

Случай успешной терапии ритуксимабом вторичного гемолитико-уремического синдрома у пациента после повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Е.А. Пристанскова¹, К.И. Киргизов^{1,2}, Н.В. Сидорова¹, В.В. Константинова¹, А.Е. Буря¹, 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, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Екатерина Андреевна Пристанскова eprist82@mail.ru

Трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА) является редким, но крайне неблагоприятным мультифакториальным осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Затрудняют диагностику ТА-ТМА неспецифичность клинических признаков и гистологической картины, а также частое ее возникновение на фоне других осложнений ТГСК. В настоящее время не существует четких рекомендаций по лечению ТА-ТМА. В данной работе представлен клинический случай манифестации ТА-ТМА в виде гемолитико-уремического синдрома у пациента с 4-й ремиссией остро лимфобластного лейкоза на ранних сроках после повторной аллогенной ТГСК. Показана возможность успешной терапии с помощью препарата ритуксимаб со стабилизацией состояния и разрешением ТА-ТМА.

Ключевые слова: трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гемолитико-уремический синдром, ритуксимаб, дети

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-3-61-65

The case of successful therapy with rituximab secondary hemolytic-uremic syndrome in a patient after the second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

E.A. Pristanskova¹, K.I. Kirgizov^{1,2}, N.V. Sidorova¹, V.V. Konstantinova¹, A.E. Burya¹, E.V. Skorobogatova¹

¹Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, 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, 117997, Russia

Transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) is rare but very unfavourable multifactorial complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Diagnostics of TA-TMA complicated by non-specificity of clinical signs and histological picture, as well as its frequent appearance in the background of other complications of HSCT. Currently there are no clear recommendations for TA-TMA treatment. This clinical case demonstrates manifestation of TA-TMA as hemolytic-uremic syndrome at the patient in 4th remission of acute lymphoblastic leukemia on the early stages after the second allogeneic HSCT. Possibility of successful rituximab therapy with condition stabilization and TA-TMA resolving demonstrated.

Key words: transplant-associated thrombotic microangiopathy, hematopoietic stem cell transplantation, hemolytic-uremic syndrome, rituximab, children

Актуальность

Трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА) является редким, но грозным осложнением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Клиническая картина данного осложнения зависит от органа-мишени. Описаны развитие перикардита, поражение почек в виде гемолитико-уремического синдрома (ГУС), головного мозга и кишечника [1–3]. Зачастую ТА-ТМА может протекать под «маской» других состояний, вызванных токсичностью препаратов и характерных для раннего посттрансплантационного периода, таких как замед-

ленное восстановление гемопоэза, инфекционные осложнения, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), дисфункция почек и неврологические нарушения [4]. У большинства пациентов после ТГСК отмечаются подобные осложнения, что затрудняет диагностику ТА-ТМА и вследствие чего в литературе наблюдается большой разброс данных о частоте встречаемости этого состояния: от 0,5 до 63,6 % [5].

Диагностика

Две рабочие группы: Комитет по изучению токсичности сети центров клинических исследований в обла-

сти трансплантации крови и костного мозга (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Toxicity Committee – BMT CTN TC) и Международная группа по разработке критериев постановки диагноза тромботической микроангиопатии (International Working Group Definition for thrombotic microangiopathy – IWGD) предложили свои диагностические критерии ТА-ТМА [5].

Диагностические критерии BMT CTN TC:

1. Фрагментация эритроцитов и двукратное увеличение числа шизоцитов в мазке крови.
2. Возрастание уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по нормам конкретной лаборатории.
3. Необъяснимая по другим причинам почечная и/или неврологическая симптоматика.
4. Отрицательные прямая и непрямая пробы Кумбса.

