

## APLASTİK ANEMİ

### Tanım

Aplastik anemi (AA) anormal infiltrasyon ve retikülin lif artışı olmaksızın hiposellüler kemik iliği ve pansitopeni ile seyreden idiyopatik/idosenkratik veya kalıtsal bir kemik iliği yetmezliği hastalığıdır. Yılda milyonda 2-4 kişiye tanı konmaktadır. Her yaş grubunda görülmekle birlikte genç erişkinlerde daha sık görülür. 60 yaş üzerinde ikinci bir pik yapar.

Tablo 1'de kemik iliği aplazisine yol açan durumlar özetlenmiştir. Kemik iliğinde tahmin edilebilir şekilde kalıcı ya da geçici aplazi yapabilen hallerin AA kapsamında incelenmemesi, ajana ya da hastalığa bağlı ilik aplazisi olarak adlandırılmaları daha uygundur. Kalıtsal AA tanısı ve tedavi yaklaşımlarına pediatrik kılavuzda tanımlandığından bu rehberde yalnızca idiyopatik AA'ye yer verilmiştir.

Tablo 1. İlik aplazisine yol açabilen durumlar

EDİNSEL
Sitotoksik ajanlar
Radyasyon
Graft-versus-host hastalığı
Aplastik kriz
Hemofagositik sendrom
Hiposellüler miyelodisplastik sendrom/ akut miyeloid lösemi
Büyük granüler lenfositöz/ lösemi
İdiyopatik/ idiosenkratik aplastik anemi
KALITSAL
Fanconi aplastik anemisi
Diskeratosis konjenita
Schwachman Diamond sendromu
Amegakaryositik trombositopeni

### İDİOPATİK APLASTİK ANEMİ

Çoğu vakada neden bulunamaz. Kemik iliğinin otoimmün bir hastalığı olarak kabul edilir. Bazen tetikleyen bir faktörlerden şüphe edilebilir. Bu durumda kök hücre hasarının bu ajanın uyandırdığı idiosenkratik otoimmün mekanizmalarla oluştuğu kabul edilir. Aplastik anemi ile en sık ilişkilendirilen ajanlar arasında, ilaçlar (antibiyotikler, antiinflamatuvar ajanlar, antikonvülzanlar, antitiroid ilaçlar, antidepresanlar, oral antidiyabetikler ve antimalariyal ajanlar), virüsler (hepatit) ve kimyasal toksinler (benzen ve pestisidler) yer almaktadır.

Klinik bulgular sitopenilere bağlı olarak gelişir. Aniden ortaya çıkabilir ya da hastalık sinsi gelişebilir. Efor dispnesi, halsizlik, kanama eğilimi, kolay çürük oluşumu, dişeti kanaması, hipermenore, ateş, tekrarlayan infeksiyonlar sık izlenen yakınmalardır. İnfeksiyon etkeni çoğu kez bakteriyeldir. Uzamış nötropenide mantar infeksiyonları da akla gelmelidir. Fizik muayenede solukluk yanısıra ve peteşi, ekimoz gibi kanama bulguları varlığı saptanabilir. AA organomegali veya lenfadenopati nedeni değildir.

## Tanı

AA tanı sürecinde gerekli testler tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Aplastik anemi tanısı için gerekli tetkikler

1. Tam kan sayımı, retikülosit sayımı
2. Periferik kan yayması
3. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi,
4. Kemik iliğinden sitogenetik tetkik, 40 yaş altı hastalar için periferik kandan kromozom fragilitesini gösteren genetik testler
5. CD 55 CD 59 için akım sitometri
6. Vitamin B12 ve folat düzeyi
7. Karaciğer fonksiyon testleri
8. Viral göstergeler: hepatit A, B, C; EBV; CMV, HIV,
9. Çocuklarda HbF düzeyi
10. Anti-nükleer antikor ve anti-dsDNA
11. Akciğer radyografisi
12. Abdominal ultrason
13. Transfüzyon alacak hastalarda bazal serum ferritin düzeyi tayini

