

Αλλογενής μεταμόσχευση στην απλαστική αναιμία και σε μη κακοήγη νοσήματα

Γεωργία Αυγερινού, Ευγένιος Γουσέτης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών (αλλο-ΜΑΚ) εφαρμόζεται ως θεραπεία εκλογής σε συγγενείς ή επίκτητες μη-νεοπλασματικές νόσους κυρίως του αιμοποιητικού συστήματος. Από το σύνολο των ασθενών που θα πρέπει να υποβληθούν σε αλλο-ΜΑΚ μόνο το ένα τρίτο διαθέτει HLA-ταυτόσημο συγγενή δότη. Για τους ασθενείς χωρίς HLA συμβατό συγγενή δότη, υπάρχουν τρεις εναλλακτικές πηγές αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων για αλλο-ΜΑΚ: (1) HLA συμβατοί μη συγγενείς δότες, (2) μη-συγγενικό ομφαλοπλακουντιακό αίμα και (3) HLA ασύμβατοι συγγενείς δότες. Στο άρθρο αυτό παρουσιάζονται οι σύγχρονες απόψεις της αλλογενούς μεταμόσχευσης μυελού των οστών σε ορισμένα από τα πιο συχνά σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας, με έμφαση στην επίκτητη Απλαστική αναιμία και στην αναιμία Fanconi, στις αιμοσφαιρινοπάθειες και στις βαριές συγγενείς ανοσοανεπάρκειες.

Haema 2016; 7(2): 242-249 Copyright EAE

Η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών (αλλο-ΜΑΚ) αποτελεί τη μοναδική θεραπευτική επιλογή, που μπορεί να προσφέρει ίαση σε ορισμένα συγγενή ή επίκτητα μη-νεοπλασματικά νοσήματα του αιμοποιητικού συστήματος. Τα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας, οι αιμοσφαιρινοπάθειες και οι βαριές ανοσοανεπάρκειες είναι τα κύρια μη νεοπλασματικά νοσήματα με απόλυτη ένδειξη για αλλογενή ΜΑΚ τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες.

Σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας

Ως σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας χαρακτηρίζονται τα σύνδρομα στα οποία ο μυελός ανεπαρκεί να παράγει ικανοποιητικό αριθμό κυκλοφορούντων ώριμων αιμοποιητικών κυττάρων.

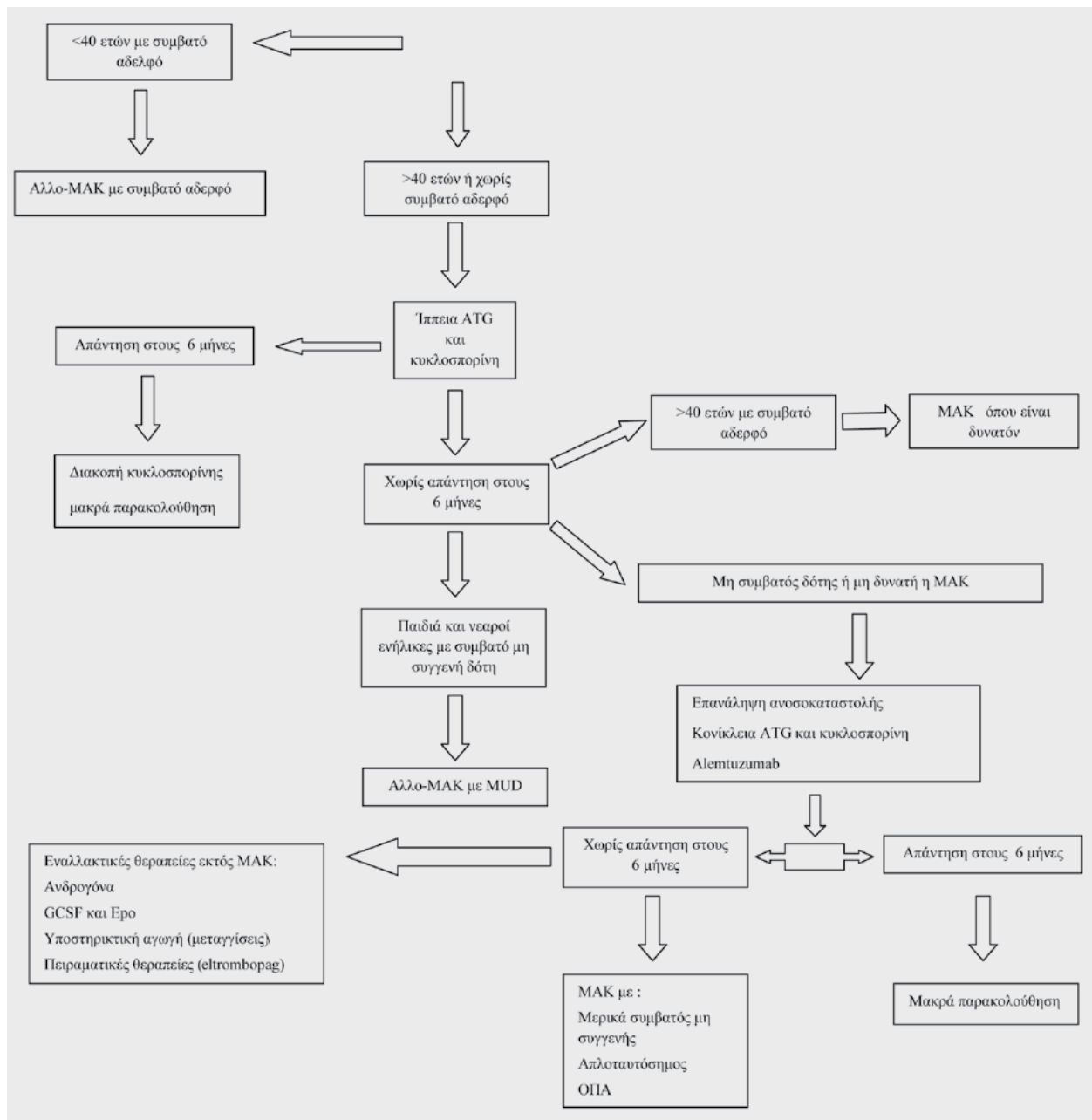
Η απλαστική αναιμία (ΑΑ) αποτελεί σπάνιο επίκτητο ή κληρονομούμενο αιματολογικό νόσημα που εντάσσεται στα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας. Η Απλαστική Αναιμία διακρίνεται σε δυο κατηγορίες, την επίκτητη και την κληρονομούμενη.

