

# تقييم تأثير برنامج العلاج بالهيدروكسي يوريا على مرضى الأنيميا المنجلية في الأطفال

دراسة عملية  
توطئة للحصول على درجة الماجستير في طب الأطفال

مقدمه من  
الطبيبة/ هبه محمد اسماعيل أبو العينين  
بكالوريوس الطب العام والجراحة  
جامعة عين شمس

تحت إشراف  
الأستاذ الدكتور/ محسن صالح الألفي  
أستاذ طب الأطفال- جامعة عين شمس

الدكتور/ أشرف محمود عبد المنعم  
مدرس طب الأطفال- جامعة عين شمس

الدكتورة/ سها رؤوف يوسف  
أستاذ مساعد الباثولوجيا الإكلينيكية  
جامعة عين شمس

كلية الطب  
جامعة عين شمس  
2006

الملخص العربي

مقدمة البحث:

يعتبر عقار الهيدروكسي يوريا من أفضل العقاقير لعلاج حالات أنيميا الخلايا المنجلية.

قد أثبت عقار الهيدروكسي يوريا تأثيره المعلى والإكلينيكي على البالغين والأطفال. معملياً قد أثبت هذا العقار قدرته على زيادة كلاً من التركيز الكلى للهيموجلوبين وهيموجلوبين ف ومتوسط حجم كرات الدم الحمراء.

إكلينيكيًا ثبت أن العقار يقلل من تكرار الأعراض الناتجة عن انسداد الأوعية الدموية المصاحبة لأنيميا الخلايا المنجلية كما انه يقلل من معدل حدوث الألم والحاجة للعلاج بداخل المستشفى كما ثبت انه يقلل من معدل الوفيات.

إن للعلاج بالهيدروكسي يوريا للأطفال المصابين بأنيميا الخلايا المنجلية عدة فوائد حيث انه يمنح الأمل لهؤلاء الأطفال ويساعد على تحسين حياة المريض و زيادة قدرة المقاومة للمرض.

إن عقار الهيدروكسي يوريا له تأثير واضح على عملية التجلط وعلى المثبطات الطبيعية لعملية التجلط وقد تمت دراسات على مستوى بعض عوامل التجلط وأيضاً المثبطات الطبيعية لعملية التجلط لمرضى الأنيميا المنجلية تحت العلاج بهذا العقار.

الهدف من البحث:

إن الغرض من البحث هو تقييم تأثير العلاج بعقار الهيدروكسي يوريا على الأطفال المصابين بأنيميا الخلايا المنجلية و الخاضعين لبرنامج العلاج بهذا العقار.

هذا التقييم يشمل تأثير الهيدروكسي يوريا على الأتى:

- 1- تردد المرضى لنقل الدم.
- 2- معدل حدوث نوبات الألم.
- 3- متلازمة الصدر.
- 4- تخثر الدم.

### الطرق و الوسائل المستخدمة:

قامت هذه الدراسة على 37 مريض من الأطفال المصابين بأنيميا الخلايا المنجلية والذين يترددون بصفة منتظمة على عيادة أمراض الدم بمستشفى الأطفال بجامعة عين شمس والخاضعين لبرنامج العلاج بعقار الهيدروكسي يوريا.

تقوم هذه الدراسة على اختيار مجموعتين من الأطفال: المجموعة الأولى: أطفال مصابين بأنيميا الخلايا المنجلية و غير خاضعين لبرنامج العلاج بعقار

الهيدروكسي يوريا.

المجموعة الثانية: أطفال مصابين بأنيميا الخلايا المنجلية و خاضعين لبرنامج العلاج بعقار

الهيدروكسي يوريا لفترة لا تقل عن ستة اشهر.

كما تم دراسة 15 طفل أصحاء فى نفس المستوى العمرى للمرضى كمجموعة ضابطة لمستوى المركب المتكون من الثرومبين والأجسام المناعية للثرومبين.

وقد تم عمل الآتى للمرضى:

- 1- اخذ التاريخ المرضى كاملا وإجراء فحص بدنى شامل.
- 2- اختبار صورة دم كاملة- عد للخلايا الشبكية - فصل كهربائى للهيموجلوبين .
- 3- اختبار وظائف الكلى و الكبد.
- 4- اخذ القياسات الأتية (الوزن - الطول) .
- 5- تقييم تخثر الدم من خلال اختبار لقياس مركب يتكون من الثرومبين والأجسام المضادة للثرومبين أثناء نوبات الألم الناتجة عن انسداد الأوعية الدموية المصاحبة لمرض أنيميا الخلايا المنجلية و فى اثناء الحالة المستقرة للمريض.

