

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер – эффективность миелоаблативного кондиционирования

К.И. Киргизов^{1,2}, Е.А. Пристанскова¹, Н.В. Сидорова¹, В.В. Константинова¹, Б.Б. Пурбуева¹, О.С. Финк¹, О.Л. Благоднарова¹, А.Л. Поспелов¹, С.В. Михайлова¹, А.А. Бологов¹, Е.В. Скоробогатова¹

¹ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

²ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Кирилл Игоревич Киргизов nodgo@yandex.ru

Актуальность. Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с мукополисахаридозами является единственным радикальным методом терапии на сегодняшний день. Применение миелоаблативных режимов кондиционирования позволяет добиваться хорошего приживления трансплантата и значимо не компрометирует соматический статус пациента.

Цель исследования – показать эффективность алло-ТГСК с миелоаблативным кондиционированием у пациентов с синдромом Гурлер (СГ).

Пациенты и методы. Мы проанализировали 23 алло-ТГСК у 22 пациентов с СГ, которые были выполнены в период 2002–2015 гг. ТГСК от неродственных доноров (10/10 и 9/10) были осуществлены 18 больным. Источник стволовых клеток: костный мозг – 73,9 % (n = 17); периферические стволовые клетки крови – 17,4 % (n = 4); пуповинная кровь (ПК) – 8,7 % (n = 2). Средний возраст пациентов – 1,86 года (10 месяцев – 3,8 года). Режим кондиционирования: бусульфан/треосульфан + флударабин + тиотепа/мелфалан и антилимфоцитарный глобулин +/- ритуксимаб (в случае ТГСК от неродственного донора).

Результаты. После проведенной ТГСК на настоящее время живы 19 пациентов, из них полный донорский химеризм имеют 15 детей, у всех отмечен хороший ответ по основному заболеванию (лучший ответ коррелирует с минимальным интервалом между постановкой диагноза и проведением ТГСК). Первичное неприживление трансплантата было отмечено в 1 случае трансплантации клеток ПК. В 3 случаях зафиксировано отторжение трансплантата. Причиной смерти во всех случаях были инфекционные осложнения.

Отмечено улучшение результатов ТГСК за последние 5 лет, что связано с успехами контроля и терапии инфекционных и иммунных осложнений. Медиана наблюдения составила 48,62 (8–130) мес, общая выживаемость – 83,2 %, а бессобытийная – 71,5 %.

Выводы. Наши результаты показывают, что алло-ТГСК с миелоаблативным кондиционированием с включением мелфалана у пациентов с СГ является эффективным методом терапии, целью которого служит остановка прогрессирования нейродегенеративных процессов. Оптимизация методов профилактики и лечения инфекционных осложнений и реакции «трансплантат против хозяина» позволяет значимо улучшить результаты ТГСК.

Ключевые слова: синдром Гурлер, мукополисахаридоз, дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, миелоаблативное кондиционирование, реакция «трансплантат против хозяина», осложнения терапии, нейродегенеративное заболевание

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-46-50

Hematopoietic stem cell transplantation in patients with Hurler syndrome — myeloablative conditioning efficiency**K.I. Kirgizov^{1,2}, E.A. Pristanskova¹, N.V. Sidorova¹, V.V. Konstantinova¹, B.B. Purbueva¹, O.S. Fink¹,
O.L. Blagonravova¹, A.L. Pospelov¹, S.V. Mikhailova¹, A.A. Bologov¹, E.V. Skorobogatova¹**¹Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia;²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev,
Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

Background. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for patients with mucopolysaccharidosis is the radical method of therapy nowadays. Myeloablative conditioning regimens allow to achieve good engraftment and do not compromise clinical status of a patient.

Aim — to show effectiveness of allo-HSCT with myeloablative conditioning for patients with Hurler syndrome (HS).

