

Edinsel Aplastik Anemili Çocuklarda Allojenik Kök Hücre Nakli

Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Acquired Aplastic Anemia

Pamir IŞIK, Namık Yaşar ÖZBEK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Kliniği
Ankara, Türkiye



ÖZET

Amaç: Pediatrik ağır edinsel aplastik anemide eğer hastanın HLA-özdeş bir aile içi donörü varsa hematopoetik kök hücre nakli ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Çalışmada edinsel aplastik anemi tanısı ile izlenen hastalarımızın allojenik kök hücre nakli sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Nisan 2010-Temmuz 2017 tarihleri arasında merkezimizde allojenik hematopoetik kök hücre nakli ile tedavi edilen 10 pediatrik edinsel aplastik anemi hastasının verileri hasta dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Ağır ve çok ağır edinsel aplastik anemi tanılı 10 hastaya toplam 12 allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapıldı. Nakil sırasında ortalama yaş 10.9 ± 3.76 (min=4.6-max=16.1) yıl ve hastaların %80'i kızdı. Ortalama tanı-nakil arası süre 10.1 ± 7.65 (min=3-max=31) aydı ve vericilerin hepsi kardeşi. İnfüze edilen ortalama çekirdekli hücre sayısı $4.69 \pm 2.17 \times 10^8$ (min= 1.13×10^8 -max= 8.43×10^8) ve CD34+hücre sayısı $3.25 \pm 1.39 \times 10^6$ (min= 1.65×10^6 -max= 6.55×10^6)'di. Ortalama nötrofil engraftman zamanı 16.2 ± 0.8 (min=15-max=17) gün ve trombosit engraftman zamanı 26 ± 6.5 (min=16-max=37) gündü. Hiçbir hastada akut greft versus host hastalığı gözlenmedi, sadece bir hastada sınırlı kronik akciğer greft versus host hastalığı oluştu. Bir hastada primer greft yetmezliği, bir diğerinde ise sekonder greft yetmezliği gelişti. Takip süresince, yaklaşık 78 ay hiçbir hastada miyelodisplastik sendrom (MDS), lösemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) ve sekonder malignite gelişmedi. Bir hasta henüz engraftman olmadan nakil sonrası +16. günde intrakranial kanama nedeni ile kaybedildi. Hayatta kalan hastaların %66.7'sinde kimerizm karmaydı (mix) ve tüm hastalar halen tam hematolojik remisyon olarak takip edilmektedir.

Sonuç: Yaklaşık 7 yıllık takip süresinde hastalarımızda %90 genel sağkalım elde ettik. Literatürde bildirilen çalışmalarda immünosupresif tedavi sonrası görülen yüksek relaps ve klonal hematopoez oranları dikkate alındığında özellikle HLA tam uyumlu aile içi vericisi varsa allojenik hematopoetik kök hücre naklinin çocuklarda aplastik anemi tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullanılabileceğini düşündük.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Edinsel aplastik anemi, Kök hücre nakli

ABSTRACT

Objective: Hematopoietic stem cell transplantation is recommended as a first-line treatment in a pediatric severe aplastic anemia, if the patient has an HLA-matched family donor. In this study, we aimed to evaluate the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes of our patients who were followed with a diagnosis of aplastic anemia.

Material and Methods: From April 2010 to July 2017, 10 pediatric acquired aplastic anemia patients treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at our center were evaluated retrospectively from patient charts and computer records.

Results: A total of 12 allogeneic stem cell transplantations had been performed in 10 patients with severe and very severe acquired aplastic anemia. Mean age during transplantation was 10.9 ± 3.76 (min=4.6-max=16.1) years and 80% of the patients were female. Mean interval from diagnosis to transplantation was 10.1 ± 7.65 (min=3-max=31) months and all of the donors were siblings. The mean nucleated cell count was $4.69 \pm 2.17 \times 10^8$ (min= 1.13×10^8 -max= 8.43×10^8) and CD34+ cell count was $3.25 \pm 1.39 \times 10^6$ (min= 1.65×10^6 -max= 6.55×10^6). Mean neutrophil engraftment time was 16.2 ± 0.8 (min=15-max=17) days and platelet engraftment time was 26 ± 6.5 (min=16-max=37) days. Acute graft versus host disease was not observed in any patient and limited chronic pulmonary graft versus host disease was seen in only one patient. Primary graft failure developed in one patient and secondary graft failure in another patient. None of the

patients developed myelodysplastic syndrome (MDS), leukemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) or secondary malignancy during follow-up. One patient died due to intracranial hemorrhage on day +16 after transplantation. Mixed chimerism was present in 66.7% and all patients are now followed up with complete hematological remission.

