

## KOMPLIKACIJE I POTPORNİ POSTUPCI KOD TRANSPLANTACIJE MATIČNIH STANICA HEMATOPOEZE

GORDANA JAKOVLJEVIĆ, JASMINKA STEPAN, ALEKSANDRA BONEVSKI, MILAN RIMAC, MELITA NAKIĆ\*

*Mijeloablativna kemoterapija potpomognuta transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica standardni su način liječenja djece s hematološkim malignim bolestima i solidnim tumorima. Komplikacije kao posljedica transplantacije mogu se podijeliti na rane i kasne. Rane komplikacije su: mukozitis, akutni graft versus host disease (GVHD), hemoragični cistitis, veno-okluzivna bolest, transplantacijom povezano plućno oštećenje (TRALI) te infekcije. Kasne komplikacije su: kronični GVHD, očne, endokrinološke, plućne, mišićno-skeletne, neurokognitivne, neuropsihološke i imunološke komplikacije. Infektivne komplikacije su i dalje jedan od najozbiljnijih dijagnostičkih i terapijskih problema, kao i najveći uzrok morbiditeta i mortaliteta koji slijedi nakon transplantacije. Pravilne mjere za neutropenične bolesnike nakon mijeloablativne kemoterapije uključuju profilaksu, kao i hitnu terapiju bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija, što je praćeno boljom prognozom i preživljenjem. Cirkulatorne, plućne, gastrointestinalne, jetrene i bubrežne komplikacije su dodatno ugrožavajući čimbenici koji zahtijevaju intenzivnu potpurnu terapiju. Poboljšanje rezultata liječenja djece transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica (HSCT) ovisno je o uspješnosti preventivnih mjera i liječenju komplikacija. Iako je HSCT povezan s mnogim problemima, on znači važan napredak u liječenju različitih teških dječjih bolesti. Budući da postaje indiciran za liječenje sve većeg broja bolesti, sve više se povećava broj pacijenata koji zahtijeva intenzivno potporno liječenje.*

Deskriptori: TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA – štetno djelovanje; TRANSPLANTACIJSKO KONDICIONIRANJE – metode, štetno djelovanje; POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE – patologija, prevencija, liječenje

### UVOD

Transplantacija matičnih stanica periferne krvi, odnosno koštane srži, učinkovita je terapija kod malignih bolesti dječje dobi, aplastičnih anemija, imunodeficijenција te nekih metaboličkih nasljednih bolesti. Proces se sastoji od triju faza. Ablacijom (zračenjem i citostaticima), osim uništavanja ostalih tumorskih stanica, uništava se i bolesnikova koštana srž. Nakon toga slijedi aplazija kad se transfundiraju hematopoetske matične stanice te se čeka regeneracija koštane srži. U trećoj fazi oporavka koštana srž se regenerira i nestaju nuspojave zračenja i kemoterapije. Morbiditet i mortalitet nakon transplantacije može biti velik. To je uzro-

kovano toksičnošću kondicioniranja, pancitopenijom, posljedičnim infekcijama, graft versus host disease-om (GVHD) te komplikacijama farmakoterapije. Ranim preveniranjem, prepoznavanjem i liječenjem komplikacija smanjuje se morbiditet i mortalitet transplantirane djece (1). Veliku pozornost treba posvetiti prevenciji i liječenju infektivnih bolesti, transfuzijskoj potpori, mukozitisu, hematopoetskim faktorima rasta, veno-okluzivnoj bolesti jetre (VOD), prehrani, akutnom GVHD, hemoragičnom cistitisu, bubrežnoj bolesti i neurološkim komplikacijama.

Transplantacijsko liječenje provodi se u prostoru obrnute izolacije s filtriranim zrakom (HEPA-filtiri) te pozitivnim tlakom u sobama. Potpora u prvim mjesecima nakon transplantacije uključuje transfuzije eritrocita i trombocita te prevenciju i liječenje infekcija. Kod alogenične transplantacije prijeko je potrebna i prevencija GVHD-a. Uspješno prihvatanje transplantiranih matičnih stanica događa se

između 10. i 28. dana nakon transplantacije. Pacijenti transplantirani perifernim matičnim stanicama obično oporavljaju svoje leukocyte ranije od onih kod kojih je provedena transplantacija iz koštane srži ili umbilikalne krvi. Oporavak trombocita događa se 6 ili više tjedana nakon transplantacije. Hematopoetski čimbenici rasta mogu se davati radi ubrzanja oporavka krvne slike.

### Infekcije

Dva glavna razloga smrti nakon hematopoetske transplantacije su infekcije i povratak bolesti. Intenzivnija citostatska terapija smanjuje rizik od relapsa tumorske bolesti, ali povećava rizik od infekcija. Infekcije su i danas glavna prepreka uspješnom izlječenju hematopoetskom transplantacijom. Posttransplantacijsko razdoblje može se komplicirati bakterijskim, virusnim i gljivičnim infekcijama. Određene vrste infekcija tipično se vide u

\* Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Onkološki odjel

Adresa za dopisivanje:  
Dr. Gordana Jakovljević, Klinika za dječje bolesti  
Zagreb, Klaićeva 16, 10 000 Zagreb

određenim vremenskim intervalima nakon transplantacije. Zato se s obzirom na rizik od infekcija posttransplantacijsko razdoblje može podijeliti na ranu fazu liječenja (0-1 mjesec), intermedijarnu fazu (1-6 mjeseci) i kasnu fazu (6-12 mjeseci). Za vrijeme rane faze, dok je broj leukocita vrlo nizak, a kemoterapija i zračenje gotovo uvijek oštete sluznicu usta i probavnog trakta, najčešći uzrok infekcija su bakterije iz vlastitog probavnog i respiratornog trakta. Antibiotici i intravenski imunoglobulini smanjuju rizik od bakterijskih infekcija neposredno nakon transplantacije. Gljivične infekcije su također ozbiljan potencijalni problem kod pacijenata s niskim vrijednostima leukocita i bolesnika koji su na imunosupresivnoj terapiji. Za smanjenje rizika od tih infekcija provodi se antifungalna profilaksa.

