

بررسی تأثیر پیوند مغز استخوان بر روند رشد با رژیم آماده سازی شیمی درمانی

دکتر محسن خوشنیت نیکو، دکتر باقر لاریجانی، دکتر اردشیر قوامزاده، دکتر بابک بهار،
دکتر عذرا طباطبایی ملاذی

چکیده

مقدمه: استفاده روزافزون از پیوند مغز استخوان موجب افزایش تعداد کودکان و بالغان جوانی شده که علیرغم ابتلا به بیماری های بدخیم و غیربدخیم خونی، طول عمر درازی پیدا کرده اند و از این رو توجه به کیفیت زندگی در این افراد روز به روز اهمیت بیشتری پیدا می کند. اختلالات رشد و نمو بخصوص به دنبال رژیم های آماده سازی با پرتوتابی تمام بدن، در این بیماران گزارش شده است. البته در بیمارانی که تحت رژیم های آماده سازی با داروهای سیتوتوکسیک قرار می گیرند، نیز این اختلالات مشاهده می شود. دوز داروهای شیمی درمانی برای آماده سازی پیوند در میزان و نوع بروز اختلالات هورمونی مؤثر است. مواد و روش ها: در این مطالعه ۱۲ کودک که وارد مرحله بلوغ نشده بودند، (۴ دختر و ۸ پسر)، در محدوده سنی ۱۰-۳/۵ سال (میانگین 6 ± 2 سال) از نظر رشد در قبل از بلوغ بررسی شدند. این بررسی قبل از پیوند، ۳، ۶، ۱۲ ماه و ۲ سال پس از پیوند تکرار شد. یافته ها: رشد در کودکان در یک سال پس از پیوند مغز استخوان به طور واضحی افزایش یافت به طوری که سرعت رشد قدی در یک سال پس از پیوند $10 \pm 3/5$ سانتی متر در سال و SDS سرعت رشد $4/31 \pm 4/21$ بود و SDS قد از $-1/4 \pm 1/2$ در قبل از پیوند به $-0/5 \pm 1/3$ در یک سال پس از پیوند رسید ($P < 0/004$). وزن این کودکان نیز از 20 ± 6 کیلوگرم در قبل از پیوند به $26 \pm 9/5$ کیلوگرم در یک سال پس از پیوند افزایش یافت. نتیجه گیری: پیوند مغز استخوان با رژیم آماده سازی شیمی درمانی بدون پرتوتابی، نه تنها باعث اختلال رشد در کودکان نمی شود، بلکه یک جهش نسبی نیز در رشد قدی ایجاد می کند.

کلید واژه ها: پیوند مغز استخوان، تالاسمی ماژور، رشد

مقدمه

پیوند مغز استخوان^۱ به انفوزیون داخل وریدی سلول های پیش ساز خونساز به منظور برگرداندن عملکرد مغز استخوان در بیمار با مغز استخوان نارس یا منهدم شده به دلایل مختلف، اطلاق می گردد.^۱ این شیوه درمانی برای بهبود بسیاری از بیماری های مختلف بدخیم و خوشخیم خونی و

غیرخونی به کار می رود.^۱ طول عمر بسیاری از بیماران پس از پیوند مغز استخوان افزایش یافته است^۲ و پس از پیوند نیاز به پیگیری طبی از جمله بررسی رشد در کودکان و نوجوانان به لحاظ بهبود کیفیت زندگی این بیماران احساس می شود. پیوند مغز استخوان در ایران از اسفند ماه سال ۱۳۶۹ در بیمارستان دکتر شریعتی تهران آغاز شد. این روش درمانی مانند هر روش درمانی دیگر روی سیستم های مختلف بدن تأثیر می گذارد و عوارض حاد و مزمنی را به

