

## بررسی سیر بالینی سندرمهای دیسپلازی میلوبئید

دکتر صنمبر صدقی<sup>۱</sup>، دکتر داوود منادی زاده<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> گروه هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** سندرمهای دیسپلازی میلوبئید گروهی از اختلالات نئوپلاستیک سیستم خونساز هستند که با خونسازی غیرمؤثر شناخته می‌شوند. این تحقیق جهت شناسایی مشخصات سندرمهای دیسپلازی میلوبئید و عوامل مؤثر بر طول عمر گروهی از بیماران ایرانی صورت گرفت.

**مواد و روشها:** روش مطالعه توصیفی- تحلیلی می‌باشد که براساس نتایج معاینات بالینی، آسیب شناسی و سیتوژنتیک در ۱۰ بیمار مبتلا به سندرمهای دیسپلازی میلوبئید (MDS) که طی سالهای ۱۳۶۳ الی ۱۳۷۸ به بیمارستان مدرس و بیمارستان مهراد مراجعه کرده بودند، انجام شد.

**یافته‌ها:** میانگین سن بیماران ۵۷/۶±۱۷/۶ سال (۱۳-۱۵ سال) و نسبت ابتلاء مرد به زن ۱/۶ به ۱ بود. شیوع زیرگروههای FAB به این قرار بود: کم خونی مقاوم و کم خونی مقاوم همراه سیدروblast حلقوی مجموعاً ۵۴٪، کم خونی مقاوم با افزایش بلاست ۱۹٪، لوسمی میلوبنسیتیک مزمن ۱۵/۵٪ و کم خونی مقاوم با افزایش بلاست در حال تبدیل به لوسمی ۱۱/۵٪. کم خونی شایعترین علامت بیماری بود (۷۸٪). میانه بقا از تشخیص بیماری تا مرگ ۱۴/۶ ماه و میانگین بقا ۲۱ ماه بود. ۶۴٪ موارد بروز لوسمی بین خانمهای ۳۵/۱٪ در آقایان بود. فاکتورهای پیشگویی کننده مرگ سن، جنس، افزایش تعداد گوییچه‌های سفید، سطح LDH سرم، زیرگروه بیماری و درصد بلاست در خون محیطی و مغز استخوان بود، حال آنکه با استفاده از مدل COX Regression تنها متغیر غیرواسطه در تعیین

پیش‌آگهی بقا بیماران درصد بلاست مغز استخوان تعیین گردید ( $P=0.002$ ).

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** در مقایسه با آمار کشورهای غربی، سن بیماران ما کمتر بود. بروز لوسمی و مرگ درخانم‌ها بیشتر بود. در بین متغیرها تنها درصد بلاست مغز استخوان ارتباط معنی داری با طول عمر بیماران داشت.

**وازگان کلیدی:** سندرم دیسپلازی میلوبئید، پیش‌آگهی.

### مقدمه

بیماری ۱ تا ۵ درصد هزار نفر است. شیوع بیماری با افزایش سن زیاد می‌شود و به ۲۵ درصد هزار در دهه هفتم عمر می‌رسد (۱). البته اختلال خونسازی شامل گروه ناهمگونی از بیماری‌های است و ممکن است نئوپلاستیک (کلونال) نباشد. خونسازی غیرکلونال شامل اختلال برگشت پذیر درساخت DNA سلولی است و در کمبود ویتامین، بیماری‌های خودایمنی، عفونتها از جمله پاروویروس B19 و مصرف داروهایی نظیر کورتیکواستروئید و آرسنیک دیده می‌شود. از آنجا که

سندرمهای دیسپلازی میلوبئید<sup>۱</sup> (MDS) گروهی از اختلالات نئوپلاستیک سیستم خونساز هستند که از نقطه نظر بالینی و مورفولوژی با خونسازی غیرمؤثر شناخته می‌شوند. سیر طبیعی بیماری از دوره مزمن چندین ساله تا پیشرفت سریع به لوسمی متغیر است. ۱۰ تا ۴۰٪ بیماران در نهایت دچار لوسمی حاد میلوبئید می‌شوند. مطابق آمارهای غربی شیوع

