

پیوند مغز استخوان در بیماران تالاسمیک

دکتر اردشیر قوامزاده، استاد بخش هماتولوژی و انکولوژی بیمارستان دکتر شریعتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر عیسی بایبوردی، استادیار بخش هماتولوژی و انکولوژی بیمارستان دکتر شریعتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر محمد جهانی، استادیار بخش هماتولوژی و انکولوژی بیمارستان دکتر شریعتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
ماندانا محی الدین، مربی بخش هماتولوژی و انکولوژی بیمارستان دکتر شریعتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Bone Marrow Transplantation in Patients with Thalassemia

SUMMARY

During April, 1991 and September, 1993, eighteen patients with major thalassemia admitted to Shariati BMT center. Seventeen patients were transplanted were from HLA identical siblings and one from his HLA identical father.

Eleven of the donors were the known cases of minor thalassemia. The range of patients' age was within 3-10 years (with the average of 5 years and 11 months). Among them, seven patients were male and eleven were female. As the other international BMT centers, we classified our patients into three classes. Our criteria for this classification were hepatomegaly, ferretin, and liver fibrous; 60% of our patients were put in class I and 40% in class II. All of our patients revealed a GVHD (severe graft vs. host disease) three weeks post-BMT as pruritus, diarrhea, and skin erythema especially in hands and feet. Two of the patients showed severe GVHD. One of the patients had chimerism after BMT. Although one year after BMT has passed, the patient is still depended on blood transfusion. One patient, despite graft rejection, died nine months post-BMT; another one died after +70 due to GVHD. During 2.5 years, the overall graft survival rate was 88% in our center.

خلاصه

از فروردین ماه ۱۳۷۰ تا آخر شهریور ماه ۱۳۷۲ در بخش پیوند مغز استخوان بیمارستان دکتر شریعتی، ۱۸ نفر بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور بستری شدند و از بین دهنده‌های HLA identical که ۱۷ نفر آنها از میان خواهر و برادر و یک نفر از

والدین (پدر) بیمار انتخاب شده بودند، بعد از درمان با دوز بالای بوسولفان و سیکلوفسفامید، پیوند مغز استخوان بر روی آنها انجام شد. یازده نفر از دهنده‌ها، تالاسمی مینور داشتند. هفت نفر از بیماران پسر و بقیه دختر بودند و متوسط سن بیماران نیز پنج

اریتروپوئیتین بیشتری سنتز و آزاد می‌شود که در پی آن با افزایش اریتروپوئیز بویژه به گونهٔ extramedullary علاوه بر اینکه ارگانومگالی اولیهٔ بیمار را تشدید می‌کند، منجر به اتساع (expansion) مغز استخوان شده که استمرار آن با ایجاد ناهنجاریهای (malformations) استخوانی منتهی به تغییر قیفه در این بیماران می‌گردد. بخاطر جلوگیری از این عوارض، بیماران به‌یستی بطور منظم ترانسفوزیون (transfusion) شوند. ترانسفوزیون مکرر منجر به احتباس آهن در بدن و رسوب آن در اندامهای مختلف مثل پوست، کبد، پانکراس، قلب و مفاصل و ظهور تظاهرات سیستمیک هموسیدروز می‌گردد. برای تعدیل و به‌تأخیر انداختن این تظاهرات، این دسته از بیماران تحت درمان با chelator آهن بنام Desferal (Desferrioxamine) قرار می‌گیرند. تمام این اقدامات جنبهٔ تسکینی داشته و هیچ‌گونه نقش درمانی (curative) ندارند. در نتیجه، برای انتخاب وسیلهٔ درمانی مناسب برای این بیماران، از مدتها قبل دانشمندان و پژوهشگران تلاش می‌کردند تا اینکه برای اولین‌بار در دنیا Thomas و همکارانش بر روی این بیماران قبل از اینکه تحت درمان با ترانسفوزیون قرار گیرند، عمل پیوند مغز استخوان را انجام دادند. بعدها روش عمل برای رسیدن به پاسخ درمانی مناسب، توسط گروههای دیگر تغییراتی یافت. Sazary Marya و همکارانش این بیماران را قبل از عمل پیوند چند روزی تحت شیمی‌درمانی با دوز بالا (conditioning) قرارداده و بعد عمل پیوند را انجام دادند که نتیجهٔ بهتری از این روش بدست آمد.

