

ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE PEDIATRİK GRUPTA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYON UYGULAMALARI

Mehmet Ertem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Orak hücre anemisi (OHA) ülkemizde oldukça sık görülen hemoglobinopatilerden birisidir. Türkiye'deki kayıt sistemine göre ülkemizde en 1050 orak hücre anemi hastası olduğu belirtilmektedir (1). Orak hücre anemisinin fizyopatolojisi ve kliniği kısaca özetlenecek olursa orak hücre anemisi β -globin zincirinin altıncı pozisyonundaki glutamin amino acidi yerine valinin gelmesi sonucunda olan genetik bir hastalıktır. Bu değişimin sonucu olarak normal hemoglobin yerine hemoglobin S oluşmaktadır. Hemoglobin S içeren eritrositler kronik hemolitik anemiye veya küçük damarların tıkanmasına yol açarak bu hastalığın kliniğini oluşturmaktadır. Bu hastalıktaki kronik hemolitik anemi genelde transfüzyon gerektirmeyen düzeyde olması nedeniyle çok büyük bir sorun oluşturmamaktadır. Ancak bu hastalıkta küçük damarların tıkanması sonucunda öncelikle dalak fonksiyonlarının tamamen yetersiz hale gelmesi enfeksiyon riskini ve hatta buna bağlı mortaliteyi arttırmaktadır. Yeni doğan taramalarının yapılarak tanın erken dönemde konulması, bu hastalarda penisilin profilaksisi kullanılması ve ateş olduğu zaman etkin bir yaklaşımın uygulanması sonucunda enfeksiyona bağlı sorunlar en az düzeye indirilebilmiştir. Ancak dalak dışı çeşitli organlarda oluşan küçük damar tıkanıklıkları hayat kalitesini ciddi olarak bozan veya mortaliteye neden olabilen komplikasyonlara yol açabilmektedir. Damar tıkanıklıklarına bağlı komplikasyonlarda kan transfüzyonu yarar sağlayabilmektedir fakat uzun süreli kan transfüzyonları sonucunda artan demir yükü ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Son 15-20 yıl içinde yapılan çalışmalar hidroksiüre tedavisinin bu hastalıkta ağrı krizlerini ve akut göğüs sendromu gelişme sıklığını azalttığını göstermiş-

tir (2,3). Bu nedenle en azından hastaneye yatış gerektiren en az 3 ağrı krizi veya göğüs sendromu geçiren veya eklemlerinde osteonekroz bulgusu olan veya semptomatik anemisi olan orak hücre anemisi hastalarına hidroküüre (20 mg/kg/gün) başlanması kesin olarak önerilmektedir. Hatta son yıllardaki deneyimler gözden geçirildiğinde uzun süredeki komplikasyonları azaltacağı ön görülerek semptomlara bakmadan her orak hücre anemisi hastasının hidroksiüre kullanmasının uygun olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (4). Bu nedenle yakın zamanda başlatılmış olan çok merkezli, randomize, çift kör ve plesabo kontrollü Faz 3 çalışma olan BABY HUG çalışmasında semptomlara bakılmaksızın 9-8 ay arasındaki orak hücreli bebeklere hidroksiüre tedavisi başlanarak bunun gerekliliği araştırılmaktadır (5). Her ne kadar olumlu etkisi olsa da hidroksiüre tedavisi bu hastalıkla tamamen iyileşme sağlayamamaktadır; günümüzde orak hücre anemisinde kür sağlayan tek tedavi yöntemi hematopoetik kök hücre transplantasyon (HKHT) uygulamasıdır. Ancak HKHT tedavisinin de her hasta için geçerli belli bir mortalite riski içermesinin yanı sıra yaşam kalitesini bozabilecek kronik GVHH riski taşınması ve steriteye yol açması gibi sorunları vardır. Bu nedenle küratif bir tedavi yöntemi olsa da HKHT sadece belli bir risk grubundaki hastalar için önerilmektedir.

Orak hücre anemisinde HKHT endikasyonları

HKHT her ne kadar orak hücre anemisi (OHA) için tek küratif tedavi seçeneği olsa da taşıdığı mortalite, kronik GVHH ve infertilite riskleri nedeniyle her OHA hastasına önerilmemelidir. Aynı zamanda orak hücre anemisinin çok ciddi ve dönüşü olmayan organ hasarlarına ve hatta

mortaliteye yol açabildiği göz önünde bulundularak HKHT gibi önemli bir tedavi seçeneğinin de aşağıda belirtilecek endikasyonların varlığında zaman geçirmeden uygulanması prognoz açısından çok önemlidir. OHA hastalarında HKHT tedavi seçeneği olarak düşünülmeden önce hastaların etkin dozdan hidroksiüre tedavisini kullanmış olmaları ve bu tedavi altındaki klinik durumlarına göre HKHT endikasyonlarının değerlendirilmesi gereklidir. Literatürde OHA hastaları için HKHT endikasyonları belirtilmekle birlikte bu öneriler arasında bazı uygunsuzluklar bulunmaktadır (6,7). Ayrıca bu endikasyonların içeriği pek çok yerde net olarak tanımlanmamıştır. Bu nedenle son yıllarda yayınlanmış olan tüm HKHT endikasyon önerileri ayrıntılı olarak değerlendirildikten sonra çocukluk çağındaki olan orak hücre anemileri için nakil endikasyonları aşağıdaki şekilde tanımlanabilir.