Conclusion: We achieved 90% overall survival in our patients over a 7-year follow-up period. Considering the high rates of relapse and clonal hematopoiesis after immunosuppressive treatment in studies reported in the literature, we believe that allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can be used as a first-line treatment in children with aplastic anemia, especially if there is an HLA-compatible family donor.

Key Words: Child, Acquired aplastic anemia, Stem cell transplantation

GİRİŞ

Edinsel aplastik anemi (EAA) hematopoetik öncüllerin azalması ve periferik kanda pansitopeni ile karakterize, farklı mekanizmalar sonucu gelişen, nadir ve hayatı tehdit eden bir kemik iliği (Kİ) yetmezliği durumudur (1,2). Etiyolojide viral enfeksiyonlar, ilaçlar ve kimyasal maddeye maruz kalma sorumlu tutulsa da sonuç olarak bilinmeyen bir antijenik uyarana bağlı sitotoksik T hücre klonlarının aktivasyonu ve TNF-alfa, interferon-gama gibi sitokinlerin salınımı Kİ'de hasara neden olur (1). Batı ülkelerinde AA'nın yıllık insidansının yaklaşık milyonda 2 olduğu bildirilmiştir. Asya'da ise bu rakam 2-3 kat daha yüksektir (3).

Otuz-kırk yıl öncesine kadar ağır edinsel aplastik anemisi (AEAA) olan çocuk hastalar, etkili bir tedavi almadıklarında, ölümcül enfeksiyonlar ve/veya kanama komplikasyonları nedeniyle tanıdan 1-2 yıl sonra kaybedilmekteydi (2). Bugün EAA için antitimosit globulin (ATG) ve siklosporin-A (CsA) içeren immüno-supresif tedaviler (İST) ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) standart tedaviler olarak kullanılmaktadır. Bu tedaviler sayesinde son dekadlarda AEAA prognozu belirgin şekilde iyileşmiştir (1,4). Özellikle allojenik HKHN çocukluk çağındaki AEAA için devrim niteliğinde bir küratif yaklaşım olmuştur. İleri moleküler teknikler, gelişmiş hazırlama rejimleri ve graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksi seçenekleri birleştiğinde, eğer insan lökosit antijen (human leucocyte antigen; HLA) tam uyumlu kardeş verici (TUKV) mevcutsa HKHN çocuklardaki edinsel AA için altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir (4,5). Farklı ülkelerden gelen veriler, TUKV ile nakil olgularında uzun süreli genel sağ kalımın (GSK) %90'ın üzerinde olduğunu göstermektedir (4). HLA uyumlu aile donörü olmayan çocuklarda ise IST terapötik bir seçenek olarak kullanılmaktadır (6). Bu çalışmada nadir, ancak tedavi edilmediğinde ölümcül bir hastalık olan AEAA ve çok ağır edinsel aplastik anemi (çAEAA) tanısı alan hastalarımızın merkezimizdeki allojenik HKHN sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada, hastanemiz pediatrik kök hücre nakil bölümünde Nisan 2010-Temmuz 2017 tarihleri arasında allojenik HKHN ile tedavi edilen AEAA ve çAEAA tanısı olan 10 çocuk hasta retrospektif olarak analiz edildi ve çalışma lokal etik kurul tarafından onaylandı. Aplastik anemi tanısı literatürde tanımlanan kriterler baz alınarak Kİ aspirasyonu ve biyopsisi ile doğrulandı

(6). Kemik iliği hücreliliği <%25 olan hastalarda aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin olması ile AEAA tanısı konuldu; 1) mutlak nötrofil sayısı (MNS) <500/µL, 2) trombosit sayısı <20.000/µL, 3) mutlak retikülosit sayısı <20.000/µL. Yukarıdaki bulguların tümünü karşılayan hastalarda MNS <200/µL ise çAEAA tanısı konuldu. Tanı konur konmaz tüm hastalar için aile içi donör taraması başlatıldı.

