

## بررسی وضعیت لیپیدهای خون در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد مراجعه کننده به بیمارستان های

تابعه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ۷۹-۱۳۷۸

دکتر پروانه وصال<sup>۱</sup>، دکتر آریتا میرچی<sup>۲</sup>، دکتر بهروز شفق<sup>۳</sup>

چکیده

مقدمه: طرح غیر طبیعی لیپیدهای خون با بدخیمی‌ها ارتباط دارد. هدف از این مطالعه، بررسی تعیین تغییرات لیپیدی کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (در صورت وجود تغییرات) و بررسی شیوع و اهمیت بالینی آن می‌باشد، با توجه به اینکه لوسمی لنفوبلاستیک حاد شایع‌ترین نوع بدخیمی در گروه سنی کودکان می‌باشد.

مواد و روش: روش تحقیق توصیفی و تکنیک مطالعه مصاحبه و مشاهده مستقیم می‌باشد، در این مطالعه، ۱۷ کودک مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک و ۱۴ کودک به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. سطح تری گلیسیرید، کلسترول توتال و HDL-C و LDL-C در سرم ناشتای کودکان هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. کودکان مبتلا در بدو تشخیص، بدون اینکه تحت درمان قرار گرفته باشند مورد آزمایش قرار گرفتند.

نتایج: تغییر وضعیت لیپیدهای خون در کودکان مبتلا به ALL مشاهده شد به این صورت که مقدار تری گلیسیرید مبتلایان به لوسمی  $179/8 \pm 252/8$  میلی گرم در دسی لیتر و در گروه کنترل  $90 \pm 103/3$  میلی گرم در دسی لیتر بود. که این اختلاف از لحاظ آماری، معنی دار می‌باشد. ( $P < 0/007$ ) مقدار کلسترول مبتلایان به لوسمی  $174 \pm 51$  میلی گرم درصد و در گروه کنترل  $168 \pm 37$  میلی گرم در دسی لیتر و مقدار HDL-C در گروه اول  $40 \pm 9/1$  میلی گرم در دسی لیتر و در گروه دوم  $34/2 \pm 11/3$  میلی گرم در دسی لیتر بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. مقدار LDL-C نیز در گروه بیماران  $87/8 \pm 32/3$  میلی گرم و گروه کنترل  $113/4 \pm 28/9$  میلی گرم در دسی لیتر بود. چنین اختلافی به لحاظ آماری معنی دار می‌باشد. ( $P < 0/03$ ).

بحث: تغییرات لیپیدی قابل اهمیتی به صورت افزایش TG و کاهش LDL-C در کودکان مبتلا به ALL مشاهده می‌شود. بررسی‌های بیشتر جهت تعیین جایگاه این تغییرات و نقش آنها به عنوان مارکری برای ALL ضروری است.

کل واژگان: لیپیدهای سرم، لوسمی، لنفوبلاستیک کودکان

مجله پزشکی ارومیه، سال دوازدهم، شماره یک، ص ۹۰-۸۳، بهار ۱۳۸۰

۱- استاد یار گروه پاتولوژی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دستیار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- استاد یار گروه پاتولوژی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر پروانه وصال، دکتر آریتا میرچی، دکتر بهروز شفق

## مقدمه

شناسایی شدند، سپس جهت تشخیص قطعی، آسپیراسیون ویوپسی مغز استخوان بیماران بررسی شد و در صورت دارا بودن شاخص هایی نظیر ارتشاح منتشر مغز استخوان توسط لنفوبلاست‌ها همراه با سایر علائم مثل آنمی و ترومبوسیتوپنی، به عنوان مبتلایان به لوسمی لنفوبلاستیک حاد در نظر گرفته شدند. بیماران باید از موارد شناخته شده لوسمی نبوده و قبلاً نیز هیچ درمانی دریافت نکرده باشند.

