

شیوع اسکولیوز در بیماران بتاتالاسمی مراجعه کننده به بیمارستان شماره یک دانشگاه علوم پزشکی کرمان در سال ۱۳۷۷

دکتر علی اصغر وحیدی، دکتر محمدحسین ترابی نژاد، دکتر علی سالاری، دکتر رؤیا حبیبزاده

خلاصه

بتاتالاسمی ماژور یکی از بیماری‌های ارثی است که در کشور ما شیوع نسبتاً بالایی دارد. یکی از عوارض این بیماری اسکولیوز است. در این مطالعه، ۱۰۰ کودک تالاسمیک استان کرمان از نظر اسکولیوز بررسی شدند. متغیرهای مورد نظر شامل سن، جنس، طحال‌برداری، بلوغ جنسی، محل اسکولیوز، وضعیت خون‌گیری، شروع زودهنگام دفروکسامین، مقدار دفروکسامین و استئوپنی بودند. در هر مورد شیوع و شدت اسکولیوز مورد بررسی قرار گرفت. نود و سه نفر (۹۳٪) درجاتی از اسکولیوز داشتند. از این تعداد ۳۵ نفر (۳۶٪) اسکولیوز خفیف (کمتر از ۵ درجه) ۴۳ نفر (۴۲٪) اسکولیوز متوسط (۹-۵ درجه) و ۱۵ نفر (۱۶٪) اسکولیوز شدید (بالتر از ۱۰ درجه) داشتند. نتایج حاصله نشان داد که شیوع اسکولیوز با خون‌گیری ناکافی مرتبط نیست، ولی شدت آن با خون‌گیری ناکافی ارتباط دارد. بررسی‌های قبلی نیز هیپرترانسفوزیون و هموگلوبین بالاتر را در بهبود وضعیت زندگی بیماران و عوارض بدنی کمتر موثر می‌دانند. بنابر این لازم است که شیوه خون‌گیری در این بیماران بهبود یابد.

واژه‌های کلیدی: تالاسمی، اسکولیوز، کرمان

مقدمه

بتاتالاسمی ماژور است که اکثراً در اولین سال زندگی علامت‌دار می‌شود (۱۷).
بیماران مبتلا به تالاسمی اگر به طور مرتب خون دریافت نکنند، سطح هموگلوبین آنها به کمتر از ۵ گرم در

سندروم‌های تالاسمیک گروه ناهمگونی از کم‌خونی‌های ارثی هیپوکرومیک هستند که از نظر شدت انواع مختلفی دارند (۶). شدیدترین فرم از نظر بالینی

هر کیلوگرم وزن، گلبول قرمز شسته شده دریافت می‌داشتند.

به جز ۲۷ نفر، کلیه بیماران از دفروکسامین به صورت زیرجلدی استفاده می‌کردند. متوسط دوز دفروکسامین مصرف شده روزانه ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، سه بار در هفته بود که به طور واضحی کمتر از دوز توصیه شده روزانه ۶۰-۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، پنج بار در هفته بود.

سن متوسط شروع دفروکسامین ۴ سالگی بود که در ۱۶٪ بیماران در سن کمتر از ۲ سالگی و در ۸۴٪ در سن بالای ۲ سالگی شروع شده بود.

در تمام بیماران، یک معاینه فیزیکی کامل با دقت زیاد روی علایم و نشانه‌های اسکولیوز و دیگر تغییرات ستون مهره‌ها صورت گرفت. بلوغ جنسی با روش تنر (Tanner) تعیین شد (۱۶). از تمام بیماران یک عکس مچ دست جهت تعیین سن استخوانی (۷) و یک عکس روبرو از مهره‌ها برای تعیین محل اسکولیوز گرفته شد. درجه اسکولیوز بر اساس روش Nash, Moe مشخص گردید (۱۰). یک عکس نیم‌رخ از مهره‌ها جهت تعیین پروفیل ساژیتال انجام شد. همچنین از هر بیمار ۲ میلی‌لیتر خون جهت تعیین سطح فریتین سرم به آزمایشگاه ارسال شد. پژوهش با اجازه بیماران و در کودکان کم سن با اجازه والدین بود.

نتایج

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد ۹۳ نفر (۹۳٪) دچار درجاتی از اسکولیوز بودند و ۷ نفر (۷٪) اسکولیوز نداشتند. از تعدادی که اسکولیوز داشتند، ۳۵ نفر (۳۶/۷٪) اسکولیوز خفیف یا

دسی‌لیتر می‌رسد، که این کم‌خونی مزمن عوارض زیادی ایجاد می‌کند (۶).

