

INDIKACIJE ZA ALOGENU TRANSPLANTACIJU KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA U DJECE

TONI MATIĆ^{1,2,3}, ZRINKO ŠALEK¹

Alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica je postupak infuzije krvotvornih matičnih stanica od druge osobe u primatelja i koristi se u liječenju djece s malignim i nemalignim bolestima. Indicirana je u bolesnika u kojih bi nastavak liječenja konvencionalnom terapijom doveo do značajno kraćeg preživljenja nego s ovim postupkom. U tekstu se iznose osnove alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica u djece s posebnim naglaskom na indikacije u svijetu i u Hrvatskoj.

Deskriptori: KRVOTVORNE MATIČNE STANICE, ALOGENA TRANSPLANTACIJA, INDIKACIJE, DJECA

UVOD

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) označava infuziju krvotvornih matičnih stanica darivatelja u primatelja. Ako su darivatelj i primatelj ista osoba radi se o autolognoj TKMS, a ako su različite osobe naziva se alogena TKMS. Dio postupka alogene TKMS čini i kondicioniranje.

KONDICIONIRANJE

Kondicioniranje je predtransplantacijska primjena kemoterapije i/ili zračenja i/ili imunoterapije kod primatelja, sa svrhom pripreme za prihvatanje matičnih stanica u koštanoj srži i prevenciju odbacivanja istih. Kod hematoloških malignih bolesti kondicioniranje prije alogene TKMS ima i kurativni učinak u smislu eradikacije osnovne bolesti te se najčešće provodi mijeloablativni tip kondicioniranja tj. onaj koji uzrokuje potpunu aplaziju koštane srži. Blaža, nemije-

loablativna kondicioniranja se najčešće nazivaju kondicioniranja smanjenog intenziteta (engl. "reduced intensity conditioning" - RIC) i ona se češće primjenjuju kod nemalignih bolesti. U određenim slučajevima kod nekih indikacija npr. primarne imunodeficiencije nije potrebno provesti kondicioniranje.

IZVOR KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Hematopoetske matične stanice se mogu prikupiti iz koštane srži, periferne krvi ili umbilikalne krvi novorođenčeta. Ukoliko je moguće birati, obzirom na komplikacije i uspješnost transplantacije, prvi izbor u djece je najčešće koštana srž, zatim periferna krv, i naposljetku umbilikalna krv. Darivatelj matičnih stanica kod alogene TKMS može biti srodan ili nesrodan (engl. "related" i "unrelated"). Srodni darivatelj može biti brat, sestra (engl. "sibling") ili roditelj. Nesrodni darivatelj može biti dobrovoljni darivatelj krvi iz registra ili darivatelj umbilikalne krvi.

Darivatelj također može biti podudaran ili nepodudaran (engl. "matched" i "mismatched"). Podudarnost se testira putem podudarnosti određenih lokusa glavnoga kompleksa tkivne snošljivosti (engl. "major histocompatibility complex" - MHC) na humanim leukocitnim

antigenima (HLA). Obično se testira 10 lokusa. Podudaran darivatelj je onaj koji se podudara s primateljem u 9 ili 10 od 10 testiranih HLA lokusa (9/10 ili 10/10), a nepodudaran onaj koji se podudara u manje od 9 od 10 testiranih HLA lokusa (8/10 ili manje). Haploidentični darivatelj je obično jedan od roditelja koji se polovično podudara s primateljem djetetom (5 od 10 HLA lokusa; dijete nasljeđuje od svakog roditelja po jedan haplotip - 5/10 od majke i 5/10 od oca) i to je primjer srodnog nepodudarnog darivatelja. Rijetko se dogodi da je roditelj HLA podudaran i tada često u obiteljskoj anamnezi postoji konsangvinitet. Na temelju navedenoga darivatelj može biti (navedeni prema redu izbora, ukoliko je izbor moguć):

- srodni podudarni (brat ili sestra, rijetko roditelj) - engl. "matched sibling/family donor" (MSD ili MFD);
- nesrodni podudarni donor - engl. "matched unrelated donor" (MUD);
- srodni nepodudarni (haploidentični) - engl. "mismatched family donor" (MMFD);
- nesrodni nepodudarni - engl. "mismatched unrelated donor" (MMUD).

¹Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Povjerenstvo za liječenje transplantacijom krvotvornih matičnih stanica KBC-a Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Toni Matić, dr. med.