Диагностические критерии IWGD:

1. Увеличение количества шизоцитов более чем в 2 раза в периферической крови.
2. Впервые возникшая прогрессирующая тромбоцитопения с уменьшением числа клеток до менее 5 тыс. в 1 мкл или снижение на 50 % и более от предыдущего значения.
3. Внезапное и стойкое увеличение уровня ЛДГ.
4. Снижение гемоглобина или повышение трансфузионной зависимости.
5. Снижение гаптоглобина в периферической крови.

Кроме того, ряд исследователей считают ранними признаками ТА-ТМА протеинурию и артериальную гипертензию [6].

Патогенез, факторы риска и дифференциальная диагностика

Патогенез ТА-ТМА до сих пор изучен недостаточно. Основой процесса исследователи считают эндотелиальное повреждение, которое может быть вызвано сразу несколькими факторами: острой РТПХ, применением в качестве иммуносупрессии ингибиторов кальциневрина, а также инфекциями. Эти процессы связаны с высвобождением провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-3, фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма), гибелью эндотелиоцитов, адгезией лейкоцитов, активацией тромбоцитов и запуском коагуляционного патологического каскада [5]. Посттрансплантационное эндотелиальное повреждение бывает редко связано с дефицитом ADAMTS-13 [7], однако некоторые исследователи полагают, что большинство пациентов имеют не критично сниженный его уровень после кондиционирования в течение нескольких недель, но без изменения активности металлопротеиназы [8].

В ряде работ было показано, что наиболее значимыми факторами риска развития ТА-ТМА являлись острая РТПХ III–IV степени [5, 9], высокий уровень концентрации такролимуса (более 25 нг/мл), инвазив-

ный аспергиллез, предшествующие аллогенные ТГСК, режим кондиционирования, включающий препараты тиотепа, флударабин, бусульфан и тотальное облучение тела [5]. Зачастую больные с опухолями лимфоидной природы более подвержены развитию ТА-ТМА в сравнении с пациентами с новообразованиями миелоидного роста. Менее значимыми факторами риска развития ТА-ТМА являются реактивация цитомегаловирусной инфекции и применение сиролимуса [5].

Гистологическая картина при ТА-ТМА (миксоидное утолщение интимы с отслойкой от базальной мембраны, окклюзия сосудов вследствие осаждения фибрина) сходна с таковой при классической тромботической тромбоцитопении (ТТП) и ГУС, но при ТА-ТМА крайне редко встречаются системные тромбозы [10].

На сегодняшний день дифференциальная диагностика ТА-ТМА крайне затруднена, но играет решающую роль при назначении терапии. Дифференциальная диагностика проводится со следующими состояниями [11]:

- атипичный ГУС, причиной возникновения которого является генетическое или приобретенное нарушение регуляторных белков системы комплемента и, соответственно, изменение концентрации в плазме крови компонентов C3 и C4, фактора H и антител к нему;

- ТТП, для которой характерны снижение уровня ADAMTS-13 менее чем на 5–10 % с дефицитом металлопротеиназы и манифестация, связанная с инфекцией;

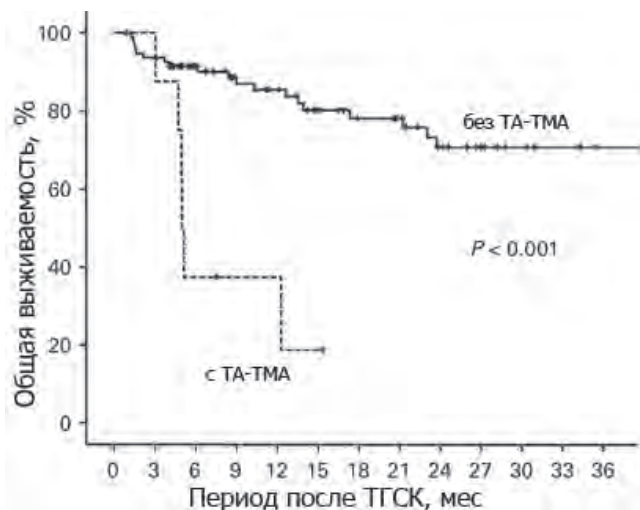
- инфекционно-обусловленный ГУС (геморрагические штаммы *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* (тип 1), *Citrobacter* spp., *Streptococcus pneumoniae*).

