

هیپراوریسمی در کودکان مبتلا به لنفوم و لوسمی و نقش درمان پروفیلاکتیک

چکیده

زهره علومی^{۱*}

حشمت مویری^۱

شهلا بهره‌مند^۱

پانیز وفائی^۲

۱. گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. دانشجوی پزشکی دانشگاه برکلی

زمینه و هدف: هیپراوریسمی یکی از فوریت‌های انکولوژی می‌باشد که اکثراً در بدخیمی‌های لنفوپرولیفرایتو در سیر بیماری پس از شروع شیمی درمانی ایجاد می‌شود. مطالعه گذشته‌نگر مقطعی جهت بررسی شیوع هیپراوریسمی، اثر درمان پروفیلاکسی در کودکان زیر ۱۲ سال دچار بدخیمی در بیمارستان امام خمینی تهران انجام گرفت.

روش بررسی: با یک مطالعه گذشته‌نگر مقطعی، اطلاعات مربوط به سن، جنس، نوع بدخیمی، درمانهای پیشگیری‌کننده، میزان اسید اوریک و الکترولیت‌ها از پرونده‌های بیماران بیمارستان امام خمینی بین سالهای ۸۳-۱۳۷۳ استخراج و با نرم افزار SPSS ویراست دهم بررسی شد.

یافته‌ها: ۳۱۶ بیمار، ۵۶ نفر (۱۷/۷٪) دچار هیپراوریسمی (۹ دختر و ۴۷ پسر) بودند. ۶۶ نفر دچار لنفوم (۲۰/۹٪) و ۲۵۰ نفر (۷۹/۱٪) مبتلا به لوسمی حاد بودند که ۱۹/۷٪ بیماران مبتلا به لنفوم و ۱۷/۲٪ از مبتلایان به لوسمی حاد دچار هیپراوریسمی که ارتباط معنی‌داری بین نوع بدخیمی و وقوع هیپراوریسمی مشاهده نشد (P=۰/۲۴). ۵۲ نفر از بیماران (۹۲/۸٪) بعد از شروع شیمی‌درمانی دچار هیپراوریسمی و از ۹۹ بیماری که درمان پیشگیری دریافت نکرده بودند، ۳۷ نفر (۳۷/۳٪) دچار هیپراوریسمی شدند. ۹۲/۸٪ بیماران و ۷/۲٪ قبل از شروع شیمی‌درمانی دچار هیپراوریسمی گردیدند (P<۰/۰۰۱). وقوع هیپراوریسمی در بیمارانی که درمان پیشگیری دریافت نکرده بودند زیادتر بود (P<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه نشان داده شد که درمان پیشگیری سبب کاهش شیوع هیپراوریسمی در بدخیمی‌های پیشرفته شده با توجه به اثر بهتر اورات اکسیداز به‌جای آلپورینول توصیه به جایگزینی این دارو می‌شود. لذا توصیه به مطالعه‌ای مقایسه‌ای جهت اثر آلپورینول با این دارو می‌شود.

کلمات کلیدی: هیپراوریسمی، کودکان، لوسمی، لنفوم، درمان پیشگیری.

*نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام، بیمارستان ولیعصر، بخش کودکان تلفن: ۶۶۹۲۷۷۲۳
email: Oloomi@myrealbox.com

مقدمه

سندرم لیز حاد تومور (Acute tumor lysis syndrome) یک اختلال متابولیکی است که شامل تریاد هیپراوریسمی، هیپرفسفاتی، هیپرکالمی و اغلب نارسایی کلیوی الیگوریک است که به دنبال تخریب سلولهای بدخیم و آزاد شدن سریع مواد داخل سلولی در جریان خون ایجاد می‌گردد. این سندرم به‌طور شایع در لنفوم‌های درجه بالا و در لوسمی‌های همراه با شمارش بالای گلبولهای سفید یافت می‌شود و در تومورهای توپر شیوع کمتری دارد.^۱ این سندرم اغلب ایاتروژنیک است و با مصرف داروهای سیتوتوکسیک و در حین شیمی‌درمانی ایجاد می‌شود. در طی دهه اخیر به‌علت توجه پزشکان و آگاهی به وجود این سندرم با استفاده از پروفیلاکسی صحیح و مناسب قبل از شروع شیمی‌درمانی شیوع آن کاهش یافته است. هیپراوریسمی ممکن است به‌تنهایی و یا همراه با سایر