Patients and methods. We analyzed 23 allo-HSCT at 22 patients with HS which were performed in 2002–2015. HSCT from unrelated donors (10/10 and 9/10) were performed in 18 cases. Transplant: bone marrow — 73.9 % (n = 17); peripheral blood stem cells — 17.4 % (n = 4); cord blood (CB) — 8.7 % (n = 2). Age median — 1.86 y.o. (10 months — 3.8 years). Conditioning regimen: Busulphan/Treosulphan + Fludarabine + Thiotepa/Melphalan and Antithymocyte Immunoglobulin +/- Rituximab (in case of HSCT from unrelated donor).

Results. 19 patients are alive now. 15 patients have complete donor's chimerism now. All patients have good answer on general disease (best answer correlated with minimal interval between diagnosis and HSCT). Primary graft failure was in one case of CB transplantation. Graft rejection was diagnosed in 3 cases. Causes of death were infection complications in all cases.

Results improved during last 5 years — good infection control and therapy of infection and immune complications. Median of follow-up is 48.62 (8–130) months, overall survival 83.2 %, event-free survival — 71.5 %.

Conclusion. Our results suggested that allo-HSCT with myeloablative conditioning (with Melphalan inclusion) for the patients with HS is effective way of therapy to stop neurodegeneration processes. Optimization of prevention and treatment of infection complications and graft-versus-host disease allows to improve significantly results of HSCT.

Key words: Hurler syndrome, mucopolysaccharidosis, children, hematopoietic stem cell transplantation, myeloablative conditioning, graft-versus-host disease, complications of therapy, neurodegenerative disease

Актуальность

Алло-ТГСК на сегодняшний день является единственным радикальным методом излечения ряда наследственных заболеваний, особое место среди которых занимает мукополисахаридоз (МПС) [1]. МПС — группа метаболических заболеваний соединительной ткани, связанных с нарушением обмена кислых гликозаминогликанов, вызванных недостаточностью лизосомных ферментов. Заболевания связаны с наследственными аномалиями обмена, проявляются в виде «болезни накопления» и приводят к различным дефектам костной, хрящевой, нервной и соединительной тканей [2].

Виды МПС

- I тип — синдром Гурлер (СГ);
- II тип — синдром Хантера;
- III тип — синдром Санфилиппо;
- IV тип — синдром Моркио;
- V тип — синдром Шейе;
- VI тип — синдром Марото—Лами;
- VII тип — синдром Слая.

Наиболее часто встречается МПС I типа — СГ, который является аутосомно-рецессивным заболеванием [3]. Дефицит фермента α -L-идуронидазы приводит к накоплению гепаран-сульфатов и дерматан-сульфа-



Рис. 1. Хобитус пациента с синдромом Гурлер

тов в тканях ребенка и вызывает поражение различных органов [4]. Заболевание характеризуется задержкой в моторном и умственном развитии, изменением лицевого скелета (рис. 1) и позвоночника (кифоз и сколиоз), грыжами, макроглоссией, гепатоспленомегали-

ей, помутнением роговицы, дефектом суставов, кардиальной дисфункцией и рецидивирующими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, а также органа слуха [5].

Сегодня трансплантация является единственным радикальным методом терапии, так как препарат для ферментозаместительной терапии (Ларонидаза) не проникает через гематоэнцефалический барьер и не способен остановить неврологическое прогрессирование заболевания [6]. В отличие от консервативной терапии, ТГСК позволяет в случае успеха наладить «производство» фермента в организме ребенка и его проникновение во все ткани организма. Первые сообщения об эффективности ТГСК при СГ датированы 1994 г., а клинические рекомендации были опубликованы в 2000 г. [7]. Своевременное выполнение ТГСК определяет успешный исход терапии — по современным критериям, ТГСК рекомендуется проводить пациентам до 2-летнего возраста с сохранной когнитивной функцией ($IQ > 70$) [1].

