

WIESŁAW WIKTOR  
JĘDRZEJCZAK

# HEMO GRAFT

KOMPENDIUM TRANSPLANTOLOGII  
KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH





# HEMO GRAFT



---

WIESŁAW WIKTOR JĘDRZEJCZAK

# HEMO GRAFT

KOMPENDIUM TRANSPLANTOLOGII  
KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

---

# **HEMOGRAFT** kompendium transplantologii komórek krwiotwórczych

Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Copyright © by Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Żaden z fragmentów książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz nagrywania, a także rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Termedia Wydawnictwa Medyczne

ul. Kleberga 2

61-615 Poznań

tel./faks +48 61 822 77 81

e-mail: [termedia@termedia.pl](mailto:termedia@termedia.pl)

<http://www.termedia.pl>

**TERMEDIA**

Termedia Wydawnictwa Medyczne

Poznań 2017

Wydanie I

Skład i łamanie: Termedia

ISBN: 978-83-7988-191-8

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w książce nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

Za treść reklam umieszczonych w książce odpowiadają reklamodawcy. Reklamy leków wydawanych na receptę są skierowane tylko do lekarzy, którzy posiadają niezbędne uprawnienia do ich przepisywania.

# spis treści

	Przedmowa	11
<b>1</b>	Słowniczek przeszczepiania komórek krwiotwórczych	13
<b>2</b>	Historia przeszczepiania komórek krwiotwórczych	17
<b>3</b>	Biologiczne podstawy przeszczepiania komórek krwiotwórczych	31
<b>4</b>	Patogeneza choroby przeszczep przeciw gospodarzowi	45
<b>5</b>	Kwalifikacja i przygotowanie biorcy do zabiegu przeszczepienia komórek krwiotwórczych	55
<b>6</b>	Dobór spokrewnionych i niespokrewnionych dawców krwiotwórczych komórek macierzystych	65
<b>7</b>	Metody kondycjonowania biorcy przed przeszczepieniem autologicznym i alogenicznym	81
<b>8</b>	Pobieranie komórek szpiku do przeszczepienia	97
<b>9</b>	Pobieranie komórek krwiotwórczych i odpornościowych z krwi obwodowej	105
<b>10</b>	Komórki krwiotwórcze z krwi pępowinowej jako materiał transplantacyjny	117
<b>11</b>	Bankowanie komórek krwiotwórczych do przeszczepienia	129
<b>12</b>	Techniki przeszczepiania komórek krwiotwórczych	139
<b>13</b>	Zasady opieki nad chorym po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych – okres wczesny	149
<b>14</b>	Weryfikacja powodzenia zabiegu przeszczepienia komórek krwiotwórczych	159
<b>15</b>	Zwalczanie zakażeń bakteryjnych i grzybiczych u chorego po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych	173





# spis treści

<b>16</b>	Zwalczanie zakażeń wirusowych u chorego po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych	183
<b>17</b>	Uzupełnianie składników krwi u biorców przeszczepów krwiotwórczych	189
<b>18</b>	Zwalczanie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi	197
<b>19</b>	Infuzje limfocytów dawcy (DLI)	209
<b>20</b>	Inne poważne powikłania przeszczepiania komórek krwiotwórczych	215
<b>21</b>	Opieka nad rekonwalescentem po przeszczepieniu szpiku w ośrodku transplantacyjnym	223
<b>22</b>	Opieka nad rekonwalescentem po przeszczepieniu szpiku poza ośrodkiem transplantacyjnym	231
<b>23</b>	Wskazania do przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych	239
<b>24</b>	Zasady organizacji ośrodka transplantacji komórek krwiotwórczych	249
<b>25</b>	Standardowe procedury operacyjne ośrodka transplantacji komórek krwiotwórczych na przykładzie Kliniki Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Onkologii SP CSK	259
<b>26</b>	Polski system przeszczepiania szpiku	265
<b>27</b>	Organizacje międzynarodowe nadzorujące pobieranie i przeszczepianie komórek krwiotwórczych	275
<b>28</b>	Zdarzenia niepożądane związane z przeszczepianiem komórek krwiotwórczych	283
<b>29</b>	Kierunki rozwoju przeszczepiania komórek krwiotwórczych	291
	Skorowidz	301



*Ewie i Wiktorowi*



# przedmowa

Przygotowując tę książkę, pragnąłem przybliżyć wszystkim zainteresowanym zagadnienie przeszczepiania komórek krwiotwórczych w możliwe skondensowany i przyjazny sposób. Chciałem również pokazać, że chociaż ta grupa metod leczniczych ma już za sobą kilkadziesiąt lat historii, a ja sam zajmuję się nią praktycznie od 33 lat, to ulega ciągłym zmianom, ulepszeniom i nadal jest daleka od wyczerpania swoich możliwości. Jest też swoistym kołem zamachowym współczesnej intensywnej medycyny, wymuszającym postęp w dziedzinach z nią współpracujących, takich jak diagnostyka i leczenie chorób zakaźnych czy różnych powikłań wielonarządowych.

