

Transplantácia kostnej drene

MUDr. Júlia Horáková, PhD.
MUDr. Jozef Lukáč, CSc.





Čo je transplantácia kostnej drene (krvotvorných buniek)?

Transplantácia kostnej drene je liečebná metóda, ktorá sa používa v liečbe zhubných ochorení (leukémie, lymfómy, iné nádory), v liečbe vrodených a získaných porúch krvotvorby (útlmové anémie), ako aj vrodených porúch imunitného systému a niektorých vrodených ochorení látkovej premeny.

Od prvej úspešnej transplantácie kostnej drene, ktorá bola vykonaná v r. 1968 v Seattli, uplynulo viac ako 40 rokov. Prof. Dr. E. D. Thomas, ktorý bol na čele úspešného transplantáčnej skupiny, bol v roku 1990 ocenený Nobelovou cenou za medicínu.

Na Slovensku bola prvá transplantácia kostnej drene vykonaná u dospelého pacienta koncom osemdesiatych rokov na Klinike hematológie a transfúziológie Fakultnej nemocnice v Bratislave. U detského pacienta to bolo v novembri 1995 na II. detskej klinike Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave. Toto pracovisko je od augusta 2011 súčasťou Kliniky detskej hematológie a onkológie DFNSP v Bratislave a je stále jediným pracoviskom na Slovensku, kde sa vykonávajú transplantácie krvotvorných buniek u detí. Dospelí pacienti sa v súčasnosti transplantujú v 5 transplantáčnych centrách (2 centrá v Bratislave a po 1 centre v B. Bystrici, Košiciach a v Martine).

Čo sú krvotvorné bunky?

Za obnovu krvotvorby po transplantácii zodpovedajú zárodočné – kmeňové krvotvorné bunky. Tieto bunky sa od zreých krviniek líšia schopnosťou rozmnožovania a ďalšej diferenciacie. Z kmeňových buniek vznikajú všetky podskupiny zreých buniek, z ktorých sa potom ďalej vyvíjajú červené krvinky – erytrocyty, biele krvinky – leukocyty (granulocyty, lymfocyty, monocyty) a krvné doštičky – trombocyty.

Kmeňové krvotvorné bunky sa u zdravého človeka nachádzajú prevažne v kostnej drevi. Po narodení kostná dreň vyplňa duté priestory všetkých kostí, starnutím ju postupne nahrádza tukové tkanivo. U zdravého dospelého jedinca vyplňa kostná dreň len duté priestory v panvových kostiach, stavcoch, hrudnej kosti a rebrách.

Kmeňové krvotvorné bunky vo veľmi malom množstve cirkulujú aj v periférnej krvi, kam sa môžu vo zvýšenej miere vyplavovať z kostnej drene po podaní rastových faktorov krvotvorby – granulopoézy (Neupogen). Táto skutočnosť sa využíva pri odbere štepu kmeňových krvotvorných buniek z periférnej krvi.

Koncom deväťdesiatych rokov sa zistilo, že krvotvorné bunky sa okrem kostnej drene a cirkulujúcej krvi nachádzajú aj v placentárnej a pupočníkovej krvi.

Aby bola po transplantácii zabezpečená obnova narušenej krvotvorby, pri každom odbere štepu (transplantu) sa snažíme získať čo najväčší počet kmeňových krvotvorných buniek.

V súčasnosti sa kmeňové bunky získavajú pri odbere kostnej drene, periférnych krvotvorných buniek alebo pupočníkovej krvi, a preto sa pôvodný názov „transplantácia kostnej drene“ oveľa častejšie nahrádza názvom „transplantácia krvotvorných buniek“.

Ktoré choroby sa dajú liečiť transplantáciou krvotvorných buniek?

Transplantácia krvotvorných buniek sa využíva hlavne v liečbe zhubných ochorení krvi a pri ochoreniach, ktoré vedú k zlyhaniu kostnej drene. Sú to predovšetkým leukémie, útlmové anémie a niektoré zhubné nádory. U detí je transplantácia vhodnou liečebnou metódou aj pri niektorých vrodených ochoreniach.

1. Leukémie

Leukémie sú najčastejším zhubným ochorením v detskom veku. Podľa vzniku, dĺžky trvania ochorenia a ďalších dôležitých diagnostických kritérií ich rozdeľujeme na akútne a chronické. Leukémie ďalej delíme podľa zastúpenia leukemických buniek, ktoré majú na svojom povrchu charakteristické znaky. Podľa týchto povrchových znakov ich rozdeľujeme na lymfoblastické leukémie, myeloblastické leukémie a erytroleukémie.

Pri všetkých typoch leukémií sa v kostnej dreni tvoria zhubné „leukemické“ bunky, ktoré časom potlačia normálnu krvotvorbu. Tieto zhubné

bunky sa neskôr vyplavujú do cirkulujúcej krvi, ktorou môžu prenikať a infiltrovať ďalšie tkanivá a orgány, ako sú centrálny nervový systém, lymfatické uzliny, pečeň, slezina, obličky i pľúca.

2. Chudokrvnosť zo zlyhania kostnej drene (útlmová anémia)

Útlmové anémie sú ochorenia, pri ktorých dochádza k zlyhaniu vlastnej krvotvorby v kostnej dreni. V pokročilom štádiu ochorenia je kostná dreň nahradená tukovým tkanivom, v dôsledku čoho pacientovi chýbajú červené aj biele krvinky i krvné doštičky, ktoré musíme podávať opakovanými transfúziami. Útlmové anémie môžu byť **vrodené** a **získané**. Samostatnú skupinu ochorení, ktoré sa môžu prejavíť útlmom krvotvorby, sú myelodysplastické syndrómy, pri ktorých dochádza k poruche krvotvorby na základe poruchy kmeňovej bunky.

