

الهی یکتایی ، بی همتایی

قیوم و توانایی

بر همه چیز دانایی و در همه حال بینایی

از عیب مصفایی از شریک مبرایی

اصل هر دوائی

جان داروی دلهایی مسندنشین استغنائی

به تو زبید ملک خدایی

۳۵۸۷۰

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی کرمانشاه
دانشکده پزشکی

پایان نامه:

۱۳۸۰ / ۹ / ۲۰

برای دریافت درجه دکتراي حرفه ای

موضوع:

بررسی میزان عوارض متابولیک اولیه و ناشی از

شیمی درمانی در مبتلایان به لوکمی حاد

بستری در بیمارستانهای طالقانی و رازی طی سال ۷۸

استاد راهنما:

دکتر محمدعلی احسانی

12605

استاد مشاور:

دکتر علی احمدی شهریاری

۳۵۸۷۰

نگارش:

شادی مظلومی

شهریور ۱۳۷۹

تقدیم به بهترین پدر دنیا که با زحمات بی دریغ راه موفقیت
فرزندانش را هموار ساخته و قلب پر مهرش همیشه نوید بخش
گامهایم بوده است

تقدیم به مهربانترین مادر دنیا ، که غم غربت را به خاطر
آسایش و راحتی من به جان خرید و وجودش در هر زمان و مکان
مایه دلگرمی من بوده است .

تقدیم به عزیزترین خواهر و برادر دنیا ، مریم و محمد
که از صمیم قلب دوستشان دارم

تقدیم به اساتید محترم و گرانقدر به پاس زحماتی که

برای این شاگرد کوچکشان متحمل شدند .

جناب آقای دکتر محمدعلی احسانی

جناب آقای دکتر علی احمدی شهریاری

تقدیم به عموی عزیزم مهندس عبدالحسین مظلومی و

خانواده محترمش که یاران روزهای تنهایی و دوری من از خانواده بودند

تقدیم به بهترین دوستانم و همراهان زمستانهای غربت و غروب های دلم

شادروان دکتر لیدا ، که نام و یادش همیشه در دلم باقی است

دکتر الهام لقایی زاده و دکتر فرانک آریا

تقدیم به یادگاران روزهای به یاد ماندنی دوستی و یاران

سالهای پر خاطره ای که گذر کردند

مهرناز ، نوشین ، بهارک ، بهناز عزیزم

تقديم به تمامی بیماران رنجوری که طب را از بالین

دردمند آنها می آموزم .

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	خلاصه
۲	فصل اول (کلیات)
۲	مقدمه و معرفی طرح
۴	اپیدمیولوژی
۵	اتیولوژی
۹	ALL
۱۰	طبقه بندی AML
۱۳	تشخیص
۱۶	اصول اداره بالینی لوکمی حاد
۱۸	درمان AML
۲۰	درمان ALL
۲۷	عوارض لوکمی
۲۷	اختلالات متابولیک
	فصل دوم
۳۳	اهداف
۳۳	سوالات
	فصل سوم
۳۴	روش انجام مطالعه
	فصل چهارم
۳۷	نتایج
	فصل پنجم
۴۱	بحث
۴۳	پیشنهادات
۴۴	منابع
۴۵	خلاصه انگلیسی

« خلاصه »

بررسی میزان عوارض متابولیک و الکترولیتی اولیه ناشی از شیمی‌درمانی در مبتلایان به دوکمی حاد بستری در بیمارستانهای طالقانی و رازی کرمانشاه طی سال ۷۸ و عوارض متابولیک و الکترولیتی یکی از شایعترین عوارض اولیه بعد از شیمی‌درمانی در مبتلایان به لوکمی حاد می‌باشد.

در این مطالعه ۳۷ بیمار مبتل به ALL و ۲۰ بیمار مبتلا به AML بررسی شده‌اند. در این مطالعه تمام آزمایشات زیر قبل و بعد از شیمی‌درمانی بررسی شده‌اند.

