

Patient Id :	7513 6457	Location :	Acibadem Hst. Atakent
Patient Name Surname :	DIANA DOLGAYEVA	Report No :	7219774564
Age / Gender :	09.06.2006 / Female	Approval Date :	14.05.2018
Contract :	FOREIGN INDIVIDUAL PATIENT	Medical Branch :	Pediatric Hematology
		Physician :	Assoc. Prof. DİDEM ATAY

**ACIBADEM UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ATAKENT HOSPITAL
PEDIATRIC HEMATOLOGY / ONCOLOGY & BONE MARROW
TRANSPLANTATION UNIT**

Diana Dolgayeva

14.05.2018

Date of Birth: 09.06.2006

Age/Gender: 12 years
/female

Pre-transplantation history: The patient applied to us from another center at her own request in March 2017. It was learnt that before the application aplastic anemia diagnosis was made in Kazakhstan, the same diagnosis was made in Göztepe Medikal Park Hospital on 20.11.2015 and since he did not have a full match donor in that period, he received immunosuppressive treatment for 2 times (second was done with ATGAM). It was reported that there was no response to immunosuppressive treatment, the patient who had 9/10 match non relative donor, was prepared for bone marrow transplantation and that the viral serologies including HCV were negative during the application. At this stage, the family voluntarily changed their center and applied to our hospital on 10.03.2017.

Pre-transplantation evaluation (31.07.2017):

Ferritin: 3783 mg/dl, vitamin B12: 448 pg/ml, folic acid: 3.9 pg/ml, Vitamin D (25-OH-D3): 11 ng/ml, sT3: 5.54 pmol/L, sT4: 14.67 pmol/L, TSH: 1.71 uIU/ml

Echocardiography: Normal anatomy, ejection fraction: 67%, shortening fraction: 37%

ECG: normal, sinus rhythm

Chest X-ray: Normal

TB-Gold test: negative

Anti HAV IgG positive, Anti HBc IgG negative, Anti HBs positive, Parvovirus IgG positive, EBV-VCA-IgG positive, CMV IgG positive and CMV IgM negative. Rubella IgG positive, HCV RNA negative. Other viral serologic tests are negative.

PRA (panel reactive antibody): negative

Respiratory function tests: FEV1: 95%, FVC: 100%

Consultation on dentistry: Caries treatment was

performed. Hematopoietic stem cell transplant procedure:

Diana was hospitalized in our clinic on 10.03.2018. HCV RNA was positive in the patient who had high levels of liver enzymes at the time of admission. The patient who was consulted with gastroenterology, it was decided to start HCV therapy and wait for bone marrow transplantation until HCV RNA becomes negative. Ribavirin treatment was started until the patient's HCV genotype results come out (06.04.2018), in this period deferasirox treatment was stopped. On 18.05.2017 Harvoni (Ledipasvir + Sofosuvir) 1x3 / 4 tablet was started. Ribavirin was stopped. HCV RNA was negative on 19.06.2017. Harvoni was stopped after a total of 10 weeks of use. She received extensive spectrum antibiotics in these periods during febrile neutropenic episodes.

On 25.07.2017 the patient was prepared for transplantation.

Hickman catheter was inserted on 03.08.2017. On 08.08.2017 Fludarabine + Siklofosamid (160 mg/kg) + ATG (10 mg/kg) consisting preparation regimen was started. On 16.08.2017 HLA tissue group 9/10 match non relative peripheral stem cell originated stem cell transplantation was done (cell count per kilogram 6.84x10⁶). Graft-versus-host disease (GVHD)

prophylaxis tacrolimus was performed with (+1 cyclosporine, due to allergy) and mycophenolate mofetil and Veno-occlusive disease prophylaxis was performed with defibrotide. On +9. day neutrophil, on +15. day platelet engraftments were observed.

Post transplantation +8. day engraftment syndrome developed with fever and rash. On +11. day GIS GVHD developed, steroid treatment at 2 mg / kg / day was started. At the same time, an increase in hepatic artery flow rate and an increase in liver function tests were observed. VOD? defibrotide treatment was increased to the treatment dose. Mesenchymal stem cells were given at a total of 6 times to the patient to control GVHD. MMF was stopped due to severe abdominal pain on

05.09.2017. On +28. day Ganciclovir treatment was started since CMV reactivation developed. On the continuation of CMV positivity, three days a week foscarnet was added to the treatment. On +43. day sirolimus was added to the treatment

because of increased skin rashes when prednolone was stopped, although tacrolimus was at the effective dose. However, foscarnet was stopped because skin rashes were like burnt lesions and it was thought to be due to the side effects of foscarnet, cidofovir was added to the treatment because the number of CMV PCR copies continued to increase. After 6 doses of cidofovir (1 mg / kg / dose), cidofovir was stopped. Defibrotid was stopped on day +36. On +83. adenovirus was found positive in blood and stool. On +125 due to hyperferritinemia desferal iv was started. +145 de sirolimus was stopped.

