

TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA U DJETETA S FANCONIJEVOM ANEMIJOM – PRIKAZ BOLESNIKA

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN A CHILD WITH FANCONI ANEMIA – CASE REPORT

TONI MATIĆ, ZRINKO ŠALEK, RADOVAN VRHOVAC, NADIRA DURAKOVIĆ,
RUŽICA LASAN-TRČIĆ, SANDRA BAŠIĆ-KINDA, DINO DUJMOVIĆ, ERNEST BILIĆ*

Deskriptori: Fanconijeva anemija – liječenje; Transplantacija krvotvornih matičnih stanica – metode; Transplantacijsko kondicioniranje – metode; Reakcija presatka protiv primatelja – prevencija; Homologna transplantacija; Nesrodni darovatelji; Ishod liječenja

Sažetak. Fanconijeva anemija (FA) rijetka je nasljedna bolest karakterizirana kongenitalnim anomalijama, progresivnim poremećajem funkcije koštane srži i predispozicijom za razvoj hematoloških i nehematoloških malignih bolesti. Poremećaj funkcije koštane srži inicijalno se očituje trombocitopenijom, makrocitozom eritrocita, a zatim granulocitopenijom i anemijom. Alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) jedina je terapijska opcija koja pruža konačno izlječenje hematoloških poremećaja u oboljelih od FA. Prikazujemo dječaka s Fanconijevom anemijom, koja se klinički prezentirala pancitopenijom u dobi od 5 godina. Kod dječaka je prvi put u našoj domovini učinjen alogeni TKMS u djeteta oboljelog od FA. Radilo se o nesrodnom davatelju koštane srži, a kao režim kondicioniranja primijenjen je protokol GEFA03, koji uključuje fludarabin, busulfan i ciklofosfamid uz prevenciju reakcije presatka protiv primatelja alemtuzumabom, ciklosporinom i mikofenolat mofetilom.

Descriptors: Fanconi anemia – therapy; Hematopoietic stem cell transplantation – methods; Transplantation conditioning – methods; Graft vs host reaction – prevention and control; Transplantation, homologous; Unrelated donors; Treatment outcome

Summary. Fanconi anemia (FA) is a rare inherited disorder associated with congenital abnormalities, progressive bone marrow failure and a predisposition for hematological and nonhematological malignant disease. Bone marrow failure initially presents with thrombocytopenia, erythrocyte macrocytosis, followed by granulocytopenia and anemia. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative option for the hematological diseases of FA. We present a boy with pancytopenia as a first manifestation of the FA at the age of 5. The boy is the first FA patient in our country treated with HSCT. The bone marrow from a matched unrelated donor was transplanted. Conditioning regimen we used is based on *GEFA03 protocol* which includes fludarabine, cyclophosphamide and busulfan together with alemtuzumab and mycophenolate mofetil as GVHD prophylaxis.

Liječ Vjesn 2018;140:126–128

Fanconijeva anemija (FA) rijetka je nasljedna bolest koju karakteriziraju kongenitalne anomalije, progresivni poremećaj funkcije koštane srži i predispozicija za razvoj malignih bolesti.¹ Do sada je u medicinskoj literaturi opisano oko 2000 slučajeva.² Mehanizam nasljeđivanja u većini je slučajeva autosomno recesivan. Premda postoje različite fenotipske varijacije, pacijenti s FA u trenutku postavljanja dijagnoze najčešće se prezentiraju hematološkim poremećajima i fizičkim anomalijama. Trećina pacijenata prezentira se poremećenim hematološkim nalazima bez jasnih fizičkih anomalija. Dob u trenutku postavljanja dijagnoze u ¾ pacijenata jest između 3 i 14 godina. Najčešća fizička obilježja oboljelih od FA jesu hiperpigmentacija kože trupa, vrata i intertriginoznih dijelova tijela s promjenama tipa *café-au-lait* ili bez njih te nizak rast koje nalazimo u više od polovice pacijenata.^{3,4,5} Uz navedena obilježja moguće su i brojne druge anomalije kao, primjerice, anomalije gornjih udova, kukova, nogu, stopala, nožnih prstiju te anomalije gastrointestinalnog i kardiovaskularnog sustava. Poremećaj hematopoetske funkcije koštane srži javlja se već u prvom desetljeću života, a najčešće se inicijalno očituje trombocitopenijom

