HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ALICILARINDA UZUN DÖNEM KOMPLİKASYONLARIN YÖNETİMİNDE BÜTÜNCÜL YAKLAŞIM VE DESTEK TEDAVİLERİ

Zeynep Arzu Yeğin

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Günümüzde, dünyada her yıl yaklaşık 50,000 kişiye hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmaktadır. Son yıllarda hazırlama rejimlerinde ve destek tedavilerinde meydana gelen olumlu gelişmelerin katkısıyla hastaların sağkalım süreleri uzamaktadır. Nakil sonrası görülen uzun dönem komplikasyonlar yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Nitekim bu hasta grubundaki geç ölümlerin en sık nedenleri ikincil kanserler, enfeksiyonlar ve organ işlev bozukluklarıdır (1-9).

Bağışıklık sistemi ve enfeksiyonlar

Hematopoetik KHN sonrası erken dönemde görülen enfeksiyonların en sık nedenleri ; sitopeniler, immunablasyon ve immunsupresyondur. Kök hücre nakli sonrası immun yapılanmanın yeniden oluşması 12-18 aylık bir süreci kapsamaktadır, bu süreç allojeneik HKHN alıcılarında, özellikle kordon kanı nakillerinde, HLA-uyumsuz nakillerde, T hücre deplesyonu, graft versus host hastalığı (GvHH) ve uzamış immunsupresyon durumlarında daha da uzayabilmektedir (1,9).

Gecikmiş immun yapılanma sonucunda, bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyon gelişimine yatkınlık HKHN sonrası uzun süre devam edebilmektedir. Nakil sonrası ilk 1-2 yılda en yüksek olan bu risk, kronik GvHH olan ve immunsupresif tedavi alan kişilerde daha uzun süre devam etmektedir (1,9).

Kronik GvHH olan kişilerde immunsupresif tedavi devam ettiği sürece kapsüllü bakterilere karşı etkili antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Bu hasta grubunda antiviral ve antifungal profilaksi de gereklidir. Allojeneik HKHN alıcılarında pneumocystis jiroveci profilaksisi engrafman sonrası en az 6 ay ve tercihen immunsupresif tedavi devam ettiği sürece uygulanmalıdır. İnaktif bağışıklama HKHN sonrası tüm hastalara uygulanmalıdır. Kronik GvHH olan kişilerde bağışıklama ertelenmemeli, bununla birlikte canlı aşılardan kaçınılmalıdır (1,3,6,8,9).

Göz komplikasyonları

Hematopoetik KHN sonrası görülen geç dönem göz komplikasyonları keratokonjonktivitis sikka sendromu, katarakt ve iskemik mikrovasküler retinopatidir (1,3,7).

Oküler sikka sendromu, kronik GvHH ilişkili kserostomi, vajinit ve cilt kuruluğu ile seyreden genel sikka sendromunun bir parçasıdır. Sık görülen belirtiler yanma, iritasyon, ağrı, gözde yabancı cisim hissi, görme bulanıklığı ve fotofobidir. Keratokonjonktivitis sikka, steril konjonktivit, korneal epitel hasarı ve korneal ülserler izlenebilir. Tedavi kronik GvHH'nın sistemik tedavisi ve topikal tedavidir. Yapay gözyaşı solüsyonları 'kuru göz'ün semptomatik tedavisinde faydalı olabilir. Gözyaşı kanallarının geçici ya da kalıcı oklüzyonu lokal cerrahi tedavi seçenekleri arasındadır (1).

Tüm beden ışınlaması (TBI), ileri yaş ve steroid kullanımı katarakt oluşumu için bilinen risk faktörleridir. Cerrahi tedavi etkin bir tedavi yöntemidir. Retinopati allojeneik HKHN alıcılarında, özellikle TBI ve GvHH profilaksisi için siklosporin alan kişilerde görülür. İmmunsupresif tedavinin kesilmesi ile retinopati genellikle geri dönüşümlüdür (1,5).

