

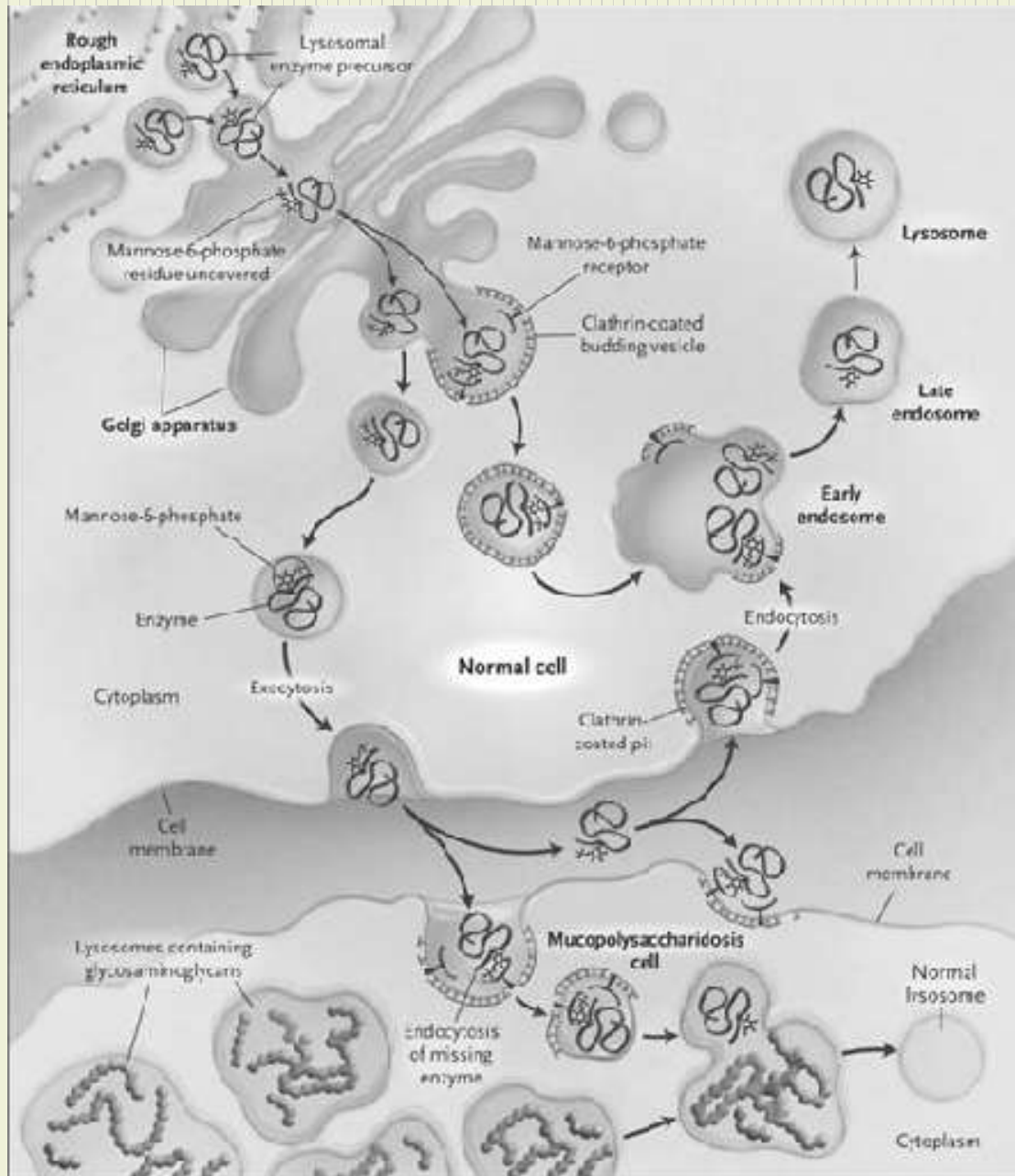
# Az őssejt-transzplantáció helye mucopolysaccharidosisban