<sup>۱</sup> Myelodysplastic Syndrome

با آندرورژن و ۱۲/۵٪ کورتیکواستروئید دریافت کردند. در ۲ بیمار پیوند آلوزن مغز استخوان انجام شد. ۱۰٪ بیماران درمان ترکیبی فاکتور رشد و ۱۶٪ شیمی درمانی دریافت کردند. روش نمونه گیری سرشماری و جمعیت مورد مطالعه شامل تمام بیماران بالغ (بزرگتر از ۱۲ سال) مراجعه کننده به بیمارستانهای شهید مدرس و مهراد از سال ۱۳۶۳ تا ۱۳۷۸ بود. تشخیص بر اساس بررسی لام خون محیطی، نمونه آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان داده شد. دو متخصص خون بطور ثابت تشخیص را تائید نمودند. در تمام موارد رنگ آمیزی رایت-گیسمما و آبی پروس انجام شد. جهت رد کم خونی مگالوبلاستیک در تمام موارد سطح ویتامین ب ۱۲ و اسید فولیک سرم اندازه گیری شد و در صورت عدم امکان آزمایش، یک دوره درمان با این ویتامینها تحویز گردید. بیماران براساس تقسیم بندهای FAB در ۵ زیرگروه قرار گرفتند. بررسی کروموزومی با روش G-Band و بررسی حداقل ۶ متافاز، در تعدادی از بیماران انجام شد. کلیه بیماران با مراجعات ماهانه و انجام شمارش کامل خون و بررسی لام خون محیطی حداقل هر ۳ ماه، یک بار پیگیری شدند. کلیه موارد شانوی به مصرف دارو، بیماری بدخیم، عفونی یا التهابی در شروع یا طی مطالعه، از مطالعه حذف شدند. اطلاعات جمع آوری شده توسط برنامه SPSS و منحنی های طول عمر توسط روش Kaplan-Meier آنالیز گردید و سپس توسط روش Wilcaxxon hazard regression آنالیز چند متغیره انجام شده و متغیرهای غیروابسته تعیین کننده بقای بیماران تعیین گردید.

## یافته‌ها

از ۸۵ مورد تشخیص MDS با بررسی لامها، ۵ مورد از مطالعه خارج شدند که این موارد شامل سرطان ریه، سرطان مثانه و ترزیق تیوتپا در مثانه، سیروز کبدی، آرتربیت روماتوئید با درمان متotropic کسات و کم خونی سیدروبلاستیک مادرزادی بودند. آنالیز روی ۸۰ بیمار انجام گرفت که ۷۵٪ آنها طی سه سال اخیر تشخیص داده شده بودند.

### مشخصات بالینی:

میانگین سنی بیماران ( $\pm$  انحراف معیار)  $57/6 \pm 17/6$  سال (۱۳-۸۵) و میانه سنی ۶۴ سال بود. نسبت ابتلای مرد به زن  $1/6$  بود. کم خونی شایعترین شکایت بیماران (۰/۷۸٪) و در ۵۰٪ تنها شکایت بود. ۱۰٪ به طور اتفاقی تشخیص داده شدند و ۴۰٪ در موقع تشخیص تب یا خونریزی

خونسازی نئوپلاستیک (منوکلونال) غیرقابل برگشت است و ممکن است به لوسمی حاد تبدیل شود، قبل از تشخیص MDS اولیه موارد ثانویه به مصرف دارو و بیماریهای عفونی و التهابی یا سایر بدخیمی ها باید کنار گذارد شود. با توجه به این موضوع که تقریباً کلیه آمارها و اطلاعات موجود در مورد شیوع، بروز، سیر بیماری و سیستمهای طبقه بنده و تعیین پیش آگهی MDS، مربوط به کشورهای غربی است و تعداد محدودی گزارش از کشورهای آسیایی در این زمینه مربوط به خاور دور است، در این پژوهش کوشش شده است موارد ابتلاء MDS در مرکز شهید مدرس تهران (که از سراسر کشور بیمار می پذیرد)، جمع آوری شود. هدف از این مطالعه بررسی و تعیین مشخصات بالینی و بقای بیماران ایرانی در مقایسه با موارد غربی است. در این بین تأکید بخصوصی بر تعیین فاکتورهای خطر و سیستم مناسب تعیین پیش آگهی بیماران مورد نظر بوده است. تفاوت های موجود بین نژاد آسیایی و غربی در سیر بیماری مسلماً انگیزه ای برای بررسی تجربی روشهای نوین درمانی به شیوه مناسب و قابل اجرا در کشورمان خواهد بود.