سندرم لیز حاد تومور (Acute tumor lysis syndrome) یک اختلال متابولیکی است که شامل تریاد هیپراوریسمی، هیپرفسفاتی، هیپرکالمی و اغلب نارسایی کلیوی الیگوریک است که به دنبال تخریب سلولهای بدخیم و آزاد شدن سریع مواد داخل سلولی در جریان خون ایجاد می‌گردد. این سندرم به‌طور شایع در لنفوم‌های درجه بالا و در لوسمی‌های همراه با شمارش بالای گلبولهای سفید

متغیرهای سن، جنس، میزان اسیداوریک، پتاسیم، فسفر و کلسیم سرم، نوع هیستولوژیک تومور، مرحله بیماری و نوع درمان (شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی) و نیز درمان‌های پیشگیری‌کننده از بروز اختلالات الکترولیتی (هیدراتاسیون، آلوپورینول و قلیایی کردن ادرار) از پرونده بیماران استخراج و در پرسشنامه طراحی شده وارد شد. جهت همه بیماران قبل از شروع شیمی‌درمانی و در هفت روز اول شیمی‌درمانی روزانه اندازه‌گیری سطح اسیداوریک انجام شده بود. بیمارانی که اطلاعات کافی در پرونده آنها جهت این بررسی موجود نبود از مطالعه خارج و نهایتاً ۳۱۶ نفر از بیماران که اطلاعات کافی جهت ورود به مطالعه را داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. میزانهای بالاتر از $6/6 \text{ mg/dl}$ اسید اوریک به‌عنوان هیپراوریسمی، فسفات سرم بیش از $5/6 \text{ mg/dl}$ هیپرفسفاتی و پتاسیم سرم بیش از 6 mg/dl به‌عنوان هیپرکالمی در نظر گرفته شد^۵ اطلاعات بدست آمده با استفاده از آزمون کای دو (χ^2) و توسط نرم افزار SPSS ویراست ششم مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

از ۳۱۶ بیمار مورد بررسی ۷۵ نفر (۲۳/۷٪) دختر و ۲۴۱ نفر (۷۶/۳٪) پسر بودند که همه بیماران زیر سن ۱۲ سال قرار داشتند و بیماران مورد مطالعه به چهار گروه سنی تقسیم شدند. (جدول شماره ۱) میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $3/2 \pm 8/6$ سال بود. در بررسی حاضر از کل مبتلایان به بدخیمی ۵۶ بیمار (۱۷/۷٪) دچار هیپراوریسمی بودند که ۹ نفر از آنها دختر (۱۶/۱٪) و ۴۷ نفر (۸۳/۹٪) پسر بودند. از نظر توزیع سنی، یک مورد در گروه سنی ۲ - ۰ سال، سه مورد در گروه سنی ۶ - ۲ سال، ۱۶ مورد در گروه سنی ۹ - ۶ سال، و ۹ مورد در گروه سنی ۱۲ - ۹ سال هیپراوریسمی تشخیص داده شد.

میزان متوسط اسیداوریک سرم در بیماران دچار هیپراوریسمی $4/2 \text{ mg/dl} \pm 6/8 \text{ mg/dl}$ (۷-۱۴) و در بیماران بدون هیپراوریسمی $1/7 \text{ mg/dl} \pm 4/1 \text{ mg/dl}$ (۰/۶ - ۳/۱) بود. از ۳۱۶ بیمار مورد مطالعه ۶۶ نفر (۲۰/۹٪) دچار لنفوم، ۱۰۰ نفر (۳۱/۶٪) دچار لوسمی حادامیلوبلاستیک (AML) و ۱۵۰ نفر (۴۷/۵٪) دچار لوسمی حاد لنفوبلاستیک (ALL) بودند که توزیع هیپراوریسمی بر اساس نوع بدخیمی، ۱۳ مورد (۱۹/۷٪) در بیماران دچار لنفوم، در مبتلایان به

اختلالات الکترولیتی به خصوص لوسمی و لنفوم‌های پیشرفته دیده شود.

