

İntrauterin Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

IN UTERO HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Dr.A. Emin KÜREKÇİ*, Dr.A. Avni ATAY**, Dr.Okan ÖZCAN***

* Doç., GATA Çocuk Hematolojisi BD,

** Yrd. Doç., GATA Çocuk Hematolojisi BD,

*** Prof., GATA Çocuk Hematolojisi BD, ANKARA

Özet

İntrauterin hematopoetik kök hücre transplantasyonu, konjenital hematolojik ve immünolojik hastalıkların tedavisinde son on yıl içerisinde giderek artan bir kullanım alanı bulmaya başlayan yeni bir tedavi yöntemidir. Prenatal tanı yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte erken dönemde tanınan hastalıkların yine prenatal dönemde myeloablasyon ve immunosupresyon gerekmeden steril bir ortamda tedavi edilmesi olanağını sağlayabilen bu tedavi yöntemi ile bugüne kadar 26 transplant uygulanmış ve 5'inde başarı elde edilmiştir. Buna rağmen bu alandaki klinik deneyimler giderek artmakta ve klinisyenler bu alandaki bilgi ve deneyimlerini artırmaya devam etmektedirler. Bu makalede hematolojik hastalıklarda yeni bir ufuk gibi görünen intrauterin hematopoetik kök hücre transplantasyonu gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler:İntrauterin hematopoetik kök hücre transplantasyonu, Hematolojik hastalıklar

T Klin Pediatri 2003, 12:143-149

Summary

In utero hematopoietic stem cell transplantation is a new therapeutic approach that came into use in last decade for the treatment of congenital hematologic and immunologic diseases. As the prenatal screening programs develop congenital hematologic and immunologic diseases has been easily diagnosed in early gestational ages and new treatment modalities have been needed. Since in utero hematopoietic stem cell transplantation is performed without myeloablation and immunosuppression in prenatal period it may provide some advantages when compared to postnatal strategies. To date, 26 intrauterin transplants have been reported with limited success. However, physicians continue to increase their knowledge and experiences about this new therapeutic approach. As a new horizon in the treatment of hematologic diseases in utero hematopoietic stem cell transplantation is reviewed in this article,

Key Words: In utero hematopoietic stem cell transplantation, Hematologic diseases

T Klin J Pediatr 2003, 12:143-149

Postnatal hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) bir çok konjenital hematolojik hastalığın tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Bununla birlikte, olguların büyük bir kısmında "Human Leukocyte Antigen" (HLA) uygun bir verici bulunamamakta ve transplantasyon yapılamamaktadır. Transplant adayları olarak düşünülseler bile bu çocukların çoğunda zaman içerisinde meydana gelen tekrarlayan enfeksiyonlar, büyüme ve gelişme geriliği, sık transfüzyonlar ile sensitizasyon gibi transplant sonuçlarını olumsuz yönde etkileyen olaylar ile karşılaşmaktadır. Ayrıca allojeneik transplantlarda hazırlama rejimi olarak radyasyon ve yüksek doz kemoterapi kullanılmakta, enfeksiyon ve engraftman yetersizliği buna

eşlik edebilmektedir. Transplant uygulamalarında graftın red edilmesi ve graft-versus-host hastalığı (GVHH) uzun süreli immunosupresyon gerektirmekte ve gecikmiş immünolojik rekonstitusyon ile karşılaşmaktadır. Böylece hastalığın kendisi ve tedavisi çocuk hastada yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir.

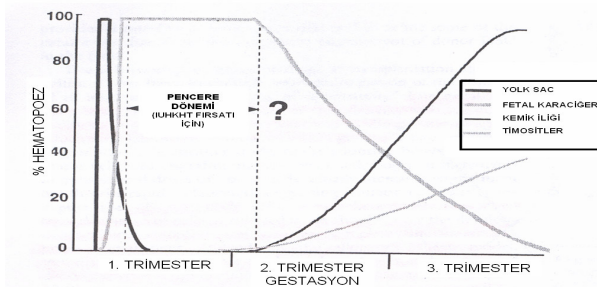
Fetal hastalıkları annede tarama, genetik anormalliklerin moleküler tanısındaki gelişmeler ve gen "chip" teknolojisi önümüzdeki on yıl içerisinde gestasyonun erken dönemlerinde elde edilen fetal hücreler ve anne kanındaki fetal DNA'nın incelenmesi ile birlikte hemen hemen tüm insan genetik hastalıklarının tanısını koymaya yardımcı olacaktır. Gestasyonun erken döneminde bir hasta-

lığın tanınması sonucunda 3 tedavi seçeneği ortaya çıkmaktadır: (1) gestasyonun sonlandırılması, (2) intrauterin tedavi ve (3) doğumdan sonra tedavi. Anatomik bozukluk şeklinde bir hastalığı bulunmayan fetusun prenatal tedavisi hücresele tedavi ile yapılabilir. Bu nedenle, fetal tedavi postnatal tedaviye göre önemli avantajlar sağlıyorsa gebeliğin devamına karar veren aileler için intrauterin HKHT (İHKHT) bir tedavi seçeneği olabilecektir.