Klinika za pedijatriju,

Klinički bolnički centar Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

E-mail: madtmatic@yahoo.com

Oko 2/3 bolesnika nema srodnog podudarnog darivatelja. Šansa da se u svijetu nađe nesrodni podudarni darivatelj je kod bjelačke populacije 60-70% (2). Vrijeme od početka pronalaska podudarnog nesrodnog darivatelja do TKMS je minimalno 1-2 mjeseca.

Reakcija presatka protiv primatelja (engl. graft versus host disease - GVHD) je ozbiljna i potencijalno životno ugrožavajuća komplikacija nakon TKMS. Uzrokovana je engraftmentom (prihvatanjem presatka) imunokompetentnih davateljevih T-limfocita kod imunološki kompromitiranog primatelja u kojemu postoje histokompatibilne različitosti naspram davatelja. Navedene stanice u slučaju malignih bolesti mogu postići i za bolesnika pozitivni učinak, tzv. "graft versus leukemia" efekt, kada svojom aktivnošću uništavaju eventualne preostale ili relapsirajuće blaste. Akutni i kronični GVHD se danas ne dijele više po vremenu nastanka u odnosu na dan transplantacije (<100, >100 dana), već po svojoj kliničkoj i patološkoj slici, koja se ne mora podudarati s vremenskim periodom nastanka. Rizik za GVHD povišuju: slabija podudarnost donora u HLA lokusima, nesrodnost donora, transplantat perifernih matičnih stanica i dr. Takozvani manji antigeni tkivne snošljivosti (engl. "minor histocompatibility antigens" - MiHA) također utječu na rizik za GVHD. Kodirajući lokusi za njih se nalaze na čitavom genomu, za razliku od MHC antigena koji su kodirani na 6. kromosomu. Kao posljedica toga HLA-podudarni srodni darivatelj uvijek ima prednost pred nesrodnim darivateljem s istim brojem podudarnih HLA lokusa (1). Noviji pristupi i poboljšanje u prevenciji GVHD-a danas i haploidentičnog darivatelja postavljaju kao čest izbor, obzirom na vrlo često laku i brzu dostupnost.

PREUVJETI ZA POSTUPAK TRANSPLANTACIJE KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Kada je darivatelj dostupan, potrebno je ispuniti nekoliko preuvjeta kako bi se mogao ostvariti postupak TKMS:

- dobro opće stanje primatelja (stupnjevanje po Karnofskyju i po Lanskyju (<16 g));

- uredni rezultati predtransplantacijske obrade primatelja;
- izostanak infekcije u primatelja;
- dobro opće stanje, uredni rezultati obrade i izostanak kontraindikacija kod darivatelja;
- kompletna remisija u slučaju maligne hematološke bolesti.

UČINAK TRANSPLANTACIJE KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Učinak postupka TKMS, koji obuhvaća i kondicioniranje, je kod malignih hematoloških bolesti dvostruk:

- u postupku se primjenjuje mijeloblativno kondicioniranje koje uništava maligne stanice, ali i eradicira koštanu srž, te je nakon toga potrebno nadomjestiti koštanu srž novim krvotvornim matičnim stanicama;
- reakciju novog darivateljevog imunološkog sustava na potencijalnu pojavu rezidualnih ili relapsirajućih malignih stanica - engl. "graft versus leukemia" efekt.

Kod nemalighnih bolesti učinak je davanje KMS koje svojom proliferacijom i/ili diferencijacijom mogu nadomjestiti one stanice koje su kod bolesti u nedostatku ili manjku (npr. hematopoetske stanice koštane srži kod aplastične anemije, imune stanice kod imunodeficijencije, stanice s manjkom određenog enzima).

INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Povijesno gledano, daleko najviše postupaka alogene TKMS se kod djece ranije provodilo za maligne bolesti poput leukemije ili limfoma, no danas je broj postupaka za nemalighne indikacije u stalnom porastu.

U velikoj retrospektivnoj studiji na skupini od 945 transplantirane djece s područja Istočne Europe analizirane su indikacije za alogeničnu TKMS u periodu od 20 godina (3). Oko 3/4 djece (73,4%) bolovalo je od maligne bolesti i to akutne limfoblastične leukemije (29,2%), akutne mijeloične leukemije (18,2%), kronične mijelocitne leukemije (13,8%), mijelodisplastičnog sindroma (7,5%),

non-Hodgkinovog limfoma (2,7%) i drugih malignih bolesti (2,4%). Od nemalighne bolesti bolovalo je 1/4 (26,6%) djece, uključujući tešku stečenu aplastičnu anemiju (15,7%), imunodeficijencije (4,7%), urođene greške metabolizma (3,1%), Fanconijevu anemiju (1,5%) i druge bolesti (1,3%).

