

# Benign hematolojik hastalıklarda hematopoetik kök hücre nakli

## Hematopoietic stem cell transplantation in benign hematological diseases

Mehmet Can Uğur, Emin Taşkiran, Harun Akar

*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye*

### ÖZ

Otolog ve allojenik kök hücre nakline ait deneyimler malign hematolojik hastalarda daha fazla olmakla birlikte, günümüzde benign hematolojik hastalıkların küratif tedavisinde hematopoetik kök hücre uygulamalarına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Bu derlemede, benign hematolojik hastalıklarda hematopoetik kök hücrenin yeri ve bu konuda literatürdeki deneyimler tartışılacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Hematolojik hastalıklar; hematopoetik kök hücre; nakil.

### ABSTRACT

Although the practice of autologous and allogeneic stem cell transplantation is more frequent in malign hematologic patients, studies devoted to the application of hematopoietic stem cell have nowadays accelerated the curative treatment of benign hematological diseases. In this review, we discuss the place of hematopoietic stem cell in benign hematological diseases and the practices related to this subject in the literature.

**Keywords:** Hematological diseases; hematopoietic stem cell; transplantation.

Dünyada ilk kök hücre nakli (KHN) Osgood ve ark.<sup>[1]</sup> tarafından 1939 yılında aplastik anemisi olan bir hastaya yapılmış, ancak başarısız olmuştur. Başarılı ilk allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ise 1968'de Gatti ve ark.<sup>[2]</sup> tarafından, otolog HKHN ise, Appelboum ve ark.<sup>[3]</sup> tarafından 1978'de yapılmıştır. Türkiye'de ilk allojenik HKHN 1985'de, otolog HKHN ise 1984'de yapılmıştır.<sup>[4]</sup> Başlangıçta son tedavi seçeneği olarak görülen destek tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve tedavi endikasyonlarının ve komplikasyonlarının daha iyi anlaşılması ile genellikle ölümcül olan belli hastalık gruplarında alternatif bir yaklaşım haline gelmiştir. Otolog ve allojenik KHN'ye ait deneyimler malign hematolojik hastalarda daha fazla olmakla birlikte, literatürde benign hematolojik hastalıkların küratif tedavisinde de HKHN uygulamalarına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır.

Literatürde HKHN uygulanan benign hematolojik hastalıklar Tablo 1'de verilmiştir. Bu derlemede, benign hematolojik hastalıklarda HKHN'in yeri ve bu konudaki literatürdeki deneyimler tartışılacaktır.

### Beta Talasemi

Beta talasemi majörü (BTM)'nün medikal tedavisi, bu hastalığı çocukluğun ölümcül bir hastalığı olmaktan çıkarıp erişkinliğin kronik bir hastalığı haline dönüştürmüştür. Hastaların yaşam kalitesi de belirgin olarak artmıştır. Etkili ve güvenli oral şelasyon rejimlerinin geliştirilmesi, bu sonuçların daha da iyileştirmesi için umut vaad etmektedir.<sup>[5]</sup>

Beta talasemi majörü tedavisinde, medikal tedavi ile nakil seçenekleri arasında kesin karar verebilmek için yeterli prospektif randomize klinik çalışma yoktur.<sup>[6]</sup> Bu karar süreci son derece

**Tablo 1.** Literatürde kök hücre nakli uygulanan benign hematolojik hastalıklar

Talasemi majör
Miyelofibrozis
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
Orak hücreli anemi
Aplastik anemi
Doğuştan kemik iliği yetmezlikleri
Otoimmün hematolojik hastalıklar

bireyselleştirilmiştir ve hastaya özgüdür. Bu süreçte aşağıdaki faktörler göz önünde bulundurulmalıdır:<sup>[7]</sup>

