

موردنگاری

هماتوپوئز خارج مغز استخوان در سینوس اسفنوئیدال در بیمار با تالاسمی اینترمدیت و بررسی منابع

تاریخ دریافت: ۸۷/۹/۲۶ - تاریخ پذیرش: ۸۸/۲/۲۸

خلاصه

مقدمه

هماتوپوئز اکسترامدولری یک عارضه مهم تالاسمی متوسط است. این عارضه معمولاً در ناحیه پاراورتبرال و بافت نرم سایر مناطق به صورت توده فشارنده و به ندرت در داخل جمجمه دیده می‌شود و تا کنون موردی از آن در سینوس اسفنوئید گزارش نشده است.

معرفی بیمار

در این مقاله بیمار ۲۱ ساله با تالاسمی متوسط و توده اسفنوئید گزارش می‌گردد. بیمار تحت اسپلنکتومی و کله سیستکتومی همزمان به علت سنگ صفراوی متعدد قرار گرفت. بعد از اسپلنکتومی اریتروبلاست‌ها در خون محیطی به طور پیشرونده افزایش یافته و یک سال بعد بیمار با علائم سینوزیت حاد ویزیت شد. مطالعات رادیولوژیک و بیوپسی، توده هماتوپوئتیکی را در سینوس اسفنوئید مشخص کرد. سپس بیمار تحت درمان جراحی و طبعی قرار گرفت. بیمار به علت عدم پاسخ به درمان جهت پیوند سلول بنیادی هماتوپوئتیکی معرفی گردید.

نتیجه گیری

هماتوپوئز اکتوپیک یک پدیده نادر در تالاسمی‌ها است ولی از آنجایی که می‌تواند در بعضی مناطق حساس مثل پاراورتبرال و داخل جمجمه ایجاد و باعث عوارض شدید گردد، تشخیص و درمان سریع بیماری در افراد با ریسک بالا می‌تواند از بروز عوارض آن پیشگیری کند.

کلمات کلیدی: هماتوپوئز اکسترامدولری، تالاسمی متوسط، توده سینوس اسفنوئید

زهرا مذهب*

۱- استادیار هماتولوژی انکولوژی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* مشهد - بیمارستان امام رضا (ع)، گروه هماتولوژی، انکولوژی، مشهد، ایران
email: MozahebZ@mums.ac.ir

مقدمه

سندرم تالاسمی اینترمدیت شامل طیف وسیعی از علائم کلینیکی است که از نظر شدت خفیف تر از تالاسمی شدید است. در شکل شدید آن، بیماری بین سنین ۲ تا ۶ سالگی بروز می کند و هر چند برای ادامه حیات نیاز به انتقال خون ندارند ولی بیماران بدون تزریق خون تأخیر رشد و نمو خواهند داشت. از طرف دیگر بیماران تا سن بلوغ ممکن است کاملاً بدون علامت و فقط کم خونی خفیف داشته و گاهگاه نیاز به تزریق خون داشته باشند. الکتروفورز هموگلوبین در این بیماران کاملاً متغیر است که نشانه هتروژنیتی ژنوتیپهای ایجاد کننده این سندرم است (۱). افزایش بار آهن به علت افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش به وجود می آید که این پدیده به علت افزایش قابل توجه اریتروپوئز است و تا دهه سوم چهارم بار آهن ممکن است مشابه بیماران تالاسمیک وابسته به تزریق خون باشد (۲). هماتوپوئز اکسترامدولری که در تالاسمی ماژور به علت سرکوب اریتروپوئز ناشی از تزریق منظم خون کمتر دیده می شود، از عوارض مهم بیماران تالاسمی متوسط است. افزایش قابل توجه سلولهای سری اریتروئید به عنوان مکانیسم جبرانی برای اریتروپوئز غیر مؤثر منجر به استئوپروز، تغییر شکل استخوان و افزایش خطر شکستگی پاتولوژیک و ایجاد تومور کاذب خارج از مغز استخوان که حاوی بافت هماتوپوئیک است می شود (۳). هماتوپوئز خارج مغز استخوان به صورت توده فشارنده داخل جمجمه، نازو فزانکس، داخل فقسه صدری، شکم، لگن، توده پره ساکرال یا در کبد و طحال و غدد لنفاوی است که معمولاً بدون علامت هستند (۴، ۵).

