

Laboratorinė medicina.
2020, t. 22, Nr. 1(85), p. 19–25.

Infekcinės komplikacijos po sisteminės sklerozės gydymo autologine kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Gabija Jasionytė¹
Rita Rugienė^{1,2}
Mindaugas Matačiūnas^{1,3}
Valdas Pečeliūnas^{1,4}
Irena Butrimienė^{1,2}

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: gabija.jasionyte@gmail.com

²Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų Reumatologijos
centras
Vilnius University Hospital Santaros
Klinikos, Centre of Rheumatology

³Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų Radiologinės
ir branduolinės medicinos centras
Vilnius University Hospital Santaros
Klinikos, Centre of Radiology and
Nuclear Medicine

⁴Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų Kaulų čiulpių
transplantacijos skyrius
Vilnius University Hospital Santaros
Klinikos, Department of Bone Marrow
Transplantation

Santrauka

Įvadas. Sisteminė sklerozė – tai reta autoimuninė jungiamojo audinio liga, pažeidžianti odą ir daugelį vidaus organų bei susijusi su pablogėjusia gyvenimo kokybe ir ankstyvos mirties rizika. Autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija stabdo ligos progresavimą ir reikšmingai pagerina pacientų klinikinę būklę, tačiau gali lemti daug sunkių komplikacijų.

Klinikinis atvejis. 46 metų moteris, kuriai po ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos sutino abiejų plaštakų sąnariai, buvo gydoma metilprednizolonu ir metotreksatu. Palaipsniui atsirado burnos sausumas, Reino fenomenas, dusulys, daugelio sąnarių skausmas ir tinimas, ėmė kietėti oda. Diagnozuota sisteminė sklerozė, skirtas gydymas metotreksatu ir nifedipinu. Dėl nepakankamo atsako į gydymą ir greito ligos progresavimo buvo atlikta autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija, po kurios dusulys, sąnarių skausmas ir tinimas, odos induracija sumažėjo. Praėjus pusei metų pasikartojė ūminė viršutinių kvėpavimo takų infekcija, po kurios pacientės būklė vėl ėmė blogėti. Nustatyta Epšteino ir Bar viruso reaktyvacija, vėliau sėkmingai išgydyta rituksimabu. Palaipsniui progresavo dusulys, išsivystė prekapiliarinė plautinė hipertenzija ir širdies nepakankamumas, dažnai kartojosi karščiavimo epizodai, šlapimo takų infekcijos. Praėjus šiek tiek daugiau nei metams po transplantacijos pacientė dėl gyvybinių funkcijų išsekimo mirė.

Išvados. Infekcijos yra viena dažniausių autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos komplikacijų. Dažniausiai nustatomi infekcijų sukėlėjai yra *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, citomegalo bei Epšteino ir Bar virusai, po pirminės infekcijos latentiskai išliekantys organizme. Imuninės sistemos funkcionalumo atkūrimas po transplantacijos užtrunka apie metus, todėl siekiant išvengti infekcijų reikalinga medikamentinė profilaktika ir revakcinacija.

Reikšminiai žodžiai: autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija, infekcinės komplikacijos, infekcijų profilaktika, revakcinacija, sisteminė sklerozė.

ĮVADAS

Sisteminė sklerozė (SS) yra nežinomos etiologijos lėtinė autoimuninė li-

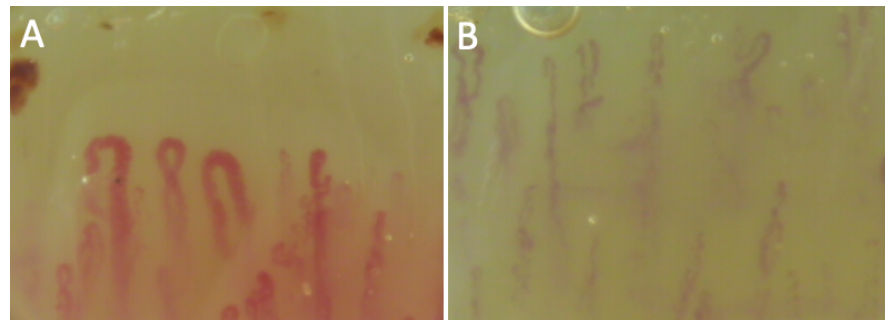
ga, kuriai būdinga sutrikusi imuninės sistemos funkcija, vaskulopatija ir progresuojanti fibrozė [1]. Šia reta liga, kurios paplitimas pasaulyje yra

apie 23 iš 100 000 gyventojų, dažniau serga moterys nei vyrai ir šis santykis svyruoja nuo 3,7:1 iki 17:1. Dažniausiai liga prasideda sulaukus 40–50 metų amžiaus [2]. SS beveik visada pažeidžia odą ir lemia Reino fenomeną, odos induraciją, pigmentacijos pokyčius, sunkiai gyjančių opų pirštų galuose radimąsi. Dažnai pažeidžiami sąnariai bei daugelis vidaus organų: plaučiai, virškinamasis traktas (VT), širdis, inkstai. Ši liga lemia blogesnę gyvenimo kokybę ir keturis kartus didesnę nei to paties amžiaus sveikų asmenų mirties riziką [1, 3]. Vienintelis ilgalaikę klinikinę naudą įrodęs sisteminės sklerozės gydymo metodas yra autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (KKLT) [4]. Vis dėlto autologinė KKLT kol kas nėra taikoma rutiniškai, nes yra susijusi su didele sunkių, kai kuriais atvejais mirtinų nepageidaujamų reiškinių rizika. Šis gydymo metodas gali lemti toksinį širdies ar inkstų pažeidimą, infekcijas, alergines reakcijas, piktybines ligas, nevaisingumą, antrines autoimunines ligas [5]. Išplitusios infekcijos yra viena pagrindinių mirties po autologinės KKLT, taikytos autoimuninėms ligoms gydyti, priežasčių [6].