Post transplantation +23, +91, +174, +191. days and in 7th month chimeric analyses were identified as "full chimeric". In the bone marrow last checked in the 7th month (20.03.2018), all series were seen and the maturation was complete. In the post-transplant follow up, galactomannan and HCV RNA follow-ups were negative. Treatments of tacrolimus and antimicrobial prophylaxis of the patient are continued. Takrolimus was started to be reduced, July

Patient Id :	7513 6457	Location :	Acibadem Hst. Atakent
Patient Name Surname :	DIANA DOLGAYEVA	Report No :	7219774564
Age / Gender :	09.06.2006 / Female	Approval Date :	14.05.2018
Contract :	FOREIGN INDIVIDUAL PATIENT	Medical Branch :	Pediatric Hematology
		Physician :	Assoc. Prof. DİDEM ATAY

2018 the patient will come for control. It will be stopped if there is no problem.

Medications currently used at home:

- Asiklovir 3x200 mg/day oral
- Trimetoprim-sulfometaksazol 2x80 mg 3 days a week
- Flukonazol 1x100 mg oral
- Takrolimus 2x1.5 mg/day oral, 2 weeks later to be reduced to 2x1 mg
- Exjade

Recommendations:

1. Post transplantation;

- Since immunization of Diana has not occurred yet, acyclovir, fluconazole and trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis will be continued until immunosuppressive treatments are stopped.
- Based on IgG level, it should be supported below 600 mg / dl.
- Monthly check, keeping the tacrolimus level between 5-8 are appropriate. July
- 2018 control will be done at our center.
- The vaccination program will be started 6 months after immunosuppressive treatments are stopped.
- In terms of long-term complications of the transplantation, annual eye examinations, pulmonary function tests, echocardiography, urinalysis, thyroid hormone controls are suitable.

Prepared by Assoc. Prof. Didem Atay MD

PHYSICIAN-STAMP-SIGNATURE

Assoc. Prof. DİDEM ATAY

Pediatric Hematology

88075 / 23412/26880

Acibadem Sağlık Hizmetleri ve Tic. A.Ş.
Halkal Merkez Mah. Turgut Özal Bulvarı No: 16
Küçükçekmece / İstanbul
Büyük Mükellefler / V.D. 005 000 8904

THIS IS A TRANSLATION OF THE ORIGINAL TURKISH TEXT. DO NOT SIGN

DISCLAIMER: THIS DOCUMENT IS AN ENGLISH TRANSLATION OF THE ORIGINAL TURKISH TEXT IN THE ELECTRONIC PATIENT REGISTRY SYSTEM. IN THE EVENT OF DISCREPANCIES BETWEEN THE ORIGINAL TURKISH TEXT AND THE ENGLISH TRANSLATION, THE TURKISH TEXT SHALL PREVAIL. THE ACCURACY OF THIS TRANSLATION HAS NEITHER BEEN CONFIRMED NOR CERTIFIED. ACIBADEM HEALTH GROUP MAKES NO WARRANTY AS TO THE ACCURACY OR COMPLETENESS OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THIS TRANSLATION AND HEREBY EXCLUDES ANY LIABILITY OF ANY KIND FOR THE INFORMATION CONTAINED HEREIN. THIS TRANSLATION HAS BEEN PREPARED BY A NON-SWORN TRANSLATOR AT THE REQUEST OF THE RELEVANT PERSON(S)/AUTHORITIES.

Номер пациента: 7513 6457

Местонахождение: больница Аджибадем,
район Атакент

Имя и фамилия пациента: Диана Долгаева

Отчет №: 7219774564

Возраст / пол: 09.06.2006 / женский

Дата подтверждения: 14.05.2018

Договор: частный иностранный пациент

Медицинское отделение: педиатрическое
гематология

Врач: Профессор Дидем Атаи

Университетская клиника Аджибадем отделение Атакент
Отделение педиатрии и гематологии / онкологии и костного мозга
Отделение трансплантологии

Диана Долгаева

14.05.2018

Дата рождения: 09.06.2006

Возраст / пол: 12 лет / женский

До-трансплантационная история: Пациент поступила к нам из другого центра по личному запросу в марте 2017 года. Было известно, что диагноз апластическая анемия был поставлен в Казахстане, такой же диагноз был поставлен в клинике Goztere Medikal Park - 20.11.2015, начиная с этого периода у пациента не было донора подходящего по всем параметрам, пациенту было оказано иммунодепрессивное лечение два раза (второй раз при помощи препарата Атагам). Нам сообщили, что у пациента не было реакции на иммунодепрессивное лечение, пациент, у которого было 9 из 10 совпадений с неродственным донором, был подготовлен к трансплантации костного мозга, и серологические анализы на вирусы, в том числе на гепатит С были отрицательными. На этой стадии, семья пациента, добровольно изменила центр и поступила к нам в клинику 10.03.2017.