در صورت ایجاد تومور کاذب در مناطق حساس مثل پارا ورتبرال با پیشرفت به طرف طناب نخاعی و فشار به نخاع منجر به علائم نورولوژیک شدید و یا در داخل جمجمه با افزایش فشار داخل جمجمه و با تهاجم به بافت اطراف منجر به آسیب شدید نورولوژیک، در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع می گردد. عواملی از جمله اسپلنکتومی می تواند باعث افزایش ریسک هماتوپوئز اکتوییک گردد (۶). تشخیص هماتوپوئز خارج مغز استخوان با انجام متدهای تصویر برداری مثل توموگرافی

کامپیوتری (سی تی اسکن) و به خصوص توسط MRI^۱ صورت می گیرد و تشخیص قطعی با آزمایش هستیو پاتولوژی نمونه بیوپسی شده از تومور تحت هدایت سی تی اسکن، که وجود سه رده سلولهای خونی را نشان می دهد می باشد.

بیماران تالاسمیک با هماتوپوئز خارج از مغز استخوان با هیپرترانسفوزیون، رادیو تراپی و جراحی درمان می شوند (۸). اخیراً مصرف هیدروکسی اوره دیده شده است که باعث افزایش سطح هموگلوبین جنینی در بیماران سیکل سل و بتا تالاسمی می گردد که با کاهش زنجیره آلفا گلوبولین باعث افزایش اریتروپوئز مؤثر همراه با کاهش فعالیت اریتروپوئیک می گردد. هیدروکسی اوره با اثر کاهش سلولی (سیتورداکتیور) میتواند درمان جایگزینی برای بیماران با هماتوپوئز خارج مغز استخوان علامت دار باشد (۹، ۱۰).

بالاخره پیوند مغز استخوان درمان نهایی در صورت عدم پاسخ به درمانهای فوق است. در این مقاله بیمار با تالاسمی متوسط با علائم هماتوپوئز خارج از مغز استخوان در سینوس اسفنوئید که تا کنون در هیچ منبعی ذکر نشده است گزارش می گردد.

گزارش مورد

بیمار آقای ۲۱ ساله با تالاسمی متوسط تشخیص داده شده، اولین بار در مطب در سال ۱۳۸۵ به علت تب و لرز و درد شکم ویزیت گردید. در بررسی به عمل آمده بیمار آنمیک بود، تب، اسپلنومگالی حدود ۸ سانتی متر زیر لبه دنده و درد فوقانی راست شکم داشت.

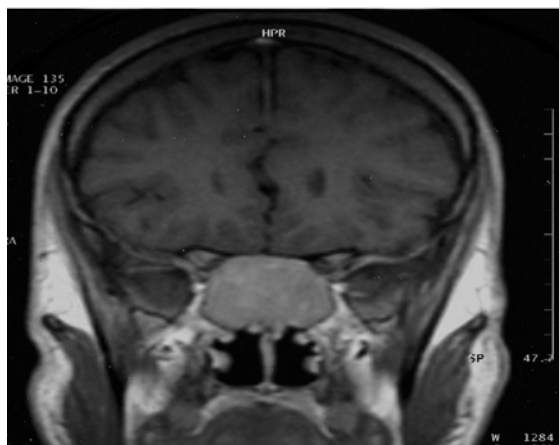
در آزمایشات به عمل آمده از بیمار هموگلوبین ۱۰ g/dl همراه با لکوستیوز پلی نوکلئوز (WBC= ۱۱۲۰۰ μl -neut= %۸۰) و شمارش پلاکت ۲۴۹۰۰۰ در میکرولیتر، بیلی روبین غیر مستقیم ۳/۵ mg/dl و تست های کبدی طبیعی داشت.

الکتروفورز هموگلوبین بیمار به صورت $HbF = 96/6, HbA_2 = 3/4, HbA_1 = 0$ درصد بود. در سونوگرافی شکم سنگ صفراوی در کیسه صفرا گزارش گردید و لذا بیمار جهت کله سیستکتومی و اسپلنکتومی همزمان به جراح معرفی گردید. بعد از اسپلنکتومی شمارش لکوسیت بیمار به تدریج افزایش یافت به طوری که از ۳۰/۰۰۰ در میکرولیتر

¹ Magnetic Resonance Imaging



شکل ۲- رادیوگرافی قفسه صدری: دیمینرالیزاسیون قابل توجه در استخوانهای کلویکول و دنده‌های بدون شواهدی از توده هماتوپوئیتیک اکستراندولری



شکل ۳- MRI سینوسهای پاراناژال: در محل سینوس اسفنوئید طرف چپ توده با قطر ۴۵ میلیمتر با اتساع سینوس و خوردگی استخوان اطراف آن مشاهده می‌گردد.

