

Przeszczepy komórek hematopoetycznych w chorobach metabolicznych – aktualne rekomendacje światowe



dr hab. n. med.
Krzysztof Kałwak, prof. nadzw.
Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i
Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu



HSCT

- Pierwsze próby od roku 1980 (gł. w MPSI)
 - Chłopiec z MPSIH (ciężka postać – homozygotyczna mutacja W402X) w wieku 9 m-cy otrzymał szpik od zgodnej fenotypowo w HLA matki
 - Normalny rozwój i IQ
- 1982 (B.Krivit) – MPS VI
 - 13-letnia dziewczynka z MPSVI otrzymała szpik od zgodnej w HLA siostry (z prawidłowym poziomem enzymu)
 - Ustąpienie hepatosplenomegalii i normalizacja funkcji serca i płuc
 - Zdolna do niezależnego życia
- Od tego czasu > 1000 transplantacji w świecie

HSCT w innych ch. Metabolicznych - historia

- MPS II
 - Francja 8 dzieci – BMT w wieku 3-16 lat
 - Stabilizacja kardiowaskularna, układu stawowego
 - Ustąpienie hepatosplenomegalii
 - Stabilizacja defektu słuchu
- ALD
 - Zatrzymanie neurodegeneracji
- GLD (Duke)
 - Znakomite wyniki u noworodków – mediana przy UCBT 1 mc życia
- MLD
 - Wyniki pozytywne, ale gorsze niż w MPSIH
- Ch. Wolmana (11 lat obserwacji)
- Alfa-mannozydoza

HSCT w ch. metabolicznych

- Korzystne wyniki w przypadku wczesnej transplantacji,
 - uwaga na:
 - Nie przyjęcie przeszczepu, odrzucenie
 - Toksyczność kondycjonowania
- Największa szansa na sukces HSCT u noworodków i niemowląt, u których z natury rzeczy mamy układ immunologiczny w fizjologicznej supresji

HSCT – Mechanizm działania w chorobach metabolicznych

- Stała substytucja enzymu poprzez wszczepienie komórek dawcy
- Komórki dawcy (monocyty, makrofagi) migrują i wszczepiają się do różnych narządów (przekraczają barierę krew-mózg) i tworzą:
 - komórki Kupfera w wątrobie
 - makrofagi pęcherzykowe w płucach
 - **komórki mikrogleju w mózgu**
- Stała produkcja mikrogleju przez monocyty dawcy dostarcza brakującego enzymu, a bliskość komórek neuronalnych sprzyja absorpcji enzymu
 - Doświadczenia w modelach zwierzęcych w MPS VII i alfa-mannozydozie

Komórki krwi pępowinowej – nadzieja dla chorób metabolicznych?

- Najlepsze efekty po przeszczepieniach z krwi pępowinowej
 - Dostępność
 - Większa tolerancja niezgodności w HLA
 - Mniejsze ryzyko wystąpienia choroby GvHD
- Komórki krwi pępowinowej:
 - Własności regeneracyjne:
 - Transróżnicowanie w:
 - Osteoblasty
 - Chondroblasty
 - Neurony

Zalety i wady ERT (enzyme replacement therapy)

- Substytucja egzogenego enzymu
 - dostępna w:
 - MPS I, MPS II, MPS VI, Gaucher, Pompe, Fabry
 - leczenie nietoksyczne
- Enzym nie przekracza bariery krew-mózg
 - nieefektywne leczenie zmian w CNS
- Długotrwałe leczenie ERT może prowadzić do reakcji nadwrażliwości i rozwoju przeciwciał p/ko enzymowi