- Yaş
- İnsan lökosit antijen (HLA) uyumlu kardeş veya ilişkisiz donör
- Tedavinin mortalite ve morbidite risklerinin hasta tarafından kabulü
- Fiyat-etkinlik
- Nakil öncesi Pesaro risk skoru
- Şelasyon tedavisi ve transfüzyonun etkinliği

Beta talasemi majörü hastalarının nakil sonrası verilerini değerlendirebilmek için öncelikle Pesaro risk sınıflamasını incelemek gereklidir. 1980'lerin sonunda Pesaro çalışma grubu, 17 yaşından küçük hastalarda nakil sonrası prognozu tahmin etmek için bir prognostik sistem geliştirmiştir (Tablo 2).<sup>[8]</sup> Ancak bu skorlama sistemi erişkin yaş grubuyla uyumlu değildir.<sup>[9]</sup>

**Tablo 2.** Pesaro risk sınıflaması<sup>[3]</sup>

Risk faktörü	Kötü risk	İyi risk
Hepatomegali (cm, kaburga altından)	>2 cm	≤2 cm
Karaciğer fibrozisi	Var	Yok
Şelasyon tedavisi	Düzensiz	Düzenli
Risk sınıfı		
Sınıf 1: 3 iyi risk faktörüne de sahip hastalar		
Sınıf 2: 1 veya 2 kötü risk faktörüne sahip hastalar		
Sınıf 3: 3 kötü risk faktörüne de sahip hastalar		

3 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

**Tablo 3.** Pesaro grubu tarafından 1980-1990 yıllarında nakil uygulanan talasemi majör hastaları verileri

Risk	Rejim	Nakil ilişkili mortalite	Sağkalım	Talasemi ilişkisiz sağkalım
		Yüzde	Yüzde	Yüzde
Düşük	Bu 14 + Cy 200	6	94	87
Orta	Bu 14 + Cy 200	15	84	81
Yüksek (<1990)	Bu 14 + Cy 200	47	50	47
Yüksek (>1990)	Bu 14 + Cy 120-160	18	79	58
Erişkin yaş	Bu 14 + Cy 120-160	34	66	62

Bu: Busulfan; Cy: Siklofosamid.

Risk: Pesaro risk skoru.

Yüksek (<1990): 1990 öncesi transplantasyon uygulanan yüksek riskli hastalar.

Yüksek (>1990): 1990 sonrası nakil uygulanan yüksek riskli hastalar.

Pesaro risk skorlamasına göre düşük, orta ve yüksek riskli hastaların mortalite ve sağkalım verileri ise Tablo 3'de verilmiştir.<sup>[5]</sup>

### Miyelofibrozis

Primer miyelofibrozis (PMF) hastalarında allojenik HKHN, geleneksel olarak 60 yaşın altındaki ve HLA'ya sahip kardeş donörleri olan hastalarla sınırlıdır. Ancak hem eşleşmiş ilişkisiz hem de eşleşmeyen ilişkili donörlerle de naklin kullanımı artmaktadır.<sup>[9,10]</sup> Bununla birlikte, medyan yaş 40-50 yıl arasında olan PMF olgu bildirim oranları nispeten az sayıdadır. Çünkü PMF'li hastaların yalnızca yüzde 17'sine 50 yaşından önce tanı konulabilmektedir.<sup>[11]</sup>

Primer miyelofibrozisde allojenik HKH'nin etkinliği ile ilgili veriler, retrospektif analizlerinden ve küçük tek kol prospektif çalışmalardan gelmektedir. Bu gruplarda, üç ila dört yılda sağkalım oranları %40-60 arasında değişmektedir.<sup>[12]</sup>

İnsan lökosit antijen uyumlu kardeş donörlerin bulunmasının zorluğuna ek olarak, yaşlı erişkinlerde HKHN ile ilişkili diğer komplikasyonlar (akut ve kronik graft-versus-host hastalığı [GvHH] gibi), nakle bağlı yüksek mortalite oranlarına yol açar. Ayrıca, nakil sonrası nüks eden hastalarda donör lenfosit infüzyonlarına verilen yanıtlar, PMF'de bir graft-versus-miyelofibrozis etkisinin varlığına işaret etmektedir.<sup>[13,14]</sup>