Hastaların kişisel ve aile öyküsü, toksik ve/veya enfeksiyöz ajanlara maruziyeti dikkatlice değerlendirildi. Fizik muayenede café-au-lait lekeleri, tırnak distrofisi, mikrosefali, hipogonadizm ve lökoplaki gibi yapısal kemik iliği yetmezliği sendromlarını karakterize eden malformasyonlar ve diğer somatik anomaliler araştırıldı. Tedavi öncesinde Kİ örneğinde kromozomal anomaliler, özellikle de monozomi 7, 5q-, 20q- ve 8. kromozom trizomisi karyotipleme ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemleriyle çalışılarak miyelodisplastik sendrom (MDS) dışlandı. Paroksizmal nöktürnal hemoglobinüri (PNH) tanısı akım sitometri ile çalışılarak konuldu ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalarda B12 vitamini, folik asit, hemoglobin F düzeyi ölçüldü ve viral nedenleri dışlamak için Epstein Barr virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), Hepatit A, B C, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), Parvovirüs-B19 ve Herpes virus serolojisi çalışıldı. İmmün yetmezlik ve otoimmün hastalıkların dışlanması açısından kantitatif immüno-globülin düzeyleri, lenfosit alt tiplerinin mutlak sayıları, kompleman C3 ve C4 düzeyleri, ANA, Antids-DNA tetkikleri gönderildi. Diepeksibutan (DEB) ve/veya mitomisin-C ile kromozom kırık analizi yapılarak Fanconi aplastik anemisi dışlandı. Hastalarda Diskeratozis konjenita, Shwachman-Bodian-Diamond sendromu, Diamond-Blackfan anemisi ve amegakaryositik trombositopeni şüphesinde ilgili laboratuvarlara genetik testler gönderildi. Fizik anomaliler için radyografik ve ultrasonografik incelemeler aplastik anemi için rutin bir tanı çalışması olarak uygulandı. Nakilden önce ATG içeren İST ile tedavi edilen ya da diğer alternatif tedavileri kullanan hastalar halen almakta iseler mikofonolat mofetil, eltrombopag, intravenöz immün globulin (İVG), oksimetolon, prednizolon, CsA, granülosit koloni büyüme faktörü (G-CSF) gibi terapötik ajanlar kesildi.

Hastalara hazırlık rejimi olarak 3 ayrı protokol uygulandı: 1)200 mg/kg siklofosfamid (CY)+ ATG (50 mg/kg tavşan ya da 160 mg/kg at kaynaklı), 2)120 mg/kg CY+120 mg/m² fludarabin (FLU)+30 mg/kg ATG (tavşan kaynaklı), 3)150 mg/m² Fludarabin+140 mg/m² Melfalan (Mel)+30 mg/kg ATG (tavşan kaynaklı)+300 cGy TBI (total vücut ışınlanması). Kök hücre kaynağı olarak GVHH istenmediği için Kİ tercih edildi. Onsekiz yaşından

büyük vericilerin kendisinden, 18 yaş altında olanlar ve hastalar için yasal vasilerinden onam alındı. Genel anestezi altında ve HKHN gününde heparinize enjektörler ile donörün iliyak kres-tinden Kİ aspire edildi, verici/alıcı kan grubu uyumsuzluğu halinde plazma veya eritrosit uzaklaştırıldıktan sonra alıcılara damar yolu ile verildi. Vericinin kilosu alıcı kilosunun yarısından az ise nakil öncesi vericilere 2-3 gün (10 µg/kg/gün) recombinant G-CSF (Filgrastim; Neupogen®, Roche veya Lenograstim; GranoCY-te®, Eczacıbaşı) verildi. Nakil günü 0. gün olarak adlandırıldı. GVHH ile ilgili profilaksi için CsA 3 mg/kg/gün iv nakilden önce -1.günde başlandı. Kısa süreli metotreksat (Mtx) 10 mg/m²/gün +1, +3 ve +6. günlerde verildi. Siklosporin HKHN sonrası peri-yodda, GVHH gelişmemişse 6. ayın sonunda azaltılarak kesildi. Siklosporin kan düzeyine haftada 3 kez bakıldı ve 150-200 ng/ mL aralığında tutuldu.