دنبال دارد.^۲ از جمله اندام‌های متأثر سیستم عصبی - هورمونی^۱ می‌باشد.^۲ میزان و شدت بروز عوارض پس از پیوند روی سیستم عصبی - هورمونی متأثر از رژیم آماده‌سازی قبل از پیوند می‌باشد.^۲ رژیم‌های آماده‌سازی برای پیوند شامل پرتوتابی تمام بدن اغلب به همراه شیمی‌درمانی یا شیمی‌درمانی بتنهایی می‌باشد.^۲ مطالعات قبلی نشان داده‌اند که اختلال رشد در بیماران در سنین رشد بخصوص مبتلایان به تالاسمی ماژور^{۳-۹} به طور عمده متأثر از رژیم آماده‌سازی پرتوتابی و یا شیمی‌درمانی قبل از پیوند است. علاوه بر این اختلالات تغذیه‌ای و مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی پس از پیوند می‌تواند باعث اختلال رشد شود.^{۱۰} پیوند مغز استخوان با اختلال در تولید و ترشح GH و IGF-1 یا تأثیر مستقیم بر روی صفحات رشد استخوانی و اختلال در جهش رشدی دوران بلوغ می‌تواند باعث اختلال در رشد شود.^{۱۱} رژیم آماده‌سازی برای پیوند در بیماران در این پژوهش، شیمی‌درمانی بتنهایی می‌باشد. پیوند مغز استخوان در بیماران ما به دو روش اتولوگ و آلوژنیک انجام می‌شود. بیشترین رژیم شیمی‌درمانی (بدون پرتوتابی تمام بدن^{۱۱} قبل از پیوند مغز استخوان آلوژنیک استفاده از بوسولفان و سیکلوفسفامید^{۱۱} است.^{۱۱}

در یک روش سیکلوفسفامید با دوز بالا (۲۰۰ mg/kg) همراه با بوسولفان (۱۶ mg/kg) استفاده می‌شود که به اصطلاح روش Big Bu-Cy نامیده می‌شود.^{۱۲} در حال حاضر در اکثر موارد دوزهای پایین سیکلوفسفامید (۱۲۰ mg/kg) بکار می‌رود که به اصطلاح Little Bu-Cy نامیده می‌شود.^{۱۲}

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، ۱۲ کودک که به دلیل ابتلا به تالاسمی، لوسمی و سندرم فانکونی پیوند مغز استخوان شده و وارد مرحله بلوغ نشده بودند (PIGI)، در محدوده سنی ۳/۵-۱۰ سال (میانگین 6 ± 2 سال) به روش توصیفی - تحلیلی از نظر محور رشد بررسی شدند. از این ۱۲ کودک (۴ دختر و ۸ پسر) ۸ نفر مبتلا به تالاسمی، ۲ نفر مبتلا به AML، یک نفر مبتلا به ALL و یک نفر مبتلا به سندرم فانکونی بودند. تعداد بیماران به تفکیک نوع بیماری و رژیم شیمی‌درمانی مورد

استفاده جهت آماده‌سازی برای پیوند در جدول (۱) آمده است. قبل از انجام پیوند مغز استخوان، ابتدا پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات کامل در مورد مشخصات فردی، نوع بیماری و مشخصات پیوند مغز استخوان، سنجش قد با استادیومتر، وزن و تعیین انحراف معیار قد^{iv} با استفاده از فرمول (۱) تکمیل شد.

فرمول ۱:

قد صدک ۵۰ منحنی استاندارد شده برای جنس و سن - قد فعلی بیمار
 $SDS = \frac{\text{قد فعلی بیمار} - \text{قد صدک ۵۰ متناسب سن و جنس}}{\text{SD}}$
 ۲) (قد صدک ۳ متناسب سن و جنس - قد صدک ۵۰ متناسب سن و جنس)

در ضمن برای تعیین سرعت رشد^v در فواصل ۶ ماه از فرمول (۲) استفاده شد و تعیین انحراف معیار سرعت رشد^۲ (G.V.S.D) با استفاده از فرمول (۳) صورت گرفت:

فرمول ۲:

