

تعیین میزان بقا و عوامل موثر بر آن در کودکان مبتلا به آنمی آپلاستیک اکتسابی

چکیده

آنمی آپلاستیک یک سندرم بالینی به صورت پان سیتوپنی در خون محیطی است که در اثر کاهش یا عدم تولید سلولهای خونی، بدون وجود شواهدی از بیماری دیگر در مغز استخوان ایجاد می‌شود. این بیماری به ۲ شکل اکتسابی و ارثی (مانند آنمی فانکونی) وجود دارد. در این پژوهش، میزان بقا و عوامل موثر بر آن در مبتلایان به آنمی آپلاستیک اکتسابی تعیین شده است. این مطالعه مقطعی - تحلیلی به صورت گذشته‌نگر روی ۲۲۴ کودک مبتلا که طی سالهای ۱۳۵۶ تا ۱۳۷۹ به درمانگاه خون بیمارستان کودکان حضرت علی‌اصغر(ع) تهران مراجعه کرده بودند، انجام شد و علاوه بر وضعیت فعلی بیماران از نظر بقا و مشخصات ضمیمه‌ای، علائم و نشانه‌ها و آزمایشهای زمان تشخیص و نوع درمان نیز ثبت گردید. در نهایت جهت برآورد میزان بقا از جدول عمر نمودار کاپلان مایر و به منظور تعیین عوامل موثر بر بقا از تستهای آماری $\log \text{rank}$ و cox regression استفاده شد. میزان بقای ۵ و ۱۰ ساله در کودکان مبتلا به ترتیب ۵۵٪ و ۴۱٪ به دست آمد. در تجزیه و تحلیل ۲ متغیره، بقای کم با مقدار مطلق نوتروفیل کمتر از ۱۰۰ در میکرولیتر ($P=۰/۰۰$) و ESR بالاتر از ۶۰ میلیمتر در ساعت در ارتباط بود ($P=۰/۰۴$) و وجود رنگ پریدگی در هنگام تشخیص، رابطه مثبتی با بقا داشت ($P=۰/۰۴$). در تجزیه و تحلیل چند متغیره، ارتباط مثبت رنگ پریدگی با بقا [$\text{EXP}(B)=۰/۴۱$] و نیز رابطه بقای کم با مقدار نوتروفیل کمتر از ۱۰۰ در میکرولیتر [$\text{EXP}(B)=۰/۱۸$] به اثبات رسید، میزان بقای محاسبه شده در این پژوهش، در مقایسه با مطالعات سایر کشورها در محدوده کمترین میزان بقاهای ثبت شده قرار داشت.

*دکتر شهلا انصاری I

دکتر نوید آهنچی II

دکتر روزبه ساده‌دل II

کلیدواژه‌ها: ۱- آنمی آپلاستیک اکتسابی ۲- بقا ۳- عوامل پیشگویی کننده پیش‌آگهی

مقدمه

ترکیبات آلی (از جمله بنزن و حشره‌کش‌ها) و نیز اشعه یونیزان موثر شناخته شده‌اند. با وجود این در بسیاری از موارد اکتسابی، علت مشخص نشده است (۱ و ۳).

شروع بیماری می‌تواند بی سروصدا یا همراه با علائم پتشی، اکیموز، خونریزی از بینی و خونریزی ثانویه به ترومبوسیتوپنی یا تب، لرز و فارنژیت و سایر عفونت‌های ناشی از نوتروپنی یا رنگ‌پریدگی، ضعف و خستگی به دنبال افت هموگلوبین باشد (۴). در معاینه فیزیکی بجز خونریزی یا عفونت علائم دیگری وجود ندارد. لنفادنوپاتی و

آنمی آپلاستیک یک سندرم بالینی به صورت پان‌سیتوپنی در خون محیطی است که در اثر کاهش یا عدم تولید سلولهای خونی، بدون وجود شواهدی از بیماری دیگر در مغز استخوان ایجاد می‌شود. در اغلب موارد، آنمی آپلاستیک اکتسابی بوده اما ممکن است به علت اختلالات ارثی از جمله آنمی فانکونی نیز رخ دهد (۱ و ۲).

