

بررسی عوارض زودرس کبدی طی سال اول بعد از پیوند مغز استخوان در بیماران بتا تالاسمی ماژور

دکتر مسعود ایروانی^۱، دکتر ماندانا عرشی^۲، دکتر مهرانگیز توتونچی^۲، دکتر لیلا ندائی فرد^۲، دکتر اردشیر قوامزاده^۳
^۱ استادیار، مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند مغز استخوان، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۲ پژوهشگر، مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند مغز استخوان، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۳ استاد، مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند مغز استخوان، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف

پیوند مغز استخوان (BMT) یک اقدام درمانی در بیماران مبتلا به تالاسمی می باشد. اختلال عملکرد کبدی یک مشکل شایع در دریافت کنندگان BMT است، که می تواند در نتایج نهائی تأثیر مستقیم داشته باشد، لذا مشخص نمودن اتیولوژی و میزان بروز آن به منظور دستیابی به درمان مناسب، اهمیت دارد. هدف از این مطالعه تعیین شیوع اختلال عملکرد کبد و علل آن قبل و بعد از BMT در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور بوده است.

روشی بررسی

۱۱۳ بیمار بتا تالاسمی ماژور طی اسفند ۱۳۶۹ تا تیر ماه ۱۳۷۹ در مرکز پیوند مغز استخوان بیمارستان دکتر شریعتی تهران تحت پیوند قرار گرفته اند، ۶۲ بیمار مذکر و ۵۱ بیمار مؤنث بودند. ۲۷ بیمار در کلاس I، ۵۶ بیمار در کلاس II و ۳۰ بیمار در کلاس III قرار داشتند. میانگین سنی در سه کلاس ۶/۳، ۶/۵ و ۸/۷ سال بود. رژیم آماده سازی در بیماران بوسولفان (۳/۵-۴ mg/kg) و سیکلوفسفاماید (۴۰-۵ mg/kg) بوده است. پیشگیری بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) ** سیکلوسپورین ± متوتروکسات استفاده شده است. تمامی بیماران قبل از انجام پیوند جهت تعیین درجه فیبروز بیوپسی کبدی شدند و HBsAg و HBsAb و HCVAb و CMVAb بیماران و افراد دهنده بررسی شد. اختلال عملکرد کبد قبل و بعد پیوند و علل آن و اثر فریتین بالا بر آن بررسی گردید.

یافته ها

اختلال عملکرد کبدی در ۸۶ بیمار (۷۶/۱٪) طی یک سال اول پس از پیوند اتفاق افتاد. علل اختلال عملکرد کبدی GVHD (۵۳/۱٪)، سمیت با سیکلوسپورین (۱۵/۹۳٪)، VOD*** (۱/۷۷٪) و سمیت با رژیم آماده سازی (۵/۳٪) بوده است. بین اختلال عملکرد کبدی قبل از پیوند با بروز GVHD کبدی، سمیت کبدی با سیکلوسپورین، مرگ و بیوشیمی طبیعی کبدی پس از پیوند (p=۰/۰۰۱) ارتباط وجود داشت. فریتین < ۱۰۰۰ قبل از پیوند و بروز سمیت کبدی با رژیم آماده سازی (p=۰/۰۰۱) ارتباط داشت. میزان مرگ و میر کلی در بیماران مورد مطالعه ۱۷ بیمار (۱۵/۰۴٪) بوده است.

نتیجه گیری

اختلالات کبد در بیماران مبتلا به تالاسمی بعد از پیوند مغز استخوان بسیار شایع است و مربوط به مصرف داورها و همچنین GVHD می باشد.

کلید واژه: پیوند مغز استخوان، تالاسمی، عوارض کبدی

گوارش / دوره ۱۰، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۴، ۷۴-۷۹

در گذشته این بیماران ملزم به تزریق خون ماهیانه و دسفر و کسامین هر شب بوده اند. اما در چندین دهه اخیر با پیوند مغز و استخوان (BMT) امکان بهبودی برای این بیماران فراهم شده است. از جمله عوارض BMT عوارض کبدی آن می باشد که در بیماران مبتلا به تالاسمی با توجه به امکان اختلال عملکرد کبد قبل از پیوند به علت رسوب آهن این

زمینه و هدف

بیماری بتا تالاسمی یکی از شایعترین بیماریهای ارثی موجود در ایران می باشد که طیف وسیعی از بیماریها را تشکیل می دهد که از یک اختلال خفیف مورفولوژیک تا یک بیماری کشنده متغیر است.

