



TÜRKİYE KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON VAKFI
TURKISH BONE MARROW TRANSPLANTATION FOUNDATION



2026

8-9 MAY

14th ANNUAL

**"MEET THE EXPERTS OF TRANSPLANTATION
AND MYELOMA" :
EBMT AND TCT**

www.tkitv.org - www.expertsoftransplant.com/

BİLDİRİ KİTABI



DÜZENLEME KURULU

Kongre Başkanı

Prof. Dr. Meral BEKSAÇ

Kongre Sekreteri

Dr. Güldane CENGİZ SEVAL

Dr. Sinem CİVRİZ BOZDAĞ

Dr. Selami Koçak TOPRAK

Komite Üyeleri

Dr. Hamdi AKAN, Dr. Sema ANAK

Dr. Bülent ANTMEN, Dr. Mutlu ARAT

Dr. Sevgi BEŞİŞİK

Dr. Mehmet ERTEM, Dr. Hakan GÖKER

Dr. Günhan GÜRMAN, Dr. Osman İLHAN

Dr. Savaş KANSOY, Dr. Zeynep KARAKAŞ

Dr. Gülsün KARASU, Dr. Ülker KOÇAK

Dr. Oral NEVRUZ, Dr. Hakan ÖZDOĞU

Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ Dr. Siret RATİP

Dr. Ömür Gökmen SEVİNDİK, Dr. Mehmet SÖNMEZ

Dr. Atilla TANYELİ

Dr. Ali Uğur URAL, Dr. Ali ÜNAL

Dr. Emel ÜNAL, Dr. Filiz VURAL

Dr. Akif YEŞİLİPEK

İÇİNDEKİLER

Düzenleme Kurulu	1
Bilimsel Program	3
SÖZEL BİLDİRİLER	9
Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Lenfoma Hastalarında Gerçek Yaşam Verileri: Tek Merkezli Bir Çalışma	10
Dr. Ahmet SARICI	
Flu-Mel-TBI Hazırlık Rejimi Uygulanan Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Hastalarında Gastrointestinal Toksisite Sıklığı ve Şiddetinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi	11
Dr. Süleyman Çağın GÜRBÜZ	
Kronik GVHD-RUKSOLİTİNİB	17
Dr. Tuğrul ELVERDİ	
Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Myelofibrozis Tanılı Hastada Yüksek Doz Eltrombopag Tedavisine Yanıtlı Trombosit Engraftman Yetmezliği	22
Dr. Hilal Ebru İŞİKAN	
POSTER BİLDİRİLER	24
Delayed Diagnosis of Alpha-Mannosidosis in Adulthood: A Report of Two Siblings	25
Dr. Nesibe TAŞER KANAT	

May 8, 2026

09:00-09:10

Welcome Speech

Speaker: Dr. Meral BEKSAÇ

09:10-09:40

SESSION 1 - Highlights of EBMT 2026

Chairs: Dr. Osman İLHAN, Dr. Sema ANAK

Speaker: Dr. Ayla GÖKMEN

Q&A

09:40-10:10

SESSION 2 - EBMT from Transplantation to Innovative Gene and Cell Therapy

Chairs: Dr. Sevgi BEŞİŞİK, Dr. Emel ÜNAL

Speaker: Dr. Ibrahim Yakoub AGHA

Q&A

10:10-11:05

SESSION 3 - Acute Leukemia

Chairs: Dr. Mehmet SÖNMEZ, Dr. Pervin TOPÇUOĞLU

10:10-10:30

What is the Role of HCT in ALL?

Speaker: Dr. Tayfur TOPTAŞ

10:30-10:50

Is There a Future for Immunotherapy in AML Outside Allogeneic SCT?

Speaker: Dr. Ramazan ÖCAL

10:50-11:05

Case Presentation and Discussion

Speaker: Dr. Arda BAYAR

Q&A

11:05-11:20

COFFEE BREAK



11:20-12:15

SESSION 4 - Lymphoma 1

Chairs: Dr. Muhit ÖZCAN, Dr. Burhan FERHANOĞLU

11:20-12:00

Is Survival Prolonged if We Used CAR-T in Second Line Rather than Third-line Treatment?

11:20-11:40

Yes: Dr. Sinem CİVRİZ BOZDAĞ

11:40-12:00

No: Dr. Zeynep Şahika AKI

12:00-12:15

Case Presentation and Discussion

Speaker: Dr. Taner TAN

Q&A

12:15-13:00

Optimising GVHD Prophylaxis and Immunreconstitution

Chair: Dr. Siret RATİP

Speaker: Dr. Maria Therasa RUBIO



13:00-14:10

LUNCH BREAK



14:10-14:45

SESSION 5 - GVHD Treatment

Chairs: Dr. Mutlu ARAT, Dr. Elif ÜNAL

14:10-14:30

Cutaneous Chronic GvHD (How I Treat, Pros, Imaging)

Speaker: Dr. Elifcan ALADAĞ KARAKULAK

14:30-14:45

Case Presentation and Discussion

Speaker: Dr. Fatma Tuğba ÇATAN ERDEKLİ

Q&A

14:45-15:00

COFFEE BREAK



15:00-15:40

SESSION 6 - Donor Selection

Chairs: Dr. Fatma SAVRAN OĞUZ, Dr. Klara DALVA

Donor Search and Match 2026

Speaker: Dr. Bronwen SHAW

Q&A

15:40-16:20

SESSION 7 - Advances in Haploidentical Stem Cell Transplantation

Chairs: Dr. Zeynep Arzu YEĞİN, Dr. Barış MALBORA

Speaker: Dr. Christopher G. KANAKRY

Q&A

16:20-17:20	SESSION 8 - Lymphoma 2
	Chairs: Dr. Zafer GÜLBAŞ, Dr. Günhan GÜRMAN
16:20-16:40	Allogeneic Transplantation for Mature NK and T Cell Lymphomas Speaker: Dr. Jennifer KANAKRY
	Beyond Anti-CD20: New Strategies for Refractory Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder
16:40-17:00	By EBV Specific T Cells Speaker: Dr. Cansu HEMŞİNLİOĞLU
17:00-17:20	By CAR-T Cells Speaker: Dr. Hüseyin Saffet BEKÖZ
	Q&A
17:20-18:00	Session Selected Oral Abstracts
	Moderators: Dr. Emel GÜRKAN, Dr. Talia İLERİ
17:20-17:40	SB-01 Dr. Ahmet SARICI
17:40-18:00	SB-02 Dr. Süleyman ÇAĞIN
18:00-18:15	Daily Wrap-Up
	Moderators: Dr. Valeh HUSEYNOV, Dr. Gülcan KÖKCÜ

