

TRANSPLANTÁCIA KRVOTVORNÝCH BUNIEK A PRAKTICKÝ LEKÁR

Miriam Ladická

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie, NOÚ, Bratislava

Indikácie na transplantáciu krvotvornými kmeňovými bunkami sa stále rozširujú. Zlepšenie prevencie a liečby infekcií, imunosupresívnej liečby, kvalitnej podpornej starostlivosti a liečby komplikácií znížili mortalitu. Problémom sú infekčné komplikácie, reakcia štepu proti hostiteľovi, ktoré naďalej ostávajú najčastejšou príčinou úmrtia.

Kľúčové slová: transplantácia, komplikácie, GVHD, infekcia.

TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC CELLS AND GENERAL PRACTITIONER

Indications for transplantation of hematopoietic stem cells permanently grow. Improvement of infection prophylaxis and treatment, immune suppression, supportive care and treatment of complications decreased mortality rate. Infections and graft versus host disease remain the most frequent cause of death

Key words: transplantation, complications, GVHD, infection.

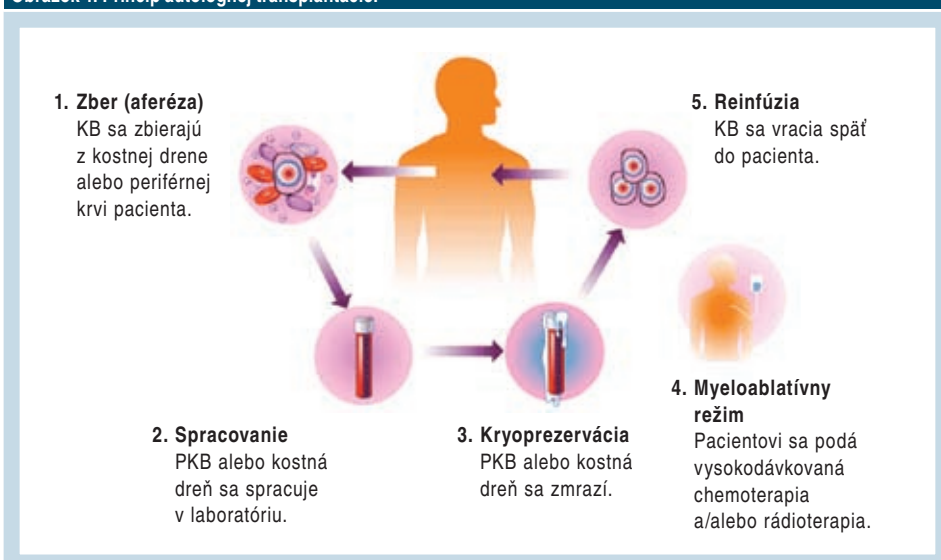
Via pract., 2007, roč. 4 (7/8): 344–347

Transplantácia kmeňových krvotvorných buniek má významné postavenie v liečbe mnohých nádorových aj nenádorových ochorení. Prvá zmienka o transplantácii ľudskej kostnej drene sa viaže na rok 1993, kedy bola podaná pacientovi s apláziou kostná dreň od brata. Bohužiaľ pacient umrel 5 dní po transplantácii. Významný rozvoj transplantácie krvotvornými kmeňovými bunkami (KB) nastal po roku 1950. Medzníkom bolo objavenie ľudského leukocytárneho antigénu (HLA – *human leukocyte antigen*). V roku 1968 sa prvýkrát podarila transplantácia kostnej drene u dieťaťa s ťažkou kombinovanou imunodeficienciou. Po 1970 nasledovala séria príbuzenských alogénnych transplantácií u pacientov s akútnou leukémiou, ktorí už neodpovedali na aplikovanú chemoterapiu. V rokoch 1977 až 1980 sa uskutočnili prvé úspešné nepríbuzenské transplantácie. V roku 1978 sa zrealizovali prvé autológne transplantácie krvotvorných buniek (1). Za posledné roky sa výrazne zlepšila podporná, profylaktická antimikrobiálna a imunosupresívna liečba. Takisto aj pochopenie patofyziológie reakcie štepu proti hostiteľovi (*graft versus host disease* – GVHD) a efektu darcových buniek proti nádorovým bunkám (*graft versus tumor* – GVT) rozšírilo spektrum ochorení ako aj výber pacientov, u ktorých je možné transplantáciu KB uskutočniť. Cieľom tohto článku je objasniť základné pojmy spojené s transplantáciou KB a oboznamiť praktických lekárov s komplikáciami, ktoré môžu u pacientov nastať.