Kan sayımı ile pansitopeninin saptandığı hastalarda, periferik kan yaymada normositik veya makrositik eritrositler ve trombosit azlığı izlenir. Displazi ya da atipik hücre görülmez. Mutlak retikülosit sayısı düşüktür. Kemik iliği aspirasyonu hücreden fakir bulunur. Biyopside kemik iliğinde yağ dokusu artışı saptanır. İnfiltrasyon ve bağ dokusu artışı yoktur. Az sayıda normal hematopoetik hücre vardır. İlikte hematopoez megaloblastik değildir, ancak hafif diseritropoez olabilir. Hücre üremesi ile ilgili zorluklar olmakla birlikte kemik iliği sitogenetik analizinin normal bulunması MDS ile ayırıcı tanı açısından yararlıdır. Akım sitometri ile periferik kanda CD55 ve CD59 ekspresyonunun incelenmesi paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) klonu varlığını değerlendirmek ve hipoplastik PNH ayırıcı tanısı için gereklidir. Kırk yaş altı tüm hastalarda Fanconi AA açısından periferik kandan lenfosit kültürleri yapılarak diepoksibutan ve mitomisin C ile kromozom fragilitesi tayin edilmesi önerilir. Ancak,

Fanconi AA'li hastaların % 10 kadarında bu testler yalancı negatif bulunabilmektedir. AA ayırıcı tanısında ilik aplazisi yapan diğer durumların düşünülmesi gerekir. Tanıyı takiben hastalık şiddetinin belirlenmesi uygun tedavi yöntemini seçebilmek açısından önemlidir (Tablo 3).

Tablo 3. Aplastik anemide hastalığın ağırlığının tanımlanması

	<b>Periferik kanda sitopeni</b>	<b>Kemik iliği sellüleritesi</b>
Ağır aplastik anemi	<b>Aşağıdakilerin en az ikisinin olması</b> Nötrofiller $<500/\text{mm}^3$ Trombositler $<20.000/\text{mm}^3$ Düzeltilmiş retikülosit oranı $<1\%$ ya da $<40.000/\text{mm}^3$	$<25\%$ veya $25-50\%$ ve hematopoietik elemanlar $<30\%$
Çok ağır aplastik anemi	Yukarıdaki periferik kan ve ilik bulgularının aynısı, ancak nötrofiller $<200/\text{mm}^3$	
Ağır olmayan aplastik anemi	Yukarıdaki periferik kan kriterlerini karşılamayan vakalar	

## Tedavi

### I. Destek yaklaşımları

1)Transfüzyon: Semptomatik anemi ve/veya kanaması olan hastalara transfüzyon gerekir. Kök hücre nakli adayları olan hastalarda alloimmünizasyonu önlemek amacıyla çok gerekmedikçe eritrosit transfüzyonu yapılmamalıdır. Verilecek eritrosit ve trombosit transfüzyonları transfüzyona bağlı graft-versus-host hastalığını önlemek için ışınlanmalı ve alloimmünizasyonu engelleyebilmek için lökositleri uzaklaştırılarak verilmelidir. Aile üyelerinden kan transfüzyonu yapılmamalıdır. Mümkün olduğunda az sayıda verici kanına maruz bırakmak amacıyla aferez trombosit üniteleri tercih edilmelidir. Çoğu hastada profilaktik trombosit transfüzyonu için sınır  $10.000/\text{mm}^3$  olduğu halde pek çok hastada daha düşük değerlerde kanama olmaz. AA hastalarında trombosit düzeyleri  $10.000/\text{mm}^3$  altına inmedikçe profilaktik olarak trombosit transfüzyonu yapılması önerilmez. Ateş varlığında trombosit transfüzyon eşik değeri  $20.000/\text{mm}^3$  olarak alınabilir. Eritrosit transfüzyon alan hastalarda demir birikimi gelişebilir. Yaklaşık 20 ünite kan verilen ya da serum ferritin düzeyi  $1000\text{ ng/ml}$ 'yi geçen hastalara şelasyon tedavisi yapılmalıdır.

2) Antimikrobiyal tedavi: AA'de en sık ölüm nedeni bakteri ya da mantar infeksiyonlarıdır. Ancak çoğu kez profilaktik antimikrobiyal tedavi gerekmez.

İnfeksiyon varlığı düşünülüğünde kültür sonuçları beklenmeden uygun antimikrobiyal tedavi başlatılmalıdır. İmmüsupressif tedavi uygulanan en az 6 ay Pnömosistis jiroveci profilaksisi yapılmalıdır.

3) Büyüme faktörleri: Rutin kullanımı önerilmemektedir.

