفیزیولوژیک کمک کننده باشد. Vainionpaa در یک مطالعه بر روی ۴۰ کودک مبتلا به ALL تحت درمان نشان داد که علائم نورولوژیک غیرطبیعی در ۲۳٪ موارد وجود دارد (۱۵). در مطالعه ما میزان نوروپاتی بالا بوده است. در بررسی Krocza و همکاران نیز نتیجه مشابهی بدست آمده است و در ۹۰٪ بیماران تغییرات الکتروفیزیولوژیک گزارش شده و ۴۳٪ علائم بالینی پلی نوروپاتی مشاهده شده است (۱۶). با این حال، در مطالعه Watkins و همکاران شیوع نوروپاتی کمتر می‌باشد. در این مطالعه روی افراد بزرگسالان دچار لنفوم با دوز  $0/14 \text{ mg/kg}$  وین کریستین، نوروپاتی در ۶۱٪ بیماران گزارش شده است (۱۷). با توجه به اینکه مطالعه اخیر در بزرگسالان انجام شده است، می‌توان فرض کرد که در کودکان میزان بروز نوروپاتی

## References

- Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 15<sup>th</sup> ed. USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2006; PP: 538-590.
- Chabner BA, Longo DL. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 4<sup>th</sup> ed. USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; PP: 334-335, 996-997.
- Gaynon PS. Childhood acute lymphoblast leukemia and relapse. *Br J Hematology* 2005; **131**(5): 579-587.
- Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl* 2006; **354**(2): 166-178.
- Cheok MH, Evans WE. Acute lymphoblast leukaemia: A model for the pharmacogenomics of cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; **6**(2): 117-129.
- Dimitru D, Amato AA, Zwarts MJ. *Electro diagnostic medicine*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Hanley & Belfos, 2002; PP: 989-998.
- Reinders-Messelink HA, Van Weerden TW, Fock JM, Gidding CE, Vingerhoets HM, Shoemaker MM, et al. Mild axonal neuropathy of children during treatment for acute lymphoblast leukemia. *Eur J Pediatr Neurol* 2000; **4**(5): 225-233.
- Pal PK. Clinical and electrophysiological studies in vincristine induced neuropathy. *Electromyography Clin Neurophysiology* 1999; **39**(6): 323-330.
- Vainionpaa L, Ikovala T, Tolonen U, Lanning M. Vincristine therapy for children with acute lymphoblast leukemia impairs condition in the entire peripheral nerve. *Pediatr Neurol* 1995; **13**(4): 314-318.
- Vainionpaa L, Ikovala T, Tolonen U, Lanning M. Chemotherapy for acute lymphoblast leukemia may cause subtle changes of the spinal cord detectable by somatosensory evoked potentials. *Med Pediatr Oncology* 1997; **28**: 41-47.
- Ferrante E, Savino A. Clinico-electrophysiological study of vincristine neuropathy. Study of 6 leukemic children. *Riv Neurol* 1990; **60**(3): 131-136.
- Postma TJ, Heimans JJ, Muller MJ, Ossenkoppele GJ, Vermorken JB. Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 1998; **9**(7): 739-744.
- Airiau C. Drug -induced neuropathies: Review. *J Pharm Clin* 1999; **18**: 90-94.
- Contreras PC, Vaught JL, Gruner JA, Brosnan C, Steffler C, Arezzo JC, et al. Insulin-like growth factor-I prevents development of a vincristine neuropathy in mice. *Brain Res* 1997; **774**(1): 20-26.
- Vainionpaa L. Clinical neurological findings of children with acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and during treatment. *Eur J Pediatr* 1993; **152**(2): 115-119.
- Krocicka S, Kacinski M, Skoczen S, Balwierz W. Electro neurophysiological and clinical consequences of therapy of acute lymphoblastic leukemia in children. *Przegl Lek* 2003; **60**(1): 48-53.
- Watkins SM, Griffin JP. High incidence of vincristine-induced neuropathy in lymphomas. *British Medical Journal* 1978; **1**(6113): 610-612.
- Authier N, Gillet JP, Fialip J, Eschaliere A, Coudore F. A new animal model of vincristine-induced nociceptive peripheral neuropathy. *Neurotoxicology* 2003; **24**(6): 797-805.
- Hussain M, Wozniak AJ, Edelstein MB. Neurotoxicity of antineoplastic agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; **14**(1): 61-75.
- Allen JC. The effects of cancer therapy on the nervous system. *J Pediatr* 1978; **93**(6): 903-909.
- Bradley WG, Lassman LP, Pearce GW, Walton JN. The neuromyopathy of vincristine in man. Clinical, electrophysiological and pathological studies. *J Neurol Sci* 1970; **10**(2): 107-131.