

Применение плериксафора и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в кондиционировании перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича

Д.Н. Балашов, Е.И. Гутовская, С.Н. Козловская, С.А. Радыгина,
А.Л. Лаберко, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Тяжелые дисфункции и отторжение трансплантата после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – одна из серьезных проблем у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича. В данной публикации представлено описание клинического случая отторжения трансплантата и повторной ТГСК с применением альтернативного подхода к подготовительной терапии. Мы включили гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и плериксафор в режим кондиционирования для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в сосудистое русло и образования свободного пространства в строме костного мозга для более эффективного приживления донорских клеток.

Ключевые слова: синдром Вискотта–Олдрича, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, плериксафор.

The use of plerixafor and G-CSF during conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome

D.N. Balashov, E.I. Gutovskaya, S.N. Kozlovskaya, S.A. Radygina, A.L. Laberko, A.A. Maschan

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

High incidence of impaired graft function remains a significant issue in patients with Wiskott–Aldrich Syndrome after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). We report a clinical case of graft rejection and second HSCT with novel alternative approach to the conditioning regimen. We used of G-CSF and plerixafor as additional agents in conditioning regimen for stem cell release and opening of bone marrow niches to improve stem cell engraftment.

Key words: Wiskott–Aldrich syndrome, hematopoietic stem cell transplantation, plerixafor.

Контактная информация:

Балашов Дмитрий Николаевич,
д-р мед. наук, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2,
врач-гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 5527
E-mail: bala8@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-55-58

Correspondence:

Balashov Dmitri, PhD,
Head of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department #2,
Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: bala8@yandex.ru

Синдром Вискотта–Олдрича (СВО) относится к группе первичных иммунодефицитов и характеризуется X-сцепленным наследованием с частотой развития 1:100000 живых новорожденных. Причина заболевания – мутация в гене WASP, который кодирует протеин WASp. Белок WASp принимает участие в перестройке цитоскелета в ответ на точную активацию. Часто дефицит WASp ассоциирован с иммунологическими дефектами, такими как снижение количества и нарушения функции Т-лим-

фоцитов, снижение хемотаксиса фагоцитов и дендритических клеток, функциональными дефектами регуляции Т-клеток, нарушениями индукционной фазы апоптоза.

Особенности мутаций в гене WASP становятся причиной различных фенотипов заболевания. Классический фенотип характеризуется тромбоцитопенией с малым размером тромбоцитов, иммунодефицитом и экземой [1]. Другие фенотипические варианты СВО: X-сцепленная тромбоцитопения, проявляющая-

ся тромбоцитопенией и малым размером тромбоцитов, а также X-сцепленная конгенитальная нейтропения [2, 3].

Пациенты с классическим фенотипом наиболее чувствительны к бактериальным, вирусным и оппортунистическим инфекциям [4]. Кроме того, значительная часть этих пациентов развивает аутоиммунные осложнения и имеет высокий риск развития злокачественных новообразований [5–7]. Именно поэтому СВО с классическим фенотипом является сегодня показанием к проведению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Несмотря на совершенствование подходов к проведению ТГСК, у пациентов с WAS остается на сегодняшний день целый ряд нерешенных проблем, ассоциированных с тяжелыми дисфункциями трансплантата. В частности, по данным *H.D. Ochs с соавт.* [8], частота отторжений трансплантата составляет 10%.

Один из путей решения данной проблемы – увеличение интенсивности подготовительной терапии, что, вероятно, позволит устранить причину дисфункций трансплантата за счет эрадикации резидуального пула собственных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Однако эскалация химиотерапии сверх стандартных высокоинтенсивных миелоаблативных режимов неминуемо влечет за собой увеличение частоты и тяжести жизнеугрожающих токсических осложнений, что в свою очередь является не только причиной роста летальности, ассоциированной с ТГСК, но может приводить и к значительному снижению качества жизни после перенесенной ТГСК. Именно поэтому, несмотря на 50-летний опыт проведения трансплантаций у пациентов с СВО, вопрос дисфункций трансплантата, в том числе его отторжений, до настоящего времени не решен.