با توجه به وجود وضعیت غیر طبیعی لیپیدهای سرم در مبتلایان به لوسمی لنفوسیتیک حاد در اکثر مقالات مورد مطالعه و نیز با توجه به امکانات بخش هماتولوژی کودکان بیمارستان‌های تابعه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در کل ۱۷ بیمار در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفتند.

همچنین ۱۴ کودک تقریباً سالم که فاقد بیماری سیستمیک بوده و به دلایل مختلف از جمله جراحی‌های کوچک و غیر اورژانس به بیمارستان مراجعه کرده بودند به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند.

با مشخص شدن تشخیص قطعی، سرم ناشتای بیماران جهت اندازه‌گیری تری‌گلیسیرید، کلسترول توتال، HDL-C و LDL-C گرفته شد و در آزمایشگاه بیمارستان مفید مورد بررسی قرار گرفت. تری‌گلیسیرید و کلسترول سرم به روش آنزیماتیک توسط دستگاه RA-1000 analyzer اندازه‌گیری شد. میزان HDL-C سرم بعد از رسوب دادن لیپوپروتئین‌های حاوی آپولیپروتئین B توسط دکستران منیزیم، از طریق آنزیماتیک اندازه‌گیری شد. میزان LDL-C در مواردی که تری‌گلیسیرید کمتر از 400 mg/dl

لوسمی حاد شایع‌ترین نوع بدخیمی و مسئول یک سوم موارد جدید تشخیص بدخیمی‌های کودکان در هر سال می‌باشد. لوسمی لنفوبلاستیک حاد حدود ۷۶٪ موارد را شامل می‌شود، بیشترین سن درگیری، حدود ۴ سالگی است. لوسمی حاد غیر لنفوبلاستیک، مسئول ۲۰٪ موارد دیگر هم می‌باشد. (۱)

اخیراً تحقیقات مختلفی مبنی بر پیدا کردن عوامل کمک‌کننده در تشخیص پیگیری پاسخ به درمان و تشخیص موارد عود انجام گرفته است که بسیاری از آنها بر روی وضعیت لیپیدها دارای نمایی غیر طبیعی بوده و ممکن است در تشخیص این بیماران کمک‌کننده باشد و نیز تغییراتی به دنبال درمان موثر در وضعیت لیپیدهای خون حاصل شده که احتمال کمک به پیگیری درمان را افزایش می‌دهد. هم‌چنین در موارد عود، ممکن است از این مسئله در تشخیص زودرس کمک گرفت. (۵-۲)

در این تحقیق با مراجعه به بخش‌های هماتولوژی کودکان بیمارستان‌های تابعه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در فاصله بین سال‌های ۱۳۷۸-۱۳۷۹ کودکان مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک که به تازگی تشخیص داده شده و هیچگونه شیمی درمانی دریافت نکرده بودند، از لحاظ وضعیت لیپیدهای سرم (TG، کلسترول توتال، LDL-C و HDL-C) مورد بررسی قرار گرفتند.

## مواد و روش

بعد از کسب مجوزهای لازم، ابتدا نمونه‌های شمارش لکوسیتی که روزانه در آزمایشگاه بیمارستان کودکان مفید مورد آزمایش قرار می‌گرفتند، بررسی شده مواردی که آنمی و ترومبوسیتوپنی داشتند و در خون محیطی آنها بلاست مشاهده شد

بررسی وضعیت لیپیدهای خون در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد مراجعه کننده  
به بیمارستان تابعه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ۷۹-۱۳۷۸

گلبول‌های سفید  $182922 \pm 97107$  عدد در میکرولیتر، مقدار  
هموگلوبین  $8/2 \pm 3/1$  گرم در دسی لیتر و شمارش پلاکت عدد  
 $56043 \pm 59867$  در میکرولیتر بود  
مقدار تری گلیسیرید مبتلایان به لوسمی  $252/8 \pm 179/8$   
میلی گرم و در غیر مبتلایان به لوسمی  $103/3 \pm 90$  میلی گرم در  
دسی لیتر بود. اختلاف فوق در بین دو گروه از لحاظ آماری معنی  
دار می‌باشد.  $P < 0/007$ .

