Infekcije u djece liječene alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica

Vincelj, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:870571

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nikolina Vincelj

Infekcije u djece liječene alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ljubice Rajić i predan na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Ljubica Rajić

Popis i objašnjenje kratica:

KMS –krvotvorne matične stanice

Alo-TKMS –alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica (engl. *allo-HSCT –allogenic haemopoietic stem blood cell transplantation*)

HLA –podudarnost –podudarnost u sustavu humanih leukocitnih antigena (antigeni tkivne podudarnosti) (engl. *human leukocyte antigen*)

EBMT –Europsko udruženje za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (engl. *European bone marrow transplantation group)*

MUD –nesrodni HLA-podudarni darivatelj (engl. *matched unrelated donor*)

GvHD – reakcija presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*)

a GvHD –akutni oblik reakcije presatka protiv primatelja (engl. *acute graft-versus-host disease*)

ALL –akutna limfoblastična leukemija

AML –akutna mijeloična leukemija

KML –kronična mijeloična leukemija

MLL –mješovita leukemija (engl. *mixed lineage leukemia*)

TSAA –teška stečena aplastična anemija

SCID –teški kombinirani deficit imunosnog sustava (engl. *severe combined immunodeficiency*)

NK stanice –*natural killer cells*

GvTR –reakcija presatka protiv tumora (engl. *graft-versus-tumor reaction*)

MRSA –meticilin-rezistentni Staphylococcus aureus

MRSE –meticilin-rezistentni Staphylococcus epidermidis

EORTC –Europska organizacija za istraživanje i lijekove (engl. *European organization for research and treatment of cancer*)

CMV –citomegalovirus

HHV 5 –humani herpes virus 5

rt-PCR –lančana reakcija polimeraze u realnom vremenu (engl. *real time-polymerase chain reaction*)

EBV –Epstein-Barr virus

HSV –herpes simplex virus

1. Sažetak
2. Summary
3. Uvod 1
3.1. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica 2
3.2. Faze liječenja alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica..... 2
3.2.1. Indikacije za liječenje transplantacijom krvotvornih matičnih stanica 2
3.2.2. Izbor darivatelja 3
3.2.3. Kondicioniranje 3
3.2.4. Faza transplantacije krvotvornih matičnih stanica 4
3.2.5. Faza nakon transplantacije 4
3.2.6. Utjecaj imunosupresije na razvoj infekcija 4
4. Infekcije u transplantiranih 5
4.1. Najčešće infekcije u različitim fazama alogene transplantacije KMS 5
4.1.1. Infekcije u prvih 30 dana nakon transplantacije KMS 5
4.1.2. Infekcije od 30. do 120. posttransplantacijskog dana 6
4.1.3. Infekcije nakon 120. posttransplantacijskog dana 6
4.2. Najčešći uzročnici infekcija nakon transplantacije KMS 6
4.2.1. Bakterijski uzročnici infekcija 7
4.2.1.1. Koagulaza-negativni stafilokoki 7
4.2.1.2. Staphylococcus aureus 7
4.2.1.3. Escherichia coli 8
4.2.1.4. Pseudomonas aeruginosa 8
4.2.2. Virusni uzročnici infekcija 8
4.2.2.1. Citomegalovirus (CMV) 8
4.2.2.2. BK virus 9
4.2.3. Gljivični uzročnici infekcija 9
4.2.3.1. Kandida 10
5. Reakcije presatka protiv primatelja 10
6. Cilj rada 11
7. Ispitanici i metode 11
8. Rezultati 12
8.1. Infekcije uzrokovane bakterijama 14
8.1.1. Infekcije uzrokovane koagulaza-negativnim stafilokokom (Staphylococcus epidermidis) 15
8.1.2. Infekcije uzrokovane zlatnim stafilokokom (Staphylococcus aureus) 18
8.1.3. Infekcije uzrokovane Escherichiom coli 18

8.1.4. Infekcije uzrokovane Pseudomonasom aeruginosa 19
8.2. Infekcije uzrokovane virusima 20
8.2.1. Infekcije uzrokovane citomegalovirusom (CMV) 20
8.2.2. Infekcije uzrokovane BK virusom 20
8.3. Infekcije uzrokovane gljivama 21
8.3.1. Infekcije uzrokovane kandidom 21
9. Rasprava 23
10. Zaključci 24
11. Zahvale 25
12. Literatura 26
13. Životopis 28

1. Sažetak

Infekcije u djece liječene alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica

Nikolina Vincelj

Djeca oboljela od različitih zloćudnih tumora, nekih prirođenih i stečenih bolesti koštane srži te imunoloških bolesti danas se rutinski liječe alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (alo-TKMS). Tom se metodom krvotvorne matične stanice darivatelja infundiraju bolesnom primatelju u cilju zamjene krvotvornog tkiva domaćina onim od darivatelja. Općenito, alo-TKMS je indicirana u bolesnika u kojih bi nastavak liječenja konvencionalnom kemoterapijom doveo do značajno kraćeg preživljenja bez znakova bolesti. U bolesnika sa zloćudnim tumorima krvotvornog sustava, alo-TKMS se obično primjenjuje kao oblik post-remisijskog liječenja koje bolesnicima pruža najbolje izglede za izlječenje i preživljenje. Pri tome je mehanizam učinka alo-TKMS na tumor imunološke prirode jer imunokompetentne stanice iz presatka prepoznaju antigene neoplastičnih stanica u sklopu antigena HLA i potom ih razaraju.
Glavni udio u sveukupnom morbiditetu i mortalitetu bolesnika s transplantiranim KMS zauzimaju teške infekcije, zatim reakcija presatka protiv primatelja (GvHD) te relaps osnovne bolesti. Napretkom tehnologije, djeca s malignim bolestima liječena postupkom alo-TKMS imaju manju smrtnost od osnovne bolesti, ali su zato pod povećanim rizikom obolijevanja od infekcijskih komplikacija. Značajni rizični čimbenici za razvoj infekcije su prolongirana neutropenija, centralni venski kateter i sporo prihvaćanje transplantiranih krvotvornih matičnih stanica. Kliničke manifestacije tih infekcija su vrlo različite, a uključuju asimptomatsku virozu, vrućicu, artralgije, hepatitis, hemoragijski cistitis, retinitis, ezofagitis, intersticijsku pneumoniju itd., a mogu ići sa stopom mortaliteta i do 80%. Infekcije mogu biti uzrokovane bakterijama, virusima, protozoama (npr. *Toxoplasmom gondii* i *Pneumocystis jirovecii*), kao i gljivicama, i plijesnima. Nakon četiri mjeseca od alo-TKMS bolesnici češće razvijaju infekcije inkapsuliranim mikroorganizmima.

Svrha ovog rada je analizirati učestalost i vrstu, kao i vrijeme pojave infekcije u djece nakon alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica.

Radom je obuhvaćeno 48 djece liječene alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Post-transplantacijsko razdoblje podijeljeno je u tri dijela – na prvih trideset dana (do +30. posttransplantacijskog dana), razdoblje od 30. do 120. posttransplantacijskog dana i kasno posttransplantacijsko razdoblje (nakon 120. dana).

KLJUČNE RIJEČI: *alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica, infekcije, neutropenija, posttransplantacijsko razdoblje*

2. Summary

Infections in children after bone marrow transplantation

Nikolina Vincelj

Children with wide variety of malignant tumors, congenital and acquired diseases of bone marrow and immune diseases are commonly treated with allogeneic haemopoietic stem blood cell transplantation (allo-HSCT). In this method donor's haematopoietic stem cells are infused to the sick recipient for the purpose of replacing the hematopoietic tissue of the host to those of the donor. Generally, allo-HSCT is indicated when patients can no longer be treated with conventional chemotherapy. It is a method used in patients with hematological malignancies after remission, with the best chances for survival. The important mechanism for the effect is based on immunology, where immunocompetent cells from the graft recognize antigens in the cells of malignant tumors in framework of human leukocyte antigen system (HLA system) and then destroy them.

A major proportion of the morbidity and mortality of transplanted occupy severe infections, then graft-versus-host disease (GvHD) and relapse of the underlying disease. With the advancement of technology, children with malignant diseases treated with allo-HSCT have a lower mortality rate from the underlying disease, but are at higher risk of infectious complications. Significant risk factors for the development of an infection are prolonged neutropenia, central venous catheter and slow acceptance of transplanted stem cells (engrafment). The clinical manifestations of these infections are different, including asymptomatic fever, arthralgia, hepatitis, retinitis, esophagitis, interstitial pneumonia etc., and they can go with high mortality rate of 80%. Appear infections by bacteria, viruses, protozoa, such as Toxoplasma gondii and Pneumocystis jirovecii and by fungi and molds. Four months after transplantation patinets are more likely to develop infections caused by encapsulated microorganisms.

The aim of this study was to analyze the frequency, time of occurrence and the type of infections in children after bone marrow transplantation.

The study included 48 children treated with allogenic stem blood cell transplantation at the Division of Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, School of Medicine and University Hospital Center Zagreb.

Posttransplant period is divided into three parts –the first thirty days (up to +30. posttransplant days), the period from 30th to 120th posttransplant day and late posttransplant period (after 120 days).

KEY WORDS: *allogeneic stem blood cell transplantation, infections, neutropenia, posttransplant period*

3. Uvod

Liječenje transplantacijom krvotvornih matičnih stanica iz periferne krvi i koštane srži ima zanimljivu povijest, a važnije spoznaje o imunološkoj toleranciji i alogenoj transplantaciji dobivene su tek sredinom XX.stoljeća. Nakon tog vremena, a povezano sa sve većom prijetnjom od potencijalne nuklearne katastrofe, dolazi do procvata transplantacijske imunologije, uključujući otkriće i razumijevanju uloge antigena tkivne podudarnosti, razvitak novih lijekova i zračenja (kao dijela terapije), kao i razvoj same tehnologije transplantacije krvotvornih matičnih stanica.

Prije više od četrdeset godina, a zbog mogućnosti identifikacije potencijalnih darivatelja prema sustavu humanih leukocitnih antigena (engl*. human leukocyte antigens*, HLA), izvedene su prve uspješne transplantacije krvotvornih matičnih stanica (dalje u tekstu KMS) u bolesnika s kongenitalnim imunodeficijencijama. Time je dokazano da je moguće zamijeniti bolesni imunohematopoetski sustav zdravim matičnim stanicama darivatelja. Nedugo nakon toga pokazano je da alogena transplantacija KMS (dalje u tekstu alo-TKMS), uz korištenje mijeloablativne pripreme ili kondicioniranja bolesnika može izliječiti leukemiju u djece. Razdoblje koje je uslijedilo bilo je teško, kako za bolesnike koji su na počecima primjene te metode liječenja preživljavali u omjeru 1:10 i mahom razvijali ekstenzivnu reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GvHD), tako i za zdravstvene djelatnike koji su ih liječili.
Danas je alo-TKMS rutinski postupak za liječenje brojnih malignih i nemalignih hematoloških i imunoloških bolesti. Priprema ili kondicioniranje bolesnika za transplantaciju obuhvaća visoke doze kemoterapeutika, sa ili bez dodatnog zračenja kako bi se osnovna bolest dovela u remisiju (tj. eliminirale tumorske stanice) i suprimirala imunohematopoeza primatelja u svrhu prihvaćanje darivateljevih KMS. Alo-TKMS se danas najčešće primjenjuje u djece oboljele od hematoloških malignih i nemalignih bolesti, a u pravilu uključuje HLA–podudarnog srodnog ili nesrodnog darivatelja. U izvanrednim prilikama darivatelji mogu biti i HLA-nepodudarni s primateljem, što uključuju cijeli spektar HLA-podudarnosti, od nepodudarnosti u 1 alelu (lokusu) do poluidentičnog ili haploidentičnog darivatelja kao što je to roditelj.

