

انتشار وعوامل الخطر لإعادة تفعيل الفيروس المضخم للخلايا لدى مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم لدى الأطفال في المركز الوطني للخلايا الجذعية (حياة) بدمشق

ماجد احمد خضر^{١*}

* أستاذ مساعد في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق maged.kheder73@damascusuniversity.edu.sy

الملخص:

الخلفية والأهداف: الفيروس المضخم للخلايا هو أحد الأسباب الرئيسية للمراضة والوفيات بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم لدى الأطفال، والذي يمكن أن يحدث أثناء فترة تثبيط المناعة. تهدف دراستنا إلى تقييم انتشار وعوامل الخطر والوقاية ونتائج العلاج لإعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا لدى متلقي زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم لدى الأطفال في المركز الوطني للخلايا الجذعية (حياة) بمستشفى الأطفال بدمشق.

الطريقة: تم إجراء مسح تحليلي بطريقة راجعة على مرضى الأطفال الذين خضعوا لزرع الخلايا الجذعية من متبرعين من آخرين في المركز الوطني للخلايا الجذعية من الشهر السابع عام ٢٠٢١ إلى الشهر السادس عام ٢٠٢٤. شملت الدراسة ٢٧ مريضاً تراوحت أعمارهم بين ١.٥ سنة و١٤ عامًا.

النتائج: كان جميع المرضى والمتبرعين المشمولين بالدراسة، أشقاء متطابقين تطابق تام بالأنسجة ١٠/١٠ HLA وكان IgG المصل إيجابي للفيروس المضخم للخلايا قبل الزرع لكل من المريض والمتبرع. بشكل ملحوظ، بلغ عدد المرضى ضمن مجموعة إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا ١١ مريضاً (٤٠.٧٪، ٢٧/١١) عندما تم اعتماد مراقبة روتينية مشددة لإعادة تنشيط فيروس تضخم الخلايا عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) مرة واحدة أسبوعياً. كان معدل تنشيط الفيروس المضخم للخلايا أعلى إحصائياً لدى الأطفال الإناث (٦٤٪) اللاتي تلقين الغلوبولين مضاد للخلايا للمفاوية (ATG) ضمن بروتوكول العلاج (٧٢.٧٪)، كما تبين أن معدل تنشيط الفيروس المضخم للخلايا كان أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة التلاسيميا الكبرى وفقر الدم اللاتسجي الشديد مقارنة بمجموعة سرطانات الدم (٤٥.٥٪، ٣٦٪ مقابل ١٨٪ على التوالي).

ومن المهم أن الشفاء بالكامل من الانتان وجد في المجموعة التي تم فيها تنشيط الفيروس المضخم للخلايا من خلال البدء المبكر في العلاج سواء بالفوسكارنت الوريدي (٥٤.٥٪) أو فالغانسيكلوفير عن طريق الفم (٤٥.٥٪).

وبالتالي، كانت الأدوية المثبطة للمناعة أحد عوامل الخطر الرئيسية لإعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا بعد عملية زرع الخلايا الجذعية، حيث وجد أن معدل الإصابة أعلى قليلاً لدى المرضى الذين يحتاجون إلى أدوية مثبطة للمناعة متعددة (٥٦٪)، مقارنة بالأدوية المثبطة للمناعة أحادية.

الخلاصة: تشير هذه الدراسة إلى ارتفاع خطر إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا مع متوسط العمر (٧ سنوات) لدى الإناث والمرضى المصابين بالتلاسيميا / فقر الدم اللاتسجي وأولئك الذين يتلقون تكييف ATG والأدوية المثبطة للمناعة المتعددة.

كانت المعالجة بالفوسكارنت وفالغانسيكلوفير فعالة وأمنة لعلاج الفيروس المضخم للخلايا لدى متلقي زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم من الأطفال عندما تم البدء في العلاج مبكراً وعدم إيقافه حتى لم يعد الفيروس المضخم للخلايا يكتشف في الدم.

الكلمات المفتاحية: الفيروس المضخم للخلايا - زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم من متبرعين - ATG - فوسكارنت - فالغانسيكلوفير - الأدوية المثبطة للمناعة.

تاريخ القبول: ٢٠٢٥/٤/١٣

تاريخ الإيداع: ٢٠٢٥/٣/١٣

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



Prevalence and risk factors for CMV re-activation in Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation pediatric patients at National Stem Cell Center (NSCC-Hayat) in Damascus

Maged ahmad kheder*¹

*¹ Assistant Professor in Department of Pediatric Medicine, Faculty of Medicine, Damascus University.

maged.kheder73@damsacusuniversity.edu.sy

Abstract:

Background and Aims: Cytomegalovirus (CMV) is a major cause of morbidity and mortality after Allo-HSCT, that can occur during the time of immunosuppression. Our study aims to evaluate the prevalence, risk factors, prevention and treatment outcomes of CMV re-activation in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients at the National Stem Cell Center (NSCC-Hayat) in Children's hospital in Damascus.