در انواع اکتسابی عوامل مختلفی چون داروها (مانند کلرامفنیکل)، ویروسها (EBV، HBV)،

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر نوید آهنچی و دکتر روزبه ساده‌دل جهت دریافت مدرک پزشکی عمومی به راهنمایی دکتر شهلا انصاری، سال ۱۳۸۱. (I) استادیار بیماریهای کودکان، بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع)، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسئول). (II) پزشک عمومی

در بخش خون بیمارستان حضرت علی (ع) تشخیص داده شده یا به آن ارجاع شده بود بررسی گردید. اطلاعات لازم از پرونده‌های بیمارستانی جمع‌آوری و در فرمهایی که به این منظور تهیه شده بود وارد گردید. از مجموع ۲۸۲ پرونده موجود، موارد ناقص از مطالعه خارج شدند، زیرا به آخرین بیمار وارد شده در طرح حداقل یک سال فرصت برای حضور داده شده بود. در نهایت ۲۲۴ بیمار در بخش توصیفی و ۱۶۶ مورد از آنها که حداقل ۱ ماه پیگیری شده بودند در بخش تحلیلی پژوهش مورد بررسی قرار گرفتند (مدت زمان پیگیری بیماران از ۱ ماه تا ۱۰ سال متغیر بوده است).

اطلاعات با بهره‌گیری از نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و در بررسی نتایج از شاخصهای میانگین، انحراف معیار، خطای معیار، بقای جمعی و میزان خطر (hazard rate) استفاده شد. برای تعیین میزان بقا از روش جدول عمر و برای مقایسه میزان بقا در تجزیه و تحلیل ۲ متغیره از تست log rank استفاده گردید.

نتایج

از ۲۲۴ بیمار مبتلا به آنمی آپلاستیک اکتسابی که در بیمارستان کودکان حضرت علی (ع) مورد بررسی قرار گرفتند، ۱۲۵ مورد پسر (۵۵/۸٪) و ۹۹ مورد دختر (۴۴/۲٪) بودند و میانگین سنی آنها ۸/۲۸ سال بود.

در ۱۹ بیمار (۸/۵٪) سابقه خانوادگی ابتلا به آنمی آپلاستیک وجود داشت و در ۴۲ مورد (۱۸/۸٪) پدر و مادر با هم نسبت فامیلی داشتند. ۱۸ بیمار (۸٪) سابقه ابتلا به هیپاتیت داشتند که در ۴ مورد هیپاتیت از نوع B، ۳ مورد هیپاتیت C و در ۱۱ بیمار از نوع Non A-Non B-Non C بوده است. از نظر سابقه مصرف داروها، تنها در یک بیمار سابقه مصرف کاربامازپین وجود داشت.

شایعترین شکایت بیماران خونریزی از بینی (۲۵/۴٪) و پس از آن اکیموز (۲۱/۶٪) و رنگ‌پریدگی (۱۴/۱٪) بود. موارد دیگر شامل پتشی، ضعف، تب، خونریزی لثه و دستگاه گوارش بوده است.

اسپلنومگالی بطور معمول دیده نمی‌شود اما در صورت بروز می‌تواند نشان دهنده عفونت اخیر یا تشخیص دیگری مانند لوسمی یا لنفوم باشد. بیماران مبتلا، درجات متفاوتی از پان‌سیتوپنی دارند. آنمی همراه با شاخص رتیکولوسیت پایین دیده می‌شود و ممکن است به علت اریتروپویتین بالا، ماکروسیتوز رخ دهد. مقدار مطلق نوتروفیل‌ها مهمترین عامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی است، بدین معنی که در مقادیر کمتر از ۵۰۰ عدد در هر میکرولیتر شانس ابتلا به عفونت بالا می‌رود و در تعداد کمتر از ۲۰۰ عدد در هر میکرولیتر پیش‌آگهی بیماری بد می‌باشد (۱). در طبقه‌بندی آنمی آپلاستیک براساس شدت آن که توسط Camiffa و همکارانش انجام شد، تعداد نوتروفیل، پلاکت، درصد رتیکولوسیت اصلاح شده و مقدار سلول در مغز استخوان جهت تعیین شدت بیماری در نظر گرفته شده‌اند (۴). پیوند مغز استخوان در درمان این بیماری بسیار موفقیت‌آمیز می‌باشد، بطوری که ۷۵-۸۵٪ از بیماران که سابقه تزریق خون نداشته و حدود ۶۰-۵۵٪ از کسانی که قبل از پیوند، چندین بار تزریق خون داشته‌اند، با این روش بطور کامل درمان می‌شوند اما متأسفانه ۳۰-۲۰٪ از افراد پیوند شده دچار عوارض آن به صورت GAHD (graft versus host disease) شدید می‌گردند. درمان ایمونوساپرسیو در ۷۰-۵۰٪ بیماران منجر به بهبودی قابل توجهی می‌شود، اما از سوی دیگر در ۱۵٪ آنها عود مشاهده خواهد شد (۱). با توجه به تعداد کم تحقیقات موجود در این زمینه در ایران بر آن شدیم تا با طراحی این پژوهش در یکی از مراکز مهم ارجاع بیماریهای خونی کودکان در کشور، میزان بقا و عوامل موثر بر آن را در مبتلایان به آنمی آپلاستیک تعیین نماییم.