U prvoj fazi (prije prihvatanja transplantata) <30 dana od transplantacije, prisutna je maksimalna neutropenija uz teški mukozitis. Gram negativne enterobacteriaceae se često izoliraju u toj fazi, a mogući su gastrointestinalni anaerobi, osobito u slučaju perinealnog apscesa. U slučaju oralnog mukozitisa raste opasnost od alfa hemolitičkog streptococcusa. Upotrebom središnjih venskih katetera povećava se opasnost od koagulaza negativnog staphylococcusa, te gram-pozitivnih kožnih komenzala (2). Nakon prihvatanja transplantata smanjuje se rizik apsolutne neutropenije, ali je i dalje prisutna opasnost zbog oštećene humoralne i celularne imunosti (3, 4). Adekvatan broj granulocita smanjuje opasnost od gram-negativnih mikroorganizama, ali zbog crijevnog GVHD-a raste rizik gastrointestinalne bakterijske transmigracije. U slučaju proljeva obveno je određivanje kultura, odnosno toksina *C. difficile*. Sve dok su implantirani CVK, postoji opasnost od infekcije gram-pozitivnim mikroorganizmima. Imunološki sustav se popravlja nakon 100 dana nakon transplantacije. Glavni rizični faktor za infekcije u toj fazi je kronični GVHD, a povećava se rizik od infekcija inkapsuliranim mikroorganizmima (*streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae*, *neisseria meningitidis*). Zbog toga je potrebna antibiotska profilaksa (5, 6). Kako se imunosupresija povećava zbog GVHD-a, povećava se opasnost od virusnih infekcija i plijesni, osobito ako su u terapiji i kortikosteroidi.

Osim uobičajenih infekcija koje su moguće i kod zdrave dječje populacije, transplantirana djeca sklona su i oportunističkim infekcijama. Većina izoliranih kultura pripadaju oportunističkim patogenima. U ranim počecima transplantacije koštane srži glavni razlog pozitivnih hemokultura bile su gram-negativne bakterije, a uzrokovala su 40% mortalitet. Promjene antibiotske terapije, transplantacijskih protokola, upotreba kirurški implantiranih središnjih venskih katetera, dovele su danas do porasta gram-pozitivnih infekcija, koje su najčešći uzrok pozitivnih hemokultura, kako kod djece tako i kod odraslih pacijenata (1). Ipak i dalje ostaje činjenica da se kod febrilne neutropenične transplantirane djece samo u 25% slučajeva dokaže infekcija (1). Zbog mogućeg ravoja antibiotske rezistencije, potrebno ju je monitorirati na razini bolnice, pa se ovisno o tome odlučiti o vrsti antibiotske profilakse, empirijskog liječenja te definitivne antibiotske terapije nakon izolacije bakterijskog uzročnika.

*Febrilna neutropenija:* Febrilitet se definira kao tjelesna temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ . Pritom je važno znati u kojoj je fazi pacijent: predtransplantacijskoj, fazi ranog oporavka, srednjeg ili kasnog oporavka. Također je bitno je li to prva epizoda temperature ili je perzistirajuća, koliko je visoka, koji komorbiditet je uz to prisutan (mukozitis, GVHD, infekcija središnjeg venskog katetera). Bakterijski uzročnici su u 90% slučajeva razlog prve infekcije. Pravilo je da se u slučaju febriliteta u ranoj fazi neutropenije odmah, bez odgode, započne empirijsko davanje antibiotika, čime smanjujemo opasnost od letalnog ishoda. Klasična kombinacija je antipseudomonas penicilin i aminoglikozid. Na ovaj se način dobro rješavaju gram-negativne bakterije uključujući *psuedomonas aeruginosa*. Kod visokorizične febrilne neutropenije, ili ako je pacijent i dalje febrilan, potrebno je dati dva antibiotika kojima se „široko pokrivaju” gram-negativne bakterije, odnosno koji djeluju sinergistički. U ovoj ranoj fazi dolazi u obzir širok spektar antibiotika, a konačna odluka ovisi i o poznatim bolničkim rezistencijama. Kod vrlo lošeg bolesnikovoga kliničkog stanja, ili ako sumnjamo na gram-pozitivnu infekciju na koju ne možemo djelovati već primijenjenim antibioticima, potrebno je dodati vankomicin. Ako temperatura traje više od 4-5 dana, unatoč antibioticima širokog spektra, uz negativne hemokulture, potrebno je uvesti sistemsku antifungalnu terapiju (amfotericin B, vorikonazol, kas-pofungin).

## Transfuzije

Transfuzijska potpora je nužna kod transplantiranih pacijenata prije oporavka koštane srži. Svi krvni pripravci prije transfuzije moraju biti ozračeni i filtrirani (sa smanjenim brojem leukocita). Doze ozračivanja krvnih pripravaka su 1500-3500 cGy-a. Na taj se način oštećuju limfociti te onemogućava njihova proliferacija koja je nužna za razvoj posttransfuzijskog GVHD-a. Filtriranjem pripravaka smanjuje se broj leukocita, a to dovodi do smanjivanja febrilnih transfuzijskih reakcija, prevencije CMV infekcije, prevencije aloimunizacije te prevencije imunomodulirajućeg učinka transfuzije.

Eritrociti se najčešće transfundiraju kod vrijednosti Hb < 70-80 g/l. Oprani eritrociti se rijetko rabe, a indicirani su kod pacijenata s teškim reakcijama na plazmu i kod IgA imunodeficiencije. Trombocitima se prevenira i liječi krvarenje, a mogu se prirediti centrifugiranjem iz pune krvi (”random-donor”), ili prikupljati citaferezom od jednog davatelja. Odluka za transfundiranje trombocita ovisi o uzroku trombocitopenije, njenom očekivanom trajanju, broju trombocita i bolesnikovom kliničkom stanju. Rizik spontanog krvarenja raste kad je broj trombocita manji od  $20,000/\text{mm}^3$ , pa se kod asimptomatskog pacijenta trombociti transfundiraju u slučaju tih ili nižih vrijednosti. U slučaju povećanog rizika za krvarenje kao što je mukozitis, transfuzije trombocita treba provoditi i kod viših vrijednosti.

