

فهم

متلازمة خلل التنسج النخاعي:
(Myelodysplastic Syndromes)

كتيب إرشادات المريض

الطبعة السادسة

متلازمة خلل التنسج النخاعي:

(Myelodysplastic Syndromes)

كتيب إرشادات المريض

الدكتور بيتر كويدز
أستاذ مشارك في كلية الطب
جامعة روشستر
كلية الطب العام وطب الأسنان
مستشفى سترونغ ميموريال
روشستر، نيويورك

الدكتور جون أم. بينيت
أستاذ متقاعد في علم الأورام
وطب المختبر وعلم الأمراض
في جامعة روشستر
كلية الطب العام وطب الأسنان
روشستر، نيويورك

النسخة العربية

الدكتور محمود الجرف
الدكتور وليد الرشيد
مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث
الرياض- المملكة العربية السعودية

جدول المحتويات

- 4..... ما هي متلازمة خلل التنسج النخاعي (MDS)؟
- 4..... تأثير خلل التنسج النخاعي على كريات الدم الحمراء
- 5..... تأثير خلل التنسج النخاعي على كريات الدم البيضاء
- 6..... تأثير خلل التنسج النخاعي على الصفائح الدموية
- 6..... ما الذي يتسبب في الإصابة بمتلازمة خلل التنسج النخاعي؟
- 7..... ما هي أعراض متلازمة خلل التنسج النخاعي؟
- 7..... إنخفاض عدد كريات الدم الحمراء (فقر الدم)
- 8..... إنخفاض عدد كريات الدم البيضاء (قلة العدلات)
- 8..... إنخفاض عدد الصفائح الدموية (قلة الصفائح)
- 8..... ما هي الفحوص التي تستخدم لتشخيص متلازمة خلل التنسج النخاعي؟
- 8..... فحوص الدم
- 9..... فحص نخاع العظم
- 9..... مخاطر فحص نخاع العظم
- 10..... الإجراء المستخدم في فحص نخاع العظم
- 11..... ما مدى شدة متلازمة خلل التنسج النخاعي التي أعاني منها؟
- 11..... التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني (FAB)
- 12..... تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO)
- 14..... النظام الدولي لتصنيف تكهّنات متلازمة خلل التنسج النخاعي (IPSS)
- 16..... كيف تعالج متلازمة خلل التنسج النخاعي؟
- 17..... أهداف العلاج
- 17..... خيارات علاج متلازمة خلل التنسج النخاعي
- 17..... الرعاية الداعمة
- 18..... عمليات نقل خلايا الدم الحمراء:
- 19..... العلاج الكيميائي التحفيزي
- 19..... أدوية إستقلاب الحديد
- 20..... Desferal® (ديفيروكسامين)
- 20..... Exjade® (ديفيراسيروكس)
- 21..... Ferriprox® (ديفيريبرون)
- 21..... العلاج بالمضادات الحيوية
- 21..... نقل الصفائح الدموية
- 21..... بيريدوكسين (فيتامين B6)

- 22.....عوامل نمو خلايا الدم
- 22... إيريثروبويتين أو EPO (Epogen, Procrit) وداربيبيويتين (Aranesp)
- 23..... فيلجراستيم (Neupogen) و سارجراموستيم (Leukine®).
- 23..... أوبريلفيكين (Neumega®).
- 24..... روميبلوستيم (Nplate™):
- 24..... الترومبوج (Promacta)
- 24..... الأدوية المعتمدة من إدارة الأغذية والأدوية لعلاج متلازمة خلل التنسج النخاعي ..
- 24..... Vidaza® (أزاسيتيدين).
- 25..... Revlimid® (ليناليدوميد).
- 26..... Dacogen (ديسيتابين).
- 27..... زرع الدم أو النخاع
- 28..... هل هناك طرق علاجية أخرى؟
- 28..... العلاج بالفيتامينات
- 29..... العلاجات التجريبية
- 30..... ملخص
- 31..... مصادر إضافية للمعلومات

ما هي متلازمة خلل التنسج النخاعي (MDS)؟

متلازمة خلل التنسج النخاعي (MDS) هي مجموعة اضطرابات في نخاع العظم تؤدي إلى منع نخاع العظم من إنتاج خلايا دموية صحيحة بالقدر الكافي. ويشار إلى هذه المتلازمة غالباً باسم "متلازمة فشل نخاع العظم". إن متلازمة خلل التنسج النخاعي (MDS) هي مرض يصيب الكبار في السن بشكل أولي (معظم المرضى فوق سن 65)، ولكن هذا المرض يمكن أن يصيب من هم أصغر في السن أيضاً. ولمساعدتك في فهم هذا المرض، ربما يكون من المهم أن نأخذ في الإعتبار بعض الأسس التي تتعلق بنخاع العظم والدم. يعمل نخاع العظم كمصنع لإنتاج ثلاثة أنواع من خلايا الدم: خلايا الدم الحمراء، وخلايا الدم البيضاء، والصفائح الدموية. يقوم نخاع العظم السليم بإنتاج خلايا دم غير ناضجة، تسمى الخلايا الجذعية، أو الخلايا السلفية أو الأرومة- التي عادة ما تتطور إلى خلايا دم حمراء وبيضاء وصفائح ناضجة وسليمة. في حالات الإصابة بخلل التنسج النخاعي، قد لا تتضج هذه الخلايا الجذعية وقد تتراكم في نخاع العظم أو قد تكون قصيرة العمر مما يؤدي إلى تناقص عدد خلايا الدم الناضجة عن المعدل الطبيعي في الدورة الدموية.

إن نقص عدد خلايا الدم، الذي يشار إليه بقلة الكريات، هو سمة هامة لمتلازمة خلل التنسج النخاعي، وهو مسؤول عن بعض أعراض هذا المرض التي يشعر بها المريض- الإلتهاب، فقر الدم، النزيف العرَضِي، سهولة التكدّم. من الأنواع الرئيسية لقلة الكريات فقر الدم (نقص كريات الدم الحمراء)، وقلة العدلات (نقص كريات الدم البيضاء)، وقلة الصفائح (نقص الصفائح الدموية)، وفيما يلي شرح لهذه الحالات.

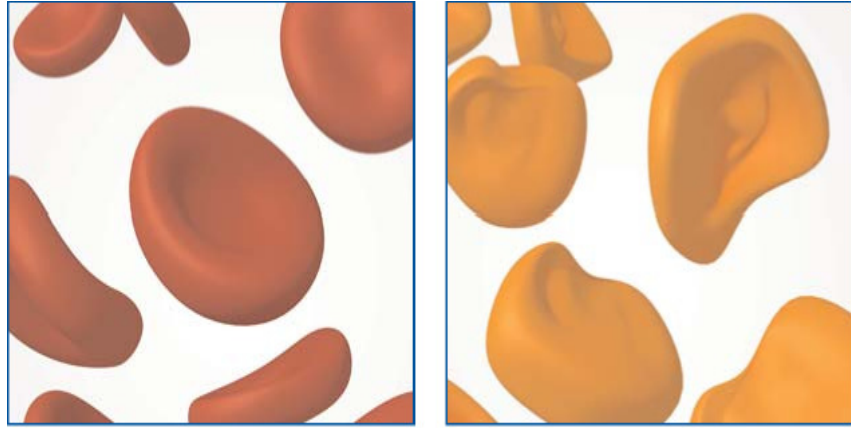
بالإضافة إلى نقص عدد خلايا الدم، من الممكن ألا تعمل خلايا الدم الناضجة في الدورة الدموية بالشكل الصحيح بسبب حالة خلل التنسج. التعريف الرسمي لخلل التنسج هو الشكل أو المظهر (أو المورفولوجيا) غير الطبيعي للخلية. السابقة مايلو- myelo تأتي من اللغة اليونانية ومعناها نخاع، ويشير المصطلح المايلوديسبلازيا (myelodysplasia) إلى الشكل والمظهر- أو المورفولوجيا- غير الطبيعي لخلايا الدم الناضجة. وكلمة Syndrome أيضاً من اليونانية وهي بمعنى مجموعة أعراض تحدث معا.

إن فشل نخاع العظم في إنتاج خلايا ناضجة سليمة هو عملية تدريجية، ولذلك فقد لا يكون هذا المرض بالضرورة مميتاً أو نهائياً. بعض المرضى تسيطر عليهم التأثيرات المباشرة للمرض: نقص عدد خلايا الدم، و/أو نقص عدد الصفائح الدموية ويمكن أن يصبحها عدم قدرة الجسم على محاربة الإلتهاب والتحكّم في النزيف. بالإضافة إلى ذلك فإن 30% من المرضى الذين تمّ تشخيصهم بأنهم مصابون بخلل التنسج النخاعي، يتطور لديهم هذا المرض إلى الإبيضاض النقوي الحادّ (AML).

تأثير خلل التنسج النخاعي على كريات الدم الحمراء

ينتج نخاع العظم عادة كريات دم حمراء ناضجة تنقل الأكسجين إلى أنسجة الجسم. تحتوي كريات الدم الحمراء السليمة هذه على بروتين دموي يسمى الهيموجلوبين. وتسمى نسبة

الخلايا الحمراء في كمية الدم الإجمالية في الجسم الهيماتوكريت. تبلغ هذه النسبة لدى النساء السليمات من 36% إلى 46% بينما تبلغ من 40% إلى 52% لدى الرجال الأصحاء. عندما تنخفض هذه النسبة إلى أقل من الحد الطبيعي يقل عدد كريات الدم الحمراء الناضجة والسليمة القادرة على نقل الأكسجين إلى جميع أنسجة الجسم. وهذه الحالة من نقص أعداد كريات الدم الحمراء عن الحد الطبيعي ونقص معدلات الهيموجلوبين ونقص الأكسجين تسمى فقر الدم، وهي يمكن أن تكون خفيفة (نسبة الهيماتوكريت من 30% إلى 35%)، أو متوسطة (نسبة الهيماتوكريت من 25% إلى 30%)، أو شديدة (نسبة الهيماتوكريت أقل من 25%). يمكن أن ينتج فقر الدم أيضا من نقل الأكسجين غير الفعال بواسطة خلايا الدم الحمراء المصابة بخلل التنسج (ناضجة ولكنها مشوهة الشكل).



كريات دم حمراء ناضجة وسليمة

كريات دم حمراء مشوهة الشكل (مصابة بخلل التنسج)

تأثير خلل التنسج النخاعي على كريات الدم البيضاء

بالإضافة إلى إنتاج كريات الدم الحمراء، فإن نخاع العظم ينتج أيضاً كريات الدم البيضاء، التي تعدّ أساسية في الجهاز المناعي للجسم الذي يمنع ويحارب الإلتهاب. ينتج نخاع العظم عادة من 4000 إلى 10000 خلية دم بيضاء لكل ميكروليتر من الدم؛ في حين ينتج عدداً أقل من خلايا الدم البيضاء تتراوح بين 3200 و 90000 لكل ميكروليتر من الدم لدى الأمريكيين من أصل أفريقي. هناك عدّة أنواع من كريات الدم البيضاء، بما في ذلك العدلات (وتعرف أيضاً بالمحبات) التي تحارب العدوى البكتيرية، وكذلك للمفاويات التي تحارب بشكل أولي العدوى الفيروسية.

يصاب بعض المرضى الذين يعانون من متلازمة خلل التنسج النخاعي بحالة قلة العدلات، أو نقص عدد كريات الدم البيضاء. حيث يكون لدى هؤلاء المرضى عدد قليل من العدلات. يؤدي نقص العدلات إلى ارتفاع نسبة خطر الإصابة بالعدوى البكتيرية مثل الإلتهاب

الرئوي والتهابات المسالك البولية.

إنّ بعض مرضى متلازمة خلل التنسّج النخاعي قد لا يعانون من قلة العدلات ولكن مع ذلك يصابون بالتهابات متكرّرة. قد يكون هذا بسبب نوعية الخلايا أكثر من كمياتها. رغم أنّ عدد كريات الدم البيضاء قد يكون طبيعياً، تكون كريات الدم البيضاء لدى المريض غير قادرة على العمل مثلما تعمل لدى شخص غير مصاب بالمتلازمة. يبحث العلماء حالياً في احتمال أن يكون هناك دور "العيب مناعي" في تطوّر متلازمة خلل التنسّج النخاعي.