В контексте ТГСК ведущими задачами являются недопущение развития серьезных осложнений и обеспечение эффективной длительной функции трансплантата. Наличие более 2 факторов риска (таблица) увеличивает вероятность неблагоприятного исхода на 30 % [8].

Не менее важным является выбор адекватного режима кондиционирования [9]. В последние годы, несмотря на успехи применения режимов со сниженной токсичностью, прочное место занимают режимы полной интенсивности. Учитывая модификацию данных режимов (внедрение треосульфана) и улучшение качества сопроводительной терапии, а также ранней диагностики самого заболевания, удалось улучшить результаты терапии [10]. Кроме того, в большинстве протоколов циклофосфамид заменен на флударабин

Предтрансплантационные факторы риска у пациентов с синдромом Гурлера [8]

- | |
|--|
| 1. Гидроцефалия |
| 2. Отставание в умственном развитии |
| 3. Патология сердечно-сосудистой системы |
| а) нарушения на электрокардиограмме |
| б) анамнез сердечной недостаточности |
| в) снижение фракции выброса на эхокардиографии |
| 4. Легочная недостаточность |
| а) интубация в анамнезе |
| б) обструкция верхних дыхательных путей |
| в) тяжелая пневмония |
| г) обструкция нижних дыхательных путей |

с целью снижения токсичности, а для дополнительной миелоабляции (учитывая высокий потенциал отторжения) в терапию был добавлен мелфалан. Мелфалан и флударабин, в свою очередь, не обладают кардиотоксичностью [11].

Подбор донора и источника клеток остается крайне важным. Традиционно для СГ использовался совместимый родственный донор (СРД), не страдающий МПС [12]. Однако все чаще трансплантации выполняются от совместимого неродственного донора (СНД) как 10/10, так и 9/10. Костный мозг (КМ) и периферические стволовые клетки крови (ПСКК) используются примерно в одинаковом числе случаев [13]. Остается открытым вопрос о необходимости селекции и деплеции трансплантата в случае СГ — ряд исследований говорит об использовании $CD34^{+}$ -селекции, другие авторы настаивают на применении нативного трансплантата [14].

Многое сейчас делается для улучшения долгосрочных результатов терапии и улучшения качества жизни пациентов с СГ — это реабилитация, применение медикаментозных методов лечения осложнений ТГСК (например, терапия гормонами роста) и др. [15].

Таким образом, **целью исследования** явилось определение эффективности алло-ТГСК с миелоаблативным кондиционированием у пациентов с СГ.

Пациенты и методы

В исследование были включены 22 пациента с СГ, которым выполнены 23 ТГСК. У всех больных, вовлеченных в исследование, диагноз выставлялся на основании клинической картины, активности α -L-идуронидазы и генетического исследования.

ТГСК выполнялись за период с 2002 по 2015 г. Средний возраст пациентов на момент алло-ТГСК составил 1,86 года (10 месяцев — 3,8 года). Большинство больных ($n = 18$) получили трансплантацию от СНД. При этом в 1 случае донор был с 9/10 HLA-совместимостью. Среди пациентов, получивших ТГСК от СРД, у одного донором выступал полностью совместимый отец. В 73,9 % ($n = 17$) случаев источником клеток являлся КМ, в 17,4 % ($n = 4$) — ПСКК, а в 8,7 % ($n = 2$) — пуповинная кровь (ПК). Средняя доза $CD34$ -позитивных клеток составила $8,4 \times 10^6/\text{кг}$ ($5-10,5 \times 10^6/\text{кг}$) массы тела реципиента.

Основным режимом кондиционирования являлась комбинация треосульфана — $42 \text{ г}/\text{м}^2$, флударабина — $150 \text{ мг}/\text{м}^2$, мелфалана — $140 \text{ мг}/\text{м}^2$ и антитимоцитарного глобулина в случае ТГСК от СНД. Для 6 пациентов с СНД в качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) вводился ритуксимаб в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$. Первые 4 пациента, вовлеченные в исследование, получили бусульфан (начало 2000-х годов). Четверым пациентам в связи с отсутствием препарата в РФ мелфалан был заменен на тиотепу.

