

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
**IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

**Lek. Justyna Miśkiewicz-Bujna**

**„Analiza wyników allogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych w leczeniu wrodzonych lub nabytych chorób wieku niemowlęcego.”**

Rozprawa doktorska została wykonana w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Promotor:

dr hab. n. med. Ewa Gorczyńska, prof. UMW

Wrocław 2022

Serdecznie dziękuję

**Pani dr hab. n. med. Ewie Gorczyńskiej, prof. UMW**

Za wskazanie mi drogi naukowej i zawodowej oraz podkreślanie roli rodziny w tej wędrówce co łącznie sprawiło, że mogłam poczuć spełnienie w wielu aspektach życia

Serdecznie dziękuję

**Panu prof. dr hab. n. med. Marku Ussowiczowi**

Za ogromną pomoc w pisaniu publikacji naukowych oraz w pracy zawodowej, za niezwykle cenne wsparcie, poświęcony czas i motywowanie do napisania tej rozprawy doktorskiej. Nigdy nie odmówił mi Pan profesor pomocy, za co jestem i zawsze będę ogromnie wdzięczna

Serdecznie dziękuję

**Panu prof. dr hab. n. med. Krzysztofowi Kałwakowi**

Za możliwość zdobywania wiedzy, rozwoju, pracy naukowej oraz zawodowej w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej

Serdecznie dziękuję

Mojej siostrze **Izabelli** za wsparcie w pisaniu publikacji naukowych, mojemu mężowi **Rafałowi** za cierpliwość i wsparcie, moim dzieciom, **Aleksandrze** i **Robertowi** za to, że stanowią dla mnie motywację i dają mi siłę oraz moim rodzicom, **mamie Teresie** i **tacie Stanisławowi** że we mnie uwierzyli i wskazali mi drogę.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	4
1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską .....	5
2. Streszczenie w języku polskim.....	6
3. Streszczenie w języku angielskim .....	8
4. Wprowadzenie.....	10
5. Cele pracy doktorskiej.....	12
6. Metody.....	13
7. Publikacje cyklu doktorskiego .....	15
Artykuł nr 1: .....	15
Artykuł nr 2: .....	20
Artykuł nr 3: .....	37
8. Dyskusja .....	40
9. Wnioski .....	44
10. Bibliografia.....	45
11. Dorobek naukowy doktoranta .....	49
12. Oświadczenia współautorów .....	52
13. Zgoda komisji bioetycznej .....	71

## Wykaz skrótów

aGVHD - Ostrą postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. acute graft-vs.-host disease)

Allo-HSCT - Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)

ARO – Osteopetroza dziedziczona autosomalnie recesywnie (ang. autosomal recessive osteopetrosis)

cGVHD - Późna postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. chronic graft-vs.-host disease)

EFS - Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event free survival)

HSCs - Krwiotwórcze komórki macierzyste (ang. hematopoietic stem cells)

HSCT - Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)

NRM - Śmiertelność niezwiązane z nawrotem (ang. non-relapse mortality)

OITD – Oddział Intensywnej Terapii Dziecięcej

OP – osteopetroza (ang. osteopetrosis)

OS - Przeżycie całkowite (ang. overall survival)

SOS - Zespół niedrożności zatokowej wątroby (ang. sinusoidal obstruction syndrome – SOS)

### 1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

Niniejsza rozprawa doktorska powstała w oparciu o cykl trzech artykułów naukowych opublikowanych w międzynarodowych czasopismach o łącznej wartości współczynnika oddziaływania (Impact Factor, IF) równym 8.743 oraz zawierających łącznie 310 punktów według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW):

1. Severe and fatal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation in GNE defect-associated thrombocytopenia. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Anna Panasiuk, Anna Kubica-Cielińska, Marzena Zielińska, Łukasz Waszczuk, Joanna Bładowska, Marcin Miś, Katarzyna Bąbol-Pokora, Wojciech Młynarski, Tomasz Ociepa, Krzysztof Kałwak, Ewa Gorczyńska, Marek Ussowicz. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Vol.56 no.7 s.1714-1716, ryc., bibliogr. 12 poz. DOI: 10.1038/s41409-021-01235-8

IF: 5.174  
MNiSW: 140.00

2. Short- and long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in infants: a single-center experience over 20 years. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Zofia Szmit, Dawid Przystupski, Monika Rosa, Anna Król, Krzysztof Kałwak, Marek Ussowicz, Ewa Gorczyńska. *Front.Pediatr.* 2022 Vol.10 art.956108 [10 s.], ryc., tab., bibliogr. 32 poz., summ. DOI: 10.3389/fped.2022.956108

IF: 3.569  
MNiSW: 70.0

3. Defibrotide in preventing veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in children with osteopetrosis. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Monika Rosa, Karolina Liszka, Krzysztof Kałwak. *Acta Haematol.Pol.* 2021 Vol.52 no.2 s.140-141, tab., bibliogr. 10 poz. DOI: 10.5603/AHP.2021.0022

MNiSW: 100.0

## 2. Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - allo-HSCT) jest procedurą ratującą życie w wielu chorobach nowotworowych i nienowotworowych. Procedura allo-HSCT obarczona jest również ryzykiem powikłań takich jak toksyczności kondycjonowania, zespół niedrożności zatokowej wątroby (ang. sinusoidal obstruction syndrome – SOS), choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, infekcje oportunistyczne, niewydolność wielonarządowa, choroby układu sercowo-naczyniowego, powikłania metaboliczne, hormonalne, okulistyczne, neurologiczne i osteoporoza. Niemowlęta stanowią szczególną grupę biorców krwiotwórczych komórek macierzystych ze względu okres intensywnego wzrostu w którym się znajdują, niedojrzałość organów i odmienny metabolizm leków. Niestety, dane w literaturze odnośnie procedury allo-HSCT przeprowadzonej w wieku niemowlęcym są ograniczone.

Cele: Celem pracy była analiza wczesnych i późnych powikłań u niemowląt poddanych procedurze allo-HSCT i poszukiwanie możliwości poprawy wyników leczenia przeszczepowego.

Materiały i metody: Przeprowadzono retrospektywną analizę dotyczącą allo-HSCT u 67 pacjentów poniżej 12 miesiąca życia w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 1999-2019 oraz wykonano dwie analizy przypadków. W ramach prowadzonych badań udokumentowano pierwszy przypadek allo-HSCT w defekcie GNE oraz zastosowanie defibrotyny w profilaktyce zespołem niedrożności zatokowej wątroby u pacjentów z osteopetrozą na przykładzie opisu przypadku. Analizy miały retrospektywny charakter a wszystkie procedury były wykonywane w ramach rutynowej opieki nad pacjentem.

Wyniki: Grupa niemowląt charakteryzuje się dużym odsetkiem pierwotnych niedoborów odporności i wrodzonych wad metabolizmu (77,6%) wymagających przeszczepienia wkrótce po ich wykryciu. Mediana czasu obserwacji wyniosła 1373 dni (zakres 3 – 7875 dni). Prawdopodobieństwo przeżycia po 5 latach obserwacji wynosiło odpowiednio 73% u pacjentów z chorobami nowotworowymi i 71% u pacjentów z nienowotworową chorobą podstawową, różnica ta nie jest jednak istotna statystycznie. U biorców od dawcy zgodnego w porównaniu z biorcami komórek macierzystych od dawcy haploidentycznego, zaobserwowany został wyższe prawdopodobieństwo OS (0,8 vs. 0,58%,  $p = 0,0425$ ). Prawdopodobieństwo OS dla pacjentów poddanych allo-HSCT w latach 1999-2008 vs. 2009-2019 wynosiło odpowiednio 59 i 78%, ale nie było istotne statystycznie. Zgon wystąpił u 19 pacjentów (28,3%), u

większości był on związany ze śmiertelnością nie związaną z nawrotem nowotworu (NRM). Mediana czasu między procedurą allo-HSCT a zgonem wyniosła 69 dni (zakres 3 – 341 dni). Odsetek NRM ocenionej w 100. dobie po procedurze allo- HSCT wyniósł 17,91%, natomiast po pięciu latach 26,86%. Przyczynami NRM były głównie infekcje (bakteryjne – 7, CMV – 5, inne) i dotyczyły 15 (83,3%) pacjentów. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) stanowiła przyczynę NRM u 3 (16,3%) dzieci. Objawy ostrej GVHD pojawiły się u 59,4% niemowląt, przy czym stopień III-IV zaobserwowano u 23%. Diagnozę przewlekłej GVHD postawiono u 42,6% pacjentów, a stopień umiarkowany do ciężkiego dotyczył 25,9% badanych. W badanej grupie pacjentów aż 22 dzieci (32,8%) wymagało pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii Dziecięcej i wentylacji mechanicznej, co wskazuje na wysokie ryzyko ciężkich wczesnych powikłań.

Analizowany przypadek pacjentki z GNE deficiency-associated macrothrombocytopenia leczonej za pomocą procedury allo-HSCT zakończył się zgonem pacjentki. Najbardziej prawdopodobną przyczyną niepowodzenia procedury allo-HSCT wydaje się nadmierna toksyczność megachemioterapii i toksyczność DMSO, co również dowodzi wyższej wrażliwości na czynniki toksyczne.

W przypadku zastosowania defibrotynu w profilaktyce zespołu niedrożności zatokowej wątroby u pacjenta z osteopetrozą, korzyści były większe niż potencjalne ryzyko i z leczeniem profilaktycznym można wiązać fakt, że pacjent rozwinął jedynie łagodną postać SOS i nie wymagał pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii Dziecięcej

Wnioski: Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku w leczeniu wrodzonych i nabytych chorób wieku niemowlęcego wymaga szczególnej uwagi ze względu na odmienność charakterystyki najmłodszej grupy pacjentów w porównaniu ze starszymi dziećmi. Lepsze wyniki allo-HSCT można uzyskać stosując kondycjonowanie o zmniejszonej toksyczności czy monitorując stężenia leku. Długoterminowe monitorowanie pacjentów oraz wczesne interwencje w przypadku stwierdzenia powikłań po procedurze mogą mieć kluczowe znaczenie u dzieci przeszczepianych we wczesnym okresie życia. Szczególny wpływ procedury allo-HSCT na grupę najmłodszych pacjentów stanowi wyzwanie, ze względu na małą liczbę publikacji dostępnych w literaturze i jednoczesny ogromny wpływ powikłań na długość i jakość życia najmłodszych pacjentów.

Słowa kluczowe: Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, defibrotyd, megachemioterapia, oddział intensywnej terapii dziecięcej, GNE deficiency-associated macrothrombocytopenia, niemowlęta

### 3. Streszczenie w języku angielskim

Introduction: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a life-saving method for a wide range of malignant and nonmalignant diseases. Despite curative potential of allo-HSCT, this has been associated with numerous complications such as conditioning-related toxicity, sinusoidal obstruction syndrome (SOS), graft-vs.-host disease (GVHD), severe opportunistic infections, multi-organ failure, cardiovascular diseases, metabolic, hormonal, ocular, neurological complications, and osteoporosis. Infants are a special group of recipients of hematopoietic stem cells due to the period of intensive growth, immaturity of organs and different metabolism of drugs. Unfortunately, data in the literature regarding the allo-HSCT procedures performed in infants is limited.

Aims: The aim of the study was to analyze short-term and long-term complications in infants undergoing the procedure of allo-HSCT, and identify areas for possible improvement.

Materials and methods: A retrospective analysis of allo-HSCT was performed in 67 patients under 12 months of age at the Department of Bone Marrow Transplantation, Oncology and Pediatric Hematology of the Medical University of Wrocław in 1999-2019, and two case reports were prepared. As part of the research, the first case of allo-HSCT in the GNE defect was documented and the use of defibrotide in the prophylaxis of hepatic sinus obstruction syndrome in patients with osteopetrosis was published. The analyzes were retrospective and all procedures were performed as part of routine patient care.

Results: The infant cohort was characterized by a high representation of primary immunodeficiencies and inborn errors of metabolism (77.6%) requiring transplantation shortly after diagnosis. The median follow-up time was 1373 days (range 3 - 7875 days). The probability of 5-year OS was 73 and 71% in patients with malignant and non-malignant diseases, respectively; however, the difference was not statistically significant. The allo-HSCT from a matched donors was associated with improved OS in comparison to haploidentical donors (0.8 vs. 0.58%,  $p = 0.0425$ ). The probability of OS in patients transplanted in years 1999-2008 and 2009-2019 was 59 and 78%, respectively, but the difference was not significant. Death occurred in 19 patients (28.3%), most of them due to non-relapse mortality (NRM). The median time between the allo-HSCT procedure and death was 69 days (range 3 - 341 days).



The 100-day NRM in the studied cohort was 17.91% and the 5-year NRM was 26.86%. The causes of NRM were mainly infections (bacterial - 7, CMV - 5, others) in 15 (83.3%) patients, and GVHD in 3 (16.3%) children. The overall incidence of an acute GVHD was 59.4%, and grade III-IV aGVHD was observed in 23% of patients. The overall incidence of a chronic GVHD was 42.6% and the grade was moderate to severe in 25.9% of patients. Twenty-two (32.8%) children required hospitalization in the pediatric intensive care unit and mechanical ventilation, suggesting increased susceptibility to early complications.

The first case of a patient with GNE deficiency-associated macrothrombocytopenia treated with the allo-HSCT procedure resulted in the patient's death. The most likely cause of the failure of the allo-HSCT procedure appears to be the excessive toxicity of megachemotherapy and the toxicity of DMSO.

In the analyzed case of using defibrotide in the prophylaxis of the SOS in a patient with osteopetrosis, the benefits were clearly greater than the potential risk. As a result, the patient developed only a mild form of SOS and did not require a hospitalization in the Pediatric Intensive Care Unit.

Conclusions: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of congenital and acquired diseases of infancy requires special treatment due to the different characteristics of the youngest group of patients compared to older children. Improved allo-HSCT results can be achieved by reduced toxicity conditioning or by monitoring of drug concentrations. Careful long-term monitoring of patients and prompt management of treatment-related late complications may be crucial in this group of patients. The special impact of the allo-HSCT procedure on the group of the youngest patients is a challenge due to the small number of publications available in the literature and the simultaneous huge impact of complications on the length and quality of life of the youngest patients.

Key words: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, defibrotide, megachemotherapy, pediatric intensive care unit, GNE deficiency-associated macrothrombocytopenia, infants

#### 4. Wprowadzenie

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - allo-HSCT) jest procedurą ratującą życie w wielu chorobach nowotworowych i nienowotworowych, w tym w chorobach genetycznych, autoimmunologicznych i metabolicznych. Mimo możliwości ratowania życia, procedura allo-HSCT obarczona jest również ryzykiem powikłań. Wczesne powikłania pojawiają się do dnia +100 po HSCT, natomiast późne powikłanie po dniu +100. Wczesne powikłania mogą być związane z toksycznością kondycjonowania (np. uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego), zespołem niedrożności zatokowej wątroby (ang. sinusoidal obstruction syndrome – SOS), ostrą postacią choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. acute graft-vs.-host disease - aGVHD), infekcjami oportunistycznymi (wirusowymi, bakteryjnymi, grzybiczymi), niewydolnością wielonarządową [13], [14]. Późne powikłania są to choroby układu sercowo-naczyniowego, powikłania metaboliczne, hormonalne, oczne, neurologiczne, osteoporoza oraz późna postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. chronic graft-vs.-host disease – cGVHD) [14], [15].

Szczególnym rodzajem wskazań do allo-HSCT są wrodzone wady metabolizmu (WWM), które stanowią dużą i heterogenną grupę chorób uwarunkowanych genetycznie spowodowanych mutacjami w genach kodujących białka zaangażowane w szlaki metaboliczne. Leczenie WWM polega głównie na stosowaniu specjalistycznej żywności medycznej, suplementów diety, substytucyjnej terapii enzymatycznej, a w ostatnich latach podejmowane są również próby terapii genowej. Dla niektórych WWM, procedura allo-HSCT stanowi standard postępowania, dla innych natomiast jest jedyną możliwością ratowania życia, wobec braku skuteczności innego leczenia, a gdy korzyści z przeprowadzenia procedury przewyższają potencjale ryzyko [1]–[3]. W artykule nr 1 znajduje się opis pierwszego przypadku GNE deficiency-associated macrothrombocytopenia (WWM) leczonego za pomocą procedury allo-HSCT.

Przykład choroby uwarunkowanej genetycznie będącej wskazaniem do allo-HSCT został opisany w artykule nr 2. Jest to opis przypadku dziewczynki z osteopetrozą (ang. osteopetrosis - OP), która została poddana procedurze transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Osteopetroza jest chorobą genetyczną z heterogennym obrazem klinicznym, charakteryzuje się nadmierną gęstością kości spowodowaną przez defekt w powstawaniu i funkcjonowaniu osteoklastów [4]. Wyróżniamy trzy typy OP: dziedziczna autosomalnie recesywnie (ang. autosomal recessive osteopetrosis - ARO), dziedziczna autosomalnie

dominująco i sprzężona z chromosomem X [5]. Najcięższą postacią jest ARO, której śmiertelność waha się w granicach 70% w wieku 6 lat gdy pozostaje bez leczenia [6]. Opis przypadku zawiera zastosowanie defibrotynu w celu zmniejszenia ryzyka powikłania jakim jest niedrożność zatokowa wątroby (ang. sinusoidal obstruction syndrome – SOS).

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest leczeniem ratującym życie stosowanym coraz częściej zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Niestety, dane w literaturze odnośnie procedury allo-HSCT przeprowadzonej w wieku niemowlęcym są ograniczone, dlatego rozszerzenie wyników dla tej grupy pacjentów jest istotne [7]–[13]. W publikacji nr 2 przedstawiono wyniki allo-HSCT przeprowadzonego w okresie niemowlęcym.

Niemowlęta stanowią szczególną grupę biorców krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cells - HSCs) ze względu okres intensywnego wzrostu w którym się znajdują, niedojrzałość organów i odmienny metabolizm leków. Różnice te mogą powodować większe narażenie na toksyczność związaną z procedurą, mniejsze możliwości kompensacyjne powodujące szybszą destabilizację stanu pacjenta wymagające pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii w porównaniu ze starszymi pacjentami. Odrębność grupy niemowląt wśród biorców HSCs polega również na tym, że w tej grupie pacjentów obserwujemy większą rozpoznawalność wrodzonych wad metabolizmu, które stanowią wskazania do allo-HSCT.

## 5. Cele pracy doktorskiej

1. Artykuł nr 1: Opisanie pierwszego przypadku GNE deficiency-associated macrothrombocytopenia leczonego za pomocą procedury allo-HSCT
2. Artykuł nr 2: Analiza krótkoterminowych i długoterminowych powikłań u niemowląt poddanych procedurze allo-HSCT.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były:

- przeżycie całkowite (ang. overall survival – OS) definiowane jako czas od procedury allo-HSCT do zgonu lub ostatniej kontroli pacjenta wolnego od zdarzeń
- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event free survival – EFS) definiowane jako czas od procedury allo- HSCT do zgonu, wystąpienia niewydolności przeszczepu albo nawrotu choroby podstawowej.
- Śmiertelność nie związana z nawrotem (ang. non-relapse mortality – NRM) definiowana jako zgon który pojawił się przy nieobecności progresji lub nawrotu choroby nowotworowej albo w ciągu 28 dni od procedury allo-HSCT.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: niewydolność przeszczepu, nawrót choroby podstawowej, pobyt na Oddziale Intensywnej Terapii, aGVHD, cGVHD, powikłania długoterminowe.

3. Artykuł nr 3: Analiza roli zastosowania defibrotyny w profilaktyce SOS u pacjentów z OP na przykładzie opisu przypadku.

## 6. Metody

Pacjenci lub ich opiekunowie prawni wyrazili pisemną i świadomą zgodę na analizę danych medycznych. Komisja Etyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (Nr KB 11/2021) wyraziła pozytywną opinię na przeprowadzenie badania. Analizy miały retrospektywny charakter a wszystkie procedury były wykonywane w ramach rutynowej opieki nad pacjentem.