مقدار کلسترول مبتلایان به لوسمی  $174 \pm 51$  میلی گرم و در  
گروه کنترل  $168 \pm 37$  میلی گرم در دسی لیتر و نیز مقدار **HDL-C**  
گروه اول  $40/8 \pm 9/1$  میلی گرم و گروه دوم  $34/2 \pm 11/3$  میلی  
گرم در دسی لیتر بود. در بین دو گروه بیماران و کنترل از لحاظ  
آماری اختلاف معنی داری در مقادیر فوق مشاهده نمی‌شود.  
مقدار **LDL-C** مبتلایان به لوسمی  $87/8 \pm 32/3$  میلی گرم و  
در گروه غیر مبتلا به لوسمی  $113/4 \pm 28/9$  میلی گرم در دسی  
لیتر می‌باشد. که چنین اختلافی از لحاظ آماری معنی دار  
می‌باشد. ( $P < 0/03$ )

جدول‌های ۲ و ۳ طرح لیپیدهای خون در دو گروه بیماران  
مبتلا به ALL و گروه کنترل را نشان می‌دهد.

بود از طریق فرمول **Friedewald** محاسبه شد.  
مقدار تری گلیسیرید فوق همچنین در ۱۴ کودک به عنوان گروه  
کنترل اندازه‌گیری شدند که به دلیل اعمال جراحی کوچک غیر  
اورژانس یا بیماری‌های غیر سیستمیک جزئی به بیمارستان  
مراجعه کرده بودند.  
بعد از دریافت نتیجه آزمایش‌ها، فرم‌های اطلاعاتی تکمیل و  
نتایج به جدول‌های واسطه و اصلی انتقال داده شد سپس، تجزیه و  
تحلیل آماری بر اساس آمار توصیفی انجام و نتایج مورد بررسی  
قرار گرفت.

### نتایج

در این تحقیق ۱۷ کودک مبتلا به لوسمی لنفوسیتیک حاد (۸  
دختر و ۹ پسر) با سن  $5/1 \pm 3/7$  سال و در طیف سنی ۹ ماه تا  
۱۲ سال و نیز ۱۴ کودک غیر مبتلا به لوسمی (۹ پسر و دختر) با  
سن  $5/3 \pm 3/8$  و در طیف سنی ۵ ماه تا ۱۰ سال مورد بررسی  
قرار گرفتند. دو گروه از لحاظ فوق همسان بودند. میزان چربی‌های  
خون بر اساس گروه‌های سنی مختلف مطابق جدول شماره یک  
مقایسه شدند.