الکترولیت‌ها شامل سدیم، پتاسیم، کلسیم، فسفر، قند خون، BUN، کراتینین، اسید اوریک، آنزیم‌های کبدی.

در مبتلایان به ALL نتایج بصورت زیر بود:

- ۱۱ مورد هیپوناترمی - ۱ مورد هیپرناترمی - ۷ مورد هایپوکالمی -
- ۵ مورد هایپرکالمی - ۱ مورد هایپوفسفاتی - ۳ مورد هایپر فسفاتی -
- ۸ مورد هایپرگلسیمی - ۹ مورد افزایش BUN و CR - ۷ مورد افزایش آنزیم‌های کبدی
- ۶ مورد هایپراورسمی - ۳ مورد هایپوکلسمی و همچنین یک مورد سندرم نیرتومور بالینی و
- ۵ مورد سندرم نیرتومور آزمایشگاهی مشاهده شد.

در مبتلایان به AML نتایج بصورت زیر بود:

- ۶ مورد هیپوناترمی - ۱ مورد هیپرناترمی - ۱۲ مورد هایپوکالمی -
- ۲ مورد هایپرکالمی - ۳ مورد هایپوفسفاتی - ۲ مورد هایپرگلسیمی -
- ۷ مورد افزایش BUN و CR - ۱ مورد هایپراورسمی - ۱ مورد هایپوکلسمی -
- سندرم نیز تومور بالینی مشاهده نشد. اما ۳ مورد سندرم نیرتومور بالینی دیده شد -
- همه موارد سندرم نیرتومور و هایپراورسمی در بیمارانی دیده شد که تعداد WBC خون محیطی آنها بیشتر از ۲۰۰۰۰ بود. ارتباطی بین عوارض متابولیک و سن مبتلایان یا سبب تایپ لوکمی مشاهده نشد.

فصل اول

مقدمه و معرفی طرح

لوکمی پرولیفراسیون نئوپلاستیک سلولهای نابالغ سیستم هماتولوژیک می باشد که با تمایز غیر طبیعی یا توقف تمایز این سلولها مشخص می شود سلولهای لوسمیک به سرعت در مغز استخوان تجمع یافته و جایگزین سلولهای نرمال خون ساز می شود در نتیجه علائم و نشانه های مختلف بیماری را پدید می آورند. مهمترین آنها نارسایی مغز استخوان و در نتیجه ایجاد آنمی، خونریزی، عفونت است لوکمی های حاد از بدخیمی های شایع در جمعیت ها می باشد بطوریکه نوع ALL شایعترین بدخیمی در کودکان است در مقابل لوکمی میلوبلاستیک حاد در ۹۰٪ موارد در بالغین رخ می دهد انسیدانس آن به آرامی در طول دهه دوم افزایش یافته و سپس پایدار باقی میماند تا افزایش پیشرونده ای در ۶۵ سالگی رخ دهد.

در سال ۱۸۸۹ Ebstein لوکمی حاد را به عنوان بیماری کشنده که به درمانهای موجود پاسخ نمی داد معرفی نمود اما در حال حاضر با رژیم های مناسب درمانی بین ۶۰-۴۰٪ کودکان مبتلا به ALL معالجه می شوند.

تکثیر سلولهای بدخیم و تهاجم آنها به ارگانهای مختلف علائم و نشانه های متنوعی را پدید می آورند اختلالات متابولیک و الکترولیتی یکی از عوارض شایع این بیماری ها است که می تواند به عنوان نشانه های اصلی یا بدنبال درمان ایجاد گردد این اختلالات شامل هیپراوریسمی، هیپرکالمی، هیپوکلسمی، هیپر فسفاتمی، سندرم لیز رتومور، هیپرناترمی، هیپوناترمی و اختلالات تست های کبدی و غیره می باشد که می توانیم با شناخت و درمان به موقع این اختلالات از عوارض خطرناکی که بدنبال دارند پیشگیری نمود. از این رو با توجه به تعداد زیاد مبتلایان به لوکمی حاد که به دو مرکز هماتولوژی انکولوژی بیمارستانهای طالقانی و رازی مراجعه می نمایند بر آن شدیم تا بر اساس یک مطالعه توصیفی به بررسی میزان بروز این اختلالات که به صورت اولیه و یا بدنبال درمان ایجاد می شود بپردازیم.