Artykuł nr 1 to analiza pierwszego na świecie przypadku leczenia małopłytkowości związanej z defektem genu GNE skutkującym zaburzeniami sialilacji (GNE defect-associated thrombocytopenia) za pomocą procedury allo-HSCT u 16-miesięcznej dziewczynki. Przed allo-HSCT pacjentka otrzymała czterotygodniową terapię z wykorzystaniem eltrombopagu (dawka dzienna 25 mg [3 mg/kg]). Terapia okazała się nieefektywna, pacjentka wymagała transfuzji: przetoczenie koncentratu płytek krwi odbywało się co 2-3 dni, przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych 2-4 razy w miesiącu. Przed procedurą allo-HSCT zastosowano kondycjonowanie składające się z treosulfanu ( $3 \times 10 \text{ g/m}^2$ ), fludarabiny ( $5 \times 30 \text{ mg/m}^2$ ), immunoglobuliny króliczej przeciwko ludzkim limfocytom T (Grafalon) w dawce 45 mg/kg. Materiałem przeszczepowym była krew obwodowa od 10/10 HLA zgodnego dawcy niespokrewnionego. Przetoczono  $8,3 \times 10^6$  CD34+ komórek/kg. Materiał przeszczepowy był wcześniej zamrożony z dimetylosulfotlenkiem (DMSO) w końcowym stężeniu 10%.

Artykuł nr 2 to retrospektywna analiza dotycząca allo-HSCT u 67 pacjentów poniżej 12 miesiąca życia w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 1999-2019. Przed procedurą allo-HSCT niemowlęta poddane były kondycjonowaniu mieloablacyjnemu (busulfan [16mg/kg]) albo kondycjonowaniu o zmniejszonej toksyczności zawierające treosulfan z fludarabiną, melfalan albo tiotepę [16], [17]. Dwoje pacjentów otrzymało kondycjonowanie niemieloablacyjne. Po allo-HSCT pacjentów monitorowano zgodnie ze standardami obowiązującymi w klinice, w szczególności wykonywając raz w tygodniu badania w kierunku replikacji wirusów (adenowirusa [ADV], BK wirusa [BKV], cytomegalowirusa [CMV], wirusa Epstein-Barr [EBV]). Empiryczna antybiotykoterapia składała się najczęściej z antybiotyków beta-laktamowych i aminoglikozydów. U pacjentów stosowano również profilaktykę przeciwgrzybiczą (flukonazol przed rokiem 2008 oraz pozakonazol po roku 2008) od momentu rozpoczęcia kondycjonowania aż do wypisu z Oddziału lub dłużej w przypadku stosowaniu leczenia immunosupresyjnego. Przed allo-HSCT oraz trzy razy w tygodniu aż do zakończenia immunosupresji była zastosowana profilaktyka za pomocą sulfametoksazolu i trimetoprimu. Profilaktyka przeciwwirusowa polegała na podawaniu acyklowiru od momentu rozpoczęcia

kondycjonowania do momentu zakończenia immunosupresji. W przypadku pojawienia się replikacji wirusa CMV do leczenia włączano gancyklowir. Cidofowir i probenecid były podawane raz w tygodniu w przypadku pojawienia się objawowej replikacji wirusa BK albo objawowej lub bezobjawowej replikacji wirusa ADV. Rytuksymab ( $375 \text{ mg/m}^2$ ) był włączony w przypadku pojawienia się replikacji wirusa EBV ( $\leq 5.000$  kopii/mL) aż do momentu ujemnego wyniku. Stopień ciężkości GVHD był oceniony za pomocą zmodyfikowanej klasyfikacji Glucksberg i the Seattle Criteria [18], [19].

Powikłania długoterminowe były ocenione minimum raz w roku u pacjentów którzy przeżyli minimum 2 lata po procedurze allo-HSCT. Były wykonane badania monitorujące funkcję wątroby (fosfataza alkaliczna, transaminaza asparaginowa, transaminaza alaninowa, dehydrogenaza mleczanowa, albumina, bilirubina), funkcję nerek (kreatynina, mocznik, magnez), badanie endokrynologiczne (hormon tyreotropowy, trójiodotyronina, tyroksyna, hormon adrenokortykotropowy, kortyzol, hormon folikulotropowy, hormon luteinizujący), ferrytyna, stężenie witaminy D, oraz parametry życiowe w tym pomiar ciśnienia tętniczego. Przy pomocy polskich siatek centylowych monitorowano przyrost masy ciała i wzrost pacjentów. Rozwój fizyczny był oceniany zgodnie z polskimi wytycznymi wykorzystującymi kamienie milowe [20]. Przynajmniej raz na dwa lata wykonywano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, jajników lub jąder, kontrolę dentystyczną i okulistyczną oraz badanie densytometryczne. Lekarz podczas kontroli oceniał również rozwój mowy i zaburzenia słuchu.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu Statistica 13 (TIBCO Software Inc. 2017, STATISTICA, wersja 13, Dell, OK, USA). Analizę przeżycia wykonano za pomocą metody Kaplana-Meiera, a porównanie między kohortami wykonano za pomocą testu log-rank.

Artykuł nr 3 to analiza przypadku 5-miesięcznej dziewczynki z osteopetrozą leczoną za pomocą allo-HSCT. Przed procedurą otrzymała kondycjonowanie z zastosowaniem busulfanu ( $4 \times 4 \times 1 \text{ mg/kg}$ ), fludarabiny ( $5 \times 30 \text{ mg/m}^2$ ), tiotepy ( $2 \times 5 \text{ mg/kg}$ ). W profilaktyce GVHD i odrzucenia przeszczepu zastosowano Cyklosporynę A od doby -1. W profilaktyce SOS jako standard postępowania zastosowano kwasu ursodeoksycholowy od doby -12 oraz defibrotide poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label) od doby +2. Dawcą krwiotwórczych komórek szpiku kostnego była zgodna 10/10 HLA siostra.

## 7. Publikacje cyklu doktorskiego

### Artykuł nr 1:

Miśkiewicz-Bujna J, Miśkiewicz-Migoń I, Panasiuk A, Kubica-Cielińska A, Zielińska M, Waszczuk Ł, Bładowska J, Miś M, Bąbol-Pokora K, Młynarski W, Ociepa T, Kałwak K, Gorczyńska E, Ussowicz M. Severe and fatal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation in GNE defect-associated thrombocytopenia. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Jul;56(7):1714-1716. doi: 10.1038/s41409-021-01235-8. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33637881.

Publikacja przedstawia opis pierwszego na świecie przypadku małopłytkowości na podłożu defektu genu GNE (GNE deficient-associated macrothrombocytopenia) leczonego z zastosowaniem procedury allo-HSCT u 16-miesięcznej dziewczynki z wrodzoną pancytopenią. Wywiad rodzinny pacjentki był obciążony, młodsza siostra pacjentki zmarła w pierwszych 24 godzinach życia, wykonano autopsję która ujawniła trombocytopenię oraz zwężenie aorty. Pacjentka urodziła się przedwcześnie, otrzymała 7 punktów w skali APGAR, w pierwszych godzinach życia wymagała intubacji i inwazyjnej wentylacji z powodu bezdechu. W pierwszych dniach życia u pacjentki zdiagnozowano neutropenię wymagającą leczenia filgrastimem, leukopenię, trombocytopenię i niedokrwistość. Biopsje szpiku wykonane w 2, 4 i 7 miesiącu życia wykazały prawidłowy kariotyp oraz bogatokomórkowy szpik kostny z nieprawidłowymi megakariocytami. W 2 miesiącu życia wysunięto podejrzenia małopłytkowości immunologicznej, włączono miesięczną terapię prednizonem i zastosowano immunoglobuliny bez efektu klinicznego. Wykonano badania genetyczne które wykazały homozygotyczny wariant missense: c.2096C>T, p.Ser699Phe w genie GNE (NM\_001128227.3). Mutacje recesywne GNE mogą powodować dziedziczną miopatię wtrętową albo makrotrombocytopenię z powodu zaburzonej biosyntezy kwasu sialowego, co powodują zwiększone niszczenie płytek i zmniejszone ich powstawanie [21], [22]. Oboje rodzice pacjentki są heterozygotycznymi nosicielami, a zmarła siostra nie była badana w tym kierunku. W trakcie pierwszych 24 godzin po procedurze allo-HSCT stan pacjentki zaczął się pogarszać, pojawiła się gorączka i nadciśnienie tętnicze (141/114 mm Hg) odporne na leczenie hipotensyjne. Wyniki wirusologiczne (ADV, wirus BK, CMV, EBV) oraz posiewy krwi nie wykazały zakażenia. W pierwszej dobie u pacjentki wystąpiły objawy neurologiczne włącznie ze śpiączką. Pacjentka została przekazana na OITD (Oddział Intensywnej Terapii Dziecięcej) otrzymując 3 pkt Glasgow Coma Scale (GCS) i wymagała wentylacji mechanicznej. Wykonano badanie tomografii komputerowej głowy które wykazało cechy obrzęku mózgu oraz wgłobienie podnamiotowe. Z powodu dodatniego posiewu krwi w kierunku *Streptococcus mitis*, do leczenia włączono wankomycynę i meropenem. W dobie +3 pojawiła się

hipernatremia (195 mmol/L). Odruch Łazarza sugerował uszkodzenia pnia mózgu. Angiografia naczyń mózgowych w dobie +6 wykazała brak przepływu krwi w mózgu. U pacjentki stwierdzono śmierć mózgu i pnia mózgu, a następnie rozpoznano śmierć dziecka. W badaniach uzupełniających, wykonana poszerzona analiza genetyczna wyniku NGS nie wykazała defektów genów zaangażowanych w farmakogenomikę leku.





## Severe and fatal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation in GNE defect-associated thrombocytopenia

Justyna Miśkiewicz-Bujna<sup>1</sup> · Izabella Miśkiewicz-Migoń<sup>1</sup> · Anna Panasiuk<sup>1</sup> · Anna Kubica-Cielińska<sup>2</sup> · Marzena Zielińska<sup>2</sup> · Łukasz Waszczuk<sup>3</sup> · Joanna Bładowska<sup>3</sup> · Marcin Miś<sup>3</sup> · Katarzyna Bąbol-Pokora<sup>4</sup> · Wojciech Młynarski<sup>4</sup> · Tomasz Ociepa<sup>5</sup> · Krzysztof Kałwak<sup>1</sup> · Ewa Gorczyńska<sup>1</sup> · Marek Ussowicz<sup>1</sup>

Received: 18 October 2020 / Revised: 18 January 2021 / Accepted: 1 February 2021  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2021

### To the Editor:

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a life-saving method for a wide range of malignant and nonmalignant diseases, including genetic, auto-immunological, and metabolic disorders. Here, we report the first case of GNE deficiency-associated macrothrombocytopenia treated with allo-HSCT.

A 16-month-old girl with congenital pancytopenia was admitted for megachemotherapy and allo-HSCT. The patient's sister, who died within 24 h after birth, had thrombocytopenia and coarctation of the aorta found during autopsy. The girl was born preterm with an APGAR score of 7 and in the first hour of life required intubation and invasive ventilation due to apnea. On the fifth day of life, the child was diagnosed with leukopenia and neutropenia requiring filgrastim administration, thrombocytopenia, and normocytic anemia with transfusion dependence. Brain magnetic

resonance imaging revealed no evidence of any disorders or cerebral myelination processes corresponding to neonatal age. Initial diagnostics revealed no evidence of metabolic disorders. Fanconi anemia was excluded with chromosomal breakage test. Bone marrow examination at the ages of 2, 4, and 7 months excluded malignancies and syndromes as aplastic anemia, revealed a normal karyotype and showed hypercellular bone marrow with abnormal megakaryocytes and suppressed platelet production (Supplementary file 1). Due to suspected immune thrombocytopenia, at the age of 2 months, prednisone was administered for 1 month, and intravenous immunoglobulins were given without significant improvement in platelet counts.

Next-generation sequencing was performed using the SureSelect XT Custom Constitutional Panel (Agilent Technologies, Santa Clara, USA), which enables analysis of 5227 genes with proven clinical relevance (Supplementary file 2, details available on request). Genetic testing revealed a homozygous missense variant: c.2096C>T, p.Ser699Phe in the *GNE* (NM\_001128227.3) gene. The change has a single submission in the ClinVar database (rs1258671706) as a variant of unknown significance but has not been reported elsewhere. According to ACMG classifications this variant is likely pathogenic with PM1, PM2, PP2 and PP3 rules and in silico predictions are pathogenic in 18 out of 20 cases, with a DANN score of 0.9984, but there is no functional evidence for this variation. *GNE* recessive mutations are known to cause hereditary inclusion body myopathy (OMIM # 605820) but can also cause macrothrombocytopenia due to impaired sialic acid biosynthesis, which results in increased platelet removal and decreased platelet synthesis [1, 2]. Both parents were confirmed to be heterozygous carriers of the variant, and the deceased sister was not tested. No variants associated with constitutional bone marrow failure syndromes were detected.

Before transplantation, eltrombopag therapy at a daily dose of 25 mg (3 mg/kg) was introduced for 4 weeks;

**Supplementary information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01235-8>.

✉ Marek Ussowicz  
USSOWICZ@TLEN.PL

<sup>1</sup> Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation, Oncology, and Hematology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

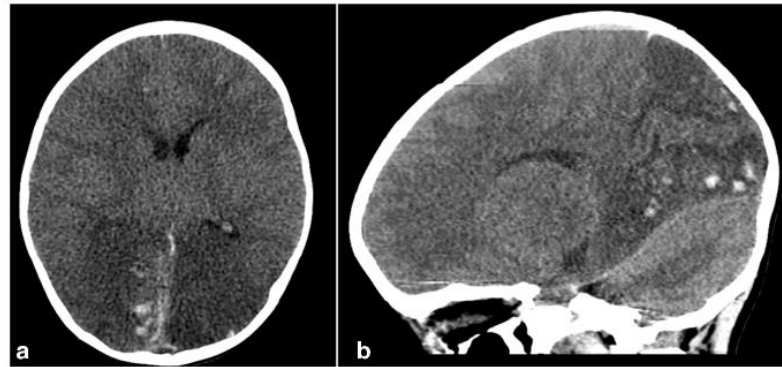
<sup>2</sup> Department of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Care, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

<sup>3</sup> Department of General and Interventional Radiology and Neuroradiology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

<sup>4</sup> Department of Pediatrics, Oncology and Hematology, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

<sup>5</sup> Department of Pediatrics, Hemato-Oncology and Gastroenterology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

**Fig. 1** Noncontrast head CT examination: axial image (a) and sagittal MPR reconstruction image (b) demonstrating marked cerebral edema with complete obliteration of the basal cisterns and transtentorial herniation. Diffuse effacement of hemispheric sulci, loss of gray–white matter differentiation and features of hemorrhages in both occipital lobes in the area of the posterior cerebral artery territory are present.



however, no response was noted, the patient was transfusion dependent: platelet transfusions were necessary every 2–3 days, and packed red blood cells transfusion 2–4 times a month, and showed neutropenia (in the range 0.2–0.6 K/ $\mu$ L) responding to filgrastim, and the child proceeded to allo-HSCT, which was advocated and accepted by the child's parents.

The conditioning prior to allo-HSCT consisted of treosulfan ( $3 \times 10 \text{ g/m}^2$ ), fludarabine ( $5 \times 30 \text{ mg/m}^2$ ) and anti-thymocyte globulin (Grafalon, Neovii) at a dose of 45 mg/kg. Transplantation of peripheral blood stem cells from a 10/10 HLA matched unrelated donor was performed at a dose of  $8.3 \times 10^6$  CD34+ cells/kg. The graft material was previously cryopreserved with a final 10% dimethyl sulfoxide (DMSO) concentration, and on the day of transplantation, thawed and infused after an intravenous dexamethasone bolus. Within 24 h after transplantation, the patient's condition began to deteriorate. The child developed a fever, and therapy-resistant arterial hypertension reaching 141/114 mm Hg was observed. At HSCT, the patient tested negative for ADV, BKV, CMV, and EBV and blood cultures were sterile. On +1 posttransplant day, the child showed neurological deterioration and finally fell into a coma, intubation and mechanical ventilation were needed, and the girl was transferred to the local pediatric intensive care unit (PICU) with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 3 on admission. The noncontrast CT examination demonstrated marked features of increased intracranial pressure with transtentorial herniation (Fig. 1 a, b). Antibiotics, fluid therapy and transfusions were administered, and due to brain edema, the child was treated with steroids, mannitol infusions, and furosemide. Neurological status showed no improvement, the girl had been areflexic, presenting a GCS score of 3 without sedatives or analgesia, and the Lazarus reflex suggested brain-stem failure. During PICU hospitalization the child had positive blood culture for *Streptococcus mitis* and was treated with vancomycin and meropenem. On the +3 posttransplant day, the patient developed extreme hypernatremia 195 mmol/L. The patient

had contraindications for diagnostic lumbar puncture, and the signs of brain-stem death resulted in decision not to perform additional medical procedures. On the +6 post-transplant day, cerebral panangiography was performed, revealing the absence of cerebral blood flow (Supplementary fig. 1a–d) and confirming brain death, and consecutively, the child was pronounced dead. Autopsy was not performed, but the extended genetic analysis of the previous NGS results was performed, showing no clinically significant variants in genes involved in drug pharmacogenomics.

GNE deficiency is an example of inborn errors of metabolism (IEM), which are defined as a large, heterogeneous group of disorders due to constitutional gene defects leading to failure of metabolic pathways [3]. Therapies in IEM are usually specialized medical foods and dietary supplements, sometimes enzyme replacement therapies or, recently, gene therapy attempts. In some metabolic disorders, allo-HSCT shows superior outcomes compared to enzyme replacement therapy, and early transplantation is recommended [4, 5].

*GNE* encodes a single protein with two enzymatic activities in the biosynthetic pathway of 5-N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac): UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase (GlcNAc 2-epimerase) and N-acetylmannosamine kinase (ManNAc). Missense *GNE* mutations account for the majority of alleles, and biallelic null mutations are lethal in mice and probably in humans [6]. It must be noted that *GNE*-associated thrombocytopenia as a consequence of the changes in surface sialylation and the loss of their surface GPIIb/IX receptors, resulting in the removal of platelets and altered platelet formation, may be the only manifestation of this genetic condition [1, 2]. In a multicenter report, 4 mutations were revealed to be responsible for *GNE*-associated thrombocytopenia without myopathy, and the variants were found in highly conserved regions of exon 9 or 4 [1]. In the reported case, the gene mutation was localized in exon 12 and affected the C-terminal portion of the protein, which is responsible for ManNAc kinase functionality, and the same genetic variant

was reported as a variant of unknown significance, not associated with myopathy. The attempt at allo-HSCT in *GNE* deficit was never reported and was evaluated individually by the transplant team. The dominating and severe hematologic manifestation not responding to therapy was an argument in favor of transplant strategy, offering a child prolonged survival due to relative paucity of neurologic manifestations. Considering that no experience with chemotherapy tolerance or hypersensitivity was ever reported in patients with *GNE* myopathy, the decision on the conditioning regimen was made based on reports with reduced toxicity protocols in children treated for rare disorders [7]. The aspect of chemotherapy-associated sensitivity was studied in *GNE* knockdown lymphoma cells, which showed increased oncology and increased drug sensitivity, but the mechanism was not elucidated [8]. Some in vitro studies have shown that desialylation of cancer cells induces Fas-mediated apoptosis and drug-induced apoptosis [9]. The excessive toxicity of megatherapy was deemed one of the most likely explanations for reported complications, but the issue of possible DMSO toxicity must also be considered in this aspect. DMSO has been the most commonly used compound for the cryopreservation of different cells for decades, and its toxicity profile is well characterized [10]. In the described patient, DMSO-infusion related symptoms were not observed, and the maximum recommended dose of DMSO (1 g/kg) was not exceeded. It must be noted that single cases of DMSO-induced neurotoxicity are reported in the literature, though typically in patients with preexisting medical conditions [11, 12].