Η κατηγορία της επίκτητης εκπροσωπείται από τη μεγάλη ομάδα της ιδιοπαθούς απλαστικής αναιμίας. Η

νόσος είναι ιδιοπαθής σε ποσοστό τουλάχιστον 70-80% και σε μικρότερο ποσοστό δευτεροπαθής. Η κατανομή της επίπτωσής της παρουσιάζει δύο αιχμές, στις ηλικιακές ομάδες των 15-25 ετών και των άνω των 60 ετών. Στα παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών αναφέρονται ετησίως 1-3 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Στα παιδιά, σημαντική είναι η αναγνώριση πιθανών συγγενών συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας πριν από την οριστική διάγνωση της ΑΑ. Για την ανάπτυξη δευτεροπαθούς ΑΑ έχουν ενοχοποιηθεί κατά καιρούς φάρμακα, τοξίνες, ιογενείς λοιμώξεις, ηπατίτιδα (οροαρνητική ηπατίτιδα), αυτοάνοσα νοσήματα, καθώς και η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία¹⁻³. Η ΑΑ χαρακτηρίζεται ως βαριά (severe aplastic anemia, SAA) όταν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών (ΜΟ) είναι $\leq 25\%$ και συνυπάρχουν τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω: Αιμοπετάλια $\leq 20 \times 10^9/L$, ουδετερόφιλα $\leq 0,5 \times 10^9/L$ και δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ) $\leq 40 \times 10^9/L$ ή $< 1\%$ διορθωμένα για τον Ht. Ως πολύ βαριά (very severe aplastic anemia, VSAA) θεωρείται η ΑΑ όταν τα ουδετερόφιλα είναι $\leq 0,2 \times 10^9/L$ ⁴. Τρεις είναι οι βασικοί μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να αναπτυχθεί ΑΑ: (α) Αυτοάνοση προσβολή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΑΚ), (β) ενδογενής βλάβη των ΑΑΚ και (γ) διαταραχές του στρώματος ή του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών (ΜΟ)⁴⁻⁵. Η κλινική εικόνα της επίκτητης απλαστικής αναιμίας σχετίζεται με το βαθμό της πανκυτταροπενίας. Η ανοσοκατασταλτική

αγωγή και η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών αποτελούν τις δύο θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση των ασθενών με βαριά απλαστική αναιμία. Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος στην επίκτητη απλαστική αναιμία. (1) **Ανοσοκατασταλτική Θεραπεία:** Ανοσοκαταστολή συνιστάται (α) σε ασθενείς με όχι βαριά απλαστική αναιμία, οι οποίοι είναι μεταγγιζοεξαρτώμενοι, (β) σε ασθενείς με βαριά AA (SAA, VSAA), ηλικίας άνω των 40 ετών, και (γ) σε ασθενείς με βαριά AA (SAA, VSAA), ηλικίας κάτω των 40 ετών, χω-

ρίς διαθέσιμο HLA-συμβατό αδελφό για αλλο-ΜΑΚ. Το βασικό σχήμα ανοσοκατασταλτικής θεραπείας συνίσταται στη χορήγηση αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης (anti-thymocyte globulin, ATG) και κυκλοσπορίνης (CsA). Η αρχική φάση της θεραπείας περιλαμβάνει επίσης τη χορήγηση στεροειδών σε υψηλή δόση για την ενίσχυση της ανοσοκαταστολής και την κατά το δυνατόν, χωρίς αντιδράσεις, χορήγηση της ATG. Προτιμάται η ATG ίππειας προέλευσης και σε δεύτερο λόγο η ATG από κόνικλο. Η παρουσία πυρετού, λοιμώξεων ή αιμορραγιών δεν απο-



Εικόνα 1. Θεραπευτικός αλγόριθμος απλαστικής αναιμίας.

