

فراوانی کاردیومیوپاتی وابسته به دانامایسین در کودکان و نوجوانان بهبود یافته از لوسمی لنفوبلاستیک حاد و ارتباط آن با سطح تروپونین قلبی و دوز تجمعی دارو

دکتر ناهید رئیسی^۱، دکتر محمدرضا صبری^۲، دکتر حسن طاعتی غفور^۳

خلاصه

مقدمه: مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین فراوانی کاردیومیوپاتی وابسته به دانامایسین در کودکان و نوجوانان بهبود یافته از لوسمی لنفوبلاستیک حاد و ارتباط آن با سطح تروپونین قلبی و دوز تجمعی دارو به انجام رسید.

روش‌ها: این مطالعه‌ی مقطعی در جمعیت کودکان و نوجوانان زیر ۱۸ سال با سابقه‌ی بیماری لوسمی لنفوسیتی حاد (Acute lymphocytic leukemia یا ALL) با شرح حال دریافت دانامایسین در بیمارستان الزهرا (س)، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، انجام شد. افراد دارای معیارهای ورود به مطالعه بر اساس دوز تجمعی دانامایسین به دو گروه کمتر از ۲۵۰ و بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع تقسیم شدند. در کلیه‌ی بیماران پس از اخذ رضایت‌نامه و گرفتن شرح حال و انجام معاینات اولیه، سطح خونی تروپونین قلبی T اندازه‌گیری شد و سپس شاخص‌های Shortening fraction (SF) و کسر تخلیه (Ejection fraction یا EF) به وسیله‌ی اکوکاردیوگرافی ارزیابی گردید. نتایج به دست آمده بین دو گروه به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: از بین ۵۵ بیمار مبتلا به ALL تحت درمان با دانامایسین، ۳ نفر مبتلا به کاردیومیوپاتی بودند که همه‌ی آن‌ها در گروه دوم قرار داشتند ($P < 0/048$). میانگین شاخص EF در گروه اول و دوم به ترتیب $4/26 \pm 65/03$ و $6/56 \pm 61/4$ بود ($P < 0/02$). همچنین میانگین شاخص SF در گروه اول و دوم به ترتیب $4/19 \pm 34/23$ و $4 \pm 31/92$ بود ($P < 0/04$). نتیجه‌ی آزمایش تروپونین قلبی نیز در ۴ نفر از افراد گروه دوم مثبت بود، در صورتی که در گروه اول مورد مثبتی یافت نشد ($P < 0/037$). بین ابتلا به کاردیومیوپاتی و افزایش تروپونین قلبی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($P = 0/21$).

نتیجه‌گیری: بیماران مبتلا به ALL تحت درمان با دانامایسین در معرض عوارض قلبی دارو قرار دارند و توصیه می‌شود حتی‌الامکان از مقادیر بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع پرهیز شود؛ چرا که شانس کاردیوتوکسیسیتی بسیار بالاتر می‌رود. از آن جا که ارتباط معنی‌داری بین سطح تروپونین T قلبی و کاردیومیوپاتی وجود نداشت، نمی‌توان از آن به عنوان یک مارکر قابل اطمینان بررسی کاردیوتوکسیسیتی به تنهایی و با جانشین اکوکاردیوگرافی استفاده کرد.

واژگان کلیدی: لوسمی حاد لنفوسیتی، دانامایسین، کاردیومیوپاتی، تروپونین قلبی.

مقدمه

سلول‌های نابالغ و غیر کارآمد در مغز استخوان می‌باشد (۱). امروزه به واسطه‌ی توسعه‌ی تدریجی پروتکل‌های شیمی‌درمانی در کودکان با ALL پیشرفت‌های چشمگیری در نتایج درمانی به وجود آمده است و میزان بقای ۵ ساله‌ی بیماران به ۷۸-۸۵ درصد افزایش یافته است (۲). یک دسته از داروهایی که نقش مهمی

لوسمی شایع‌ترین بدخیمی کودکان است و ۴۱ درصد از سرطان‌های کودکان تا ۱۵ سالگی را شامل می‌شود و در بین لوسمی‌ها، لوسمی لنفوسیتی حاد (ALL یا Acute lymphocytic leukemia) حدود ۷۷ درصد بیماران را در بر می‌گیرد و حاصل انباشته شدن

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی تفصیلی به شماره‌ی ۳۸۹۱۳۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است