Dvije glavne prepreke uspješnoj alo-TKMS su reakcija presatka protiv primatelja (GvHD) i učestale posttransplantacijske infekcije povezane s imunosupresivnim lijekovima korištenim u pred- i post-transplantacijskom periodu. Stoga je u terapijskom smislu potrebno obuhvatiti obje komponente –imunosupresivnu strategiju za prevenciju i liječenje odbacivanja presatka, odnosno reakciju GVH, te antimikrobnu strategiju za zaštitu od infekcija.
Rizik infekcije u transplantiranih bolesnika određen je s dva faktora, bolesnikovim imunološkim statusom te njegovom mikrobiološkom ekspozicijom. Imunološki status ovisi o protokolu kondicioniranja, odnosno opsegu uništenja imunološkog sustava,kao i o brzini hematološkog i imunološkog oporavka nakon alo-TKMS. Mikrobiološka ekspozicija odnosi se najčešće na virusne, bakterijske, protozoalne i gljivične uzročnike infekcija u transplantiranih bolesnika.

3.1. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) danas je rutinska metoda liječenja niza zloćudnih bolesti, prvenstveno krvotvornog sustava. Njome se manje vrijedne ili bolesne matične hematopoetske stanice zamjenjuju zdravima. Ovisno o podrijetlu zdravih matičnih stanica razlikuju se transplantacija alogenih i transplantacija autolognih KMS. Pri alogenoj transplantaciji darivatelj i primatelj su različite osobe koje mogu biti srodne ili nesrodne. Transplantacija omogućuje primjenu intenzivne kemoradioterapije kojom se eradicira zloćudna bolest, a pritom se nastalo ireverzibilno oštećenje koštane srži prevladava infuzijom zdravih KMS. Kao izvor matičnih stanica danas se rabi koštana srž, periferna krv i krv iz pupkovine.

3.2. Faze liječenja alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica

Liječenje postupkom alo-TKMS obuhvaća fazu prije transplantacije, tijekom koje je potrebno postaviti indikaciju za transplantaciju, odrediti stupanj HLA–podudarnosti između bolesnika i njegovih srodnika i provesti pripremu za transplantaciju (kondicioniranje), zatim fazu same transplantacije krvotvornih matičnih stanica te fazu nakon transplantacije KMS.

3.2.1. Indikacije za liječenje transplantacijom krvotvornih matičnih stanica:

A. Hematološke maligne bolesti

1) Akutna limfoblastična leukemija (ALL)

Suvremeni kemoterapijski protokoli za liječenje ALL u djece izuzetno su učinkoviti, a to rezultira dugotrajnim preživljenjem bez znakova bolesti u oko 79% bolesnika. Transplantacija KMS od srodnog podudarnog darivatelja izvodi se u prvoj remisiji samo u bolesnika visokog rizika. Srodna i nesrodna HLA–podudarna TKMS u drugoj remisiji ALL rezultira preživljenjem u 40-60% djece, što govori da se taj način liječenja treba omogućiti svoj djeci s akutnom limfoblastičnom leukemijom u drugoj remisiji, pod uvjetom da imaju HLA-podudarnog darivatelja. Ako nemaju srodnog darivatelja, kreće se u pretraživanje registara nesrodnih HLA–podudarnih dobrovoljnih darivatelja, a odluku o transplantaciji donosi i odobrava Tim za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

2) Akutna mijeloična leukemija (AML)

Za razliku od ALL, preživljenje bez znakova bolesti u djece s AML liječene standardnom kemoterapijom iznosi oko 50%. Stoga postoji preporuka Europskog udruženja za transplantaciju KMS (EBMT –*European bone marrow transplantation group)* da se bolesnici s AML visokog rizika rutinski transplantiraju već u 1. kompletnoj remisiji bolesti.

3) Mješovita leukemija (prema engl. *mixed lineage leukemia*, MLL)
4) Kronična mijeloična leukemija (KML)
5) Maligni limfomi

B. Hematološke nemaligne bolesti

Hematološke bolesti u kojih je indicirana alo-TKMS uključuju tešku stečenu aplastičnu anemiju (TSAA), β-talasemiju i anemiju srpastih stanica. Terapija izbora za tešku stečenu aplastičnu anemiju jest alogena TKMS u djece koja imaju srodnog HLA –podudarnog darivatelja. Djeca koja nemaju srodnog HLA –podudarnog darivatelja liječe se imunosupresivnom terapijom, a tek u slučaju neuspješnog liječenja postoji indikacija za nesrodnu HLA –podudarnu TKMS.

C. Solidni tumori u djece

U djece sa solidnim tumorima, transplantacija KMS indicirana je samo u slučaju relapsa osnovne bolesti, kada se obično primjenjuje autologna TKMS. Glavne indikacije su prognostičko nepovoljni solidni tumori, uključujući rezistentne tumore ili relaps, nalaz metastaza pri dijagnozi, nepotpunu kiruršku resekciju, kao i nepovoljne histološke i biološke značajke tumora.

D. Primarne imunodeficijencije

Transplantacijom KMS se uspješno liječi teška složena imunodeficijencija (SCID), Wiskott-Aldrichev sindrom, T-stanična imunodeficijencija i Chediak-Higashijev sindrom. Djeca s teškom složenom imunodeficijencijom (SCID) obavezno se liječe transplantacijom krvotvornih matičnih stanica od srodnih HLA-podudarnih davatelja, prije koje nije potrebna imunosupresivna terapija (Rajić 2013.)

3.2.2. Izbor darivatelja

Prvi ograničavajući faktor za primjenu alo-TKMS u djece jest pitanje darivatelja KMS. Samo 25-30% djece s indikacijom za alo-TKMS ima HLA-podudarnog srodnog darivatelja. U nedostatku HLA-podudarnog srodnika može se tražiti jedan od sljedećih izvora KMS:
a) alogeni presadak podrijetlom od nesrodnog HLA-podudarnog darivatelja (engl. *matched unrelated donor*, MUD); b) HLA-podudarna ili djelomice podudarna (5/6 zajedničkih HLA-lokusa) nesrodna umbilikalna krv; i c) haploidentični presadak od obiteljskog davatelja (oca ili majke). Nesrodni darivatelji nalaze se u registrima dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica, kao što je nacionalni Hrvatski registar te europski nacionalni ili američki (SAD) registri (Rajić 2013.)
U zadnje vrijeme sve se više primjenjuje liječenje transplantacijom krvotvornih matičnih stanica HLA–identičnog nesrodnog davatelja. Idealan nesrodni darivatelj je podudaran u 10 od 10 testiranih HLA-lokusa. U bolesnika čija je bolest visokog rizika dobar terapijski odgovor postiže se i transplantacijom matičnih stanica od darivatelja koji se od bolesnika razlikuje u jednom ili dva lokusa HLA sustava (9/10 ili 8/10), jer tada rizik same bolesti nadvlada rizik učinka HLA-nepodudarnosti na preživljenje (Serventi-Seiwerth 2011).

3.2.3. Kondicioniranje

Kondicioniranje obuhvaća primjenu kemoterapije sa ili bez zračenja sa svrhom postizanja potpune supresije bolesnikova imunološkog sustava (čime se smanjuje mogućnost odbacivanja transplantata) i smanjenja broja tumorskih stanica, a sve zajedno stvara prostor u koštanoj srži za infundirane darivateljeve KMS.

Mijeloablativno kondicioniranje podrazumijeva ozračivanje cijelog tijela uz primjenu citostatika s ciljem uništavanja hematopoetskih stanica u koštanoj srži. Nemijeloablativno kondicioniranje (kondicioniranje smanjenog intenziteta) se oslanja na učinak darivateljevih matičnih stanica, ponajprije citotoksičnih limfocita T, koji posreduju učinak transplantata protiv tumora (GvTR). Priprema se provodi citostaticima, najčešće ciklofosfamidom, busulfanom, etopozidom i citarabinom, sa ili bez anti-timocitnog globulina.

3.2.4. Faza transplantacije krvotvornih matičnih stanica

Ako se radi o koštanoj srži, transplantat se uzima od darivatelja uzastopnim punkcijama prednje i stražnje kriste ilijake te prsne kosti. Općenito, presadak bi trebao sadržavati najmanje $2x10^8$ stanica s jezgrom/kg mase bolesnika. Ako se radi o perifernoj krvi, iz bolesnikove se krvim postupkom leukafereze izdvajaju mononuklearne stanice (limfociti i monociti) budući da KMS prema svojim fizikalnim svojstvima ponajviše odgovaraju stanicama tipa velikih limfocita ili blasta.

3.2.5. Faza nakon transplantacije

U fazi neposredno nakon transplantacije prisutni su klinički i laboratorijski znakovi potpunog prestanka funkcije bolesnikove koštane srži (faza pancitopenije). Niske vrijednosti eritrocita, trombocita i leukocita klinički se manifestiraju anemijom, krvarenjima te bakterijskim i gljivičnim, rjeđe virusnim infekcijama, koje su najčešća komplikacija ove faze. U drugom tjednu nakon transplantacije (faza ranog oporavka) opažaju se prvi znakovi funkcije transplantata. Porast broja leukocita u perifernoj krvi se u većine bolesnika opaža 8-12 dana nakon transplantacije, dok su za potpuni oporavak obično potrebna četiri tjedna. Neposredno nakon početka funkcije transplantata javlja se jedna od najtežih komplikacija transplantacije, a to je akutni oblik reakcije transplantata protiv primatelja (a GvHD). U većine bolesnika funkcija krvotvornog sustava se normalizira unutar 2 mjeseca od početka liječenja. Imunološki oporavak nastupa puno sporije. U fazi kasnog oporavka (nakon 3. mjeseca) najprije raste broj limfocita B, a nešto kasnije se oporavlja i njihova funkcija. Broj limfocita B i koncentracija imunoglobulina postižu normalne vrijednosti tek nakon 6 mjeseci. Oporavak funkcije T-limfocita opaža se nakon 1 godine (Labar 2008).

3.2.6. Utjecaj imunosupresije na razvoj infekcija

Prolazna kombinirana imunosupresija razvija se u svih bolesnika s transplantiranim alogeničnim krvotvornim matičnim stanicama tijekom prve posttransplantacijske godine. Mijeloablativno kondicioniranje uništava normalnu hematopoezu te oštećuje matične stanice sluznica, uzrokujući gubitak integriteta sluznične barijere. Iako se NK-stanice (engl. *natural killer cells*) redovito vrate na normalnu razinu unutar prvog posttransplantacijskog mjeseca, ostali imunološki deficiti perzistiraju još određeno vrijeme. Ubrzo nakon kondicioniranja brzo opada broj T- i B-limfocita u krvi i tkivima, gubi se imunološka memorija stečena tijekom života prijašnjim infekcijama, okolišnim antigenima i cijepljenjima. Transplantirane KMS te njima stečena pasivna imunost ne pružaju dugotrajnu zaštitu protiv infekcija. Gastrointestinalni sustav, koji normalno sadržava bakterije i komenzalne gljive postaje rezervoar potencijalnih patogena. Važnost prepoznavanja zakašnjele imunološke rekonstitucije počiva na povećanoj incidenciji rekurentnih bakterijskih (Streptococcus pneumoniae) i oportunističkih infekcija (Pneumocystis jirovecii, plijesni, Herpes zoster, CMV).