Одним из возможных путей решения этой проблемы может стать использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и плериксафора в кондиционировании с целью мобилизации ГСК в сосудистое русло и образование свободного пространства в строме костного мозга для более эффективного приживления донорских клеток. Механизм действия плериксафора заключается в блокаде хемокинового рецептора CXCR4, расположенного на поверхности ГСК, который участвует в ее фиксации к строме костного мозга («хоуминг»).

Идея применения плериксафора и Г-КСФ во время кондиционирования была успешно реализована *М. Konopleva с соавт.* [9] у пациентов с острым миелобластным лейкозом. Один из главных результатов этой работы – значительно более высокая частота полного донорского миелоидного химеризма и низкая частота острой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) после ТГСК.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациенту с СВО, подтвержденным мутацией в гене WASp (мутация в 11 экзоне вставка с. 1443-1446ins TCCA в 482 кодоне, p.His482fsX14), а также с клиническими проявлениями, характерными для классического фенотипа, в возрасте 1 год 1 мес. была выполнена ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора.

Ребенку проведено миелоаблативное кондиционирование в составе: Треосульфат – 36 г/м², Флударабин – 150 мг/м², Мельфалан – 140 мг/м². Источником ГСК был костный мозг. Для профилактики РТПХ использовали циклофосфамид на +3-й и +4-й дни в суммарной дозе 100 мг/кг, а также такролимус и микофенолат мофэтил с +5-го дня. Приживление нейтрофилов констатировано на +23-й день, приживление тромбоцитов – на +38-й.

Основными проблемами раннего посттрансплантационного периода были тяжелый мукозит, нейтропенический энтероколит, а также острая верхнекишечная РТПХ 2-й стадии, в связи с этим ребенок получал терапию будесонидом (6 мг/сут) с положительным эффектом.

При исследовании химеризма на +30-й день после ТГСК было констатировано, что все клетки имеют донорское происхождение. Тем не менее через 3 месяца после ТГСК у ребенка был выявлен значительный сдвиг донорского химеризма, а на +120-й день констатировано отторжение трансплантата. Данная клиническая ситуация была расценена как показание к повторной ТГСК, в связи с чем ребенку был подобран в Международном регистре второй донор. Повторную ТГСК выполнили через 7 месяцев после первой трансплантации.

Повторное кондиционирование проведено в следующем составе: Треосульфат – 42 г/м², Флударабин – 150 мг/м², Мельфалан – 140 мг/м², Тимоглобулин – 5 мг/кг, Ритуксимаб – 100 мг/м². Кроме того, учитывая неудачный опыт первой ТГСК, в режим кондиционирования были добавлены Г-КСФ (10 мкг/кг – с -8-го по -4-й дни) и плериксафор (240 мкг/кг/сут – с -6-го по -4-й дни).

У ребенка отмечали высокий уровень лейкоцитов на протяжении всего периода проведения кондиционирования, ассоциированный с мобилизующим эффектом Г-КСФ и плериксафора в отношении различных популяций клеток, в первую очередь нейтрофилов, в связи с чем длительность периода агранулоцитоза уменьшилась по сравнению с первой ТГСК (рис. 1).

В качестве источника ГСК использовали периферическую кровь неродственного Г-КСФ-стимулированного HLA-идентичного донора. С целью редукции риска РТПХ проведена TCRab/CB19+ деплеция

трансплантата с использованием иммуномагнитной технологии (*Miltenyi Biotec*). Приживление нейтрофилов зафиксировано на +12 день, тромбоцитарного звена – на +13-й день.

