مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره پانزدهم، شمارهٔ ۳، اردیبهشت ۱۳۹۲، صفحه ۱۱۷-۱۱۲

مقاله گزارش موارد

گزارش هفت مورد پیوند مغز استخوان در بیمارستان کودکان امیرکلا بابل از سال ۹۰-۱۳۸۹

حسن محمودی نشلی(MD)[1*]، عباس هادی پور(MD)[1]، سیده خانم بنی هاشمی(ASC)[1]، مریم بهکار(BSc)[1]، معصومه حسین زاده سلجوقی(BSc)[1]، زهرا علی نتاج(BSc)[1]، سیدعلی بنی هاشمی(BSc)[2]، محمد میکانیکی(ASC)[3]

۱- مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر، کودکان امیرکلا، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- سازمان انتقال خون بابل
۲- مرکز ژنتیک بیمارستان کودکان امیرکلا، دانشگاه علوم پزشکی

دریافت: ۹۱/۱/۶، اصلاح: ۹۱/۴/۱۴، پذیرش: ۹۱/۸/۱۷

خلاصه

سابقه و هدف: افراد تالاسمی ماژور بدون پیوند مغز استخوان مجبورند همیشه خون تزریق کنند و به خاطر افزایش بار آهن ناشی از تزریق خون دچار عوارض متعدد می گردند. با انجام پیوند مغز استخوان این افراد نیاز به تزریق خون نخواهند داشت. نتایج هفت مورد پیوند مغز استخوان در بیمارستان امیرکلا گزارش می گردد.

گزارش موارد: از بین بیماران تالاسمی داوطلب هفت بیمار، دارای دهنده با Human Leukocyte Antigen(HLA) سازگار بودند. چهار نفر (۵۷٪) دختر و سه نفر (۴۲٪) پسر بودند. میانگین سن بیماران ۵/۵۸±۱۰/۸۶ سال بود. دهنده های پیوند سه مورد خواهر، دو مورد برادر، یک مورد خاله و یک مورد پدر بودند. در چهار مورد (۵۷٪) سلولهای بنیادی از مغز استخوان و سه مورد (۴۲٪) از Peripheral Blood Stemcell (PBS) بوده است. هیچ موردی از شکست در پیوند یا پس زدن پیوند مشاهده شد. یک مورد بیماری پیوند علیه میزبان Graft Versus Host Desease (GVHD) حاد شدید (درجه IV) اتفاق افتاد. میانگین مدت بستری بیماران(۱۰/۳۲±۳۷/۷۱) روز بود. میانگین مدت پیگیری بیماران پیوند شده بعد از پیوند (۱۵۲/۱۳۳±۳۵۳/۱۴) روز بود. همه بیماران غیروابسته به تزریق خون شدند. آخرین کایمریسم در همه آنها بیشتر از ۹۰٪ می باشد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که بیماران تالاسمی ماژور، با پیوند مغز استخوان غیر وابسته به تزریق خون شده و هیچ موردی از شکست در پیوند یا پس زدن پیوند رخ نداد.

واژه های کلیدی: پیوند مغز استخوان، بتا تالاسمی ماژور، بیماری پیوند علیه میزبان، شکست در پیوند.

مقدمه

پیوند مغز استخوان به عنوان درمان بسیاری از بیماری های صعب العلاج از سال ۱۹۶۰ میلادی شروع شده است. در ایران هم این عمل مهم از سال ۱۳۷۰ در مرکز پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی تهران برای بیماریهای مختلف از جمله تالاسمی ماژور انجام میشود. به طوریکه تا سال ۱۳۸۷ میلادی برای ۳۵۵ بیمار تالاسمی ماژور پیوند مغز استخوان انجام شد (۱). بدون پیوند مغز استخوان بیماران تالاسمی ماژور برای ادامه زندگی مجبورند ماهیانه یک تا دو بار خون تزریق کنند و به خاطر افزایش بار آهن ناشی از تزریق خون مجبورند دفع کننده های آهن تزریقی را تا ۲۵ شب در ماه یا دفع کننده های آهن خوراکی را هر روز مصرف کنند (۲). با این وجود این بیماران از بسیاری از عوارض تزریق خون و دفع کننده های آهن و هزینه های زیاد آسوده نخواهند ماند و کیفیت زندگی نامطلوبی دارند (۴و۳). با انجام پیوند مغز استخوان این بیماران کیفیت زندگی بسیار خوبی خواهند داشت (۵). یکی از محدودیت های اساسی در پیوند مغز استخوان عدم وجود دهنده مناسب می باشد. دهنده مناسب فردی است که از نظر آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) با گیرنده پیوند سازگار باشد و میزان وجود چنین فردی حدود ۲۵٪ است که در جوامع مختلف فرق می کند و معمولا افراد خانواده بیمار بهترین انتخاب می باشند (۷و۶). سلولهای بنیادی موجود در مغز استخوان، خون محیطی و بندناف سه منبع مهم سلولهای بنیادی خون ساز می باشند که در بیماران تالاسمی هم استفاده می شوند. ایران در زمینه استفاده از