3. Zhubné nádory

Pri zhubných nádoroch je opačná situácia ako pri leukémiách. Z pôvodného nádorového ložiska sa nádorové bunky šíria (metastázujú) krvnou cestou do iných orgánov a môžu infiltrovať aj kostnú dreň. V detskom veku do kostnej drene metastázujú hlavne **lymfómy, neuroblastómy a sarkómy**.

4. Vrodené choroby

Špeciálne u detí existujú aj ďalšie ochorenia, pri liečbe ktorých sa využíva transplantácia krvotvorných buniek. Sú to **vrodené poruchy obranyschopnosti (imunity) a niektoré vrodené poruchy látkovej premeny (metabolické ochorenia)**.

Deti s vrodenou formou poruchy obranyschopnosti sú ohrozené ťažkými infekciami už po narodení alebo v predškolskom veku. Keďže všetky orgány imunitného systému pochádzajú z kmeňovej krvotvornej bunky, niektoré vrodené poruchy imunity sa dajú vyliečiť transplantáciou zdravých krvotvorných buniek.

Pri vrodených metabolických ochoreniach sa zase využíva schopnosť

darcovských krvotvorných buniek nahradiť chýbajúci enzým, ktorý zapríčiňuje metabolickú poruchu, a preto sa transplantácia využíva len pri malej skupine metabolických ochorení. Sú to tie ochorenia, pri ktorých sa chýbajúci enzým nachádza v prihojených bielych krvinkách a v krvných doštičkách, ktoré sa vyvíjajú zo zdravých darcovských krvotvorných buniek.

Aké transplantácie krvotvorných buniek poznáme?

Transplantácie krvotvorných buniek rozdeľujeme na **alogénne** a **autológne**.

1. Alogénna transplantácia

Pri alogénnej transplantácii transplantujeme štep od príbuzného (najčastejšie súrodenca) alebo nepríbuzného dobrovoľného darcu z národného, prípadne z medzinárodných registrov.

Podmienkou úspešnej alogénnej transplantácie je zhoda tkanivových znakov (antigénov) hlavného histokompatibilného systému. Tieto znaky (**HLA antigény I. a II. triedy**) sa nachádzajú na bunkovom povrchu všetkých tkanív a sú pre každého jedinca jedinečné. Pred každou alogénnou transplantáciou vyšetrujeme 10 hlavných antigénov u pacienta i darcu. Ideálnym darcom z hľadiska menšieho rizika potransplantačných komplikácií je darca, ktorý je s pacientom zhodný vo všetkých hlavných antigénoch. Zhoda krvných skupín medzi darcom a pacientom nie je podmienkou úspešnej transplantácie.

U súrodencov existuje asi **25 – 30%** pravdepodobnosť zhody hlavných HLA antigénov. Zvyšných 75 % pacientov je odkázaných na vyhľadávanie darcu v národných alebo v medzinárodných registroch dobrovoľných darcov kostnej drene, prípadne v pupočníkových bankách. Treba ešte vedieť, že u malej časti pacientov sa ani po opakovanom vyhľadávaní nemusí nájsť vhodný HLA-identický darca.

Alogénna transplantácia sa indikuje pri leukémiách, pri vrodených alebo získaných poruchách krvotvorby. U detských pacientov je vhodnou liečebnou metódou aj pri vrodených poruchách obranyschopnosti a pri niektorých vrodených metabolických ochoreniach (pozri predchádzajúca kapitola).



2. Autológna transplantácia

Pri autológnej transplantácii je darcom samotný pacient, u ktorého sa krvotvorné bunky odoberú v období vymiznutia nádorového ložiska, alebo keď vyšetrenie kostnej drene vylúči prítomnosť nádorových buniek. Po odobratí sa autológny štep spracuje, pridá sa k nemu konzervačná látka a zmrazí pri veľmi nízkej teplote (-196 °C). Zmrazený štep sa potom skladuje v špeciálnych boxoch aj niekoľko rokov až do dňa transplantácie, ktorá je indikovaná podľa klinickej odpovede na cytostatickú liečbu.

Autológna transplantácia sa používa pri niektorých zhubných nádoroch a lymfómoch. Niekedy sa indikuje aj pri leukémiách, ak sa pacientovi nepodarí nájsť vhodného príbuzného alebo nepríbuzného darcu. Tento typ transplantácie je len pomocnou liečebnou metódou, ktorá má zabezpečiť rýchlejšiu obnovu poškodenej krvotvorby v kostnej dreni po podaní vysokých dávok protinádorovej liečby.

Kto môže byť darcom krvotvorných buniek?

Darcom môže byť príbuzný alebo nepríbuzný dobrovoľník. Ideálnym darcom je zdravý súrodenec. V prípade detského darcu pri súrodeneckej transplantácii o darcovstve rozhodujú rodičia.

Nepříbuzenský darca v čase prihlásenia do národného registra musí mať minimálne 18 rokov a maximálne 45 rokov a okrem veku musí spĺňať prísne odporúčania jednotlivých národných registrov.

Darcovstvo je dobrovoľné a bezplatné. Darca môže z registra kedykoľvek vystúpiť. V prípade darcovstva pre konkrétneho pacienta môže darca odber štepu odmietnuť najneskôr do termínu začatia prípravného režimu u pacienta pred plánovanou transplantáciou.