τελεί απόλυτη αντένδειξη για τη χορήγηση ATG. Δεν συνιστάται πλέον η μακροχρόνια χρήση G-CSF, γιατί δεν βελτιώνει αισθητά την πρόγνωση/επιβίωση και πιθανόν ενέχεται στην ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) σε αψώτερο χρόνο. Μετά από πλήρη αιματολογική απόκριση η χορήγηση CsA συνεχίζεται για τουλάχιστον 12 μήνες ακόμη. Ο διάμεσος χρόνος αιματολογικής αποκατάστασης είναι οι 3 μήνες. Τα αποτελέσματα της θεραπείας για τη SAA έχουν βελτιωθεί αισθητά, από 37% στη δεκαετία του 1980 σε 83% τη δεκαετία του 1990^{1,4,5}, (2) **Η μεταμόσχευση** αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στην απλαστική αναιμία, εφόσον υπάρχει ιστοσυμβατός αδελφός δότης. Η μεταμόσχευση από εναλλακτικούς δότες δεν αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής, έχει όμως ένδειξη όταν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στην ανοσοκατασταλτική αγωγή. Η Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΑΚ) από συμβατό αδελφό αποτελεί την αρχική θεραπεία επιλογής για ασθενείς με βαριά (SAA) και πολύ βαριά AA (VSAA), ηλικίας κάτω των 40 ετών. Οι σύγχρονες μελέτες αναφέρουν επιβίωση 91% για ασθενείς ηλικίας κάτω των 16 ετών και 74% για ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Συνήθως χορηγείται σχήμα προετοιμασίας με κυκλοφωσφamide (CY) ή CY/ATG. Δεν κρίνεται αναγκαία η χρήση ακτινοθεραπείας στο προπαρασκευαστικό σχήμα. Η πρόληψη της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft versus host disease, GvHD) είναι σημαντική για την επιτυχία της μεταμόσχευσης. Το σχήμα που χρησιμοποιείται βασίζεται στη χορήγηση CsA και βραχέος σχήματος μεθοτρεξάτης (MTX). Οι Locatelli et al, δημοσίευσαν αποτελέσματα επιβίωσης ασθενών που υπεβλήθησαν σε άλλο-ΜΑΚ από συγγενή συμβατό δότη. Η επιβίωση των ασθενών με GvHD βαθμού 0-I ήταν 98% ενώ των ασθενών με GvHD βαθμού II-IV ήταν 70%. Επίσης στην ίδια μελέτη οι Locatelli et al, δημοσίευσαν το πλεονέκτημα χορήγησης συνδυασμένης ανοσοκατασταλτικής αγωγής με CsA/MTX συγκρινόμενο με σχήματα που χρησιμοποιήθηκε μόνο MTX στην προφύλαξη νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή⁶. Τα άλλοτε υψηλά ποσοστά απόρριψης σε ασθενείς με βαριά απλαστική αναιμία έχουν βελτιωθεί στις HLA-συμβατές από αδελφό δότη μεταμοσχεύσεις, συγκριτικά με τις μεταμοσχεύσεις με χρήση μοσχεύματος από συμβατό μη συγγενή δότη και ομφαλοπλακουντιακό μόσχευμα. Η χρήση μοσχεύματος από περιφερικά ΑΑΚ αυξάνει την πιθανότητα GvHD και συνεπώς δεν συνιστάται.

Η ΜΑΑΚ από συμβατό, μη-συγγενή δότη ενδείκνυται σε ασθενείς ηλικίας <50 ετών (ή 50–60 ετών σε καλή γενική κατάσταση) μόνο αν έχει αποτύχει ένα σχήμα φαρμακευτικής ανοσοκαταστολής. Βέλτιστο προπαρασκευαστικό σχήμα δεν υπάρχει, συνήθως όμως σχήματα βασισμένα σε Fludarabine –χωρίς ακτινοθεραπεία– προτιμώνται για νεαρούς ασθενείς με ΑΑ⁷.

Στην ομάδα της κληρονομούμενης απλαστικής αναιμίας, η νόσος μεταβιβάζεται γενετικά, χωρίς όμως να εκδηλώνεται υποχρεωτικά στη νεογνική, τη βρεφική ή την παιδική ηλικία. Οι ασθενείς με κληρονομούμενα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας, τα χαρακτηριστικά των οποίων αναφέρονται στο πίνακα 1, παρουσιάζουν συχνά συγγενείς ανωμαλίες. Η μυελική ανεπάρκεια, μπορεί να αφορά μία ή και όλες τις σειρές, μπορεί να εμφανιστεί από τη γέννηση ή σε κάποια άλλη στιγμή της ζωής, ακόμη και σε αυτήν του ενήλικα.

Στην ευρύτερη ομάδα της κληρονομούμενης απλαστικής αναιμίας, **η αναιμία Fanconi (FA)** αποτελεί τη συχνότερη μορφή της νόσου. Μεταβιβάζεται με το σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και προσβάλλει τα άρρενα σε σχέση με τα θήλεα άτομα σε αναλογία 1,3:1. Η αναιμία Fanconi χαρακτηρίζεται από μεγάλη αστάθεια του γενετικού υλικού των κυττάρων με αυτόματη θραύση των χρωμοσωμάτων όταν εκτεθούν σε μιτογόνους παραγόντες όπως η μιτομυκίνη και η dieryoxybutane. Σε μοριακό επίπεδο, η αναιμία Fanconi, παρουσιάζει γενετική ετερογένεια, βάσει των 13 γενετικών υποτύπων που έχουν περιγραφεί. Η παρουσία αστάθειας του γενετικού υλικού και αδυναμίας των κυττάρων να επιδιορθώσουν τις βλάβες τους σε επίπεδο DNA, έχει ως αποτέλεσμα όχι μόνο τις διαταραχές της αιμοποίησης αλλά και την αυξημένη πιθανότητα κακοήθους εξάλλαξης⁸. Επίσης, είναι η αιτία αυξημένης εξωμυελικής τοξικότητας, αν χρησιμοποιηθούν μυελοαφανιστικά προπαρασκευαστικά σχήματα για την άλλο-ΜΑΚ. Η ουσιαστική θεραπευτική παρέμβαση για τους ασθενείς με αναιμία Fanconi είναι η άλλο-ΜΑΚ. Η ομάδα των Gluckman et al δημοσίευσαν τα αποτελέσματα 209 ασθενών με FA, που μεταμοσχεύθηκαν από HLA-συμβατό συγγενή δότη την περίοδο 1994-1999. Το πρωτόκολλο προετοιμασίας που χορηγήθηκε ήταν μειωμένης εντάσεως (κυκλοφωσφamide και περιορισμένου πεδίου ακτινοβολία). Η τριετής επιβίωση ήταν 81% για ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν κάτω από την ηλικία των 10 ετών και 69% για τους μεγαλύτερους από 10 ετών ασθενείς. Το 2007 οι Gluckman et al, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα 93 ασθενών με FA οι οποίοι μεταμοσχεύθηκαν με μη-συγγενικό ομφαλοπλακουντιακό μόσχευμα με διάμεση τιμή εμπύρηνων κυττάρων 5×10^7 ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος. Η πιθανότητα ανάκαμψης των ουδετεροφίλων ήταν 72% στους ασθενείς που έλαβαν προμεταμοσχευτικό σχήμα βασιζόμενο στη Fludarabine και η συνολική επιβίωση ήταν 50%. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής με χρήση ομφαλοπλακουντιακού μοσχεύματος δε διαφέρουν από εκείνα των μεταμοσχεύσεων με εναλλακτικό δότη. Τέλος, το 2013 η ομάδα του EBMT, για την αναιμία Fanconi δημοσίευσαν τα αποτελέσματα 795 ασθενών. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε άλλο-ΜΑΚ από το 1972-2010. Με μέσο χρόνο παρακολούθησης

Πίνακας 1.