Лечение

В настоящее время четких рекомендаций по лечению ТА-ТМА не существует [12]. Принимая во внимание связь между приемом ингибиторов кальциневрина и развитием ТА-ТМА, очевидным является необходимость отмены этих препаратов. Проведение плазмообмена и назначение глюкокортикостероидов, успешно применяемых в терапии ТТП, при возникновении ТА-ТМА не является оправданным – ответ на плазмаферез наблюдается менее чем в 50 % случаев, а летальность зачастую превышает 80 % [12]. В литературе описываются единичные случаи успешного лечения ТА-ТМА винкристином, глюкокортикостероидами, тиклопидина гидрохлоридом [13, 14], экулизумабом [15] и ритуксимабом [12]. Общая выживаемость пациентов с/без ТА-ТМА представлена на рисунке.

Описание случая

Ребенок (мальчик), 15 лет, на момент развития ТА-ТМА находился на лечении с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз», который впервые был установлен в мае



Общая выживаемость пациентов с/без ТА-ТМА, по данным J. Labrador et al. [5]

2003 г. в возрасте 3 лет, после лечения была достигнута первая ремиссия. Первый поздний изолированный тестикулярный рецидив слева был зафиксирован в сентябре 2006 г., пациент получил противорецидивное лечение с достижением полного ответа (2-я ремиссия). Второй поздний изолированный костномозговой рецидив был зафиксирован в январе 2012 г., у пациента отмечалось рефрактерное течение заболевания в виде отсутствия ремиссии после 4 блоков терапии. Третья полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута в сентябре 2012 г. (противорецидивный протокол Аррендix V). В июле 2013 г. пациенту была выполнена аллогенная ТГСК от полностью HLA-совместимого неродственного донора с использованием TC α / β /CD19-деплеции трансплантата. Режим кондиционирования включал треосульфан, флударабин, тиотепу и антилимфоцитарный глобулин. У пациента было зафиксировано раннее восстановление лейкопоза, выраженных побочных эффектов не отмечалось. В связи с высоким риском рецидива и снижением числа донорских CD3⁺-клеток пациенту вводились донорские лимфоциты, что способствовало восстановлению пула донорских клеток до нормальных значений. Несмотря на это в апреле 2014 г. был диагностирован третий комбинированный рецидив с поражением костного мозга, селезенки, печени и почек. Пациент ответил на экспериментальную терапию в составе модифицированных блоков на основе протокола ALL-MB-2015 и в январе 2015 г. констатирована 4-я полная клинико-гематологическая ремиссия.

В апреле 2015 г. была выполнена повторная аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора (отца). Режим кондиционирования включал тотальное облучение тела в дозе 4 Гр, введение препаратов бусульфана (12,8 мг/кг), флударабина (150 мг/м²), тимоглобулина (2,5 мг/кг). В качестве профилактики РТПХ использовались циклофосфамид в дозе 50 мг/кг/сут на +3-й и +4-й дни и циклоспорин в дозе 1 мг/кг/сут с +8-го дня. Кондиционирование проводилось на

фоне стандартной сопроводительной терапии, выраженных побочных реакций не наблюдалось. Донор и пациент были совместимы по группе крови, резус-фактору и резус-фенотипу.

В раннем посттрансплантационном периоде у пациента с +24-го по +40-й день наблюдалась рефрактерная фебрильная лихорадка, а с +36-го дня появилась распространенная пятнисто-папулезная сыпь, что было расценено как проявление острой РТПХ. В целях лечения указанных выше осложнений пациенту проводилась массивная противомикробная терапия, для подавления нежелательных реакций циклоспорин был заменен на сиролимус, а с +40-го дня вводился метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сут с положительным ответом в виде купирования лихорадки и редукции сыпи. Из инфекционных осложнений необходимо также отметить вирусемию цитомегаловирусной инфекции с +55-го по +84-й день (максимальное число копий — 3,5 тыс/мл), разрешившуюся на фоне введения фоскавира.