Zdravotný stav pacienta pred transplantáciou

Pacient pred transplantáciou musí byť dôkladne vyšetrený. Počas vyšetrení sa zhodnotí štádium základného ochorenia a funkcia jednotlivých orgánov (srdce, pľúca, pečeň, obličky). Okrem toho sa vykonávajú podrobné mikrobiologické a sérologické vyšetrenia, aby sa vylúčili bakteriálne, vírusové a plesňové infekcie, ktoré by mohli mať v období útlmu kostnej drene závažný priebeh.

Pred odberom krvotvorných buniek musí byť podrobne vyšetrený aj darca.

Ako sa odoberajú krvotvorné bunky?

Technika odberu krvotvorných buniek je rovnaká u zdravých darcov aj u pacienta, ktorému odoberáme autológny štep.

1. Odber a spracovanie kostnej drene

Kostná dreň sa odoberá na operačnej sále v celkovom znecitlivení (anestézii) za prísne sterilných podmienok. Odoberá sa v polohe na bruchu

z lopaty panvových kostí. Vpichom pomocou špeciálnej punkčnej ihly sa dostaneme do dutiny kosti, odkiaľ sa opakovanými odbermi do injekčnej striekačky odoberá kostná dreň. Odoberaté množstvo kostnej drene závisí od hmotnosti pacienta (príjemcu), ale aj hmotnosti samotného darcu, čo predstavuje približne 10 – 20 ml drene na kg hmotnosti. V tomto objeme je väčšinou zabezpečený dostatočný počet kmeňových krvotvorných buniek potrebných na obnovu krvotvorby. Ak je darcom veľmi malé dieťa, alebo je veľký nepomer hmotností medzi darcom a príjemcom v neprospech darcu, potrebné množstvo kostnej drene nie je možné odobrať na jedenkrát. V takomto prípade je nutné odber zopakovať, pričom odobratý alogénny štep sa spracuje a zmrazí podobne ako autológny štep až do dňa transplantácie (bližšie autológny odber). Autológna (vlastná) dreň sa odoberá ako dreň od dobrovoľných darcov.

Niekedy, hlavne v prípade nepříbuznej transplantácie alebo pri väčšej HLA-nezhode, sa štep ešte ďalej upravuje. Úpravou sa z transplantátu odstráni určitý typ bielych krviniek (T-lymfocyty), aby sa zmiernila potransplantačná komplikácia, akou je choroba štepu proti hostiteľovi (pozri neinfekčné komplikácie). Odborne takémuto spracovaniu hovoríme **T-bunková deplécia**.

Pri niektorých zhubných nádoroch a leukémiách sa štep môže ešte pred zmrazením upraviť, kedy sa snažíme odstrániť zo štepu zvyškové nádorové bunky. Tejto úprave štepu hovoríme čistenie – „purging“. Poznáme niekoľko technológií čistenia. Najčastejšie sa používa imunologická alebo chemická technika čistenia.

Po odbere kostnej drene môže mať darca (pacient) v miestach vpichov bolesti, ktoré tlmíme analgetikami. Na druhý deň po odbere môže byť prepustený domov. Odoberaté množstvo kostnej drene sa v jeho organizme doplní v priebehu 4 – 6 týždňov.

2. Odber periférnych krvotvorných buniek

Druhý spôsob získania štepu je separácia krvotvorných buniek z periférnej krvi. Aby bol zabezpečený dostatočný prívod krvi do separačného prístroja (krvinkový separátor), separácia sa robí cez dialyzačný centrálny venózný katéter. Je to špeciálne cievka, ktorá je zavedená priamo do pravej predsieni, z ktorej vychádzajú dve hadičky. Zavádza sa v celkovom znecitlivení na operačnej sále. U pacientov a darcov s dobre vyvinutými periférnymi žilami sa separácia môže uskutočniť aj zo žil na horných končatinách.

Počas separácie je darca (pri autológnej odbere pacient) napojený na prístroj – krvinkový separátor, ktorý je schopný z cirkulujúcej krvi odseparovať a odobrať krvotvorné bunky. Ostatná časť krvi sa potom darcovi vráti späť do cirkulácie cez dialyzačný katéter. Tento spôsob odberu je z hľadiska bunečnosti štepu výhodnejší, pretože pri separácii môžeme získať väčší počet krvotvorných buniek než pri odbere kostnej drene. Nevýhodou separácie je, že darca musí dostávať rastové faktory krvotvorby, ktoré urýchľujú množenie a vyplavovanie krvotvorných buniek z kostnej drene do periférnej krvi. V prípade detského darcu i pacienta je ďalšou nevýhodou nutnosť zavedenia dialyzačného katétra.

3. Odber pupočníkovej krvi

Koncom deväťdesiatych rokov sa zistilo, že dostatočné množstvo krvotvorných buniek sa nachádza aj v pupočníkovej krvi. Odber pupočníkovej krvi sa vykonáva po ukončení normálneho fyziologického pôrodu zdravého novorodenca po podviazaní pupočníka z pupočníkovej žily a placenty. V indikovaných prípadoch sa môže odobrať aj po sekcii. Tento odber nezaťažuje ani darcu (novorodenca), ani matku. Vykonáva sa na pôrodnej sále za sterilných podmienok po predchádzajúcom súhlase rodičky. Po odbere sa pupočníková krv spracuje a zmrazí ako autológny štep.

Kmeňové krvotvorné bunky v pupočníkovej krvi okrem toho, že sú schopné obnoviť krvotvorbu, majú niektoré vlastnosti lepšie než bunky získané pri odbere z kostnej drene a pri separácii. Medzi tieto vlastnosti patrí najmä menšie riziko vzniku choroby štepu proti hostiteľovi.