May 9, 2026

09:00-09:30

SESSION 9 - Highlights of TCT 2026

Chairs: Dr. Hakan GÖKER, Dr. Namık ÖZBEK

Speaker: Dr. Uğur ŞAHİN

Q&A

09:30-10:30

SESSION 10 - Prevention of Infections

Chairs: Dr. Anıl TOMBAK, Dr. İpek YÖNAL HİNDİLERDEN

09:30-09:50

Prevention and Treatment of CMV Infection After Allo-HSCT

Speakers: Dr. Şiran KESKE

09:50-10:10

RSV and Zona Vaccination

Speaker: Dr. Güle ÇINAR

10:10-10:30

IVIG Replacement

Speaker: Dr. Mustafa MERTER

Q&A

10:30-10:45

COFFEE BREAK



10:45-11:45

SESSION 11 - Post-transplant Adaptive Cellular Therapy

Chairs: Dr. Mehmet TURGUT, Dr. Selami Koçak TOPRAK

10:45-11:05

DLI-Rescue or Risk?: Platform-Based DLI Decisions (Timing, Dose, Toxicity)

Speaker: Dr. Tuğrul ELVERDİ

11:05-11:25

Mixed Chimerism - Watch or Act?: Debate Actions Thresholds and Monitoring Tools

Speaker: Dr. Hasan Atilla ÖZKAN

11:25-11:45

CD34+ Boost for Poor Graft Function: Discussion on Indications, Donor Source, Pre-Conditioning, Risk of Alloimmunization

Speaker: Dr. Merve PAMUKÇUOĞLU

Q&A

11:45-12:30

Advancing GVHD Management with REZUROCK

Chair: Dr. Güldane CENGİZ SEVAL

Speaker: Dr. Daniel WOLFF

sanofi

12:30-13:30 LUNCH BREAK



13:30-14:15 NEXPOVIO: Role of XPO1 Inhibition From First Relapse in Treatment of Multiple Myeloma

Chair: Dr. Ayşe Tülin TUĞLULAR



MENARINI
group

Stemline

A Menarini Group Company

13:30-13:45 The Role of Selinexor in the Evolving Treatment of Multiple Myeloma
Speaker: Dr. Ayşe Tülin TUĞLULAR

13:45-14:00 XPO1 Inhibition in Relaps Refractory Multiple Myeloma From the First Relapse
Speaker: Dr. Karthik RAMASAMY

14:00-14:15 Q&A

14:15-15:30 SESSION 12 - Pediatrics - Hemoglobinopathy: Novel Gene Therapy and Transplant Strategies

Chairs: Dr. Akif YEŞİLİPEK, Dr. Şule Mine BAKANAY ÖZTÜRK

14:15-14:45 Haploidentical Transplantation in Sick Cell Disease and Thalassemia
Speaker: Dr. Selim ÇORBACIOĞLU

14:45-15:15 Novel Gene Therapies
Speaker: Dr. Yeşim AYDINOK

15:15-15:30 Case Presentation and Discussion
Speaker: Dr. Hasan Fatih ÇAKMAKLI

Q&A

15:30-15:45 COFFEE BREAK



15:45-16:25 SESSION 13 - Complications of Allo HSCT

Chairs: Dr. Filiz VURAL, Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

15:45-16:05 From Conditioning to Chronic GVHD: The Pulmonary Burden of Transplantation
Speaker: Dr. Özlem KUMBASAR

16:05-16:25 Transplant-Associated TMA: An Underrecognized but Life-Threatening Complication
Speaker: Dr. Ahmet Kürşad GÜNEŞ

Q&A

16:25-16:55	SESSION 14 - Defibrotide For Prophylaxis In Children: Is It Still A Relevant Topic? Chairs: Dr. Savaş KANSOY, Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ Speaker: Dr. Selim ÇORBACIOĞLU Q&A
16:55-17:10	Rational Drug Use Chairs: Dr. Sezgin PEPELER Speaker: Dr. Ekin KIRCALI
17:10-17:25	Wrap-Up Speaker: Dr. Ezel ELGÜN, Dr. Bülent KARAKAYA

SÖZEL BİLDİRİLER



ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN LENFOMA HASTALARINDA GERÇEK YAŞAM VERİLERİ: TEK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA

Dr. Ahmet SARICI¹

¹İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Malatya

Özet

Amaç: Lenfomalar heterojen hematolojik malignitelerdir ve etkili birinci basamak tedavilere rağmen hastaların bir kısmında nüks veya refrakter (R/R) hastalık gelişmektedir. Otolog hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) standart yaklaşım olmaya devam etmekle birlikte, nüks sonrası sonuçlar genellikle kötüdür. Allojenik HKHN (Allo-HKHN), greft-versus-lenfoma etkisi sayesinde potansiyel olarak küratif bir seçenek sunmaktadır; ancak toksisite ve yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması nedeniyle kullanımı azalmıştır. Bu nedenle, günümüz lenfoma tedavisindeki yeri hâlen net olarak tanımlanmamıştır.

Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2008 ile Mayıs 2025 tarihleri arasında Allo-HKHN uygulanan Hodgkin lenfoma (HL) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) hastaları klinik özellikler, tedavi sonuçları ve sağkalım parametreleri açısından değerlendirildi.

Bulgular: Febril nötropeni (FEN) mortalite artışı ve daha kısa genel sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu. Diğer klinik ve demografik faktörlerin anlamlı etkisi saptanmadı. CD34 hücre dozu mortaliteyi öngörmede sınırlı bir performans gösterdi (AUC=0,654). Kohortun medyan genel sağkalımı 6 ay olarak bulundu.

Sonuç: FEN, artmış mortalite ve kötüleşmiş genel sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili olan tek klinik faktör olarak öne çıkmıştır. Buna karşın, diğer demografik ve transplantasyonla ilişkili değişkenlerin anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. CD34 hücre dozunun mortaliteyi ayırt etme gücünün sınırlı olması, nakil sonrası enfeksiyöz komplikasyonların hasta sonuçları üzerinde daha belirleyici bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, allojenik hematopoietik kök hücre nakli, sağkalım, CD34 hücre, febril nötropeni

FLU-MEL-TBI HAZIRLIK REJİMİ UYGULANAN ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA GASTROİNTESTİNAL TOKSİSİTE SIKLIĞI VE ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Süleyman Çağın GÜRBÜZ¹, Dr. Özlem KILIÇ¹, Dr. Tuğba ŞEN¹, Dr. Uğur ÇALIŞ¹,
Dr. Gül CEBECİOĞLU HASANÇEBİ¹, Dr. Hilal Ebru İŞİKAN¹, Dr. Esra HANEDAR¹,
Dr. Uğur ŞAHİN¹, Dr. Meltem KURT YÜKSEL¹, Dr. Pervin TOPÇUOĞLU¹,
Dr. Selami Koçak TOPRAK¹, Dr. Güldane CENGİZ SEVAL¹

¹Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) öncesinde uygulanan hazırlık rejimleri, gastrointestinal sistem (GİS) mukozasında önemli hasara yol açabilmektedir. Fludarabin, melfalan ve tüm beden ışınlaması (TBI) içeren Flu-Mel-TBI rejimi, miyeloablatif olmayan ya da azaltılmış yoğunlukta kondüsyon gerektiren hastalarda tercih edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, Flu-Mel-TBI hazırlık rejimi uygulanan AHKHN hastalarında GİS toksisite sıklığını, şiddetini ve klinik değişkenlerle ilişkisini değerlendirmektir.

YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Cebeci Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde Kasım 2017 – Mart 2026 tarihleri arasında AHKHN yapılan ve hazırlık rejiminde Flu-Mel-TBI uygulanan toplam 23 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı tipte tasarlanan bu çalışmada hasta dosyaları ve nakil ünitesi veri tabanı incelenmiştir. GİS toksisiteleri, Ulusal Kansere Enstitüsü Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versiyon 5.0 kullanılarak derecelendirilmiştir. İstatistiksel analizler Jamovi (Versiyon 2.x) programı ile gerçekleştirilmiş; kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare ve Fisher'in kesin testi ile, sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya Kasım 2017 – Ocak 2026 tarihleri arasında Flu-Mel-TBI hazırlık rejimi uygulanan 23 hasta dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de, betimleyici istatistikleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Değişken	n	%
Cinsiyet		
Kadın	6	26,1
Erkek	17	73,9
Medeni Durum		
Evli	16	69,6
Bekar	7	30,4
Nakil Tipi		
Akraba	14	60,9
Akraba Dışı	9	39,1
Donör Uyumu		
Tam Uyumlu	14	60,9
Haplo	9	39,1
Ek Hastalık		
Var	11	47,8
Yok	12	52,2
Sigara Kullanımı		
Var	2	8,7
Yok	21	91,3
Klinik Tanı		
AML	7	30,4
MF	5	21,7
HL	4	17,4
Diğer	7	30,5
TPN Kullanımı		
Var	7	33,3
Yok	14	66,7
Enteral Ürün Kullanımı		
Var	10	50,0
Yok	10	50,0

Tablo 2. Hastaların Tanımlayıcı İstatistikleri

Değişken	Ort ± SS	Medyan	Min	Maks
Yaş (yıl)	46,3 ± 15,3	50	18	67
VKİ (kg/m ²)	26,7 ± 4,85	25,8	17,6	37,1
Nötrofil Engraftman Günü	21,3 ± 7,94	20	12	44
Trombosit Engraftman Günü	19,8 ± 8,79	20	9	37
Hastane Yatış Süresi (gün)	42,3 ± 24,3	38	16	133

Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma. Nötrofil engraftman günü: n=22; Trombosit engraftman günü: n=19.

GİS toksisite sıklığı ve dereceleri incelendiğinde en sık görülen semptomun mide bulantısı olduğu saptanmıştır (n=23, %100,0). Bunu sırasıyla ishal (%95,7), oral mukozit (%73,9), kusma (%65,2), hemoroid (%26,1), kabızlık (%17,4) ve tiflit (%13,0) izlemiştir. Tiflit gözlenen 3 hastanın tamamında Derece 3 tiflit saptanmıştır. Tablo 3'te tüm GİS toksisitelerinin derece dağılımı sunulmuştur.

Tablo 3. GİS Toksisite Sıklığı ve Derece Dağılımı

GİS Toksisitesi	Derece 1 n (%)	Derece 2 n (%)	Derece 3 n (%)	Toplam n (%)
Mide Bulantısı	4 (17,4)	15 (65,2)	4 (17,4)	23 (100,0)
İshal	4 (18,2)	15 (68,2)	3 (13,6)	22 (95,7)
Oral Mukozit	9 (50,0)	8 (44,4)	1 (5,6)	17 (73,9)
Kusma	9 (60,0)	5 (33,3)	1 (6,7)	15 (65,2)
Hemoroid	3 (50,0)	3 (50,0)	—	6 (26,1)
Kabızlık	—	—	—	4 (17,4)
Tiflit	—	—	3 (100,0)	3 (13,0)

Derece sınıflaması CTCAE v5.0'a göre yapılmıştır. İshal: toplam n=22 (1 hasta veri eksik). Oral mukozit derecesi: n=18 (derece bilgisi olan hastalar). Kabızlık için derece verisi kayıt edilmemiştir. Tiflit tüm olgularda Derece 3 olarak gözlenmiştir.

GİS semptom dereceleri ile klinik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. Yapılan analizde oral mukozit derecesi ile nakil tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($\chi^2=11,5$; $p=0,003$). Akraba dışı nakil yapılan hastalarda oral mukozit şiddetinin akraba nakli yapılanlara kıyasla belirgin biçimde daha ağır seyrettiği görülmüştür. Diğer semptom dereceleri ile cinsiyet, nakil tipi, donör uyumu ve ek hastalık varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Ki-kare analiz sonuçları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. GİS Semptom Dereceleri ile Klinik Değişkenler Arasındaki İlişki (Ki-Kare Analizi)

Semptom	Değişken	χ^2	p
İshal derecesi	Nakil Tipi	0,393	0,822
	Donör Uyumu	3,80	0,150
	Cinsiyet	4,54	0,103
	Ek Hastalık	1,23	0,541
Kusma derecesi	Nakil Tipi	0,741	0,690
	Donör Uyumu	2,95	0,228
	Cinsiyet	5,60	0,061
	Ek Hastalık	2,86	0,240
Bulantı derecesi	Nakil Tipi	4,74	0,094
	Donör Uyumu	3,34	0,188
	Cinsiyet	1,48	0,478
	Ek Hastalık	0,023	0,988
Oral Mukozit derecesi	Nakil Tipi	11,5	0,003*
	Donör Uyumu	2,56	0,278
	Cinsiyet	2,01	0,366
	Ek Hastalık	2,50	0,287
Hemoroid derecesi	Nakil Tipi	0,00	1,000
	Cinsiyet	3,00	0,083

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. Sarı ile vurgulanan satır anlamlı bulguyu göstermektedir.