Mokslinio straipsnio tikslas – aprašyti pacientės, kuriai po sisteminės sklerozės gydymo autologine KKLT kartojo infekcinės komplikacijos, ligos eigą bei apžvelgti literatūrą apie dažniausias infekcijas taikant šį gydymo metodą.

KLINIKINIS ATVEJIS

2017 metų kovo mėnesį 46 metų amžiaus pacientei po persirgto ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (ŪVKTI) sutino abiejų plaštakų sąnariai. Moteris buvo konsultuota reumatologo, jai diagnozuotas nepatikslintas jungiamojo audinio pažeidimas. Nors skirtas gydymas metilprednizolonu 8 mg/d. ir metotreksatu 15 mg/sav., klinikinė būklė blogėjo. Palaipsniui atsirado burnos sausumas, pirštų balimas šaltoje aplinkoje (Reino fenomenas), abiejų plaštakų II–IV pirštų delninių (metakarpofalanginių) sąnarių, abiejų pėdų V piršto padikaulinių (metatarsofalanginių) sąnarių, kelių, čiurnų skausmas ir tinimas, klubų sąnarių skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, ėmė kietėti plaštakų oda, plonėti lūpos, lygintis veido raukšlės. 2018 metų birželį atlikus imunologinius tyrimus, buvo rasta antikūnų prieš išskirtus iš branduolio antigenus – anti-Ro52 ir anti-Jo-1. Progresuojant dusuliui buvo at-



1 pav. Nagų guolio kapiliaroskopinis vaizdas prieš autologinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją (A) ir po jos (B)

A – sumažėjęs kapiliarų tankis, netolygus kapiliarų išsidėstymas, pavienės prasiplėtusios jų kilpos, patologinės kraujosruvos; B – sumažėjęs kapiliarų tankis, struktūriniai kapiliarų pokyčiai, kraujosruvos išnykusios

Fig. 1. Nailfold capillaroscopic image before (A) and after (B) autologous hematopoietic stem cell transplantation

A – decreased capillary density, uneven distribution of capillaries, single dilated capillary loops, pathological hemorrhages; B – decreased capillary density, structural changes in capillaries, no signs of hemorrhages

likta spirometrija: dujų difuzijos rodiklis (angl. *diffusing lung capacity*, DLCO) siekė 52 % – nustatytas vidutinis dujų difuzijos sutrikimas. Atliktos plaštakų ir pėdų rentgenogramos: pastebėta periartikulinė riešų kaulų osteoporozė, V piršto padikaulinių sąnarių artritiniai pokyčiai. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) rodė abiejų plaučių fibrozinis pokyčius. Atlikus kapiliaroskopinį tyrimą SS kapiliaroskopinis vaizdas buvo aktyvus. Diagnozuota sisteminė sklerozė, metotreksato dozė padidinta iki 20 mg/sav. ir papildomai skirta nifedipino 20 mg/d. Dėl nepakankamo atsako į gydymą ir greito ligos, ypač plaučių pažeidimo, progresavimo 2018 metų rugpjūtį pacientei atlikta autologinė KKLT. Prieš transplantaciją buvo rasta IgG antikūnų prieš Epsteiną ir Bar virusą (angl. *Epstein-Barr virus*, EBV) kapsidės antigeną. Mobilizacijos etape išsivystė šlapimo takų infekcija (ŠTI), ji buvo išgydyta ceftriaksonu. Nepaisant profilaktikos ciprofloksacinu, valacikloviru, trimetoprimu / sulfametoksazoliu (TMP/SMX) ir burnos skalavimo amfotericinu B bei chlorheksidinu, laikotarpiu po transplantacijos komplikavosi febrilia neutropenija. Iš kraujo pasėlių išaugus *Escherichia coli* ir *Candida tropicalis*, pacientė buvo gydoma meropenemu, amikacinu, linezolidu, mikafunginu (vėliau pakeistas į vorikonazolį). Granulopoezės prigijimas nustatytas dešimtą parą po transplantacijos. Taikyta infekcijų profilaktika TMP / SMX (6 mėnesius) ir valacikloviru (1 mėnesį) bei sudarytas revakcinacijos planas. Po transplantacijos klinikinė būklė labai pagerėjo: sumažėjo dusulys, sąnarių skausmas ir tinimas, odos induracija, Reino fenomeno atakų dažnis. Pacientė nebevartojo ligą mo-

difikuojančių vaistų, gliukokortikosteroidų.