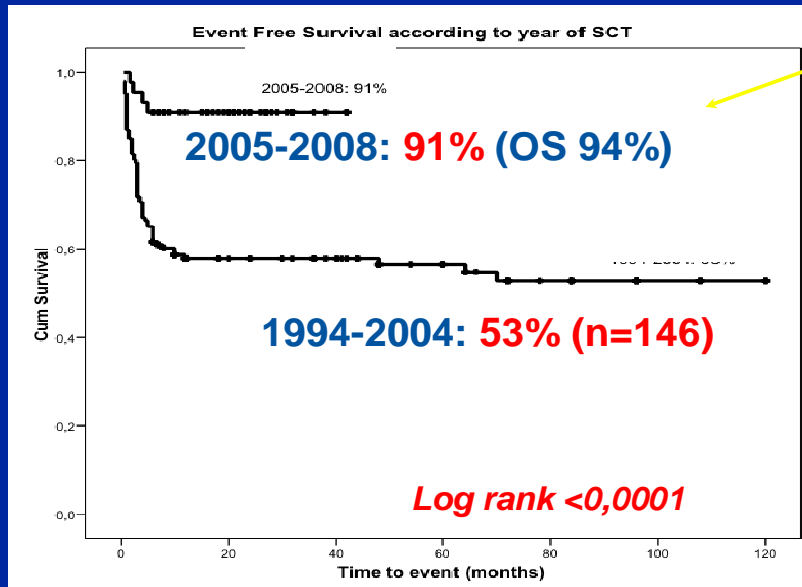
Safer Transplantation for Hurler Syndrome patients >2005



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

(international study group)

Event-free survival



**Cord
blood
(36/45)**

Boelens et al, Ped. North American Clin. 2010

**WRODZONE ZABURZENIA
METABOLIZMU –
wskazania do przeszczepu!**

Mukopolisacharydozy – wskazania do HSCT

MPS	Wskazanie	Uwagi
Hurler (MPS 1H)	TERAPIA STANDARDOWA	
Hurler/Scheie (1H/1S)	Opcja	ERT
Scheie (1S)	Opcja	ERT
Hunter: severe (11A)	W badaniu	Tylko mało zaawansowani lub asymptomatyczni
Hunter: attenuated (MB)	W badaniu	Tylko mało zaawansowani lub asymptomatyczni
Sanfilippo (IMA, IIIB, MIC, MID)	W badaniu	Tylko mało zaawansowani lub asymptomatyczni
Maroteaux-Lamy (MPS VI)	Opcja	ERT
Sly (MPS VII)	Opcja	

Terapia standardowa > opcja > w badaniu > nieznane

Leukodystrofie – wskazania do HSCT

Leukodystrofie	Wskazanie	Uwagi
X-ALD, cerebral	TERAPIA STANDARDOWA	Loes < 8
MLD, early onset	Nieznane	Tylko mało zaawansowani lub asymptomatyczni
MLD, late onset	TERAPIA STANDARDOWA	
GLD, early onset	TERAPIA STANDARDOWA	Noworodki, dgn po skriningu, drugi przypadek w rodzinie, nie w zaawansowanych przypadkach
GLD, late onset	Opcja	

Inne choroby metaboliczne

	Wskazanie	Uwagi
Fukozydoza	Opcja	
Alfa-mannozydoza	Opcja	
Aspartyloglikozaminuria	Opcja	
Choroba Farbera	Opcja	
Choroba Tay-Sachsa: wczesny typ	Nieznane	Noworodki, dgn po skryningu, drugi przypadek w rodzinie
Choroba Tay-Sachsa: postać juvenilna	Nieznane	
Choroba Sandhoffa: wczesny typ	Nieznane	Noworodki, dgn po skryningu, drugi przypadek w rodzinie
Choroba Sandhoffa: postać juvenilna	Nieznane	

Inne choroby metaboliczne c.d.