Восстановление лейкопоза произошло на +27-й день от ТГСК (ребенок находился в ремиссии без признаков отторжения), а на +33-й день у пациента отмечалось самостоятельное увеличение уровня тромбоцитов до 78 тыс/мкл. Но уже с +43-го дня зафиксировано выраженное снижение уровня тромбоцитов до 10 тыс/мкл. При этом отмечалось значимое увеличение числа лейкоцитов в периферической крови до 25 тыс/мкл с резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево, уровень гемоглобина был в пределах нормы.

С +26-го по +33-й день у пациента отмечалась макрогематурия, что было расценено как проявление геморрагического цистита (не ВК-вирусной этиологии, посев мочи роста не дал). Проводилась симптоматическая терапия (с эффектом). С +43-го дня отмечались волнообразное умеренное ухудшение показателей функции почек с максимальным нарастанием мочевины до 8,1 ммоль/л, креатинина до 150 мкмоль/л, олигурия и отечный синдром. Нормализация состояния была достигнута паузой в приеме нефротоксичных препаратов (в том числе сиролимуса). На +50-й день зафиксирован повторный эпизод массивной макрогематурии с тяжелым анемическим синдромом на +55-й день, что потребовало трансфузии эритроцитной взвеси.

По результатам проведенного обследования у пациента выявлены: тромбоцитопения, гемолитическая анемия, шизоцитоз (до 29 %), ретикулоцитоз (до 98 %), десятикратное увеличение уровня ЛДГ, выраженное снижение гаптоглобина, нарушение функции почек с ростом мочевины и креатинина (более 3 нормальных значений), отрицательные прямая и непрямая пробы Кумбса, ADAMTS-13 в сыворотке крови — 60 % от нормы, антитела к фактору H — 66 %, нормальные значения компонентов C3 и C4 системы комплемента, высокая суточная протеинурия, увеличение размеров почек при ультразвуковом исследовании.

Таким образом, у данного пациента диагностировано течение ТА-ТМА в виде вторичного ГУС. В терапии пациента была предпринята отмена препаратов, спо-

собствующих развитию ГУС (сиролимус, вориконазол, валацикловир, бисептол), начато введение дефибротида в дозе 15 мг/кг/сут, дексаметазона в дозе 0,5 мг/кг/сут с последующей конвертацией на метилпреднизолон в дозе 1,5 мг/кг/сут в качестве базовой иммуносупрессии с учетом предшествующей острой РТПХ. Выполнялась массивная заместительная терапия свежезамороженной плазмой (СЗП) в течение 6 дней. Проведение плазмафереза было технически затруднено в связи со статусом пациента. На фоне принятых мер отмечалась положительная динамика в виде снижения ЛДГ практически до нормальных значений, купирования гематурии. Однако у пациента по-прежнему сохранялись гипофункция трансплантата, шизоцитоз, низкие значения гаптоглобина и умеренная почечная дисфункция. В последующем наблюдалось волнообразное течение состояния с возникновением второй волны выраженного гемолиза с падением уровня гемоглобина до 61 г/л к +106-му дню. Кроме того, было зафиксировано увеличение уровня ЛДГ, нарастание шизоцитоза и гиперазотемии в периферической крови. Продолжали введение дефибротида и СЗП. Была предпринята попытка введения внутривенных иммуноглобулинов в дозе 2 г/кг, без выраженного эффекта.

С учетом отсутствия положительной динамики на фоне проводимой терапии была предпринята попытка введения препарата ритуксимаб в дозе 375 мг/м² на +124-й и +131-й дни. После первого же введения препарата были восстановлены функции трансплантата (тромбоциты – 100 тыс/мкл) и почек (снижение мочевины и креатинина, исчезновение протеинурии и микрогематурии), купированы признаки гемолиза, шизоцитоз и ретикулоцитоз, а также нормализовался уровень ЛДГ. Период наблюдения составил 12 мес после первого эпизода ГУС. Состояние пациента остается стабильным, признаков рецидива основного заболевания и ТА-ТМА (ГУС) не зафиксировано, трансплантат функционирует, функция почек сохранна.

