

Transplantace hematopoetických kmenových buněk v léčbě nemaligních onemocnění krvetvorby

Renata Formánková, Jan Starý

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby (HSCT) je v současné době úspěšně používána v léčbě řady nemaligních onemocnění krvetvorby. Jedná se zejména o získaná a vrozená selhání kostní dřeně. Metodou volby je transplantace od HLA identického sourozence (matched sibling donor – MSD), lepších výsledků je dlouhodobě dosahováno s použitím štěpu kostní dřeně. Přípravné režimy a prevence reakce štěpu proti hostiteli se liší v závislosti na základním onemocnění, věku a klinickém stavu pacienta, druhu dárce a štěpu kmenových buněk. Transplantace od MSD je metodou volby první linie u dětí a mladších dospělých s těžkou formou aplastické anémie (severe aplastic anemia – SAA). U hemoglobinopatií a syndromů vrozeného selhání kostní dřeně je v poslední době trend k léčbě alogenní transplantací od MSD v mladším věku, před rozvojem závažných komplikací a orgánového postižení v důsledku přetížení železem. Zároveň s trvale se zlepšujícími výsledky nepřibuzenských transplantací se také jejich indikace v nemaligní hematologii postupně rozšiřují. Hlavním cílem HSCT v posledních letech není jen zvyšování procenta přežívajících pacientů, ale také co nejlepší kvalita jejich života, minimalizace časných komplikací i pozdních následků léčby.

Klíčová slova: alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby – aplastická anémie – hemoglobinopatie – vrozené selhání kostní dřeně

Hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant hematological disorders

Summary

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is currently successfully used in the treatment of many non-malignant hematopoietic disorders, including acquired and inherited bone marrow failure. HSCT from a HLA-identical sibling donor (MSD) is the treatment of choice, better results are achieved using bone marrow graft. Conditioning regimens and graft-versus-host disease prophylaxis are different in dependence on the underlying disease, age and clinical condition of the patient, type of donor and stem cell graft. Transplantation from MSD is the first-line treatment for children and young adults with SAA. Patients with hemoglobinopathies and inherited bone marrow failure syndromes with available MSD should be referred for transplantation as soon as possible, before the development of serious complications and iron overload-related tissue damage. Indications for HSCT from matched unrelated donor in the treatment of non-malignant hematopoietic disorders are expanding in dependence on very good results in the last two decades. The aim of successfully HSCT is not only to increase the percentage of surviving patients but also to improve the quality of life with the minimum of early complications and late effects.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – aplastic anemia – hemoglobinopathy – inherited bone marrow failure

Úvod

Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT) je v současné době úspěšně používána v léčbě řady maligních i nemaligních onemocnění. Výsledky alogenních transplantací se neustále zlepšují, ať již v důsledku dokonalejší HLA typizace na molekulární úrovni, po-

užití méně toxických přípravných režimů a účinnější prevence reakce štěpu proti hostiteli, či v důsledku lepších možností časné diagnostiky a léčby infekčních, zejména virových komplikací, a stále se zvyšující úrovni podpůrné péče. Zároveň se zlepšováním výsledků HSCT narůstá počet jejich indikací zejména v nemaligní hematologii [1,2]. Mezi nemaligní onemocnění krvetvorby léčitelná

alogenní HSCT patří v současné době těžká aplastická anémie (severe aplastic anemia – SAA), paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH), některé hemoglobinopatie (talasemie, srpkovitá anémie) a dále skupina vrozených selhání kostní dřeně (tab. 1).

Získaná aplastická anémie (AA)

Aplastická anémie je vzácné onemocnění definované jako těžká pancytopenie minimálně ve dvou krevních řadách asociovaná s perzistující hypocelularitou kostní dřeně v nepřítomnosti dysplastických a fibrózních změn. Incidence AA je přibližně 1–2 : 1 000 000/1 rok, stejná u dětí jako u dospělých, asi 3krát vyšší incidence je popisována v zemích východní Asie. Onemocnění se častěji manifestuje ve věku 10–25 let a od 60 let výše. V etiologii většiny případů se uplatňuje autoimunitní poškození hematopoetických buněk, které podléhají apoptóze působením aktivovaných CD8⁺ T-lymfocytů. Předpokladem je vrozená dispozice, spouštěč většinou není znám (idiopatická forma), výjimečně může dojít k rozvoji AA následkem účinku chemikálií, toxinů, léků či radiace, u 10–15 % dětských případů předchází rozvoji SAA virová hepatitida non-A, non-B, non-C (syndrom virová hepatitida, aplastická anémie). V diferenciální diagnóze je nutné odlišit zejména myelodysplastický syndrom – refrakterní cytopenii (MDS-RC) a některé vrozené syndromy selhání kostní dřeně (Fanconiho anémii, dyskeratosis congenita, Schwachmanův-Diamondův syndrom), které se manifestují zpravidla v dětském věku a často se pojí s různými somatickými anomáliemi [1–4]. Diagnos-

tická kritéria a klasifikace aplastické anémie vycházejí z parametrů krevního obrazu a histologického nálezu v kostní dřeni (tab. 2).