Methods: A retrospective analysis survey was conducted aiming pediatric patients who underwent allo-HSCT in the National Stem Cell Center from July 2021 to June 2024. The sample size was found to be 27, aging between 1.5 years and 14 years.

Results: The whole sample, recipients and donors, were siblings with 10/10 HLA matching and CMV IgG sero-positive. Significantly, 11 patients were found within the CMV re-activation group (40.7%, 11/27) when a prospective monitoring of CMV re-activation by polymerase chain reaction (PCR) was adopted strictly once weekly. The incidence of CMV activation was statistically higher in female children (64%) who had anti-thymocyte globulin (ATG) within the conditioning regimen (72,7%), which matches that incidence of CMV-activation was noticeably higher in Major Thalassemia and severe aplastic anemia HSCT group compared to leukemia HSCT group (45,5 %, 36% vs 18% respectively).

Importantly, resolving from infection was found in the whole CMV activated group by an early initiating of intravenous Foscarnet (54,5%) vs oral valganciclovir. (45,5%)

So that immunosuppressive drugs were one of the main risk factors of CMV reactivation after HSCT, incidence was found to be slightly higher in patients who required multi-immunosuppressive drugs (56%), than mono-immunosuppressive drug.

Conclusion: This study suggests a higher risk of CMV re-activation with median age (7 years old) in female gender, patients with thalassemia / aplastic anemia and those receiving ATG-conditioning and multi-immunosuppressing drugs.

Foscarnet and Valgancyclovir therapy were effective and safe for treating CMV in pediatric Allo-HSCT recipients when initiated early and not discontinued until CMV was no longer detected in blood.

Key Words: CMV - Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation – ATG – Foscarnet – Valgancyclovir - Immunosuppressive Drugs.



المقدمة:

الفيروس المضخم للخلايا (CMV) هو فيروس خطي مزدوج السلسلة، وهو جنس من الفيروسات من رتبة Herpesvirales، في عائلة Herpesviridae، في الفصيلة الفرعية Betaherpesvirinae. يعمل البشر كمضيفين طبيعيين. يعد تنشيط فيروس تضخم الخلايا (CMV) سبباً مهماً للمرضة والوفيات بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (Allo-HSCT). يحدث عادةً خلال فترات تثبيط المناعة ويرتبط بأمراض الأعضاء النهائية الشديدة مثل التهاب الرئوي والتهاب الكولون والتهاب الشبكية. علاوة على ذلك، يرتبط تنشيط الفيروس المضخم للخلايا بزيادة خطر الإصابة بالإنذانات البكتيرية والفطرية، فضلاً عن مرض الطعم ضد المضيف (GVHD)، بسبب تأثيراته على تعديل المناعة (١).

يعيد الفيروس المضخم للخلايا تنشيطه في حوالي ٦٠-٧٠٪ من المرضى ايجابيين المصل للفيروس ويمكن أن يصيب ٢٠-٣٠٪ من المتلقين السلبيين للمرض (IgG-) الذين تم زرعهم من متبرعين ايجابيين للمرض (IgG+) (٢). الحالة المصلية للمريض هي عامل حاسم يؤثر على النتائج بعد عملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم. يعاني المرضى المصابون بالفيروس المضخم للخلايا، وخاصة أولئك الذين يتلقون الطعوم من متبرعين سلبيين للفيروس، من معدلات أعلى من الأمراض والوفيات المرتبطة بالزرع. ونظرًا لارتفاع معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا في السكان السوريين، فإن إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا المرتبط بزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم يحتاج إلى مزيد من الاهتمام. في هذه الدراسة، ندرس انتشار إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا لدى المرضى الأطفال الذين خضعوا لزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم في المركز الوطني للخلايا الجذعية (NSCC-Hayat)

في دمشق، وعوامل الخطر الرئيسية، والوقاية من إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا وعلاجها بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم.

عوامل الخطر للإصابة بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم: الحالة المصلية للفيروس المضخم للخلايا هي عامل مهم يحدد النتائج بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم.

الحالة المصلية للفيروس المضخم للخلايا: ارتبطت الإيجابية المصلية للفيروس المضخم للخلايا قبل الزرع بزيادة معدلات الإصابة والوفيات المرتبطة بالزرع؛ وكانت إيجابية المتلقي هي الأكثر تأثيرًا. تكون معدلات البقاء على قيد الحياة والوفيات غير المتعلقة بنكس المرض هي الأسوأ بالنسبة للمتبرع السلبي لفيروس المضخم للخلايا/المتلقي الإيجابي (D+/R+)، يليه المتبرع الإيجابي لفيروس المضخم للخلايا/المتلقي الإيجابي (D+/R+) (٣).