6- تقييم جودة حياة المرضى.

7- دراسة إحصائية لإيجاد العلاقة بين عقار الهيدروكسي يوريا و الآتى:

- \* معدل تردد المرضى لنقل الدم.
- \* معدل حدوث نوبات انسداد الأوعية الدموية.
- \* معدل حدوث متلازمة الصدر.
- \* عدد كرات الدم البيضاء.
- \* تخثر الدم.

وقد أظهرت الدراسة النتائج الآتية:

- إن معدل حدوث نوبات الألم الناتجة عن انسداد الأوعية الدموية في المرضى الخاضعين لبرنامج العلاج بالهيدروكسي يوريا قبل بداية علاجهم كانت أعلى عن غيرهم من المرضى الذين لم يتم علاجهم بهذا العقار وهذا هو سبب اختيارهم للعلاج.
- إن متوسط أعمار المرضى عند بداية العلاج بالهيدروكسي يوريا كان 8.5 سنة أما متوسط فترة العلاج كانت 4.5 سنة.
- نصف عدد المرضى الخاضعين للعلاج بهذا العقار كانوا يتناولون العقار بصفة غير منتظمة. وقد كانت متوسط الجرعة اليومية للعقار بالمرضى المنتظمين على جرعات العقار أعلى من غيرهم الذين يتناولون العقار بصفة غير منتظمة.
- إن نقص عدد كرات الدم البيضاء كان هو أكثر الأعراض الجانبية التي ظهرت من العلاج بهذا العقار.
- لقد أثبت هذا العقار قدرته على زيادة تركيز هيموجلوبين ف ومتوسط حجم كرات الدم الحمراء.
- إن نوبات الألم الناتجة عن انسداد الأوعية الدموية في المرضى الخاضعين للعلاج بهذا العقار قد تحسنت عن قبل بداية العلاج. فقد قل كلاً من عدد مرات حدوثها وشدة أعراضها والمدة التي كانت تستغرقها كل نوبة. كما قل عدد مرات نقل الدم والحجز بالمستشفى للعلاج ومدة بقائهم داخل المستشفى للعلاج.
- كما تحسنت جودة حياة المرضى الذين يتم علاجهم بهذا العقار عن المرضى الذين لم يتم علاجهم. كما لوحظ أن جودة الحياة للمرضى المنتظمين على العلاج بهذا العقار كانت مماثلة لجودة حياة مجموعة قياسية من الأطفال الأصحاء.
- لم يؤثر عقار الهيدروكسي يوريا على النمو الطبيعي للأطفال الخاضعين للعلاج.
- إن مستوى المركب المتكون من الثرومبين والأجسام المناعية للثرومبين في الدم لدى الأطفال المصابين بمرض أنيميا الخلايا المنجلية أعلى عن مثلهم من الأطفال الأصحاء كما أثبتت الدراسة أن مستوى هذا المركب في الدم لم يختلف في الأطفال المصابين بمرض أنيميا الخلايا المنجلية أثناء نوبات الألم بالمقارنة بمستواه في الدم أثناء الحالة المستقرة لهم.
- أن مستوى مركب الثرومبين والأجسام المناعية للثرومبين في الدم بالمرضى الخاضعين للعلاج بهذا العقار أعلى عن غيرهم من المرضى الذين لم يتم علاجهم. حيث أنه أثبتت الدراسة أن هناك علاقة طردية بين

مستوى هذا المركب بالدم ومعدل نسبة حدوث نوبات الألم بمرضى أنيميا الخلايا المنجلية.

- كما أن مستوى هذا المركب بالدم فى المرضى المنتظمين على جرعات العلاج بهذا العقار أقل عن غيرهم من المرضى الغير منتظمين على العلاج حيث أنه أثبتت الدراسة أن هناك علاقة عكسية بين متوسط جرعة الهيدروكسى يوريا اليومية ومستوى هذا المركب بالدم.
- لقد أظهرت نتائج الاستبيان الذى تم للأطباء بوحدة أمراض الدم بمستشفى الأطفال جامعة عين شمس أن معرفة الأطباء بالعقار وكيفية استخدامه لمرضى الأنيميا المنجلية كانت جيدة جداً.
- أما بالنسبة للمرضى فقد كانت معرفتهم بفوائد هذا العقار وأضراره الجانبية ضعيفة ولكن معرفتهم بالممارسة الصحيحة لتعاطى هذا العقار فقد كانت جيدة.

