

# Hemorrhagic cystitis as a complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Vera A. Vasilyeva, Elena N. Parovichnikova, Mikhail Y. Drovkov, Larisa A. Kuzmina, Olga M. Koroleva, Daria S. Dubnyak, Ekaterina D. Mikhaltsova, Natalia N. Popova, Zoya V. Konova, Valery G. Savchenko and CIC 930

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Vera V. Vasilyeva

E-mail: vasilievava4@mail.ru.

## Introduction

Hemorrhagic cystitis (HC) is one of the most serious complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) and generally associated with using cyclophosphamide (CY) in conditioning regimen or as a tolerance inductor after allo-HSCT. Also HC can be connected with persistence of Polyomaviridae viruses family.

## Patients and methods

267 patients with different hematological malignancies underwent alloHSCT between November 2011 and February 2017 at the BMT Department of National Research Center for Hematology. Hemorrhagic cystitis (HC) occurred in 39 cases (14.6%). There were 29 patients with acute leukemia (AML, 17; ALL, 12), five patients had MDS and MPD, three subjects had lymphoproliferative neoplasms; 1, aplastic anemia, and 1 patient with CML. Median of age was 34 years (19 to 61 years). 27 patients (69.2%) were in remission before conditioning regimen, and 12 (30.8%) were transplanted in progression. Related donors were used in 11 (28.2%) cases, unrelated donor, in 28 (71.8%). 23 (59%) patients were transplanted from fully matched donor (10 of 10), whereas 16 patients (41%) were transplanted from a partially matched donor, including haploidentical HSCT. Myeloablative conditioning regimen (MAC) was administered in 17 patients (43.6%), reduced-intensity conditioning (RIC) was applied in 22 (56.4%) of the patients. Cyclophosphamide (CY) had been used as a part of conditioning regimen and/or after transplantation on +3, +4 day in 32 patients (82.1%). Sixteen patients of 39 (41%) developed acute GVHD, being of severe grade (3-4) in 50% of this subgroup.

## Results

The onset of HC ranged from 1 to 139 days after alloHSCT (a median of 39 days), and lasted for 6 to 133 days (median of 25 days). As to clinical grading, the cystitis was classified by hematuria grade (Droller et al. 1982). We observed grade I HC in 7 (17.9%) patients; grade II, in 18 (46.2%); grade III, in 10 (25.6%); grade IV, in 4 cases (10.3%). HC occurred more frequently during the early post-transplant period. Cystitis associated with chemotherapy (within first week after ending the conditioning), especially after CY-containing regimens, was revealed after allo-HCT in four patients (10.25%). Late occurrence of HC was detected in 35 cases (89.75%). Late HC was associated with the following etiological factors: viral infections (BK virus, JC virus, CMV, human herpesvirus type 6, herpes simplex virus type 1/2, or a combination of this viruses) observed in 19 cases (54.4%); bacterial infection in 4 cases (11.4%); mixed infection, in 8 (22.8%). In 4 cases (11.4%), we didn't detect any etiological factor, but polyomaviruses were not checked due to technical problems (Fig. 1). Gram-positive bacteria from *Enterococcaceae* family were detected in bacterial and mixed infection in most cases of late HC.

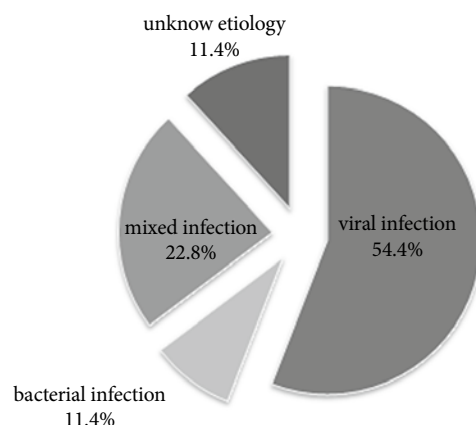


Fig. 1. Etiological factors in late HC

The factors associated with a significantly elevated risk of HC from multi-factor analysis were: alloHSCT from unrelated partly matched donor or haploidentical (i.e. using more immunosuppressive therapy) ( $p=0.01$ ) and MAC ( $p=0.04$ )

(Fig. 2). It should be noted that CY was used as a part of conditioning regimen and/or after transplantation in 82.1% patients with HC.

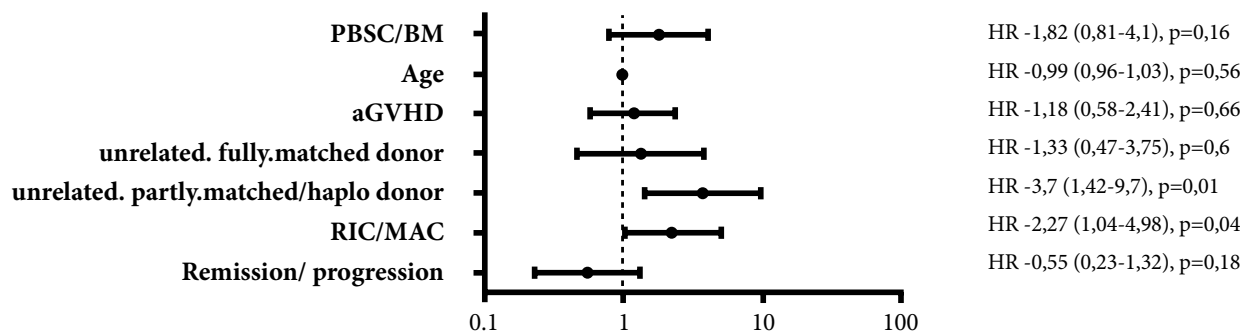


Fig. 2. Risk factors associated with HC

## Conclusion

HC is a frequent complication (14.6%) in BMT practice. Early HC is a rare complication in our days due to common prophylaxis such as intravenous hyperhydration ( $3l/m^2/d$ ) and Mesna. The majority of patients with HC needed to administer antibiotics, antiviral drugs and i/v immunoglobulin infusions.

