

## مقایسه شیوع سنی، جنسی و تظاهرات بالینی در کودکان مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک و لوسمی حاد میلوسیتیک

دکتر معصومه همت‌یار<sup>۱</sup>، دکتر مرجان حاجی‌نقدی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، گروه اطفال، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

<sup>۲</sup> پژوهش عمومی

### چکیده

سابقه و هدف: لوسمی شایعترین بدخیمی در کودکان است و نوع لنفوبلاستیک حاد ۵ برابر شایعتر از نوع میلوسیتیک حاد می‌باشد. این مطالعه به منظور مقایسه شیوع سنی، جنسی و چگونگی تظاهرات بالینی در بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک (ALL) و لوسمی حاد میلوسیتیک (AML) انجام گردید.

روش بررسی: این یک مطالعه توصیفی تحلیلی است که بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به ALL و ۷۰ بیمار مبتلا به AML که در مرکز طبی کودکان بستری بودند، صورت گرفت. متغیرهای مورد نظر از پرونده بیماران جمع‌آوری گردید و سپس با استفاده از آزمون کای دو تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران مبتلا به ALL ۵/۱۰ سال بود. اکثر بیماران مبتلا به ALL زیر ۵ سال و بیماران مبتلا به ALL بالای ۱۰ سال بودند (۱۰/۰۰٪). در دو گروه، بیماری در پسرها شایعتر از دخترها بود. رنگ پریدگی شایعترین تظاهر در دو گروه بود. لنفادنوپاتی، بزرگی کبد و طحال و درد استخوانی در بیماران ALL و تب و خونریزی در بیماران AML شایعتر بود.

نتیجه‌گیری: باید در کودکانی که با رنگ پریدگی و علائم غیراختصاصی مراجعه می‌کنند، احتمال لوسمی در نظر گرفته شود. گرچه شیوع سنی و برخی از تظاهرات بالینی در بیماران ALL و AML متفاوت است، این دو لوسمی را نمی‌توان بر اساس سن، جنس و تظاهرات بالینی به راحتی از یکدیگر افتراق داد. تشخیص قطعی با آسپیراسیون یا بیوپسی مغز استخوان، فلوسیتومتری و رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی میسر است.

**واژگان کلیدی:** لوسمی حاد لنفوبلاستیک، لوسمی حاد میلوسیتیک، تظاهرات بالینی.

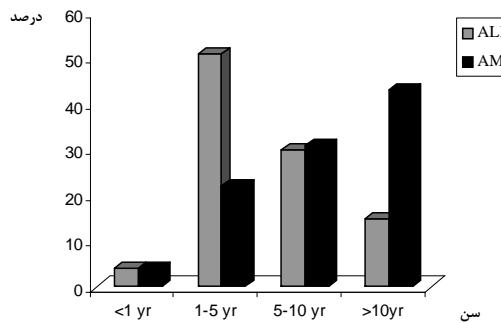
### مقدمه

میلوسیتیک با افزایش سن افزایش می‌یابد (۹۰.۸) و در پسرها شایعتر از دخترها می‌باشد و این اختلاف در بیماران با سن بالاتر مشخصتر است (۸). سندرمهای ژنتیکی مثل سندرم داون، نوروفیبروماتوز تیپ یک، سندرم بلوم و نقصهای ایمنی مثل آتاكسی تلانزکتازی و نوتروپنی مادرزادی از عوامل خطرساز بیماری به شمار می‌آیند (۱۰، ۸). ظاهر اولیه ALL عموماً غیراختصاصی و خفیف است و شامل بی‌اشتهاای، خستگی، تحریک‌پذیری، تب خفیف و متناوب، دردهای استخوانی یا مفصلی بخصوص در اندام تھتانی است. اغلب سابقه یک عفونت تنفسی فوقانی در ۱-۲ ماه گذشته وجود دارد (۳). پایداری بدون توضیح هر یک از این علائم شایع باید احتمال بدخیمی را به عنوان یک علت مطرح کند. علائم

لوسمی حاد شایعترین بدخیمی در کودکان است و تقریباً ۳۰٪ بدخیمی‌های کودکان را تشکیل می‌دهد (۲، ۱). Acute لوسمی‌های کودکان از نوع لنفوبلاستیک حاد (lymphoblastic leukemia=ALL) و ۱۱٪ از نوع میلوسیتیک (Acute myelocytic leukemia=AML) است (۳). شیوع حاد (Acute myelocytic leukemia=AML) است (۳). شیوع سنی لوسمی حاد لنفوبلاستیک ۲-۵ سالگی (۳-۶) و در پسرها شایعتر از دختران است (۷، ۴، ۳). شیوع لوسمی حاد

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان جواهری، بخش اطفال، دکتر معصومه همت‌یار  
(email: hemat\_f@iamtu.ac.ir)  
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۵/۱۰  
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۹/۶

مبتلا به ALL،  $8/0 \pm 3/7$  سال بود (۶ ماه تا ۱۴ سال). در مقایسه شیوع سنی بیماران ALL و AML با استفاده از آزمون کای دو اختلاف معنی دار مشاهده شد ( $p < 0.0001$ ) (نمودار ۱).