Metodou volby v léčbě dětí a mladých dospělých s SAA, kteří mají HLA identického sourozence (matched sibling donor – MSD), je alogenní HSCT. Přípravným režimem je cyklofosamid (Cy) 200 mg/kg a antithymocytární globulin (ATG), profylaxe reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host-disease – GVHD) se provádí kombinací cyklosporinu A (CsA) a krátkého bloku metotrexátu (MTX). Pravděpodobnost přijetí štěpu je 95 %, pravděpodobnost vyléčení více než 90 %. Incidence akutní GVHD se pohybuje mezi 10–20 %, chronická GVHD je významným problémem zejména u dospělých pacientů (incidence 30–40 % vs incidence u dětí 8–20 %). Rizikovými faktory rozvoje chronické GVHD jsou předchozí akutní GVHD, buněčnost štěpu a použití periferních kmenových buněk (peripheral blood stem cells – PBSC). Kostní dřeň (KD) je tedy preferovaným typem štěpu zejména pro nižší riziko výskytu chronické GVHD. Rejce štěpu představuje další významné riziko transplantací u SAA, pacienti proto musí dostávat plnou dávku CsA minimálně 9 měsíců po HSCT, samozřejmostí je dlouhodobé monitorování dárcovského chimerizmu. Alternativou přípravného režimu je u dětí i dospělých pacientů kombinace Cy 1 200 mg/m², fludarabin (Flu) 120 mg/m² a ATG/alemtuzumab, benefit tohoto přístupu bude třeba ověřit na větších studiích [2,3,5].

U pacientů starších než 40 let je i v případě dostupnosti HLA identického sourozence zpravidla metodou první volby imunosupresivní terapie (IST), HSCT bývá indikována při selhání 1–2 sérií IST. Důvodem je vyšší riziko GVHD s následnou vyšší morbiditou a mortalitou, na druhou stranu IST, i v případě dosažení dlouhodobé remise onemocnění, je zatížena vyšším rizikem rozvoje klonálních onemocnění – MDS a akutní myeloidní leukemie (AML). V posledních letech je určitý trend posunout věkovou hranici indikace transplantace od MSD v první linii u pacientů v dobré fyzické kondici až na 50–60 let [5].

Pokud není v rodině nalezen HLA identický dárc, je léčbou první volby IST kombinací ATG, CsA a kortikosteroidů. Efekt nastupuje v řádu několika měsíců, normalizace krevního obrazu často není úplná, riziko relapsu je 30–40 %. Opakovaná IST zvyšuje riziko rozvoje klonálních onemocnění – paroxysmální noční hemoglobin-

Tab. 1. Vrozená selhání kostní dřeně indikovaná k alogenní HSCT. Upraveno podle [2]

selhání kostní dřeně	název onemocnění
onemocnění s postižením všech tří krvetvorných linií	Fanconiho anémie
	dyskeratosis congenita
	Shwachmanův-Diamondův syndrom
onemocnění s izolovaným postižením erytropoézy	amegakaryocytární trombocytopenie
	Diamondova-Blackfanova anémie
onemocnění s izolovaným postižením granulopoézy	vrozená dyserytropoetická anémie
	těžká vrozená granulocytopenie

Tab. 2. Definice a základní dělení aplastické anémie. Upraveno podle [2,3]

onemocnění	definice
středně těžká aplastická anémie (AA)	hypocelularita v kostní dřeni a periferní cytopenie nesplňující kritéria SAA
těžká aplastická anémie (SAA, severe AA)	buněčnost kostní dřeně < 30 % a splněna minimálně 2 kritéria:
	počet neutrofilů < 0,5 × 10 ⁹ /l
	počet trombocytů < 20 × 10 ⁹ /l
velmi těžká aplastická anémie (vSAA, very severe AA)	počet retikulocytů < 20 × 10 ⁹ /l
	splněna kritéria SAA a počet neutrofilů < 0,2 × 10 ⁹ /l