بیمار با تشخیص هماتوپوئیتیک اکستراندولری تحت درمان هیدروکسی اوره روزانه ۲ عدد و همزمان عمل جراحی تخلیه سینوس قرار گرفت. بعد از شروع هیدروکسی اوره شمارش گلبول سفید بیمار کاهش و به حدود ۳۵۰۰۰ در میکرولیتر رسید ولی علائم سینوزیت بیمار مدت کوتاهی بعد از عمل عود نمود و در سی تی اسکن کرونال مجدد از بیمار تصویر کدورت نسبی با اتساع سینوس و گسترش به طرف سینوس اتموئیدال راست و خوردگی استخوان جدار سینوس اسفنوئید گزارش گردید (شکل ۴). در مشورت مجدد با متخصص گوش و حلق و بینی عمل جراحی رادیکال را به علت منطقه حساس و به علاوه بافت اکتوپیک مغز استخوان که شدیداً پر خون است امکان پذیر ندانستند (۱۱).

با ۲۱٪ گلبول قرمز هسته‌دار طی مدت ۶ ماه به ۹۳/۹۰۰ در میکرولیتر با حدود ۸۰٪ گلبول قرمز هسته‌دار رسید. هموگلوبین بیمار بعد از اسپنکتومی به ۱۱/۸ g/dl رسید ولی بعد از ۶ ماه به ۹/۵ g/dl کاهش یافت و لذا بیمار تحت ترانسفوزیون قرار گرفت. یکسال بعد در سال ۱۳۸۴ بیمار با علائم سردرد و سینوزیت مراجعه نمود که با مشورت با متخصص گوش و حلق و بینی و انجام سی تی اسکن سینوسهای پاراناژال، اتساع سینوس اسفنوئید و تخریب جدار فوقانی و چپ سینوس مشاهده گردید و تشخیص توده در سینوس اسفنوئید با علائم فشاری گذاشته شد (شکل ۱).



شکل ۱- سی تی اسکن سینوسهای پاراناژال: اتساع سینوس اسفنوئید و تخریب جدار فوقانی و چپ سینوس. توده در سینوس، اسفنوئید با علائم فشاری

رادیوگرافی قفسه صدری دیمینرالیزاسیون قابل توجه در استخوانها بدون شواهدی از توده هماتوپوئیتیک خارج مغز استخوان گزارش گردید (شکل ۲).

در MRI به عمل آمده توده با قطر ۴۵ میلیمتر در محل سینوس اسفنوئید طرف چپ با اتساع سینوس و خوردگی استخوان اطراف آن مشاهده و تشخیص ضایعه تومورال با منشاء مخاط یا استخوان گذاشته شد (شکل ۳).

لذا بیمار تحت بیوپسی از تومور سینوس اسفنوئید توسط متخصص گوش و حلق و بینی قرار گرفت. در آزمایش آسیب شناسی مقاطع تیغه‌های استخوانی همراه با مغز استخوان فعال گزارش گردید.

تکثیر می‌یابد (۱۲). شایعترین محل هماتوپوئز خارج از مغز استخوان طحال، کبد، کلیه یا تیموس است. فشار به طناب نخاعی به علت بافت هماتوپوئیک اپیدورال نادر و بافت هماتوپوئیک نابجا در سینه‌س اسفونئید تا کنون گزارش نشده است (۱۳). این موارد اغلب در بیماران بتاتالاسمی دیده می‌شود ولی در کم خونی سیکل سل، میلو فیروز، پلی سیمی وار و سندرم میلو دیسپلازیک نیز گزارش شده است. در بیماران بتاتالاسمی هماتوپوئز خارج مغز استخوان در کودکان و نوجوانان نادر است که احتمالاً به علت کیفیت بهتر استخوان‌ها در این سن است (۱۴).

MRI به عنوان روش انتخابی تشخیص هماتوپوئز خارج مغز استخوان و روش استاندارد طلایی برای تشخیص و میزان گسترش آن ذکر شده است. به علاوه در صورت نیاز به رادیو تراپی، MRI طرح دقیق برای میدان رادیشن را نشان می‌دهد و همچنین برای پی گیری بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۵). غربالگری توسط سی تی اسکن در بیماران با خطر زیاد در صورت وجود اختلال شدید اسکلتی، اسپلنکتومی، آنمی شدید و افزایش اریترو بلاست در خون محیطی، ریتکولوسیتوز و هیپروبیلی روبینمی غیر مستقیم و قابل توجه باید در نظر باشد.