The available data are not sufficient to explain the sudden deterioration and fatal outcome in the present patient. Nevertheless, the severity of toxic complications raises an issue of chemotherapy tolerance or susceptibility to DMSO in *GNE* defects that should be carefully studied in this population. Registries of patients with rare diseases should be able to collect and share information on the tolerance of high-risk therapies (i.e., chemotherapy, radiotherapy, targeted therapies) due to unexpected adverse effects and on the outcome of comorbidities.

**Funding** The study is funded by Wrocław Medical University statutory grant ST.C200.18.013

**Author contributions** Data collection, analysis, writing and manuscript acceptance: IM-M, JM-B; patient care, data collection, analysis and manuscript acceptance: AP, AK-C, MZ, EG, KK, TO; imaging study analysis and manuscript acceptance: LW, JB, MM; molecular

analysis and manuscript acceptance: KB-P, WM; concept, analysis, final draft and final manuscript acceptance: MU.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare no competing interests.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## References

1. Revel-Vilk S, Shai E, Turro E, Jahshan N, Hi-Am E, Spectre G, et al. *GNE* variants causing autosomal recessive macrothrombocytopenia without associated muscle wasting. *Blood*. 2018;132:1851–4. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-845545>
2. Futterer J, Dalby A, Lowe GC, Johnson B, Simpson MA, Motwani J, et al. Mutation in *GNE* is associated with severe congenital thrombocytopenia. *Blood*. 2018;132:1855–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-847798>
3. Tan EY, Boelens JJ, Jones SA, Wynn RF. Hematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Front Pediatr*. 2019;7:1–6. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00433>
4. Prasad VK, Kurtzberg J. Emerging trends in transplantation of inherited metabolic diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:99–108. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705970>
5. Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses: past, present, and future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.02.012>
6. Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z. *GNE* myopathy: current update and future therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:385–92. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307051>
7. Ussowicz M. Treosulfan in combination with fludarabine as part of conditioning treatment prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Drugs Today*. 2020;56:389 <https://doi.org/10.1358/dot.2020.56.6.3135200>
8. Suzuki O. Glycosylation in lymphoma: biology and glycotherapy. *Pathol Int*. 2019;69:441–9. <https://doi.org/10.1111/pin.12834>
9. Suzuki O, Nozawa Y, Abe M. Sialic acids linked to glycoconjugates of Fas regulate the caspase-9-dependent and mitochondria-mediated pathway of Fas-induced apoptosis in Jurkat T cell lymphoma. *Int J Oncol*. 2003. <https://doi.org/10.3892/ijo.23.3.769>
10. Brayton CF. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. *Comell Vet*. 1986;76:61–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3510103>
11. Mueller LP, Theurich S, Christopheit M, Grothe W, Muetherig A, Weber T, et al. Neurotoxicity upon infusion of dimethylsulfoxide-cryopreserved peripheral blood stem cells in patients with and without pre-existing cerebral disease. *Eur J Haematol*. 2007;78:527–31. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.00851.x>
12. González-López TJ, Sánchez-Guijo FM, Ortín A, Crusoe E, Córdoba I, Corral M, et al. Ischemic stroke associated with the infusion of DMSO-cryopreserved auto-PBSCs. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:1035–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.242>

## Artykuł nr 2:

Publikacja przedstawia analizę wyników allogenicznych przeszczepień krwiotwórczych komórek macierzystych u 67 niemowląt. W latach 1999-2019 stanowiły one 7.6% procedur allo-HSCT wykonanych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu. Nienowotworowe choroby podstawowe były głównym wskazaniem do allo-HSCT u 52 pacjentów (77%), a pozostałe dzieci były leczone z powodu nowotworów. Mediana czasu obserwacji wyniosła 1373 dni (zakres 3 – 7875 dni).

Prawdopodobieństwo przeżycia po 5 latach obserwacji wynosiło odpowiednio 73% u pacjentów z chorobami nowotworowymi i 71% u pacjentów z nienowotworową chorobą podstawową, różnica ta nie jest jednak istotna statystycznie. U pacjentów którzy otrzymali HSCs od dawcy zgodnego w porównaniu z biorcami komórek macierzystych od dawcy haploidentycznego, zaobserwowany został wyższy współczynnik OS (0,8 vs. 0,58%,  $p = 0,0425$ ). Prawdopodobieństwo OS dla pacjentów poddanych allo-HSCT w latach 1999-2008 vs. 2009-2019 wynosiło odpowiednio 59 i 78%, ale nie wykazało różnicy istotnej statystycznie.

Mediana czasu odnowy neutrofilii ( $>500/\mu\text{l}$ ) wyniosła 13 dni (zakres 9 – 24 dni), natomiast odnowy układu płytkotwórczego powyżej  $20.000/\mu\text{l}$  - 12 dni (zakres 6 – 42 dni), a powyżej  $50.000/\mu\text{l}$  wyniosła 15 dni (zakres 8 – 57 dni). W okresie przedwszczepiennym z powodu sepsy zmarło 5 pacjentów w dobach +3, +5, +6, +13 i +31. Pierwotna niewydolność przeszczepu pojawiła się u 2 pacjentów, natomiast wtórna niewydolność u 9 chorych. Spośród pacjentów u których zaobserwowano niewydolność przeszczepu, dziewięciu zostało poddanych drugiej procedurze allo-HSCT, a dwoje zmarło z powodu infekcji przed drugą transplantacją. Drugiej procedurze allo-HSCT zostało poddanych również trzech pacjentów z nawrotem choroby nowotworowej. Mediana czasu wykonania drugiej procedury allo-HSCT u dwunastu powyższych pacjentów wyniosła 137 dni (zakres 29 – 1610 dni).

Zgon wystąpił u 19 pacjentów (28.3%), u większości był on związany z NRM a u jednej osoby z nawrotem młodzieńczej białaczki mielomonocytovej. Mediana czasu między procedurą allo-HSCT a zgonem wyniosła 69 dni (zakres 3 – 341 dni). Odsetek NRM ocenionej w 100. dobie po procedurze allo-HSCT wyniósł 17,91%, natomiast po pięciu latach 26,86%. Przyczynami NRM były głównie infekcje (bakteryjne – 7, CMV – 5, inne) i dotyczyły 15 (83,3%) pacjentów. GVHD stanowił przyczynę NRM u 3 (16,3%) dzieci.

Objawy aGVHD pojawiły się u 59,4% niemowląt, przy czym stopień III-IV zaobserwowano u 23%. Diagnozę cGVHD postawiono u 42,6% pacjentów, a stopień umiarkowany do ciężkiego dotyczył 25,9% badanych. W publikacji przeanalizowano wpływ na pojawienie się cGVHD takich czynników, jak status serologiczny CMV IgG lub wpływu rodzaju dawcy HSCs (MSD vs. dawca alternatywny), natomiast nie wykazano różnicy istotnej statystycznie, a wynosiła ona odpowiednio  $p = 0,7576$  i  $p = 0,0644$ .

W badanej grupie pacjentów aż 22 dzieci (32,8%) wymagało pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii Dziecięcej i wentylacji mechanicznej. Głównym wskazaniem do przyjęcia na OIT była niewydolność oddechowa lub krążeniowa (19%), sepsa (6%) lub powikłania neurologiczne (3%). Stany takie jakie ostra niewydolność nerek, ostra hemoliza, opieka pooperacyjna stanowiły po 1% wszystkich wskazań przekazania z Oddziału Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii. Mediana czasu między procedurą allo-HSCT a dniem przyjęcia na OIT wyniosła 36 dni (zakres +0 do +506 doby), a mediana czasu pobytu na OIT wyniosła 6 dni (zakres 1 – 12 dni). W trakcie pobytu na OIT zmarło 13 dzieci.

W publikacji przeprowadzono również analizę wpływu obecności selekcji CD34+ vs. deplekcji limfocytów T alfa/beta na OS, EFS, TRM, pojawienie się niewydolności przeszczepu czy konieczności drugiej transplantacji, ale nie zaobserwowano efektów istotnych statystycznie.

Istotnym zagadnieniem analizowanym w publikacji były powikłania długoterminowe. U 48 pacjentów zbadano wpływ allo-HSCT na udział w edukacji. Czterdzieścioro (83,3%) pacjentów uczęszczało do normalnej szkoły, pięcioro (10,4%) uczęszczało do szkoły specjalnej, dwoje (4,2%) korzystało z nauki indywidualnej w domu. Jeden (2,1%) pacjent rozpoczął edukację szkolną z rocznym opóźnieniem z powodu opóźnionego rozwoju społecznego, natomiast obecnie studiuje na Uniwersytecie. Opóźnienie funkcji motorycznych stwierdzono u 13 (27%) dzieci, natomiast opóźnienie rozwoju mowy zaobserwowano u 11 (23%) pacjentów. Dwóch pacjentów (4%) miało padaczkę. W publikacji analizowano również powikłania okulistyczne, które wystąpiły u 18 (26,9%) biorców. U 13 pacjentów obserwowano zaburzenia wzroku pod postacią krótkowzroczności, dalekowzroczności i astygmatyzmu, 12 z nich wymagało korekcji okularowej. Na zespół suchego oka cierpiało 3 (4,5%) pacjentów, natomiast 2 (3%) miało infekcję CMV. Innymi powikłaniami okulistycznymi były zmętnienie rogówki, porażenie mięśni okoruchowych, atrofia nerwu wzrokowego, zez w powodu postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. W publikacji badano również wpływ czynników (choroby podstawowej, rodzaju dawcy, kondycjonowania, płci, wieku) na pojawienie się powikłań neurologicznych i okulistycznych, okazały się one nieistotne

statystycznie. W badanej kohorcie, troje (4,5%) dzieci rozwinęło powikłania kardiologiczne pod postacią kardiomiopatii, dwoje z nich wymagało włączenia do leczenia inhibitorów konwertazy angiotensyny. Niskorosłość (<3 centyla) stwierdzono u 37.2% dzieci. Dwoje pacjentów otrzymało leczenie hormonem wzrostu. Badania funkcji tarczycy wykazały niedoczynność tarczycy wymagającą substytucji lewotyroksyny u 17 (35,4%) pacjentów, subkliniczną niedoczynność tarczycy u 2 (4,2%) dzieci oraz inne przejściowe zaburzenia badanych hormonów niewymagające stosowania leków u 7 (14,6%) pacjentów. Rozwój płciowy oceniono u 17 pacjentów którzy osiągnęli wiek minimum 12 lat, który mieścił się u wszystkich w granicach normy. Wśród pacjentów nie stwierdzono również zaburzeń jajników/jąder lub niepłodności.



## OPEN ACCESS

EDITED BY  
Ansgar S. Schulz,  
Ulm University Medical  
Center, Germany

REVIEWED BY  
Catharina Schuetz,  
University Hospital Carl Gustav  
Carus, Germany  
Matthias Eyrich,  
University Hospital  
Würzburg, Germany  
Polina Stepensky,  
Hadassah Hebrew University Medical  
School, Israel

\*CORRESPONDENCE  
Marek Ussowicz  
ussowicz@ten.pl

SPECIALTY SECTION  
This article was submitted to  
Pediatric Hematology and  
Hematological Malignancies,  
a section of the journal  
Frontiers in Pediatrics

RECEIVED 29 May 2022  
ACCEPTED 05 August 2022  
PUBLISHED 22 August 2022

CITATION  
Miśkiewicz-Bujna J,  
Miśkiewicz-Migoń I, Szmit Z,  
Przystupski D, Rosa M, Król A,  
Kałwak K, Ussowicz M and  
Gorczyńska E (2022) Short- and  
long-term outcome of allogeneic  
stem cell transplantation in infants: A  
single-center experience over 20  
years. *Front. Pediatr.* 10:956108.  
doi: 10.3389/fped.2022.956108

COPYRIGHT  
© 2022 Miśkiewicz-Bujna,  
Miśkiewicz-Migoń, Szmit, Przystupski,  
Rosa, Król, Kałwak, Ussowicz and  
Gorczyńska. This is an open-access  
article distributed under the terms of  
the [Creative Commons Attribution  
License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution  
or reproduction in other forums is  
permitted, provided the original  
author(s) and the copyright owner(s)  
are credited and that the original  
publication in this journal is cited, in  
accordance with accepted academic  
practice. No use, distribution or  
reproduction is permitted which does  
not comply with these terms.

# Short- and long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in infants: A single-center experience over 20 years

Justyna Miśkiewicz-Bujna<sup>1</sup>, Izabella Miśkiewicz-Migoń<sup>1</sup>, Zofia Szmit<sup>2</sup>, Dawid Przystupski<sup>1</sup>, Monika Rosa<sup>1</sup>, Anna Król<sup>1</sup>, Krzysztof Kałwak<sup>1</sup>, Marek Ussowicz<sup>1\*</sup> and Ewa Gorczyńska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation, Oncology, and Hematology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland, <sup>2</sup>Department of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Care, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

**Introduction:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a treatment method for a wide range of malignant and non-malignant diseases. Infants constitute a distinct patient group, especially due to their organ immaturity and differences in drug metabolism. The present paper aims to analyse the short- and long-term outcomes after allo-HSCT in infants.

**Material and methods:** In the study period, 67 patients under 12 months of age underwent allo-HSCT. This study is a retrospective analysis of patient medical records, in the form of paper and electronic documentation.

**Results:** The probability of 5-year OS was 69% and 72% in patients with malignant and non-malignant diseases, respectively. The allo-HSCT from a matched donor was associated with improved OS in comparison to haploidentical donor (0.8 vs. 0.58%,  $p = 0.0425$ ). The overall incidence of acute graft-vs.-host disease (aGVHD) was 59.3%, and grade III–IV aGVHD was diagnosed in 23% of patients. The 100-day non-relapse mortality (NRM) in the study cohort was 17.9%, while the 5-year NRM was 26.9%. Among the causes of NRM, infections occurred in 83.3% of patients, and aGVHD in 16.3% of individuals. Twenty-two children (32.8%) required hospitalization in the pediatric intensive care unit (PICU). The median length of PICU hospitalization was 6 days (range 1 to 12 days). Late sequelae diagnosed during post-transplant surveillance included ocular disorders in 26.8% of patients, cardiac complications in 4.4%, as well as endocrinopathy with short stature (<3rd percentile) in 37.2% and overt hypothyroidism in 35.4%. In the long-term perspective, 83.3% of survivors were able to attend a regular school.

**Conclusions:** Improvements in unrelated donor availability, and better supportive care resulted in better outcomes. Management of infant allo-HSCT recipients requires the formation of multi-disciplinary specialist teams.

In addition, the role of parental empowerment must be acknowledged; for example, in speech therapy and rehabilitation.

#### KEYWORDS

allogeneic, hematopoietic (stem) cell transplantation (HCT), infant-age, neurological complications, sequelae

## Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a treatment method for a wide range of malignant and non-malignant diseases. This procedure is widely performed in both children and adults; however, in the youngest group of patients (i.e., those <1 year of age), the data are scarce and mainly concern the wider pediatric group (1–7). Despite the curative potential of allo-HSCT, this procedure has been associated with numerous early and late complications. Many factors affect the outcome of allo-HSCT, such as the age of the recipient, type of donor, degree of human leukocyte antigen (HLA) matching, conditioning regimen, stem cell source, supportive therapy, and immunosuppressive treatment (8, 9). Adverse effects occurring before the day 100 after HSCT are classified as early complications, which include conditioning-related toxicity (e.g., mucositis), endothelial complications (e.g., sinusoidal obstruction syndrome [SOS]), transplant-associated microangiopathy, acute graft-vs.-host disease (aGVHD), severe opportunistic infections (bacterial, viral, and/or fungal), and multi-organ failure (7, 10). In infants, due to their lower organ maturity and limited compensative abilities, early complications are more likely to cause destabilization of the patient's condition, thus requiring intensive care, compared to older patients. Late complications—that is, those diagnosed at least 100 days after allo-HSCT—include chronic graft-vs.-host disease (cGVHD), as well as long-term sequelae such as cardiovascular diseases, osteoporosis, endocrinopathy, ocular disorders, and neurological disturbances (10, 11). Infants constitute a distinct patient group, due to their organ immaturity and differences in drug metabolism, and post-transplant toxicities may be higher in infants than in older children. Another distinctive feature in this age group is high prevalence of inborn errors of immunity or metabolism, that are responsible for allo-HSCT referral. The aim of this study is to analyse the short- and long-term complications and transplant outcomes in infants undergoing allo-HSCT.

## Patients and methods

This study is a single-center retrospective analysis of 67 patients who underwent allo-HSCT before the age of 365 days in the Department of Pediatric Hematology, Oncology and Bone Marrow Transplantation in Wrocław within the

period 1999–2019. This study is a retrospective analysis of data collected from patient medical records in the form of paper and electronic documentation, and databases created based on these medical records. The patient and transplant characteristics are provided in Table 1. Patients were prepared with myeloablative conditioning protocols (MAC, based on equivalent of 16 mg/kg BW of busulfan) or with reduced-intensity (RIC)/reduced-toxicity (RTC) regimens containing combinations of treosulfan with fludarabine, melphalan, or thiotepa (12, 13). In two patients minimal, non-myeloablative (NMA) conditioning was administered. Patients undergoing transplantation were screened weekly for the replication of viruses [adenovirus (ADV), polyoma BK virus (BKV), human cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV)], blood cultures and multidrug resistant bacteria colonization as a part of routine monitoring [as summarized by Salamonowicz-Bodzioch et al. (14)]. However, until 2007 the diagnostics of ADV, BKV and EBV was limited in comparison to the later period. First-line intravenous antibiotic empiric therapy usually included a broad-spectrum beta-lactam and aminoglycoside. Antifungal prophylaxis with fluconazole (until 2008) or oral posaconazole (after 2008) was started at the beginning of the conditioning regimen and continued until discharge, but in patients treated for GVHD was continued until the end of immunosuppressive treatment. In the case of secondary prophylaxis for invasive fungal disease variable mold-active agents were administered. Prophylaxis for viral infections consisted of acyclovir from the beginning of the conditioning regimen to the end of immunosuppression. In the case of CMV replication, pre-emptive antiviral therapy with ganciclovir was started. In the case of symptomatic BKV- or ADV-hemorrhagic cystitis or ADV replication with or without clinical manifestations, intravenous cidofovir with oral probenecid was used once a week. If EBV-DNA in the blood was positive ( $\geq 5,000$  copies/mL), rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2$ ) was administered weekly until replication was negative. Prophylactic trimethoprim/sulfamethoxazole was given to all patients every day before and 3 times/week on consecutive days until at least 1 month after the end of immunosuppression.

The symptoms and severity of acute and chronic GVHD were assessed according to the modified Glucksberg classification and the Seattle Criteria, respectively (15, 16).



TABLE 1 Patient and transplantation characteristics.