نمودار ۱- مقایسه شیوع سنی بیماران مبتلا به ALL و AML

اکثر بیماران مبتلا به ALL زیر ۵ سال ولی بیماران مبتلا به AML بالای ۵ سال بودند. از نظر شیوع جنسی در بیماران ALL ۶۶٪ پسر و ۳۶٪ دختر و در بیماران AML ۶۰٪ پسر و ۳۴٪ دختر بودند. در دو گروه، بیماری در پسرها شایعتر بود (NS).

از نظر تظاهرات بالینی در بیماران مبتلا به ALL به ترتیب رنگ پریدگی، علائم غیر اختصاصی، لنفادنوباتی، بزرگی کبد و طحال، تب، درد استخوانی، خونریزی و توodeh و کمترین تظاهرات مربوط به علائم نورولوژیک بود. در بیماران مبتلا به AML به ترتیب رنگ پریدگی، تب، علائم غیراختصاصی، خونریزی، لنفادنوباتی، بزرگی کبد و طحال، درد استخوانی و توodeh و کمترین آن علائم نورولوژیک بود (جدول ۱). با مقایسه این دو توسط آزمون کای دو مشاهده شد لنفادنوباتی، بزرگی کبد و طحال و درد استخوانی در بیماران ALL شایعتر از بیماران AML و تب و خونریزی در بیماران AML شایعتر از بیماران ALL بود ( $p < 0.05$ ). از نظر سایر تظاهرات ارتباط معنی داری بدست نیامد.

۴٪ بیماران مبتلا به ALL و ۱۴٪ بیماران مبتلا به AML سابقه عفونت ویروسی یا اگزانتم قلبی داشتند که از نظر آماری افزایش آن در بیماران AML معنی دار بود ( $p < 0.042$ ). در ۱۰٪ بیماران مبتلا به ALL و ۱۴٪ بیماران مبتلا به AML سابقه بیماری ژنتیک زمینه ای وجود داشت ( $p < 0.029$ ). بیماری ژنتیکی مشاهده شده در دو گروه سندروم داون بود.

بیماری ناشی از انفیلتراسیون مغز استخوان و کاهش عناصر طبیعی مغز استخوان و یا انفیلتراسیون سایر ارگان ها توسط سلول های لوسمیک است (۱۱، ۸). علائم نارسایی مغز استخوان شامل کم خونی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی است (۱۱، ۸، ۳). خستگی شایع ترین علامت کم خونی، تب ناشی از نوتروپنی و خونریزی ناشی از ترومبوسیتوپنی و یا کواگلوباتی است (۸). شایع ترین محلهای انفیلتراسیون کبد، طحال و لثه ها هستند (۸). تظاهراتی که در ALL غیر شایع است و در AML مشاهده می شود عبارتند از ندول های زیر جلدی، انفیلتراسیون لشه، علائم DIC و تووده (کلروما) (۳). لکوستاز در ALL کمتر از AML به چشم می خورد (۱۱). تشخیص قطعی بیماری با آسپیراسیون یا بیوپسی مغز استخوان صورت می گیرد (۱۱، ۸). رنگ آمیزی های اختصاصی، بررسی سیتوژنتیک نمونه مغز استخوان و فلوسیتومتری می تواند به تشخیص نوع لوسمی و زیر گروه های آن کمک نماید (۸). از آنجایی که لوسمی حاد شایع ترین بد خیمی کودکان است ما بر آن شدیدم تا مقایسه ای از نظر شیوع سنی، جنسی و علائم بالینی بین دو فرم شایع لوسمی یعنی ALL و AML بعمل آوریم و افتراق این دو بیماری را بر اساس سن، جنسیت و علائم بالینی بررسی نماییم.

## مواد و روشها

این مطالعه توصیفی-تحلیلی بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به ALL و ۷۰ بیمار مبتلا به AML که در مرکز طبی کودکان تهران بستری و به صورت تصادفی انتخاب شده بودند، صورت گرفت. با مشاهده پرونده این بیماران اطلاعات لازم جمع آوری شد. متغیرهای مورد نظر شامل سن، جنس، سابقه عفونت ویروسی یا اگزانتم، سابقه بیماری ژنتیکی، تظاهرات بالینی شامل تب، رنگ پریدگی، خونریزی، لنفادنوباتی، بزرگی کبد و طحال، درد استخوانی، توodeh، علائم عصبی و علائم غیراختصاصی (بی اشتھابی، کاهش وزن و خستگی) بود. سپس با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (Version 11.0) میانگین سنی بیماران، شیوع سنی، جنسی و تظاهرات بالینی بیماران تعیین شد و با استفاده از آزمون آماری کای دو تجزیه و تحلیل آماری صورت گرفت.