Tüm HKHN alıcılarında nakil sonrası 6. ayda, 12. ayda ve ardından yıllık rutin göz muayenesi ile görme değerlendirilmelidir. Hastalar bu konuda deneyimli bir uzman tarafından yıllık kontrol edilmelidir. Kontrol sıklığı oküler belirtiler göz önünde bulundurularak hasta bazında düzenlenmelidir (1,3).

Oral komplikasyonlar

Hematopoetik KHN sonrası uzun dönemde oral komplikasyonlar oldukça sıktır. Oral kronik GvHH, baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi, yaş ve Fanconi anemisi önemli risk faktörleridir. Bu hastalarda nakil öncesi bazal oral değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Ağız kronik GvHH'da en çok etkilenen bölgelerden biridir. Ağrı, kuruluk, odinofaji, disfaji, hassasiyet ve oral alım azlığı sık görülen belirtilerdir. Liken planus, hiperkeratotik plaklar, peri-oral fasiit ve deri sklerozu nedeniyle ağız hareketlerinde meydana gelen kısıtlılık oral GvHH'nın klasik bulgularıdır. Mukozal eritem, atrofi, ağız kuruluğu, mukosel, psödomembran ve ülser gelişimi de görülebilir. Topikal oral steroidler, sistemik GvHH tedavisi ve ağız kuruluğu için destek tedavileri uygulanabilir (1,7).

Tüm HKHN alıcılarında nakil sonrası 6. ayda, 12. ayda ve ardından yıllık rutin oral değerlendirme yapılmalıdır. Kronik GvHH ve TBI maruziyetinde kontroller daha sık yapılmalıdır. Oral GvHH ve Fanconi anemisi olan hastalarda 6 ayda bir ağız muayenesi yapılmalıdır. Tüm HKHN alıcıları yılda bir kez deneyimli bir diş hekimi ve kulak-burun-boğaz uzmanı tarafından değerlendirilmelidir (1).

Pulmoner komplikasyonlar

Hematopoetik KHN alıcılarında görülen geç pulmoner komplikasyonlar idiopatik pnömoni sendromu, bronşiolitis obliterans sendromu, kriptojenik organize pnömoni ve sino-pulmoner enfeksiyonlardır. Bilinen predispozan faktörler enfeksiyonlar, hazırlama rejimi tipi, radyoterapi ve GvHH'dır. Pulmoner komplikasyonlar HKHN sonrası önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır (1,3,5,7,9). Bronşiolitis obliterans sendromu, kronik GvHH'nın bir komponenti olarak karşımıza çıkar ve pulmoner GvHH olarak ta adlandırılır. Allojeneik HKHN alıcılarının %2-14'ünde görülür. Tedavisinde kortikosteroidler ve immunsupresif ajanlar kullanılır. Prognozu oldukça kötüdür, tedaviye dirençli olgularda 5 yıllık sağkalım oranları %20'nin altındadır (1).

Tüm HKHN alıcılarında nakil sonrası 6. ayda, 12. ayda ve ardından yıllık pulmoner değerlendirme yapılmalıdır. Kronik GvHH olan kişilerde, erken dönemde ve daha sık, solunum fonksiyon testlerini (SFT) de içeren solunum sistemi değerlendirmesi yapılmalıdır. Pulmoner belirti ve bulguları olan kişilerde SFT ile eş zamanlı radyolojik değerlendirme de yapılmalıdır. Bu hastalarda muayene sıklığına hastanın klinik durumu esas alınarak karar verilmelidir (1,5).

