

# Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları

## Complications of hematopoetic stem cell transplantation

Damla Güneç,<sup>1</sup> Merve Güner Oytun,<sup>1</sup> Güray Saydam<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

Herhangi bir kaynaktan (kemik iliği, periferik kan, umbilikal kordon kanı) alınan hematopoetik kök hücrelerin nakli sadece hematopoetik sistem hastalıkları için değil, metabolik ve immünojik bozukluklar için de kullanılan bir tedavi yöntemidir. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) olan hastalar aynı zamanda immün mekanizmalar, hazırlık rejimlerinde kullanılan ilaçlara bağlı toksisite ve uzun hastanede kalış sürelerine bağlı olarak ortaya çıkan nakil ilişkili mortalite ve morbidite açısından yüksek risk taşımaktadır. Hematopoetik kök hücre naklinin erken dönem komplikasyonlarının yanı sıra, özellikle allojenik nakil yapılan hastalar yaşam boyu takip ve tedavi gerektiren uzun dönemli sonuçlara maruz kalmaktadır. Bu derleme, HKHN'nin erken ve geç dönem komplikasyonlarına ve HKHN yapılan bir hastayı değerlendirirken dikkat edilmesi gereken noktalara bir bakış açısı sağlamayı amaçlamaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Kemik iliği; komplikasyon; greft rejeksiyonu; greft versus host hastalığı; hematopoetik kök hücre nakli; nakil.

### ABSTRACT

Transplantation of hematopoetic stem cells obtained from any source (bone-marrow, peripheral blood, umbilical cord blood) is a treatment method used not only for hematopoietic system diseases but also for metabolic and immunologic disorders. Patients who undergo hematopoetic stem cell transplantation (HST) also carry higher risk in terms of transplantation-related mortality and morbidity developing due to immune mechanisms, toxicity due to medications used in preparative regimens, and long durations of hospitalization. In addition to early complications of HST, particularly patients who are performed allogenic transplantation are subject to long-term consequences that require life-long follow-up and treatment. This review aims to provide a perspective on the early and late complications of HST and the issues to be considered while evaluating a patient who was performed HST.

**Keywords:** Bone marrow; complication; graft rejection; graft versus host disease; hematopoetic stem cell transplantation; transplantation.

Nakil ilişkili mortalite son yıllarda destek tedavileri, önleyici tedaviler ve erken tanı ile birlikte giderek azalmış olsa da hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) tedavi edici özelliğinin yanında birçok komplikasyonla birlikte karşımıza çıkmaktadır (Tablo 1). Hematopoetik kök hücre nakli kullanılan progenitor hücrenin kaynağına göre sınıflandırılabilir. Bu kullanılan kaynakların her birinin avantajları ve dezavantajları olmasına rağmen hem enfeksiyöz hem de non-enfeksiyöz komplikasyonlar daha çok allojenik nakillerde ortaya çıkmaktadır.<sup>[1,2]</sup> Allojenik KHN'den sonra en az iki yıl sağkalımı olan 1479 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında en sık ölüm nedeni primer hastalığın relapsı (%29) iken non-relaps mortalite-

tenin nedenleri kronik greft-versus-host hastalığı (GVHH) (%22), enfeksiyonlar (%11), sekonder maligniteler (%7), pulmoner komplikasyonlar (%5), kardiyak toksisite (%2) ve diğer tedavi ilişkili olaylar (%8) olarak bulunmuştur.<sup>[3]</sup> Otolog KHN yapılan diffüz büyük b hücreli hastalarda yapılan benzer bir retrospektif analizde hastalığın relapsı dışındaki mortalite nedenleri sırası ile solunum yetmezliği (%31), enfeksiyonlar (%13), kardiyak toksisite (%15) ve sekonder maligniteler (%15) şeklinde bulunmuştur.<sup>[4]</sup>

### Greft reddi (Rejeksiyonu)

Greft reddi allojenik KHN yapılan hastalarda nadir görülen ancak sonuçları ciddi olabilen