te makrocitozom eritrocita, a zatim granulocitopenijom i anemijom.⁵ Uz karakteristična fenotipska obilježja i pancitopeniju, najvažnije obilježje pacijenata s FA jest povišen rizik od razvoja malignih bolesti, i hematoloških (mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna mijeloična leukemija (AML)) i nehematoloških (karcinomi pločastih stanica u području glave, vrata, jednjaka, vulve, anusa i cerviksa).^{3,5} Učestalost malignih bolesti i poremećaja koštane srži raste s dobi, a iznosi 30% za maligne bolesti i 90% za poremećaj koštane srži u pacijenata starih do 40

* **Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Toni Matić, dr. med.; Zrinko Šalek, dr. med., prof. dr. sc. Ernest Bilić, dr. med.), **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Radovan Vrhovac, dr. med.; doc. dr. sc. Nadira Duraković, dr. med.; Sandra Bašić-Kinda, dr. med.; dr. sc. Dino Dujmović, dr. med.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Ružica Lasan-Trčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. T. Matić, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: madtmatić@yahoo.com

Primljeno 16. siječnja 2018., prihvaćeno 5. ožujka 2018.

godina. Zbog složenosti bolesti i zahvaćanja više organskih sustava FA ima visoku stopu smrtnosti s prosječnom dobi smrti od 30 godina.⁴ Alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) jedina je terapijska opcija koja pruža mogućnost izlječenja hematoloških poremećaja u oboljelih od FA.^{4,5}

Prikaz bolesnika

Naš je pacijent dječak rođen iz majčine prve, uredne trudnoće. Rani novorođenački i dojenački period bio je zdrav. U ranom djetinjstvu hospitaliziran je više puta u vanjskoj ustanovi zbog čestih virusnih infekcija, febriliteta, anemije, trombocitopenije (Trc oko $50 \times 10^9/L$) i prirođenog manjka imunoglobulina A (IgA 0,00). Zbog nejasnog uzroka anemije i trombocitopenije učinjena je u dva navrata punkcija koštane srži uredna nalaza.

U dobi od nepunih 5 godina nastavlja obradu u našoj ustanovi.

Nakon prijma u kliničkom su statusu pacijenta bili vidljivi potkožni hematomi na udovima te mrljaste hiperpigmentacije na koži vrata, leđa i trbuha (slika 1.). Opseg glave upozoravao je na graničnu mikrocefaliju i bio je ispod 3. centile za dob. U laboratorijskim nalazima bila je izražena pancitopenija s vrijednostima leukocita $3,8 \times 10^9/L$, eritrocita $3,1 \times 10^{12}/L$, hemoglobina 105 g/L, hematokrita 0,304 L/L, MCV-a 97,9 fL, MCH 38 pg, MCHC-a 347 g/L te trombocita $20 \times 10^9/L$. Citološki nalaz punkcije koštane srži pokazao je srednje obilnu celularnost bez znakova maligne bolesti, a citogenetski nalaz koštane srži deleciju 7q22 u 13% interfaznih kromosoma. Dugotrajna nerazjašnjena pancitopenija, makrocitoza eritrocita, mikrocefalija i hiperpigmentacije kože pobudile su sumnju na Fanconijevu anemiju. Molekularnom citogenetskom pretragom periferne krvi analizirano je po 50 metafaza na kromosomsku lomljivost po svakom uzorku uz kontrolni uzorak. Utvrđeno je da kultura bez stimulacije na lomljivost ima povećani broj lomova kromosoma, a izrazito povećana lomljivost nađena je u testu stimulacije lomljivosti diepoksibutanom, što je potvrdilo dijagnozu Fanconijeve anemije. Indicirano je liječenje TKMS-om od transplantacijskog tima KBC-a Zagreb. Budući da dječak nema srodnog davatelja, započeto je pretraživanje Hrvatskog registra dobrovoljnih davatelja krvotvornih matičnih stanica, a dječaku je u terapiju uveden peroralni steroid anadrol. Unatoč navedenoj terapiji androgenima pancitopenija je perzistirala, trebao je učestalo liječenje nadomjesnom terapijom koncentrata trombocita, a javio se i preuranjeni pubertet kao nuspojava lijeka.