امروزه پیوند مغز استخوان در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بعنوان درمان انتخابی در مراکز مختلف انجام می‌شود و بر طبق آخرین گزارش در ژوئن ۱۹۹۱ از مرکز Pesaro در ایتالیا، این بیماران بر اساس سیروز کبد و هیپاتومگالی و فریتین بالای پلاسما به سه گروه تقسیم شدند: گروه اول بیمارانی را شامل می‌شد که فاقد این سه معیار بودند، گروه دوم شامل بیمارانی بود که دو تا از این سه معیار را دارا بودند و سرانجام گروه سوم کسانی را دربرداشت که هر سه معیار را داشتند و پاسخ درمانی بر اساس

سال و یازده ماه بود. بیماران بر اساس فیروز پورتال و هیپاتومگالی و فریتین بالا به سه گروه تقسیم شدند: گروه اول شامل بیمارانی می‌شد که هیچکدام از این معیارها را نداشتند. گروه دوم دو تا از این معیارها را دارا بودند؛ گروه سوم تمام این معیارها را داشتند. ۶۰٪ از بیماران ما در گروه اول و ۴۰٪ در گروه دوم قرار داشتند. تمام بیماران بعد از پیوند، علائم GVHD را بصورت اسهال، خارش و اریتم پوست بویژه در کف دستها و پاها نشان دادند و در دو نفر نیز علائم پوستی و گوارشی شدید و علائم کبدی بصورت افزایش بیلی‌روبین و آنزیمهای کبدی ظاهر شد. بیماران با درمانهای مناسب کنترل شدند، تنهایی از آنهاییکه عوارض GVHD شدید دستگاه گوارش با تابلوی سوراخ شدن (perforation) رودهٔ کوچک و خونریزی داخلی در روز ۷۰+ فوت شد. یک نفر نیز بعد از سپری شدن ۹ ماه بعد از رد (reject) پیوند فوت نمود و یکی از بیماران نیز هم‌اکنون حالت کمریسم دارد و هنوز بعد از گذشت یک سال وابسته به تزریق خون است. میزان زنده‌ماندن (survival) بیماران ظرف دو سال و نیم در بخش پیوند مغز استخوان ۸۸٪ بود که با میزان survival بخشهای اروپایی و آمریکایی که برای گروه اول ۹۴٪ و گروه دوم ۸۴٪ می‌باشد برابری می‌نماید.

ایران بعد از ایتالیا از نظر تعداد بیماران تالاسمی پیوند شده، دومین مقام را در دنیا دارا می‌باشد.

مقدمه

تالاسمی یک بیماری ژنتیکی است که در آن سنتز یکی از زنجیره‌های مولکول گلوبولین مختل می‌شود که بر اساس زنجیره‌ای که سنتز آن مختل شده، نامگذاری می‌گردد. بنابراین، زمانی یک بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور می‌گردد که در آن فرد، سنتز زنجیرهٔ بتای مولکول گلوبولین مختل باشد، بخاطر وجود این عارضه در این دسته از بیماران، نیمه عمر گلبولهای قرمز بینهایت کاهش یافته که پی‌آمد آن، آنمی مزمن همولیتیک با تظاهراتی مثل هیپواسپلنومگالی است. برای جبران آنمی، سیستم پس‌خورد (feedback) اریتروپوئیتین تحریک شده،



شریعتی، هیجده نفر بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور پذیرفته شدند. از دهنده‌های HLA identical که از بین خواهر و برادر و والدین این بیماران انتخاب شده بودند و از نظر سیستم ABO گروه خونی شانزده نفر آنها بطور کامل سازگار و دو نفر ناسازگاری کلی با بیمار داشته پیوند آلونژیک BMT شدند. یازده نفر از دهنده‌ها مبتلا به تالاسمی مینور و بقیه سالم بودند.

گروه بیماران در این گزارش در سال اول بعد از پیوند ۹۴٪ برای گروه اول، ۸۲٪ برای گروه دوم و ۶۳٪ برای گروه سوم بود.

بیماران و روشها

برای اولین بار در ایران، از فروردین ماه ۱۳۷۰ تا آخر شهریورماه ۱۳۷۲ در بخش پیوند مغز استخوان بیمارستان دکتر