از تقسیم بندهای FAB<sup>۲</sup> برای تعیین زیرگروههای بیماری استفاده شده است:

گروه یک: آنمی مقاوم<sup>۳</sup> (RA)

گروه دو: آنمی مقاوم با افزایش سیدروبلاست حلقوی<sup>۴</sup> (RARS)

گروه سه: آنمی مقاوم با افزایش بلاست<sup>۵</sup> (RAEB)

گروه چهار: لوسمی میلومونوسیتیک مزمن<sup>۶</sup> (CMML)

گروه پنجم: آنمی مقاوم با افزایش بلاست در تبدیل<sup>۷</sup> (RAEB-T)

## مواد و روشها

تحقیق به روش توصیفی تحلیلی انجام گرفت. اکثر بیماران طی یک دوره سه ساله تشخیص داده و پیگیری شدند و تعداد کمی مربوط به موارد قدیمی بود که با مراجعت به پرونده آنها لامها شناسایی گردید. ترزیق خون و بعضًا پلاکت درمان اصلی بیماران را شامل می شد (۰/۵۷٪). ۲۰٪ بیماران درمان

<sup>2</sup> French-American-British

<sup>3</sup> Refractory anemia

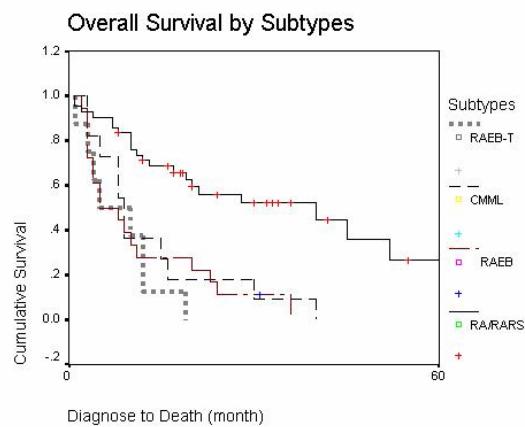
<sup>4</sup> Refractory anemia with ringed sideroblasts

<sup>5</sup> Refractory anemia with excess blasts

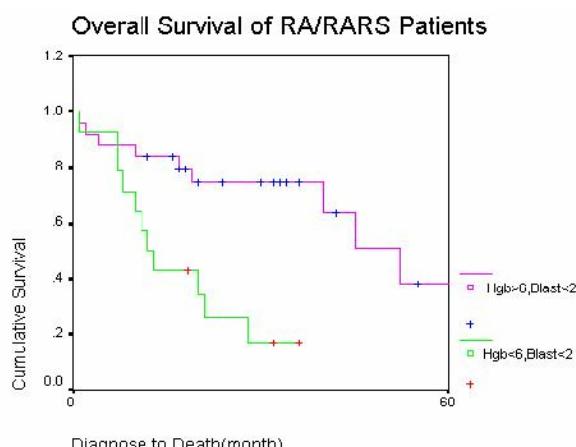
<sup>6</sup> Chronic myelomonocytic leukemia

<sup>7</sup> Refractory anemia with excess blasts in transformation

WBC در بین متغیرهای کمی و کیفی متعدد LDH (p=۰/۰۲)، درصد بلاست در خون محیطی (p=۰/۰۱) و درصد بلاست مغز استخوان (p=۰/۰۲) ارتباط معنی داری با طول عمر بیماران داشتند. در بررسی Stepwise ارتباط متغیرها با بقای بیماران توسط آنالیز Cox Regression، تنها درصد بلاست در مغز استخوان (p=۰/۰۲) ارتباط معنی دار را حفظ نمود. در واقع با هر یک درصد افزایش بلاست ۳٪ خطر مرگ افزایش می یافت. ارتباط معنی داری بین وجود و شدت تغییرات دیسپلاستیک خون محیطی و مغز استخوان با طول عمر همه بیماران بدست نیامد ولی در دو زیرگروه اول تعیین خطر مرگ بدست آمد. میانه بقا در بیمارانی که در بدو تشخیص هموگلوبین بیش از ۶ و بلاست کمتر از ۲٪ داشتند ۵۲ ماه بود درحالی که هموگلوبین کمتر از ۶ همراه با بلاست بیش از ۲٪ میانه بقا را به ۱۱ ماه تقلیل داد (p=۰/۰۵). (نمودارهای ۳ و ۴).