تأثير خلل التنسّج النخاعي على الصفائح الدموية

يقوم نخاع العظم أيضاً بإنتاج الصفائح الدموية، وهي ضرورية لتخثر الدم وتكوين الجلطات التي توقف النزيف. عادة ما ينتج نخاع العظم السليم من 150000 إلى 450000 صفيحة دموية لكلّ ميكرو لتر من الدم، ولكن الكثير من مرضى المتلازمة يكون عدد الصفائح الدموية لديهم أقل وهو ما يعرف بقلة الصفائح. يمكن أن يعاني هؤلاء المرضى من سهولة حدوث التكدّم، وقد تستغرق الجروح البسيطة وقتاً أطول من المعتاد لتوقف النزف. وتعرف الحالات الشديدة من قلة الصفائح، وهي غير شائعة، بانخفاض أعداد الصفائح الدموية عن 20000، ويصحبها مشكلات نزيف أكثر شدة.

ما الذي يتسبب في الإصابة بمتلازمة خلل التنسّج النخاعي؟

إنّ الأسباب التي تؤدّي للإصابة بمتلازمة خلل التنسّج النخاعي غير معروفة بالضبط، مع بعض الاستثناءات. تشير بعض الأدلة إلى أنّ بعض الأشخاص يولدون ولديهم استعداد للإصابة بالمرض. هذا الاستعداد يمكن النظر إليه على أنّه مفتاح يديره عامل خارجي. إذا لم يتمّ تحديد العامل الخارجي يشار إلى المرض باسم "متلازمة خلل التنسّج النخاعي الأولي".

يعتبر العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي لمرض السرطان من العوامل المعروفة التي تؤدّي إلى الإصابة بمتلازمة خلل التنسّج النخاعي. إنّ المرضى الذين يأخذون أدوية العلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي لحالات السرطان القابلة للشفاء مثل سرطان الثدي أو سرطان الخصيتين، أو داء هودجكن ولمفومة لاهودجكينية، هم معرضون للإصابة بمتلازمة خلل التنسّج النخاعي حتى 10 سنوات بعد تلقي العلاج. تسمّى متلازمة خلل التنسّج النخاعي التي تحدث بعد تلقي العلاج الإشعاعي أو العلاج الكيميائي لمرض السرطان: "متلازمة خلل التنسّج النخاعي الثانوي"، وتكون مصحوبة عادة بتشوّهات متعدّدة في الصبغيات في خلايا نخاع العظم. وغالباً ما يتطور هذا النوع من المرض بسرعة إلى داء الإبيضاض النقوي الحادّ (AML).

يمكن أن يؤدي التعرّض لفترة طويلة لبعض الكيماويات البيئية أو الصناعية مثل البنزين إلى الإصابة بمتلازمة خلل التنسّج النخاعي. رغم أنّ استخدام البنزين حالياً يخضع لأنظمة شديدة، لا يمكن تحديد أي من العناصر الكيماوية الأخرى يمكن أن تعرّض الفرد للإصابة

بهذا المرض، مع أنه قد تمّ تصنيف بعض المهن كأعمال ترفع من نسبة خطورة الإصابة بمتلازمة خلل التنسج النخاعي أو الإبيضاض النقوي الحادّ (مثل العاملون في الدهان وفي مناجم الفحم و في التحنيط). لا توجد أطعمة أو منتجات زراعية يُعرف أنها تسبّب الإصابة بمتلازمة خلل التنسج النخاعي. بالرغم من أنّ تعاطي الكحول بشكل يومي يمكن أن يقلل عدد كريات الدم الحمراء والصفائح الدموية، إلا أنّ الكحول لا يتسبّب في الإصابة بالمرض. لا توجد معلومات كافية لتحديد ما إذا كان التدخين يزيد من احتمالات الإصابة بالمرض ولكن من المعروف أنّ نسبة خطر الإصابة بداء الإبيضاض النقوي الحادّ أعلى بمقدار 1.6 مرّة لدى المدخنين ممّا لدى غير المدخنين.

عادة ما يقلق المرضى و عوائلهم من أن تكون متلازمة خلل التنسج النخاعي معدية. لا توجد أدلة تشير بأنّ أي فيروس يتسبّب في الإصابة بمتلازمة خلل التنسج النخاعي وبالتالي فإنه لا يمكن انتقاله من شخص إلى آخر مقرب منه.

ليست متلازمة خلل التنسج النخاعي مرضاً وراثياً. في الواقع، من النادر جداً أن يتمّ تشخيص أفراد الأسرة بما فيهم الأشقاء بمرض متلازمة خلل التنسج النخاعي.

ما هي أعراض متلازمة خلل التنسج النخاعي؟

في المراحل المبكرة من المرض قد لا يشعر المرضى بأي أعراض نهائياً. يمكن أن يظهر الفحص الروتيني للدم نقصاً في كريات الدم الحمراء، أو انخفاضاً في كميات الهيماتوكريت، مع انخفاض عدد كريات الدم البيضاء و/أو الصفائح الدموية في بعض الأحيان. وفي بعض الحالات، قد تكون أعداد كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية منخفضة بينما يكون معدّل الهيماتوكريت طبيعياً. ولكنّ بعض المرضى، خاصة الذين تتخفّض لديهم أعداد الخلايا الدموية كثيراً عن المعدّل الطبيعي، يشعرون بأعراض معينة. تعتمد هذه الأعراض، الواردة فيما يلي، على نوع كريات الدم المنخفضة العدد وكذلك على مستوى انخفاض هذه الخلايا.

إنخفاض عدد كريات الدم الحمراء (فقر الدم)

يكون معظم المرضى الذين يتمّ تشخيص إصابتهم بمتلازمة خلل التنسج النخاعي في البداية مصابين بفقر الدم. ويتميز فقر الدم بانخفاض نسبة الهيماتوكريت (نسبة كريات الدم الحمراء في الدم) أو بانخفاض مستوى الهيموجلوبين (البروتين الذي يحمل الأكسجين إلى أنسجة الدم). يشعر مرضى فقر الدم عادة بالإرهاق والتعب معظم الوقت وبانعدام الطاقة. يختلف فقر الدم في درجة شدّته. في الحالات الخفيفة منه، قد يشعر المريض بخير أو بإرهاق طفيف فقط. و في حالات فقر الدم المتوسطة، يشعر جميع المرضى تقريباً ببعض الإرهاق الذي قد تصحبه سرعة في دقات القلب وقصر النفس وشحوب البشرة. أمّا في حالات فقر الدم الشديده، يبدو جميع المرضى شاحبي الوجه، ويشكون من شدّة الإرهاق المزمن وقصر النفس. ولأنّ فقر الدم الحادّ يخفّف من تدفق الدم إلى القلب، يمكن أن يصاب المرضى الأكبر سنّاً بأعراض قلبية بما فيها ألم في الصدر. رغم أنّ فقر الدم المزمن نادراً ما يكون مميتاً، إلا أنه يمكن أن يؤثر سلباً على نوعية حياة المريض بشكل كبير.

إنخفاض عدد كريات الدم البيضاء (قلة العدلات)

يسبب انخفاض عدد كريات الدم البيضاء انخفاضا في مقاومة الجسم للعدوى البكتيرية. قد يصبح مرضى قلة العدلات عرضة لالتهاب البشرة والجيوب الأنفية (تتضمن الأعراض احتقان الأنف)، والتهاب الرئة (وتتضمن الأعراض السعال وقصر النفس)، أو لالتهابات المسالك البولية (وتتضمن الأعراض التبول المتكرر المصحوب بألم). يمكن أن يصاحب هذه الأنواع من العدوى ارتفاع في درجة الحرارة.

إنخفاض عدد الصفيحات الدموية (قلة الصفيحات)

غالبا ما يكون مرضى قلة الصفيحات في عرضة متزايدة للإصابة بالكدمات والنزف حتى على أثر ارتطام أو احتكاك طفيف. وتشيع حالة النزيف من الأنف كما يشكو المرضى غالبا من نزيف اللثة، خاصة بعد زيارة طبيب الأسنان. قبل زيارة طبيب الأسنان يوصى بالمرضى مراجعة إختصاصي الدم الذي قد يصف لهم استخدام المضادات الحيوية الوقائية، حيث أن الإلتهاب والنزيف يشكل خطراً على معظم مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي.

ما هي الفحوص التي تستخدم لتشخيص متلازمة خلل التنسج النخاعي؟

فحوص الدم

إنّ أوّل خطوة في تشخيص متلازمة خلل التنسج النخاعي تكمن في إجراء فحص للدم باستخدام عيّنة دم تسحب من الذراع. يتم بعد ذلك تقييم عيّنة الدم لمعرفة عدد الخلايا (كريات الدم الحمراء وكريات الدم البيضاء وأنواعها الفرعية والصفيحات الدموية)، وشكل وحجم كريات الدم الحمراء والبيضاء، ومحتوى الحديد في الدم (معدّل فرّيتين المصل)، ومعدّل مادة تعرف بالإريثروبويتين (EPO) في المصل. هذا البروتين تنتجه الكليتان إستجابة لنقص الأكسجين في أنسجة الجسم. يقوم هذا البروتين بتحفيز إنتاج كريات الدم الحمراء (وتسمى أيضا الإريثروسيتات) في نخاع العظم.

إذا دلّ فحص الدم على أنّ كريات الدم الحمراء مشوّهة الشكل (مصابة بخلل التنسج)، فإن المريض قد يكون لديه نقص في فيتامين (B12) أو حمض الفوليك. يؤدي نقص هذا الفيتامين، مثل حالة متلازمة خلل التنسج النخاعي والإبيضاض النقوي الحادّ، إلى خلل التنسج (تشوّه) في كريات الدم الحمراء مما يجعلها أقلّ كفاءة في نقل الأكسجين إلى أنسجة الجسم. لاستبعاد نقص فيتامين (B12) وحمض الفوليك كسبب لفقر الدم، يتمّ قياس مستويات هذه الفيتامينات في الدم.

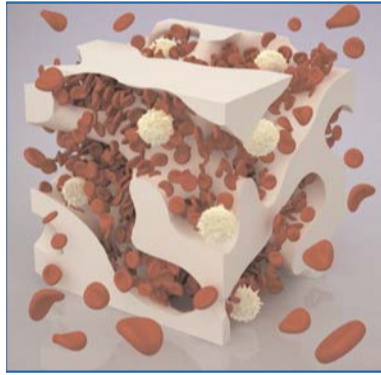
فحص نخاع العظم

يمكن أن تدفع نتائج فحص الدم التي تظهر أنّ المريض مصابٌ بفقر الدم، مع أو بدون انخفاض في عدد كريات الدم البيضاء و/أو الصفيحات الدموية، الطبيب إلى فحص نخاع العظم للمريض. يمكن أن يظهر فحص نخاع العظم شذوذاً في خلايا نخاع العظم (خلايا مصابة بخلل في التنسج) وأيضاً شذوذاً في الصبغيات مثل نقص أو زيادة في عدد الصبغيات. توفر هذه الفحوص معلومات إضافية يمكن أن تساعد في دقة التشخيص. هناك جزآن في فحص نخاع العظم:

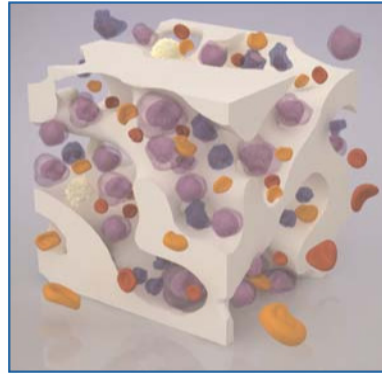
شفط نخاع العظم، وفيه تشفط عينة من البروتين السائل في النخاع، وخزعة نخاع العظم، وفيه تؤخذ عينة من الجزء العظمي من نخاع العظم. يتم إجراء الخزعة والشفط عادة في نفس الوقت.

يستخدم الطبيب أو إختصاصي الباثولوجيا مجهراً لفحص الخلايا في نخاع العظم من عينات الشفط والخزعة لقياس نسبة الأرومة (الخلايا غير الناضجة) و فحص خلايا الدم المصابة بخلل التنسج. تتكون الصبغيات، من الحمض النووي وتتواجد في نواة الخلية. وبما أنّ الحمض النووي يحتوي على تعليمات تصنيع البروتينات وجزينات حيوية أخرى دقيقة وضرورية لعمل الخلية بشكل سليم، فقد يكون لنقص أو تلف الصبغيات عواقب وخيمة. يتم أيضاً فحص نخاع العظم لمعرفة ما إذا كان هناك شذوذاً في الصبغيات كنقص أو حذف صبغيات أو تغيير أو زيادة صبغيات أو وجود أجزاء من الصبغيات في خلية الدم.

يتم وصف شذوذ خلايا الدم في تقرير لنتائج الدم، ووصف شذوذ الصبغيات في تقرير الجينات الخلوية. يمكن أن يخضع مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي لفحوص نخاع العظم بشكل دوري لمعرفة ما إذا كان المرض قد تطور.



