



Pediyatrik Miyelodisplastik Sendromunda Hematopoyetik Kök Hücre Nakli Hematopoyetic Stem Cell Transplantation in Pediatric Myelodysplastic Syndromes

Gülay Sezgin¹

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

ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes (MDSs) are a heterogenous group of hemopoietic clonal disorders characterized by ineffective hemopoiesis and frequent evolution to leukemia. They are rare entities, particularly in children. Recently, they have been classified into 3 major groups: myelodysplastic syndromes, juvenile myelomonocytic leukemia, and Down syndrome–associated myeloid leukemia. Hematopoyetic stem cell transplantation is the treatment of choice and results in cure rates of around 60%. In this review, recent classification of pediatric myelodysplastic syndromes and indications for hematopoyetic stem cell transplantation is briefly highlighted.

Key words: Hematopoyetic stem cell transplantation, children, MDS, JMML, RAEB.

ÖZET

Miyelodisplastik sendromlar inefektif hematopoez, lösemi gelişme riski ile karakterize klonal heterojen bir hastalık grubudur. Çocuklarda nadiren görülür. Yakın zamanda yapılan sınıflamada 3 ana hastalık tanımlanmaktadır: Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML), Down sendromunun miyeloid lösemisi (MDS, geçici miyeloproliferatif hastalık, ve akut miyeloid lösemi) ve MDS. Hematopoyetik kök hücre nakli tek tedavi seçeneği olup, kür %60 olarak bildirilmiştir. Bu derlemede pediyatrik miyelodisplastik sendromların en son sınıflaması ve hematopoyetik kök hücre nakli endikasyonları vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hematopoyetik kök hücre nakli, çocukluk çağı, MDS, JMML, RAEB.



Giriş

Miyelodisplastik sendromlar (MDS) çocukluk çağı hematolojik malignitelerinin %5 'ini oluşturmakta olup inefektif hematopoez,miyeloid öncül hücrelerin gelişiminde bozukluk,sitopeni,displastik değişiklikler ve akut miyeloid lösemi (AML) gelişme riski ile karakterize klonal bir bozukluktur.

Çocukluk çağında MDS tanısı koyabilmek erişkine göre oldukça zor olabilmektedir. Hastaların çoğu normosellüler veya hipersellüler kemik iliği bulguları ile başvurursa da bazı hastalar hiposellüler kemik iliği bulguları ile gelebilmektedir. Bu durumda aplastik anemi,kalıtıl kemik iliği yetmezliği sendromları ile karışabilmekte; Epstein-Barr virüs,kronik Parvovirüs enfeksiyonu,nütrisyonel eksiklikler ve immün sitopeniler de MDS'yi taklit edebilmektedir.

MDS için risk faktörleri, çevresel faktörler radyasyona maruz kalma,alkilleyici ajanların kullanılması; Fanconi aplastik anemisi,Bloom sendromu,Shwachman Diamond sendromu ve Down sendromu gibi altta yatan kalıtsak hastalıklardır. Miyelodisplastik sendrom başka bir hastalığı bulunmayan,herhangi bir nedenle kemoterapi ya da radyoterapi almamış çocukta gelişirse primer ya da de novo MDS; radyoterapi veya kemoterapi öyküsü varsa sekonder MDS olarak adlandırılmaktadır¹.

French American British (FAB) ile Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'nün erişkin MDS sınıflaması pediatrik hastalara tam olarak uygulanamadığından 2003 yılında WHO sınıflamasının pediatrik şekli oluşturulmuştur². 2008 yılında bu sınıflama yeniden düzenlenmiştir. Bu sistem 3 ana hastalığı tanımlamaktadır: Jüvenil miyelomonositik lösemi (JMML),Down sendromunun miyeloid lösemisi (MDS,geçici miyeloproliferatif hastalık, ve akut miyeloid lösemi) ve MDS (primer veya sekonder). Bu sistemde pediatrik MDS'nin ana altgrupları: refrakter sitopeni (RS, kemik iliği blast sayısı < %5); refrakter anemi artmış blast sayısı (RAEB, kemik iliği blast sayısı %5-20); ve refrakter anemi artmış blast,transformasyonda hastalık (RAEB-T, kemik iliği blast sayısı %20-30) olarak tanımlanmıştır (Tablo 1). WHO 2008 sınıflaması ile pediatrik MDS hastalarının %99'u sınıflanabilmekte ve risk grupları tanımlanabilmektedir. Buna göre çocuklarda MDS tanısı koyabilmek için sayılan kriterlerden en az ikisinin bulunması önerilmiştir: sürekli ve açıklanamayan sitopeni,en az iki seride displazi,klonal sitogenetik anormallik ve %5'in üzerinde blast sayısı^{2,3}. Bu sınıflama sistemlerinin dışında 'category,cytology,cytogenetics' başharflerinden oluşan 'CCC' miyeloproliferatif grubu dışlayarak pediatrik MDS' yi sınıflamada kullanılan alternatif bir sistemdir⁴. Ayrıca Uluslararası