نویسنده مسئول: تهران - خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند مغز استخوان

تلفن: ۸۸۰۲۹۳۹۰ نمابر: ۸۸۰۰۴۱۴۰

E-mail: horcbmt@sina.tums.ac.ir

* Bone Marrow Transplantation

** Graft Versus Host Disease

*** Venocclusive Disease

شده است. سپس باتوجه به معیارهای تشخیصی علل اختلال کارکرد کبدی مورد محاسبه و ارزیابی قرار گرفته است. معیارهای تشخیصی در مورد علل عملکرد غیر طبیعی کبد (آنزیمهای کبدی و آلکالین فسفاتاز بیش از دو برابر طبیعی و بیلی روبین بیش از ۱/۵ برابر طبیعی) در ذیل توضیح داده شده است:

۱- **GVHD کبدی:** باتوجه به اینکه در طی ۱۰۰ روز اول پس از پیوند اتفاق افتاده باشد GVHD حاد و پس از آن زمان GVHD مزمن نامگذاری شده است. در اکثریت بیماران درجات متفاوتی از درگیری پوستی یا گوارشی با GVHD حاد به طور همزمان وجود داشته و مطرح کننده تشخیص GVHD حاد کبدی بوده است. GVHD حاد و مزمن به صورت یرقان کلستاتیک (افزایش بیلی روبین و آلکالین فسفاتاز) تعریف می شود.

۲- مسمومیت دارویی کبدی:

الف: سمیت کبدی در اثر درمان آماده سازی (عملکرد غیر طبیعی کبدی به طور گذرا در طی دو هفته اول پس از BMT، در صورتی که به علل قابل تشخیص دیگر نباشد.)

ب: سمیت کبدی در اثر سیکلوسپورین (علائم بالینی مسمومیت با سیکلوسپورین، سطح سرمی سیکلوسپورین که به طور هفتگی اندازه گیری می شود بیش از سطح درمانی بوده موجب عملکرد غیر طبیعی کبد شود که با کاهش مقدار دارو اختلال کبدی اصلاح شود.)
ج: سمیت کبدی در اثر داروهای دیگر

د: علل دیگر اختلال عملکرد کبدی

۳- **هیپاتیت ویروسی:** زمانی که شواهد سرولوژیکی از عفونت ویروسی حاد به همراه اختلال عملکرد کبدی اتفاق افتاده باشد.

۴- **سپسیس:** هرگاه اختلال عملکرد کبدی به همراه عفونت باکتریال یا قارچی ثابت شده باشد تشخیص سپسیس گذاشته می شود.

۵- **VOD:** در صورت وجود معیارهای بالینی VOD (بیماری انسدادی وریدی) که مشتمل بر زردی (افزایش بیلی روبین توتال بیش از ۱/۲ mg/dl) همراه با ۲ مورد از موارد زیر باشد: هپاتومگالی (غالباً دردناک)، آسیت، افزایش وزن بیش از ۵٪ (که غالباً قبل از روز سی ام پس از پیوند باشد).

۶- **عود بیماری:** عملکرد کبدی غیر طبیعی و شواهد آزمایشگاهی مبنی بر رد پیوند و برگشت به وضعیت تالاسمیک.

۷- **علت نامشخص:** در مواردی که اختلال عملکرد کبدی را نتوان با

عوارض ممکن است چشمگیرتر باشند. در مطالعات انجام شده نظرات متفاوتی وجود دارد که در قسمت بحث به تفصیل اشاره خواهند شد.

این مطالعه سعی دارد ابتدا به بررسی میزان بروز عوارض زودرس کبدی طی یکسال اول متعاقب BMT در هر یک از سه کلاس تالاسمی پیردازدو مشخص نماید که شایعترین علل اختلال کار کبدی زودرس پس از پیوند در هر کلاس از تالاسمی چیست و وجود ارتباط مابین اختلال کارکرد کبدی قبل از پیوند و اختلال کبدی پس از پیوند را بررسی نماید. بررسی دیگری که در این مطالعه انجام گرفته ارزیابی ارتباط وقوع بیماری کبدی در یک سال اول پس از پیوند در هر یک از سه کلاس تالاسمی با فریتین بیش از ۱۰۰۰ قبل از پیوند می باشد که بدین منظور تمامی داده ها از پرونده ها استخراج و مورد محاسبه لازم قرار گرفت، سپس علل مرگ و میر پس از پیوند و شایعترین علل و زمان بروز آن مشخص گردید.