İHKHT uygulamasının temelinde hematopoezin normal gelişimsel ontogenisi (Şekil 1) ve bunu destekleyen 2 düşünce yatmaktadır: (1) fetal immunolojik toleransın varlığı (fetus erken gestasyon dönemlerinde immunolojik olarak immatürdür ve yabancı antijenlere karşı toleransı vardır) (2) fetal hematopoezin hızla genişlemesi ve böylece transplantla verilen hücrelerin engraftmanına olanak sağlamasıdır. Bu iki avantajın varlığı postnatal transplantta karşılaşılan pek çok sorunun yaşanmaması şansını vermektedir (Tablo 1). Bunun yanısıra, fetusun hastalığın klinik bulguları çıkmadan önce tedavi edilmesi, postnatal tedavilerde görülen ve yaşam kalitesini ciddi olarak bozan sorunlardan da korunmasına yol açacaktır.

Fetusda Hematopoezin Gelişimi ve Fetal İmmunolojik Tolerans

İnsanlarda hematopoez, erken gestasyonel dönemde organogenezden önceki dönemde aortagonadal-mezonefroz ve "yolk sac"da başlar. Sonra fetal karaciğer hematopoetik işlevi üstlenir (5-7. haftalar) ve gestasyonun 10. haftasında hematopoezin asıl gerçekleştirildiği yer olur. Karaciğerdeki hematopoez 15. haftadan önce esas olarak eritroid özelliğindedir. Daha sonra, myelopoez eritropoeze eşlik eder ve kemik iliği ve dalağa



Şekil 1. Normal hematopoetik ve immunolojik ontogeni

hücre göçü meydana gelir. Bu hematopoetik elemanlar kemik iliğinde gestasyonun 15. haftasında görülmeye başlar ve kemik iliği hematopoezi gestasyonun 34. haftasına kadar dominant değildir. Eritroid hücrelerin hepatic kolonizasyonu sürecinde fetal karaciğerde lenfoid aktivite yoktur. Çalışmaların çoğunda gestasyonun 12-15. haftalarından önce karaciğer içerisinde birkaç lenfoid eleman bulunduğu, bunların da reaktif olmadığı, GVHH'ye neden olamayacakları ve immunolojik olarak yetersiz oldukları bildirilmektedir (1-3). Gestasyonun 10. haftasında insan fetus karaciğerinde T lenfosit progenitorlarının varlığı gösterilmiştir. Ancak, hücresele immunitenin fonksiyonel olarak aktif hale gelebilmesi için T lenfositlerin timus içerisinde bir süre gelişimlerini devam ettirmeye ihtiyaçları vardır. Bu da 18-20. haftalarda gerçekleşmektedir. B hücrelerinin sayısında yeterli bir düzey sağlanması ise gestasyonun 22-26. haftalarını bulmaktadır. Bu nedenle, 12-15. haftadan önceki fetal karaciğer aktif bir eritropoetik ve lenfoid aktivitesi bulunmayan bir organdır.

Fetal karaciğerde erken dönemde immun fonksiyonun bulunmaması yaşamı tehdit eden hastalığı olan fetusa, sağlıklı hücrelerin infüzyonunu olanaklı kılmaktadır. Böylece, gestasyonel yaşı uygun fetusa hematopoetik progenitor hücrelerin transplantasyonu ile birlikte fetal karaciğer bu hücrelerle karşılaşmakta ve yeni eritropoetik aktivite odaklarına sahip olmaktadır. Bu olayı, normal hematopoetik hücrelerin (en azından bir kısmının) kemik iliğine göçleri takip etmektedir.

