



Orak Hücre Anemisinde Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Sickle Cell Disease

Atila Tanyeli¹

¹Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Adana, Turkey

ABSTRACT

Sickle cell anemia is one of the most common hemoglobinopathies in the worldwide. Sickle cell anemia characterized by crises and organ failure develops over time. Myeloablative stem cell transplantation is curative but it has been performed in children younger than 16 years of age. Nonmyeloablative protocols are crucial for the future of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for older sickle cell anemia patients with organ failure. A protocol for nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation that includes total-body irradiation and treatment with alemtuzumab and sirolimus can achieve stable, mixed donor–recipient chimerism. Stem cell transplantation is recommended in the presence of HLA-matched siblings in patients at risk.

Key words: Sickle cell anemia, hematopoietic stem-cell transplantation, childhood.

ÖZET

Orak hücre anemisi dünya genelinde en sık rastlanılan hemoglobinopatilerden biri olup anemi, krizler ve bunların sonucu gelişen organ yetmezlikleri ile seyreden bir hastalıktır. Myeloablatif kök hücre nakli ile tam tedavi sağlanabilmektedir. Fakat genelde 16 yaşından küçük çocuklarda uygulanmaktadır. Tüm vücut ışınlaması, alemtuzumab ve sirolimus içeren nonmyeloablatif protokollerin kullanılması ile erişkinlerde de iyi sonuçlar alınmaktadır. Erişkinler de, bu şekilde stabil ve mikskimerik hale getirilebilmektedir. Risk kriterleri taşıyan HLA uygun kardeşi olan hastalara kök hücre nakli önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Orak hücre anemisi, hematopoetik kök hücre nakli, çocukluk çağı.



Giriş

Orak hücre anemisi (OHA), Hemoglobinin β zincirinin 6. pozisyonundaki glutamik asitle valinin yer değiştirmesi (GAG yerine GTG) sonucu gelişen kalıtsal hemoglobin hastalığıdır^{1,2}. Bu patolojik hemoglobine HbS denir. HbS hemoglobini taşıyan eritrositler, düşük oksijenli ortamda polimerize olarak eritrositin orak şeklini almasına neden olur. Orak hücre anemisinin taşıyıcılarının hemoglobin elektroforezinde HbS+A tespit edilir ve hastalık bulgularını taşımazlar¹. Hastalık bulgusu olanların hemoglobin elektroforezinde HbSS bulunur. Orak hücre anemisi diğer hemoglobinopatiler ile birlikte olabilir. Bu formlar S-Beta, S-Alfa, S-C, S-D şeklindedir¹.

Orak hücre anemisindeki klinik belirtilerin her biri kan viskozitesinin artımı ile ilgilidir. Kanın viskozitesi, membranın rijiditesi, hemoglobin polimerizasyonu ve hücre içi hemoglobin konsantrasyonunun artması gibi faktörlerle artar. Bunun sonucunda Hematolojik olarak ; Orta ve ağır derecede normokrom-normositik anemi, Eritrositlerde oraklaşma, retikulositöz, nötrofil, trombositöz, Howell-Jolly cisimcikleri görülür². Klinik olarak; Sarılık, hepatosplenomegali, kardiyomyopati, gelişme geriliği, kemiklerde aseptik nekrozlar, akciğer komplikasyonları, sık enfeksiyonlar ve nörolojik bulgular gelişir¹.

Orak hücre anemisinde hastalığın patogenezinde oraklaşma ve vazo-okluzyon klinik bulguların gelişmesinde önemli rol oynar. Hastalık dört önemli kriz ile seyredir. Vazo-okluziv kriz, sekestrasyon krizi (splenik ve hepatik), hiperhemolitik kriz ve aplastik kriz. Ayrıca küçük çocuklarda sık olarak el-ayak sendromuna rastlanır. Santral sinir sistemi krizleri (serebrovasküler olay) ve pulmoner krizler hayatı tehdit eden komplikasyonlardır¹.

Bu yazıda, orak hücre anemisinde tek küratif tedavi şekli olan hematopoetik kök hücre naklinin endikasyonları ve nakil işleminde uygulanan yöntem güncel literatür bilgileri esas alınarak verilmeye çalışılmıştır.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN)

OHA, yüksek morbidite ve iyi takip edilemeyen hastalarda erken mortalite ile seyreden bir hastalıktır. HKHN, mevcut tedaviler içinde en önemli küratif tedavidir. Kardeşler arasında yapılan HKHN sonuçları oldukça başarılıdır. Yine de hazırlık rejimlerine bağlı olarak mortalite görülmektedir. Bu mortalite oranını azaltmak için düşük yoğunlukta hazırlık rejimleri bir çok

merkezde uygulanmaktadır^{3,4}. OHA'da ilk HKHN 1984 yılında yapılmış olmasına rağmen olguların çoğunluğu son on yıla aittir⁵.