	Matched donor		Haploidentical donor		CBT	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Number of patients ( <i>n</i> )	35	52.24	26	38.81	6	8.96
Patient age, days median (range)	239 (98–365)		235 (60–347)		273 (53–352)	
<b>Gender</b>						
Female	10	28.57	5	19.23	2	33.33
Male	25	71.43	21	80.77	4	66.67
<b>Type of donor</b>						
Matched unrelated	30	85.71	0	0	5	83.33
Matched sibling	5	14.29	0	0	1	16.67
Partially matched parental	0	0	26	100.0	0	0
<b>Stem cell source</b>						
Bone marrow	7	20.0	0	0	0	0
Peripheral blood	28	80.0	26	100	0	0
Cord blood	0	0	0	0	6	100.0
<b>CMV status</b>						
Positive recipient/positive donor	10	28.57	2	7.69	1	16.67
Negative recipient/negative donor	14	40.0	5	19.23	3	50.0
Negative recipient/positive donor	6	17.14	1	3.85	1	16.67
Positive recipient/negative donor	4	11.43	2	7.69	1	16.67
Unknown	1	2.86	16	61.54	0	0
<b>Conditioning</b>						
Myeloablative conditioning (busulfan-based)	18	51.43	18	69.23	4	66.67
Reduced toxicity/reduced intensity conditioning (treosulfan-based)	15	42.86	8	30.77	2	33.33
Other (non-myeloablative conditioning)	2	5.71	0	0	0	0
<b>Primary diagnosis</b>						
<b>Non-malignant diseases</b>						
<b>Primary immunodeficiency</b>						
SCID	7	20.0	14	53.85	0	0
Omenn syndrome	3	8.57	6	23.08	1	16.67
Wiskott-Aldrich syndrome	5	14.29	0	0	1	16.67
Chronic granulomatous disease	2	5.71	0	0	0	0
Kostmann syndrome	1	2.86	0	0	1	16.67
NEMO deficiency	1	2.86	0	0	0	0
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	1	2.86	0	0	0	0
<b>Inborn errors of metabolism</b>						
Hurler syndrome	0	0	0	0	2	33.33
Krabbe disease	1	2.86	0	0	0	0
Sandhoff Disease	0	0	0	0	1	16.67
X-linked adrenoleukodystrophy	1	2.86	0	0	0	0
<b>Other</b>						
Osteopetrosis	1	2.86	1	3.85	0	0
Diamond-Blackfan anemia	1	2.86	0	0	0	0
Severe aplastic anemia	1	2.86	0	0	0	0
<b>Malignant diseases</b>						
Acute lymphoblastic leukemia	5	14.29	0	0	0	0

(Continued)

TABLE 1 Continued

	Matched donor		Haploidentical donor		CBT	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Acute myeloid leukemia	3	8.57	2	7.69	0	0
Juvenile myelomonocytic leukemia	2	5.71	3	11.54	0	0
<b>Year of transplantation</b>						
1999–2008	2	5.71	20	76.92	0	0
2009–2019	33	94.29	6	23.07	6	100.0

The assessment of long-term sequelae included incidence and organ manifestations in children surviving beyond 2 years from allo-HSCT. Patients were screened, at least once per year, with a liver function test (alkaline phosphatase, alanine transaminase, aspartate transaminase, serum bilirubin, serum albumin, lactate dehydrogenase), serum ferritin, renal function tests (serum creatinine, blood urea nitrogen, magnesium), blood pressure, endocrine function tests (thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine, cortisol, adrenocorticotropic hormone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, measurement of height and weight), and calcifediol/vitamin D blood level. Developmental surveillance was evaluated according to the Polish guidelines using developmental milestones and skills attainments (17). Dental and ophthalmologist examination, abdominal ultrasound, ultrasound of the ovaries or testes, as well as bone density scan were performed once per 1–2 years. Referral for audiological diagnostics was made at physician discretion in patients showing speech delay or hearing impairment. The patients or legal guardians gave their written informed consent for the analysis of clinical data. Ethical approval was waived by the local Ethics Committee of Wrocław Medical University, in view of the retrospective nature of the study and because all procedures were performed as part of routine care.

### Statistical analysis

The primary endpoints were overall survival (OS), defined as the time from allo-HSCT to death or the last report from patients with no events; event free survival (EFS) defined as the time from allo-HSCT to death, graft failure or relapse; and non-relapse mortality (NRM), defined as a death that occurred in the absence of disease relapse or progression or within 28 days of transplant. Secondary endpoints were graft failure, incidence of relapse, aGVHD, cGVHD, and pediatric intensive care unit (PICU) admissions. Survival curves were estimated using the Kaplan–Meier method and comparison between cohorts was carried out by log-rank test. Differences for categorical data were studied using a two-tailed Fisher's exact test. Statistical analyses were conducted using the Statistica 13 software (TIBCO

Software Inc. 2017, STATISTICA, version 13, Dell, OK, USA) and R ver. 4.1.1.

### Results

In the analyzed period, 67 patients below 12 months of age underwent allo-HSCT, which comprised 7.6% of all procedures. Fifty two out of 67 patients (77%) were transplanted due to non-malignant diseases. All infants received non-irradiation containing conditioning protocols, that were classified as MAC (busulfan-based), RTC/RIC (treosulfan-based) or NMA protocols. Median follow-up was 1,373 days (range 3–7875 days). The survival results for the study cohort are presented in Table 2. Five patients died before engraftment on days +3, +5, +6, +13, and +31, due to sepsis. The median time for achieving a sustained neutrophil count over 500/ $\mu$ l was 13 days (range 9–24 days). The median time to platelet count over 20,000/ $\mu$ l was 12 days (range 6–42 days) and over 50,000/ $\mu$ l was 15 days (range 8–57 days). Primary graft failure occurred in 2 infants and secondary graft failure in nine patients; nine of these patients required secondary allo-HSCT and two of them died before re-transplantation due to infections. Relapse of malignant disease was diagnosed in four patients, three of which underwent a second allo-HSCT. Twelve children underwent a second transplantation, with the median time for this procedure being 137 days (range 29–1,610 days), due to graft failure or disease relapse. Ten patients are alive after the second allo-HSCT due to primary graft failure (1 pt), secondary graft failure (7 pt), or relapse (2 pt), and two patients re-transplanted due to relapse (1 pt) or primary graft failure (1 pt) succumbed due to disease.

Death occurred in 19 (28.3%) children, in one patient as a consequence of juvenile myelomonocytic leukemia relapse and in 18 patients due to NRM. The probability of death in children with malignant and non-malignant diseases was 26.7 and 28.8%, respectively. The interval from allo-HSCT to death was 69 days (range +3 to +341 days). The 100-day NRM in the studied cohort was 17.91% and the 5-year NRM was 26.86%. The NRM was not affected by transplantation period, primary disease, conditioning protocol, and donor type. The NRM causes included infections (bacterial, 7; CMV, 5; other, 3) in 15 (83.3%)

TABLE 2 | Impact of risk factors on the outcome and incidence of posttransplant complications.

Probability	Total (1999-2019)	Year of transplantation (1999-2008 (n = 22))	2009-2019 (n = 45)	P-value	Malignant (n = 15)	Non-malignant (n = 52)	P-value	Myeloablative (n = 40)	RTC/RIC (n = 25)	p-value	Matched (n = 41)	Haploidentical (n = 26)	P-value
OS	0.72	0.59	0.78	0.095	0.73	0.71	0.8645	0.65	0.80	0.1869	0.80	0.58	0.0425*
DFS	0.52	0.41	0.58	0.1063	0.47	0.54	0.6029	0.48	0.56	0.4527	0.59	0.42	0.1263
NRM	0.27	0.36	0.22	0.2304	0.20	0.29	0.7432	0.33	0.20	0.3942	0.20	0.38	0.10
Graft-failure incidence	0.16	0.27	0.11	0.1572	0.13	0.17	1.0000	0.20	0.12	0.5087	0.12	0.23	0.3150
Second allo-HSCT incidence	0.18	0.27	0.13	0.1874	0.27	0.15	0.4439	0.20	0.16	0.7541	0.15	0.23	0.5152
Relapse incidence (in malignant diseases)	0.27	0.17	0.33	0.6044	0.27	n/a	-	0.25	0.33	1.0	0.30	0.20	1.0
aGVHD	0.41	0.45	0.39	0.5959	0.33	0.43	0.7659	0.47	0.29	0.1882	0.35	0.50	0.3065
incidence													
Amy (I-IV)	0.59	0.55	0.61	0.61	0.67	0.57	0.53	0.71	0.71	1.0	0.65	0.50	0.1318
Severe (III-IV)	0.23	0.20	0.25	0.7615	0.40	0.18	0.1655	0.24	0.24	1.0	0.30	0.13	0.1318
cGVHD No incidence	0.57	0.40	0.64	0.1329	0.50	0.60	0.7469	0.50	0.64	0.4137	0.61	0.50	0.4426
Amy (mild+moderate+severe)	0.43	0.60	0.36	0.36	0.50	0.40	0.50	0.36	0.64	0.4137	0.61	0.50	0.4426
Moderate+severe	0.26	0.60	0.15	0.0017*	0.42	0.21	0.1589	0.37	0.14	0.0608	0.17	0.44	0.0219*
Post-transplantation BKV replication incidence <sup>‡</sup>	0.24	0.05	0.33	n/a	0.40	0.19	n/a	0.25	0.24	n/a	0.34	0.08	n/a
Post-transplantation ADV replication incidence <sup>‡</sup>	0.31	0.05	0.44	n/a	0.33	0.31	n/a	0.25	0.44	n/a	0.44	0.12	n/a
Post-transplantation CMV replication incidence <sup>‡</sup>	0.35	0.23	0.41	1.0	0.20	0.38	0.2522	0.25	0.50	0.0661	0.33	0.38	0.6058
Post-transplantation EBV replication incidence <sup>‡</sup>	0.25	0.05	0.36	n/a	0.40	0.21	n/a	0.20	0.32	n/a	0.39	0.04	n/a
SOS/VOD incidence	0.13	0.09	0.16	0.7066	0.27	0.10	0.1048	0.23	0.00	0.01*	0.17	0.08	0.4646

n/a, not applicable.

P-values <0.05 are marked with asterisk (\*).

<sup>‡</sup> Patients treated in years 1999-2008 were underdiagnosed for ADV, BKV and EBV infections. Data not evaluated due to measurement bias.

patients, and GVHD in 3 (16.3%) individuals. The incidence of confirmed viral infections is presented in respective subgroups, but the analysis was not possible due to measurement bias.

The probability of 5-year OS was 73 and 71% in patients with malignant and non-malignant diseases, respectively; however, the difference was not statistically significant. The allo-HSCT from a matched donor was associated with improved OS in comparison to haploidentical donor (0.8 vs. 0.58%,  $p = 0.0425$ , Figure 1). In relation to the stem cell source, the probability of OS was compared among patients transplanted with non-manipulated material from matched related or unrelated donors, T-cell depleted haploidentical donors, or with cord blood, but the difference was not statistically significant (Supplementary Figures 1, 2). The probability of OS in patients transplanted in years 1999–2008 and 2009–2019 was 59 and 78%, respectively, but the difference was not significant (Supplementary Figure 3). Sixty-four engrafted patients were evaluated for symptoms of acute GVHD. The overall incidence of aGVHD was 59.4%, and grade III–IV aGVHD was diagnosed in 23% of patients. Chronic GVHD was assessed in 54 patients who survived beyond day +100. The overall incidence of cGVHD was 42.6%, and the grade was moderate to severe in 25.9% of patients. There was no statistical significance between CMV positive and negative recipients who developed cGVHD ( $p = 0.7576$ ), as well as between patients transplanted from an MSD and alternative donors ( $p = 0.0644$ ). Twenty-two (32.8%) children required hospitalization in the pediatric intensive care unit due to respiratory or circulatory failure and need for mechanical ventilation in all cases. The median time between allo-HSCT and PICU admission was 36 days (range +0 to +506 days). The median length of PICU hospitalization was 6 days (range 1 to 12 days). Indications for PICU admission are listed in detail in Table 3. Thirteen children died during PICU hospitalization, and 9 survived and are alive, but only three children do not exhibit significant developmental disabilities. Comparison between patients transplanted in years 1999–2008 and 2009–2019 did not reveal any risk factors (Supplementary Table 3). Analysis of *ex vivo* haploidentical graft engineering methods did not show differences between subgroups undergoing the immunomagnetic CD34 enrichment or T-cell depletion (Supplementary Table 4).

### Long term sequelae

The impact of allo-HSCT on education was evaluated in 48 patients (19 excluded due to death). Forty individuals (83.3%) attended a regular school, two (4.2%) used individual teaching at home, five (10.4%) attended inclusive or specials schools, and one (2.1%) patient attended school a year later, due to delayed social development, and is currently studying at normal university. Long-term neurological sequelae are listed in detail in Table 4. Ocular disorders occurred in 18 (26.9%)

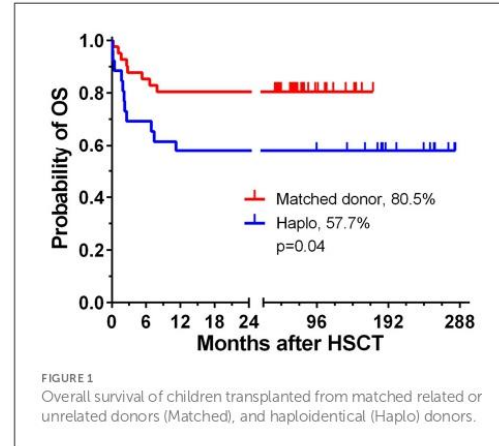


TABLE 3 Indications for PICU admission.

Causes of hospitalization in the pediatric intensive care unit after HSCT	Number of patients (n = 67)
Respiratory or cardiorespiratory failure	13/67 (19%)
Sepsis	4/67 (6%)
Neurological incident	2/67 (3%)
Acute kidney injury	1/67 (1%)
Acute haemolysis	1/67 (1%)
Post-operative critical care	1/67 (1%)

of patients; the most common was vision defect defined as myopia, hyperopia, or astigmatism, which was diagnosed in 13 (19.4%) individuals, 12 of which needed visual aids and glasses. Three (4.5%) patients suffered from the dry-eye syndrome, two (3%) children had CMV infection, and the others had various problems such as corneal opacity, oculomotor muscle paralysis, and optic nerve atrophy. One patient also had horizontal nystagmus, while another suffered from concurrent strabismus due to progressive multi-focal leukoencephalopathy. The analysis of vision or hearing defects did not reveal any statistically significant risk factors (Supplementary Tables 1, 2). Cardiac complications were observed in three (4.5%) patients who developed cardiomyopathy, two of which required ACE inhibitors. Growth development was evaluated in 43 patients. Short stature (<3rd percentile) at the latest medical check-up was recorded in 16 (37.2%) patients. Two children received growth hormone therapy. Thyroid function was assessed in 48 patients. Seventeen children (35.4%) developed hypothyroidism requiring levothyroxine substitution, two (4.2%) had sub-clinical hypothyroidism, and seven (14.6%) had transient disorders not requiring medication. Pubertal development was

TABLE 4 Long-term neurological sequelae.

Neuropsychiatric disturbances	Number of patients ( <i>n</i> = 48)
Delayed motor skills	13/48 (27%)
Speech delay	11/48 (23%)
Seizures	3/48 (6%)
Epilepsy	2/48 (4%)

evaluable in 17 patients who reached a minimum of 12 years of age; all of them had normal pubertal development, based on the judgment of the treating physician. No ovarian or testicular disorders were diagnosed during the follow-up, and no proven fertility impairment was observed.

## Discussion

The infant cohort was characterized by distinct primary diagnoses, as well as high representation of primary immunodeficiencies and inborn errors of metabolism (77.6%). Among the malignant diseases, there was an evident prevalence of high-risk pediatric infant leukaemias, associated with unfavorable prognoses. A higher number of procedures were conducted in the years 2009–2019, compared to the first decade (1999–2009; 45 vs. 22); however, this was proportional to the total number of HSCTs in the transplant center and did not reflect changes in patient referral or indications for allo-HSCT. In the whole group, 28.4% of patients died after transplantation without differences between malignant and non-malignant diseases, proving that children transplanted before 12 months of age are more likely to suffer from such complications than those transplanted after finishing their first year (6). In the pre-engraftment period, high rates of PICU admissions (32%) and deaths due to sepsis (7.4%) were observed. This phenomenon highlights the elevated risk of allo-HSCT complications in the infant population (18). A mortality of 40.9% was reported before 2009, while 22.2% was observed during 2009–2019; the improvements in survival rates were similar to those in studies reporting only slow progress in this age group (1–4). Parikh et al. have evaluated a total of 2,498 infants transplanted over a period of 14 years, and reported gradual improvement in the outcomes associated to non-malignant diseases (*n* = 2026; 3-year overall survival: 2000–2004, 375/577 [65.0%]; 2005–2009, 503/699 [72.0%]; and 2010–2014, 555/750 [74.0%]) compared with malignant conditions, who had poorer survival rates and did not show improvement over time (3-year overall survival: 2000–2004, 109/199 [54.8%]; 2005–2009, 104/161 [64.6%]; and 2010–2014, 66/112 [58.9%]) (2). In this study, the observed phenomena of excessive toxicity and mortality were associated with multiple factors. The lack of a significant difference in probability of 5-year OS in patients with malignant

and non-malignant diseases was due to the results in the first decade of the study, with a higher number of non-malignant patients undergoing haploidentical allo-HSCT, due to the limited availability of matched related or unrelated donors. Our analyses revealed that the choice of haploidentical donor was connected with a higher risk of death in children and the most striking difference between analyzed periods was the better availability of matched unrelated donors. The improvement in survival rates in the second decade was primarily the result of better matched unrelated donor availability, who replaced haploidentical donors and transplant procedures with CD34 enrichment. In the first decade, availability of unrelated donors was limited due to the fact, that the number of donors in BMDW (Bone Marrow Donors Worldwide) was around 1 million in 1998 and donor search and collection times were unacceptably long (19). In the first decade, only two out of 22 children were transplanted from matched donors, and 20/22 (90%) underwent the haploidentical transplantation, whereas haploidentical transplantations were performed in only 6/45 children (13%) in the second time period. The relatively low number of cord blood transplantations was a consequence of the center profile, with high experience in graft engineering and T-cell depleted stem cell transplantations and limited access to UCB, due to a lack of public cord-blood banking in Poland. In addition, anti-infective prophylaxis and therapy in the first decade was less effective due to limited access to mold-active antifungals (e.g., voriconazole, posaconazole, and liposomal amphotericin B) and antivirals (e.g., cidofovir). Other factors directly affecting the post-transplant toxicity were the intensity of conditioning and serotherapy. Patients transplanted before the year 2010 were more commonly treated with myeloablative conditioning protocols, including busulfan-based protocol, and only after that date were reduced toxicity regimens, including treosulfan-fludarabine backbone, used as a standard of care. One of the drawbacks of busulfan-based conditioning regimens is the incidence of sinusoidal obstruction syndrome/hepatic venoocclusive disease (SOS/VOD), with a mean incidence of 14%, which can be potentially fatal (20). In our cohort, concerning infants undergoing HSCT, the overall incidence of SOS was similar (13.4%) but all SOS/VOD developing patients had busulfan-based conditioning regimens. Changes in the diagnostic criteria for SOS/VOD and the wider availability of defibrotide for the treatment of this complication were other factors limiting the adverse effect in post-transplant outcomes. Viral infections constitute a significant cause of morbidity and mortality after HSCT, but the incidence of viral replication in the literature varies and has a wide range; depending, for example, on the type of disease (14, 21). We observed a statistically significant association between post-transplantation ADV, and EBV, replication and type of the donor, but this was a consequence of underdiagnosing in patients transplanted between 1999 and 2009, when the number of haploidentical donors was higher than in the second period. Improvement

in viral diagnostics and use of cidofovir were introduced into clinical practice in years 2004–2007 (22–24). Among the non-infectious complications, graft-vs.-host disease is one of the most life-threatening and devastating complications. In our study, the incidence of aGVHD was 59.4%, while that of cGVHD was 42.6%. Hierlmeier et al. have observed a 59.5% incidence of aGVHD in older pediatric patients after allogeneic HSCT (median age 7 years), similar to our results in infants undergoing allo-HSCT. On the other hand, their analyses revealed a lower incidence of cGVHD (22.2%) (6). This effect can be only partially explained by increased center and team experience in the second decade, especially with the progress of serotherapy for the prevention of non-infectious complications. The manipulations with T-lymphocyte add-backs and immunosuppression tapering were used in the first analyzed decade in case of decreasing donor chimerism, which resulted in GVHD induction. In addition, in the second time period the GVHD treatment was based on anti-cytokine therapy with etanercept and basiliximab, and extracorporeal photopheresis, which replaced high-dose (>2 mg/kg/day) methylprednisolone and posttransplant anti-thymocyte globulin treatment used earlier.