قد زمان قبل از پیوند (cm) - قد ۱۲ ماه بعد از پیوند (cm)
 $GV = \frac{\text{قد زمان قبل از پیوند (cm) - قد ۱۲ ماه بعد از پیوند (cm)}}{\text{سن در زمان قبل از پیوند - سن در زمان محاسبه}}$

فرمول ۳:

سرعت رشد متناسب با سن - سرعت رشد در عرض یک سال
 $GVSD = \frac{\text{سرعت رشد متناسب با سن - سرعت رشد در عرض یک سال}}{\text{SD}}$
 SD سرعت رشد برای همان سن

سن استخوانی قبل و یک سال پس از پیوند با انجام رادیوگرافی از مچ دست و دست چپ، تعیین مرحله بلوغ براساس معیارهای مارشال - تانر و در صورتی که SDS ≥ 2 - (بر اساس منحنی استاندارد رشد برای سن و جنس NCHS) بود، آزمون‌های فارماکولوژیکی جهت بررسی هورمون رشد ابتدا به روش آزمون تحریکی با استفاده از قرص کلونیدین (۴ μg/kg) و بصورت خونگیری در حالت ناشتا و در زمان‌های صفر و ۶۰ و ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه صورت گرفت و در صورتی که هورمون رشد به بیش از ۱۰ ng/mL می‌رسید، آزمون طبیعی تلقی می‌شد. در غیر این صورت

i- Neuroendocrine system

ii- Total body irradiation (TBI)

iii- Busulfan Cyclophosphamide

iv- Height standard deviation score (SDS)

v- Growth velocity (GV)

جدول ۱: رژیم آماده‌سازی ۱۲ کودک مطالعه شده

نوع بیماری	تعداد بیماران مبتلا	نوع پیوند	رژیم استفاده شده شیمی درمانی
		آلوژنیک	اتولوگ
تالاسمی	۸ (۵ پسر، ۳ دختر)	۸	-
AML	۲ (پسر)	-	۲
ALL	۱ (پسر)	-	۱
سندرم فانکونی	۱ (دختر)	۱	-

Bu = بوسولفان، Cy = سیکلوفسفامید

($P < .$) میانگین سن استخوانی قبل از پیوند 4 ± 2 و یک سال بعد از پیوند 6 ± 2 بود (جدول ۲).

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد، در بیمارانی که با رژیم آماده‌سازی شیمی‌درمانی به تنهایی با دوز پایین سیکلوفسفامید (120 mg/kg) پیوند مغز استخوان شده‌اند، نه تنها اختلال در رشد کودکان در سنین قبل از بلوغ دیده نشد، بلکه در فاصله یک سال پس از پیوند، یک جهش نسبی در رشد این کودکان دیده شد.

اختلال رشد یکی از عوارض دراز مدت مهم پیوند مغز استخوان با رژیم آماده‌سازی پرتوتابی تمام بدن می‌باشد.^{۱۳-۱۵} عوامل دیگر مانند سابقه پرتوتابی قبلی، سن پایین‌تر در زمان درمان، بیماری پیوند علیه میزبانⁱⁱ که نیاز به درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئید دارد، نیز روی رشد این بیماران مؤثرند.^{۱۶-۱۸} کمبود هورمون رشد به عنوان عامل اصلی اختلال رشد پس از پیوند شناخته شده است. محور هیپوتالاموس - هیپوفیز نسبت به اثرات پرتوتابی بسیار حساس است. هورمون رشد اولین هورمونی است که با پرتوتابی کرانیا کاهش می‌یابد،^{۱۳،۱۹،۲۰} ولی در سال‌های اخیر رژیم بدون پرتوتابی شامل بوسولفان - سیکلوفسفامید، بیشتر به عنوان رژیم آماده‌سازی پیوند مغز استخوان بکار می‌رود.^{۲۱،۲۲} بوسولفان از سد خونی - مغزی عبور می‌کند و می‌تواند اثرات نوروٹوکسیسیته وابسته به دوز داشته