نخاع عظمي سليم



نخاع عظمي شاذ ذا خلايا دم مشوهة الشكل وصبغيات شاذة

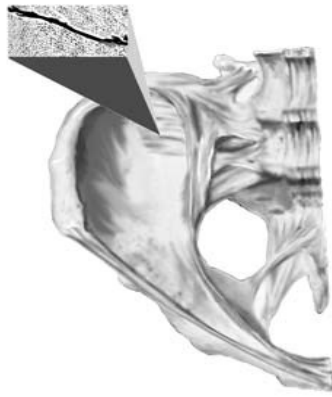
مخاطر فحص نخاع العظم

كما في جميع الإجراءات الجراحية، تصاحب إجراء فحص نخاع العظم بعض المخاطر،

منها الإصابة بالالتهاب والكدمات والنزيف والإنزجاج. عندما تغرس إبرة في الجلد، يكون ثمة احتمال للإصابة بالتهاب. إلا أنّ احتمالات الإصابة بالتهاب طفيفة جداً حيث تستخدم تقنيات تعقيم ويتم الحفاظ على ظروف تطهير خلال هذه الإجراءات.

رغم أنّ الكثير من المرضى يشعرون بالخوف والقلق من الخضوع لفحص نخاع العظم، ولكن يمكن الحدّ من هذا الخوف إذا عرفت أنّ فحص نخاع العظم مشابه لإجراء خلع الأسنان. في الواقع، لن يشعر المريض سوى بألم بسيط عند غرس الإبرة في العظم حيث يتمّ هذا الإجراء باستخدام التخدير الموضعي.

الإجراء المستخدم في فحص نخاع العظم



المقطع العرضي للورك

يمكن أن يتمّ فحص نخاع العظم في عيادة الطبيب ويستغرق بشكل عادي حوالي 20 دقيقة يكون فيها المريض تحت تأثير مهدّئ أو مسكن خفيف. يرقد المريض على طاولة الكشف، إما على بطنه أو جنبه (أيهما أكثر راحة)، ويقوم الطبيب بتحديد موضع العرف الحرقفي الخلفي، وهو نتوء عظمي في الجانب الأيمن أو الأيسر من الجهة الخلفية للورك. يتمّ استخدام هذا الموضع وليس العمود الفقري أو عظم الصدر، من أجل الحصول على عيّنة للنخاع العظمي. يقوم الطبيب بمسح البشرة باليود ويضع منشفة معقمة على المنطقة لمنع الالتهاب.

تغرس إبرة أصغر من تلك التي تستخدم لسحب الدم من الذراع، تحت الجلد ببطء لحقن مخدّر موضعي، ثم تستخدم إبرة أطول وأكبر قليلاً لحقن المخدّر في العظم. يشعر المريض عادة بالحرق مع إدخال الإبرة الأولى ثمّ بالألم وخز مع إدخال الإبرة الثانية. ما أن تصل الإبرة إلى العظم سيُشعر المريض بضغط خفيف مثل ضغط إصبع الإبهام على الجلد.

بعد حوالي 5 دقائق أو حين يكون غطاء العظم أو السمحاق قد تخدّر جيداً (يمكن حقن مخدّر إضافي في الموضع إذا كان المريض ما زال يشعر بالألم)، يبدأ الطبيب باستخدام إبرة ثالثة أكبر مصمّمة خصيصاً لتنفذ في القشرة الخارجية الكثيفة للعظم إلى داخل نخاع العظم. (وبما أنّه لا توجد نهايات عصبية في النخاع فإنّ هذه المرحلة تكون خالية من الألم). عندما تكون الإبرة داخل العظم، يطلب من المريض أن يأخذ عدّة أنفاس عميقة وبطيئة بينما يتمّ إزالة الجزء الأوسط من الإبرة. يوصل الطبيب محقنة بطرف الإبرة ويسحب للخارج، أو يشفط الجزء السائل من النخاع (حوالي ملعقة كبيرة). خلال الشفط يشعر المريض بشكل نموذجي بأن شيئاً يسحب منه لفترة قصيرة وقد ينتقل هذا الإحساس إلى الرجل لجزء من الثانية فقط. غالباً ما يتمّ الشفط مرة ثانية للحصول على عيّنة أخرى

من نخاع لتقييم نسبة الخلايا الأرومية وللحوص الجينية الخلوية.

في الأخير، تستخدم إبرة أكبر للحصول على قطعة صغيرة من العظم لتحليل الخزعة. عند غرس الإبرة في العظم يشعر المريض بضغط خفيف في المنطقة. عندما يرخي الطبيب قطعة العظم وينزعها يشعر المريض بالرجيح. تأخذ عملية سحب الخزعة عدة دقائق فقط تماماً مثل شفط النخاع.

عند انتهاء فحص نخاع العظم، حيث أنّ قطع الجلد من أجل الإجراء يكون صغيراً جداً، ليس هناك حاجة للغرز، إنّما توضع ضمادة ضغط على الجرح. قد تحدث لدى بعض المرضى كدمة في مكان الإجراء أو تورم تحت الجلد، خاصة أولئك الذين يكون عدد الصفيحات الدموية لديهم منخفضاً.

يمكن أن يشعر المريض بألم طفيف أو بالإنزعاج في موضع الإجراء لمدة يومين أو ثلاثة بعد فحص نخاع العظم. لدواعي السلامة، ينبغي أن يرافق المريض صديق أو أحد أفراد أسرته أو مقدّم الرعاية ليأخذه إلى بيته، إذ لا يجدر بالمريض قيادة السيارة.

ما مدى شدة متلازمة خلل التنسج النخاعي التي أعاني منها؟

بما أنّ سلوك متلازمة خلل التنسج النخاعي يختلف بشكل كبير من مريض إلى آخر، تمّ تطوير أنظمة تصنيف لتحديد فئات "الأنواع الفرعية" للمتلازمة. من أحدث هذه الأنظمة هو نظام تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) وهو يميز أنواعاً فرعية محدّدة من متلازمة خلل التنسج النخاعي بناءً على مجموعات بيانات ضخمة وعالمية تتعلق بالمرضى، وبناءً على فهم أكبر لعمليات المرض المسبّبة لمتلازمة خلل التنسج النخاعي.

أمّا النظام السابق لذلك فهو النظام الفرنسي الأمريكي البريطاني (FAB). وما زال بعض اختصاصيي الدم يستخدمون هذا النظام.

ثمّة نظام آخر يصف تطوّر متلازمة خلل التنسج النخاعي والتكهّنات بالنسبة للمريض ويُعرف بالنظام الدولي لتصنيف تكهّنات المرض (IPSS). تتم مراجعة هذا النظام الآن لزيادة الدقة في اختيار العلاج لمرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي.

التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني (FAB)

تمّ تطوير نظام التصنيف (FAB) في أوائل الثمانينات من القرن الماضي على يد مجموعة من الأطباء من فرنسا، وأمريكا، وبريطانيا، ومن هنا جاء الاسم FAB، هؤلاء كانوا يتمتعون بخبرة كبيرة في تشخيص متلازمة خلل التنسج النخاعي. وكان المعيار الأساسي للتصنيف في هذا النظام هو نسبة الخلايا الأرومية في نخاع العظم، فإذا كانت النسبة أقل من 2% تعتبر طبيعية للنخاع العظمي السليم. وقد حدّد نظام التصنيف FAB خمسة أنواع فرعية لمتلازمة خلل التنسج النخاعي:

- فقر الدم الحرون (RA)
- فقر الدم الحرون مع الأرومة الحديدية الحلقية (RARS)

- فقر الدم الحرون مع إفراط في الأرومة (RAEB)
- فقر الدم الحرون مع إفراط في الأرومة في طور التحول (RAEB-t)
- إبيضاض وحيدى نقوي مزمن (CMML)

تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO)

حافظ نظام تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) لدى المرضى البالغين على بعض عناصر نظام تصنيف (FAB) وتوسّع في فئات الأنواع الفرعية لمتلازمة خلل التنسج النخاعي. يرد تفصيل السمات الأساسية للأنواع الفرعية للمتلازمة التي حدّدها نظام تصنيف WHO في الجدول أدناه .

RA/RARS: فقر الدم الحرون (RA) وفقر الدم الحرون مع الأرومة الحديدية الحلقية (RARS). يعاني المرضى في هذه الفئات من فقر دم حرون، أي أنها لا تستجيب للعلاج بالحديد أو الفيتامينات. يمكن أن يكون فقر الدم مصحوباً بقلة الصفيحات الدموية أو قلة العدلات. الأرومة الحديدية هي كريات دم حمراء تحتوي على حبيبات من الحديد، أمّا الأرومة الحديدية الحلقية فهي خلايا غير طبيعية وتحتوي على رواسب حديد بشكل "سلسلة".

يعتبر فقر الدم الحرون سواء بالأرومة الحديدية الحلقية أو بدونها (RA and RARS) تعتبر أكثر الأنواع الحميدة في تصنيف منظمة الصحة العالمية. طبقاً لهذا التصنيف، فإن مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي الذين يعانون من فقر الدم الحرون أو فقر الدم الحرون مع الأرومة الحديدية الحلقية يكون المرض لديهم مقتصرًا على كريات الدم الحمراء. ويكون خلل التنسج الملاحظ في هذا النوع من متلازمة خلل التنسج في الحد الأدنى.

قلة الكريات الحرون مع خلل التنسج المتعدّد السلالات (RCMD). المرضى الذين يعانون من قلة الكريات الحرون (قلة أعداد أي أنواع من خلايا الدم: قلة العدلات الحرون (قلة الخلايا البيضاء)، أو قلة الصفيحات الدموية الحرون (نقص الصفيحات الدموية)، وخلل التنسج الأدنى في أكثر من نوع من خلايا الدم وأقل من 5% أرومة أو أقل من 15% أرومة حديدية حلقية- تكون جميعها مشمولة في هذه الفئة. عندما يكون لدى المريض المصاب بقلة الكريات الحرون مع خلل التنسج المتعدّد السلالات (RCMD) أكثر من 15% أرومة حديدية حلقية يكون التشخيص RCMD-RS.

فقر الدم الحرون مع إفراط في الأرومة (RAEB). تنقسم هذه الفئة إلى نوعين فرعيين يميزهما عدد الأرومة في نخاع العظم. إنّ المرضى من فئة RAEB-1 هم من تكون الأرومة لديهم من 5% إلى 9%، والمرضى من فئة RAEB-2 هم من تكون الأرومة لديهم من 10% إلى 19%.

متلازمة (-5q): يتمّ الآن إعتبار حذف جزء من صبغي 5q أو ما يطلق عليه (-5q) نوعاً

فرعياً من أنواع متلازمة خلل التنسج النخاعي، وقد تم وصفه في الأصل منذ أكثر من 30 عاماً. قد يكون الحذف من رمز الذراع الطويل للصبغي رقم 5 الشذوذ الوحيد في الصبغيات لدى مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي المصابين بمتلازمة 5q-. إن المرضى المصابين بحذف في الذراع الطويل للصبغي رقم 5 وبتشوّهات أخرى في الصبغيات ليسوا مصابين بمتلازمة 5q-.

إن المرضى المصابين بمتلازمة 5q- يعانون من فقر دم حرون يحتاج إلى الرعاية. عادة ما تصيب المتلازمة النساء وتحسبها درجات خفيفة إلى متوسطة من فقر الدم وانخفاض في عدد كريات الدم البيضاء (قلة الكريات البيض) وغالباً أعداداً طبيعية أو مرتفعة من الصفيحات الدموية.