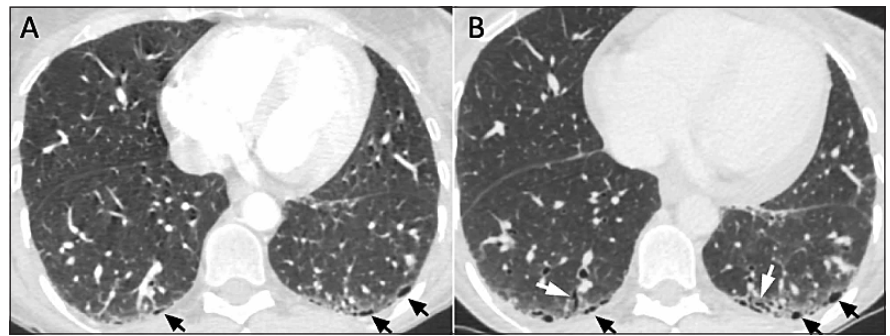
2019 metų sausį pacientė sirgo ŪVKTI, o vasarį dėl lūpų pūslelinės buvo gydyta valacikloviru. Palaipsniui atsinaujino rytinis sąnarių sąstingis, pečių, alkūnių, riešų, plaštakų, kelių, čiurnų sąnarių skausmas ir tinimas, suintensyvėjo dusulys. Kovo mėnesį pasikartojo ŠTI, ir ji buvo išgydyta amoksicilinu su klavulano rūgštimi. Taip pat buvo nustatyta EBV reaktyvacija (EBV DNR kopijų skaičius kraujyje – 290 kopijų/ml). Atlikus spirometriją diagnozuotas sunkus dujų difuzijos sutrikimas (DLCO – 48 %). Širdies ultragarsinis tyrimas rodė padidėjusį plaučių arterijos pasipriešinimą, kapiliaroskopinis vaizdas – teigiamą dinamiką (1 pav.). Paskyrus gydymą metotreksatu 5 mg/sav. ir metilprednizolonu 6 mg/d., sąnarių sąstingis, skausmas bei tinimas sumažėjo, tačiau dusulys progresavo, atsirado neritmiško širdies plakimo epizodų ir tachikardija. Balandį diagnozuotas lėtinis širdies nepakankamumas (C stadija, II–III funkcinė klasė pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *The New York Heart Association*) klasifikaciją). Gegužę atlikus dešiniųjų širdies ertmių kateterizavimą ir išmatavus spaudimą plaučių arterijoje, nustatyta prekapiliarinė plautinė hipertenzija (vidutinis plaučių arterijos spaudimas (PAS) – 26 mmHg, plaučių pleištinis spaudimas (PPS) – 14 mmHg). Tą patį mėnesį pacientei febriliai sukarščiaavus ir nustačius bakterijų augimą šlapimo (*Escherichia coli*) ir bronchoalveolinio lavažo (BAL) skysčio (*Staphylococcus aureus*) pasėliuose, skirtas antibakterinis gydymas (ciprofloksacinu, tazocinu, vėliau – amoksicilinu su klavulano rūgštimi), kūno temperatūra normalizavo-

si. Birželio–rugpjūčio mėnesiais būklė blogėjo: stiprėjo dusulys, sąnarių skausmas ir tinimas, vystėsi smulkiųjų plauštakos sąnarių deformacijos, patino blauzdos ir pėdos, tapo sunku judėti, kartojosi febrilaus karščiavimo su šaltkrėčių epizodai, atsirado vandeninga sloga. Liepą nutrauktas gydymas metotreksatu ir metilprednizolonu bei skirtas ciprofloksacinu, tačiau karščiavimas atslūgo tik laikinai. Rugpjūčio mėnesį atlikta krūtinės ląstos KT: stebint dinamiką didesnių plaučių fibrozės progresavimo požymių nenustatyta (2 pav.). Dėl išliekančio karščiavimo pakartotinai skirta antibakterinė terapija amoksicilinu su klavulano rūgštimi, tazocinu, amikacinu. Vėliau pradėtas gydymas metilprednizolonu (4 mg/d.), diuretikais, infekcijų profilaktika doksiciklinu. Dėl išliekančios anemijos (hemoglobino koncentracija kraujyje – 77 g/l, eritrocitų skaičius – $2,70 \times 10^{12}/l$) atlikta dviejų vienetų eritrocitų masės transfuzija. Gydoma pacientė nustojo karščiuoti, sumažėjo sąnarių skausmas. Rugpjūčio pabaigoje atlikus ultragarsinį pilvo organų tyrimą pastebėta hepatosplenomegalija. Nustatytas didelis EBV DNR kopijų skaičius kraujyje (4354 kopijų/ml), todėl skirtas gydymas monokloniniu antikūnu prieš CD20 antigeną – rituksimabu. Rugsėji EBV DNR kraujyje buvo nebeaptinkama. Spalio mėnesį nustatytas glomerulų filtracijos greičio (GFG) sumažėjimas ($54 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Skirta infekcijų profilaktika valacikloviru ir TMP/SMX. Spalio viduryje pacientė buvo rasta namuose mirusi dėl gyvybinių funkcijų išsekimo.