Kassa Csaba, Kállay Krisztián, Benyó Gábor, Kriván Gergely

Szent László Kórház, Budapest  
Gyermekehematológiai- és őssejt-transzplantációs Osztály

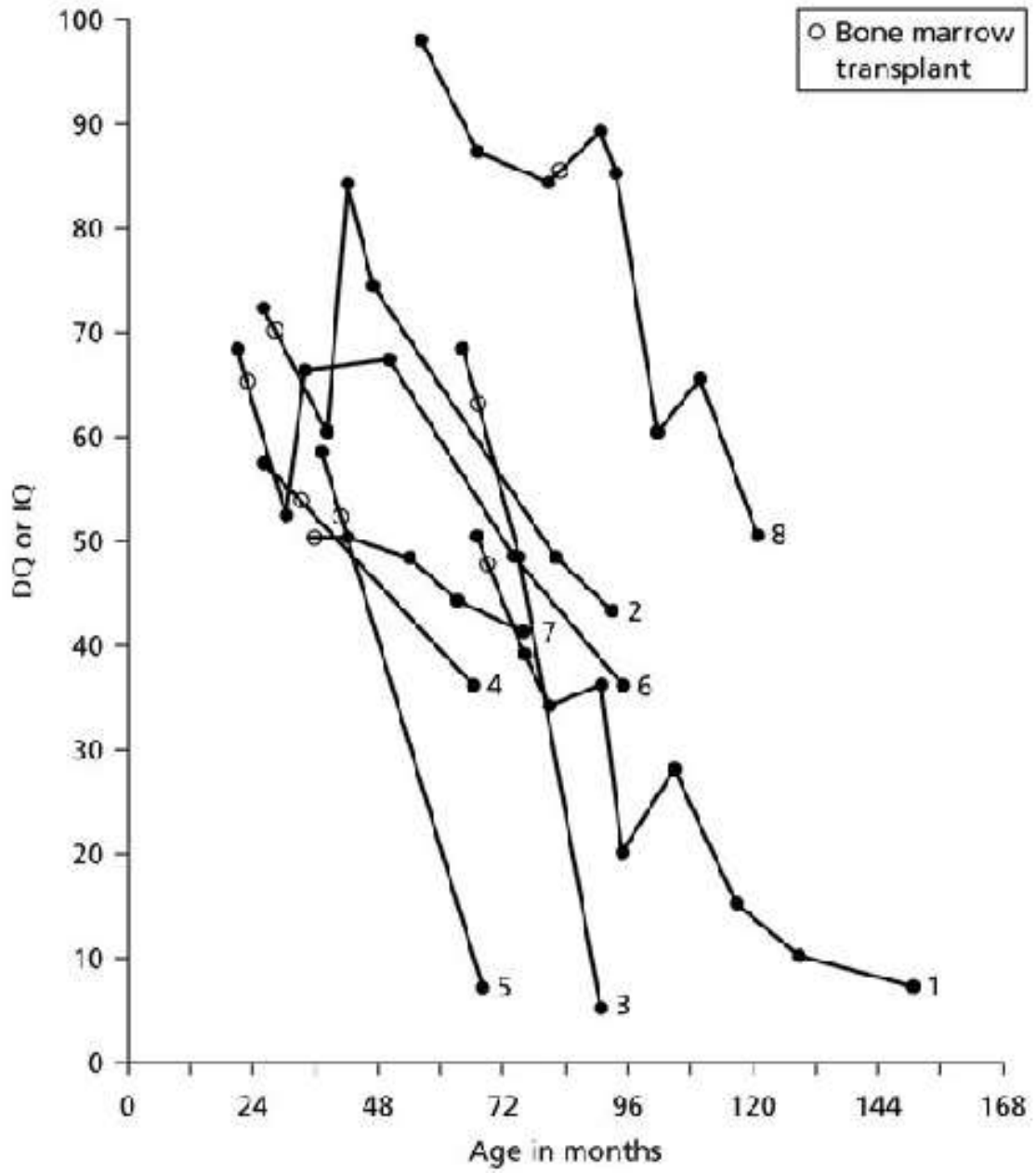
# A mucopolysaccharidosis

- Enzimdefektus
- Fratantoni, Neufeld (1968): enzim bejuttatása sejtekbe receptor mediált endocitózissal és direkt átvitelrel
- Di Ferrante (1971): humán plazma adása Hurler és Hunter szindrómában
- Hobbs (1980): az első őssejt-transzplantáció Hurler syndromás betegnél
- Krivit (1982): az első őssejt-transzplantáció Maroteaux-Lamy syndromás (MPS VI) betegnél