Miyelofibrozis gibi ağır fibrotik kemik iliği bulunan olgularda engraftmanın gecikeceği endişesi olmakla birlikte; Robin ve ark.nın<sup>[15]</sup> nakil sonrası 33 ağır miyelofibrozisli olgu üzerinde kontrollü retrospektif yaptığı bir çalışmada, engraftman parametreleri açısından kontrol grubuna göre bir fark saptanmadı.

Hematopoetik kök hücre nakli planlanan miyelofibrozisli olgulardaki önemli bir tartışılmalı nokta da nakil sonrası splenektomidir. European Leukemia Network (ELN) kılavuzlarına göre splenektomi kararının bireyselleştirilmesi önerilmektedir.<sup>[16]</sup> İki farklı merkezin verilerine göre splenektomi herhangi bir avantaj veya dezavantaj sağlamazken<sup>[17,18]</sup> Robin ve ark.nın<sup>[15]</sup> yaptığı çalışmada özellikle erkek hastalarda sağkalımı uzattığı belirtilmiştir.

### **Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri (PNH)**

Allojenik HKHN, PNH için tek küratif tedavi şeklidir. Ancak HKHN tercihi PNH'den ciddi şekilde etkilenen hastalarla sınırlıdır. Çünkü HKHN uygulanmasına yönelik birçok engel vardır. Bu engeller, uygun bir HKHN vericisinin bulunmamasının yanı sıra, çeşitli kısa ve uzun vadeli toksisitelere (örneğin nakil ile ilgili mortallite veya GvHH).

Hematopoetik KHN adayları, genellikle yaşamı tehdit eden tablodaki hastalardır:

- Şiddetli aplastik anemi; HLA uyumlu bir donörü olan ve ciddi aplastik anemisi (AA) bulunan hastalar
- Miyelodisplastik sendromlar (MDS); Bazı yüksek riskli MDS'li hastalar allojenik HKHN ile tedavi edilir.
- Eculizumab'a yanıt vermeyen PNH komplikasyonları bulunan veya Eculizumab'a ulaşamayan hastalar

Bu tür kararlar, PNH'nin yönetimiyle ilgili uzmanlığı olan bir klinisyenden alınan bilgilerle birlikte olgu bazında alınmalıdır.<sup>[19]</sup>

Hematopoetik kök hücre nakli sonuçlarına ilişkin veriler, gözlemsel çalışmalar ve olgu sunumlarından ibarettir ve yeterli randomize çalışma bulunmamaktadır. Genel sağkalım oranları %50-70 aralığında değişmekle birlikte non-miyeloablatif işlemler kullanılan çalışmalarda sağkalım açısından belirgin iyileşmeler görülmektedir.

1978 ve 2007 yılları arasında 83 Avrupa nakil merkezinde HKHN yapılan 211 hastanın retrospektif analizinde, beş yıllık genel sağkalım oranı %68 saptanmıştır. Enfeksiyon ve GvHH ana ölüm nedenleri olarak belirlenmiştir. Klinik tablosunda tromboemboli görülen hastalarda daha düşük bir sağkalım oranına (%54) rastlanırken, AA veya tromboz olmaksızın şiddetli hemoliz görülen hastalarda daha yüksek sağkalım oranı (sırasıyla, %69 ve %86) saptanmıştır. Ayrıca sağkalım oranları, kardeş donörler ve ilişkisiz donörler arasında benzer bulunmuştur. Görülen komplikasyonlar; engraftman yetmezliği (%7), akut GvHH (%42) ve kronik GvHH (%28) idi. Nakil yapılmamış 402 hastadan oluşan bir kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, sağkalım HKHN kolunda daha düşük bulunmuştur. Ancak bu durum, nakil kolundaki olguların muhtemelen daha ciddi klinik tablosu ve komplikasyonları olması ile açıklanmaktadır.<sup>[20]</sup>