Mann-Whitney U testi ile yapılan analizde kabızlık varlığının hastane yatış süresini anlamlı biçimde uzattığı saptanmıştır ($p=0,015$). Benzer şekilde kusma varlığı ($p=0,009$) ve oral mukozit varlığının ($p=0,009$) hastane yatış süresiyle anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hemoroid varlığının ise nötrofil engraftman süresini anlamlı olarak etkilediği bulunmuştur ($p=0,042$). Nötrofil engraftman günü, trombosit engraftman günü ve hastane yatış süresinin GİS semptomları ile ilişkisine ait tüm sonuçlar Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. GİS Semptomları ile Engraftman Süreleri ve Hastane Yatış Günü Karşılaştırması (Mann-Whitney U)

Semptom (var/yok)	Hastane Yatış Günü (p)	Nötrofil Engraftman (p)	Trombosit Engraftman (p)
Kabızlık	0,015*	0,732	0,240
İshal	0,152	0,429	0,927
Tiflit	0,964	0,501	0,206
Kusma	0,009*	0,891	0,397
Oral Mukozit	0,009*	0,482	0,516
Hemoroid	0,806	0,042*	0,115
Ek Hastalık	0,518	—	—

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. Sarı ile vurgulanan hücreler anlamlı bulguları göstermektedir.

TARTIŞMA

Literatürde fludarabin ve melfalan temelli kondüsyon rejimlerinde GİS toksisitelerinin sık görüldüğü bildirilmektedir. Petropoulos ve ark. (2006), Flu-Mel-TBI rejimi uygulanan hastalarda oral mukozit ve diyarenin en sık rejim ilişkili toksisiteler arasında yer aldığını göstermiştir. Modi ve ark. (2021) benzer hasta popülasyonunda Derece 3-4 mukozit oranını yaklaşık %37 olarak raporlamıştır. Nakagaki ve ark. (2022) ise fludarabin-melfalan temelli rejimlerde ciddi oral mukozit insidansının %40'ın üzerinde olabileceğini belirtmiştir. Albanyan ve ark. (2024) ise GİS toksisite oranının %40-67 arasında değiştiğini ve yüksek doz melfalan kullanımının bu riski artırdığını bildirmiştir. Çalışmamızda oral mukozit derecesi ile nakil tipi arasında anlamlı ilişki saptanması ($p=0,003$), akraba dışı nakil alıcılarında immün baskılanma ve graft-versus-host hastalığı profilaksisinin mukozal hasar üzerindeki olası katkısıyla açıklanabilir. Kusma ve oral mukozit varlığının hastane yatış süresini uzatması ise klinik bakım yükü açısından önemli bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızın sınırlılıkları arasında tek merkezli retrospektif tasarım ve görece küçük örneklem büyüklüğü sayılabilir.

SONUÇ

Flu-Mel-TBI hazırlık rejimi uygulanan AHKHN hastalarında GİS toksisiteleri yüksek oranda gözlenmektedir. En sık görülen semptomlar sırasıyla mide bulantısı (%100), ishal (%95,7), oral mukozit (%73,9) ve kusma (%65,2) olarak saptanmıştır. Tiflit 3 hastada (%13,0) gözlenmiş olup tamamında Derece 3 şiddete ulaşmıştır. Oral mukozit derecesinin nakil tipiyle anlamlı ilişkisi ve çeşitli GİS semptomlarının hastane yatış süresini uzatması, bu hasta grubuna yönelik erken ve kapsamlı GİS toksisitesi yönetiminin önemini vurgulamaktadır. Daha büyük hasta gruplarını içeren çok merkezli prospektif çalışmalar, bu bulguların doğrulanmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Petropoulos D, Worth LL, Mullen CA ve ark. (2006). Outcomes after fludarabine-melphalan-TBI conditioning. Bone Marrow Transplant.
2. Modi D ve ark. (2021). Outcomes of fludarabine, melphalan, and total body irradiation conditioning regimen in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplant Cell Ther.
3. Nakagaki M, Kennedy GA, Gavin NC ve ark. (2022). The incidence of severe oral mucositis in patients undergoing different conditioning regimens in HSCT. Support Care Cancer. 30:1-9.
4. Albanyan O ve ark. (2024). Melphalan dose in combination with fludarabine affects toxicity and outcomes in allogeneic HSCT. Transplant Cell Ther.
5. Sonis ST (2004). The pathobiology of mucositis. Nat Rev Cancer. 4(4):277-284.
6. Blijlevens NMA, Sonis ST (2017). Oral mucositis in HSCT recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 23(7):1111-1120.
7. Ferrara JLM ve ark. (2009). Graft-versus-host disease. Lancet. 373(9674):1550-1561.
8. Davila ML (2017). Neutropenic enterocolitis. Curr Opin Gastroenterol. 33(1):44-49.
9. Topçuoğlu P ve ark. (2010). Gastrointestinal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation conditioning regimens. Transplant Proc. 42(9):3371-3373.

KRONİK GVHD-RUKSOLİTİNİB

¹Dr. Tuğrul ELVERDİ¹*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul***Giriş**

Kronik graft-versus-host hastalığı (GVHH), allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AKHN) sonrası artan morbidite, yaşam kalitesinde azalma ve nonrelaps mortalite (TRM) ile ilişkilidir (1). KGVHH birçok organ ve sistemi etkileyerek uzun süreli immünsüpresif tedavi gerektirebilir. Bu durum, hastaların klinik seyrini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Kortikosteroidler, kGVHH'nin ilk basamak sistemik tedavisinin temelini oluşturur. KGVHH olgularının yaklaşık %50–60'ı ise steroid refrakter veya steroid bağımlı olarak seyretmektedir (2).

Ruksolitinib, bir Janus kinaz (JAK) 1/2 inhibitörüdür ve inflamatuvar sitokin aracılı sinyal yollarını baskılar. Bu ilaç kronik GVHH tedavisinde kullanılmaktadır (3). Çok merkezli retrospektif çalışmalar ve gerçek yaşam verileri, özellikle steroid refrakter kronik GVHH olgularında ruksolitinibin anlamlı yanıt oranları sağladığını göstermektedir. Düzey I kanıt sunan randomize faz 3 REACH3 çalışması, ruksolitinibin en iyi mevcut tedaviye göre genel yanıt oranı, failure-free survival ve semptom kontrolünde üstünlüğünü ortaya koymuştur. Ayrıca, bu etkinliğin uzun dönemde de sürdüğü bildirilmiştir (4). Kronik GVHD tedavisinde ruksolitinib kullanımına ilişkin gerçek yaşam deneyimlerinin paylaşılması gerekmektedir. Bu çalışma, tek merkezli bir deneyimi sunmaktadır.