یکی از عوارض شایع، تغییرات استخوانی و چهره مشخصه کم‌خونی کولی (Cooley's anemia) است. همچنین بزرگی جمجمه و رشد بیش از حد ناحیه ماگزیلا و تغییرات ستون مهره‌ها در این بیماران دیده می‌شود (۱۷). بیماران در صورت عدم درمان همانند بیماران سوتغذیه‌ای بسیار لاغر و ضعیف می‌شوند (۱).

در ارتباط با تغییرات استخوانی اولین بار کولی (Cooley) در سال ۱۹۲۷ اختلالات اسکلتی را در کودکان مبتلا به کم‌خونی همراه با اسپلنومگالی شرح داد (۴)، سپس یافته‌های رادیولوژیک آن توسط کفی (Caffey) بررسی شد (۳). میدلمیس (Middlemis) و موزلی (Moseley) به ترتیب تغییرات اسکلتی را در هموگلوبینوپاتی‌ها و کم‌خونی‌ها گزارش کردند (۹، ۸). نش (Nash) چرخش مهره‌ای (۱۰) و شندز (Shands) شیوع اسکولیوز را در ۵۰، ۰۰۰ مورد سل بررسی کردند (۱۳). سمیرنیز (Smyrnis) دانش آموزان مدارس را از نظر اسکولیوز مورد بررسی قرار داد (۱۵).

روش بررسی

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار تالاسمی شامل ۵۷ پسر و ۴۳ دختر بطور تصادفی از میان ۱۳۰ بیمار که در طی ۸ سال گذشته در بخش اورژانس بیمارستان شماره یک دانشکده پزشکی خون دریافت کرده بودند، انتخاب شدند. تمامی بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور بودند.

متوسط سن بیماران ۱۰۲ سال بود (محدوده ۷ ماه تا ۲۲ سال). فقط ۶٪ بیماران سن بالای ۱۶ سال داشتند. همه بیماران به فواصل ۳۵-۲۵ روز به میزان ۱۰ میلی‌لیتر به ازای

جهت بررسی رابطه میزان اسکولیوز با سن، ضریب همبستگی Pearson محاسبه شد که $R = 0.7$ و دامنه اطمینان ۹۵٪ برابراست با $0.27 < R < 0.84$ ؛ بر این اساس رابطه بین شدت اسکولیوز با افزایش سن از نظر آماری معنی دار نیست. شیوع اسکولیوز بر حسب گروه سنی نیز از نظر آماری معنی دار نیست ($P < 0.076$)، هر چند بر اساس نتایج به دست آمده، رابطه‌ای بین شروع زود هنگام دفروکسامین و شدت ابتلا به اسکولیوز مشاهده نشد ($P < 0.076$)، اما مصرف زود هنگام دفروکسامین سبب افزایش مختصر شیوع اسکولیوز شد ($OR = 1.98$)، البته این اختلاف معنی دار نیست (فاصله اطمینان ۹۵٪ $0.22 < OR < 0.31$)، ارتباط شیوع اسکولیوز با خون‌گیری نسبتاً کافی مورد بررسی قرار گرفت و این ارتباط با $0.73 < OR < 0.42$ معنی دار نبود ($P < 0.26$)،

میزان انحراف اسکولیوز در گروهی که خون نسبتاً کافی دریافت کرده بودند، $5.382/83$ درجه و در گروهی که خون کافی دریافت نکرده بودند، $6.73/4$ درجه بود. این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.04$)، کسانی که خون نسبتاً کافی دریافت کرده بودند، به طور متوسط 1.351 درجه کمتر از گروه دیگر انحراف اسکولیوتیک داشتند.

در گروهی که میزان کافی دسفرال دریافت کرده بودند، میزان انحراف 7.63 و در گروهی که دریافت نکرده بودند، $5.93/3$ بود. این تفاوت معنی دار نبود ($P < 0.14$)، لذا نمی‌توان نتیجه گرفت که ارتباط معنی‌داری بین شدت اسکولیوز و دریافت کافی دفروکسامین وجود دارد. همچنین در ارتباط با مصرف کافی دفروکسامین و شیوع اسکولیوز ارتباطی به دست نیامد ($P < 0.36$)،

کمتر از ۵ درجه، ۴۳ نفر (42.6%) اسکولیوز متوسط یا ۹-۵ درجه و ۱۵ نفر (16.1%) اسکولیوز شدید داشتند. بر اساس سطح فریتین سرم، فقط ۱۱ نفر از بیماران (15.1%) میزان دفروکسامین کافی مصرف کرده بودند، و در ۶۹ نفر (84.9%) مقدار آن ناکافی بود. بزرگ‌ترین درجه اسکولیوز ۱۴ درجه و کمترین آن ۳ درجه و متوسط آن ۶ درجه بود. متوسط سن استخوانی ۸ سال بود. فقط یک بیمار مبتلا به کیفوز بود و یک بیمار اسپوندیلولیز داشت. نود و سه درصد درجاتی از استئوپنی داشتند.