Hastaların tümü HEPA-filtreli odalarda takip edildi. Antimikro-biyal profilaksiste herpes zoster virüs ve varisella zoster virüs için asiklovir, fungal enfeksiyonları önlemek için flukonazol, Pneumocystis jiroveci enfeksiyonundan korunmak için trimet-hoprim-sulfamethoxazole ve antibakteriyel profilaksi için siprof-loksasin verildi. Febril nötropeni olgularında geniş-spektrumlu antibiyotikler tercih edildi. Parenteral beslenme hasta bazında uygulandı. Kan komponentleri hastalara ışınlanarak verildi. Sitomegalovirüs reaktivasyonu ilk 1. ayda haftada 2 kez kanti-tatif yöntem CMV-PCR (polimerize zincir reaksiyonu) ile ölçüldü. Sitomegalovirüs enfeksiyonu tanısı alan hastalar en azından 21 gün veya kanda moleküler CMV bulgusu kayboluncaya kadar gansiklovir/valgansiklovir ile tedavi edildi.

Verici hücre engraftmanını tespit etmek için nakil sonrası kimerizm analizleri [verici/alıcı cinsiyeti farklı ise FISH, aynı ise kısa tandem PCR amplifikasyonu tekrarı (STR) yöntemiyle] uygulandı. Kimerizm analizi +30. günde kemik iliğinden, +60, +90, +120, +180,+270, +365. günlerde periferik kandan çalışıldı, sonrasında yılda bir tekrarlandı. Alıcının kemik iliği veya periferik kanında verici hücreleri ≥%95 ise tam kimerizm, %5-95 olduğunda ise miks (karma) kimerizm olarak yorumlandı.

Mutlak nötrofil sayısının >500/µL olduğu ardışık 3 günün ilk günü nötrofil engraftmanı olarak tanımlandı. Trombosit engraftmanı ise 7 gün trombosit desteği olmadan trombosit sayısının >20.000/ µL ve bunu izleyen günlerde >50 000/µL olduğu ardışık 3 günün ilk günü olarak kabul edildi. Primer greft yetmezliği (GY), HKHN sonrası +28 güne kadar miyeloid engraftman olmaması olarak tanımlandı. Sekonder greft reddi, ilk engraftmandan sonra orta veya ağır akut GVHH (aGVHH) yokluğunda, verici kökenli hematopoezin tam veya kısmi olarak geri kazanımı ardından tekrarlayan pansitopeni ve belirgin hiposellüler Kİ olarak tanımlandı. Ölüm, primer veya sekonder GY ve nüks tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi. Transplant ilişkili ölüm (TİÖ) hastalık progresyonu olmaksızın ölüm, relaps ise primer hastalığın tekrarlama olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel veri analizi SPSS 16 versiyonu kullanılarak yapıldı. Değişkenler için tanımlayıcı istatistikler

aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, minimum, maksimum ve yüzde dağılımı olarak gösterildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 10 hastaya (6 AEAA, 4 çAEAA) toplam 12 allojenik HKHN yapıldı. Hastaların ortalama tanı yaşı 9.9±3.38 (min=4.4-max=15.2) yıl, nakil sırasındaki ortalama yaş 10.9±3.76 (min=4.6-max=16.1) yıldı. Hastaların %80'i kızdı. Kök hücre nakli öncesi hastalardan biri iki kez ATG+CsA içeren İST almıştı. Altı hastaya ise ATG içermeyen alternatif tedaviler verilmişti ve 7 hastanın hiçbirinde bu tedavilere yanıt alınmamıştı. Nakil öncesi hastalara ortalama 34±19.3 (min=13-max=80) kez trombosit ve 15.8±9.7 (min=6-max=34) kez eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Ortalama tanı-nakil arası süre 10.1±7.65 (min=3-max=31) aydı. Nakil öncesi hastaların temel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tüm nakiller kardeş vericilerden yapıldı. Bir hastanın (No 2) ve-ricisiyle HLA uyumu 8/10, 9 numaralı hastanın her 2 naklinde verici olan 2 farklı kardeşiyle HLA uyumları 9/10 ve diğer 8 has-tanın vericileriyle HLA uyumları tamdı. Kök hücre kaynağı olarak 11 nakilde Kİ kullanıldı. İki numaralı hastaya yapılan nakilde ise vericisiyle HLA 8/10 uyumlu, tanı-nakil arası süre 31 ay olduğu ve hasta HKHN öncesi 2 kez İST aldığı için greft yetmezliğini ön-lemek için Kİ+periferik kan (PK)+mezenkimal kök hücre (MKH) kullanıldı. Bu hastaya 9x10⁶ mezenkimal kök hücre (1x10⁶ MKH/kg) verildi. Hastalara infüze edilen ortalama çekirdekli hücre sayısı 4.69±2.17x10⁸ (min=1.13x10⁸-max=8.43x10⁸) ve CD34+hücre sayısı 3.25±1.39x10⁶ (min=1.65x10⁶-max=6.55x10⁶) idi. GVHH profilaksisi için 12 naklin 11'inde CsA+kısa süreli Mtx, sadece 9 numaralı hastanın 2. naklinde tek başına CsA kullanıldı.