**Tablo 1.** Hematopoetik kök hücre nakli sonrası komplikasyonlar

Greft reddi
Primer hastalığın relapsı
Tedavi ilişkili toksisite
Kardiyovasküler sorunlar (miyoperikardit, hiperlipidemi, ateroskleroz)
Renal disfonksiyon
Endokrin bozukluklar (tip 2 diyabetes mellitus, hipogonadizm, hipotiroidizm)
Veno-oklüzif hastalık
Mukozit
Hemorajik sistit
İdiyopatik pnömoni sendromu
Lökoensefalopati
Nöropati
Hepatit
Enfeksiyonlar
Kateter enfeksiyonları
Bakteriyemi, fungemi
Pnömoni (viral, fungal, bakteriyel, pneumocystis carini)
Graft versus host hastalığı
Akut
Kronik
Bronşiolitis obliterans
İdiyopatik pnömoni

bir komplikasyondur. En sık nedeni alıcının immün mekanizması tarafından greftin reddidir. Hastalığın relapsı, enfeksiyonlar ve kök hücre sayısının yetersiz olması diğer yaygın nedenlerdir. Daha sık görülen hastanın nakil sonrası hiç engraftman olmaması ile karakterize primer greft reddi iken engraftman başladıktan sonra ortaya çıkan greft reddi sekonder greft reddi olarak adlandırılır. Görülme sıklığı allojenik nakillerde %5 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda tekrar nakil yapılması gerekmektedir. Greft reddi oranı akraba dışı dönörlerde, insan lökosit antijen (HLA) uyumsuz donörlerde ve düşük yoğunluklu hazırlama rejimleri ile yapılan nakillerde artmaktadır.<sup>[5]</sup>

### Enfeksiyonlar

Uzamış nötropeni, immünsüpresif tedaviler (GVHH'yi önlemek veya azaltmak için verilen) ve kateter uygulamaları nedeni ile HKHN yapılan hastalarda enfeksiyonlar sık görülen komplikasyonlardandır. Erken tedavi uygulanabilmesi açısından dikkatli değerlendirme ve yakın takip gerektirmektedir.<sup>[6,7]</sup> Nakil sonrası süreç üç faza ayrılmaktadır: engraftman öncesi (0-30 gün), erken nakil sonrası (30-100 gün) ve geç nakil sonrası (>100 gün). Engraftman öncesi dönemde etken patojenler bakteriler ve Candida türleridir, eğer nötropeni uzun sürerse Aspergillus türleri de görülebilmektedir. Erken nakil sonrası faz

sitomegalovirüs (CMV), Pneumocystis jirovecci ve Aspergillus enfeksiyonları ile karakterizedir. Geç nakil sonrası fazdaki hastalar ise CMV, respiratuar virüsler ve kapsülsüz bakteri enfeksiyonları açısından risk altındadır.<sup>[8]</sup>

### Oral mukozit

Oral mukozit kemoterapi veya oral kaviteye radyoterapi alanlarda görülen oral kavitedeki eritematöz ve ülseratif lezyonlardır.<sup>[9]</sup> Hematopoetik kök hücre nakli öncesi yüksek doz kemoterapi alanlarda oral mukozit gelişme oranı yaklaşık %75-80'dir.<sup>[10]</sup> Oral mukozit total parenteral nutrisyon (TPN) ihtiyacında artışı ve hastanede kalış süresinde uzamaya neden olabilir.

### Hemorajik sistit

Hemorajik sistit enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz nedene bağlı mesane mukozasında kanamaya yol açan inflamatuvar durumdur.<sup>[11]</sup> Dört yüz elli allojenik kök hücre nakli yapılan hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada HKH nakillerinde morbidite ve mortaliteyi artıran bu durumun insidansı %12.2 olarak saptanmıştır.<sup>[12]</sup>