Nakon pronalaska i dostupnosti dobrovoljnoga HLA-podudarnog nesrodnog darivatelja u hrvatskome registru (podudarnost 10/10 HLA-antigena tipizacijom visoke rezolucije), u dobi od 5 godina i 6 mjeseci provedena je alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica od nesrodnog darivatelja. Izvor KMS-a bila je koštana srž. Neposredno prije transplantacije provedeno je kondicioniranje fludarabinom ($30 \text{ mg}/\text{m}^2$ tijekom šest dana), busulfanom ($0,8 \text{ mg}/\text{kg}$ tijekom dva dana) i ciklofosfamidom ($20 \text{ mg}/\text{kg}$ tijekom dva dana) uz prevenciju odbacivanja presatka i reakcije presatka protiv primatelja alemtuzumabom, ciklosporinom i mikofenolat mofetilom.

U ranoj posttransplantacijskoj fazi tijekom aplazije dječak je imao očekivane komplikacije (febrilitet i mukozitis) vezane uz neutropeniju. Pacijent je bio afebrilan i uredna općeg stanja tijekom preostalog vremena hospitalizacije.



Slika 1. Hiperpigmentacija na koži vrata
Figure 1. Skin hyperpigmentation of the neck

Došlo je do postupnog prihvaćanja koštane srži (tzv. engraftmenta) bez razvoja reakcije presatka protiv primatelja.

Dječak je otpušten kući +63. dana nakon TKMS-a. Kontrolna punkcija koštane srži pred otpust kući i na +100. dan nakon transplantacije bile su uredne te su nalaz citogenetike koštane srži pacijenta i kimerizam stanica periferne krvi 100%-tno odgovarali darivatelju. Punkcijom koštane srži delecija 7q22 posttransplantacijski više nije bila prisutna.

Pacijent je sada, pet mjeseci nakon TKMS-a, u redovitim kontrolama specijalista pedijatrijske hematologije i onkologije, uredna je općeg stanja i bez komplikacija.

Rasprava

Prikazani bolesnik prvi je slučaj Fanconijeve anemije liječene TKMS-om u Hrvatskoj.

Alogeni TKMS od srodnog ili nesrodnog donora jedini je terapijski pristup za izlječenje hematoloških manifestacija Fanconijeve anemije.

Unatrag nekoliko desetljeća promjene u režimu kondicioniranja i napredci u transplantacijskoj medicini doveli su do poboljšanja u prognozi oboljelih od FA podvrgnutih TKMS-u.^{3,6} Preživljenje pacijenata s FA kod kojih je učinjen TKMS od HLA-podudarnoga srodnog darivatelja vrlo je dobro i, prema izvješćima, može iznositi i 90% nakon 10 godina.^{7,8} Optimalnim uvjetima za provođenje TKMS-a od srodnog darivatelja smatraju se rana dob (prije 9. godine života), nevelik prethodni broj (< 20) transfuzija eritrocita i/ili trombocita, neprovođenje terapije androgenima i izostanak razvoja MDS-a ili leukemije.⁸ Velik izazov danas jesu pacijenti s FA koji nemaju HLA-podudarnoga srodnog davatelja (75 – 80% bolesnika) i koji su podvrgnuti TKMS-u od HLA-podudarnoga nesrodnog ili nepodudarnoga srodnog darivatelja, a čija prognoza donekad nije bila toliko ohrabrujuća.³ U Europi i svijetu postoji trend razvoja protokola kondicioniranja učinkovitijih u prihvaćanju transplantata i sa što nižom incidencijom reakcije presatka protiv primatelja, ali uz izbjegavanje ionizirajućeg zračenja i visokih doza alkilirajućih agensa, s obzirom na to da te terapijske komponente kondicioniranja povisuju rizik od kasnije pojave maligniteta.⁶ Današnji režimi kondicioniranja uglavnom su bazirani na kombina-

ciji fludarabina, ciklofosfamida i busulfana, i to u niskim dozama te se svrstavaju u protokole s reduciranim intenzitetom kondicioniranja (tzv. protokoli „RIC“ – *Reduced Intensity Conditioning*).⁶ Naš je tim za našeg bolesnika odlučio primijeniti protokol takvog tipa prema „Konsenzusu njemačkih transplantacijskih centara o transplantaciji krvotvornih matičnih stanica u Fanconijevoj anemiji“, koji je nastao na temelju usporedbe višegodišnjih studija pod nazivom protokoli GEFA (*German Fanconi Anemia*).³