روش بررسی

در این مطالعه گذشته نگر ۱۱۳ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور که از اسفند ماه سال ۱۳۶۹ تا تیر ماه ۱۳۷۹ پیوند مغز استخوان و یا خون محیطی آلوژن دریافت نموده اند و حداقل یک سال از زمان پیوند آنها تا زمان بررسی پرونده ها گذشته بود و پس از BMT تحت پیگیری مداوم و دقیق در درمانگاه های تخصصی مرکز پیوند بیمارستان مذکور قرار گرفته بودند تحت بررسی قرار گرفتند. در این بررسی بیماران بتا تالاسمی بر حسب معیارهای آقای لوکارلی و همکاران او، بر اساس اندازه کبد، نتیجه بیوپسی کبد و کیفیت درمان با دسفروکسامین تقسیم شده اند (کلاس یک بدون عامل خطر ساز، کلاس دو دارای دو عامل و کلاس سه هر سه عامل خطر ساز را دارا بودند). (۱)، رژیم آماده سازی در تمامی بیماران بوسولفان و اندوکسان بوده است. پیگیری علیه GVHD در اکثریت بیماران کلاس I و II توسط سیکلوسپورین و بیماران کلاس III توسط سیکلوسپورین و متوترکسات انجام شده است.

تمامی بیماران قبل از انجام پیوند تحت بیوپسی کبدی قرار گرفته اند تا درجه فیبروز کبدی در آنها مشخص شود. HBsAg* و HBsAb** و HCVAb*** و CMVAb**** توسط رادیوایمونواسی (RIA) در بیماران و دهندگان مورد بررسی و آزمایش قرار گرفته است. پیوند در بیمارانی انجام شده است که HBsAg منفی بوده و تمامی دهندگان نیز HBsAg منفی باشند. همچنین آلانین آمینوترانسفراز (ALT)****، آلکالین فسفاتاز (Alph)*****، بیلی روبین توتال و مستقیم و فریتین قبل از پیوند توسط مواد استاندارد و آنالیز شیمیایی اتوماتیک اندازه گیری شدند. جزئیات بررسی سریال آنزیمهای کبدی در طی دوره قبل و بعد از پیوند مورد ارزیابی قرار گرفته است. بررسی آزمونهای عملکرد کبدی در روزهای ۳۰-۱ هر هفته دو بار، از روز ۶۰-۳۱ هر هفته یک بار، از روز ۱۸۰-۶۱ هر ماه یک بار و از روز ۳۶۵-۱۸۱ هر ۲ ماه یک بار بررسی

* Hepatitis B surface Antigen
** Hepatitis B surface Antibody
*** Hepatitis C Virus Antibody
**** Cytomegalovirus Antibody
***** Radioimmunoassay
***** Alanine aminotransferase
***** Alkaline phosphatase

هیچ یک از علائم و نشانه‌های موجود ارتباط داد.

یافته‌ها

مطالعه حاضر مجموعاً بر روی ۱۱۳ بیمار تالاسمی در مرکز پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی تهران براساس مشخصات و آزمایش‌های عملکرد کبدی، وضعیت ایمنی، زمان تشخیص بیماری و بررسی اختلال کارکرد کبدی طی یک سال اول پس از پیوند انجام شده است. تعداد بیماران در کلاس I، ۲۷ مورد (۲۳/۹٪)، کلاس II، ۵۶ مورد (۴۹/۵٪) و در کلاس III ۳ مورد (۲/۶٪) بوده است. میانگین سنی بیماران در کلاس I، ۵/۶ سال (دامنه ۲/۸-۹/۵ سال)، در کلاس II ۶/۳ سال (دامنه ۱۴-۳ سال) و در کلاس III ۸/۷ سال (دامنه ۱۷-۴ سال) در زمان پیوند بوده است (جدول ۱).

جدول ۱: توزیع سنی بیماران بتا تالاسمی ماژور در زمان پیوند بر حسب کلاس تالاسمی

| کلاس I | کلاس II | کلاس III | |
|--------|---------|----------|--------------------------|
| ۲۷ | ۵۶ | ۳۰ | تعداد بیماران |
| ۵/۶ | ۶/۳ | ۸/۷ | میانگین سنی (بر حسب سال) |
| ۶/۷ | ۱۱ | ۱۳ | دامنه سنی (بر حسب سال) |
| ۲/۸ | ۳ | ۴ | minimum سن (بر حسب سال) |
| ۹/۵ | ۱۴ | ۱۷ | maximum سن (بر حسب سال) |

همچنین ۶۲ مورد از بیماران مذکور و ۵۱ بیمار مونث بوده‌اند. قبل از انجام پیوند ۳۶ مورد از ۱۱۳ بیمار HBsAb مثبت و یک بیمار Anti HCV مثبت و ۴۳ بیمار CMV Ab مثبت بوده‌اند. HBsAg در تمامی بیماران منفی بوده است. پیوندهای انجام شده در مورد تمامی بیماران آلوژن بوده و نوع