مثبطات المناعة: تشمل عوامل الخطر الأخرى التي تزيد من خطر الإصابة بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم تثبيط وإزالة الخلايا التائية داخل الجسم أو خارجه، والستيرويدات بجرعات عالية، والمتبرعين غير المتطابقين أو من غير الأقارب وداء الطعم ضد الثوي (GVHD) (4,8). قد ترتبط الجرعة العالية من الغلوبولين المضاد للخلايا للمفاوية (ATG) لإزالة الخلايا التائية في الجسم الحي بانخفاض معدلات البقاء على قيد الحياة (٩)، وعدد الأدوية المثبطة للمناعة المستخدمة. **أنظمة التكييف:** أنظمة التكييف التي تعمل على تثبيط شديد لنقي العظم (إزالة) أكثر سمية من الأنظمة التي تعمل على تثبيط أقل لنقي العظم، ولكن كلاهما يسبب خللاً في الخلايا التائية. في دراسة قارنت بين أنظمة التكييف العنيفة مقابل الأنظمة الأقل عنفاً، تأخرت عدوى الفيروس المضخم للخلايا

والاستباقي النهج الأكثر استخدامًا في المركز الوطني للخلايا الجذعية (NSCC-Hayat) في دمشق. يعد تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) الطريقة الأكثر شيوعًا المستخدمة في المختبرات التشخيصية للكشف عن الفيروس ويمكن أن يكون نوعيًا أو كميًا (qPCR).

يتم الكشف المنتظم عن الحمل الفيروسي للفيروس المضخم للخلايا لدى الأطفال السوريين المتلقين لزراعة الخلايا الجذعية في المركز الوطني للخلايا الجذعية في دمشق عن طريق أخذ عينات من الدم لكشف الفيروس المضخم للخلايا أسبوعيًا حتى ٦ أشهر على الأقل بعد عملية الزرع، ومع ذلك، قد يتم زيادة وتيرة أخذ العينات ومدتها بحيث تكون مراقبة تفعيل الفيروس مرتين بالأسبوع بطريقة PCR في حال إيجابية التحليل السابق أو لدى مرضى معينين يُعتقد أنهم معرضون لخطر كبير لأعاده تفعيل الفيروس.

الوقاية من الفيروس المضخم للخلايا وعلاجه:

تتم الوقاية من إعادة تفعيل الفيروس المضخم للخلايا بشكل روتيني لدى مرضى زرع الخلايا الجذعية وذلك باستخدام مركبات الإسيكلوفير أو الفالغانسيكلوفير بجرعة وقائية وبشكل يومي قبل الزرع وحتى خلال فترة التكيف وما بعدها. تقليديًا، كان نهج العلاج الاستباقي ي حال مفضلًا في مجموعة زرع الخلايا الجذعية من أجل تجنب السمية الناجمة عن الأدوية بما في ذلك إمكانية تثبيط نقي العظم نتيجة استخدام مضادات الفيروسات وذلك في حال الإصابة الانتانية الفعالة بالفيروس والحاجة إلى استخدام أدوية وجرعات علاجية من المضادات الفيروسية. يتضمن نهج العلاج الاستباقي فحص الحمل الفيروسي للفيروس عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل أسبوعيًا وبدء العلاج بمضادات الفيروسات النوعية والذي يعتمد على استخدام أدوية مثل الغانسيكلوفير أو الفوسكافير في حال

في المجموعة الثانية الأقل تثبيطًا لنقي العظم، ولكن معدل الإصابة لمدة عام واحد كان متشابهًا في كلتا المجموعتين. **داء الطعم ضد الثوي GVHD:** يزيد أيضًا من خطر إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا، وخاصة مع استخدام الستيرويدات الجهازية (١٠،١١،١٢).

لقد ثبت أن GVHD والأدوية المثبطة للمناعة المستخدمة للعلاج تزيد من خطر إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا. يلعب الفيروس المضخم للخلايا أيضًا دورًا في زيادة خطر GVHD. تحفز الخلايا المصابة بالفيروس المضخم للخلايا إنتاج IL-6 الذي يحفز الالتهاب ويمكن أن يؤدي إلى GVHD. وقد أظهرت الدراسات أيضًا وجود ارتباط كبير بين مصطلح الدم الإيجابي للفيروس المضخم للخلايا وتطور GVHD، مع زيادة الوفيات المرتبطة بالزرع وانخفاض معدل البقاء على قيد الحياة بشكل عام. (7,16)

مصدر الخلايا الجذعية: تشمل المصادر المختلفة لطعوم الخلايا الجذعية الدم المحبطني ونقي العظم ودم الحبل السري. في عملية زرع دم الحبل السري، تكون الخلايا التائية المنقولة ساذجة، ويتأخر إعادة تكوين المناعة. يزيد هذا التأخير من خطر الإصابة بالانتانات البكتيرية والفيروس المضخم للخلايا في وقت مبكر (11,13,15).