Osim sniženja rizika od kasnije pojave nehematoloških maligniteta, izbjegavanje zračenja u protokolu kondicioniranja također poboljšava kvalitetu života bolesnika reducirajući kasne posttransplantacijske komplikacije poput neplodnosti, endokrinih poremećaja, pojave katarakte i drugih oštećenja. Zračenje se s dobrim rezultatima zamjenjuje primjenom alkilirajućeg agensa busulfana. Prednost busulfana jest u tome što djeluje i kao antileukemijski agens u pacijenata s klonalnim aberacijama koštane srži i/ili MDS-om/AML-om.

Fludarabin je antineoplastičnim učinkom, no ima i znatni imunosupresivni učinak te poboljšava prihvaćanje transplantata bez dodatne toksičnosti i snižava rizik od reakcije presatka protiv primatelja i kasnijih komplikacija.⁴

Ciklofosamid je alkilirajući mijelosupresivni agens, koji se, međutim, ovdje primjenjuje u znatno nižoj dozi u odnosu prema mijeloablativnim protokolima kondicioniranja kao kod, npr., akutnih leukemija.

Za sprečavanje razvoja reakcije presatka protiv primatelja preporučuje se deplecija T-stanica *in vivo* u svih pacijenata s FA. Prednost se daje alemtuzumabu pred antitumocitnim globulinom (ATG). Alemtuzumab je anti-CD52 monoklonsko antitijelo koje dovodi do lize limfocita i u ovome slučaju primjenjuje se radi imunosupresije. Alemtuzumab je primijenjen i u našeg bolesnika, što je bila prva primjena tog lijeka kod pedijatrijskog bolesnika u našoj domovini, bez komplikacija i nuspojava. Za profilaksu reakcije presatka protiv primatelja uz alemtuzumab su primijenjeni ciklosporin i mikofenolat mofetil.

U našeg bolesnika postignut je odličan engraftment svih krvnih loza sa stabilnom krvnom slikom i za sada postup-

nom, ali još ne potpunom rekonstitucijom imunosnog sustava. Valja naglasiti da do sada nije bilo znakova niti akutne niti kronične reakcije presatka protiv primatelja. Kontrolne punkcije koštane srži bile su uredne, bez kromosomske aberacije 7q22 prisutne prije TKMS-a, koja je možda upućivala na početnu mijelodisplaziju koštane srži.

Unatoč očitom napretku u području TKMS-a kod FA, na dugoročno preživljenje bolesnika još jako utječe pojava sekundarnih maligniteta (89% čine solidni tumori). Rizikni čimbenici za njihovu pojavu jesu starija dob bolesnika, periferne matične stanice kao izvor matičnih stanica i kronična reakcija presatka protiv primatelja.¹ Za sada ovi rizikni čimbenici nisu bili prisutni u našeg bolesnika, no svakako je potrebno redovito praćenje tijekom cijelog života, s posebnim oprezom i naglaskom na rano prepoznavanje eventualnoga sekundarnog maligniteta.

LITERATURA

1. *Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH i sur.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood* 2013;122(26):4279–86.
2. *Lipton JM.* Fanconi anemia. Medscape 2016. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/960401-overview>. Datum pristupa: 16. 2. 2018.
3. *Chao MM, Ebell W, Bader P i sur.* Consensus of German transplant centers on hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia. *Klin Padiatr* 2015;227(3):157–65.
4. *Shimada A, Takahashi Y, Muramatsu H i sur.* Excellent outcome of allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen. *Int J Hematol* 2012;95:675–9.
5. *Dror Y, Freedman MH.* The Inherited Pancytopenias. U: Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE (ur.). *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016, str. 2362–9.
6. *Chao MM, Kuehl JS, Strauss G i sur.* Outcomes of mismatched and unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia conditioned with chemotherapy only. *Ann Hematol* 2015;94:1311–8.
7. *Farzin A, Davies SM, Smith FO i sur.* Matched sibling donor haematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anaemia: an update of the Cincinnati Children's experience. *Br J Haematol* 2007;136(4):633–40.
8. *MacMillan ML, Wagner JE.* Haematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia – when and how? *Br J Haematol* 2010;149(1):14–21.