Nakil sonrası ortalama takip süresi 24.5±25 (min=0.5-max=78) aydı. Ortalama nötrofil engraftman zamanı 16.2±0.8 gün (min=15-max=17) ve trombosit engraftman zamanı 26±6.5 gündü (min=16-max=37). Hiçbir hastada akut GVHH gözlenmedi, sadece 1 nolu hastada sınırlı kronik akciğer GVHH (cGVHH) oluştu, ancak CsA ile kontrol altına alındı. Bu hasta nakil öncesinde 22 kez trombosit, 8 kez eritrosit süspansiyonu almıştı. Takip süresince hiç bir hastada MDS, lösemi, PNH ve sekonder malignite gelişmedi. Biri primer, diğeri sekonder greft yetmezliği olan 2 hastaya 2. kez nakil uygulandı. Primer greft yetmezliği olan hastaya (9 numaralı hasta) ilk nakil öncesinde 39 kez trombosit, 18 kez eritrosit süspansiyon transfüzyonu yapılmıştı. Bu hastaya ilk nakilden 5 ay sonra HLA-9/10 uyumlu diğeri kardeşinden yapılan 2. nakilde de primer greft yetmezliği gelişti. Hasta başka bir nakil merkezinde annesinden haploidentik nakil oldu ve halen transfüzyon bağımsız olarak yaşamaktadır. Sekonder greft yetmezliği gelişen 10 numaralı hastaya ise ilk nakil öncesinde 39 kez trombosit, 25 kez eritrosit süspansiyon transfüzyonu yapılmıştı. İlk nakilden 11 ay sonra hastaya yine aynı vericiden ikinci nakil yapıldı ve halen tam kimerizm ile transfüzyondan bağımsız ve komplikasyonsuz bir şekilde takip

Tablo 1. Allojenik HKHN yapılan edinsel aplastik anemili hastaların nakil öncesi özellikleri, nakil sırasında ve sonrasında bulguları.

Hasta no	1	2	3	4	5	6	7	8	9 (1.nakil)	9 (2.nakil)	10(1.nakil)	10(2.nakil)
Tanıda yaş (yıl)/ Cinsiyet	15.2/K	13.6/E	6.9/K	10/E	4.4/K	11.3/K	6.4/K	8.8/K	8.8/K	8.8/K	13.6/K	13.6/K
Nakil öncesi verilen IST ve diğer ilaçlar	IVIg	ATG+CsA+ MPZ (2 kez)	-	IVIg+ prednizolon+ levamizol	-	Prednizolon+ levamizol	IVIg+ HDMPZ	CsA+prednizolon+ levamizol	-	-	Levamizol	-
Nakil öncesi Plt/ ES tx	22/8	42/21	27/10	22/8	17/8	26/11	22/6	13/10	39/18	80/34	39/25	59/31
Tanı-Nakil arası süre (ay)	8	31	6	7	3	9	6	8	6	11	7.5	19
Nakilde yaş (yıl)	15.9	16.1	7.4	10.5	4.66	12	6.9	9.4	9.3	9.75	14.2	15.1
HLA uyumu	10/10	8/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	9/10	9/10	10/10	10/10
Hazırlama rejimi	CY/ATG	CY/ATG	CY/ATG	CY/ATG	CY/ATG	FLU/CY/ATG	CY/ATG	CY/ATG	CY/ATG	FLU/CY/ ATG	CY/ATG	FLU/Mel/ATG/ TBI
Greft tipi	Kl	Kl+PK+ MKH	Kl	Kl	Kl	Kl	Kl	Kl	Kl	Kl	Kl	Kl
İmmünoşüpresif tedavi	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx
Verilen CD34+ hücre (x10 ⁶)	4.71	6.55	2.25	2.94	3.54	3.41	2.56	4.32	2.10	1.93	3.10	1.65
Verilen çekirdekli hücre (x10 ⁶)	5.16	1.13	4.71	2.16	5.33	2.97	8.43	7.73	4.90	6.65	3.53	3.67
Nötrofil/trombosit engraftman günü	+16/+25	-/-	+16/+28	+15/+18	+17/+25	+16/37	+17/+29	+17/+32	-/-	-/-	+17/+24	+15/+16
Verici kimerizm (%)	100	-	81.5	82.6	79.2	84.1	77.6	100	0	0	82.5→0	100
Komplikasyon	cGVHH	SOS+İKK	Sepsis	-	-	Sepsis	Sepsis	Sepsis	Sepsis	Sepsis+he- morajik sistit	-	CMV+Sepsis+ İSOS
Mortalite	-	+16.gün (İKK)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nakil sonrası takip süresi (ay)	78	0.5 ay	33	22	32	14.5	12	22 ay	5	5.5	11	4
Hematolojik yanıt	Tam	-	Tam	Tam	Tam	Tam	Tam	Tam	Yok	Yok	Yok	Tam