جدول سن و فریتین سرم بیماران

شماره	نام و نام خانوادگی	سن	تاریخ پیوند	فریتین	اندازه کبد	دهنده	نسبت گروه خون بیمار به گروه خون دهنده
۱	ز ح	۳/۵	۷۰/۴/۲۳	۹۰۸	۲ سانت بزرگ	سالم S ^۱	هر دو A ⁺
۲	ز ع	۶	۷۰/۷/۲۱	۹۰۰	۲ سانت بزرگ	سالم S	هر دو A ⁺
۳	ی س	۸/۵	۷۰/۸/۵	۱۴۹	طبیعی	مینور B ^۲	هر دو B ⁺
۴	ز .	۳/۵	۷۰/۱۰/۸	۶۴۹	۲ سانت بزرگ	مینور B	هر دو A ⁺
۵	م ح	۷/۵	۷۰/۹/۳	۱۴۲۰	طبیعی	مینور S	هر دو A ⁺
۶	م .	۷	۷۱/۳/۳۱	۱۸۸	۳ سانت بزرگ	مینور B	هر دو O ⁺
۷	ر ح م	۸	۷۱/۶/۲۲	۱۰۴۰	طبیعی	مینور S	هر دو O ⁺
۸	م ع	۴	۷۱/۶/۲۹	۲۵۰	طبیعی	سالم S	هر دو O ⁺
۹	م س	۴/۵	۷۱/۷/۲۶	۹۲۸	طبیعی	مینور S	هر دو B ⁻
۱۰	س ق	۸	۷۱/۹/۱	۴۸۸	۶ سانت بزرگ	مینور F ^۳	هر دو O ⁺
۱۱	ا ص پ	۱۰	۷۱/۹/۱۵	۸۳۰	۶ سانت بزرگ	سالم S	هر دو O ⁺
۱۲	ا م	۴	۷۱/۱۰/۲۰	۲۵۸۰	طبیعی	سالم S	بیمار A ⁺ ، دهنده A ⁺
۱۳	س ش ر پ	۵	۷۱/۱۱/۱۱	۲۳۴۶	طبیعی	مینور S	هر دو O ⁺
۱۴	س س ح	۴	۷۲/۲/۲۶	۸۸۲	۲ سانت بزرگ	سالم B	هر دو B ⁺
۱۵	ف ر	۴	۷۲/۳/۶	—	۳ سانت بزرگ	مینور B	هر دو A ⁺
۱۶	پ ق	۵/۵	۷۲/۴/۲۷	۷۰۰	طبیعی	مینور B	بیمار O ⁺ ، دهنده A ⁺
۱۷	ن ق ز	۶	۷۲/۴/۶	۳۲۲۰	۷ سانت بزرگ	سالم B	هر دو A ⁺
۱۸	م ث	۷/۵	۷۲/۵/۱۷	۳۱۶	۵ سانت بزرگ	سالم B	بیمار AB ⁻ ، دهنده B ⁺

(۱) خواهر
(۲) برادر
(۳) پدر

متوسط سن بیماران پنج سال و یازده ماه بود (حداقل سن سه سال و حداکثر آن ده سال بود): هفت نفر از بیماران پسر و بقیه دختر بودند. تمام بیماران سابقه حداقل دریافت بیست واحد packed cell را داشتند و هیچکدام نیز بطور کلاسیک و کامل با Desferal درمان نشده بودند. باتوجه به اینکه ده نفر از بیماران در موقع پذیرش هیپاتومگالی داشتند و اغلب آنها نیز فریتین بالا داشتند از نظر گروه‌بندی در گروه اول ۶۰٪ و در گروه دوم ۴۰٪ از کل بیماران قرار گرفتند.

بیماران ده روز قبل از پیوند یعنی در روز ۱۰- (روز پیوند روز صفر و روزهای قبل از پیوند با علامت منفی و روزهای بعد از پیوند با علامت مثبت نشان داده می‌شود) در اتاق ایزوله با تهویه بدون برگشت هوا (laminar air flow) بستری شدند. از ترشحات فارنکس و دهان و چینهای پوست همه بیماران در بدو ورود از نظر باکتری و قارچ نمونه‌برداری شد و بیماران تحت رژیم غذایی با آلودگی کمتر باکتریایی قرار گرفتند. از روز ۹-، آنتی‌بیوتیک خوراکی جهت کاهش فلور میکروبی طبیعی روده بصورت Ciprofloxacin با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم BD یا Cotrimoxazole با دوز ۴۰ میلی‌گرم در کیلوگرم برای این بیماران تجویز شد. از روز ۸-، تمام بیماران بعنوان رژیم (conditioning)، قرص Busulfan با دوز ۳/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه بمدت چهار روز متوالی دریافت کردند و برای جلوگیری از تشنج همزمان این بیماران تحت درمان با ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم Tegretol قرار گرفتند. از روز ۴-، به بیماران ۱۰۰ گرم لومینال خوراکی داده‌شد و سیکلوسفامید تزریقی با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم همراه با هیدراتاسیون و تجویز Mesna و در صورت نیاز محلول بیکربنات بمدت چهار روز برای آنها شروع شد. از روز ۲-، برای بیماران سیکلوسپورین تزریقی با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در داخل سرم قندی - نمکی در ظرف یک ساعت شروع شد. این درمان تا روز ۵+ با این دوز ادامه یافت و بعد از این مدت مقدار دارو به میزان ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش یافت و بمجرد توانایی بیمار در مصرف خوراکی دارو، (در صورتیکه بیمار GVHD کبدی و دستگاه گوارش