Yöntem: Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada, allojenik hematopoietik kök hücre nakli sonrası steroid refrakter veya steroid bağımlı kronik GVHD gelişen ve ruksolitinib tedavisi alan 19 hasta değerlendirildi. Demografik veriler, tanı, nakil tipi, kGVHD evresi ve organ tutulumu ile nakilden kGVHD'ye kadar geçen süre kaydedildi. Ayrıca, ruksolitinib dozu ve başlama zamanı, eşlik eden immünsüpresif tedaviler, nüks ve mortalite izlendi. Tedavi yanıtı, organ tutulumunda klinik iyileşme ve steroid ihtiyacında azalma ile tanımlandı. Birincil sonlanım noktaları toplam yanıt oranı (ORR), yanıt süresi, yanıt kaybı, nüks dışı mortalite ve GVHD tedavisiz nüksüz sağkalım olarak belirlendi.

Bulgular: Toplam 19 hasta değerlendirildi; hastaların %78,9'u erkekti. En sık tanılar akut myeloid lösemi (AML) (%31,6) ve T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) (%21,1) olarak saptandı ve tüm olgular yüksek risk grubundaydı. Hastaların %73,7'sinde matched related donor (MRD) tipi nakil uygulandı. KGVHD evresi hafif (%73,7), orta (%21,1) ve ağır (%5,3) olarak dağıldı. En sık organ tutulumu ciltte (%63,2) ve karaciğerde (%21,1) izlendi. İki veya daha fazla organ tutulumu %10,5 oranında görüldü. Nakilden kGVHD'ye kadar geçen sürenin (n=17) medyanı 106 gündü (51–189).

Ruksolitinib tedavisi ve yanıt

Ruksolitinib tedavisine başlama dozu medyan 15 mg olarak belirlendi (ÇAA 10–20; minimum–maksimum 5–40). Doz dağılımı şu şekildedeydi: 5 mg (%10,5), 10 mg (%36,8), 15 mg (%5,3), 20 mg (%42,1), 40 mg (%5,3). Kronik GVHH başlangıcından ruksolitinib tedavisine başlanmasına kadar geçen medyan süre 421 gündü (ÇAA 206–834; minimum–maksimum 1–6426, n=17). Ruksolitinib tedavisi sırasında hastaların %89,5'inde eş zamanlı olarak steroid kullanıldı. Steroid dozu medyan 60 mg idi (ÇAA 34–80; minimum–maksimum 24–100). Kombinasyon tedavi oranı %84,2 olarak kaydedildi. Eşlik eden ajanlar arasında mikofenolat mofetil (MMF) %73,7, siklosporin A (CsA) %47,4, imatinib %36,8, rituksimab %36,8, takrolimus %26,3, sirolimus %26,3, ekstrakorporeal fotoferez (ECP) %15,8 ve mezenkimal kök hücre (MSC) %10,5 yer aldı. Doz dinamikleri incelendiğinde, hastaların %47,4'ünde doz artırımı ve %42,1'inde doz azaltımı

Ruksolitinib tedavisinin kesilme oranı %52,6 (10/19) olarak saptandı. Kesilme nedenleri nüks (%20), ölüm (%20), tam yanıt (%20), diğer nedenler (%20), yanıtsızlık (%10) ve yan etki (%10) olarak dağıldı. Kesilme tarihi üzerinden hesaplanan ruksolitinib kullanım süresinin medyanı 260 gün idi (CAA 110–575; minimum–maksimum 42–1140).

Yanıt değişkeni veri setinde 1/2/3 kodları ile girilmiş olup, dağılım tam yanıt (%15,8), parsiyel yanıt (%68,4) ve stabil hastalık (%15,8) şeklindeydi. Tam ve parsiyel yanıtlar birlikte değerlendirildiğinde toplam yanıt oranı (ORR) %84,2 olarak hesaplandı.

Tartışma

Ruksolitinib, steroid-refrakter veya steroid-bağımlı kGVHD (SR/D-kGVHH) tedavisinde REACH3 çalışması ile ikinci basamak tedavi olmuştur. 24. haftada toplam yanıt oranı (ORR; tam yanıt + parsiyel yanıt) %49,7 (kontrol grubunda %25,6) olarak bildirilmiştir. Hasta bildirimi semptom yanıtı (modified Lee Symptom Scale) ruksolitinib kolunda daha yüksektir (%24,2 vs %11,0). Üç yıllık nihai analizde, failure-free survival (FFS) medyanı 38,4 ay ile belirgin şekilde uzamış; 36 ayda nüks dışı mortalite (NRM) %17,8 ve malignite nüks/rekürrens %8,5 ile uzun dönem güvenlilik ve etkinlik profili desteklenmiştir (6).

Wu ve arkadaşlarının 41 hastalık serisinde ORR %70,7 (%36,6; parsiyel yanıt %34,1) olarak bildirilmiştir. Tedavi kesilme oranı %43,9, nedenler başarısızlık (%61,1) ve nüks (%33,3) olarak raporlanmıştır. İki yıllık nüks insidansı %17,1 ve mortalite %22 olarak saptanmıştır. İspanyol çok merkezli seride (n=56 kGVHH) ORR %57,1 (tam yanıt %3,5) olarak bildirilmiş; ruksolitinib %32,9 oranında kesilmiş veya ara verilmiştir (en sık nedenler yanıtsızlık ve sitopeniler). Malignite nüksü yalnızca yanıtsız bir hastada gözlenmiş ve kGVHH alt grubunda mortalite %14,3 olarak raporlanmıştır (7).

Bizim serimizde ?toplam yanıt oranı (ORR) %84,2, yanıt vermeyen hasta oranı (NR) %15,8 ve tedavi kesilme oranı %42,1 olarak saptandı. Kesilme nedenlerinin (tam yanıt, ölüm, nüks, yanıtsızlık, yan etki) dağılımı, literatürde bildirilen “yanıt yokluğu, toksisite/enfeksiyon, nüks” eksenile genel olarak uyumludur. ORR’nin görece yüksek bulunması, REACH3 çalışmasındaki sabit hafta-24 değerlendirmesine karşılık, gerçek yaşamda sık kullanılan “herhangi bir zamanda en iyi yanıt” yaklaşımının ORR’yi yükseltebilmesi ve küçük örneklem etkisi ile açıklanabilir. Nüks ve “tedavi ne zaman kesilmeli?” sorusu, özellikle kesilme nedenleri arasında nüks ve ölümün belirgin pay aldığı serilerde klinik kararsızlığın ana kaynağıdır. REACH3 çalışmasının uzun döneminde malignite nüks/rekürrens oranlarının düşük olması bu endişeyi tamamen ortadan kaldırmasa da güven verici bir temel sunmaktadır (6).