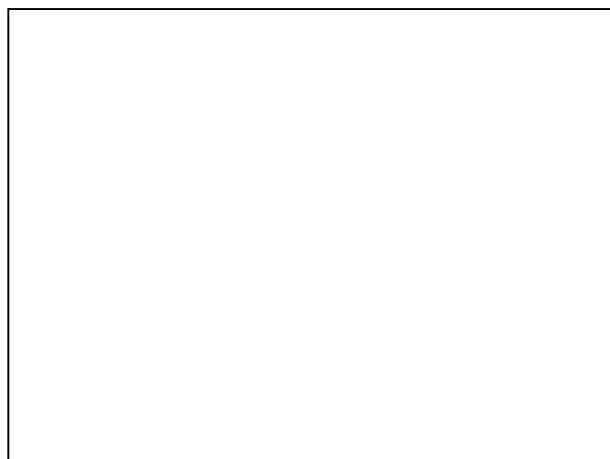
روش بررسی

این پژوهش به صورت یک مطالعه مقطعی توصیفی - تحلیلی و به روش گذشته‌نگر انجام شد، بدین ترتیب که پرونده تمام بیماران مبتلا به آنمی آپلاستیک از نوع اکتسابی که از سال ۱۳۵۶ تا پایان ۱۳۸۰ بیماری آنها

جدول شماره ۱- محاسبه میزان بقای تجمعی و میزان خطر برای فواصل زمانی ۱ ساله با روش جدول عمر actuarial

فاصله زمانی (سال)	تعداد مواردی که فاصله زمانی را شروع کرده‌اند	تعداد داده‌های از دست رفته	تعداد موارد فوت	بقای تجمعی (درصد)	خطای معیار تجمعی	میزان خطر (درصد)	خطای معیار خطر
						Hazard rate	
۰-۱	۱۶۶	۵۶	۳۳	۷۶/۰۹	۳/۶	۲۷	۴/۶
۱-۲	۷۷	۱۰	۴	۷۱/۸۶	۴	۵/۷	۲/۸
۲-۳	۶۳	۱۰	۳	۶۸/۱۴	۴/۳	۵/۳	۳
۳-۴	۵۰	۵	۴	۶۲/۴	۴/۸	۸/۷	۴/۳
۴-۵	۴۱	۱۰	۴	۵۵/۴۷	۵/۳	۱۱/۷	۵/۸
۵-۶	۲۷	۶	۰	۵۵/۴۷	۵/۳	۰/۰۰	۰/۰۰
۶-۷	۲۱	۵	۰	۵۵/۴۷	۵/۳	۰/۰۰	۰/۰۰
۷-۸	۱۶	۸	۰	۵۵/۴۷	۵/۳	۰/۰۰	۰/۰۰
۸-۹	۸	۳	۰	۵۵/۴۷	۵/۳	۰/۰۰	۰/۰۰
۹-۱۰	۵	۲	۱	۴۱/۶	۱۲/۶	۲۸/۵	۲۸/۲
۱۰-۱۱	۲	۲	۰	۴۱/۶	۱۲/۶	۰/۰۰	۰/۰۰

۱۰۰ در میکرولیتر، از بقای کمتری نسبت به بیماران با تعداد نوتروفیل بالاتر از ۱۰۰ برخوردار بودند (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲- برآورد میزان بقا در آنمی آپلاستیک براساس تعداد نوتروفیل

وجود رنگ‌پریدگی در زمان مراجعه، رابطه معنی‌داری با میزان بقا داشت ($P=۰/۰۴$). بدین معنی که بیماران دارای رنگ‌پریدگی هنگام مراجعه بیش از سایر مبتلایان زنده ماندند و بقای بیشتری داشتند (نمودار شماره ۳).