هیپراوریسمی ممکن است همچنین به‌دنبال کاهش حجم ایجاد شود که شایع‌ترین نشانه هیپراوریسمی اختلال عملکرد کلیوی و به‌ویژه نارسایی حاد کلیه می‌باشد. برای جلوگیری از بروز نارسایی کلیوی یکی از درمان‌های ضروری انجام همودیالیز است که در کودکان به‌دلیل نامناسب بودن عروق در سنین پایین، وجود تومورهای شکمی و یا ترومبوسیتونی شدید انجام همودیالیز خود خطرات بسیاری را به‌دنبال دارد که می‌تواند منجر به مرگ بیمار شود.^۲ بنابراین بهترین روش مقابله با این عارضه پیشگیری از بروز آن است که شامل هیدراتاسیون مناسب توسط سرم نمکی (سالین نرمال) جهت افزایش حجم ادرار، استفاده از محلول بی‌کربنات سدیم جهت حفظ PH ادرار به میزان بالاتر از هفت و استفاده از آلوپورینول ۲-۱ روز قبل از آغاز شیمی‌درمانی و ادامه آن به مدت ۲-۱ هفته تا زمانی که خطر ایجاد هیپراوریسمی برطرف شود و نیز اجتناب از مصرف داروهای است که اورات سرم را افزایش داده یا ادرار را اسیدی می‌کنند (نظیر تیازیدها و سالیسیلات‌ها).^{۳-۵}

لوسمی و لنفوم به ترتیب ۳۴ و ۱۱ درصد از کل بدخیمی‌های اطفال را در سفید پوستان در بر می‌گیرند. اکثر مراجعین در مراحل پیشرفته بیماری مراجعه می‌کنند.^۴ با توجه به اینکه تاکنون هیچگونه مطالعه‌ای در مورد میزان شیوع هیپراوریسمی در کودکان دچار بدخیمی در ایران انجام نشده بود تحقیق حاضر شکل گرفت. در مطالعه حاضر کودکان دچار بدخیمی از نظر نوع بدخیمی، مرحله بیماری، زمان بروز هیپراوریسمی (قبل یا بعد از شیمی‌درمانی) و اثر اقدامات پیشگیری‌کننده در جلوگیری از بروز آن مورد بررسی قرار گرفتند.

روش بررسی

در یک مطالعه مقطعی گذشته‌نگر روی بیمارانی که در سالهای ۷۹-۱۳۷۰ با تشخیص لنفوم و لوسمی در بخش خون اطفال بیمارستان امام خمینی تهران تحت درمان قرار گرفته بودند، انجام شد. مرحله اول انتخاب بیماران به‌صورت سرشماری بوده، پرونده بیماران با تشخیص این دو نوع بدخیمی از میان بیماران مراجعه‌کننده به بخش خون طی این مدت مجزا گردید که جمعاً ۴۰۷ بیمار بودند و داده‌های پایه جمع‌آوری گردید.

جدول ۲- شیوع هیپراوریسمی برحسب متغیرهای موردبررسی در کودکان مبتلا به

بدخیمی	
مشخصات	(%) تعداد
جنس	
دختر	۹ (۱۲)
پسر	۴۷ (۱۹/۵) *
نوع تومور	
لنفوم	۱۳ (۹/۷)
لوسمی حاد	۴۳ (۱۷/۲)
وسعت درگیری	
مرحله III	۲۸ (۱۳/۴)
مرحله IV	۲۸ (۵۰/۹) *
درمان پیشگیری	
دریافت کرده	۱۹ (۸/۷)
دریافت نکرده	۳۷ (۳۷/۳) *
شیمی درمانی	
قبل از شیمی درمانی	۴ (۷/۲)
بعد از شیمی درمانی	۵۲ (۹۲/۸) *