Σύνδρομο	Ηλικία (έτη)	Φύλο	Ιστορικό	Κλινικά χαρακτηριστικά	Αιματολογικά χαρακτηριστικά	Κληρονομικότητα
Αναιμία Fanconi	0-50	A=Θ	Αδέλφια	Cafe-au-lait κηλίδες, υπέρχρωση δέρματος, βραχύ ανάστημα, τριγωνικό πρόσωπο, Παθολογικοί αντίχειρες	Μαστοκυττάρωση, θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, υποκυτταρικός ΜΟ, ΜΔΣ, οξεία λευχαιμία, συμπαγείς όγκοι	Αυτοσωματική, υπολειπόμενη, φυλοσύνδετη (X)
Συγγενής Δυσκεράτωση	0-50	A>Θ	Άρρενες συγγενείς	Όνυχες δυσκερατωσικοί, δαντελωτό εξάνθημα, λευκοπλακία στόματος	Μαστοκυττάρωση, θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, υποκυτταρικός ΜΟ, ΜΔΣ, οξεία λευχαιμία, συμπαγείς όγκοι	Φυλοσύνδετη (X), αυτοσωματική επικρατούσα
Αναιμία Diamond-Blackfan	0-50	A=Θ	Γονείς	Βραχύ ανάστημα, παθολογικοί αντίχειρες	Μαστοκυττάρωση, αναιμία, δικτυοερυθροπενία, υποπλασία ερυθράς σειράς στο ΜΟ, ΜΔΣ, οξεία λευχαιμία, συμπαγείς όγκοι	Αυτοσωματική Επικρατούσα
Σύνδρομο Shwachman-Diamond	0-5	A=Θ	Αδέλφια	Βραχύ ανάστημα, δυσαπορρόφηση	Ουδετεροπενία, υποπλασία κοκκιδώδους σειράς στο ΜΟ, ΜΔΣ, οξεία λευχαιμία	Αυτοσωματική Υπολειπόμενη
Συγγενής Ουδετεροπενία	0-1	A=Θ	Γονείς	Σοβαρές λοιμώξεις	Ουδετεροπενία, αναστολή ωρίμανσης στο επίπεδο του προμυελοκυττάρου, ΜΔΣ, οξεία λευχαιμία	Αυτοσωματική Επικρατούσα
Θρομβοπενία με απουσία των κερκιδών	0	A=Θ	Αδέλφια	Απουσία κερκιδών με φυσιολογικούς αντίχειρες	Θρομβοπενία, μείωση Μεγακαρυοκυττάρων στο ΜΟ, Λευχαιμία	Αυτοσωματική Υπολειπόμενη
Αμεγακαρυοτική Θρομβοπενία	0-5	A=Θ		Πετέχειες	Θρομβοπενία, μείωση μεγακαρυοκυττάρων στο ΜΟ, ΑΑ, ΜΔΣ, λευχαιμία	Αυτοσωματική Υπολειπόμενη

τα έξι χρόνια, η ολική επιβίωση των ασθενών ήταν, 65% στα 5 χρόνια, 52% στα 15 χρόνια και 36% στα 20 χρόνια. Καλύτερα αποτελέσματα είχαν οι ασθενείς που (α) μεταμοσχεύθηκαν πριν την ηλικία των 10 ετών, (β) πριν την εξαλλαγή σε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή οξεία μυελογενή λευχαιμία, (γ) οι ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από HLA-συμβατό συγγενή δότη και (δ) οι ασθενείς που έλαβαν σχήμα προετοιμασίας χωρίς ακτινοθεραπεία αλλά με Fludarabine^{8,9}.

Άλλα σπανιότερα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας στα οποία έχει ένδειξη η μεταμόσχευση είναι η συγγε-

νής δυσκεράτωση, το σύνδρομο Schwachman-Diamond, η αναιμία Diamond-Blackfan και η αμεγακαρυοκυτταρική θρομβοπενία. Λόγω της υποκείμενης μοριακής βλάβης, το αποτέλεσμα της μεταμόσχευσης μπορεί να είναι διαφορετικό από εκείνο που συνδέεται με τη μεταμόσχευση για τις πιο κοινές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των λευχαιμιών.

Στο σύνδρομο Schwachman-Diamond, η επιβίωση μετά από αλλο-ΜΑΚ, με χρήση μυελοαφανιστικού σχήματος προετοιμασίας από συμβατό συγγενή ή μη συγγενή δότη, είναι περίπου 60%. Τελευταίες μελέτες έδειξαν

βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης με τη χρήση σχημάτων προετοιμασίας μειωμένης εντάσεως¹⁰⁻¹².

Στη συγγενή δυσκεράτωση, η θνητότητα μετά από αλλο-ΜΑΚ, κυμαίνεται από 50% μέχρι 85% με τη χρήση μυελοαφανιστικών σχημάτων προετοιμασίας. Τα μειωμένης έντασης σχήματα με μειωμένη δόση κυκλοφωσφαμίδης ή Fludarabine και ATG έχουν δείξει υψηλότερα ποσοστά επιτυχούς εγκατάστασης σε μικρές κλινικές μελέτες ή αναφορές μεμονωμένων περιστατικών¹³⁻¹⁵.