### Hepatik veno-oklüzif hastalık

Kök hücre nakli sonrası endotelial hasarlanmaya bağlı erken dönem komplikasyonları ortaya çıkmaktadır. Bunlar hepatik veno-oklüzif hastalık, kapiller sızma sendromu, diffüz alveoler hemoraji, engraftman sendromu ve nakil ilişkili trombotik mikroanjyopatidir.<sup>[13]</sup> Glutasyon enzimik sistem aktivitesinin az olduğu hastalarda kullanılan bazı ilaçlardan meydana gelen toksik metabolitler temizlenemediği için özellikle hepatik asinüsün zon 3 bölgesinde hasara yol açarlar. Bu mekanizma ile meydana gelen veno-oklüzif hastalık; diğer adı ile sinuzoidal obstrüksiyon sendromu klinik olarak hızlı kilo artışı, asit, ağrılı hepatomegali ve sarılık ile karakterizedir.<sup>[14]</sup> Ciddi formlarında %80'e varan mortalitesi nedeniyle dikkatle değerlendirilmesi ve akılda tutulması gerekir. İnsan lökosit antijen uyumsuz donör, akraba dışı donör, miyeloablatif hazırlık rejimleri, yüksek doz busulfan içeren rejimler, altta yatan kronik karaciğer hastalığı, transfüzyona bağlı demir yüklemesi, ileri yaş, ikinci kez nakil yapılması gibi durumlarda risk artmaktadır.<sup>[15,16]</sup> Profilakside sıklıkla heparin kullanılırken orta ve ağır veno-oklüzif hastalık tedavisinde defibrotide etkili bulunmuştur.<sup>[17]</sup>

**Tablo 2.** Akut ve kronik graft-versus-host hastalığı sınıflama

	Zaman	Akut GVHH bulguları	Kronik GVHH bulguları
Akut GVHH			
Klasik akut	≤100 gün	Var	Yok
Persistan, tekrarlayıcı, geç başlangıçlı	>100 gün	Var	Yok
Kronik GVHH			
Klasik kronik	Limit yok	Yok	Var
Overlap sendromu	Limit yok	var	Var

GVHH: Graft-versus-host hastalığı.

### Graft versus host hastalığı (GVHH)

Graft versus host hastalığı allojenik nakillerde vericinin aktive T lenfositlerinin alıcının dokularını antijenik olarak yabancı tanıyarak saldırması ile oluşur. Ortaya çıkış zamanı ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılır (Tablo 2).<sup>[18]</sup> Akut GVHH esas olarak cilt, karaciğer ve bağırsakları tutar. Klinik olarak yaygın eritematöz makülopapüler deri döküntüleri, bazı olgularda büller, bulantı-kusma, karın ağrısı, sulu bazen kanlı olabilen ishal ve sarılık şeklinde ortaya çıkabilir. Kronik GVHH çoğunlukla cilt, ağız, karaciğer ve göz gibi organları tutar. Daha az olarak gastrointestinal sistem, akciğer ve eklemler etkilenirler. Cilt lezyonları sklerotik özelliktedir. Bazı hastalarda ise hem akut hem kronik GVHH semptomlarının görüldüğü overlap sendromu gelişebilmektedir.<sup>[19]</sup>

Akut GVHH oranı donöre ve kullanılan GVHH profilaksisine göre değişmekle birlikte %40 dolaylarındadır. Kronik GVHH ise %50-70 sıklıkla görülmektedir.<sup>[20,21]</sup> Graft versus host hastalığı özellikle HLA tam uyumlu olmayan donörler ve akraba dışı nakillerde profilaksi uygulanmadığı sürece kaçınılmaz bir sonuçtur.

Graft versus host hastalığı ortaya çıkması açısından bazı hasta grupları daha fazla risk altındadır. İki bin dokuz yüz kırk bir allojenik KHN alıcısının dahil edildiği bir çalışmada HLA-uyumsuzluk derecesi, akraba dışı donörler ve tüm vücut ışınlama kullanılmasının grade 2-4 aGVHH açısından prediktif faktörler olduğu gösterilmiştir.<sup>[22]</sup> Bu faktörlerle birlikte önceden aGVHH öyküsü olanlar ve 20 yaşından büyük olanlarda cGVHH gelişme oranı daha fazla bulunmuştur.<sup>[23,24]</sup>

### Kardiyovasküler komplikasyonlar

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riski nakil yapılmayan kardeşlerine göre artmış olarak bulunmuştur.<sup>[25]</sup>

Antrasiklinler gibi kardiyotoksik kemoterapi ajanlarının kullanılmasının yanı sıra GVHH profilaksisinde kullanılan kalsinörin inhibitörleri ve steroidlerin hipertansiyon ve hiperlipidemi gelişmesinde rolü olduğu gösterilmiştir.<sup>[26,27]</sup>