V súčasnosti vo vyspelých krajinách existujú pupočníkové banky od dobrovoľných darcýň, ktoré sú súčasťou medzinárodných registrov. Pupočníkové štepy sa využívajú hlavne u detských pacientov, pretože odobraté štepy sú väčšinou vhodné pre príjemcov nižšej hmotnosti (do 40 kg). Takúto banku, ktorá je napojená na medzinárodný register, máme aj na Slovensku. Volá sa **Eurocord-Slovakia**.

Príprava pacienta pred transplantáciou

Pred každou (alógenou aj autológou) transplantáciou pacient podstúpi niekoľkodňovú liečbu – **vysokodávkovanú chemoterapiu** (cytostatík) spolu alebo bez **celotelového ožiarenia** (rádioterapia). Túto liečbu nazývame prípravný režim.

Všetky lieky pred, počas i po transplantácii sa podávajú do centrálného venózneho katétra, ktorý pacientovi zavedieme v celkovom znecitlivení na operačnej sále ešte pred začatím prípravného režimu. Centrálny venózne katéter je cievka zavedená podkožne cez hornú dutú žilu priamo do pravej predsene srdca, z ktorej vychádzajú 2 samostatné hadičky.

Prípravný režim pred transplantáciou zlikviduje zvyškové nádorové bunky, potlačí vlastnú obranyschopnosť – imunitu pacienta a vytvorí priestor v kostnej dreni na uchytenie a prihojenie transplantovaných krvotvorných buniek.

Druh podávaných cytostatík závisí od diagnózy a štádia ochorenia pacienta. Dávky cytostatík sú mnohonásobne vyššie než pri bežnej protinádorovej liečbe, preto ich podávanie má aj väčšie vedľajšie účinky. Pacient pociťuje



nevoľnosť, opakovane vracia a sťažuje sa na bolesti brucha, neskôr sa objavia bolestivé defekty na slizniciach a vypadávanie vlasov. V dôsledku prípravného režimu môže dôjsť aj k trvalému poškodeniu pľúc, srdca, obličiek, nervového systému i žliaz s vnútornou sekréciou, predovšetkým štítnej a pohlavných žliaz, ktoré môžu byť príčinou trvalej neplodnosti.

V niektorých prípravných režimoch je potrebné okrem cytostatík aj celotelové ožiarenie, ktoré sa vykonáva na rádiologickom pracovisku. Celá dávka žiarenia je rozdelená na niekoľko menších dávok (6 dávok) a podáva sa v priebehu 3 dní. Rádioterapia je nebolestivá, pacient je počas ožarovania v miestnosti sám a leží v špeciálne upravenom lôžku. Aj po ožiarení môžu nastať komplikácie ako horúčka, nevoľnosť, vracanie, bolesti hlavy, brucha i slinných žliaz.

Transplantácia krvotvorných buniek

Vlastná transplantácia krvotvorných buniek nie je operácia. Technika podania je veľmi jednoduchá, prebieha ako transfúzia krvi po jednodňovej alebo dvojdnovej prestávke od ukončenia prípravného režimu.

Alogénny štep (štep od darcu) sa väčšinou podáva v deň odberu do centrálného venózneho katétra (ale môže sa podať do 72 hodín po odbere). Počas transplantácie, predovšetkým kostnej drene, môže pacient pociťovať bolesť na hrudníku, celkovú slabosť, môže mať horúčku, opuchy.

Ak sa transplantuje zmrazený autológny štep, zriedkavo aj alogénny, musí sa podať ihneď po rozmrazení v priebehu niekoľkých minút do centrálného venózneho katétra. Štep sa pred podaním rozmrazí vo vodnom kúpeli pri 37 °C. Konzervačná látka – dimetylsulfoxid (DMSO), ktorá sa pridáva do štepu pred zmrazením a chráni krvotvorné bunky pred poškodením, po rozmrazení vyvoláva u pacienta počas transplantácie nepríjemnú horkú chuť, nevoľnosť a vracanie. Preto pred transplantáciou pacientovi podávame lieky, ktoré nežiaduce účinky konzervačnej látky tlmia.

Počas a niekoľko hodín po transplantácii sledujeme u pacienta životné funkcie, ako sú telesná teplota, hodnoty krvného tlaku, počet pulzov a dychov.

Prihodenie krvotvorných buniek po transplantácii

Prihodenie transplantovaných krvotvorných buniek a obnovu krvotvorby v kostnej dreni môžeme očakávať o 2 až 4 týždne po transplantácii, v ojedinelých prípadoch aj neskôr.

Vysokodávkovaná protinádorová liečba, ktorá zničí pacientovu krvotvorbu, vytvorí v kostnej dreni priestor na uchytenie transplantovaných krvotvorných buniek, z ktorých sa po určitom čase začnú tvoriť všetky krvné elementy (krvinky). Prvé sa začnú tvoriť biele krvinky, potom červené krvinky a najneskôr krvné doštičky.

Ak zistíme v periférnom krvnom obraze počas troch za sebou nasledujúcich dní počet bielych krviniek (neutrofilov) nad $0,5 \times 10^9/l$, hovoríme o prihodení štepu.

V období od prípravného režimu až do prihodenia štepu je pacient izolovaný v sterilnom boxe. V tomto období sa v tele pacienta netvorí žiadne krvinky, a preto sú nutné transfúzie červených krviniek a krvných doštičiek. Z dôvodu zníženej obranyschopnosti organizmu, hlavne pri poklese počtu bielych krviniek, dostáva pacient intenzívnu liečbu proti bakteriálnym, plesňovým a vírusovým infekciám. V období, keď má pacient nemerateľné hodnoty bielych krviniek, podávame mu rastové faktory krvotvorby, ktoré urýchľujú prihodenie bielych krviniek (Neupogen).

