

FT15

İmmün Yetmezlikte Tcr Aβ (+) Deplesyonu İle Haploidentik Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Ebru Yılmaz, Alper Özcan, Ekrem Ünal, Türkan Patıroğlu, Musa Karakükücü

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bölümü ve KİT Merkezi,
Kayseri, Türkiye.*

Giriş:

Benign ve malign hematolojik hastalıklar, immün yetmezlikler ve metabolik bozukluklar gibi çocukluk çağında görülen birçok hastalığın tedavisinde hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) küratif tedavi amacı ile kullanılmaktadır. HLA uyumlu donör bulunamayan hastalarda haploidentik HKHN alternatif bir tedavi seçeneğidir. Son yıllarda özellikle graft versus host hastalığını (GVHH) önlemek için yapılan in-vivo veya in-vitro T hücre deplesyonları sonucu nakil başarılarında anlamlı artışlar sağlanmıştır. Haploidentik nakillerde; CD 34 seleksiyonu, CD 3 deplesyonu, CD 3/CD 19 deplesyonu ve TCR-αβ (+) /CD19 deplesyonu gibi farklı in-vitro graft manüplasyon teknikleri kullanılmıştır. Bu yazıda, Erciyes Pediatrik KİT merkezinde, in vitro CD19 deplesyonu olmadan sadece Tcr αβ (+) deplesyonu ile haploidentik HKHN yapılan immün yetmezlik nedeni ile takipte olan hastaların sonuçları paylaşılmıştır.

Materyal ve Metod:

Merkezimizde Aralık 2012-Ekim 2019 tarihlerinde TCR αβ (+) deplesyonu ile haploidentik HKHN yapılan çocuklar çalışmaya dahil edildi. 19 çocuk (11 erkek, 8 kız) hastaya toplam 23 haploidentik HKHN yapıldı. Hastaların tanıları; 3 RAGII eksikliği, 2 Griscelli sendromu, 2 Wiskott Aldrich sendromu, 2 IL7R eksikliği, birer hasta ise lökosit adhezyon defekti, ADA enzim eksikliği, XLF eksikliği idi. Genetik analizleri henüz sonuçlanmayan iki hasta Omenn sendromu, 4 hasta ağır kombine yetmezlik tanılarıyla nakil olurken relaps lenfoma nedeni ile nakil yapılan bir hastada RAGRP1 geninde mutasyon saptandı. Yedi hastaya hazırlama rejimi verilmedi, diğer hastalara ise ATG, fludarabin, tiotepa, melfalan veya busulfan bazlı protokol kullanıldı. Önüç nakilde anne, on nakilde baba donör olarak kullanıldı. Graft içeriğinde TCR αβ (+) sayısı $2,5 \times 10^4$ /kg üzerinde ise GVHH profilaksisi için mikofenolat mofetil veya siklosporin verildi. Nakil öncesi EBV enfeksiyonu geçiren hastalara posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) profilaksisi amacı ile -1. günde rituximab hazırlama rejimine eklendi. TCR αβ (+) deplesyonu yapılan kök hücrelerin nakilde kullanılan bölümü dışında kalan kısmı medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere 1×10^6 dozunda DLI olarak donduruldu.

Sonuçlar:

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $1,96 \pm 1,8$ yıl idi. Hastalara verilen ürün içeriğinde; CD34 hücrelerin median değeri $23,6 \times 10^6$ ($\pm 8,6 \times 10^6$) /kg idi. Tcr αβ (+) deplesyonunda %99,7 (95,8-99,9) saflık sağlanmış ve median değeri $0,17$ ($0,013 - 1,3$) $\times 10^5$ Tcr αβ (+) hücre olan ürün hastalara verilmiştir. Hazırlama rejimi verilen hastalarda median engraftman günleri sırasıyla myeloid ve platelet için $+10,5$ ($\pm 0,55$) ve $+13$ ($\pm 3,8$) günlerdir. Dört hastada grade I-II GVHH gelişti (%21) ve başka bir komplikasyon gelişmeden sadece steroid ile tedavi edildi. Bir hastaya rejeksiyon nedeni ile 3 kez, 2 hastaya 2 şer kez nakil yapıldı. Hazırlama rejimi almayan 7 hastada miks kimerizm, diğer hastalarda ise tam kimerizm vardı. En sık görülen viral enfeksiyon CMV idi (% 56). Riskli gruba girmeyen hastalar olması nedeni ile rituximab verilmeyen 3 hastada EBV ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalık gelişti (%13). Hastaların izlem süresi $1,6$ yıl ($\pm 1,1$ yıl) ve transplantasyon-ilişkili mortalite oranı % 26 olarak bulundu.

FT-68

Tartışma:

İmmün yetmezliklerin tedavisinde HLA tam uyumlu verici bulunamaması durumunda alternatif donör kullanımı akut ve kronik GVHH, graft yetmezliği, geç immün yapılanma ilişkili enfeksiyonlar gibi sorunları beraberinde getirmektedir. Ancak TcR $\alpha\beta$ (+) depleksyonu ile yapılan haploidentik nakiller, erken engraftman ve immün yapılanma, kabul edilebilir akut GVHH oranları ile dikkati çekmektedir. Bu tür nakillerin antiviral aktivite, antitümör etki, erken engraftman ve immün yapılanmanın başarısında ise üründe kalan TcR $\gamma\delta$ (+) hücreler sorumlu olabilir. Bu durum özellikle enfeksiyon ile nakle giren hastalar için avantajdır (1).