***HDMPZ:** Yüksek doz metil prednizolon, **İSOS:** Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, **Mtx:** Metotreksat, **CsA:** Siklosporin-A, **CY:** Siklofosfamid, **ATG:** Antitimosit globulin, **FLU:** Fludarabin, **Mel:** Melfalan, **Pk:** Periferik kan, **TBI:** Total vücut ışınlanması, **İKK:** İntrakranial kanama, **MKH:** Mezenkimal kök hücre.

edilmektedir. İki numaralı hasta nakil sonrası +16. günde, henüz engrafman gerçekleşmeden intrakranial kanama (İKK) nedeniyle öldü ve yedi yıllık takipte mortalite oranı %10 bulundu. Bu hasta tanıdan 31 ay sonra HLA 8/10 uyumlu kardeşinden haploidentik nakil oldu. Nakil öncesi 2 kez İST almıştı ve 42 kez trombosit, 21 kez eritrosit süspansiyon transfüzyonu ile en fazla transfüzyon yapılmış hastaydı.

Hastaların %66.7'sinde mix kimerizm izlendi. Hayatta kalan tüm hastalar tam hematolojik remisyonda, eritrosit ve trombosit transfüzyonundan bağımsız, MNS>1500/ μ L, trombosit>150.000/ μ L olarak takip edilmektedir. Nakil sırasında ve sonrasındaki hasta bulguları Tablo 1'de belirtilmiştir.

TARTIŞMA

1980'lerden beri AA'nin tanısında ve terapötik yaklaşımlardaki büyük ilerlemeler sayesinde hem HKHN, hem de İST'nin sonuçlarında önemli ölçüde iyileşmeler gözlenmiştir (6,7). Aplastik anemi tedavisinde ilk basamak olarak HLA tam uyumlu aile vericisinden (TUAV) kök hücre nakli ile çocuklarda genel sağ kalım oranı son 20 yılda % 90'ı aşmıştır (3,6,7). Tam uyumlu aile içi vericisi olmayan çocuklarda, at-ATG ve CsA kombinasyonu ile İST terapötik bir seçenek olarak kullanılır (5,6,8). Yanıt yokluğu, nüks ve klonal evrim İST'de sorun yaratırken, greft yetmezliği, akut ve kronik GVHH ve sekonder malignite HKHN başarısını sınırlamaktadır (6). Bizim nakil olan 10 hastamızdan 1 tanesi intrakranial kanama sonucunda nakil ile ilişkili mortalite nedeniyle kaybedildi ve % 90 GSK literatür ile uyumlu bulundu.

European Group of Blood and Marrow Transplantation SAA Working Party (EBMT-SAA WP) çocuklarda İST ile on yıllık GSK'ın, % 81'den % 87'ye çıktığını bildirmiştir. Bununla birlikte, İST sonrası olaysız sağ kalım (EFS) TUAV ile yapılan HKHN'den daha kötüdür (%33'e karşın %87, p=0.001) (3). Çalışmamızda HKHN öncesi İST alan veya diğer alternatif tedavileri kullanan 7 hastanın hiçbirinde bu tedavilere yanıt alınmadı. Aplastik anemi hastalarının %70-80'i İST'den sonra tam veya parsiyel hematolojik yanıtı erişebilmesine rağmen, bunların %5-35'de relaps ve %8-20'de ise MDS, akut miyeloid lösemi ve PNH gibi klonal hematopoez gelişimi görülür (3,5,6). İmmüno-supresif tedavinin aksine HKHN ile tedavi edilen hastalarda nadiren lösemi veya MDS gelişir (6). Uzun süreli takiplerinde hiçbir hastamızda MDS, lösemi, PNH veya sekonder malignite gelişmedi.