Granulocitne transfuzije rijetko se daju kod transplantiranih bolesnika. Prije transfuzije koncentrat granulocita moraju biti ozračeni zbog prevencije posttransfuzijskog GVHD-a, a te transfuzije praćene su brojnim nuspojavama kao što su dispneja, tresavica, febrilitet, akrocijanaza, plućni infiltrati. Amfotericin B ne smije se davati istodobno s transfuzijama granulocita zbog teških plućnih reakcija nejasnog mehanizma (7).

Svježe smrznuta plazma daje se za korekciju faktora zgrušavanja, nakon masivnih transfuzija eritrocita ili za korekciju koagulopatije uzrokovane DIK-om. Svježe smrznuta plazma se ne mora zračiti prije transfuzije transplantiranim bolesnicima.

## Rješavanje ABO inkompatibilnosti između davatelja i primatelja

Navedena inkompatibilnost javlja se u 25% svih alogenih hematopoetskih tran-

splantacija. "Major" inkompatibilnost nastaje zbog prisutnosti ABO izohemaglutinina u primateljevoj plazmi koji su usmjereni protiv davateljevih ABO eritrocitnih antigena. To može biti razlog akutne hemolitičke reakcije. Zbog toga se prije transfuzije transplantata davateljevi eritrociti moraju otkloniti centrifugiranjem. "Minor" inkompatibilnost postoji ako davateljeva plazma sadrži izohemaglutinine usmjerene prema primateljevim eritrocitima. U ovom slučaju davateljeva plazma mora se otkloniti centrifugiranjem prije transfuzije transplantata.

Komplikacije transfuzijskog liječenja najčešće se manifestiraju febrilnim i alergijskim reakcijama. Febrilne reakcije su uzrokovane citotoksičkim, odnosno aglutinirajućim antitijelima ili citokinima u pacijentovoj plazmi. Alergijske reakcije nastaju zbog prethodne senzibilizacije na proteine plazme iz trombocitnih koncentrata. Reakcije mogu biti umjerene s eritemom, urtikarijom i pruritumom do teške koje progrediraju do anafilaksije. Reakcije se rješavaju zaustavljanjem transfuzije i davanjem antihistaminika i/ili kortikosteroida. Akutne hemolitičke transfuzijske reakcije nastaju zbog ABO inkompatibilnosti između davatelja i primatelja transfuzije. Manifestiraju se febrilitetom, trešavicom, abdominalnim i lumbalnim bolovima, tahikardijom, hipotenzijom, mučninom, hemoglobinurijom, oligurijom i anurijom. Ako se posumnja na ovo stanje, transfuzija krvi se prekida i uzorci krvi šalju na analizu. Provodi se i.v. hidracija, a diureza kontrolira furosemidom i manitolom. Odgođene hemolitičke reakcije javljaju se tjednima nakon transfuzije, a uzrokovane su senzibilizacijom na sporedne krvne grupe. Manifestiraju se dubokom anemijom.

Transfuzijom uzrokovano oštećenje pluća (TRALI) klinički odgovara akutnom respiratornom distress sindromu. Nastaje nakon transfuzije pripravaka koji u sebi sadrže i komponente plazme. Prvih 6 sati nakon transfuzije pacijent razvija povišenu temperaturu, tahipneju i dispneju. Na RTG-u pluća vidi se plućni edem. Stanje se tretira kisikom, potpornom terapijom i katkad umjetnom ventilacijom. Mortalitet je 10%.

Transfuzijski pripravci mogu biti kontaminirani bakterijama. Rizik bakterijske kontaminacije najveći je kod transfuzija trombocita zbog njihovog skladištenja na 20°-24°C. Transfuzije mogu sadržavati i infektivne agense (virusi, paraziti, prioni).

Uz adekvatno testiranje davatelja i pripravaka rizik takvih infekcija je malen.

### *Mukozitis*

To je česta komplikacija i javlja se u oko 99% transplantiranih bolesnika (1, 8). Od toga oko 67% ima teški mukozitis (st. III. i IV.). Etiologija je multifaktorijalna. Težina mukozitisa povezana je s terapijom melfalanomom, etopozidom i zračenjem cijelog tijela tijekom kondicioniranja. Patofiziologija mukozitisa je kompleksna i uključuje izravni citotoksični učinak terapije na sluznice, lokalni upalni odgovor, nedostatak neutrofila koji su potrebni za zacjeljivanje te na promjene u oralnoj mikroflori (9). Mukozitis uzrokuje jaku bol, nemogućnost oralne prehrane, sklonost sistemskim infekcijama (*streptococcus viridans* i anaerobi), sklonost respiratornoj insuficijenciji uzrokovanoj oštećenjem gornjeg dijela respiratornog trakta (10). Budući da je prisutan duž cijelog gastrointestinalnog trakta, može uzrokovati i infekcije gram-negativnim bacilima, proljev, mučninu, povraćanje, ileus, oštećenje stijenke crijeva. Mukozitis uzrokuje duže trajanje febriliteta, veću potrebu za parenteralnim antibioticima, veću i dužu potrebu za totalnom parenteralnom prehranom te obilniju upotrebu narkotika. Prevencija mukozitisa sastoji se u prevenciji infekcija, što se prvenstveno odnosi na candidu species te herpes simplex virusnu infekciju. Antibakterijska profilaksa mukozitisa topičkim agensima (klorh. eksidin) i neapsorbirajućim antibioticima nije se pokazala dovoljno učinkovita (11, 12). Važno je održavanje higijene usne šupljine adekvatnim pranjem, odnosno ispiranjem sluznice. Bol se često ublažuje narkoticima i topičkim anestheticima. Profilaksa i liječenje mukozitisa peroralnim i intravenskim glutaminom još nije dala jasne rezultate. Odnedavno je u upotrebi palifermin (rekombinantni keratinocitni faktor rasta) za koji se smatra da smanjuje incidenciju i trajanje mukozitisa (13). Ostali moguće učinkoviti lijekovi su topički lidokain (smanjuje bol), klaritromicin, krioterapija, antikolinergički lijekovi, topički tretinoin, granulocitni-makrofagni čimbenik rasta (za oralno ispiranje) (14).