Infekcije zbog neutropenije u prošlosti su najčešće bile uzrokovane virusima, no zahvaljujući učinkovitoj virusnoj profilaksi i terapiji, danas se sve češće opažaju infekcije uzrokovane gljivama. Bakterije i dalje ostaju dominantan uzrok infekcija te se stoga svaka febrilna epizoda u neutropeničnog djeteta smatra bakterijskom infekcijom i liječi antibioticima širokog spektra.
Ako je broj neutrofila $<1\times10^9$/L, smatra se da bolesnik ima povećan rizik za razvoj infekcije, a učestalost i težina infekcije obrnuto su proporcionalne broju neutrofila. Treba imati na umu da u neutropeničnih bolesnika često nedostaju klasični znakovi infekcije, kao npr. crvenilo, otok i nakupljanje gnojnog sadržaja. Iako postoje drugi mogući razlozi za povišenu tjelesnu temperaturu (kao npr. resorptivna vrućica, vrućica nakon transfuzije krvnih produkata, primjene lijekova i sl.), između 48% i 60% neutropeničnih bolesnika s vrućicom ima okultnu infekciju. Stoga svakog od njih treba temeljito pregledati, a posebnu pažnju posvetiti pregledu ždrijela i usne šupljine, kože i kožnih pregiba, anusa i spolovila, mjestu insercije trajnog intravaskularnog katetera te mjestu punkcije ili biopsije kosti (Duraković 2007).

4. Infekcije u transplantiranih

Primatelji transplantata KMS učestalo razvijaju infektivne komplikacije u različitim posttransplantacijskim periodima, ovisno o predominantnom obrambenom deficitu. Oporavak imunološkog sustava prolazi kroz tri faze, počevši od 0. dana transplantacije: prvo ili rano razdoblje obuhvaća prvih 30 dana, drugo razdoblje period između 30. i 120. dana i treće ili kasno razdoblje slijedi nakon 120. posttransplantacijskog dana.

Unutar prvih trideset dana (+ 30) od alo-TKMS najzastupljenije su infekcije uzrokovane koagulaza –negativnim Staphylococcus epidermidis koje se povezuju s prisutnošću centralnog venskog katetera. Tijekom drugog i trećeg posttransplantacijskog mjeseca (+ 30. do +120. posttransplantacijski dan) dominiraju *de novo* ili reaktivacijske infekcije citomegalovirusom (CMV), s najvećim udjelom među CMV-seropozitivnim pacijentima prije transplantacije, odnosno seronegativnim primateljima seropozitivnog presatka.

4.1. Najčešće infekcije u različitim fazama alogene transplantacije KMS

4.1.1. Infekcije u prvih 30 dana nakon transplantacije KMS

U ranom posttransplantacijskom razdoblju ključni rizični čimbenici za razvoj infekcija su prolongirana neutropenija i oštećena mukokotana barijera, zbog čega su i najčešća sijela infekcija probavni sustav i koža koja u ovom razdoblju nerijetko ostaju neidentificirana. Infekcije se najčešće liječe empirijski do oporavka neutropenije, koja se može ubrzati primjenom faktora rasta.

a) Bakterijemija:
   Gram pozitivni organizmi: Staphylococcus epidermidis
   Gram negativni aerobi i anaerobi
b) Invazivne gljivične infekcije: Candida, te s napredovanjem neutropenije Aspergillus
c) Reaktivacija virusa herpes simpleks 1

Liječenje infekcija u prvih 30 dana nakon transplantacije ovisi o vrsti uzročnika. Infekcije Gram-negativnim bakterijama liječe se empirijskom antibiotskom terapijom. Pri odabiru antimikrobnog lijeka koristimo se smjernicama za liječenje febrilnih neutropeničnih bolesnika, ali je potrebno znati i rezistenciju pojedinih mikroorganizama na antibiotike u našoj sredini.

Za infekcije Gram-pozitivnim bakterijama primjenjuje se vankomicin. Za liječenje gljivičnih infekcija rabi se amfotericin B, liposomalni amfotericin, vorikonazol, kaspofungin i posakonazol.

4.1.2. Infekcije od 30. do 120. posttransplantacijskog dana

Drugo razdoblje je obilježeno smanjenom staničnom imunosti što najprije otvara vrata citomegalovirusu kao uzročniku raznovrsnih infekcija, a potom i drugim oportunističkim patogenima. Najčešće infekcije uključuju sljedeće:

a) Protozoalne infekcije:
   Pneumocystis jirovecii
   Toxoplasma
b) Virusne infekcije:
   Citomegalovirus (CMV)
   Adenovirus
   Epstein-Barr virus (EBV)
c) Gljivične infekcije:
   Candida albicans, Candida dubliniensis, Candida krusei, Candida glabratta, Candida parapsilosis, Candida kefyr
   Aspergillus
   Trichonosporon
   Fusarium

4.1.3. Infekcije nakon 120. posttransplantacijskog dana

U kasnom posttransplantacijskom razdoblju infekcijama su skloniji pacijenti podvrgnuti nesrodnoj, odnosno nepodudarnoj transplantaciji te oboljeli od kroničnog oblika GVHD. Najčešće infekcije uključuju sljedeće:

a) sinopulmonalne infekcije inkapsuliranim mikroorganizmima; i
b) virusne infekcije: kutani herpes zoster

4.2. Najčešći uzročnici infekcija nakon transplantacije KMS

Uzročnici infekcija u imunokompromitiranih bolesnika nakon alo-TKMS mogu biti sve poznate bakterije i gljivice, često i one koje čine uobičajenu floru, dok uzročnici niske virulencije mogu postati izrazito patogeni. Bilo bi pogrešno usmjeriti pozornost samo na bakterijske infekcije. Bolesnici liječeni postupkom alo-TKMS imaju povećan rizik i od gljivičnih i virusnih infekcija, koje su u zadnje vrijeme u dramatičnom porastu. Faktori rizika za razvoj gljivičnih infekcija su prolongirana neutropenija, transplantacija alogene koštane srži uz razvoj GvHD-a, profilaksa antibioticima širokog spektra, dugotrajna antibiotska terapija i terapija kortikosteroidima. Najčešći uzročnici su sojevi Candide i Aspergillusa, no primjetan je i porast incidencije do sada neuobičajenih oportunističkih gljivičnih bolesti (npr. Fusarium species, Acremonium species, Trichosporon species i druge). Do sada je najčešći uzročnik gljivičnih infekcija bila Candida albicans, no zbog povećane upotrebe flukonazola u profilaksi, sve je veća pojava sojeva rezistentnih na azole kao što su Candida krusei i Candida glabrata (Duraković 2007).

Virusi su također česti uzročnici infekcija nakon alogene transplantacije KMS. Najčešći uzrok smrtnosti tijekom liječenja transplantacijom alo-KMS, osim osnovne bolesti, upravo je CMV – infekcija, a potom slijede GvHD, bakterijske oportunističke infekcije te superinfekcije gljivama i parazitima (Beader 2011).

4.2.1. Bakterijski uzročnici infekcija

Najčešći bakterijski uzročnici infekcija u transplantiranih su Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans, Enterococcus faecalis i gram-negativni bacili, čiji je najznačajniji predstavnik Pseudomonas aeruginosa. Gram-pozitivni koki polako su istisnuli gram-negativne bacile s mjesta najznačajnijih uzročnika bakterijemije, infekcije kojima su vrlo česte nakon primjene agresivnih kemoterapijskih protokola i dugotrajne primjene centralnih venskih katetera.
Rastući problem je porast incidencije višestruko rezistentnih sojeva gram-negativnih štapića (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter species, Escherichia coli), što je rezultat primjene antibiotika širokog spektra, osobito beta-laktamskih antibiotika. Sve su češće infekcije meticilin-rezistentnim sojevima Staphylococcus aureus-a (MRSA) i Staphylococcus epidermidis-a (MRSE), što dovodi do sve šire upotrebe vankomicina, zbog čega je došlo i do selekcije vankomicin-rezistentnih sojeva.
Europska organizacija za istraživanje i lijekove (EORTC) dokazala je da se spektar izoliranih mikroorganizama mijenja svake dvije do tri godine, te se stoga preporučuje, u tim vremenskim odmacima, provoditi studije vezane uz obrasce infekcija i njihove uzročnike.

4.2.1.1. Koagulaza-negativni stafilokoki

Koagulaza-negativni stafilokoki su gram-pozitivni koki i dio su normalne flore kože, sluznica dišnih puteva, probavnog sustava, donjeg dijela mokraćovoda i ženskog spolovila. Ako nastane ozljeda kože ili sluznice narušena je barijera njihovog prodora u organizam te mogu dospjeti u krvotok. Imunokompetentan organizam takvu bakterijemiju lako savlada, no u imunokompromitiranih pacijenata, poput djece nakon transplantacije KMS, mogu izazvati sepsu, septički šok i metastatske infekcije u različitim organima.

Postoji više vrsta koagulaza-negativnih stafilokoka, no u većine infekcija uzročnik je Staphylococcus epidermidis.

Određeni koagulaza-negativni stafilokoki proizvode ekstracelularni polisaharid s posebnim afinitetom za plastične materijale od kojih se proizvode trajni intravaskularni kateteri, koji se koriste u liječenju djece oboljele od brojnih hematoloških i onkoloških bolesti.

4.2.1.2. Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus je gram-pozitivni kok najotporniji na nepovoljne uvjete okoline, no osjetljiv na sve bolničke dezinficijense. Brzo i lako stvara rezistenciju prema antibioticima posljedično plazmidnom genu koji kodira enzim betalaktamazu te različite druge enzime vezane uz otpornost prema aminoglikozidima, tetraciklinima, eritromicinu itd. Smatra se da je oko polovice Staphylococcusa aureusa otporno na meticilin te se takvi sojevi

nazivaju meticilin-rezistentni Staphylococcus aureus (MRSA) i važan su problem u hospitalnim infekcijama.

Stafilokokna sepsa može nastati širenjem infekcije s bilo kojeg ekstravaskularnog i intravaskularnog žarišta u krvotok, a u djece liječene alogenom transplantacijom KMS, najčešće ulazno mjesto infekcije je intravaskularni kateter.

4.2.1.3. Escherichia coli

E. coli je gram-negativan štapić koji često uzrokuje infekcije urinarnog trakta, bakterijemiju, putničke proljeve i neonatalni meningitis. U bolničkoj sredini najčešće uzrokuje upalu pluća i sepsu te su česti multirezistentni sojevi koji mogu uzrokovati teške infekcije vezane uz invazivne dijagnostičke i terapijske zahvate.

4.2.1.4. Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa je gram-negativni aerobni štapić, značajan uzročnik hospitalnih infekcija te infekcija u imunokompromitiranih osoba. Najčešće kolonizira vlažne dijelova ljudskog tijela kao što su uho, aksila i perineum.

Pseudomonas aeruginosa je zaslužan za manji dio bakterijskih infekcija u bolesnika nakon alo-TKMS, no najčešći je uzročnik bakterijske pneumonije prije 100-tog posttransplantacijskog dana. Često je multirezistentan na antimikrobne lijekove, što otežava liječenje infekcija koje uzrokuje, a zbog česte kolonizacije pluća i probavnog sustava, česti su relapsi tih infekcija nakon prestanka liječenja .

4.2.2. Virusni uzročnici infekcija

Najčešći virusni uzročnici infekcija u transplantirane djece su citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), herpes simpleks virus (HSV) iz porodice Herpes-virusa te BK virus iz porodice Poliomavirusa. Herpes-virusi su česti uzročnici infekcija u imunokompromitirane djece, najčešće putem reaktivacije latentnog virusa. Herpes simpleks virus izaziva infekcije nakon jednog do dva posttransplantacijska tjedna u 80% seropozitivnih pacijenata koji nisu dobili profilaksu aciklovirom, uzrokujući mukokutane lezije orofarinksa, jednjaka ili genitalnog trakta (Tabbara 2002).