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri uygulanacak nakil işlemleri ile ilgili bir konsensüs yoktur. Azaltılmış yoğunluklu rejimler (non-miyeloablatif), miyeloablatif rejimlere kıyasla daha iyi greft sağkalım oranları (%80-90) ile ilişkilidir.<sup>[21,22]</sup> Otolog kök hücrelerin kullanılması, PNH'den etkilenmeyen kök hücrelerin izole edilmesini gerektireceği için PNH hastalarında allojenik kök hücre kaynağı kullanılmalıdır. Kardeş vericiler veya HLA uyumlu yakınlar, ilişkisiz donörlerden daha fazla HLA uyumluluğuna sahiptir. Ancak bu donörlerin bulunmadığı durumlarda ilişkisiz donörler de başarıyla kullanılmıştır. Graft-versus-host hastalığı insidansının düşük olması nedeniyle eğer mümkünse, periferik kök hücrelerden ziyade kemik iliği tercih edilmelidir.<sup>[20]</sup>

### **Orak Hücreli Anemi (OHA)**

Orak hücreli anemide de talasemi ve diğer hemoglobinopatilerde olduğu gibi KHN küratif tedavidir.<sup>[23]</sup> Orak hücreli anemide ilk HKHN, aynı zamanda akut miyeloid lösemi (AML) tanısı da olan vazooklüzif ataklarla seyreden 18 yaşında bir kadın hastaya yapılmıştır.<sup>[24]</sup>

Orak hücreli anemi hastalarında HKHN endikasyonları:<sup>[25]</sup>

- On yedi yaşından küçük hastalar,
- Ağır semptomlar,

- Hidroksiüre yanıt vermeyen ya da daha önce OHA'ya bağlı organ hasarıdır (örneğin inme, akut göğüs sendromu, sık ağrılı ataklar, birden fazla bölgede osteonekroz).

Eğer HLA uyumlu bir kardeş donör mevcut ise, HKHN'den sonra OHA ilişkisiz sağkalım %80-90, HKHN ile ilişkili mortalite ise %7-10 civarında görülmektedir.<sup>[26,27]</sup>

Hematopoetik kök hücre nakli, miyeloablative rejimlerle ilişkili yüksek toksisite nedeniyle OHA'lı yetişkinler için standart uygulamalarda yer almaz. Ancak OHA'lı yetişkinlerde, non-miyeloablative rejimler daha iyi tolere edilir. Akut göğüs sendromu atakları da dahil olmak üzere OHA'nın klinik gidişini iyileştirir. Non-miyeloablative bir yaklaşım, erişkin yaş grubunda olan veya ağır organ fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar için uygun olabilir.<sup>[28]</sup>

Orak hücreli anemide HKHN'nin organ fonksiyonlarına ve klinik gidişe etkisini gösteren önemli birçok merkezli çalışma Walters ve ark.<sup>[29]</sup> tarafından yayınlanmıştır. Başarılı bir engraftmandan iki veya daha fazla yıl sonraki verilerin değerlendirildiği bu çalışmada, akciğer fonksiyonları genellikle HKHN sonrası 3.2 yıllık izlemde stabil veya düzelmiş olarak görülmüştür. Başlangıçta restriktif akciğer değişiklikleri görülen 11 hastanın beşinde iyileşme görülürken, altı hastada HKHN sonrası restriktif değişiklikler devam etmekteydi. Başlangıçta obstrüktif değişiklikleri olan iki hastadan birinde iyileşme görülürken birinde ise HKHN sonrası obstrüktif hastalık bulguları kötüleşmişti. Kök hücre naklinden önce inme geçiren ve stabil izlenen 25 hastada nakil sonrası inme olayı meydana gelmedi. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'leri stabil veya iyileşmiş bir görünüm sergiledi. Gonadal fonksiyonlar değerlendirildiğinde, erkeklerin çoğunda hipogonadotropik hipogonadizm (genellikle normal

gonadotropin düzeyleri olan düşük testosteron seviyeleri) vardı. Kadınların çoğunda over yetmezliği görülmüştü (artmış gonadotropin seviyeleri ve subnormal östradiol seviyeleri). Bu etkilerin HKHN sırasında miyeloablasyon için kullanılan busulfan tedavisi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