Восстановление лейкопоза фиксировалось при достижении числа лейкоцитов в периферической крови пациента выше 1,0 тыс./мкл. Оценка гемопоэтического химеризма проводилась на +30, +60, +90-й дни и далее по результатам предыдущих исследований, но не реже 1 раза в 6 мес в течение первых 2 лет от ТГСК. Число клеток донора выше 95 % расценивалось как полный донорский химеризм. Кроме того, пациентам выполнялось исследование активности α -L-идуронидазы как маркера эффективности трансплантации.

Профилактика РТПХ в случае родственных ТГСК проводилась комбинацией циклоспорина А и микофенолата мофетила до 2011 г. После микофенолата мофетил был заменен на метотрексат. В случае ТГСК от СНД циклоспорин А заменялся на такролимус. Тяжесть РТПХ оценивалась по стандартной шкале [16].

Результаты

У всех пациентов, получивших ТГСК, отмечалась токсичность различной степени выраженности. У большинства она была представлена кожной и печеночной формой не более II степени.

После проведенных ТГСК выжили 19 пациентов. Медиана наблюдения составила 48,62 (8–130) мес, общая выживаемость — 83,2 %, бессобытийная — 71,5 %. Причинами смерти во всех случаях были инфекционные осложнения (генерализованная инфекция легких). Летальные исходы зафиксированы в период до 2009 г. Восстановление лейкопоза констатировалось в среднем на 18-й (11–29-й) день. У всех пациентов, у которых не случилось отторжения, уровень α -L-идуронидазы находится в пределах нормы, что позволяет им вести нормальную жизнь (рис. 2).

У 54,5 % ($n = 12$) были отмечены признаки острой РТПХ до II степени.

У 4 из 19 выживших пациентов был зафиксирован смешанный гемопоэтический химеризм, при этом наблюдалась положительная динамика по основному заболеванию. Первичное неприживание трансплантата было зафиксировано в 1 случае трансплантации клеток ПК, пациент умер после повторной трансплантации КМ от неродственного донора. У 2 из 4 пациентов, в кондиционировании которых использовалась тиотепа, отмечался выраженный сдвиг химеризма, в 1 случае наблюдалось гемопоэтическое отторжение трансплантата и планируется повторная ТГСК. Также зафиксировано отторжение и у больного после трансплантации от СРД на фоне невозможности контроля химеризма по причине длительной неявки в клинику. Другие пациенты со смешанным химеризмом получали инфузии донорских лимфоцитов с положительным эффектом.



Рис. 2. Пациенты (сиблинги) с СГ после трансплантации от СНД

Дискуссия

Несомненно, своевременная алло-ТГСК является эффективным методом терапии при СГ. Сегодня удалось добиться увеличения общей выживаемости с 50 [6, 9] до 80 % и даже выше. Частота тяжелой острой РТПХ также снижается.

Девятнадцать пациентов, вовлеченных в исследование, живы на настоящий момент и не имеют признаков прогрессии основного заболевания. В свою очередь, у 4 пациентов зафиксировано гемопоэтическое отторжение или первичное неприживание трансплантата, что обуславливает необходимость проведения повторной ТГСК. Однако, учитывая низкую токсичность терапии, это представляется возможным. В сравнении с историческими данными и показателями европейских групп [17] наши результаты позволяют говорить об эффективности данного подхода в условиях РФ.

Важно отметить, что роль кондиционирования крайне высока. Это показывает неблагоприятный опыт применения препарата тиотепа в кондиционировании (4 случая). У половины пациентов, в кондиционировании которых содержался этот препарат, наблюдался смешанный химеризм, и в 1 наблюдении произошло отторжение трансплантата. В случае применения мелфалана отторжение произошло в 2 случаях из 18.