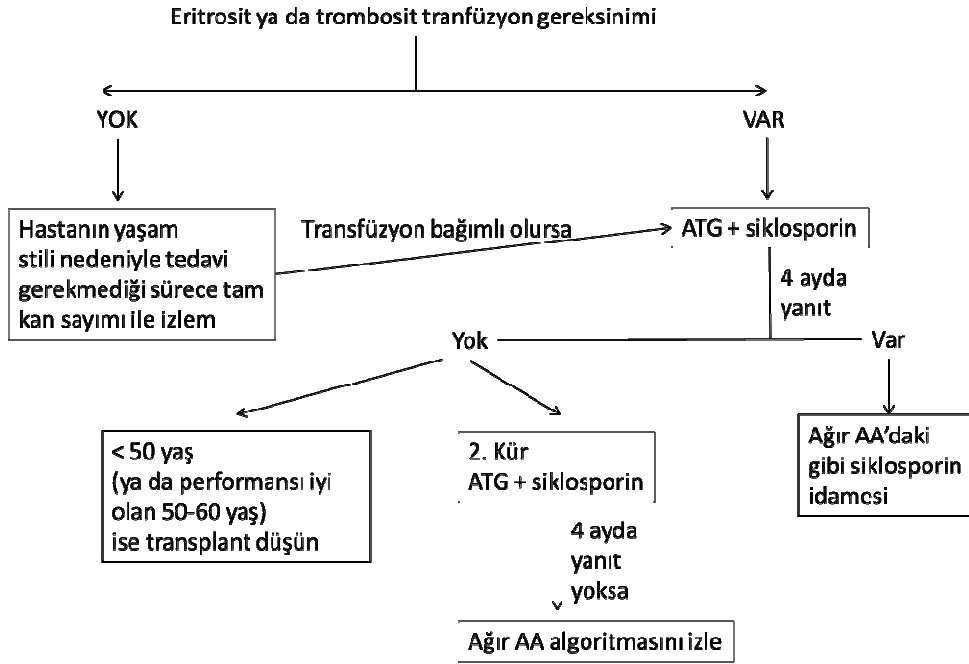
4) Kortikosteroid tedavisi ciddi allerjik reaksiyonları engellemek amacıyla ATG tedavisi sırasında kullanılmalıdır. Onun dışında AA tedavisinde yeri yoktur.

## II. Esas tedavi

Hastalığın tedavisi ağırlık derecesine bağlı olarak değişmektedir. Ağır ve ağır olmayan AA tedavi algoritmaları şekil 1 ve 2'de özetlenmiştir.

### Ağır olmayan AA tedavisi

Tedavi sitopenilerin derecesine göre belirlenir. Asemptomatik sitopeniler tedavi gerektirmez. Semptomatik hastalarda ya da sitopenilerin ciddi risk yarattığı düşünülen hallerde anti-T lenfosit globulin (ATG) ve siklosporin ya da tek başına siklosporin tedavisi uygulanır.