### Aplastik Anemi

Aplastik anemili hastalarda tedavinin amacı, periferik kan parametrelerini düzelterek hastayı transfüzyon bağımlılığından kurtarmak ve fırsatçı enfeksiyonlardan korumaktır. Bunu sağlayabilmek için tedavide uygulanabilecek iki yol vardır: İmmünsüpresif tedavi ve HKHN.<sup>[30]</sup>

Her iki yöntemin de avantaj ve dezavantajları vardır. Uygun donörün bulunabilirliği, hastanın yaşı, erken ve geç dönem risklerin değerlendirilmesi tedavi seçimindeki önemli noktalar. Temel olarak 40 yaşın altında ve uygun kardeş donörü olan hastalarda HKHN tercih edilmelidir. Uygun vericisi bulunamayan olgularda ise öncelikle anti-T lenfosit globulin (ATG) ve siklosporin A ile immünsüpresif tedavi denenmelidir. İmmünsüpresif tedavinin HKHN'ye göre diğer bir avantajı da yaş açısından bir limitinin olmamasıdır. Anti-T lenfosit globulin ve siklosporin kombinasyonu ile 70 yaş üstündeki yaşlı hastalarda da başarılı sonuçlar alınmaktadır.<sup>[31]</sup> İmmünsüpresif tedaviye yanıt vermeyen hastalar için diğer alternatif donörler aranmalıdır.<sup>[32]</sup>

Aplastik anemili hastalara uygulanan HKHN'de en önemli engel akut ve kronik GvHH olarak görülmektedir. Graft-versus-host hastalığı görülme oranları, farklı hazırlama rejimleriyle değişiklik göstermektedir. Literatürde yer alan HKHN uygulanmış aplastik anemi hasta serilerinde görülen GvHH ve sağkalım oranları Tablo 4'de özetlenmiştir.<sup>[33-37]</sup>

**Tablo 4.** Aplastik anemi nakil sonrası graft-versus-host hastalığı ve sağkalım verileri

Çalışma	Sayı	Hazırlama rejimi	Greft yetmezliği	Akut GvHH	Kronik GvHH	Sağkalım
			Yüzde	Yüzde	Yüzde	Yüzde
Maury ve ark. <sup>[30]</sup>	89	Değişken	14	50	28	42 (5 yıl)
Viollier ve ark. <sup>[31]</sup>	349	Değişken	11	28	22	57 (5 yıl)
Perez-Albuerna ve ark. <sup>[32]</sup>	195	Değişken	15	43	35	51 (5 yıl)
Bacigalupo ve ark. <sup>[33]</sup>	100	Cy/ATG/TBI Flu/ Cy/ATG/TBI	17	18	27	75 (5 yıl)
Peffault de Latour ve ark. <sup>[34]</sup>	71	48 RIC 22 MAC	34/71	20	18	38 (3 yıl)

GvHH: Graft-versus-host hastalığı; CY: Siklofosamid; ATG: Anti-thymocyte globulin; TBI: Total body irradiation; Flu: Fludarabine; MAC: Myeloablative rejim; RIC: Düşük yoğunluklu rejim.