LITERATŪROS APŽVALGA

Sisteminės sklerozės gydymas autologine KKLT

Pirmoji autologinė KKLT sisteminė skleroze sergančiam pacientui atlikta 1996 metais [7]. Remiantis 2012 metų Europos kraujo ir kaulų čiulpu transplantacijos draugijos (angl. *The European Society for Blood and Marrow Transplantation*, EBMT) rekomendacijomis, autologinė KKLT sisteminė sklerozei gydyti turėtų būti atliekama, kai pacientas serga difuzine SS forma, ligos trukmė 5 metai (skaičiuojant nuo pirmo ligos simptomo, išskyrus Reino fenomeną, atsiradimo), modifikuotos Rodnana odos pažeidimo skalės (angl. *modified Rodnan skin score*) įvertis 15 balų ir yra bent vienas iš šių požymių: 1) kvėpavimo sistemos pažeidimas, kai DLCO ir (ar) FVC



2 pav. Krūtinės ląstos kompiuterinės tomogramos prieš autologinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją (A) ir po jos (B)

Juodomis rodyklėmis pažymėtos plaučių fibrozei būdingos tinklelio rašto sritys su cistiniais pakitimais ir peripleurinės linijos, baltomis – bronchiolectazės. A – plaučių fibrozės zonos abiejų plaučių apatinių skilčių nugarinėse peripleurinėse srityse; B – šiek tiek didesni fibroziniai pakitimai, pavienės bronchiolectazės

Fig. 2. Chest computed tomography before (A) and after (B) autologous hematopoietic stem cell transplantation

Black arrows indicate the reticular pattern areas with cystic changes and peripleural lines which are the signs of pulmonary fibrosis, white arrows indicate bronchiolectases. A – zones of pulmonary fibrosis in the dorsal peripleural areas of the lower lobes of both lungs; B – slightly higher volume of fibrous lesions, single bronchiolectases

(forsuota gyvybinė plaučių talpa (angl. *forced vital capacity*)) 70 % ir įrodyta intersticinė plaučių liga (būdingas krūtinės ląstos rentgenogramos arba KT vaizdas); 2) širdies pažeidimas, kai nustatyti laidumo sutrikimai (II–III atrioventrikulinė blokada ar intraskilvelinis laidumo sutrikimas), širdies ašies nukrypimas į kairę, prieširdžių ar skilvelių ritmo sutrikimai ar perkarditas (būdingas širdies ultragarsinio tyrimo vaizdas); 3) inkstų pažeidimas, kai proteinurija $>0,3 \text{ g/parą}$ ir nėra kitų proteinurijos priežasčių. Metodas kontraindikuojamas, kai yra bent vienas iš šių požymių: kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija $<50 \%$, nekontroliuojamos skilvelinės aritmijos, didelis skysčio kiekis perikardo ertmėje ($>1 \text{ cm}$), kreatinino klirensas $<40 \text{ ml/min/m}^2$, DLCO $<40 \%$, PAS $>50 \text{ mmHg}$, aktyvus kraujavimas iš VT, nekontroliuojama ūminė ar lėtinė žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV), 1 ar 2 tipo žmogaus T ląstelių limfotropinio viruso (ŽTLV-1, ŽTLV-2), hepatito B (HBV) ar hepatito C (HCV) virusų infekcija, nėštumas [8].

Autologinę KKLT sudaro trys etapai: kamieninių kraujodaros ląstelių mobilizacija, kondicionavimas ir ląstelių infuzija. Pirmajame etape – mobilizacijos – kamieninės kraujodaros ląstelės mobilizuojamos iš kaulų čiulpu į periferinį kraują, skiriant granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių ir ciklofosfamidą. Leukaferazės būdu ląstelės surenkamos ir krioprezervuojamos (prieš tai galima atlikti *ex vivo* manipuliaciją ir selektyviai atrinkti tik kamienines CD34+ ląsteles) [8]. Kondicionavimo etape skiriamas antitimocitinis globulinas (ATG) ir

ciklofosfamidą (nemioloabiacinis režimas) arba viso kūno apšvita kartu su alkalinančiais preparatais (mieloabiacinis režimas) ir sunaikinami autoreaktyvūs limfocitai. Priešingai nei mieloabiacinis, nemioloabiacinis kondicionavimas leidžia išsaugoti kamienines kaulų čiulpu ląsteles, todėl šis režimas saugesnis ir geriau toleruojamas [6, 8]. Galiausiai atliekama autologinių kamieninių kraujodaros ląstelių infuzija (minimali CD34+ ląstelių dozė – $2 \times 10^6/\text{kg}$) [8].

Įrodyta, kad autologinė KKLT reikšmingai sumažina su sisteminė skleroze susijusį mirštamumą, pagerina odos būklę, plaučių funkcijos rodiklius ir gyvenimo kokybę [9]. Manoma, kad klinikinio jos poveikio esmė – autoreaktyvių imuninių klonų sunaikinimas ir tolerantiškos imuninės sistemos atkūrimas [9, 10]. Vis dėlto procedūra lemia didesnę su gydymu susijusio mirštamumo (angl. *treatment related mortality*, TRM) riziką nei standartinis gydymas [9]. Alexia Eyraud ir bendraautorių duomenimis, TRM po autologinės KKLT gydant sisteminę sklerozę 1997–2007 metais siekė vidutiniškai 12 %, o pradėjus taikyti griežtesnę pacientų atranką ir patobulinus procedūros bei tolesnės stebėsenos protokolus smarkiai sumažėjo ir 2008–2016 metais siekė 7 %. Dažniausios TRM priežastys yra širdies ir plaučių pažeidimas (vidutiniškai po 28 %), infekcinės komplikacijos (11 %), su EBV susijusi limfoproliferacinė liga (7 %), retesnės – renalinė krizė, šokas, mielodisplazijos sindromas [10]. Todėl sprendžiant apie galimybę taikyti šį metodą svarbu įvertinti galimą naudą ir žalos santykį [8].