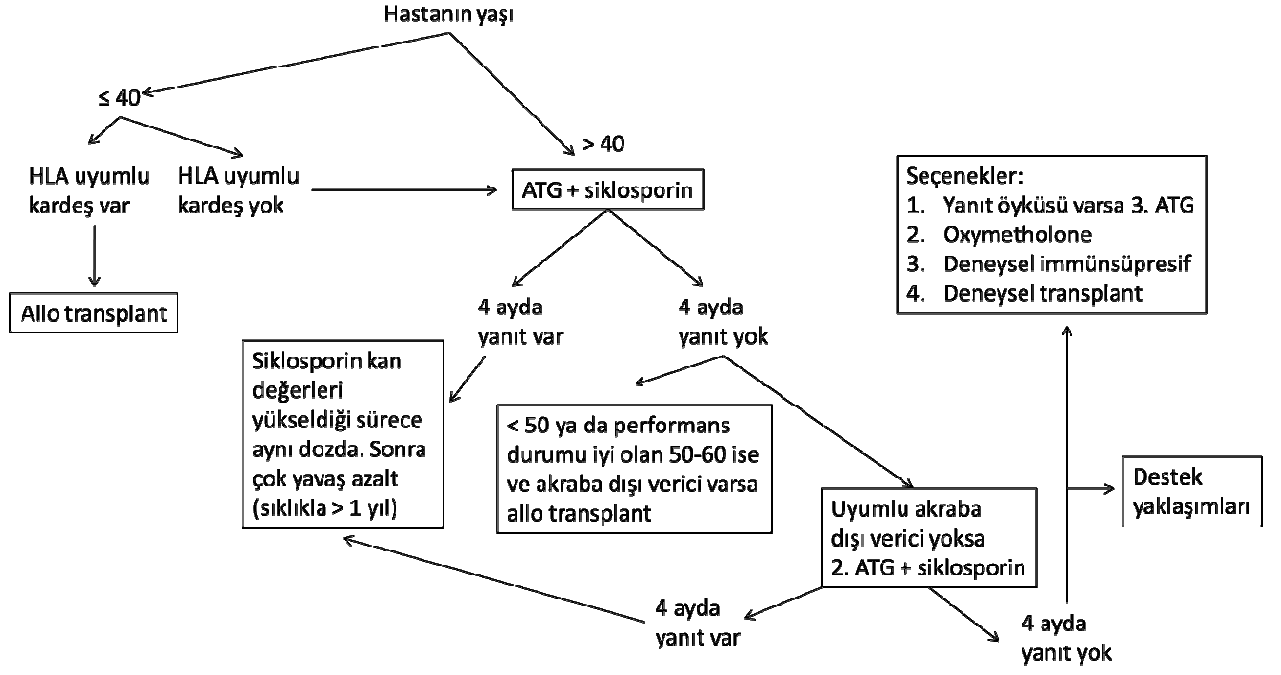
Şekil 1. Ağır olmayan aplastik anemide tedavi algoritması

## Ağır AA tedavisi

- 1) Kök hücre nakli (KHN): HLA uyumlu kardeş/akraba vericisi olan 40 yaş altı hastalar için ilk tedavi seçeneği allogeneik KHN dir. Altmış yaş üzeri olgularda KHN endikasyonu yoktur. Diğer hastalarda KHN ikincil tedavi seçeneği olarak dşnlmelidir. Elli yaş üzerinde akraba dışı vericiden nakil önerilmez. Nüks olasılığının ve MDS ya da PNH gibi klonal hastalıkların gelişme riskinin daha az olması allojeneik KHN'nin önemli bir üstünlüğüdür.
- 2) İmmüsupresif tedavi: AA tedavisinde seçkin immüsupresif tedavi ATG ve siklosporin'in birlikte kullanılmasıdır. ATG at ya da tavşan olarak iki farklı kaynaktan elde edilmektedir. AA tedavisinde birinci seçenek olarak at kaynaklı ATG kullanılması önerilir. Kombine immüsupresif tedavide at kaynaklı ATG 15 mg/kg/gün 5 gün, siklosporin ise 5 mg/kg/gün dozunda oral yoldan 6-24 ay şeklinde tedavi planlanır. ATG'yi tek başına kullanmak gerekirse at kaynaklı ATG 40 mg/kg/gün 4 gün uygulanır. Tavşan kaynaklı ATG (thymoglobulin) kullanılmak zorunda kalınırsa önerilen doz 3,75 mg/kg/gün 5 gün şeklinindedir. Ülkemizde halen at kaynaklı ATG preparatı yoktur. Aplastik anemi tedavisinde yeterli deneyim olan ve at preparatı olmayan hallerde kullanılabilir tavşan kaynaklı preparat (thymoglobulin) da ülkemizde mevcut değildir. Halen Türkiye'de bulunabilen preparat Jurkat T lenfoblast hücre dizisi kullanılarak üretilen bir tavşan preparatıdır. Ancak, AA'deki dozu belli değildir. Solid organ nakli için önerilen doz olan 3-5 mg/kg/gün 5 gün uygulandığında at kaynaklı preparattan daha kötü sonuçlar bildiren bir randomize klinik çalışma vardır
- 3) Siklosporin tek başına kullanılacaksa 10-12 mg/kg/gün dozda kan düzeyi 200-400 µg/ L olacak şekilde verilebilir. İlk ATG tedavisinden sonra cevap elde edilme süresi ortalama 120 gündür. Bu nedenle ilk tedaviden sonra 4 ay geçmeden ikinci tedavi planlanmamalıdır.

