

PŮVODNÍ PRÁCE

Transplantace kmenových buněk krvetvorby u dětí s dědičnými metabolickými poruchami a maligní infantilní osteopetrózou

Hematopoietic stem cell transplantation in children with inborn errors of metabolism and malignant infantile osteopetrosis

Renata Formánková¹, Petr Říha¹, Petra Keslová¹, Pavel Ješina², Tomáš Honzík², Martin Magner², Jan Starý¹, Petr Sedláček¹, Jiří Zeman²

¹Klinika dětské hematologie a onkologie,
2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

SOUHRN

Formánková R, Říha P, Keslová P, Ješina P, Honzík T, Magner M, Starý J, Sedláček P, Zeman J. Transplantace kmenových buněk krvetvorby u dětí s dědičnými metabolickými poruchami a maligní infantilní osteopetrózou

Cíl studie: Zhodnocení výsledků transplantace kmenových buněk krvetvorby (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation) u dětí s dědičnými metabolickými poruchami (DMP) a maligní infantilní osteopetrózou (MIOP) v České republice od začátku transplantačního programu v roce 1989 do současnosti.

Metody: V období 1/1993 až 12/2021 bylo ve FN v Motole provedeno celkem 31 alogenních HSCT u 22 pacientů s DMP a 5 pacientů s MIOP. Dárce kmenových buněk byl HLA identický sourozenec (MSD, matched sibling donor), nepřibuzný dárce (MUD, matched unrelated donor) nebo haploidentický rodinný dárce (MMFD, mismatched family donor). Zdrojem kmenových buněk byla kostní dřev (KD), periferní kmenové buňky (PBSC, peripheral blood stem cells) nebo pupečnicková krev (UCB, umbilical cord blood). Předtransplantační přípravný režim byl použit v souladu s doporučením IEWP-EBMT (Evropská pracovní skupina pro transplantace vrozených onemocnění).

Výsledky: 1. alogenní HSCT podstoupilo 22 pacientů s DMP a 5 pacientů s MIOP. Medián věku v době HSCT byl 19,5 měsíce. Primární příhojení štěpu po 1. transplantaci bylo dokumentováno u 24 z 27 pacientů (89 %). U 3 pacientů byla z důvodu nepřijetí či odhojení štěpu nutná retransplantace. Akutní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) byla dokumentována u 11 pacientů (41 %), těžkou formu gr. III vyvinul pouze 1 pacient, chronickou GVHD 1 pacient. Zemřelo celkem 6 pacientů, 3 na komplikace spojené s transplantací, 2 na progresi základního onemocnění, 1 pacient po úspěšné transplantaci na komplikace neurochirurgického výkonu. Celkové přežití je 78 %, 21 z 27 pacientů žije s mediánem doby sledování 169 měsíců po transplantaci (12–347 měsíců), 20 pacientů se zlepšením/stabilizací projevů onemocnění.

Závěry: HSCT je v současné době standardní léčebnou metodou u vybraných DMP a MIOP. Naděje na úspěch transplantace vysoce převyšuje její rizika, zásadní je časně stanovená diagnóza a indikace k HSCT. Léčba pacientů vyžaduje komplexní přístup a spolupráci lékařů transplantačního a metabolického centra a dalších specialistů.

Klíčová slova: transplantace kmenových buněk krvetvorby, dědičné poruchy metabolismu, mukopolysacharidóza, adrenoleukodystrofie, maligní infantilní osteopetróza

SUMMARY

Formánková R, Říha P, Keslová P, Ješina P, Honzík T, Magner M, Starý J, Sedláček P, Zeman J. Hematopoietic stem cell transplantation in children with inborn errors of metabolism and malignant infantile osteopetrosis

Objective: Evaluation of the results of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with inborn errors of metabolism (IEM) and malignant infantile osteopetrosis (MIOP) in the Czech Republic from the beginning of the transplant programme in 1989 to the present.

Methods: In the period 1/1993 to 12/2021 a total of 31 allogeneic HSCTs were performed at the University Hospital Motol in 22 patients with IEM and 5 patients with MIOP. Patients were transplanted from HLA identical sibling (MSD), matched unrelated donor (MUD) or mismatched family donor (MMFD). The source of stem cells was bone marrow (BM), peripheral blood stem cells (PBSC) or umbilical cord blood (UCB). The conditioning regimen was used in accordance with the IEWP-EBMT (Inborn Errors Working party – European Bone Marrow Transplant).

Results: 22 patients with IEM and 5 patients with MIOP underwent the first allogeneic HSCT at the median age of 19,5 months. Engraftment after the first transplant was documented in 24 of 27 patients (89 %). Three patients

underwent retransplantation for primary or secondary graft failure. Acute graft-versus-host disease (GVHD) was documented in 11 patients (41 %), severe form of aGVHD gr. III in 1 patient and chronic GVHD in 1 patient, respectively. A total of 6 patients died, 3 patients due to transplant-related mortality, 2 patients from disease progression, respectively and 1 patient died after a successful transplant due to complications of neurosurgery. The overall survival is 78 %, 21 of 27 patients are alive with a median follow-up of 169 months after transplantation (12–347 months), 20 of them with improvement or stabilization of the disease.