## یافته ها

میانگین سنی (± انحراف معیار)، ۷۰ بیمار مبتلا به ALL ۵/۱ ± ۳/۲ سال بود (۶ ماه تا ۱۳ سال). میانگین سنی بیماران

ALL و ۲۲/۹٪ بیماران مبتلا به AML مشاهده شد. در سایر مراجع درد استخوانی در ۳۳-۲۱٪ موارد به عنوان تظاهر بیماری در لوسومی حاد گزارش شده است که بیشتر استخوانهای بلند را درگیر می‌کند. بنابراین در هر کودکی که درد مداوم استخوانی همراه با اختلالات خون محیطی دارد باید آسپیراسیون مغز استخوان صورت گیرد (۱۰). در این مطالعه، تب در ۶۰٪ بیماران مبتلا به ALL و ۸۰٪ بیماران مبتلا به AML مشاهده شد. در کودکان دچار لوسومی، تب در دو سوم موارد در زمان تشخیص گزارش شده است (۱۴). تب ناشی از نتروپنی است (۱۱,۸) و عفونت شایعترین علت مرگ در کودکان مبتلا به ALL به شمار می‌آید (۱۱). در مطالعه حاضر، خونریزی در بیماران مبتلا به AML شایعتر از بیماران ALL بود. خونریزی ناشی از ترموبوسیتوپنی یا کواگولوپاتی است. از آنجایی که ترموبوسیتوپنی و کواگولوپاتی در بیماران مبتلا به AML شایعتر از بیماران ALL گزارش شده است (۱۱) خونریزی نیز در این بیماران شایعتر خواهد بود.

در این مطالعه سابقه عفونت ویروسی قبلی یا اگزانتم در بیماران مبتلا به AML و سابقه بیماری ژنتیکی در بیماران مبتلا به ALL شایعتر بود. بیماری‌های ژنتیکی مثل سندروم داون، نوروفیبروماتوز تیپ یک و سندروم بلوم از ریسک فاکتورهای شناخته شده در برخی از بیماران مبتلا به ALL کودکان به شمار می‌آیند (۱۰, ۸). اغلب بیماران مبتلا به ALL سابقه یک عفونت تنفسی فوقانی را در ۱-۲ ماه گذشته دارند (۳) اما برخلاف انتظار در مطالعه ما سابقه عفونت ویروسی در بیماران مبتلا به AML شایعتر از بیماران ALL بود. این اختلاف شاید به علت کم بودن تعداد موارد ALL باشد. جهت تأیید این ارتباط نیاز به بررسی روی تعداد بیشتری بیمار مبتلا به ALL می‌باشد.

با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه، از آنجایی که رنگپریدگی و علائم غیراختصاصی مثل بی‌اشتهاایی، کاهش وزن و خستگی جزء شایعترین تظاهرات بالینی لوسومی در کودکان به شمار می‌آیند، توصیه می‌شود در بیمارانی که با شکایات فوق مراجعه می‌کنند احتمال لوسومی در نظر گرفته شود و یک معاینه دقیق از نظر خونریزی و بزرگی ارگانها و حداقل بررسی لام خون محیطی و شمارش گلبولی و در صورت نیاز از سایر آزمونهای اختصاصی استفاده شود.

از آنجایی که نوع درمان و پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به ALL متفاوت از بیماران AML است، افتراق این دو نوع لوسومی مهم است و تشخیص قطعی با آسپیراسیون یا بیوپسی مغز

جدول ۱- توزیع فراوانی انواع تظاهرات بالینی در کودکان مبتلا به لوسومی لنفوبلاستیک حاد (ALL) و لوسومی میلوسیتیک حاد (AML)

تظاهرات بالینی	AML	ALL
رنگپریدگی	(۸۵/۷)۶۰	(۸۲/۹)۵۸
علائم غیراختصاصی	(۷۱/۴)۵۰	(۷۷/۱)۵۴
لنفادنوپاتی	(۵۲/۹)۳۷	(۷۵/۷)۵۲
بزرگی کبد و طحال	(۳۵/۷)۲۵	(۶۱/۴)۴۳
تب	(۸۰)۵۶	(۶۰)۴۲
درد استخوانی	(۲۲/۹)۱۶	(۴۸/۶)۳۴
خونریزی	(۶۱/۴)۴۳	(۳۸/۶)۲۷
توده	(۱۰)۷	(۴/۳)۳
علائم نورولوژیک	(۲/۸)۲	(۱/۴)۱