Książka ukazuje się dokładnie 30 lat po opublikowaniu w „Acta Haematologica Polonica” naszego pierwszego „Protokołu przeszczepiania szpiku”. Porównanie tych dwóch dokumentów pokazuje drogę, jaką ta grupa metod leczniczych przebyła przez te lata.

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych nie jest „teatrem jednego aktora” – na jego opracowanie, wdrożenie i wykonywanie składa się talent i zaangażowanie bardzo wielu osób. Również ja korzystałem z pomocy i umiejętności moich byłych i obecnych współpracowników, którym bardzo serdecznie dziękuję. Szczególne podziękowania kieruję do lekarzy, diagnostów laboratoryjnych, pielęgniarek i pracowników administracyjnych Katedry i Kliniki Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych SP CSK WUM w Warszawie, którzy swój trud znajdują na łamach tej książki.

Bardzo też dziękuję Wydawnictwu Termedia za podjęcie się zadania wydania monografii i pani redaktor Marzenie Demskiej za ogromny wysiłek włożony w jej redagowanie.

*Wiesław Wiktor Jędrzejczak*



# 1 SŁOWNICZEK przeszczepiania komórek krwiotwórczych

---

## A–K

- **Auto-BMT**: przeszczepienie autologicznego szpiku.
- **Auto-HCT** (także **auto-HSCT**): przeszczepienie własnych (autologicznych) komórek krwiotwórczych bez określania ich narządowego pochodzenia.
- **Auto-PBSCT**: przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych uzyskanych z krwi obwodowej
- **Alo-BMT, alo-HCT i alo-PBSCT**: przeszczepienie alogenicznego szpiku, komórek krwiotwórczych lub krwi obwodowej.
- **Alogeniczny**: pochodzący od osoby różnej genetycznie (dawniej używano też nazwy „homologiczny”). Dawca może być różny genetycznie od biorcy w odniesieniu do bardzo wielu cech, z grupami krwi łącznie, ale musi być przynajmniej częściowo zgodny w układzie HLA. Ta zgodność jest konieczna po pierwsze dlatego, żeby zmniejszyć ryzyko odrzucenia przeszczepu (lub odwrotności tego powikłania, czyli choroby przeszczep przeciw gospodarzowi), a po drugie dlatego, że warunkuje prawidłową czynność układu odpornościowego.
- **Autologiczny**: własnego pochodzenia.
- **Białaczka**: nowotwór układu krwiotwórczego, zwykle uwalniający komórki nowotworowe do krwi obwodowej.
  - **Białaczka ostra**: nowotwór układu krwiotwórczego prowadzący do śmierci chorego w ciągu dni lub tygodni od rozpoznania. Rozróżniamy ostre białaczki mieloblastyczne (szpikowe) i limfoblastyczne. Każde z tych pojęć obejmuje grupę chorób, a nie pojedynczą jednostkę chorobową.
  - **Białaczka przewlekła**: nowotwór układu krwiotwórczego o przewlekłym przebiegu. Rozróżniamy przewlekłą białaczkę szpikową (bez leczenia prowadzi do śmierci w ciągu przeciętnie 3 lat) i przewlekłą białaczkę limfocytową o zróżnicowanym przebiegu (u części pacjentów nie wymaga leczenia, u innych cechuje się postępującym, opornym na leczenie przebiegiem i może wymagać przeszczepienia szpiku).
- **CD** (skrót od *cluster designation*): nazwa cząsteczek znajdujących się na powierzchni komórek i rozpoznawanych za pomocą przeciwciał monoklonalnych.
- **CD3**: cząsteczka znajdująca się na powierzchni limfocytów T.
- **CD34**: cząsteczka znajdująca się na komórkach krwiotwórczych, w tym na komórkach macierzystych, która jest wykorzystywana do określania ich liczby oraz do izolacji.
- **CD4**: cząsteczka znajdująca się na powierzchni pomocniczych limfocytów T.
- **CD8**: cząsteczka znajdująca się na powierzchni zabijających limfocytów T.
- **Chimera**: organizm złożony z komórek lub narządów pochodzących od różnych organizmów tego samego lub innych gatunków.