Conclusions: HSCT is currently the standard therapy for selected IEM and MIOP. This procedure has become much safer during recent decades, timely diagnosis and indication for HSCT are essential. The treatment requires multidisciplinary management and continuous collaboration with other specialists.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, inborn errors of metabolism, mucopolysaccharidosis, adrenoleucodystrophy, malignant infantile osteopetrosis

Korespondenční adresa:

MUDr. Renata Formánková, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
renata.formankova@fnmotol.cz

ÚVOD

Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby (HSCT) je úspěšně používána v léčbě řady maligních i nemaligních onemocnění. Počet alogenních HSCT uskutečněných v Evropě v roce 2018 dosáhl 19 630, z toho 4075 (21%) bylo provedeno u dětí.⁽¹⁾ V České republice byl program alogenních transplantací zahájen v roce 1989, celkový počet 1. alogenních HSCT do konce roku 2021 byl 693. Hlavní indikací u dětí jsou hematologické malignity, zejména akutní lymfoblastické leukemie, méně časté jsou myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom, z nemaligních hematologických onemocnění je to těžká aplastická anemie. Indikace zcela specifické pro dětský věk představují syndromy vrozeného selhání kostní dřeně, primární imunodeficiency a v raritním zastoupení dědičné metabolické poruchy (DMP) a maligní infantilní osteopetroza (MIOP).^(1,2)

Ve skupině DMP je HSCT možnou léčebnou metodou zejména u některých lysosomálních strádavých onemocnění (LSDs) a X-vázané adrenoleukodystrofie (X-ALD). Cílem transplantace je dodání chybějícího enzymu dárcovskými krví kolujícími buňkami poškozeným tkáním nebo průnik a připojení z makrofágů/monocytů generovaných gliových buněk v nervovém systému.^(2–4)

Pro některá onemocnění (např. mukopolysacharidóza (MPS)-I, -II, -IV, -VI, -VII, Gaucherova nemoc, Pompeho nemoc, Fabryho nemoc, Niemannova–Pickova choroba A/B) je v současné době dostupná enzymová substituční terapie (enzyme replacement therapy, ERT). Nevýhodou ERT je, že enzym neproniká hematoencefalickou bariérou, v porovnání s HSCT tedy nedochází k příznivému ovlivnění funkcí CNS.^(3,5)

Autologní HSCT s využitím genové terapie je dosud ve fázi výzkumu a klinických studií, v budoucnu by mohla představovat zlepšení léčebných možností v důsledku nižší toxicity a vyšší účinnosti v souvislosti s dosažením vyšších hladin chybějícího enzymu.^(3,4,6)

Největší počty léčených pacientů a nejperspektivnější dlouhodobé výsledky HSCT byly při její včasné indikaci

publikovány u MPS-I, X-ALD, α -mannosidózy a MIOP.^(7–14) Pro metachromatickou leukodystrofii (MLD), Krabbeho globoidní leukodystrofii (GLD) a mukolipidózu chybí přesvědčivé doklady o benefitu HSCT.^(3,15)

Mukopolysacharidóza I je autozomálně recesivně (AR) dědičné onemocnění, frekvence výskytu se udává přibližně 1 : 100 000 – 150 000. Příčinou je mutace v genu *IDUA*, kódujícím enzym α -L-iduronidázu. Nedostatek enzymu vede k poruše odbourávání heparansulfátu a dermatansulfátu, jejichž strádání se projevuje kraniofaciální dysmorfii, hepatosplenomegalií, zákalem rohovky, herniemi, drápotvorným postavením prstů na ruku, postižením srdečních chlopní, obstrukcemi dýchacích cest a poruchou růstu s deformitami hrudníku. Na rentgenovém vyšetření skeletu je patrná dysostosis multiplex. Jednotlivé formy – syndrom Scheieův (MPS I-S, pozdější manifestace, mírnější průběh), syndrom Hurlerově–Scheieův (MPS I-HS, středně těžká forma) a nejzávažnější syndrom Hurlerově (MPS I-H) představují kontinuální klinické spektrum. MPS-IH se vyznačuje rychlou progresí a neurologickým postižením, bez léčby dochází k úmrtí zpravidla v první dekádě života.^(7–9,17–21) Nejlepších výsledků HSCT je dosahováno u pacientů s MPS I-H mladších 2 let před rozvojem závažného neurokognitivního poškození.^(4,20) Indikace HSCT může být individuálně zvažována i u MPS I-HS, MPS I-S. Z ostatních MPS nahradila enzymová terapie HSCT u MPS VI (Maroteauxův–Lamyho syndrom), u dalších typů MPS není příznivý efekt HSCT prokázán.^(4,18)

Alfa-mannosidóza je AR dědičná porucha metabolismu glykoproteinů, příčinou je mutace genu *MAN2B1*, kódujícího enzym α -mannosidázu. Klinicky nejzávažnější forma se manifestuje již v prvních měsících života skeletálními abnormitami, progredující mentální retardací, poruchou sluchu, hydrocefalem, hepatosplenomegalií a recidivujícími infekcemi.⁽¹⁴⁾

X-vázaná adrenoleukodystrofie patří mezi tzv. peroxisomálně onemocnění, jedná se o X-vázané onemocnění způsobené mutací genu *ABCD1*. V důsledku deficiency membránového proteinu ALD dochází k nedostatečné degradaci

mastných kyselin s velmi dlouhými řetězci (VLCFA) β -oxidací v peroxisomech, k jejich akumulaci v cytosolu a inkorporaci do různých lipidových komplexů buněk, z nichž nejzranitelnější jsou buňky CNS a nadledvin. Incidence X-ALD je přibližně 1 : 17 000. Klinicky nejzávažnější formou je v dětství se manifestující cerebrální ALD (childhood cerebral ALD, COCALD) asociovaná s rychlou progresí neurologické symptomatologie a bez léčby s časnou mortalitou. Tíže cerebrální formy X-ALD se hodnotí skórovacím systémem změn na magnetické rezonanci mozku – Loesovo skóre 0–34 bodů, velmi časnému a časnému stadiu odpovídá Loes < 4, respektive 4–8.^(10,11)

Mezi další vzácné DMP, jež mohou být za určitých okolností indikovány k HSCT a vyskytují se i v našem souboru pacientů, patří kongenitální erythropoetická porfyrie (CEP).