Kandidati za transplantaciju matičnih stanica se testiraju na prisutnost anti-CMV IgG protutijela prije transplantacije kako bi se utvrdio njihov rizik za primoinfekciju ili reaktivaciju CMV infekcije nakon transplantacije (CDC smjernice 2000).
CMV-seronegativni kandidati primaju transplantat od CMV-seronegativnog darivatelja te CMV-negativne krvne produkte, a seropozitivni primatelji ili primatelji matičnih stanica od seropozitivnog darivatelja bi trebali primiti profilaksu ganciklovirom kako bi se smanjila učestalost njihova obolijevanja.

4.2.2.1. Citomegalovirus (CMV)

CMV spada u porodicu Herpes-virusa te se još naziva i humanim herpes virusom 5 (HHV-5). Čest je uzročnik infekcija u imunokompromitiranih osoba u tipičnim i atipičnim kliničkim oblicima, od vrućice nepoznata porijekla, prepoznate kao citomegalovirusna infekcija samo po porastu broja kopija CMV-a u plazmi, do retinitisa, pneumonije i

diseminirane infekcije. Infekcije nastupaju 4 do 10 tjedana nakon transplantacije, s incidencijom CMV pneumonitisa od 20 do 30% među pacijentima oboljelim od GvHD-a. Rizik razvijanja CMV infekcije raste proporcionalno s prevalencijom i ekspresivnošću akutne GvHD, dok za kroničnu GvHD nije pronađena slična korelacija (Tabbara 2002).
Unatoč napretku u dijagnostici i sprječavanju CMV-bolesti u posljednjih nekoliko desetljeća, CMV-infekcija je i dalje velik dijagnostički i terapijski problem u primatelja alogenih krvotvornih matičnih stanica (alo-KMS). Značajka CMV-infekcije poslije transplantacije jest reaktivacija virusa iz faze latencije (ili reinfekcija egzogenim virusom) i povećano umnažanje virusa u različitim organima koji obiluju limfnim tkivom, nakon čega slijedi širenje krvnom strujom do udaljenih organa.
CMV-viremija služi kao biljeg aktivnog virusnog umnažanja u ciljnim organima ili diseminirane bolesti.
Uspjeh liječenja ovisi o osjetljivosti metode koja se rabi za detekciju i praćenje CMV-infekcije, kao i o načinu uzimanja i dostave kliničkog uzorka koji se testira.
Dijagnostički algoritam obuhvaća serološko testiranje, CMV pp65-antigenemiju (detekciju CMV-fosfoproteina 65 u leukocitima periferne krvi) i CMV PCR-testove (detekciju CMV DNA u leukocitima, plazmi, serumu ili punoj krvi). PCR koji se izvodi u uzorku seruma ili plazme ima prednost pred drugim metodama detekcije CMV-a u razdoblju aplazije, prva 3 tjedna od transplantacije kada je broj leukocita izrazito malen.
Tijekom latentne CMV-infekcije CMV DNA nalazi se u jezgri zaraženih leukocita. Liza ovih leukocita izvor je CMV DNA u serumu. Nakon alo-TKMS pristup profilaksi CMV-infekcija može biti:
1. Prevencija tijekom prvih 100 dana od transplantacije u svih primatelja ili bolesnika s predispozicijom za razvoj klinički izražene CMV-bolesti nakon alo-TKMS.
2. Preemptivni pristup (ili rano liječenje) koje se temelji na dokazanoj viremiji (aktivno umnažanje virusa) prije pojave kliničkih znakova bolesti (Beader 2011).

4.2.2.2. BK virus

BK virus je DNA virus koji spada u Poliomaviruse (Polyomavirus hominis 1). Rijetko uzrokuje infekcije u imunokompetentnih osoba, no u djece transplantirane alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica je najznačajniji uzročnik kasno-nastupajućeg i dugotrajnog hemoragijskog cistitisa.
BK virusne infekcije djeca obično prebole već u ranom djetinjstvu u asimptomatskom obliku ili kao blagu upalu gornjih dišnih puteva te je većina odrasle populacije BK-seropozitivna. Nakon primoinfekcije BK virus ulazi u latentno stanje, iz kojeg se reaktivira u stanjima imunosupresije.

4.2.3. Gljivični uzročnici infekcija

Gljivične infekcije poseban su problem zbog teškoća pri postavljanju dijagnoze, sve češće prisutne rezistencije na dostupne antifungike i nedovoljnih podataka o djelotvornosti novih generacija antifungika u pedijatrijskoj populaciji. Među najčešćim uzročnicima spominju se Candida species, Aspergillus species i gljive iz roda Zigomiceta –Mucor i Rhizopus (Bilić 2013).

4.2.3.1. Kandida

Kandida je diploidna gljiva, koja raste i kao kvasac, te sadrži velik broj vrsta različitih prema patogenosti i kliničkim stanjima koja uzrokuju. Čest je uzročnik gljivičnih bolesti u imunokompromitirane djece. Najčešće zahvaća sluznicu usne šupljine, probavni sustav i perianalno područje, a u djevojčica može uzrokovati vaginitis. Invazivna kandidoza sve je češća bolnička infekcija, a može se pojaviti u nekoliko oblika. Endokarditis i infekcije krvotoka su posebno povezane s primjenom venskih katetera. Kod fungemije kandida je najčešće izolirani uzročnik. Kandidoza središnjeg živčanog sustava (SŽS) može se očitovati kao meningitis, i to češće kronični ili kao cerebritis, koji je karakteriziran stvaranjem apscesa (Bilić 2013).
Kandidemiju češće izazivaju ne-albicans vrste roda Candida species, koje su općenito mnogo agresivnije i otpornije na terapiju (Pagano 2007).

5. Reakcije presatka protiv primatelja

Incidencija bolesti zbog reakcije presatka protiv primatelja (GvHD) varira ovisno o primarnoj dijagnozi, a u bolesnika s akutnom leukemijom iznosi i preko 50%. Bolest je uzrokovana darivateljevim alo-reaktivnim limfocitima T u imunokompromitiranom primatelju koji prepoznaju primateljeve alo-antigene (tj. minor antigene tkivne podudarnosti i HLA-antigene). Nakon prepoznavanja dolazi do proliferacije limfocita T i njihove diferencijacije u smjeru citotoksičnih limfocita odgovornih za razaranje stanica primatelja. Prema vremenu pojavljivanja može se podijeliti na rani i kasni oblik GvHD. Rani se oblik pojavljuje obično unutar prvih 30 do 40 dana, a kasni nakon 100 dana od alo-TKMS.

Kliničke manifestacije ranog GvHD-a izražene su u različitom opsegu, počevši od blagog makulo-papuloznog osipa pa sve do generalizirane eritrodermije, disfunkcije jetre, gastroenteritisa i bronhitisa. Vrlo su često prisutne trombocitopenija i anemija te simptomi od strane oka. Ponekad je teško razlučiti boluje li pacijent od GvHD ili su se pojavile koje druge posttransplantacijske komplikacije.

Kronični oblik GvHD-a najčešće se progresivno nastavlja na akutnu, češće u bolesnika s nesrodnom transplantacijom ili latentnom virusnom infekcijom.

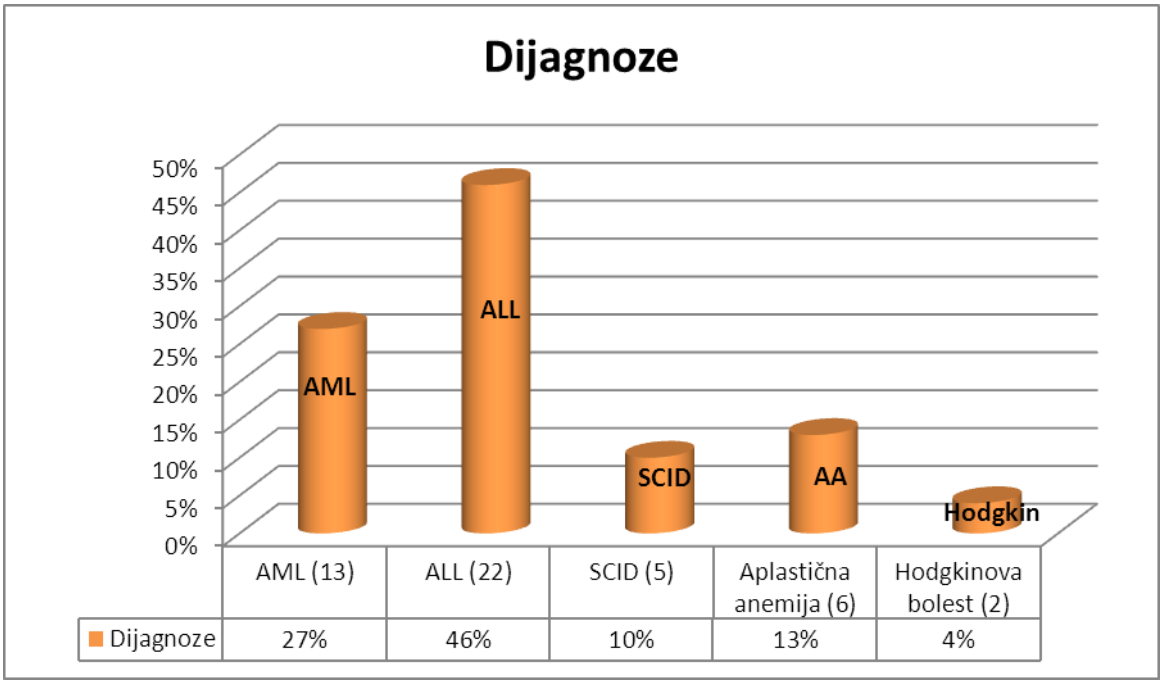
U profilaksi GvHD najvažnije je prije transplantacije odrediti podudarnost u sustavu HLA između darivatelja i primatelja i ozračiti transplantirane krvne produkte. Lijekovi koji se primjenjuju u prevenciji i liječenju su ciklosporin, metotreksat, takrolimus, kortikosteroidi i mikofenolat mofetil.

6. Cilj rada

Cilj ovog rada je analizirati i utvrditi učestalost infekcija u djece liječene alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica u ovisnosti o posttransplantacijskom periodu.