پیوندها شامل ۶۵/۴۹٪ مغز استخوان، در ۲۳/۸۹٪ سلول خون محیطی و در ۱/۷۷٪ خون بند ناف بوده است. میزان موفقیت پیوند در بیماران کلاس I ۹۲/۹٪، در کلاس II ۸۷/۵٪ و در کلاس III ۸۷/۶۷٪ است. در ۱۰۰ مورد از ۱۱۳ بیمار (۸۸/۵٪) پیوند موفق و در ۱۳ مورد (۱۱/۵٪) رد شده است. در این مطالعه بروز اختلال عملکرد کبدی طی یک سال اول پس از پیوند ۷۶/۱ درصد (۸۶ مورد از ۱۱۳ مورد) است. این اختلال در کلاس I ۴۸/۱۵٪ (۱۳ مورد از ۲۷ مورد) در کلاس II ۷۶/۷۹٪ (۴۳ مورد از ۵۶ مورد) و در کلاس III به میزان ۱۰۰٪ (کل ۳۰ مورد) بود.

در این تحقیق از میان اتیولوژی‌های متعدد، GVHD کبدی ۵۳/۱٪ (۶۰ مورد از ۱۱۳ بیمار) دیده شد. GVHD در بیماران کلاس I ۴۰/۷۴٪، کلاس II ۵۰٪ و کلاس III ۷۰٪ اتیولوژی اختلال عملکرد کبدی را تشکیل می‌داد و سمیت کبدی با سیکلوسپورین (ساندیمون) ۱۵/۹۳٪ (۱۸/۱۱۳) که در کلاس I با ۷/۴۱٪ و در کلاس II ۱۷/۸۵٪ و در کلاس III ۲۰٪ از موارد اختلال عملکرد کبدی و سمیت کبدی با رژیم آماده‌سازی ۵/۳٪ و VOD کبدی ۱/۷۷٪ را به ترتیب علل دیگر را تشکیل می‌دهد (جدول ۲).

GVHD کبدی ۵۳/۱٪ به عنوان علت اصلی اختلال عملکرد کبدی در بیماران مورد بررسی شناخته شد. ابتلا به GVHD حاد کبدی (درجه II-IV) ۴۶ مورد از ۱۱۳ مورد (۴۰/۷۰٪) و GVHD مزمن کبدی ۲۷ مورد از ۱۱۳ مورد (۲۳/۸۹٪) و وقوع GVHD مزمن کبدی متعاقب GVHD حاد در ۱۳ مورد از ۱۱۳ مورد (۱۱/۵۰٪) بود (جدول ۳).

سمیت کبدی در اثر سیکلوسپورین در ۲ مورد از ۲۷ بیمار در کلاس I، ۱۰ مورد از ۵۶ بیمار در کلاس II و در ۶ مورد از ۳۰ بیمار در کلاس III اتفاق افتاد. VOD کبدی در یک مورد از ۵۶ بیمار در کلاس II و یک مورد از ۳۰ بیمار در کلاس III اتفاق افتاد و هیچ موردی از کلاس I به VOD کبدی مبتلا نشد.

جدول ۲: علل بیوشیمی غیرطبیعی کبدی طی یک سال اول پس از پیوند بر حسب کلاس تالاسمی

| کلاس I | کلاس II | کلاس III | کل بیماران | |
|-----------|----------|----------|------------|-----------------------------------|
| ۱۱=۲۴۰/۷۴ | ۲۸=۵۰٪ | ۲۱=۷۰٪ | ۶۰=۵۳/۱ | GVHD کبدی |
| ۲=۷/۴۱ | ۱۰=۱۷/۸۵ | ۶=۲۰٪ | ۱۸=۱۵/۹۳ | سمیت کبدی با سیکلوسپورین |
| ۰ | ۴=۷/۱۵ | ۲=۶/۶۷ | ۶=۵/۳۰ | سمیت کبدی با رژیم آماده سازی |
| ۰ | ۱=۱/۷۹ | ۱=۳/۳۳ | ۲=۱/۷۷ | VOD کبدی |
| ۱۴=۵۱/۸۵ | ۱۳=۲۳/۲۱ | ۰ | ۲۷=۲۳/۹ | بیوشیمی طبیعی کبدی پس از پیوند |
| ۱۳=۴۸/۱۵ | ۴۳=۷۶/۷۹ | ۳۰=۱۰۰٪ | ۸۶=۷۶/۱ | بیوشیمی غیرطبیعی کبدی پس از پیوند |
| ۹=۳۳/۳۳ | ۲۲=۳۹/۲۸ | ۲۵=۸۳/۳۳ | ۴۶=۴۰/۷۰ | GVHD حاد کبدی |
| ۶=۲۲/۲ | ۹=۱۶/۰۷ | ۱۲=۴۰٪ | ۲۷=۲۳/۹۰ | GVHD مزمن کبدی |
| ۴=۱۴/۸۱ | ۳=۵/۳۵ | ۶=۲۰٪ | ۱۳=۱۱/۵۰ | GVHD مزمن متعاقب GVHD حاد کبدی |
| ۱۱=۴۰/۷۴ | ۲۸=۵۰٪ | ۲۱=۷۰٪ | ۶۰=۵۳/۱ | بیماران مبتلا به GVHD کبدی |