* P کمتر از ۰/۰۰۱ که از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

بحث

هیپراوریسمی اغلب در بیماران دچار بدخیمی‌های خونی خصوصاً لوسمی و لنفوم‌های پیشرفته معمولاً بدنبال شیمی درمانی ایجاد شود که در بیماران جوان‌تر (زیر سن ۲۵ سال)، جنس مذکر و بدخیمی‌های پیشرفته (خصوصاً با گرفتاری شکم) امکان بروز این اختلال متابولیک زیاده‌تر است.^۲ لوسمی شایع‌ترین بدخیمی در کودکان است که حدود ۱/۲ تمام بدخیمی‌های دوران کودکی را در بر می‌گیرد^۷ که در بررسی حاضر نیز ۷۹/۱٪ از بیماران تحت بررسی دچار لوسمی و بقیه مبتلا به لنفوم بوده‌اند که وقوع هیپراوریسمی هر چند در مبتلایان به لنفوم (۱۹/۷٪) زیاده‌تر از مبتلایان به لوسمی حاد (۱۷/۲٪) بوده ولی ارتباط معنی‌دار می‌باشد. در بررسی حاضر خطر هیپراوریسمی در جنس مذکر (۱۹/۵٪) بیش از جنس مونث (۱۲٪) بود و در بدخیمی‌های پیشرفته مرحله چهار بیشتر مشاهده شد (۵۰/۹٪) و نیز شیوع آن در بیمارانی که درمان پیشگیری دریافت نکرده بودند (۹۲/۸٪) بود. (P<۰/۰۰۱) از سالها قبل درمان استاندارد هیپراوریسمی همراه با بدخیمی‌های هماتولوژیک شامل هیدراسیون، قلیایی نمودن ادرار، آلپورینول بوده است.^۸ آلپورینول با مهار آنزیم گزانتین

لوسمی ۲۲ مورد در بیماران مبتلا به AML (۲۲٪) و ۲۱ مورد در مبتلایان به ALL (۱۴٪) مشاهده شد. در مجموع کل بیماران ۵۳ نفر در مرحله دو (۱۶/۸٪)، ۲۸ نفر (۶۵/۸٪) در مرحله سه، ۵۵ نفر (۱۷/۴٪) در مرحله چهار بیماری قرار داشتند. از نظر توزیع هیپراوریسمی بر اساس مرحله بیماری، ۲۸ نفر (۱۳/۴٪) از بیماران در مرحله سه، و ۲۸ نفر (۵۰/۹٪) در مرحله چهار بیماری بودند و در مراحل اولیه بیماری در هیچ یک از بیماران هیپراوریسمی دیده نشد. از ۵۶ بیمار دچار هیپراوریسمی ۵۲ نفر (۹۲/۸٪) بعد از شروع شیمی‌درمانی و چهار نفر (۷/۲٪) قبل از شروع شیمی‌درمانی هیپراوریسمی پیدا کرده بودند (P<۰/۰۰۱). از ۳۱۶ بیمار مورد مطالعه، ۲۱۷ نفر درمان پیشگیری‌کننده از بروز هیپراوریسمی قبل از شروع شیمی‌درمانی دریافت کرده بودند که در این گروه ۱۹ نفر (۸/۷٪) دچار هیپراوریسمی شده بودند در حالی که ۹۹ بیمار تحت درمان پیشگیری‌کننده از این عارضه قرار نگرفته بودند که در این گروه ۳۷ نفر (۳۷/۳٪) هیپراوریسمی پیدا کرده بودند (P<۰/۰۰۱).

از ۵۶ بیمار دچار هیپراوریسمی، ۱۴ نفر هیپرکالمی و ۲۵ نفر هیپرفسفاتی نیز داشتند. دو بیمار جهت کنترل نارسایی کلیه نیازمند به همودیالیز شدند که یکی از بیماران بعد از دو بار همودیالیز فوت شد.

جدول ۱: توزیع بیماران مورد بررسی بر اساس جنس، نوع بدخیمی، مرحله و دریافت یا عدم دریافت درمان پروفیلاکسی

مشخصات	(%) تعداد
جنس	
دختر	۷۵ (۲۳/۷)
پسر	۲۴۱ (۷۶/۳)
نوع تومور	
لنفوم	۶۶ (۲۰/۹)
لوسمی حاد	۲۵۰ (۷۹/۱)
مرحله	
I	.
II	۵۳ (۱۶/۸)
III	۲۰۸ (۶۵/۸)
IV	۵۵ (۱۷/۴)
درمان پیشگیری	
دریافت کرده	۲۱۷ (۶۸/۶)
دریافت نکرده	۹۹ (۳۱/۴)