Even without a noticeable impact on the survival rates, the incidence of cGVHD had a significant impact on the long-term quality of life after allo-HSCT, and requires further studies in larger populations.

The effects of long-term sequelae on both survival and quality of life in conjunction have only been thoroughly studied in recent years (25). Pediatric HSCT recipients carry a significantly greater burden of morbidity, not only compared with non-cancer populations but also compared with conventionally treated cancer patients (26). The risk of toxicity may be particularly increased in patients in early developmental stages, due to the immaturity of drug excretion mechanisms and metabolism (27). Meanwhile, the immaturity of the central nervous system is responsible for neurological and developmental complications. In our cohort, delayed motor skills were recorded in 19% of patients, and speech delay in 16% of the children.

As has been shown by Shah et al. pediatric HSCT recipients can present neurocognitive deficiencies that are both acute and chronic. Although acute neurological deficits may occur and improve over time, progressive and permanent declines in neurocognitive function have been observed in many patients (28). Psychomotoric developmental deficits affect the quality of life of pediatric HSCT recipients and, due to their irreversible character, can be only prevented by the optimal choice of pre- and post-transplant pharmacotherapy and elimination of excessive toxicities. In addition to direct neurotoxic effects, neurocognitive development is affected by sensory impairment, especially worsened eyesight and hearing loss. In this study, we found that 26.9% of patients had ocular disorders, which was particularly devastating in terms of cognitive development due

to the dominant role of vision in perception and learning. In the healthy peers, the incidence of refractive errors is estimated at 1.2%, and increased incidence of vision defects in the HSCT recipients can be caused by such risk factors as limited outdoor activity and limited light intensity (29). Problems with hearing were incidentally found in the study group, although their intensity was mild. It can be hypothesized, that diminished hearing acuity was a consequence of both pharmacotherapy with ototoxic drugs (such as aminoglycosides used for febrile neutropenia, furosemide, and cyclosporine A), and infections (such as CMV) and neurotoxicity of conditioning protocol.

Sensoric impairment not only reduces the quality of life, but also can cause problems with reading and learning. Furthermore, in contrast to neurotoxicity, such impairment can be reverted or effectively treated through optical correction or hearing aids. The endocrine function is impaired after HSCT, especially in patients undergoing axial radiotherapy/total body irradiation, but these procedures are not performed in children below the age of 1 year. However, the direct cytotoxic effect of conditioning protocol to the hypothalamic–pituitary axis and endocrine glands can result in endocrine failure. Endocrinopathy is one of the most devastating complications after HSCT in children, manifesting as growth impairment, disturbed bone mineralization, and delayed puberty (30). The consequences of hormonal failure can be partially reversed by early diagnostics based on regular monitoring of endocrine system function and substitution, such as growth hormone therapy, levothyroxine substitution, and sex hormone replacement therapy. In the light of the reduced gonadotoxic activity of treosulfan, this can be another argument in favor of eliminating busulfan-based conditioning regimens (31). The establishment of long-term patient surveillance is necessary in transplant survivors, as complications can occur 30 to 40 years after HSCT, including cardiovascular complications, which are responsible for a 5–7 times increased risk of mortality, in comparison with healthy peers (32).

## Conclusions

Infants undergoing allo-HSCT present distinct clinical characteristics and exhibit more complex complication profiles than older children. In our opinion delaying the HSCT beyond the age of 1 year is not warranted for most patients, but outcome can be improved by modern conditioning protocols (use of RIC/RTC conditioning, therapeutic drug monitoring) and better supportive care. Careful long-term monitoring, along with the prompt management of treatment-related late complications, may be crucial in this group of patients. Early diagnostics and the correction of reversible post-transplant complications are highly beneficial, in terms of quality of life, and can prevent the permanent disability of childhood HSCT survivors. The management of infant HSCT recipients requires

the formation of multi-disciplinary specialist teams to offer the best medical care, where the specialists taking care of early childhood survivors must be educated with respect to the diagnostics for and therapy of long-term complications, due to the long life expectancy of their patients. The role of parental empowerment must also be acknowledged, in terms of the establishing of appropriate conditions for learning and reinforcement (e.g., speech therapy or rehabilitation), in order to improve the child's development. In addition, the transplantation outcome evaluation should not be restricted to the engraftment efficacy and survival analysis, but the long-term sequelae must also be scrutinized, which is particularly difficult due to patient loss. We acknowledge that the key limitation of our study is the small number of patients considered, but specific outcomes in this population pose challenges that cannot be overlooked and need to be addressed.

### Data availability statement

The datasets for this article are not publicly available due to concerns regarding participant/patient anonymity. Requests to access the datasets should be directed to the corresponding author via [ussowicz@tlen.pl](mailto:ussowicz@tlen.pl).

### Author contributions

Patient care, data collection, analysis, statistics, and manuscript preparation and acceptance: JM-B and IM-M. Data collection, analysis, and manuscript acceptance: ZS. Patient care, data collection, statistics, analysis, and manuscript acceptance: DP. Data collection, statistics, analysis, and manuscript acceptance: AK. Patient care, data collection, analysis, and

manuscript acceptance: MR and KK. Concept, patient care, data collection, analysis, manuscript preparation, and final acceptance: EG and MU. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

### Funding

This work was supported by Wrocław Medical University statutory grant SUBZ.C200.22.067.

### Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

### Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

### Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.956108/full#supplementary-material>

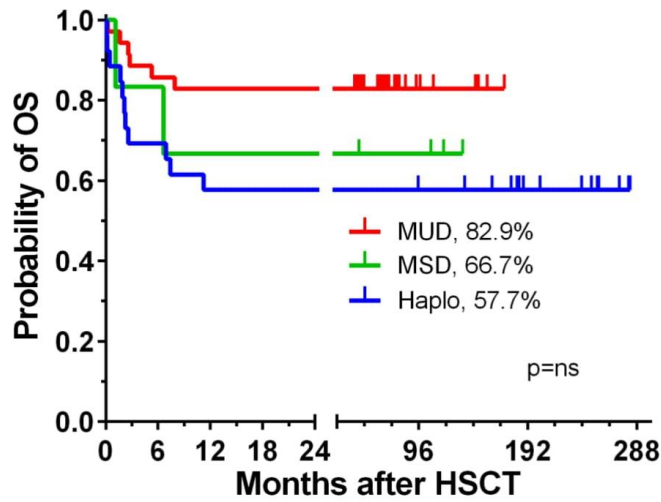
### References

- Gassas A, Ashraf K, Zaidman I, Ali M, Krueger J, Doyle J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in infants. *Pediatr Blood Cancer Pub Online*. (2015) 62:517–21. doi: 10.1002/pbc.25333
- Parikh SH, Satwani P, Ahn KW, Sahr NA, Fretham C, Abraham AA, et al. Survival trends in infants undergoing allogeneic hematopoietic cell transplant. *JAMA Pediatr*. (2019) 173:e190081. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0081
- Sanders JE, Im HJ, Hoffmeister PA, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. (2005) 105:3749–56. doi: 10.1182/blood-2004-08-3312
- Jacobsohn DA, Hewlett B, Morgan E, Tse W, Duerst RE, Kletzel M. Favorable outcome for infant acute lymphoblastic leukemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. (2005) 11:999–1005. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.08.031
- Woolfrey AE, Gooley TA, Sievers EL, Milner LA, Andrews RG, Walters M, et al. Bone marrow transplantation for children less than 2 years of age with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood*. (1998) 92:3546–56.
- Hierlmeier S, Eylich M, Wöfl M, Schlegel P-G, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A retrospective analysis over 11 years. *PLoS ONE*. (2018) 13:e0204914. doi: 10.1371/journal.pone.0204914
- Miano M, Faraci M, Dini G, Bordigoni P. Early complications following hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant*. (2008) 41(SUPPL. 2):39–42. doi: 10.1038/bmt.2008.53
- Servais S, Porcher R, Xhaard A, Robin M, Masson E, Larghero J, et al. Pre-transplant prognostic factors of long-term survival after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with matched related/unrelated donors. *Haematologica*. (2014) 99:519–26. doi: 10.3324/haematol.2013.089979
- Kondo M, Kojima S, Horibe K, Kato K, Matsuyama T. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. (2001) 27:727–30. doi: 10.1038/sj.bmt.1702868
- Trajkovska I, Georgievski B, Cevreska L, Gacovski A, Hasan T, Nedeska-Minova N. Early and late complications in patients with allogeneic transplantation of hematopoietic stem cell – Case report. *Maced J Med Sci*. (2017) 5:340–3. doi: 10.3889/oamjms.2017.038

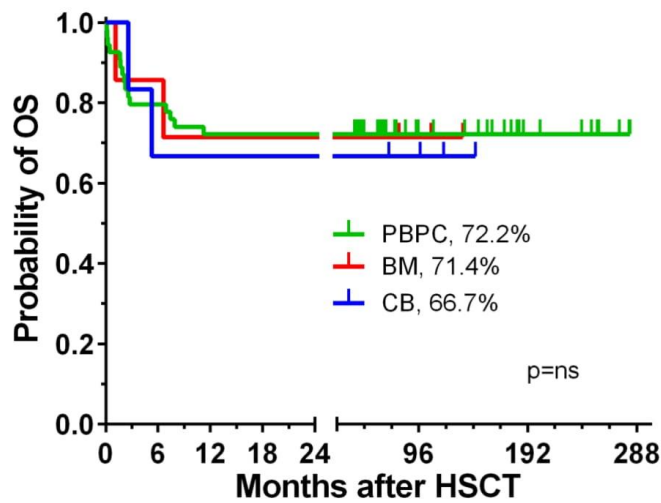
11. DeFilipp Z, Duarte RF, Snowdon JA, Majhail NS, Greenfield DM, Miranda JL, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone Marrow Transplant.* (2017) 52:173–82. doi: 10.1038/bmt.2016.203
12. Banna GL, Aversa S, Sileni VC, Favaretto A, Ghiotto C, Monfardini S. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation (NST) after truly nonmyeloablative and reduced intensity conditioning regimens. *Crit Rev Oncol Hematol.* (2004) 51:171–89. doi: 10.1016/j.critrevonc.2004.05.008
13. Spyridonidis A, Labopin M, Savani BN, Niityvuopio R, Blaise D, Craddock C, et al. Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. *Bone Marrow Transplant.* (2020) 55:1114–25. doi: 10.1038/s41409-020-0803-y
14. Salamonowicz-Bodzioch M, Rosa M, Fraczkiewicz J, Gorczyńska E, Gul K, Janeczko-Czarnecka M, et al. Fludarabine–cyclophosphamide-based conditioning with antithymocyte globulin serotherapy is associated with durable engraftment and manageable infections in children with severe aplastic anemia. *J Clin Med.* (2021) 10:4416. doi: 10.3390/jcm10194416
15. Levine JE, Braun TM, Harris AC, Holler E, Taylor A, Miller H, et al. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: A multicentre study. *Lancet Haematol.* (2015) 2:e21–9. doi: 10.1016/S2352-3026(14)00035-0
16. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med.* (1980) 69:204–17. doi: 10.1016/0002-9343(80)90380-0
17. Boleslaw G, Debiec Barbara BJ. *Pediatrics*. 1st Ed: Wydawnictwo Lekarskie PZWL (1995).
18. Szmít Z, Kośmider-Zurawska M, Król A, Lobos M, Miśkiewicz-Bujna J, Zielińska M, et al. Factors affecting survival in children requiring intensive care after hematopoietic stem cell transplantation. A retrospective single-center study. *Pediatr Transplant.* (2020) 18:13765. doi: 10.1111/ptr.13765
19. van Rood JJ, Schipper RF, Bakker JN, van der Zanden HG, Oudshoorn M. Bone marrow donors worldwide and cord blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* (1998) 22(Suppl 1):S19–21. Available online at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9715877> (accessed August 11, 2022).
20. Corbacioglu S, Schulz AS, Sedlacek P, Gruhn B, Cesaro S, Bader P. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: subanalysis data from an open-label, phase III, randomized trial. *Blood.* (2015) 126:4310–4310. doi: 10.1182/blood.V126.23.4310.4310
21. Schönberger S, Meisel R, Adams O, Pufal Y, Laws HJ, Enczmann J, et al. Prospective, comprehensive, and effective viral monitoring in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2010) 16:1428–35. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.04.008
22. Gorczyńska E, Turkiewicz D, Rybka K, Toporski J, Kalwak K, Dyla A, et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2005) 11:797–804. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.06.007
23. Bil-Lula I, Ussowicz M, Rybka B, Wendycz-Domalewska D, Ryczan R, Gorczyńska E, et al. PCR diagnostics and monitoring of adenoviral infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Arch Virol.* (2010) 155:802. doi: 10.1007/s00705-010-0802-1
24. Bil-Lula I, Ussowicz M, Rybka B, Wendycz-Domalewska D, Ryczan R, Gorczyńska E, et al. Hematuria due to adenoviral infection in bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc.* (2010) 42:49. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.08.049
25. Lawitschka A, Peters C. Long-term effects of myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Oncol Rep.* (2018) 20:74. doi: 10.1007/s11912-018-0719-5
26. Armenian SH, Sun C-L, Kawashima T, Arora M, Leisenring W, Sklar CA, et al. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the bone marrow transplant survivor study (BMTSS) and childhood cancer survivor study (CCSS). *Blood.* (2011) 118:1413–20. doi: 10.1182/blood-2011-01-31835
27. Calvier EAM, Krekels EHJ, Vältalo PAJ, Rostami-Hodjegan A, Tibboel D, Danhof M, et al. Allometric scaling of clearance in paediatric patients: when does the magic of 0.75 fade? *Clin Pharmacokinet.* (2017) 56:273–85. doi: 10.1007/s40262-016-0436-x
28. Shah AJ, Epport K, Azen C, Killen R, Wilson K, De Clerck D, et al. Progressive declines in neurocognitive function among survivors of hematopoietic stem cell transplantation for pediatric hematologic malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol.* (2008) 30:411–8. doi: 10.1097/MPH.0b013e318168e750
29. Wen G, Tarczy-Hornoch K, McKean-Cowdin R, Cotter SA, Borchert M, Lin J, et al. Prevalence of myopia, hyperopia, and astigmatism in non-hispanic white and asian children. *Ophthalmology.* (2013) 120:2109–16. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.06.039
30. Lawitschka A, Schwarze P, Rovelli A, Badoglio M, Socie G, Tichelli A, et al. Management of growth failure and growth hormone deficiency after pediatric allogeneic HSCT: endocrinologists are of importance for further guidelines and studies. *Pediatr Hematol Oncol.* (2019) 36:494–503. doi: 10.1080/08880018.2019.1670764
31. Faraci M, Diesch T, Labopin M, Dalissier A, Lankester A, Gennery A, et al. Gonadal function after busulfan compared with treosulfan in children and adolescents undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2019) 25:1786–91. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.005
32. Duncan CN, Brazauskas R, Huang J, Shaw BE, Majhail NS, Savani BN, et al. Late cardiovascular morbidity and mortality following pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* (2018) 53:1278–87. doi: 10.1038/s41409-018-0155-z



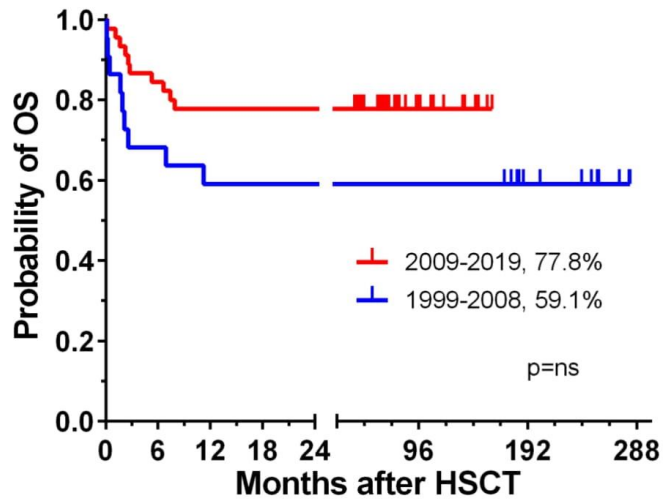
Supplemental file



Supplemental figure 1. Overall survival of children transplanted from matched related (MSD), matched unrelated (MUD), and haploidentical (Haplo) donors.



Supplemental figure 2. Overall survival in bone marrow (BM), peripheral blood progenitor cells (PBPC) and cord blood recipients (CB).



Supplemental figure 3. Overall survival of infants undergoing allo-HSCT in years 1999-2008 and 2009-2018.

Supplemental table 1. Analysis of risk factors for neurological complications

Risk factor	Type of risk factor	Complication present	Complication absent	Fisher exact test p-value
Underlying disease	malignant	1	14	1.0
	nonmalignant	4	48	
Type of donor	MSD/MUD	5	36	0.1479
	haplo	0	26	
Conditioning	Busulfan	2	38	0.3645
	Treosulfan	3	22	
Gender	Male	4	46	1.0
	Female	1	16	
Age at HSCT	0-5 months	1	16	1.0
	6-12 months	4	46	

Supplemental table 2. Analysis of risk factors for ocular complications

Risk factor	Type of risk factor	Complication present	Complication absent	Fisher exact test p-value
Underlying disease	malignant	4	11	1.0
	nonmalignant	14	38	
Type of donor	MSD/MUD	13	28	0.3969
	haplo	5	21	
Conditioning	Busulfan	10	30	0.7808
	Treosulfan	7	18	
Gender	Male	15	35	0.5272
	Female	3	14	
Age at HSCT	0-5 months	4	13	1.0
	6-12 months	14	36	

Supplemental table 3. Comparison of allo-HSCT outcome between periods 1999-2008 and 2009-2019.

Risk factor		1999-2008			2009-2019			Period comparison p-value
		number	pOS	p-value	number	pOS	p-value	
Gender	Male	17	0.64705	0.79680	33	0.84848	0.17691	0.07811
	Female	5	0.6		12	0.58333		0.69402
Primary disease	malignant	6	0.5	0.62749	9	0.88889	0.48586	0.13628
	non-malignant	16	0.6875		36	0.75		0.31876
Type of donor	MSD	0	-	0.60040	6	0.66667	0.05990	-
	MUD	2	0.5		33	0.84848		0.11519
	Haplo	20	0.65		6	0.5		0.62195
Stem cell source	BM	0	-	-	7	0.71429	0.81540	-
	PBPC	22	0.63636		32	0.8125		0.09887
	CBT	-	-		6	0.66667		-
Conditioning	busulfan	19	0.57895	0.35812	21	0.71429	0.66055	0.20524
	treosulfan	3	1		22	0.81818		0.63841
	other	0	-		2	1		-
Graft engineering	CD34 enrichment	16	0.625	0.70745	0	-	0.04749*	-
	T cell depletion	4	0.75		6	0.5		0.56705
	none	2	0.5		39	0.82051		0.16635

Statistically significant differences are marked with asterisk (\*\*).

Supplemental table 4. Impact of haploidentical graft engineering methods on the allo-HSCT outcome.