Στην αναιμία Diamond-Blackfan (DBA), τα αποτελέσματα μελέτης της DBAR (**Diamond-Blackfan Anemia Registry**) 36 ασθενών που υπεβλήθησαν σε αλλο-ΜΑΚ από συμβατό συγγενή και εναλλακτικό δότη, ανέδειξαν ποσοστά 5ετούς επιβίωσης 72,7% και 19,1% αντιστοίχα¹⁶. Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε και η μελέτη της International Bone Marrow Transplant Registry σε 61 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αλλο-ΜΑΚ από συμβατό συγγενή και εναλλακτικό δότη, με χρήση κυκλοφωσφαμίδης στο σχήμα προετοιμασίας, με ποσοστά τριετούς επιβίωσης 76% και 39% αντιστοίχα. Ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα σε μεμονωμένα περιστατικά με τη χρήση μειωμένης έντασης σχημάτων προετοιμασίας που περιέχουν Fludarabine. Παιδιά με DBA και συμβατό συγγενή δότη πρέπει να μεταμοσχεύονται σε μικρή ηλικία. Η ένδειξη για τη αλλο-ΜΑΚ με μη συγγενή είναι κυρίως η ανθεκτικότητα στη θεραπεία με στεροειδή¹⁷⁻²⁰.

Στην αμεγακαροκυτταρική θρομβοπενία, η αλλο-ΜΑΚ από συμβατό δότη αποτελεί τη μόνη θεραπεία εκλογής με καλά αποτελέσματα μικρής διάρκειας επιβίωσης, σε μικρή σειρά ασθενών²¹.

Η Βαρεία Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια (ΒΣΑΑ-SCID) είναι ένα σπάνιο, θανατηφόρο σύνδρομο γενετικής αιτιολογίας στο οποίο συνυπάρχουν η έλλειψη T-λεμφοκυτταρικής και Β-λεμφοκυτταρικής λειτουργίας (και σε πολλές περιπτώσεις έλλειψης των NK λεμφοκυττάρων). Οι διαταραχές αυτές παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια στα εργαστηριακά ευρήματα, τα οποία εξαρτώνται από το που ακριβώς εντοπίζεται η γενετική διαταραχή στην οντογένεση των ανοσοποιητικού συστήματος.

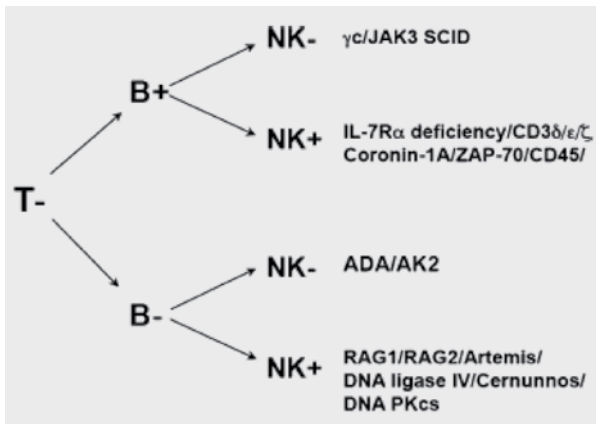
Συνήθως, όλα παρουσιάζουν σοβαρές ελλείψεις τόσο στην κυτταρική όσο και στη χυμική ανοσία. Τα παιδιά με SCID παρουσιάζουν τους πρώτους μήνες της ζωής τους πολύ σοβαρές λοιμώξεις και χωρίς μεταμόσχευση συνήθως καταλήγουν πριν συμπληρώσουν τον πρώτο χρόνο ζωής. Είναι, λοιπόν, απόλυτη ένδειξη για άμεση αλλο-ΜΑΚ με συμβατό ή ασύμβατο συγγενή δότη, η οποία, όταν συνυπάρχει σοβαρή λοίμωξη, παίρνει τη μορφή της επείγουσας παρέμβασης και γίνεται χωρίς τη χορήγηση προπαρασκευαστικού σχήματος. Στον πίνακα και την εικόνα 2 αναφέρονται οι πιο συχνές γενετικές διαταραχές που προκαλούν SCID και ο φαινότυπος των κυριότερων μορφών, αντιστοίχως^{22,23}.

Όσον αφορά στις **ανοσοανεπάρκειες**, η μεταμόσχευση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με όλες τις μορφές βαριάς συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας, στη οποία η συνολική επιβίωση ανέρχεται στο 80% και στο 60%-70% με δότη ισοσυμβατό ή απλοταυτόσημο αντιστοίχα²².

Η έκβαση της μεταμόσχευσης εξαρτάται από: (1) το δότη, με καλύτερη έκβαση όταν ο δότης HLA-συμβατός αδελφός, (2) τον τύπο της ανοσοανεπάρκειας, με χειρότερη έκβαση επί φαινοτύπου T- B-, (3) τη γενική κατάσταση του ασθενή, και για το λόγο αυτό συντιστάται να διενεργείται το ωριότερο δυνατόν, (4) την ηλικία του ασθενή, με καλύτερη έκβαση σε ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν σε ηλικία κάτω των έξι μηνών και (5) την προφυλακτική χρήση κοτριμοξαζόλης. Οι Gaspar et al δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της μελέτης τους από το 2000, στα οποία η συνολική επιβίωση των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν με συμβατό συγγενή δότη ήταν περίπου 90%²³. Επί μη συμβατού αδερφού ή συγγενή δότη, η χρήση συμβατού μη συγγενή και ομφαλοπλακουντιακού μοσχεύματος αποτελεί αποδεκτή λύση. Παρότι αναδρομικές μελέτες έδειξαν μη στατιστικά σημαντική διαφορά στην συνολική επιβίωση μεταξύ των απλοταυτόσημων και ομφαλοπλακουντιακών μεταμοσχεύσεων, η ομάδα των Gaspar et al επιλέγουν τη χρήση ομφαλοπλακουντιακού μοσχεύματος λόγω της γρηγορότερης ανοσιακής αποκατάστασης.