## INTRODUCTION

Hydroxyurea is considered to be the most successful drug therapy for severe sickle cell disease (*Gulbis et al., 2005*).

Hydroxyurea has proven laboratory and clinical efficacy for adult and pediatric patients. The laboratory benefits of HU therapy include increases in the RBC fetal hemoglobin (HbF), hemoglobin concentration and mean corpuscular volume (*Miller et al., 2001*).

Clinically, Hydroxyurea reduces the frequency of vaso-occlusive manifestations, and hence it decreases the incidence of pain crisis, frequency of hospitalization, the episodes of acute chest syndrome and overall mortality (*Carache et al., 1995*).

Hydroxyurea therapy for a child with sickle cell anemia or sickle beta thalassemia has many possible benefits as it provides hope and help for improving quality of life and life span (*Weiner and Brugnana, 2003*).

Significant effect on coagulation and natural inhibitors has been shown recently (*Koc et al., 2003*).

## AIM OF THE WORK

The aim of this work is to evaluate the effect of Hydroxyurea on patients with sickle hemoglobinopathy (sickle cell disease and sickle beta thalassemia) regarding the following points:

- 1- Frequency of blood transfusion.
- 2- Frequency of pain crisis.
- 3- Frequency of acute chest syndrome.
- 4- Prothrombotic state.

## SICKLE CELL DISEASE

### **Definition:**

Sickle cell anemia (SCA) is a genetic disease which under certain circumstances causes the red cells to be shaped like sickles, instead of the normal shape. This causes the cells to become stuck in capillaries which deprives the body of oxygen and causes ischemia and infarction of down stream tissues. The disease usually occurs in periodic painful attacks eventually leading to damage of some internal organs, stroke or anemia and usually resulting in decreased life span (*Charache et al., 1995*).

### **Pathophysiology:**

#### **HbS polymerization:**

HbS arises from a mutation substituting thymine for adenine in the sixth codon of the beta-chain gene. This causes coding of valine instead of glutamine in position 6 of the Hb beta chain. The resulting Hb has the physical properties of forming polymers under deoxy conditions. It also exhibits changes in solubility and molecular stability. These properties are responsible for the profound clinical expressions of the sickling syndromes (*Steinberg, 1999*).

Under deoxy conditions, Hb S undergoes marked decrease in solubility, increased viscosity and polymer formation at concentrations exceeding 30 g/dL. It forms a gel-



like substance containing Hb crystals called tactoids. The gel-like form of Hb is in equilibrium with its liquid-soluble form. A number of factors influence this equilibrium, including the following:

- Oxygen tension
  - Polymer formation occurs only in the deoxy state.
  - If oxygen is present, the liquid state prevails.
- Concentration of hemoglobin S
  - The normal cellular Hb concentration is 30 g/dL.
  - Gelation of Hb S occurs at concentrations greater than 20.8 g/dL.
- The presence of other hemoglobins
  - Normal adult hemoglobin (Hb A) and fetal hemoglobin (Hb F) have an inhibitory effect on gelation.
  - These and other Hb interactions affect the severity of clinical syndromes. Hb SS produces a more severe disease than sickle cell Hb C (Hb SC, and Hb with one normal and one sickle allele (Hb SA) (*Bookchin and Lew, 1996*).

After recurrent episodes of sickling, membrane damage occurs and the cells are no longer capable of resuming the biconcave shape upon reoxygenation. Thus, they become irreversibly sickled cells (ISCs). From 5-50% of RBCs permanently remain in the sickled shape (*Goodman, 2004*) .

Hemolysis is a constant finding in sickle cell syndromes. Approximately one third of RBCs undergo intravascular hemolysis. Sickle-shaped RBCs are rapidly hemolyzed and have a life span of only 10-20 days (**Rodgers, 1997**).

These physiological changes result in a disease with the following cardinal signs: (1) hemolytic anemia, (2) painful vasoocclusive crisis, and (3) multiple organ damage with microinfarcts, including heart, skeleton, spleen, and central nervous system (**Bunn, 1997**).

**Sickle cell adhesion:**

Vasoocclusion of small and some times large vessels is the hallmark of sickle cell disease (SCD), accounting for much of its morbidity and mortality. The hemoglobin polymerization itself is not sufficient to account for the episodic nature of vascular occlusion, there is emerging consensus that a key contributor to vasoocclusion may be the increased tendency of sickle red cells to adhere to vascular endothelium (**Rosse et al., 2000**).