رابطه آماری بین میزان بقا و ESR نیز معنی‌دار بود ($P=۰/۰۴$) بدین صورت که بیماران دارای ESR بالاتر از ۶۰ میلی‌متر در ساعت، در مقایسه با سایر بیماران بقای

شایع‌ترین یافته بالینی در معاینه، اکیموز با $۴۵/۵\%$ موارد و در رده‌های بعدی خونریزی از بینی ($۴۱/۵\%$) و رنگ‌پریدگی ($۳۸/۴\%$) بود. میزان بقای ۵ ساله بیماران ۵۵% و بقای ۱۰ ساله آنها $۴۱/۶\%$ بوده است (جدول و نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱- برآورد میزان بقا در آنمی آپلاستیک اکتسابی در بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)

در تجزیه و تحلیل ۲ متغیره به منظور تعیین عوامل پیشگویی کننده پیش‌آگهی، بین میزان بقا و تعداد مطلق نوتروفیلها ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت ($P=۰/۰۰$) به گونه‌ای که بیماران با تعداد نوتروفیل کمتر از

نخست بیماری دیده شد(۵). در بررسی میزان بقا، دامنه تغییرات آن بسیار زیاد بود، بطوری که میزان بقای ۱۰ ساله در سایر مطالعات از ۷۴-۴۰٪ در نوسان بوده است(۹-۶).

با توجه به این مطلب میزان بقای ۱۰ ساله در پژوهش ما(۴۱/۶٪) از جمله کمترین بقاهای ثبت شده در مطالعات خارجی می‌باشد. تنها در یک مورد این میزان کمتر از بررسی حاضر به دست آمد و آن هم بقای ۱۰ ساله به میزان ۴۰٪ و مربوط به کشور برزیل بوده است(۶) که یکی از دلایل آن استفاده کمتر از درمانهای تهاجمی‌تر و داروهای چون سیکلوفسفامید، سیکلوسپورین و ATG در این مرکز می‌باشد. علت دیگر را شاید بتوان با ارجاعی بودن آن در ارتباط دانست، بدین معنی که برخی از مبتلایان که بیماری شدیدتری داشته‌اند به دلیل امکانات محدود در شهرستانها به این مرکز ارجاع شده‌اند، بنابراین بقای به دست آمده در این مرکز اندکی پایین‌تر از میزان واقعی آن در کشور خواهد بود.

در تعیین عوامل موثر بر بقا در برخی از مقالات خارجی تعداد نوتروفیل کمتر(۱۰ و ۱۱) و در بعضی بطور دقیق‌تر



نمودار شماره ۳- برآورد میزان بقا در آنمی آپلاستیک براساس رنگ‌پریدگی در زمان تشخیص

کمتری داشتند. تعداد پلاکت بیماران تاثیری در بقا نداشت ($P=0/11$). در تجزیه و تحلیل چند متغیره، جهت ایجاد مدل پیشگویی کننده میزان بقا و تعیین شدت ارتباط متغیرهای موثر بر آن، رابطه بقای کم با مقدار نوتروفیل کمتر از ۱۰۰ در میکرولیتر [$EXP(B)=0/18$] و نیز ارتباط مثبت رنگ‌پریدگی زمان مراجعه با میزان بقا [$EXP(B)=0/41$] به اثبات رسید. مدل فوق در جدول شماره ۲ آمده است.