urie (PNH) nebo MDS. Pravděpodobnost dosažení odpovědi na IST je 50–80 %. Pacienti, kteří nedosáhnou zlepšení krevního obrazu do 4–6 měsíců od diagnózy a pacienti s relapsem SAA jsou indikováni k transplantaci kostní dřeně od HLA identických nepříbuzných dárců (matched unrelated donor – MUD) [2,3,5–8,10]. Doporučovaným přípravným režimem je Flu (120 mg/m²), Cy (100 mg/kg) a ATG, GVHD profylaxe se provádí kombinací léků CsA a MTX. Lepších výsledků je dosaženo při použití štěpu KD ve srovnání s PBSC: 10letý over all survival (OS) 67 % vs 48 % [5,6]. Nejvýznamnějším prognostickým faktorem je interval od diagnózy do provedení transplantace, u pacientů transplantovaných do 2 let od diagnózy je 5letý OS 87 % a 92 % ve skupině pacientů transplantovaných po roce 2004 [5,7]. V případě použití přípravného režimu Flu, Cy, ATG je kumulativní incidence selhání štěpu (graft failure – GF) 17 %. Pacienti s delším intervalem od diagnózy do HSCT (> 2 roky) mají vyšší riziko GF (22 %) než pacienti transplantovaní do 1 roku (12 %) nebo 1–2 roky od diagnózy (14 %) [5,7]. Na základě velmi dobrých výsledků britské kohorty dětí se SAA, které neměly HLA identického sourozence, nebyly léčeny IST a podstoupily jako léčbu 1. volby HSCT od nepříbuzného dárce: OS a EFS (event-free survival) 95 % a 92 %, zvažuje European Bone Marrow Transplant (EBMT) SAA pracovní skupina zařazení nepříbuzenské transplantace u dětí jako alternativní léčbu první linie za předpokladu rychlého nalezení a dostupnosti dárce [10].

Pacienti, u kterých selhala opakovaně IST a nemají HLA identického nepříbuzného dárce, mohou být indikováni i k haploidentické transplantaci či transplantaci pupečnickové krve (umbilical cord blood – UCB), počty pacientů jsou však velmi malé a na základě jejich hodnocení není v současné době možné stanovit žádné závěry a doporučení [3,9].

Paroxysmální noční hemoglobinurie

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PHN) je získaným onemocněním krvetvorby s klonální expanzí hematopoetických progenitorů s mutací PIGA genu na X chromosomu. Charakteristickým rysem onemocnění je chronická nebo v atakách probíhající intravaskulární hemolýza erytrocytů s membránovým deficitem proteinů vázaných na glukosylfosfatidilinozitol, což je činí vysoce citlivými ke komplementu. Dalšími komplikacemi PNH jsou trombózy (většinou žilní) a útlum kostní dřeně. Trombózy mohou být závažné z hlediska rozsahu i lokalizace (trombóza mozkových splavů, Buddův-Chiariho syndrom) a jsou nejčastější příčinou úmrtí. Medián přežití nemocných s PNH se pohybuje mezi 10–15 lety. Až u 15 % pacientů však může nastat spontánní remise onemocnění. Při dominující hemolýze jsou u většiny nemocných lékem první linie kortikoidy, v současnosti je možné ovlivnit hemolýzu ekulizumabem, monoklonální protilátkou proti C5 složce komplementu. Počet HSCT pro refrakterní, na transfuzích závislou hemolytickou anémii a závažné tromboembolické příhody se s dostupností ekulizumabu omezuje na ojedinělé případy,

hlavní indikací alogenní HSCT u PNH zůstává selhání krvetvorby na podkladě dřevné aplazie [2,11].

V období let 1978–2007 podstoupilo v 83 EBMT centrech alogenní HSCT pro PNH 211 pacientů, 65 % z nich bylo transplantováno od HLA identického sourozence, indikací k transplantaci byla v 62 % případů SAA. 5letý OS je 68 %, nejčastějšími příčinami úmrtí byly infekce a GVHD. Nejlepších výsledků bylo dosaženo u pacientů transplantovaných od HLA identického sourozence po roce 2002. Nižší výskyt chronické GVHD byl zaznamenán po transplantaci KD ve srovnání s PBSC. Výsledky transplantací od nepříbuzného dárce (třetina pacientů) jsou v tomto souboru srovnatelné s výsledky sourozeneckých transplantací, přesto je v současné době u pacientů, kteří nemají HLA identického sourozence, doporučována v 1. linii léčby AA-PNH imunosupresivní terapie [12]. Výskyt PNH u dětí je vzácný, HSCT je rovněž zvažována v situaci aplastické formy PNH, počty transplantovaných pacientů jsou velmi malé [2].

Talasemie a srpkovitá anémie

Talasemie a srpkovitá anémie (sickle cell disease – SCD) jsou dvě celosvětově nejrozšířenější hemoglobinopatie. Oblastmi s nejvyšším výskytem talasemie je Středozemí, Střední východ a asijské regiony, SCD je onemocněním pocházejícím původně ze střední Afriky. Vzhledem ke stále vyšší migraci obyvatel se hemoglobinopatie stávají narůstajícím zdravotním problémem v mnoha zemích. Prognóza postižených pacientů se v posledních letech významně zlepšila zejména v důsledku pokroků v prevenci a léčbě komplikací, HSCT však stále zůstává jedinou kurativní léčebnou metodou [2,13,14].