MDS çalışma grubu (International Working Group for the Prognosis of MDS) tarafından erişkin hastalar için önerilen (IPSS,International Prognostic Scoring System) Uluslararası skorlama sistemi 2012 yılında revize edilmiş olmakla beraber çocuk vakalarda uygulanabilirliği tartışmalıdır⁵.

Bu derlemede pediatrik miyelodisplastik sendrom'da kök hücre tedavileri ve endikasyonları ile ilgili özet bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Çocukluk Çağı Miyelodisplastik Sendrom Sınıflaması (2008)³

Miyelodisplastik sendromlar
Refrakter sitopeni (RS) (Periferik kanda blast <%2, kemik iliğinde blast <%5)
Refrakter anemi ve artmış blast (RAEB) (Periferik kanda blast %2-19, kemik iliğinde blast %5-19)
Refrakter anemi, artmış blast ve transformasyonda hastalık (RAEB-T) (Periferik kanda ya da kemik iliğinde blast %20-29)
Miyelodisplastik/Miyeloproliferatif Hastalıklar
Jüvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML)
Down Sendromu Hastalıkları
Geçici 'transient' anormal miyelopoez
Down sendromunun miyeloid lösemisi

RAEB:Refractory anemia with excess blasts; RAEB-T:Refractory anemia with excess blasts in transition

JMML'de Hematopoyetik Kök Hücre Nakli

Jüvenil miyelomonositik lösemi sıklıkla süt çocuğu döneminde görülmektedir. Ortanca görülme yaşı 2 olup erkek çocuklarda daha fazla görülür. JMML klinik olarak artmış monositik hücrelerin organları (dalak, karaciğer, gastrointestinal sistem ve akciğer) infiltre etmesiyle karakterize bir hastalıktır⁶. Patofizyolojisinde GM-CSF duyarlılığı ve RAS-RAF-MAP (mitojen aktive protein) sinyal iletim ağının patolojik aktivasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir⁷. Hastaların tamamında monositoz olması ve Philadelphia kromozomunun negatifliği tanıda olmazsa olmaz koşuldur. JMML nadiren spontan remisyon olsa da hematopoyetik kök hücre nakli (HKHN) JMML'de tek tedavi şeklidir. Noonan sendromlu bebekler, JMML'den ayrımı çok kolay olmayan miyeloproliferatif özellikler gösteren bir tabloyla baş vurabilirler. Bu durum tipki Down sendromunda olduğu gibi kendiliğinden düzelir⁸.

Tek kür şansı olan HKHN ile olaysız sağkalım, en son geniş serili çalışmada HLA uygun olan akraba ve bir antijen uyumsuz vericiden yapılan nakil sonrası %50 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada kız hasta ve 4 yaş üzeri kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bunun yanında akraba dışı vericinin HLA uygun kardeşe göre dezavantajlı olmadığı gösterilmiştir⁹. HKHN sonrası en önemli sorun hastalığın tekrar etmesidir (%40-50)⁹⁻¹¹. Bir çalışma monozomi 7 varlığının prognozu etkilediğini gösterebilir¹² başka çalışmalarda monozomi 7 ya da diğer sitogenetik anomalilerin prognoz üzerinde etkisi gösterilememiştir⁹⁻¹¹. Bresolin ve arkadaşları gen ekspresyonlarının prognozu etkileyebileceğini, AML tipi gen ekspresyonuna sahip JMML hastalarının kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada daha önce bilinen aksine çocuğun yaşının büyük olmasının, düşük platelet sayısının ve yüksek Hgb F değerlerinin HKHN sonrası prognozu etkilemediği gösterilmiştir¹³.

