

Буллезный эпидермолиз после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, не соответствующий типовной клинической картине тяжелой реакции «трансплантат против хозяина»

М.М. Бургол, Д.С. Абрамов, С.Н. Козловская, Э.М. Хумгаева, К.В. Митраков,
И.П. Шипицына, Д.Н. Балашов

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

В работе описан клинический случай развития буллезного эпидермолиза у пациента с высоким риском развития реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Учитывая динамику развития процесса, а также отсутствие висцерального поражения и особенности ответа на иммunosупрессивную терапию, мы предполагаем участие дополнительного этиологического фактора в патогенезе эпидермолиза у данного пациента.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, буллезный эпидермолиз, реакция «трансплантат против хозяина».

Контактная информация:

Бургол Мария Михайловна, клинический ординатор НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mariyaBurgol@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-103-106

Bullous epidermolysis after allogeneic stem cells transplantation – non-typical clinical presentation of severe graft versus host disease

М.М. Burgol, D.S. Abramov, S.N. Kozlovskaya, E.M. Khumgaeva, K.V. Mitrakov, I.P. Shiptsina, D.N. Balashov

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

This is a clinical case of bullous epidermolysis, occurred after hematopoietic stem cells transplantation in a patient at high-risk of graft versus host disease. Given the dynamics of disease development, absence of target-organs lesions and specific response to immunosuppressive therapy, we are assuming involvement of additional etiologic factor in the skin damage pathogenesis.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, bullous epidermolysis, graft versus host disease.

Correspondence:

Maria M. Burgol, MD, Resident physician, 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: mariyaBurgol@gmail.com

Одно из наиболее клинически значимых осложнений у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), – острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кожи. Наиболее тяжелые варианты течения данного осложнения характеризуются поражением желудочно-кишечного тракта и печени [1].

Картина РТПХ разнообразна, наиболее часто процесс начинается именно с кожных проявлений – как локализованных, так и распространенных. Клинически различают 4 степени кожной формы острой РТПХ, в основе классификации которой лежит оценка площади поражения кожного покрова, характер патологических элементов [1]. Поражение кожи

4-й степени – чрезвычайно серьезное, характеризуется генерализованной эритродермой, образованием булл и десквамацией эпителия, что крайне схоже с клинической картиной течения токсического эпидермального некролиза (ТЭН).

В связи с тем, что в рамках сопроводительной терапии пациенты с РТПХ, перенесшие ТГСК, получают массивную антимикробную и иммуносупрессивную терапию, не всегда можно исключить у них ТЭН-подобные реакции. Трудности дифференциального диагноза в данном случае состоят в схожести симптоматики и отсутствии морфологических признаков, иммуногистохимических или биохимических маркеров, позволяющих уверенно разграничить поражения кожи при РТПХ или ТЭН [2].

В работе представлено описание клинического случая пациента на ранних сроках после аллогенной ТГСК с развитием буллезного эпидермолиза, потребовавшего проведения дифференциальной диагностики между ТЭН и РТПХ; изложены этапы диагностического и терапевтического алгоритмов.

Клинический случай

Мальчику, 6 лет, с диагнозом «хроническая гранулематозная болезнь» проведена аллогенная ТГСК. Источником трансплантата стал костный мозг от HLA-идентичного неродственного донора. Режим кондиционирования включал: треосульфан в дозе 42 г/м²; флударабин – 150 мг/м²; мельфалан – 140 мг/м².

Клеточные характеристики трансплантата: NC = $4,41 \times 10^8/\text{кг}$; CD34 = $6,5 \times 10^6/\text{кг}$; CD3 = $0,52 \times 10^8/\text{кг}$. С целью профилактики РТПХ ребенку на +3-и, +4-е сутки от ТГСК был введен циклофосфан в суммарной дозе 100 мг/кг, а с +5-го дня начата терапия такролимусом и микофенолатом мофетилом.