### Renal komplikasyonlar

Radyasyon hasarı, kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı, kemoterapi ajanlarının direkt toksik etkileri, hipertansiyon ve GVHH ile birlikte görülen immün mekanizmalar nedeniyle HKHN yapılan hastalar artmış renal disfonksiyon riski ile karşı karşıyadırlar. Artmış risk miyeloablatif rejimlerde olduğu kadar diğer hazırlık rejimlerinde de gösterilmiştir. Daha önceleri öne sürülen düşük yoğunluklu hazırlık rejimlerinin daha az renal toksisiteye yol açtığı ile ilgili görüşler de yapılan çalışmalar ile geçerliliğini kaybetmiştir.<sup>[28]</sup>

### Endokrin bozukluklar

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası hastalarda tip 2 diyabetes mellitus, osteopeni, hipotiroidi, hipogonadizm ve metabolik sendrom oranlarında artış görülmüştür. Özellikle tüm vücut ışınlama yapılan hastalarda hipotiroidi daha sık görülmektedir.<sup>[29]</sup> Hipogonadizm ve infertilite ise genç yaşta nakil yapılacak hastalar için göz önünde bulundurulması ve önceden bu açıdan konsülte edilmesi gereken bir komplikasyondur.

## TARTIŞMA

Kök hücre nakli malign veya non-malign kemik iliği hastalıklarında önemli bir tedavi modalitesi ve kür şansıdır. Ancak primer hastalığın relapsı dışındaki mortalite nedenlerine bakıldığında beraberinde getirdiği komorbiditeler ve erken veya geç dönem ortaya çıkabilen komplikasyonlar nedeni ile hastaların uzun dönem multidisipliner ve yakından takibi gerekmektedir.

**Çıkar çakışması beyanı**

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman**

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**KAYNAKLAR**

- Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:138-51.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:348-71.
- Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun CL, Baker KS, Gurney JG, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007;110:3784-92.
- Hill BT, Rybicki L, Bolwell BJ, Smith S, Dean R, Kalaycio M, et al. The non-relapse mortality rate for patients with diffuse large B-cell lymphoma is greater than relapse mortality 8 years after autologous stem cell transplantation and is significantly higher than mortality rates of population controls. *Br J Haematol* 2011;152:561-9.
- Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Berggren DM, Svahn BM, Mattsson J, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:537-43.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-238.
- Junghanss C, Marr KA, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:512-20.
- Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:297-309.
- Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109:820-31.
- Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 2007;15:491-6.
- Manikandan R, Kumar S, Dorairajan LN. Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. *Indian J Urol* 2010;26:159-66.
- Gargiulo G, Orlando L, Alberani F, Crabu G, Di Maio A, Duranti L, et al. Haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a prospective observational study of incidence and management in HSCT centres within the GITMO network (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo). *Ecancermedicallscience* 2014;8:420.
- Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1495-502.
- Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:157-68.
- Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hagglund H, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood* 1998;92:3599-604.
- Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:906-12.
- Ho VT, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:229-37.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-56.
- Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1150-63.

20. Arora M, Nagaraj S, Witte J, DeFor TE, MacMillan M, Burns LJ, et al. New classification of chronic GVHD: added clarity from the consensus diagnoses. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:149-53.
21. Socié G. Chronic GVHD: a new risk score? *Blood* 2011;117:6408-9.
22. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011;117:3214-9.
23. Atsuta Y, Suzuki R, Yamamoto K, Terakura S, Iida H, Kohno A, et al. Risk and prognostic factors for Japanese patients with chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:289-96.
24. Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Kim JG, Lee KB, Lee KH, et al. Risk-factor analysis for predicting progressive- or quiescent-type chronic graft-versus-host disease in a patient cohort with a history of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:699-708.
25. Sun CL, Francisco L, Kawashima T, Leisenring W, Robison LL, Baker KS, et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2010;116:3129-39.
26. Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, Baker KS, Burns LJ. Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1100-7.
27. Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. *Blood* 2010;116:1197-204.
28. Al-Hazzouri A, Cao Q, Burns LJ, Weisdorf DJ, Majhail NS. Similar risks for chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative and reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:658-63.
29. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, Bhatia R, Forman SJ, Francisco L, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2004;104:1898-906.