Pacienti po alogénnej transplantácii vyžadujú aj liečbu, ktorá ich preventívne chráni pred chorobou štepu proti hostiteľovi (graft-versus-host-disease – GVHD). Tieto lieky (Sandimmun, Metrotrexát, Prednison, Cellcept) okrem toho, že svojim účinkom potláčajú nežiaducu reakciu darovaných buniek namierenú proti bunkám pacienta, ešte viac oslabujú zníženú obranyschopnosť proti infekciám (pozri neefekčné komplikácie).

Sterilný režim

Do prihodenia štepu je pacient izolovaný v sterilnom boxe. Vzduch v boxe sa čistí filtráciou laminárnym prúdením cez špeciálny HEPA filter, ktorý je umiestnený v boxe. Ošetrojúci personál, ale aj rodičia, musia dodržiavať prísne hygienické normy. Pri vstupe do boxu si musia dôkladne umyť ruky,

obliecť sterilný plášť, čiapku, masku a rukavice. Všetko, čo sa vkladá do boxu (hračky, knižky, časopisy, video kazety, riad na podávanie stravy atď.), je vysterilizované alebo je dôkladne umyté v dezinfekčnom roztoku.

Priamo v boxe pacient každý deň podstúpi sterilný kúpeľ a vymení sa mu sterilná postelňa bielizeň i šatstvo. Celý box jedenkrát denne dôkladne umývame dezinfekčným roztokom. Pri pacientovom kúpeľi i umývaní boxu pomáha rodič.

Strava počas sterilného režimu

V tomto období úplne vylúčime všetky potraviny s vysokým rizikom prenosu črevnej infekcie (majonézy, kefiry, jogurty, niektoré druhy syrov, sušené potraviny, salámy, čerstvé ovocie a zelenina atď.). Všetky potraviny sa pred konzumáciou musia tepelne sterilizovať.

Do prihojenia štepu takmer všetci pacienti odmietajú stravu z dôvodu bolestivých slizničných defektov v dutine ústnej a pre bolesti brucha, ktoré sú často sprevádzané vracaním a hnačkami. V tomto období dostávajú počas celého dňa vysokokalorickú výživu v infúzii do centrálného venózneho katétra.

Okrem zmeny v stravovaní je dôležitá aj hygiena ústnej dutiny, pretože defekty na slizniciach môžu byť vstupnou bránou pre mikroorganizmy a príčinou vzniku závažných infekcií. Pacienti si pravidelne vyplachujú dutinu ústnu zriedenými dezinfekčnými roztokmi alebo repíkovými odvarmi.

Semisterilný režim

Po prihojení štepu, asi o 2 – 4 týždne po transplantácii, zmeníme prísny sterilný režim na semisterilný. Počas tohto režimu pacient zostáva na samostatnej jednolôžkovej izbe až do prepustenia domov. Do izby nie je potrebné vstupovať v sterilnom ošatení. Strava nie je sterilizovaná, musí byť však tepelne spracovaná. Pacient sa umýva pod tečúcou vodou, dodržiava prísnu telesnú hygienu i hygienu dutiny ústnej. Lieky podávame v tabletkovej alebo sirupovej forme. Postupne začíname s rehabilitáciou podľa individuálnych schopností pacienta.

Ak má pacient zabezpečený dostatočný príjem stravy a tekutín, toleruje ordinované lieky a nemá žiadne komplikácie, môže byť prepustený do domácej starostlivosti.

Priemerná doba hospitalizácie na transplantáčnej jednotke je asi 6 – 8 týždňov, závisí od prihojenia štepu a od komplikácií po transplantácii.

Životospráva po transplantácii krvotvorných buniek

1. Prvé tri mesiace od transplantácie

Počiatkové obdobie, hlavne prvé dni po návrate domov, je u rodičov spojené s obavami z možných komplikácií. Starostlivosť a zodpovednosť za transplantovaného pacienta preberá jeden z rodičov, ktorý sa o dieťa stará bez pomoci zdravotníckeho personálu. Matka, ale aj ostatní členovia rodiny sú spočiatku neistí a niekedy až prehnane úzkostliví.

Prvé tri mesiace po transplantácii sú najkritickejším obdobím a vyžadujú pomerne časté kontroly v transplantáčnom centre. Spočiatku je to 1-krát za 1 – 2 týždne, neskôr 1-krát za 2 – 3 týždne, samozrejme v závislosti od prípadných komplikácií.

Komplikácie

Infekčné komplikácie

V tomto období je pacient ohrozený infekciami, ktoré môžu byť vyvolané vírusovými, bakteriálnymi, plesňovým ale aj parazitárnymi mikroorganizmami. Dôvodom je znížená obranyschopnosť po vysokodávkovanej chemoterapii (rádioterapii), ako aj vplyvom liekov, ktoré sa po alogénnej transplantácii podávajú v prevencii i v liečbe choroby štepu proti hostiteľovi (Sandimmun, Prednison a iné). V tomto období všetci pacienti preventívne užívajú lieky proti najčastejším vírusovým, plesňovým a parazitárnym ochoreniam (V-fend, Noxafil, Diflucan, Herpesin, Valcyte, Biseptol a iné).