Pediyatrik ağır aplastik anemide mevcut algoritmada HLA tam veya iyi uyumlu bir aile donörü mevcut olduğunda ilk basamak tedavi kök hücre naklidir (6). Farklı otörler tarafından ileri sürülen EAA için HKHN'de survivalı pozitif yönde etkileyen bazı antiteler; daha kısa tanı-nakil aralığı, kök hücre kaynağı olarak K1 seçimi, daha küçük alıcı yaşı (<10 yaş), nakil öncesi transfüzyon sayısı<20 olması, nakil öncesi İST uygulanmaması ve TUAV transplantasyonudur (5,6). Tam uyumlu aile içi vericisi ile kemik iliği nakli (TUAV-HKHN) için 1990'lı yılların başından

bu yana standart hazırlama rejimi siklofosamid+ATG (CY+ATG) olmuştur (1,3,7). Günümüzde, CY+ATG kullanıldığında engrafman oranları %96 kadar yüksektir ve genel sağ kalım oranı çocuklarda %91 olarak tahmin edilmektedir (7). Biz çalışmamızda toplam 12 nakilin 9'unda CY+ATG hazırlık rejimini ve 12 nakilin 11'de GVHH profilaksisi için CsA+kısa süreli Mtx kullandık ve % 90 GSK elde ettik.

Tam uyumlu aile içi vericisi ile HKHN yapılan çocuklarda aGVHH % 20,4-30 ve cGVHH %10-44 oranlarında bildirilmiştir. Hamidieh ve ark.nın 65 pediyatrik hastada yaptıkları çalışmada HKHN'den önce 20'den fazla eritrosit süspansiyonu ile desteklenen hastalarda daha fazla yaygın cGVHH riski bulunmuştur (5). Bizim sınırlı akciğer cGVHH gelişen hastamız nakil öncesinde eritrosit ve trombosit süspansiyonu ile toplam 30 kez transfüze edilmişti. Pediyatrik malignitenin aksine EAA hastaları için başlıca tercih edilen kök hücre kaynağı K1'dir (7). Siklofosamid+at-ATG rejimi ve CSA+kısa süreli Mtx ile GVHH profilaksisi HLA-özdeş kardeş vericiler için kullanıldığında, cGVHH riski %10'dan azdır (9). Bizim çalışmamızda GVHH sıklığının literatüre göre daha az olduğu görüldü (%8). Hastalarımızın hiçbirinde aGVHH gelişmedi, sadece 1 hastada sınırlı cGVHH gelişti. Buna vericilerin hepsinin kardeş ve 12 nakilin 11'de kök hücre kaynağı olarak K1 kullanılmasının neden olabileceği düşünüldü.

Edinsel aplastik anemili hastalarda tam ve iyi uyumlu aile içi verici naklinden sonra primer GY oranları, önceki çalışmalarda %30 civarında iken günümüzde %10 düzeyine inmiştir (7). Bu kısmen tanı ile HKHN arasındaki sürede transfüzyon maruziyetinin azalmasına ve lökoredükte kan ürünlerinin kullanımının artmasına bağlıdır (8). Bizim toplam 7 yıllık takip süresinde yaptığımız nakillerdeki GY oranı %25 idi. Greft yetmezliği olan 2 hastanın nakil öncesi aldıkları transfüzyon sayısının diğer hastalara göre daha fazla olduğu gördük ve bu yüksek transfüzyon sayısının greft yetmezliğinde rol oynadığını düşündük. Aplastik anemi hastalarında transplantasyondan sonra immüno-supresif tedavinin 6 ay içinde azaltılarak kesilmesi sadece GVHH'yi önlemeye yardım etmez, ayrıca sekonder GY ve K1 aplazisinin nükssetmesini önler. Tam uyumlu aile vericisinden yapılan HKHN'dan sonra EAA hastaların %44-55'inde miks alıcı-verici kimerizmi ortaya çıkar. Ancak mix kimerizm malign hastalıkta olduğu gibi hızlı greft kaybını göstermez. Lösemide nakil sonrası standart yaklaşımın tersine, kimerizm düşen hastada seri kimerik analizler yapılmalı ve immüno-supresyon yeniden sağlanmalıdır (7). Çalışmamızda hastalarımızın %66.7'si mix kimerikti, ancak bunların hepsinde tam hematolojik yanıt mevcut olduğunu gördük.