Maligne bolesti

Najčešće indikacije za TKMS u djece su akutne leukemije koje su visokog rizika, kada je preduvjet za TKMS postizanje prve kompletne remisije, ili akutne leukemije u relapsu, kada se postupak provodi nakon postizanja druge kompletne remisije. Nije neuobičajeno provođenje druge TKMS zbog relapsa nakon prve TKMS, no tada je očekivano preživljenje znatno manje. Mijelodisplastični sindrom, bolest s visokim rizikom na nastanak akutne leukemije, liječi se isključivo TKMS. Kod nekih oblika non-Hodgkinovog i Hodgkinovog limfoma također se provodi ovaj postupak. Općenito gledano, TKMS se provodi u onih oblika maligne bolesti kod kojih liječenje samo s kemoterapijom i radioterapijom ima manji postotak preživljenja od preživljenja nakon postupka TKMS.

Maligne bolesti s indikacijom za TKMS:

- Akutna limfoblastična leukemija;
 - visoki rizik
 - relaps
- Akutna mijeloična leukemija;
 - visoki rizik
 - relaps
- Mijelodisplastični sindrom;
- Non-Hodgkinov limfom;
 - relaps/primarna refraktorna bolest
 - podtip koji potencijalno bolje reagira na alogenu u odnosu na autolognu TKMS
- Hodgkinov limfom;
 - relaps nakon autologne TKMS ili primarno refraktorna bolest (obično drugi relaps)

- Hemofagocitna limfohistiocitoza;
- Eksperimentalno;
 - Ewingov sarkom visokog rizika
 - Sarkom mekih tkiva visokog rizika
 - Neuroblastom visokog rizika

Nemaligne bolesti

Obzirom da je danas postotak mortaliteta povezanog s terapijom i učestalosti GVHD-a sve niži, alogena TKMS se sve češće provodi kod ove skupine bolesti. Od primarnih imunodeficijenција, alogena TKMS se često provodi kod teške kombinirane imunodeficijenције, Wiskott-Aldrichovog sindroma i X-vezane kronične granulomatozne bolesti. Alogena TKMS je učinkovita i sigurna kod aplastične anemije, no postoji i sve više podataka o sigurnom provođenju postupka kod nasljednih sindroma sa zatajenjem koštane srži. Česte indikacije u određenim dijelovima svijeta su talasemija major i srpasta anemija.

Neke metaboličke bolesti poput mukopolisaharidoze su standardne indikacije za alogenu TKMS, ali kod nekih metaboličkih bolesti potencijalna korist ovog postupka nije toliko očita. TKMS može prevenirati neurološku progresiju kod metaboličke bolesti nadomještanjem enzima od strane monocita koji se stvaraju iz hematopoetskih matičnih stanica. Kako TKMS obično zaustavlja neurološku progresiju bolesti i ne može normalizirati neurološki status, i znajući da su potrebni mjeseci za nadomještanje enzima zbog spore migracije darivateljevih monocita u središnji živčani sustav primatelja, što ranije provođenje TKMS je od neizmjerne važnosti. Kod metaboličkih bolesti TKMS obično nema učinka na ostale manifestacije koje ne zahvaćaju središnji živčani sustav.

Nemaligne bolesti s indikacijom za TKMS:

- Primarne imunodeficijenције;
 - teški fenotip
 - idealne specifične genetske mutacije

- Hemoglobinopatije;
 - talasemija major
 - srpasta anemija
- Teška aplastična anemija;
- Nasljedni sindromi zatajenja koštane srži;
 - Fanconijeva anemija
 - Shwachman-Bodian-Diamond sindrom
 - Diamond-Blackfan anemija
 - Dyskeratosis congenita
 - Amegakariocitna trombocitopenija
- Metaboličke/genetske bolesti;
 - Infantilna osteopetroza
 - Mukopolisaharidoze (MPS)
 - Hurlerov sindrom (MPS IH)
 - opcionalne indikacije
 - Hurler/Scheie (MPS IH/S)
 - Scheie (MPS IS)
 - Maroteaux-Lamy (MPS VI)
 - Sly (MPS VII)
 - Leukodistrofije
 - Cerebralna X-vezana adrenoleukodistrofija
 - Metakromatska leukodistrofija, s kasnim početkom
 - Krabbeova bolest, generalno s ranim početkom
 - Ostale bolesti, opcionalne indikacije
 - Fukozidoza
 - Alfa-manozidoza
 - Aspartilglukozaminurija
 - Farberova bolest
 - Gaucher tip 1 i 3
 - Niemann-Pick tip C-2
 - Wolmanov sindrom