با تعیین بلوغ جنسی به روش تنر، ۶۲٪ بیماران بلوغ جنسی درجه یک، ۲۷٪ درجه دو و ۱۱٪ درجه سه داشتند. سی و سه درصد اسپلنکتومی شده بودند.

از ۹۳٪ بیماران دچار اسکولیوز، ۴۵ نفر اسکولیوز توراسیک، ۴۱ نفر اسکولیوز لومبار، ۴ نفر توراکولومبار، و ۳ نفر اسکولیوز S شکل داشتند. در ۳۹ نفر (42.9%) انحنای اسکولیوز به راست و در ۵۲ نفر (57.1%) انحنای آن به چپ بود ($P < 0.19$)، از نظر جنس نشان داده شد که درصد اسکولیوز در دختران و پسران تفاوت معنی دار آماری ندارد ($P < 0.19$)،

از نظر ارتباط اسکولیوز با انجام اسپلنکتومی، در کسانی که اسپلنکتومی شده بودند، میانگین درجه آن $6.43/39$ و در کسانی که اسپلنکتومی نشده بودند، $5.93/1$ بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نیست.

همچنین در گروه مورد بررسی، شیوع اسکولیوز در گروهی که اسپلنکتومی شده بودند، کمتر از گروه دیگر بود ($OR = 0.31$)، دامنه اطمینان ۹۵٪ و $2.88 < OR < 0.1$ ، اما به دلیل حجم کم نمونه، OR به دست آمده ارزش آماری ندارد.

ضریب همبستگی Pearson جهت تعیین رابطه تاثیر سن استخوانی با اسکولیوز محاسبه شد و ارقام $R=0.12$ و $R^2=0.0144$ و $R=0.12$ به دست آمد. بر این اساس رابطه معنی داری بین سن استخوانی و شدت اسکولیوز به دست نیامد. ($P>0.1$). تعیین ارتباط شیوع اسکولیوز با توجه به سن استخوانی از نظر آماری قابل تجزیه و تحلیل نبود.

در گروه با بلوغ جنسی درجه یک بر اساس روش تنر، میانگین درجه اسکولیوز $5.843/1$ ، در درجه دو $6.63/4$ و در درجه سه $5.52/9$ بود. تفاوت درجه در این سه گروه معنی دار نبود ($P>0.05$). ارتباط شیوع اسکولیوز در گروه های مختلف سنی با بلوغ جنسی متفاوت قابل تجزیه و تحلیل نبود.

بحث

در این مطالعه ۱۰۰ نفر بیمار مبتلا به بتاتالاسمی مراجعه کننده به بیمارستان شماره یک دانشکده پزشکی مورد بررسی قرار گرفتند و شیوع و شدت اسکولیوز با توجه به فاکتورهای مختلف تعیین شد.

در مطالعات متعددی آمار اسکولیوز ایدیوپاتیک در جمعیت عمومی گزارش شده است. در مطالعه Shords اسکولیوز ایدیوپاتیک را در حد ۱۰ درجه یا بیشتر در ۱/۹٪ افراد بزرگ تر از ۱۴ سال با نسبت زن به مرد ۳/۵ به ۱ گزارش شده است (۱۴). Patynski شیوع اسکولیوز را در بچه های ۷-۱۵ ساله ۲/۶٪ گزارش کرده است (۱۲)، در حالی که Bruszewski و Kamza شیوع اسکولیوز را ۳/۷٪ ذکر کردند (۲). شیوع اسکولیوز ایدیوپاتیک بیشتر از ۵ درجه در آتن در میان بچه های ۱۵-۱۰ ساله در محدوده ۷/۷-۳/۶٪ بود (۱۱). شدت اسکولیوز بر اساس درجه انحنا ارزیابی می شود. در اسکولیوز ایدیوپاتیک، پیشرفت بیماری وابسته

به محل، جهت انحنا اسکولیوز، و چرخش مهره آبیگال است. در اسکولیوز ایدیوپاتیک بیشتر بیماران اسکولیوز توراسیک با انحراف به راست دارند و چرخش مهره آبیگال در حد ۴-۳ درجه است.

