

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Böbrek

Zeynep Yüksel<sup>1</sup>

İsmail Baloğlu<sup>2</sup>

### Özet

Hematopoetik kök hücre (HKH) nakli malign veya non-malign hastalıkların tedavisinde kullanılan ve kullanım alanı gittikçe artan bir tedavidir. HKH nakli için en yaygın endikasyon lenfoproliferatif bozukluklardır. Nakil sonrası hastaların yaşadığı komplikasyonlar, nakil tipine ve kullanılan rejimine bağlı olarak değişmektedir. Özellikle akut böbrek hasarı HKH nakli sonrası yaygın görülmekte ve morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır. Bunun dışında kronik böbrek hastalığı, trombotik mikroanjyopati gibi renal problemler görülebilir. Bu durum özellikle maligniteli hastaların takip ve tedavisinde branşlar arasında bir kesişim noktası oluşturmaktadır. Bu da, kanserli hastalarda böbrek hastalığının tanınması ve tedavi edilmesinde özellikle onkologlar, hematologlar ve nefrologlar arasında bir işbirliği gereksinimine neden olmaktadır.

### Giriş

Hematopoetik kök hücre (HKH) nakli, birçok hematolojik ve hematolojik olmayan hastalık için özel bir tedavi yöntemidir. Genel olarak, çoğu hastalık senaryosuna uygulanabilen otolog, allojenik ve syngeneic olmak üzere üç farklı transplantasyon kategorisi vardır. Hematopoetik kök hücreler kemik iliği, periferik kan ve göbek kordonu kanından elde edilebilir. HKH nakil tedavisi, kök hücrelerin toplanmasıyla başlayan ve hematopoetik fonksiyonların geri kazanılmasına kadar geçen ayrı aşamalara bölünebilir. HKH nakli birçok hastalıkta endikedir ve bu endikasyonlar hastalığın tipi, evresi ve önceki tedaviye yanıt gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Malign olmayan hastalıklar

1 Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, ORCID: 0000-0002-2929-5039, dr\_zeynepyuksel@hotmail.com

2 Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniği, ORCID: 0000-0002-8751-5490, i\_baloglu@hotmail.com

arasında aplastik anemi, orak hücre hastalığı ve son zamanlarda otoimmün hastalıklar da HKH nakli ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir.

HKH nakli için en yaygın endikasyon, her yıl gerçekleştirilen tüm nakillerin %60'ından fazlasını oluşturan lenfoproliferatif bozukluklardır. Bunlardan akut lösemi, allojenik nakillerin yarısından fazlasını temsil eder ve otolog kök hücre nakillerinin %45'i multipl miyelom için gerçekleştirilir. Hastaların yaşadığı toksisiteler, nakil tipine ve kullanılan rejimine bağlı olarak değişir. Otolog nakillerde, kemoterapi uygulanmadan önce hastanın kendi kök hücreleri toplanır ve daha sonra yeniden infüze edilir. Allojenik nakillerde, insan lökosit antijeni uyumlu donör kök hücrelerinin infüzyonundan önce kemoterapi ve radyasyon uygulanır. Kullanılan hazırlama rejimleri merkeze özeldir ve nakil tipine bağlıdır. Otolog kök hücre nakillerinde, melfalan tek başına veya karmustin, siklofosamid, etoposid veya sitarabin ile kombinasyon halinde verilebilir. Allojenik nakillerde, genellikle hazırlama rejiminin bir parçası olarak tüm vücut ışınlamasını (genellikle fraksiyone dozlarda uygulanır) kullanır ve eş zamanlı kemoterapi (siklofosamid, etoposid, busulfan veya fludarabin) verilir. Miyeloablatif olmayan veya “düşük yoğunluklu” nakiller, daha düşük dozlarda kemoterapi ve radyasyon gerektirir ve genellikle daha az yan etkiye sahiptir.