Kongenitální erythropoetická porfyrie je AR dědičný defekt uroporfyrinogen-III-syntázy vedoucí k zvýšené tvorbě porfyrinů v kostní dřeni a jejich hromadění zejména v erytrocytech. Mezi klinické projevy patří fotoreaktivita, tvorba puchýřů a jizvení kůže, citlivost očí, ztráta řas, anemie, splenomegalie, červené zbarvení zubů a tmavě červená moč.⁽²²⁾

Maligní infantilní osteopetróza je vzácné geneticky podmíněné AR onemocnění, jehož příčinou je porucha diferenciace a funkce osteoklastů vedoucí ke snížené kostní resorpci a postupnému narůstání kostní hmoty. Incidence se odhaduje na 1 : 400 000, molekulární podstatou je nejčastěji mutace v genu *TCIRG1*. První příznaky MIOP se objevují v kojeneckém věku – neprosívání, makrocefalie, postižení zraku. Kostní změny lebky vedou k hydrocefalu, zúžení nosních průduchů a kompresi kanálků zrakových nervů ústící v slepotu. Další klinické symptomy zahrnují mikrognatii, deformity hrudníku, patologické fraktury, hepatosplenomegalii, hypokalcemii, defekty dentice. Selhání funkce kostní dřene (KD) v důsledku útlaku dřeňových dutin kostní tkání vede k těžké periferní cytopenii. Podstatou úspěšné alogenní HSCT je přihojení z makrofágů derivovaných osteoklastů dárcovského původu. Dochází k remodelaci kostní struktury a obnově funkční hematopoézy.^(12,13,23–25)

PACIENTI A METODIKA

V období 1/1993 až 12/2021 bylo ve FN v Motole provedeno celkem 31 alogenních HSCT u 22 pacientů s DMP a 5 pacientů s MIOP. Diagnóza dětí s DMP byla stanovena na Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN v Praze (dříve Klinika dětského a dorostového lékařství a Ústav dědičných metabolických poruch). Pacienti byli transplantováni na Transplantační jednotce kostní dřene Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF a FN Motol v Praze (do roku 2003 byla Transplantační jednotka součástí II. dětské kliniky 2. LF a FN Motol). Transplantační centrum je členem Evropské pracovní skupiny pro transplantace vrozených onemocnění (IEWP-EBMT) a postupuje podle aktuálně platných doporučení.

Metodou první volby byla transplantace KD od HLA identického sourozence (MSD). V případě absence MSD byl vybrán vhodný nepřibuzný dárce (MUD) pro transplantaci KD,

eventuelně periferních kmenových buněk (PBSC) či vhodná nepřibuzná pupečnicková krev (UCB).

Všechny HSCT byly provedeny po myeloablativním přípravném režimu. Jeho součástí bylo u všech pacientů před 1. HSCT alkylační cytostatikum busulfan. Cyklofosfamid používaný v kombinaci s busulfanem byl od roku 2013 nahrazen méně toxickým fludarabinem,^(2,3) výjimečně byly v kombinaci s těmito cytostatiky použity thiotepa, treosulfan a etoposid. U všech pacientů transplantovaných od MUD byla součástí přípravného režimu tzv. séroterapie – antithymocytární globulin (ATG, thymoglobulin), případně alemtuzumab. Prevencí reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) byl cyklosporin A v kombinaci s methotrexátem, mykofenolát mofetilem nebo methylprednisolonem.

Přihojení neutrofilů bylo definováno jako první ze tří po sobě následujících dní, kdy absolutní počet neutrofilů byl nad $0,5 \times 10^9/l$, přihojení trombocytů jako 7. den, kdy byl počet trombocytů nad $20 \times 10^6/l$ bez předchozí substituce separovanými trombocyty.⁽²⁾

Buněčný chimérismus (podíl procentuálního zastoupení jaderných buněk periferní krve nesoucích genotyp dárce a genotyp příjemce) byl vyšetřován metodou analýzy sekvenčních polymorfismů pomocí elektroforézy a real-time PCR. Přítomnost genotypu dárce ve více než 95 % buněk periferní krve byla hodnocena jako kompletní dárcovský chimérismus (CC).^(2,7)

VÝSLEDKY

V období 1/1993–12/2021 podstoupilo 1. alogenní HSCT 22 dětí s DMP a 5 dětí s MIOP. Charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 1. Medián věku v době HSCT byl 19,5 měsíce (M) (4–182), transplantováno bylo 16 chlapců a 11 dívek. Medián doby sledování byl 130 M (0,4–347). Dárce kmenových buněk byl nepřibuzný dárce pro 20 pacientů (74 %), HLA identický sourozenec pro 6 pacientů (22 %) a pro 1 pacienta HLA haploidentický rodinný dárce. Zdrojem kmenových buněk byla KD (n = 14, 52 %), PBSC (n = 7, 26 %) a UCB (n = 6, 22 %).

Primární přihojení štěpu po 1. transplantaci bylo dokumentováno u 24 z 27 pacientů (89 %). Medián přihojení granulocytů byl 20 dní po transplantaci (rozmezí 10–31 dní), medián přihojení trombocytů 24 dní (11–51). Pacient (Pt) 24 s MIOP zemřel časně po HSCT před přihojením štěpu. Primární selhání funkce štěpu (graft failure, GF) jsme dokumentovali u 2 dětí. U Pt 9 s MPS-I došlo k přihojení štěpu po retransplantaci jinou nepřibuznou UCB, další vývoj byl komplikován reaktivacemi virových infekcí a rozvojem EBV asociovaného lymfoproliferativního onemocnění (EBV-LPD). U Pt 25 s MIOP jsme dokumentovali stabilní přihojení štěpu až po 3. transplantaci T-depletovaného štěpu PBSC od haploidentického otce. K sekundárnímu selhání funkce štěpu došlo u Pt 13 s MPS-I den+71 po 1. transplantaci, dívka podstoupila úspěšnou retransplantaci od stejného MUD.