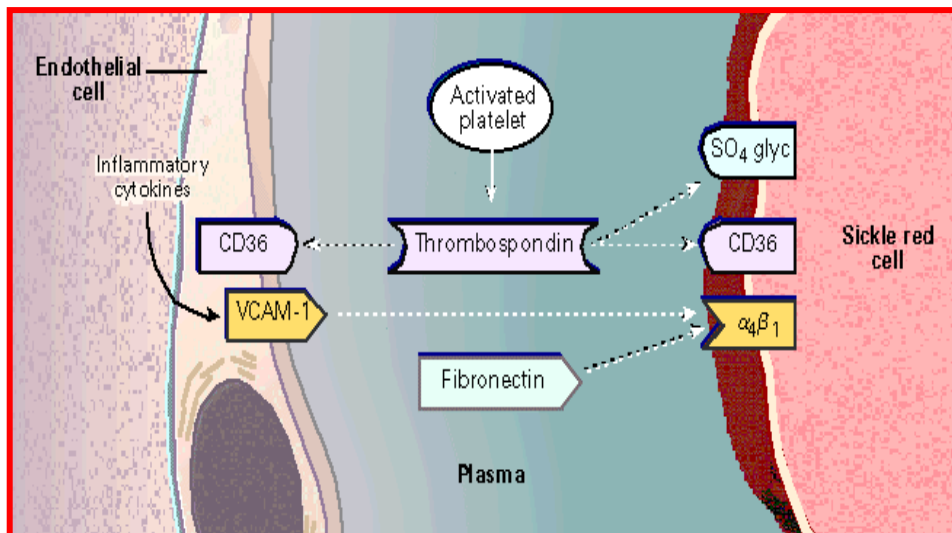
Vasoocclusion can occur when transient time of red cells through the capillaries is longer than the delay time for deoxygenation. Hemoglobin polymerization of sickle hemoglobin, as adherence of sickle red cells to vascular endothelium will impede blood flow thereby increase capillary transient time, it has been suggested that increased cell adherence can initiate and propagate vasoocclusion (**Rosse et al., 2000; El Alfy et al., 2002**).

Factors such as inflammatory mediators that activate endothelial cells and thereby enhance endothelial adhesivity of sickle red cells thus have the potential to trigger vasoocclusive episodes. A partial list of agonists that may alter endothelium and play a role in sickle cell disease includes tumor necrotic factor (TNF), interferon, interleukin-1B (IL-1B), vascular endothelial growth factor (VEGF), thrombin, and histamine, and the effects of hypoxia and reperfusion (*Rosse et al., 2000*).

Sickle cells express very late antigen (VLA)-4 on the surface. VLA-4 interacts with the endothelial cell adhesive molecule, vascular cell adhesive molecule (VCAM)-1. VCAM-1 is upregulated by hypoxia and inhibited by nitric oxide(NO) (*Wick and Eckman, 1996*). Recently, the important role of NO in the pathophysiology of sickle cell disease has been recognized such as increasing the oxygen affinity of HbS, diminishing the expression and activity of adhesion molecules and relieving vasoconstriction (*El Alfy et al., 2002*).

Recent studies have begun to delineate the molecular interactions responsible for the adhesion of SS red cells to endothelium (Figure 1). Reticulocytes, especially those from patients with SS disease, have on their surface the integrin complex  $\alpha_4\beta_1$ , which binds to both fibronectin and VCAM-1, a molecule expressed on the surface of endothelial cells, particularly after activation by inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor  $\alpha$ . In addition, both microvascular endothelial cells and a subpopulation of sickle reticulocytes

have CD36, which binds to thrombospondin secreted by activated platelets. Thrombospondin also binds to sulfated glycans on SS red cells (*Bunn, 1997*). In addition to thrombospondin, several other plasma proteins, including very-high-molecular-weight forms of von Willebrand factor (*Kaul et al., 1993*), may make an important contribution to adhesion. During inflammatory stress, the adhesion of SS red cells to endothelial cells may be increased as a result of increases in the above-mentioned plasma proteins as well as increased expression of VCAM-1 on endothelial cells. Increased binding of SS neutrophils to fibronectin may also contribute to vaso-occlusive episodes (*Kasschau et al., 1996*).