جدول شماره ۲- مدل برآورد میزان بقا در مبتلایان به آنمی آپلاستیک اکتسابی

فاکتورهای پیش‌بینی کننده	B	SE(B)	Sig	EXP(B)
تعداد نوتروفیل $<100/\mu L$	۱/۶۴	۰/۴۰	۰/۰۰۰۱	۰/۱۸
رنگ‌پریدگی	-۰/۸۸	۰/۳۵	۰/۰۱	۰/۴۱

بحث

تعداد مطلق نوتروفیل کمتر از ۲۰۰ در میکرولیتر به عنوان عامل تعیین کننده پیش‌آگهی بد مطرح شده است(۱، ۷ و ۱۲)، در حالی که در این مطالعه، این میزان، تعداد نوتروفیل کمتر از ۱۰۰ در میکرولیتر به دست آمد.

رنگ‌پریدگی هنگام تشخیص بیماری در این پژوهش به عنوان یک عامل تعیین کننده پیش‌آگهی خوب شناخته شد، در حالی که در هیچ یک از منابع خارجی این موضوع بیان نشده است علت این امر را شاید بتوان این گونه توجیه کرد که خونریزی بینی، اکیموز، پتشی و خونریزی‌های مخاطی

در ابتدا ذکر این نکته لازم است که اغلب درمانهای انجام شده در این مرکز شامل استروئید، آندروژن و در موارد مقاوم سیکلوسپورین و سیکلوفسفامید و بندرت آنتی تیموسیت گلوبولین(ATG) بوده است. از این رو یافته‌های این تحقیق با نتایج حاصل از درمانهای ایمونوساپرسیو در سایر کشورها مقایسه شده است. در این مطالعه همان طور که در جدول عمر مشاهده می‌شود، اغلب موارد فوت در سال اول بیماری رخ داده بود که مشابه مطالعه‌ای انجام شده در تایلند می‌باشد. مرگ در اغلب بیماران در ۶ ماه

3- Lee G., Forster J., Lukens J., Paraskevas F., Greer J., Rodgers G. Wintrobe's clinical hematology, 10th edition, New York, Williams and Wilkins, 1998, Vol 1, PP: 375-390, 1449-1484.

4- Nathan D., Oski F. Hematology of Infancy and childhood, 4th ed., Pennsylvania, Saunders, 1995, Vol 1, PP: 816-849.

5- Chuan Sumrit A. Acquired aplastic anemia in children: a review of 100 patients, Southeast Asian J Trop Med Public Health, 1990 June, 21(3): 34-40.

6- De-medeiros CR., Ribeiro RC., Bittencourt MA., Zanin-Neto Y. Long-term outcome of 25 children and adolescent with severe aplastic anemia treated with ATG, Braz ed Biol Res, 2000 May, 33(5): 553-558.

7- Locas B., Civilli A. Treatment with marrow transplantation or immunosuppression of childhood acquired severe aplastic anemia, Bone Marrow Transplant, 1990 Sept, 6(3): 211-217.

8- Gillio AP., Boulad F., Small TN. Comparison of long-term outcome of children with severe aplastic anemia treated with immunosuppression versus bone marrow transplantation, Bio Blood Marrow Transplantation, 1997, Apr, 3(1): 18-24.

9- Chen RL. Long-term observation of pediatric aplastic anemia, J Farmas Med Assoc, 1992 Apr, 91(4): 390-395.

10- Jin JR., Kim DW., Lee JW., Han CW., Min WS., Park CW., Kim CC. Immune suppression therapy in aplastic anemia: influencing factor on response and survival, Korean J Inter Med, 1995, Jun, 10(1): 25-31.

11- Doney K., Leifenring W., Starb R., Appelbaum FR. Primary treatment of acquired aplastic anemia with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy, Am Inter Med, 1997, Jan 15, 126(2): 107-115.

12- Bacigalupo A., Bruno B., Saracco P., E. Dibona., A. Locasciulli., F. Locatelli., A. Gabbs., C. Dufons. ALG, Cyclosporin prednisolone and granulocyte colony stimulation factor for severe aplastic anemia, Blood, 2000 March, 95(6): 1931-1934.

ثانویه به ترومبوسیتوپنی، معمولاً اولین تابلوی بالینی بیماری است. از سوی دیگر زخمهای دهانی، تب و عفونتهای باکتریال ناشی از نوتروپنی بندرت به عنوان نخستین نشانه ابتلا بروز می‌کنند.