Ранний посттрансплантационный период осложнился течением тяжелого септического процесса, нейтропенического энтероколита, что потребовало назначения антибиотической терапии с последующей эскалацией до меропенема, метронидазола и вориконазола. Противовирусную терапию проводили ацикловиром.

Приживление лейкоцитарного ростка зарегистрировано на +20-е сутки, тромбоцитарного – на +16-е сутки. На +24-е сутки от ТГСК у ребенка на фоне течения гастроэнтероколита впервые за время пребывания в отделении ТГСК появилась папулезная мелкоточечная сыпь (рис. 1).

Клиника гастроэнтероколита персистировала с первых дней после ТГСК и скорее всего была проявлением токсического поражения желудочно-кишечного тракта в сочетании с нейтропеническим энтероколитом после миелоаблативного кондиционирования. По результатам гистологического исследования биоптата кожи (рис. 2) выявлены признаки,

Рисунок 2

Биоптат кожи с признаками гиперкератоза и вакуолизации базального слоя (А, окраска гематоксилином и эозином, ув. 40×); признаки вакуолизации базального слоя (Б, окраска гематоксилином и эозином, ув. 400×); апоптотическая активность во всех слоях эпидермиса, лимфоцитарный экзоцитоз (В, окраска гематоксилином и эозином, ув. 600×); формирование буллы, разделение дермо-эпидермального слоя, гиперкератоз (Г, окраска гематоксилином и эозином, ув. 400×)

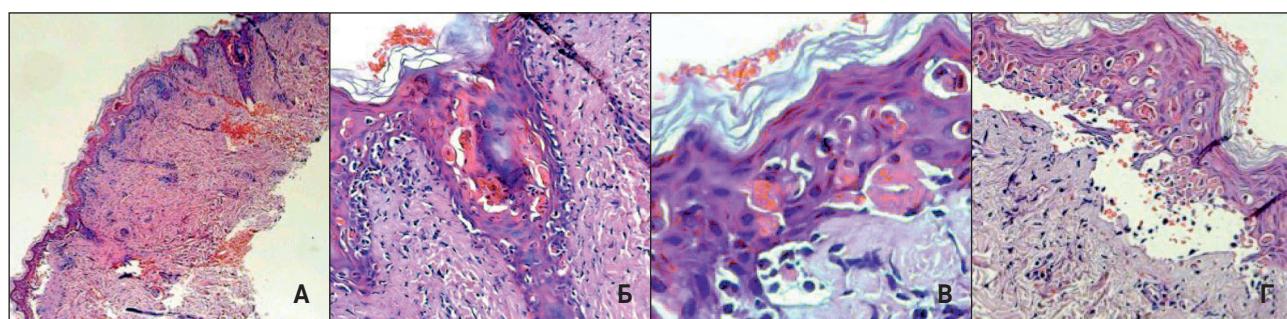


Рисунок 1

Макуло-папулезная сыпь, имеющая тенденцию к слиянию элементов (+26-й день после ТГСК)



характерные для РТПХ, а именно: присутствие большого количества апоптотических телец (с очагами эозинофильных некрозов), деструкция эпидермиса и выраженная дистрофия базального слоя, характерные для РТПХ, что стало основанием для проведения терапии метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут.

Однако на фоне иммunoупрессивной терапии (ИСТ) была отмечена выраженная отрицательная динамика в течение последующих 3 суток: появление множественных полиморфных элементов кожной сыпи – от диссеминированных, склонных к слиянию пятнисто-папулезных элементов ярко-эритеэматозной окраски с шелушением на поверхности до везикулезных элементов с серозным содержимым, вскрывающихся и образующих обширные эрозии цианотичной окраски.

В связи с драматическим ухудшением кожного синдрома на фоне проводимой ИСТ была заподозрена вирусная этиология процесса и принято решение о деэскалации ИСТ. Учитывая подозрение на резистентную герпетическую инфекцию, до получения результатов вирусологического исследования суб-

Рисунок 3

Буллезный эпидермолиз, развившийся на фоне иммuno-
супрессивной терапии

**Рисунок 4**

Разрешение очагов на фоне терапии с использованием
технологии экстракорпорального фотофереза



страта начата противовирусная терапия ганцикли-
виром, которая была остановлена после получения
отрицательных вирусологических тестов из субстра-
тата мазка с раневой поверхности, слизистых и крови.