Príznaky infekcie

Najčastejším príznakom infekcie je horúčka, ktorá však u oslabeného pacienta nemusí byť vysoká ani pri závažnej infekcii. Iné príznaky, ktoré môžu rodičov upozorniť na infekciu, sú: triaška, potenie, vyrážka, nechutenstvo, vracanie, hnačky, kašeľ, sťažené dýchanie, bolesť, celková slabosť, ale aj zmena v správaní dieťaťa. Akúkoľvek odchýlku od pôvodného zdravotného stavu musí rodič konzultovať s lekárom z transplantáčnej jednotky (aspoň telefonicky).

V prípade novovzniknutej infekcie je potrebné ihneď nasadiť účinnú antiinfekčnú liečbu. Pri nejasnej príčine horúčky, samozrejme v závislosti od klinického stavu, pacienta ihneď hospitalizujeme.

Neinfekčné komplikácie

Najväčšou komplikáciou po alogénnej transplantácii je **choroba štepu proti hostiteľovi (GVHD)**, ktorú zapríčiňuje istý druh bielych krviniek



(T-lymfocyty) prítomný v transplantovanom štepe. GVHD podľa vzniku prvých príznakov od transplantácie rozdeľujeme na skorú (akútnu) a neskorú (chronickú) formu, ale toto striktné delenie podľa časového obdobia od transplantácie už nie je pravidlom, dôležité sú aj dominantné klinické príznaky. **Prvé príznaky akútnej formy GVHD** sa objavujú najčastejšie po prihojení štepu (3. – 5. týždeň od transplantácie) a to: zhoršením kožného nálezu, zažívacími problémami alebo poškodením pečene. Na pokožke sa objavuje vyrážka rôzne veľkého rozsahu a charakteru, ďalej ošupovanie a začervenanie kože, dlani i plosiek nôh. Črevná forma GVHD sa manifestuje početnými riedkymi stolicami, vracaním a výrazným nechutenstvom. Pri poškodení pečene sa objaví žltáčka. Neskorá chronická forma GVHD vzniká po treťom mesiaci od transplantácie (bližšie neinfekčné komplikácie do 1. roka po transplantácii)

Medzi neinfekčné komplikácie v tomto období zaraďujeme aj **poruchu obranyschopnosti – imunity**, ktorá je po alogénnej transplantácii ťažšia než po autológnej. Organizmus pacienta nie je schopný tvoriť vlastné protilátky (imunoglobulíny), preto mu ich podávame pravidelne vo forme infúzií. Proti najčastejším infekciám pacient preventívne užíva lieky.

U niektorých pacientov prihojený štep spočiatku nie je schopný zabezpečiť obnovu krvotvorby, a preto pacienti vyžadujú transfúzie krvných derivátov (červené krvinky, krvné doštičky). Tie musia byť ožiarené a filtrované, čím sa snažíme zabrániť prenosu infekcií.

Z dôvodu spomínaných komplikácií väčšine pacientov ponechávame v tomto období tunelizovaný centrálny venózy katéter, ktorý doma ošetruje matka.

Strava

Zakazané sú čerstvé mliečne výrobky, jogurty so živou bakteriálnou flórou, zmrzlina, majonézy. Zelenina musí byť tepelne spracovaná. Čerstvé ovocie sa môže konzumovať len po zbavení šupky (jablko, hruška, pomaranč, banán), ostatné druhy ovocie sú zakázané. Všetky mäsové výrobky aj údeniny musia byť tepelne spracované – varom, minimálne 20 minút. Vajíčko sa môže podávať tiež len po dôkladnom tepelnom spracovaní. Potrebné je obmedziť sladkosti! V prípade črevnej formy GVHD je nasadená špeciálna diéta.

Iné opatrenia

Pacientovi zakazujeme návštevy väčších kolektívov. Deti nesmú chodiť do školy, materskej školy, kina, divadla, kostola, na diskotéky, do nákupných stredísk. Návštevy u pacienta treba obmedziť len na najbližšiu rodinu. V prípade aj ľahkej infekcie rodinného príslušníka izolujeme transplantovaného pacienta od chorého. Pri pobyte mimo domu musí pacient nosiť na ústach masku. Nesmie sa zdržiavať na slnku, vo vlhkých priestoroch, kúpať na verejných priestranstvách, pracovať s hlinou a hrať sa s domácimi zvieratami. V tomto období sú zakázané akékoľvek rekonštrukcie bytov, domov, v prípade nutnej hospitalizácie aj nemocničných priestorov.

2. Obdobie do 1. roka od transplantácie

V tomto období sa postupne upravuje obranyschopnosť organizmu. U pacientov po alogénnej transplantácii trvá úprava imunity viac ako rok, po nepríbuzenských transplantáciách a u pacientov s GVHD aj dlhšie.

Toto obdobie je obdobím rekonvalescencie. Postupne dochádza k úprave hmotnosti, psychických i fyzických síl dieťaťa.

Komplikácie

Infekčné komplikácie

Bakteriálne, vírusové, parazitárne a plesňové infekcie zostávajú stále vážnym problémom. Pacienti dostávajú aj v tomto období preventívnu antiinfekčnú liečbu. Príznaky infekcie sú rovnaké ako v predchádzajúcej kapitole.

Neinfekčné komplikácie

Po treťom mesiaci od transplantácie sa akútna forma GVHD môže zmeniť na **neskorú (chronickú) chorobu štepu proti hostiteľovi**. Chronická GVHD môže vzniknúť aj u pacientov, ktorí akútnu formu neprekonali. **Príznaky**

upozorňujúce na túto komplikáciu sú: svetloplachosť, znížená tvorba slín a slín, suchý kašeľ, poruchy pri prehltaní, sťažené dýchanie, nechutenstvo, chudnutie, hnačky, vracanie, zmeny na koži, porucha hybnosti. Pri komplikovanom priebehu chronickej GVHD môže dôjsť k **odvrhnutiu prihojeného štepu**, čo vedie k zlyhaniu krvotvorby.