المقاربة التشخيصية للفيروس المضخم للخلايا في زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم:

يمكن تحقيق الوقاية من مرض الفيروس المضخم للخلايا من خلال نهج وقائي أو علاج استباقي. وعلى الرغم من تعقيد الوقاية المضادة للفيروسات في زرع الخلايا الجذعية بسبب التفاعلات الدوائية والسمية، فمن الشائع اتباع نهج وقائي واستباقي حيث تبدأ المراقبة المنتظمة للدم لتنشيط الفيروس المضخم للخلايا بالعلاج الاستباقي. يعد العلاج الوقائي

في السمية (٢٣). كما أظهرت تجربة الفوسكارنت، وهي تجربة عشوائية متعددة المراكز قارنت غانسيكلوفير وفوسكارنت، فعالية مماثلة وبقاء على قيد الحياة مع سمية دموية أقل في ذراع الفوسكارنت. قد يكون الخيار المفضل للعلاج الاستباقي عندما تكون سمية نقي العظم مصدر قلق، وخاصة في مرحلة ما قبل التطعيم وفي حالات المقاومة على الغانسيكلوفير.

المرضى والطرق:

تم اجراء دراسة تحليلية راجعة على مرضى الأطفال الذين خضعوا لزرع الخلايا الجذعية الدموية في المركز الوطني للخلايا الجذعية (NSCC-Hayat) بين الشهر السابع من عام ٢٠٢١ والشهر السادس من عام ٢٠٢٤ وحققوا زرع ناجح. هدفت الدراسة إلى تقييم انتشار وعوامل الخطر والوقاية ونتائج العلاج لإعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا. تكونت العينة من ٢٧ مريضاً تراوحت أعمارهم بين ١.٥ سنة و ١٤ عاماً. اعتمدت طريقة الكشف الكمي للحمل الفيروسي للفيروس المضخم للخلايا لكشف إعادة تفعيل الفيروس لكافة المرضى المقبولين في المركز خلال فترة الدراسة بطريقة PCR Real time عبر جهاز ٧٥٠٠ real time ومقارنة نسب المعايرة مع القيم المعيارية القياسية للجهاز وإعطاء النتيجة على شكل عدد نسخ الفيروس في مل من المصل.

بلغ عدد المرضى المشمولين في الدراسة ٢٧ مريضاً تم تقسيمهم الى مجموعتين: مجموعة أولى لم يحصل لديهم إعادة تفعيل للفيروس المضخم للخلايا وضمت ١٦ مريض، أما المجموعة الثانية فهي مجموعة إعادة تفعيل الفيروس وضمت ١١ مريض والتي تمت الدراسة عليها.

تم اجراء تنميط مورثي للأنسجة لكل المريض والمتبرع قبل الزرع HLA typing low A.B.C. DR. DQ بطريقة

كان الحمل الفيروسي أكثر من ٢٠٠ نسخة/مل في الأيام الأولى بعد الزرع أو أكثر من ٥٠٠ نسخة /مل بالأسابيع الأولى بعد الزرع وخاصة في حال زيادة عدد النسخ للفيروس من خلال المراقبة الدورية (١٩,٢٠). على الرغم من أنه يتطلب مراقبة مكثفة للفيروس عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل وامتثال المريض لمواكبة زيارات متكررة للمركز. أظهرت العديد من التجارب المقارنة بين الوقاية المضادة للفيروسات بما في ذلك الأسيكلوفير، والفالاسيكلوفير، والفالغانسيكلوفير، والبرينسيديوفوفير، والماريبافير انخفاضاً كبيراً في الإصابة بمرض الفيروس المضخم للخلايا ولكن لم يكن هناك فرق كبير في الوفيات (17,20). يعد الغانسيكلوفير أكثر الأدوية المضادة للفيروسات شيوعاً المستخدمة في العلاج الاستباقي للإصابة بفيروس تضخم الخلايا. وعلى الرغم من أن الدراسات الدوائية الحركية أظهرت أن الفالغانسيكلوفير عن طريق الفم يمكن أن يحقق مستواً للدواء مماثلاً أو حتى أعلى من الغانسيكلوفير الوريدي، فإن فعالية وأمان العقارين متشابهان في علاجات الفيروس المضخم للخلايا قبل الإصابة (19,21).

كان الأسيكلوفير أول عامل مضاد للفيروسات يثبت فعاليته في الوقاية ومنع إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا في متلقي زرع نقي العظم (٢٤). يتمتع الأسيكلوفير بنمط أمان ملائم مقارنة بعوامل تثبيط الفيروس المضخم للخلايا الأخرى المتاحة (25,26).