* مسئول مقاله:
آدرس: بابل، بیمارستان کودکان امیرکلا، تلفن: ۳۲۴۶۹۶۳-۰۱۱۱
e-mail:mahmoodi86 @yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.16.3]

دومین منبع ذکر شده پیشتاز است (۸). یکی از شرایط مهم برای یک پیوند موفق فراهم نمودن مقدار کافی سلولهای بنیادی است که باید بر اساس وزن بیمار به دقت محاسبه و به گیرنده پیوند تزریق شود (۱۰و۹). سن بالاتر از ۱۷ سال یک فاکتور خطر برای پیوند در بیماران تالاسمی است (۱۱). مهمترین نکته بعد از پیوند تشخیص و درمان دقیق و به موقع عارضه واکنش پیوند علیه میزبان(GVHD) می باشد.

در یک مرکز پیوند پرستاران آموزش دیده همیشه نقش غیر قابل انکار در مراقبت از بیماران پیوند شده برای حصول یک نتیجه مطلوب را دارند (۱۳و۱۲). میزان موفقیت در پیوند مغز استخوان در بین بیماران بتا تالاسمی ماژور در مراکز مختلف متفاوت است (۱۴). با انجام پیوند مغز استخوان این افراد نیاز به تزریق خون نخواهند داشت. نتایج هفت مورد پیوند مغز استخوان در بیمارستان امیرکلا گزارش می گردد.

گزارش موارد

در این مطالعه از شهریور سال ۱۳۸۹ تا پایان اسفند ۱۳۹۰ از سی و هفت بیمار داوطلب پیوند مغز استخوان، بعد از انجام HLA Typing برای مشخص شدن دهنده پیوند، انجام تستهای لازم برای دهنده و گیرنده پیوند، هفت بیمار انتخاب شدند که چهار نفر دختر و سه نفر پسر بودند. میانگین سن بیماران ۵/۵۸±۱۰/۸۶ سال (حداقل ۴ و حداکثر ۲۲سال) بود. دهنده های پیوند سه مورد خواهر، دو مورد برادر، یک مورد خاله و یک مورد پدر بودند. میانگین سن دهنده های پیوند (۱۴/۴۵±۲۳/۲۹ سال) (حداقل ۴ و حداکثر ۴۴ سال) بودند. در چهار مورد تامین سلولهای بنیادی از طریق آسپیراسیون مغز استخوان و سه مورد از طریق (سلول های بنیادی خون محیطی (PBS) بوده است. براساس سن بیمار، وضعیت کبد، مصرف دفع کننده های آهن و پاتولوژی نمونه بیوپسی کبد، رژیم آماده سازی برای پیوند تعیین گردید. در رژیم آماده سازی از داروهای بوسولفان (BU)، سیکلوفسفامايد (CY)، فلودارابین (FLU)، آنتی تیموسیت گلوبولین (ATG) استفاده شد. با توجه به شرایط دهنده، جمع آوری سلولهای بنیادی از طریق مغز استخوان یا خون محیطی صورت گرفت. تعداد سلولهای بنیادی را براساس MNC (منونوکلئار سل ها) که با میکروسکوپ نوری شمارش شدند، محاسبه گردید. برای جلوگیری و درمان GVHD از متوترکسات (MTX)، سیکلوسپورین، متیل پردنیزولون، ATG وسل سپت استفاده شد. عفونت سیتومگالوویروس دائما بررسی و در موارد ابتلاء درمان شدند. در دو مورد دهنده های پیوند غیر برادر و خواهر بودند و سن بالا هم داشتند، که هر دو از عوامل مهم ایجاد GVHD در گیرنده پیوند می باشند، ولی GVHD ایجاد نشد. در یک بیمار به علت ناسازگاری خونی بین گیرنده و دهنده بیمار، طی صد روز بعد از پیوند سه بار خون تزریق شد. کایمریسم در روز پانزدهم بعد از پیوند با آسپیراسیون مغز استخوان بیمار جهت بررسی میزان موفقیت پیوند انجام شد. بیماران در مدت بستری کاملا قرنطینه بودند. بعد از حصول اطمینان از گرفتن موفق پیوند بیماران از ایزولاسیون کامل خارج و به صورت سرپایی پیگیری شدند. میانگین مدت قرنطینه بودن بیماران در زمان پیوند (۱۰/۳۲±۳۷/۷۱) روز (حداقل ۲۸ و حداکثر ۵۹ روز) بود. میانگین مدت پیگیری بیماران پیوند شده بعد از پیوند (۱۵۲/۱۳۳±۳۵۳/۱۴) روز (حداقل ۱۶۰ و حداکثر ۵۵۰ روز) بوده است. پیوند در تمام بیماران موفقیت آمیز بود. یک مورد از بیماران دچار GVHD حاد شدید (درجه IV) شد. که به متیل پردنیزولون مقاوم بود ولی با دوز بالای ATG کنترل شد و بعد از ترخیص هم GVHD مزمن ایجاد نشد. همه بیماران غیروابسته به تزریق خون شدند. میانگین مدتی که خون تزریق نمی کنند (۱۵۶/۴۶۲±۳۲۵/۱۴) روز (حداقل ۱۴۵ و حداکثر ۵۳۹ روز) می باشد. در حال حاضر همه بیماران زنده، سالم و بدون عارضه هستند. آخرین کایمریسم در همه آنها بیشتر از ۹۰٪ می باشد (جدول ۱).