В течение последующих 4 суток сохранялась от-
рицательная динамика в виде усиления эритродермы
и появления булл, склонных к слиянию и самопроиз-
вольному вскрытию (рис. 3).

Несмотря на отсутствие доказательств инфекци-
онного генеза кожного поражения, диагноз «острая
РТПХ» не был очевидным в связи с отсутствием вовле-
чения в патологический процесс других органов-ми-
шеней, а также фульминантной динамикой развития
кожного поражения с отсутствием ответа на эскала-

цию ИСТ. Кроме того, наличие в анамнезе тяжелого, ассоциированного с медикаментозной терапией отека Квинке и двух эпизодов тяжелой эритродермы не-выясненной этиологии не позволяло исключить иной этиологический фактор в генезе буллезного эпидер-
молиза. В частности, динамика и тяжесть поражения соответствовали клинической картине ТЭН, в связи с чем был пересмотрен терапевтический план, начата редукция антибактериальной терапии, проведена конвертация ворикозола на флюконазол. Учитывая отсутствие очевидной связи с токсическим агентом, а также предположение о том, что ТЭН у пациента после ТГСК может являться триггером, запускающим аллоиммунный каскад с развитием острой РТПХ, к лечению был добавлен этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/сут подкожно, начата пульс-терапия метилпреднизолоном – 5 мг/кг/сут. На этом фоне была достигнута лишь минимальная положительная дина-
мика в виде постепенного сокращения площади по-
ражения кожи. В качестве следующей линии терапии проведен экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) в режиме 1 сеанс в неделю. Выраженная положитель-
ная динамика достигнута уже после первой проце-
дуры фотофереза – это уникальная, нетипичная си-
туация для пациента с РТПХ. Учитывая полученный
эффект, сеансы ЭКФ были продолжены, достигнут значительный эффект (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Клиническая картина развития буллезного эпи-
дермолиза у пациента после неродственной ТГСК в
представленном выше клиническом случае нетипич-
на для РТПХ. Фульминантность развития эпидермо-
лиза в отсутствие поражения интестинального трак-
та и печени и отсутствие ответа на инициальную ИСТ
стала поводом для проведения дифференциального
диагноза между РТПХ и ТЭН.

ТЭН – заболевание с тяжелым тотальным эрите-
матозно-буллезным поражением кожи и слизистых
оболочек; в большинстве случаев это результат воз-
действия лекарственных средств или их метаболи-
тов [3]. Есть данные о манифестации ТЭН на фоне
эндотоксемии при тяжелых инфекционных осложне-
ниях.

Клинические симптомы, проявлявшиеся в ре-
зультате ТЭН, могут развиваться у пациентов, пе-
ренесших ТГСК, и имитировать кожные поражения,
характерные для манифестации острой РТПХ [2].
Существуют также предположения о том, что ТЭН –
пусковой фактор, поражающий кожу и формирующий
мишень для развития РТПХ [4].

Сложность дифференциального диагноза со-
стоит не только в схожести клинических проявле-
ний, но и в одинаковой гистологической картине,

характерной для обоих патологических состояний. В частности, апоптоз кератиноцитов, некроз клеток и вакуольная дистрофия эпидермоцитов – изменения, характерные при РТПХ, – характерны и для ТЭН [5].

Имеется ряд публикаций, посвященных анализу отдельных клинических случаев с поиском специфического маркера, необходимого для дифференциально диагностического подхода и верификации проблемы у пациентов после ТГСК. В частности, по данным *G.E. Piérard и соавт.* [6], при исследовании биоптатов кожи у пациентов, не вызывающих сомнения в отношении диагноза «ТЭН», термических ожогов или РТПХ, было показано преобладание CD68+ макрофагов над Т-лимфоцитами в наиболее пораженных участках кожи, экспрессирующих белок Mac 387. В то же время, по мнению *I. Francisco и соавт.* [2], биопсия кожи не является методом выбора для дифференциальной диагностики между РТПХ или ТЭН, а окончательный диагноз должен устанавливаться на основании клинико-гистологической картины и мультидисциплинарных решений.