JMML tedavisinde Amerikan (The Children's Oncology Group,COG) ve Avrupa gruplarının (European Working Group for Myelodysplastic Syndromes,EWOG-MDS) protokolleri mevcuttur. EWOG-MDS JMML çalışma grubu hazırlama rejiminde busulfan, siklofosfamid ve melfalan kullanırken COG JMML çalışma grubu total vücut ışınlaması ve siklofosfamid kullanmaktadır. JMML'de splenektominin yararı olduğuna dair yayınlar mevcuttur. COG JMML grubu splenektomi tedavinin bir parçası olarak tüm hastalara önermektedir. EWOG-MDS grubu ise splenektomi yapıp yapılmamasının kararını hastanın hekimine bırakırken,masif splenomegalisi ve hipersplenizm bulguları olan,platelet transfüzyonlarına refrakter vakalarda önermektedir. Uygun verici bekleyen asemptomatik JMML hastalarına herhangi bir tedavi önerilmemektedir. Ancak lökosit sayısı yüksek olan,akciğer problemleri olan, ve /veya belirgin organomegalisi olan hastalara 6-merkaptopürin (50mg/m2/gün) ± cis -retinoik asit (100mg/m2/gün) verilmesinin hastalığın kontrolünde (özellikle 1 yaşından küçük süt çocuğunda) etkili olduğu gösterilmiştir. Çok ağır JMML hastalarında sitarabin (40mg/m2/gün X5gün) önerilmektedir¹⁴.

HLA uygun vericisi bulunmayan hastalar için aynı zamanda kordon kanı için de arama başlatılmalıdır. Çalışmalar kordon kanının bu hastalar için uygun bir seçenek olduğunu göstermiştir⁹. Transplant sonrası hastalığın tekrarladığı durumlarda donör lenfosit infüzyonunun (DLI) etkili olmadığı görülmüştür. Relaps durumunda aynı veya farklı vericiden ikinci nakil yapılması ve graft versus host hastalığı profilaksisinin azaltılması ile hastaların üçte biri kurtarılabilir¹⁵.

MDS'de Hematopietik Kök Hücre Nakli

HKHN, tüm ileri MDS vakalarında (RAEB, RAEB-T), ikincil MDS'de, refrakter sitopeni ve sitogenetik anomali birlikteliğinde (monozomi 7 ve kompleks karyotipte) veya ağır nötropeni (nötrofil sayısı $1 \times 10^9/L$ 'den az) veya transfüzyon bağımlısı hastalarda önerilmektedir¹⁴. RAEB, RAEB-T ve miyeloid displazi ilişkili AML tanısı almış 97 pediatrik vakanın transplant sonrası takiplerinde, hastaların %60'ının tedavi olduğu görülmüştür. Bu hastalara hazırlık rejimi olarak busulfan, siklofosamid ve melfalan verilmiş, HLA uygun kardeşten veya akrabadışı nakil yapılmıştır. Miyelodisplaziye sekonder AML gelişen vakalarda relaps riski diğer gruplara göre daha fazla saptanmış; ayrıca hastanın 12 yaşından büyük olması, tanı ile HKHN arasında 4 aydan daha uzun süre olması ve akut veya kronik greft versus host hastalığı varlığında transplant ilişkili mortalitenin artmış olduğu görülmüştür¹⁶.

RAEB ve RAEB-T olan hastalara transplant öncesinde kemoterapi verilmesi tartışmalı bir konudur. Yapılan çalışmalarda miyelodisplaziye bağlı AML gelişen vakalara kemoterapi uygulanmasının relaps riskini azalttığı ancak olaysız sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir¹⁷. İlerlemiş MDS tanısı alan çocuklarda birden fazla monozomal ve yapısal karyotip anomalisi varsa veya kemoterapi/radyoterapiye sekonder MDS gelişmiş ise prognoz kötü olmaktadır¹⁸.

Refrakter sitopeni ve monozomi 7 birlikteliğinde HLA uygun akraba veya akrabadışı vericilerden erken HKHN yapılmalıdır. EWOG-MDS çalışması monozomi 7 varlığında refrakter sitopenisi olan vakaların daha hızlı ilerlediğini göstermiştir. Bu çalışma ayrıca hastalık ilerlemeden HKHN yapıldığında sağkalımın daha yüksek olduğunu göstermiştir¹⁹.