Son yıllarda bu tedavinin sıklığının artması beraberinde yeni nefrolojik sorunları da beraber getirmiştir. Hematopoetik kök hücre nakli hastaları, bu hasta popülasyonunda artmış morbidite ve mortalite nedeni olan akut böbrek hastalığı (ABH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) riski altındadır. Kök hücre alıcılarında akut böbrek hasarının ana nedeni prerenal azotemidir, ancak akut tübüler nekroz (ATN), obstrüksiyon, kemik iliği transfüzyon toksisitesi ve hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu da katkıda bulunur. ABH, HKH nakli olan hastalarda ölüm ve KBH için önemli bir risk faktörüdür. Daha fazla hasta nakil oldukça ve sağkalım arttıkça KBH, HKH'nin büyüyen bir komplikasyonu olmaktadır. Çoğu hasta için, KBH'nin kesin etiolojisi hiçbir zaman tanımlanamaz, ancak greft vs host hastalığı ve trombotik mikroanjiyopati (TMA), dikkate alınması gereken önemli tanılardır. Diyalizde kök hücre nakli hasta sağkalımı genellikle zayıftır, ancak böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen HKH alıcıları için güvenli ve makul bir seçenektir. Bu bölümde HKH nakli ile ilişkili nefrolojik problemler hakkında bilgi verilecektir.

### **Akut Böbrek Hasarı**

HKH nakli, tüm vücut ışınlaması olsun veya olmasın indüksiyon kemoterapisini, ardından kemik iliği, periferik kan veya göbek kordonu

kanından toplanan kök veya progenitör hücrelerin aşılınmasıyla kemik iliği kurtarılmasını içerir. Kök veya progenitör hücreler, etkilenen hastadan (otolog) veya kardeşten veya akraba olmayan bir donörden (allogenk; hem miyeloablative hem de miyeloablative olmayan) gelebilir. ABH insidansı, hem otolog hem de allojenik HKH naklinde farklı ve geniş bir yelpazede tanımlanmıştır. İnsidans, otolog HKH naklinde çok daha düşüktür. ABH insidansında kaydedilen bu geniş varyasyon, muhtemelen çoğu çalışmanın retrospektif doğası ve ABH'yi tanımlamak için kullanılan farklı kriterlerden kaynaklanmaktadır. ABH insidansı, otolog HKH naklinde %12 ila %50 arasında, allojenik HKH naklinde %19 ila %66 arasında değişmektedir. ABH başlangıcına kadar geçen medyan süre, transplantasyondan sonra 10 ila 40 gündür. HKH naklinde ABH ile ilişkili morbidite ve mortalite yüksektir. ABH görülen HKH alıcıları, HKH naklinde sonraki ilk 6 ay içinde artmış ölüm riskine sahiptir. ABH görülen HKH alıcıları için 5 yıllık sağkalım oranı ABH olmayanlara göre %20 daha düşüktür. Diyalize ihtiyaç duyan ABH hastalarının sonuçları da %80'e yaklaşan mortalite ile daha kötüdür.

Tablo 1, HKH nakli sonrası ABH için literatürde açıklanan çeşitli risk faktörlerini özetlemektedir. Hem sepsis hem de antimikrobiyal ajanlar ABH riskini artırabilir. Amfoterisin, intravenöz asiklovir ve vankomisin ile piperasilin/tazobaktam ABH ile ilişkilidir. Kalsinörin inhibitörleri (CNI'ler), HKH naklinden sonra ABH gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Renal damar vazokonstriksiyonuna ek olarak, CNI'ler tübüler toksisiteye, renal endotelial hasara ve TMA'ya yol açabilir. Engraftment sendromu/sitokin fırtınası da ABH ile sonuçlanabilir. Bu sendromun patofizyolojisi belirsizdir, ancak proinflatuar sitokinlerin ortamında endotel hasarı ve aktive granülositler rol oynayabilir. Bu sendrom tipik olarak kendi kendini sınırlar ve kortikosteroidlere yanıt verir. Bu ortamda AKI, intravasküler hacim azalması ve inflamasyonun neden olduğu sıvı kaymalarından kaynaklanır.

*Tablo 1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli İle İlişkili Akut Böbrek Hasarı İçin Risk Faktörleri*

Kadın cinsiyet, Diabetes mellitus, Nakil öncesi serum kreatinin >0,7 mg/ dL, Hipertansiyon, Erken kilo alımı >2 kg, Veno-okluzif hastalık, Yoğun bakım ünitesine yatış	GVHD derece 3-4, Sepsis, Sarılık, Akciğer toksisitesi, Etoposit bazlı indüksiyon, Amfoterisin B, aminoglikozitler, kalsinörin inhibitörleri kullanımı
---	---