Typy transplantácie

Autológa transplantácia – používajú sa krvotvorné kmeňové bunky pacienta. Ich úlohou je náhrada kostnej drene po vysokodávkovanej, myeloablatívnej liečbe. Používa sa v liečbe chemosenzitiv-

Obrázok 1. Princíp autológnej transplantácie.



nych nádorových ochorení (najčastejšie myelómov a lymfómov), keď sa vysokou dávkou chemoterapie a/alebo rádioterapie zničia nádorové bunky. Keďže po myeloablatívnej liečbe dochádza k ireverzibilnému poškodeniu kostnej drene, následne sa podajú predtým izolované autológne periférne kmeňové bunky (obrázok 1).

Alogénna transplantácia – používa sa v liečbe mnohých nádorových aj nenádorových ochorení, pričom sa nahradí (spravidla poškodená) kostná dreň alebo imunitný systém pacienta zdravými krvotvornými kmeňovými bunkami darcu. Kľúčom k úspešnej alogénnej transplantácii bol objav HLA systému. Najvhodnejším darcom je príbuzný (súrodenec) úplne zhodný vo všetkých HLA antigénoch.

Syngénna transplantácia je forma alogénnej transplantácie, pri ktorej je darcom jednovajcové dvojča. Imunosupresívna liečba pre neprítomnosť GVHD nie je nutná.

Zdroje krvotvorných kmeňových buniek

Tradičným zdrojom krvotvorných kmeňových buniek používaných pri autológnej aj alogénnej transplantácii bola kostná dreň. Neskôr sa začala používať periférna krv. Najnovším zdrojom je pu- počníková krv.

Kostná dreň

Kmeňové bunky sa získavajú z kostnej drene opakovanými aspiráciami spravidla zo zadnej časti bedrovej kosti darcu v celkovej alebo lokálnej anestéze. Nežiaduce účinky sú zriedkavé a sú hlavne viazané na miesto odberu, alebo sú spojené s celkovou anestézou.

Periférna krv

Kmeňové krvotvorné bunky v kostnej dreni sa môžu vyplaviť (mobilizovať) do periférnej krvi po nie-

Obrázok 2. Separácia (aferéza) PKB cez dialyzačný centrálny venózný katéter.



koľkodňovej aplikácii (stimulácii) vo forme subkutánnej injekcie hematopoetického rastového faktoru (ako napríklad faktor stimulujúci kolónie granulocytov – *granulocyte colony stimulating factor G – CSF*). Rastový faktor sa môže podávať aj ambulantne. U niektorých pacientov vyvoláva bolesti kostí, subfebrilitu až febrilitu, ktoré dobre reagujú na podanie liekov s obsahom paracetamolu. Nesteroidové antireumatiká nie sú vhodné pred separáciou KB.

Po mobilizácii sa na separátore z periférnej krvi v procese nazývanom **aferéza** izolujú periférne kmeňové bunky (PKB). Pri aferéze sú nutné spravidla dva žilové prístupy, jeden na prísun krvi do separátora a druhý na návrat už odseparovanej krvi naspäť do tela pacienta, či darcu. U niektorých darcov a u väčšiny pacientov nie je možná aferéza z kubitálnych vén, preto sa zavádza dialyzačný centrálny venózný katéter (obrázok 2).