Iné opatrenia:

Pravidelné kontroly v transplantáčnom centre sú menej časté a závisia od komplikácií. Pri nekomplikovanom priebehu sú kontroly jedenkrát za 1 – 2 mesiace, počas ktorých sledujeme okrem komplikácií aj základné ochorenie. Dôvodom je možný návrat (relaps) zhubného ochorenia. Stále platí, že pri akýchkoľvek problémoch musí rodič ihneď telefonicky konzultovať transplantáčne centrum.

V tomto období sa dieťa postupne zaraďuje do normálneho života. Hoci nenavštevuje školu, môže v učení pokračovať doma formou individuálneho štúdia. V niektorých prípadoch deti (ale aj rodičia) okrem lekárskej pomoci vyžadujú aj pomoc psychológa.

Strava

Ak sa nevyskytujú žiadne známky črevnej reakcie štepu proti hostiteľovi, môže byť strava pestrejšia. Stále je však nevyhnutné dodržiavať zvýšené hygienické normy. Mäso, mäsové výrobky i vajíčka sa môžu konzumovať až po tepelnom spracovaní. Ostatné potraviny, hlavne mliečne výrobky, by mali byť čerstvé.

Všetky usmernenia robí lekár z transplantáčného centra pri pravidelných kontrolách na základe aktuálneho stavu a problémov pacienta.

3. Obdobie po 1. roku od transplantácie

Ak sa upravia hodnoty krvného obrazu a imunitného systému, zaraďujeme deti do všetkých veku primeraných spoločenských aktivít (návrat do detského kolektívu, školy, internátu, prípadne najvhodnejšieho zamestnania).

Pokiaľ je potransplantačné obdobie bez komplikácií, je veľmi dôležitá aj **športová činnosť** podľa osobných záujmov. Treba sa však vyhybať kúpaniu na verejných kúpaliskách, nevystavovať sa slnku. **Dovolenky** v zahraničí treba konzultovať s lekárom z transplantačného centra. U pacientov s dlhodobou nízkym počtom krvných doštičiek sa neodporúča letecká doprava, pretože hrozí nebezpečenstvo krvácania. Pred cestou do zahraničia je potrebné zvážiť špeciálne očkovanie pre danú krajinu, ktoré sa môže začať až po úplnej úprave imunitného systému. Počas vycestovania musia mať rodičia so sebou vyčerpujúcu lekársku správu s podrobnou popísanou liečbou, najlepšie v niektorom zo svetových jazykov.

U mladistvých a dospelých pacientov sa objavuje v tomto období ďalší problém, a to je otázka **sexuálneho života** po transplantácii. Z lekárskeho hľadiska nie je potrebné sexuálnu aktivitu zvlášť obmedzovať. Problémy, ktoré sa objavia, sú skôr psychického charakteru, pretože transplantovaný pacient môže dlhodobo trpieť nedostatkom libida. Menštruačný cyklus u dievčat môže byť nepravidelný, vždy treba vyhľadať odbornú radu endokrinológa a gynekológa, niektoré pacientky vyžadujú aj hormonálnu liečbu. Jedným z možných dlhodobých následkov transplantácie je **celoživotná neplodnosť – sterilita**, o ktorej rodičia musia byť informovaní ešte pred transplantáciou.

Lekár z transplantačného centra spolupracuje s endokrinológom z hľadiska neskorších **komplikácií zo strany žliaz s vnútornou sekréciou**, ako sú poruchy štítnej žľazy, pohlavných žliaz i poruchy rastu.

Všetci pacienti po transplantácii musia byť kompletne preočkovaní. **Očkovanie po transplantácii** sa riadi podľa špeciálneho očkovacieho kalendára. Sleduje ho lekár z transplantačného centra v spolupráci s detským lekárom v mieste bydliska v závislosti od dĺžky obdobia po transplantácii a od imunitného profilu konkrétneho pacienta. V prípade, že mladší súrodeneц ešte nebol očkovaný proti detskej obrne, musí byť aj on zaočkovaný inaktivovanou neživou vakcínou až do pacientovej úpravy imunitného systému.

Pacient je ďalej pod dozorom lekárov z transplantačného centra a pri nekomplikovanom priebehu sú kontroly 1-krát za 3 – 6 mesiacov. V prípade onkologického ochorenia sleduje zdravotný stav pacienta aj onkológ, a to z dôvodu rizika relapsu zhubného ochorenia.

Strava musí byť pestrá, kalorická, prispôsobená zdravotného stavu a komplikáciám pacienta.

Záver

Transplantácia krvotvorných buniek je liečebná metóda, ktorá sa u detí využíva v liečbe zhubných ochorení, pri útlmových anémiách, vrodených poruchách imunity a poruchách látkovej výmeny. Jej indikácie sa stále rozširujú a spresňujú, pričom sa zdokonaľujú postupy prevencie a liečby potransplantačných komplikácií.

Napriek tomu, že po transplantácii krvotvorných buniek môžu vzniknúť závažné komplikácie, **táto metóda poskytuje nové liečebné možnosti deťom s ochoreniami, ktoré boli donedávna považované za nevyliciteľné. Takto chorým deťom dáva šancu na úplne uzdravenie.**



Kontaktné adresy:

**Transplantačná jednotka kostnej drene
Klinika detskej hematológie a onkológie
Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou a LF UK (KDHaO DFNSP a LF UK)
Limbová 1, 833 40 Bratislava**

Prednosta KDHaO DFNSP a LF UK: Doc. MUDr. A. Kolenová, PhD.