تکرار آزمون تحریکی هورمون رشد توسط قرص پروپرانولول 1 mg/kg (حداکثر 40 میلی‌گرم 2 ساعت قبل از خونگیری) همراه با قرص آل‌دوپا به میزان 10 mg/kg (حداکثر 500 mg) در حالت ناشتا و با خونگیری در زمان‌های صفر، 45 ، 90 و 120 دقیقه صورت گرفت. در این حالت نیز رسیدن هورمون رشد به بیش از 10 ng/mL طبیعی تلقی شد. رضایت شفاهی از همه بیماران جهت انجام مطالعه گرفته شد. این پژوهش توسط کمیته اخلاق پزشکی معاونت پژوهشی وزارت بهداشت - درمان و آموزش پزشکی تأیید شد.

جهت آنالیز آماری اطلاعات بدست آمده در بررسی محور رشد از آزمون غیر پارامتری ویلکوکسونⁱ استفاده شد. اختلاف آماری به میزان $P < 0.05$ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین وزن این ۱۲ کودک قبل از پیوند 20 ± 6 و یک سال بعد از پیوند $26 \pm 9/5$ کیلوگرم، میانگین قد قبل از پیوند $111 \pm 12/5$ و یک سال بعد از پیوند 121 ± 12 سانتی‌متر بود. میانگین سرعت رشد $10 \pm 3/5$ سانتی‌متر در سال و میانگین انحراف معیار سرعت رشد این بیماران $4/31 \pm 4/21$ بود. میانگین انحراف معیار قد بیماران قبل از پیوند $1/4 \pm 1/2$ - بود و یک سال بعد از پیوند به $0/5 \pm 1/3$ - رسیده است ($0/04$).

ii- Graft versus host disease (GVHD)

i- Wilcoxon's ranks

محل جدول ۲ (فایل Tabel 7-Khosh)

باشد،^{۲۳} ولی اثرات آن بر روی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز ناشناخته بوده، و اثرات آن روی رشد مورد بحث است.^{۱۱،۲۴} در یک مطالعه، رشد در کودکانی که پرتوتابی تمام بدن قبل از پیوند مغز استخوان گرفته بودند مختل شده بود، در حالی که در گروه دیگر که شیمی درمانی با سیکلوفسفامید به تنهایی برای آماده‌سازی BMT دریافت کرده بودند، اختلال رشد مشاهده نشد.^{۱۱} در ۲ مطالعه دیگر^{۲۴،۲۵} که بوسولفان جهت آماده‌سازی پیوند بکار رفته بود، اختلال رشد مشاهده نشد، ولی در مطالعه دیگری^{۱۱} اختلال رشد با بوسولفان گزارش شده است. در این مطالعه تعداد زیادی از بیماران قبل از پیوند مغز استخوان پرتوتابی به جمجمه شده بودند. در مطالعه شانکر^{۲۶} در کودکانی که رژیم بوسولفان - سیکلوفسفامید دریافت کرده بودند تا سه سال پس از پیوند شواهدی از اختلال رشد مشاهده نشده بود، ولی وینگارد^{۱۱} اختلال رشد را در کودکان پیوند شده با رژیم بوسولفان - سیکلوفسفامید در مقایسه با رژیم پرتوتابی تمام بدن گزارش نموده است. تناقض در مطالعه فوق ناشی از بیماری پیوند علیه میزبان مزمن و پرتوتابی قبلی به جمجمه می‌باشد.