Periférne kmeňové bunky sa zmrazia a skladujú obvykle v tekutom dusíku pri – 196 °C. PKB sa tak môžu použiť o niekoľko mesiacov až rokov. Pri alogénnej transplantácii sa PKB často podávajú ihneď po separácii.

Tabuľka 1. Bežné indikácie pre transplantáciu kmeňových buniek.

Autológna transplantácia		Alogénna transplantácia	
Nádorové ochorenia	Nenádorové ochorenia	Nádorové ochorenia	Nenádorové ochorenia
Mnohočetný myelóm Neuroblastóm Non-Hodgkinov lymfóm Hodgkinova choroba Akútna leukémia Meduloblastóm Germinatívne nádory Karcinóm prsníka	Autoimúnne ochorenia Amyloidóza	Akútna leukémia Non-Hodgkinov lymfóm Chronická myeloidná leukémia Myelodysplastický syndróm Mnohočetný myelóm Chronická lymfocytová leukémia	Aplastická anémia Fankoniho anémia Ťažká kongenitálna imunodeficiencia Talazémia major Wiskott-Aldrichov syndróm Osteopetrosis Vrodené poruchy metabolismu Autoimúnne ochorenia

Pupočníková krv

Krv z pupočníka a placenty je bohatá na krvotvorné kmeňové bunky. Po pôrode sa získa cca 40 – 70 ml pupočníkovej krvi. Nevýhodou je relatívne malý počet buniek v pupočníkovej krvi, ktorý limituje použitie prevažne u pediatrických pacientov. V tabuľke 1 je prehľad bežných indikácií pre transplantáciu kmeňových buniek.

Prípravný režim

Prípravný režim zahŕňa súhrn terapeutických opatrení, ktoré predchádzajú samotnú transplantáciu. Jeho úlohou je a) „**vytvorenie miesta**“ v kostnej dreni pre darcove bunky, b) **imunosupresia**, ktorou sa predchádza odvrhnutiu darcových buniek (nie je potrebná v prípade autológnej transplantácie) a c) hlavnou úlohou je **kontrola ochorenia**, napr. zničenie nádorových buniek.

Prípravný režim sa rozdeľuje na myeloablatívny a nemyeloablatívny.

Úlohou myeloablatívneho režimu je usmrtiť reziduálne nádorové bunky, pričom dochádza aj k zničeniu kostnej drene pacienta. Pri alogénnej

transplantácii sa využíva aj jeho sprievodná ťažká imunosupresia, umožňujúca prihojenie štepu resp. predchádza jeho odvrhnutiu imunitným systémom pacienta. Používajú sa chemoterapeutiká a/alebo celotelová rádioterapia (*total body irradiation – TBI*).

Pri **nemyeloablatívnom režime** sa používajú chemoterapeutiká a rádioterapia v nižších dávkach ako pri myeloablatívnom režime. Využíva sa pri alogénnych transplantáciách. Režim je imunosupresívny, ale nie je myeloablatívny, čiže nedochádza k úplnému zničeniu kostnej drene. Súčasťou prípravného režimu sú antitymocytárny alebo anti-lymfocytárny globulín, ktoré majú imunosupresívny efekt. Účinok nemyeloablatívneho režimu spočíva v „zabíjaní“ nádorových buniek pomocou T-lymfocytov darcu. Tento režim znižuje hlavne výskyt akútnej toxicity na cieľové orgány (pečeň, pľúca, obličky, gastrointestinálny trakt (GIT)), skracaje neutropéniu, preto sa môže použiť u pacientov starších ako 55 rokov, alebo u mladších pacientov so závažnejšími komorbiditami. Používa sa hlavne pri pomaly rastúcich nádorových ochoreniach, napr. chronická lymfocytová leukémia.

V súvislosti s transplantáciou treba objasniť termín **donor lymphocyte infusion – DLI**. Ide o podanie imunokompetentných T-lymfocytov darcu s cieľom dosiahnuť efekt GVT, alebo aj kompletný chimérizmus (stav, pri ktorom v kostnej dreni a v periférnej krvi sú prítomné iba darcove bunky), ak predtým bola identifikovaná prítomnosť buniek príjemcu, čiže zmiešaný chimérizmus. Bohužiaľ podanie DLI častokrát vyvolá alebo zhorší GVHD.