# Donor sejtek enzim- termelése

# MPS III



# Transzplantáció

## Javasolt

- MPS I
- MPS VI
- MPS VII
- ML II

## Nem javasolt

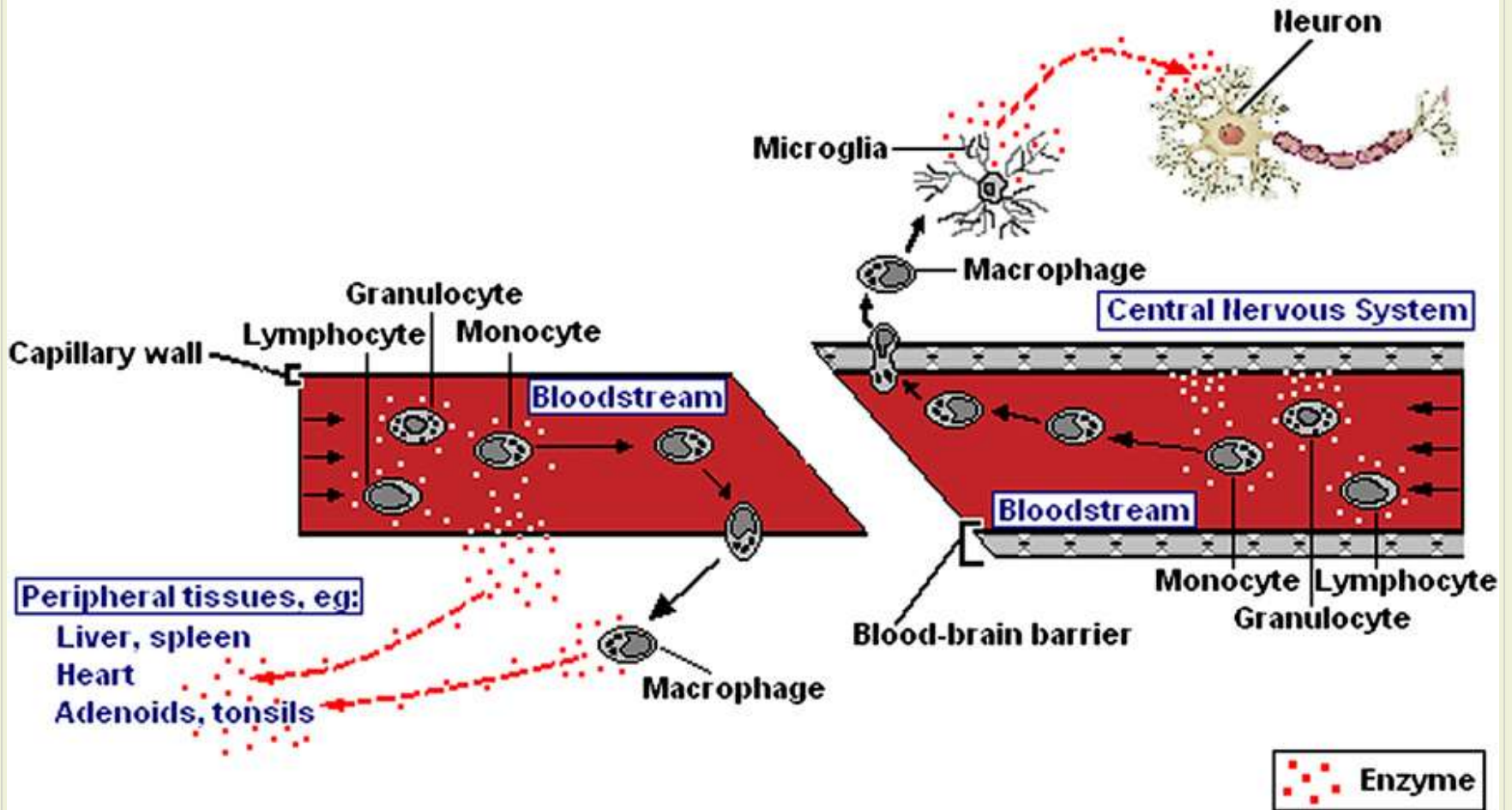
- MPS II
- MPS III
- MPS IV
- MPS V

# Őssejt-transzplantáció MPS I-ben

- Az egyetlen gyógymód, amely meggátolja az idegrendszeri progressziót
- Világszerte több, mint 500 HSCT
- HSCT-t követően 3 hónappal a donorra jellemző  $\alpha$ -L-iduronidáz szint mérhető a plazmában
- Csökken a vizelet GAG-ürítés
- Sikeres HSCT: akár 80-85%-ban

Stem Cell Transplantation

Enzyme replacement therapy



# A transzplantáció után...

- Normális enzimaktivitás a vérben
- Mérséklődik a hepatosplenomegalia
- Csökken a légúti obstrukció, megszűnik az alvási apnoe
- Nem romlik tovább a myocardialis funkció, megszűnik a hypertrophiás cardiomyopathia, nem alakul ki coronaria betegség
- Nem progrediál/javul a neurológiai és kognitív funkció
- Tanulási és nyelvi nehézségek gyakoriak
- Hallás általában normalizálódik vagy javul
- Növekedés átlagossá válik egy évvel a HSCT után
- Váll- és könyökízület mozgása fejlődik
- Várható élettartam három évtizeden túlra is nyúlhat
  