لوسمی حاد و لنفوم بورکیت انجام شده است. Uricozyme باعث کاهش قابل توجه و سریع‌تری در میزان اسیداوریک در مقایسه با آلپورینول گردید ولی ۴/۵٪ از کودکان دچار عوارض آرژیک به‌صورت کهیر، برونکواسپاسم و هیپوکسی شدند.^{۱۷} در سال ۱۹۹۸ با ایزوله کردن ژن مولد اورات اکسیداز و کلون کردن آن در مخمر توانسته‌اند مقادیر بالایی از این آنزیم را بدست آورند. Rasburicase یک فرم صناعی آنزیم اورات اکسیداز است^{۱۵} که در یک مطالعه بر روی ۲۸ مرد سالم و داوطلب، تزریق داخل وریدی یک نوبت در روز این ترکیب به‌خوبی تحمل و باعث کاهش قابل توجهی در میزان اسید اوریک پلاسما پس از چهار ساعت گردید.^{۱۸} در یک مطالعه دیگر بر روی ۱۳۱ کودک دچار لوسمی و لنفوم میزان اسیداوریک سرم در ۱۰۰٪ بیماران با یک دوز ۰/۲ mg/kg Rasburicase علیرغم شیمی‌درمانی همزمان کنترل شد.^{۱۹} در مطالعه دیگری Rasburicase با دوز ۰/۲ mg/kg به‌صورت داخل وریدی به‌مدت هفت روز به ۱۷۳ کودک مبتلا به بدخیمی‌های هماتولوژیک تجویز شد که منجر به کاهش چشمگیر غلظت اسیداوریک در تمام بیمارانی شد که به‌صورت پیشگیری و درمانی آن‌را دریافت کرده بودند.^{۲۰} در مطالعه‌ای که توسط Stanton و همکاران بر روی ۵۲ بیمار (۲۱) جهت مقایسه بین راسپوریکاز و آلپورینول خوراکی در کودکان مبتلا به لنفوم و لوسمی که در معرض خطر سندرم لیز تومور قرار داشتند صورت گرفت میزان متوسط کاهش اسیداوریک در گروهی که راسپوریکاز را مصرف کرده‌بودند، تفاوت قابل توجهی با گروه مصرف کننده آلپورینول داشت. ($P < 0.01$) در بیمارانی که هیپراوریمی داشتند در گروه مصرف‌کننده راسپوریکاز ظرف چهار ساعت و در گروه مصرف‌کننده آلپورینول ۲۳/۹ ساعت بعد از دریافت اولین دوز اسیداوریک کاهش یافت. بنابراین با توجه به مطالعات موجود ترکیبات اورات اکسیداز خصوصاً نوع صناعی آن (راسپوریکاز) یک داروی مطمئن و موثر در کنترل هیپراوریمی در مبتلایان به بدخیمی است که در استفاده پیشگیری از این ترکیب به‌جای آلپورینول در کودکان دچار بدخیمی‌های پیشرفته خونی جهت کنترل اسیداوریک سرم توصیه می‌شود. ولی چون تجربه با این ترکیب در بیماران در کشور ما وجود ندارد مطالعه‌ای آینده‌نگر جهت مقایسه اثربخش این ترکیب جدید با آلپورینول جهت پیشگیری از هایپراوریمی در کودکان مبتلا به بدخیمی‌های لنفوپرولیفراتیو توصیه می‌شود.