متلازمة خلل التنسج النخاعي غير المصنفة. هذه الفئة غير المصنفة من متلازمة خلل التنسج النخاعي تتكوّن عادة من 1 إلى 2% من جميع حالات هذه المتلازمة. لقد تمت إضافة هذه الفئة لتحتوي المرضى القليلين المصابين بقلة الكريات لواحد فقط من أنواع كريات الدم (مثل قلة الصفيحات أو قلة العدلات)، وكذلك السمات غير المعتادة (مثل تليّف نخاع العظم).

| تصنيف WHO لمتلازمة خلل التنسج النخاعي | |
|--|---|
| النوع الفرعي لمتلازمة خلل التنسج النخاعي | الوصف |
| فقر الدم الحرون (RA) | |
| • بدون الأرومة الحديديّة الحلقية (RA) | الحد الأدنى من خلل التنسج في نوع واحد من خلايا الدم (كريات الدم الحمراء) وأقل من 5% من الأرومة في نخاع العظم. |
| • مع الأرومة الحديديّة الحلقية (RARS) | نفس RA بالإضافة إلى أكثر من 15% من الأرومة الحديديّة الحلقية في نخاع العظم. |
| قلة الكريات الحرون مع خلل التنسج المتعدّد السلالات (RCMD) | |
| • بدون الأرومة الحديديّة الحلقية (RCMD) | خلل تنسج (أكثر من 10%) في 2 أو 3 من أنواع خلايا الدم، وأقل من 5% أرومة وأقل من 15% أرومة حديديّة حلقية في نخاع العظم. |
| • مع الأرومة الحديديّة الحلقية (RCMD-RS) | كالمسابق بالإضافة إلى أكثر من 15% من الأرومة الحديديّة الحلقية في نخاع العظم. |

| فقر الدم الحرون مع إفراط في الأرومة (RAEB) | |
|---|--|
| نسبة الأرومة من 5-9% في نخاع العظم | • RAEB-1 |
| نسبة الأرومة من 10-19% في نخاع العظم | • RAEB-2 |
| المرضى من دون أي تشوّه في الصبغيات باستثناء حذف الذراع الطويل للصبغي رقم 5 | متلازمة 5q- |
| تشمل المرضى المصابين بقلة الكريات لواحد فقط من أنواع كريات الدم (مثل قلة العدلات أو قلة الصفيحات)، وكذلك السمات غير العادية (مثل تليف نخاع العظم) | متلازمة خلل التنسج النخاعي غير المصنفة |

النظام الدولي لتصنيف تكهّات متلازمة خلل التنسج النخاعي (IPSS)

وهو نظام لتصنيف حدّة متلازمة خلل التنسج النخاعي ويعرف بالنظام الدولي لتصنيف تكهّات المرض (IPSS). بعد تقييم المريض (من خلال الفحص البدني وفحوص الدم)، يتمّ إعطاء درجة للمرض فيما يتعلق بخطورته على المريض، أي توقعات الحياة، وفرص تطوّر المرض أو تحوّلّه إلى إبيضاض نقوي حادّ. تسمّى هذه الحالة "تكهّن". درجة نظام IPSS هي درجة يتمّ نسبها لقيم معينة. أولاً، نسبة الأرومة في نخاع العظم، ثانياً النتائج الخلوية الجينية (تحديد التشوّهات في الصبغيات) في خلايا الدم النخاعية، وثالثاً عدد خلايا الدم ونتائج فحوص الدم الأخرى.

| تحديد درجة IPSS | |
|--|------------|
| درجة IPSS: القيم الإجمالية لدرجات المريض لكلّ من الأرومة والنتائج الخلوية الجينية ونتائج فحوص الدم | |
| الأرومة في نخاع العظم | درجة القيم |
| 5% أو أقل | صفر |
| 5-10% | 0.5 |
| 11-20% | 1.5 |
| 21-30% * | 2.0 |
| النتائج الخلوية الجينية † | درجة القيم |
| جيد | صفر |
| متوسط | 0.5 |

| | |
|--------------------------|-----|
| سيء | 1.0 |
| نتائج فحوص الدم * | |
| صفر أو 1 من النتائج | صفر |
| 2 أو 3 من النتائج | 0.5 |

* المرضى الذين يحتوي نخاعهم العظمي على أكثر من 30% من الأرومة يكونون مصابين بالإبيضاض النقوي الحاد.

† يتضمن تصنيف "جيد" للنتائج الخلوية الجينية وجود 23 زوج من الصبغيات الطبيعية أو وجود صبغيات بها فقط فقدان جزئي للذراع الطويل من الصبغي رقم 5 أو رقم 20 أو فقدان الصبغي Y. تصنيف "متوسط" يتضمن ما هو غير "جيد" أو "سيء". تصنيف "سيء" يتضمن فقدان واحد من صبغيات رقم 7 (أحادي الصبغة 7)، إضافة صبغي ثالث للصبغي رقم 8 (ثلاثي 8)، أو وجود ثلاث تشوهات أو أكثر.

‡ نتائج الدم تعرف كما يلي: العدلات > 1800 لكل ميكرو لتر، الهيماتوكريت > 36% من خلايا الدم الحمراء في محتوى الدم الإجمالي في الجسم، الصفائح الدموية > 100000 في كل ميكرو لتر.

تحدّد درجة IPSS بإضافة درجات نسبة الأرومة في نخاع العظم ونتيجة الجينات الخلوية ونتيجة فحص الدم، وتستخدم لتقييم الناتج السريري لمريض متلازمة خلل التنسج النخاعي. تشير درجة IPSS إلى أي من المجموعات التالية ينتمي المريض من جهة خطورة المرض:

- مجموعة الخطورة المنخفضة: درجة IPSS صفر
- مجموعة الخطورة المتوسطة 1: درجة IPSS تتراوح من 0.5 إلى 1
- مجموعة الخطورة المتوسطة 2: درجة IPSS تتراوح من 1.5 إلى 2
- مجموعة الخطورة العالية: درجة IPSS أعلى من 2

يقوم الطبيب بمراجعة البيانات التي يتمّ جمعها من فحوص الدم وفحوص نخاع العظم ومن ثمّ تطبيق نظام تصنيف منظمة الصحة العالمية أو التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني والنظام الدولي لتصنيف تكهّنات متلازمة خلل التنسج النخاعي لتحديد مدى شدة المرض وتكهّنات خطورته على المريض. (يستخدم "جدول نتائج الفحوص وشدة المرض" في المربع أسفله لتسجيل بياناتك ونتائجك). يوصي الطبيب ببرنامج علاج بناء على حالتك الصحية وتاريخك المرضي ("درجة الأداء")، وبناءً على أيّ درجة يمكن تخفيف الأعراض، وتخفيف تشوّهات الدم، والحدّ من خطورة تطوّر المرض إلى الإبيضاض النقوي الحاد.

جدول نتائج الفحوص وشدة المرض

| المتغيرات (الوحدات) | النتائج الطبيعية | نتائج |
|--|------------------|-------|
| الهيماتوكريت | | |
| (نسبة الكريات الحمراء في الدم) | 36-52% | _____ |
| عدد كريات الدم البيضاء (خلايا/ميكروليتر من الدم) | 3200-10000 | _____ |
| عدد الصفائح الدموية (صفائح/ميكروليتر من الدم) | 150000 - 450000 | _____ |
| مستوى مصّل الإريثروبويتين (وحدة دولية/ليتر) | 10-20 | _____ |
| الأرومة (% خلايا نخاع العظم) | > 2% | _____ |
| النتائج الخلوية الجينية* | | |
| (جيد، متوسط، سيء) | جيد | _____ |
| تصنيف WHO | لا ينطبق | _____ |
| تصنيف FAB | لا ينطبق | _____ |
| تصنيف IPSS | لا ينطبق | _____ |
| نقص فيتامين B12 وحمض الفوليك | لا | _____ |
| (نعم، لا) | | |

* راجع حواشي جدول تحديد درجة تصنيف IPSS

كيف تعالج متلازمة خلل التنسج النخاعي؟

يعتمد علاج متلازمة خلل التنسج النخاعي على أعراض المرض لدى المريض، ومرحلة المرض، وتصنيف خطورة المرض، والسن، والحالات السابقة الأخرى. ثمة خيارات علاجية عدة لمرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي، ولكن ليست كل الخيارات مناسبة لكل مريض مصاب بهذه المتلازمة.

يمكن النظر في إمكانية إيجاد متبرّع (يفضّل أن يكون من الأقرباء) للنخاع العظمي من أجل القيام بزراعة نخاع العظم (ويسمى أيضا زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم) لدى الأطفال والمرضى من صغار السن، حيث أنّ هذا العلاج هو الوحيد الشافي والمتوفر حاليا لمعالجة متلازمة خلل تنسج نخاع العظم.

يجري اختبار العديد من العلاجات بالأدوية لتحديد قدرتها على التخلص بالكامل أو تثبيط الأرومة المختلة التنسج في نخاع العظم و/أو تحفيز نضج الخلايا السليمة.

تتضمن استراتيجيات علاج متلازمة خلل التنسج النخاعي ما يلي، وهي يمكن أن تستخدم كلّ على حدة أو مجتمعة:

- الرعاية الداعمة التي تتضمن (1) استخدام نقل كريات الدم الحمراء للتعامل مع أعراض فقر الدم وعلاج إستقلاب الحديد للسيطرة على زيادة نسب الحديد، (2) نقل الصفائح الدموية لعلاج انخفاض عددها، و(3) المضادات الحيوية لعلاج الإلتهابات المتكررة أو المستمرة.
- عوامل نمو النخاع (مثل الإريثروبويتين) لتحفيز الأرومة السليمة في نخاع العظم لإنتاج خلايا دم حمراء وبيضاء وصفائح دموية.
- علاجات جديدة بالأدوية لمتلازمة خلل التنسج النخاعي وهي تستهدف واحداً أو أكثر من الآليات المتسببة في حدوث متلازمة خلل التنسج النخاعي.

أهداف العلاج

بالنسبة للغالبية العظمى من مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي، تتضمن أهداف العلاج تحسين حالة فقر الدم، وعلاج الإلتهابات المتكررة، والتحكم في كثرة الإصابة بالكدمات والنزيف، وتحسين نوعية الحياة، وإطالة عمر المريض.

بما أن معظم مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي يشعرون بأعراض فقر الدم، فإن تخفيف الإحساس بالإرهاق الشديد وحالة النوم يعتبر هدفاً علاجياً هاماً. وقد تصاحب أعراض فقر الدم الجسدية أعراض نفسية أيضاً. فالمرضى الذين يشعرون بالتعب خلال الأنشطة الحياتية اليومية، أو الذين يجدون صعوبة في القيام من الفراش من جراء التعب، من المحتمل أن يصابوا بالإكتئاب بعد فترة من الوقت.

يمكن علاج فقر الدم بنقل كريات الدم الحمراء، ويطلق على مرضى المتلازمة الذين يحتاجون إلى عمليات نقل دم متكررة إسم "معتمدون على نقل الدم". فنقل الدم المتكرر له أثر سلبي واضح على نوعية حياة المريض- الزيارات الإضافية لعيادة الطبيب- ويمكن أيضاً أن تكون لعمليات نقل الدم المتكررة تأثيرات سلبية على تطور المرض وفرص البقاء على قيد الحياة. لذلك فالتحرر من الاعتماد على نقل الدم هو أحد الأهداف الرئيسية للعلاج. تتوفر الآن بعض العلاجات الجديدة بالأدوية التي تخفف أو تمنع الاحتياج إلى نقل الدم في مرضى المتلازمة المصابين بفقر الدم. لقد أدت العلاجات بعوامل النمو والأدوية مثل أزاسيتيدين (Vidaza®)، وديسيتابين (Dacogen®)، وليناليدوميد (Revlimid®) إلى التحرر من الإعتقاد على نقل الدم عند الكثيرين من مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي.

خيارات علاج متلازمة خلل التنسج النخاعي

الرعاية الداعمة

يعتمد معيار رعاية مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي في العادة على الرعاية الداعمة، وهي تتضمن نقل كريات الدم الحمراء لعلاج فقر الدم، والمضادات الحيوية لعلاج الإلتهاب، ونقل الصفائح الدموية لعلاج انخفاض عددها.

عمليات نقل خلايا الدم الحمراء:

يمكن أن تكون المعالجة الداعمة مع عمليات نقل خلايا الدم الحمراء للمريض بشكل منظم أو دوري مناسبة للمرضى المصابين بفقر الدم الذين تتناوبهم حالات الإرهاق وغيره من الأعراض التي عادة ما تصاحب فقر الدم. إن مرضى فقر الدم المرشحين لعمليات نقل الدم المتكررة بشكل منتظم أو دوري هم مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي في مجموعة الخطورة المنخفضة أو المتوسطة-1 وفقاً لتصنيف IPSS، بنسبة هيماتوكريت أقل من 25% أو مستويات هيموجلوبين أقل من 10 جرام في الديسيلتر من الدم. يناسب نقل الدم الدوري أيضاً المرضى المصنّفين وفقاً لنظام منظمة الصحة العالمية (WHO) أو النظام الفرنسي-البريطاني-الأمريكي (FAB) كمصابين بفقر دم الأرومة الحديديّة، وهي حالة تتميز بكريات دم حمراء غير قادرة على استخدام الحديد لإنتاج الهيموجلوبين. يمكن أيضاً استخدام نقل كريات الدم الحمراء كعلاج دعم لأنواع فرعية أخرى من متلازمة خلل التنسج النخاعي.

يختلف عدد مرّات تكرار نقل الدم لمرضى فقر الدم الذين يشعرون بالإرهاق و/أو قصر النفس من مريض إلى آخر. قد يحتاج بعض المرضى إلى عميات نقل كريات الدم الحمراء مرّة واحدة في كلّ أسبوع أو أسبوعين، بينما قد يحتاج إليه آخرون مرّة واحدة كلّ 6 إلى 12 أسبوعاً. يعتمد ذلك على أعراض المريض، ونسبة الهيماتوكريت، و/أو مستوى الهيموجلوبين في الدم. عادة يتلقّى مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي الذين يحتاجون إلى نقل خلايا دم حمراء وحدتين كل 2-6 أسابيع.