نمودار ۲- منحنی طول عمر بیماران به تفکیک زیرگروه بیماری



نمودار ۱- منحنی طول عمر بیماران

در دو زیرگروه اول متوسط طول عمر ۴۶ ماه و درسه زیرگروه پرخطر ۵ تا ۸ ماه بود. (نمودار ۲) شناس بروز<sup>۸</sup> AML در دو زیرگروه اول ۱۱٪، در RAEB ۰/۸۲٪، RAEBT ۰/۸۵٪ و در CMML ۰/۱۸٪ بود. شایعترین علت مرگ در مجموع AML ولی در زیرگروه آنمی مقاوم عفونت بود.

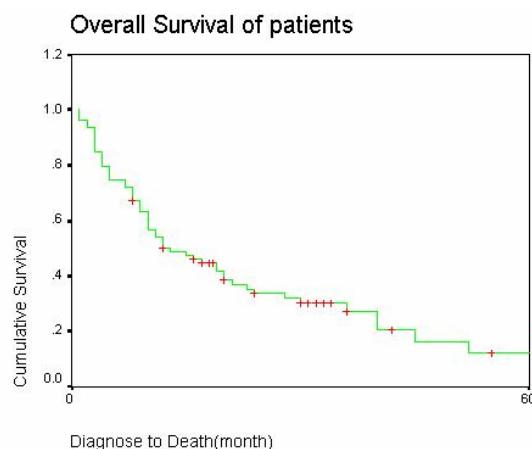
<sup>8</sup> Acute myelogenous leukemia

(با یا بدون کم خونی) داشتند. شایعترین زیرگروه بیماری کم خونی مقاوم (RA) و RARS بود (مجموعاً ۰/۵۴٪)، CMML ۰/۱۹٪، RAEB-T ۰/۱۱٪ و موارد بیماری را تشکیل می داد.

در بررسی مشخصات خونی، در زیرگروه CMML مشخصاً تعداد گلوبول سفید، نوتروفیلهای، پلاکتهای و منوسيتها بیشتر از سایر زیرگروهها بود و افزایش سلول در مغز استخوان دیده می شد. در تمام زیرگروهها به جز CMML در ۱۰٪ موارد کاهش سلولهای مغز استخوان دیده شد. تغییرات دیسپلاستیک مغز استخوان در رده سفید-قرمز و مگاکاریوسیت در گروههای پرخطر به طور وسیعتری دیده شد. یافته های کاریوتیپ:

بررسی کاریوتیپ در ۱۰ بیمار انجام شد که ۷ بیمار اختلال کاریوتیپ داشتند (۷۰٪). دو بیمار منژوزومی ۷ و دو بیمار فقدان بازوی بلند کروموزوم ۵ داشتند (شایعترین اختلالات کروموزومی).

میانگین عمر ۲۱ ماه بود. نیمی از بیماران تا ۱۴/۶ ماه بعد از تشخیص فوت شدند (نمودار ۱).



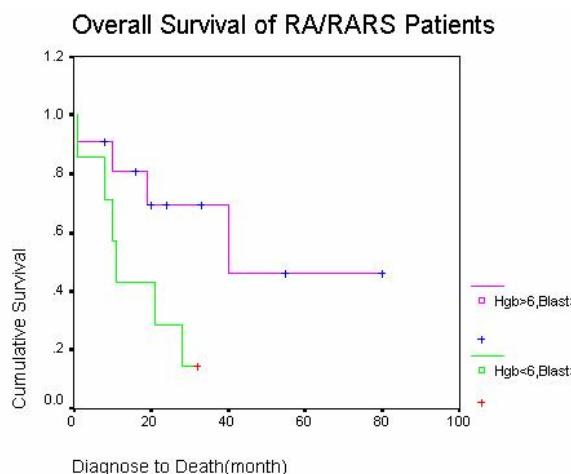
خون با این بیماری، وجود تقسیم بندیهای دقیقتر و روشنتر و تا حدی افزایش تماس با سموم و آلودگی محیطی می‌باشد. البته اثبات این فرضیه نیاز به بررسیهای اپیدمیولوژیک دارد. ما یک مدل ساده برای کشف بیماران در معرض خطر مرگ در ابتدای تشخیص بیماری در زیرگروههای ۲۰ و ۲۱ پیدا کردیم. در واقع بیمارانی که هموگلوبین کمتر از ۶ و بلاست بیش از ۲٪ داشتند، اگرچه در گروههای آنمی مقاوم و بدون شواهدی از افزایش سلولهای نارس طبق تقسیم بندی FAB بودند، طول عمری کمتر از نصف سایر بیماران داشتند. بنابراین این احتمال مطرح می‌شود که سیر بیماری در این بیماران متفاوت از سایر بیماران گروه آنمی مقاوم است. پیشنهاد می‌شود تحقیقات بالینی با هدف مقایسه درمانهای صرفاً حمایتی با فاکتورهای رشد محرك مغز استخوان و احتمالاً ATG و سیکلوسپورین انجام گیرد.