در مقابل خستگی و رنگ‌پریدگی ایجاد شده به علت کم خونی اغلب دیرتر از علائم فوق ظاهر می‌شوند(۴). بنابراین بطور کلی می‌توان گفت که بیماران مبتلا به کم خونی در زمان تشخیص دچار بیماری خفیف‌تری هستند از این رو بقای بیشتری داشته‌اند.

اگر چه در تجزیه و تحلیل ۲ متغیره، مقدار ESR بر بقا موثر بود اما از آنجا که در مدل Cox regression جای نگرفت، می‌توان چنین نتیجه گرفت که رابطه فوق ناشی از تاثیر متقابل ESR بر سایر متغیرها بوده و خود اثر مستقلی بر بقا ندارد. در این تحقیق در نهایت، تعداد مطلق نوتروفیل کمتر از ۱۰۰ میکرولیتر، عامل تعیین کننده پیش‌آگهی بد و وجود رنگ‌پریدگی در هنگام تشخیص به عنوان معرف پیش‌آگهی خوب شناخته شدند.

امروزه پیوند مغز استخوان، درمان قطعی آنمی آپلاستیک محسوب می‌شود و بسیاری از تحقیقات بر اثرات درمانی زودرس و عوارض دیررس آن متمرکز گردیده است اما متأسفانه تعداد بسیار اندکی از بیماران این مرکز، تحت عمل پیوند قرار گرفتند. با توجه به این مطلب پیشنهاد می‌شود که تلاش و هماهنگی بیشتری جهت فراهم آوردن شرایط پیوند مغز استخوان در مبتلایان مراجعه کننده به این مرکز، بویژه بیمارانی که براساس عوامل تعیین کننده بقا، پیش‌آگهی بدی دارند صورت گیرد تا آنها از مرگ حتمی نجات یابند.

منابع

1- Beutler E., Litchman M., Coller B., Kipps T., Seligsohn U. William's Hematology, 6th ed., New York, McGraw Hill, 2001, PP: 375-385.

2- Hoffman R., Beny JrE., Shattil S., Furie TS., Chen H., Silbertion L., Hematology Basic principles and practice, 2nd ed., New York, Churchill Livingstone, 1995, PP: 299-362.

SURVIVAL AND EFFECTIVE FACTOR IN ACQUIRED APLASTIC ANEMIA IN CHILDREN

^I ^{II} ^{II}
 **Sh. Ansari, MD* *N. Ahanchi, MD* *R. Sadehdel, MD*

ABSTRACT

Aplastic anemia is a clinical syndrome in which there is peripheral blood pancytopenia due to reduced or absent production of blood cells without evidence of another marrow disorder. The disorder may be acquired or inherited like Fanconi's anemia. In this study, survival and prognostic factors in acquired aplastic anemia is determined. This analytic cross-sectional study was done on 224 child patients who referred to blood disease clinic of Hazrat Ali-Asghar Hospital from 1977 to 2000. Data of patients was collected retrospectively in census methods. Survival state, demographic variables, signs & symptoms, laboratory test and kind of treatment were all recorded. Data was analyzed by Kaplan-Meier survival curves and life tables. In order to determine the factors influencing survival log rank test and cox-regression analysis in SPSS software, log rank test and cox-regression analysis in SPSS software were used. 5 and 10-year survival of acquired aplastic anemia were 55%, 41.6% respectively. In bivariate analysis, absolute neutrophil count less than $100/\mu\text{lit}$ ($P=0.00$) and ESR more than 60 mm/h ($P=0.04$) were negatively associated with survival and improved survival was associated with pallor at time of diagnosis ($P=0.04$). In multivariate analysis just association between absolute neutrophil count ($\text{EXP}(B)=5.18$) and pallor ($\text{EXP}(B)=0.41$) with survival were proved. In this study, survival of patients with acquired aplastic anemia in comparison with other countries was in the lowest range of survivals.

Key Words: 1) Acquired aplastic anemia 2) Survival 3) Prognostic predicting factors

This article is a summary of the thesis of N.Ahanchi,MD and R.Sadehdel,MD under supervision of Sh.Ansari,MD(2002).

I) *Assistant professor of Pediatrics. Hazrat Ali Asghar Hospital, Zafar Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran. (*Corresponding author)*

II) *General Physician.*