جدول ۱. وضعیت دموگرافیک دهنده و گیرنده پیوند، منبع جمع آوری سلول های بنیادی، کایمریسم، مدت پیگیری، عارضه و رژیم آماده سازی در مرکز پیوند امیرکلا سال ۱۳۸۹-۱۳۹۰

بیماران	سن به سال	جنس	رژیم آماده سازی	دهنده پیوند	GVHD حاد	مدت پیگیری بعد از پیوند (روز)	آخرین وضیت کایمریسم	منبع جمع آوری سلول های بنیادی	مدت قرنطینه (روز)
۱	۱۰	دختر	BU,CY	خواهر	IV	۵۵۰	≥٪۹۰	BM	۵۹
۲	۴	دختر	BU,CY	برادر	–	۵۴۹	≥٪۹۰	BM	۳۴
۳	۱۰	دختر	BU,CY, ATG	خاله	–	۳۹۳	≥٪۹۰	BM	۳۵
۴	۱۳	دختر	BU,CY, ATG	پدر	–	۳۱۵	≥٪۹۰	BM	۳۷
۵	۲۲	پسر	FLU,BU,ATG	خواهر	–	۲۵۰	≥٪۹۰	PBS	۳۰
۶	۹	پسر	BU,CY, ATG	خواهر	–	۲۵۱	≥٪۹۰	PBS	۲۸
۷	8	پسر	BU,CY, ATG	برادر	–	۱۶۰	≥٪۹۰	PBS	۴۱

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه عمل پیوند در تمام بیماران موفقیت آمیز بود. این نتیجه در مقایسه با بسیاری از مراکز پیوند دیگر قابل توجه است. بطوریکه در سافورد آمریکا که ۱۱ بیمار تالاسمی را پیوند نموده بودند ۲۷٪ پیوند را دفع نمودند. یا در تایوان که ۱۲ بیمار تالاسمی را پیوند نموده بودند ۱۷٪ پیوند را دفع نمودند و ۴۲٪ فوت نمودند (۱۴). سایر مراکز پیوند در همین سال گزارشات خود را با تعداد متفاوتی از بیماران پیوند شده، گزارش نمود (۱۶و۱۵). احتمالا با افزایش تعداد بیشتر بیماران نتایج متفاوت تری بدست می آمد و شاید هم مراقبت و پیگیری بهتر ما موجب

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.16.3]