کاهش سلولاریته مغز استخوان در ۱٪ بیماران دیده شد. ارتباط بین آنمی آپلاستیک و MDS شناخته شده است و ATG و سیکلوسپورین که در درمان آنمی آپلاستیک به کار می‌روند، در تصحیح نارسایی مغز استخوان در MDS مؤثر هستند (۲). در هر دو مورد ضعف میلوئید بعلت فعالیت سلولهای T است که با درمان ایمونوساپرسیو برطرف می‌گردد در حالیکه در بیماران ما اصولاً از این داروها استفاده نشده است.

وجود تشابه نسبت جنسی ابتلای به بیماری با سایر آمارها در این بررسی با طول عمر کمتر بیماران مونث و ابتلای به AML بیشتر همراه بوده است. به نظر می‌رسد در واقع با مواردی از WHO لوسمی حاد با درصد کم بلاست روبرو بوده ایم. کمیته WHO وجود ۲۰٪ بلاست را به عنوان مرز MDS و لوسمی حاد مطرح کرده است. مطمئناً بررسی دقیق ژنتیک در افتراق MDS از لوسمی با درصد بلاست کم بسیار کمک کننده است چراکه اختلالات ژنتیک شایع در این دو بیماری متفاوت است (۶). توصیه می‌شود بررسی ژنتیک در تمام موارد MDS انجام گردد.

چهار نوع پاسخ درمانی در MDS مطرح شده است: پاسخ هماتولوژیک، تغییر سیر طبیعی بیماری، پاسخ سیتوژنتیک و حفظ کیفیت زندگی بیمار (۶). بدون شک در بیماران مسن با وضعیت جسمانی نامناسب با توجه به عوارض درمان، حفظ کیفیت زندگی و اساساً درمانهای حمایت کننده در رأس اهداف پزشک قرار می‌گیرد. ولی سن بیماران در این بررسی اکثراً زیر ۶۰ سال است و بیش از نیمی از بیماران در کمتر از ۱۴ ماه از تشخیص فوت شدند این در حالیست که طول عمر

نمودار ۳- منحنی طول عمر بیماران در دو زیر گروه اول با بلاست کمتر از ۲٪ در مغز استخوان بر حسب عدد هموگلوبین



نمودار ۴- منحنی طول عمر بیماران در دو زیر گروه اول با بلاست بیش از ۲٪ در مغز استخوان بر حسب عدد هموگلوبین

## بحث

هدف از این تحقیق ارائه مشخصات بیماری MDS و بخصوص طول عمر و عوامل مؤثر بر طول بقا در گروهی از بیماران ایرانی و مقایسه آن با آمارهای غربی بوده است. سن بیماران ما مشخصاً کمتر از کشورهای غربی است. عمرده بیماران ما در دهه پنجم و ششم عمر تشخیص داده شدند در حالیکه بیشترین شیوع در آمریکا در دهه هشتم عمر است. متوسط سنی بیماران ما ۵۶ سال در مقایسه با ۷۳ سال در انگلستان، ۵۶ در تایلند، ۶۰ در ژاپن و ۴۴ در ترکیه است (۲،۳). آیا این تفاوت سنی بین کشورهای آسیایی و غربی متاثر از عوامل محیطی یا ژنتیک است؟ شایعترین اختلال ژنتیک در این بررسی منزوومی ۵ و اختلالات کروموزوم ۷ بود که مطابقت با آمار محققین دیگر دارد. علت سن کمتر بیماران به نظر می‌رسد با تفاوت‌های بیولوژیک از جمله در سیستم سم زدائی گلوتاتیون ترانسفراز و آلودگیهای محیطی و شغلی در ارتباط باشد (۲). تفاوت زمانی طولانی بین شروع شکایات بیمار تا تشخیص صحیح وجود داشت که تاحدی مربوط به غیراختصاصی بودن علائم (بخصوص در بدو بیماری) و همچنین ناآشنا بودن پزشکان عمومی و متخصصین با این بیماری است.