Akutní GVHD byla dokumentována u 11 pacientů (41 %). Mírnější forma gr. I–II se vyskytla u 10 pacientů, těžší formu akutní GVHD gr. III vyvinul pouze 1 pacient. Chronickou

Tab. 1: Soubor pacientů

Pt	Dg	Věk při dg	Věk při Tx	Rok Tx	Dárce	Štěp	Condit.	Chim.	Událost	Lan./Karn. skóre	Sledování
		(M)	(M)					(% dárce)			(M)
1	MPS I-HS	35,6	57,6	1993	MSD	KD	Bu,Cy	89		90%	347
2	MPS I-H	35,6	39,2	2001	MUD	UCB	Bu,Cy	100		80%	245
3	MPS I-H	1,5	3,9	2002	MUD	KD	Bu,Cy	100	exitus (seps)	0	2
4	MPS I-HS	9,9	12,9	2002	MUD	KD	Bu,Cy	100		100%	234
5	MPS I-H	13,8	16,3	2003	MSD	KD	Bu,Cy	91		80%	229
6	MPS I-H	13,2	16,3	2008	MUD	UCB	Bu,Cy	77		90%	170
7	MPS I-H	14,5	16,2	2008	MSD	KD	Bu,Cy	100		100%	162
8	MPS VI	41,8	47,6	2011	MUD	KD	Bu,Cy	100		90%	130
9	MPS I-H	36,5	41,2	2013	MUD	UCB	Bu,Flu	N.E.	primární GF	×	5
9/2			43,3	2014	MUD	UCB	Flu,Treo	100	exitus (EBV-LPD)	0	×
10	MPS I-H	24,0	27,2	2014	MUD	PBSC	Bu,Flu	100		90%	91
11	MPS I-H	5,9	8,5	2015	MUD	UCB	Bu,Flu	100		100%	81
12	MPS I-H	14,3	18,5	2021	MUD	KD	Bu,Flu	96		80%	14
13	MPS I-HS	52,4	57,2	2021	MUD	PBSC	Bu,Flu	N.E.	sekundární GF	×	12
13/2			61,3	2021	MUD	PBSC	Flu,Treo	100		70%	×
14	X-ALD	69,0	70,2	2000	MSD	KD	Bu,Cy	99	exitus (progrese)	0	12
15	X-ALD	6,0	127,7	2002	MUD	PBSC-TC	Bu,Cy, Thio	100		90%	241
16	X-ALD	17,3	71,5	2009	MUD	KD	Bu,Cy	73		100%	152
17	X-ALD	176,6	182,2	2013	MUD	KD	Bu,Cy	100		100%	110
18	X-ALD	22,3	68,3	2016	MUD	PBSC	Bu,Flu	100		100%	73
19	MLD	128,2	130,4	2008	MUD	KD	Bu,Cy	100	exitus (progrese)	0	108
20	I-CD	10,3	12,6	2008	MUD	UCB	Bu,Cy	100		30%	170
21	mannos	17,0	19,5	2020	MSD	KD	Bu,Flu	91		80%	21
22	CEP	0,7	8,4	2001	MUD	UCB	Bu,Cy	96		90%	255
23	MIOP	0,8	35,0	1993	MSD	KD	Bu,Cy	N.D.		80%	346
24	MIOP	1,0	11,9	1994	MUD	KD	Bu,Cy,VP	N.E.	exitus (seps)	0	0,4
25	MIOP	5,0	10,6	1999	MMFD	PBSC-TC	Bu,Flu, Thio	N.E.	primární GF	×	276
25/2			11,5	1999	MMFD	PBSC-TC	sine	N.E.	GR	×	×
25/3			12,3	1999	MMFD	PBSC-TC	Cy	56		80%	×
26	MIOP	9,5	12,1	2005	MUD	PBSC	Bu,Flu, Cy	100		100%	200
27	MIOP	15,0	17,0	2013	MUD	PBSC	Bu,Flu, Thio	100	exitus (NCH)	0	27

Pt – pacient; Dg – diagnóza; M – měsíc; Condit. – conditioning, přípravný režim; Chim. – chimérismus; Lan./Karn. – Lansky/Karnofsky; MPS I – mukopolysacharidóza I; H – Hurler; S – Scheie; X-ALD – X-vázaná adrenoleukodystrofie; MLD – metachromatická leukodystrofie; I-CD – I cell disease; mannos – mannosidóza; CEP – kongenitální erythropoetická porfyrie; MIOP – maligní infantilní osteopetróza; MSD – matched sibling donor, HLA-identický sourozenec; MUD – matched unrelated donor, nepříbuzný dárce; MMFD – mismatched family donor, neidentický rodinný dárce; KD – kostní dřev; PBSC – peripheral blood cells, periferní kmenové buňky; UCB – umbilical cord blood, pupečnicková krev; TCD – T-deplece štěpu; Bu – busulfan; Cy – cyklofosamid; Flu – fludarabin; Treo – treosulfan; Thio – thiotepa; GF – graft failure, selhání štěpu; GR – graft rejection, rejekce; LPD – lymphoproliferative disease, lymfoproliferativní onemocnění; NCH – neurochirurgický výkon; N.E. – not evaluable, nehodnotitelný; N.D. – not done, nevyšetřeno

GVHD jsme zaznamenali u 1 pacienta. Bezprostřední příčinou úmrtí nebyla GVHD u žádného pacienta.

Na komplikace spojené s transplantací zemřeli 3 pacienti (11%) (Pt 3, Pt 9, Pt 24). Příčinou úmrtí byla u 2 pacientů gramnegativní sepse den+55 a den+11 po transplantaci, u Pt 9 došlo po 2. alogenní transplantaci postupně k reaktivaci CMV, ADV a EBV a dívka zemřela den+85 na potransplantací EBV-LPD.