Fetal immunolojik tolerans ilk kez Billingham ve ark tarafından 1953 yılında test edilmiştir (4). Fetal timus kendini tanıma ve tolerans indüksiyonunda asıl rolü oynamaktadır. İnsan timusu, pretimositlere gestasyonun 8-9. haftalarında sahip olmaktadır. Timositler, olgun fonksiyonel lenfositler olmadan önce bir dizi diferansiyasyon ve seleksiyon işlemine sokulmaktadır. Konakçının kendine ait "Class I" veya "Class II" major histokompatibilite kompleksi (MHK) antijenlerinin timik stromadaki timik epitelyal hücreler tarafından timositlere sunulması ile bu antijenler timositler tarafından tanınır hala gelmekte, MHK antijenlerini tanımayan timositler ise programlanmış hücre ölümüne uğramaktadır (pozitif

Tablo 1. İntrauterin Hematopetik Kök Hücre Transplantasyonunun Avantajları

Avantaj	Etki
İmmunolojik tolerans	HLA sorunu ve immunosupresyon yok
Kemik iliği boşluğunun varlığı	Myeloablasyon gerekmez
Sterlite	Posttransplant izolasyon gerekmez
Proliferatif çevre	Potansiyel yarışma avantajı (normal hücreler için)
Klinik hastalığın engellenmesi	Morbidityden korunmayı sağlar

seleksiyon). Daha sonra kendi MHK'sını tanıyan timositler arasından bu antijenleri yüksek affinite ile tanıyanlar ortamdaki uzaklaştırılırlar (negatif seleksiyon). Bu antijenlerin sunulması işlemi hematopoetik kök hücrelerden köken alan timik dendritik hücreler tarafından yönetilir. Böylece, timositler kendi MHK'sı ile ilişki kurarak yabancı antijenleri tanıyan fonksiyonel olarak olgunlaşmış CD4⁺ veya CD8⁺ lenfositler haline gelirler. Posttimik lenfositler periferik kan dolaşımında gestasyonun 12-14. haftalarında görülmeye başlarlar. Fetusun bu preimmün dönemi intrauterin transplantasyon için en uygun ortamı sağlamaktadır. Bu dönemde verilecek yabancı hücreler yabancı olarak tanınmayacak ve sekonder spesifik toleransla karşılaşacaklardır. Bununla birlikte, fenotipik olarak olgunlaşmış lenfositlerin bulunmasının immunolojik fonksiyonlarının ve rejeksiyon kapasitelerinin tam olduğu anlamına gelmediğini ve insan fetusunda tolerans limitinin ne olduğunun bilinmediğini vurgulamak gerekir.

İHKHT Uygulamalarını Destekleyen Araştırmalar

İHKHT'nin uygulanabilirliği konusunda ilk ipuçları, Owen'in 1945 yılında yaptığı bir çalışmada plasental dolaşımı paylaşan dizigotik ikiz sığırların doğumdan sonraki kanlarında kimerizmin gösterilmesi ile elde edilmiştir (5). Burada görülen mikst kimerizm donör spesifik transplantasyon toleransı ile ilişkilidir ve yaşam boyu devam etmektedir. Bu doğal kimerizm daha sonra insanlar ve primatlarda da gösterilmiştir (6-8). Doğanın bu olayı hematopoetik olarak normal olan alıcılarda allojeneik donör hücrelerin yarışmalı olarak çoğalabileceğini ve sabit düzeylerde verici hücre ekspresyonunun varlığını göstermiştir.

Bu araştırmalardan sonra allojeneik veya ksenojeneik HKHT'nin prenatal dönemde yapıla-

rak laboratuvarında kimerizm yaratılması çalışmaları yerini almıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda en başarılı sonuçlar koyunlarda elde edilmiştir (başarılı engrafman ve kimerizmin gösterilmesinde belirteç olarak β -hemoglobin lokusunda 2 allele sahip olması (A ve B), ilk trimesterde deneysel işlemlerin uygulanmasına izin verecek kadar uzun bir gestasyona sahip olması ve fetal koyunun immun durumunun iyi biliniyor olması nedeni ile) (9). Normal koyun fetuslarının erken gestasyonel dönemde fetal karaciğerden alınan hematopoietik kök hücreler ile transplantasyonu her seride hematopoetik kimerizm ile sonuçlanmış ve bu durum yıllarca devam etmiştir (10). Verici hücrelerinin alıcı kemik iliği ve periferik kan hücrelerinin %10-15'ini oluşturduğu gösterilmiştir. Fetal koyun modeli ksenojeneik engrafman için de iyi bir örnek olmaktadır. İnsan fetus karaciğeri, insan kordon kanı ve erişkin kemik iliğinden elde edilen hücreler ile transplantasyon sonrasında hematopoietik kimerizm fetal koyun modelinde gerçekleştirilmiştir. Koyundakinin aksine normal primatlar, keçi, rat ve farelerde yapılan çalışmalarda İHKHT sonrası kimerizm elde edilebilse dahi engrafmana önemli düzeyde bir direnç bulunduğu saptanmıştır.