Komplikácie

Frekvencia a intenzita komplikácií závisí od typu transplantácie, použitého režimu, stavu pacienta, rozsahu ochorenia, pre ktoré bola transplantácia indikovaná.

Všeobecne ich môžeme rozdeliť na včasné a oneskorené.

Včasné komplikácie

Mukozitída patrí medzi najčastejšie nežiaduce účinky transplantácie. Je prejavom toxicity chemoterapeutiká a rádioterapie, alebo prebiehajúcej GVHD. Prítomná je bolestivá stomatitída, hnačky, nevoľnosť, zvracanie, abdominálna bolesť. Podávajú sa lokálne anestetiká, celkové analgetiká, počas obmedzeného príjmu stravy je dôležitá hydratácia a parenterálna výživa. Súčasťou liečby je aj antimikrobiálna liečba. Dôležitú úlohu zohráva zvýšená hygiena dutiny ústnej a sanácia chrupu ešte pred podaním vysokodávanej liečby.

Reakcia štepu proti hostiteľovi (graft versus host disease – GVHD) je bežná komplikácia po alogénnej transplantácii. Rozoznávame dve formy:

akútnu a chronickú. **Akútna GVHD (aGVHD)** môže vzniknúť 10 – 14 dní po transplantácii KB. Je to imunitná odpoveď darcových T-lymfocytov proti príjemcovým bunkám. Najčastejšie sú postihnuté koža, GIT a pečeň.

Pri *kožnej aGVHD* sú prítomné rôzne formy erytematózných lézií, v najzávažnejších prípadoch až exfoliácia kože.

Akútna GVHD GIT-u sa prejavuje hnačkami, ktoré sú niekedy natoľko výrazné, že vedú k ťažkej dehydratácii, rozvratu vnútorného prostredia a v extrémnych prípadoch môžu byť aj príčinou úmrtia. Ďalším prejavom aGVHD môže byť nechutenstvo, nevoľnosť, zvracanie, bolesti za sternom či abdomenu. V dutine ústnej býva rôzny stupeň stomatitídy. Akútna GVHD GIT-u sa môže prejaviť aj vo forme hepatopatie, keď je prítomná elevácia cholestatických enzýmov a bilirubínu, menej často sú zvýšené hodnoty transamináz.

Výskyt aGVHD závisí od HLA zhody a použitého režimu. V prevencii a liečbe sa používajú imunosupresívne látky ako sú cyklosporín, mykofenil mofetil, metotrexát, steroidy. Najčastejšie používané imunosupresívum cyklosporín spôsobuje u pacientov hypertenziu, nefropatiu, hyperkaliémiu, gingiválnu hyperpláziu. Počas jeho podávania sa okrem renálnych parametrov a ionogramu monitoruje aj hladina liečiva v krvi. Opatrne by sa mali podávať lieky, ktoré sa metabolizujú cestou cytochrómu P450, a tak môžu zvýšiť alebo znížiť jeho účinnosť (napr. kontraceptíva, antimykotiká, makrolidy, benzodiazepíny, blokátory kalciového kanála, antagonisti H₂-receptorov, doxycylín).

Súčasný výskum je zameraný na patofyziológiu GVHD. Zistilo sa, že so zvyšujúcim sa stupňom GVHD sa znižuje riziko relapsu ochorenia, čiže GVHD súčasne navodzuje aj GVT efekt.

Venookluzívna choroba (VOD), tiež známa aj ako syndróm sinusoidálnej obštrukcie, sa prejavuje eleváciou priameho bilirubínu, hepatomegáliou, zvýšením hmotnosti, ascitom či bolesťami brucha. Neexistuje doteraz štandardná liečba. Používa sa trombolytická liečba (aktivátor plazminogénu a heparín), N-acetylcysteín. V štádiu klinického skúšania je použitie defibrotidu (polydeoxyribonukleotid), ktorý má malú antikoagulačnú aktivitu. V prevencii sa používa nízkodávkovaný heparín, nízkomolekulárny heparín, ursodeoxycholová kyselina.