قد تكون المعالجة الداعمة بالنقل الدوري لكريات الدم الحمراء مفيدة جداً لمرضى فقر الدم. ولكن هناك عدّة تحفظات مرتبطة بهذا النوع من المعالجة- إذ تحمل كريات الدم الحمراء الحديد، وبعد نقل الدم المتكرر، يمكن أن يصبح مستوى الحديد في الدم وفي باقي الأنسجة مرتفعاً وهو ما يسمى "بتراكم الحديد". يمكن أن يشكل ذلك حالة خطيرة حيث لا يستطيع جسم الإنسان التخلص من الحديد الزائد فيتراكم هذا الأخير في أعضاء الجسم مثل الكبد والقلب. لحسن الحظ، يمكن علاج هذه الحالة بأدوية إستقلاب الحديد (راجع أسفله). لمزيد من المعلومات عن تراكم الحديد وعلاجه، إتصل بمؤسسة متلازمة خلل التنسج النخاعي.

تشمل المشكلات الأخرى المرتبطة بنقل كريات الدم الحمراء خطر احتباس سوائل زائدة في الجسم ممّا قد يسبّب أو يفاقم قصر النفس. لحسن الحظ يمكن التعامل مع تراكم السوائل في الجسم باستخدام دواء مدرّ للبول مثل الفوروسيميد (Lasix®).

من التحفظات الأخرى المرتبطة بنقل الدم انتقال الفيروسات، ولكنّ الفحوص التي يمكن أن ترصد الفيروسات في الدم المتبرّع به تستخدم للتأكد من أن الدم أمناً قدر الإمكان. فتكون احتمالات نقل فيروسات مثل فيروس نقص المناعة المكتسبة أو التهاب الكبد الوبائي ب أو ج، منخفضة للغاية.

بالرغم من التحفظات والمخاطر، فإن الرعاية الداعمة من خلال نقل كريات الدم الحمراء بشكل منتظم قد ثبت أنها تحسّن من حالة المريض الذي يعاني من أعراض فقر الدم. يتوفر برنامج دعم مجاني للمرضى الذين يتلقون نقل دم منتظم لعلاج فقر الدم (انظر أدناه).

العلاج الكيميائي التحفيزي

إنّ المرضى المصنّفين وفقاً لتصنيف IPSS في فئة الخطورة العالية أو المتوسطة-2 لديهم احتمالات أكبر لتطوّر المرض إلى الإبيضاض النقوي الحادّ. لهذا السبب ، قد ينصح الطبيب بجرعة عالية مكثفة من العلاج الكيميائي التحفيزي الذي يمكن أن "يحفز" السيطرة على متلازمة خلل التنسّج النخاعي من خلال القضاء على الخلايا المريضة. يشير مصطلح العلاج الكيميائي المكثف أو التحفيزي لمتلازمة خلل التنسّج النخاعي إلى مجموعة علاجات سامّة للخلايا (قتل الخلايا) كذلك المستخدمة في علاج الإبيضاض النقوي الحادّ.

بالإضافة إلى المرضى المصنّفين في فئة الخطورة العالية أو المتوسطة-2، قد يناسب أيضاً استخدام العلاج الكيميائي المكثف للمرضى في فئة الخطورة المنخفضة أو المتوسطة-1 الذين يتطور لديهم المرض وهم من سنّ 60 سنة أو أقلّ وفي حالة بدنية جيدة.

للعلاج الكيميائي تأثيرات جانبية هامّة. من هذه التأثيرات الجانبية فقدان الشعر وقرحة الفم، والغثيان والتقيؤ والإسهال. ولكن إلى جانب ذلك يؤثر العلاج الكيميائي بشكل عكسي على الخلايا السليمة والخلايا المريضة معاً. تتمّ دراسة العديد من العناصر الكيميائية المختلفة بتركيبات متعدّدة وجرعات مختلفة لتحديد قدرتها على معالجة متلازمة خلل التنسّج النخاعي، ولفهم التأثيرات الجانبية لهذه العقاقير. يسعى الباحثون والأطباء السريريون لإيجاد أدوية فعالة بأقلّ قدر من التأثيرات الجانبية.

ويسبب فقدان خلايا الدم الطبيعية، يبقى المريض في المستشفى لعدة أسابيع بعد العلاج الكيميائي بينما يخضع لعمليات نقل كريات الدم الحمراء والصفائح الدموية، كما يعطى المضادات الحيوية لمحاربة الإلتهاب. إذا تمكّن العلاج الكيميائي التحفيزي من السيطرة على الخلايا المريضة فإنّ الخلايا الدموية الطبيعية نسبياً ستبدأ في النمو خلال عدّة أسابيع. ومع نمو الخلايا الطبيعية وتكاثرها يقلّ عدد مرّات نقل الدم ومخاطر الإصابة بالإلتهاب.

لكن لسوء الحظ، تصل فرص السيطرة على متلازمة خلل التنسّج النخاعي بالعلاج الكيميائي إلى حوالي 30% فقط. وحتى في الحالات الناجحة، يعاود المرض عادة خلال 12 شهر. لذلك يُعطى العلاج الكيميائي المكثف للقلّة من مرضى متلازمة خلل التنسّج النخاعي.

أدوية إستخلاب الحديد

إنّ المرضى الذين يعتمدون على نقل الدم ويحتاجون إليه بشكل منتظم لعلاج فقر الدم ، قد يصابون بتراكم الحديد في الجسم. تستخدم الأدوية التي تستخلب أو تتحد بالحديد، لتسهيل إزالته من الجسم. في الوقت الحاضر، ثمة عقاران معتمدان من إدارة الأغذية والأدوية الأمريكية لعلاج تراكم الحديد الناتج عن نقل الدم: ديفيروكسامين (Desferal®)، وديفيراسيروكس (Exjade®). لقد تمّ الترخيص لدواء ديفيروكسامين وعقار آخر اسمه ديفيريبرون (Ferriprox®) من أجل استخدامها في أوروبا ودول أخرى لعلاج تراكم الحديد بالجسم.

وقد تبين أنّ علاج استخلاب الحديد يحسّن فرصة البقاء على قيد الحياة لدى المرضى

المعتمدين على نقل الدم من مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي. توصي إرشادات شبكة السرطان الوطنية الشاملة في الولايات المتحدة بأن يخضع المرضى الذين يتلقون نقل دم أكثر من 20-30 وحدة من خلايا الدم الحمراء إلى علاج لإستخلاب الحديد، وتوصي إرشادات مؤسسة متلازمة خلل التنسج النخاعي المتعلقة بعلاج إستخلاب الحديد بأنه على المرضى الذين يكون لديهم مستوى مادة الفيريتين في مصل الدم أعلى من 1000 نانوجرام لكل ميلي لتر، أو الذين تلقوا أكثر من 20 وحدة خلايا دم حمراء، أن يتلقوا علاجاً لإستخلاب الحديد وأن تتم متابعتهم بشكل منتظم، خاصة أولئك المصنفين ضمن مجموعة الخطورة المنخفضة. وقد صدرت توصيات مشابهة في إرشادات علاج متلازمة خلل التنسج النخاعي في أوروبا.

Desferal® (ديفيروكسامين).

يمكن أن يؤخر هذا العقار بشكل كبير التأثيرات السمية لتراكم الحديد. يعمل هذا العلاج على مكافحة فشل الأعضاء لدى مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي الذين يتلقون نقل دم بشكل منتظم، كما أنه يطيل من فرص حياة المريض. يعطى ديفيروكسامين بالإضافة إلى نقل الدم، من خلال الحقن، عادة من 3-7 مرّات أسبوعياً.



مضخة تسريب مستمر لإعطاء Desferal® (ديفيروكسامين)

يتلقى بعض المرضى هذا العلاج مرتين يومياً من خلال حقنة تحت الجلد. ويتلقى آخرون تسريباً بطيئاً داخل الوريد بواسطة مضخة نقالة تعمل بالبطارية يلبسها المريض لمدة 8 ساعات، عادة أثناء الليل. (انظر الشكل التوضيحي). يمكن أيضاً إعطاء ديفيروكسامين بواسطة حقنة في العضل.

Exjade® (ديفيراسيروكس).

إن ديفيراسيروكس هو عقار إستخلاب الحديد الوحيد الذي يؤخذ عن طريق الفم والمتوفر في الأسواق. وهو عقار معتمد من إدارة الأغذية والأدوية الأمريكية والهيئة الأوروبية لتقييم المنتجات الدوائية. يؤخذ العقار عن طريق الفم مرة واحدة يومياً. تذاب الحبوب في الماء أو عصير البرتقال أو التفاح ليشربها المريض. يُعطى العقار عادة بجرعة 20 ميلليجرام لكل كيلوجرام من وزن المريض في اليوم. وقد أظهرت دراسة سريرية في المرحلة الثانية أنّ العقار قد قلل بشكل ملحوظ نسبة الحديد الزائدة لدى المرضى المصنّفين في فئة الخطورة المنخفضة أو المتوسطة. [متلازمة خلل التنسج النخاعي بعد العلاج بالعقار لمدة سنة. ستقوم هذه الدراسة المستمرة بتقييم تأثير العقار على فرص بقاء المريض على قيد الحياة. ثمة دراسات سريرية أخرى تبحث في أمان الإستخدام الطويل الأمد للعقار وتأثير تعديل الجرعة على مستويات الحديد في المصل. وقد طوّرت الشركة المصنّعة للعقار، شركة نوفارتيس، برنامجاً للمرضى يسمّى (EPASS) - خدمة Exjade لمساعدة ودعم المرضى، وهو يتضمّن صرف الوصفات الطبية والدعم التثقيفي والمساعدة في التعويض عن التكاليف.

® Ferriprox (ديفيريبرون).

هو عقار مرخص باستخدامه لإستخلاف الحديد في أوروبا ودول أخرى غير الولايات المتحدة، وهو يؤخذ عن طريق الفم من قبل المرضى الذين يعانون من تراكم الحديد وغير القادرين على استخدام ديفيروكسامين بسبب عدم تقبل الجسم له أو بسبب عدم فعاليته مع حالاتهم. أظهرت الدراسات السريرية والممارسة السريرية أنّ العقار فعّال في إزالة الحديد من الجسم. لهذا العقار تأثيرات جانبية تشبه تلك المصاحبة لعقار ديفيروكسامين، ويتم تقييم هذه التأثيرات منفردة ومشاركة مع ديفيروكسامين في الدراسات السريرية في الولايات المتحدة الأمريكية لدى المرضى الذين يعتمدون على نقل الدم ولديهم تراكم حديد في جسمهم.

| علاج إستخلاف الحديد لتراكم الحديد في الجسم | | | |
|--|-----------------|--|---------------------------|
| مستخلف الحديد | | | |
| Ferriprox | Exjade | Desferal | الخاصية |
| عن طريق الفم | عن طريق الفم | - عن طريق العضل - عن طريق الحقن تحت الجلد | طريقة تناول |
| 100-75 | 30-20 | 10-20 (عضل) 20-40 (تحت الجلد) | إجمالي الجرعة اليومية* |
| ثلاث مرات يوميا | مرة واحدة يوميا | 8-12 ساعة، 5-7 أيام أسبوعيا (تحت الجلد) | عدد مرّات تناول |
| * ميلليجرام لكل كيلوجرام من وزن الجسم | | | |

العلاج بالمضادات الحيوية

بما أنّ كريات الدم البيضاء لا تستجيب بشكل جيد عند إعطائها في عمليات نقل الدم، تتكوّن الرعاية الداعمة بشكل رئيسي من العلاج بالمضادات الحيوية. تستخدم المضادات الحيوية لعلاج الالتهابات البكتيرية ولتجنّب تكرارها.

نقل الصفائح الدموية

نادراً ما يتمّ نقل الصفائح الدموية إلا في حالات انخفاض عدد الصفائح الدموية عن 10000 في الميكرو لتر من الدم (يتراوح المعدل الطبيعي من 150000 إلى 450000)، حيث أنّ المرضى يصبحون في النهاية مقاومين للصفائح الدموية المنقولة. لذلك فإنّ نقل الصفائح الدموية الجديدة يتمّ على فترات فقط عند الضرورة.