7. Ispitanici i metode

Sva djeca liječena su u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Retrospektivno su analizirani podaci djece od novorođenačke dobi do navršenih 18 godina života koja su bila podvrgnuta alogenoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica u razdoblju od siječnja 2009. do prosinca 2014. godine. Ispitivana skupina djece se sastojala od 48 bolesnika, od kojih je 13 (27%) bolovalo od akutne mijeloične leukemije (AML), 22 (46%) od akutne limfoblastične leukemije (ALL), 6 (13%) od teške stečene aplastične anemije, 5 (10%) od teške kombinirane imunodeficijencije (SCID), a 2 (4%) od Hodgkinove bolesti (slika 8.1).
Indikacije za liječenje alogenom transplantacijom KMS postavljene su prema kriterijima Europskog udruženja za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (EBMT) u sklopu kojih su prihvaćeni i kriteriji našeg transplantacijskog tima Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

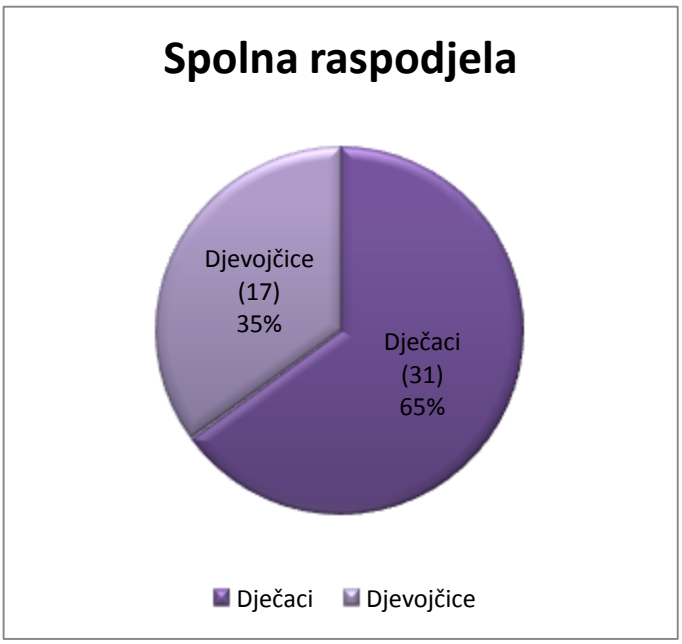


Slika 8.1. Dijagnoze bolesnika liječenih alogenom transplantacijom KMS

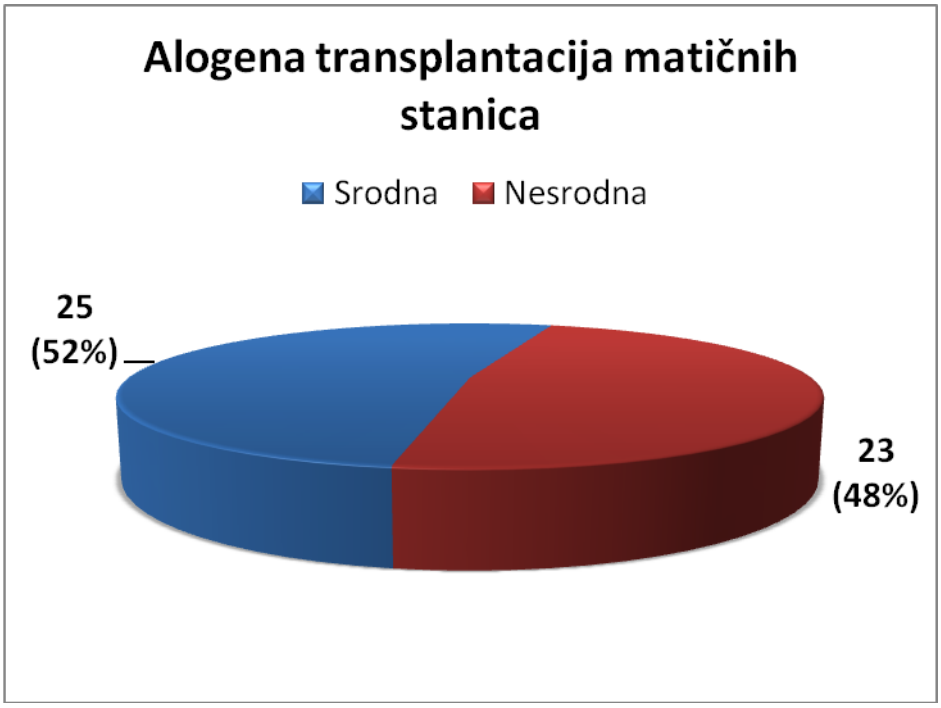
8. Rezultati

U rad je uključeno 48 bolesnika od kojih je 31 (65%) bilo muškog, a 17 (35%) ženskog spola (slika 8.2.).

Svim ispitanicima bilo je potrebno liječenje alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica, koja je u 25 (52%) bolesnika bila srodna, odnosno darivatelj matičnih stanica bio je netko iz obitelji, a u 23 (48%) bolesnika nesrodna, od HLA-podudarnog nesrodnog darivatelja (slika 8.3.).

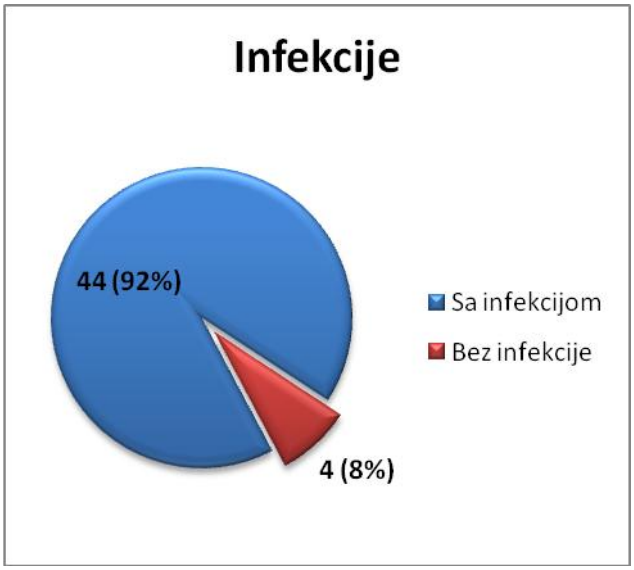


Slika 8.2. Spolna raspodjela bolesnika liječenih alogenom transplantacijom KMS



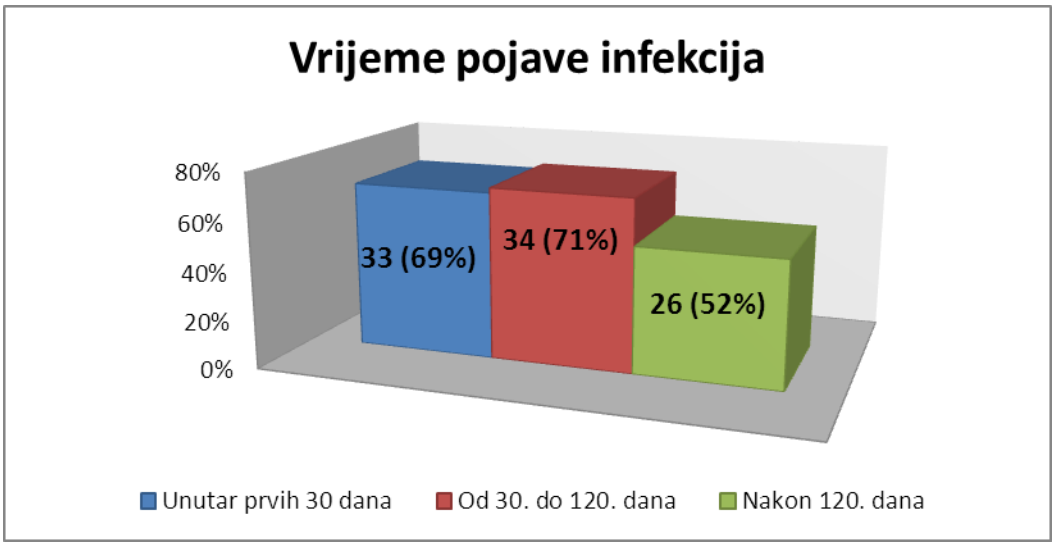
Slika 8.3. Alogena transplantacija KMS

U posttransplantacijskom razdoblju infekcije različitim uzročnicima pojavile su se u 44 (92%) bolesnika (slika 8.4.).



Slika 8.4. Učestalost infekcija nakon transplantacije

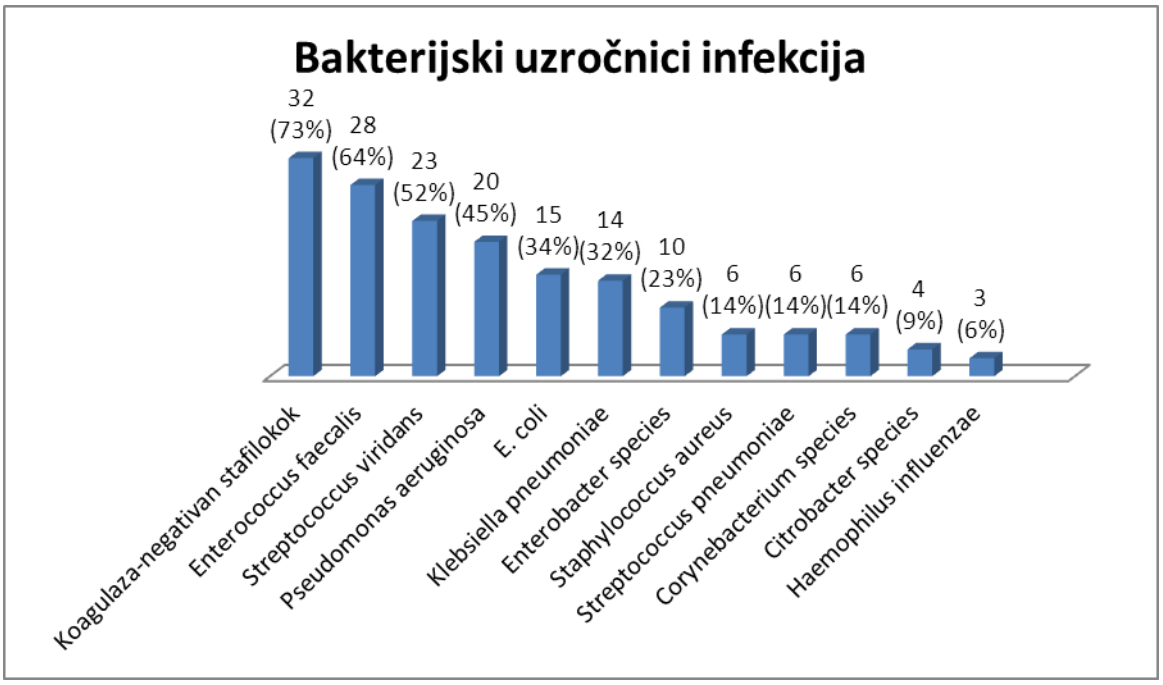
Unutar prvih 30 dana poslije transplantacije infekciju su razvila 33 (69%) bolesnika, od 30. do 120. posttransplantacijskog dana 34 (71%) bolesnika, a nakon 120. posttransplantacijskog dana 26 (52%) bolesnika (slika 8.5).



Slika 8.5. Vrijeme pojave infekcija u bolesnika liječenih alogenom transplantacijom KMS

8.1. Infekcije uzrokovane bakterijama

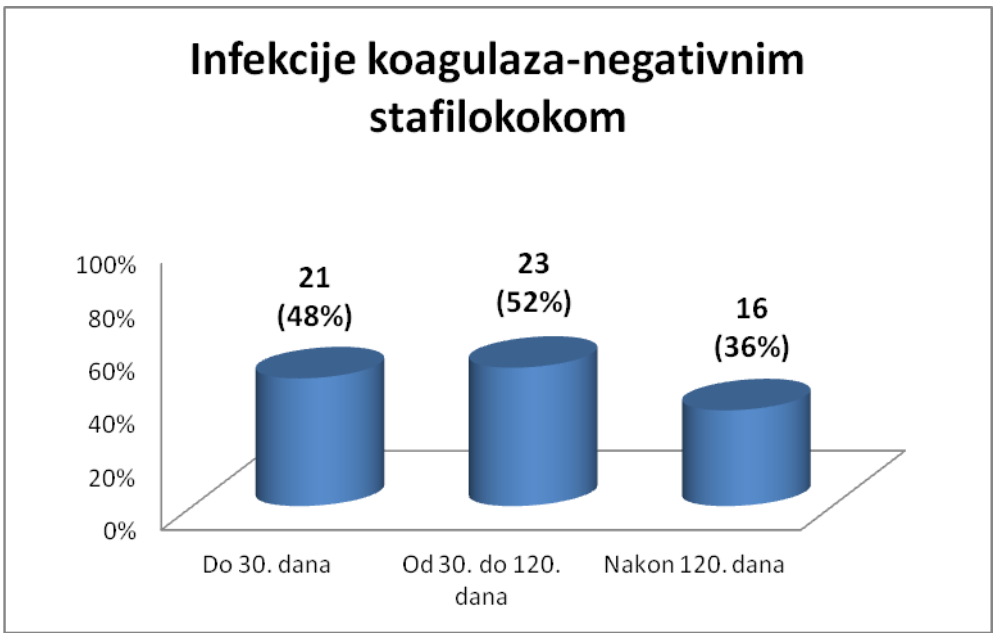
Najveći postotak bakterijskih infekcija uzrokovao je koagulaza-negativan stafilokok kojim je bilo ukupno inficirano 32 (73%) bolesnika (slika 8.6). Slijede Enterococcus faecalis u 28 (64%) bolesnika, Streptococcus viridans u 23 (52%) bolesnika te Pseudomonas aeruginosa u 20 (45%) bolesnika. Ostali češće izolirani uzročnici obuhvaćaju zlatni stafilokok, Escherichiu coli, Haemophilusa influenzae, Citrobacter, Klebsiellu pneumoniae, Streptococcusa pneumoniae, Corynebacterium te Enterobacter species.