Plúcne komplikácie sú relatívne častý problém po autológnej aj alogénnej transplantácii. Príčinou poškodenia pľúc alebo intersticiálnej pneumonitídy sú najčastejšie infekcie (bakteriálne, mykotické alebo vírusové, pozri časť *Infekcie spojené s transplantáciou*). Ďalej sú to chemoterapeutiká (najčastejšie BCNU), krvácanie, alebo sa príčina nezistí. Idiopatická forma intersticiálnej pneumonitídy veľmi rýchlo odpovedá na liečbu kortikosteroidmi. Difúzne

alveolárne krvácanie vzniká väčšinou 40 dní po transplantácii. Prejavuje sa ako dyspnoe, hypoxia, difúzne pľúcne infiltráty na RTG, prítomnosť krvavej tekutiny v bronchoalveolárnej laváži. V liečbe sa používajú vysoké dávky kortikosteroidov.

Infekcie spojené s transplantáciou

Po transplantácii je výrazne zvýšený výskyt všetkých druhov infekcií, ktoré naďalej i napriek zlepšeniu podpornej liečby a zníženiu toxicity ostávajú najčastejšou príčinou potransplantačnej morbidity a mortality. Je to spôsobené ťažkou neutropéniou, zníženou funkciou leukocytov, poškodením prirodzených imunitných bariér (sliznic a kože) prípravným režimom a pri alogénnej transplantácii aj vplyvom darcových buniek (HLA zhoda, GHVD) a imunosupresív. Riziko sa zvyšuje s dĺžkou neutropénie, výskytom a stupňom GVHD.

Bakteriálne infekcie sú bežné vo včasnej fáze po transplantácii. Iba 30 % febrilných epizód sa podarí mikrobiologicky dokumentovať, v 20 % sú príčinou gram-pozitívne koky a v 10 % sú zapríčinené gram-negatívnymi baktériami (2). Hygiena pacienta vrátane starostlivosti o dutinu ústnu, starostlivosť o katétre, dodržiavanie hygieny zo strany zdravotného personálu znižujú riziko infekcie. Dôležitú úlohu zohráva aj kultivačný skrining. Mnohé pracoviská podávajú preventívne antibiotiká (ATB), ktorých úlohou je dekontaminácia GIT-u. Pri vzniku *febrilnej neutropénie* je dôležité *promptné zahájenie širokospektrálnej antibiotickej liečby*. Používajú sa cefalosporíny tretej alebo štvrtej generácie, beta-laktámové ATB, vankomycín, aminoglykozidy, karbapenémy. U febrilných pacientov s normálnymi hodnotami neutrofilov a dobrým klinickým stavom, sa ATB liečba môže začať až po zrealizovaní potrebných vyšetrení (napr. kultivácie, sérologické a zobrazovacie vyšetrenia, bronchoskopia).

Invazívne mykotické infekcie sa vyskytujú v 10 – 20 % pacientov, hlavne po alogénnej transplantácii. Majú vysokú, 70 – 90 % mortalitu (až 100 % u pacientov s disseminovanou formou alebo s dlhotrvajúcou neutropéniou). Candidové infekcie sa vyskytujú medzi 10. – 30. dňom, výskyt aspergilových infekcií je posunutý od 30. – 90. dňa po transplantácii (2). Problémom sa stali iné oportúnne mykotické infekcie a rezistencia candidových a aspergilových kmeňov. V prevencii sa využívajú opäť základné hygienické opatrenia, profylaktická antimykotická liečba, napr. fluconazolom, intraconazolom, z nových preparátov posaconazolom. V liečbe invazívnych mykotických infekcií sa najčastejšie používajú amfotericin, caspofungin, voriconazol, v ktorej spravidla pacienti pokračujú aj po prepustení do domáceho ošetrovania. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky perorálnych antimykotík patria: hepatotoxici-

ta, zvýšenie hodnôt kreatinínu, pancytopenia, kožné zmeny, bolesti hlavy, periférne edémy. Vzhľadom na ich metabolizmus je potrebná zvýšená opatrnosť v indikácii ďalších liekov, hlavne tých, ktoré sa metabolizujú cestou cytochrómu CYP 3A4 (napr. statíny, benzodiazepíny, blokátory vápnikového kanála).