Talasemie je onemocněním charakterizované poruchou funkce hemoglobinu v důsledku mutace hemoglobinových genů. Nejtěžší formou onemocnění je thalassaemia major (TM), vyžadující celoživotní podávání transfúzí erytrocytů pro chronickou hemolytickou anémii a inefektivní erytropoézu, což vede k orgánovému poškození v důsledku přetížení železem a k nutnosti léčby chelátory železa. Věk pacienta v době transplantace je jednoznačným prognostickým faktorem, lepších výsledků transplantace je dosaženo u dětí a mladých dospělých transplantovaných před rozvojem komplikací spojených s přetížením železem. Ve velké EBMT studii 1 061 pacientů transplantovaných od MSD v uplynulé dekádě je signifikantní věková hranice pro dosažení lepších výsledků 14 let (OS 96 % vs 82 % a DFS 86 % vs 72 %) [13]. Výsledky transplantací genoidentické UCB a KD jsou srovnatelné, použití PBSC není doporučováno pro vyšší riziko chronické GVHD. Podmínkou úspěšně provedené transplantace je plně myeloablativní přípravný režim, v současné době je doporučována kombinace busulfanu (Bu)/treosulfanu (Treo), Flu a thiotepy (Thio), standardní GVHD profylaxi je CsA a MTX [13,14]. Transplantace od nepříbuzného dárce může být zvažována v případě úplné HLA shody a velmi dobrého klinického stavu pacienta, transplantace nepříbuzenské UCB a transplantace od neidentického rodinného dárce jsou považovány za

experimentální řešení. Zkušenosti s transplantacemi u dospělých pacientů jsou omezené, mortalita spojená s transplantací (transplant related mortality – TRM) se pohybuje okolo 25 % [13].

Srpkovitá anémie je onemocněním asociované s významnou morbiditou vedoucí ke snížené kvalitě života a zkrácené době přežití. Díky lepší podpůrné péči se nyní 94 % dětí dožívá věku 18 let, mortalita v dospělém věku je však stále vysoká [13]. Historicky byly k transplantaci indikováni pouze pacienti již s výskytem závažných komplikací (cévní mozková příhoda, akutní hrudní syndrom, rekurentní vazookluzivní krize). V posledních 10 letech byla analyzována a publikována data více než 200 pacientů transplantovaných od HLA identického sourozence, OS se pohybuje okolo 95 %. 3letý EFS ve skupině 121 pacientů transplantovaných ve Francii po roce 2000 je rovněž 95 %. EFS je významně lepší u pacientů transplantovaných před rozvojem závažných komplikací, TRM stoupá s věkem v době transplantace. Z toho vyplývá doporučení transplantovat pacienty se symptomatickou srpkovitou anémií v případě dostupnosti MSD optimálně ještě v předškolním věku, vhodným štěpem je KD i UCB. Standardním přípravným režimem je Bu 14–16 mg/kg, Cy 200 mg/m² a ATG, GVHD profylaxe CsA + MTX. Příznivé se zdají být i výsledky transplantací s režimy s redukovanou intenzitou (reduced intensity conditioning – RIC), založenými na použití fludarabinu, jednotlivé soubory pacientů jsou však velmi malé a tento přístup bude třeba ověřit na větších prospektivních studiích. Hlavním limitem transplantace od nepříbuzného dárce je velmi malá šance na nalezení vhodného dárce v registrech. Do roku 2014 bylo publikováno 32 pacientů transplantovaných nepříbuznou UCB, 18 z nich s použitím RIC. OS souboru je 91 %, DFS však pouze 50 % z důvodu vysokého výskytu rejekce štěpu. Transplantace KD od nepříbuzného dárce či transplantace UCB by měla být zvažována pouze v případě výskytu minimálně jedné závažné komplikace a prováděna jen v rámci kontrolovaných studií ve zkušenných centrech [2,13,14].