В настоящее время срок катамнеза после повторной ТГСК составляет 12 месяцев. В течение всего периода наблюдения у ребенка сохраняется стойкий полный донорский химеризм при отсутствии каких-либо значимых посттрансплантационных осложнений (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сегодня ТГСК – единственный доступный метод терапии у пациентов с СВО. Высокий риск развития отторжения трансплантата требует разработки новых подходов к подготовительной терапии и решения задач, направленных на сохранение удовлетворительного качества жизни после перенесенной ТГСК. В связи с этим использование таргетных препара-

Рисунок 1

Динамика изменения уровня лейкоцитов во время проведения кондиционирования перед первой и второй трансплантациями

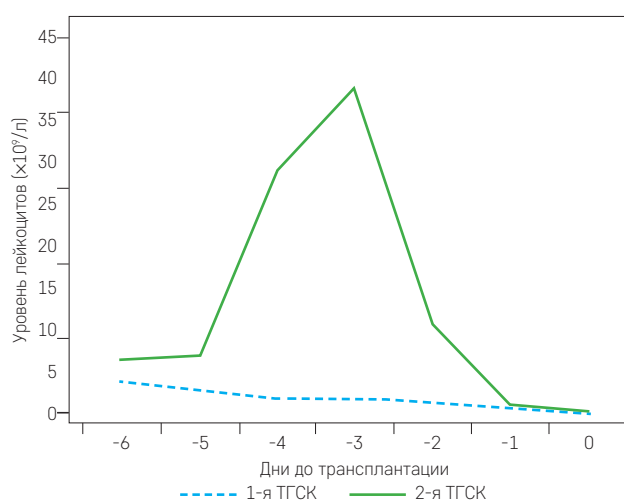
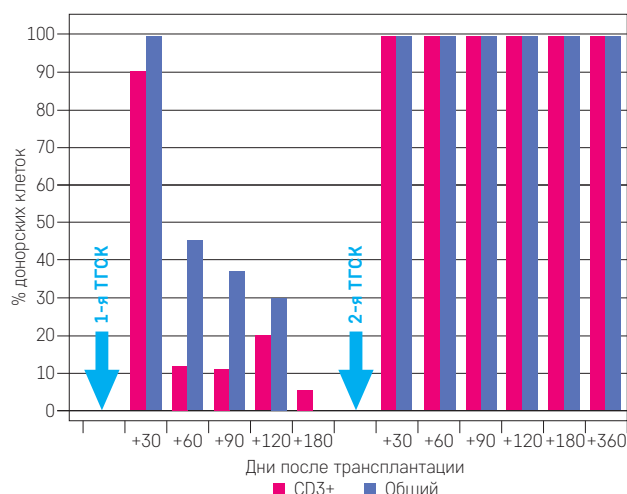


Рисунок 2

Динамика изменения химеризма в CD3+ популяции и общей клеточной фракции после первой и второй трансплантаций



тов, не обладающих цитотоксическими свойствами, – актуальная задача клинической практики.

Основной сферой применения плериксафора в сочетании с Г-КСФ до недавнего времени была мобилизация ГСК для аутотрансплантации. Тем не менее механизм действия этого препарата позволяет решать задачи иного спектра.

Применение плериксафора и Г-КСФ в качестве компонентов кондиционирования в представленной клинической ситуации с целью предотвращения тяжелых дисфункций или отторжения трансплантата – новаторское решение. В исследовании *М. Konopleva* с соавт. [9] данную комбинацию использовали в первую очередь для мобилизации лейкемических ГСК у пациентов с гемобластомами. В работе *С.С. Dvorac* с соавт. [10] плериксафор в сочетании с Г-КСФ использовали без химиотерапии для кондиционирования пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН). В этом исследовании эффективность метода не была продемонстрирована, однако авторы сделали ряд очень важных выводов, в частности, они предположили, что отсутствие ожидаемого результата, вероятно, связано с высоким пролиферативным потенциалом костного мозга пациента, которому не проводили химиотерапию, что способствовало «хоумингу» собственных быстропролиферирующих ГСК и в свою очередь приводило к отсутствию «вакантных» ниш в строме, необходимых для приживления донорского трансплантата. Результаты нашего клинического наблюдения, представленные в данной публикации, также могут свидетельствовать в пользу значимости химиотерапии в сочетании с мобилизирующей ГСК-терапией.