نداشت) این دارو با مقدار ۱۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بصورت خوراکی تا شش ماه ادامه یافت. از روز ۱-، آمپول ساندوگلوبلین ابتدا با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن تا یک هفته بطور وریدی شروع و بعد هر ده روز با نصف دوز مزبور تا روز ۹۰+ ادامه یافت. در صورت بروز تب، بیماران تحت درمان با آنتی‌بیوتیکهای وسیع‌الطیفی مانند Amikacin با دوز ۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ceftriaxon با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بصورت BD و یا Piperacillin با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بشکل TDS تجویز شد. علاوه بر آن، آمفوتریسین بعنوان پروفیلاکسی با دوز روزانه ۰/۳ میلی‌گرم تا بالا آمدن گرانولوسیت به میزان ۵۰۰ عدد ادامه یافت. تمام بیماران بطور پروفیلاکسی از Zovirax با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بصورت TDS نیز استفاده کردند و این درمان نیز تا شش ماه ادامه یافت که ابتدا بصورت تزریقی و بعد بشکل خوراکی تجویز گردید. در روز صفر، مغز استخوان دهنده به بیمار برگردانده شد و Cotrimoxazole و Allopurinol بیماران قطع گردید. برای استفاده بیماران از پلاکت مورد لزوم از پیش دهنده مناسب به این منظور انتخاب و در صورت نیاز، از اینها فرآورده تهیه و در دستگاه گاماسل، ۲۰۰۰-۱۷۰۰ راد اشعه داده شده و بعد به بیمار تزریق می‌شد. برای بیماران CMV منفی از دهنده‌های CMV منفی برای تهیه فرآورده استفاده گردید. برای جلوگیری از GVHD، از سیکلوسپورین که از روز ۲- شروع شده بود همراه با Metotrexate در روزهای ۳+ و ۶+ و ۱۱+ استفاده شد. علاوه بر این، برای دو نفر از بیماران، از روز ۵- تا روز ۵+ از ALG نیز استفاده گردید.

بحث و نتیجه

در طول یک‌سال بعد از پیوند، تنها در یکی از بیماران که بعلت عوارض GVHD چندین ماه اسهال و بعد تنسم (tenesmus)، اسهال خونی و علائم جلدی بصورت ارثیم منتشر و پوسته ریزی (exfoliatives) بویژه در کف دستها و پاها و زردی (jundice) ظاهر نموده بود. علیرغم درمان با پالس کورتون و افزایش دوز

سیکلوسپورین و تبدیل دوز خوراکی به دوز تزریقی در روز +۷۰ بر اثر پرفوراسیون روده باریک و خونریزی داخلی فوت کرد. یک نفر نیز بعد از گذشت ۹ ماه بعلت رد (reject) پیوند فوت شد و یکی از بیماران

نیز هم‌اکنون حالت کیمرسم دارد و هنوز وابسته به ترانسفوزیون است. بقیه بیماران به غیر از عوارض GVHD و عفونت که بموقع تشخیص و کنترل شد عوارضی نشان ندادند.

بعد از سپری شدن دو سال و نیم، آمار بیماران بدون مشکل (event free survival) این بخش ۸۴٪ بود که با آمار مراکز معتبر دنیا برابری می‌نماید.

مطابق گروه‌بندی Pesaro، بیماران ما نیز براساس هپاتومگالی و فیروز پورتال (portal fibrosis) و فریتین پلاسما به سه گروه تقسیم شدند: گروه اول هیچکدام از این معیارها را نداشتند، گروه دوم دو تا از این معیار را حائز بوده و گروه سوم هر سه معیار را داشتند. اکثر بیماران جهت گروه‌بندی بیوپسی کبد شدند، بنابراین تقسیم‌بندی ما براساس هپاتومگالی و فریتین سرم بود که یازده نفر در گروه اول و بقیه در گروه دوم

قرار گرفتند. تمام بیماران قبل از پیوند و سه‌ماه بعد از پیوند، مورد مطالعه کروموزومی قرار گرفتند که پانزده نفر کروموزوم دهنده را داشته و یک نفر نیز حالت mixed chimerism را نشان داده و ۲ نفر نیز فوت شدند.

از این مقاله نتیجه می‌گیریم که هرچه زودتر بیماران برای پیوند انتخاب شوند احتمال اینکه در گروه اول قرار بگیرند و event free survival بالا داشته باشند زیادتر خواهد بود و بیمارانی که فرآورده کمتری دریافت کرده‌بودند پاسخ درمانی بهتری نشان دادند. در بعضی از این بیماران قبل از پیوند، تجویز دوز بالای Desferal با پائین آوردن فریتین پاسخ درمانی را بهبود بخشید.

REFERENCES

- 1) Bone Marro Transplantation. (1990). *New Engl.J. Med.*, 322, 7.
- 2) Bone Marro Transplantation. (1991). *Hematology/ Oncology of*

North America, 3, 3.

- 3) Bone Marrow Transplantation in Thalassemia. Italy: Pesaro.