نشان داده شده است که رادیو تراپی در تعداد زیادی از بیماران با هماتوپوئز خارج مغز استخوان موثر بوده و نسبت به عمل جراحی ارجح است. گاه بعد از جراحی توده اولیه که به طور کامل جراحی نشده است، رادیو تراپی نیز موثر است. جراحی در موارد نقایص نرولوژیک پیشرونده علی رغم رادیو تراپی باید در نظر باشد. دوز ۱۰-۳۰ Gy در ۵-۱۰ جلسه معمولاً برای رسیدن به پاسخ سریع بدون سمیت موثر است و می‌تواند به طور دراماتیک باعث بهبود علائم هماتوپوئز اکسترامدولری حداقل برای چندین سال گردد (۱۶). بعضی از محققین توصیه به رادیو تراپی به عنوان پیشگیری از عوارض هماتوپوئز اکسترامدولری در بیماران تالاسمی می‌کنند. بنابراین رادیو تراپی اولین خط درمانی در درمان بیماران با توده اکتوپیک هماتوپوئیک علامت‌دار است. در عین حال بعضی از مشکلات در رابطه با رادیو تراپی باید در نظر باشد: ۱- ریسک عوارض جانبی بعد از رادیش ۲- عود هماتوپوئز اکسترامدولری بعد از رادیو تراپی در بیماران بخصوص اگر وضعیت زمینه‌ای تغییر نکند. ۳- سایر علائم بالینی مثل ضعف، خستگی، درد استخوان، افزایش اریترو بلاست در



شکل ۴- سی تی اسکن کرونال سینوسهای پاراناژال: کدورت نسجی با اتساع سینوس و گسترش به طرف سینوس اتموئیدال راست و خوردگی استخوان جدار سینوس اسفونئید

با توجه به عدم موافقت همکاران رادیو تراپیست برای رادیو تراپی موضعی، بیمار با مشورت استاتید هماتولوژی بخش پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی تهران جهت پیوند مغز استخوان معرفی گردید.

در آخرین آزمایشات بیمار ۶ ماه بعد از پیوند، هموگلوبین $HbF = 1$, $HbA_2 = 5/4$, $HbA_1 = 93.7$ و $10g/dl$ بوده. دهنده مغز استخوان به بیمار برادر وی بود که مبتلا به تالاسمی مینور بوده است. آخرین سی تی اسکن به عمل آمده از بیمار ۶ ماه بعد از پیوند طبیعی و دو سال بعد از پیوند بیمار کماکان بدون علامت بوده است.

بحث

مغز استخوان هیپرپلازیک منجر به ایجاد بافت اریتروپوئیک خارج مغز استخوان می‌شود، این واقعه نادر و معمولاً در آنمی‌های مزمن به خصوص آنمی همولیتیک مادرزادی دیده می‌شود. منشاء توده هماتوپوئز خارج مغز استخوان مورد بحث است، در بیمار با آنمی مزمن المانهای تولید کننده خون از طریق استخوان تراکولار ضعیف شده در اطراف بافت پرولیفره شده خارج می‌گردد، این هیپوتز با مشاهده رادیو لوژیک که وابستگی بین توده و مغز استخوان اینترامدولاری را نشان می‌دهد حمایت می‌شود. با احتمال کمتر هماتوپوئز خارج مغز استخوان ممکن است به علت باقیماندن سلول بنیادی هماتوپوئیک اولیه باشد که تحت شرایط استرس هماتولوژیک در بیمار با آنمی مزمن شدید

در بیماران تالاسمی متوسط و وجود هماتوپوئز خارج مغز استخوان علامت دار به نظر می رسد با توجه به اینکه پیوند سلول هماتوپوئیک با از بین بردن همزمان بیماری زمینه‌ای و توده هماتوپوئیک اکتوییک همراه است درمان مناسب و انتخابی جهت این بیماران باشد. به علاوه عوارض ذکر شده رادیوتراپی و یا عارضه مهم افزایش بار آهن به دنبال هیپرترانسفو زیون وجود نخواهد داشت. از طرفی پیوند سلول هماتوپوئیک نیز محدودیت‌های خاص خود را دارد، بنابراین در هر بیمار با در نظر گرفتن ریسک یا فواید درمانهای پیشنهاد شده باید درمان مناسب صورت گیرد.