بيريدوكسين (فيتامين B6)

حين يظهر فحص خزعة نخاع العظم رواسب من الحديد في خلايا الدم الحمراء- وهو ما يدلّ على الإصابة بفقر دم الأرومة الحديدية- يوصى بأن يجرب المريض تناول 100 ملج

من فيتامين B₆ مرتين يوميا. يمكن أن يكون انخفاض البيريديوكسين وراثيا، أو قد ينتج عن سوء امتصاص الفيتامين من الطعام، أو قد يكون من التأثيرات الجانبية لأدوية معينة. يعيق انخفاض مستويات فيتامين B₆ استخدام الجسم للأحماض الأمينية، وهي كتل تبني البروتينات الأساسية لهيكلية الخلية وعملها. يمكن أن يخفف العلاج بالبيريديوكسين من فقر دم الأرومة الحديديّة وذلك من خلال زيادة أعداد كريات الدم الحمراء لنحو 5% من مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي. يجدر الإشارة بأنّ جرعات البيريديوكسين التي تتجاوز 100 ملج مرتين يوميا يمكن أن تؤدي إلى تأثيرات جانبية مثل الإحساس بوخز خفيف في الأصابع.

عوامل نمو خلايا الدم

إريثروبوليتين أو (EPO (Epogen, Procrit وداربيبوليتين (Aranesp)
يستخدم الشكل المحضر صناعياً لعامل النمو الطبيعي هذا في علاج الأعراض المرتبطة بفقر الدم، وهو يحفز نخاع العظم على إنتاج كريات دم حمراء. يفيد العلاج المرضى الذين يكون مستوى EPO في مصل الدم لديهم أقل من 500 وحدة دولية للتر، والذين لا يحتاجون إلى نقل دم متكرّر. يمكن أن يستفيد المرضى الذين لا يستجيبون لعلاج EPO بمفرده من تناول EPO بالإشتراك مع عوامل نمو خلايا الدم البيضاء التي تحفز نخاع العظم لإنتاج خلايا دم بيضاء (راجع عوامل نمو خلايا الدم البيضاء، التي يأتي شرحها فيما بعد). إنّ مزيج EPO مع عامل نمو خلايا الدم البيضاء المسمّى عامل نمو المستعمرة المحببة (CSF-G) مفيدٌ لمرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي المصابين بفقر الدم من فئة الخطورة المنخفضة أو المتوسطة-1 في تصنيف IPSS.

يُوفّر الأيبوتين، أو EPO المأشوب على شكل عقارين مختلفين: Epogen® و Procrit® يرتبط داربيبوليتين (Aranesp®) بالإريثروبوليتين، وإن كان يختلف عنه بالنوع، حيث أنه طويل المفعول. يتم تناول داربيبوليتين مرة واحدة أسبوعياً، وجرعته مناسبة أكثر من Epogen® و Procrit® التي تؤخذ ثلاث مرّات أسبوعياً. وعلى مثال هذه الأدوية فإنه فعال مع المرضى من مجموعة الخطورة المنخفضة التي تكون مستويات مصل EPO لديهم منخفضة (أقل من 500 وحدة في اللتر الواحد). لقد أظهرت جميع هذه الأدوية الثلاثة زيادة في عدد كريات الدم الحمراء لدى مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي. وقد أظهرت المراجعة الدقيقة للدراسات من 1990 حتى 2008 على مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي الذين يُعالجون بالأيبوتين أو بالداربيبوليتين إستجابات مشابهة لمعدّلات خلايا الدم الحمراء في كلا الشكليين من EPO (57.6% و 59.4 على التوالي). في عام 2007، أصدرت إدارة الأغذية والأدوية الأمريكية تقريراً بشأن مدى أمان استخدام الأيبوتين والداربيبوليتين مع المرضى المصابين بالسرطان والذين يعانون من فقر الدم ولكن لا يخضعون للعلاج الكيميائي. وقد قدمت الإدارة أيضاً توصيات بشأن استخدام هذه المنتجات مع مرضى السرطان، وراجعت ملصقات الأدوية لهذه المنتجات. تجدر الإشارة إلى أنّ المرضى المتأثرين بالعقار لم يكونوا مصابين بمتلازمة خلل التنسج النخاعي، وأنّ الدراسات التي استخدمت لدعم هذه التغييرات يُنظر إليها من قبل معظم السريريين على أنها خاطئة أو غير جازمة.

لقد تمّ استخدام هذه الأدوية بأمان مع أعداد كبيرة من مرضى متلازمة خلل التنسّج النخاعي، ولم تظهر البيانات طويلة الأمد أي تأثيرات سلبية على طول الحياة أو تطوّر المرض إلى الإبيضاض النقوي الحادّ. وقد قارنت دراسة حديثة على مرضى متلازمة خلل التنسّج النخاعي 121 مريضاً تمّ علاجهم باستخدام EPO مع G-CSF مع 237 مريضاً لم يعالجوا، وأظهرت استجابة بنسبة 39% في مجموعة EPO مع G-CSF. لم يكن هناك اختلاف ملحوظ في تطوّر المرض إلى الإبيضاض النقوي الحادّ بين المجموعتين. وخلص الباحثون إلى أنّ علاج فقر الدم لدى مرضى متلازمة خلل التنسّج النخاعي باستخدام EPO مع G-CSF قد تكون له تأثيرات ونتائج إيجابية مع المرضى الذين لا يحتاجون إلى نقل دم أو يحتاجونه بشكل خفيف، بينما لا تؤثر على تحوّل المرض إلى الإبيضاض النقوي الحادّ (Jädersten, 2008). مازالت الجمعيات الطبية مثل الجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريرية، والجمعية الأمريكية لعلم الدم، والشبكة الوطنية الشاملة للسرطان، في إرشاداتها بصدد علاج متلازمة خلل التنسّج النخاعي، توصي باستخدام الأبيوتين والداربيبين في التعامل مع فقر الدم لدى مرضى المتلازمة، مع إستهداف مستويات الهيموجلوبين إلى أقلّ من أو ما يساوي 12 جرام للديسيلتر.

فيلجراسستيم (Neupogen®) و سارجراموسستيم (Leukine®).

إذا كان لدى المريض انخفاض في عدد كريات الدم البيضاء وأصيب على الأقلّ بالتهاب واحد، فإنّ استخدام عوامل نمو الخلايا البيضاء يعدّ أحد الخيارات. ثمّة عاملان لنمو الخلايا البيضاء هما عامل نمو المستعمرة المحببة (G-CSF) وعامل نمو مستعمرة البلعم المحببة (GM-CSF). وكلا النوعين يُعطى تحت الجلد من مرّة إلى سبع مرّات أسبوعياً. إنّ أغلبية المرضى (حوالي 75%) الذين يستخدمون G-CSF (فيلجراسستيم، Neupogen®) أو GM-CSF (سارجراموسستيم، Leukine®) يتزايد لديهم إنتاج كريات الدم البيضاء، ممّا يمكن أن يساعد في الحدّ من احتمالات حدوث التهاب إضافي. لا يتسبب فيلجراسستيم و سارجراموسستيم في تأثيرات جانبية كبيرة، حيث يشكو المرضى فقط من الطفح الجلدي وآلم العظم من حين لآخر.

أوبريلفيكين (Neumega®).

إنّ عقار أوبريلفيكين هو عامل نموّ مأشوب للصفائح الدموية وقد تمّت المصادقة عليه لمعالجة المرضى الذين يعانون من قلة الصفائح الحادة. يعمل هذا الدواء على زيادة إنتاج الصفائح عبر تحفيز نموّ الصفائح غير الناضجة في نخاع العظم. لدواء أوبريلفيكين نشاط محدّد لدى بعض مرضى خلل التنسّج النخاعي. ففي المرحلة الثانية من دراسة أجريت على 32 مريضاً بهذه المتلازمة ويتلقون دواء أوبريلفيكين بجرعة 10 ميكروجرام/ كيلوجرام/ باليوم، لوحظ ارتفاع في تعداد الصفائح الدموية لدى 9 مرضى (28%)، ولكن فقط من هذه التجارب كانت هامّة من المنظور السريري. وقد دام ارتفاع عدد الصفائح لمدة 9 تعادل أشهر. يرتبط استعمال أوبريلفيكين بالتأثيرات الجانبية ومنها الشائع: كالوذمة، والتوعك،

والحمى المنخفضة الدرجات، وهذه التأثيرات تسبب مشكلة لمرضى متلازمة التنسج النخاعي الذين يعانون من أعراض فقر الدم.

روميلوستيم (Nplate™):

لقد حصل عقار روميلوستيم (Nplate™) مؤخراً على موافقة إدارة الأغذية والأدوية لعلاج قلة الصفيحات لدى مرضى قلة الصفيحات المناعية المرجونة المزمنة، وهي اضطراب يتميز بتدمير الصفيحات الدموية أو عدم إنتاجها بشكل كافي. عقار روميلوستيم هو بروتين مأشوب يعطى بالحقن تحت الجلد مرة أسبوعياً. وهو ينتمي إلى صنف الأدوية التي تُعرف باسم ناهضة مستقبلات الثرومبوبيوتين، وهو يعمل بتحفيز هذه المستقبلات التي توجد في خلايا معينة في العظم تسمى الثَّوَاء، مما يؤدي إلى زيادة عدد الصفيحات الدموية. في دراسة على مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي من تصنيف الخطورة المنخفضة، الذين يعانون من قلة الصفيحات، نتج عن روميلوستيم إستجابة ثابتة لدى 18 (41%) من المرضى استمرت لمدة 23 أسبوعاً. تقوم عدة دراسات سريرية في المرحلة الثانية على مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي بتقييم فائدة روميلوستيم لحالات قلة الصفيحات. في الوقت الحاضر لا يوصى باستخدام العقار مع مرضى سرطان الدم أو الحالات السابقة للسرطان مثل متلازمة خلل التنسج النخاعي، فقد يؤدي روميلوستيم إلى تفاقم الحالة.

الترومبوباج (Promacta)

يُستخدم حالياً في دراسات سريرية وهو ينتمي إلى صنف من الأدوية تعرف باسم ناهضة مستقبلات الثرومبوبيوتين، وهو يعمل بتحفيز هذه المستقبلات التي توجد في الثَّوَاء، مما يؤدي إلى زيادة عدد الصفيحات الدموية. ويبدو أنّ العقار يحسّن عدد الصفيحات الدموية بشكل كبير عند المرضى الذين يعانون من قلة الصفيحات الشديدة. يُعطى عقار الترومبوباج عن طريق الفم بقرص مرة واحدة يومياً، وهو حالياً يخضع لدراسات سريرية في المرحلة الثالثة لعلاج مرضى مرجونة قلة الصفيحات المزمنة المجهولة السبب.

الأدوية المعتمدة من إدارة الأغذية والأدوية لعلاج متلازمة خلل التنسج النخاعي

®Vidaza (أزاسيتيدين).

إنّ عقار أزاسيتيدين هو أول عقار اعتمده إدارة الأغذية والأدوية لعلاج متلازمة خلل التنسج النخاعي بشكل خاص. وفي أوروبا، أخذ العقار تصنيف "دواء يتيماً" (يعتبر الدواء اليتيم دواءً قيد الدراسة ولكن يُسمح باستخدامه في علاج المرضى

بسبب عدم وجود علاجات معتمدة للمرض). يُسمح باستخدام العقار لدى المرضى المصابين بأي نوع فرعي من أنواع متلازمة خلل التنسج النخاعي. وهو يعطى كحقنة تحت الجلد أو بالوريد. جرعة الحقنة الوريدية هي ذات جرعة الحقنة تحت الجلد. ثمة نسخة من العقار تؤخذ عن طريق الفم، وقد وضعتها إدارة الأغذية والأدوية في حالة المسار السريع، ويتم تطويرها حالياً وقد دخلت الدراسات السريرية.