Slika 8.6. Učestalost bakterijskih infekcija među transplantiranim ispitanicima

8.1.1. Infekcije uzrokovane koagulaza-negativnim stafilokokom (Staphylococcus epidermidis)

Među 44 bolesnika koja su preboljela infekciju u posttransplantacijskom razdoblju, njih 32 (73%) bilo je inficirano koagulaza-negativnim stafilokokom, od toga 21 (48%) bolesnika unutar prvih 30 dana, 23 (52%) bolesnika u razdoblju od 30. do 120. dana, a 16 (36%) bolesnika nakon 120. dana od alo-TKMS (slika 8.7).



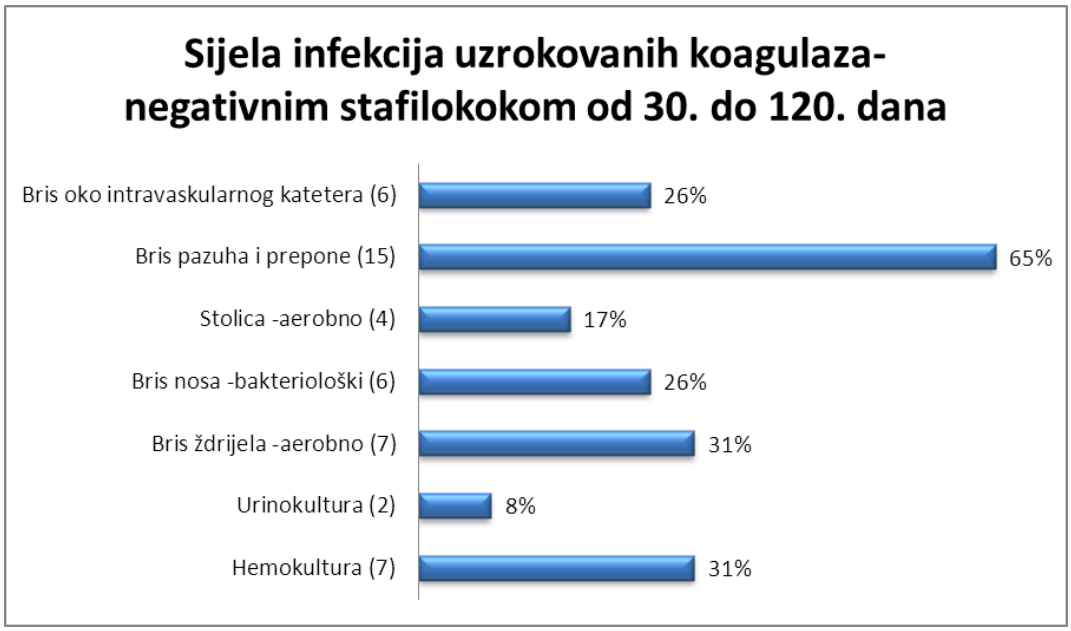
Slika 8.7. Infekcije uzrokovane koagulaza-negativnim stafilokokom

Unutar prvih 30 dana infekciju je prebolio 21 (48%) ispitanik. Koagulaza-negativni stafilokok najčešće je izoliran iz hemokulture i brisa pazuha i prepone (u 10, odnosno 48% bolesnika) te iz brisa oko intravaskularnog katetera (u 8, odnosno 38% bolesnika) (slika 8.8).



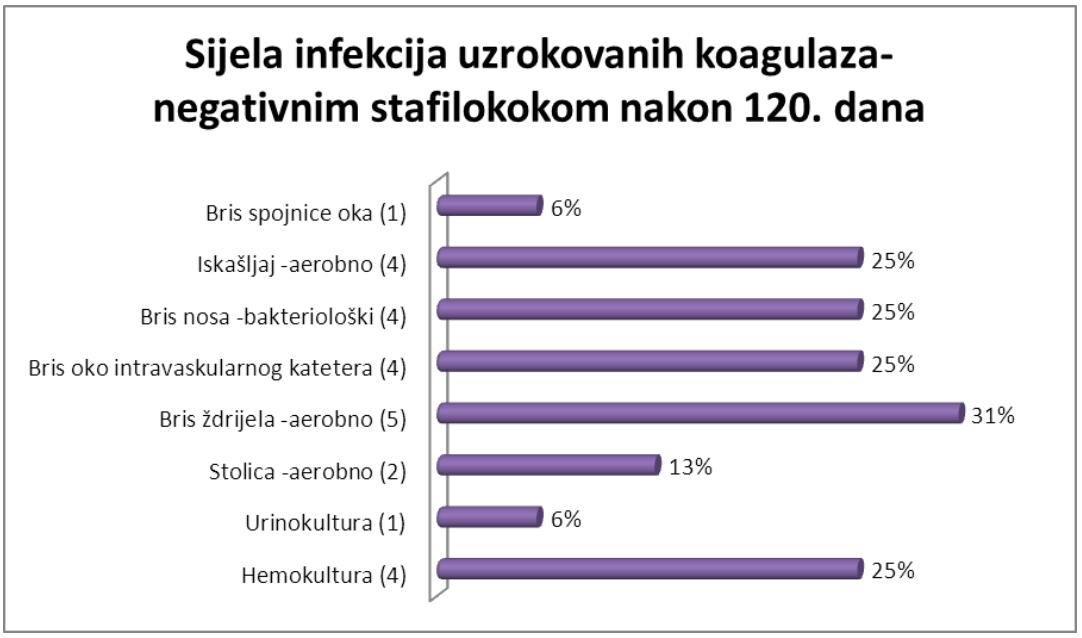
Slika 8.8. Najčešća sijela infekcija uzrokovanih koagulaza-negativnim stafilokokom unutar prvih 30 posttransplantacijskih dana

Od 30. do 120. posttransplantacijskog dana infekciju koagulaza-negativnim stafilokokom preboljelo je 23 (52%) bolesnika. Najčešće je izoliran iz brisa pazuha i prepone (u 15 ili 65%) bolesnika, a potom u hemokulturi i brisu ždrijela (u 7 ili 31% bolesnika) (slika 8.9).



Slika 8.9. Najčešća sijela infekcija uzrokovanih koagulaza-negativnim stafilokokom od 30. do 120. posttransplantacijskog dana

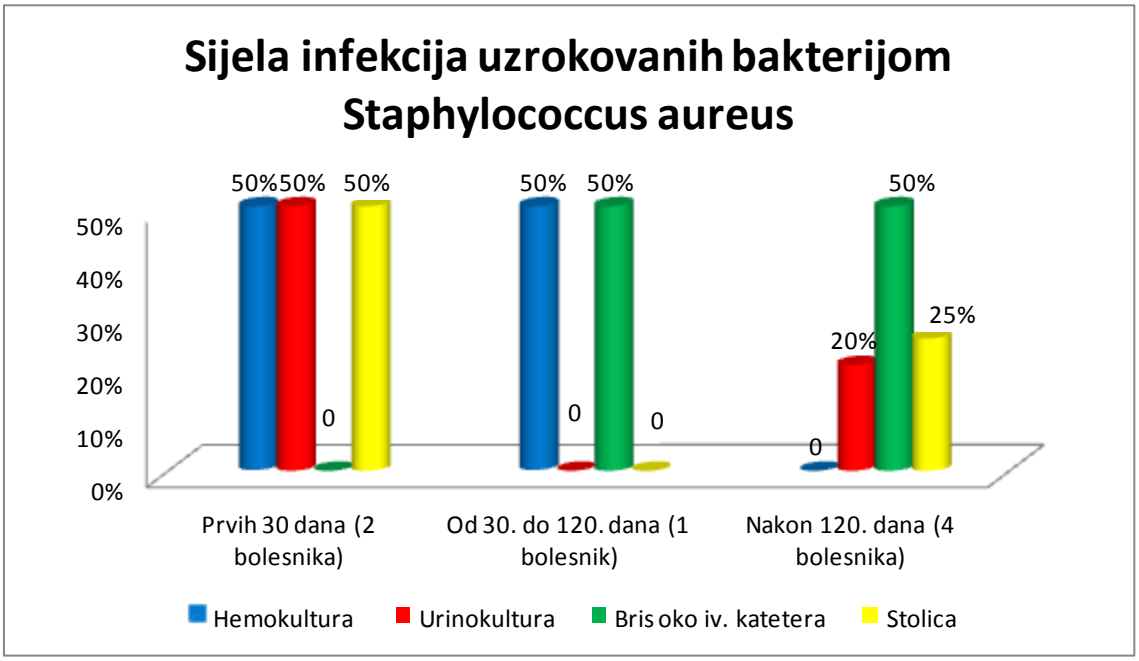
Od ukupno 16 (36%) inficiranih bolesnika nakon 120. posttransplantacijskog dana, njih 9 (56%) je imalo pozitivnu kulturu brisa pazuha i prepone, 4 (25%) pozitivnu hemokulturu, iskašljaj i bris oko intravaskularnog katetera, a 1 bolesnik (6%) pozitivnu urinokulturu (slika 8.10.).