Normal hayvan modellerinin tersine normal hücrelerin yarışma için avantajlı durumda oldukları durumlarda verici hücrelerin engrafmanının daha kolay olması beklenebilir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda mutant anemik fare suşları (c-kit yokluğu olan fareler) (11), ağır kombine immün yetmezliği (AKİY) bulunan fare modelleri kullanılmış (12) ve verici hematopoietik hücrelerinin rekonstitusyonu başarı ile gerçekleştirilmiştir. Bundan başka doğal katil hücre, antijen sunumu, T ve B hücre gelişiminde bozukluğu bulunan obez olmayan AKİY'li farelerde de başarılı sonuçlar elde edilmiştir (13). Bununla birlikte, Oppenheim

Tablo 2. İntrauterin Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu ile Klinik deneyimler*

Hastalık	Gestasyon (hafta)	Hücre Kaynağı	Olgu Sayısı	Sonuç
AKİY	16,19,20,26	Fetal KC (1), maternal Kİ (1), paternal CD34 zengin (2)	4	3 başarılı (split kimerik), 1 başarısız
Çıplak lenfosit sendromu	28	Fetal KC	1	Başarılı (%26 verici HLA)
Rh hastalığı	11,17,12	Fetal Kİ (1), maternal Kİ (2)	3	Başarısız
β-talassemi	12,19,25,14,18	Fetal KC (4), kardeş Kİ (1)	5	Başarısız
α-talassemi	18,15,13	Maternal Kİ (1), fetal KC (1), paternal CD34 zengin	3	1 başarılı (1 yaşında kimerik), 2 başarısız
Orak hücreli anemi	13	Dondurulmuş fetal KC	1	Başarısız
KGH	18,15,13	Fetal KC (1), paternal CD34 zengin (2)	3	3 başarısız
Chediak-Higashi sendromu	26	Maternal Kİ	1	Başarısız
MKLD	34,23,13	Paternal Kİ (1), paternal CD34 zengin (2)	3	Başarısız
Hurler sendromu	14	Fetal KC	1	Yararsız engrafman, 2 yaşında exitus
Nemann-Pick tip A	14	Fetal KC	1	Yararsız engrafman

AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik sendromu, KC: Karaciğer, Kİ: Kemil iliği, KGH: Kronik granulomatoz hastalık, MKLD:Metakromatik lökodistrofi,

*Kaynak No. 17

ve ark. koyun ve keçi arasında genetik benzerlik ve alıcı fetusların pre-immunokompetan durumlarına rağmen yüksek oranda bir engrafman düzeyi olmadığını ve kimerizm oranlarının oldukça düşük (<%1) olduğunu bildirmişlerdir (14). Ek olarak, Cowan ve ark. kök hücre engrafmanı, rejeksiyon ve tolerans indüksiyonunu saptamak amacı ile normal hematopoezi bulunan fare fetusu ile rhesus maymununu kullanarak yaptıkları çalışmada alıcıda mikrokimerizmin %75 oranında olduğu ancak %10'unun toleransının bulunduğunu saptamışlardır (15). Benzer şekilde Donahue ve ark. da erken gestasyonel dönemde fare sca-1+/lin- hücreler ile Balb/c fetuslara transplantasyon yaptıklarında dolaşımdaki hücrelerin %44'ünün verici kökenli olduğunu ve mikrokimerizm göstermelerine rağmen cilt graft rejeksiyonu göstermeleri nedeni ile de aktif intrauterin immunizasyon meydana geldiğini göstermişlerdir (16).

İnsan fetuslarında çeşitli hematolojik hastalıklarda bugüne kadar 20'nin üzerinde İHKHT gerçekleştirilmiştir (Tablo 2). Bu transplantlar içerisinde yalnızca AKİY'de net bir başarı elde edilmiş ancak diğer immün yetmezlik hastalıklarında (kronik granulomatoz hastalık, çıplak lenfosit sendromu gibi), hemoglobinopatiler, Rh hastalığı veya glikojen depo hastalıkları gibi sorunlarda

engrafman ya gerçekleşmemiş veya minimal olmuştur. Bu gözlemler insan fetusunda İHKHT sonrası engrafmana karşı önemli engeller bulunduğunu göstermektedir.