Dva pacienti (Pt 14, Pt 19) zemřeli na progresi onemocnění (ALD, MLD) 12M a 108M po transplantaci. Pt 27 (MIOP) zemřel 27M po úspěšně provedené transplantaci v souvislosti s neurochirurgickým výkonem (plastika baze lební pro rozsáhlou encefalokélu s liquoreou).

Celkové přežití je v našem souboru 78 %, 21 z 27 pacientů žije 12–347M po transplantaci (medián 169 M), 14 pacientů (67 %) s CC. Karnofského/Lanského skóre bylo hodnoceno u 13 pacientů 90–100 %, u 7 pacientů 70–80 %, pouze u 1 pacientky s mukolipidózou II žijící s progresí onemocnění 30 %.

Dědičné metabolické poruchy

Třináct dětí bylo transplantováno pro MPS, 12 pro MPS I (MPS I-H, n = 9; MPS I-HS; n = 3), 1 dívka pro MPS VI. Medián věku v době stanovení diagnózy byl 14,5 M (2–52), medián věku v době 1. HSCT 18,5 M (4–58). Diagnóza byla stanovena u všech pacientů na biochemické, enzymologické a molekulární úrovni. Enzymová substituční terapie rekombinantně připravenou α -L-iduronidázou byla indikovaná u všech pacientů transplantovaných po roce 2008 v období před transplantací a zpravidla ještě několik týdnů po transplantaci. 11/13 (85 %) pacientů žije 12–347M po transplantaci (medián 162 M). U všech byla dokumentována normalizace enzymatické aktivity v leukocytech, fyziologické hodnoty GAG v moči a regrese hepatosplenomegalie. Nedošlo k další progresi dysmorfických rysů, zákalu rohovky a střežení v srdci, naopak progredovaly ortopedické komplikace. Všichni pacienti byli/jsou schopni absolvovat školní docházku. První transplantovaný pacient (Pt 1) ukončil učební obor elektrikář, je v invalidním důchodu, podstoupil opakované ortopedické korekční operace, keratoplastiku a transplantaci rohovky, jeho výška je 164 cm. Pt 2 a Pt 5 (transplantovaný v 39 M již s velmi pokročilým onemocněním) ukončili speciální školu, mají významnou poruchu zraku a sluchu, těžkou skoliózu, gibus, drápovitou ruku, jejich výška je 152 cm, IQ v pásmu oligofrenie. Pt 4 (obr. 1) podstoupila opakované korekční ortopedické operace, její finální výška je 153 cm, studuje vysokou školu, bez postižení sluchu a vizu (pouze brýlová korekce). U 5 dětí transplantovaných po roce 2008 a žijících více než 2 roky po HSCT postupuje psychomotorický vývoj (PMV) uspokojivě, navštěvují základní či mateřskou školu (2 s osobním asistentem). Jsou sledovány na ortopedii, 4 již podstoupily nějakou korekční operaci, 3 mají vizus bez postižení, u 2 je zašednutí rohovky stacionární.

Pět chlapců bylo transplantováno pro X-ALD. U Pt 14 se objevily obtíže ve formě psychologických změn v 5,5 letech s rychlým zhoršováním stavu, urgentně provedená HSCT nezabránila další progresi onemocnění a časnému úmrtí 12M po transplantaci. U 4 chlapců byla diagnóza stanovena



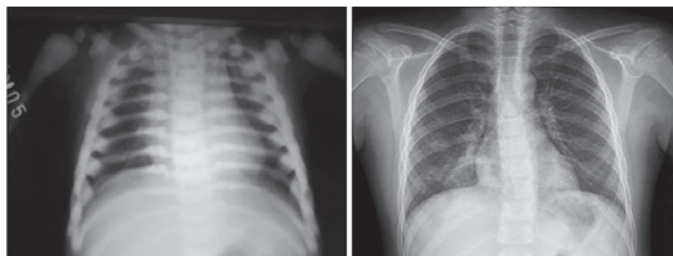
Obr. 1: Dívka s MPS I, fenotypem Hurlerové–Scheieho, 8 let po alogenní transplantaci (fotografie je uveřejněna se souhlasem rodičů)

na základě pozitivní rodinné anamnézy (RA). Pt 15 byl indikován k HSCT pro progresi demyelinizace na MR (Loes 4) a mírné klinické projevy onemocnění ve věku 10,5 roku, žije 20 let po transplantaci, se stacionárním postižením zraku a sluchu, vystudoval obchodní akademii a pracuje v administrativě. 2 chlapci byli indikováni ve stadiu incipientních mírných změn na MR (Loes skóre 1), třetí pacient pro suspektní mírné zhoršování sluchu a soustředění při dosud normálním nálezu na MR. Žijí 6, 9 a 12,5 roku po HSCT ve velmi dobrém klinickém stavu, studují bez problémů základní, střední a vysokou školu, hladiny VLCFA jsou stacionárně mírně zvýšené, kontrolní MR po transplantaci bez progresu demyelinizace.

Čtyři děti byly transplantovány pro jinou vzácnou DPM: juvenilní formu MLD, mukolipidózu II (I-CD, I-cell disease), α -mannosidózu, CEP. U Pt 19 (MLD) byla po transplantaci přes trvalý CC a normální aktivitu arylsulfatázy dokumentována progresse základního onemocnění, zemřel 108M po HSCT. Rovněž u Pt 20 (I-CD) je přes trvalý CC efekt transplantace na vývoj onemocnění nedostatečný. Celková úroveň intelektu je v pásmu lehkého vývojového opoždění, avšak omezení hybnosti kloubů při dysostosis multiplex a porucha růstu jsou výrazné. Dominujícím problémem je progredující neobstruktivní hypertrofická kardiomyopatie a závažná aortální insuficience, sekundární plicní hypertenze a chronická respirační insuficience s nutností tracheostomie a domácí ventilace, dlouhodobě je stav bez výraznějších změn. Pt 21 (α -mannosidóza) žije v dobrém klinickém stavu s uspokojivě postupujícím PMV 21M po HSCT. Pt 22 (CEP) žije 21 let po HSCT. Ukončil základní vzdělání, trvá CC, jizvy v obličeji jsou nenápadné, s měkkým podkožím, výraznější omezení vlivem jizev na končetinách a trupu nemá.