Refrakter sitopeni ve normal karyotip olan hastalar uzun yıllar izlenebilir ancak transplant mortalitesinin düşük olması sebebiyle eğer HLA uygun verici varsa HKHN önerilebilir. HLA uygun kardeş olmadığında hastalar izlenebilir. Ağır nötropeni varsa veya hasta transfüzyon bağımlısı ise bu hastalara HLA uygun akrabadışı vericilerden HKHN yapılmalıdır¹⁴.

Refrakter sitopeni ve normal karyotip olan hastalara fludarabin içeren düşük yoğunluklu hazırlık rejimi verilerek HKHN yapılabileceği bildirilmiştir²⁰. Kordon kanı MDS için diğer kök hücre kaynaklarına göre daha az tercih edilmektedir, eğer hastanın HLA uygun akraba/akrabadışı vericisi yoksa son seçenek olarak kullanılmalıdır²¹.

Sonuç

Pediyatrik miyelodisplastik sendromlar çocuklarda nadir görülen ve lösemi gelişme riski olan bir hastalık grubudur. Yakın zamanda yenilenen sınıflama sistemi hastaları tanımlamak daha kolay hale gelmiştir. Bu hastalıkların tek tedavisi kök hücre naklidir ve hastalık ilerlemeden yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Niemeyer CM, Kratz CP, Hasle H. Pediatric myelodysplastic syndromes. *Curr Treat Options Oncol*. 2005; 6:209-14.
2. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia*. 2003; 17:277-82.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114:937-51.
4. Mandel K, Dror Y, Poon Y, Freedman MH. A practical, comprehensive classification for pediatric myelodysplastic syndromes: the CCC system. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24:596-605.
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120:2454-65.
6. Niemeyer CM, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. *European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS)*. *Blood*. 1997; 89:3534-43.
7. Niemeyer CM, Kratz CP. Pediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia: Molecular classification and treatment options. *Br J Hematol*. 2008; 140:610-24.
8. Pinkel D. Differentiating juvenile myelomonocytic leukemia from infectious disease. *Blood*. 1998; 91:365-7.
9. Locatelli F, Nöllke P, Zecca M, Korthof E, Lanino E, Peters C et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood*. 2005; 105:410-9.
10. Locatelli F, Niemeyer C, Angelucci E, Bender-Götze C, Burdach S, Ebell W et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a report from the European Working Group on Myelodysplastic Syndrome in Childhood. *J Clin Oncol*. 1997; 15:566-73.

11. Smith FO, King R, Nelson G, Wagner JE, Robertson KA, Sanders JE et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2002; 116:716-24.
12. Manabe A, Okamura J, Yumura-Yagi K, Akiyama Y, Sako M, Uchiyama H et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 27 children with juvenile myelomonocytic leukemia diagnosed based on the criteria of the International JMML Working Group. *Leukemia.* 2002; 16:645-9.
13. Bresolin S, Zecca M, Flotho C, Trentin L, Zangrando A, Sainati L et al. Gene expression-based classification as an independent predictor of clinical outcome in juvenile myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28:1919-27.
14. Apperly J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T: *EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation*, 6th Ed. Paris, EBMT-ESH, 2012.
15. Yoshimi A, Mohamed M, Bierings M, Urban C, Korthof E, Zecca M et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) results in outcome similar to that of first HSCT for patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 2007; 21:556-60.
16. Locatelli F, Pession A, Bonetti F, Maserati E, Prete L, Pedrazzoli P et al. . Busulfan, cyclophosphamide and melphalan as conditioning regimen for bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 1994; 8:844-9..
17. Strahm B, Nölke P, Zecca M, Korthof ET, Bierings M, Furlan I et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia.* 2011; 25:455-62.
18. Göhrig G, Michalova K, Beverloo HB, Betts D, Harbott J, Haas OA et al. Complex karyotype newly defined.The strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2010; 116:3766-9.
19. Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, Locatelli F, Hasle H, Schultz KR et al. Refractory anemia in childhood.:A retrospective analysis of 67 patients in particular reference to monosomy 7. *Blood.* 2003; 102:1997-2003.
20. Strahm B, Locatelli F, Bader P, Ehlert K, Kremens B, Zintl F et al. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40:329-33.
21. Madureira AB, Eapen M, Locatelli F, Teira P, Zhang MJ, Davies SM et al. Analysis of risk factors influencing outcome in children with myelodysplastic syndrome after unrelated cord blood transplantation. *Leukemia.* 2011; 25:449-54.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Gülay Sezgin

Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi

Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi

Adana, Turkey

e-mail: gulaysezgin@yahoo.com