يعد الغانسيكلوفير الخط العلاجي المعياري لعلاج الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا. يعتبر الجمع بين مضادات الفيروسات وجرعة عالية من الغلوبولين المناعي علاجاً للفيروس المضخم للخلايا (٢٢). أظهرت تجربة الفالغانسيكلوفير العشوائية المفتوحة التي قارنت الفالغانسيكلوفير مع الغانسيكلوفير الوريدي عدم وجود أي نقص في الفعالية مع عدم وجود فرق

الجدول: رقم ١	
	المرضى الذين يعانون من إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا (n=11)
(١,٥- ١٤ سنة)	متوسط العمر العمر أكبر من ٧ سنوات العمر أصغر من سنوات ٧
٧,٧ 7 4	
	الجنس ذكر انثى
4 7	
	التشخيص تلاسيميا كبرى فقر دم لا مصنع شديد ابيضاض دم لمفاوي حاد ابيضاض دم نقوي حاد
5 4 1 1	
	المتبرع قريب غير قريب
11 0	
	تطابق الأنسجة متطابق غير متطابق
11 0	
	الحالة المصلية لفيروس CMV R+(متلقي)/D+(متبرع) D-/R- D+/R- D-/R+
11 0 0 0	
	مصدر الخلايا الجذعية نقي العظم دم محيطي دم الحبل السري
0 11 0	
	نظام التكييف بوسلفان اندوكسان الغلوبولين المضاد للخلايا للمفاوية
11 11 9	
	مثبطات المناعة ميتوتركسات سيكلوسبورين تاكروليموس
11 9 2	

SSP (Sequence Specific Priming) لاختيار المتبرع

(المتطابق المناسب)

كما تم إجراء الاختبارات الفيروسية المصلية لأضداد الفيروس المضخم لخلايا لكشف الاضداد (IgG-IgM) بطريقة اليزا لكل من المريض والمتبرع.

تلقي جميع مرضى الدراسة أدوية كيميائية مثبطة للنقي ومثبطة للمناعة كأنظمة تكييف قبل زرع الخلايا الجذعية حسب نوع المرض و توزعت بين بوسلفان- اندوكسان - ATG لمرضى التلاسيميا الكبرى (٥) أو بوسلفان -اندوكسان لمرضى ابيضاض الدم (٢) أو ATG -اندوكسان لمرضى فقر الدم اللامصنع(٤). جدول رقم ١

كان جميع المرضى والمتبرعين ضمن الدراسة، من الأشقاء الذين لديهم تطابق ١٠/١٠ من مستضدات HLA وكان أيضا جميع المرضى والمتبرعين إيجابيين IgG مصليا للفيروس المضخم للخلايا قبل الزرع. الجدول رقم ١

الجدول: رقم ٢		
الجرعة العلاجية	الجرعة الوقائية	الدواء
--	١٠مغ/كغ/٨ساعات ١٥مغ/كغ/٨ساعات (قي امراض نقص المناعة الشديدي)	الأسيكلوفير وريدي
٧Xمساحة سطح الجسم X تصفية الكرياتينين مرتين باليوم	٧Xمساحة سطح الجسم Xتصفية الكرياتينين مرة باليوم	الغانسكلوفير (قموي)
٥مغ /كغ مرتين باليوم	--	غانسيكلوفير وريدي
٩٠مغ/كغ مرتين باليوم	--	فوسكافير وريدي

استخدمت الأدوية المثبطة للمناعة للوقاية من داء الطعم ضد الثوي وتوزعت بين سيكلوسبورين وتاكروليموس وميتوتركسات حسب البروتوكول المعتمد في المركز .

تم اعتماد طريقة الكشف الكمي للحمل الفيروسي للفيروس المضخم للخلايا لكشف إعادة تفعيل الفيروس لكافة المرضى المقبولين من خلال المراقبة الدورية الأسبوعية ولمدة ٦ أشهر على الأقل بعد الزرع.

الوقاية: تلقى جميع المرضى الذين خضعوا لعملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم من الخلايا الجذعية عقار الأسيكلوفير الوقائي عن طريق الوريد (١٠مغ/كغ/جرعة) ٣ مرات يوميًا عن طريق الوريد بدءًا من ٧ أيام قبل عملية الزرع حتى ٣٥ يومًا بعد عملية زرع نقي العظم أو حتى الخروج من المركز، أيهما أقرب، متبوعًا بالعلاج عن طريق الفم على الأقل ٦ أشهر بعد الزرع أو شهرين بعد إيقاف كافة مثبطات المناعة. الجدول رقم ٢

النتائج:

بلغ عدد المرضى ١١ مريضًا ضمن مجموعة إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا (٤٠.٧٪، ١١/٢٧) عندما تم اعتماد مراقبة دورية لإعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) مرة واحدة أسبوعياً بعد الزرع، وقد بلغ متوسط حدوث إعادة تفعيل الفيروس المضخم للخلايا: اليوم ٤١ بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم.

توزيع الجنس: من بين ١١ مريضًا عانوا من إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا، كان ٦٤.٦٪ منهم من الإناث، و٣٦.٦٪ منهم من الذكور .