Maligní infantilní osteopetróza

Pět dětí podstoupilo HSCT pro MIOP ve věku 10,5–35M, 3 z nich žijí 29, 23 a 17 let po transplantaci. Pt 23, transplantovaná v r. 1993 ve věku 35M, je téměř nevidomá, přesto ukončila studium na VŠ pedagogické, její finální výška je 141cm. Pacient, který podstoupil v r. 1998 3 převody štěpu od haploidického otce, má pouze zbytky zraku, bilaterální nedoslýchavost a vyžaduje speciální ortodontickou péči, nicméně ukončil studium na SŠ veřejnoprávní, celková stigmatizace je minimální a finální výška 169 cm. Pt 26 je předmětem samostatné kazuistiky.



Obr. 2: Srovnání rentgenového nálezu u chlapce s MIOP v době stanovení diagnózy a 8 let po transplantaci

Kazuistika 1

Chlapec z III. fyziologické gravidity, rodiče a 2 starší nevlastní sourozenci zdraví, perinatální anamnéza nevýznamná. Sledován na neurochirurgii od 5 M pro zvětšení obvodu lbi a pomalu se uzavírající velkou fontanelu (VF), na CT atypický tvar lbi, hypertelorismus a rozšíření lebky kraniokaudálně i laterálně, klenutá VF, rozšíření subarachnoideálních prostorů, suspektní zevní hydrocefalus. V 8 M zjištěna hepatosplenomegalie, anémie a trombocytopenie, provedena aspirace KD, morfologicky buněčně chudá, bez nálezu atypických buněk. Pro leukocytózu ($31 \times 10^9/l$) a další progresi anémie (HGB 66 g/l) a trombocytopenie ($46 \times 10^9/l$) v 9 M opět vyšetřena KD, obtížná biopsie ze 3 míst vyloučila maligní hematologické onemocnění. Pro podezření na DMP přeložen na specializované pracoviště ve věku 9,5 M. Na rentgenových snímcích byla popsána významná sklerotizace tubulárních kostí, baze lební i osového skeletu (obr. 2), spolu s klinickým nálezem (stigmatizace, hepatosplenomegalie) svědčící pro těžkou formu osteopetrozy. Retrospektivně byla potvrzena mutace v *TCIRG1* genu v homozygotní konstituci, oba rodiče jsou heterozygotní nosiči. Pacient podstoupil alogenní transplantaci PBSC od vhodného nepříbuzného dárce ve věku 12 M. Potransplantační průběh byl komplikován akutní GVHD gr. II a od 5 měsíců po HSCT při smíšeném chimérismu (10–15 % genotypu příjemce) recidivující autoimunní hemolytickou anémií s nutností opakovaného podání rituximabu. V předškolním věku měl chlapec častější respirační infekty, nyní na pravidelné aplikaci s.c. imunoglobulinů je nemocnost nezvýšená, dosáhl CC. Je sledován na očním, nález stacionární, mírná atrofie n. II a hypermetropie bilaterálně, klinicky bez obtíží. Studuje obchodní akademii, stigmatizace při základním onemocnění je minimální, výška 170 cm.

DISKUSE

Prezentujeme soubor 27 pacientů transplantovaných pro DMP a MIOP v České republice za uplynulých 28 let. Tyto indikace představují pouze 4 % našeho transplantačního programu, transplantace u těchto vzácných onemocnění patří ke komplikovanějším, každá diagnóza a často i jednotliví pacienti vyžadují zpravidla individuální přístup a pečlivou monitoraci.

Pouze 6 pacientů bylo transplantováno štěpem od MSD, většina pacientů (74 %) podstoupila HSCT od MUD.

Primárního přijetí štěpu bylo dosaženo u všech sourozeneckých transplantací. Dva pacienti s primárním GF po transplantaci od MUD dosáhli přijetí po 2. transplantaci. Transplantace od haploidentického rodinného dárce s T-deplecí štěpu jsou u DMP a MIOP komplikované,⁽²⁵⁾ pacient v našem souboru dosáhl stabilního přijetí až po 3. HSCT.

Lepších výsledků HSCT (primárního přijetí i celkového přežití) je dosahováno s použitím myeloablativního přípravku režimu.^(2,3,7,8) Od roku 2013 používáme dle doporučení IEWP-EBMT standardně kombinaci léků busulfan a fludarabin. Monitorování hladin busulfanu a eventuální úprava dávky vedou ke snížení dříve poměrně vysoké incidence venookluzivní nemoci jater (VOD), závažné potransplantační komplikace asociované s vyšší expozicí léku. Na druhé straně navýšení dávky v případě nedostatečné terapeutické hladiny je prevencí nepřijetí či rejekce štěpu. Zařazení fludarabinu místo dříve používaného cyklofosfamidu snižuje riziko toxicity a zároveň zkracuje délku neutropenie po transplantaci.⁽²⁶⁾ V našem souboru jsme zaznamenali VOD vyžadující léčbu defibrotidem pouze u 1 pacienta, žádný pacient nezemřel v souvislosti s toxicitou přípravku režimu.