До-трансплантационный анализ (31.07.2017): ферритин 3783 мг/дл, витамин В12 448 пг/дл, фолиевая кислота 3.9 пг/мл, витамин D (25-ОН-D3) 11 нг/мл, sT3 - 5.54 пмоль/л, sT4 - 14.67 пмоль/л, TSH 1.71 мкМЕ/мл.

Эхокардиография: нормальная структура, фракция выброса 67%, фракция укорочения 37%. нормальный, синусовый ритм.

Рентген грудной клетки: в норме/

Квантиферон тест: отрицательный

Антитела класса IgG к вирусу гепатита А - положительно, антитела класса IgG к вирусу гепатита В - отрицательно, антитела к поверхностному вирусу гепатита В (Anti HBs)- положительно, Парвовирусная инфекция IgG - положительно, вирус Эпштейна-Барр IgG - положительно, Цитомегаловирус IgG - положительно, цитомегаловирус IgM - отрицательно. Rubella IgG (вирус краснухи)- положительно, HCV RNA (РНК вирус гепатита С) - отрицательно. Остальные серологические анализы на вирусы - отрицательны.

PRA (панелированные антитела) - отрицательно.

Дыхательный функциональный тест: FEV1 - 95%, FVC - 100%.

Лечение зубов: было проведено лечение кариеса.

Процедура по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: Диана была госпитализирована в нашу клинику 10.03.2018. У пациента был положительным РНК вирус (HCV RNA), а также повышен уровень ферментов (энзимов) печени на момент поступления в клинику. После консультации с гастроэнтерологом, было решено начать ХГС (HCV) терапию и начать пересадку костного мозга после отрицательной реакции на HCV RNA (РНК вирус гепатита С). Лечение рибавирином было начато до того, как пришли результаты пациента на определение генотипа гепатита С (06.04.2018), на этот период лечение деферазироксом было приостановлено. На 18.05.2017 назначен Харвони (Ледипасвир + Сафосувир) 1*3 / по 4 таблетки. Лечение Рибавирином остановлено. На 19.06.2017 результаты теста на РНК вирус гепатита С (HCV RNA) отрицательные. Лечение препаратом Харвони было остановлено после 10-недельного курса. В данный период пациентка получила обширный спектр антибиотиков во время приступов фебрильной нейтропении.

На 25.07.2017 пациентка была готова к трансплантации.

Катетер Хикмана был установлен 03.08.2017. 08.08.2017 была начата следующая схема лечения: Флударабин + Сиклофосфамид (160 мг/кг) + Атагам (АТГ) (10 мг/кг). 16.08.2017 была проведена трансплантация стволовых клеток не родственными периферическими стволовыми клетками группы тканей с HLA -антигенами с 9 из 10 совпадений (расчет клетки на килограмм 6.84*106). Была проведена профилактика реакции "трансплантат против хозяина" РТПХ используя такролимус (+1 циклоспорин, в связи с аллергией), а также микофенолат мофетил и в качестве профилактики венозно-окклюзионной болезни использовали дефибротид. На 9 день были взяты анализы на нейтрофилы и на 15 день на приживление тромбоцитов. На 8 день после трансплантации синдром приживления проявился лихорадкой и сыпью. На 11 день на реакцию "трансплантата против хозяина" начали проводить курс стероидов в количестве 2 мг/кг в день. В то же время наблюдалось повышение скорости (размеров) в печеночной артерии и повышение функции печени. Доза дефибротиды была увеличена до лечебной. Для контроля реакции "трансплантат против хозяина" пациенту были введены мезенхимальные стволовые клетки в общей сложности 6 раз. 05.09.2017 года ММФ была остановлена из-за резкой боли в животе. На 28 день после трансплантации было начато лечение ганцикловиром из-за повторного появления цитомегаловирусной инфекции. Для дальнейшего лечения цитомегаловирусной инфекции три раза в неделю был

добавлен фоскарнет. Из-за прекращения лечения преднизолоном и появления кожной сыпи на 43 день был добавлен сиролимус, несмотря на эффективную дозу такролимуса. Несмотря на это, в дальнейшем применение фоскарнета было приостановлено, так как сыпь была похожа на обгоревшие участки кожи и выглядело как побочный эффект от применения фоскарнета, и в связи с продолжающимся ростом копий ЦМВ ПЦР был добавлен цидофовир. После 6 доз цидофовира (1 мг/кг) его применение было приостановлено. На 36 день приостановили лечение дефибротидом. На 83 день в крови и кале была обнаружена аденовирусная инфекция. На 125 день из-за гиперферритинемии был добавлен десферал iv. На 145 день прекратили применение сиролимуса.

После трансплантации на 23-й, 91-й, 174-й и 191-й дни, а также на седьмой месяц были проведены химерные анализы, и результат "полностью химерны". Последний контроль костного мозга проводился на седьмой месяц после трансплантации (20.03.2018), был виден весь набор клеток и завершилось вызревание клеток. При дальнейшем исследовании результаты на галактоманна и РНК вируса гепатита С (HCV RNA) отрицательные. Лечение такролимусом и профилактика противомикробными препаратами продолжается. Дозу такролимуса уменьшили в июле.