Güncel tartışmalar, ruksolitinibin başlangıç tedavisine (steroid ile birlikte veya erken ekleme) dahil edilip edilmeyeceği, belumosudil ile ruksolitinib arasındaki sıralama ve kombinasyon stratejileri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Belumosudil için ROCKstar çalışmasında en iyi toplam yanıt oranı (ORR) %74–77 olarak bildirilmiş olup, tedavi seçiminde ve sekanslamada güçlü bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Ruksolitinib ve belumosudil kombinasyonu, tedaviye dirençli 20 hastalık bir seride ORR %55 ile “sinyal” üretmiş olsa da, bu yaklaşımın yanıtı artırıp artırmadığı ve güvenlilik profili prospektif çalışmalarda doğrulanmalıdır (8). Son olarak, kGVHH’de “gerçek yanıtı” değerlendirmek için organ yanıtlarına ek olarak hasta bildirimi sonuçları (PRO) ve yaşam kalitesi (QoL) ölçütlerinin rutin analiz setlerine dahil edilmesi gerekmektedir. REACH3 çalışmasında mLSS ile semptom yanıtının ayrıştırılabilmesi, bu ihtiyacın klinik karşılığını açıkça göstermektedir.

Tablo 1. Yanıtlı (CR/PR) vs yanıtsız (NR) karşılaştırması

Not: Kategorik değişkenler için Fisher exact testi, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Değişken	Yanıtlı (CR/PR)	Yanıtsız (NR)
Ruksolitinib başlangıç dozu, mg	15 (10-20) [n=16]	15 (12.5-17.5) [n=3]
kGVHD başlangıcından rukso başlama süresi, gün	393 (239.25-814.5) [n=14]	376.5 (206.25-546.75) [n=2]
Steroid dozu, mg	60 (36-80) [n=15]	50 (37-75) [n=3]
Erkek cinsiyet	13/16 (81.2%)	2/3 (66.7%)
Nakil tipi 1	11/16 (68.8%)	3/3 (100.0%)
kGVHD evre ≥ 2	4/16 (25.0%)	1/3 (33.3%)
Karaciğer tutulumu	2/16 (12.5%)	2/3 (66.7%)
≥ 2 organ tutulumu	2/16 (12.5%)	0/3 (0.0%)
Eşlik eden steroid	14/16 (87.5%)	3/3 (100.0%)
MMF	11/16 (68.8%)	3/3 (100.0%)
CsA	7/16 (43.8%)	2/3 (66.7%)
Takrolimus	3/16 (18.8%)	2/3 (66.7%)
Sirolimus	3/16 (18.8%)	2/3 (66.7%)
ECP	2/16 (12.5%)	1/3 (33.3%)
Imatinib	6/16 (37.5%)	1/3 (33.3%)
Rituksimab	6/16 (37.5%)	1/3 (33.3%)
MKH (MSC)	1/16 (6.2%)	1/3 (33.3%)
Doz arttırımı	7/16 (43.8%)	2/3 (66.7%)
Doz azaltımı	6/16 (37.5%)	2/3 (66.7%)
Ruksolitinib kesilmesi	9/16 (56.2%)	1/3 (33.3%)
Nüks	3/16 (18.8%)	1/3 (33.3%)

Tablo 2. Ruksolitinib ile ilgili özet bulgular

Değişken	Değer
Ruksolitinib kullanımı	19/19 (100.0%)
Başlangıç dozu (mg), medyan (ÇAA)	15 (10-20)
Başlangıç dozu dağılımı	5 mg: 2 (10.5%); 10 mg: 7 (36.8%); 15 mg: 1 (5.3%); 20 mg: 8 (42.1%); 40 mg: 1 (5.3%)
kGVHD başlangıcından rukso başlama süresi (gün), medyan (ÇAA)	n=16: 393 (191-775)
Eşlik eden steroid	17/19 (%89.5) (yok: 1, eksik: 1)
Steroid dozu (mg), medyan (ÇAA)	n=18: 60 (34-80)
Kombinasyon tedavisi (en az 1 ek ajan)	16/19 (%84.2)
Eşlik eden ajanlar (hasta bazında)	Imatinib 7/19 (%36.8), ECP 3/19 (%15.8), Sirolimus 5/19 (%26.3), CsA 9/19 (%47.4), Takrolimus 5/19 (%26.3), MMF 14/19 (%73.7), MKH (MSC) 2/19 (%10.5), Rituksimab 7/19 (%36.8)
Doz arttırımı	9/19 (%47.4)
Doz azaltımı	8/19 (%42.1); değerlendirilebilir: 8/14 (%57.1); eksik: 5
Ruksolitinib kesilmesi	10/19 (%52.6)
Kesilme nedenleri (kesilenler içinde)	Tam yanıt 2/10 (%20.0); Ölüm 2/10 (%20.0); Nüks 2/10 (%20.0); Yanıtsız 1/10 (%10.0); Yan etki 1/10 (%10.0); Diğer 2/10 (%20.0)
Kesilme tarihi olanlarda kullanım süresi (gün), medyan (ÇAA)	n=4: 260 (110-575)
Yanıt (CR/PR/NR)	CR 3 (%15.8); PR 13 (%68.4); NR 3 (%15.8)
ORR (CR+PR)	16/19 (%84.2)

Vadakkal G, Eng S, Proli A, Ponce DM. Updates in chronic graft-versus-host disease: novel treatments and best practices in the current era. *Bone Marrow Transplant*. 2024;59(10):1360-1368. doi:10.1038/s41409-024-02370-8

Wu H, Shi J, Luo Y, et al. Evaluation of Ruxolitinib for Steroid-Refractory Chronic Graft-vs-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2034750. Published 2021 Jan 4. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.34750

Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(7):826-831. doi:10.1038/s41409-017-0081-5

Zeiser R, Russo D, Ram R, et al. Ruxolitinib in Patients With Corticosteroid-Refractory or Corticosteroid-Dependent Chronic Graft-Versus-Host Disease: 3-Year Final Analysis of the Phase III REACH3 Study. *J Clin Oncol*. 2025;43(23):2566-2571. doi:10.1200/JCO-24-02477

DailyMed - VIIBRYD- vilazodone hydrochloride tablet VIIBRYD- vilazodone hydrochloride kit. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=4c55ccfb-c4cf-11df-851a-0800200c9a66>

Zeiser R, Russo D, Ram R, et al. Ruxolitinib in Patients With Corticosteroid-Refractory or Corticosteroid-Dependent Chronic Graft-Versus-Host Disease: 3-Year Final Analysis of the Phase III REACH3 Study. *J Clin Oncol*. 2025;43(23):2566-2571. doi:10.1200/JCO-24-02477

Escamilla Gómez, V., García-Gutiérrez, V., López Corral, L. et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone Marrow Transplant* 55, 641–648 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0731-x>

Caputo J, Peddireddi A, Bhatta S, et al. Combination ruxolitinib and belumosudil is tolerable and induces responses despite treatment failure as monotherapies. *Leuk Lymphoma*. 2025;66(1):131-138. doi:10.1080/10428194.2024.2409876