وجود اختلال عملکرد کبدی قبل از پیوند

به منظور بررسی اثر وجود اختلال عملکرد کبدی قبل از پیوند بر روی اختلال کارکرد کبدی پس از پیوند از آزمون اختلاف بین دو نسبت t-student استفاده گردید.

همان طور که مشخص است از لحاظ آماری:

در کلاس I: از نظر بروز GVHD کبدی و بیوشیمی طبیعی کبدی پس از پیوند مابین بیمارانی که قبل از پیوند اختلال عملکرد کبدی داشته‌اند و بیمارانی که اختلال کارکرد کبدی نداشته‌اند تفاوت وجود داشت و در بروز سمیت با سیکلوسپورین و مرگ پس از پیوند مابین آن دسته از بیماران که قبل از پیوند اختلال عملکرد کبدی داشته و آنهایی که نداشته‌اند تفاوت ناچیزی و در بروز سمیت با رژیم آماده‌سازی و VOD پس از پیوند تفاوت مشاهده نشد.

در کلاس II: بروز GVHD کبدی و سمیت با سیکلوسپورین، مرگ و بیوشیمی طبیعی کبدی پس از پیوند در گروه بیماران با اختلال عملکرد کبدی و گروه بدون اختلال عملکرد کبدی قبل از پیوند تفاوت ناچیزی وجود داشت. همچنین بین بروز سمیت با رژیم آماده‌سازی و VOD کبدی پس از پیوند نیز تفاوت ناچیزی مشاهده می‌شد.

در کلاس III: بروز GVHD کبدی و سمیت با سیکلوسپورین در بین دو گروه بیماران اختلاف دیده می‌شد، در حالی که بروز سمیت با رژیم آماده‌سازی و مرگ مابین بیماران تفاوت ناچیز بود، ولی بروز VOD بیوشیمی طبیعی کبدی پس از پیوند در هر دو گروه تفاوتی نداشت.

به‌طور کلی از لحاظ آماری در تمامی بیماران در سه کلاس تالاسمی در میان گروهی که اختلال عملکرد کبدی قبل از پیوند داشتند در مقایسه با گروهی که اختلال عملکرد کبدی قبل از پیوند نداشتند بروز GVHD کبدی ($p=0/001$) هپاتوتوکسیسیته با سیکلوسپورین ($p=0/001$) مرگ ($P=0/001$) و بیوشیمی نرمال کبدی پس از پیوند ($P=0/001$) تفاوت وجود داشت. همچنین در میان دو گروه فوق بروز VOD پس از پیوند تفاوت قابل توجهی وجود نداشت.

در بررسی وجود فریتین بالا در قبل از پیوند نیز نتایج ذیل مشاهده گردید که:

در بیماران کلاس I: ۸ مورد فریتین بالا (>1000)، ۹ مورد فریتین پائین (<1000) و یا نرمال در زمان قبل از پیوند داشتند.

در کلاس II: ۲۱ مورد با فریتین بالا، ۱۵ مورد با فریتین پائین و یا نرمال قبل از پیوند مشاهده شد.

و در کلاس III: ۱۶ مورد دارای فریتین بالا و ۳ مورد دارای فریتین پائین و یا نرمال بودند.

به‌طور کلی در بیماران سه کلاس در ۴۵ مورد از بیماران فریتین بالا (>1000) و در ۲۷ مورد فریتین پائین (<1000) و یا نرمال قبل از پیوند داشتند و ۴۱ مورد هم به علت کامل نبودن اطلاعات حذف شدند (جدول ۳).