لوکمی :

لوکمی پرولیفراسیون نئوپلاستیک سلولهای نابالغ سیستم هماتولوژیک می باشد که با تمایز غیر طبیعی یا توقف تمایز این سلولها مشخص می شود. سلولهای لوسمییک به سرعت در مغز استخوان تجمع یافته و جای سلولهای نرمال مغز استخوان را می گیرند و در نتیجه علائم و نشانه های بیماری را پدید می آورند که مهمترین آنها نارسایی مغز استخوان در نتیجه آنمی، خونریزی، عفونت است.

همچنین سلولهای لوکمیک وارد جریان خون شده به سایر بافت های بدن ارتشاح یافته و علائمی را در بعضی از انواع لوکمی ایجاد می کند. لوکمی حاد به ۲ گروه بزرگ لنفوبلاستیک و میلوژنیک تقسیم می شود. هر دو گروه فنوتیپ و ژنوتیپ مشخصی دارند سیر بالینی سریعی داشته و نیاز به درمان فوری دارند. لوکمی حاد از سلولهای خون ساز اولیه مشتق می شود از این جهت با لوکمی های مزمن از نظر فنوتیپی و زیست شناختی از سلولهای بالغتر مغز استخوان منشا می گیرند متفاوت می شود.

لنفوما از لوکمی لنفوسیت حاد (ALL) بوسیله بالغ بودن سلولهای لنفوئیدی درگیری غدد لنفاوی و طحال، ارگانهای خارج مغز استخوان قبل از ابتلای خون و مغز استخوان تشخیص داده می شود. لنفوما ی خاصی مثل لنفوم لنفوبلاستیک و لنفوم بورکیت همزمان نمای لنفوم و لوکمی حاد را دارند و از سلولهای نابالغ منشا می گیرند و مانند ALL درمان می شوند.

لوکمی به معنی سلول سفید در سال ۱۸۴۵ توسط ویرشو (Virchow) توضیح داده شد اگر چه لوکمی حاد کانسر نسبتا نادری است مطالعات زیادی روی آن صورت گرفته است. لوکمی حاد ساب تایپ های بسیاری بر اساس مورفولوژی، ژنتیک، ایمونوفنوتیپ و بیولوژی دارند انکوژنهای مسئول ایجاد این بیماری شناخته شده و عوامل محافظت کننده بدن در برابر لوکمی و رشد سلولهای بدخیم نیز مشخص شده است.

داروهای متعددی جهت درمان لوکمی در دسترس می باشد. استراتژی های درمانی جدید باعث پسرقت لوکمی و گاهی اوقات درمان آن می شوند علیرغم این پیشرفت لوکمی حاد هنوز برای اغلب بیماران یک بیماری غیر قابل درمان و خطرناک می باشد که نیاز به تشخیص و درمان فوری دارد.

اپیدمیولوژی

ALL شایعترین بدخیمی در کودکان است ALL حدود $\frac{1}{4}$ تمام کانسر کودکان و تقریباً ۷۵ درصد کل لوکمی اطفال را تشکیل می دهند. تقریباً ۳۰۰۰-۲۵۰۰ مورد جدید ALL سالانه در ایالات متحده تشخیص داده می شود انسیدانس ۳-۴ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ کودک سفید پوست می باشد. ولی انسیدانس کلی آن (در بالغین و اطفال) $\frac{1}{3}$ مورد در ۱۰۰۰۰۰ نفر می باشد.

میزان انسیدانس AML در آمریکا $\frac{2}{5}$ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می باشد. از نظر جنسیت AML کمی در مردها شایعتر است ($\frac{1}{5} = 1$) و ALL با نسبت مشابهی در مردها شایعتر است این انسیدانس در تمام دنیا یکسان می باشد. انسیدانس AML از زمان کودکی ۱۰ سالگی ثابت می ماند.