Engrafmana Engel Olan Faktörler

a. İHKHT sonrasında engrafman engeli olarak “yer” yetersizliği

Postnatal kemik iliği transplantasyonlarında normal hücrelerin engrafmanı için alıcılarda myeloablasyon ile “yer” açılmasına ihtiyaç vardır. Bu görüşün tersine myeloablasyon yapılmadan da sinjeneik alıcılarda engrafmanın gerçekleşebileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu modelde sinjeneik verici hücreleri tekrarlayan yüksek dozlarla ($1-2 \times 10^9$ hücre/kg) verildiğinde engrafman gerçekleştirilebilmiştir. Bu bulgu normal kemik iliğinin alıcı bölgelerinde dengeli bir yer varlığına işaret etmektedir. Fetusda da hematopoetik kompartmanın hızlı genişlemesi nedeni ile sürekli yeni boş bölgelerin oluşacağı ve böylece “yer” bulunabileceği var sayılmaktadır. Bununla birlikte bu boşluklar hızla aşırı miktardaki konakçı hücrelerince işgal edilmektedir. Bu nedenle, fetal mikroçevrenin bu özelliği engrafman için bir engel oluşturabilir.

Tablo 3. İntrauterin Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu ile Tedavi Edilebilecek Hastalıklar*

(1) İHKHT'den Yarar Gören Hastalıklar
Dayanağı: Verici hücreler lehine bir avantaj mevcuttur
AKİY: X'e bağlı, ZAP 70 ve Jak 3 tipleri
Adenozin deaminaz eksikliği
Fanconi anemisi
Bloom sendromu
(2) Minimal ablatif postnatal stratejilerle birlikte İHKHT uygulamasında yarar görebilen hastalıklar
Dayanağı: Miks kimerizm ile başarı ile tedavi edilebilmektedirler
β -talassemi, α -talassemi, orak hücreli anemi
Dayanağı: Minimal engraftan ihtiyacı bulunmaktadır
Hiper IgM sendromu ve kronik granülokoz hastalık

*Kaynak No 23

b. İHKHT sonrasında engraftan engeli olarak alıcının hematopoetik yarışı

Verici hücrelerinin alıcının hematopoetik boşluklarına yerleşmesi verici hücrelerinin alıcı hücrelerine göre yarışma avantajının varlığına bağlıdır. Normal hayvan modellerinde İHKHT sonrası verici hücrelerinin konakçıda varlıklarını yeterince sağlayamadıkları ve gelişim göstere-medikleri saptanmıştır. Ancak, insan/koyun modelinde verici türünün spesifik sitokinlerinin kullanılması ile yarışma avantajı verici hücreler lehine sağlanabilmektedir (18,19). Bunu yanı sıra, verici hücrelerinin yarışmada avantajlı olduğu durumlarda bu hücreler hızlı bir şekilde alıcının eksik bölgelerini işgal edebilmektedir. Konakçı hematopoetik kök hücrelerinde proliferasyon yeteneğinin bulunmadığı c-kit eksikliği olan farelerde yapılan deneylerde verici hematopoezinin sağlanmış olması bu hipotezi desteklemektedir. Fare AKİY ve insan X'e bağlı AKİY'de bozukluğun bulunduğu hücreler tam rekonstitusyona uğrarken kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerin sayısının düşük değerlerde kaldığı gösterilmiştir.

Bu gözlemlerin ışığı altında verici ve konakçı hücreleri gerçekten yarışma bakımından eşit ise verici hücre ekspresyonu verici hücrelerinin konakçı hücrelerine oranını nicelik olarak yansıtabacaktır. Böylece klinik olarak önemli ölçüde verici hücre ekspresyonu sağlanabilmesi için büyük rakamlarda HKH'nin engraftan göstermesi gerekecektir ve konakçıda engraftan için gerekli boşlukların sayısı sınırlayıcı bir faktör olacaktır. Bununla birlikte, konakçı hematopoezi lehine minimal bir

dengezsizlik meydana geldiğinde verici hücre engraftanına karşı bir engel oluşacak ve verici hücreleri alıcı hematopoetik kompartmanında gelişimini sağlamak için yer bulamayacaktır.