### *Hematopoetski čimbenici rasta*

Infektivne komplikacije nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica posljedica su prolongirane neutrope-

nije, koja je uzrokovana mijeloablacijom, te disfunkcijom neutrofila u ranoj fazi oporavka nakon transplantacije. Prema nekim autorima, skraćanjem razdoblja neutropenije smanjuje se rizik neutropenije opasnih za život i poboljšava se preživljavanje nakon transplantacije. Hematopoetski čimbenici rasta: granulocitni (G-CSF) i granulocitno makrofagni čimbenik rasta (GM-CSF) povećavaju broj matičnih stanica u perifernoj krvi i koštanoj srži. Primjenjuju se za prikupljanje matičnih stanica kod autologne i alogenične transplantacije. Oni također skraćuju razdoblje neutropenije i prema nekim autorima smanjuju incidenciju infektivnih komplikacija kod transplantiranih pacijenata. Ipak, korist od upotrebe CSF-a. osobito kod alogenične transplantacije, nije u potpunosti jasan. Iako se razdoblje oporavka neutrofila skraćuje, to kod tih bolesnika nije povezano sa smanjenjem broja infekcija te broja dana hospitalizacije. Čak se spominju i negativni učinci CSF-a u smislu produženja vremena oporavka trombocita (15). CSF povećava razinu solubilnog IL-2 receptora- $\alpha$ , koji može povećati GVHD (16).

Upotreba eritropoetina nakon alogenične transplantacije matičnih stanica prema nekim autorima pokazala se donekle uspješna u smislu redukcije broja transfuzija eritrocita (69), s prosječno 10 na 5 doza. Kod autologne transplantacije nije registrirana redukcija broja transfuzija nakon terapije eritropoetinom (17).

### *Veno-okluzivna bolest jetre (VOD)*

To je klinički sindrom koji nastaje kao rezultat oštećenja jetre, odnosno endotela hepatalnih sinusoida i hepatalnih venula, što je uzrokovano predtransplantacijskim zračenjem i kemoterapijom. Incidencija VOD-a varira, ali je češće kod odraslih (7-54%) nego kod djece (11%). Ovo oštećenje dovodi do lokalnog hiperkoagulabiliteta, okluzije hepatalnih venula, što uzrokuje intrahepatalnu portalnu hipertenziju. VOD se može javiti i kao posljedica konvencionalnih doza citostatika (citozin-arabinozid, 6-tiogvanin, aktinomycin-D), ali se češće javlja nakon visokodozne terapije (busulfan, ciklofosfamid, karmustin lomustin, mitomicin-C). Rizični faktori su dob starija od 15 godina, dvostruka transplantacija, aktivni hepatitis, prethodna jetrena bolest, visoke vrijednosti AST-a prije transplantacije. Djeca s dijagnozom akutne limfatičke leukemije imaju veću incidenciju VOD-a

zbog prethodnog izlaganja metotreksatu (18). VOD se javlja prvih 30 dana nakon transplantacije. Najraniji znak je povećanje tjelesne težine i periferni edem. Javljaju se i hepatomegalija, ascites i hiperbilirubinemija te trombocitopenija. Teški VOD praćen je renalnom disfunkcijom, plućnim izljevom i hepatalnom encefalopatijom. Može doći do multiorganskog zatajenja, u tom slučaju sa 90 postotnim mortalitetom. Ultrazvukom možemo otkriti ascites, hepatomegaliju, dilataciju hepatalnih vena, zadebljanje stijenke žučnog mjehura. Obrnut protok krvi kroz paraumbilikalne vene razvija se u kasnijoj fazi VOD-a (19). Oko 25% djece dobije ireverzibilni VOD koji vodi multiorganskom zatajenju i smrti (18, 20). Za prognozu ishoda važan je porast bilirubina, porast tjelesne težine i obrnut protok krvi kroz jetru (dopler UZV).

Za profilaksu VOD-a daje se kontinuirana infuzija malih doza heparina. Profilaksa ursodiolom smanjuje toksično oštećenje jetre, ali ne smanjuje incidenciju i težinu VOD-a (21). Liječenje se sastoji od restrikcije tekućine, održanja balansa Na te davanja analgetika. Učinak terapije heparinom, tkivnim aktivatorom plazminogena i streptokinazom zasad je dvojbena zbog mogućeg fatalnog krvarenja. Novi lijek koji obećava je defibrotide (22, 23). On stimulira sintezu trombomodulina, povećava koncentraciju endogenog tkivnog aktivatora plazminogena te smanjuje koncentraciju inhibitora aktivatora plazminogena. Navedeni se lijek pokazao učinkovitim u 40% slučajeva teškog VOD-a kod djece, a indiciran je i za profilaksu (24).

### Prehrana

Problem prehrane izuzetno je čest nakon transplantacije, a više od 90% pacijenata zahtijeva nutritivsku potporu (25, 26). Ta su djeca sklona razvoju teških gastrointestinalnih komplikacija te metaboličkih poremećaja. Rezultat toga su smanjen unos, povećane metaboličke potrebe i mršavljenje. Smanjen unos posljedica je mukozitisa, mučnine i povraćanja, gubitka teka, promjene osjeta okusa, smanjenog izbora dopuštene hrane, razvoja gastropareze, akutnog i kroničnog GVHD-a (27). Navedene pojave praćene su proljevom i enteropatijom s gubitkom proteina. Rezultat svega je proteinska kalorijska malnutricija. Još od povijesnih početaka transplantacije koštane srži, totalna parenteralna prehrana je bila glavna

nutricijska potpora, započinjala je od dana transplantacije i najčešće trajala nekoliko tjedana. Kod pacijenata s akutnim i kroničnim GVHD-om nutritivska nadoknada traje tjednima, a katkad mjesecima. Odnedavno postoji povećano zanimanje za primjenu enteralne potpore, uz pomoć nazogastričnih sondi i postavljanja gastrostome (28, 29). Kad uspoređujemo parenteralnu i enteralnu prehranu, ova potonja ima prednost zbog manje potrebe za laboratorijskim monitoriranjem i nižom cijenom. Još važnija je spoznaja da enteralna prehrana štiti gastrointestinalne enterocite od oštećenja uzrokovanog kondicioniranjem, osobito kad se u „formule” dodaje glutamin. Za razliku od parenteralne prehrane, koja se provodi uz pomoć središnjih venskih katetera, enteralna prehrana povezana je s manjom opasnošću od infekcija (30). Suprotno, enteralna prehrana uz pomoć sondi može biti praćena problemima insercije kod bolesnika s teškim mukozitisom te s rizikom od povraćanja i aspiracije.