- Csontrendszeri eltérések általában nem javulnak, de a progresszió lassul
- Corneahomály általában nem változik
- Az alsó végtag ízületi deformitásai progrediálhatnak



# Transzplantáció vs. enzimpótlás?

## Pro:

- Véd az IR-i szövődményektől és szervkárosodásoktól
- Életfogytig tartó enzimpótlás – gyógyszer nélkül
- Jó életkilátások

## Kontra:

- Hosszú hospitalizáció
- Szövődmények
- Halálozás kb. 20%
- Csontrendszeri- és cornea eltéréseket nem befolyásolja

## Pro:

- Kis rizikó
- Véd a szervkárosodásoktól

## Kontra:

- Nem véd az IR-i progressziótól
- Rendszeres alkalmazás
- Magas költségek
- Antitest képződés

# Transzplantáció ÉS enzimpótlás!

Tolar et al.: Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. In: BMT, 2008

- High-risk betegek (légúti szövődmények)
- Enzimpótlás a HSCT előtt 11-14 hétig, utána 8 hétig
- Csökken a hepatosplenomegalia, javul a cardialis és pulmonalis funkció
- Helyet teremt a csontvelőben a donor őssejteknek?
- Minden beteg termelt antitestet, de ennek nem volt hatása a megtapadásra és a későbbi enzimszintekre
- **Minden magas rizikójú beteg enzimpótlása ajánlott HSCT előtt és után!**