Výhodou použití pupečnickové krve je vyšší pravděpodobnost dosažení CC, rychlá dostupnost, a tedy kratší interval od stanovení diagnózy k provedení transplantace, vyšší míra tolerance případné HLA neshody a u pacientů s MPS také dosažení vyšších hladin enzymu.^(2,3,7,8) I v případě UCB však může dojít k selhání štěpu s nutností retransplantace. V našem souboru bylo UCB transplantováno 6 pacientů s DMP, primární GF jsme dokumentovali u 1 pacientky, k přijetí štěpu došlo po retransplantaci jinou UCB.

Dokumentována byla nízká incidence akutní i chronické GVHD. Těžkou formu akutní GVHD gr. III vyvinul pouze 1 pacient a celkově nebyla GVHD příčinou úmrtí u žádného pacienta.

Na infekční komplikace zemřeli v časném potransplantačním období 3 pacienti, jeden z nich již v roce 1993 na sepsi *Pseudomonas aeruginosa* 11 dní po nepřibuzenské transplantaci. Na EBV-LPD zemřela dívka s prodlouženou imunitní rekonstitucí po dvou alogenních transplantacích UCB.

Celkové přežití v našem souboru je 78 % (21/27), 20 pacientů žije 12–347 měsíců po HSCT se zlepšením či stabilizací základního onemocnění. Z dlouhodobého pohledu jsou naše výsledky srovnatelné s dříve publikovanými zahraničními studiemi.^(7,8,13,19) Celkové přežití však není jediným kritériem úspěšnosti léčby HSCT, důležitá je zejména kvalita života po transplantaci. HSCT u řady onemocnění, zejména v případě, že enzym neproniká hematoencefalickou bariérou (např. MPS III), nevedla k významnějšímu pozitivnímu ovlivnění nepříznivého průběhu a není v současné době u těchto pacientů indikována.⁽³⁾

U pacientů s MPS I jsou časný věk v době transplantace a dostatečná produkce enzymu korelující s CC hlavními prediktory uspokojivého potransplantačního vývoje. Postižení srdce a zašednutí rohovek se u většiny pacientů po transplantaci stabilizuje, či dokonce zlepšuje,



Obr. 3: Dívka s MPS I, fenotypem Hurlerové, v době stanovení diagnózy ve věku 2 let, sledována v odborných ambulancích (kardiologie, neurologie, rehabilitace, oční ambulance) pro blíže nezařazené patologické nálezy již od 6–12 měsíců (fotografie je uveřejněna se souhlasem rodičů)

naproti tomu ortopedické komplikace zpravidla progredují i po transplantaci a u většiny pacientů jsou nutné opakované operační zákroky. Potransplantační péče musí být multidisciplinární, zahrnující kromě lékařů transplantačního týmu a specialistů z centra metabolických vad rovněž kardiologa, endokrinologa, ortopeda, spondylochirurga, neurologa a psychologa.^(2–4,7–9) Ze 4 žijících pacientů transplantovaných pro MPS I v letech 1993–2003 se daří dobře 2 pacientům s MPS I-HS, u 2 pacientů s fenotypem MPS I-H je vývoj méně uspokojivý. Příznivějších výsledků bylo i v našem souboru dosaženo u dětí, jimž byla v předtransplantačním i peritransplantačním období podávána ERT (HSCT po roce 2008). U pacientů s MPS I-H je nejlepších výsledků dosahováno, pokud jsou transplantováni před dosažením 2–2,5 let věku.^(2–4,9) V našem souboru podstoupilo HSCT do 30 měsíců věku 7 z 9 dětí s fenotypem m. Hurler, 5/6 transplantovaných od roku 2008. Těchto 5 dětí žije v dobrém klinickém stavu 14–170 M po HSCT, dívka transplantovaná ve věku 36 měsíců zemřela na potransplantační komplikace. Je nezbytné, aby děti s dysmorfickými rysy a dalšími suspektními patologickými nálezy (obr. 3) byly co nejdříve indikovány praktickými lékaři či lékaři odborných ambulancí k vyšetření na specializovaném pracovišti.

Součástí péče o pacienty s X-ALD je substituce hormonů při adrenální insuficienci. Podávání tzv. Lorenzova a GTO oleje vede sice k úpravě hladin VLCFA v krvi, ale nemá vliv na progresi postižení nervového systému. V případě HSCT produkují dárcovské kmenové buňky chybějící enzym a předávají ho přímým kontaktem postiženým tkáním a neuronům. Tím je zajištěna regenerace membránových struktur a funkcí potřebných pro remyelinizaci a prevenci progresivní demyelinizace. Pacientům s X-ALD dává HSCT indikovaná časné na základě pozitivní RA a počínajících změn na MR, před rozvojem klinických symptomů, velkou šanci na zástavu progresu onemocnění.^(10,11) V našem souboru jsme

dosáhli u 4 takto transplantovaných chlapců velmi dobrých výsledků. K dalšímu zlepšení prognózy by přispěl novorozený screening X-ALD.⁽²⁷⁾

Transplantace u MIOP bývají komplikované, zatížené vysokým rizikem rejekce štěpu, rozvoje VOD a plicní hypertenze.^(12,24) Lepších výsledků je dosahováno v případě HLA-identického dárce (MSD i MUD), s 5letým přežitím po HSCT až 84 %.⁽²⁵⁾ Od počátku transplantačního programu bylo k HSCT indikováno pouze 5 pacientů s MIOP, z toho 1 dívka transplantovaná v roce 2003 byla ze Slovenska. Je velmi obtížné diagnostikovat onemocnění s extrémně nízkou incidencí (v případě MIOP cca 1 : 400 000). Domníváme se, že tito pacienti dlouhodobě pozornosti pediatrik alespoň částečně unikají. Včasná indikace k HSCT před rozvojem ireverzibilního poškození zraku je zásadní pro kvalitu života po transplantaci. Také z tohoto důvodu prezentujeme stručnou kazuistiku chlapce po úspěšné transplantaci pro toto vzácné, bez léčby infaustní onemocnění.