حصول این نتیجه شده باشد و شاید روشهای آماده سازی ما که بدون دادن اشعه به بیمار و همچنین روشهای درمانی که بر گرفته از تجربیات کشور مان می باشد باعث تداوم این موفقیت باشد. فقط یک مورد GVHD حاد شدید (درجه IV) بوجود آمد که با دوز بالای ATG به خوبی کنترل شد و بعد از ترخیص هیچگونه عارضه ای برای بیمار رخ نداد در حالی که این درجه از GVHD با ایجاد ضعف سیستم دفاعی زمینه ایجاد عفونتهای باکتریایی، ویروسی و قارچی را فراهم نموده و مرگ و میر بالایی دارد (۱۸و۱۷). شاید سن کمتر بیماران ما عاملی برای کنترل GVHD باشد. در این مطالعه دو تا از دهنده های پیوند، غیر برادر و خواهر (یعنی پدر و خاله) بودند و سن بالا داشتند که در این موارد هم احتمال GVHD زیاد است (۲۰و۱۹). در حالیکه برای هیچیک از دو گیرنده فوق GVHD ایجاد نشد. شاید کم سن بودن گیرنده های پیوند عامل اصلی موفقیت بوده است. در یک مورد به علت ناسازگاری خونی بین گیرنده و دهنده بیمار طی صد روز بعد از پیوند سه بار خون تزریق شد که ما همانند مطالعه Bolan و همکاران با کم نمودن سرکوب کننده های ایمنی و مراقبت دقیق از بیمار بر این مشکل فایق آمدیم (۲۱). یک دهنده ما که چهار ساله بود وزن کمی داشت، همزمان با جدا کردن سلولهای بنیادی برای وی خون اشعه دیده تزریق شد تا مشکل احتمالی شوک در زمان سلول گیری کم شود و مقدار کافی سلول که شرط اصلی برای یک پیوند موفق است (۲۲) برای گیرنده فراهم گردید. اگرچه تعداد بیماران در مطالعه ما اندک است با توجه به شرایط زندگی ایده آل ایجاد شده برای بیماران پیوند شده در مرکز ما و با توجه به اینکه تمام مراکز علمی دنیا پیوند مغز استخوان را درمان قطعی بیماران تالاسمی می دانند (۲۵-۲۳و۱۱)، پیشنهاد می شود همه بیماران از نظر دارا بودن دهنده مناسب بررسی شوند و قبل از پایان دهه دوم زندگی پیوند مغز استخوان برای آنها انجام شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از خیرین سلامت بابل و امیرکلا، خانواده های بیماران تالاسمی خصوصا خانوادهای قاسم زاده و غلامی (اولین بیماران تالاسمی که با صبر و آگاهی مشکلات بزرگ را برما آسان نمودند)، پرستاران بخش پیوند، پرسنل زحمتکش آزمایشگاه، پرسنل اطاق عمل بیمارستان کودکان امیرکلا، سازمان انتقال خون بابل خصوصا آقای ترابی، آقای دکتر حسن نتاج مدیر وقت بیمارستان کودکان امیرکلا تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.16.3]

Bone Marrow Transplantation in Seven B-Thalassemia Major Patients in Amirkola Children Hospital of Babol, Iran (2010-2011); Case Series

H. Mahmoodi Nesheli (MD) [1*], A. Hadipour (MD) [1], S.K. Banihashemi (ASc) [1], M. Behkar (BSc) [1], M. Hoseinzadeh Saljoghi (BSc) [1], Z. Ali Nattaj (BSc) [1], S.A. Banihashemi (BSc) [2] , M. Mikaniki (ASc)[3]

1. Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children's Hospital, Babol, Iran
2. Genetics Center, Amirkola Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
3. Blood Transfusion Organization, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci; 15(3); May 2013; pp: 112-117

Received: Mar 25th 2012, Revised: Jul 4th 2012, Accepted: Nov 7th 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Without bone marrow transplantation (BMT), β- thalassemia major (β-TM) patient needs regular blood transfusion. Iron deposition after blood transfusion causes many unwanted effects. BMT obviates the need for blood transfusion in β-TM. In this study, bone marrow transplantation in seven β-thalassemia major patients in Amirkola children hospital was reported.

CASES: Among β-thalassemia major patients for doing BMT seven patients [4 girls (57%) and 3 boys (42%)] had human leukocyte antigen (HLA) matched donors. Mean age of patients was 10.86±5.58 years. Three donors were sisters, two donors were brothers, one donor was father and one donor was aunt. Hematopoietic stem cells (HSCs) collected from bone marrow (4=57%) and peripheral blood stem cells (PBSc) (3=42%). There was no engraftment failure or graft rejection. One patient suffered from acute graft versus-host disease (GVHD) (stage IV). Mean duration of hospitalization was 37.71±10.32 days. Mean duration of follow up was 353.14±152.133 days. At present all patients are alive, disease free and independent blood transfusion. Chimerism in all of them was more than %90 in the last assessment.