Tablo.1 Orak Hücreli Anemi Tedavisi¹

1. Klasik Tedaviler;
1.1.Vazookloziv krizlerin tedavisi; İV sıvı tedavisi, ağrı kontrolü, eritrosit süspansiyonu verilmesi ve exchange transfüzyon.
1.2. Ağrı tedavisi; ciddi ağrılarda; i.v. morfin, meperidine, orta ağrılarda; p.o. oxycodone, meperidine, hafif ağrılarda codeine, aspirin veya acetoaminophen verilir.
1.3. Transfüzyon: OHA'li hastalarda transfüzyon iki farklı amaçla yapılmaktadır.
1.3.1. Eritrositlerin oksijen taşımalarını sağlamak amacı ile basit transfüzyon;
a. Dispne, postural hipotansiyon, kalp yetmezliği anjina veya serebral disfonksiyonu olan ağır anemili hastalar
b. Splenik veya hepatik sekestrasyon krizi nedeni ile hemoglobin düzeyinde ani düşme
c. Eritroid hipoplazisi veya aplazisi nedeni ile Hb: 5 gr/dl veya Htc: %15 altına düşen hastalarda,
1.3.2. Hb S içeren eritrositleri azaltarak mikrovasküler çevreyi düzeltmek için yapılan Eritrosit Exchange transfüzyonu;
a. inme veya geçici iskemik ataklar gibi hayati tehdit eden serebrovasküler olaylar
b. Arterial hipoksi sendromu (yağ embolizasyonu)
c. Akut ilerleyici akciğer hastalığı
d. Tedaviye yanıt vermeyen priapizm
e. Genel anestezi için hazırlık özellikle sık transfüzyon alan hastalarda demir yuku dikkate alınarak, düzenli şelasyon programlarına alınmalıdır ² .
1.2. Hb F düzeyinin yükseltilmesi: Hidroksiüre tedavisi,
1.3. Destekleyici tedaviler: magnezyum, folbiol ve çinko verilmesi
1.4. Aşılar: Pnömonokok aşısı ve H.influenza aşıları
1.5. Enfeksiyon profilksisi: asplenik hastalarda penisilin profilksisi
2.Kök Hücre Nakli: Allejenik kök Hücre nakli yapılması
3.Gen tedavisi : Otolog KHN ile Gen tamiri yapılması

Literatürde 400'ün üzerinde olguya HKHT uygulandığı görülmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'dan yayınlanan bu çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde hastalısız yaşamın %80-85 düzeyinde olduğu görülmektedir^{6,7}. En iyi sonuçların çocukluk çağında yapılan ve HLA tam uyumlu kardeş donör kullanılan uygulamalardan elde edildiği bildirilmektedir. Hastalık şiddetinin olgulara göre farklı seyretmesi, hidroksiüre (HU) gibi etkin, kolay bulunabilir ve yan

etkileri az olan bazı ilaç tedavilerin kullanılması, başlangıçta HKHN'nin kullanılmasını sınırlamıştır⁸. Bugün için OHA da HKHT endikasyon kriterleri klasik olarak sadece ağır klinik tablosu olan hastaları içermektedir (Tablo 2)⁹. Ancak beta talasemi majorlu olgularda elde edilen iyi sonuçlar ve hazırlama tedavilerindeki yeni uygulamalar ışığında OHA'daki HKHN endikasyonları tekrar gözden geçirilmektedir.

Tablo 2. OHA'da HKHN Endikasyonları⁹

1. <16 yaşındaki Hb SS veya HbSβ olguları ve,
2. Aşağıdaki komplikasyonlardan bir veya birkaçı
. İnme veya SSS bulgularının >24 saat devamı,
. Tekrarlayan akut göğüs sendromu,
. Tekrarlayan vazo-okluzif ağrılı krizler veya tekrarlayan priapizm,
. Serebral MRG ve anjiyografi bulguları ile birlikte nöropsikolojik fonksiyonlarda azalma,
. Evre I-II akciğer hastalığı,
. Orak hücre nefropatisi (GFR <%30-50).