Padidėjusios infekcijų rizikos po autologinės KKLТ priežastys

Dažniausia autologinės KKLТ taikymo SS gydyti komplikacija yra infekcijos [10]. Didžiausias infekcijų skaičius nustatomas pirmą mėnesį po transplantacijos, o svarbiausiu padidėjusios šių komplikacijų rizikos veiksnio įvardijama imunosupresija, išsivystanti dėl intensyvaus gydymo režimo [6]. Su autoimunine liga susijusi imuninės sistemos disfunkcija, vidaus organų pažeidimas bei ilgą laiką vartoti imunosupresiniai vaistai lemia dar didesnę infekcijų riziką [5].

Kondicionavimo metu išsivysto laikina kaulų čiulpų aplazija [5]. Neutropenija, užtrunkanti vidutiniškai 10–14 dienų, ir kondicionavimo preparatų sukeltas odos bei gleivinių barjerinės funkcijos pažeidimas lemia didelę bakterinių infekcijų riziką. Šiame etape pagrindinis infekcijų sukėlėjų šaltinis yra normali VT flora ir intraveniniai kateteriai [11]. Daugumai pacientų išsivysto febrili neutropenija, kurios svarbiausias ir dažnai vienintelis kliniškas simptomas yra karščiavimas. Tikslus infekcijos, kurios įprasta lokalizacija yra VT, plaučiai ar oda, sukėlėjas (dažniausiai *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. ir kt.) nustatomas tik 20–30 % atvejų, bakteriemija išsivysto 10–25 % pacientų [11, 12]. Dėl ATG ir *ex vivo* transplantanto manipuliacijų (pvz., CD34+ ląstelių atrankos) išsivysto limfopenija, kuri susijusi su oportunistinėmis infekcijomis ir endogeninių virusų reaktyvacija (dažniausiai *Herpes* virusų šeimos) [5]. Duomenys apie dažniausių infekcijų po autologinės KKLТ išsivystymo laiką apibendrinti lentelėje [11].

Nauja funkcionali imuninė sistema atkurama per 3–9 mėnesius, bet šis procesas gali užtrukti iki keleto metų [5, 11]. Visgi kondicionavimo metu naikinamos ir plazminės ląstelės, todėl 30–100 % pacientų per pirmus metus netenka specifinio humoralinio imuniteto sukėlėjams, nuo kurių buvo vakcinuoti, taigi padidėjusi šių infekcijų rizika išlieka [5, 13].

Infekcijų po autologinės KKLТ gydant sisteminę sklerozę sukėlėjai

Literatūroje pateikiama skirtingų duomenų apie infekcinių komplikacijų dažnį. Atliekant atsitiktinės imties kontroliuojamą tyrimą ASSIST (angl.

Lentelė. Dažniausių infekcijų sukėlėjų pasiskirstymas pagal laikotarpį po autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos

Table. The most common infectious agents encountered at various times after autologous hepatopoietic stem cell transplantation

Iki granulopoezės prigijimo (pirmosios 2–4 savaitės)	Ankstysis laikotarpis po granulopoezės prigijimo (2-asis–3-iasis mėnesiai)	Vėlyvasis laikotarpis po granulopoezės prigijimo (po 3-iojo mėnesio)
Gramteigiamos ir gramneigiamos bakterijos		
<i>Candida</i> genties grybeliai		
	<i>Aspergillus</i> genties grybeliai	
	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	
<i>Herpes simplex</i> virusas		
	Citomegalo virusas	
	Epšteino ir Bar virusas	
		<i>Varicella zoster</i> virusas