UČINKOVITOST TRANSPLANTACIJE KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Kod malignih bolesti je 5-ogodišnje preživljenje nakon alogene TKMS u djece oko 60% (4). Novije analize ipak pokazuju i bolje preživljenje npr. 76% nakon 3 godine od TKMS i 72% nakon 10 godina od TKMS (5). Oko polovice uzroka smrti nakon TKMS kod ove skupine bolesnika čine relaps/progresija bolesti. Druga polovica je tzv. mortalitet povezan s transplantacijom (engl. "transplant related mortality" - TRM ili "non-relapse mortality" - NRM), tj. mortalitet povezan s komplikacijama TKMS-a.

Kod primarnih imunodeficijenција u slučaju HLA-podudarnog darivatelja preživljenje može biti i do 90%, no u slučaju haploidentičnog darivatelja je 50-60% (6). Kod aplastične anemije se u slučaju postojanja srodnog podudarnog darivatelja odmah ide u postupak TKMS s učinkom do 90%, a u slučaju da njega nema, provodi se imunoterapija te se u slučaju njenog neuspjeha ide na postupak alogene nesrodne TKMS. Učinak varira od 50-90%, ovisno o ranijoj politransfundiranosti (6).

KOMPLIKACIJE TRANSPLANTACIJE KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Komplikacije koje se mogu javiti u ranijem periodu nakon alogene TKMS su mukozitis, krvarenje, anemija, bakterijske i gljivične infekcije, akutni GVHD (crijeva, jetra, koža), trombotska mikroangiopatija, virusne infekcije/reaktivacije, venookluzivna bolest jetre, odbacivanje koštane srži, toksičnost lijekova, i dr. Neke od mogućih kasnih komplikacija TKMS su kronični GVHD, sekundarni malignitet, hipogonadizam, bolesti štitnjače, hipopituitarizam, katarakta, posttransplantacijska limfoproliferativna bolest (PTLD).

TIMSKI RAD

Za postupak TKMS potrebno je imati tim koji obuhvaća više struka zajedno sa pripadajućim bolničkim jedinicama i laboratorijima. Uži tim čine liječnici pedijatri i/ili internisti (hematolozi, imunolozi), medicinske sestre, transfuziolozi, citolozi, citogenetičari, molekularni genetičari, liječnici zavoda za tipizaciju

tkiva, članovi registra dobrovoljnih darivatelja KMS, radioterapeuti. Širi tim čine sve struke koje se bave potencijalnim komplikacijama: gastroenterolozi, intenzivisti, infektolozi, dermatolozi...

INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA U HRVATSKOJ

Prvu alogeničnu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u Hrvatskoj izveo je 1983. godine transplantacijski tim pod vodstvom profesora Borisa Labara na KBC-u Zagreb. Isti je tim 1991. godine izveo transplantaciju stanica umbilikalne krvi u 2,5-godišnje djevojčice s kroničnom mijeloidnom leukemijom što je bila prva takva transplantacija za tu indikaciju u djece u svijetu (1991.). Prva TKMS u djeteta s primarnom imunodeficijencom učinjena je u nas 1994. godine, a 2002. i prva haploidna TKMS u djevojčice oboljele od aplastične anemije. Naš najmlađi bolesnik u kojeg je učinjena alogenična TKMS stanicama iz krvi pupkovine sestre imao je samo 11 dana, a bolovao je od teške složene imunodeficijencom (6).

Postupak alogene TKMS u djece nas se provodi 10-15 puta godišnje i radi se isključivo u KBC-u Zagreb. Vrlo mali broj bolesnika se šalje na postupak u inozemstvo i tada se najčešće radi o vrlo specifičnoj indikaciji s kojom se bavi samo nekoliko centara u svijetu. Ipak, sve je manje takvih slučajeva te se i u našem centru širi broj indikacija poput npr. Fanconijeve anemije za koju je TKMS prvi put učinjena 2017. godine ili juvenilne mijelomonocitne leukemije 2015. godine. U obradi podataka za razdoblje od zadnjih 5 godina (2015.-2019.) u KBC-u Zagreb prosjek provedenih postupaka alogene TKMS je 11,2 u bolesnika mlađih od 18 godina. Ukupno je provedeno 56 postupaka u 50 djece. Od ukupno 50 bolesnika trenutno je živo njih 34 (68%). Od 7 bolesnika koji su alogeno retransplantirani 6 ih je preminulo.