	Wskazanie	Uwagi
Ch. Gauchera 1 (typ nieneuropatyczny)	Opcja	ERT terapią 1-ej linii
Ch. Gauchera 2 (ostra neuropatyczna)	Nieznane	
Ch. Gauchera 3 (podostra neuropatyczna)	Nieznane	Ograniczony efekt ERT
Ch. Gauchera 3 (Norbotnian)	Opcja	
Ch. Pompe	W badaniu	ERT
Ch. Niemann-Picka A	Nieznane	
Ch. Niemann-Picka B	Nieznane	ERT w bad.klin.
Ch. Niemann-Picka C	Opcja dla C2	
Mukolipidoza typ II (I-cell)	W badaniu	Asymptomatyczni lub wczesne rozpoznanie
Kwasica mewalonowa	OPCJA	
Osteopetroza	TERAPIA RATUNKOWA	za wyjątkiem postaci neurodegeneracyjnej-OSTM1 i niedoboru anhidrazy węglanowej typu II)

Korzyści HSCT dla dzieci z MPS 1H

- Podtrzymanie poziomu IQ
- Korekta wodogłowia
- Poprawa słuchu, wzroku
- Normalizacja funkcji serca
- Ustąpienie hepatosplenomegalii
- Poprawa wzrostu dziecka (linear growth)
- Szybkie ustąpienie zmian obturacyjnych w płucach
- Długie przeżycie

Przetrwające problemy po BMT u dzieci z MPS 1H

- Zmiany w szkielecie
- Tylko częściowa korekta zmętnienia rogówki
- Progresja choroby siatkówki
- Zmiany na zastawkach serca
- Zespół tunelu nadgarstka

Pacjentka z MPS1H 11 lat po BMT



Determinanty dobrego stanu neuropsychologicznego po BMT

- wiek < 24 m-cy w momencie BMT
- IQ > 70
- Dawca nie jest nosicielem
- Brak GvHD



CHOROBY METABOLICZNE - WNIOSKI

- **Wczesne rozpoznanie** choroby metabolicznej i **szybka transplantacja** krwiotwórczych komórek macierzystych może zahamować proces neurodegeneracyjny
 - Zastosowanie ERT może stanowić pomost ułatwiający wykonanie skutecznej transplantacji (MPS I, MPS VI?)
- Największą szansę na zahamowanie procesu neurodegeneracyjnego w adrenoleukodystrofii oferuje transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych przeprowadzona u pacjentów z **Loes score <8**

CHOROBY METABOLICZNE, W KTÓRYCH ZALECANE JEST WYKONANIE ALLO-HSCT (WG INBORN ERRORS EBMT WORKING PARTY)

1. MUKOPOLISACHARYDOZY

- *Mukopolisacharydoza typu I (zespół Hurlera, za wyjątkiem odmiany Scheie i Hurler/Scheie – tylko w opcji)*
- *MPS VII (Sly), MPS VI (Maroteaux-Lamy) – w opcji*

2. LEUKODYSTROFIE

- *Bezobjawowa (prawie bezobjawowa) adrenoleukodystrofia związana z chromosomem X – postać mózgowa*
 - *Ale uwaga: pierwsze pozytywne doniesienia o HSCT u pacjentów z X-ALD typu dorosłych (adult onset)*
- *MLD – leukodystrofia metachromatyczna: late subtype > juvenile subtype*
- *Choroba Krabbe (GLD)*
 - *Early infantile – sukces UCBT (Duke – USA)*
 - *Late onset - opcja*

1. **OSTEOPETROZA** (za wyjątkiem postaci neurodegeneracyjnej-OSTM1 i niedoboru anhidrazy węglanowej typu II)

Nowa Klinika „Przyłądek nadziei” *„także dla dzieci z wczesnie rozpoznanymi chorobami metabolicznymi”*



Stosujmy się zatem do zaleceń EBMT!

- zgłaszajmy świeżo rozpoznanych pacjentów z MPS I, X-ALD, MLD, Krabbe, i in. w celu rozważenia zabiegu transplantacji – konsultacji przeszczepowej:
 - krzysztof.kalwak@gmail.com ; 694451769, 601758526

