

Hematopoietic stem cell transplantation in patients with neurometabolic diseases: a single center experience

Kirill I. Kirgizov^{1,2}, Ekaterina A. Pristanskova¹, Yulia V. Skvortsova², Natalia L. Pechatnikova¹, Marina Y. Persiantseva², Natalia V. Sidorova¹, Dmitry N. Balashov², Veronika V. Konstantinova¹, Oxana L. Blagonravova¹, Svetlana M. Mikhailova¹, Elena V. Skorobogatova¹, Aleksey A. Maschan²

¹ The Russian Children's Research Hospital, Moscow, ² Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Contacts: Dr.Kirill I.Kirgizov
E-mail: Kirgiz-off@yandex.ru

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is now increasingly used for the patients with inborn neurodegenerative disorders. It is quite important to provide HSCT for such cases in the early childhood.

Patients and methods

Twenty-seven HSCTs were performed and analysed during the period of 2002 to 2014. The children under study were with Hurler syndrome (n=19), X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) (n=4), metachromatic leukodystrophy (n=3), Krabbe disease (n=1). In 20 cases, a matched unrelated HSCT were performed in 20 cases. Matched related donors were used in 7 cases. In general, HSCT with HLA matching of 9/10 was carried out in 20% of cases (n=4), with 10/10, in 80% (n=16). The sources of stem cells were as follows: bone marrow, 74,1% (n=20); peripheral blood stem cells, in 18,5% (n=5); cord blood cells, 7,4% (n=2). The median of age was 4,1 years. Conditioning regimen included Busulfan/Treosulfan+Fludarabine+Thiotepa/Melphalan, and ATG+Rituximab in cases of MUD HSCT.

Results

Nearly all of the 20 surviving patients developed a complete donor chimerism (n=19), and showed good response to the therapy. A better response correlated with shorter inter-

val from diagnosis to transplant. One patient rejected the graft, however, remaining alive. The causes of death were as follows: infection, 57,1% (n=4); GvHD, 28,6% (n=2); late progression, 14,3% (n=1). Our experience from the last 5 years demonstrates better outcomes, due to more effective infection control and GvHD prevention. Three patients with X-linked ALD exhibited aGvHD grade III-IV, of them only one patient survived at the early terms, however, died 7 years after HSCT because of the disease progression. The long-term observations lasted for a median of 40,5 (7 to 128) months. Estimated probability of overall survival was 51,4%, event-free survival, 49,3%.

Conclusion

Our results suggest that HSCT for the patients with neuro-metabolic diseases is an effective way to hamper neurodegenerative events, in case of successful transplant outcome. Over last years, the results of HSCT become better, due to improved control of infection and GvHD. The X-linked ALD patients require additional measures for GvHD prevention.

Keywords

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, children, neurometabolic diseases, graft-versus-host disease, acute.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с врожденными нейродегенеративными заболеваниями: опыт одного центра

Кирилл И. Киргизов^{1,2}, Екатерина А. Пристанкова¹, Наталья Л. Печатникова¹, Юлия В. Скворцова², Марина И. Персианцева², Наталья В. Сидорова¹, Дмитрий Н. Балашов², Вероника В. Константинова¹, Оксана Л. Благонравова¹, Светлана В. Михайлова¹, Михаил А. Масчан², Елена В. Скоробогатова¹, Алексей А. Масчан²

¹Российская детская клиническая больница, Москва, ²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва

Цель

Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с врожденными нейродегенеративными заболеваниями является распространенным методом терапии в настоящее время. Для детей с подобными заболеваниями своевременное проведение ТГСК является ключевым.

Пациенты и методы

Мы проанализировали 27 ТГСК, которые были выполнены в период 2002-2014 гг. Диагнозы: синдром Гурлера (n=19), X-сцепленная адренолейкодистрофия (X-АЛД, n=4), метахроматическая лейкодистрофия (n=3), болезнь Краббе (n=1). Неродственные доноры (10/10 и 9/10) были использованы в 20 Алло-ТГСК, родственные – у 7 пациентов. 9/10 ТГСК – 20% (n=4), 10/10 – 80% (n=16). Источник стволовых клеток: КМ – 74,1% (n=20), ПСКК – 18,5% (n=5), Пуповинная кровь – 7,4% (n=2). Средний возраст пациентов – 4,14 лет. Режим кондиционирования: Бусульфан/Треосульфан + флюдарабин + Тиотепа/Мельфалан и АТГ+ритуксимаб (в случае ТГСК от неродственного донора).

Результаты

После проведенной ТГСК выжили 20 пациентов, из них полный донорский химеризм имеют 19 детей, у всех отмечен хороший ответ по основному заболеванию (лучший ответ коррелирует с минимальным интервалом

между постановкой диагноза и проведением ТГСК). В 1 случае зафиксировано отторжение трансплантата. Причины смерти: инфекционные осложнения – 57,1% (n=4), острая реакция «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) – 28,6% (n=2), прогрессия основного заболевания – 14,3% (n=1). Отмечено улучшение результатов ТГСК за последние 5 лет, что связано с успехами контроля и терапии инфекции и профилактики оРТПХ. У 3 пациентов с X-АЛД наблюдалась оРТПХ III-IV ст., в результате только один пациент выжил, но умер спустя 7 лет после трансплантации из-за прогрессии основного заболевания. Медиана наблюдения составила 40,53 (7-128 месяцев), ОВ 51,4%, бессобытийная выживаемость – 49,3%.

Выводы

Наши результаты показывают, что ТГСК у пациентов с врожденными нейродегенеративными заболеваниями является эффективным методом терапии, целью которого является остановить прогрессию нейродегенеративных процессов. Результаты ТГСК, за последние годы, становятся лучше за счет усиления инфекционного контроля и методов профилактики оРТПХ. Пациенты с диагнозом X-АЛД требуют улучшения профилактики оРТПХ.

Ключевые слова

Аллогенная трансплантация костного мозга, нейрометаболические заболевания дети, посттрансплантационный мониторинг.