Vírusové infekcie sú najčastejšie vyvolané vírusom *herpes zoster* a *herpes simplex*. S cieľom znížiť riziko reaktívácie vo včasnej fáze po transplantácii sa odporúča podávanie preventívnej virostatickej liečby acyklovirom. Po alogénnej transplantácii je zvýšené riziko výskytu cytomegalovirusovej (CMV) infekcie, ktorá i napriek liečbe má zlú prognózu. S cieľom znížiť riziko CMV infekcie sa vytvorila stratégia profylaktickej a pre-emptívnej liečby CMV. *Profylaktická liečba* CMV infekcie spočíva v pravidelnom podávaní virostatika (napr. valacykloviru, gancykloviru). *Pre-emptívna liečba* spočíva v pravidelnom monitorovaní CMV z periférnej krvi. Používa sa sledovanie anti-genémie CMV Ag pp65 alebo CMV PCR detekcia DNA. V prípade detekcie CMV u asymptomatických pacientov sa zahájí virostatická liečba valgancyklovirom, gancyklovirom alebo foscarnetom. V prípade prítomnej CMV choroby sa podávajú horeuvedené virostatiká v kombinácii s imunoglobulínmi. Po indukčnej liečbe, ktorá sa ukončí po vymiznutí príznakov CMV choroby a/alebo pri negatívnom náleze CMV v periférnej krvi sa následne podáva udržiavacia liečba, ktorú pacient užíva ambulatne. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky týchto preparátov patrí leukopénia, anémia, trombocytopenia, hepatotoxicita, zvýšenie hodnôt kreatinínu.

Dĺžka udržiavacej liečby sa líši u pre-emptívnej liečby CMV a terapie CMV choroby (1, 2).

Medzi najčastejšie sa vyskytujúce oportúnne **parazitárne infekcie** patrí pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii* (PCP). Preventívne sa po alogénnej transplantácii podáva najčastejšie trimetoprim-sulfamethoxazol, pri intolerancii pentamidín alebo dapson minimálne počas 6 mesiacov až 1 roka, u pacientov s cGVHD na imunosupresívnej liečbe je potrebné v profylaxii pokračovať až do ukončenia imunosupresie. Sú rôzne dávkovacie schémy podávania trimetoprim-sulfamethoxazolu (napr. podávanie denne, 3-krát do týždňa) (2).

Hematologické komplikácie

Trvanie a stupeň poklesu počtu krviniek ovplyvňuje zloženie prípravného režimu a typ transplantácie. Aby sa skrátilo trvanie neutropénie pri autológnej transplantácii, používajú sa *hematopoetické rastové faktory*, napr. G-CSF. Použitie týchto rastových faktorov po alogénnej transplantácii je kontroverzné, pretože sú obavy z negatívneho vplyvu na GVHD a imunitnú rekonštrukciu. V čase neutropénie je vysoké riziko infekčných komplikácií, ktoré vyžadujú

komplexnú protiinfekčnú liečbu (pozri časť *Infekčné komplikácie*). Pri anémii možno použiť erytropoetín. Zatiaľ v štádiu klinického skúšania je trombocytárny rastový faktor.