مانندی اختلال رشد در کودکان دچار تالاسمی را که با رژیم بوسولفان - سیکلوفسفامید پیوند شده‌اند، گزارش نکرده است، ولی دوز کمتری از بوسولفان (۱۴ mg/kg) برای این بیماران استفاده نموده است.^{۲۴} جورجیانی نیز اختلال قابل توجهی را در رشد این کودکان با رژیم بوسولفان - سیکلوفسفامید مشاهده نکرده است، ولی حداکثر اختلال در رشد را در کودکانی گزارش کرده که پرتوتابی جمجمه و رژیم

آماده‌سازی پرتوتابی تمام بدن دریافت کرده بودند. جالب توجه آنکه کاهش قابل توجه در سرعت رشد دو کودک که رژیم بوسولفان - سیکلوفسفامید دریافت کرده بودند و سطح سرمی بسیار بالای بوسولفان داشتند گزارش نموده است.^{۲۵} در این مطالعه نه تنها کاهش سرعت رشد پس از پیوند دیده نشد، بلکه افزایش قابل توجهی در انحراف معیار سرعت رشد در فاصله یک سال پس از پیوند مشاهده شد. این جهش رشدی در مطالعات قبلی گزارش نشده است و می‌تواند علل مختلفی از جمله بهبود وضعیت تغذیه در دوران پس از پیوند، کاهش انباشتگی آهن در بیماران تالاسمی، کاهش مقاومت به هورمون رشد، بهبود بیماری زمینه‌ای، عدم استفاده یا استفاده کمتر از داروهای سیتوتوکسیک داشته باشد. از ۴ بیمار که انحراف معیار قد قبل از پیوند کمتر از ۲- انحراف معیار از منحنی استاندارد قد (متناسب با سن و جنس) داشتند، در سه نفر در یک سال پس از پیوند انحراف معیار قد حداقل یک انحراف معیار افزایش پیدا نمود (بیماران ۲، ۵ و ۱۱). در بقیه که انحراف معیار قد بالاتر از ۲- انحراف معیار بود، در ۶ بیمار افزایش انحراف معیار قد مشاهده و در ۲ نفر تغییری دیده نشد، ولی این دو مورد نیز سرعت رشد متناسبی (۵ و ۷ سانتی‌متر در سال) داشتند و انحراف معیار سرعت رشد در تمام بیماران بجز بیماران (۴) و (۱۲)، رقم قابل توجهی بود. لازم به ذکر است که روند مطالعه همچنان ادامه دارد. قدر مسلم اینکه مطالعات طولانی‌تری لازم است تا در مورد علل و روند ادامه جهش رشدی پس از پیوند بتوان اظهار نظر روشن‌تری نمود.

References

1. Lazarus HM. Allogenic and Autologous BMT In: Michael B, Paul C editors, Current therapy in Hemahtology-oncology, Philadelphia: B. C Decker 1992; p.442-53.
2. Shalet SM, Didi M, Ogilvy-Stuart AL, Schulga J, Donaldson MD. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 42:333-9
3. Lowrey Gy. Growth and development of children. Chicago: Year Book Medical, 1986.
4. Clement-De Boers A, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Van den Broeck J, Wit JM, Vossen JM. Final height and hormonal function after bone marrow transplantation in children. J Pediatr 1996; 129:544-50.
5. Withold W, Wolf HH, Kollbach S, Heyll A, Schneider W, Reinauer H. Monitoring of bone metabolism after bone marrow transplantation by measuring two different markers of bone turnover. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996; 34:193-7.
6. Michel G, Socie G, Gebhard F, Bernaudin F, Thuret I, Vannier JP, Demeocq F, Leverger G, Pico JL, Rubie H, Mechinaud F, Reiffers J, Gratecos N, Troussard X, Jouet JP, Simonin G, Gluckman E, Maraninchi D. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acutemyeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. J Clin Oncol 1997; 15:2238-46
7. Keilholz U, Max R, Scheibenbogen C, Waster C, Korbling M, Haas R. Endocrine Function and bone metabolism 5 years after autologous bone