*GVHD, graft-versus-host hastalığı*

HKH naklinde ABH' nin bir diğer önemli nedeni veno-okluzif hastalıktır (VOD). Veno-okluzif hastalık, etkilenen venüllerde subendotelyal fibrin birikimine yol açan hepatik sinüzoidlerin ve hepatositlerin endotel hasarının bir şeklidir. Risk faktörleri arasında önceden var olan karaciğer hastalığı, indüksiyon için 12 santigrattan fazla toplam vücut ışınlanması ve metotreksat yer alır. VOD ile ilişkili ABH' li hastalar, hepatorenal sendromlu hastalarda görülenle hemen hemen aynı şekilde kendini gösterir. Tipik olarak HKH naklinden 10 ila 16 gün sonra ortaya çıkan ABH' nin başlangıcı yavaş ve ilerleyici olabilir ve hipotansiyon, sepsis veya nefrotoksik ajanlara maruz kalma gibi faktörler tarafından tetiklenebilir. VOD ile ilişkili ABH' nin büyük oranda hepatorenal sendroma benzer şekilde hemodinamik olduğu anlayışıyla tutarlı olarak, VOD' lu hastalardan alınan böbrek biyopsilerinde veya otopsilerinde intrinsik böbrek hasarı kanıtı görülmemiştir. Şiddetli ABH' li hastalarda ölüm oranları yüksektir, serum kreatinin değeri iki katına çıkan hastalarda ve diyaliz gerektiren hastalarda sırasıyla %40 ve %85'e yaklaşır. VOD ve orta-şiddetli ABH hastalarında mortalite yüksek olmasına rağmen, VOD' lu hastaların çoğunluğunun tedavisi, sıvı dengesine dikkat etmeyi (ödem ve asit yönetimi, dikkatli diüretik ve albumin kullanımı, ciddi vakalarda parasentez ve diyaliz) içerir. İndüksiyon tedavisinden hemen önce uygulanan heparin ve/veya ursodeoksikolik asit infüzyonu önleyici tedbirler olarak kısmen başarılı olabilir. Değişken başarı ile VOD tedavisinde kullanılan diğer ajanlar arasında doku plazminojen aktivatörü ve metilprednizolon yer alır. Defibrotid, antitrombotik, profibrinolitik ve anti-iskemik özelliklere sahip tek sarmallı bir oligodeoksiribonükleotittir ve son denemelerde VOD' nin tedavisinde ve önlenmesinde etkinliği gösterilmiştir.

Çoğunlukla BK polyomavirüs ve adenovirüsün neden olduğu viral ilişkili böbrek hastalıkları da HKH nakli sonrası AKPy'e neden olabilir. Bu virüslerin her ikisi de hemorajik sistite ve interstisyel nefrite neden olur. Yönetim genellikle destekleyicidir, ancak adenovirüsle ilişkili hastalıklar için intravezikal sidofovir tedavisinin bazı başarılı vakaları olmuştur. BK nefropatisinin standart tedavisi, immünosupresyonu azaltmaktır. Cidofovir, brincidofovir ve leflunomid de olası antiviral tedaviler olarak mütevazı bir başarı ile kullanılmıştır, ancak bu ilaçlarında önemli toksisiteleri unutulmamalıdır.

ABH' nin tedavisi sıklıkla destekleyicidir. Nefrotoksik ilaçları kesmek, viral sürveyans kullanmak ve bağışıklığı baskılanmış konakçıda sepsisin erken tanınmasıyla enfeksiyonları tedavi etmek böbrek fonksiyonunda iyileşmeye yol açabilir. Günlük sıvı alımını/çıkışını ve ağırlıkları izleyerek sıvı yönetimine gösterilen titiz dikkat, sıvı yüklenmesini önlemek ve hafifletmek

için önemlidir. Diyaliz ihtiyacı olabilecek hastalarda bu tedavinin başlama zamanlaması tartışmalıdır.

### **Kronik Böbrek Hasarı**

HKH nakli sonrası KBH insidansı %10 ile %66 arasında değişmektedir. Bu geniş varyasyon muhtemelen, böbrek fonksiyon bozukluğunun tanımlanması, takip süresi ve nakil tipinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Daha da önemlisi, kök hücre nakli alıcılarında genel popülasyonda görülenden çok daha yüksek bir oranda son dönem böbrek hastalığı gelişir ve kök hücre nakli alan hastaların yaşı artmaya devam ettikçe nakil sonrası KBH insidansının artması beklenmektedir.