اکسیداز تولید اسید اوریک جلوگیری می‌کند ولی علیرغم این اتفاق در بیماران دچار بدخیمی که در ریسک سندرم لیز تومور هستند اسیداوریک از قبل تشکیل شده که و تحت تاثیر درمان با آلپورینول قرار نمی‌گیرد و نیز پیش‌تازهای آن هیپوگزانتین و گزانتین به‌طور قابل توجهی از ادرار دفع می‌شود و ممکن است ایجاد نارسایی کلیه نماید.^{۹،۱۰} Bowman و همکاران در یک مطالعه بر روی کودکان دچار لنفوم بورکیت پیشرفته که از آلپورینول، قلیایی نمودن ادرار و هیدراتاسیون جهت پیشگیری استفاده شده بود، در ۲۱٪ بیماران هیپراوریمی و به‌دنبال آن نارسایی کلیه گزارش کردند که در حین درمان نیاز به همودیالیز پیدا کرده بودند.^{۱۱} در مطالعه Sideman و همکاران^{۱۲} در بررسی ۱۱۹۲ بیمار مبتلا به لنفوم غیر هوچکین و لوسمی لنفوبلاستیک B-cell، ۶۳ مورد (۵/۲٪) نارسایی کلیه شناسایی نمودند که هیپراوریمی شایع‌ترین علت ایجاد نارسایی کلیه در این بیماران بود. Smalley و همکاران در ۱۱۷۲ کودک مبتلا به بدخیمی هماتولوژیک در معرض خطر سندرم لیز تومور و نارسایی کلیه ناشی از افزایش اسید اوریک از آلپورینول وریدی استفاده کردند که در ۹۲٪ از بیماران مانع افزایش سطح اسیداوریک و ایجاد هایپراوریمی شد.^{۱۳} در بررسی ما نیز ۸/۷٪ از بیماران علیرغم درمان پیشگیری و استفاده از آلپورینول در حین شیمی‌درمانی هایپراوریمی پیدا کردند. بنابراین با توجه به مطالعات مختلف به نظر می‌رسد که آلپورینول داروی کاملاً مناسب و موثری جهت این پیشگیری نیست. در طی دهه اخیر با ایزوله کردن ژن مولد اورات اکسیداز و کلون کردن آن در مخمر توانسته‌اند مقادیر بالایی از این آنزیم را بدست آورند. اورات اکسیداز یک آنزیم آندوژن است که در اغلب پستانداران بجز انسان وجود دارد و اکسیداسیون اسید اوریک به آلانتونین را کاتالیز می‌کند.^{۱۴،۱۵} اورات اکسیداز به‌عنوان یک روش جدید در درمان هایپراوریمی همراه با بدخیمی‌های هماتولوژیک مورد توجه قرار گرفته است. فرم غیرصناعی آنزیم که از پروتئین اسپرژیلوز تهیه شده است (Uricozyme) در فرانسه و ایتالیا به‌مدت سه دهه مورد استفاده قرار گرفته است که در یک مطالعه در فرانسه از این ترکیب جهت درمان پیشگیری در کودکان دچار لنفوم پیشرفته بورکیت و لوسمی حاد لنفوبلاستیک سلولهای B استفاده به عمل آمده است و فقط ۱/۷٪ بیماران دچار سندرم لیز حاد تومور هایپراوریمی شده‌اند.^{۱۶} در یک مطالعه دیگر که توسط Pui و همکاران بر روی ۱۳۴ کودک دچار