# Esetbemutató

- K.R., Sz: 2009.04.28.
- Diagnózis: MPS I. (2009 december)
- Kétoldali hernia inguinalis miatt műtét (2010. július)
- Hónapokon keresztül enzimpótlás (Aldurazyme)
- Felvételi státusz: hypertophiás bal kamra, hepatomegalia, hasi lymphadenopathia, koponya MR: MPS-nek megfelelő deformitások
- Óssejt-transzplantáció 2011.02.07-én (CBU)
- Neutrofil engraftment: 24 nap
- 100% donor vérképzés



## A gyógyulás ára

- Kórházban eltöltött idő: 126 nap
- Neutropeniás láz
- Grade II-III bőr GvHD
- Nagy dózisú szteroid
- Két hónapig tartó rotavírus-enteritis
- Szteroid myopathia

# És az eredmény...

- A transzplantáció után 8 hétig kapott enzimpótlást
- Az enzimpótlás leállítása után egy hónappal az addigi életében észlelt legalacsonyabb GAG ürítés igazolódott!
- Szövődményeiből kigyógyult
- Havonta egyszer jár kontroll vizsgálatra
- Életkorának megfelelő szomatomentális fejlődés
  
- Öt hónappal a transzplantáció után vizelet GAG ürítés:  
36,8 g GAG/mol creatinine (control range: 16-41)



Dear Dr Kassa

Results from the shipment that arrived to our laboratory 05.07.2011 with the request of assays for MPS I. Sample collection 04.07.2011. Shipment code I1MSR-MPSI-HUN-284.

We found the following results:

<b>R. K.</b>		
b : 28.04.2009		
<b>Enzyme</b>	<b>Patient activity, <math>\mu</math>kat/kg protein</b>	<b>Control range, <math>\mu</math>kat/kg protein</b>
Lymphocytes		
$\alpha$ -iduronidase	9.7	9.9; 7.0 – 12.1
$\beta$ -galactosidase control enzyme	123	114; 85-145

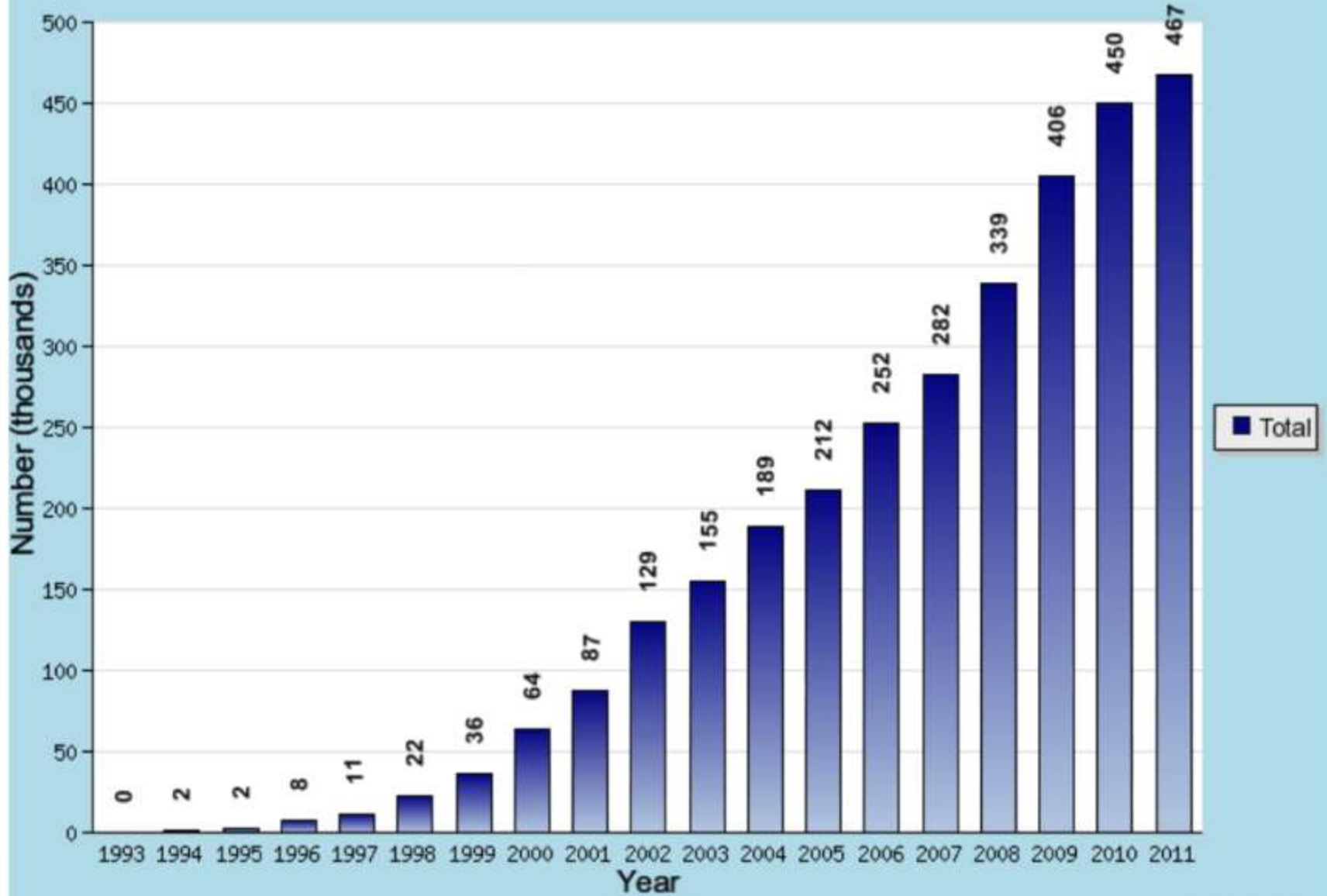
**Conclusion: The activity of  $\alpha$ -iduronidase in lymphocytes is within our control range.**