جدول ۳: نتایج بالینی بیماران بتا تالاسمی ماژور با وجود فریتین بیش از ۱۰۰۰ قبل از پیوند

| p-value | فریتین بالا قبل از پیوند (n = ۲۷ (-)) | فریتین بالا قبل از پیوند (n = ۴۵ (+)) | تمامی بیماران کلاس III,II,I |
|---------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| ۰/۳۱۷ | ۱۸ (٪۶۶/۷) | ۲۵ (٪۵۵/۵) | GVHD کبدی |
| ۰/۲۱۱ | ۰ (٪۱۱/۱) | ۱۰ (٪۲۲/۲) | سمیت کبدی با سیکلوسپورین |
| ۰/۰۰۱ | ۰ (٪۰) | ۰ (٪۳۳/۳) | سمیت کبدی با رژیم آماده‌سازی |
| ۰/۳۷۳ | ۰ (٪۰) | ۱ (٪۲/۲) | VOD کبدی |

همان طور که مشخص است نتایج بالینی بیمارانی که فریتین بالا قبل از پیوند داشته‌اند بدین ترتیب است:

در کلاس I: بروز GVHD کبدی و سمیت کبدی در اثر سیکلوسپورین در بیماران با فریتین بالا در مقایسه با بیماران بدون فریتین بالا در قبل از پیوند تفاوت ناچیزی وجود داشت. در بروز سمیت کبدی با رژیم آماده‌سازی و VOD کبدی پس از پیوند در بیماران با وجود فریتین بالا و در مقایسه با بیماران بدون فریتین بالا در زمان پیوند تفاوتی وجود نداشت.

در کلاس II: مابین بیمارانی که فریتین بالا قبل از پیوند داشتند در مقایسه با گروهی که فریتین بالا نداشتند از لحاظ بروز GVHD کبدی ($p=0/001$) و سمیت کبدی با رژیم آماده‌سازی ($p=0/047$) تفاوت قابل توجه و بروز VOD تفاوت بینابینی و بروز هپاتوتوکسیسیته با سیکلوسپورین تفاوت اندکی وجود داشت.

در کلاس III: مابین دو گروه تنها تفاوت ناچیزی در بروز GVHD کبدی وجود داشت.

مجموعاً از این بررسی می‌توان نتیجه گرفت که در تمامی بیماران موجود در سه کلاس مابین بیمارانی که فریتین بالا قبل از پیوند داشتند و آنهایی که فریتین بالایی قبل از پیوند نداشتند، در بروز سمیت کبدی با رژیم آماده‌سازی ($p=0/001$) تفاوت مشاهده می‌شد، اما در بروز GVHD کبدی ($p=0/317$) سمیت کبدی با سیکلوسپورین و VOD کبدی تفاوت قابل توجهی دیده نشد.

میزان بقا: پس از یک سال متعاقب BMT آلون ۸۴/۹۶٪ (۹۶ مورد از ۱۱۳ بیمار) زنده مانده‌اند که به تفکیک در کلاس I ۸۸/۸۹٪ (۲۴ مورد از ۲۷ بیمار)، در کلاس II ۸۵/۷۱٪ (۴۸ مورد از ۵۶ بیمار) و در کلاس III ۸۰٪ (۲۴ مورد از ۳۰ بیمار) بودند.

اما در طی ۳۰ روز اول، ۶ مورد از تمامی بیماران (۳۱/۵٪)، ۳ مورد از کلاس I (۱۱/۱۱٪)، ۲ مورد از کلاس II (۳/۵۷٪) و یک مورد از کلاس III (۳/۳۳٪) فوت شدند.

طی روز ۶۰-۳۱، ۲ مورد از کل بیماران (۱/۷۷٪)، یک مورد از کلاس II (۱/۷۸٪) و یک مورد از کلاس III (۳/۳۳٪) فوت شدند.

البته در این مطالعه هیپاتیت را از علل اختلال عملکرد کبد مطرح نکردیم، بدین سبب که در تمام بیماران بتا تالاسمی و همچنین در تمامی دهندگان قبل از پیوند مارکرهای ایمنولوژیک هیپاتیت (خصوصاً HBsAg) منفی بوده است و اکثریت بیماران اختلال عملکرد کبدی قبل از پیوند را نداشتند. تنها در یک مورد از بیماران HCV Ab مثبت بوده است.

در این تحقیق مطالعه‌ای بر روی وجود یا فقدان اختلال عملکرد کبدی قبل از پیوند به عنوان عامل تأثیرگذار بر روی اختلال عملکرد کبدی طی یک سال اول پس از پیوند صورت گرفت و وجود اختلال عملکرد کبدی قبل از پیوند در بروز GVHD کبدی و سمیت کبدی با سیکلوسپورین و مرگ تأثیر داشت. اما با توجه به تعداد اندک مشاهدات این مطلب قطعیت ندارد و همچنین از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد. در تایوان نیز مانند این مطالعه اختلال عملکرد کبد قبل و پس از پیوند با یکدیگر مرتبط شناخته شده است. (۴)

اما در بررسی مشابهی در کشور کره اختلال عملکرد کبد قبل از پیوند سبب افزایش اختلال عملکرد کبد پس از پیوند، GVHD کبدی و مرگ و میر نشده است. (۱)