^۱ دانشیار خون و آنکولوژی کودکان، گروه اطفال، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ استاد قلب کودکان، گروه اطفال، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دستیار، گروه اطفال، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: reisi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر ناهید رئیسی

در این رابطه ایفا کرده‌اند آنتراسیکلین‌ها هستند که برای اولین بار در کارآزمایی‌های بالینی در دهه‌ی ۱۹۶۰ معرفی شدند. اکنون با درمان بخش اعظمی از کودکان به نظر می‌رسد هر تلاشی در جهت به حداقل رساندن اثرات مضر این داروها بسیار با اهمیت باشد و می‌توان کاردیوتوکسیسیتی را مهم‌ترین اثر مضر شناخته شده‌ی آنتراسیکلین‌ها دانست (۳).

در گروه دارویی آنتراسیکلین‌ها، آدریامایسین و دانامایسین به عنوان پر مصرف‌ترین داروهای این خانواده در پروتکل‌های درمانی کودکان هستند که افزایش دوز تجمع‌ی این داروها با افزایش توکسیسیتی قلبی همراه بوده است (۴).

کاردیوتوکسیسیتی در اطفال برای اولین بار در سال ۱۹۹۱ در بررسی درمان‌های طولانی مدت که بر پایه‌ی آدریامایسین بودند گزارش گردید و دوز تجمع‌ی دارو به عنوان مهم‌ترین عامل خطر شرح داده شد. از سایر عوامل خطر رادیوتراپی قفسه‌ی سینه، سن شروع درمان، بیماری‌های زمینه‌ای قلبی و جنس مؤنث را نام برده‌اند (۵-۶).

این عارضه در ۴ درصد از بیماران بالغ درمان شده با آدریامایسین با دوز تجمع‌ی ۵۵۰-۵۰۰ میلی‌گرم بر متر مربع و در ۱۸ درصد از بیماران با دوز تجمع‌ی ۶۰۰-۵۵۱ میلی‌گرم بر متر مربع و در ۳۶ درصد موارد با دوز تجمع‌ی بیش از ۶۰۰ میلی‌گرم بر متر مربع گزارش شده است (۷). به همین دلیل توصیه شده است در تمامی بیماران بالغ درمان با آدریامایسین در دوز تجمع‌ی بیشتر از ۵۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع متوقف گردد (۸).

در مورد دوز ایمن این داروها در اطفال توافق کلی وجود ندارد. برخی از مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که از دوز تجمع‌ی ۲۵۰-۳۰۰ میلی‌گرم بر متر مربع یا بیشتر در کودکان به دلیل افزایش شانس

کاردیوتوکسیسیتی خودداری شود (۹). این در حالی است که در مطالعه‌ی دیگری دوز تجمع‌ی مساوی یا بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم بر متر مربع را با افزایش اختلالات قلبی بیان کرده‌اند (۱۰).

Pein و همکاران نارسایی قلبی آشکار را در ۱۰ درصد بیماران و اختلال سیستولیک شدید را در ۵/۶ درصد از بیماران بدون علامت، ۱۵ سال پس از اتمام درمان با آنتراسیکلین‌ها گزارش کرده‌اند (۱۱).

اکوکاردیوگرافی روش استاندارد بررسی کاردیومیوپاتی و کسر تخلیه‌ی بطن چپ (Left ventricular ejection fraction یا LVEF) در بیماران تحت درمان با آنتراسیکلین‌ها می‌باشد (۱۲). عوارض قلبی به صورت بروز علائم و نشانه‌های آشکار نارسایی قلبی (تاکی‌پنه، تاکی‌کاردی، ارتوپنه، تنگی نفس حین فعالیت یا استراحت، ادم ریوی یا محیطی) و یا به صورت ساب‌کلینیکال با تعریف LVEF کمتر از ۵۵ درصد و یا FS (Shortening Fraction) کمتر از ۲۹ درصد و یا کاهش ۱۰ درصد یا بیشتر در این معیارها در اکوکاردیوگرافی در کودکان در نظر گرفته می‌شود (۱۳، ۱۴).