## Doğuştan Hematolojik Hastalıklar

Bu hastalık grubunda kemik iliği yetmezliğinin patogenezi konusunda birçok bilinmeyen olmasına rağmen allojenik HKHN hematolojik bulguları düzelterek tek tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

Fankoni anemisi (FA), genom instabilitesi, miyelodisplazi ve lösemiye yatkınlık da dahil olmak üzere karmaşık bir fenotipe yol açar. Bununla birlikte, FA'daki genom instabilitesi klasik HKHN'ye göre önemli farklılıklar gerektirir. Alkilatörün çok daha düşük dozlarında (toplam siklofosamid (Cy) dozu 200 ila 20 mg/kg) uygulanması,<sup>[38]</sup> sekonder malignitelerin önlenmesi açısından etkili bir anti-metabolit olan fludarabin (Flu) kullanımı,<sup>[39,40]</sup> şiddetli GvHH riskini azaltmak için ATG eklenmesi bu farklılıkların başlıcalarıdır.<sup>[41]</sup> Bu tedavi değişiklikleri ile özellikle ilişkisiz donör kullanılan HKHN uygulamalarında çok daha iyi sonuç alınmasını sağlamıştır. Sağkalım oranları %30'dan %90'lara ulaşmıştır.<sup>[42]</sup> Yabe ve ark. nın<sup>[43]</sup> Flu/Cy/ATG hazırlama rejimi kullanılan 27 hastalık bir serisinde bir yıllık sağkalım %94, akut GvHH %11, kronik GvHH %30 olarak saptanmıştır.

Diskeratozis konjenita (DK) retiküler deri pigmentasyonu, tırnak bozuklukları ve oral lökoplaki üçlüsü ile karakterize ilerleyici bir kemik iliği yetmezliğidir. Bu hastalığa neden olan genetik mutasyon telomer uzunluğunu etkilemektedir. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan olgularda başlangıçta kullanılan miyeloablatif rejimler ile %50-85 mortalite oranları bildirilmiştir. Daha sonra düşük doz Cy, Flu ve ATG'den oluşan hazırlama rejimleri ile daha iyi sonuçlar yayınlanmıştır.<sup>[44,45]</sup>

Doğuştan amegakaryositik trombositopeni, trombopoetin reseptörünü kodlayan c-MPL geninde mutasyonun neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır. Tedavi edilmediğinde %50 hayatta kalma için öngörülen süre altı yıldır.<sup>[46]</sup> Prednizon, sitokinler (interlökin 3, interlökin 11, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör), veya siklosporin tedavilerinin uzun sağkalım üzerine etkisi gösterilmemiştir.<sup>[47]</sup> Bu nedenle allojenik kemik iliği nakli küratif tek tedavi yöntemidir.<sup>[48]</sup> Genellikle Bu+Cy ile miyeloablatif hazırlama rejimi kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak idiopatik ağır aplastik anemiye kıyasla

engraftmanın daha güç olduğunu bildiren yayınlar vardır.<sup>[49,50]</sup>

## Otoimmün Hematolojik Hastalıklar

Tyndall ve ark.nın<sup>[51]</sup> çeşitli tedaviye dirençli otoimmün hastalığı olan 74 hastada yayınladığı verilerde iki trombositopenik purpura (ITP), bir otoimmün hemolitik anemi ve bir Evan's sendromlu hasta vardı. Bu hastalarda Cy ve ATG ile hazırlama rejimi sonrası hematocrit uygulanmış ve hiç nakil ilişkili mortalite görülmemiştir. Ağır otoimmün hematolojik hastalıkları olan olguların tedavisi halen tartışmalıdır. Mevcut tedavilere dirençli ve hayatı tehdit eden ciddi kronik immün ITP'de, yüksek doz kemoterapi sonrası olog periferik kan KHN ile yapılan immünoablasyon sonuçlarıyla ilgili farklı çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar vardır.<sup>[52]</sup>

### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı Avrupa Konseyi faaliyet raporu. Ankara: 2005.
2. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2:1366-9.
3. Appelbaum FR, Sullivan KM, Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Deeg HJ, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in the treatment of MOPP-resistant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985;3:1490-4.
4. Rizzo JD, Vogelsang GB, Krumm S, Frink B, Mock V, Bass EB. Outpatient-based bone marrow transplantation for hematologic malignancies: cost saving or cost shifting? *J Clin Oncol* 1999;17:2811-8.
5. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187-93.
6. King A, Shenoy S. Evidence-based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation as treatment of sickle cell disease and thalassemia. *Blood* 2014;123:3089-94.