- **Chimeryzm**: cecha organizmu polegająca na trwałej obecności w nim części (np. komórek) innego organizmu.
- **CR** (skrót od *complete remission*): patrz remisja całkowita.
- **Chłoniak**: nowotwór układu limfoidalnego o bardzo zróżnicowanej biologii, przebiegu i rokowaniu.
  - **Chłoniak Hodgkina**, inaczej chłoniak ziarniczny: chłoniak, którego komórki, tzw. komórki Reed-Sternberga, wytwarzają dużo cytokin, powodując w swoim otoczeniu znaczny odczyn („ziarninę”) komórek nienowotworowych.
  - **Chłoniaki nieziarnicze**: chłoniaki z transformowanych komórek limfoidalnych B (częściej) lub T (rzadziej) o powolnym, agresywnym lub bardzo agresywnym przebiegu. Nie powodują tak istotnego odczynu jak chłoniaki Hodgkina.
- **Dawca spokrewniony**: najczęściej brat lub siostra chorego, którzy odziedziczyli te same 6 chromosomy od obojga rodziców i są w związku z tym identyczni w HLA z chorym (geny układu HLA znajdują się na tych chromosomach). Rządziej takim dawcą może być bliźniak jednojajowy i wtedy jest on całkowicie identyczny z biorcą. Wyjątkowo dawcą może się też okazać rodzic, dziecko czy kuzyn (zwłaszcza w sytuacji, gdy rodzice są ze sobą spokrewnieni). Normalnie rodzic lub dziecko są jedynie w połowie zgodni z chorym (mają jeden wspólny chromosom 6).
- **Dawca niespokrewniony**: osoba, która posiada te same geny układu HLA badane metodami wysokiej rozdzielczości co chory. Z reguły wymagana jest zgodność 10 genów (po dwa: A, B, C, DR i DQ). Dopuszczalna jest niezgodność jednego, maksymalnie dwóch genów w przypadkach, gdy opóźnienie przeszczepu grozi szybką śmiercią, a nie ma innego dawcy. Różnica jednego genu HLA zwiększa ryzyko ciężkiej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi o ok. 5%.
- **GvH** (skrót od *graft versus host*): patrz przeszczep przeciw gospodarzowi.
- **GvL** (skrót od *graft versus leukemia*): patrz przeszczep przeciwko białaczce.
- **Haploidentyczny**: zgodny w połowie (z reguły chodzi o zgodność w układzie HLA). Taką zgodność mają rodzice, dzieci oraz połowa rodzeństwa.
- **HLA** (skrót od *human leukocyte antigen*): nazwa cząsteczek znajdujących się na wszystkich komórkach człowieka, wykorzystywanych przez układ odpornościowy do rozpoznawania w ich kontekście obcych antygenów i ich następowej eliminacji. Także nazwa zespołu genów kodujących te cząsteczki znajdującego się na chromosomie 6. Dla tego zespołu genów wykorzystywana jest też nazwa MHC (od *major histocompatibility complex*), ale jest to nazwa określająca również podobne kompleksy genów u innych gatunków ssaków.
- **Immunoablacja**: zniszczenie układu odpornościowego biorcy – jest osiągnięte za pomocą cytostatyków immunosupresyjnych w megadawkach (cyklofosfamid, analogi puryn) oraz globuliny antytymocytowej lub antylimfocytowej.
- **Infuzja limfocytów dawcy**: dodatkowe (w stosunku do przeszczepu) przetoczenie limfocytów dawcy w celu zwiększenia reakcji przeszczep przeciwko nowotworowi.
- **Kondycjonowanie**: przygotowanie przyszłego biorcy przeszczepu krwiotwórczego do przyjęcia krwiotwórczych komórek macierzystych, złożone z mieloablacji lub immunoablacji albo obydwu tych zabiegów zastosowanych razem.
- **Kondycjonowanie o zredukowanej intensywności**: kondycjonowanie, w którym nie ma mieloablacji lub nie jest ona całkowita.
- **Krew pępowinowa**: część krwi obwodowej noworodka (przeciętnie ok. 100 ml, ale też od 20 do 200 ml u różnych dzieci) pozostawiona w łożysku i sznurze pępowinowym po porodzie, bardzo bogata w krwiotwórcze komórki macierzyste.