The American Scleroderma Stem cell versus Immune Suppression Trial), autologinė KKLТ buvo atlikta dešimčiai progresuojančia difuzine SS sergančių pacientų. Taikytas nemieloabliacinis kondicionavimo režimas, transplantanto manipuliacija neatlikta. Po transplantacijos 6 mėnesius buvo skiriamas flukonazolis ir TMT / SMX (arba pentamidinas), 12 mėnesių – acikloviras. Infekcijos – *Clostridium difficile*, *Micrococcus* spp. ir citomegalo viruso (CMV) – nustatytos trims (30 %) pacientams [14]. Kito atsitiktinės imties kontroliuojamo tyrimo ASTIS (angl. *The Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma trial*) imtis buvo difuzine SS sergantys 79 pacientai, kuriems atlikta autologinė KKLТ. Kondicionavimo režimas buvo nemieloabliacinis, taikyta CD34+ ląstelių atranka. Po transplantacijos pacientai buvo stebimi dėl EBV infekcijos, tačiau tikslios medikamentinės infekcijų profilaktikos schemos autoriai nepateikė. 22 pacientams (27,8 %) buvo nustatytos virusinės infekcijos. Patvirtinta 11 *Herpes simplex* viruso (HSV), 9 CMV, 6 EBV, 3 *Varicella zoster* viruso (VZV) ir 1 HBV sukeltos infekcijos. Dviem pacientams (2,5 %) išsivystė su EBV susijusi limfoproliferacinė liga: vienas pacientas buvo išgydytas rituksimabu, o kitas neišgyveno [15]. Atsitiktinės imties kontroliuojamo tyrimo SCOT (angl. *The Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation trial*) duomenimis, autologinė KKLТ atlikta difuzine SS sergantiems 33 pacientams. Taikytas mieloabliacinis kondicionavimas ir CD34+ ląstelių atranka. Po transplantacijos vykdyta pacientų stebėseną dėl CMV ir EBV infekcijų, 6 mėnesius skirtas flukonazolis, 12 mėnesių – acikloviras ir TMP/SMX. Dvylikai pacientų (36,3 %) nustatyta VZV, penkiems (15,2 %) – CMV infekcija. Vie-

nas pacientas mirė nuo enterokokinio meningito [16].

Aptartų klinikinių tyrimų duomenimis, dažniausiai nustatomos HSV, VZV, CMV ir EBV infekcijos. Paprastai šias komplikacijas sukelia ne pirminė infekcija, o virusų reaktyvacija [11, 17]. Apžvelgiant šiuos sukėlėjus atskirai, apie 80 % suaugusiųjų turi IgG antikūnų prieš HSV [18]. Nustatyta, kad iki profilaktikos aciklovirus eros apie 80 % seropozityvių pacientų po alogeninės KKLТ vykdavo HSV reaktyvacija, dažniausiai per pirmąsias tris savaites po transplantacijos [19]. Pastaruoju metu šio viruso, po pirminės infekcijos išliekančio trišakių ar kryžinių nervų ganglijuose, reaktyvacija yra daug retesnė [17]. Infekcija pasireiškia bėrimais veido, burnos ar genitalijų srityse, rečiau – stemplės pažeidimu, pneumonija [20]. Virus diseminacija lemia didelę mirštamumo riziką [18]. Netaikant adekvačios profilaktikos 10–68 % pacientų po alogeninės arba autologinės KKLТ gali reaktvuotis VZV, po pirminės infekcijos išliekantis nugarinių nervų užpakalinių šaknelių ganglijuose. Dažniausiai reaktyvacija išsivysto per 3–12 mėnesių po transplantacijos ir pasireiškia juostine pūseline, kuri gali išplisti į daugelį dermatomų ir net vidaus organus [20]. Mirštamumas išplitus VZV siekia apie 10 % [17]. CMV reaktyvacija gali būti besimptomė (be organų pažeidimo) arba lemti CMV ligą. Nors apie pusę pacientų po autologinės KKLТ aptinkama CMV DNR kraujyje, CMV liga išsivysto apie 0,5 % asmenų. Dažniausiai šis virusas sukelia VT ligą, pneumoniją ar retiną praėjus vidutiniškai 3 mėnesiams po transplantacijos [21]. CMV liga, išsivysčiusi iki granulopoezės prigijimo, yra susijusi su itin didele mirštamumo rizika [22]. Be to, CMV reaktyvacija stiprina imunosupresiją ir lemia didesnę bakterinių bei grybelinių infek-

cijų išsivystymo riziką [21]. IgG antikūnų prieš EBV, kuris po pirminės infekcijos latentiskai išlieka B atminties ląstelėse, gali būti randama daugiau nei 90 % populiacijos [23, 24]. EBV reaktyvacija taip pat dažniausiai yra besimptomė, tačiau retesniais atvejais sukelia encefalita, mielita, pneumoniją ar hepatitą. Apie 0,07 % pacientų po autologinės KKLТ prasideda nekontroliuojama EBV infekuotų B limfocitų proliferacija ir išsivysto viena pavojingiausių komplikacijų – su EBV susijusi potransplantacinė limfoproliferacinė liga [20]. Šiai ligai, dažniausiai nustatoma 2–4-ą mėnesį po transplantacijos, būdingas karščiavimas, limfadenopatija, greitai progresuojantis daugelio vidaus organų pažeidimas. Diagnozei būtina nustatyti viruso nukleorūgštis arba koduojamus baltymus pažeistuose audiniuose. Nepaisant gydymo miršta apie trečdalis pacientų [25]. 2003 metais pirmą kartą aprašyta su EBV susijusi limfoproliferacinė liga, kuri išsivystė po autologinės KKLТ gydant sisteminę sklerozę. Nors taikytas gydymas rituksimabu ir atsarginių krioprezervuotų neatrinktų periferinių kraujo ląstelių reinfuzija, 28 metų pacientė mirė 64-ą dieną po CD34+ ląstelių infuzijos [24].