کاهش LVEF نشان دهنده‌ی تخریب اثر جبرانی میوکارد و بالطبع آسیب قلبی پیشرفته است. به تازگی علاقه‌ی زیادی به استفاده از بیومارکرهای قلبی (BNP, cTn-T & I) به عنوان روش کمکی بررسی عملکرد قلب که ممکن است تغییرات در عملکرد قلب را سریع‌تر شناسایی کنند، به وجود آمده است. در یک مطالعه‌ی حیوانی تروپونین T از میوسیت‌های آسیب دیده توسط آدریامایسین آزاد شده و سطح سرمی cTn-T با میزان دوز تجمع‌ی دارو و آسیب قلبی ارتباط داشته است (۱۵). همچنین چندین مطالعه‌ی انسانی نیز سطح تروپونین قلبی T و I را به عنوان مارکر زودرس نشان

دهنده‌ی آسیب قلبی ناشی از آنتراسیکلین‌ها مطرح کرده‌اند. در یک مطالعه در کودکان، سطح cTn-T با شدت آسیب قلبی ناشی از آدریامایسین همراهی داشته است (۱۶).

از آن جا که اکثر مطالعاتی که در خصوص اثرات قلبی آنتراسیکلین‌ها انجام شده است، در مورد داروی آدریامایسین بوده و در مورد دانامایسین مطالعه‌ی چندانی صورت نگرفته است، لذا مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی و مقایسه‌ی اثر دوز تجمعی دانامایسین در مقادیر کمتر و بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع در بروز کاردیوتوکسیسیتی در بیماران مبتلا به ALL طراحی و اجرا شده است.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه‌ی مقطعی (Cross-sectional) بود که از اردیبهشت ماه سال ۱۳۸۹ لغایت اردیبهشت ماه ۱۳۹۰ در مرکز آموزشی درمانی الزهرا (س) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اجرا شد. جمعیت مورد مطالعه کودکان و نوجوانان زیر ۱۸ سال مبتلا به ALL بودند که پس از بهبودی برای پی‌گیری به این مرکز مراجعه می‌کردند. معیارهای ورود به مطالعه شامل داشتن سابقه‌ی ابتلا به ALL، سن زیر ۱۸ سال، درمان با پروتکل درمانی حاوی دانامایسین، نداشتن سابقه‌ی بیماری‌های قلبی عروقی و نداشتن مشکلات کبدی و کلیوی بود. روش نمونه‌گیری در این پژوهش به شیوه‌ی سرشماری بود و کلیه‌ی افراد حایز شرایط ورود به مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند.

ابتدا بیماران و والدین آن‌ها توسط محقق و همکاران در مورد اهداف طرح توجیه شدند و سپس از والدین یا قیم قانونی افراد دارای معیارهای ورود، رضایت‌نامه اخذ شد.

پس از اخذ شرح حال و معاینه‌ی کامل بیماران به ویژه معاینه‌ی قلب، بیماران بر اساس دوز تجمعی دانامایسین به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل ۳۰ نفر با دوز دریافتی کمتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع و گروه دوم شامل ۲۵ بیمار با دوز تجمعی مساوی یا بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع بود. سپس با معرفی بیماران به آزمایشگاه، ۲ سی‌سی خون از آن‌ها جهت بررسی سطح خونی cTn-T گرفته شد. نمونه‌ها به روش Vidas و توسط دستگاه MiniVidas ساخت شرکت Biomeriux فرانسه آزمایش شد و طبق استانداردهای دستگاه مقادیر تروپونین قلبی T- بیشتر از ۱/۵ میکروگرم در لیتر مثبت و کمتر از این مقدار منفی گزارش شد. سپس در تمامی بیماران توسط اکوکاردیوگرافی شاخص FS و EF ارزیابی گردید و اطلاعات به دست آمده به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمون‌های آماری مورد استفاده جهت آنالیز داده‌ها شامل آزمون‌های χ^2 و Student-t بودند و مقادیر $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران در گروه اول (دوز تجمعی کمتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع) $2/5 \pm 8/33$ سال و در گروه دوم (دوز تجمعی مساوی یا بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع) $2/7 \pm 14/16$ سال بود و طبق آزمون Student-t، میانگین سنی دو گروه، تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). جدول ۱ توزیع جنسی، وجود کاردیومیوپاتی و آزمایش تروپونین را در دو گروه مقایسه کرده است. جدول ۲ مقایسه‌ی سن، طول دوره‌ی درمان، EF و FS را در دو گروه نشان داده است.