Danas postoji tendencija djelomičnom smanjenju potrebe za nutritivskom potporom, što je posljedica poboljšanja opće suportivne terapije (novi lijekovi za prevenciju teškog mukozitisa, učinkovitiji antiemetici, bolja prevencija infekcija i GVHD) te promjene kondicioniranja.

### Hemoragijski cistitis

Definira se kao stanje eritrociturije, odnosno hematurije s više od 100 eritrocita/ml, koje perzistira više od 2 dana. Česta je komplikacija transplantacije i javlja se u 10-50% slučajeva. Pacijenti mogu imati dizuriju i urinarnu opstrukciju. Rani početak hemoragičnog cistitisa, unutar 2 dana od kondicioniranja, posljedica je megaterapije ciklofosfamidom ili ifosfamidom (31). Zbog prevencije MES-NOM i intenzivne hidracije, hemoragični cistitis ranog početka danas se rjeđe viđa. Upotreba pretransplantacijskog ciklofosfamida i zračenje, kao i trombocitopenija za vrijeme mijeloablativne terapije, može pogoršati rani hemoragični cistitis. Kasni početak hemoragičnog cistitisa može biti i nekoliko mjeseci nakon transplantacije. On danas dominira, a posljedica je reaktivacije latentnih virusa (BK virus, humani papiloma virus, adenovirus i CMV) za vrijeme imunosupresije (32). Ovi virusi su ubikvitarni te nakon latentnog stanja, za vrijeme imunosupresije, uzrokuju klinički relevantnu infekciju (33). Zbog toga je liječenje GVHD-a povezano s

povećanim rizikom od hemoragičnog cistitisa. U prošlosti je liječenje hemoragičnog cistitisa bilo pretežno suportivno (korekcija koagulopatije, trombocitopenije, hiperhidracija, kontinuirana irigacija mokraćnog mjehura, lokalna instilacija prostaglandina-E, srebrnog nitrata, formaldehida i drugo). Odnedavno su se novi antivirusni lijekovi pokazali vrlo učinkoviti (ganciklovir za CMV, intravenozni ribavirin za adenovirus te cidofovir za liječenje BK virusa i adenovirusa).

### Bubrežno oštećenje

Renalna disfunkcija nakon transplantacije matičnih stanica kod djece događa se u oko 30-50% slučajeva (34). Rano oštećenje bubrega (unutar prvih 100 dana nakon transplantacije) najčešće je posljedica infekcije, njene profilakse i liječenja. Akutna tubularna nekroza može biti posljedica sepse s hipotenzijom ili bez nje te terapije različitim nefrotoksičnim lijekovima (35). Ostali razlozi ranog bubrežnog oštećenja uključuju sindrom tumorske lize, akutno oštećenje bubrega uzrokovano infuzijom koštane srži te VOD. Kasno oštećenje bubrega (nakon 100 dana od transplantacije) uzrokovano je sindromom sličnim hemoragijsko-uremičkom sindromu (HUS). Smatra se da nastaje kao kasna posljedica radijacijske terapije i citotoksične kemoterapije. Ciklosporin i takrolimus, koji se često upotrebljavaju za profilaksu GVHD-a su nefrotoksični. Ako pacijent prima vorikonazol, treba smanjiti doze navedenih lijekova (36). Kod upotrebe aminoglikozida, koji se primjenjuju rutinski, zbog nefrotoksičnosti treba određivati koncentraciju lijeka. Upotrebom liposomalnog amfotericina i ostalih novih antifungalnih lijekova može se smanjiti rizik nefrotoksičnosti. Sindrom tumorske lize rijetko se javlja kod transplantiranih bolesnika (1%) zato što je većina u kompletnoj ili parcijalnoj remisiji. Prevencija uključuje volumne ekspandere, alkalizaciju urina i terapiju alopurinolom, odnosno rekombinantnom urikazom (37). Kod teške hiperfosfatemije i/ili renalnog zatajenja potrebna je akutna hemodijaliza. Infuzija koštane srži može uzrokovati akutno renalno zatajenje. Tijekom prikupljanja kao i odmrzavanja koštane srži može doći do hemolize. Reinfuzija takve srži može dovesti do zatajenja bubrega. Ovo se može prevenirati jakim hidracijom i upotrebom volumnih ekspandera prije i za vrijeme infuzije koštane srži.

Nakon regeneracije koštane srži najčešći uzrok zatajenja bubrega je HUS (5-25% posttransplantacijskih pacijenata) (38). Nastaje zbog razvoja mikroangiopatije s oštećenjem organa, osobito bubrega i središnjeg živčanog sustava, te mikroangiopatske hemolitičke anemije i trombocitopenije. HUS se javlja 3-12 mjeseci nakon transplantacije koštane srži. Uzrok je zračenje cijelog tijela, CMV infekcija, GVHD i nefrotoksični lijekovi (ciklosporin i takrolimus). Za liječenje HUS-a primjenjuju se koncentracije eritrocita, trombocita, plazmafereza te u slučaju renalne insuficijencije hemodijaliza (39). Ostale mjere uključuju prekid terapije ciklosporinom te terapija i.v. imunoglobulinima. Prognoza ovisi o težini bolesti. Bolest može i spontano nestati, ali organska oštećenja mogu biti ireverzibilna.

Kasna bubrežna toksičnost (>100 dana nakon transplantacije) javlja se kod 11-54% transplantiranih pacijenata (40). Najvažniji rizični faktor je zračenje kao dio kondicioniranja (38). Radijacijom uzrokovani nefritis javlja se 6-12 mjeseci nakon transplantacije i uzrokovan je oštećenjem renalnog vaskularnog epitela (39, 49). Na razvoj kasne nefrotoksičnosti može utjecati prijašnja terapija cisplatinom, ciklosporinom, amfotericinom i aminoglikozidima.