Zástupca prednostu TJKD KDHaO DFNSP a LF UK : MUDr. J. Horáková, PhD.

Lekári transplantačnej jednotky kostnej drene: MUDr. S. Šufliarska, PhD., MUDr. I. Boďová, PhD.,
MUDr. P. Švec, PhD., MUDr. A. Chocholová, MUDr. J. Adamčáková, MUDr. D. Tanušková,
MUDr. M. Pozdechová, MUDr. T. Sýkora

Telefón: 5937 1931, 5937 1939

Združenie rodičov a detí s druhou šancou

Limbová 1, 833 40 Bratislava

č.ú. 1449733751/0200

IČO: 36067750

Autori:

MUDr. Júlia Horáková, PhD.

TJKD KDHaO DFNSP a LF UK, Bratislava

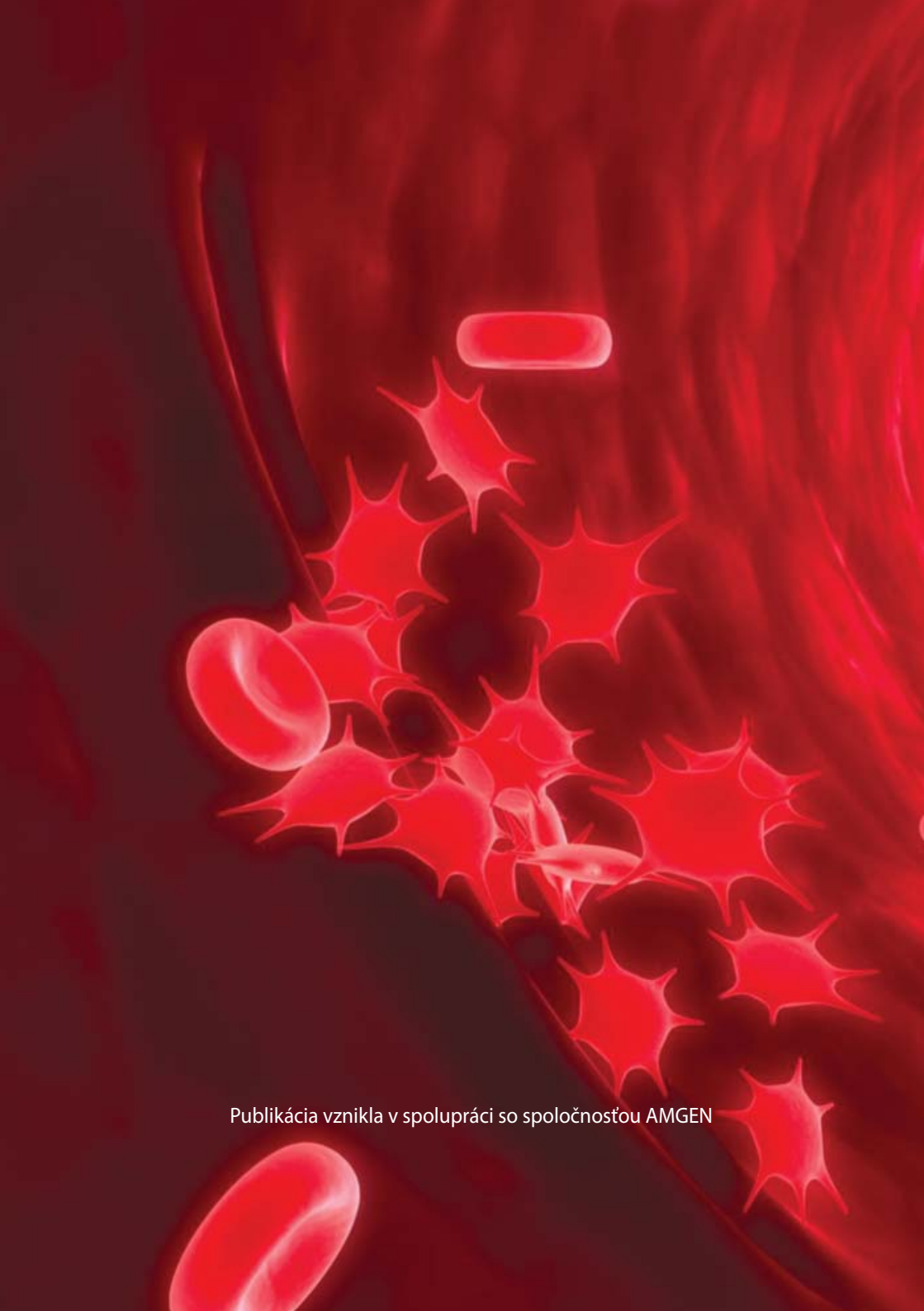
MUDr. Jozef Lukáč, CSc.

II. detská klinika DFNSP a LF UK, Bratislava

Recenzent: prof. MUDr. László Kovács, DrSc.

II. detská klinika DFNSP a LF UK, Bratislava

Nepredajné

A microscopic view of a blood vessel, showing several red blood cells (erythrocytes) and platelets (thrombocytes) in motion. The red blood cells are biconcave discs, and the platelets are small, irregularly shaped cells. The background is a dark red, swirling motion, suggesting the flow of blood. The overall color scheme is dominated by various shades of red.

Publikácia vznikla v spolupráci so spoločnosťou AMGEN