جدول ۱. توزیع فراوانی جنس، کاردیومیوپاتی و آزمایش تروپونین در دو گروه

| متغیر | گروه | > ۲۵۰ میلی گرم بر متر مربع (درصد) تعداد | < ۲۵۰ میلی گرم بر متر مربع (درصد) تعداد | مقدار P |
|-----------------|-------|--|--|---------|
| جنس | مذکر | ۱۲ (۴۰) | ۱۸ (۷۲) | ۰/۰۱۸ |
| | مونث | ۱۸ (۶۰) | ۷ (۲۸) | |
| کاردیومیوپاتی | دارد | ۰ (۰) | ۳ (۱۲) | ۰/۰۴۸* |
| | ندارد | ۳۰ (۱۰۰) | ۲۲ (۸۸) | |
| آزمایش تروپونین | مثبت | ۰ (۰) | ۴ (۱۶) | ۰/۰۳۷ |
| | منفی | ۳۰ (۱۰۰) | ۲۱ (۸۴) | |

*آزمون دقیق فشر

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار سن، طول دوره‌ی درمان، EF و SF در دو گروه

| متغیر | گروه | > ۲۵۰ میلی گرم بر متر مربع انحراف معیار ± میانگین | < ۲۵۰ میلی گرم بر متر مربع انحراف معیار ± میانگین | مقدار P |
|------------------------|------|--|--|---------|
| سن (سال) | | ۸/۳۳ ± ۲/۵ | ۱۴/۱۶ ± ۲/۷ | < ۰/۰۰۱ |
| طول دوره‌ی درمان (سال) | | ۳/۶۵ ± ۰/۱۵ | ۶/۸ ± ۱/۱ | < ۰/۰۰۱ |
| EF (درصد) | | ۶۵/۰۳ ± ۴/۶۲ | ۶۱/۴ ± ۶/۶۵ | < ۰/۰۲ |
| SF (درصد) | | ۳۴/۲۳ ± ۴/۱۹ | ۳۱/۹۲ ± ۴ | < ۰/۰۴ |

SF: Shortening Fraction

EF: Ejection fraction

نتایج مقایسه‌ی سن، جنس، نتیجه‌ی آزمایش تروپونین، میانگین طول دوره‌ی درمان، میانگین EF، میانگین FS در افراد مبتلا به کاردیومیوپاتی و افرادی که به این عارضه مبتلا نیستند، در جدول ۳ آمده است.

بحث

کاردیومیوپاتی مهم‌ترین عارضه‌ی شناخته شده‌ی آنتراسیکلین‌ها به خصوص آدریامایسین و به میزان کمتر

از کل بیماران، ۳ نفر (۵/۴ درصد) مبتلا به کاردیومیوپاتی بودند که هر ۳ مورد در گروه دوم قرار داشتند (۱۲ درصد). فراوانی کاردیومیوپاتی و نیز آزمایش مثبت تروپونین در گروه با دوز تجمعی بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دیگر بود. میانگین شاخص EF و میانگین شاخص SF با دوز تجمعی بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع به طور معنی‌داری کمتر از گروه دیگر بود.

جدول ۳. مقایسه‌ی سن، جنس، طول دوره‌ی درمان و شاخص‌های مرتبط با کاردیوتوکسیسیته در افراد مبتلا به کاردیومیوپاتی و افراد غیر مبتلا به این عارضه

| متغیر | مبتلا به کاردیومیوپاتی | غیر مبتلا به کاردیومیوپاتی | مقدار P |
|--------------------------|------------------------|----------------------------|---------|
| جنس (مرد)* | ۲ (۶۶/۷) | ۲۸ (۵۳/۸) | > ۰/۰۵ |
| سن (سال)** | ۱۵ ± ۳/۵ | ۱۰/۸ ± ۳/۸ | ۰/۰۷ |
| آزمایش تروپونین (مثبت)* | ۱ (۳۳/۳) | ۳ (۵/۸) | ۰/۴۸ |
| طول دوره‌ی درمان (سال)** | ۹/۱۷ ± ۲ | ۴/۵ ± ۱/۹ | ۰/۰۰۲ |
| EF (درصد)** | ۵۳/۶۷ ± ۱۲/۴ | ۶۳/۹۴ ± ۵ | ۰/۰۰۲ |
| SF (درصد)** | ۲۷/۳۳ ± ۶/۷ | ۳۳/۵۲ ± ۳/۹ | ۰/۰۱۲ |