Substitučná liečba trombocytárnymi koncentrátmi. Životohrožujúce krvácanie je našťastie vďaka substitúcii trombocytárnymi koncentrátmi zriedkavá komplikácia po transplantácii. Malé krvácanie ako sú petéchie, krvácanie z nosa, krvácanie do moču, či tráviaceho traktu sú bežne prítomné. Porovnávacími klinickými skúškami sa nezistili významné rozdiely vo výsledkoch pri rutinnom podávaní trombocytových koncentrátov u pacientov bez známk krvácania s hodnotami trombocytov (Tr) 20 000/μl a Tr 10 000/μl. Mnohé pracoviská preto podávajú substitučnú liečbu trombocytárnym koncentrátom pri hodnotách Tr pod 10 000/μl. U pacientov s teplotami, aktívnou infekciou, krvácaním, koagulačnými abnormalitami by sa mala hodnota trombocytov udržiavať nad 20 000/μl. Pred veľkými invazívnymi procedúrami sa podáva substitučná liečba s cieľom dosiahnuť hodnoty Tr okolo 50 000/μl (1, 2).

Substitučná liečba erytrocytmi (Ery). Nie je presne stanovená hranica hemoglobínu, pri ktorej je indikovaná substitúcia Ery. Všeobecne sa za ňu považuje hodnota < 7 – 8 g/l, pokiaľ pacient nemá príznaky anemického syndrómu. U starších pacientov sa substitúcia indikuje pri vyšších hodnotách hemoglobínu.

U pacientov s ABO inkompatibilitou s darcom, sa riadime špeciálnymi opatreniami, ktoré vedú k prevencii potransfúzných komplikácií. Nástup hemolýzy závisí od typu ABO nezhody. Hemolýza môže pretrvávajúť aj niekoľko mesiacov po transplantácii. Podľa jej rozsahu sa podáva imunosupresívna liečba (prednostne kortikosteroidy).

S cieľom znížiť riziko extrémne zriedkavej potransfúznej GVHD, ktorá má > 90 % mortalitu, sa podávajú ožiarené transfúzne prípravky. Pri autológnej transplantácii (Tx) sa ožiarené prípravky podávajú aspoň 3 mesiace po Tx a pri alogénnej aspoň 6 mesiacov po Tx, resp. pokiaľ sú lymfocyty < 1 x 10⁹/l alebo pri pretrvávaní GVHD. Používa sa dávka 25 – 30 Gy, ktorá spôsobuje devitalizáciu lymfocytov.

Neskoré komplikácie

Neskoré komplikácie sa môžu týkať takmer každého orgánu, preto v nasledujúcich riadkoch budú uvedené iba tie najväznejšie a najčastejšie.

Chronická GVHD. Najčastejšie sa vyskytuje u pacientov, ktorí prekonalí aGVHD, ale môže vzniknúť aj de novo. Prejavujú sa podobné autoimúnnym ochoreniam, napr. na koži sa prejavuje ako lupus,

Tabuľka 2. Odporúčania k vakcinácii.

Vakcína	Alogénna Tx	Autológna Tx	Čas vakcinácie po Tx (mesiace)
Tetanický toxoid	++	++	6 – 12
Difterický toxoid	++	++	6 – 12
Inaktivované polio	++	++	6 – 12
<i>Pneumococcus</i> (23 valentná)	+/- (S)	+/- (S)	6 – 12
<i>H. influenzae</i>	++	+ (S)	4 – 6
Rubeola, morbily	+/- (S, R)	+/- (S, R)	Individuálne*
Chríпка	+	+ (S)	6

Vysvetlivky: ++ – odporúča sa pre všetkých pacientov, + – odporúča sa, +/- – individuálne zväžíť podávanie, S – môže byť prínosná u istej časti pacientov, R – závisí od regionálnej epidemiologickej situácie, * – táto živá vakcína môže byť bezpečne podaná u pacientov, ale nie skôr ako 24 mesiacov po alogénnej Tx, bez dôkazu GVHD a používania imunosupresív.

skleroderma, fasciitída, amyotrofia, hepatopatia, *keratoconjunktivitis sicca*, v dutine ústnej ako bolestivé lichenoidné zmeny a leukoplakia bukálnej sliznice. Základom liečby sú imunosupresíva podávané lokálne aj systémovo, využíva sa PUVA a fotoforéza.