Πίνακας 2.

Τύπος Διαταραχής	Μοριακή Βλάβη
Ανεπάρκεια διαφορετικών υποδοχέων κυτταροκινών	γς, JAK3, IL-7Ra
Μεταλλάξεις στους TCR υποδοχείς	CD3δ/ε/ζ, ZAP-70, Ick, Orai 1
Ανεπάρκεια στα γονίδια ενεργοποίησης του ανασυνδυασμού VDJ	RAG1/2, Artemis, DNA ligase IV, Cernunnos-XLF, DNA PKs
Μεταβολικές διαταραχές	ADA, AK2 (reticular dysgenesis)
Άλλες	CD45, Coronin 1A, RMRP



Εικόνα 2. Φαινότυπος ανοσοανεπαρκειών.

Αμφιλεγόμενο θέμα αποτελεί η ανάγκη χρησιμοποίησης προπαρασκευαστικού σχήματος, αφού η βαριά ανοσοανεπάρκεια θεωρητικά επιτρέπει την εγκατάσταση του μοσχεύματος^{24,25}. Μορφές SCID στις οποίες φαίνεται ότι δεν χρειάζεται σχήμα προετοιμασίας σε αλλο-ΜΑΚ με συγγενή συμβατό δότη είναι εκείνες με φαινότυπο T-B+NK- και T-B-NK-. Οι Gaspar et al δημοσίευσαν την εμπειρία του δικού τους κέντρου και κατέληξαν ότι ασθενείς με φαινότυπο T-B-NK+ χρήζουν μεταμόσχευση με προμεταμοσχευτικό σχήμα προετοιμασίας. Σημειώνεται ότι η ομάδα των Gaspar et al δεν μεταμοσχεύουν χωρίς τη χρήση προμεταμοσχευτικού σχήματος, όταν το μόσχευμα προέρχεται από συμβατό μη συγγενή δότη ή ομφαλοπλακουντιακό μόσχευμα. Σε ασθενείς ηλικίας 3-4 μηνών, με φαινότυπο T-B+NK- και T-B+NK+, χωρίς συμβατό αδερφό ή συγγενή δότη, η αλλο-ΜΑΚ με ασύμβατο συγγενή δότη χωρίς τη χρήση προμεταμοσχευτικού σχήματος μπορεί να είναι αποδεκτή ιδιαίτερα όταν η κλινική κατάσταση του βρέφους λόγω λοίμωξης είναι βαριά^{26,27}.

Σύμφωνα με τις οδηγίες του European Society for Immunodeficiencies/European Blood and Marrow Transplantation Society (ESID/EBMT) τα προμεταμοσχευτικά σχήματα στις ανοσοανεπάρκειες είναι: (1) busulfan/fludarabine + serotherapy και (2) treosulfan/fludarabine ± serotherapy.

Άλλες ανοσοανεπάρκειες, στις οποίες συνιστάται η μεταμόσχευση, είναι το σύνδρομο Wiskott - Aldrich, η συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (CID), το σύνδρομο υπερ-IgM, η κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια, η κληρονομική λεμφοϊστοκυττάρωση (HLH) και η χρόνια κοκκιωματώδης νόσος²⁸.

Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί σήμερα τη μοναδική διαθέσιμη θεραπεία για τη ριζική αντιμετώπιση της Μεσογειακής αναιμίας (ΜΑ). Η ιδέα για μεταμόσχευση σε κληρονομικά νοσήματα συνίσταται στην προσπάθεια για πλήρη καταστολή του πάσχοντος μυελού με χορήγηση μυελοτοξικής θεραπείας και εγκα-

τάσταση φυσιολογικά λειτουργούντος μυελού από υγιή δότη. Η πρώτη αλλο-ΜΑΚ για μεσογειακή αναιμία πραγματοποιήθηκε στο Seattle το 1981 και τον επόμενο χρόνο η ομάδα του Pesaro ξεκίνησε το πρωτοποριακό και επιτυχημένο πρόγραμμά της. Έκτοτε πάνω από 3000 ασθενείς με μεσογειακή αναιμία έχουν μεταμοσχευθεί^{29,30}. Λαμβάνοντας υπόψη τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με τη συμβατική θεραπεία, ιδιαίτερη σημασία δίνεται στον περιορισμό των επιπλοκών και της θνητότητας που σχετίζεται με τη ΜΑΚ. Οι επιπλοκές αυτές εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς, το βαθμό αιμοσιδήρωσης, τη βλάβη ζωτικών οργάνων και την παρουσία ιογενούς ηπατίτιδας. Στη μεσογειακή αναιμία, διαπιστώθηκε ότι απαραίτητη προϋπόθεση μεταμόσχευσης είναι η καλή γενική κατάσταση του ασθενή και η ύπαρξη ιστοσυμβατού συγγενή δότη. Επίσης, διαπιστώθηκε ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου αποτυχίας της μεταμόσχευσης: (1) η ηπατομεγαλία (μέγεθος ήπατος >2cm κάτω από το δεξιό πλευρικό τόξο), (2) η παρουσία πυλαίας ίνωσης, η οποία διαπιστώνεται με βιοψία και (3) ιστορικό μη τακτικής αποσιδήρωσης πριν από τη μεταμόσχευση.

Βάσει αυτών των παραγόντων οι ασθενείς κατανέμονται σε τρεις κατηγορίες:

Κατηγορία I: ασθενείς με κανένα παράγοντα κινδύνου.

Κατηγορία II: ασθενείς με 1 ή 2 παράγοντες κινδύνου.

Κατηγορία III: ασθενείς και με τους τρεις παράγοντες κινδύνου.