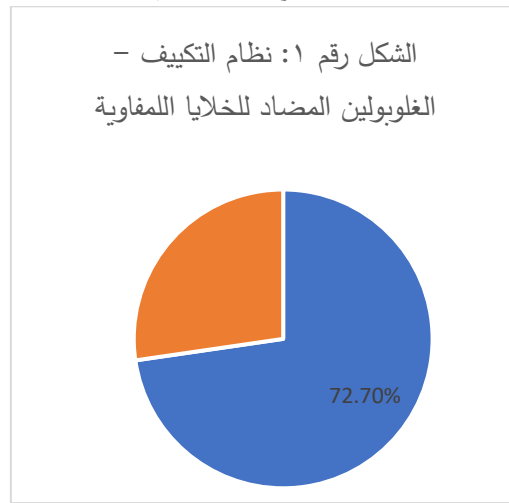
توزيع المرض: حدثت أغلب حالات إعادة التنشيط لدى مرضى التلاسيميا الكبرى وفقر الدم اللاتسجي الشديد. كان معدل حدوث تنشيط الفيروس المضخم للخلايا أعلى بشكل ملحوظ في لدى

ونظراً لارتفاع معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا المصلية الإيجابي في السكان السوريين، فإن إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا المرتبط بزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي يحتاج إلى مزيد من الاهتمام. في هذه الدراسة، ندرس انتشار إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا لدى المرضى الأطفال الذين خضعوا لزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي في المركز الوطني للخلايا الجذعية (NSCC-Hayat) في دمشق.

وجدت دراستنا معدل إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا بنسبة ٤٠.٧٪ بين مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي لدى الأطفال، مع حدوث متوسط في اليوم الحادي والأربعين بعد عملية الزرع. وهذا المعدل أعلى بشكل ملحوظ عند مقارنته بدراسات مماثلة. على سبيل المثال، أفادت دراسة تايبانية أجريت من قبل Chieh-Lin Jerry Teng في عام ٢٠٢١ بمعدل إعادة تنشيط لفيروس تضخم الخلايا بنسبة ١٨.٦٪ بين متلقي زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم للأطفال، مع حدوث متوسط في اليوم ٧٦ (٢٧). قد يفسر انخفاض نسبة إعادة تنشيط الفيروس كون أغلب حالات الزرع لديهم كان مصدر الخلايا الجذعية هو نقي العظم وبالتالي نسبة أقل لحدوث داء الطعم ضد الثوي واستخدام أقل لمثبطات المناعة حيث كما هو معروف كلما تم استخدام تراكيز عالية من مثبطات المناعة أو استخدام أكثر من دواء كمثبط مناعي هناك خطر أكبر لإعادة تفعيل الفيروس المضخم للخلايا (١١،١٢). وبالمثل، أظهرت دراسة أسترالية نُشرت في عام ٢٠٢٣ بواسطة Jocelyn Hume أن إعادة تنشيط فيروس تضخم الخلايا حدث في حوالي ٢٠٪ من متلقي زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (٢٨).

في دراستنا، كان إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا أعلى بشكل ملحوظ لدى المرضى الاناث، والمصابات بالتلاسيما

مرضى التلاسيما الكبرى وفقر الدم اللاتنسجي الشديد مقارنة بمرضى سرطان الدم (٤٥.٥٪، ٣٦٪ مقابل ١٨٪ على التوالي).
نظام التكييف: بينت الدراسة أن نسبة كبيرة (٧٢.٧٪) من المرضى الذين أعيد تنشيطهم بفيروس المضخم للخلايا تلقوا ATG في نظام التكييف الخاص بهم، بالإضافة إلى (١٠٠٪) من المرضى الذين تلقوا بوسولفان وإندوكسان في نظام التكييف لديهم أثناء فترة التحضير للزرع. الشكل رقم ١.



نتائج العلاج: تمت معالجة جميع الحالات التي حدث فيها إعادة تفعيل للفيروس مع استجابة جيدة جدا للعلاج مع عودة سلبية PCR دون حدوث أي اختلاطات ودون أي تأثير على نتائج الزرع لاحقاً وكانت استراتيجية استخدام الدواء الوقائي آمن وجيد التحمل للحد من انتشار إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا مهمة في دراستنا.

المناقشة:

لا يزال موضوع إعادة تفعيل الفيروس المضخم للخلايا لدى مرضى زرع الخلايا الجذعية الخيفي وخطورة الانتان يشكل سؤالاً مهماً في عملية زرع نقي العظم الخيفي.

تؤكد هذه النتائج على أهمية مراقبة الحالة المصلية للفيروس المضخم للخلايا بشكل اسبوعي عن طريق الكشف الكمي للحمل الفيروسي بطريقة PCR لدى جميع مرضى زرع الخلايا الجذعية الخيفي والبدء مباشرة بالأدوية العلاجية المضادة للفيروسات قبل أن يتطور الى انتان وتكثيف المراقبة المصلية للفيروس مرتين بالأسبوع. كما تؤكد على ضرورة البحث عن أنظمة التكييف مخففة للتخفيف من خطر إعادة التنشيط، وكذلك تحديد بروتوكولات العلاج المثبطة للمناعة، وخاصة تلك التي تحتوي على أدوية متعددة، كعوامل خطر رئيسية.