Indikacije za alogenu TKMS u Hrvatskoj za bolesnike <18 godina u petogodišnjem periodu od 2015.-2019.:

- Akutna limfatična leukemija - 17 pacijenata, 21 TKMS.

- Akutna mijeloidna leukemija - 5 pacijenata, 6 TKMS.
- Mijelodisplastični sindrom - 4 pacijenta, 5 TKMS.
- B-non Hodgkinov limfom - 2 pacijenta, 2 TKMS.
- T-non Hodgkinov limfom - 1 pacijent, 1 TKMS.
- Juvenilna mijelomonocitna leukemija (NF1) - 1 pacijent, 1 TKMS.
- Sekundarna mijelodisplazija/kronična mijelomonocitna leukemija - 1 pacijent, 1 TKMS.
- Hemofagocitna limfohistiocitoza - 1 pacijent, 1 TKMS.
- Teška kombinirana imunodeficijenca (SCID) - 5 pacijenata, 5 TKMS.
- Aplastična anemija - 3 pacijenta, 3 TKMS.
- Blackfan Diamond anemia - 2 pacijenta, 2 TKMS.
- Fanconijeva anemija - 2 pacijenta, 2 TKMS.
- Chediak Higashi sindrom - 2 pacijenta, 2 TKMS.
- Schwachmann-Bodian-Diamond sindrom (MDS) - 1 pacijent, 1 TKMS.
- X-vezana kronična granulomatozna bolest - 1 pacijent, 1 TKMS.
- Teška kongenitalna neutropenija - 1 pacijent, 1 TKMS.
- Wiskott Aldrichov sindrom - 1 pacijent, 1 TKMS.

Kratice:

TKMS - transplantacija krvotvornih matičnih stanica
 MHC - "major histocompatibility complex", glavni sustav tkivne snošljivosti
 MiHA - "minor histocompatibility antigens", manji antigeni tkivne snošljivosti
 RIC - "reduced intensity conditioning", kondicioniranje smanjenog intenziteta
 HLA - humani leukocitni antigeni
 GVHD - "graft versus host disease", reakcija presatka protiv primatelja
 PTLD - posttransplantacijska limfoproliferativna bolest
 MPS - mukopolisaharidoza

NOVČANA POTPORA/FUNDING
 Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
 Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST
 Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Guilcher GM. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents. *Pediatr Rev.* 2016; 37 (4): 135-44.
2. Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
3. Wachowiak J, Labopin M, Miano M et al. Haematopoietic stem cell transplantation in children in eastern European countries 1985-2004: development, recent activity and role of the EBMT/ESH Outreach Programme. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41 (2): 112-7.
4. Brissot E, Rialland F, Cahu X. Improvement of overall survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children and adolescents: a three-decade experience of a single institution. *Bone Marrow Transplantation.* 2016; 51: 267-72.
5. Zaucha-Prazmo A, Gozdzik J, Debski R, Drabko K, Sadurska E, Kowalczyk J. Transplant-related mortality and survival in children with malignancies treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A multicenter analysis. *Pediatr Transplant.* 2018; 22: 13158.
6. Rajić Lj. Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece. *Paediatr Croat.* 2013; 57 (1): 263-7.

Summary

INDICATIONS FOR ALLOGENIC HEMATOPOETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN

Toni Matić, Zrinko Šalek

Allogenic hematopoietic stem cell transplantation is a procedure of infusing hematopoietic stem cells from another person to the recipient, and it is used for treating children with malignant and non-malignant diseases. It is indicated in patients who would have lower survival rates with standard therapy than with this procedure. In this text basics of allogenic hematopoietic stem cell transplantation are described, with emphasis on indications in the world and in Croatia.

Descriptors: HEMATOPOETIC STEM CELLS, ALLOGENIC TRANSPLANTATION, INDICATIONS, CHILDREN

Primljeno/Received: 25. 2. 2020.

Prihvaćeno/Accepted: 15. 3. 2021.