بیک وقوع لوکمی میوزنیک حاد در دوران کودکی در سن ۴ سالگی می شود و با ALL در ارتباط است تعداد موارد AML به آرامی در طول دهه دوم عمر افزایش می یابد و سپس پایدار باقی می ماند تا افزایش پیشرونده در ۶۵ سالگی رخ دهد (بیک سنی AML در ۶۵ سالگی می باشد). به طور کلی AML زیر ۴۰ سالگی نادر است.

AML بر خلاف ALL با نژاد ارتباطی ندارد. به جز در نژاد اسپانیایی که ریسک لوکمی پرومیلوستیک حاد افزایش دارد. بیک انسیدانس ALL تقریباً در سن چهار سالگی است. از نظر سابقه این بیک سنی در زمانهای متفاوتی در کشورهای مختلف ظاهر شده است. ابتدا در بریتانیای کبیر در دهه ۱۹۲۰، در ایالات متحده در دهه ۱۹۴۰ و در ژاپن در دهه ۱۹۶۰ به وقوع پیوسته است این موضوع با صنعتی شدن این کشورها ارتباط دارد که مطرح کننده تماس با عوامل محیطی ایجاد کننده لوکمی است.

البته یک افزایش مختصر در میزان بروز ALL در سنین بالای ۷۰ سال دیده می شود. در میان کودکان مبتلا به ALL در ایالات متحده در سفیدپوستان شایعتر از سیاه پوستان است انسیدانس ALL در میان پسران بالاتر از دخترها می باشد این اختلاف در سنین بلوغ بارزتر است این برتری جنسی ویژه در موارد Tcell ALL بیشتر دیده می شود.

تصور می شود که هورمونهای جنسی در این زمینه نقش داشته باشد ولی هنوز اهمیت آن ثابت نشده است تفاوتی در توزیع سنی و انسیدانس ALL در مناطق جغرافیایی مختلف وجود دارد برای مثال در شمال آفریقا و نیمه شرقی ALL نسبتاً نادر است ولی لنفوم هوچکین شایعترین بدخیمی کودکان است.

در هندوچین ALL گاهی اوقات شایعتر است ولی انسیدانس آن هنوز به طور قابل توجهی کمتر از غرب صنعتی است برخی از این تنوع جغرافیایی ممکن است مربوط به تفاوت در زیر گروههای ایمونونوزیک ALL باشد انسیدانس Common ALL در کشورهای در حال توسعه کمتر است و انسیدانس Tcell ALL در کشورهای صنعتی بالاتر است البته شاید به دلیل عدم تشخیص Common ALL در کشورهای در حال توسعه باشد. همچنین ممکن است بچه ها در کشورهای صنعتی شده در معرض عوامل محرک زای لوکمی قرار بگیرند که موجب Common ALL می شود.

اتیولوژی

ریسک فاکتورهای ژنتیکی

استنباط می شود که فاکتورهای ژنتیکی نقش بارزی در ایجاد لوکمی حاد شامل ALL و AML داشته باشد. شواهد بر اساس مشاهدات متعددی شامل: همراهی بین انواع کروموزومهای غیر طبیعی ذاتی و ALL وقوع فامیلیال لوکمی، انسیدانس بالای لوکمی در دو قلوهای همسان و وجود کاریوتیپ غیر طبیعی در سلولهای کودکان مبتلا به لوکمی می باشد. شایعترین ریسک فاکتور ژنتیکی شناخته شده برای لوکمی حاد، سندرم داون است که همراه تریزومی ۲۱ می باشد.

افراد دارای سندرم داون به نظر می رسد ۲۰ برابر افراد سالم مستعد لوکمی می باشد. کودکان با تریزومی ۲۱ پانزده برابر بیشتر نسبت به کودکان طبیعی به ALL مبتلا می شوند. نوع لوکمی در بچه های دارای سندرم داون داراری توزیعی مثل بچه های (عادی) سالم است، به جز در طول ۳ سال اول زندگی وقتی که AML بیشتر از ALL رخ می دهد. علاوه بر این افزایش ریسک لوکمی واقعی، نوزادان دارای تریزومی ۲۱ ممکن است یک دوره کنترل نشده گذرا از پرولیفراسیون بلاستها را داشته باشند.