**From the biochemical point of view a successful stem cell therapy.**

Sincerely yours

Jan-Eric Mansson, professor

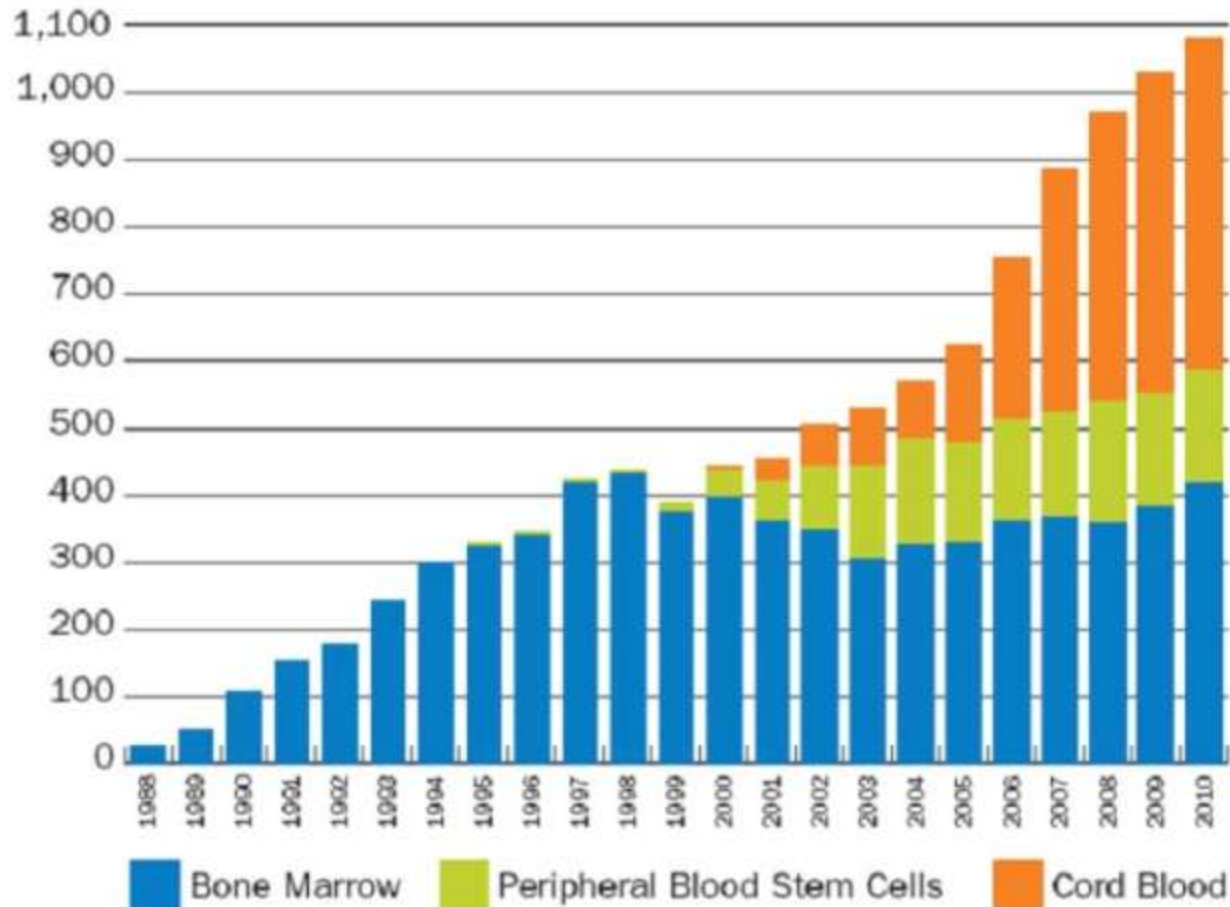
## Total number of cord blood units





# NMDP Transplants by Cell Source

Pediatric Recipients (Age Younger Than 18 Years)