**Fig. (1):** Principal interactions responsible for the adhesion of a sickle red cell to the microvascular endothelium. activation of platelets releases thrombospondin, which can act as a bridging molecule by binding to a surface molecule, CD36, on an endothelial cell and to CD36 or sulfated glycans ( $SO_4$  glyc) on a sickle reticulocyte. Inflammatory cytokines induce the expression of vascular-cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) on endothelial cells. This adhesive molecule can bind directly to the  $\alpha_4 \beta_1$  integrin on the sickle reticulocyte (*Bunn, 1997*).

**Table (1):** Variants of Sickle Cell Disease and its diagnostic tests:

Sickle cell variants	Hemoglobin electrophoresis (<2 months of age)**	Serial complete blood count, reticulocyte count	Hematologic studies (9 months of age)				Parents' usual phenotypes	
			MCV***	Hemoglobin A <sub>2</sub> (%)§	Hemoglobin F (%)§	DNA dot blot	One parent	Other parent
Homozygous sickle cell disease, or hemoglobin SS disease	FS	Hemolysis and anemia usually by 6 to 12 months of age	Normal or increased	<3.6	<25	β <sup>S</sup>	AS	AS
Sickle β <sup>0</sup> -thalassemia	FS	Hemolysis and anemia usually by 6 to 12 months of age	Decreased	>3.6	<25	β <sup>A</sup> β <sup>S</sup>	AS	A on routine electrophoresis
								A <sub>2</sub> >3.6 on quantitative electrophoresis
								F increased on quantitative electrophoresis
								MCV decreased on hemogram
Sickle β <sup>+</sup> -thalassemia	FSA	Mild anemia or no anemia by 2 years of age	Normal or decreased	>3.6	<25	β <sup>A</sup> β <sup>S</sup>	AS	A on routine electrophoresis
								A <sub>2</sub> >3.6 on quantitative electrophoresis
								MCV decreased on hemogram
Hemoglobin SC disease	FSC	Mild anemia or no anemia by 2 years of age	Normal or decreased	Not applicable	<15	β <sup>S</sup> β <sup>C</sup>	AS	AC

Quoted from (*Wethers, 2000a*)

## COMPLICATIONS OF SICKLE CELL DISEASE IN CHILDHOOD

Complications of sickle cell disease are numerous, may occur suddenly and can rapidly become severe. Vasoocclusive crisis, pain, acute splenic sequestration crisis, aplastic crisis, acute chest syndrome, stroke, infection, cholelithiasis and renal disease are the major complications of this disease in children. Some complications lend themselves to simple management, whereas others, including aseptic necrosis of the hip, priapism and leg ulcers, require prompt referral for specialized treatment (*Eckman, 1996*).

### **Vasoocclusive Crisis**

A vasoocclusive crisis occurs when the microcirculation is obstructed by sickled RBCs, causing ischemic injury to the organ supplied. Pain is the most frequent complaint during these episodes, and it is ischemic in origin. Recurrent episodes may cause irreversible organ damage (*Okpala, 1998*).

Bones (eg, femur, tibia, humerus, lower vertebrae) frequently are involved. Involvement with the femoral head results in avascular necrosis. Vasoocclusive crisis can involve the joints and soft tissue, and it may present as dactylitis or as hand and foot syndrome (*Aguilar et al., 2005*).

When it involves abdominal organs, vasoocclusive crisis can mimic an acute abdomen. With repeated episodes, the

spleen autoinfarcts, and becomes fibrotic and functionless. The liver also may infarct and progress to failure with time. Papillary necrosis is a common renal manifestation of vasoocclusion, leading to isosthenuria (ie, inability to concentrate urine). Vasoocclusive crises can involve the lungs e.g. acute chest syndrome (*Lane,1996*).

Central nervous system manifestations of vasoocclusive crises including cerebral infarction (children), hemorrhage (adults), seizures, transient ischemic attacks, cranial nerve palsies, meningitis, sensory deficits, and acute coma. Cerebrovascular accidents are not uncommon in children, and they tend to be recurrent (*Kirkham and DeBaun, 2004*).

Skin ulceration, and retinal hemorrhages are frequent complications of sickle cell vasoocclusive crises. Finally, vasoocclusion may involve the corpus cavernosum, preventing blood return from the penis and leading to priapism (*Okpala, 1998*).

### **Pain**

Pain in sickle cell disease ranges from acute to chronic. Some patients only have occasional episodes of acute pain; if it is managed adequately, they can cope well. Other patients have more frequent episodes of pain; if it is not adequately managed, it is considered to be chronic. Severe pain can occur in patients as young as six months of age, and may continue throughout a person's life (*Preboth, 2000*). The cause of acute pain includes vaso-occlusive episodes, acute chest syndrome, and other