CONCLUSION: The results of this study showed that all studied patients became independent to blood transfusion after BMT. There was no engraftment failure or graft rejection.

KEY WORDS: *Bone marrow transplantation, β-thalassemia major, Graft versus host disease, Graft failure.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children's Hospital, Amirkola, Babol, Mazandaran Province, 47317-41151, Iran
Tel: +98 111 3242151-5
E-mail: mahmoodi86@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.16.3]

References

1.Ghavamzadeh A, Alimogaddam K, Jahani M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Iran: 1991 to 2008. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2008;1(4):231-8.

2.Abolghasemi H, Eshghi P, editors. Comprehensive textbook of thalassemia. 1st ed. Tehran: Baghiyatollah Medical Science University Publications 2004; pp: 14-16. [in Persian]

3.Scalone L, Mantovani LG, Krol M, et al. Costs, quality of life, treatment satisfaction and compliance in patients with beta-thalassemia major undergoing iron chelation therapy: the ITHACA study. Curr Med Res Opin 2008;24(7):1905-17.

4.Thavorncharoensap M, Torcharus K, Nuchprayoon I, Riewpaiboon A, Indaratna K, Ubol B. Factors affecting health-related quality of life in Thai children with thalassemia. BMC Blood Disord 2010;10:1.

5.Cheuk DK, Mok AS, Lee AC, et al. Quality of life in patients with transfusion-dependent thalassemia after hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2008;42(5):319-27.

6.Kaufman R. A generalized HLA prediction model for related donor matches. Bone Marrow Transplant 1996;17(6):1013-20.

7.Scott I, O'Shea J, Bunce M, Tiercy JM, Argüello JR, Firman H, et al. Molecular typing shows a high level of HLA class I incompatibility in serologically well matched donor/patient pairs: implications for unrelated bone marrow donor selection. Blood 1998;92(12):4864-71.

8.Ghavamzadeh A, Iravani M, Ashouri A, et al. Peripheral blood versus bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation in children with class I and II beta thalassemia major. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14(3):301-8.

9.Stiff PJ. Management strategies for the hard-to-mobilize patient. Bone Marrow Transplant 1999;23(Suppl 2):29-33.

10.Shpall EJ, Champlin R, Glaspy JA. Effect of CD34+ peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery. Biol Blood Marrow Transplant 1998;4(2):84-92.

11.Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. Blood Rev 2002;16(2):81-5.

12.Murphy-Ende K. Advanced practice nursing: reflections on the past, issues for the future. Oncol Nurs Forum 2002;29(1):106-12.

13.Frank-Stromborg M, Ward S, Hughes L, et al. Does certification status of oncology nurses make a difference in patient outcomes? Oncol Nurs Forum 2002;29(4):665-72.

14.Boulad F. Hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of beta thalassemia. Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 1st ed. New York, NY: Informa Healthcare 2006; pp: 383-96.

15.Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Jahani M, et al. Stem cell transplantation; Iranian experience. Arch Iran Med 2009;12(1):69-72.

16.Ghavamzadeh A, Jahani M, Baybordi E. Bone marrow transplantation in Iran. Bone Marrow Transplant 1994;13(6):74-4.

17.Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. Blood 2001;97(5):1219-26.

18.Akpek G, Lee SJ, Flowers ME, et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. Blood 2003;102(3):802-9.

19.Ladenstein R, Lasset C, Hartmann O, Klingebiel T, Bouffet E, Gadner H, et al. Comparison of auto versus allografting as consolidation of primary treatments in advanced neuroblastoma over one year of age at diagnosis: report from the European Group for Bone Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 1994;4(1):37-46.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.16.3]

20.Ochs L, Miller W, Filipovich A, et al. Predictive factors for chronic graft-versus-host disease after histocompatible sibling donor bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1994;13(4):455-60.
21.Bolan CD, Leitman SF, Griffith LM, et al. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2001;98(6):1687-94.
22.Kawano Y, Takaue Y. Hematopoietic stem cell transplantation in childhood leukemias. Gan To Kagaku Ryoho 1999;26(10):141-21.
23.Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. N Engl J Med 1990;322(7):417-21.
24.Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. N Engl J Med 2000;343(5):327-31.
25.Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, et al. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. Blood 2004;104(4):1201-3.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.16.3]