

**lek. Oliwia Grochowska**

**Powikłania infekcyjne u dzieci z chorobami nowotworowymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu**

## **Streszczenie**

### **Wstęp**

Powikłania infekcyjne są najczęstszą przyczyną zachorowalności i śmiertelności wśród dzieci leczonych onkologicznie i poddawanych przeszczepianiu komórek krwiotwórczych. Pacjenci z nowotworami złośliwymi są szczególnie podatni na zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe. Stosowane w terapii nowotworów wieku dziecięcego wielokierunkowe schematy leczenia przyczyniają się do wystąpienia czynników ryzyka predysponujących do rozwoju zakażeń. Wśród nich do najważniejszych należą przedłużająca się neutropenia oraz stosowanie cewników centralnych.

### **Cel pracy**

Celem pracy była analiza lokalnej etiologii i epidemiologii występowania zakażeń bakteryjnych, grzybiczych oraz wirusowych u dzieci leczonych onkologicznie lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych wraz z określeniem skuteczności ich leczenia.

### **Pacjenci i metody**

Analizą objęto łącznie 983 pacjentów hospitalizowanych w latach 2012-2023 w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii oraz w Oddziale Transplantacji Szpiku Kostnego dla Dzieci Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszcy. Wyodrębniono dwie grupy pacjentów: leczonych onkologicznie bez przeszczepienia komórek krwiotwórczych (grupa PHO) i poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (grupa HCT). W grupie PHO mikrobiologicznie potwierdzone zakażenia zidentyfikowano u 458 pacjentów, z czego 215 stanowiły dziewczynki, a 243 chłopcy. Największy odsetek wśród pacjentów z potwierdzonymi infekcjami stanowili pacjenci z ALL (42,6%). W grupie HCT mikrobiologicznie potwierdzone zakażenia zidentyfikowano u 306 pacjentów, w tym u 128

dziewczynek i 178 chłopców. Największy odsetek pacjentów z potwierdzonymi infekcjami stanowili pacjenci z ALL (37,9%) i AML/MDS/JMML (23,2%).

Przeprowadzono retrospektywną analizę i porównano częstości występowania zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych w grupach PHO i HCT. W analizie uwzględniono rodzaj choroby podstawowej oraz rodzaj przeszczepienia (allo-HCT vs auto-HCT), a dane zbierano w okresach dwuletnich. Dokonano analizy czynników ryzyka rozwoju zakażenia oraz ryzyka zgonu oraz oceniono skuteczność leczenia poszczególnych zakażeń poprzez ocenę przeżycia.

## **Wyniki**

Zarówno w grupie PHO jak i HCT najczęstszym powikłaniem infekcyjnym były zakażenia bakteryjne (65,5% i 59,2%). W grupie PHO drugie, co do częstości były zakażenia grzybicze (33,7%), następnie wirusowe (26,0%), natomiast w grupie HCT odwrotnie – zakażenia wirusowe występowały z częstością 48,3% a grzybicze 38,7%. Powikłania infekcyjne częściej dotyczyły dzieci z nowotworami hematologicznymi niż guzami litymi.

Wśród zakażeń bakteryjnych w obu grupach dominowały zakażenia o etiologii Gram-ujemnej (PHO 51,8%, HCT 55,9%) a najczęstszym izolowanym patogenem była *Escherichia coli* (PHO 37,7%, HCT 22,3%), zaś spośród bakterii Gram-dodatnich *Clostridioides difficile* (PHO 27,3%, HCT 24,1%). Najczęstszą obserwowaną manifestacją kliniczną w obu grupach było UTI (PHO 37,0%, HCT 36,4%). Zakażenia bakteriami wielolekoopornymi częściej występowały w grupie HCT (42,4% vs 31,9%) i dominowały wśród zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi. Wśród pacjentów poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych zakażenia bakteryjne częściej występowały w podgrupie allo-HCT niż auto-HCT (64,4% vs 41,1%). Ryzyko rozwoju zakażeń bakteryjnych było 1,7-krotnie wyższe w grupie PHO i 2,6-krotnie wyższe w grupie allo-HCT.

Zakażenia grzybicze ogółem dominowały w grupie HCT, jednak szczegółowa analiza wykazała, że grzybicę na poziomie możliwym częściej rozpoznawano w grupie PHO (21,1% vs 17,6%). W grupie PHO IFD najczęściej występowało wśród pacjentów z AML (81,1%) i ALL (55,4%) zaś w grupie HCT wśród pacjentów z NHL (72,7%) i AML (62,7%). Zarówno w grupie PHO jak i HCT zakażenia nie występowały wśród dzieci z chorobą Hodgkina. Zakażenia na

poziomie pewnym i prawdopodobnym występowały u 12,7% pacjentów PHO i 21% pacjentów HCT. Analizując zakażenia w grupie dzieci poddawanych przeszczepianiu komórek krwiotwórczych infekcje grzybicze zdecydowanie częściej występowały po allo-HCT niż auto-HCT (25,4% vs 8,4%) a ryzyko zakażenia było 7-krotnie wyższe w grupie allo-HCT.

Biorąc pod uwagę zakażenia wirusowe w grupie pacjentów PHO najczęściej występowały zakażenia ADV (9,2%), rotawirusem (8,1%) i Sars-CoV-2 (6,9%). W grupie HCT etiologia była odmienna i tak najczęściej obserwowano zakażenia CMV (28%), EBV (23,2%) i BKV (9,9%). Te same proporcje występują wśród pacjentów allo-HCT, dla których ryzyko rozwoju zakażenia wirusowego było 30-krotnie wyższe niż dla dzieci po auto-HCT.

Na podstawie przeprowadzonej analizy czynników ryzyka stwierdzono, że wśród pacjentów HCT czynnikiem ryzyka każdego rodzaju zakażenia było przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych zaś w grupie PHO, rozpoznanie ostrej białaczki było czynnikiem ryzyka zakażeń grzybiczych.

Analiza efektów leczenia wykazała, że dla wszystkich rodzajów infekcji przeżycie było lepsze wśród pacjentów PHO. Najgorsze efekty leczenia zarówno w grupie PHO jak i HCT było obserwowane dla zakażeń grzybiczych. Jako czynniki ryzyka zgonu wykazano terapię przeszczepową oraz zakażenia o etiologii grzybiczej.

## **Wnioski**

Podsumowując zebrane dane, najczęstszym powikłaniem infekcyjnym wśród dzieci leczonych onkologicznie i poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych były zakażenia bakteryjne. Kumulacyjna częstość zakażeń bakteryjnych była wyższa w grupie PHO, a zakażeń grzybiczych i wirusowych w grupie HCT. Bez względu na rodzaj infekcji powikłania częściej dotyczyły pacjentów z nowotworami hematologicznymi niż guzami litymi. Biorąc pod uwagę pacjentów poddawanych procedurze przeszczepowej zakażenia występowały znacznie częściej w grupie allo-HCT niż wśród pacjentów poddawanych auto-HCT. We wszystkich rodzajach infekcji przeżycie było wyższe w grupie pacjentów PHO niż HCT a najniższe wskaźniki przeżycia odnotowano dla zakażeń grzybiczych.