c. İHKHT sonrasında engraftan engeli olarak immün sistem

Verici hücrelerinin engraftan için yarışma esnasında sahip oldukları dezavantajlardan bir tanesi de immünojenik nedenlerdir. Fetal timik mikroçevrede pre-T hücrelerin olgunlaşma süreci içerisinde timik stromal hücrelerin kontrolunda pozitif ve negatif seleksiyona uğradıkları bilinmektedir. Sonuçta kendi antijenlerine karşı yüksek affinite gösteren T hücre klonları yok edilmekte ve bu işlev yabancı antijenlere karşı kullanılabilir hale getirilmektedir. Böylece, en azından teorik olarak timik gelişim öncesinde yabancı antijenin konakçıya verilmesi ile alloreaktif T hücre klonlarının ortamdaki uzaklaştırılması mümkün olabilecektir. Orlandi ve ark. hemoglobino-patili ikizlere gestasyonun 19. haftasında fetusdan fetusa İHKHT gerçekleştirmişler ancak ne engraftan ne de tolerans meydana gelmemiştir. Aksine doğumdan iki yıl sonra alıcıda verici hücrelerine karşı sitotoksik T lenfosit prekürsörlerin sıklığında bir artış meydana geldiğini göstermişlerdir (20). Bu bulgulardan sonra fetal karaciğer ve kordon kanında tam olarak olgun T lenfositlerin varlığı 7-16 haftalık fetuslarda araştırılmış ve gerçekten de allojeneik HLA Class I molekülleri ile güçlü reaksiyon gösteren olgun TCR $\alpha\beta$ +, CD8+ fenotipinde T hücre klonları hem fetal karaciğerde hem de kordon kanında saptanmıştır (21,22). T hücrelerinin dışında doğal katil veya B hücrelerin aracılık ettiği rejeksiyon mekanizmaları da bulunmaktadır. Ancak, bunlar henüz net olarak anlaşılamamıştır. İHKHT'de engraftana bir engel olarak immün sistemin rolü tam olarak bilinmemektedir ve fetal tolerans için yalnızca verici antijeninin prenatal dönemde alıcıda bulunmasının yeterli olmadığı düşünülmektedir.

İHKHT'den Yarar Görebilecek Hastalıklar

Pek çok hastalık İHKHT uygulamalarına olanak sağlayabilir. Ancak hastalıkların biyolojileri

ayrı düşünülmesi, yeterli dayanak mevcut ise İHKHT düşünülmelidir. Potansiyel olarak İHKHT ile tedavi edilebilen ve tedavi edilebilecek hastalıklar Tablo 3’de görülmektedir.

İHKHT için biyolojik olarak verici hücrelerine büyük avantaj sağlayan en iyi hedef hastalık AKİY hastalıklarıdır. Bugüne kadar 4 AKİY’li fetusa İHKHT uygulanmış 3’ünde başarı sağlanmış (split kimerik olarak yaşamlarını devam ettiriyorlar) birinde ise gebelik sonlandırılmıştır. Diğer taraftan postnatal T hücresi azaltılmış haploidantik HKH transplantın AKİY’li hastalarda T hücre rekonstitüsü ile sonuçlandığı ve B hücre fonksiyonlarını yetersiz kaldığı da akılda tutulmalıdır. Bu gözlemi destekleyen bir çalışma Kane ve ark. tarafından bildirilmiştir (24). Bu çalışmada yenidoğan döneminde HKHT uygulanan AKİY’li hastaların sonuçlarının İHKHT sonuçlarından daha iyi olduğunu ve erken postnatal kemik iliği transplantasyonunun neonatal AKİY’de tercih edilmesinin daha doğru bir yaklaşım olduğu savunulmaktadır.

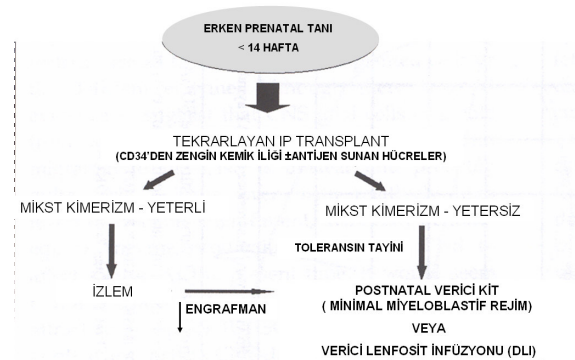
Somatik mozaizm bulunan hastalıklarda normal hücreler lehine bir avantaj bulunabilir. Bu hastalıklarda (adenozin deaminaz eksikliği, Fanconi anemisi ve Bloom sendromu) spontan olarak düzelen hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Küçük sayıdaki normal hücre klonunun hastalığı düzeltilebilmesi intrauterin düşük düzeyli bir engraftmanın bile hastalığı düzeltilebileceğine işaret etmektedir. Bunun en güzel örneğini kronik granülomatöz hastalık (KGH) ve hiper IgM sendromu oluşturmaktadır. KGH’li hayvan modellerinde hastalığın %5 oranındaki normal hücreler ve X’e bağlı hiper IgM sendromunda ise %2-3 oranında normal CD40 ligand geni ekspresyon eden T lenfositler bulunması ile hastalık düzeltilebilmektedir.

İHKHT uygulamalarında engraftman için gerekli hücre sayısının ne kadar olduğu kesin değildir ve bir uygulamada verilen verici hücre sayısının artırılması engraftmanı dramatik olarak artırmamaktadır. Ancak, 10^6 - 10^8 hücre/fetal ağırlık dozunda (1-2 ml hacminde) ve T hücresi azaltılmış ($\leq 1 \times 10^5$ T lenfosit/fetal ağırlık) hücre kaynağının kullanılması ve 3 transplant işleminde intraperitoneal uygulanması önerilmektedir.