Iš kitų imunosupresijos būklės asmenims būdingų infekcijų neutropenijos laikotarpiu reikia paminėti *Candida* spp. infekciją gleivinėse [26]. Invazinė *Candida* spp. grybelių infekcija nustatoma 2 %, o *Aspergillus* spp. – 8 % pacientų po autologinės KKLТ. Šios infekcijos susijusios su didele mirštamumo rizika [27]. Tikslus *Pneumocystis jirovecii* sukeltos pneumonijos, kuriai būdingas karščiavimas, pasunkėjęs kvėpavimas ir sausas kosulys, o mirštamumas siekia apie 48–70 %, dažnis po autologinės KKLТ dėl plačiai taikomos profilaktikos nežinomas [21]. TMT/SMX, dažniausias *Pneumocystis jirovecii* profilaktikai vartojamas preparatas, yra veiksmingas ir prieš toksoplazmozę, todėl šios infekcijos rizika taip pat yra nedidelė [18]. HBV infekcija arba reaktyvacija

gali būti nustatoma net iki 21–53 % imunosupresijos būklės pacientų, tačiau po KKLТ su HBV susijusi kepenų cirozė ar hepatoceliulinė karcinoma nėra dažnesnės nei pacientams, kuriems ši procedūra netaikyta [28, 29].

Infekcijų profilaktika

Remiantis EBMT autoimuninių ligų gydymo autologine KKLТ rekomendacijomis, visi pacientai prieš transplantaciją turėtų būti tiriami dėl CMV, EBV, HSV, VZV, ŽIV, ŽTLV-1, ŽTLV-2, HBV, HCV ir toksoplazmozės. Kaip minėta, nustačius nekontroliuojamą ŽIV, ŽTLV-1, ŽTLV-2, HBV ar HCV infekciją, transplantacija yra kontraindikuojama. Po transplantacijos turėtų būti taikoma medikamentinė infekcijų profilaktika. Esant aplazijai rekomenduojama skirti plataus spektro antibiotikų (pvz., fluorochinolonų) [8]. Visgi, Europos konferencijos dėl infekcijų sergant leukemija (angl. *European Conference on Infections in Leukemia*) duomenimis, fluorochinoloni, skiriami pacientams, turintiems neutropeniją, sumažina bakteriemijos ir karščiavimo dažnį, tačiau neturi įtakos mirštamumui ir yra susiję su bakterijų atsparumo antibiotikams vystymusi. Todėl antibiotikų profilaktika turėtų priklausyti nuo vietinių epidemiologinių ir bakterijų atsparumo duomenų [30]. Mažiausiai 100 dienų po transplantacijos (įskaitant kamieninių kraujodaros ląstelių infuzijos dieną) rekomenduojama vartoti vaistus nuo grybelių (pvz., azolus) ir aciklovirą [8]. Vis dėlto acikloviras tinkamas tik HSV ir VZV infekcijų profilaktikai, o CMV ligos rizikos nesumažina. Pirmojo pasirinkimo preparatas CMV infekcijos profilaktikai turėtų būti letermoviras, tačiau jis neveiksmingas prieš HSV ir VZV [22]. Latentinės EBV infekcijos antivirusiniai preparatai neveikia [25]. Todėl pacientai, kuriems buvo rasta antikūnų prieš CMV ar EBV ir skirtas ATG arba taikyta transplantanto manipuliacija, pirmąsias 100 dienų turėtų būti stebimi dėl

šių virusų reaktyvacijos. Plačiausiai taikomas metodas – kiekybinė virusų DNR analizė atliekant polimerazės grandininę reakciją (PGR) [8, 22, 25]. Jei prireikia kraujo transfuzijos, pacientams, neturintiems antikūnų prieš CMV, rekomenduojama perpilti tik CMV-neigiamų kraujo produktų [8]. Mažiausiai 100 dienų turėtų būti atliekama *Pneumocystis jirovecii* profilaktika (pvz., TMP/SMX), tačiau dėl galimo toksiško poveikio kaulų čiulpams TMP / SMX rekomenduojama skirti prigijus granulopoezei [8, 31]. Radus antikūnų prieš toksoplazmas, TMP/SMX turėtų būti paskirtas kondicionavimo etape, laikinai nutraukiamas prieš ląstelių infuziją ir vėl tęsiamas prigijus granulopoezei [8].

Po autologinės KKLТ rekomenduojama revakcinacija inaktyvuotomis vakcinomis. Išliekant imunosupresijai pacientas ir jo šeimos nariai kasmet turėtų pasiskiepyti nuo gripo. Imunosupresijos laikotarpiu kontraindikuojamos gyvosios susilpnintos vakcinos (nuo VZV, tymų, epideminio parotito, raudonukės infekcijų) [13].

IŠVADOS

Autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija yra veiksmingas sisteminė skleroze sergančių asmenų gydymo metodas, pagerinantis bendrą klinikinę būklę ir gyvenimo kokybę. Vis dėlto šis gydymo būdas yra susijęs su didele nepageidaujamų reiškinių rizika. Viena dažniausių komplikacijų yra infekcijos. Nors pacientams gali išsivystyti bakterinės ir grybelinės infekcijos, dažniausiai nustatoma *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, Epstein'o ir Bar bei citomegalo virusų reaktyvacija. Siekiant išvengti šių gyvybei grėsmingų komplikacijų, po transplantacijos reikia taikyti Europos kraujo ir kaulų čiulpų transplantacijos draugijos rekomenduojamas infekcijų profilaktikos priemones. ◆

Gauta: 2020 03 03
Priimta spaudai: 2020 03 30

Summary

INFECTIOUS COMPLICATIONS OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: A CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Gabija Jasionytė, Rita Rugienė, Mindaugas Matačiūnas, Valdas Pečeliūnas, Irena Butrimienė

Background. Systemic sclerosis is a rare autoimmune connective tissue disease that affects the skin and many internal organs and is associated with im-

paired quality of life and the risk of premature death. Autologous hematopoietic stem cell transplantation inhibits disease progression and significantly improves the

clinical condition of the patients, but can lead to many serious complications.