Endokrinné komplikácie. Po väčšine transplantácii nastáva u oboch pohlaví infertilita. Vplyv na jej vznik má vek v čase transplantácie, prípravný režim (hlavne BCNU). Sekundárna amenorea zvyšuje riziko kardiovaskulárnych ochorení a vznik osteoporózy. Pri jej vzniku sa odporúča podávanie hormonálnej substitučnej liečby s intermitentným vysadením, po ktorom môže nastať obnovenie činnosti pohlavných orgánov. Prítomný je aj pokles hormónov štítnej žľazy, buď ako nežiaduci účinok rádioterapie, alebo môže vzniknúť na autoimúnnom podklade. Zriedkavo sa na autoimúnnom podklade vyvinie hypertyreóza.

Plúcne komplikácie. Chronické obštrukčné pľúcne ochorenie je spojené s cGVHD. Riziko vzniku zvyšuje TBI, hypogamaglobulinémia, profylaxia aGVHD, hlavne MTX, infekcie. Prejavuje sa neproduktívnym kašľom, pískaním, dyspnoe, RTG nález je spravidla normálny, HRCT odhalí iba nešpecifické abnormality. Na zmiernenie symptómov sa podávajú bronchodilatátory, pri hypogamaglobulinémii ako prevencia infekcií substitučná liečba imunoglobulínmi, imunosupresíva, ATB liečba. Typickým predstaviteľom je obliteračná bronchiolitída, ktorá sa vyskytuje u cca 2 – 14 % pacientov a má 50 % úmrtnosť.

Reštrikčné ochorenie pľúc najčastejšie vzniká 3 – 6 mesiacov po transplantácii, hlavne u pacientov po TBI a/alebo po alogénnej transplantácii. U niektorých pacientov môže dôjsť k spontánne-

mu kompletnému alebo čiastočnému zlepšeniu, u niektorých postupné zhoršenie môže viesť k respiračnému zlyhaniu (3).

Muskuloskeletárne komplikácie. Najčastejšie sa vyskytuje osteoporóza a avaskulárna nekróza. Zvýšené riziko majú pacienti po TBI, ktorí užívali kortikosteroidy, dlhodobo cyklosporín či tacrolimus a pacientky so sekundárnou amenoreou. U týchto pacientov sa odporúča pravidelné denzitometrické vyšetrenie, u pacientok s gonadálnym zlyhaním sa dá týmto komplikáciám predchádzať hormonálnou substitučnou liečbou (3).

Poruchy imunity. Funkcia imunitného systému je znížená niekoľko mesiacov až rokov po transplantácii. Porucha je výraznejšia po alogénnej transplantácii.

Po alogénnej transplantácii počas 1 – 2 rokov vznikajú závažné infekcie. Neskoré infekcie sú spôsobené hlavne pomalou obnovou B lymfocytov, zmeneným pomerom CD4 / CD8 a poklesom IgA. Z dôvodov uvedených vyššie je odpoveď na vakcíny znížená. Pacienti sa stávajú imunokompetentí 12 – 18 mesiacov, podľa niektorých literárnych údajov až 24 mesiacov po transplantácii a súčasne keď sú bez imunosupresívnej liečby a bez známk GVHD. Väčšina usmrtených vakcín je pre pacientov po transplantácii bezpečná. Živé vírusové vakcíny nie sú pre pacientov vhodné (2, 3). Odporúčania k vakcinácii uvádza tabuľka 2 (4).

MUDr. Miriam Ladická

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziologickej
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 830 10 Bratislava
e-mail: ladicka@nou.sk

Literatúra

- Negrin S. Principles of hematopoietic cell transplantation. Williams Hematology, seventh edition: 301–322.
- Champlin R. Supportive care manual for blood and marrow transplantation.
- Socié G. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. Blood 2003; 101: 3373–3385.
- The EBMT handbook. Haemopoietic stem cell transplantation. 2004 revised edition.