Syndromy vrozeného selhání kostní dřeně (inherited bone marrow failure – IBMF)

Fanconiho anémie

Fanconiho anémie (FA) je nejčastějším z vrozených selhání kostní dřeně s incidencí 1/100 000 narozených dětí. Dědičnost je většinou autozomálně recesivní (AR), onemocnění je charakterizované kombinací somatických anomálií a selháním kostní dřeně (bone marrow failure – BMF) na podkladě chromozomální instability a neschopnosti opravit porušenou DNA. V současné době je známo minimálně 18 FA genů, nejčastěji bývají popisovány mutace *FANCA*, *FANCC*, *FANCG* a *FANCD2*. Mezi nejčastější anomálie patří malý vzrůst, aplazie palců horních končetin, mikrognatie, mikroftalmie, anomálie ledvin, hypogonadismus a hyperpigmentace kůže. Medián věku selhání kostní dřeně je 8 let, v 2. deceniu kulminuje výskyt myeloidních malignit u 5–10 % pacientů, ve 3. deceniu výskyt dlaždicobuněčných karcinomů kůže, nádorů

ORL oblasti a gynekologických nádorů. Pouze 25 % pacientů žije déle než 30 let, příčinou úmrtí je nejčastěji selhání kostní dřeně. HSCT jako účinná léčba selhání kostní dřeně je u těchto pacientů indikována při rozvoji trombocytopenie $< 30 \times 10^9/l$, granulocytopenie $< 0,5 \times 10^9/l$ či anémie vyžadující podávání transfuze krve. Chromozomální zlomy indukované zejména alkylačními látkami a zářením a neschopnost opravy poškozené DNA jsou limitem úspěšného provedení transplantace [2,15–17].

V současné době je u pacientů s FA doporučován přípravný režim s redukovanou intenzitou s použitím Flu (180 mg/m²) a nízkých dávek Cy (40 mg/kg) a Bu (2 mg/kg), v prevenci GVHD se používá CsA v kombinaci s mykofenolát mofetilem (MMF), séroterapie je součástí přípravného režimu u nepřibuzenských transplantací. Z analýzy výsledků 795 pacientů transplantovaných v rámci EBMT v letech 1972–2010 od HLA identického dárce (MSD, n = 471 či MUD, n = 324) vyplývá, že pravděpodobnost 5letého přežití pacientů po HSCT je celkově pro pacienty všech věkových kategorií více než 65 %, ve skupině dětí mladších 10 let je to více než 85 %. Kromě věkové hranice 10 let a provedení transplantace před rozvojem klonálního onemocnění jsou příznivými prognostickými faktory přípravný režim s použitím fludarabinu, použití štěpu KD a transplantace od HLA identického sourozence. V posledních letech došlo k významnému zlepšení i výsledků transplantací od shodného nepřibuzného dárce, podmínkou transplantace shodné nepřibuzné pupečnickové krve je velmi dobrá buněčnost štěpu ($> 3 \times 10^7$ /kg jaderných buněk před zamražením) [15–17]. V roce 2014 byl publikován soubor 12 dětí po haploidentické transplantaci s 5letým celkovým přežitím 83 %, kumulativní incidencí TRM 17 % a incidencí akutní a chronické GVHD 17 % a 35 % [18].

Dlouhodobě přežití pacientů po transplantaci pro FA je nejvíce negativně ovlivněno výskytem sekundárních malignit (u pacientů přežívajících 1 rok po transplantaci je kumulativní incidence sekundárních malignit 15 let po HSCT 21 %, 20 let po HSCT 34 %). 89 % sekundárních malignit představují solidní tumory, zejména dlaždicobuněčné karcinomy. Nezávislémi faktory asociovanými s vyšším rizikem výskytu sekundárních malignit jsou věk nad 10 let v době HSCT, transplantace indikovaná pro klonální onemocnění, štěp PBSC a chronická GVHD [17].

Vrozená těžká granulocytopenie (severe congenital neutropenia – SCN, Kostmannův syndrom)

Vrozená těžká granulocytopenie je vzácné onemocnění charakterizované izolovanou aplazií granulocytární řady. Jedná se zpravidla o sporadické případy, dědičnost může být autosomálně dominantní (AD) i autosomálně recesivní (AR). V kostní dřeni nacházíme blok na úrovni myelocyt-metamyelocyt, v periferní krvi pak těžkou granulocytopenii ($< 0,2 \times 10^9/l$), diagnostikovanou v raném dětství a vedoucí k opakovaným život ohrožujícím systémovým bakteriálním a mykotickým infekcím. Příči-

nou je mutace genu neutrofilní elastázy *ELA2* (60 % případů) nebo mitochondriálního antiapoptotického genu *HAX1*, vedoucí k nadměrné apoptóze granulocytů v kostní dřeni. Podávání G-CSF u 90 % pacientů účinně brání apoptóze prekurzorů granulopoézy a vede k normalizaci počtu granulocytů v periferní krvi, léčba G-CSF je celoživotní. U 10 % pacientů dochází k rozvoji myeloidní malignity (MDS, AML), často s nálezem monosomie 7 [2,15,16,19].