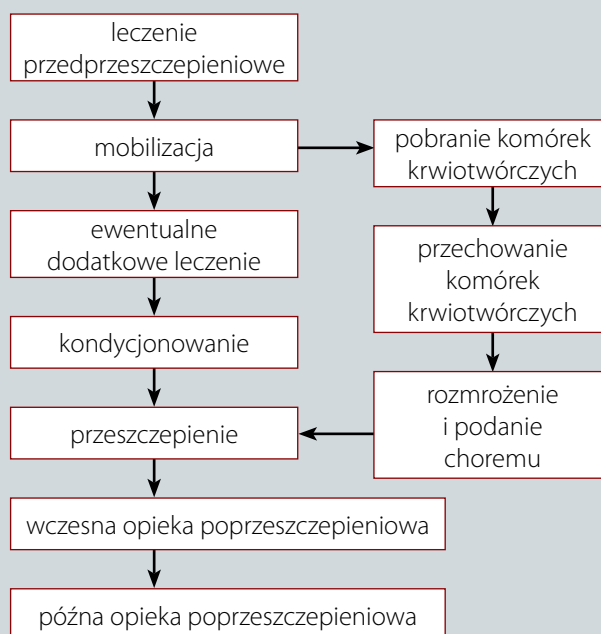


## M-S

- **Krwiotwórcze komórki macierzyste:** komórki posiadające zdolność ciągłego wytwarzania komórek krwi. Są obecne w szpiku oraz krwi obwodowej, a u płodu w wątrobie.
- **Mieloablacja:** całkowite zniszczenie mielopoezy, osiągnięte albo za pomocą cytostatyków mieloablacyjnych zastosowanych w megadawkach (busulfan, treosulfan, tiotepa, melfalan, pochodne nitrozomocznika), albo napromienienia na całe ciało w dawce powyżej 1000 cGy, zwykle frakcjonowanej.
- **Mobilizacja,** pełna nazwa – mobilizacja krwiotwórczych komórek macierzystych do krwi obwodowej; zabieg polegający na spowodowaniu za pomocą środków farmakologicznych przesunięcia się krwiotwórczych komórek macierzystych ze szpiku do krwi obwodowej w celu ułatwienia ich pobrania z tego miejsca do celów przeszczepiania.
- **Odrzucenie przeszczepu:** pierwotne – niepodjęcie czynności krwiotwórczej przez przeszczep; wtórne – zanik czynności krwiotwórczej przeszczepu w późniejszym okresie po jego przyjęciu się.
- **Przeszczepienie:** proces mający na celu przywrócenie niektórych funkcji ciała ludzkiego przez przeniesienie komórki, tkanki lub narządu od dawcy do biorcy.
- **Przeszczepianie (transplantacja) komórek krwiotwórczych (PKK):** grupa metod leczniczych, których wspólną cechą jest ustanowienie w organizmie biorcy krwiotworzenia wywodzącego się z przeszczepionych krwiotwórczych komórek macierzystych.
- **Przeszczepienie komórek krwiotwórczych a przetoczenie:** przeszczepienie dotyczy komórek dawcy trwale modyfikujących organizm biorcy swoją obecnością; przetoczenie dotyczy komórek, które po wypełnieniu swojej funkcji giną i nie zmieniają trwale organizmu biorcy swoją obecnością. Natomiast pod względem technicznym przeszczepienie komórek krwiotwórczych polega na ich przetoczeniu.
- **Przeszczep krwiotwórczy:** zawiesina komórek zawierająca krwiotwórcze komórki macierzyste będąca przedmiotem przeszczepienia.
- **Przeszczep przeciw gospodarzowi (PPG) – choroba:** reakcja komórek odpornościowych dawcy na komórki biorcy – ostra (do 100. dnia po przeszczepieniu), skierowana przeciwko komórkom skóry, przewodu pokarmowego i wątroby, lub przewlekła (powyżej 100. dnia po przeszczepieniu), skierowana przeciwko komórkom skóry, błon śluzowych, ścięgien i innych tkanek.
- **Przeszczep przeciwko białaczce – reakcja:** odmiana powyższej reakcji przeszczep przeciwko gospodarzowi skierowana głównie przeciwko komórkom jego białaczki.
- **Syngeniczny (również izogeniczny):** przeszczep genetycznie identyczny z własnym szpikiem, ale pochodzący od innej osoby, najczęściej bliźniaka jednojajowego.
- **Przeszczep przeciwko nowotworowi – reakcja:** reakcja komórek odpornościowych dawcy na komórki nowotworowe biorcy.
- **PR:** patrz remisja częściowa.
- **Remisja:** zmniejszenie liczby komórek nowotworowych poniżej określonego progu. Niekiedy może być wyleczeniem, ale ten stan jest praktycznie nieweryfikowalny

(wylimitowanie ostatniej komórki nowotworowej). Definicje remisji są dostosowywane do specyfiki poszczególnych schorzeń, chociaż podlegają ogólnym zasadom.