الاستنتاج:

كشفت دراستنا بأن إعادة تفعيل الفيروس المضخم للخلايا من المضاعفات الشائعة بعد عملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي لدى الأطفال في المركز الوطني للخلايا الجذعية، مظهرتا الانتشار المرتفع لإعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا بين الأطفال الذين خضعوا لعملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم، وخاصة بين الإناث، وأولئك الذين يعانون من أمراض دموية معينة وخاصة التلاسيميا الكبرى وفقر الدم اللاتنسجي الشديد، وأولئك الذين يتلقون الغلوبولين المضاد للخلايا للمفاوية ضمن مرحلة التكييف. لكن أيضا أظهرت الدراسة أهمية وضرورة المراقبة الحثيثة الأسبوعية للحمل الفيروسي بمصل المرضى بعد الزرع بالكشف المبكر لإعادة تفعيل الفيروس والبدء فورا بالعلاج الاستباقي بالأدوية العلاجية المضادة للفيروسات قبل أن يتحول الى انتان فعال يصعب السيطرة عليه.

الكبرى وفقر الدم اللاتنسجي الشديد، والمرضى الذين تلقوا ATG كجزء من نظامهم العلاجي. تختلف هذه النتائج عن دراسة يابانية أجريت عام ٢٠١٦ بواسطة Jiro Inagaki حيث تم تشخيص ٤٥.٥٪ من المرضى بإعادة تنشيط فيروس تضخم الخلايا (٢٩). في الدراسة اليابانية، كان نصف العينة إيجابيين مصليا لكل من المتبرع والمتلقي، وكان إعادة التنشيط أعلى بين المرضى الذكور (٥٥٪)، وتم تشخيص الأغلبية بسرطان الدم للمفاوي الحاد (٧١٪).

قد تفسر الاختلافات في مصدر الخلايا الجذعية أيضا معدلات إعادة التنشيط المتفاوتة مثلا في الدراسة التايوانية، كان نقي العظم هو المصدر في ٨٠٪ من الحالات، بينما كان الدم المحيطي هو المصدر الحصري في دراستنا. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون لأنظمة التكييف المستخدمة دورا في ذلك حيث استخدمت الدراسة اليابانية في المقام الأول تشيع الجسم بالكامل (٧٧٪) والبوسولفان (١٤٪)، بينما استخدمت دراستنا أنظمة تكييف مختلفة دون استخدام تشيع كامل الجسم لعدم توفره.

لاحظنا أيضا أن مرضى الأطفال الذين أعيد تنشيط الفيروس المضخم للخلايا والذين كانوا يستخدمون أكثر من دواء مثبط للمناعة (ميثوتريكسات مع السيكلوسبورين أو تاكروليموس) كانوا أعلى قليلاً بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم من المرضى الذين احتاجوا إلى دواء مثبط للمناعة واحد فقط.

من ناحية أخرى، أثبت التدخل المبكر بالعلاجات المضادة للفيروسات، والغلوبولين المناعي الوريدي، وإيقاف الأدوية المثبطة للمناعة فعاليته في علاج إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا.

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)–seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis.* 2002;185(3):273–282. doi: 10.1086/338624. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
2. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, Halter J, Heim D, Tichelli A, Gratwohl A, Stern M. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2010;16(9):1309–1314. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.03.020. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
3. Schmidt-Hieber M, Tridello G, Ljungman P, Mikulska M, Knelange N, Blaise D, Socié G, Volin L, Blijlevens N, Fegueux N, Yakoub-Agha I, Forcade E, Maertens J, Chevallier P, Passweg J, Cornelissen J, Russell N, Craddock C, Bourhis JH, Marchand T, Reményi P, Cahn JY, Michallet M, Montoto S, Kröger N, Glaß B, Styczynski J. The prognostic impact of the cytomegalovirus serostatus in patients with chronic hematological malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the Infectious Diseases Working Party of EBMT. *Ann Hematol.* 2019;98(7):1755–1763. doi: 10.1007/s00277-019-03669-z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Kollman C, Howe CWS, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, Hegland J, Kamani N, Kernan NA, King R, Ratanatharathorn V, Weisdorf D, Confer DL. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood.* 2001;98(7):2043–2051. doi: 10.1182/blood.V98.7.2043. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Ljungman P, Brand R, Einsele H, Frassoni F, Niederwieser D, Cordonnier C. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood.* 2003;102(13):4255–4260. doi: 10.1182/blood-2002-10-3263. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Ljungman P, Brand R, Hoek J, Camara RDL, Cordonnier C, Einsele H, et al. Donor Cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2014;59(4):473–481. doi: 10.1093/cid/ciu364. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Broers AEC, Holt RVD, Esser JWJV, Gratama J-W, Henzen-Logmans S, Kuenen-Boumeester V, et al. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood.* 2000;95(7):2240–2245. doi: 10.1182/blood.V95.7.2240. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Einsele H, Hebart H, Kauffmann-Schneider C, Sinzger C, Jahn G, Bader P, Klingebiel T, Dietz K, Löffler J, Bokemeyer C, Müller CA, Kanz L. Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(7):757–763. doi: 10.1038/sj.bmt.1702226. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Meijer E, Dekker AW, Verdonck LF. Influence of antithymocyte globulin dose on outcome in cytomegalovirus-seropositive recipients of partially T cell-depleted stem cell grafts from matched-unrelated donors. *Br J Haematol.* 2003;121(3):473–476. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04294.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, Halter J, Heim D, Tichelli A, Gratwohl A, Stern M. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute

- graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(9):1309–1314. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.03.020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Melendez-Munoz R, Marchalik R, Jerussi T, Dimitrova D, Nussenblatt V, Beri A, Rai K, Wilder JS, Barrett AJ, Battiwalla M, Childs RW, Fitzhugh CD, Fowler DH, Fry TJ, Gress RE, Hsieh MM, Ito S, Kang EM, Pavletic SZ, Shah NN, Tisdale JF, Gea-Banacloche J, Kanakry CG, Kanakry JA. Cytomegalovirus infection incidence and risk factors across diverse hematopoietic cell transplantation platforms using a standardized monitoring and treatment approach: a comprehensive evaluation from a single institution. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(3):577–586. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.10.011. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 12. Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91:78. [PubMed] [Google Scholar]
 13. Mcgoldrick SM, Bleakley ME, Guerrero A, Turtle CJ, Yamamoto TN, Pereira SE, et al. Cytomegalovirus-specific T cells are primed early after cord blood transplant but fail to control virus in vivo. *Blood*. 2013;121(14):2796–2803. doi: 10.1182/blood-2012-09-453720. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 14. Parody R, Martino R, Rovira M, Vazquez L, Vázquez MJ, Cámara RDL, et al. Severe infections after unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: comparison of cord blood transplantation with peripheral blood and bone marrow transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(7):734–748. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.03.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 15. Albano MS, Taylor P, Pass RF, Scaradavou A, Ciubotariu R, Carrier C, Dobrila L, Rubinstein P, Stevens CE. Umbilical cord blood transplantation and cytomegalovirus: posttransplantation infection and donor screening. *Blood*. 2006;108(13):4275–4282. doi: 10.1182/blood-2006-04-020313. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 16. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, Green JS, Saad A, Antin JH, Savani BN, Lazarus HM, Seftel M, Saber W, Marks D, Aljurf M, Norkin M, Wingard JR, Lindemans CA, Boeckh M, Riches ML, Auletta JJ. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2016;127(20):2427–2438. doi: 10.1182/blood-2015-11-679639. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 17. Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Advances*. 2018;2(16):2159–2175. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016493. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 18. Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kröger N. Comparative efficacy and safety of different antiviral agents for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(10):2101–2109. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 19. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, Syrjala KL, Flowers MED, Stevens-Ayers T, Jerome KR, Leisenring W. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):1–10. doi: 10.7326/M13-2729. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 20. Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF, Mullane KM, Shore TB, Papanicolaou GA, Chittick G, Brundage TM, Wilson C, Morrison ME, Foster SA, Nichols WG, Boeckh MJ, SUPPRESS Trial Clinical Study Group A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of oral brincidofovir for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(2):369–381. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.038. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

21. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, Pikiš A, Razonable RR, Miller V, Griffiths PD, Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2017;64:87–91. doi: 10.1093/cid/ciw668. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Camargo JF, Komanduri KV. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2017;10(4):233–238. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.05.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Chawla J, Ghobadi A, Mosley J, Verkruyse L, Trinkaus K, Abboud C, et al. Oral valganciclovir versus ganciclovir as delayed pre-emptive therapy for patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: a pilot trial (04-0274) and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2011;14(3):259–267. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00689.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, et al. Acyclovir for prevention of CMV infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med*. 318:1988–707
25. Heagy WC, Crumacker CL, Lopez PA, Finberg RW. Inhibition of immune functions by antiviral drugs. *J Clin Invest*. 87:1991–1916. 1924 Google Scholar - PubMed
26. Li CR, Greenberg PD, Gilbert MJ, Goodrich JM, Riddell SR. Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses after allogeneic bone marrow transplant: correlation with CMV disease and effect of ganciclovir prophylaxis.
27. Chieh-Lin Jerry Teng, Po-Nan Wang, Yee-Chun Chen, Bor-Sheng Ko, Cytomegalovirus management after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. *Microbiol Immunol Infect*. PMID: 33514495. DOI: 10.1016/j.jmii.2021.01.001.
28. Hume J, Sweeney EL, Lowry K, Fraser C, Clark JE, Whiley DM, Irwin AD. **Cytomegalovirus in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a diagnostic and therapeutic approach to antiviral resistance.** *Frontiers in Pediatrics*, 30 May 2023, 11: 1180392. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1180392> PMID: 37325366 PMID: PMC10267881.
29. Jiro Inagaki, Maiko Noguchi, Koichiro Kurauchi, Shinji Tanioka, Reiji Fukun, Jun Okamura. Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Relapse after Allogeneic Hematopoietic stem cell Transplantation in Pediatric Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplan*. 2016 Feb. [PubMed].