Η επιβίωση χωρίς νόσο εξαρτάται από την κατηγορία. Για τις κατηγορίες I και II η δεκαετής επιβίωση χωρίς νόσο ξεπερνά το 91% και 84% αντίστοιχα. Για την κατηγορία III τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο ικανοποιητικά και η επιβίωση χωρίς νόσο ανέρχεται στο 82%, η απόρριψη στο 7% ενώ η θνητότητα -η μη σχετιζόμενη με την απόρριψη- είναι υψηλή 12%. Για το σύνολο 900 ασθενών με μεσογειακή αναιμία που έχουν μεταμοσχευθεί από συμβατούς αδερφούς στο Pesaro από το 1981, η επιβίωση χωρίς νόσο ανέρχεται στο 73%^{31,32}. Η μεγάλη πλειονότητα των πασχόντων με μεσογειακή αναιμία είναι παιδιά, όμως έχουν αντιμετωπισθεί και ενήλικες. Στους ασθενείς αυτούς η βλάβη ζωτικών οργάνων που προκαλείται από την υπερφόρτωση σιδήρου επιβαρύνει την πρόγνωση, με ποσοστά θνητότητας μέχρι και 27%. Η ελληνική εμπειρία από τη Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών του νοσοκομείου Παιδών «Αγία Σοφία» είναι απόλυτα ικανοποιητική με αποτελέσματα από 120 ασθενείς, εκ των οποίων τα 115 έπασχαν από μεσογειακή αναιμία, 4 από μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία και 1 από δρεπανοκυτταρική αναιμία, και συνολικό ποσοστό επιβίωσης χωρίς ΜΑ 93%, το ποσοστό απόρριψης για τα παιδιά με συμβατό αδερφό ήταν 4% και η θνητότητα 4%. Συγκεκριμένα για την κατηγορία I, η επιβίωση χωρίς νόσο είναι 100%, για την κατηγορία II 94% και για την κατηγορία III είναι 87%. Το σχήμα προετοιμασί-

ας περιλαμβάνει Busulfan, κυκλοφωσφαμίδη και ATG.

Στις άλλο-ΜΑΚ, μικτή χίμαιρα (ΜΧ) ορίζεται η ταυτόχρονη παρουσία αιμοποιητικών κυττάρων προερχόμενων από το δότη και το λήπτη και είναι συνήθης στις μεταμοσχεύσεις ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες. Είναι ενδιαφέρον ότι παραμένουσα μικτή χίμαιρα, μέχρι και 20% κυττάρων του δότη, δύναται να διατηρήσει φυσιολογικά τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στον λήπτη. Ο χρόνος εμφάνισης της ΜΧ και η εξέλιξή της έχει μεγάλη σημασία, αφού η πρόωμη και αυξανόμενη ΜΧ μπορεί να συνδέεται με απόρριψη ή ανεπάρκεια του μοσχεύματος, ενώ η παραμένουσα σχετικά σταθερή ΜΧ μπορεί να σημαίνει και ανοσοανοχή και συνύπαρξη της αιμοποίησης του λήπτη και του δότη. Με βάση τη γνώση για τη ΜΧ από την ομάδα του Pesaro, που έχει τη μεγαλύτερη εμπειρία στις μεταμοσχεύσεις στη μεσογειακή αναιμία, ΜΧ με ποσοστό κυττάρων του λήπτη περισσότερο από 20% 2 μήνες μεταμοσχευτικά σχετίζεται αυξημένο κίνδυνο απόρριψης.

Δεδομένης της δυσκολίας ανεύρεσης ιστοσυμβατού αδερφού δότη, χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί δότες, όπως μη συγγενείς εθελοντές, μη συγγενές ομφάλιο αίμα ή και ασύμβατοι συγγενείς. Σε εξειδικευμένα κέντρα που πραγματοποιούνται μεταμοσχεύσεις από μη συγγενείς συμβατούς δότες τα αποτελέσματα είναι σχετικά ικανοποιητικά, όμως το ποσοστό θνητότητας είναι σημαντικό και μπορεί να φτάσει μέχρι και 20%. Στις μεταμοσχεύσεις με ομφάλιο αίμα, η εμπειρία είναι περιορισμένη με

ποσοστά ίασης 65% μόνον. ΜΑΚ με ασύμβατο συγγενή δότη εφαρμόζεται ευρύτατα για την αντιμετώπιση νεοπλασματικών παθήσεων, αλλά δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία.

Μετά από επιτυχή μεταμόσχευση οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για την αντιμετώπιση των επιπλοκών και για την παρακολούθηση της αποσιδήρωσης. Ο σίδηρος απομακρύνεται είτε με αφαιμάξεις είτε με τη χρήση νεότερων χηλικών παραγόντων³³.

Η πρώτη μεταμόσχευση σε ασθενή με δρεπανοκυτταρική αναιμία πραγματοποιήθηκε το 1984. Οι Walters et al δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της μελέτης τους. Τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς νόσο ήταν 91% και 82% αντιστοίχα. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν πρωτόκολλο προετοιμασίας με Busulfan και κυκλοφωσφαμίδη. Η πρόληψη νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή περιλάμβανε κυκλοσπορίνη και MTX. Για τη δρεπανοκυτταρική νόσο οι ενδείξεις μεταμόσχευσης είναι συγκεκριμένες και αφορούν σε ασθενείς μικρότερους των 16 ετών, με μια ή περισσότερες από τις παρακάτω επιπλοκές: (α) Έμφρακτο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο διάρκειας πάνω από 24 ώρες, (β) Επανελημμένα επεισόδια οξέος θωρακικού άλγους, (γ) Επανελημμένα επεισόδια επώδυνων κρίσεων ή πριαπισμού και (δ) Νευροψυχιατρικές διαταραχές με ευρήματα στην MRI ή την αγγειογραφία. Ευτυχώς, ο βαρύς αυτός κλινικός φαινότυπος είναι σπάνιος στη χώρα μας³⁴⁻³⁷.