أظهرت عدة دراسات سريرية أنه، بالمقارنة مع المرضى الذين لم يتلقوا العلاج بعقار أزاسيتيدين، فإن مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي الذين تم علاجهم بحقنة تحت الجلد يومياً لمدة سبعة أيام كل أربعة أسابيع أظهروا تحسناً دموياً ثابتاً: زيادة عدد كريات الدم الحمراء وتحرر من الاعتماد على نقل الدم، وزيادة في الهيموجلوبين، وزيادة في أعداد كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية، و/أو انخفاض في نسبة أرومة نخاع العظم. تلقى جميع المرضى في الدراسة السريرية الرعاية الداعمة بغض النظر عما إذا كانوا يتناولون عقار أزاسيتيدين أو لا. في بعض الدراسات السريرية تأخر وقت تحول المتلازمة إلى الإبيضاض النقوي الحاد بشكل كبير مع المرضى الذين تم علاجهم بعقار أزاسيتيدين مقارنة بمن لم يتناولوا العقار. أظهرت نتائج دراسة سريرية في المرحلة الثالثة على 358 مريض بمتلازمة خلل التنسج النخاعي في المجموعة المصنفة عالية الخطورة (تصنيف متوسط-2 أو عالي وفقاً لنظام IPSS)، أنه بالمقارنة بالرعاية التقليدية (العلاج الكيميائي بجرعة صغيرة، مع الرعاية الداعمة، أو العلاج الكيميائي العادي مع الرعاية الدائمة)، فإن العلاج بعقار أزاسيتيدين قد أطل معدل الحياة بشكل ملحوظ (24.4 شهراً مقابل 15 شهراً). يجري الآن دراسة إمكانية تناول العقار بجرعة أكثر مناسبة للمرضى (حقن تحت الجلد لمدة خمسة أيام) أو عن تسريب وريدي قصير. تظهر النتائج المؤقتة للدراسة حتى الآن أن جداول الجرعات تحت الجلد لمدة خمسة أيام تعطي نتائج مشابهة في التحسن الدموي والتحرر من نقل خلايا الدم الحمراء، مقارنة ببرنامج العلاج لمدة 7 أيام والمعتمد من قبل إدارة الأغذية والأدوية. ينتمي عقار أزاسيتيدين إلى صنف من الأدوية يسمّى عوامل تقليل ميثيلية الحمض النووي. عقار أزاسيتيدين يقلل من ميثيلية الحمض النووي (أي إضافة مجموعة ميثيل كيميائية إلى جزيء الحمض النووي). وتدخل ميثيلية الحمض النووي في تعطيل بعض الجينات التي تساهم في تطور السرطان (مثل الجينات المثبطة للورم). يسبب عقار أزاسيتيدين، عن طريق تقليل ميثيلية الحمض النووي، في تشغيل جينات تثبيط الورم في متلازمة خلل التنسج النخاعي، وبالتالي تثبيط المتلازمة.

Revlimid® (ليناليدوميد).

إن عقار ليناليدوميد معتمد في الولايات المتحدة لعلاج مرضى متلازمة خلل التنسج

النخاعي المصابين بفقر الدم من مجموعة الخطورة المنخفضة أو المتوسطة-1، خاصة أولئك المصابين بمتلازمة 5q- الذين يعتمدون على نقل الدم. يؤخذ العقار عن طريق الفم وهو في شكل كبسولات.

أظهرت دراسة سريرية هامة أجريت على مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي المصابين بفقر الدم وحذف الصبغي 5q- أن 67% من المرضى الذين كانوا يعتمدون على نقل خلايا الدم الحمراء تحرروا من اعتمادهم على نقل الدم، و9% آخرين تناقصت احتياجاتهم إلى نقل الدم بنسبة 50% أو أكثر. وأيضا تحققت استجابات خلوية جينية (بمعنى أن التشوهات في الصبغيات لم تعد ملحوظة) في نسبة 45% من المرضى. في هذه الدراسة كانت الاستجابة للعقار سريعة بمعدل وقت استجابة 4.6 أسابيع مع الثبات. كان معظم المرضى يتلقون جرعة يومية من العقار قدرها 10 ملج.

إن معظم المرضى الذين اشتركوا في الدراسة قد عانوا من قلة العدلات وقلة الصفائح الدموية. عانى بعض المرضى من تأثيرات جانبية مثل الطفح الجلدي، والإرهاق، والإسهال، والغثيان. لأن عقار ليناليدوميد هو عقار مضاهيء (شبيهه بالكيماوي) لعقار ثاليدوميد، فتمت احتمالية حدوث العيوب الخلقية بالجنين بسبب استخدامه. لهذا السبب وضعت الشركة المصنعة للعقار، مؤسسة سيلجين، برنامجاً لقيود توزيع العقار يُدعى: RevAssistSM. إن المشتركين في البرنامج الذين تنطبق عليهم جميع الشروط هم فقط من يُسمح لهم بتلقي العقار.

وفي دراسة لمرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي بدون متلازمة 5q-، أظهر عقار ليناليدوميد تأثيره في خفض الحاجة إلى نقل كريات الدم الحمراء في 43% من المرضى، وفي إنهاء نقل الدم لدى 26% من المرضى. كان معظم المرضى يتلقون حمل نقل دم ثقيل (وحدثين أو أكثر من خلايا الدم الحمراء شهريا). تظهر هذه النتائج أن عقار ليناليدوميد يمكن أن يوفر استراتيجية علاجية بديلة لمرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي الذين لا يستفيدون من العلاج بعوامل نمو خلايا الدم الحمراء، وهذه الفرضية يجري الآن اختبارها في دراسة جارية حالياً.

يعمل عقار ليناليدوميد بطريقة تحفيز الجهاز المناعي وهو يصنّف كعامل تعديل مناعي. لكن تأثيرات العقار الأخرى- مثل منع نمو الأوردة الدموية الجديدة، وتحفيز موت الخلية- يمكن أن تساهم في تأثيره.

Dacogen (ديسيتابين).

إن عقار ديسيتابين معتمد في الولايات المتحدة لعلاج مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي من مجموعة الخطورة المتوسطة-1، والمتوسطة-2، والعالية وفقاً لتصنيف نظام IPSS. وفي أوروبا أخذ العقار تصنيف "دواء يتيم" وهو يعطى بالحقن المستمر في الوريد. أوضحت النتائج الإيجابية من دراسة سريرية في المرحلة الثالثة قارنت استخدام عقار ديسيتابين بالرعاية الداعمة لدى مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي أنه من بين 170 مريضاً في مجموعة الخطورة المتوسطة والعالية الذين ساهموا في الدراسة، لوحظ معدل استجابة إجمالي أعلى لدى المرضى الذين يأخذون العقار مع استمرار الاستجابة لمدة 10 أشهر: 17% استجابة للمرضى المعالجين بالعقار مقارنة بـ 0% من المرضى الذين يتلقون رعاية عادية.

أمّا المرضى الذين استجابوا لعقار ديسيتابين فقد أصبحوا أو ظلوا غير معتمدين على نقل الدم. بالإضافة إلى ذلك، فإنّ المرضى الذين استجابوا (كلياً أو جزئياً) للعقار أخذ المرض لديهم وقتاً أطول قبل التحوّل إلى الإبيضاض النقوي الحادّ، وأطال معدل الحياة مقارنةً بالمرضى الذين تلقوا رعاية داعمة فقط. يتم حالياً تقييم برامج جرعات من العقار أكثر ملائمة مع مرضى متلازمة خلل التنسّج النخاعي من مجموعة الخطورة المتوسطة-1، والمتوسطة-2، والعالية وفقاً لتصنيف نظام IPSS. إنّ نتائج دراسة عشوائية على 95 مريضاً جرّبوا ثلاثة برامج جرعات مختلفة من عقار ديسيتابين أنّ المرضى الذين يأخذون 20 ميلليجرام للمتر المربع عن طريق الوريد لمدة ساعة واحدة يومياً، لمدة خمسة أيام، وكانوا يكرّرون الجرعة كل 4 أسابيع قد أظهرت أنّ استجاباتهم كانت كاملة أكثر (39%) بالمقارنة مع برنامجي الجرعات الآخرين (21%- 24%). وأظهرت دراسة أخرى على 99 مريضاً أنّ هذه الجرعة فعالة وأمنة سريرياً.

إنّ عقار ديسيتابين (وهو يسمى أيضاً ديوكسيديازاسيتادين-5) هو عامل تقليل ميثيلية الحمض النووي مثل عقار أزاسيتدين، وهو يعمل مثله. أي أنه يقلل من ميثيلية الحمض النووي ويعيد العمل الطبيعي لجينات تثبيط الورم في متلازمة خلل التنسّج النخاعي.

زرع الدم أو النخاع

يتضمّن زرع الدم أو النخاع، وكان يطلق عليه من قبل زرع نخاع العظم، نقل خلايا السلف (الخلايا الجذعية) من نخاع العظم أو دم المتبرّع أو من دم الحبل السريّ. إنّ زرع الدم والنخاع هو مرادف لزرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم وزرع الخلايا الجذعية المستطرفة. (الخلايا الجذعية المستطرفة تشير إلى الخلايا الجذعية في الدم في الدورة الدموية).

يسبق زرع الدم أو النخاع برنامج قصير للعلاج الكيميائي للسرطان (إما علاج كيميائي عالي الجرعة أو مكثف، أو مع علاج كيميائي قليل الشدة). يسمى العلاج الكيميائي المكثف مجتدّ للنخاع بمعنى أنّه يدمّر خلايا نخاع العظم للمريض. من الضروري تدمير هذه الخلايا (محو خلايا متلازمة خلل التنسّج النخاعي) قبل زرع خلايا المتبرّع السليمة. يرد أدناه شرح للعلاج الكيميائي القليل الشدة غير المدمر للخلايا. يعطى المريض برنامج علاج قصير كابيت للمناعة قبل، وأحياناً بعد زراعة الدم ونخاع العظم، وذلك لمنع رفض الجسم لخلايا المتبرّع.

رغم أنّ زرع الدم والنخاع يوفّر علاجاً شافياً من متلازمة خلل التنسّج النخاعي إلا أنه متاح لنسبة قليلة من مرضى متلازمة خلل التنسّج النخاعي البالغين بسبب تقدّم العمر وعدم توفر متبرّع مناسب. ثمة مخاطر كبيرة أيضاً ناتجة عن زرع الدم أو النخاع. في الوقت الحاضر يقتصر زرع الدم والنخاع على الزرع الخيفي (أي زرع دم ونخاع من النوع ذاته من فرد آخر) وفيه يؤخذ الدم من متبرّع النخاع ويزرع في المريض. من الأفضل طبعاً أن يكون النخاع من متبرّع قريب من نفس فصيلة الدم ونفس المستضدات (أي يكون متوافق نسيجياً). ومع ذلك يمكن استخدام نخاع من متبرّع غير قريب بنفس فصيلة الدم ونفس المستضدات، رغم أنّ نتائج هذه العمليات ليست بنفس نجاح التي يكون فيها المتبرّع قريب المنطقي. يتمّ فحص المستضدات من المتبرّع والمريض للتأكد من توافقها باستخدام

اختبار HLA- مستضدات الكريات البيضاء البشرية. إنّ زرع الدم أو نخاع الذاتى المنشأ لمرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي، والذي يستخدم فيه نفس دم المريض يمكن اعتباره في سياق دراسة سريريته.

يوصى بزرع الدم أو نخاع للمرضى المصنفين في مجموعة الخطورة المنخفضة أو المتوسطة-1 حسب نظام IPSS والذين يعانون من قلة الكريات والمشكلات المرتبطة بذلك، ومن هم أقل من 60 سنة وفي حالة بدنية جيدة، ولم يستجيبوا للعلاجات الأخرى. يمكن أن يكون بعض المرضى المصنفين في مجموعة الخطورة المتوسطة-2 أو العالية مرشحين لعملية الزرع خاصة إذا كانوا مرشحين للعلاج الكيميائي التحفيزي. (انظر أدناه) يمكن أن تمنح برامج العلاج الكيميائي المنخفض الشدة، والتي تستخدم مع المرضى قبل عملية الزرع، فرصة الشفاء لعدد أكبر من مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي. يتم حالياً اختبار برامج العلاج الكيميائي المنخفضة الشدة مع عمليات زرع الدم والنخاع (ويطلق عليها أحياناً عملية زرع "صغيرة") في الدراسات السريرية لعمليات الزرع المنخفضة الشدة تأثيرات جانبية أقل ويمكن أن توفر خياراً آخر للمرضى المتقدمين في السن. ومع ذلك هناك قلق من ألا يتم تدمير جميع الخلايا المريضة باستخدام العلاج الكيميائي المنخفض الشدة وهناك احتمال أكبر لمعاودة المرض. تكمن ميزة هذا التوجه في التأثيرات الجانبية القليلة مما يعني أن العلاج يمكن أن يتحملة المريض المتقدم في السن، وقد تكون لديه فرص أكبر في نجاح الزرع. (إنّ المرضى الأصغر سناً الذين يكونون عادة أكثر قوة يمكن أن يتحملوا الجرعة المعتادة من العلاج الكيميائي التي تقتل جميع الخلايا المريضة). يتم في الوقت الحاضر تقييم زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم الخفيف (من النوع ذاته) والمنخفض الشدة في الدراسات السريرية.

تتم دراسة العديد من العوامل المثبطة للمناعة بجرعات وتركيبات مختلفة لمعرفة قدرتها في منع رفض زراعة نخاع بدون تعريض المريض للمرضى للإلتهابات. أجريت حتى الآن عمليات زرع دم ونخاع للمئات من مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي وكان معظم المرضى تقريباً تحت سن الأربعين. إنّ المرضى الذين ينجون من مضاعفات العملية لديهم فرصة كبيرة في الشفاء. لمزيد من المعلومات عن زرع الدم أو نخاع اتصل بمؤسسة متلازمة خلل التنسج النخاعي.