اگر چه سیر طبیعی اسکولیوز در بیماران بتاتالاسمی مشخص نشده است، لیکن به نظر می رسد که از انواع ایدیوپاتیک متفاوت باشد. به نظر می رسد که اسکولیوز در بتاتالاسمی ها از سنین پایین شروع می شود، یعنی در حدود سن ۷-۳ سالگی و شیوع آن با سن افزایش نمی یابد، یعنی بعد از ۷ سالگی مورد جدیدی به وجود نمی آید. البته افزایش بارزی در شدت انحنا اسکولیوز در بچه های بزرگ تر یافت می شود که نشان دهنده پیشرفت اختلال مهره ای است. همراهی فریتین بالای پلاسما و مقادیر بیشتر اسکولیوز نشان می دهد که تجمع آهن یک عامل مهم در پیشرفت بیماری است.

در مطالعه ما ارتباط آماری معنی داری بین ترانسفوزیون نسبتاً کافی و کاهش شیوع اسکولیوز مشاهده نشد، ولی ارتباط مشخص بین کاهش شدت اسکولیوز یا خون گیری کافی ثابت شد.

با توجه به این که در مطالعه ما دوز دفروکسامین، شروع زود آن، و انجام اسپلنکتومی در بروز شدت اسکولیوز نقشی نداشت، چنین به نظر می رسد که از موارد ذکر شده تنها خون گیری کافی است که از شدت اسکولیوز می کاهد. بنا بر این، مقادیر بالاتر هموگلوبین و ترانسفوزیون منظم و کافی همواره توصیه می شود.

در مطالعه سال ۱۹۹۱ در دانشکده پزشکی دانشگاه پتراس (Patras) که بر روی ۶۷ بیمار تالاسمی انجام شد، ۶۵/۷٪ اسکولیوز داشتند و نوع کمبری با انحنا چپ رایج تر بود (۱۱). در همین مطالعه همانند مطالعه ما ارتباط

معنی داری بین ترانسفوزیون کافی و بروز بیشتر اسکولیوز مشاهده نشد. همچنین در این مطالعه ارتباطی بین بروز اسکولیوز و انجام اسپلنکتومی موجود بود، به این معنی که بیماران اسپلنکتومی شده همگی دچار اسکولیوز بودند (۱۱). به هر حال، علت اسکولیوز در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ناشناخته است و به نظر می‌رسد که از اسکولیوز ایدیوپاتیک متفاوت باشد. جالب این است که اسکولیوز در بیماران بتاتالاسمی خیلی زود بین سنین ۷-۲ سالگی شروع می‌شود و خون‌گیری ناکافی یک عامل مهم در پیشرفت آن است. فقط در ۲ بیمار ما وج فورمیشن (wedgeformation) وجود داشت که شاید منجر به اسکولیوز شده باشد.

در این مطالعه، تعداد کمی از بیماران سن بالای ۱۶ سال داشتند و بلوغ استخوانی در اکثر بیماران عقب افتاده بود. بنا براین، بررسی بیماران مسن تر تالاسمیک و بررسی طولانی مدت بیماران جوان تر به منظور بررسی ارزش درمان‌های جدید و جاری که سبب افزایش طول عمر این بیماران شده است و نیز اثرات آنها بر روی تغییرات استخوانی لازم است.

سؤالی که وجود دارد این است که آیا اسکولیوز، تظاهراتی از بیماری بتاتالاسمی است یا از عوارض استفاده از درمان‌های جدید می‌باشد.

در یک مطالعه توسط دی‌ویرجیلیس (De virgillis) مشخص شد که شروع درمان در سال‌های ابتدایی زندگی سبب اختلالات متعدد استخوانی و کوتاهی قد می‌شود که احتمالاً به علت کاهش روی (Zn) طی درمان با دفروکسامین بود (۵). به هر حال، در مطالعه ما کمترین سن شروع دفروکسامین بین ۳-۲ سالگی بود و نیز ارتباطی بین شیوع و شدت اسکولیوز و شروع زود هنگام دفروکسامین مشاهده نشد. بر اساس این یافته‌ها حدس می‌زنند که شاید

درمان مسؤول اولیه ایجاد اسکولیوز باشد. به هر حال عوامل پاتوژنتیک مؤثر هر چه باشند، در سال‌های اولیه عمر سبب اسکولیوز می‌شوند. بنابراین، لازم است که بیماران را به مدت‌های طولانی تر تحت نظر بگیریم و روند اسکولیوز و روش‌های درمانی آن را بررسی کنیم.

مطالعات وسیع تر و طولانی تری لازم است تا مکانیسم‌های پاتوژنتیکی که سبب اسکولیوز در بیماران تالاسمی می‌شوند، کشف شوند.