Miyeloablative transplantasyondan sonra  $\geq 3$  yıl hayatta kalan 158 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %17'sinde evre  $\geq 3$  KBH geliştiğini göstermiştir. Miyeloablative allojenik transplantasyon uygulanan 77 hastanın değerlendirildiği başka bir retrospektif çalışma, kümülatif KBH insidansının (eGFR'de  $< 60$  mL/dakika/1,73 m<sup>2</sup>'de kalıcı bir azalma olarak tanımlanır) zamanla arttığını ve 10 yılda %34'e ulaştığını göstermiştir. KBH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 2' de özetlenmiştir.

*Tablo 2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli İle İlişkili Kronik Böbrek Hasarı İçin Risk Faktörleri*

Kadın cinsiyet,	Fludarabin bazlı GVHD,
İleri yaş,	Kalsinörin inhibitörü ile ilişkili TMA,
Nakil öncesi düşük e GFR,	Glomerüler hastalıklar
Eski Akut Böbrek Hasarı öyküsü	Tüm vücut radyasyonu
Hipertansiyon,	Albuminüri

*eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; GVHD, graft-versus-host hastalığı; TMA, trombotik mikroanjyopati*

### **Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Trombotik Mikroanjyopati**

Trombotik Mikroanjyopati sıklıkla ABH olarak ortaya çıkar, ancak aynı zamanda HKH uygulanan hastalarda KBH'nin de bir nedenidir (%2,3- %30). Ortaya çıkan veriler, transplantasyonla ilişkili TMA'nın, graft-versus-host hastalığı (GVHD) ve tedavisinin bir komplikasyonu olabileceğini ortaya koymaktadır. GVHD profilaksisinin bir parçası olarak CNP'ler veya mTOR inhibitörleri gibi TMA açısından riskli ajanları kullanan hastalarda

bunları steroidler, mikofenolat mofetil, IL-2 inhibitörleri veya anti-CD20 gibi alternatif ajanlarla değiştirmek transplantasyonla ilişkili TMA'sı olan hastalar için bazı durumlarda yardımcı olabilir. Rituximab ve eculizumabın transplantasyon ilişkili TMA tedavisinde kullanılabileceğine ilişkin veriler de bulunmaktadır.

### **Hematopoetik Kök Hücre Nakli ile İlişkili Glomerüler Hastalıklar**

HKH nakli sonrası nefrotik sendrom nadir görülen bir durumdur. Tipik olarak bu sendrom, transplantasyondan 6 ay sonra gelişir ve immünosupresif ajanların azaltılmasıyla ilişkilidir. Karşılaşılan en yaygın glomerüler patolojiler, membranöz nefropati (MN) ve minimal değişiklik hastalığıdır (MCD).

Membranöz nefropati HKH nakli sonrası görülen en sık gloemrülonefrittir. Podosit transmembran glikoprotein M-tipi fosfolipaz A2 reseptörüne (PLA2R) dolaşımdaki otoantikolar, yetişkin birincil MN vakalarının çoğunda görülür. Huang ve meslektaşlarının serisinde, 5 MN gelişen hastanın 4'ünde anti-PLA2R antikorlarının negatif olması, bu antikorun HKH nakli ile ilişkili MN'nin patogeneğinde ilişkisiz olabileceğini düşündürmektedir. HSCT ile ilişkili nefrotik sendromun en geniş retrospektif değerlendirmesinde (95 hasta), kronik GVHD, glomerüler hastalığı olan HKH alıcıları arasında yaygındı. Bu serideki hastaların önemli bir kısmında (%40) immünosüpresif ilaç kullanırken glomerüler hastalık gelişti ve hastaların yaklaşık üçte birine, eşlik eden GVHD yokluğunda glomerüler hastalık teşhisi konmuştu.

MCD, nefrotik sendromlu HKH alıcılarında görülen ikinci en yaygın patolojik tanıdır. Veriler sınırlı olmasına rağmen, çoğu nefrotik sendrom vakası, bu hastalıkları tedavi etmek için kullanılan standart kılavuzlara göre artan immünsüpresyona yanıt verir.

### **Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Son Dönem Böbrek Hastalığı**

HKH naklinden sonra diyalize ihtiyaç duyan hastalar, diğer nedenlerle son dönem böbrek hastalığı gelişenlerle karşılaştırıldığında genellikle daha erken diyalize başlama tarihine ve daha kötü bir sağkalıma sahiptir. 1341 hastanın değerlendirildiği tek merkezli ve retrospektif bir çalışmada, 19 hastada ortanca 7 yılda son dönem böbrek hastalığı geliştiği görüldü. Bu oran yaşa göre beklenen oranın 16 katıydı.