هل هناك طرق علاجية أخرى؟

العلاج بالفيتامينات

لقد كان العلاج بالفيتامينات أحد نواحي البحث النشط في أبحاث متلازمة خلل التنسج النخاعي على مدى العفدين الماضيين. في دراسات أنابيب الاختبار تستوي الخلايا المريضة عند تعرّضها لفيتامينات مثل فيتامين D3 وفيتامين A (حمض الريتينويك). ومع ذلك، وبشكل إجمالي، كانت الدراسات السريرية مخيبة للأمال. وفي الوقت الحاضر، إنّ أحد نواحي البحث الرئيسية هي مكرّسة لدمج الفيتامينات بجرعات صغيرة من العلاج الكيميائي و/أو عوامل النمو مثل EPO و GM-CSF. ربما يكون من المفيد أن تسأل طبيبك عن أي دراسات تجري حالياً.

العلاجات التجريبية

يتم حالياً تقييم عدد متزايد من الأدوية التجريبية لمعرفة مدى إمكانية استخدامها في علاج متلازمة خلل التنسج النخاعي. في حين هناك عدّة علاجات تجريبية بأهداف مختلفة مثل مثبطات ناقلة الفارنيسيل، ومثبطات ناقلات الجلوتاثيون، ومثبطات كيناز الترابوسين، ومثبطات ديسيتيلاز الهيستون، إلا أنّ بعض العلاجات ليست جديدة تماماً، ولكنها مازالت موضع تجربة ودراسة لأنها تبشر بالأمل. أحد أمثلة هذه التجارب المعدّل المناعي، المثبط لجلوبولين الخلية التوتية (Thymoglobulin®, Atgam®) وقد أثبتت فاعلية مع بعض المرضى بسمات معينة، أهمّها قصر فترة الإعتماد على نقل الدم، والنمط الظاهري HLADR15، والعمر أقلّ من 60 سنة. تشكل هذه الأدوية مجتمعة تنوعاً كبيراً من الأدوية والمركبات بطرق عمل مختلفة أحياناً ومتشابهة أحياناً.

إنّ طريقة التعامل مع علاج متلازمة خلل التنسج النخاعي هي على تطوّر مستمرّ. بالإضافة إلى الطرق العلاجية باستخدام عامل واحد من صنف معين من الأدوية، يجري اختبار تركيبات مختلفة من الأدوية من تصنيفات مختلفة. من أمثلة تركيبات الأدوية المستخدمة الآن في التجارب السريرية عقار أراسيتيدين ومثبط ديسيتيلاز الهيستون، MS-275. حيث يؤمل باستخدام تركيبات للعقار تعمل في أكثر من منطقة، في الوصول إلى علاج أكثر فاعلية من العلاج الذي يستخدم عاملاً واحداً. يمكن أن تتوفر العوامل العلاجية التجريبية، التي لم تحصل بعد على موافقة إدارة الأغذية والأدوية لاستخدامها في العلاج، للمرضى من خلال التجارب السريرية. بعض هذه العوامل التي تبشر بأمل في علاج متلازمة خلل التنسج النخاعي عالية ومنخفضة الخطورة، مذكورة في الجدول. (رجاءً اتصل بمؤسسة متلازمة خلل التنسج النخاعي لمزيد من المعلومات عن هذه الأدوية أو للحصول على معلومات عن التجارب السريرية).

العلاجات التجريبية لمتلازمة خلل التنسج النخاعي بتصنيف العقار*

مثبطات تولد الأوعية

Trisenox[®] (ثلاثي أكسيد الزرنيخ)، Thalomid[®] (ثاليدوميد)، Avastin[™] (بيفاسيزوماب)

تنظيم الاستماتة

p38 α MAPK (SCIO-469); Bcl-2 family BH3-binding Grove Inhibitor (obatoclox, GX15-070)

مثبطات السيستوكين

Enbrel[™] (إيتانيرسيبت)، Remicade[™] (انفلكسيماب)

مضاهيات ديوكسي أدنوسين

Troxatyl[®] (تروكساسيتابين)، Clolar[®] (كلوفارابين)

مثبطات ناقلات الفارنيسيل

Zarnestra[®] (تبييفارنيب)، Sarasar[®] (لونافارنيب)

مثبطات ناقلات الجلوتاثيون

Telintra[®] (TLK199)

مثبطات ديسيتيلاز الهيستون

MS275; Valproic acid; MG0103 (MGCD0103); SAHA (vorinostat, suberoylanilide hydroxamic acid)

المعدلات المناعية

ATG-Fresenius S, Thymoglobulin[®], Lymphoglobulin[®], Atgam[®] (antithymocyte globulin)

مثبطات توبوايسوميراس

Hycamtin[™] (topotecan); Orathecine[™] (rubitecan)

مثبطات كيناز الترايوسين

PTK787/ZK222584 (vatalanib)

* قد يكون لهذه العلاجات آليات متعددة للعمل ولذلك يمكن أن تنتمي إلى أكثر من صنف من تصنيفات الدواء.

ملخص

لقد اتسعت اليوم دائرة علاج متلازمة خلل التنسج النخاعي من مجرد الرعاية الداعمة للتعامل مع الأعراض إلى ثلاث أنواع علاج معتمدة من إدارة الأغذية والأدوية خلال السنوات الأربعة الماضية. لقد حدث تقدم كبير في فهم آلية المرض التي تؤدي إلى الإصابة بمتلازمة خلل التنسج النخاعي، وكذلك حدث تقدم في تحديد سمات المريض ومن هم المرضى الذين يمكن أن يستفيدوا من علاج معين. رغم هذا التقدم، لا يتوفر حتى الآن علاج شافٍ لجميع المرضى. ومع ذلك فإن العديد من العلاجات التجريبية يتم الآن بحثها في أكثر من 400 دراسة سريرية في جميع أنحاء العالم.

عند اختيار علاج معين ، من الضروري موازنة الفوائد والأخطار لكل الطرق العلاجية على أساس فردي. بعض التأثيرات الجانبية للعلاجات قد لا يتحملها بعض المرضى أو قد تؤثر بشكل سلبي على نوعية حياتهم. أيا كانت استراتيجية العلاج المستخدمة، ينبغي أن تعكس هذه الإستراتيجية رغبات المريض وما يفضله فيما يتعلق بنوعية الحياة. إن عبء المرض على مرضى متلازمة خلل التنسج النخاعي يتضمن الحاجة لإجراء فحوص دم متكررة، ونقل دم لكريات الدم الحمراء أو الصفائح الدموية، وزيارات لعيادة الطبيب، وعلاجات، بالإضافة إلى الإرهاق الشديد الذي يمكن أن يؤدي إلى الإكتئاب.

أصبح هناك اليوم إدراكاً للعبء الثقيل الذي يشكله مرض متلازمة خلل التنسج النخاعي على من يعانون منه. فليست فقط الأمور البدنية والصحية العديدة- السن، تعدد الأمراض، الإرهاق، قصر النفس، العدوى، النزف، ومضاعفات العلاج- ولكن أيضا هناك أعباء إنفعالية ونفسية واقتصادية واجتماعية. إن إدراك العاملين في تقديم الرعاية الصحية لعبء المرض الهائل قد أدى ليس فقط إلى تحسين التعامل مع المريض، ولكن أيضا إلى تحسين نوعية الرعاية للمرضى الذين يعيشون مع متلازمة خلل التنسج النخاعي.

مصادر إضافية للمعلومات

The MDS Foundation, Inc.
4573 South Broad Street, Suite 150
Yardville, NJ 08620
Tel: 800-MDS-0839 (داخل الولايات المتحدة فقط)
(خارج الولايات المتحدة) 609-298-1035
Fax: 609-298-0590
Website: www.mds-foundation.org

جمعية السرطان الأمريكية
Tel: (800) -ACS-2345
Website: www.cancer.org

الجمعية الأمريكية لزراعة الدم والنخاع
85 West Qlgonquin Road
Suite 550
Arlington Heights, IL 60005
Tel: 847-427-0224

Fax: 847-427-9656
Website: mail@asbmt.org

المؤسسة الدولية لفقر دم خلل التنسج ومتلازمة خلل التنسج النخاعي

P.O. Box 613
Annapolis, MD 21 404-0613
Tel: 800-747-2820, 410-867-0242
Fax: 410-867-0240
Website: www.aamds.org

شبكة معلومات زرع الدم والنخاع

2310 Skokie Valley Road
Suite 104
Highland Park, IL 60035
Tel: 888-597-7674
847-433-3313
Fax: 847-433-4599
Website: www.bmtinfonet.org

موارد زرع الدم والنخاع

MGC Publications
1208 East Hermitage Road
Bayside, WI 53217
Tel: 414-352-3219
E-mail: mytransplant@sbcglobal.net

زرع نخاع العظم ودم الحبل السري

<http://bloodcell.transplant.hrsa.gov/>

معهد اضطرابات الحديد

2722 Wade Hampton Blvd.
Suite A
Greenville, SC 29615

خط طلب المعلومات:

888-565-IRON (4766)
Website: www.irondisorders.org

مؤسسة أمراض تراكم الحديد في الجسم

P.O. Box 15857
North Palm Beach, FL 33416-5857
Tel: 866-768-8629
561-840-8512
Website: www.ironoverload.org

مؤسسة ميا هام لزرع نخاع العظم
P.O. Box 56
Chapel Hill, NC 27514
Tel: 919-544-9848
Fax: 919-544-9878
Website: www.miafoundation.org

البرنامج الوطني للتبرع بالنخاع
3001 Broadway Street, N.E., Suite 100
Minneapolis, MN 55413-1753
Tel: 800-627-7692
E-mail: patientinfo@nmdp.org

جمعية سرطان الدم واللمفوما
1311 Mamaronek Avenue
White Plains, NY 10605
Tel: 800-955-4572
914-949-5213
Fax: 914-949-6691
Website: www.leukemia-lymphoma.org

الهيئة القومية للأمراض النادرة
55 Kenosia Avenue
P.O. Box 1968
Danbury, CT 06813-1968
Tel: 203-744-0100, 800-999-6673
Fax: 203-798-2291
E-mail: orphan@rarediseases.org

مصادر أخرى:

Transfusion-Dependent Iron Overload and MDS: A Handbook for Patients. The MDS Foundation, Inc. 2007.

Bennett JM (ed). The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management. New York: Marcel Dekker, Inc. 2002.

Greenberg PL. Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances. New York: Cambridge University Press, 2005.

Steensma DP (ed). Myelodysplastic Syndromes, Second Edition: Pathobiology and Clinical Management. New York: Informa HealthCare, 2009.

Raza A; Mundle SD (ed). Myelodysplastic Syndromes & Secondary Acute Myelogenous Leukemia: Directions for the New Millennium. Springer Science+Business Media, Inc. 2001.

معلومات للإتصال بمؤسسة متلازمة خلل التنسج النخاعي:

في الولايات المتحدة، اتصل بمندوب المرضى بالمؤسسة:

In the US contact the MDS Foundation Patient Liaison:

Audrey Hassan
The MDS Foundation, Inc.
4573 South Broad Street
Suite 150
Yardville, NJ 08620
Tel: 800-MDS-0839 (within US only)
609- 298-1035 (outside US)
Fax: 609-298-0590
Website: www.mds-foundation.org

مجموعة تأييد المرضى الأوروبية

UK: MDS UK, David Hall
France: CCM, Sarah Jenny

Germany: DLH, Anita Waldmann
Swedish: Blodcancer forbundet
Czech Republic: Bohumir

نشر بواسطة مؤسسة متلازمة خلل التنسج النخاعي © الطبعة السادسة 2008.

مؤسسة متلازمة خلل التنسج النخاعي

من فضلك، أكمل النموذج التالي لتلقي معلومات ومواد إضافية من مؤسسة متلازمة
خلل التنسج النخاعي، وأرسلها بالبريد أو بالفاكس إلى المؤسسة على رقم 0590-
(609)-298

Title: _____ First Name: _____ Last Name: _____

اسم العائلة: _____ الاسم الأول: _____ اللقب: _____

Affiliation: _____

المؤسسة: _____

Address: _____

العنوان: _____

City: _____ State: _____ Zip Code: _____

المدينة _____ الرمز البريدي _____ الولاية _____

Phone Number: () _____ Fax Number: () _____

رقم الهاتف: () _____ رقم الفاكس: () _____

E-mail: _____

البريد الإلكتروني: _____



NO POSTAGE
NECESSARY
IF MAILED
IN THE
UNITED STATES

BUSINESS REPLY MAIL

FIRST-CLASS MAIL PERMIT NO. 73

CROSSWICKS, NJ

POSTAGE WILL BE PAID BY ADDRESSEE

The Myelodysplastic Syndromes
Foundation
4573 South Broad Street, Suite 150
Yardville, NJ 08620