- marrow/blood-derived progenitor cell transplantation. *Cancer* 1997; 79:1617-22.
8. Legault L, Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. *Pediatr Transplant* 1999; 3:60-6.
9. Hovi L, Tapanainen P, Saarinen-Pihkala UM, Siimes MA. Impaired androgen production in female adolescents and young adults after totalbody irradiation prior to BMT in childhood. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20:561-5
10. Soliman AT, elZalabany M, Amer M, Ansari BM. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr* 1999; 45:23-30.
11. Wingard JR, Plotnick LP, Freemer CS, Zahurak M, Piantadosi S, Miller DF, Vriesendorp HM, Yeager AM, Santos GW. Growth in children after bone marrow transplantation: busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus total body irradiation. *Blood* 1992; 79:1068-73
12. Chatterjee R, Mills W, Katz M, McGarrigle HH, Goldstone AH. Prospective study of pituitary-gonadal function to evaluate short-term effects of ablative chemotherapy or total body irradiation with autologous or allogeneic marrow transplantation in post-menarcheal female patients. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:511-7
13. Sanders JE, Pritchard S, Mahoney P, Amos D, Buckner CD, Witherspoon RP, Deeg HJ, Doney KC, Sullivan KM, Appelbaum FR. et al. Growth and development following marrow transplantation for leukemia. *Blood* 1986; 68:1129-35.
14. Sanders JE, Buckner CD, Sullivan KM, Doney K, Appelbaum F, Witherspoon R, Storb R, Thomas ED. Growth and development in children after bone marrow transplantation. *Horm Res* 1988; 30:92-7.
15. Borgstrom B, Bolme P. Growth and growth hormone in children after bone marrow transplantation. *Horm Res* 1988; 30:98-100
16. Leiper AD, Stanhope R, Lau T, Grant DB, Blacklock H, Chessells JM, Plowman PN. The effect of total body irradiation and bone marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrine function. *Br J Haematol* 1987; 67:419-26
17. Hovi L, Rajantie J, Perkkio M, Sainio K, Sipila I, Siimes MA. Growth failure and growth hormone deficiency in children after bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5:183-6
18. Brauner R, Fontoura M, Zucker JM, Devergie A, Souberbielle JC, Prevot-Saucet C, Michon J, Gluckman E, Griscelli C, Fischer A, et al. Growth and growth hormone secretion after bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1993; 68:458-63.
19. Willi SM, Cooke K, Goldwein J, August CS, Olshan JS, Moshang T Jr. Growth in children after bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma compared with growth after transplantation for leukemia or aplastic anemia. *J Pediatr* 1992; 120:726-32
20. Sanders JE. Endocrine problems in children after bone marrow transplant for hematologic malignancies. The Long-term Follow-up Team. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8:2-4
21. Copelan EA, Biggs JC, Szer J, Thompson JM, Crilley P, Brodsky I, Klein JL, Kapoor N, Harman GS, Avalos BR. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia, acutelymphocytic leukemia, and multiple myeloma following preparation with busulfan and cyclophosphamide (BuCy2). *Semin Oncol* 1993; 20:33-8.
22. Lenarsky C, Weinberg K, Kohn DB. Bone marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia with busulfan and cyclophosphamide. *Blood* 1991; 78:239.
23. Vassal G, Deroussent A, Hartmann O, Challine D, Benhamou E, Valteau-Couanet D, Brugieres L, Kalifa C, Gouyette A, Lemerle J. Dose-dependent neurotoxicity of high-dose busulfan in children: a clinical and pharmacological study. *Cancer Res* 1990; 50:6203-7.
24. Manenti F, Galimberti M, Lucarelli G, Polchi P, De Sanctis V, Tanas R, Vullo C, Ruggiero L. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation for thalassemia major. *Prog Clin Biol Res* 1989; 309:273-80
25. Giorgiani G, Bozzola M, Locatelli F, Picco P, Zecca M, Cisternino M, Dallorso S, Bonetti F, Dini G, Borroni C, et al. Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone. *Blood* 1995; 86:825-31
26. Shankar SM, Bunin NJ, Moshang T Jr. Growth in children undergoing bone marrow transplantation after busulfan and cyclophosphamide conditioning. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18:362-6