Source: National Marrow Donor Program FY 2010



# Nagyterem

# Steril box

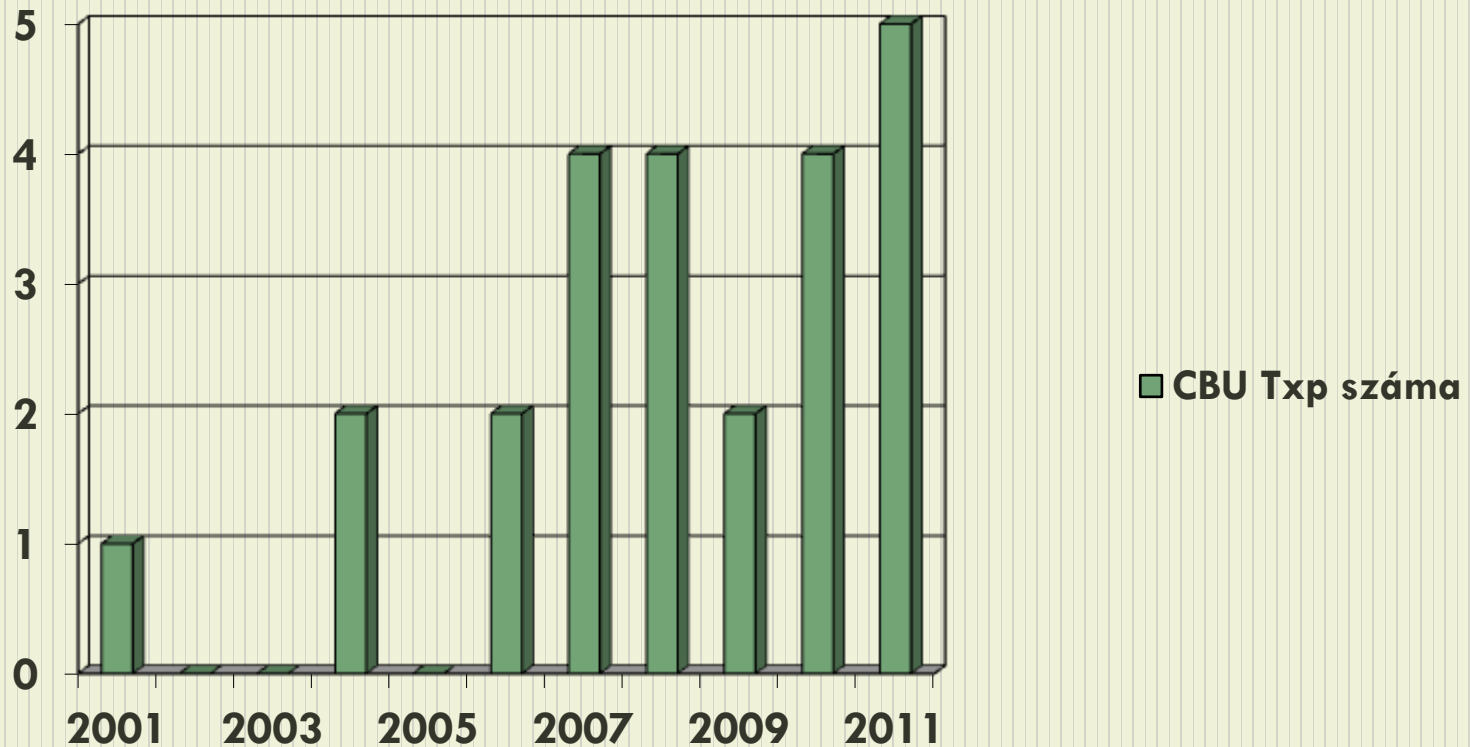


# Köldökvér-össejt transzplantáció (2001-2011)

## Betegjellemzők

- 2001. 06. 01. – 2011. 05. 31.
- 24 beteg 25 kzs. graftot kapott (1 „double”)
- Fiú/lány: 15/9
- Életkor: 2,09 év (0,44- 15,28)
- Diagnózis:
  - Malignus betegség: 12 (ALL 4, AML 3, MDS 3, JMML 1, NHL 1, CML 1) – mind CR
  - Nem malignus betegség: 12 (SCID 3, X-adrenoleukodystrophia, Hurler sy, BDA, JRA, WHIM sy, Lesch-Nyhan sy, SAA, CDA, Wiskott – Aldrich sy 1-1)

# A köldökvér-össejt transzplantációk száma évi bontásban



# Megtapadás és GvHD

- Neutrophil engraftment (ANC>0,5 G/l): 22/24 esetben; medián 21 nap (9-39)
- Akut GvH: 12/24
  - Grade I-II: 10/12
  - Grade III-IV: 2/12 (bőr, máj)
  - Minden esetben gyógyult
- Krónikus GvH: 1/24 (bőr)
  - Limitált, a kezelésre jól reagált

# Kimenetel

- Él: 17/24 beteg (71%), CR
  - 4/17 (kevert chimerismus; > 90 % donor)
  - 13/17 teljes chimerismus
- Meghalt: 7/24
  - Relapszus: 2
  - CMV: 2
  - Adenovírus, szepszis, ARDS: 1-1
- TRM: 5/24 (21%)

# Összefoglalás

- Az őssejt-transzplantáció az egyetlen kuratív kezelés Hurler syndromában
- Életre szóló enzimpótlás
- Őssejt-transzplantáció szóba jön a két év alatti MPS I-ben szenvedő gyermekeknél
- A sikeres kezelés feltétele a korai diagnózis és súlyos neurokognitív progresszió előtt, időben elvégzett transzplantáció
- A köldökvér-őssejtek elterjedésével jobb hosszú távú eredmények érhetők el, könnyebb a donorkeresés
- A kondicionálás optimalizálásával egyre nagyobb számban érünk el teljes donor vérképzést



Köszönöm a figyelmet!