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MYELOFİBROZİS TANILI HASTADA YÜKSEK DOZ ELTROMBOPAG TEDAVİSİNE YANITLI TROMBOSİT ENGRAFTMAN YETMEZLİĞİ

**Dr. Hilal Ebru İŞİKAN¹, Dr. Güldane CENGİZ SEVAL¹, Dr. Uğur ŞAHİN¹,
Dr. Pervin TOPÇUOĞLU¹, Dr. Selami Koçak TOPRAK¹, Dr. Önder ARSLAN¹, Dr. Muhit ÖZCAN¹,
Dr. Meltem KURT YÜKSEL¹, Dr. Taner DEMİRER¹**

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ:

Myelofibrozis, kemik iliğinde fibrozisle karakterize olan, klonal hematopoetik kök hücre neoplazmidir (1). Allojenik kök hücre nakli (APKHN), Myelofibrozisin küratif olan tek tedavi seçeneğidir ve EBMT tarafından önerilen başlıca nakil endikasyonlarını AML'ye transforme olan hastalar, DIPSS (Dinamic International prognostic Scoring System) intermediate-2 ve üzeri olan hastalar ve tedaviye dirençli olup sık transfüzyon gereksinimi olan hastalar oluşturmaktadır (2). Tedaviye dirençli derin sitopenileri olan Myelofibrozis hastalarında bazen nakil yapılırsa da yeterli engraftman sağlanamamaktadır.

OLGU SUNUMU:

2 yıl önce halsizlik ve gece terlemesi şikayeti ile başvuran 67 yaşında, kadın hastanın anemi, trombositopeni ve lökositozu olması üzerine yapılan periferik yaymasında anizositoz, poikilositoz, her alanda 3-4 adet dakrosit ve birkaç adet myelosit görülmesi üzerine kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı. Aspirasyonu dry tap olan hastanın patolojisinde hiposelülerite (%20 selülerite), dismegakaryopoezis ve grade II/III retikülin lif artışı saptandı, blast saptanmadı. Genetik incelemesinde karyotip analizi 46,XX, NGS'te U2AF1, ASXL1, RUNX1 mutasyonları saptandı. Hastanın abdomen görüntülemesinde dalak boyutları 144x76 mm idi. DIPSS Intermediate-2 idi. Başlangıçta danazol tedavisi alan hastaya sitopenileri nedeni ile hidroksiüre tedavisi verilemedi, danazol tedavisine yanıt alınamayan hastaya rüksolitinib tedavisi başlandı. Rüksolitinib tedavisi almaktayken trombositopenisi derinleşen hastaya pacritinib temin edilerek başlandı Pacritinib tedavisine rağmen trombositopenisi derinleşen hastaya APKHN yapılmasına karar verildi. 9 ay önce Flu-BU(2)-TBI-PostCy nakil hazırlık rejimi kullanılarak 9/10 uyumlu MMUD donörden $7 \times 10^6/\text{kg}$ CD34 içeren ürün ile APKHN yapıldı. Nakil sonrası +22. Günde nötrofil engraftmanı gerçekleşen hastanın trombosit engraftmanı gerçekleşmedi. Hastanın +28. Günde yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde her 3 seride azalma saptanmış olup megakaryosit gözlenmedi, bunun üzerine hastaya nakil sonrası 1. ayda 50 mg/gün dozunda eltrombopag tedavisi başlandı. Takip sürecinde hastanın Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu gelişti ve başlangıçta IV Gansiklovir, daha sonra peroral Valgansiklovir tedavisi aldı, bu süreçte trombositopeniye ek nötropenisi de gelişti; fakat CMV enfeksiyonu tablosu geriledikten sonra nötropenisi geriledi ama haftada 2-3 kez replasman ihtiyacı gerektiren derin trombositopenisi devam etti. Nakil sonrası dalak boyutu normal olarak saptandı. Tam kimerik olan hastanın eltrombopag dozu tedricen artırıldı, eltrombopag dozu naklin 4. ayında 150 mg/gün dozuna çıkarılan hastada yanıt alındı, bu doz sonrası ılımlı şekilde trombosit sayısında artış görülen hastanın güncel trombosit sayısı 90 bin civarında seyretmekte olup tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi. Yaklaşık 5 aydır trombosit replasmanı ihtiyacı olmayan hastada Eltrombopag 150 mg/gün tedavisine halen devam edilmektedir.

TARTIŞMA:

APKHN sonrası trombositopeni nakil sonrası sık gözlenen bir durumdur, engraftman yetmezliği, enfeksiyonlar, immün aracılı trombosit yıkımı gibi sebeplere bağlı gelişebilmektedir (3). Hastamızda akraba dışı dönörden nakil yapılmış olması, nakil öncesi kemik iliğinde grade II/III fibrozis olması, nakil sonrası geçirilen CMV enfeksiyonu, nakil sonrası süreçte almış olduğu myelosupresif etkisi olan antibiyotikler gibi sebeplere bağlı olarak nakil sonrası trombosit engraftmanının gecikmiş olduğu düşünülmektedir. Eltrombopag, hücre yüzeyinde TPO-reseptörünün transmembran kısmına bağlanarak etki gösterir ve yapılan çalışmalarda engraftman yetersizliği olan hastalarda ortalama 2-4 hafta etki gözlendiğini göstermiştir (4). Vakamızda nakil sonrası 1. Ayda eltrombopag tedavisine başlanıp 2 ayda kademeli olarak 150 mg/gün dozuna kadar artırılmıştır, 150 mg/gün dozuna artırılmadan önce replasman gerektiren trombositopenisi devam eden hastada 150 mg/gün dozuna yanıt alınmış olup sonrasında hastanın replasman ihtiyacı olmamıştır.

SONUÇ:

Trombosit engraftman yetmezliği APKHN sonrası görülebilen ve morbidite ve mortalite riskini arttıran bir durumdur. Eltrombopag tedavisinin bu grup hastalarda kullanılması sonrası olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

KAYNAKLAR:

1. Sastow D, Mascarenhas J, Tremblay D. Thrombocytopenia in Patients With Myelofibrosis: Pathogenesis, Prevalence, Prognostic Impact, and Treatment. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Jul;22(7):e507-e520. doi: 10.1016/j.clml.2022.01.016. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35221248.
2. Greco, R., Ruggeri, A., McLornan, D.P. et al. Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations. Bone Marrow Transplant 60, 1499–1525 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41409-025-02701-3>
3. Kalantari A, Karimizadeh Z, Jafari L, Behfar M, Hamidieh AA. Thrombocytopenia after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatrics and Adults: A Narrative Review Including Etiology, Management, Monitoring, and Novel Therapies. Semin Thromb Hemost. 2026 Feb;52(1):106-125. doi: 10.1055/a-2673-4266. Epub 2025 Aug 1. PMID: 40749741.
4. Al-Omari R, Nampoothiri RV, Sakhdari A, Atenafu EG, Chiarello C, Kim DD, Law A, Pasic I, Novitzky-Basso I, Viswabandya A, Michelis FV, Mattsson J, Kumar R. Eltrombopag in Treating Post-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Cytopenias: Efficacy, Response Durability, and Cost Benefit of Early Drug Tapering. Eur J Haematol. 2026 Mar;116(3):311-318. doi: 10.1111/ejh.70081. Epub 2025 Dec 14. PMID: 41392012.