SSS: santral sinir sistemi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

OHA'li KHN yapılacak hastalara myeloablative hazırlama rejimi olarak genellikle talasemili olgularda kullanılan busulfan (BU, 14-16 mg/kg), cyclophosphamide (CY, 200 mg/kg) ve GVHH profilaksisi içinde CSA+ MTX içeren protokollerin uygulanmıştır. Hazırlık rejimlerinde kullanılan tedaviler merkezden merkeze değişebilmektedir. Bazı merkezlerde antithymocyte globulin (ATGAMt: 90 mg/kg), tavşan ATG (20 mg/kg) veya CAMPATH IG (10 mg/kg for 5 gün) kullanılmaktadır⁶⁻⁹. Transplantasyon öncesi immün sistemin baskılanması amacıyla az sayıda olguya da total lenfoid ışınlama verilmiştir⁷. GVHH profilaksisi için ise CsA ve MTX kullanılmaktadır^{8,9}.

HKHN sonrası kalıcı engraftment sağlanan olguların takibinde, hastalığa ait klinik bulguların gözlenmediği, dalak fonksiyonlarında ve SSS hastalığının düzelmekte olduğu, MRI bulguları ile transplantasyon öncesine göre serebrovasküler kan akımında belirgin artma olduğunun tespit edildiği ve kemik bozukluklarının ilerlemesinin önlenildiği gösterilmiştir¹⁰⁻¹². Ayrıca birçok hastada pulmoner hasarın ilerlemesinin durdurulduğu ve lineer büyümenin normale döndüğü gözlenmiştir. Olguların çoğunluğunda HKHN sonrası yaşam kalitesi yükselmiştir.

Çocuklardaki bu başarılı sonuçlar maalesef erişkin olgularda elde edilememektedir. Literatürdeki erişkin OHA içeren yayınlarda komplikasyon ve mortalitenin çok yüksek olduğu bildirilmektedir^{13,14}. Ancak son dönemlerde nonmyeloablative rejimlerin kullanılması ile

erişkinlerde de daha başarılı sonuçlar alınmaktadır. Hsieh ve arkadaşları 16-54 yaşları arasındaki 10 OHA hastaya HLA tam uygun donörlerden nonmyeloablative periferik KHN yapmışlardır. Donörlere 5-6 gün G-CSF (10-16 µg/kg) uygulanmış ve 10x10⁶ /kg, CD34 pozitif KHN yapılmıştır. Hazırlık rejimi olarak alemtuzumab, 1 mg/kg (total doz) olacak şekilde KHN öncesi -7-3 günler arasında uygulanmıştır. İlaveten tek doz 300 cGy TBI ve sirolimus -2. Günde verilmiştir. 10 hastanın dokuzunda 30 ay süre ile başarılı engraftman sağlanmıştır¹⁵.

Yayınlarda graft reddi ve OHA' na geri dönüş oranı %10 olarak bildirilmektedir¹³. HKHN sonrası OHA olgularında en sık rastlanan sorun %25 sıklıkla rastlanabilen nörolojik komplikasyonlardır. Ayrıca özellikle daha önce inme öyküsü olanlarda HKHN sonrası kafa içi kanama riskinin arttığı bildirilmektedir¹⁶. Bu tür sorunlardan korunmak için BU ile birlikte antiepileptik başlanması ve 6 ay veya CsA kesilinceye kadar kullanılması, hipertansiyonun sıkı kontrol edilmesi, Hb düzeyinin 9-11 gr/dl arasında, trombosit sayısının ise >50.000/mm³ tutulması önerilmektedir¹³. Bu tedbirler ile kafa içi kanamalar önlenmektedir. Ancak hipertansiyon varlığında, transfüzyonun neden olduğu hiperviskozite durumlarında veya CsA kullanıldığı dönemde kısa süreli kendiliğinden sonlanan sekel bırakmayan nöbetler görülebilmektedir¹⁷. Vermeyen ve arkadaşları, kronik GVHH hastalığı olan çocuklarda büyüme hızının azaldığını, yüksek doz BU kullanımının da gonadal disfonksiyona neden olduğunu bildirmişlerdir⁷.

Talasemili olgularda olduğu gibi OHA' da da transplantasyon sonrası dönemde mikst kimerizm (MK) gelişebilmektedir. Kalıcı MK olgularında HbS düzeyi donör HbS düzeyine benzerlik göstermektedir. Normal Hb genotipine sahip donörü olan olgularda HbS hemen hemen hiç görülmezken orak hücre taşıyıcısı donörü olanlarda %36-37 seviyelerinde HbS gözlemediği bildirilmiştir¹⁸. HKHN yapılmış ve kalıcı MK gelişmiş OHA olgularında >%5-10 donör hücrenin klinik bulguların önlenmesinde yeterli olduğu, ağırlı krizler ve OHA'nın diğer komplikasyonlarının görülmediği bildirilmektedir^{12,17}.