Slika 8.10. Najčešća sijela infekcija uzrokovanih koagulaza-negativnim stafilokokom nakon 120. posttransplantacijskog dana

8.1.2. Infekcije uzrokovane zlatnim stafilokokom (Staphylococcus aureus)

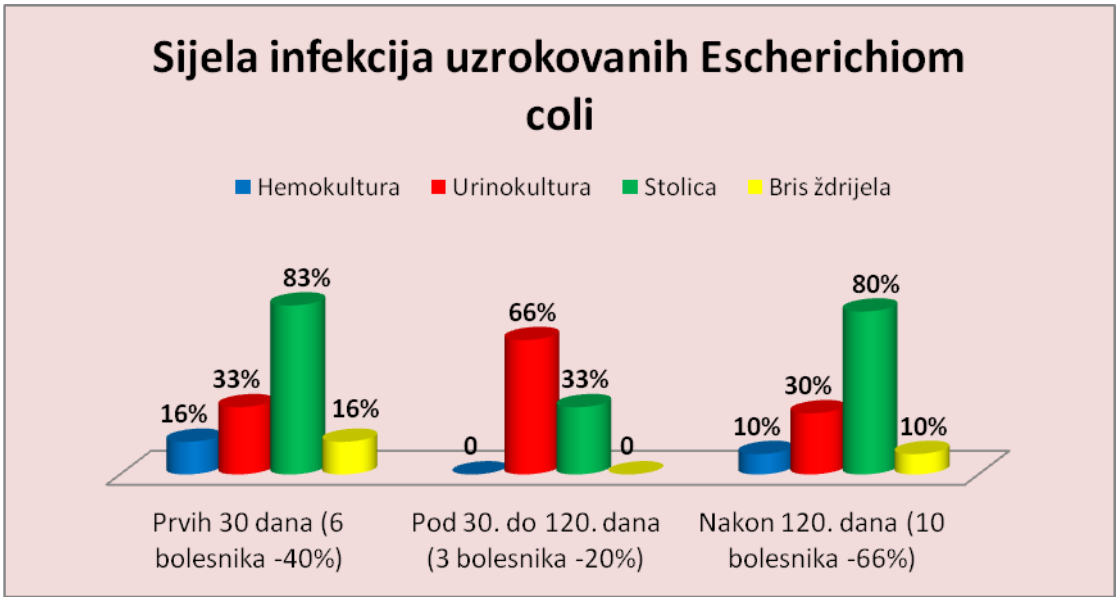
Od 44 ispitanika koja su imala infekciju u posttransplantacijskom razdoblju, njih 6 (14%) je preboljelo i onu uzrokovanu zlatnim stafilokokom. Infekcije su najčešće uslijedile nakon 120. dana poslije transplantacije (4/6 djeteta, odnosno 66%), dok su u prvih 30 dana infekciju preboljela samo 2/6 (33%) bolesnika, a u razdoblju od 30. do 120. dana samo 1/6 (17%) bolesnika (slika 8.11.):



Slika 8.11. Sijela infekcija uzrokovanih zlatnim stafilokokom

8.1.3. Infekcije uzrokovane Escherichiom coli

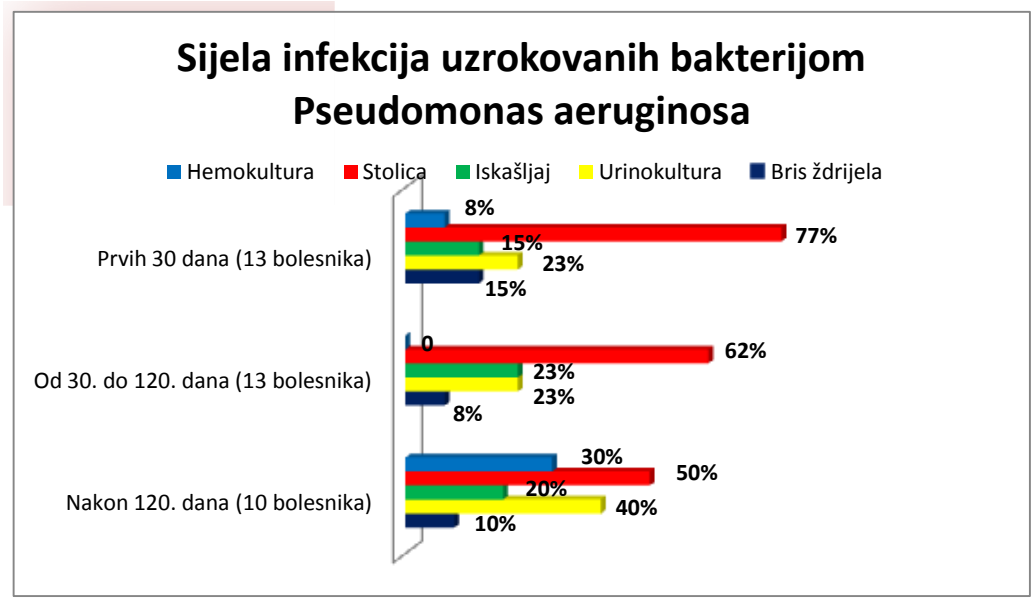
Petnaest (34%) bolesnika preboljelo je infekciju uzrokovanu Escherichiom coli u posttransplantacijskom razdoblju: 6 (40%) u prvih 30 dana, 3 (20%) u periodu od 30. do 120. dana te 10 bolesnika (66%) nakon 120. dana od transplantacije. E. coli je najčešće izolirana u uzorcima stolice i urinokulture (slika 8.10.).



Slika 8.10. Najčešća sijela infekcija uzrokovanih Escherichiom coli

8.1.4. Infekcije uzrokovane Pseudomonasom aeruginosa

Sveukupno 45% bolesnika liječenih transplantacijom krvotvornih matičnih stanica preboljelo je infekciju uzrokovanu Pseudomonas aeruginosom podjednako u sva tri razdoblja nakon transplantacije, pri čemu je ulogu imala i duljina njihovog boravka u bolnici te učestalost hospitalizacija.

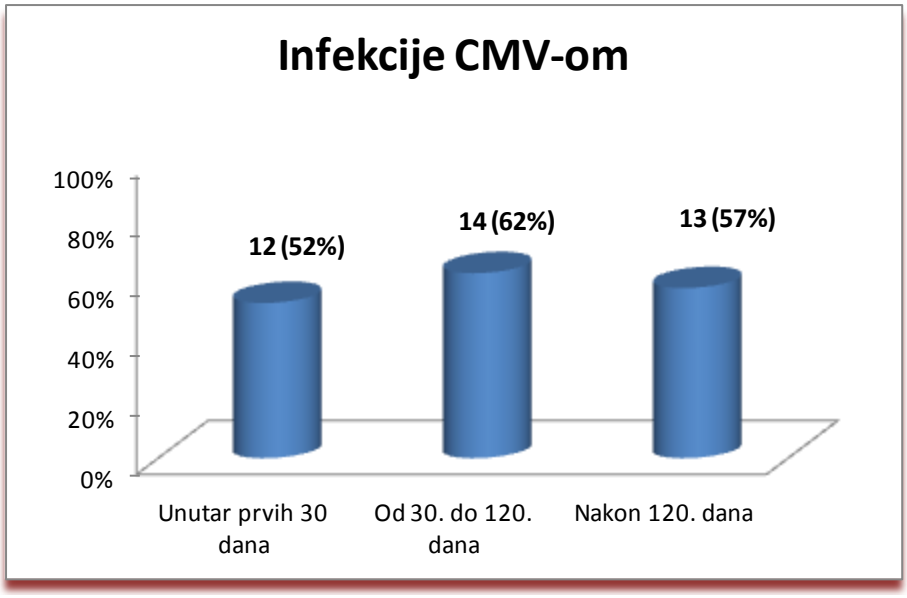


Slika 8.11. Najčešća sijela infekcija uzrokovanih s Pseudomonasom aeruginosa

8.2. Infekcije uzrokovane virusima

8.2.1. Infekcije uzrokovane citomegalovirusom (CMV)

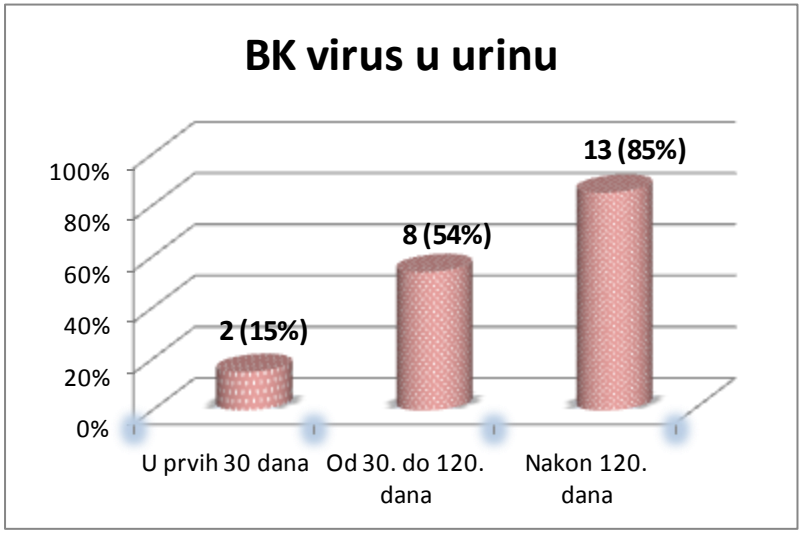
CMV je u bolesnika dokazan i kvantificiran s pomoću metode real time PCR (engl. *real time polymerase chain reaction*) u uzorcima plazme automatiziranim PCR uređajima. Virusna DNA je bila detektirana u 23 (48%) bolesnika (slika 8.12).



Slika 8.12. Infekcije uzrokovane citomegalovirusom (CMV-om)

8.2.2. Infekcije uzrokovane BK virusom

DNA BK virusa se detektirala real time PCR metodom u uzrocima urina bolesnika. BK virurija bila je dokazana u 13 (30%) bolesnika, a najčešće u kasnom posttransplantacijskom razdoblju (slika 8.13).