Учитывая сроки развития кожного поражения после ТГСК в нашем клиническом случае, нельзя исключить развитие комбинированного поражения, то есть вовлеченность как аллоиммунного (РТПХ), так и иного этиологического фактора в клиническую картину.

Уникальным наблюдением в представленном случае был ответ на ЭКФ, который зарегистрировали сразу после первого сеанса, что не укладывается в понимание механизма развития ответа на данную технологию. Один из эффектов ЭКФ – экспансия Т-регуляторных клеток *in vivo* [7]. Процесс дифференцировки и экспансии клеток – сложный биологический процесс, продолжительность которого исчисляется неделями. Именно поэтому нельзя исключить, что положительная динамика у данного

пациента могла быть связана не с технологией ЭКФ, а с цитоферезом и адгезией в системе патологического агента или его разрушением под механическим или иным воздействием (облучением в УФ-спектре). Однако данные выводы – лишь гипотеза, основанная на умозаключениях.

ВЫВОДЫ

В данном клиническом примере нам не удалось четко верифицировать проблему. Тем не менее ряд особенностей не позволил исключить ТЭН у пациента с высоким риском развития РТПХ. Так как любое поражение кожи у пациента после ТГСК увеличивает вероятность развития данного осложнения, диагноз «РТПХ» у нашего пациента не вызывает сомнения, однако в патогенезе ее развития мы рассматривали ТЭН как дополнительный этиологический и компрометирующий РТПХ-фактор.

Представленный случай развития осложнения, трактуемого как РТПХ, – сложный и нетипичный, имеющий, однако, ряд особенностей, послуживших основанием для выяснения этиологической корреляции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

М.М. Бургол <http://orcid.org/0000-0002-1925-2457>
Д.С. Абрамов <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
С.Н. Козловская <http://orcid.org/0000-0002-1754-1220>
Э.М. Хумгаева <http://orcid.org/0000-0002-2225-1586>
К.В. Митраков <http://orcid.org/0000-0002-2010-5534>
И.П. Шипицына <http://orcid.org/0000-0001-8687-5497>
Д.Н. Балашов <http://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Литература

- Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hows J., et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant 1995; 15 (6): 825–8.
- Macedo F.I.B., Faris J., Lum L.G., Gabali A., et al. Extensive Toxic Epidermal Necrolysis Versus Acute Graft Versus Host Disease After Allogenic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Challenges in Diagnosis and Management. Journal of Burn Care & Research 2014; 35 (6): 431–5.
- Kinoshita Y., Saeki H. A Review of the Active Treatments for Toxic Epidermal Necrolysis. J Nippon Med Sch 2017; 84 (3): 110–7.
- Badiola J., Rodriguez-Tejero A., Lopez-Fernandez E., Gonzalez-Sierra P., Molina A., Moratalla L., et al. Cutaneous severe acute graft-versus-host disease mimicking toxic epidermal necrolysis: diagnostic and therapeutic challenge. EBMT 2018, A347.
- Estrella-Alonso A., Aramburu J.A., González-Ruiz M.Y., Cachafeiro L., Sánchez M.S., Lorente J.A. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. Rev Bras Ter Intensiva 2017; 29 (4): 499–508.
- Piérard G.E., Hermanns-Lê T., Paquet P., Rousseau A.F., Delvenne P., Piérard-Franchimont C. Toxic Epidermal Necrolysis and Graft-versus-Host Reaction: Revisiting a Puzzling Similarity. ISRN Dermatol 12 May 2013; 6.
- Flinn A.M., Gennery A.R. Extracorporeal photopheresis treatment of acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 2016 Jun 27; 5.