در مبتلایان به لوسمی وزن  $18/9 \pm 8/5$  کیلوگرم، مقدار

**Plasma cholesterol and triglyceride levels in childhood and adolescence means and percentiles**

|          | Total TG (mg/dl) |      |      |      | Total C (mg/dl) |      |      |      | Total LDL-C (mg/dl) |      |      |      | Total HDL-C(mg/dl) |      |      |
|----------|------------------|------|------|------|-----------------|------|------|------|---------------------|------|------|------|--------------------|------|------|
|          | 5th              | mean | 75th | 95th | 5th             | mean | 75th | 95th | 5th                 | mean | 75th | 95th | 5th                | mean | 75th |
| Cord     | 14               | 34   | --   | 84   | 42              | 68   | --   | 103  | 17                  | 29   | --   | 50   | 13                 | 35   | 60   |
| 1-4 yr   |                  |      |      |      |                 |      |      |      |                     |      |      |      |                    |      |      |
| Male     | 29               | 56   | 68   | 99   | 114             | 155  | 170  | 203  | --                  | --   | --   | --   | --                 | --   | --   |
| Female   | 34               | 64   | 74   | 112  | 112             | 156  | 173  | 200  | --                  | --   | --   | --   | --                 | --   | --   |
| 5-9 yr   |                  |      |      |      |                 |      |      |      |                     |      |      |      |                    |      |      |
| M        | 28               | 52   | 58   | 85   | 125             | 155  | 168  | 189  | 63                  | 93   | 103  | 129  | 38                 | 56   | 74   |
| F        | 32               | 64   | 74   | 126  | 131             | 164  | 176  | 197  | 68                  | 100  | 115  | 140  | 36                 | 53   | 73   |
| 10-14 yr |                  |      |      |      |                 |      |      |      |                     |      |      |      |                    |      |      |
| M        | 33               | 63   | 74   | 111  | 124             | 160  | 173  | 202  | 64                  | 97   | 109  | 132  | 37                 | 55   | 74   |
| F        | 39               | 72   | 85   | 120  | 125             | 160  | 171  | 205  | 68                  | 97   | 110  | 136  | 37                 | 52   | 70   |
| 15-19 yr |                  |      |      |      |                 |      |      |      |                     |      |      |      |                    |      |      |
| M        | 38               | 78   | 88   | 143  | 118             | 153  | 168  | 191  | 62                  | 94   | 109  | 130  | 30                 | 46   | 63   |
| F        | 36               | 73   | 85   | 126  | 118             | 159  | 176  | 207  | 59                  | 96   | 111  | 137  | 35                 | 52   | 74   |

جدول شماره (۲) - طرح لیپیدهای خون در بچه‌های مبتلا به ALL

| گروه سنی<br>(سال) | تعداد | جنس |   | TG<br>mg/dl | Total.C<br>mg/dl | HDL-C<br>mg/dl | LDL-C<br>mg/dl |
|-------------------|-------|-----|---|-------------|------------------|----------------|----------------|
|                   |       | M   | F |             |                  |                |                |
| <۱-۴              | ۸     | ۴   | ۴ | ۲۱۴ ± ۹۱    | ۱۵۷/۶ ± ۳۸/۴     | ۳۹/۹ ± ۷/۵     | ۷۵ ± ۳۲        |
| ۵-۹               | ۵     | ۳   | ۳ | ۲۷۵ ± ۲۴۸   | ۱۴۱/۸ ± ۵۱       | ۴۲/۳۶ ± ۱۲/۴   | ۱۰۴ ± ۱۹       |
| ۱۰-۱۴             | ۴     | ۳   | ۱ | ۳۲۹ ± ۲۳۲   | ۲۱۸/۲ ± ۸۱/۸     | ۴۰/۷ ± ۱۰      | ۱۰۰ ± ۴۰/۵     |

بررسی وضعیت لیپیدهای خون در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد مراجعه کننده  
به بیمارستان تابعه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ۷۹-۱۳۷۸

جدول شماره (۳) - طرح لیپیدهای خون در گروه کنترل

| گروه سنی<br>(سال) | تعداد | جنس |   | TG<br>mg/dl | Total.C<br>mg/dl | HDL-C<br>mg/dl | LDL-C<br>mg/dl |
|-------------------|-------|-----|---|-------------|------------------|----------------|----------------|
|                   |       | M   | F |             |                  |                |                |
| <۱-۴              | ۶     | ۴   | ۲ | ۸۰/۳±۳۵/۷   | ۱۶۴/۳±۳۸/۲       | ۳۲/۲ ± ۱۳      | ۱۱۶ ± ۳۰/۱     |
| ۵-۹               | ۴     | ۱   | ۳ | ۸۰/۷ ± ۲۹   | ۱۴۹/۷±۳۹/۷       | ۳۳/۲ ± ۳/۷     | ۱۰۰/۳±۴۱/۱     |
| ۱۰-۱۴             | ۴     | ۳   | ۱ | ۸۲ ± ۲۰/۹   | ۱۷۵/۵±۱۲/۷       | ۴۳/۳ ± ۵/۸     | ۱۱۵/۷ ± ۱۲     |

### بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تغییراتی در طرح لیپیدهای خونی کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد در زمان تشخیص وجود دارد. بارزترین تغییر در میزان تری گلیسیرید سرم می‌باشد که در اغلب بیماران افزایش یافته است. میانگین آن در بین دو گروه بیماران و شاهد، تفاوت معنی داری دارد. این مسئله با یافته‌های Halton و همکاران مطابقت می‌کند. (۲)

در مطالعه حاضر میزان کلسترول توتال و HDL-C در اغلب بیماران در محدوده طبیعی قرار داشته و اختلاف معنی داری بین دو گروه بیماران شاهد مشاهده نمی‌شود. این مسئله با مطالعه و نیز Halton و همکاران در میزان HDL-C مغایرت دارد. آنها در بررسی‌های خود نشان دادند که سطح کاهش HDL-C پروتئین ناقل آن ApoA<sub>1</sub> دارد.

در بسیاری از مطالعات انجام شده قبلی هیپوکلسترولمی در انواع مختلف کانسر گزارش شده است، (۶،۷،۸،۹) که با وسعت درگیری و مورالتیتی نیز ارتباط داشته‌اند. ولی در مطالعه Halton و همکاران هیچ اختلاف قابل توجهی بین دو گروه مبتلایان به و ALL مبتلایان به سایر تومورهای بدخیم مشاهده نشد. (۲) در مطالعه حاضر نیز بین دو گروه شاهد و مبتلایان به ALL اختلاف معنی داری در میزان کلسترول توتال سرم یافت نشد و ارتباطی بین وسعت تومور (بر اساس شمارش لکوسیتی) و غلظت کلسترول

توتال پیدا نشد.

هیچ یک از کودکان مورد مطالعه در این بررسی مبتلا به سوء تغذیه شدید پروتئین - انرژی نبودند.

در این بررسی میزان LDL-C در مبتلایان به ALL نسبت به گروه شاهد پایین تر بود. ( $P < 0.03$ )

در بررسی Halton و همکاران نسبت LDL-C به APOB در طی درمان با آل - آسپارژیناز کاهش داشت که آن را با ذرات کوچکتر و متراکم تر LDL-C در طی درمان با آل - آسپارژیناز نسبت داده‌اند. (۴) در مطالعه Parson و همکاران نیز علاوه بر افزایش تری گلیسیرید و افزایش سطح VLDL و APOB<sub>100</sub> کاهش LDL-C مشاهده شد. (۳)

این فرضیه که از تغییرات لیپیدهای سرم بتوان به عنوان مارکری برای کمک تشخیصی و نیز پیگیری موارد عود و عدم موفقیت درمانی در ALL استفاده کرد مطرح است ولی برای اثبات آن باید تغییرات لیپیدهای سرم در کودکان مبتلا به سایر بدخیمی‌های خونی و نیز سایر تومورهای منتشر بررسی شوند. این تغییرات ممکن است حتی برای بدخیمی اختصاصی نباشد و باید در سایر وضعیت‌ها مثل عفونت‌های منتشر و تروما نیز مورد مطالعه قرار گیرند. همچنین مطالعات بیشتر بر روی گروه‌های بزرگتری از کودکان مبتلا به ALL در قبل و بعد از درمان می‌تواند در

وضعیت لیپیدها در سایر بدخیمی‌ها و بیماری‌های منتشر نیز ضروری به نظر می‌رسد.