Postnatal Stratejilerle Birlikte İHKHT Uygulamasından Yarar Görebilecek Hastalıklar

Seçici avantajın bulunmadığı hastalıklarda İHKHT sonrası yine de düşük düzeyde de olsa bir kimerizm gelişmesi beklenir. Bu düzeydeki kimerizm bile postnatal transplantta vericiye özgün transplant toleransını sağlayabilir. Bu olay doğumdan sonra antijenitesi bulunmayan bir vericinin kazanılmasını sağlar. Konakçıda immun yanıtın bulunduğu durumlarda bile minimal myeloablatif stratejiler ile engraftman sağlanarak hastalıkta düzelme sağlanabilir. Bu strateji özellikle mikst kimerizm ile tedavi edilebilen hastalıklarda minimal kimerizmin postnatal “booster” transplant ile artırılması esasına dayanmaktadır (Şekil 2). Böyle bir yaklaşım için en uygun hastalıklar hemoglobinopatilerdir. Bu hastalıkların postnatal dönemde HKHT ile tedavilerinde yüksek mortalite ve morbidite ile karşılaşmaktadır. Erken gestasyonel dönemde tanısı mümkün olan bu hastalıklarda bu nedenle prenatal stratejilere ihtiyaç vardır.

α -Talassemi, β -talassemi ve orak hücreli anemi bu strateji için uygun aday olan hastalıklardır. α -Talassemi’de fetal hemoglobin sentezi 8. gestasyon haftasında başlar ve 10. haftada fetal anemi bulguları görülür (ultrasonografide plasentomegali). 12-14. haftalarda fetal hidrops görülebilir. İnefektif eritropoezin yer aldığı bu dönemde ekstramedüller hematopoez nedeni ile de hiper-sellüler bir fetal çevre oluşmakta verici hücreler için yarışmada dezavantaj meydana gelmektedir. Ancak yine de eğer normal HKH’lerden bazıları engraftmana uğrar



Şekil 2. İUHKHT Stratejisi

Tablo 4. İntrauterin Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonuna Ait Riskler

İşleme ait riskler
İnfeksiyon
Hemoraji
İnfertilite
Fetal kayıp
Biyolojik riskler
Verici hücreler ile aktarılan bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyon
Fetal GVHH
Rh sensitizasyonu (anne ve fetus Rh negatif, verici Rh pozitif ise)
Maternal graft-versus-host fenomeni

ise fetus bu öldürücü durumdan kurtulabilir. Bunun dışında β -talassemi ve orak hücreli anemide mikst kimerizm ile hastalığın tedavisinin yapılabileceğine dair deneysel veriler mevcuttur. Ek olarak β -talassemi'de minimal myeloablative rejimler ile uygulanan ikinci transplantların konakçıda bulunan minimal kimerizmi arttırdığı gösterilmiştir.

İHKHT'den Yarar Görmeyeceği Düşünülen Hastalıklar

Bu kategoride postnatal kemik iliği transplantasyonu ile düzeltilmeyen hematolojik hastalıklar, şifa sağlamak için tam hematopoetik replasman gerektiren hastalıklar ve klinik bulgulardan korunmak için santral sinir sistemi (SSS) bulguları büyük oranda SSS repopülasyonuna ihtiyaç gösteren hastalıklar bulunmaktadır. SSS'ni ilgilendiren depo hastalıklarından pek çoğunda semptomlar intrauterin dönemde başladığından ve oluşan bulgular postnatal dönemde yapılan transplantlar ile geriye dönmediğinden İHKHT uygulaması uygun bir strateji olarak değerlendirilmemektedir. Ancak Gaucher hastalığı ve Maroteaux-Lamy sendromu uygun vericinin bulunmadığı ve İHKHT ile minimal engraftmanın sağlanarak postnatal "boost" transplantın düşünüldüğü olgularda bir seçenek olabilir.

Maternal ve Fetal Riskler

İHKHT'nin riskleri işleme ait olanlar ve biyolojik olanlar olarak iki grupta incelenebilir (Tablo 4).

Sonuç olarak, İHKHT pek çok soruyu beraberinde getiren bir tedavi yaklaşımıdır. Uygun hastalıkların aileyi yönlendirmeden ve tüm tedavi seçenekleri hakkında detaylı bilgi sahibi olmaları

sağlandıktan sonra İHKHT ile tedavi edilmesine ait geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Hasta seçimi ve değerlendirmeleri çok dikkatli yapılarak, klinik merkezler bu potansiyel olarak geleceği olan tedavi yaklaşımının getirdiği soru ve sorunlara cevap ve çözüm aramaya devam edeceklerdir.