نتیجه گیری

- ۱- هماتوپوئز اکسترامدولری عارضه مهم و خطرناک تالاسمی متوسط است.
- ۲- انجام اقدامات تصویر برداری غربالگری در بیماران با ریسک بالای تالاسمی متوسط برای تشخیص هماتوپوئز خارج مغز استخوان توصیه می گردد.
- ۳- رادیو تراپی و جراحی، درمان مناسب در موارد اورژانس تا زمان انجام و تاثیر سایر درمانها است.
- ۴- هیدروکسی اوره، داروی مطمئن در کنترل نسبی علائم بیماران است.
- ۵- پیوند مغز استخوان می تواند درمان انتخابی این بیماران باشد.

تشکر و قدردانی

- ۱- با سپاس فراوان از استاد محترم جناب آقای دکتر قوامزاده رئیس بخش خون و پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی تهران در راهنمایی جهت درمان نهایی بیمار
- ۲- با تقدیر و تشکر از جناب آقای دکتر قاسمی متخصص گوش و حلق و بینی که در روند تشخیص و درمان بیمار کمک شایان توجه نمودند.
- ۳- با تشکر از جناب آقای دکتر نکویی رادیولوژیست محترم که در تشخیص رادیولوژیک بیماری راهنمایی‌های ارزشمند نمودند.

خون محیطی به وسیله‌ی رادیو تراپی به تنهایی برطرف نمی شود. بنابراین درمان هماتوپوئز خارج مغز استخوان با رادیو تراپی برای کاهش سریع اندازه تومور کاذب و جلوگیری از ایجاد علائم فشاری انجام می شود و به دنبال آن سایر اقدامات درمانی مثل ترانسفوزیون شدید خون و یا هیدروکسی اوره توصیه می گردد (۶).

هیدروکسی اوره یک مهار کننده ریونوکلئید ردوکتاز و یک عامل اختصاصی سیکل سلولی است که باعث بلوک سنتز DNA می گردد و یک داروی شناخته شده برای درمان اختلالات میلوپرولیفرانیو مختلف از حدود ۲۰ سال قبل است. هیدروکسی اوره به سادگی قابل استفاده است چون سمیت اصلی آن یعنی لکوپنی و ترومبوسیتوپنی معمولا به طور کامل طی چند روز بعد از قطع دارو قابل برگشت است. درمان با هیدروکسی اوره در بیماری سکل سل تاثیر شده است و دارای اثرات مفید همراه با بهبود کیفیت زندگی در بیماران با تالاسمی متوسط و به ندرت در تالاسمی شدید است (۱۷). اثرات مفید هیدروکسی اوره در بتا تالاسمی کمتر از بیماری سیکل سل است به علت هتروژنتی مولکولی ژن بتا تا تالاسمی در بیماران و دخالت فاکتورهای پیچیده در تبدیل HbF در بیماران است. بنابراین شواهد قوی وجود دارد که وضعیت هموزیگوت پلی مرفیسم x mnl که با افزایش بیان Gy همراه است در پاسخ به هیدروکسی اوره نقش دارد. مکانیسم عمل هیدروکسی اوره در این مورد به طور کامل مشخص نیست (۱۸). مطالعات اخیر نشان داده است دوز پایین هیدروکسی اوره دارای اثراتی بر تولید هموگلوبین F و اریترو پوئز به صورت افزایش تکثیر و تمایز پیش سازهای اریتروئید و تحریک بیوسنتز بتا گلوبین دارد (۹). هیدروکسی اوره با دوز ۱۰-۲۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم در روز با اثر هماتوپوئیک مفید و حداقل سمیت فوری در مصرف طولانی مدت است (۱۹). در عین حال با توجه به مطالعات محدود مصرف هیدروکسی اوره در تالاسمی متوسط به موارد با وجود علائم کلینیکی شدید مثل هماتوپوئز خارج مغز استخوان علامت دار، استئوپروز شدید و یا نیاز به ترانسفوزیون با وجود عارضه آلوایمیو نیز یشن محدود می گردد.