نتیجه‌گیری

بررسی‌های جدیدتر در بیماران بتاتالاسمی به این نتیجه رسیده‌اند که هیپرترانسفوزیون، کیفیت زندگی را بهبود بخشیده و عوارض بدنی را در بیماران بتاتالاسمی کاهش می‌دهد. شاید اسکولیوز نیز در ارتباط با این موضوع باشد. به هر حال یافتن علل اصلی مسبب و راه‌های پیشگیری و درمان آن از مواردی است که باید بررسی شوند.

Summary

The Prevalence of Scoliosis in Thalassaemic Children Referring to the Kerman University Hospital No. 1 in 1998

AA. Vahidi, MD.¹, MH. Torabinejad, MD.¹, A. Salari, MD.² and R. Habibzadeh, MD.³

1. Assistant Professor of Pediatrics, 2. Assistant Professor of Orthopedics, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran, 3. Pediatrician

thalassaemia major is a hereditary disorder which is relatively common in our country. One of its complications is scoliosis. In this study one hundred thalassaemic children from Kerman and its districts were studied for scoliosis. The variables such as age, sex, sexual maturation, splenectomy, early administration of deferoxamin and its dosage, osteopenia, time of first transfusion, location of scoliosis and its severity were studied. Ninety-three (93%) had some degree

improvement should be made in blood transfusion for these kind of patients.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2000; 7(2): 60-64

Key Words: *Thalassemia, Scoliosis, Kerman*

References

Beutler E. Disorders of hemoglobin. In: Fauci A.S, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. (Eds). Harrison principles of internal medicine, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1998; pp645-653.

Bruszeński J and Kamza Z. Częstość występowania skolioz na podstawie analizy zdjęć malobrazkowych. *Chir Narządów Ruchu Ortop Pol* 1957; 22:115-116.

Caffey J. Cooley's anemia: A review after roentgenographic findings in the skeleton. *Am J Roentgenol* 1975; 78(3):381-91.

Cooley TB, Witwer ER and Lee P. Anemia in children with splenomegaly and peculiar changes in the bones. *AJDC* 1927; 34: 347-363.

De Virgillis ST, Congia M, Frau Fet al. Deferoxamine induced growth retardation in patients with thalassemia Major. *J Pediatr* 1988; 113: 661-669.

George RH. Hemoglobin disorders. In: Behrman RE, Kleigman RM and Arvin AM (Eds). Nelson textbook of pediatrics. 15th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1996; pp1396-1400.

Greulich WW and Pyle SI: Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed., Standford, CA: Standford University Press; 1959.

Middlemiss JH and Paper AB. Skeletal changes in the hemoglobinopathies. *J Bone Joint Surg* 1996; 48B(4): 693-703.

Mosley JE: Skeletal changes in the Aremias. *Semin Roentgenol* 1974; 9(3): 169-184.

Nash C and Moe J. A study of vertebral rotation. *J Bone Joint Surg* 1965; 51A(2): 223-9.

Papageorgiou O, Papanastasiou DA, Beratis NG, Korovessis P and Oikonomopoulos A. Scoliosis in α -thalassemia. *Pediatrics* 1991; 88(2):341-345.

Patynski J, Szczeleot J and Szwaluk F. Boczne skierzywienie kregoslupa w swietle statystki. *Chir Narządów Ruchu Ortop* 1957; 22: 111-4.

Shands AR Jr. and Eisberg HB. The incidence of scoliosis in the state of Delaware: a study of 50,000 minifilms of the chest made during a survey for tuberculosis. *J Bone Joint Surg Am* 1955; 37A: 1243-1249.

of scoliosis; 35 (36%) mild (less than 5), 43 (42.6%) moderate (5-9), and 15 (16.1%) had severe scoliosis (above 10 degree). It was shown that prevalence of scoliosis was not related to inadequate transfusion however its severity was related to inadequate transfusion. Previous studies have also shown that hypertransfusion and higher levels of hemoglobin have resulted in better quality of life and lesser physical complications in these patients. Therefore it is recommended that

Shords AR Jr. and Eisberg HB. The incidence of scoliosis in the state of Delaware. *J Bone Joint Surg* 1995; 37A(6): 1243-9.

Smyrnis PN, Valavanis J, Alexopoulos A, Siderakis G and Giannestras NJ. School screening for scoliosis in Athens. *J Bone Joint Surg Br* 1979; 61B(2): 215-217. Tanner JM: Growth at adolescence. 2nd ed., Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1962. Weatherall DJ. The Thalassemias. In: Williams WJ, Beutler E and Ersler AJ, et al. (Eds). Hematology. 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1990; pp527-535.