* (درصد) تعداد، ** انحراف معیار ± میانگین

را در کاردیومیوپاتی وابسته به آنتراسیکلین ها نیز گزارش کرده‌اند و از آن به عنوان معیاری که می‌تواند آسیب‌های قلبی را زودتر از اکوکاردیوگرافی تعیین کند، نام برده‌اند (۱۵). ولی در مطالعه‌ی ما با این که فراوانی افزایش تروپونین قلبی در بیمارانی که بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع دارو دریافت کرده بودند به طور معنی‌داری بیشتر بود ولی بین افراد مبتلا و غیر مبتلا به کاردیومیوپاتی در فراوانی افزایش تروپونین تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۳). این مسأله می‌تواند مربوط به حاد نبودن کاردیومیوپاتی در این بیماران و بروز فیروز و آسیب مزمن قلبی باشد که بالطبع در این موارد ممکن است افزایشی در تروپونین قلبی دیده نشود.

نتیجه‌گیری

با توجه به ارتباط آشکاری که بین کاردیومیوپاتی و دوز تجمعی آنتراسیکلین‌ها وجود دارد، باید بیماران دریافت‌کننده‌ی این داروها در مدت درمان و پس از آن، از نظر این عوارض به طور جدی تحت مراقبت قرار گیرند و حتی بدون داشتن علایم نارسایی قلبی به طور سریال تحت اکوکاردیوگرافی قرار گیرند.

با توجه به این که تمامی موارد کاردیومیوپاتی در بیماران دریافت‌کننده‌ی دانامایسین با دوز تجمعی بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع دیده شد، می‌توان از مقادیر کمتر از این دوز به عنوان دوز ایمن برای کودکان نام برد.

همچنین بهتر است برای تمامی بیماران در طی درمان علاوه بر اکوکاردیوگرافی، آنزیم تروپونین قلبی نیز اندازه‌گیری شود تا در صورت افزایش سطح این آنزیم با دقت و احتیاط بیشتری در مورد ادامه‌ی استفاده از این داروها تصمیم‌گیری گردد. البته سطح تروپونین

دانامایسین می‌باشد. این عارضه ارتباط مستقیم با دوز تجمعی دارو در بدن دارد (۷). در بالغین به دلیل احتمال بالای کاردیومیوپاتی، مصرف آدریامایسن در دوز بالای ۵۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع مصرف این دارو متوقف می‌شود (۸)، ولی در اطفال دوز واحدی در این زمینه مشخص نگردیده است و برخی معتقدند که ملاک توقف این داروها در کودکان بروز اولین یافته‌های کاردیومیوپاتی است و به همین دلیل اکوکاردیوگرافی سریال را در طول درمان پیشنهاد می‌کنند (۹). در مطالعات قلبی شیوع کاردیومیوپاتی (البته در مورد آدریامایسین) در دوز بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع بین ۵۷-۱۸ درصد گزارش شده است که این میزان در مطالعه‌ی ما حدود ۵/۵ درصد بود (در مورد دانامایسین) و جالب این که هر ۳ مورد بیمار مبتلا به کاردیومیوپاتی در گروه دریافت‌کننده‌ی دانامایسین مساوی یا بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع قرار داشتند که این خود می‌تواند تأیید‌کننده‌ی ارتباط دوز تجمعی دارو با کاردیومیوپاتی باشد. از طرف دیگر، طول مدت درمان نیز که از عوامل مؤثر در تجمع دارو در بدن محسوب می‌شود، در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی نسبت به گروه غیر مبتلا به صورت معنی‌داری بیشتر بود.

از ۳ مورد کاردیومیوپاتی ۲ مورد (۶۶ درصد) پسر بودند که این یافته بر خلاف مطالعات قلبی است که مؤنث بودن را یک عامل خطر برای افزایش بروز کاردیومیوپاتی عنوان می‌کنند (۶). البته این موضوع می‌تواند مربوط به کم بودن تعداد بیماران در مطالعه همچنین بیشتر بودن تعداد پسران در گروه دوم مطالعه باشد (جدول ۳). تروپونین قلبی -T یکی از معیارهای آسیب میوکارد است که نتایج برخی مطالعات افزایش آن

کشیدند، فلوشیپ‌های محترم قلب کودکان، آقایان دکتر محمدرضا خلیلیان، دکتر نظامی و آقای امید، مسؤول واحد اکوکاردیوگرافی بیمارستان الزهرا (س) که مساعدت فراوانی جهت انجام این مطالعه با ما داشتند، کمال تشکر را دارند.

این پژوهش با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی در قالب پایان‌نامه‌ی دست‌یاری و با شماره‌ی طرح ۳۸۹۱۳۵ به انجام رسید.