Symptomatickou léčbou extrémně vzácné CEP, dříve Güntherovy choroby (incidence 1 : 2–3 000 000), je doživotní striktní ochrana před slunečním zářením a transfuze erytrocytů. Dlouhodobý efekt HSCT jako jediné možné kauzální léčby byl dosud popsán u minimálního počtu pacientů.⁽²²⁾ Chlapec v našem souboru žije 21 let po transplantaci, s dobrou kvalitou života bez významnějšího omezení.

Nepríznivý osud pacientů s MLD a I-CD po HSCT je v souladu s většinou publikovaných pozorování a zpochybňuje indikaci k této náročné léčbě.

ZÁVĚR

Prognóza pacientů se závažnými formami DMP a MIOP je bez léčby krajně nepříznivá, postižení trvale progreduje a onemocnění významně zkracuje délku života.

HSCT je v současné době považována u těchto onemocnění za standardní léčebnou proceduru. V důsledku používání novějších laboratorních technik, méně toxických přípravných režimů a komplexní podpůrné péče naděje na úspěch transplantace vysoce převyšuje její rizika.

Z hlediska efektivity je HSCT mnohem účinnější v prevenci progresu onemocnění než v léčbě již vzniklého orgánového poškození, časné provedená transplantace je spojena s významně lepší prognózou. HSCT u DPM a MIOP vyžaduje komplexní přístup a kontinuální úzkou spolupráci transplantačního týmu, lékařů metabolického centra a dalších mezioborových konziliářů v období před transplantací, v peritransplantačním období, a zejména v dlouhodobém sledování pacientů po transplantaci. |

LITERATURA

1. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon Ch, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55: 1604–1713.
2. Boelens JJ, Orchard PJ, Wynn RF. Transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives. *British J Haematol* 2014; 167: 293–303.
3. Tan EY, Boelens JJ, Jones SA, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Front Pediatrics* 2019; 7: 433. doi: 10.3389/ped.2019.00433.
4. Cetkovský P, Mayer J, Starý J, et al. Transplantace kostní dřeně a periferních hematopoetických buněk. 1. vyd. Praha: Galén 2016: 1–413.

5. **De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al.** Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 55.
6. **Biffi A, Aubourg P, Cartier N.** Gene therapy for leukodystrophies. *Human Mol Genet* 2011; 20: R42–R53.
7. **Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, et al.** Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: Results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1106–1109.
8. **Taylor M, Khan S, Stapleton M, et al.** Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis: past, present and future. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: e226–e246. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012.
9. **Parini R, Deodato F, Di Rocco M, et al.** Open issues in mucopolysaccharidoses type I-Hurler. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 112. doi: 10.1186/s13023-017-0662-9.
10. **Miller W.** Stem cell-transplantation therapy for adrenoleukodystrophy: current perspectives. *J Neurorestoratol* 2017; 5: 5–19.
11. **Miller WP, Rothman SM, Nascene D, et al.** Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011; 118: 1971–8.
12. **Orchard PJ, Fasth AL, Le Rademacher J, et al.** Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood* 2015; 126(2): 270–6.
13. **Nesteh J, Drozdinsky G, Simanovsky N, et al.** Improved outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in patients with infantile malignant osteopetrosis using fludarabine-based conditioning. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(3): 535–40.
14. **Mynarek M, Tolar J, Albert MH, et al.** Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(3): 352–9.
15. **Boucher AA, Miller W, Shanley R, et al.** Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 94. doi: 10.1186/s13023-015-0313-y.
16. **Grewal S, Shapiro E, Braunlin E.** Continued neurocognitive development and prevention of cardiopulmonary complications after successful BMT for I-cell disease: a long-term follow-up report. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 957–960.
17. **Ješina P, Magner M, Poupětová H, et al.** Mukopolysacharidóza I – klinické projevy u 24 dětí z České republiky a Slovenska. *Čes-slov Pediat* 2011; 66(4): 215–225.
18. **Guffon N, Pettazzoni M, Pangaud N, et al.** Long term disease burden post-transplantation: three decades of observations in 25 Hurler patients successfully treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 60. doi: 10.1186/s13023-020-01644-w.
19. **Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, et al.** Long term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic stem cell transplantation: an international multicenter study. *Blood* 2015; 125(13): 2116–72.
20. **Poe MD, Chagnon SL, Escolar ML.** Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol* 2014; 76(5): 743–53.
21. **Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtil D, et al.** Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood* 2013; 121(19): 3981–7.
22. **Bernard C, Schmitt C, Galmiche-Rolland L, et al.** Bone marrow transplantation in congenital erythropoietic porphyria: Sustained efficacy but unexpected liver dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 704–711.
23. **Penna S, Villa A, Capo V.** Autosomal recessive osteopetrosis: mechanisms and treatments. *Dis Model Mech* 2021; 14(5): dmm048940. doi: 10.1242/dmm.048940.
24. **Stepensky P, Grisariu S, Avni B, et al.** Stem cell transplantation for osteopetrosis in patients beyond the age of 5 years. *Blood Advances* 2019; 3(6): 862–868.
25. **Zhu G, Wei A, Wang B, et al.** Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis and intermediate osteopetrosis: a retrospective analysis of a single centre. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 314. doi: 10.1186/s13023-021-01955-6.
26. **Bartelink IH, van Reij EM, Gerhard CE, et al.** Fludarabine and exposure-targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 345–353.
27. **Zemanová M, Chrástina P, Dvorakova L, et al.** X-linked adrenoleukodystrophy: phenotypy-genotype correlation in hemizygous males and heterozygous females with ABCD1 mutations. *Neuro Endocrinol Lett* 2021; 42(5): 359–367.