References:

- 1- Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: Should patients regularly receive transfusion? *Transfusion* 2007; 47:792-800.
- 2- Borgani-Pignatti C, Galandl R. The thalassemias and related disorders, tbalassemia intermedia. 11th ed .Wintrob's clinical hematology. 2004. Vol. 1.p.1350-52.
- 3- Forget, G. Thalassemia syndrome, Hematology .In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ. Ed. Basic Principles and Practice. 4th ed. Churchill Livingstone: New York; 2005.p.574-575.
- 4- Wong Y, Chen F, Tai KS, Yip LKC, Tsang KWT, Chan FL, *et al.* Imaging features of focal intrahepatic extramedullary haematopoiesis *Br J Radiol* 1999; 72 :p.906-910. Cited 19 times.
- 5- Cameron WR, Ronnert M, Brun A. Extramedullary hemopoiesis of CNC in ostpolycythemic myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 1981; 305: 765.
- 6- Gologau R, Iupescu I. Thoracic spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis in thalassemia intermedia successfully treated by local radiotherapy and hydroxyurea: a case report and review of the literature. *Haema* 2005; 8:667-674.
- 7- Tsitouridis J, Stamos S, Hassapoulou E, Tsitouridis K, Nikolopoulos P. Extramedullary paraspinal hemetopoiesis in thalassemia: CT and MRI evaluation. *Eur J Radiol* 1999; 30: 33-38.
- 8- Cianciulli P, Sorrentino F, Morino L, Massa A, Sergiacomi GL, Donato V, *et al.* Radiotherapy combined with erythropoietin for the treatment of extramedullary hematopoiesis in an alloimmunized patient with thalassemia intermedia. *Ann Hematol* 1996; 72:379-381. Cited 9 times. doi: 10.1007/s002770050190.
- 9- Fucharoen S, Siritanaratkul N, Winichagoon P, Chowthaworn J, Siriboon W, Muangsup W, *et al.* Hydroxyurea increases hemoglobin F levels and improves the effectiveness erythropoiesis in β -thalassemia/hemoglobin E disease. *Blood* 1996; 87:887-892.
- 10- Aarabi B, Haghshenas M, Rakeii V. Visual failure caused by suprasellar extramedullary hematopoiesis in beta thalassemia: Case report. *Neurosurgery* 1998; 42:922-926. Cited 10 times. doi: 10.1097/00006123-199804000-00134
- 11- De Paula EV, Lima CSP, Arruda VR, Alberto FL, Saad STO, Costa FF. Long-term hydroxyurea therapy in beta-thalassaemia patients. *Eur J Haematol* 2003; 70:151-155. Cited 11 times. doi: 10.1034/j.1600-0609.2003.00037.x
- 12- Dibbern JR, DA, Loevner LA, Lieberman AP, Salhany KE, Freese A, Marcotte PJ. MR of thoracic cord compression caused by epidural extramedullary hematopoiesis in myelodysplastic syndrome. *Am J Neuroradiol* 1997; 18:363-366. Cited 24 times.
- 13- Gatto I, Terrana V, Biondi L. Compression of the spinal cord due to proliferation of bone marrow in epidural space in a splenectomized person with Cooley's disease. *Haematologica* 1954; 38:61-76.
- 14- Atweh GF, DeSimone J, Sauntharajah Y, Fathallah H, Weinberg RS, Nagel RL, *et al.* Hemoglobinopathies. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program; 2003.p.14-39.
- 15- Papavasiliou C, Gouliamos A, Vlahos L, Trakadas S, Kalovidouris A, Pouliaides G. CT and MRI of symptomatic spinal involvement by extramedullary haemopoiesis. *Clinical Radiology* 1990; 42:91-92. Cited 23 times. doi:10.1016/S0009-9260(05)82074-4.
- 16- Russo D, Pileri S, Barbieri E, Bandini G, Zaccaria A, Benfenati D, *et al.* Spinal cord compression by extramedullary hematopoietic tissue in a thalassemic patient: prompt effect of radiotherapy. *Haematologica* 1989; 74:495-498.
- 17- Bradai M, Abad MT, Pissard S, Lamraoui F, Skopinski L, De Montalembert M. Hydroxyurea can eliminate transfusion requirements in children with severe β -thalassemia. *Blood* 2003; 102:1529-1530. Cited 36 times. doi: 10.1182/blood-2003-01-0117.
- 18- Wang M, Tang DC, Liu W, Chin K, Zhu JG, Fibach E, *et al.* Hydroxyurea exerts bi-modal dose-dependent effects on erythropoiesis in human cultured erythroid cells via distinct pathways *Br J Haematol* 2002 ; 119 :1098-1105. Cited 14 times. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03958.x.
- 19- Karimi M, Drazi H, Yavarian M. Hematologic and clinical responses of thalassemia intermedia patients to Hydroxyurea during 6 years of therapy in Iran. *J pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:380-385.