

Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - allo-HSCT) jest procedurą ratującą życie w wielu chorobach nowotworowych i nienowotworowych. Procedura allo-HSCT obarczona jest również ryzykiem powikłań takich jak toksyczności kondycjonowania, zespół niedrożności zatokowej wątroby (ang. sinusoidal obstruction syndrome – SOS), choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, infekcje oportunistyczne, niewydolność wielonarządowa, choroby układu sercowo-naczyniowego, powikłań metabolicznych, hormonalnych, okulistycznych, neurologicznych i osteoporozy. Niemowlęta stanowią szczególną grupę biorców krwiotwórczych komórek macierzystych ze względu okres intensywnego wzrostu w którym się znajdują, niedojrzałość organów i odmienny metabolizm leków. Niestety, dane w literaturze odnośnie procedury allo-HSCT przeprowadzonej w wieku niemowlęcym są ograniczone.

Cele: Celem pracy była analiza wczesnych i późnych powikłań u niemowląt poddanych procedurze allo-HSCT i poszukiwanie możliwości poprawy wyników leczenia przeszczepowego.

Materiały i metody: Przeprowadzono retrospektywną analizę dotyczącą allo-HSCT u 67 pacjentów poniżej 12 miesiąca życia w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 1999-2019 oraz wykonano dwie analizy przypadków. W ramach prowadzonych badań udokumentowano pierwszy przypadek allo-HSCT w defekcie GNE oraz zastosowanie defibrotynu w profilaktyce zespołem niedrożności zatokowej wątroby u pacjentów z osteopetrozą na przykładzie opisu przypadku. Analizy miały retrospektywny charakter a wszystkie procedury były wykonywane w ramach rutynowej opieki nad pacjentem.

Wyniki: Grupa niemowląt charakteryzuje się dużym odsetkiem pierwotnych niedoborów odporności i wrodzonych wad metabolizmu (77,6%) wymagających przeszczepienia wkrótce po ich wykryciu. Mediana czasu obserwacji wyniosła 1373 dni (zakres 3 – 7875 dni). Prawdopodobieństwo przeżycia po 5 latach obserwacji wynosiło odpowiednio 73% u pacjentów z chorobami nowotworowymi i 71% u pacjentów z nienowotworową chorobą podstawową, różnica ta nie jest jednak istotna statystycznie. U biorców od dawcy zgodnego w porównaniu z biorcami komórek macierzystych od dawcy haploidentycznego, zaobserwowany został wyższe prawdopodobieństwo OS (0,8 vs. 0,58%, $p = 0,0425$). Prawdopodobieństwo OS dla pacjentów poddanych allo-HSCT w latach 1999-2008 vs. 2009-2019 wynosiło odpowiednio

59 i 78%, ale nie było istotne statystycznie. Zgon wystąpił u 19 pacjentów (28,3%), u większości był on związany ze śmiertelnością nie związaną z nawrotem nowotworu (NRM). Mediana czasu między procedurą allo-HSCT a zgonem wyniosła 69 dni (zakres 3 – 341 dni). Odsetek NRM ocenionej w 100. dobie po procedurze allo- HSCT wyniósł 17,91%, natomiast po pięciu latach 26,86%. Przyczynami NRM były głównie infekcje (bakteryjne – 7, CMV – 5, inne) i dotyczyły 15 (83,3%) pacjentów. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) stanowiła przyczynę NRM u 3 (16,3%) dzieci. Objawy ostrej GVHD pojawiły się u 59,4% niemowląt, przy czym stopień III-IV zaobserwowano u 23%. Diagnozę przewlekłej GVHD postawiono u 42,6% pacjentów, a stopień umiarkowany do ciężkiego dotyczył 25,9% badanych. W badanej grupie pacjentów aż 22 dzieci (32,8%) wymagało pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii Dziecięcej i wentylacji mechanicznej, co wskazuje na wysokie ryzyko ciężkich wczesnych powikłań.

Analizowany przypadek pacjentki z GNE deficiency-associated macrothrombocytopenia leczonej za pomocą procedury allo-HSCT zakończył się zgonem pacjentki. Najbardziej prawdopodobną przyczyną niepowodzenia procedury allo-HSCT wydaje się nadmierna toksyczność megachemioterapii i toksyczność DMSO, co również dowodzi wyższej wrażliwości na czynniki toksyczne.

W przypadku zastosowania defibrotyny w profilaktyce zespołu niedrożności zatokowej wątroby u pacjenta z osteopetrozą, korzyści były większe niż potencjalne ryzyko i z leczeniem profilaktycznym można wiązać fakt, że pacjent rozwinął jedynie łagodną postać SOS i nie wymagał pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii Dziecięcej

Wnioski: Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku w leczeniu wrodzonych i nabytych chorób wieku niemowlęcego wymaga szczególnej uwagi ze względu na odmienność charakterystyki najmłodszej grupy pacjentów w porównaniu ze starszymi dziećmi. Lepsze wyniki allo-HSCT można uzyskać stosując kondycjonowanie o zmniejszonej toksyczności czy monitorując stężenia leku. Długoterminowe monitorowanie pacjentów oraz wczesne interwencje w przypadku stwierdzenia powikłań po procedurze mogą mieć kluczowe znaczenie u dzieci przeszczepianych we wczesnym okresie życia. Szczególny wpływ procedury allo-HSCT na grupę najmłodszych pacjentów stanowi wyzwanie, ze względu na małą liczbę publikacji dostępnych w literaturze i jednocześnie ogromny wpływ powikłań na długość i jakość życia najmłodszych pacjentów.

Słowa kluczowe: Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, defibrotyd, megachemioterapia, oddział intensywnej terapii dziecięcej, GNE deficiency-associated macrothrombocytopenia, niemowlęta