Обсуждение

Приведенный клинический пример показывает, что ТА-ТМА является полиэтиологичным заболеванием. У пациента отмечалось множество факторов развития ТА-ТМА: опухоль лимфоидной природы, повторная аллогенная ТГСК, режим кондиционирования с использованием тотального облучения тела и препаратов бусульфана и флударабина. Кроме того, в посттрансплантационном периоде применялись ингибиторы кальциневрина, циклофосфамид, у пациента отмечались течение острой РТПХ и инфекционные осложнения. Манифестация ГУС была связана с назначением препарата сиरोлимус (концентрация в крови не превышала нормальные значения).

Диагноз был установлен на основании сочетания клинической картины и показателей лабораторных и инструментальных методов обследования. Необходимо отметить, что картина ТА-ТМА соответствовала диагностическим критериям. Клинический пример показал неэффективность заместительной терапии СЗП и введения глюкокортикостероидов. Купирование же состояния было достигнуто введением ритуксимаба, хотя механизм действия препарата в терапии ТА-ТМА до сих пор непонятен [6]. Клинический пример показывает важность учета факторов риска у пациентов с повторными ТГСК. Данный опыт может помочь специалистам трансплантационных центров в выборе диагностических алгоритмов и вариантов лечения при подозрении на ТА-ТМА.

Заключение

ТА-ТМА в настоящее время остается плохо изученным осложнением ТГСК с мультифакториальными патогенезом и клинической картиной. Диагностика этого состояния крайне затруднительна, а эффективных доказанных методов терапии не описано, в связи с этим при ТА-ТМА высока летальность. Авторы продемонстрировали возможность эффективной терапии этого грозного осложнения препаратом ритуксимаб, что может быть одним из новых показаний к его применению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lerner D., Dandoy C., Hirsch R. et al. Pericardial effusion in pediatric SCT recipients with thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(6):862–3.
2. Inamoto Y., Ito M., Suzuki R. et al. Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* 2009;44(1):43–9.
3. Fujino M., Kim Y., Ito M. Intestinal thrombotic microangiopathy induced by FK506 in rats. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(6):367–72.
4. Batts E.D., Lazarus H.M. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant* 2007;40(8):709–19.
5. Labrador J., López-Corral L., López-Godino O. et al. Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(5):684–90.
6. Laskin B.L., Goebel J., Davies S.M., Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2011;118(6):1452–62.
7. Vesely S.K., George J.N., Lammler B. et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003;102(1):60–8.
8. Kentouche K., Zintl F., Angerhaus D. et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in the course of stem cell transplantation. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(2):98–104.
9. Cho B.S., Min C.K., Eom K.S. et al. Clinical impact of thrombotic microangiopathy on the outcome of patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(9):813–20.
10. Goyama S., Takeuchi K., Kanda Y. et al. Post-transplant endothelial disorder after hematopoietic SCT: a blinded autopsy study. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(9):1243–5.
11. Besbas N., Karpman D., Landau D. et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70(3):423–31.
12. Ostronoff M., Ostronoff F., Calixto R. et al. Life-threatening hemolytic-uremic syndrome treated with rituximab in an allogeneic bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(10):649–51.
13. Mateos J., Pérez-Simón J.A., Caballero D. et al. Vincristine is an effective therapeutic approach for transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(3):337–8.
14. Ohno E., Ohtsuka E., Iwashita T. et al. Hemolytic uremic syndrome following autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(10):1045–7.
15. Okano M., Sakata N., Ueda S., Takemura T. Recovery from life-threatening transplantation-associated thrombotic microangiopathy using eculizumab in a patient with very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(8):1116–8.