#### Neurološke komplikacije

Javljaju se u 14-50% bolesnika, a povezane su sa 10%-tnim mortalitetom (40). Dijele se u 5 skupina: encefalopatije, komplikacije infekcija, kemoterapije, zračenja i cerebrovaskularne bolesti (51). Rizični faktori su zračenje cijelog tijela i razvoj teškog GVHD-a. Najčešće komplikacije razvijaju se kod pacijenata s encefalopatijom koja može biti s konvulzijama ili bez njih. Njihova etiologija uzrokovana je lijekovima. Busulfan i BCNU mogu uzrokovati konvulzije i oštećenje mentalnog statusa (41). Incidencija konvulzija kod djece koja primaju busulfan veća je nego kod odraslih. Zbog toga se za vrijeme te terapije provodi rutinska profilaksa antikonvulzivima. Ciklosporin, takrolimus, imipenem i narkotici također mogu uzrokovati encefalopatiju i konvulzije. Prije početka konvulzija i/ili encefalopatije takvi pacijenti dobiju tešku hipertenziju i glavobolju. Neurološke komplikacije su još češće ako pacijenti primaju steroide i imaju hipertenziju ili hipomagneziju. U većini slučajeva razina lijekova je povišena za vrijeme neurološke

disfunkcije. Konvulzije mogu biti fokalne, a magnetska rezonancija pokazuje promjene u bijeloj tvari, često u stražnjem dijelu mozga. Povremeno se javlja prolazno kortikalno sljepilo. Ipak, u velikom broju slučajeva neurološke komplikacije prestaju nakon ukidanja lijekova koji su ih uzrokovali i nakon uvođenja antikonvulziva. Dugotrajne sekvele su rijetke (42).

Depresivno stanje javlja se kod pacijenata s multiorganskim zatajenjem ili izoliranom jetrenom bolešću, koji imaju hiperamonijemiju. U ovim situacijama razvoj depresivnog stanja povezan je s lošom prognozom (43).

CNS infekcija je teška komplikacija transplantacije. Bakterijski i virusni meningitis/encefalitis mogu se javiti bez uobičajenih kliničkih manifestacija. Nužna je dijagnostička lumbalna punkcija i radiografsko ispitivanje uz empirijsko davanje antimikrobne terapije širokog spektra i antiviralne terapije. Kod nesrodne alogene transplantacije provodi se jaka imunosupresivna terapija, zbog čega je visoki rizik oportunističkih infekcija CNS-a. Kod posttransplantacijskih pacijenata s infekcijom CNS-a opisane su infekcije herpes virusima, uključujući HHV6, infekcije criptococcusom, gljivične apcedirajuće infekcije, toksoplazmoza i nocardia infekcija.

Cerebrovaskularni poremećaji praćeni su naglim neurološkim promjenama i fokalnim ispadima. Incidencija intrakranijske hemoragije je 1-30% (44). Rizični čimbenici su teška trombocitopenija, sekundarni koagulacijski poremećaj i CNS infekcija. Rjeđe se javljaju ishemične lezije. Kod transplantiranih pacijenata one mogu biti posljedica infekcije, embolije i hiperkoagulabilnosti (45). Opisan je i CNS angitis povezan s akutnim i kroničnim GVHD-om. Neurološkim simptomima i znakovima praćen je i relaps leukemije CNS-a, a razvoj somnolencije moguće je i mjesec dana nakon zračenja cijelog tijela.

Kasne CNS komplikacije uključuju leukoencefalopatiju i sekundarni tumor CNS-a. Ostale rijetke neurološke komplikacije nakon transplantacije su encefalopatija povezana s trombotičnom trombocitopenijskom purpurom (TTP) i periferna neuropatija povezana s kroničnim GVHD-om (46). Svakog transplantiranog pacijenta s neurološkim poremećajem treba pomno pregledati, obaviti CT-scan, empirijski zaštititi od moguće infekcije, korigirati koagulacijski poremećaj. Treba razmišljati o lumbalnoj punkciji s analizom likvora i o primjeni magnetske rezo-

nancije. Prognoza neurološkog poremećaja ovisi o etiologiji.

#### Graft versus host disease (GVHD)

To je česta komplikacija alogenične transplantacije koštane srži. Akutni se javlja u prvih 100 dana nakon transplantacije, a kronični nakon 100 dana od transplantacije ili se nastavlja na akutni. Patogenetski je riječ o oštećenju ciljnih organa uzrokovano T limfocitima kao medijatorima, poremećenom imunoregulacijom i imunodeficijencijom (47, 48). Značajan je uzrok posttransplantacijskog morbiditeta i mortaliteta. Zahvaća kožu, gastrointestinalni trakt i jetru. Preventivne i terapijske mjere uključuju imunosupresiju lijekovima kao što su ciklosporin, kortikosteroidi, takrolimus, mikofenolat mofetil, metotreksat i antitimocitni globulin. Prevencija kroničnog GVHD-a uključuje dugotrajnu upotrebu imunosupresiva, a samo je djelomično uspješna. Opasnost od relapse osnovne bolesti je obrnuto proporcionalna težini GVHD-ima, zato što su GVHD-i i graft versus leukemia u međusobnom odnosu. Zbog toga postupci koji smanjuju težinu GVHD-a mogu povećati rizik za pojavu relapsa osnovne bolesti.

#### Kasne komplikacije

Nemaligne kasne komplikacije hematopoetske transplantacije su vrlo heterogene po svojoj prirodi i intenzitetu. Vrsta i težina kasnih komplikacija ovisi o vrsti provedene transplantacije i kondicioniranja. Tipične nemaligne komplikacije koje se manifestiraju nakon dugotrajnog preživljavanja su plućne, kardiovaskularne i bubrežne. One pokazuju veliku raznolikost s obzirom na učestalost, vrijeme pojavljivanja, rizične čimbenike i preživljenje. Komplikacije od strane respiratornog trakta su česte, javljaju se obično unutar prve dvije godine nakon transplantacije, blisko su povezane s GVHD-om, a obično su loše prognoze. Tu pripadaju restriktivna i kronična opstruktivna plućna bolest. Bronchiolitis obliterans je poseban oblik plućne opstruktivne bolesti nakon transplantacije, a završava smrtnim ishodom u 50% slučajeva. Kortikosteroidi su bezuspješna terapija.