Balashov ve arkadaşlarının immün yetmezlik nedeni ile TcR $\alpha\beta$ / CD19 (+) depleksyonu ile yaptıkları haploidentik nakillerde grade II-IV akut GVHH kümülatif insidansı %33 olarak bildirilmiştir (2). Bertaina ve arkadaşlarının immün yetmezliği olan hastaları dahil ettikleri çalışmada ise grade I-II akut GVHH görülme insidansı %13.1 saptanmıştır. Aynı çalışmada grade III-IV akut GVHH ve kronik GVHH görülmemiştir (3). Çalışmamızda grade I-II akut GVHH görülme oranı %21 idi, hastalarımızın hiçbirinde hayatı tehdit eden grade III-IV akut GVHH ve kronik GVHH görülmedi.

TcR $\alpha\beta$ / CD19 (+) depleksyonu ile yapılan nakillerde graft yetmezliği oranı %16-30 bildirilmiş olup (1, 2, 3), literatürle uyumlu olarak hastalarımızda bu oran %17.4 olarak saptandı.

PTLH %80-85 B hücrelerinden, %10-15 T hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Nadiren natural killer hücre kaynaklı PTLH da raporlanmıştır (4, 5). Çocukluk çağı B hücre kaynaklı PTLH'de CD20 (+) ve çoğu Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu ile ilişkilidir (6, 7). Allojenik HKHN'de alıcıda HLA uyumsuzluğu varsa, üründe T hücre depleksyonu yapıldıysa veya hazırlama rejiminde antitimosit globülin kullanılmışsa PTLH sıklığı artmaktadır. Solid organ nakilleri ile kıyaslandığında HKHN'de daha az görülmekte, ancak mortalitesi daha yüksek olmaktadır (8, 9). TcR $\alpha\beta$ / CD19 (+) depleksyonu ile nakil yapılan hastalarda PTLH görülme insidansı %0-16 arasında değişmektedir (3, 10). Çalışmamızda hastalarımızın 3'ünde (%13) PTLH gelişti ve EBV ilişkili idi. Rituximab tedavisine rağmen hastalarımızdan biri kaybedildi. Hastalarımızda literatürle uyumlu olarak en fazla görülen enfeksiyon CMV idi (1, 2, 3).

TcR $\alpha\beta$ / CD19 (+) depleksyonu ile yapılan nakillerde transplant ilişkili mortalite oranı %9,3 saptanmış olup (3), hastalarımızda %26 olarak tespit edildi. Üç hastamız nakile alındığı sırada mekanik ventilatörde takip ediliyordu. Mortalite oranımızın yüksekliğinin nedeni nakle aldığımız hastaların kliniklerinin ağır olması olabilir.

Sonuç: TCR- $\alpha\beta$ depleksyonu yapılan haploidentik HKHN, vericisi olmayan ve küretatif tedavi seçenekleri kullanılmadığında mortalite-mobiditesi yüksek immün yetmezlik hastalarında, erken engraftman, kabul edilebilir GVHH oranlarıyla umut verici özelliğini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Haploidentik hematopetik kök hücre nakli, TCR- $\alpha\beta$ (+) T hücre depleksyonu, immün yetmezlik

Literatür:

1. Brettig T, Smart J, Choo S, Mechinaud F, Mitchell R, Raj TS, Cole T. Use of TCR $\alpha\beta$ (+)/CD19(+)-Depleted Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant Is a Viable Option in Patients With Primary Immune Deficiency Without Matched Sibling Donor. *J Clin Immunol.* 2019 Jul;39(5):505-511.
2. Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, Trakhtman P, Skvortsova Y, Shelikhova L, Laberko A, Livshits A, Novichkova G, Maschan A. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Nov;21(11):1955-62.

3. Bertaina A, Merli P, Rutella S, Pagliara D, Bernardo ME, Masetti R, Pende D, Falco M, Handgretinger R, Moretta F, Lucarelli B, Brescia LP, Li Pira G, Testi M, Cancrini C, Kabbara N, Carsetti R, Finocchi A, Moretta A, Moretta L, Locatelli F. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta^+$ T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood*. 2014 Jul 31;124(5):822-6.
4. Ibrahim HA, Naresh KN. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Adv Hematol*. 2012;2012:230173.
5. Kwong YL, Lam CC, Chan TM. Post-transplantation lymphoproliferative disease of natural killer cell lineage: a clinicopathological and molecular analysis. *Br J Haematol*. 2000 Jul;110(1):197-202.
6. Wistinghausen B, Gross TG, Bollard C. Post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Sep;30(6):520-31.
7. Mynarek M, Schober T, Behrends U, Maecker-Kolhoff B. Posttransplant lymphoproliferative disease after pediatric solid organ transplantation. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:814973.
8. Gross TG, Steinbuch M, DeFor T, Shapiro RS, McGlave P, Ramsay NK, Wagner JE, Filipovich AH. B cell lymphoproliferative disorders following hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, treatment and outcome. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Feb;23(3):251-8.
9. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socié G, Kingma DW, Banks PM, Jaffe ES, Sale GE, Horowitz MM, Witherspoon RP, Shriner DA, Weisdorf DJ, Kolb HJ, Sullivan KM, Sobocinski KA, Gale RP, Hoover RN, Fraumeni JF Jr, Deeg HJ. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood*. 1999 Oct 1;94(7):2208-16.
10. Gaziev J, Isgrò A, Sodani P, Paciaroni K, De Angelis G, Marziali M, Ribersani M, Alfieri C, Lanti A, Galluccio T, Adorno G, Andreani M. Haploidentical HSCT for hemoglobinopathies: improved outcomes with TCR $\alpha\beta$ (+)/CD19(+)-depleted grafts. *Blood Adv*. 2018 Feb 13;2(3):263-270.