Кроме того, один из важнейших выводов, сделанных *С.С. Dvorac* с соавт. [10], – безопасность плериксафора у детей раннего возраста, так как ни у одного из пациентов не было зарегистрировано каких-либо осложнений, ассоциированных с проведением данной терапии. Это соответствует результатам исследования *А.А. Maschan* и соавт. [11]: безопасный для детей профиль был продемонстрирован у детей с солидными опухолями, получавших плериксафор для мобилизации ГСК перед аутологичной ТГСК. В нашем клиническом случае применение комбинации плериксафора и Г-КСФ у ребенка также не сопровождалось развитием каких-либо осложнений, которые можно было бы ассоциировать с проводимой терапией.

Данный клинический пример демонстрирует новый подход к проведению ТГСК у пациентов с высоким риском неприживления или тяжелых дисфункций трансплантата. Однако для получения достоверных результатов необходимо проведение проспективного клинического исследования.

В представленном клиническом случае в основе преодоления барьера отторжения трансплантата при первой неудачной ТГСК было применение высокоинтенсивного миелоаблативного кондиционирования и костного мозга от HLA-совместимого донора в качестве источника ГСК. Нередко именно такой подход используется в качестве терапевтической опции, позволяющей надеяться на хорошие функциональные характеристики трансплантата. Безусловно, нельзя отрицать тот факт, что повторная ТГСК в нашем случае проведена от альтернативного донора, при этом использован другой подход к подготовке трансплантата и несколько иной режим кондиционирования, что могло оказать влияние на результат ТГСК, однако применение плериксафора и Г-КСФ – единственный элемент кондиционирования с принципиально иным механизмом действия.

Данный клинический пример продемонстрировал один из возможных путей решения поставленной проблемы без увеличения риска токсических осложне-

ний. Представленная технология утверждена Ученым советом ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и зарегистрирована в *ClinicalTrials.gov* (ID: NCT03019809) в качестве клинического исследования для пациентов с СВО.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Д.Н. Балашов <http://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Е.И. Гутовская <http://orcid.org/0000-0002-3800-8927>

С.Н. Козловская <http://orcid.org/0000-0002-1754-1220>

С.А. Радыгина <http://orcid.org/0000-0002-7696-1153>

А.Л. Лаберко <http://orcid.org/0000-0002-2354-2588>

А.А. Масчан <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Wiskott A. Familiarer, angeborener Morbus Werthofii? Monatsschr Kinderheilkd 1937; 68: 212–6.
2. Villa A., Notarangelo L., Kraus N.D., et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutation in WASp gene. Nat Genet 1995; 9: 414–7.
3. Devriendt K., Kim A.S., Mathius G., et al. Constitutively activating mutation in WASp causes X-linked severe congenital neutropenia. Nat Genet 2001; 27: 313–7.
4. Pai S.Y., Notarangelo L.D. Hematopoietic Cell Transplantation for Wiskott-Aldrich Syndrome: Advances in Biology and Future Directions for Treatment. Immunol Allergy Clin North Am 2010; 30 (2): 179–94.
5. Dupuis-Girod S., Medioni J., Haddad E., et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single center cohort of 55 patients. Pediatr 2003; 111 (5): e622–e627.
6. Imai K., Morio T., Zhu Y., et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. Blood 2004; 103 (2): 456–64.
7. Schurman S.H., Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. Curr Opin Rheumatol 2003; 15 (4): 446–53.
8. Ochs H.D., Filipovich A.H., Veys P., Cowan M.J., Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15 (1): 84–90.
9. Konopleva M., Benton C.B., Thall P.F., et al. Leukemia cell mobilization with G-CSF plus plerixafor during busulfan-fludarabine conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2015; 50: 939–46.
10. Dvorak C.C., Horn B.N., Puck J.M., et al. A trial of plerixafor adjunctive therapy in allogeneic hematopoietic cell transplantation with minimal conditioning for severe combined immunodeficiency. Pediatr Transplant 2014; 18: 602–8.
11. Maschan A.A., Balashov D.N., Kurnikova E.E., et al. Efficacy of plerixafor in children with malignant tumors failing to mobilize a sufficient number of hematopoietic progenitors with G-CSF. Bone Marrow Transplant 2015; 50 (8): 1089–91.