Allogeneic stem cell transplantation in aplastic anemia and non-malignant diseases

by Georgia Avgerinou, Evgenios Goussetis

Stem Cell Transplant Unit, Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has long been applied as the only potential treatment of life-threatening non malignant diseases. For patients without a matched sibling donors, a suitable alternative donor is (1) matched unrelated donor, (2) unrelated cord blood unit and (3) HLA-mismatched family donor. This article reviews the current status of HSCT in some of the more common bone marrow failure syndromes, with emphasis in acquired aplastic anemia and Fanconi anemia as well as in hemoglobinopathies and severe combined immunodeficiencies (SCID).

Βιβλιογραφία

1. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012;120:1185-1196. doi: 10.1182/blood-2011-12-274019. Epub 2012 Apr 19.
2. Phillip Scheinberg. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:292-300.
3. Young NS, Kaufman DW. The epidemiology of acquired aplastic anemia. *Haematologica*. 2008;93:489-492.
4. Πολυχρονοπούλου-Ανδρουλακάκη Σ, Παναγιώτου ΙΠ. Επίκτητη και κληρονομούμενη απλαστική αναιμία στην παιδική ηλικία. Νεότερα δεδομένα στη διάγνωση και τους παθογενετικούς μηχανισμούς. *Αρχ Ελλ Ιατρ*. 2000, 17:256-272.
5. Παπαδάκης Β, Μελέτης ΧΓ. Απλαστική αναιμία στην παιδική ηλικία Παθογενετικοί μηχανισμοί και σύγχρονη θεραπεία. *Αρχ Ελλ Ιατρ*. 2010, 27:897-906.
6. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, et al. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft-versus-host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia

- given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA identical sibling: results of aGITMO/EBMT randomized trial. *Blood*. 2000;96:1690-1697.
7. Myers CK, Davies MS. Hematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure syndromes in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:279-292.
 8. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle J-H et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the EBMTEXperience. *Blood*. 2013;122:4279-4286.
 9. MacMillan LM, Walters CM, Gluckman E. Transplant outcomes in bone marrow failure syndromes and hemoglobinopathies. *Semin Hematol* 2010;47:37-45. © Elsevier Inc. All rights reserved.
 10. Cesaro S, Oneto R, Messina C, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond disease: a study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2005;131:231-236.
 11. Sauer M, Zeidler C, Meissner B, et al. Substitution of cyclophosphamide and busulfan by fludarabine, treosulfan and melphalan in a preparative regimen for children and adolescents with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:143-147.
 12. Bhatla D, Davies SM, Shenoy S, et al. Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:159-165.
 13. Dror Y, Freedman MH, Leaker M, et al. Low-intensity hematopoietic stem-cell transplantation across human leucocyte antigen barriers in dyskeratosis congenita. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:847-850.
 14. Ayas M, Al-Musa A, Al-Jefri A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in a patient with dyskeratosis congenita after conditioning with low-dose cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:103-104.
 15. Gungor T, Corbacioglu S, Storb R, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of dyskeratosis congenita. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:407-410.
 16. Lipton JM, Atsidaftos E, Zyskind I, et al. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:558-564.
 17. Roy V, Perez WS, Eapen M, et al. Bone marrow transplantation for Diamond-Blackfan anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:600-608.
 18. Mugishima H, Ohga S, Ohara A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia: a report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Pediatr Transplant*. 2007;11: 601-607.
 19. Berndt A, Helwig A, Ehninger G, et al. Successful transplantation of CD341 selected peripheral blood stem cells from an unrelated donor in an adult patient with Diamond-Blackfan anemia and secondary hemochromatosis. *Bone Marrow Transplant*. 2004;35:99-100.
 20. Ostronoff M, Florencio R, Campos G, et al. Successful nonmyeloablative bone marrow transplantation in a corticosteroid-resistant infant with Diamond-Blackfan anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:371-372.
 21. Al-Ahmari A, Ayas M, Al-Jefri A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAT). *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:829-831.
 22. Sullivan MK, Parkman R, Walters CM. Bone marrow transplantation for non-Malignant Disease. *Hematology* 2000;
 23. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia JP, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood* 2013; vol 122, number 23.
 24. van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2011;170:561-571.
 25. Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA* 2006;295:508-518.
 26. Hassan A, Booth C, Brightwell A, et al; Inborn errors working party of the European Group Blood and Marrow Transplantation and European Society for Immunodeficiency. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2012;120:3615-3624.
 27. Sarzotti-Kelsoe M, Win CM, Parrott RE, et al. Thymic output, T-cell diversity, and T-cell function in long-term human SCID chimeras. *Blood*. 2009; 114:1445-1453.
 28. Fernandes JF, Rocha V, Labopin M, et al; Eurocord and Inborn Errors Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation. Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? *Blood*. 2012;119:2949-2955.
 29. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet*. 1982;2:227.
 30. Giardini C, Lucarelli G. Bone marrow transplantation for thalassaemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 1999;13:1059.
 31. Angelucci E, et al. Allogeneic stem cell transplantation for thalassaemia major. *Hematologica* 2008;93:1780-1784.
 32. Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in thalassaemia. The experience of Pesaro. *Ann NY Acad Sci*. 1998;850:270.
 33. Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, et al. Long-term survival of ex-thalassaemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:401.
 34. Sullivan KM, Walters MC, Patience M, et al. Collaborative study of marrow transplantation for sickle cell disease: Aspects specific for transplantation of hemoglobin disorders. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(suppl 2):102.
 35. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000;342:83.
 36. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. Collaborative 336 American Society of Hematology multicenter investigation of marrow transplantation for sickle cell disease: current results and future directions. *Biology of Blood & Marrow Transplant*. 1997;3:310.
 37. Ferster A, Christophe C, Dan B, Devalck C, Sariban E. Neurologic complications after bone marrow transplantation for sickle cell anemia [letter; comment]. *Blood*. 1995;86:408.