7. Guardiola P, Esperou H, Cazals-Hatem D, Ifrah N, Jouet JP, Buzyn A, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for agnogenic myeloid metaplasia. French Society of Bone Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 1997;98:1004-9.
8. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med* 1990;322:417-21.
9. Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, Angelucci E, Giardini C, Baronciani D, et al. Bone marrow transplantation in adult thalassemic patients. *Blood* 1999;93:1164-7.
10. Lissandre S, Bay JO, Cahn JY, Porcher R, Cacheux V, Cabrespine A, et al. Retrospective study of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:557-61.
11. Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P, Vianelli N, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990;75:4-9.
12. Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, Price LS, Shore TB, Boyer M, et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood* 2014;124:1183-91.
13. Klyuchnikov E, Holler E, Bornhäuser M, Kobbe G, Nagler A, Shimoni A, et al. Donor lymphocyte infusions and second transplantation as salvage treatment for relapsed myelofibrosis after reduced-intensity allografting. *Br J Haematol* 2012;159:172-81.
14. Jovanovic JV, Ivey A, Vannucchi AM, Lippert E, Oppliger Leibundgut E, et al. Establishing optimal quantitative-polymerase chain reaction assays for routine diagnosis and tracking of minimal residual disease in JAK2-V617F-associated myeloproliferative neoplasms: a joint European LeukemiaNet/MPN&MPN<sup>r</sup>-EuroNet (COST action BM0902) study. *Leukemia* 2013;27:2032-9.
15. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, Furst S, Michallet M, Bay JO, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol* 2011;152:331-9.
16. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* 2015;29:2126-33.
17. Li Z, Gooley T, Applebaum FR, Deeg HJ. Splenectomy and hemopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2001;97:2180-1.
18. Ciurea SO, Sadegi B, Wilbur A, Alagiozian-Angelova V, Gaitonde S, Dobogai LC, et al. Effects of extensive splenomegaly in patients with myelofibrosis undergoing a reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2008;141:80-3.
19. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014;124:2804-11.
20. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2012;97:1666-73.
21. Pantin J, Tian X, Geller N, Ramos C, Cook L, Cho E, et al. Long-term outcome of fludarabine-based reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for debilitating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1435-9.
22. Taniguchi K, Okada M, Yoshihara S, Sawada A, Tokugawa T, Ishii S, et al. Strategy for bone marrow transplantation in eculizumab-treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2011;94:403-7.
23. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood* 2011;118:1197-207.
24. Johnson FL, Look AT, Gockerman J, Ruggiero MR, Dalla-Pozza L, Billings FT. Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia. *N Engl J Med* 1984;311:780-3.
25. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99:811-20.
26. Shenoy S. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: current practice and emerging trends. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:273-9.
27. Dedeken L, Lê PQ, Azzi N, Brachet C, Heijmans C, Huybrechts S, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease in childhood: a single centre experience of 50 patients. *Br J Haematol* 2014;165:402-8.
28. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009;361:2309-17.
29. Walters MC, Hardy K, Edwards S, Adamkiewicz T, Barkovich J, Bernaudin F, et al. Pulmonary, gonadal, and central nervous system status after bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:263-72.
30. Marsh J. Making therapeutic decisions in adults with aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:78-85.
31. Tichelli A, Socié G, Henry-Amar M, Marsh J, Passweg J, Schrezenmeier H, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Ann Intern Med* 1999;130:193-201.

32. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219-34.
33. Maury S, Balère-Appert ML, Chir Z, Boiron JM, Galambrun C, Yakouben K, et al. Unrelated stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia: improved outcome in the era of high-resolution HLA matching between donor and recipient. *Haematologica* 2007;92:589-96.
34. Viollier R, Socié G, Tichelli A, Bacigalupo A, Korthof ET, Marsh J, et al. Recent improvement in outcome of unrelated donor transplantation for aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:45-50.
35. Perez-Albuerne ED, Eapen M, Klein J, Gross TJ, Lipton JM, Baker KS, et al. Outcome of unrelated donor stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia. *Br J Haematol* 2008;141:216-23.
36. Bacigalupo A, Socié G, Lanino E, Prete A, Locatelli F, Locasciulli A, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT-SAA Working Party. *Haematologica* 2010;95:976-82.
37. Peffault de Latour R, Purtill D, Ruggeri A, Sanz G, Michel G, Gandemer V, et al. Influence of nucleated cell dose on overall survival of unrelated cord blood transplantation for patients with severe acquired aplastic anemia: a study by eurocord and the aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:78-85.
38. Gluckman E, Devergie A, Dutreix J. Radiosensitivity in Fanconi anaemia: application to the conditioning regimen for bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1983;54:431-40.
39. MacMillan ML, Auerbach AD, Davies SM, Defor TE, Gillio A, Giller R, et al. Haematopoietic cell transplantation in patients with Fanconi anaemia using alternate donors: results of a total body irradiation dose escalation trial. *Br J Haematol* 2000;109:121-9.
40. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, Harris RE, Pasquini R, Boulad F, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* 2007;109:2256-62.
41. Chaudhury S, Auerbach AD, Kernan NA, Small TN, Prockop SE, Scaradavou A, et al. Fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted grafts from alternative donors for the treatment of high-risk patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 2008;140:644-55.
42. Tolar J, Mehta PA, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for nonmalignant disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:166-71.
43. Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Hiroi A, Koike T, et al. Unmanipulated HLA-haploidentical bone marrow transplantation for the treatment of fatal, nonmalignant diseases in children and adolescents. *Int J Hematol* 2004;80:78-82.
44. Dietz AC, Orchard PJ, Baker KS, Giller RH, Savage SA, Alter BP, et al. Disease-specific hematopoietic cell transplantation: nonmyeloablative conditioning regimen for dyskeratosis congenita. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:98-104.
45. Gadalla SM, Sales-Bonfim C, Carreras J, Alter BP, Antin JH, Ayas M, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1238-43.
46. Alter BP, Young NS. Amegakaryocytic thrombocytopenia. In: Nathan DG, Oski FA, editors. *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: Harcourt Brace Jovanovich Ltd.; 1993. p. 254-6.
47. Gillio AP, Gabrilove JL. Cytokine treatment of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood* 1993;81:1669-74.
48. Freedman MH, Estrov Z. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: an intrinsic hematopoietic stem cell defect. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:225-30.
49. Lackner A, Basu O, Bierings M, Lassay L, Schaefer UW, Révész T, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2000;109:773-5.
50. Margolis D, Camitta B, Pietryga D, Keever-Taylor C, Baxter-Lowe LA, Pierce K, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation to treat severe aplastic anaemia in children and young adults. *Br J Haematol* 1996;94:65-72.
51. Tyndall A, Fassas A, Passweg J, Ruiz de Elvira C, Attal M, Brooks P, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplants for autoimmune disease-feasibility and transplant-related mortality. Autoimmune Disease and Lymphoma Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the European League Against Rheumatism and the International Stem Cell Project for Autoimmune Disease. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:729-34.
52. Skoda RC, Tichelli A, Tyndall A, Hoffmann T, Gillessen S, Gratwohl A. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with chronic autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1997;99:56-7.