همچنین وجود فریتین بیش از ۱۰۰۰ در قبل از پیوند از جمله علل دیگر تأثیرگذار بر روی اختلال عملکرد کبدی مورد محاسبه قرار گرفت که با توجه به تعداد اندک بیماران مشاهده شد که مابین بیمارانی که فریتین بالا قبل از پیوند داشتند و آنهایی که فریتین بالای قبل از پیوند نداشتند بروز سمیت کبدی با رژیم آماده سازی (p=۰/۰۰۱) متفاوت است اما در بروز GVHD کبدی سمیت کبدی با سیکلوسپورین و VOD کبدی تفاوت قابل توجهی وجود نداشت یا به عبارت دیگر وجود فریتین بالا قبل از پیوند در بروز سمیت کبدی با رژیم آماده سازی در بیماران موجود در این مطالعه تأثیرگذار بوده است؛ البته برای مشخص نمودن نتایج دقیقتر، بررسی تعداد بیشتری از بیماران در مطالعات آینده لازم به نظر می رسد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج حاصل بروز اختلال عملکرد کبد پس از پیوند ۱/۷۶٪ و شایعترین علل اختلال عملکرد کبدی در اولین سال متعاقب انجام پیوند در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی GVHD کبدی و هیپاتوتوکسیسیته دارویی بوده است. همچنین میزان فریتین سرمی قبل از پیوند نقشی در بروز GVHD و عوارض کبدی سیکلوسپورین و VOD کبدی نداشته است.

طی روز ۱۸۰-۶۱، ۶ مورد از تمامی بیماران (۳۱/۵٪) ۴ مورد از کلاس II (۱۴/۷٪) و ۲ مورد از کلاس III (۶۶/۶٪) فوت شدند.

طی روز ۳۶۵-۱۸۱، یک مورد از کلاس II (۱/۷۸٪)، و ۲ مورد از کلاس III (۶۶/۶٪) فوت شدند.

در کلاس I تنها ۳ مورد مرگ پس از BMT مشاهده شد که طی روزهای ۳۰-۱ بود. در کلاس II تعداد مرگ و میر بیش از سایر کلاسها (۸ مورد) و بیشترین مرگ و میر نیز در طی ۱۸۰-۶۱ مشاهده گردید. طی یک سال اول پس از پیوند آلون (۱۷ مورد از ۱۱۳ بیمار) ۱۵/۰۴٪ از بیماران فوت شدند که علت مرگ به ترتیب عبارت بود از عفونت باکتریال، GVHD کبدی و سپس عفونت با CMV به میزان کمتری علت مرگ بوده است.

بحث

بر اساس این تحقیق نتایج کلی عبارتند از اینکه شایعترین عارضه طی یک سال اول متعاقب پیوند مغز استخوان اختلال عملکرد کبدی (۷۶/۱٪) با ۸۶ مورد از ۱۱۳ بیمار در بیماران بتا تالاسمی ماژور می باشد. با توجه به اینکه تاکنون در هیچ مطالعه‌ای ارقام براساس سه کلاس تالاسمی ذکر نشده است اما میزان بروز ناهنجاریهای کبدی که در مطالعات دیگر گزارش شد، با این مطالعه مشابه می باشد. (۸-۱)

در این مطالعه از میان اتیولوژیهای متعدد، GVHD کبدی با ۵۳/۱٪ (۶۰ موارد از ۱۱۳ بیمار) به عنوان شایعترین علت اختلال عملکرد کبدی در هر سه کلاس از تالاسمی شناخته شد (۴۰/۷٪ حاد و ۲۳/۹٪ مزمن). در مقام بعدی سمیت کبدی در اثر سیکلوسپورین با ۱۵/۹۳٪ (۱۸ مورد از ۱۱۳ بیمار)، VOD و سمیت کبدی در اثر رژیم آماده سازی در کمتر از ۱٪ موارد (به ترتیب ۱/۷۷٪، ۵/۳۰٪) علل دیگر اختلال عملکرد کبدی را تشکیل می دادند.

در بررسی مشابهی که در کشور کره انجام شده است اختلال عملکرد کبد در ۸۴/۲٪ بیماران به دنبال پیوند مغز استخوان مشاهده شده که GVHD کبدی و سمیت کبدی دارویی از شایعترین علل بوده اند. (۱)، نتایج مشابه نیز در ترکیه و استرالیا بدست آمده است. (۲، ۶)، در بررسی مشابهی در ایتالیا شیوع GVHD کبدی ۶۱/۸٪ بوده است (۲۵/۸٪ حاد و ۳۶٪ مزمن). (۳)

در تایوان نیز مانند این مطالعه اختلال عملکرد کبد قبل و پس از پیوند با یکدیگر مرتبط شناخته شده است. (۴)