Srčane i srčano-žilne komplikacije uglavnom su uzrokovane kardiotoksičnom terapijom i zračenjem cijelog tijela. Pjavljaju se kasno nakon HSCT-a, s niskim rizikom pojavljivanja tijekom prvih deset

godina nakon transplantacije. Incidencija im se značajno povećava nakon dužeg praćenja. Kronična bubrežna bolest obično je asimptomatska do završnog stadija, a javlja se unutar prvih deset godina nakon transplantacije. Najčešće je uzrokovana upotrebom nefrotoksičnih lijekova kao što su kalcineurin inhibitori (49). Očne komplikacije u obliku subkapsularne katarakte su česti kasni oblik komplikacija, a posljedica su zračenja cijelog tijela. Frakcioniranim zračenjem smanjuje se njezin rizik pojavljivanja. Keratoconjunctivitis sicca ili suhe oči su dio kroničnog GVHD sindroma. Ostale komplikacije su retinopatija, infektivni retinitis i krvarenje. Liječenje se sastoji od uporabe topičkih lubrikanta i steroida. Endokrine komplikacije u obliku steriliteta su česte u oba spola. Sekundarnu amenoreju ima većina žena nakon transplantacije. Kod djece je oštećen rast i razvoj, pa je potrebna nadoknada hormona rasta. Također je čest hipotiroidizam. Mišićno koštane komplikacije manifestiraju se osteopenijom, osteoporozom i avaskularnom nekrozom. Terapija bisfosfonatima može biti učinkovita kod osteoporoze. Neurokognitivne komplikacije manifestiraju se nižim kvocijentom inteligencije, poremećajem spavanja, umorom, otežanim pamćenjem i otežanim razvojem (50). Zračenje mozga uzrokuje veća funkcionalna oštećenja. Imunološke komplikacije manifestiraju se u obliku suprimiranog imunološkog sustava primatelja mjesecima nakon transplantacije, a jače su izražene nakon alogenične transplantacije. To je posljedica teške mijelosupresije nakon mijeloablativnog kondicioniranja, GVHD-a te upotrebe imunosupresivnih lijekova za prevenciju ili liječenje GVHD-a. Kod alogenične transplantacije za potpunu imunološku rekonstrukciju potrebno je nekoliko godina. To ovisi o sposobnosti naivnih pretimusnih davaljevih T limfocita da sazriju u primateljevom timusu te postanu tolerantni prema primatelju i antigen specifični. Ovaj process je najuspješniji kod djece i adolescenata zato što oni imaju još aktivan timus. Stariji pacijenti katkad ne mogu u potpunosti oporaviti imunološki sustav zato što njihov timus nije u potpunosti funkcionalan.

#### ZAKLJUČAK

Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica važan je način liječenja

određenih malignih i nemalignih bolesti dječje dobi. Iako je česta teška toksičnost, komplikacije se rjeđe javljaju kod djece nego kod odraslih pacijenata. GVHD s posljedičnim oštećenjem organa rjeđi je kod mlađih bolesnika. Za optimalno liječenje potreban je adekvatan probir primatelja, koji će tolerirati transplantaciju te biti izliječen od osnovne bolesti, jasno definirati postupnike i upute koje treba slijediti, provoditi potpunu terapiju te omogućiti psihosocijalnu pomoć njemu i obitelji. Iako se adekvatnom potpornom terapijom poboljšava preživljenje, i dalje moramo voditi brigu o mogućim kasnim komplikacijama kao što su kronični GVHD, endokrinološke, plućne, kardiovaskularne, bubrežne, mišićno-skeletne, neurokognitivne i psihološke komplikacije.

#### LITERATURA

1. Demarosi F, Bez C, Carrassi A. Prevention and treatment of chemo and radiotherapy-induced oral mucositis. *Minerva Stomatol* 2002;51:173-86.
2. Gamis A. Personal communication. 2003.
3. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004;351:2590-8.
4. Bez C, Demarosi F, Sardella A, et al. GM-CSF mouth rinses in the treatment of severe oral mucositis: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1999;88:311-5.
5. Castagna L, Benhamou E, Pedraza E, et al. Prevention of mucositis in bone marrow transplantation: a double blind randomized controlled trial of sucralfate. *Ann Oncol* 2001;12:953-55.
6. Cohen G, Elad S, Or R, et al. The use of tretinoin as oral mucositis prophylaxis in bone marrow transplantation patients: a preliminary study. *Oral Dis* 1997;3:243-6.
7. Wright DG, Robichaud KJ, Pizzo PA, et al. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. *N Engl J Med* 1981;304:1185-9.
8. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant* 2000;27:S3-S11.
9. Blijlevens NM, Donnelly JP, DePaw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for hematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant* 2000;1269-78.
10. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, et al. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998;82:2275-81.
11. Bondi E, Baroni C, Prete A, et al. Local antimicrobial therapy of oral mucositis in paediatric patient undergoing bone marrow transplantation. *Oral Oncol* 1997;33:322-6.
12. Gamis A. Personal communication. 2003.
13. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004;351:2590-8.
14. Bez C, Demarosi F, Sardella A, et al. GM-CSF mouth rinses in the treatment of severe oral mucositis: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1999;88:311-5.
15. Ringden O, Barrett AJ, Zhang M, et al. Decreased treatment failure in recipients of HLA-identical bone marrow or peripheral blood cell transplants with high CD34 cell doses. *Br J Haematol* 2003;121:874-85.
16. Kobayashi S, Imamura M, Hashino S, et al. Possible role of granulocyte colony-stimulating factor in increased serum soluble interleukin-2 receptor-alpha levels after allogeneic bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma* 1999;33:559-66.
17. Locatelli F, Zecca M, Pedrazzoli P, et al. Use of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation in pediatric patients with acute leukemia: effect on erythroid repopulation in autologous versus allogeneic transplants. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:403-10.
18. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4:116-22.
19. Yoshimoto K, Yakushiji K, Ijuin H, et al. Colour Doppler ultrasonography of a segmental branch of the portal vein is useful for early diagnosis and monitoring of the therapeutic course of veno-occlusive disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2001;115:945-48.
20. Jones RJ, Lee KSK, Beschoner WE, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778-83.
21. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;100:1977-83.
22. Chopra R, Eaton JD, Grassi A, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol* 2000;111:1122-9.
23. Abescasis MM, Conceicao S, Ferreira I, et al. Defibrotide as salvage therapy for refractory veno-occlusive disease of the liver complicating allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:843-6.
24. Chalandon Y, Roosnek E, Mermillod B, et al. Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:347-54.
25. Papadopoulou A, Lloyd DR, Williams MD, et al. Gastrointestinal and nutritional sequelae of bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1996;75:208-13.
26. Papadopoulou A, MacDonald A, Williams MD, et al. Enteral nutrition after bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1997;77:131-6.
27. Hermann VM, Petruska PJ. Nutrition support in bone marrow transplant patients. *Nutr Clin Pract* 1993;8:19-27.
28. Barron MA, Duncan DS, Green GJ, et al. Efficacy and safety of radiologically placed gastrostomy tubes in paediatric haematology/oncology patients. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:177-82.
29. Sefick A, Anderton D, Byrne JL, et al. Nasojejunal feeding in allogeneic bone marrow transplant recipients: results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:1135-9.
30. Pencharz PB. Aggressive oral, enteral or parenteral nutrition: prescriptive decisions in children with cancer. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:73-5.
31. Greene JN, Sandin RL, Fields KK, et al. Hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant patients: is it an infection or chemotherapy toxicity? *Cancer Control* 1994;1:411-5.
32. Russel SJ, Vowels MR, Vale T. Haemorrhagic cystitis in paediatric bone marrow transplant patients: an association with infective agents, GVHD