Alogenní HSCT je jedinou kurativní léčbou pro vybrané pacienty, indikováni by měli být pacienti s rezistencí k podávání G-CSF v dávce $> 20 \mu\text{g/kg/den}$ i v nepřítomnosti infekcí a klonálního onemocnění. U pacientů závislých na vysokých dávkách G-CSF ($\geq 10 \mu\text{g/kg/den}$ minimálně 3 měsíce v roce) by měla být HSCT zvažována vzhledem k vysokému riziku rozvoje klonálního onemocnění, zejména pokud je dostupný HLA identický rodinný dárce. Počet publikovaných případů HSCT pro SCN celosvětově přesáhl 100 pacientů. Metodou volby je transplantace od HLA identického sourozence, možnou variantou je i transplantace od plně HLA identického nepříbuzného dárce (10/10) či HLA identickou UCB (6/6). Ostatní alternativní transplantace (haploidentická transplantace, MUD méně než 10/10 a UCB méně než 6/6) jsou v současnosti metodou experimentální [16]. Preferovaným štěpem je KD pro nižší riziko GVHD, většina pacientů byla dosud transplantována po myeloablativním přípravném režimu (Bu, Cy) s nízkým rizikem selhání štěpu a dokumentovaným kompletním dárčevským chimerizmem u většiny pacientů. V rámci EBMT byly publikovány výsledky 136 pacientů transplantovaných pro SCN v období let 1990–2012, 61 z nich bylo transplantováno od HLA identického sourozence, 14 od neidentického dárce. 3leté celkové přežití je 82 %, TRM 17 %. Příznivými prognostickými faktory jsou věk pod 10 let a transplantace od shodného dárce. V případě rozvoje klonálního onemocnění je podání chemoterapie před HSCT kontroverzní, více opodstatněné u AML, spornější u MDS z důvodů vysokého rizika infekčních komplikací [15,16,19].

Shwachmanův-Diamondův syndrom

Shwachmanův-Diamondův syndrom (SDS) je multisystémové AR dědičné onemocnění charakterizované poruchou exokrinní funkce pankreatu, neprospíváním, malým vzrůstem, metafyzární kostní dysplazií, granulocytopenií s rizikem vzniku selhání kostní dřeně a vyšším výskytem myeloidních malignit. Příčinou je mutace genu *SBDS* nacházejícího se na dlouhém raménku chromosomu 7 a plnícího úlohu v činnosti ribosomů. BMF a klonální onemocnění (AML, MDS) jsou hlavními život ohrožujícími komplikacemi tohoto onemocnění. HSCT je pro tyto pacienty jedinou kurativní léčebnou metodou. Pacienti, kteří jsou v době diagnózy mladší než 3 měsíce a mají nižší parametry krevního obrazu ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$, $\text{Hb} < 9 \text{ g/dl}$ a trombocyty $< 100 \times 10^9/\text{l}$), jsou ve vyšším riziku rozvoje hematologických komplikací a preemptivně provedená HSCT by pro ně mohla být výhodou [2,15,16,20]. Dupo-

ručení pro volbu vhodného dárce jsou stejná jako u SCN [16].

Diamond-Blackfanova anémie

Diamond-Blackfanova (DBA) anémie je vrozená izolovaná aplazie červené řady v kostní dřeni spojená s makrocytární či normocytní anémií při normálním počtu leukocytů a normálním nebo zvýšeném počtu trombocytů. Výskyt je sporadický, i AR či AD dědičný. Příčinou jsou mutace genů kódujících ribosomální proteiny, mutace bývá identifikována u 40–45 % pacientů. Onemocnění se v polovině případů sdružuje se somatickými anomáliemi (kraniofaciální dysplazie, anomálie tenaru), pacienti s DBA mají rovněž zvýšené riziko výskytu leukemie či MDS. V 1. roce života jsou pacienti indikováni pouze k podávání transfuzí erytrocytů, na léčbu kortikoidy indikovanou po 12. měsíci života odpoví zhruba třetina pacientů. Část pacientů (asi 25 %) může dosáhnout spontánní remise, většinou v předškolním či mladším školním věku, krevní obraz není zcela normalizován a riziko recidivy trvá. Třetina pacientů zůstává závislá na podávání transfuzí erytrocytů zhruba v měsíčních intervalech, riziko rozvoje přetížení organismu železem a snížené délky přežití pro jaterní či srdeční selhání snižuje léčba chelátory železa. HSCT je indikována u pacientů závislých na transfuzích nebo vysokých dávkách kortikoidů, zejména v situaci dostupného HLA identického sourozence. Doporučeným přípravným režimem je Flu, Bu/Treo, Thio, preferovaným štěpem kostní dřeň pro nižší riziko chronického GVHD. Literární údaje o nepřibuzenských či jiných alternativních transplantacích se omezují na jednotlivé kazuistiky [2,15,16,21].