В нашем исследовании показана возможность применения неманипулированного трансплантата с меньшей вероятностью отторжения по сравнению с результатами ТГСК с CD34-селекцией [10]. Применение нативного трансплантата показано в рекомендациях Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (EBMT).

Эффективность миелоабляции с использованием тресульфана/бусульфана, флударабина и мелфалана показана как в этом, так и в других исследованиях [18]. Применение данных препаратов обусловлено необходимостью снижения токсичности, в том числе из-за

развития веноокклюзионной болезни [19]. У наших пациентов подобных осложнений не наблюдалось.

Выводы

Наши результаты показывают, что алло-ТГСК с миелоаблативным кондиционированием у пациентов с СГ является эффективным методом терапии, целью которого служит остановка прогрессирования нейродегенеративных процессов. Результаты ТГСК в последние

годы становятся лучше за счет оптимизации кондиционирования, методов профилактики острой РТПХ и усиления инфекционного контроля. Учитывая высокий потенциал отторжения трансплантата у больных СГ, тресульфат, флударабин и мелфалансодержащий режим кондиционирования обеспечивает долгосрочную удовлетворительную функцию трансплантата при сниженном риске развития токсических осложнений и может быть рекомендован к использованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aldenhoven M., Boelens J.J., de Koning T.J. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:485–98.
2. Guffon N., Souillet G., Maire I. et al. Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1998;133:119–25.
3. Bach G., Friedman R., Weissmann B., Neufeld E.F. The defect in the Hurler and Scheie syndromes: deficiency of alpha-L-iduronidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972;69:2048–51.
4. Russell C., Henderson G., Jevon G. et al. Murine MPS I: insights into the pathogenesis of Hurler syndrome. *Clin Genet* 1998;53:349–61.
5. Polgreen L., Plog M., Tolar J. et al. Growth and endocrine function in patients with Hurler syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:1005–11.
6. Fleming D.R., Henslee-Downey P.J., Ciocchi G. et al. The use of partially HLA-mismatched donors for allogeneic transplantation in patients with mucopolysaccharidosis-I. *Pediatr Transplant* 1998;2:299–304.
7. Souillet G., Guffon N., Maire I. et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1105–17.
8. Orchard P.J., Milla C., Braunlin E. et al. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1239–46.
9. Tolar J., Grewal S.S., Bjoraker K.J. et al. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:531–5.
10. Sauer M., Meissner B., Fuchs D. et al. Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome: results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:375–81.
11. Grigull L., Beilken A., Schrappe M. et al. Transplantation of allogeneic CD34-selected stem cells after fludarabine-based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis 1H (M. Hurler). *Bone Marrow Transplant* 2005;35:265–9.
12. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е. и др. Итоги двадцатилетнего опыта трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. *Педиатрия* 2011;90(4):12–6. [Skorobogatova E.V., Balashov D.N., Trakhtman P.E. et al. Results of the 20-year experience of transplantation of hematopoietic stem cells of children. *Pediatr* = *Pediatrics* 2011;90(4):12–6. (In Russ.)].
13. Peters C., Balthazor M., Shapiro E.G. et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood* 1996;87:4894–902.
14. Handgretinger R., Klingebiel T., Lang P. et al. Megadose transplantation of purified peripheral blood CD34(+) progenitor cells from HLA-mismatched parental donors in children. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:777–83.
15. Polgreen L.E., Plog M., Schwender J.D. et al. Short-term growth hormone treatment in children with Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:279–85.
16. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P. et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825–8.
17. Boelens J.J., Wynn R.F., O'Meara A. et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:225–33.
18. Nguyen L., Fuller D., Lennon S. et al. I.V. busulfan in pediatrics: a novel dosing to improve safety/efficacy for hematopoietic progenitor cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:979–87.
19. Bearman S.I. Veno-occlusive disease of the liver. *Curr Opin Oncol* 2000;12:103–9.