این سندرم گذرای میلوپرولیفراتیو از نظر بالینی از لوکمی مادرزادی غیر قابل افتراق است. بلاستها اغلب نسای مگاکاریوبلاستیک با منشا کلونال دارند. این نوزادان ممکن است WBC بالا، هیپاتواسپلنومگالی، علائم و نشانه های نارسایی مغز استخوان و گاهیگاهی پوست لوکمیک (ندول های متعدد پوستی ناشی از انفیلتراسیون میلوبلاستیک) تظاهر کنند.

نوزادان مبتلا به سندرم داون که لحاظ بالینی پایدار هستند و نمای هماتولوژیک آنها منطبق بر لوکمی است. باید قبل از شروع درمان آنتی لوکمیک چند هفته تحت نظر باشند چون پسرقت خودبخودی این بیماری محتمل است.

بروز لوکمی حاد در میان مبتلایان به آنمی فانکونی و سندرم بلوم (bloom's syn) ثابت شده است اینها اختلالات نادری هستند که به طریقه اتوزومال مغلوب منتقل می شوند با افزایش شکنندگی کروموزومی مشخص می شوند همراه سندرم AML bloom شایعتر از ALL است.

سندرم بلوم با کوتاهی قد و اریتم تلانترکتاتیک حساس به نور تظاهر می کنند. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد که توسعه لوکمی در این بیماران ناشی از نو ترکیبی ژنتیکی کروموزومهای سلول سوماتیک می باشد اختلال در کپی برداری DNA نقش برجسته ای در ایجاد این اختلال دارد. همراه سندرم فانکونی AML نسبت به ALL شایعتر است.

بدخیمی های لنفوئید از جمله ALL در بیماران آتاکسی تلانترکتازیا گزارش شده است این بیماری از نظر الگوی توارث بصورت اتوزومال مغلوب منتقل می شود و با افزایش شکنندگی کروموزوم همراه است. سن بالای مادر با افزایش ریسک لوکمی در کودکان همراه است که احتمالاً بدلیل افزایش انسیدانس اختلالات جزئی کاریوتیپ در شیرخوارانی که از مادران مسن تر متولد می شوند می باشد.

چندین مطالعه ارتباط بین ALL کودکان و سوابق زایمانی مادران را مطرح می کند ریسک بالاتری از لوکمی در مواردی که سابقه سقط جنین وجود دارد دیده شده است البته دلیل این موضوع کاملاً شناخته شده

نمی باشد ولی ممکن است به عوامل ژنتیکی و آنومالیهای داخل رحم، یا قرار گیری در معرض عوامل محیطی خاص ارتباط داشته باشند وزن بالای زمان تولد با ریسک بیشتری از ALA همراه است اما علت آن ناشناخته است.

افزایش فرکانس لوکمی در وابستگان مبتلا بیماران لوکمی دوران کودکی سبب ایجاد این فکر شد که فاکتورهای ارثی نیز در این بیماری ها نقش دارند. وقوع همزمان لوکمی حاد در دو قلوهای همسان بالای ۲۵٪ تخمین زده می شود احتمال وقوع همزمان دوران شیرخواری بالاتر است و با بالا رفتن سن کاهش می یابد، بطوریکه بعد از سن هفت سالگی، وقوع همزمان لوکمی در دو قلوهای همسان مشابه جمعیت عمومی خواهد شد.

اگر چه میزان بالای وقوع همزمان لوکمی در میان بچه های کوچکتر مطرح کننده یک عامل مستعد کننده ژنتیکی است، همچنین ممکن است ناشی از تماس با یک عامل محرک لوکمی در دوران پیری ناتال و نوزادی باشد. فرضیه دیگری حاکی از انتقال سلولهای بدخیم از حاشیه جفت از یک جنین به جنین دیگر در یک حامله دو قلوئی می باشد. شواهد سیتوژنیک و مولکولی موجود این فرضیه را مطرح می کند.