Bu bilgilerin ışığında OHA olgularında yüksek doz hazırlama tedavisi kullanmadan yapılan HKHN işlemlerinde başarılı sonuçlar alındığı yayınlanmıştır¹⁹⁻²². Bu konudaki deneyimler giderek artmaktadır. Deneyim arttıkça tecrübeli ekiplerin olduğu merkezlerde risk kriterleri taşıyan ve HLA uygun kardeşi olan hastalara allojenik KHN yapılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca risk kriterlerinin de yeniden gözden geçirilmesi de tartışılmaktadır.

Sonuç

Orak hücre anemisi dünya genelinde en sık rastlanılan hemoglobinopatilerden biri olup miyeloablatif KHN ile tam tedavisi mümkündür. HLA uygun kardeşi olan OHA hastalarına allojenik KHN yapılması tavsiye edilmektedir.

Kaynaklar

1. Harmening DM. Hemoglobinopathies In: Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. 3rd Edition (Ed DM Harmening):173-192. Philadelphia, USA, FA Davis, 1997.
2. Canatan D: Orak hücre anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu kitabı. Sayfa: 93. İstanbul, 2003.
3. Gaziev D., Lucarelli G. Stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Curr Opin Pediatr.* 2003; 15:24-31.
4. Lucarelli G, Isgro A, Sodani P, Gaziev J. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2:a011825.
5. Johnson FL, Look AT., Gockerman J, Ruggiero MR, Dalla-Pozza L, Billings FT. Bone marrow transplantation in a patient with sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1984; 311:780-3.
6. Shenoy S. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: current practice and emerging trends. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011; 2011:273-9..
7. Vermynen C., CornuG., Ferster A., Sariban E. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22:1-6.
8. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y et al. Long-term results of related, myeloablative stem cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood.* 2007; 110:2749-56.
9. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, Marsh J, Bredeson CN, Gale RP et al. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007; 137:479-85.
10. Brachet C, Azzi N, Demulder A, Devalck C, Gourdin A, Gulbis B et al. Hydroxyurea treatment for sickle cell disease: impact on haematopoietic stem cell transplantation's outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33:799-803.
11. Walters MC. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. In Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 3rd Edition (Eds KG Blume, S Forman, FR Appelbaum):1417-29. Oxford, Blackwell Publishing, 2004.
12. Steen RG, Helton KJ, Horwitz EM, Benaim E, Thompson S, Bowman LC et al. Improved cerebrovascular patency following therapy in patients with sickle cell disease: initial results in four patients who received HLA-identical hematopoietic stem cell allografts. *Ann Neurol.* 2001; 49:222-9.

13. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood*. 2011; 118:1197-207.
14. Hoppe CC, Walters MC. Bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Curr Opin Oncol*. 2001; 13:85-90.
15. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2009; 361:2309-17.
16. Walters MC, Sullivan KM, Bernaudin F, Souillet G, Vannier JP, Johnson FL et al. Neurologic complications after allogeneic marrow transplantation for sickle cell anemia. *Blood*. 1995; 85:879-84.
17. Abbound MR, Jackson SM, Barredo J, Holden KR, Cure J, Laver J. Neurologic complications following bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant*. 1996; 17:405-7.
18. Walters M.C., Patience M., Leisenring W, Rogers ZR, Aquino VM, Buchanan GR et al. Stable mixed hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001; 7:665-73.
19. Schleuning M, Stoetzer O, Waterhouse C, Schlemmer M, Ledderose G, Kolb HJ. Hematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning as treatment of sickle cell disease. *Exp Hematol*. 2002; 30:7-10.
20. Krishnamurti L, Blazar BR., Wagner JE. Bone marrow transplantation without myeloablation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2001; 344:68.
21. van Besien K, Bartholomew A, Stock W, Peace D, Devine S, Sher D. Fludarabine-based conditioning for allogeneic transplantation in adults with sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26:445-9.
22. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, Chen AR, Jones RJ, Woolfrey A et al. Failure of a minimally toxic non-myeloablative regimen to establish stable mixed chimerism after transplantation for sickle cell anemia and β -thalassemia. *Blood*. 2002; 100:46a.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Atila Tanyeli
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi,
Adana, Turkey
e-mail:atanyeli@cu.edu.tr