در مصر به دنبال پیوند آلون نیک مغز استخوان در ۱۰۳ بیمار ۴۸٪ به دلیل اختلال کبدی به خصوص GVHD کبدی (۲۲/۳٪) فوت نمودند. (۵)

References

1. Kim BK, Chung KW, Sun HS, Suh JG, Min WS, Kang CS, *et al.* Liver disease during the first post-transplant year in bone marrow transplantation recipients: retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 193-7.
2. Forbes GM, Davies JM, Herrmann RP, Collins BJ. Liver disease complicating bone marrow transplantation: a clinical audit. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:1-7.
3. Locasciulli A, Bacigalupo A, Alberti A, Van Lint MT, Uderzo C, Marmont AM, *et al.* Predictability before transplant of hepatic complications following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1989; 48: 68-72.
4. Chen PM, Liu JH, Fan FS, Hsieh RK, Wei CH, Liu RS, *et al.* Liver disease after bone marrow transplantation the Taiwan experience. *Transplantation* 1995; 59: 1139-43.
5. El-Sayed MH, El-Haddad A, Fahmy OA, Salama II, Mahmoud HK. Liver disease is a major cause of mortality following allogeneic bone-marrow transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1347-54.
6. Ozdogan O, Ratip S, Ahdab YA, Dane F, Ahdab HA, Imeryuz N, *et al.* Causes and risk factors for liver injury following bone marrow transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 421-6.
7. Frisk P, Lonnerholm G, Oberg G. Disease of the liver following bone marrow transplantation in children: incidence, clinical course and outcome in a long-term perspective. *Acta Paediatr* 1998; 87: 579-83.
8. Ho GT, Parker A, MacKenzie JF, Morris AJ, Stanley AJ. Abnormal liver function tests following bone marrow transplantation: aetiology and role of liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:157-62.

Early Hepatic Complication in First Year after Bone Marrow Transplantation in Major Beta Thalassemic patients

ABSTRACT

Iravani M

Hematology, Oncology and BMT Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences

Arshy M

Hematology, Oncology and BMT Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences

Toutonnchy M

Hematology, Oncology and BMT Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences

Nedaeifard L

Hematology, Oncology and BMT Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences

Ghavamzadeh A

Hematology, Oncology and BMT Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences

Corresponding Author:

Leila Nedaeifard M.D.,
Hematology, Oncology and BMT
Research Center, Shariati
Hospital, Kargar-e-Shomali Ave,
14114, Tehran, Iran.
Tel: +98 21 88029390
Fax: +98 21 88004140
E-mail:
horcbmt @ sina.tums.ac.ir

Background: Bone marrow transplantation is a good therapeutic modality for beta thalassemia. Liver complications is one of the major causes of morbidity and mortality following BMT. Determination of the factors of liver injury leads to earlier diagnosis after BMT and improves prognosis.

Materials and Methods: We studied 113 major Beta thalassemic patients who have been transplanted from 1990- 2000 in bone marrow transplantation center of Shariati Hospital. 62 were male and 51 were female. 27 patients were class one, 56 were class two and 30 were class three. The median age of each classes were 6.5, 6.3 and 8.7 year. Conditioning regime consisted of busulfan (3.5-4mg/Kg) and cyclophosphamide (40-50 mg/kg). For GVHD prophylaxis we gave cyclosporine ± methotrexate. Grade of liver fibrosis defined by biopsy in all patients before BMT. All patients and their donors tested for HBsAg, HBsAb, HCVAb, CMVAb with RIA method. We assessed causes of liver dysfunction before and after transplantation and effect of high ferritin level on liver function.

Results: Hepatic dysfunction in first year after transplantation were seen in 86 (76%) patients. Causes of liver dysfunction were consisted of 53.1% GVHD, 15.93% cyclosporine hepatotoxicity, 5.3% conditioning regime hepatotoxicity and 1.77% VOD. In all three classes hepatic GVHD, cyclosporine toxicity, death and normal liver function post BMT had significant relation with hepatic dysfunction before BMT ($p=0.001$). In patients with ferritin level more than 1000, there were significant hepatotoxicity with conditioning regime ($p=0.001$). 17 (15.04%) of patients have been died.

Conclusions: In this study we determined incidence and causes of hepatic dysfunction before and after BMT in major beta thalassemic patients. According to our study the incidence of hepatic dysfunction was 76.1% and hepatic GVHD and drug hepatotoxicity were the most common causes of hepatic dysfunction in all three classes. Serum ferritin level had not significant relation to GVHD, cyclosporine hepatotoxicity and VOD. *Govaresh/ Vol. 10, No. 2, Summer 2005; 74-79*

Keywords: BMT, Thalassemia, Hepatic complications