Aplastik anemili çocukların 1/4'ü primer İST'ye cevap vermez. Tanıdan bu yana 3-6 ay içinde İST'ye yanıt vermeyen veya ilk yanıtta sonra erken nükseden hastalara tam uyumlu aile vericisi bulunamazsa, akraba dışı verici taraması derhal başlatılmak zorundadır. Çoklu İST kürleri ile başarısız olan, tam veya iyi uyumlu bir vericisi olmayan hastalar için, tam uyumlu olmayan akraba dışı verici, göbek kordonu kanı veya haploidentical HKHN de dahil olmak üzere alternatif verici transplantasyonları

kurtarma tedavisi olarak düşünülmelidir (3,4,10). Günümüzde engrafman ve GSK oranları haplo-HKHN'de önemli ölçüde iyileşmiş (9,11,12) ve GSK yaklaşık %64.6-79.7 düzeyine ulaşmıştır (4,13,14). Nadir, ancak tedavi edilmediğinde ölümcül bir hastalık olan edinisel AA tanısı alan hastalarımızda 7 yıllık takip süresinde HKHN ile %90 genel sağkalım ve literatüre göre nispeten düşük GVHH oranları (%8) elde ettik. Literatürde bildirilen immünoşüpresif tedavi sonrası görülen yüksek relaps ve klonal hematopoz oranları dikkate alındığında özellikle HLA tam uyumlu kardeş verici varsa allojenik hematopoetik kök hücre naklinin çocuklarda aplastik anemi tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullanılabilceğini düşündük. Ancak tedavi yaklaşımlarını standardize etmek ve bir kılavuz oluşturmak için ideal olarak randomize kontrollü, çok sayıda hastayı içeren prospektif araştırmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, Verzegnassi F, Bonanomi S, Cesaro S, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells Mol Dis* 2015;55:40-7.
2. Sun Q, Wu B, Zhu Z, Sun C, Xu J, Long H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant for severe aplastic anemia: Current state and future directions. *Curr Stem Cell Res Ther* 2017; Feb 27 (Epub ahead of print).
3. Kook H, Chung NG, Kang HJ, Kang HJ, Im HJ. Acquired aplastic anemia in Korean children: Treatment guidelines from the Bone Marrow Failure Committee of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology. *Int J Hematol* 2016;103:380-6.
4. Xu LP, Zhang XH, Wang FR, Xu LP, Zhang XH, Wang FR, et al. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:381-7.
5. Hamidieh AA, Mozafari M, Noshad S, Hadjibabaie M, Ashouri A, Jahangard-Rafsanjani Z, et al. Matched related donor hematopoietic stem cell transplantation results in a long-term follow-up of a pediatric acquired severe aplastic anemia subset: A stem cell source perspective. *Pediatr Transplant* 2015;19:399-407.
6. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: Bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica* 2014;99:1784-91.
7. Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:1311-36.
8. Williams DA, Bennett C, Bertuch A, Bessler M, Coates T, Corey S, et al. Diagnosis and treatment of pediatric acquired aplastic anemia (AAA): An initial survey of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium (NAPAAC). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:869-74.
9. Georges GE, Storb R. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Curr Opin Hematol* 2016;23:495-500.
10. Xiao PF, Hu SY, He HL, Lu J, Li J, Chai YH. Efficacy analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with severe aplastic Anemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2015;23:1103-7.
11. Xu LP, Wang SQ, Wu DP, Wang JM, Gao SJ, Jiang M, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study. *Br J Haematol* 2016;175:265-74.
12. Yamazaki H. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Rinsho Ketsueki* 2015;56:2153-9.
13. Zhang Y, Guo Z, Liu XD, He XP, Yang K, Chen P, et al. Comparison of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and immunosuppressive therapy for the treatment of acquired severe aplastic anemia in pediatric patients. *Am J Ther* 2017;24:e196-e201.
14. Liu L, Wang X, Jin S, Hao L, Zhang Y, Zhang X, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for nonresponders to immunosuppressive therapy against acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:424-7.