Bu hastaların takibinde LDH ve retikülosit sayımı rutin olarak istenmeli, şüphe halinde PNH klonu tekrar araştırılmalıdır. İmkn varsa 6 ay veya 1 yıl aralarla rutin olarak PNH klonu kontrol edilebilir.

Aplastik anemi'de tedaviye yanıt tablo 4'de belirtildiği gibi yapılmalıdır.



Şekil 2. Ağır aplastik anemide tedavi algoritması

Tablo 4. Aplastik anemi'de tedaviye yanıt kriterleri

Ağır AA	Yanıtsız	Halen ağır aplastik anemi
	Kısmi Yanıt	Transfüzyon bağımlılığından kurtulma Ağır AA kriterleri artık tutmuyor
	Tam Yanıt	Hb yaş ve cinsiyet için normal Nötrofil > 1500/mm <sup>3</sup> Trombosit > 150 000/mm <sup>3</sup>
Ağır Olmayan AA	Yanıtsız	Halen ağır olmayan AA VEYA kötüleşme
	Kısmi Yanıt	(Eskiden varsa) transfüzyon ihtiyacının kalmaması VEYA Bir ya da daha fazla seri değerinde $\geq 1$ kat artış ya da normalleşme VEYA Bir ya da daha fazla seride aşağıda belirtilen artışların olması: <ul style="list-style-type: none"><li>Hb <math>\geq 3</math> g/dl</li><li>Nötrofil <math>\geq 500/mm^3</math> (başta bu değerden düşük ise)</li><li>Trombosit <math>\geq 20 000/mm^3</math> (başta bu değerden düşük ise)</li></ul>
	Tam Yanıt	Ağır AA'deki gibi

#### **Diğer tedaviler:**

Anabolizan steroid oxymetholone AA tedavisinde ilk basamak tedavi olarak önerilmez. Ancak, tedaviye refrakter hastalarda 3-6 aylık deneme tedavileri yapılabilir.

Ağır aplastik anemide düşük doz alemtuzumab kullanımı ile ilgili pilot EBMT çalışması yayınlanmıştır (10). Sonuçlar ümit vericidir.

#### **Özel Durumlar**

1. Gebelik ve aplastik anemi: Aplastik anemi öyküsü olan kadınlarda gebelik hastalık relapsına yol açabileceğinden önerilmemektedir. Gebelik sırasında siklosporin gerektiğinde kullanılabilir.
2. Hepatite bağlı ağır AA mortalitesi çok yüksek olan özel bir durumdur ve mümkünse ilk tedavi seçeneği KHN olmalıdır. İmmun supresif tedavi ayrıca düşünülebilir.

## **Kaynaklar**

- 1) Brodsky RA. Acquired aplastic anemia Wintrobe's Clinical Hematology 12th ed. Lippincott Williams and Wilkins. Ed. Greer JP et al. 2009, 1185-1195
- 2) Segel GB, Lichtman MA. Aplastic anemia: Acquired and inherited. Williams Hematology 8th ed. McGrawHill Companies Ed. Kaushansky K et al 2010, 463-483
- 3) Brittenham GM. Iron chelating therapy for transfusional iron overload N Eng J Med 2011;364;146-56
- 4) Leitch HA. Controversies surrounding iron chelation for MDS Blood Rev 2011;25;17-31
- 5) Bacigalupo Andrea Aplastic Anemia: Pathogenesis and Treatment Hematology American Society of Hematology 2007
- 6) Zheng Y, Liu Y, Chu Y.. Immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anemia (SAA): a prospective comparison of four different regimens. Exp Hematol 2006;34:826-31
- 7) Scheinberg P, Wu CO, Scheinberg P, Weinstein B, Nunez O, Sloand EM, Young NS. Randomized Trial of Horse Versus Rabbit Antithymocyte Globulin In Severe Acquired Aplastic Anemia Blood 2010;114:LBA-4.
- 8) Mardh JC, Ball SE, Cavenagh J Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anemia Br J Haematol 2009; 147: 43–70
- 9) Camitta BM What is the definition of cure for aplastic anemia. Acta Haematol 2000;103;16-8
- 10) Risitano AM, Selleri C, Serio B et al. Alemtuzumab is safe and effective as immunosuppressive treatment for aplastic anemia and single lineage marrow failure. Br J Haematol 2010;148:791-6