1. Stroke: Hemiparezi, hemianestezi, fokal görme kayıpları, afazi, kraniyel sinir paralizisi gibi nörolojik bulguların olması veya konvülsiyon gelişmesi.
2. Geçici iskemik atak (TIA): Fokal bir nörolojik bozukluğun olması ve en az 24 saat sürerek bir sekel bırakmadan düzelmesi.
3. Transkraniyal doppler incelemesinde velosite >200 cm/sec olması: Bu durumda stroke riskinin yüksek olması nedeniyle HKHT önerilmektedir. Ancak incelemenin çok deneyimli kişiler tarafından yapılması ve standardizasyonunun çok iyi yapılmış olması gereklidir.
4. Kraniyal MRI incelemesinde "sessiz" infarkt bulgusu olması: Yalancı pozitif sonuçların sıklığı göz önüne alınarak "silent-sessiz" infarkt tanısını koyabilmek için en az iki deneyimli radyologun aynı görüşte olması bir ön koşul olarak kabul edilmelidir.
5. Yılda en az 3 kez hastane yatışı gerektiren ağrı krizi: Hidroksiüre tedavisini düzgün şekilde alan bir hastada evde bol sıvı alımı ve non-steroid antienflamatuvar kullanımına karşın ağrının 4 saatten fazla devam etmesi nedeniyle hastaneye yatarak narkotik analjezik tedavisi gereksiniminin yılda 3 kez veya daha fazla sayıda olması.
6. Kronik transfüzyon gerektiren hastada alloimmünizasyon gelişmesi: Hangi nedenle olursa olsun kronik kan transfüzyonu gerektiren hastada klinik açıdan önemli olan D. Coombs pozitif olacak şekilde alloimmünizasyon gelişmesi.

7. Akut Göğüs Sendromu gelişmesi: Hidroksiüre tedavisini almakta olan orak hücre anemisi olan bir hastada ani gelişen göğüs ağrısı ile ateş olması ve akciğer direkt grafisinde infiltrasyon olması olarak tanımlanır. Akut göğüs sendromu tekrarladığı takdirde kesin HKHT endikasyonu olmakla birlikte ilk akut göğüs sendromu şayet çok ağır seyreder ve ventilatör gereksinimi olursa ilk akut göğüs sendromu sonrası da HKHT önerilebilir.
8. Pulmoner hipertansiyon: Bu açıdan izlem EKO incelemeleri ile yapılmalıdır. EKO incelemelerinde tricuspid regurgitant jet velocity >2.5 m/sec ise incelemeler daha sık aralıklarla ve özenle yapılmalıdır. Şayet izlemde tricuspid "regurgitant jet velocity" >3.0 m/sec olursa bu durumda kardiak kateterizasyon ile pulmoner hipertansiyon olup olmadığı değerlendirilmelidir.
9. Orak hücre nefropati bulgularının olması: Nefrotik düzeyde proteinürinin (24 saatlik idrarda protein >40 mg/m²/saat olması veya spot idrarda protein/kreatinin oranı >3 olması) olması VEYA dehidratasyon olmaksızın tekrarlanan ölçümlerde serum kreatinin seviyesinin yaşa göre üst sınırının %50'sinden daha yüksek hale gelmesi.
10. Avasküler nekroz bulgularının olması: Eklem ağrısı şikayeti olan hastada avasküler nekrozu erken dönemde gösterecek MRI gibi görüntüleme incelemelerinin yapılarak erken dönemde bu tanının konması.
11. Tekrarlayan priapizm: Priapizm bulgusunun bir kez dahi olsa tekrarlaması.

Pediyatrik OHA hastalarında tam uyumlu kardeşten myeloablatif HKHT deneyimleri

Orak hücre anemi hastalarında HKHT genellikle çocuk hastalara tam uyumlu kardeşten ve myeloablatif hazırlama rejimi kullanılarak uygulanmıştır. Bu çalışmalar gözden geçirildiği zaman HKHT sonrası hastalısız yaşamın %85 (%80-90), transplanta bağlı mortalitenin %7 (%3-9), graft rejeksiyonunun %10 (%7-18), nörolojik komplikasyon gelişmesinin %10 (%7-18), akut GVHH gelişiminin %15 (%10-20) ve kronik GVHH gelişmesinin %15 (%10-20) olduğu görülmektedir. 8,11 Bu çalışmalarda genel olarak hazırlama rejiminde busulfan (14-16 mg/kg), siklofosamid (200 mg/kg) ve ATG kullanılmıştır. Bu çalışmalardan en önemli çıkarım olarak hazırlama rejiminde ATG kullanılmasının graft rejeksiyon riskini azattığı yönünde yapılabilir

(8). Günümüzde çocuk OHA hastalarına HKHT uygulanacak ise etkinliği en iyi kanıtlanmış olan myeloablatif hazırlama rejimi altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle çocuk OHA hastalarında myeloablatif hazırlama rejimi kullanılacaksa standart olarak busulfan (16 mg/kg), sisklofosfamid (200 mg/kg) ve ATG (Fresenius ATG: 28-36 mg/kg) kullanılması önerilmektedir.

Azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimleriyle HKHT

Orak hücre anemisinde HKHT öncesi organ hasarı olabildiği için özellikle erişkin hastalar için azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimleri ile HKHT oldukça ilgi çekici görülmektedir. Ancak azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi ile HKHT uygulanan 13 non-malin hastalığı olan çocuk hastada graft rejeksiyonun çok yüksek olduğu görülmüştür (12). Bu hastalar arasında olan 4 hemoglobinopati hastasının 3'ünde rejeksiyon gelişmiştir (12). Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (13,14). Ancak azaltılmış yoğunluktaki hazırlama rejimi alemtuzumab, fludarabin ve düşük doz melphalan olacak şekilde kullanıldığında daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (15). Bu hazırlama rejimi kullanılarak HKHT uygulanan 14 OHA hastasında genel yaşam oranı %95 ve hastalıksız yaşam oranı da %79 olarak bulunmuştur. Bu nedenle özellikle erişkin hastalar ve ciddi organ hasarı olan çocuk hastalar için azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi ile HKHT uygulamaları giderek artmakta ve çalışmalar devam etmektedir.

Özet olarak, orak hücre anemisinde HKHT sadece yüksek risk hastalar için önerilmelidir. Bir OHA hastasının yüksek risk kriterleri taşıyıp taşımadığını değerlendirmesinden önce hastanın yeterli süre ve etkin dozdan hidroksiüre tedavisi kullanıyor olması sağlıklı değerlendirme yapılabilmesi için gereklidir. Erişkin OHA hastalarında doku/organ hasarı daha fazla olduğu için HKHT uygulamasının tercihen çocuk yaş grubunda uygulanması önerilmektedir. Bu nedenle de hastaların HKHT endikasyonu açısından yakın takip edilmesi gereklidir. Şayet bir çocuk OHA hastası için HKHT gerekliliği varsa birinci tercih doku tipi tam uygun aile içi vericiden myeloablatif hazırlama rejimi ile HKHT uygulanmasıdır. Hazırlama rejiminin ATG içermesi kuvvetle önerilmektedir. Çocuk yaş grubunda yüksek risk OHA hastaları için tam uygun aile içi vericiden HKHT uygulaması EBMT tarafında standart bir uygulama olarak kuvvetle önerilmektedir (16). Doku tipi uygun aile içi vericisi olmayan yüksek risk OHA hastaları için tam uygun aile dışı vericiden HKHT EBMT tarafından standart bir tedavi yaklaşımı olarak önerilmese de hasta veya ailesi ile yararları ve olumsuz yönleri tartışılarak (clinical option) uygulanabileceği belirtilmektedir (16). Doku tipi kısmi uygun vericiden veya haploidantik vericiden HKHT uygulamaları ise OHA hastaları için deneysel olarak kabul edilmeli ve araştırma protokolu içerisinde gerekli yasal izinler alındıktan sonra uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Canatan D, Kose RM, Ustundag M, et al. Hemoglobinopathy control program in Turkey. Community Genet 2006; 9:124-6.
2. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. N Eng J Med 1995;332:1317-22.
3. Ferster A, Vermynen C, Cornu, et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. Blood 1996; 88:1960-64.
4. McGann PT and Ware RE. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what question still remain. Curr Opin Hematol 2011; 18:158-165.
5. Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpathi R, Iyer R, et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. Blood 2012; 120:4304-10.
6. Shenoy S. Hematopoietic stem cell transplantation for Sickle Cell Disease: current practice and emerging trends. Hematology 2011; 273-78.
7. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. Blood 2011; 118: 1197-1207.
8. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, et al. Long term results of related, myeloablative stem cell transplantation to cure sickle cell disease. Blood 2007; 110:2749-56.
9. Walters MC, Prentice M, Leisenring M, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. N Eng J Med 1996; 335:369-376.
10. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, et al. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. Br J Haematol 2007; 137: 479-485.
11. Vermynen C, Cornu G, Ferster A, et al. Haemopoietic stem cell transplantation for sickle cell anemia: the first 50 patients in Belgium. Bone Marrow Transplant 1998; 22:1-6.

-
12. Jacobsohn DA, Duerst R, Tse W, Kletzel M. Reduced intensity haemopoietic stem cell transplantation for the treatment of nonmalignant diseases in children. *Lancet* 2004; 364:156-162.
 13. Horan JT, Liesveld JL, Fenton P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiply transfused patients with sickle cell anemia and thalassemia after low dose total body irradiation, fludarabine and rabbit antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:171-177.
 14. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, et al. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation for sickle cell anemia and thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9:519-528.
 15. Shenoy S, Grossman W, DiPersio J, et al. A novel reduced intensity stem cell transplant regimen for non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:345-352.
 16. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definition and current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:219-234.