Kardiovasküler komplikasyonlar

Hematopoetik KHN sonrası kardiovasküler komplikasyon gelişimi görece daha nadirdir. Kardiak toksisite allojeneik HKHN sonrası geç ölümlerin %3'ünden sorumludur. Başlıca kardiak komplikasyonlar konjestif kalp yetmezliği, anjina, aritmi, perikardit, kardiomyopati ve kapak anormallikleridir. Kümülatif antrasiklin dozu, radyoterapi ve hazırlama rejimi risk faktörleri arasındadır. Hipertrigliseridemi, hipertansiyon, abdominal obezite ve diabetin eşlik ettiği metabolik sendrom sıklığının allojeneik HKHN alıcılarında arttığı gösterilmiştir. Uzamış ve yoğun immunsupresif tedavi, HKHN sonrası endokrin disfonksiyon ve insülin ve/veya leptin direnci metabolik sendromun olası nedenleri arasındadır (1,5).

Tüm HKHN alıcılarında yıllık kardiovasküler değerlendirme yapılmalıdır. Düzenli fiziksel aktivite, kilo kontrolü, sigaranın bırakılması ve diyet düzenlemeleri gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Diabet, hipertansiyon ve dislipidemi tedavi ile kontrol altında tutulmalıdır (1,3,7).

Hepatik komplikasyonlar

Hematopoetik KHN sonrası görülen geç hepatik komplikasyonlar ilaçlar, kronik GvHH, hepatit B, hepatit C ve artmış demir yükü ile ilişkilidir (1,9).

Karaciğer fonksiyon testleri nakil sonrası ilk yılda 3-6 ayda bir, ardından en az yılda bir kez kontrol edilmelidir. Özellikle allojeneik HKHN alıcılarında GvHH göz önünde bulundurularak hasta bazında kontrol sıklıkları düzenlenmelidir. Hepatit B ve C enfeksiyonu olan hastalarda viral yük polimeraz zincir reaksiyonu ile izlenmeli ve antiviral tedavi için deneyimli bir uzman görüşü alınmalıdır. Serum ferritin düzeyine nakil sonrası 1. yılda bakılması önerilmektedir. Hiperferritinemi ve karaciğer enzim yüksekliği olan, transfüzyon alan ve HCV enfeksiyonunun eşlik ettiği yüksek riskli hastalarda ardışık ferritin ölçümleri yapılması gerekebilir. Bu hastalarda demir yükünden şüpheleniliyorsa ileri tetkikler planlanmalıdır (manyetik rezonans görüntüleme, karaciğer biyopsisi gibi). Flebotomi ve demir şelasyonu tedavi seçenekleri arasındadır (1,3).

Renal ve genitoüriner komplikasyonlar

Hematopoetik KHN alıcılarında kronik böbrek hastalığı (KBH) insidansı %5-65'tir. Renal disfonksiyon trombotik mikroanjiopati, glomerulonefrit, radyasyon nefriti veya nefrotik sendrom

şeklinde kendini gösterebilir. Bir çok hastada KBH etyolojisi multifaktöriyeldir. Risk faktörleri ileri yaş, altta yatan hastalık, nakil öncesi böbrek fonksiyonlarının durumu, platin türevlerinin kullanımı, GvHH, TBI, kalsinörin inhibitörleri ve amfoterisin B gibi nefrotoksik ajanların kullanımıdır (1,5,7).

Hastalar hipertansiyon yönünden yakın izlenmelidir. Tüm HKHN alıcılarında nakil sonrası 6. ayda, 12. ayda ve ardından yıllık üre, kreatinin ve proteinuri tayinini içeren genel renal değerlendirme yapılmalıdır. Nakil sonrası geç akut böbrek yetmezliği ya da KBH gelişen hastalarda ultrason ve biyopsi gibi ileri incelemelere gerek duyulabilir. İlerleyici renal yetmezliği olan hastalarda nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalı ve tedavi için deneyimli bir uzmana yönlendirilmelidir (1,5).