## بحث

طبق نتایج بدست آمده از این مطالعه میانگین سنی بیماران مبتلا به AML بالاتر از بیماران ALL بود و اکثریت بیماران مبتلا به ALL در فاصله سنی ۱-۵ سال قرار داشتند در حالیکه در بیماران مبتلا به AML با افزایش سن شیوع بیماری افزایش یافته و اکثریت بیماران در سن بالاتر از ۱۰ سال مشاهده شدند. در سایر مطالعات نیز نتایج مشابه حاصل شده است (۱۱). اگرچه AML می‌تواند تمام گروههای سنی را درگیر کند اما شیوع آن با افزایش سن افزایش می‌یابد (۹,۸). در این مطالعه از نظر جنسی تفاوتی بین بیماران مبتلا به AML و ALL مشاهده نشد و در دو گروه، بیماری در پسرها شایعتر از دخترها بود. در مطالعات دیگر نیز این دو بیماری در پسرها شایعتر از دخترها گزارش شده است (۱۲, ۱۱, ۸, ۷, ۴) و فاکتورهای پیش‌آگهی بد در پسرها بیشتر از دخترها بوده است (۱۲).

از نظر تظاهرات بالینی در این مطالعه در دو گروه رنگپریدگی شایعترین تظاهر بود و علائم غیراختصاصی (بی‌اشتهاایی، خستگی، کاهش وزن) از علائم شایع در دو گروه بودند. در سایر مطالعات درگیری CNS در کمتر از ۵٪ بیماران مبتلا به ALL مشاهده شده که با علائم افزایش فشار داخل جمجمه مثل سرد درد، استفراغ، خواب آلودگی، ادم پایی و سفتی گردن تظاهر می‌نماید (۱۳). شایعترین علائم غیراختصاصی در بیماران مبتلا به ALL تب، خونریزی، درد استخوانی و لنفادنوپاتی بود. پایداری بدون توضیح هر یک از این علائم شایع باید احتمال بدخیمی را بعنوان یک علت مطرح نماید. در این مطالعه درد استخوانی در ۴۸/۶٪ بیماران مبتلا به

### تشکر و قدردانی

از اساتید محترم بخش خون مرکز طبی کودکان، سرکار خانم دکتر کوچکزاده و جناب آقای دکتر رامیار که در استفاده از پرونده بیمارانشان جهت انجام این تحقیق همکاری بیشاینه مبذول داشتند و همچنین از مسئولین محترم بایگانی مرکز طبی کودکان سپاسگزاری می‌شود.

استخوان، رنگآمیزیهای اختصاصی و فلوزیستومتری است و گرچه بعضی از تظاهرات بالینی در بیماران مبتلا به ALL و برخی در بیماران مبتلا به AML شایعتر هستند افتراق این دو نوع لوسومی بر اساس این تظاهرات به راحتی امکان‌پذیر نیست و بهتر است از آزمونهای مربوطه استفاده شود.

### REFERENCES

---

1. National Cancer Institute (NCI). Cancer statistic review 1973-1999. Bethesda, 2000;p:467.
2. Lanzkowsky P, editor. Manual of pediatric hematology and oncology. 3<sup>rd</sup> edition. California, Academic press, 2000;p:359-99.
3. Tubergen DG, Bleyer A. Leukemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 17<sup>th</sup> edition. Philadelphia, WB Saunders, 2004;p:1694-7.
4. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, Soderhall S, Kolmamskog S, Vettenranta K, et al. Age and sex specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1539-43.
5. Swensen AR, Ross JA, Severson RK, Pollock BH. The age peak in childhood acute lymphoblastic leukemia: exploring the potential relationship with socioeconomic status. *Cancer* 1997;79:2045-50.
6. McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol* 1997;15:173-7.
7. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robinson LL. Incidence of cancer in children in the United State. Sex race and 1 year age specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75:2186-9.
8. Seiter K. Acute myelogenous leukemia. Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic34.htm>.
9. Rego MF, Pinheiro GS, Metze K, Lorand Metze I. Acute leukemia in Piau: A comparison with features observed in other regions of Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2003;36(3):331-7.
10. Gurney JC, Bondy ML. Epidemiologic research methods and childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2001;p:13.
11. Seiter K. Acute lymphoblastic leukemia. Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic3146.htm>.
12. Pui Ching H, Boyett JM, Relling MV, Harrison PL, Rivera GK, Behm FG, et al. Sex differences in prognosis for children with lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999;17(3):88.
13. Bleyer WA. Central nervous system leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:789-93.
14. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principle and practice of pediatric oncology. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2001;p:489.