	CD34 enrichment (n=16)	T-cell depletion: 3/19 depletion or alpha-beta depletion (n=10)	p value
OS	0.5625	0.6	0.8590
EFS	0.3125	0.6	0.1541
TRM	0.3750	0.4	1.0
Graft failure	0.3125	0.1	0.3524
Second allo-HSCT	0.3750	0.0	0.0532

### Artykuł nr 3:

W publikacji przedstawiłam opis przypadku 5-miesięcznej dziewczynki przyjętej na Oddział Transplatacji Szpiku, Onkologii i Hematologii w celu wykonania allo-HSCTz powodu osteopetrozy (OP, ang. osteopetrosis), spowodowanej homozygotyczną mutacją w genie SNX10. W wywiadzie przebieg ciąży był prawidłowy, dziewczynka urodziła się w 41 tygodniu ciąży, otrzymała 10 punktów w skali Apgar. Test słuchu przeprowadzony na Oddziale Neonatologii był prawidłowy. Brat pacjentki miał zdiagnozowaną OP w wieku 4 lat, natomiast jej siostra była zdrowa. W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych ujawniono niedokrwistość normocytową z retikulocytozą, podwyższonym stężeniem ferrytyny, aktywności dehydrogenazy mleczanowej, frakcji sercowej kinazy kreatynowej (CKMB) i stężenia witaminy A. Wykonano mielogram, który wykazał obniżoną komórkowość szpiku i brak megakariocytów. W wykonanym RTG kości uwidoczniono obszar wzmożonej sklerotyzacji z zatartą strukturą beleczek kostnych. Wykonano allo-HSCT, dawcą krwiotwórczych komórek macierzystych była zdrowa siostra pacjentki. Badanie fizykalne wykonane w dobie +20 wykazało hepatomegalię. Wykonane nadanie ultrasonograficzne jamy brzusznej wykazało powiększenie wątroby (8.1 cm) ze zwiększoną echogenicznością i cechami stłuszczenia bez zmian ogniskowych. Obserwowano również przyrost masy ciała wymagający zastosowanie furosemidu, większe zużycie płytek krwi z normalizacją po przetoczeniu preparatów płytkowych, wzrost stężenia bilirubiny do 1,4 mg/dl z szybką normalizacją, spadek aktywności antytrombiny III oraz powiększony obwód brzucha. U pacjentki zdiagnozowano łagodną postać SOS na podstawie kryteriów European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) z powodu obecności przyrostu masy ciała >5% oraz hepatomegalii potwierdzonej w badaniu USG [23]. W dobie +20 włączono do leczenia spironolakton, który musiał zostać odstawiony po dwóch dniach z powodu hiperkaliemii i hiponatremii. W dobie +2 włączono defibrotyd który był kontynuowany przez cały okres objawów SOS, objawy niepożądane leku nie pojawiły się. Obserwowano ustępowanie hepatomegalii, poziom bilirubiny uległ normalizacji, waga pacjentki powróciła do normy. W dniu +27 wszystkie objawy SOS się wycofały, defibrotyd odstawiono w dobie +30. Dziewczynkę wypisano z oddziału w dobie +41 bez istotnych zdarzeń niepożądanych. Okres obserwacji wynosił 2 lata, u pacjentki nie pojawiły się objawy neurologiczne a rozwój psychoruchowy był prawidłowy.

## Defibrotide in preventing veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in children with osteopetrosis

Justyna Miśkiewicz-Bujna\*, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Monika Rosa, Karolina Liszka, Krzysztof Kałwak

Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation, Oncology and Hematology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

A 5-month-old girl diagnosed with osteopetrosis (OP) caused by homozygous mutation in the SNX10 gene was admitted to the Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation, Oncology and Hematology in Wrocław, Poland for high-dose chemotherapy with subsequent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

The infant was born at gestational age 41 weeks with Apgar score 10. Antenatal period was uneventful. The newborn's hearing screening test revealed no abnormalities. The patient's family history was notable for osteopetrosis confirmed in a brother who had died aged 4. An older sister was healthy. In the course of diagnostics, normocytic anemia with reticulocytosis, and elevated levels of ferritin, lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase-myocardial bound (CK-MB) and vitamin A were found. Myelogram showed reduced cellularity of bone marrow in each lineage, with absence of megakaryocytes. Bone X-ray showed an increase in bone sclerosis with blurred trabeculae structure, but no pathologic fractures were detected. The conditioning regimen consisted of busulfan intravenous (i.v.) ( $4 \times 4 \times 1 \text{ mg/kg}$ ), fludarabine ( $5 \times 30 \text{ mg/m}^2$ ) and thiopeta ( $2 \times 5 \text{ mg/kg}$ ). Cyclosporin A was implemented for the prevention of graft rejection and graft versus host disease (GvHD) from day -1 before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Ursodeoxycholic acid was administered from day -12 as the routine prevention of hepatic veno-occlusive disease (VOD). The patient received prophylactic defibrotide (**off-label**) ( $25 \text{ mg/kg/day}$ ) from day +2 after HSCT onwards. Bone marrow transplantation from her 10/10 human leukocyte antigen (HLA)-matched sister was performed.  $6.81 \times 10^6 \text{ CD34}^+$  cells/kg were infused.

On day +20, hepatomegaly was diagnosed by palpation of the abdomen with the detection of the liver 3.5 cm below costal margin and then confirmed by abdominal ultrasound (enlarged liver size approximately 8.1 cm with increased echogenicity and features of steatosis without focal changes). Weight gain requiring implementation of furosemide, increased consumption of platelets with normalization after weight-adjusted platelet substitution, rising bilirubin from a baseline value up to 1.4 mg/dl with fast normalization, decreased antithrombin III activity, and enlarged abdominal circumference were observed.

The patient was diagnosed with mild VOD based on the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) criteria (Table I) due to the presence of the following: weight gain >5% above baseline value; and hepatomegaly confirmed by ultrasound [1]. She was also treated with spironolactone from day +20 for two days with drug withdrawal due to hyperkalemia and hyponatremia. Defibrotide was implemented prophylactically on day +2, and was continued during the VOD course. No side effects of long-term therapy with defibrotide were observed during hospitalization. The patient's condition began to improve with normalization of bilirubin level and weight, and hepatomegaly resolution. VOD symptoms resolved on day +27, and defibrotide was stopped on day +30 thereafter. The child was discharged on day +41 without significant adverse events.

A 2-year follow-up revealed no neurological symptoms, and the psychomotor development of the girl was satisfactory. No late hepatic VOD was observed.

Osteopetrosis is a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes, characterized by excessively high

\*Address for correspondence: Justyna Miśkiewicz-Bujna, Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation, Oncology and Hematology, Wrocław Medical University, Wybrzeże Ludwika Pasteura 1, Wrocław 50-367, Poland, e-mail: miskiewicz.justyna@gmail.com

Received: 22.10.2020

Accepted: 23.12.2020

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

**Table I.** European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) diagnostic criteria for hepatic sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD) in children [1]

No limitation for time of onset of SOS/VOD
The presence of two or more of the following*:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• unexplained consumptive and transfusion-refractory thrombocytopenia**</li> <li>• otherwise unexplained weight gain on three consecutive days despite use of diuretics or weight gain &gt;5% above baseline value</li> <li>• hepatomegaly*** (best if confirmed by imaging) above baseline value</li> <li>• ascites*** (best if confirmed by imaging) above baseline value</li> <li>• bilirubin rising from baseline value or bilirubin <math>\geq 2</math> mg/dL within 72 h</li> </ul>

\*With the exclusion of other potential differential diagnoses; \*\* $\geq 1$  weight-adjusted platelet substitution/day to maintain institutional transfusion guidelines; \*\*\*suggested: imaging [ultrasound (US), computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI)] immediately before hematopoietic cell transplantation (HCT) to determine baseline value for both hepatomegaly and ascites

bone density caused by defects in the formation or function of osteoclasts [2]. Three forms of osteopetrosis have been described: autosomal recessive osteopetrosis (ARO), autosomal dominant osteopetrosis, and X-linked osteopetrosis [3]. The diagnosis of ARO, the most severe of the three forms, is made soon after birth. Left untreated it is lethal, with a mortality rate of 70% by age 6 [4]. OP requires a distinct strategy and personalized management. Therapeutic options are limited, and HSCT remains the only life-saving method. HSCT should be performed as soon as possible in children with OP, preferably before the age of 10 months [2], thereby preventing irreversible complications regarding vision, hearing and/or hematopoiesis dysfunction [5]. Recipients of HLA-identical HSCT appear to have a 5-year disease-free survival of approximately 73% [6]. Patients with ARO have a higher incidence of VOD after HSCT than do children with other underlying diseases (63.6% vs. 10–30%) [7]. Prophylaxis of VOD includes implementation of ursodeoxycholic acid and defibrotide (**off-label**) [8]. Defibrotide adverse effects include diarrhea, nausea, vomiting, epistaxis, hypotension, pulmonary alveolar hemorrhage, cerebral hemorrhage and sepsis [9]. Deciding which patients should receive defibrotide as VOD prophylaxis remains the subject of debate.

In describing this case, we intended to emphasize the importance of this **off-label** prophylactic method in this specific cohort of patients. In our Department, we adapted the expert recommendations of Corbacioglu et al. [7] and gave **off-label** defibrotide at 25 mg/kg/day as a prophylaxis of VOD after HSCT. In the described patient, only a mild form of VOD developed and the child did not require treatment in a pediatric intensive care unit.

The outcome of our patient confirms the conclusion of Corbacioglu et al. [10] controlled trial in which the rate of VOD was lower in patients with OP receiving defibrotide prophylaxis compared to controls.

In conclusion, **off-label** VOD prophylaxis with defibrotide significantly reduced the severity of VOD in our patient, and ensured a mild post-transplant course and swift discharge home. The benefits clearly outweighed the possible complications of using prophylactic defibrotide.

VOD is a complication which increases the risk of transplant-related mortality, as well as affecting the quality of life of a child. Therefore, the implementation of prophylactic defibrotide before HSCT seems reasonable and fully justified in this high-risk group of patients.

## References

1. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 53(2): 138–145, doi: 10.1038/bmt.2017.161, indexed in Pubmed: 28759025.
2. Penna S, Capo V, Palagano E, et al. One disease, many genes: implications for the treatment of osteopetroses. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 85, doi: 10.3389/fendo.2019.00085, indexed in Pubmed: 30837952.
3. Palagano E, Menale C, Sobacchi C, et al. Genetics of osteopetrosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2018; 16(1): 13–25, doi: 10.1007/s11914-018-0415-2.
4. Orchard PJ, Fasth AL, Le Rademacher J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood.* 2015; 126(2): 270–276, doi: 10.1182/blood-2015-01-625541, indexed in Pubmed: 26012570.
5. Shadur B, Zaidman I, NaserEddin A, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis using reduced intensity conditioning. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(6): e27010, doi: 10.1002/pbc.27010, indexed in Pubmed: 29469225.
6. Driessen GJA, Gerritsen EJA, Fischer A, et al. Long-term outcome of hematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32(7): 657–663, doi: 10.1038/sj.bmt.1704194, indexed in Pubmed: 13130312.
7. Corbacioglu S, Hönig M, Lahr G, et al. Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38(8): 547–553, doi: 10.1038/sj.bmt.1705485, indexed in Pubmed: 16953210.
8. Qureshi A, Marshall L, Lancaster D. Defibrotide in the prevention and treatment of veno-occlusive disease in autologous and allogeneic stem cell transplantation in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50(4): 831–832, doi: 10.1002/pbc.21425, indexed in Pubmed: 18286502.
9. Baker DE, Demaris K. Defibrotide. *Hosp Pharm.* 2016; 51(10): 847–854, doi: 10.1310/hpj5110-847, indexed in Pubmed: 27928191.
10. Corbacioglu S, Schulz A, Sedlacek P, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: subanalysis data from an open-label, phase III, randomized trial. *Blood.* 2015; 126(23): 4310–4310, doi: 10.1182/blood.v126.23.4310.4310.

## 8. Dyskusja

Liczba procedur allo-HSCT u dzieci wzrosła na przestrzeni ostatnich 20 lat z powodu rozszerzenia wskazań i lepszego dostępu do tej formy terapii, co jest również widoczne w grupie najmłodszych dzieci. W latach 2009-2019 u niemowląt wykonano ich 45 w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, natomiast w latach 1999-2008 tylko 22. Proporcja ta koreluje z ogólną liczbą transplantacji w badanych latach i nie wykazuje zmian we wskazaniach do procedury.

Grupa niemowląt charakteryzuje się dużym odsetkiem pierwotnych niedoborów odporności i wrodzonych wad metabolizmu (77,6%) wymagających przeszczepienia wkrótce po ich wykryciu. Przy przeszczepieniach u niemowląt można spotkać się z nietypowymi lub bardziej nasilonymi komplikacjami wynikającymi z rzadkich rozpoznań wpływających na ogólny stan pacjenta oraz z niższej dojrzałości organizmu i wrażliwości na leczenie cytotoksyczne.

Publikacja nr 1 przedstawia opis pierwszego na świecie przypadku GNE deficiency-associated macrothrombocytopenia leczonego z zastosowaniem allo-HSCT u 16-miesięcznej dziewczynki z wrodzoną pancytopenią. W literaturze nie opisano przypadku leczenia tego schorzenia za pomocą allo-HSCT, a wskazania do procedury były ocenione indywidualnie przez zespół transplantacyjny. Wobec wyczerpania innych możliwości terapeutycznych oraz dominujący obraz hematologiczny objawów zdecydowano się na allo-HSCT mając na uwadze przedłużenie życia pacjentki wobec relatywnie niewielkich objawów neurologicznych. Niestety, nie ma dostępnych danych odnośnie tolerancji chemioterapii i nadwrażliwości u pacjentów z miopatią GNE, dlatego też decyzja odnośnie wyboru kondycjonowania o zmniejszonej toksyczności została podjęta na podstawie standardów stosowanych u pacjentów z chorobami rzadkimi [24]. W literaturze możemy znaleźć opis zwiększonej wrażliwości na chemioterapię w komórkach chłoniaka pozbawionych ekspresji genu GNE, gdzie opisano zwiększoną onkolizę i zwiększoną wrażliwość na leki, nie wyjaśniono jednak ich mechanizmu [25]. Najbardziej prawdopodobną przyczyną komplikacji i niepowodzenia procedury allo-HSCT wydaje się zatem nadmierna toksyczność megachemioterapii. Należy jednak jeszcze wziąć pod uwagę toksyczność DMSO. Mimo że u pacjentki nie przekroczono maksymalnej dawki DMSO (1 g/kg), a objawy związane z podaniem DMSO nie pojawiły się, w literaturze można znaleźć pojedyncze przypadki neurotoksyczności indukowanej przez DMSO [26]. Dane nie pozwalają jednoznacznie określić przyczyny nagłego pogorszenia stanu pacjentki i wyjaśnić zgonu. Istotne jest zatem analiza wrażliwości na chemioterapię oraz DMSO u najmłodszych pacjentów z defektami GNE. Bazy danych pacjentów z chorobami rzadkimi powinny zbierać i dzielić się danymi odnośnie



tolerancji u pacjentów poddawanych procedurom podwyższonego ryzyka (np. chemioterapii, radioterapii, terapii celowanej) z powodu niewyjaśnionych i niespodziewanych działań niepożądanych które występują w tej grupie pacjentów.

Innym charakterystycznym dla małych dzieci wskazaniem do allo-HSCT jest złośliwa postać osteopetrozy (OP). Choroba ta wymaga odpowiedniej i spersonalizowanej strategii leczenia. Opcje terapeutyczne są ograniczone, a allo-HSCT pozostaje jedyną metodą ratującą życie. Procedura ta powinna zostać wykonana najszybciej jak to możliwe, najlepiej przed ukończeniem 10 miesiąca życia, aby zapobiec pojawieniu się nieodwracalnych zmian takich jak zaburzenia wzroku, słuchu czy zaburzenia hematopoezy [4], [27]. Pacjenci z OP mają większe ryzyko rozwinięcia SOS po HSCT niż pacjenci z innymi chorobami podstawowymi (63,6% vs. 10-30%) [28]. Powikłania pod postacią SOS są stanem zagrożenia życia i zwiększają ryzyko zgonu u pacjentów poddanych procedurze allo-HSCT. Profilaktyka SOS u opisaney pacjentki polegała na włączeniu kwasu ursodeoksycholowego jako standard powstępowania oraz na podaniu defibrotidu poza wskazaniami [29]. Należy jednak pamiętać, że działaniami niepożądanymi defibrotidu są: nudności, wymioty, biegunka, krwawienia z nosa, niedociśnienie, krwawienie do pęcherzyków płucnych, krwotok mózgowy czy sepsa [30]. Zagadnienie ustalenia wskazań do stosowania defibrotidu u pacjentów poddawanych allo-HSCT wymaga uwzględnienia korzyści i ryzyka wynikającego z interwencji terapeutycznych, ale praca wskazuje na możliwość i skuteczność zaproponowanego postępowania. Publikacja nr 3 podkreśla rolę stosowania defibrotidu w profilaktyce SOS u pacjentów z OP. Pacjent otrzymał lek zgodnie z wytycznymi Corbacioglu et al. w dawce 25 mg/kg/dzień [28]. W tym przypadku korzyści ewidentnie były większe niż potencjalne ryzyko z zastosowania leku. Dzięki takiemu postępowaniu pacjent rozwinął jedynie łagodną postać SOS i nie wymagał pobytu na OITD. Z tego powodu włączenie profilaktycznie defibrotidu wydaje się być rozsądnym i w pełni usprawiedliwionym postępowaniem w grupie najmłodszych pacjentów z OP.

Ostatnim analizowanym przeze mnie zagadnieniem było występowanie powikłań krótko- i długoterminowych, oraz ocena przeżycia po przeszczepieniach w okresie niemowlęcym.

Badając całą kohortę niemowląt, w publikacji nr 2 zaobserwowałam wysoką śmiertelność (28,4%) wśród pacjentów poniżej 12 miesiąca życia, wyższą w porównaniu ze starszymi dziećmi [12]. Co więcej, grupa najmłodszych pacjentów charakteryzuje się większym prawdopodobieństwem pobytu na OIT (32%) i śmierci z powodu sepsy (7,4%). Dodatkowo, mimo postępu w transplantologii, w badanym okresie zaobserwowałam ograniczoną poprawę

przeżywalności wśród niemowląt, w badanej kohorcie w latach 1999-2008 śmiertelność wynosiła 40.9%, natomiast w latach 2009-2019 22.2% [7]–[10]. Brak różnicy statystycznej pomiędzy 5-letnim przeżyciem w grupie chorób nowotworach i nienowotworowych w publikacji nr 2 wynikał z faktu, iż w pierwszych latach badania pacjenci z chorobami nienowotworowymi otrzymywali HSCs od dawców haploidentycznych z powodu małej dostępności dawców zgodnych spokrewnionych i niespokrewnionych. W pierwszych latach badania 20 (90%) biorców otrzymało materiał od dawcy haploidentycznego, natomiast w kolejnych latach jedynie 6 (13%). Wyniki pokazały, że wybór dawcy haploidentycznego był związany z większym ryzykiem zgonu u dzieci a polepszenie przeżywalności nastąpiło dzięki większym możliwościom doboru dawcy zgodnego niespokrewnionego. Warto zauważyć, że w Polsce brak jest publicznych banków krwi pępowinowej, dlatego relatywnie mało wykonano allo-HSCT z wykorzystaniem komórek macierzystych krwi pępowinowej jako materiału przeszczepowego. Co więcej, w pierwszych latach badania nie były ogólnie dostępne leki obecnie stosowane w profilaktyce przeciwgrzybiczej i przeciwwirusowej (np. worikonazol, posakonazol, amfoterycyna B, cidofowir). Kolejnym czynnikiem wpływającym na toksyczność procedury jest rodzaj kondycjonowania. Przed rokiem 2010 była to zazwyczaj kondycjonowanie mieloablacyjne (oparte na busulfanie), a dopiero w kolejnych latach coraz bardziej popularne stało się kondycjonowanie o zmniejszonej toksyczności.

Wykorzystanie busulfanu wiąże się również z 14% ryzykiem rozwinięcia potencjalnie śmiertelnego powikłania pod postacią SOS [31]. W badanej grupie niemowląt ryzyko to jest podobne i wynosi 13.4%. W badanej kohorcie, wszystkie dzieci które rozwinęły SOS otrzymały kondycjonowanie oparte na busulfanie. Warto zauważyć, że w przeciągu ostatnich lat nastąpiły zmiany kryterium diagnostycznego SOS i zwiększyła się dostępność defibrotidu w leczeniu SOS co również zmniejszyło liczbę powikłań po allo-HSCT.