عوامل محیطی :

قرارگیری در معرض اشعه یونیزان و مواد شیمیایی خاص می تواند لوکمی حاد را تسهیل کند انسیدانس بالای لوکمی حاد در میان بازماندگان انفجار بمب اتمی ژاپن در طی جنگ جهانی دوم این موضوع را بخوبی ثابت کرده است .

ریسک لوکمی در افرادی که به انفجار نزدیکتر بودند بیشتر است در افرادی که بیش از ۱۰۰ CGY دریافت کرده اند ، ارتباط بین دوز اشعه و ایجاد لوکمی یک ارتباط خطی است نوع لوکمی ایجاد شده به سن فرد در هنگام تماس بستگی دارد . ALL غالباً در بچه ها و AML در بزرگسالان مشاهده می شود . بررسی بازماندگان بمب اتم نشان داد که هیچ افزایشی در انسیدانس لوکمی در میان کودکانی که در هنگام انفجار در رحم مادر قرار داشتند مشاهده نشد . این بر خلاف گزارشهایی است که حاکی از افزایش ریسک لوکمی در کودکانی که در طول دوران جنینی بویژه سه ماهه اول بدلیل اقدامات تشخیصی اشعه دریافت کردند می باشد .

در یک مطالعه در آکادمی ملی علوم ، ریسک بدخیمی در بچه هایی که در طول دوران جنینی (سه ماهه اول) در معرض اشعه تشخیصی قرار گرفتند ۵ برابر گزارش کردند زمانی که کودک در طی سه ماهه دوم و سوم بارداری در معرض اشعه قرار بگیرد میزان ریسک یک و نیم برابر طبیعی است . تعیین ریسک لوکمی به دنبال تماس با اشعه در اقدامات تشخیصی در خارج از محیط رحم مشکل است . یک مطالعه پیشنهاد کرده است حدود یک درصد لوکمی بالغین ناشی از تماس با رادیوگرافی تشخیصی است .

درباره نقش میدانهای الکترومغناطیسی (EMF) در ایجاد لوکمی اختلاف نظر هست مطالعات متناقضی درباره این موضوع هست . بررسی گروهی از کودکان در Denever مطرح کننده افزایش دو تا سه برابر در شیوع بدخیمی ها و از جمله ALL در کسانی است که در مناطق نزدیک به خطوط ولتاژ قوی زندگی می کنند .

بر اساس مطالعات آزمایشگاهی EMF احتمالاً با افزایش سطح سلولی انکوژنهای MYC موجود کانسروژن می شود . سه مطالعه مجزا توسط انستیتو کانسر ملی (NCI) و گروه کانسر اطفال (CCG) در ایالات متحده ، کانادا و آلمان احتمال نقش اتیولوژیک EMF در ایجاد لوکمی اطفال را مطرح کرده اند .

نقش عوامل کارسینوژن به عنوان علت لوکمی حاد قابل توجه است نقش هیستوری قبلی از کموتراپی و رادیوتراپی در تعداد کمی از بیماران مبتلا به لوکمی پذیرفته شده است . ۹۰٪ این نوع لوکمی ها از نوع لومکی میلوژنیک می باشد و به سختی به درمان جواب می دهند .

لوکمی های ثانویه اولین بار بدنال درمان لنفوم هوچکین شناخته شده که بیش از $\frac{۲}{۳}$ آن از نوع AML بود که بدنال درمان با نیتروژن موستارد (عوامل آکیل کننده) دیده شد . درمان با نیتروژن موستارد پروکاربازین ، سیکنوفسفامید، کلرامبوسیل با افزایش ریسک لوکمی همراه هستند مطالعه بیش از ۹۰۰۰ کودک بازمانده از بدخیمی های اطفال افزایش چهارده برابر در وقوع لوکمی مشاهده شد که به درمان با