قلبی نمی‌تواند به عنوان یک وسیله‌ی ارزیابی کاردیومیوپاتی به ویژه در موارد دیررس به کار رود.

تشکر و قدردانی

محققین این مطالعه از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه که نهایت همکاری را در راستای انجام این طرح داشت، آقای مهندس علی مهربانی که در تجزیه و تحلیل آماری نتایج این مطالعه زحمات فراوانی

References

- Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 2116.
- Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004; 104(9): 2690-6.
- Lipshultz SE. Exposure to anthracyclines during childhood causes cardiac injury. *Semin Oncol* 2006; 33(3 Suppl 8): S8-14.
- Rathe M, Carlsen NL, Oxhøj H. Late cardiac effects of anthracycline containing therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(7): 663-7.
- Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002; 13(6): 819-29.
- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332(26): 1738-43.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97(11): 2869-79.
- Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125(1): 47-58.
- Moss AJ, Allen HD. Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p. 207-19.
- Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. *Am Heart J* 1981; 102(4): 709-18.
- Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, Lebidois J, Merlet P, Shamsaldin A, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer* 2004; 91(1): 37-44.
- Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics* 1992; 89(5 Pt 1): 942-9.
- Floyd J, Morgan JP, Perry MC. Cardiotoxicity of anthracycline-like chemotherapy agents: Guidelines for monitoring and drug discontinuation from expert groups [Online]. 2011 May [cited 2010 Nov 3]; Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/cardiotoxicity-of-anthracycline-like-chemotherapy-agents>.
- Hudson MM, Rai SN, Nunez C, Merchant TE, Marina NM, Zalamea N, et al. Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3635-43.
- Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, Rifai N, Chadwick D, Takeda K, et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. *J Clin Oncol* 1999; 17(7): 2237-43.
- Specchia G, Buquicchio C, Pansini N, Di Serio F, Liso V, Pastore D, et al. Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *J Lab Clin Med* 2005; 145(4): 212-20.

Daunomycin-Related Cardiomyopathy in Children and Adolescents with Improved Acute Lymphoblastic Leukemia and its Relationship with Cardiac Troponin-T Levels

Nahid Reisi Dehkordi MD¹, Mohamad Reza Sabri MD², Hasan Taati Ghafour MD³

Abstract

Background: This study was done to determine the frequency of cardiomyopathy related to Daunomycin in children and adolescents with improved acute lymphoblastic leukemia and its relationship with cardiac troponin-T and cumulative dose of drug.

Methods: This cross sectional study was conducted on children and adolescents under age 18 years with improved acute lymphocytic leukemia disease (ALL) and a history of receiving daunomycin who referred to Al-zahra hospital, Iran. People with inclusion criteria based on cumulative dose of daunomycin were divided into two groups. First group of patients were those who received cumulative daunomycin dose fewer than 250 mg/m² and second group with cumulative dose equal to or greater than 250 mg/m². In all patients after obtaining consent and taking history, blood levels of cardiac-troponin-T and Shortening Fraction (FS) and Ejection Fraction (EF) indices was measured. Collected data was analyzed by SPSS.

Findings: Among 55 patients treated with daunomycin, three patients were diagnosed with cardiomyopathy, all of which were in the second group ($P < 0.048$). The mean EF in the first group and second group were respectively 65.03±4.26 and 61.4±6.56 ($P < 0.02$). The mean SF in the first and second group were respectively 34.23±4.19 and 31.92±4 ($P < 0.04$). Cardiac troponin-T test result was positive in 4 patients from the second group but in the first group there were no positive tests ($P < 0.037$). There was no significant relationship between cardiomyopathy and increased level of cardiac troponin-T ($P = 0.21$).

Conclusion: Acute lymphocytic leukemia patients treated with daunomycin were at risk for cardiac complications. It is recommended to avoid therapy with a dose more than 250 mg/m². Since there was not any correlation between cardiac troponin-T level and cardiomyopathy, cardiac troponin-T can not be a reliable marker of delayed cardiotoxicity.

Keywords: Acute lymphoblastic leukaemia, Daunomycin, Cardiomyopathy, Cardiac troponin-T.

* This paper is derived from a specialty thesis No. 389135 in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Pediatrics, Child Health Promotion Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Professor, Department of Pediatrics, Child Health Promotion Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Resident, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Nahid Reisi Dehkordi MD, Email: reisi@med.mui.ac.ir