POSTER BİLDİRİLER



DELAYED DIAGNOSIS OF ALPHA-MANNOSIDOSIS IN ADULTHOOD: A REPORT OF TWO SIBLINGS

Dr. Nesibe TAŞER KANAT¹

¹Ömer Halisdemir University, Faculty of Medicine, Training and Research Hospital, Hematology, Niğde

Background:

Alpha-mannosidosis is a rare autosomal recessive inherited metabolic disorder classified within the group of lysosomal storage diseases, resulting from a deficiency of the enzyme alphasamannosidase.

Alpha mannosidase is a lysosomal enzyme that degrades N-linked oligosaccharides. Acid alpha-mannosidase activity measured in leukocytes or other nucleated cells. It is essential for diagnosis and can be confirmed through genetic testing. Although increased urinary excretion of mannose-rich oligosaccharides may be observed, this finding is not considered diagnostically definitive [1]. As a result of this enzyme deficiency, a highly heterogeneous clinical presentation of alpha-mannosidosis emerges. Clinically, it is characterized by coarse facial appearance, hearing impairment, skeletal and neurological abnormalities, and intellectual disability and immune defects. The clinical spectrum of alphasamannosidosis ranges from severe forms characterized by hepatomegaly and early mortality due to recurrent infections to milder forms presenting with hearing impairment, intellectual disability, and a slowly progressive course with survival into adulthood. [2, 3].

Case Presentation:

A 36-year-old male (Patient 1) was referred to the Hematology Department following the incidental detection of bone marrow edema on magnetic resonance imaging (MRI). The patient exhibited borderline intellectual disability and coarse facial features (Figure 1). Family history revealed that his brother had severe intellectual disability, and the parents were consanguineous. Patient 1 also had a 2-year-old child who was subsequently evaluated for alpha-mannosidosis, with enzyme activity levels found to be within the normal range.

Laboratory evaluation showed the following complete blood count parameters: hemoglobin (Hb): 14.2 g/dL; white blood cell count (WBC): $3.7 \times 10^3/\text{mcL}$ (neutrophils: $1.9 \times 10^3/\text{mcL}$, lymphocytes: $1.4 \times 10^3/\text{mcL}$); platelet count (PLT): $151 \times 10^3/\text{mcL}$. Biochemical analyses demonstrated that renal and liver function tests were within normal reference ranges. Given the clinical suspicion of a lysosomal storage disorder, further metabolic investigations were performed. The patient was initially screened for Gaucher disease, with negative enzyme assay results. However, markedly reduced alpha-mannosidase activity consistent with alphasamannosidosis was detected.

Subsequently, the patient's brother (Patient 2), 30 years old male, was evaluated for alphasamannosidosis. He also presented with coarse facial features and skeletal deformities (Figure 2). Laboratory evaluation showed Hb: 14 g/dL; WBC: $7.5 \times 10^3/\text{mcL}$ (neutrophils: $4.7 \times 10^3/\text{mcL}$; lymphocytes: $1.9 \times 10^3/\text{mcL}$); PLT: $193 \times 10^3/\text{mcL}$. Biochemical parameters, including renal and hepatic function tests, were normal reference ranges. Further metabolic investigations confirmed markedly reduced alpha-mannosidase activity in patient 2. Molecular genetic testing was subsequently performed in both siblings to confirm the diagnosis.

Targeted next-generation sequencing revealed a homozygous missense variant in MAN2B1 (NM_000528.3): c.2461G>C, resulting in a p.Asp821His substitution. Variant interpretation were performed using Franklin and Seq Variant software. The MAN2B1 gene is known to cause alpha-mannosidosis (OMIM #609458) in an autosomal recessive manner.



Figure 1. The patient presenting with borderline intellectual disability and coarse facial features.



Figure 2. The patient presenting with coarse facial features and skeletal deformities.

Conclusion:

Alpha-mannosidosis is a lysosomal storage disorder characterized by a highly heterogeneous and broad clinical spectrum. Currently, there is no curative treatment option available for alpha-mannosidosis. A phase III study has demonstrated the beneficial effects of Velmanase Alfa on disease pathophysiology and clinical outcomes [4]. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has also been investigated as a therapeutic option, showing potential clinical benefits in selected patients [5]. Increasing awareness of rare disorders such as alpha-mannosidosis

is crucial for facilitating earlier diagnosis and timely intervention. Furthermore, the establishment of specialized units dedicated to rare diseases in healthcare centers may significantly improve awareness, diagnostic accuracy, and patient management, as well as support the development of novel therapeutic approaches.

Funding:

Enzyme activity assays and urinary oligosaccharide analyses were performed at a private reference laboratory and were financially supported by Sanofi and Takeda. The sponsors had no role in the study design, data analysis, interpretation of results, manuscript preparation, or the decision to submit the manuscript for publication.

Acknowledgments:

The author gratefully acknowledges the reference laboratory staff for performing the enzyme and oligosaccharide analyses, and the genetic testing team for performing the molecular analyses.

Referanslar:

1. Malm, D. and Ø. Nilssen, Alpha-mannosidosis. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2008. 3(1): p. 21.
2. Desnick, R.J., et al., Mannosidosis: clinical, morphologic, immunologic, and biochemical studies. *Pediatr Res*, 1976. 10(12): p. 985-96.
3. Bach, G., et al., A new variant of mannosidosis with increased residual enzymatic activity and mild clinical manifestation. *Pediatr Res*, 1978. 12(10): p. 1010-5.
4. Borgwardt, L., et al., Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Inher Metab Dis*, 2018. 41(6): p. 1215-1223.
5. Mynarek, M., et al., Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant*, 2012. 47(3): p. 352-9.



TÜRKİYE KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON VAKFI
TURKISH BONE MARROW TRANSPLANTATION FOUNDATION



2026

8-9 MAY

14th ANNUAL

**"MEET THE EXPERTS OF TRANSPLANTATION
AND MYELOMA" :
EBMT AND TCT**

www.tkitv.org - www.expertsoftransplant.com/

BİLDİRİ KİTABI