Następnym czynnikiem wpływającym na rokowanie pacjentów po allo-HSCT jest wystąpienie GVHD. W naszej kohorcie niemowląt, diagnoza aGVHD była postawiona u 59,4%. Wynik ten jest porównywalny do grupy starszych dzieci w publikacji Hierlmeier et al. w której wynosił 59,5%. Zaobserwowaliśmy natomiast odmienną w częstotliwości występowania cGVHD, która w naszej kohorcie wyniosła 42.6%, a u starszych pediatrycznych pacjentów tylko 22.2% [12]. Różnica ta może być związana z tym, że w związku z występowaniem mieszanego chimeryzmu hematopoetycznego i ryzyka nawrotu nowotworów w pierwszym okresie stosowano procedury immunoterapii z wlewami limfocytów i redukcji immunosupresji, co mogło zwiększyć ryzyko pojawienia się GVHD. Dodatkowo, leczenie GVHD w trakcie badania uległo znaczącej

ewolucji, w pierwszych latach stosowano terapię z wykorzystaniem wysokich dawek metyloprednizolonu (>2 mg/kg/dzień) i globulinę antytymocytarną, w kolejnych latach natomiast stosowano etanercept i basiliximab oraz fotoferezę pozaustrojową.

Na większą toksyczność chemioterapii są szczególnie narażeni najmłodszy pacjenci z uwagi na wczesne stadia rozwoju, niedojrzałość mechanizmów wydalania leków i metabolizm [33]. Dodatkowo, niedojrzałość układu nerwowego może być związana z z większą podatnością na wystąpienie powikłań neurologicznych i może wpływać na rozwój motoryczny i rozwój mowy. W naszej kohorcie pacjentów, u 19% stwierdzono opóźnienie funkcji motorycznych, natomiast opóźnienie mowy u 16%. W publikacji nr 2 wykazano, że 26.9% dzieci miało zaburzenia wzroku, co ma ogromny wpływ na rozwój, ze względu na rolę prawidłowego widzenia w procesie nauki. Zdrowi rówieśnicy charakteryzują się częstością wad refrakcji w okolicach 1,2%, natomiast zwiększona częstość wad wzorku u najmłodszych pacjentów poddanych allo-HSCT może być związana z powikłaniami leczenia oraz ograniczaniem aktywności na zewnątrz i ograniczeniem natężenia światła co prowadzi do wad refrakcji [34].

Kolejnym zaobserwowanym problemem były powikłania endokrynologiczne związane z zaburzeniami wzrastania, zaburzoną mineralizacją kości i opóźnionym dojrzewaniem [35]. Istotne jest monitorowanie pediatrycznych biorców HSCs ze względu na możliwość szybkiej diagnozy zaburzeń i wprowadzenie leczenia pod postacią np. włączenia hormonu wzrostu, lewotyroksyny oraz zastępczej terapii hormonalnej. Warto również zauważyć, że zastosowanie treosulfanu w kondycjonowaniu powoduje mniejsze zaburzenia endokrynologiczne niż busulfanu [36].

Monitorowanie pacjentów po allo-HSCT jest również istotne ze względu na fakt możliwości zdiagnozowania we wczesnym stadium powikłań sercowo-naczyniowych, które wpływają na 5-7 krotne większe ryzyko śmiertelności u biorców HSCs niż u rówieśników [37].

## 9. Wnioski

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku w leczeniu wrodzonych i nabytych chorób wieku niemowlęcego wymaga szczególnej uwagi ze względu na odmienną charakterystykę najmłodszej grupy pacjentów w porównaniu ze starszymi dziećmi. Opóźnienie procedury allo-HSCT nie jest uzasadnione dla większości biorców. Lepsze wyniki allo-HSCT można uzyskać stosując kondycjonowanie o zmniejszonej toksyczności czy monitorując stężenia leku. Dokładne długoterminowe monitorowanie pacjentów oraz wczesne interwencje w przypadku stwierdzenia powikłań po procedurze mogą mieć kluczowe znaczenie u dzieci przeszczepianych we wczesnym okresie rozwojowym. Wczesna diagnostyka i leczenie odwracalnych zmian poprzyszczepowych jest bardzo korzystne pod względem poprawy jakości życia. Aby zapewnić najlepszą opiekę nad najmłodszymi biorcami HSCs wymagana jest opieka interdyscyplinarna z zaangażowaniem lekarzy różnych specjalizacji (m.in. pediatra, onkolog, okulista, stomatolog, endokrynolog, kardiolog), którzy będą posiadali wiedzę o diagnostyce i postępowaniu w przypadku powikłań u pacjentów po allo-HSCT. W celu poprawy rozwoju dziecka również opiekunowie powinni być uwrażliwieni na ewentualne pojawienie się powikłań pod postacią opóźnienia mowy czy opóźnienia rozwoju motorycznego. Pozwoli to zapewnić szybkie wdrożenie pomocy logopedycznej czy rehabilitacji. Szczególny wpływ procedury allo-HSCT na grupę najmłodszych pacjentów stanowi wyzwanie, ze względu na małą liczbę publikacji dostępnych w literaturze i jednocześnie ogromny wpływ powikłań na długość i jakość życia najmłodszych pacjentów.

## 10. Bibliografia

- [1] E. Y. Tan, J. J. Boelens, S. A. Jones, and R. F. Wynn, “Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Inborn Errors of Metabolism,” *Front. Pediatr.*, vol. 7, no. October, pp. 1–6, 2019, doi: 10.3389/fped.2019.00433.
- [2] V. K. Prasad and J. Kurtzberg, “Emerging trends in transplantation of inherited metabolic diseases,” *Bone Marrow Transplant.*, vol. 41, no. 2, pp. 99–108, 2008, doi: 10.1038/sj.bmt.1705970.
- [3] M. Taylor *et al.*, “Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future,” *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019, doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012.
- [4] S. Penna, V. Capo, E. Palagano, C. Sobacchi, and A. Villa, “One disease, many genes: Implications for the treatment of osteopetroses,” *Frontiers in Endocrinology*, vol. 10, no. FEB. Frontiers Media S.A., 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00085.
- [5] E. Palagano, C. Menale, C. Sobacchi, and A. Villa, “Genetics of Osteopetrosis,” *Curr. Osteoporos. Rep.*, vol. 16, no. 1, pp. 13–25, 2018, doi: 10.1007/s11914-018-0415-2.
- [6] P. J. Orchard *et al.*, “Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis,” *Blood*, vol. 126, no. 2, pp. 270–276, 2015, doi: 10.1182/blood-2015-01-625541.
- [7] A. Gassas *et al.*, “Hematopoietic stem cell transplantation in infants,” *Pediatr. Blood Cancer*, 2015, doi: 10.1002/pbc.25333.
- [8] S. H. Parikh *et al.*, “Survival Trends in Infants Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant.,” *JAMA Pediatr.*, vol. 173, no. 5, p. e190081, May 2019, doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0081.
- [9] J. E. Sanders *et al.*, “Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia.,” *Blood*, vol. 105, no. 9, pp. 3749–3756, May 2005, doi: 10.1182/blood-2004-08-3312.
- [10] D. A. Jacobsohn, B. Hewlett, E. Morgan, W. Tse, R. E. Duerst, and M. Kletzel, “Favorable outcome for infant acute lymphoblastic leukemia after hematopoietic stem cell transplantation.,” *Biol. blood marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 11, no. 12, pp. 999–1005, Dec. 2005, doi: 10.1016/j.bbmt.2005.08.031.
- [11] A. E. Woolfrey *et al.*, “Bone marrow transplantation for children less than 2 years of age

- with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome.,” *Blood*, vol. 92, no. 10, pp. 3546–3556, Nov. 1998.
- [12] S. Hierlmeier, M. Eyrich, M. Wöfl, P.-G. Schlegel, and V. Wiegeling, “Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A retrospective analysis over 11 years.,” *PLoS One*, vol. 13, no. 10, p. e0204914, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0204914.
- [13] M. Miano, M. Faraci, G. Dini, and P. Bordigoni, “Early complications following haematopoietic SCT in children,” *Bone Marrow Transplant.*, vol. 41, no. SUPPL. 2, pp. 39–42, 2008, doi: 10.1038/bmt.2008.53.
- [14] I. Trajkovska, B. Georgievski, L. Cevreska, A. Gacovski, T. Hasan, and N. Nedeska-Minova, “Early and Late Complications in Patients with Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Stem Cell - Case Report.,” *Open access Macedonian journal of medical sciences*, vol. 5, no. 3, pp. 340–343, Jun. 2017, doi: 10.3889/oamjms.2017.038.
- [15] Z. DeFilipp *et al.*, “Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT.,” *Bone Marrow Transplant.*, vol. 52, no. 2, pp. 173–182, Feb. 2017, doi: 10.1038/bmt.2016.203.
- [16] G. L. Banna, S. Aversa, V. C. Sileni, A. Favaretto, C. Ghiotto, and S. Monfardini, “Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation (NST) after truly nonmyeloablative and reduced intensity conditioning regimens.,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 51, no. 3, pp. 171–189, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.critrevonc.2004.05.008.
- [17] A. Spyridonidis *et al.*, “Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients.,” *Bone Marrow Transplant.*, vol. 55, no. 6, pp. 1114–1125, Jun. 2020, doi: 10.1038/s41409-020-0803-y.
- [18] J. E. Levine *et al.*, “A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study.,” *Lancet. Haematol.*, vol. 2, no. 1, pp. e21-9, Jan. 2015, doi: 10.1016/S2352-3026(14)00035-0.
- [19] H. M. Shulman *et al.*, “Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients.,” *Am. J. Med.*, vol. 69, no. 2, pp. 204–217, Aug. 1980, doi: 10.1016/0002-9343(80)90380-0.

- [20] B. Górnicki and D. Barbara, *Pediatrics*, 1st Ed. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1995.
- [21] S. Revel-Vilk *et al.*, “GNE variants causing autosomal recessive macrothrombocytopenia without associated muscle wasting,” *Blood*. 2018, doi: 10.1182/blood-2018-04-845545.
- [22] J. Futterer *et al.*, “Mutation in GNE is associated with severe congenital thrombocytopenia,” *Blood*. 2018, doi: 10.1182/blood-2018-04-847798.
- [23] S. Corbacioglu *et al.*, “Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: A new classification from the European society for blood and marrow transplantation,” *Bone Marrow Transplant.*, vol. 53, no. 2, pp. 138–145, 2018, doi: 10.1038/bmt.2017.161.
- [24] M. Ussowicz, “Tresulfan in combination with fludarabine as part of conditioning treatment prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,” *Drugs Today (Barc.)*, vol. 56, no. 6, pp. 389–403, Jun. 2020, doi: 10.1358/dot.2020.56.6.3135200.
- [25] O. Suzuki, “Glycosylation in lymphoma: Biology and glycotherapy,” *Pathology International*. 2019, doi: 10.1111/pin.12834.
- [26] L. P. Mueller *et al.*, “Neurotoxicity upon infusion of dimethylsulfoxide-cryopreserved peripheral blood stem cells in patients with and without pre-existing cerebral disease,” *Eur. J. Haematol.*, vol. 78, no. 6, pp. 527–531, Jun. 2007, doi: 10.1111/j.1600-0609.2007.00851.x.
- [27] B. Shadur *et al.*, “Successful hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis using reduced intensity conditioning,” *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 65, no. 6, pp. 1–7, 2018, doi: 10.1002/pbc.27010.
- [28] S. Corbacioglu *et al.*, “Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide,” *Bone Marrow Transplant.*, vol. 38, no. 8, pp. 547–553, 2006, doi: 10.1038/sj.bmt.1705485.
- [29] A. Qureshi, L. Marshall, and D. Lancaster, “Defibrotide in the prevention and treatment of veno-occlusive disease in autologous and allogeneic stem cell transplantation in children,” *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 50, no. 4, pp. 831–832, Apr. 2008, doi: 10.1002/pbc.21425.

- [30] D. E. Baker and K. Demaris, “Defibrotide.,” *Hosp. Pharm.*, vol. 51, no. 10, pp. 847–854, Nov. 2016, doi: 10.1310/hpj5110-847.
- [31] S. Corbacioglu, A. S. Schulz, P. Sedlacek, B. Gruhn, S. Cesaro, and P. Bader, “Defibrotide for Prophylaxis of Hepatic Venous Occlusive Disease in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Subanalysis Data from an Open-Label, Phase III, Randomized Trial,” *Blood*, vol. 126, no. 23, pp. 4310–4310, Dec. 2015, doi: 10.1182/blood.V126.23.4310.4310.
- [32] S. H. Armenian *et al.*, “Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS).,” *Blood*, vol. 118, no. 5, pp. 1413–1420, Aug. 2011, doi: 10.1182/blood-2011-01-331835.
- [33] E. A. M. Calvier *et al.*, “Allometric Scaling of Clearance in Paediatric Patients: When Does the Magic of 0.75 Fade?,” *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 56, no. 3, pp. 273–285, Mar. 2017, doi: 10.1007/s40262-016-0436-x.
- [34] G. Wen *et al.*, “Prevalence of myopia, hyperopia, and astigmatism in non-Hispanic white and Asian children: multi-ethnic pediatric eye disease study.,” *Ophthalmology*, vol. 120, no. 10, pp. 2109–2116, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.ophtha.2013.06.039.
- [35] A. Lawitschka *et al.*, “Management of growth failure and growth hormone deficiency after pediatric allogeneic HSCT: Endocrinologists are of importance for further guidelines and studies.,” *Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 36, no. 8, pp. 494–503, Nov. 2019, doi: 10.1080/08880018.2019.1670764.
- [36] M. Faraci *et al.*, “Gonadal Function after Busulfan Compared with Treosulfan in Children and Adolescents Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant.,” *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 25, no. 9, pp. 1786–1791, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.005.
- [37] C. N. Duncan *et al.*, “Late cardiovascular morbidity and mortality following pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation.,” *Bone Marrow Transplant.*, vol. 53, no. 10, pp. 1278–1287, Oct. 2018, doi: 10.1038/s41409-018-0155-z.



## 11. Dorobek naukowy doktoranta

23.08.2022, 20:41

Raport dla Miśkiewicz-Bujna Justyna, lek. za 2016-2023 - Bibliografia Publikacji UMW

# Raport autora - Miśkiewicz-Bujna Justyna, lek. za lata 2016 - 2023

## 1. Publikacje w czasopismach naukowych

### 1.1 Publikacje w czasopiśmie naukowym posiadającym Impact Factor

Lp	Opis bibliograficzny	Rok	IF	PK	Typ KBN
1.	<b>Factors affecting survival in children requiring intensive care after hematopoietic stem cell transplantation. A retrospective single-center study.</b> [AUT. KORESP.] ZOFIA SZMIT, [AUT.] MAGDALENA KOŚMIDER-ZURAWSKA, ANNA KRÓL, MONIKA ŁOBOS, JUSTYNA MIŚKIEWICZ-BUJNA, MARZENA ZIELIŃSKA, KRZYSZTOF KAŁWAK, MONIKA MIELCAREK-SIEDZIUK, MAŁGORZATA SALAMONOWICZ-BODZIOCH, JOWITA FRĄCZKIEWICZ, MAREK USSOWICZ, JOANNA OWOC-LEMPACH, EWA GORCZYŃSKA. <i>Pediatr. Transplant.</i> 2020 Vol.24 no.5 art.e13765 [8 s.], ryc., tab., bibliogr. 44 poz., summ. DOI: 10.1111/ptr.13765	2020	1,502	40,00	praca oryginalna
2.	<b>Severe, reversible acute lung injury during autologous hematopoietic stem cell mobilization after filgrastim in a child with neuroblastoma: a case report.</b> [AUT.] IZABELLA MIŚKIEWICZ-MIGOŃ, JUSTYNA MIŚKIEWICZ-BUJNA, MONIKA ROSA, ANNA KUBICA-CIELIŃSKA, JOANNA BŁADOWSKA, SZYMON JANCZAR, [AUT. KORESP.] MAREK USSOWICZ. <i>Transplant.Proc.</i> 2020 Vol.52 no.9 s.2849-2853, ryc., bibliogr. 25 poz., summ. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.06.027	2020	1,066	40,00	praca kazuistyczna
3.	<b>Severe and fatal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation in GNE defect-associated thrombocytopenia [letter to the editor].</b> [AUT.] JUSTYNA MIŚKIEWICZ-BUJNA, IZABELLA MIŚKIEWICZ-MIGOŃ, ANNA PANASIUK, ANNA KUBICA-CIELIŃSKA, MARZENA ZIELIŃSKA, ŁUKASZ WASZCZUK, JOANNA BŁADOWSKA, MARCIN MIŚ, KATARZYNA BĄBOL-POKORA, WOJCIECH MŁYNARSKI, TOMASZ OCIEPA, KRZYSZTOF KAŁWAK, EWA GORCZYŃSKA, [AUT. KORESP.] MAREK USSOWICZ. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2021 Vol.56 no.7 s.1714-1716, ryc., bibliogr. 12 poz. DOI: 10.1038/s41409-021-01235-8	2021	5,174	140,00	inne
4.	<b>Successful salvage haploidentical bone marrow transplantation in a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis, when the previously matched unrelated donor tested positive for SARS-CoV-2 on the day of stem cells collection.</b> [AUT.] KAROLINA LISZKA, PAWEŁ MARSCHOLLEK, KATARZYNA GUL, JAKUB MUSIAŁ, RADOSŁAW CHABER, JUSTYNA MIŚKIEWICZ-BUJNA, WOJCIECH MŁYNARSKI, [AUT. KORESP.] KRZYSZTOF KAŁWAK. <i>Transplant.Proc.</i> 2021 Vol.53 no.8 s.2498-2501, ryc., bibliogr. 11 poz., summ. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.04.017	2021	1,014	40,00	praca kazuistyczna

Lp	Opis bibliograficzny	Rok	IF	PK	Typ KBN
5.	<b>Short- and long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in infants: a single-center experience over 20 years.</b> [AUT.] JUSTYNA MIŚKIEWICZ-BUJNA, IZABELLA MIŚKIEWICZ-MIGOŃ, ZOFIA SZMIT, DAWID PRZYSTUPSKI, MONIKA ROSA, ANNA KRÓL, KRZYSZTOF KAŁWAK, [AUT. KORESP.] MAREK USSOWICZ, [AUT.] EWA GORCZYŃSKA. <i>Front.Pediatr.</i> 2022 Vol.10 art.956108 [10 s.], ryc., tab., bibliogr. 32 poz., summ. DOI: 10.3389/fped.2022.956108	2022	3,569	70,00	praca oryginalna
6.	<b>Vedolizumab in highly resistant acute gastrointestinal graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a single-center pediatric series [research letter].</b> [AUT. KORESP.] MONIKA ROSA, [AUT.] TOMASZ JARMOLIŃSKI, IZABELLA MIŚKIEWICZ-MIGOŃ, KAROLINA LISZKA, JUSTYNA MIŚKIEWICZ-BUJNA, ANNA PANASIUK, JOWITA FRĄCZKIEWICZ, MAREK USSOWICZ. <i>Adv.Clin.Exp.Med.</i> 2022 Vol.31 no.3 s.345-350, ryc., tab., bibliogr. 39 poz., summ. DOI: 10.17219/acem/146321	2022	1,736	70,00	praca oryginalna
			<b>14,061</b>	<b>400,00</b>	

## 1.2 Publikacja w czasopiśmie naukowym nieposiadającym IF

Lp	Opis bibliograficzny	Rok	IF	PK	Typ KBN
1.	<b>Defibrotide in preventing veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in children with osteopetrosis.</b> [AUT.] JUSTYNA MIŚKIEWICZ-BUJNA, IZABELLA MIŚKIEWICZ-MIGOŃ, MONIKA ROSA, KAROLINA LISZKA, KRZYSZTOF KAŁWAK. <i>Acta Haematol.Pol.</i> 2021 Vol.52 no.2 s.140-141, tab., bibliogr. 10 poz. DOI: 10.5603/AHP.2021.0022	2021	0,000	100,00	praca oryginalna
2.	<b>First hematopoietic stem cell transplantation in a child with late infantile Krabbe disease in Poland.</b> [AUT.] IZABELLA MIŚKIEWICZ-MIGOŃ, [AUT. KORESP.] JUSTYNA MIŚKIEWICZ-BUJNA, [AUT.] MONIKA MIELCAREK-SIEDZIUK, JOWITA FRĄCZKIEWICZ, EWA GORCZYŃSKA, KRZYSZTOF KAŁWAK. <i>Pediatr.Pol.</i> 2021 Vol.96 no.1 s.67-70, tab., bibliogr. 17 poz., summ. DOI: 10.5114/polp.2021.104831	2021	0,000	100,00	praca kazuistyczna
			<b>0,000</b>	<b>200,00</b>	

## 1.3 Prace kontrybutorskie – uczestnictwo w grupie badawczej

Nie znaleziono takich rekordów.