Vrozená amegakaryocytární trombocytopenie

Vrozená amegakaryocytární trombocytopenie (congenital amegakaryocytic thrombocytopenia – CAMT) je AR dědičné onemocnění charakterizované chyběním megakaryocytů v kostní dřeni, příčinou je u většiny pacientů mutace *c-mpl* genu mající za následek chybění exprese trombopoetického receptoru *c-mpl* na povrchu trombocytů. Onemocnění se manifestuje hemoragickou diatézou v raném dětství, později dochází k rozvoji aplastické anémie. Častý je výskyt somatických anomálií, riziko vzniku leukemie je zvýšené. Onemocnění je možné vyléčit pouze časně provedenou HSCT, do jejího provedení je třeba předcházet život ohrožujícímu krvácení (zejména intrakraniálnímu) podáváním separovaných trombocytů. Do roku 2014 bylo v databázi EBMT registrováno 80 pacientů transplantovaných pro CAMT. Doporučeným přípravným režimem je Flu + Bu/Treo. Metodou volby je transplantace od HLA identického sourozence, dalším možným přístupem je HSCT od 10/10 identického MUD či transplantace 6/6 identickou UCB [2,15,16,22].

Dyskeratosis congenita

Dyskeratosis congenita (DC) je vzácné, geneticky heterogenní onemocnění, dědičnost může být X vázaná,

AD i AR. Klinické projevy (onychodystrofie, kožní retikulární změny a leukoplakie sliznice dutiny ústní) se rozvíjejí postupně v průběhu dětství, selhání kostní dřeně postihne většinu nemocných v dětství či dospívání. Riziko vzniku maligního onemocnění je 10 %, plicní fibróza postihuje 20 % pacientů. Primární příčinou onemocnění je dysfunkce telomer na podkladě mutací v genech kódujících složky telomerázového komplexu (udržuje délku telomer) nebo sheltrinu (chrání telomery před poškozením). BMF se vyskytuje v 80 % případů a je hlavní indikací k provedení HSCT. TRM je při použití konvenčních přípravných režimů (obsahujících busulfan či celotělové ozáření) vysoká, zejména v důsledku orgánové toxicity (plicní fibróza, jaterní cirhóza, venookluzivní nemoc jater), lepších výsledků je možné dosáhnout režimy s redukovanou intenzitou s použitím fludarabinu [2,15,16,23]. Co se týče výběru dárce pro alogenní HSCT, platí stejná doporučení jako u ostatních (výše uvedených) IBMF.

Vrozená dyserythropoetická anémie

Vrozená dyserythropoetická anémie (congenital dyserythropoietic anemia – CDA) je vzácné, AR dědičné onemocnění, charakterizované morfologickými anomáliemi erytroidních prekurzorů v kostní dřeni, jejich předčasným rozpadem, inefektivní erythropoézou, hemolytickou anémií, přetížením železem a splenomegalií. Ze 3 definovaných forem je v kavkazské populaci nejčastější typ II. Anémie je u tohoto typu CDA středně těžká, potřeba transfuzí výjimečná, zvýšené je riziko vzniku cholelitiázy. Léčebnou metodou volby je splenektomie, dochází po ní ke zlepšení krevního obrazu a mizí riziko cholelitiázy. Výjimečná těžká forma, manifestující se anémií bezprostředně po porodu a u části jedinců i rozvojem fetálního hydropsu, je morfologicky necharakteristická a někdy klasifikována jako CDA IV. typu. Pacienti jsou závislí na transfuzích s rozvojem přetížení železem a nutností léčby chelátory. HSCT je v takových případech jediným kurativním postupem a metodou volby. Do roku 2014 bylo popsáno 7 pacientů transplantovaných ve 4 centrech od HLA identického sourozence a další 2 úspěšné transplantace od nepříbuzného dárce s použitím různých přípravných režimů. V případě sourozenecké transplantace se zdá být na základě těchto kazuistik bezpečný a efektivní režim Bu, Cy a ATG, ATG snižuje riziko rejekce štěpu zejména u polytransfudovaných pacientů [2,15,16,24].