- **Remisja całkowita (CR; skrót od *complete remission*):** zmniejszenie liczby komórek nowotworowych poniżej poziomu wykrywalności (zwykle poniżej  $10^9$ ) i odnowa prawidłowych komórek.
- **Remisja częściowa (PR; skrót od *partial remission*):** z reguły zmniejszenie wyjściowej liczby komórek nowotworowych o więcej niż 50%.
- **Remisja molekularna (MR; skrót od *molecular remission*):** zmniejszenie wyjściowej liczby komórek poniżej liczby wykrywanej metodami molekularnymi, zwykle poniżej  $10^6$  komórek.
- **Schemat zabiegu przeszczepienia własnych (autologicznych) komórek krwiotwórczych**



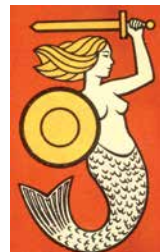
- **Schemat zabiegu przeszczepienia alogenicznych komórek krwiotwórczych**



## Sz

- **Szpiczak plazmocytowy**: najczęściej występujący nowotwór z grupy tzw. dyskrazji plazmocytowych, obejmującej także np. amyloidozę pierwotną – nowotwór komórek wydzielających przeciwciała, którego obecność jest odpowiedzialna za szereg objawów chorobowych.
- **VOD** (skrót od *venoocclusive disease of liver*): choroba zamykania żył wątrobowych – jedno z ważnych powikłań przeszczepiania komórek krwiotwórczych, polegające na ograniczaniu przepływu krwi przez zarastające w wyniku uszkodzenia naczyń wątrobowe, co skutkuje przesiekami i cholestazą. Zwane też SOS – od ang. *sinus obstruction syndrome*.

Syrenka warszawska (podobnie jak biorcy po udanych przeszczepieniach alogenicznych) jest **chimerą**, chociaż kroniki milczą o tym, w jaki sposób powstała







**PROFESOR DR HAB. MED.**  
**WIESŁAW WIKTOR JĘDRZEJCZAK**

Urodzony w 1947 roku w Gdyni. Jest absolwentem Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, którą ukończył w 1971 roku z wyróżnieniem. W latach 1971–1998 pracował w Szpitalu Wojskowym przy ul. Szaserów w Warszawie, od 1984 roku jako kierownik Zakładu Immunologii. W 1974 roku uzyskał stopień doktora, w 1978 roku doktora habilitowanego, a w 1990 roku tytuł profesora. Odbił staże naukowe w National Naval Medical Center w Bethesda koło Waszyngtonu, Emory University w Atlancie i w Albert Einstein College of Medicine w Nowym Jorku.

W swojej działalności łączy pracę eksperymentalną z kliniczną. Opublikował łącznie około 300 prac naukowych dotyczących krwiotwórczych komórek macierzystych, cytokin, doświadczalnego i klinicznego przeszczepiania szpiku, diagnostyki i leczenia nowotworów krwi, a także innych narządów. Pod jego opieką 14 osób uzyskało tytuł profesora lub stopień doktora habilitowanego, a 20 osób stopień doktora. W 1984 roku wraz z zespołem wykonał pierwszy udany zabieg przeszczepienia alogenicznego szpiku w Polsce, a w 1985 roku pierwszy udany zabieg przeszczepienia szpiku autologicznego. W 1993 roku otrzymał Nagrodę Fundacji na rzecz Nauki Polskiej.

Po zakończeniu służby wojskowej w stopniu pułkownika w 1998 roku objął stanowisko kierownika Katedry i Kliniki Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zlokalizowanej w Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym przy ul. Banacha w Warszawie, które piastuje do dziś. Jest członkiem honorowym Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (prezes w latach 1993–2000), członkiem honorowym Polskiego Towarzystwa Immunogenetycznego i Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, konsultantem krajowym w dziedzinie hematologii.



ISBN: 978-83-7988-191-8



9 788379 881918