## 2. Monografie naukowe i skrypty

### 3.1 Inne

Nie znaleziono takich rekordów.

### 4. Streszczenia zjazdowe

Lp	Opis bibliograficzny	Rok	IF	PK	Typ KBN
1.	<b>Walka o pacjenta podczas diagnostyki bólu brzucha u chorej na anemię aplastyczną - opis przypadku.</b> [AUT.] JUSTYNA MIŚKIEWICZ-BUJNA. W: Interdyscyplinarność przyszłości nauki. Zieloniec, 10-12 listopada 2018. Księga abstraktów, s.40, [Dostęp 12.09.2019]. Dostępny w: <a href="http://www.doktoranci.umed.wroc.pl/wp-content/uploads/2019/09/Jesie%C5%84-2018-Biomed.pdf">http://www.doktoranci.umed.wroc.pl/wp-content/uploads/2019/09/Jesie%C5%84-2018-Biomed.pdf</a> .	2018	0,000	0,00	inne
2.	<b>Incidence and general outcome of allogeneic stem cells transplantation in infants.</b> [AUT.] JUSTYNA MIŚKIEWICZ-BUJNA, ZOFIA SZMIT, JOWITA FRĄCZKIEWICZ, MAŁGORZATA SALAMONOWICZ, IZABELLA MIŚKIEWICZ, MONIKA MIELCAREK, KRZYSZTOF KAŁWAK, MAREK USSOWICZ, EWA GORCZYŃSKA. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2019 Vol.54 suppl.1 s.282 poz.P210, W tekście błędne nazwisko Salomonowicz45th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Frankfurt, Germany, 24-27 March 2019. Abstracts. DOI: 10.1038/s41409-019-0559-4	2019	0,000	0,00	inne
3.	<b>Outome of relapsed acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.</b> [AUT.] ZOFIA SZMIT, ANNA KRÓL, KRZYSZTOF KAŁWAK, MAREK USSOWICZ, MAŁGORZATA SALAMONOWICZ-BODZIOCH, JOWITA FRĄCZKIEWICZ, MONIKA MIELCAREK-SIEDZIUK, JUSTYNA MIŚKIEWICZ-BUJNA, IZABELLA MIŚKIEWICZ-MIGOŃ, EWA GORCZYŃSKA. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2020 Vol.55 suppl.1 s.419 poz.P314, The 46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Virtual Meeting, 29 August - 1 September, 2020.	2020	0,000	0,00	inne

## 12. Oświadczenia współautorów

Wrocław, 22.08.2022

Prof. dr hab. n. med. Marek Ussowicz  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Miśkiewicz-Bujna J, Miśkiewicz-Migoń I, Panasiuk A, Kubica-Cielińska A, Zielińska M, Waszczuk Ł, Bładowska J, Miś M, Bąbol-Pokora K, Młynarski W, Ociepa T, Katwak K, Gorczyńska E, Ussowicz M. Severe and fatal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation in GNE defect-associated thrombocytopenia. Bone Marrow Transplant. 2021 Jul;56(7):1714-1716. doi: 10.1038/s41409-021-01235-8. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33637881.

mój udział polegał na pomocy w przygotowaniu koncepcji publikacji, analizie danych, przygotowaniu i zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

Prof. dr hab. n. med. Marek Ussowicz  
Specjalista pediatrii, transplantologii klinicznej,  
onkologii i hematologii dziecięcej  
5458206

.....  
Podpis współautora

Wrocław, 06/09/2022

prof. dr hab. Krzysztof Kałwak  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Miśkiewicz-Bujna J, Miśkiewicz-Migoń I, Panasiuk A, Kubica-Cielińska A, Zielińska M, Waszczuk Ł, Bładowska J, Miś M, Bąbol-Pokora K, Młynarski W, Ociepa T, Kałwak K, Gorczyńska E, Ussowicz M. Severe and fatal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation in GNE defect-associated thrombocytopenia. Bone Marrow Transplant. 2021 Jul;56(7):1714-1716. doi: 10.1038/s41409-021-01235-8. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33637881.

mój udział polegał na leczeniu pacjenta, zbieraniu i analizie danych, zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.



.....  
Podpis współautora

Szczecin, 20<sup>09</sup> 2022  
1/1

Dr hab. n. med. Tomasz Ociepa  
Klinika Pediatrii, Hemato-Onkologii i Gastroenterologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

#### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Miśkiewicz-Bujna J, Miśkiewicz-Migoń I, Panasiuk A, Kubica-Cielińska A, Zielińska M, Waszczuk Ł, Bładowska J, Miś M, Bąbol-Pokora K, Młynarski W, Ociepa T, Kałwak K, Gorczyńska E, Ussowicz M. Severe and fatal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation in GNE defect-associated thrombocytopenia. Bone Marrow Transplant. 2021 Jul;56(7):1714-1716. doi: 10.1038/s41409-021-01235-8. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33637881.

mój udział polegał na leczeniu pacjenta, zbieraniu i analizie danych, zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

9174280 dr hab. n. med. Tomasz Ociepa  
onkolog-hematolog dziecięcy  
specjalista pediatrii

.....  
Podpis współautora

Łódź, \_\_ / \_\_ / \_\_

prof. dr hab. med. Wojciech Młynarski  
Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Miśkiewicz-Bujna J, Miśkiewicz-Migoń I, Panasiuk A, Kubica-Cielińska A, Zielińska M, Waszczuk Ł, Bładowska J, Miś M, Bąbol-Pokora K, Młynarski W, Ociepa T, Kałwak K, Gorkczyńska E, Ussowicz M. Severe and fatal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation in GNE defect-associated thrombocytopenia. Bone Marrow Transplant. 2021 Jul;56(7):1714-1716. doi: 10.1038/s41409-021-01235-8. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33637881.

mój udział polegał na analizie molekularnej i zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

KIEROWNIK  
Kliniki Pediatrii, Onkologii i Hematologii  
I Katedry Pediatrii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

  
prof. dr hab. med. Wojciech Młynarski

.....  
Podpis współautora

Wrocław, 03/09/2022

Prof. dr hab. n. med. Joanna Bładowska  
Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Miśkiewicz-Bujna J, Miśkiewicz-Migoń I, Panasiuk A, Kubica-Cielińska A, Zielińska M, Waszczuk Ł, Bładowska J, Miś M, Bąbol-Pokora K, Młynarski W, Ociepa T, Kałwak K, Gorczyńska E, Ussowicz M. Severe and fatal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation in GNE defect-associated thrombocytopenia. Bone Marrow Transplant. 2021 Jul;56(7):1714-1716. doi: 10.1038/s41409-021-01235-8. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33637881.

mój udział polegał na analizie badań obrazowych, zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA RADIOLOGII  
ZAKŁAD RADIOLOGII OGÓLNEJ,  
ZABIEGOWEJ I NEURORADIOLOGII  
*Bładowska*  
prof. dr hab. n. med. Joanna Bładowska

.....  
Podpis współautora



Wrocław 26.02.22

Lek. Izabella Miśkiewicz-Migoń  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Miśkiewicz-Bujna J, Miśkiewicz-Migoń I, Panasiuk A, Kubica-Cielińska A, Zielińska M, Waszczuk L, Bładowska J, Miś M, Bąbol-Pokora K, Młynarski W, Ociepa T, Kałwak K, Gorczyńska E, Ussowicz M. Severe and fatal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation in GNE defect-associated thrombocytopenia. Bone Marrow Transplant. 2021 Jul;56(7):1714-1716. doi: 10.1038/s41409-021-01235-8. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33637881.

mój udział polegał na pomocy w zbieraniu i analizie danych, przygotowaniu manuskryptu.

*Izabella Miśkiewicz-Migoń*  
Podpis współautora

Wrocław, 1.09.2022

Prof. dr hab. n. med. Ewa Gorczyńska  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

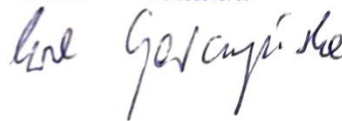
#### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Miśkiewicz-Bujna J, Miśkiewicz-Migoń I, Panasiuk A, Kubica-Cielińska A, Zielińska M, Waszczuk Ł, Bładowska J, Miś M, Bąbol-Pokora K, Młynarski W, Ociepa T, Kałwak K, Gorczyńska E, Ussowicz M. Severe and fatal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation in GNE defect-associated thrombocytopenia. Bone Marrow Transplant. 2021 Jul;56(7):1714-1716. doi: 10.1038/s41409-021-01235-8. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33637881.

mój udział polegał na pomocy w przygotowaniu koncepcji publikacji, analizie danych, przygotowaniu i zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

dr hab. Ewa Gorczyńska prof. uniw.  
specjalista chorób dziecięcych  
onkolog hematolog i dziennej  
Podpis współautora  
8475119 +48 605643703



Wrocław, 29.08.2022

Dr n. med. Anna Panasiuk  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Miśkiewicz-Bujna J, Miśkiewicz-Migoń I, Panasiuk A, Kubica-Cielińska A, Zielińska M, Waszczuk Ł, Bładowska J, Miś M, Bąbol-Pokora K, Młynarski W, Ociepa T, Kałwak K, Gorczyńska E, Ussowicz M. Severe and fatal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation in GNE defect-associated thrombocytopenia. Bone Marrow Transplant. 2021 Jul;56(7):1714-1716. doi: 10.1038/s41409-021-01235-8. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33637881.

mój udział polegał na leczeniu pacjenta, zbieraniu i analizie danych, zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

  
.....  
Podpis współautora

*Dr n. med. Anna Panasiuk  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
29.08.2022*

Wrocław, 06/09/2022

prof. dr hab. Krzysztof Kałwak  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Short- and long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in infants: a single-center experience over 20 years. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Zofia Szmit, Dawid Przystupski, Monika Rosa, Anna Król, Krzysztof Kałwak, Matek Ussowicz, Ewa Gorczyńska. *Front.Pediatr.* 2022 Vol.10 art.956108 [10 s.], ryc., tab., bibliogr. 32 poz., summ. DOI: 10.3389/fped.2022.956108

mój udział polegał na leczeniu pacjentów, zbieraniu i analizie danych, zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.



Podpis współautora

Wrocław, 4/9/2022

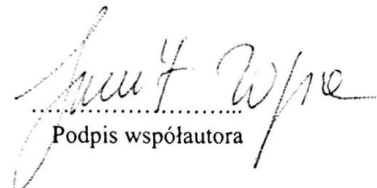
Dr n. med. Zofia Szmit  
Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Short- and long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in infants: a single-center experience over 20 years. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Zofia Szmit, Dawid Przystupski, Monika Rosa, Anna Król, Krzysztof Katwak, Matek Ussowicz, Ewa Gorczyńska. *Front.Pediatr.* 2022 Vol.10 art.956108 [10 s.], ryc., tab., bibliogr. 32 poz., summ. DOI: 10.3389/fped.2022.956108

mój udział polegał na zbieraniu i analizie danych, zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

  
Podpis współautora

Wrocław, 21/09/2022


Lek. Dawid Przystupski  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Short- and long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in infants: a single-center experience over 20 years. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Zofia Szmit, Dawid Przystupski, Monika Rosa, Anna Król, Krzysztof Kałwak, Matek Ussowicz, Ewa Gorczyńska. *Front.Pediatr.* 2022 Vol.10 art.956108 [10 s.], ryc., tab., bibliogr. 32 poz., summ. DOI: 10.3389/fped.2022.956108

mój udział polegał na zbieraniu danych, analizie statystycznej, przygotowaniu i zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

  
Podpis współautora

Wrocław, 16 10 2022

Lek. Izabella Miśkiewicz-Migoń  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Short- and long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in infants: a single-center experience over 20 years. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Zofia Szmít, Dawid Przystupski, Monika Rosa, Anna Król, Krzysztof Kałwak, Matek Ussowicz, Ewa Gorczyńska. *Front.Pediatr.* 2022 Vol.10 art.956108 [10 s.], ryc., tab., bibliogr. 32 poz., summ. DOI: 10.3389/fped.2022.956108

mój udział polegał na leczeniu pacjentów, zbieraniu i analizie danych, przygotowaniu i zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

  
.....  
Podpis współautora

Wrocław, 22.08.2022

Prof. dr hab. n. med. Marek Ussowicz  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Miśkiewicz-Bujna Justyna, Miśkiewicz-Migoń Izabella, Szmit Zofia, Przystupski Dawid, Rosa Monika, Król Anna, Kałwak Krzysztof, Ussowicz Marek, Gorczyńska Ewa. Short- and long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in infants: A single-center experience over 20 years. *Frontiers in Pediatrics*. 2022. DOI=10.3389/fped.2022.956108.

mój udział polegał na pomocy w przygotowaniu koncepcji publikacji, leczeniu pacjentów, zbieraniu i analizie danych, przygotowaniu i zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

Prof. dr hab. n. med. Marek Ussowicz  
Specjalista pediatrii, transplantologii klinicznej,  
onkologii i hematologii dziecięcej  
5458206

.....  
Podpis współautora



Wrocław, 1/08/2022

Prof. dr hab. n. med. Ewa Gorczyńska  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### OŚWIADCZENIE

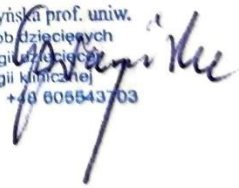
Oświadczam, że w pracy:

Short- and long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in infants: a single-center experience over 20 years. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Zofia Szmít, Dawid Przystupski, Monika Rosa, Anna Król, Krzysztof Kałwak, Matek Ussowicz, Ewa Gorczyńska. *Front.Pediatr.* 2022 Vol.10 art.956108 [10 s.], ryc., tab., bibliogr. 32 poz., summ. DOI: 10.3389/fped.2022.956108

na pomocy w przygotowaniu koncepcji publikacji, leczeniu pacjentów, zbieraniu i analizie danych, przygotowaniu i zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

.....  
Podpis współautora

dr hab. Ewa Gorczyńska prof. uniw.  
specjalista chorób dziecięcych  
doktor hematologii dziecięcej  
Team hematologii klinicznej  
8475119 +48 605543703



Wrocław, 02/01/2022

Lek. Monika Rosa  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Short- and long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in infants: a single-center experience over 20 years. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Zofia Szmit, Dawid Przystupski, Monika Rosa, Anna Król, Krzysztof Kałwak, Matek Ussowicz, Ewa Górczyńska. *Front.Pediatr.* 2022 Vol.10 art.956108 [10 s.], ryc., tab., bibliogr. 32 poz., summ. DOI: 10.3389/fped.2022.956108

mój udział polegał na leczeniu pacjentów, zbieraniu i analizie danych, zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

Monika Rosa

Podpis współautora

Wrocław, 26.07.22

Lek. Izabella Miśkiewicz-Migoń  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Defibrotide in preventing veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in children with osteopetrosis. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Monika Rosa, Karolina Liszka, Krzysztof Kałwak. *Acta Haematol.Pol.* 2021 Vol.52 no.2 s.140-141, tab., bibliogr. 10 poz. DOI: 10.5603/AHP.2021.0022.

mój udział polegał na pomocy w zbieraniu danych, przygotowaniu manuskryptu.

  
Podpis współautora

Wrocław, 06/09/2022

prof. dr hab. Krzysztof Kałwak  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Defibrotide in preventing veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in children with osteopetrosis. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Monika Rosa, Karolina Liszka, Krzysztof Kałwak. *Acta Haematol.Pol.* 2021 Vol.52 no.2 s.140-141, tab., bibliogr. 10 poz. DOI: 10.5603/AHP.2021.0022.

mój udział polegał na leczeniu pacjenta, analizie danych, zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.



.....  
Podpis współautora

Wrocław, 26/08/2022

Lek. Karolina Liszka  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Defibrotide in preventing veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in children with osteopetrosis. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Monika Rosa, Karolina Liszka, Krzysztof Kałwak. *Acta Haematol.Pol.* 2021 Vol.52 no.2 s.140-141, tab., bibliogr. 10 poz. DOI: 10.5603/AHP.2021.0022.

mój udział polegał na pomocy w zbieraniu danych, zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.



Podpis współautora

Wrocław 02/09/2021

Lek. Monika Rosa  
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Defibrotide in preventing veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in children with osteopetrosis. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Monika Rosa, Karolina Liszka, Krzysztof Kałwak. *Acta Haematol. Pol.* 2021 Vol.52 no.2 s.140-141, tab., bibliogr. 10 poz. DOI: 10.5603/AHP.2021.0022.

mój udział polegał na pomocy w zbieraniu danych, przygotowaniu manuskryptu.

Monika Rosa

Podpis współautora

### 13. Zgoda komisji bioetycznej

KOMISJA BIOETYCZNA  
przy  
Uniwersytecie Medycznym  
we Wrocławiu  
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCLAW

#### OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB – 11/2021

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 278/XVI R/2020 z dnia 21 grudnia 2020 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 514 z 2020 r.) w składzie:

dr Joanna Birecka (psychiatria)  
dr Beata Freier (onkologia)  
dr hab. Tomasz Fuchs (ginekologia, położnictwo)  
prof. dr hab. Dariusz Janczak (chirurgia naczyniowa, transplantologia)  
dr hab. Krzysztof Kaliszewski (chirurgia endokrynologiczna)  
dr prawa Andrzej Malicki (prawo)  
dr hab. Marcin Mączyński (farmacja)  
Urszula Olechowska (pielęgniarstwo)  
prof. dr hab. Leszek Szenborn (pediatria, choroby zakaźne)  
prof. dr hab. Andrzej Szuba (choroby wewnętrzne, angiologia)  
ks. prof. Andrzej Tomko (duchowny)  
prof. dr hab. Mieszko Więckiewicz (stomatologia)  
dr hab. Andrzej Wojnar, prof. nadzw. (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel  
Dolnośląskiej Izby Lekarskiej  
dr hab. Jacek Zieliński (filozofia)

pod przewodnictwem  
prof. dr hab. Jerzego Rudnickiego (chirurgia, proktologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej,  
po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.:

„Analiza wyników przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych u  
niemowląt ”

zgłoszonym przez **lek. Justynę Miśkiewicz-Bujną** studentkę studiów doktoranckich w Wydziale Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła **wyrazić zgodę** na przeprowadzenie badania w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu pod nadzorem prof. dr hab. n. med. Ewy Gorczyńskiej **pod warunkiem zachowania anonimowości uzyskanych danych.**

**Uwaga:** Badanie to zostało objęte ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z tytułu prowadzonej działalności.

**Pouczenie:** W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu.

Opinia powyższa dotyczy projektu badawczego będącego podstawą rozprawy doktorskiej.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej  
przy Uniwersytecie Medycznym

prof. dr hab. Jerzy Rudnicki

Wrocław, dnia 18 stycznia 2021 r.