Závěr

HSCT má v současné době nezastupitelné místo v léčbě řady nemaligních onemocnění krvetvorby a často je jedinou kurativní léčebnou metodou. Transplantace od HLA identického sourozence je metodou volby první linie u dětí a mladších dospělých s SAA, pacienti se špatnou odpovědí na IST či relapsem SAA jsou jednoznačně indikováni k transplantaci od nepříbuzného dárce. U hemoglobinopatií a syndromů vrozeného selhání kostní dřeně je v poslední době trend k léčbě alogenní

HSCT od HLA identického sourozence v mladším věku, před rozvojem závažných komplikací a orgánového poškození v důsledku přetížení železem. Přes neustále se zlepšující výsledky nepříbuzenských transplantací jsou ve většině případů indikovány až při těžším průběhu onemocnění, v rámci kontrolovaných studií ve zkušených centrech. V případě syndromů vrozeného selhání kostní dřeně HSCT vyléčí selhání kostní dřeně a eliminuje riziko vzniku klonálního hematologického onemocnění, neovlivní však extramedulární orgánové poškození ani riziko solidních tumorů v pozdějším věku, které může být naopak po prodělané HSCT v důsledku podaného přípravného režimu i chronické GVHD zvýšené. Z těchto důvodů je rozhodnutí o transplantaci a vlastní provedení HSCT vyhrazeno zkušeným hematologickým a transplantačním centřům. U těchto pacientů je nezbytná celoživotní dispenzarizace a sekundární prevence malignit.

S celkovým zlepšením přežívání pacientů transplantovaných pro nemaligní hematologická onemocnění vystupuje do popředí snaha o co nejlepší kvalitu jejich života, aktuální zůstávají otázky další optimalizace přípravných režimů a minimalizace časných komplikací i pozdních následků proběhlé léčby.

Podpora MZ CR – RVO, FN v Motole 00064203.

Literatura

1. Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 4th ed. Blackwell: 2008. ISBN 978-1405153485.
2. Cetkovský P, Mayer J, Starý J et al. Transplantace kostní dřeně a periferních hematologických buněk. Galén: Praha 2016. ISBN 978-80-7492-267-1.
3. Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. Int J Hematol 2015; 101(6): 527–535. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12185-015-1787-z>>.
4. Singh P, Sinha A, Kamath A et al. Aplastic Anemia – A Quick Review. Cancer Prev Curr Res 2017; 7(5): 00251. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.15406/jpcpr.2017.07.00251>>.
5. Socié G. Allogeneic BM transplantation for the treatment of aplastic anemia: current results and expanding donor possibilities. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013; 2013: 82–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.82>>.
6. Bacigalupo A, Socié G, Hamladjí RM et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. Haematologica 2015; 100(5): 696–702. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2014.115345>>.
7. Bacigalupo A, Socié E, Lanino E et al. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT-SAA working party. Haematologica 2010; 95(6): 976–982. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2009.018267>>.
8. Dufour C, Pillon M, Socié G et al. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. Br J Haematol 2015; 169(4): 565–573. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13297>>.
9. Marsh JCW, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? Blood 2013; 122(22): 3561–3567. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-05-498279>>.

10. Dufour C, Veys P, Carraro E. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol* 2015; 171(4): 585–594. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13614>>.
11. Brodsky A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124(18): 2804–2811. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-02-522128>>.
12. de Latour RP, Schrezenmeier H, Bacigalupo A et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2012; 97(11): 1666–1673. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2012.062828>>.
13. Angelucci E, Mathes-Martin S, Baronciani D et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an internal expert panel. *Haematologica* 2014; 99(5): 811–820. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2013.099747>>.
14. Lucarelli G, Isgró A, Sodani P. Hematopoietic Stem Cell transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(5): a011825. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a011825>>.
15. de Latour RP, Peters C, Gibson B et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(9): 1168–1172. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.117>>.
16. Dalle JH, de Latour RP. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 2016; 103(4): 373–379. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12185-016-1951-0>>.
17. de Latour RP, Porcher R, Dalle JH et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood* 2013; 122(26): 4279–4286. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-01-479733>>.
18. Zecca M, Strocchio L, Pagliara D et al. HLA-Haploidentical T Cell-Depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(4): 571–576. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.01.015>>.
19. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2015; 126(6): 1885–1892; quiz 1970. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-02-628859>>.
20. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B et al. Classification of and risk factors for hematologic complications in a french national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica* 2012; 97(9): 1312–1319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2011.057489>>.
21. Fagioli F, Quarello P, Zecca M et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anemia: a report from the Italian Association of pediatric haematology and oncology registry. *Br J Haematol* 2014; 165(5): 673–681. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12787>>.
22. Dalle JH, Fahd M. Allogeneic stem cell transplantation in amegacaryocytosis: results of a retrospective study in EBMT centers. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(2 Suppl): S81–S82. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.12.099>>.
23. Gadalla SM, Sales-Bonfim C, Carreras J et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(8): 1238–1243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.021>>.
24. Unal S, Russo R, Gumruk F et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia type II. *Pediatr Transplant* 2014; 18(4): E130–E133. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/petr.12254>>.

MUDr. Renata Formánková, Ph.D.

✉ renata.formankova@fnmotol.cz

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol
www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 28. 11. 2017

Přijato po recenzi 17. 3. 2018