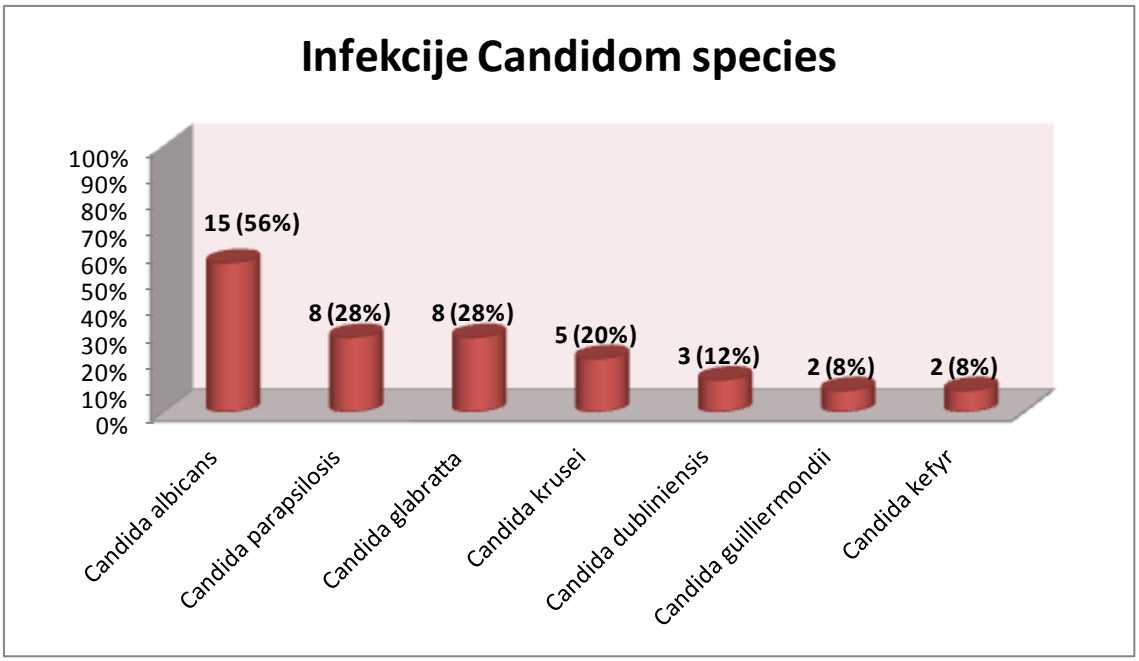


Slika 8.13. DNA BK virusa pozitivan (+) u urinu PCR metodom

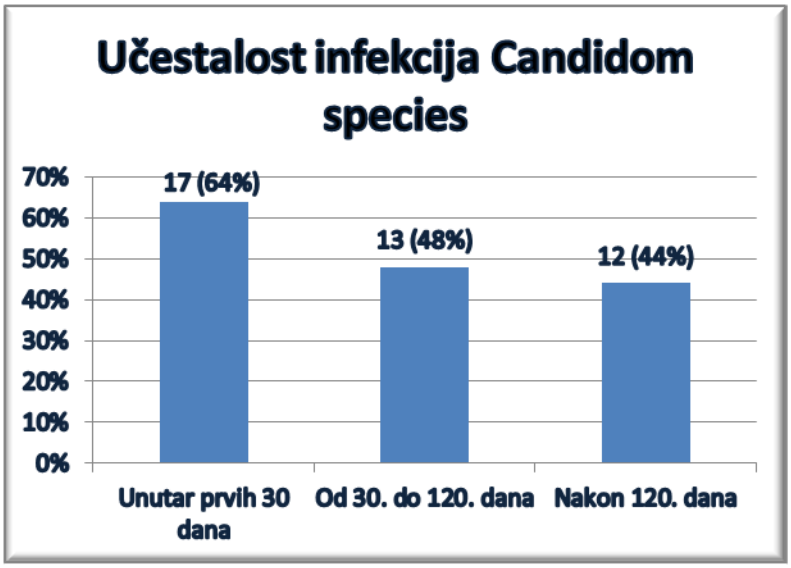
8.3. Infekcije uzrokovane gljivama

8.3.1. Infekcije uzrokovane kandidom

Među bolesnicima su u posttransplantacijskom razdoblju zabilježene infekcije Candidom albicans, Candidom glabrattom, Candidom dubliniensis, Candidom parapsilosis, Candidom kefyr i Candidom krusei.
Sveukupno 27 (56%) bolesnika preboljelo je infekciju nekom od vrsta Candida. Najzastupljenija je bila infekcija vrstom Candida albicans, zatim Candidom glabratta i Candidom parapsilosis (slika 8.14.) Najčešći mikološki pozitivni uzorci bili su uzroci stolice i iskašljaja, a infekcija je najzastupljenija bila u prvih 30 posttransplantacijskih dana (u 17 ili 64%) bolesnika, zatim od 30. do 120. dana (u 13 ili 48% bolesnika) te nakon 120. dana (u 12 ili 44% bolesnika) (slika 8.15).



Slika 8.14. Infekcija unutar roda Candida species



Slika 8.15. Učestalost infekcija Candidom species

9. Rasprava

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da djeca liječena alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica često obolijevaju od infekcija u posttransplantacijskom razdoblju, s najvećom incidencijom nakon prvog, a prije četvrtog posttransplantacijskog mjeseca. Prethodni radovi uglavnom se odnose na usporedbe učestalosti infekcija nakon transplantacije KMS iz različitih izvora ili ovisno o tome je li transplantacija bila srodna ili nesrodna (Barker i suradnici 2004; Ochs i suradnici 1995).

Rezultati iz dostupne literature pokazuju važnost kasnih infekcija (50 dana do 2 godine nakon transplantacije) kao dominantnog nezavisnog faktora vezanog uz povećani mortalitet bolesnika liječenih alo-TKMS. U malom broju istraživanja je učinjena i detaljna analiza svih infekcijskih komplikacija nakon TKMS, obično kao iskustvo jednog centra. Rizik za razvoj infekcije nakon transplantacije ovisi o brojnim faktorima, kao što je primarna bolest, postupak kondicioniranja, vrsta krvotvornih matičnih stanica, posttransplantacijska imunosupresija itd.

Rano nakon transplantacije (unutar 30 dana) najčešće su zabilježene infekcije aerobnim bakterijama (Staphylococcus epidermidis, Streptococcus viridans, Gram-negativni bacili), kandidom i HSV-om zbog narušene obrambene mukokutane barijere i neutropenije. Nakon 3 mjeseca od alo-TKMS slab oporavak limfocita T i B (hipogamaglobulinemija) i akutni oblik GvHD povećavaju incidenciju infekcija uzrokovanih inkapsuliranim bakterijama (posebice Haemophilus influenzae i Pneumococcusom), virusima (CMV), plijesnima (Aspergillus, Zygomycete) te kandidom. U nekim se radovima posttransplantacijsko razdoblje podijelilo na dvije faze, rano i kasno, s granicom od sto dana, no uzročnici su bili zastupljeni sa sličnim udjelima.

Iz rezultata ovog rada može se uočiti da je među bolesnicima najveći dio infekcija bio uzrokovan bakterijama. Najčešći bakterijski uzročnik je bio koagulaza-negativni stafilokok, izazvavši najviše pozitivnih kontrolnih kultura iz briseva pazuha i prepone te čestih infekcija u području centralnog venskog katetera. Visok je bio i udio infekcija izazvanih bakterijama Enterococcus faecalis, Escherichia coli i Pseudomonas aeruginosa, uzročnicima težih infekcija s burnijim kliničkim tijekom. Najčešći virusni uzročnik bio je citomegalovirus koji je izazvao viremiju u 48% djece, a gljivični uzročnik Candida albicans izolirana je u 56% ispitanika.

10. Zaključci

Iako je alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica ponekad nezamjenjiv način liječenja teško bolesne i imunokompromitirane djece, ona sa sobom nosi velik rizik za razvoj infekcija, ponekad i opasnih po život djeteta. U kliničkom radu s pedijatrijskim imunokompromitiranim bolesnicima potrebno je očekivati najteže izazove na područjima dijagnostike i terapije, kako zbog slabo prepoznatljivih obrazaca ekspresije različitih infekcijskih stanja, tako i zbog dinamike i brzine promjena u spektru uzročnika infekcija te njihove osjetljivosti na dostupne modalitete liječenja. Bolesnici liječeni alogenom transplantacijom KMS izloženi raznovrsnim netipičnim i nesvakidašnjim uzročnicima, koji se inače rijetko susreću u njihovih imunokompetentnih vršnjaka, kako zbog nezahvalne vlastite obrambene mogućnosti te djece, tako i zbog njihovog dugotrajnog boravka u bolničkoj sredini.

Uspoređujući dostupne podatke i rezultate koje smo dobili u ovom radu može se zaključiti da je incidencija infekcija u bolesnika liječenih alo-TKMS u KBC Zagreb slična s incidencijom u drugim vodećim hematološkim centrima. Bakterijske infekcije su zauzele prvo mjesto, s tim da su u ranom posttransplantacijskom razdoblju najčešće bile infekcije aerobima poput koagulaza-negativnog stafilokoka, Escherichie coli, Streptococcusa viridans i Pseudomonasa aeruginosa. Visoka je bila incidencija infekcija uzrokovanih citomegalovirusom i kandidom, dok su se invazivniji mikroorganizmi poput Aspergillusa, Haemophilusa influenzae i Pneumococcusa našli u sporadičnim slučajevima.

11. Zahvale

Prvenstveno zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Ljubici Rajić na strpljenju, vodstvu i stručnim savjetima pri izradi mog diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem i svojoj obitelji koja mi je bila podrška tijekom cijelog studija.

12. Literatura

1) Rajić Lj (2013) Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece. Paediatr Croat 57:263-267.

2) Serventi-Seiwerth R, Mikulic M, Mrsić M, Grubić Z, Bojanić I, Štingl K, Labar B (2011) Transplantacija alogenih krvotvornih matičnih stanica od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja. Medicina fluminensis 47:381-388.

4) Labar B (2008) Transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Vrhovac B i suradnici. Interna medicina. Zagreb. Ljevak.

5) Duraković N, Nemet D (2007) Terapijski pristup neutropeničnom bolesniku s vrućicom. Liječ Vjesn 129:344–350.

6) Beader N, Kalenić S, Labar B (2011) Dijagnostički pristup, praćenje i liječenje citomegalovirusne (CMV) infekcije nakon alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Lijeć Vjesn 133:389–396.

7) Tabbara A.I, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z (2002) Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Complications and Results. Arch Intern Med 162(14):1558-1566.

8) Bilić E, Margaretić N, Štrajher I.M, Vuković S, Konjevoda P, Femenić R, Konja J, Tešović G, Rajić Lj (2013) Čimbenici rizika i dijagnostika invazivnih gljivičnih bolesti u djece. Paediatr Croat 57:280-286.

9) Pagano L, Caira M, Nosari A, Lint M.T, Offidani M, Aloisi T, Irrera G, Bonini A, Picardi M, Caramatti C, Aversa F (2007) Fungal Infections in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants: Results of the SEIFEM B. Clinical Infectious Diseases 45:1161–70.

10) Rajić Lj, Femenić R, Bilić E, Konja J (2006) Indikacije za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u djece.Paediatr Croat 50:162-166.

12) Boranić M (2003) Bolesti krvi i krvotvornih organa i solidni tumori dječje dobi. Mardešić D. Pedijatrija. Zagreb. Školska knjiga.

13) Rajić Lj (2001) Leukemije dječje dobi. Medicus 10:167-172.

14) Rajić Lj (2007) Transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece sa solidnim tumorima.Paediatr Croat 51: doi

15) Lanzkowsky P (2010) Manual of Pediatric Hematology and Oncology 10:806-832.

16) Passweg J, Halter J, Bucher C, Gerull S, Heim D, Rovó A, Buser A, Stern M, Tichelli A (2012) Hematopoietic stem cell transplantation: a review and recommendations for follow-up care for the general practitioner. Swiss Med Wkly 142.

17) Rajić Lj, Femenić R, Bilić E, Konja J (2006) Indikacije za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u djece. Paediatr Croat 50:162-166.

18) Barnes RA, Stallard N (2001) Severe infections after bone marrow transplantation. Curr Opin Crit Care 7(5):362-6.

19) Evans A, Kaslow R (1997) Viral infections of humans: Epidemiology and Control. Springer 229-230.

20) Hon Pui C (2006) Childhood leukemias. Cambridge University Press 602-610.

21) Lazarus M.H, Laughlin M.J (2010) Allogeneic Stem Cell Transplantation. Springer 505-533.

22) Root R (1999) Clinical infectious diseases: A practical approach. Oxford University Press 412-414.

23) Chawla R, Greenstein S (2010) Infections after bone marrow transplantation. Medscape.

24) Finch RG, Davies GR, Čivljak R (2006) Vrućica nepoznata uzroka. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. Infektologija. Zagreb. Profil.

25) Segal E, Baum G (1994) Pathogenic yeasts and yeast infections. CRC Press 3-11.

26) Atkinson K (2004) Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation. Cambridge University Press 1158-1275.

27) Socie G, Blazar B (2012) Immune biology of allogenic hematopoietic stem cell transplantation: models in discovery and translation. Academic Press 467-473.

28) Arthur R, Shah K, Baust S, Santos G, Saral R (1986) Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. N Eng J Med 315:230-234.

29) Dykewicz C, Jaffe H, Kaplan J (2000) Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients 49:121-128.

30) Lorre O, Xiao S, Miller J, Enright H, Wagner J, Filipovich A, Miller W, Weisdorf D (1995) Late Infections After Allogeneic Bone Marrow Transplantation: Comparison of Incidence in Related and Unrelated Donor Transplant Recipients. Blood 86 (10).

13. Životopis

Osobni podaci
Ime i prezime: Nikolina Vincelj
Datum i mjesto rođenja: 17.11.1989., Zagreb

Obrazovanje
2008.-2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
2004.-2008. VII. Gimnazija, Križanićeva 4, Zagreb
1996.-2004. Osnovna škola Antuna branka Šimića, Zagreb

Izvannastavne aktivnosti pri medicinskom fakultetu
2013.-2014. Demonstratura iz pedijatrije, KBC Zagreb
2012.-2014. Članica studentske udruge CROMSIC
2011.-1012. Suradnja na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga
2010.-2013. Veslanje u ženskom osmercu medicinskog fakulteta

Znanja i vještine
Strani jezici: aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom u govoru i pismu, poznavanje osnova španjolskog jezika.
Rad na računalu: MS Office, Internet
Vozačka dozvola B kategorije

Hobi i interesi
Glazba, knjige, filmovi, strani jezici i sport.