Kas ve bağ doku komplikasyonları

Geç dönem komplikasyonlar steroid ilişkili myopati, fasiit/skleroderma ve polimyozittir. 10 yıllık HKHN alıcılarında %35 oranında kas krampları, katılık, güçsüzlük ve eklem şişliği görülmektedir. Bu sorunların temelinde sedanter hayat tarzı ile ilişkili kas kaybı, myopati, fibromyalji ve kronik GvHH yatmaktadır. Allojeneik HKHN alıcılarında skleroz önemli sorun oluşturmaktadır. Erken tanı, yoğun ve uzamış immunsupresif tedavi kontraktür gelişminin önlenmesinde hayatidir. Fizyoterapi ve rehabilitasyona erken dönemde başlanması eklem hareket açıklığının korunması için önemlidir. Günlük yaşamın idamesi için germe egzersizleri ve myofasial masaja erken dönemde başlanmalıdır (1,5,7).

Hematopoetik KHN alıcılarında yaşa uygun fiziksel aktivitenin idamesi büyük önem taşımaktadır. Kronik GvHH olan kişilerde sklerotik değişikliklerin tespiti için eklem hareket açıklığı sürekli kontrol edilmelidir. Uzun süreli steroid tedavisi alanlarda ve fasiit/skleroderma gelişen hastalarda fonksiyon kaybını en aza indirmek adına erken fizyoterapi programına başlanması morbiditenin azaltılmasına yardımcı olabilir (1).

İskelet komplikasyonları

Kemik yoğunluğunun kaybı HKHN alıcılarında sık görülen bir komplikasyondur. İleri yaş, kadın cinsiyet, sedanter yaşam tarzı, uzun süreli steroid ve kalsinörin inhibitörü kullanımı, hipogonadizm ve sekonder hiperparatiroidizm osteopeni riskini arttırır (1,3,7,9).

Tedavi; egzersiz, kalsiyum ve vitamin D desteği, hormon replasman tedavisi, bifosfonat tedavisi, steroid ve immunsupresif maruziyetinin azaltılması gibi destek tedavi yaklaşımlarından oluşur **(1,3).**

Hematopoietik KHN alıcılarının %4-19'unda avasküler nekroz gelişimi bildirilmiştir. Bilinen klasik risk faktörlerine ek olarak TBI ve GvHH avasküler nekroza neden olabilir. Tedavisi cerrahidir (1,3,5,7).

Hematopoetik KHN alıcılarına yıllık kemik yoğunluk ölçümü yapılmalıdır. Altta yatan gonadal ve diğer olası endokrinolojik problemler araştırılmalı ve tedavi edilmelidir (1).

Nörolojik komplikasyonlar

Hematopoetik KHN sonrası periferik ve santral sinir sistemini etkileyen komplikasyonlar ; enfeksiyonlar, metabolik nedenler ve ilaçlarla ilişkili olabilir. Radyoterapi ve intratekal tedavi ilişkili lökoensefalopati görülebilir. Tüm beden ışınlaması ve kranial radyoterapi alan hastalar ikincil beyin tümörü gelişimi açısından yüksek risklidir. Graft versus host hastalığı ilişkili serebral iskemik lezyonlar ve lökoensefalopati görülebilir (1).

Hematopoetik KHN alıcılarının %10-25'unda kognitif işlev bozukluğu saptanmıştır. Nörokognitif fonksiyonlar zamanla düzelebilir, ancak genellikle HKHN alıcılarının %40'ından fazlasında kalıcı hasar oluşabilmektedir (1,8).

Yıllık nörolojik ve kognitif fonksiyon değerlendirmesi yapılmalıdır. Nörolojik bozukluk veya kognitif disfonksiyon düşünüldüğünde ileri tetkikler planlanmalıdır (manyetik rezonans görüntüleme, nöropsikiyatrik değerlendirme, elektromyelografi gibi) (1).

Endokrinolojik komplikasyonlar

Endokrinolojik komplikasyonlar, öncelikle radyasyon, kemoterapötik ajanlar (busulfan), kronik GvHH ve steroid kullanımı ile ilişkilendirilebilir. Hematopoetik KHN sonrası uzun dönemde hipotiroidi, gonadal disfonksiyon, adrenal yetmezlik ve gelişme geriliği görülebilir (1,5,9).