Case presentation. A 46-year-old woman who developed joint swelling of both hands after an acute upper respiratory infection was treated with methylprednisolone and methotrexate. Gradually dry mouth, Raynaud's phenomenon, shortness of breath, pain and swelling of many joints, and skin thickening appeared. The patient was diagnosed with systemic sclerosis and methotrexate and nifedipine were prescribed. Due to insufficient response to treatment and rapid

disease progression, autologous hematopoietic stem cell transplantation was performed. Shortness of breath, joint pain and swelling, and skin condition improved. Half a year later, an acute upper respiratory infection recurred, after which the patient's condition began to deteriorate. Reactivation of Epstein-Barr virus was detected and treated with rituximab. Shortness of breath pro-

gressed, the patient developed precapillary pulmonary hypertension and heart failure, episodes of fever and urinary tract infections recurred frequently. About a year after the transplantation, the patient died.

Conclusions. Infections are common complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation. The most commonly identified infectious agents are herpes simplex, varicella-zoster,

cytomegalovirus, and Epstein-Barr viruses, which latently persist in the body after the primary infection. Immune reconstitution after transplantation takes about a year, so pharmacological prophylaxis and revaccination are needed.

Keywords: autologous hematopoietic stem cell transplantation, infectious complications, infection prophylaxis, revaccination, systemic sclerosis.

LITERATURA

1. Sobolewski P, Maślińska M, Wiczorek M, Łagun Z, Malewska A, Roszkiewicz M, et al. Systemic sclerosis – multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Reumatologia* 2019; 57(4): 221–33.
2. Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2019; 22(12): 2096–107.
3. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol Oxf Engl* 2012; 51(6): 1017–26.
4. Spierings J, van Rhijn-Brouwer FCC, van Laar JM. Hematopoietic stem-cell transplantation in systemic sclerosis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(6): 541–7.
5. Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune diseases. *Pediatr Res* 2012; 71(4 Pt 2): 439–44.
6. Del Papa N, Pignataro F, Zaccara E, Maglione W, Minniti A. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of systemic sclerosis. *Front Immunol* 2018; 9: 2390.
7. Tyndall A, Black C, Finke J, Winkler J, Mertlesmann R, Peter HH, et al. Treatment of systemic sclerosis with autologous haemopoietic stem cell transplantation. *Lancet Lond Engl* 1997; 349(9047): 254.
8. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(6): 770–90.
9. Shouval R, Furie N, Raanani P, Nagler A, Gafer-Gvili A. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(5): 937–44.
10. Eyraud A, Scoupe L, Barnette T, Forcade E, Lazaro E, Duffau P, et al. Efficacy and safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Br J Dermatol* 2018; 178(3): 650–8.
11. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24(2): 257–72.
12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52(4): e56–93.
13. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; 19(6): e200–12.
14. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiadu M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Lond Engl* 2011; 378(9790): 498–506.
15. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(24): 2490–8.
16. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med* 2018; 378(1): 35–47.
17. Dadwal SS. Herpes virus infections other than cytomegalovirus in the recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2019; 33(2): 467–84.
18. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* 2016; 95(9): 1435–55.
19. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis* 1980; 142(3): 338–46.
20. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(10): 757–70.
21. Cho S-Y, Lee H-J, Lee D-G. Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea. *Korean J Intern Med* 2018; 33(2): 256–76.
22. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crociolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; 19(8): e260–72.
23. Rouce RH, Louis CU, Heslop HE. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplant. *Curr Opin Hematol* 2014; 21(6): 476–81.
24. Nash RA, Dansey R, Storek J, Georges GE, Bowen JD, Holmberg LA, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder after high-dose immunosuppressive therapy and autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(9): 583–91.
25. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* 2016; 101(7): 803–11.
26. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(12): 3221–30.

-
- | | | |
|--|---|---|
| <p>27. Post MJ, Lass-Floerl C, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal infections in allogeneic and autologous stem cell transplant recipients: a single-center study of 166 transplanted patients. <i>Transpl Infect Dis</i> 2007; 9(3): 189–95.</p> <p>28. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk</p> | <p>factors. <i>J Med Virol</i> 2000; 62(3): 299–307.</p> <p>29. Hui C-K, Lie A, Au W-Y, Leung Y-H, Ma S-Y, Cheung WWW, et al. A long-term follow-up study on hepatitis B surface antigen-positive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Blood</i> 2005; 106(2): 464–9.</p> <p>30. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in</p> | <p>haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. <i>J Infect</i> 2018; 76(1): 20–37.</p> <p>31. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2016; 71(9): 2397–404.</p> |
|--|---|---|
-