افزایش درصد تشخیص بیماری طی سه سال آخر مطالعه، امکانات آزمایشگاهی مناسبتر، افزایش آشنایی متخصصین

اساساً پاسخ خوبی به درمانهای ترکیبی فاکتورهای رشد و عوامل تمایز دهنده نمی دهند، انتخاب مناسبی برای این نوع اقدامات به شمار می آیند. استفاده از Minitransplant امکان انجام پیوند آلوژن در بیماران MDS حتی افراد مسن را فراهم نموده است (۶). بررسی نتایج پیوند این گونه بیماران که در مرکز پیوند مغز استخوان بیمارستان شربعتی انجام می شود، مطمئناً در برنامه ریزیهای بعدی درمانی کمک خواهد نمود. در گروههای پرخطر حتی شیمی درمانی مرسوم AML و روشهای ترکیبی شیمی درمانی و فاکتور رشد مثل FLAG با درصد کم بهبودی طولانی مدت همراه است. باز هم پیوند آلوژن و در صورت فقدان دهنده مناسب، پیوند اتو لوگ به شرط از بین رفتن تغییرات سیتوژنتیک با طول عمر طولانی بدون بیماری همراه خواهد بود (۷،۸). داروهای بیولوژیک نوین از جمله تالیدومید و مهارکننده farnesyl transferase (مهار آنکوژن RAS) نیز در درمان MDS مطرح می باشند (۴).

متوسط گروههای پرخطر RAEB-T و RAEB ۵ ماه بوده است. در حال حاضر بررسی دقیق سیتوژنتیک مهمترین عامل تعیین پیش آگهی در بیماران MDS است و ضرورت انجام آن برای همه بیماران اهمیت روز افزونی می یابد. در بیماران جوان با ریسک زیاد، تغییر سیر بیماری و افزایش طول عمر (بخصوص ایجاد پاسخ سیتوژنتیک) باید مد نظر قرار گیرد (۵). طبق گزارشات موثق بهترین نتیجه پیوند آلوژن سلولهای پایی (CELL STEM) در موارد بلاست کمتر از ۵٪ (گروه با ریسک پایین) حاصل می شود که با طول عمر سه ساله ۷۰٪ و احتمال عود کمتر از ۵٪ در مقایسه با طول عمر ۴۰٪ و عود ۳۰-۲۰٪ در گروه پرخطر همراه است (۶). این نتایج با تعدیل دوز داروهای سیتوکوکسیک در آماده سازی پیوند بدست آمده است. کاهش مرگ و میر زودرس بعد از پیوند بدست آمده است. گروه خاصی از بیماران که دچار کم خونی مقاوم با هموگلوبین کمتر از ۶ و بلاست کمتر از ۲٪ در مغز استخوان هستند و

## REFERENCES

1. Gardais J. Dyshaemopoiesis in adults: a practical classification for diagnosis and management. Leuk Res 2000; 24(8): 641-51.
2. Barrett J. MDS and aplastic anemia. Leuk Res 2000; 24(7): 595-600.
3. Intragumtornchai T, Prayoonwiwat W, Swasdikul D, Suwanwela N, Chaimongkol B, Jootar S, et al. Myelodysplastic syndromes in Thailand: a retrospective pathologic and clinical analysis of 117 cases. Leuk Res 1998; 22(5): 453-60.
4. Tsirigotis P, Venetis E, Rontogianni D, Dervenoulas J, Kontopidou F, Apostolidis P. Thalidomide in the treatment of myelodysplastic syndrome with fibrosis. Leuk Res 2002; 26(10): 965-6.
5. Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. Leuk Res 2000; 24(12): 983-92.
6. Bruced C. Standardized response criteria for myelodysplastic syndrome. Blood 2001; 98(11): 353a.
7. Felicetto F. FLAG for high risk myelodysplastic syndrome. Cancer 1999; 86(10): 2006-12.
8. Hagemeijer A. Out come of poor risk myelodysplastic syndrome treated with SCT. Blood 2001; 98(11): 619a.