References

- Hogan DK, Rosenthal LD. Oncologic emergencies in the patient with lymphoma. *Semin Oncol Nurs* 1998; 14: 312-20.
- Schelling JR, Ghandour FZ, Strickland TJ, Sedor JR. Management of tumor lysis syndrome with standard continuous arteriovenous hemodialysis: case report and a review of the literature. *Ren Fail* 1998; 20: 635-44.
- Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S, Anderson SA, Cederberg D, Hohneker JA.. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1758-63.
- Magrath T. Malignant non-Hodgkin's lymphoma in Children: Hyperuricemia and the Acute Tumor Lysis Syndrome Principles and Practice of Pediatric Oncology. In: Pizzo PA, Poplack DG, Editors. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002; p. 685-86.
- Barone MA. Laboratory values. In: Oski's Pediatrics. Mc Millan JA, De Angelis CD, Editors. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001; p. 2221-22.
- Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges, for laboratory tests and procedures. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Editors. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004; 2410-33.
- David G, Frank A. Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 1981.
- DeConti RC, Calabresi P. Use of allopurinol for prevention and control of hyperuricemia in patients with neoplastic disease. *N Engl J Med* 1966; 274: 481-6.
- Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med* 1980; 68: 486-91.
- Stapleton FB, Strother DR, Roy S 3rd, Wyatt RJ, McKay CP, Murphy SB. Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics* 1988; 82: 863-9.
- Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, Griffin T, Behm F, Pullen J, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1252-61.
- Seidemann K, Meyer U, Jansen P, Yakisan E, Rieske K, Fuhrer M, et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma and B-ALL. Observations from the BFM-trials. *Klin Padiatr* 1998; 210: 279-84.
- Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S, Anderson SA, Cederberg D, Hohneker JA. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1758-63.
- Yeldandi AV, Yeldandi V, Kumar S, Murthy CV, Wang XD, Alvares K, et al. Molecular evolution of the urate oxidase-encoding gene in hominoid primates: nonsense mutations: nonsense mutations. *Gene* 1991; 109: 281-4.
- Legoux R, Delpech B, Dumont X, Guillemot JC, Ramond P, Shire D, et al. Cloning and expression in Escherichia coli of the gene encoding Aspergillus flavus urate oxidase. *J Biol Chem* 1992; 267: 8565-70.
- Ratte C, Michon J, Bouffet E. High survival rate of childhood B-cell lymphoma and leukemia (ALL) as result of the LMB 89 protocol of the SFOP (French Pediatric Oncology Society). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 27-33.
- Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, Woods GM, Leverger G, Camitta B, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients With leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 697-704.
- Jacob F, Drelon E, Neefe J, Lascombes F. New drug to lower uric levels in healthy volunteers. Advances on prevention and control of hyperuricemia in malignancies. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1996; 37: 1484-89.
- Pui CH, Relling MV, Lascombes F, Harrison PL, Struxiano A, Mondesir JM, et al. Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. *Leukemia* 1997; 11: 1813-6.
- Ch Pui, Jena S, Irwin D, Camitta B. Rasburicase management of malignancy associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate- use trial. *Leukemia* 2001; 15: 1505-9.
- Stanton C, Goldman J, Holcenberg T. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with Lymphoma and Leukemia at high risk for tumor Lysis. *Blood* 2001; 97: 2998-3003.

Prevalence of hyperuricemia in children with leukemia and lymphoma with respect to prophylactic treatment

Oloomi Z^{*1}
Moayeri H¹
Bahremand Sh¹
Vafaei P²

1. Department of Pediatric
Hematology Oncology

Tehran University of Medical
Sciences

2. Medical student, Berkeley
University

Abstract

Background: Hyperuricemia is one of the oncologic emergency that occurs most often in patients with hematologic disorders particularly leukemia and high-grade lymphoma. This study was conducted in order to determine the prevalence of hyperuricemia with respect to prophylactic treatment (in particular allopurinol) in patients with lymphoproliferative disease in the pediatric hematologic ward of Imam Khomeini Hospital, Tehran.

Methods: In this retrospective cross-sectional study, 316 children (75 females, 241 males) under the age of 12 years participated. Among the subjects, 66 patients (20.9%) had lymphoma and 250 patients (79.1%) had leukemia.

Results: Of the 56 (17.7%) patients diagnosed with hyperuricemia, 13 with lymphoma (19.7%) and 43 (17.2%) with acute lymphoblastic leukemia, 52 patients showed hyperuricemia after induction of chemotherapy ($p < 0.001$). Hyperuricemia was more prevalent in patients with more advanced disease (50.9% in stage IV, $p < 0.001$). Hyperuricemia was more frequent in male patients ($p < 0.001$). Among the 217 patients who had received prophylaxis (hydration, alkalization, allopurinol), 19 (8.7%) subjects had hyperuricemia compare to 37.3% in the group of patients who did not receive prophylactic treatment ($p < 0.001$).

Conclusion: From the literature reviewed, a recombinant form of the urate oxidase enzyme (rasburicase) is a safe and effective alternative to allopurinol to rapidly control plasma uric acid concentrations in patients with hematologic malignancy at high risk for tumor lysis during induction of chemotherapy. In this respect, we recommend a prospective study to compare allopurinol and rasburicase in children with leukemia and lymphoma.

Keywords: Hyperuricemia, Children, Leukemia, Lymphoma, Prophylactic treatment.

* Corresponding author: Depart. of
Pediatric Hematology Oncology,
Imam Khomeini Hospital, Tehran.
Tel: +98-21-66927723
email: Oloomi@myrealbox.com