- and prior cyclophosphamide. Bone Marrow Transplant 1994;13:533-9.
33. Holt DA, Sinnott JT, IV, Oehler RL, et al. BK virus. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:738-41.
34. Van Why SK, Friedman AL, Wei JJ, et al. Renal insufficiency after bone marrow transplantation in children. Bone Marrow Transplant 1991;7:383-8.
35. Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, et al. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. Am J Kidney Dis 1989;13:210-16.
36. Romero AJ, Pogamp PL, Nilsson LG, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. JAC, Advance Access published December 4, 2003.
37. Pui CH, Jeha S, Irwin D, et al. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial. Leukemia 2001;15:1505-9.
38. Tarbell NJ, Guinan EC, Chin L, et al. Renal insufficiency after total body irradiation for pediatric bone marrow transplantation. Radiother Oncol 1990;18:139S-142S.
39. Pettitt AR, Clark RE. Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1994;14:495-504.
40. Hale G, Waldmann H. Risk of developing EBV-related lymphoproliferative disorders after T-cell-depleted marrow transplants. Campath users. Blood 1998;91:3079-83.
41. Shah AK. Cyclosporine. A neurotoxicity among bone marrow recipients. Clin Neuropharmacol 1999;22:67-73.
42. Gordon B, Spadinger A, Hodges E, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis after hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 1994;12:19-17.
43. Faraci M, Lanino E, Dini G, et al. Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. Neurology 2002;59:1895-904.
44. Bleggi-Torres LF, Werner B, Gasparetto EL, et al. Intracranial hemorrhage following bone marrow transplantation: an autopsy study of 58 patients. Bone Marrow Transplant 2002;29:29-32.
45. Gallardo D, Ferra C, Berlanga JJ, et al. Neurologic complications after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1996;18:1135-9.
46. Greenspan A, Deeg HJ, Cottler-Fox M, et al. Incapacitating peripheral neuropathy as a manifestation of chronic-graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant 1990;5:349-52.
47. Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. Cancer 2004;10:1936-46.
48. Iwasaki T. Recent advances in the treatment of graft-versus-host disease. Clin Med Res 2004;2:243-52.
49. Tichell A, Rovó A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. Hematol 2008;32:125-33.
50. Shah AJ, Epport K, Azen C, et al. Progressive declines in neurocognitive function among survivors of hematopoietic stem cell transplantation for pediatric hematologic malignancies. J Pediatr Hematol Oncol 2008;30:411-8.

## Summary

### COMPLICATIONS AND SUPPORTIVE PROCEDURES IN TRANSPLANTATION OF HAEMOPOIETIC STEM CELLS

G. Jakovljević, J. Stepan, A. Bonevski, M. Rimac, M. Nakić

*Myeloablative chemotherapy supported by haemopoietic stem cell transplantation remains the standard policy in the treatment of certain haematological malignancies and solid tumors in children. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) related complications can be classified into early and late effects. Early complications are: mucositis, acute graft versus host disease (GVHD), hemorrhagic cystitis, veno-occlusive disease, transplantation-related lung injury and transplantation related infections. Late complications are chronic GVHD, ocular, endocrine, pulmonary, musculoskeletal, neurocognitive, neuropsychological and immune effects. Infectious complications remain one of the most serious diagnostic and therapeutic problems and are the major cause of morbidity and mortality following stem cell transplantation. Proper preventive strategies for neutropenic patients following myeloablative chemotherapy including prophylaxis and prompt therapy of bacterial, fungal and viral infections correlate with favourable prognosis and survival. Life-threatening complications of circulatory, pulmonary, gastrointestinal, hepatic, and renal function are common and frequently require intensive supportive care. The challenge of improving the results of stem cell transplantation depends, to a large part, on successful preventive measures and good management of complications. Although HSCT is connected with many problems, it represents an important advance in curative treatment for a variety of serious pediatric illnesses. As it is indicated for treatment of an increasing number of diseases, more patients will require intensive supportive therapy.*

Descriptors: HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION – adverse effects; TRANSPLANTATION CONDITIONING – methods, adverse effects; POSTOPERATIVE COMPLICATIONS - pathology, prevention and control, therapy

Primljeno/Received: 9. 10. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 9. 11. 2009.