Tiroid fonksiyonları ve gonadal hormonlar yıllık kontrol edilmeli ve uygun replasman tedavileri başlanmalıdır. Uzun süreli steroid kullanan kişilerde steroid yavaş ve kontrollü kesilmelidir (1).

Mukokutanöz komplikasyonlar

Kronik GvHH olan kişilerin %70'inde cilt etkilenmektedir. Kadınların %12'sinde ağır genital GvHH görülmektedir. Cilt lezyonlarının önlenmesinde güneşten korunma önemlidir (1).

İkincil Kanserler

Allojeneik HKHN alıcılarında ikincil solid tümör gelişme riski normal popülasyona göre 2-3 kat fazladır. Radyoterapi, immunsupresyonun süresi/yoğunluğu ve kronik GvHH bilinen risk faktörleridir. Bu hastalar ikincil kanser gelişimi yönünden yakın izlenmelidir (1,2,3).

Psikolojik ve seksüel komplikasyonlar

Hematopoetik KHN alıcılarında depresif belirtiler ve psikolojik stres sık görülmektedir. Halsizlik, sinirlilik, uykusuzluk ve aile içi iletişim sorunları görülebilir. Yalnızlık hissi ve sosyal desteğin yetersizliği önemli çıkmazlardır. Seksüel disfonksiyon sık görülmekle birlikte, depresyon ve gonadal hormonal eksikliği gibi farklı nedenlere bağlı oluşabilir. İnfertilite de HKHN sonrası oluşabilecek önemli sorunlardan biridir. Tüm HKHN alıcılarının nakil sonrası 6. ayda, 12. ayda ve ardından yıllık psikolojik ve seksüel fonksiyon değerlendirmesi yapılmalıdır. Konunun uzmanları tarafından destek tedavileri uygulanmalıdır (1,4).

Hematopoetik KHN, ölümcül bir hastalık grubuna şifa vadeden bir tedavi şeklidir. Ancak tedavi ilişkili görülen uzun dönem komplikasyonlar ödenmesi gereken ağır bir bedel olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu komplikasyonlar karmaşık bir etyolojiye sahip olmakla birlikte, kronik GvHH geç komplikasyonların gelişimi için önemli ve değişmez risk faktörlerinden biridir. Uzun dönemde hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi en önemli hedeflerden biri olmalıdır. Bu hastaların çok disiplinli ve bütüncül yaklaşımın esas alındığı nakil merkezlerinde, alanlarında deneyimli uzmanlarca değerlendirilmesi gerekmektedir. Erken tanı ve önleyici tedavi yaklaşımları koruyucu ve kurtarıcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended screening and preventive practices for long term survivors after hematopoetic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(3):348-71.
2. Mohty B, Mohty M. Long term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. Blood Cancer Journal 2011;1,e16.
3. Savani BN, Griffith ML, Jagasia S et al. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. Blood 2011;117:3002-9.
4. Jim HSL, Syrjala KL, Rizzo D. Supportive care of hematopoietic cell transplant patients. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:S12-S16.
5. Bhatia S. Long term health impacts of hematopoietic stem cell transplantation inform recommendations for follow-up. Expert Rev Hematol 2011;4(4):437-54.
6. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P et al. Graft versus host disease. Lancet 2009;373(9674):1550-61.
7. Carpenter PA. Late effects of chronic graft versus host disease. Best Pract Res Clin Haematol 2008;21(2):309-31.
8. Syrjala KL, Martin PJ, Lee SJ. Delivering care to long term adult survivors of hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol 2012;30(30):3746-51.
9. Mohty M, Apperley JF. Long term physiological side effects after allogeneic bone marrow transplantation. American Society of Hematology Education Book, 2010,229-36.