تعیین موقعیت و جایگاه اختلالات لیپیدهای سرم به عنوان مشخصه‌ای جهت پیگیری موارد عود بیماری و نیز عدم موفقیت درمانی مفید واقع شود. و همان طور که قبلا عنوان شد تعیین

## References:

- 1- Behrman, Kliegman, Jenson. Nelson, Textbook of Pediatrics. 16<sup>th</sup> edition. 2000:390,1543
- 2- Halton JM, Nazir DJ, MC Queen MJ, Barr RD. Blood lipid profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. cancer, 1998; 83(2): 379-384
- 3- Parson SK, Skapek SK, Neufeld EJ, Kuhlman C, Young ML, Donnelly M, et al. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood, 1997; 89(6): 1886-95
- 4- Steinherz PG. Transient severe hyperlipidemia in patients with acute lymphoblastic leukemia treated with prednisone and asparaginase. Cancer, 1997; 74(12): 3234-3239
- 5- Tozuka M, Yamauchi K, Hidaka H, Nakabayashi T, Okumura N, Katsuyama T. Characterization of hypertriglyceridemia induced by L-asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma. Annals of clinical and laboratory science, 1997;27(5):351-357
- 6- Marini A, Carulli G, Azzara A, Grassi B, Ambrogi F. Serum cholesterol and triglycerides in hematological malignancies. Acta hematologica, 1989; 81: 75-9
- 7- Feinleib M. Review of the epidemiological evidence for a possible relationship between hypocholesterolemia and cancer. Cancer Res, 1983; 43(3): 2503 - 2507
- 8- Alexopoulos CG, Blatsios B, Avgerions A. Serum lipids and lipoprotein disorders in cancer patients. Cancer, 1987; 60: 3065-3070.
- 9- Williams RR, Sorlie PD, Feinleib M, McNamara PM, Kannal WB, Dawber TR. Cancer incidence by levels of cholesterol. JAMA, 1981; 245: 247-252

**STADY OF SERUM LIPID PROFILES IN CHILDREN WITH  
ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA REFERRED TO  
SHAHID BEHESHTI UNIVERSITY OF MEDICAL  
SCIENCES HOSPITALS (1999-2001)**

*P. Vesal<sup>1</sup>, M.D.; A. Mirchi<sup>2</sup>, M.D.; B. Shafaghi<sup>3</sup>, M.D.;*

**Abstract**

**Introduction:** *Abnormal blood lipid profiles have been associated with cancer. The goals of this study were to investigate alterations of blood lipid profiles and their frequency and clinical significance in children with acute lymphoblastic leukemia, the most common form of malignancy in this age group.*

**Materials and method:** *The present study in a interview observation analysis of total 17 children with acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and also 14 healthy control children. Fasting blood triglycerid, cholesterol, high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL) were obtained.*

**Results:** *Analtered blood lipid profile was observed at the time of diagnosis of ALL, including elevated TG nlevels ( $252.8 \pm 179.8$  mg/dl) in compare with  $103.3 \pm 90$  mg/dl in control group. This difference is statistically significant ( $P < 0.007$ ). The cholesterol and HDL-C levels in ALL were  $174 \pm 51$  mg/dl and  $40.8 \pm 9.1$  mg/dl respectively. The cholesterol and HDL-C levels in control group were  $168 \pm 37$  mg/dl and  $34.2 \pm 11.3$  mg/dl respectively. The differences between two group were not*

- 
1. Assistant professor of pathology, Shahid Beheshti university of Medical Sciences
  2. Resident in Pathology, Shahid Beheshti university of Medical Sciences
  3. Assistant Professor of Pathology, Shahid Beheshti university of Medical Sciences

*significant. The LDL-C in patient with ALL was  $84.8 \pm 32.3$  mg/dl and in control group was  $113.4 \pm 28.9$  mg/dl .The difference is statistically significant ( $P < 0.03$ )*

**Conclusion:** *A significant blood lipid alterations observed in children with ALL, but for demonstration of definitive significance of them as markers for All, more studies should be performed.*

**Key words:** *Serum lipids, Lymphoblastic, Leukemia, Children*

**Address:** *Department of Phatology, Loghman Hakim University Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

**Source:** *UMJ 2001; 12(1); 83-90 . ISSN: 1027-3727*