KAYNAKLAR

1. Jones DRE, Anderson EM, Evans AA, Liu DTY. Long-term storage of human hematopoietic progenitor cells and their subsequent reconstitution. Implications for intrauterine transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:298-301.
2. Simpson TJ, Golbus MS. In utero fetal hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Perinatal* 1985;9:68-74.
3. Royo C, Touraine J-L, de Bouteiller O. Ontogeny of T lymphocyte differentiation in the human fetus: acquisition of phenotype and functions. *Thymus* 1987;10:57-73.
4. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 1953;172:603-7.
5. Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine cattle twins. *Science* 1945;102:400-1.
6. Van Dijk B, Bommsma D, de Man A. Blood group chimerism in human multiple births is not rare. *Am J Med Genet* 1996;61:264.
7. Picus J, Aldrich WR, Letvin NL. A naturally occurring bone-marrow-chimeric primate. I. Integrity of its immune system. *Transplantation* 1985;39:297.
8. Picus J, Holley K, Aldrich WR, Griffin JD, Letvin NL. A naturally occurring bone-marrow-chimeric primate. II. Environment dictates restriction on cytolytic T lymphocyte-target cell interactions. *J Exp Med* 1985;162:2035.
9. Crombleholme TM, Langer JC, Harrison MR, Zanjani ED. Transplantation of fetal cells. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:218-230.
10. Flake AW, Harrison MR, Adzick NS. Transplantation of fetal hematopoietic stem cells intrauterine: The creation of hematopoietic chimeras. *Science* 1986;233:776-8.
11. Fleischman R, Mintz B. Prevention of genetic anemias in mice by microinjection of normal hematopoietic cells into the fetal placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:5736-40.
12. Blazar BR, Taylor PA, Vallera DA. In utero transfer of adult bone marrow cells into recipients with severe combined immunodeficiency disorder yields lymphoid progeny with T- and B- cell functional capabilities. *Blood* 1995;86:4353-66.
13. Archer DR, Turner CW, Yeager AM, Fleming WH. Sustained multilineage engraftment of allogeneic hematopoietic stem cells in NOD/SCID mice after intrauterine transplantation. *Blood* 1997;90:3222-9.
14. Oppenheim SM, Muench MO, Gutierrez-Adan A, Moyer AL, BonDurant RH, Rowe JD, Anderson GB. Hematopoietic stem cell transplantation intrauterine produces sheep-goat chimeras. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27(1):296-308.
15. Cowan MJ, Chou SH, Taranta AF. Tolerance induction post intrauterine stem cell transplantation. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2001;(33):145-71.
16. Donahue J, Gilpin E, Lee TH, Busch MP, Croft M, Carrier E. Microchimerism does not induce tolerance and sustains immunity after intrauterine transplantation. *Transplantation* 2001;15;71(3):359-68.
17. Flake AW, Zanjani ED. In utero hematopoietic stem cell transplantation: Ontogenic opportunities and biologic barriers. *Blood* 1999;94(7):2179-91.
18. Zanjani ED, Pallavicini MG, Flake AW, Ascensao JL, Langlois RG, Reitsma M et al. Engraftment and long-term expression of human fetal hematopoietic stem cells in sheep following transplantation intrauterine. *J Clin Invest* 1992;89:1178-88.
19. Flake AW, Hendrick MH, Rice HE, Tavassoli M, Zanjani ED. Enhancement of human hematopoiesis by mast cell growth factor in human-sheep chimeras created by the intrauterine transplantation of human fetal hematopoietic cells. *Exp Hematol* 1995;23:252-7.
20. Orlandi F, Giambona A, Messana F et al. Evidence of induced non-tolerance in HLA-identical twins with hemoglobinopathy after intrauterine fetal transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:637-9.
21. Renda MC, Fecarotta E, Dieli F, et al. Evidence of alloreactive T lymphocytes in fetal liver: implications for fetal hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:135-41.
22. Barbey C, Irion O, Helg C et al. Characterisation of the cytotoxic alloresponse of cord blood. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:26-30.
23. Hayashi S, Flake AW. In utero hematopoietic stem cell therapy. *Yonsei Med J* 2001;42(6):615-29.
24. Kane L, Gennery AR, Crooks BN, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Neonatal bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85(2):F110-3.

Geliş Tarihi: 14.08.2002

Yazışma Adresi: Dr. A. Emin KÜREKÇİ
GATA Çocuk Hematolojisi BD, 06018 Etlik, ANKARA