Yakın tarihli bir çalışma, diyaliz alan ve otolog HKH nakli uygulanan miyelomlu hastaların oldukça iyi durumda olduğunu gösterdi. Böbrek nakli, uzun süreli kanser remisyonunda olan son dönem böbrek hastaları için iyi bir seçenek olmaya devam etmektedir. Bir hasta, allogreft HKH ile aynı

donörden böbrek alacaksa, muhtemelen çok az veya hiç immüsupresyona ihtiyaç duymayacaktır. Çalışmalar, bu hastaların kısa süreli iyi bir sağ kalıma sahip olduğunu göstermiştir.

HKH nakli kemik iliği yetmezliği ve belirli malignitelerin yaygın bir tedavisi haline gelmiş ve uygulama sıklığı ve endikasyonları artmaya devam etmektedir. Kök hücre türleri ve hazırlama rejimleri dahil olmak üzere nakil türleri değişiklik gösterir. Uygulama sonrası farklı nedenlere bağlı nefrolojik komplikasyon gelişebilir. Gelişen böbrek ilişkili komplikasyonlar ve bu komplikasyonların sonuçları ve tedavisi ile ilgili stratejiler belirlenmeli ve doğru ayırıcı tanı ile hasta yönetimi sağlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Deirdre Sawinski. The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014 Jan;21(1):96-105.
2. Ataei S, Hadjibabaie M, Moslehi A, et al. A double-blind, randomized, controlled trial on N-acetylcysteine for the prevention of acute kidney injury in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol.* 2015;33:67-74.
3. Kang SH, Park HS, Sun IO, et al. Changes in renal function in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: single-center experience. *Clin Nephrol.* 2012;77:225-230.
4. Parikh CR, Yarlagadda SG, Storer B, Sorrow M, Storb R, Sandmaier B. Impact of acute kidney injury on long-term mortality after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:309-315.
5. Hahn T, Rondeau C, Shaikat A, et al. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:405-410.
6. Smith TM, Strozyk WR. Lack of nephrotoxicity with the administration of amphotericin B in a lipid emulsion. *Ann Pharmacother.* 1994;28:1307-1308.
7. Clemmons AB, Bech CE, Pantin J, Ahmad I. Acute kidney injury in hematopoietic cell transplantation patients receiving vancomycin and piperacillin/tazobactam versus vancomycin and cefepime. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:820-826.
8. Wolff D, Wilhelm S, Hahn J et al. Replacement of calcineurin inhibitors with daclizumab in patients with transplantation-associated microangiopathy or renal insufficiency associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:445-451.
9. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:893-898.
10. Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood.* 1995;85:3005-3020.
11. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:781-789.
12. Yoon JH, Min WS, Kim HJ, et al. Experiences of t-PA use in moderate-to-severe hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic SCT: is it still reasonable to use t-PA? *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:1562-1568.



13. Andronesi AG, Tanase AD, Sorohan BM, et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer Med.* 2019;8:3278-3285.
14. Moiseev IS, Babenko EV, Sipol AA, Vavilov VN, Afanasyev BV. Measurement of circulating endothelial cells to support the diagnosis of veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Lab Hematol.* 2014;36:e27-e29
15. Ando M, Ohashi K, Akiyama H, et al. Chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: prevalence and risk factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:278-282.
16. Shimoi T, Ando M, Munakata W, et al. The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:80-84.
17. Huang X, Qin W, Zhang M, Zheng C, Zeng C, Liu Z. Detection of anti-PLA2R autoantibodies and IgG subclasses in post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy. *Am J Med Sci.* 2013;346:32-37.
18. Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.*2009;361:11-21.
19. Hu SL. The role of graft-versus-host disease in hematopoietic cell transplantation-associated glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant.*2011;26:2025-2031.
20. Cohen EP, Drobyski WR, Moulder JE. Significant increase in end-stage renal disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:571-572.
21. Cohen EP, Piering WF, Kabler-Babbitt C, Moulder JE. End-stage renal disease (ESRD) after bone marrow transplantation: poor survival compared to other causes of ESRD. *Nephron.*1998;79:408-412.
22. Waszczuk-Gajda A, Lewandowski Z, Drozd-Sokolowska J, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in dialysis-dependent multiple myeloma patients—DAUTOS Study of the Polish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2018;101:475-485.
23. Yang L, Xu L, Zhang X, et al. Acute kidney injury following haplo stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant.*2018;53:483-486.