Thus HC is still a serious complication which can significant prolong hospitalization and decrease life quality.

## Keywords

Hemorrhagic cystitis, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

# Геморрагический цистит как осложнение после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Вера А. Васильева, Елена Н. Паровичникова, Михаил Ю. Дроков, Лариса А. Кузьмина, Ольга М. Королева, Дарья С. Дубняк, Екатерина Д. Михальцова, Наталия Н. Попова, Зоя В. Конова, Валерий Г. Савченко и СИС 930  
ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, Москва

## Введение

Геморрагический цистит (ГЦ) – одно из серьезных осложнений трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток, как правило, ассоциировано с использованием ЦФ в составе химиотерапевтического воздействия (ХТ), а так же с персистенцией полиомавирусной инфекции.

## Пациенты и методы

С ноября 2011 г. по февраль 2017 г. в условиях отделения высокодозной химиотерапии гемобластозов и ТКМ ФГБУ ГНЦ МЗ РФ 267 пациентам с гемобластомами была выполнена аллотГСК. У 39 (14,6%) из них отмечалось развитие ГЦ. У 29 больных был установлен диагноз ОЛ (ОМЛ – 17 пациентов, ОЛЛ – 12), 5 пациентов – МДС и МПЗ, 3 – лимфопролиферативные заболевания, 1 пациент – апластическая анемия и 1 пациент – хронический миелолейкоз. Медиана возраста больных составила 34 года (19-61 год). У 27 (69,2%) пациентов перед аллотГСК констатирована ремиссия заболевания, у 12 (30,8%) – отсутствие ремиссии. Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток от родственного донора была осуществлена 11 (28,2%) пациентам, от неродственного – 28 (71,8%). АллотГСК от HLA-идентичного донора проведена 23 больным (59%), частично-совместимая/гаплоидентичного – 16 (41%). В качестве режима кондиционирования у 17 (43,6%) больных применяли миелоаблативный (МАК), у 22 (56,4%) – режим кондиционирования со сниженной интенсивности (РКСИ). ЦФ как в режиме кондиционирования, так и/или после аллотГСК на +3,+4 дни был использован у 32 (82,1%) пациентов. Острая РТПХ констатирована у 16 (41%) больных (из них 3-4 степень у 50%).

## Результаты

Геморрагический цистит (ГЦ) развился в сроки от 1 до 139 дней после аллотГСК (медиана развития – 39 дней). Медиана длительности от дня диагностики ГЦ до регрессии клинической симптоматики составила 25 дней (от 6 до 133 дней). При оценке степени тяжести цистита (в соответствии с критериями, предложенными Droller и др. (1982): I степень констатирована у 7 (17,9%) больных, II – у 18 (46,2%), III – у 10 (25,6%), IV – у 4 (10,3%). ГЦ, ассоциированный с воздействием ХТ (в течение

первых семи дней после последнего дня кондиционирования) был диагностирован у 4 (10,25%) больных, а у 35 (89,75%) пациентов отмечено позднее развитие ГЦ. В качестве этиологического фактора позднего ГЦ установлена вирусная инфекция (вирус ВК, вирус JC, цитомегаловирус, герпес вирус 6 типа (HHV-6), простой герпес 1,2 типа (HSV 1,2), или сочетание этих вирусов) у 19 (54,4%) больных; бактериальные патогены выявлены у 4 пациентов (11,4%); смешанная этиология показана у 8 (22,8%); в четырех случаях (11,4%) инфекционный этиологический агент не был выявлен (Рис. 1). Этим больным не было проведено исследование на полиомавирусы, а при бактериальном исследовании и ПЦР-диагностике герпесвирусов возбудители не были выявлены. При бактериальных циститах и ГЦ смешанной этиологии чаще выявлялась Gr+ флора из семейства Enterococcaceae.

При анализе факторов риска в многофакторном анализе было выявлено значимое влияние на развитие ГЦ таких факторов, как выполнение аллотГСК от неродственного частично-совместимого или гаплоидентичного донора (т.е. использование более массивной иммуносупрессивной терапии) ( $p=0,01$ ) и выполнение миелоаблативного режима кондиционирования ( $p=0,04$ ) (Рис. 2). Следует отметить, что у 82,1% пациентов с ГЦ был использован ЦФ либо в режиме кондиционирования, либо после аллотГСК на +3,+4 дни.

## Заключение

ГЦ представляет собой частое осложнение в практике гематолога трансплантационного отделения (14,6%). ГЦ, ассоциированный с ХТ, в настоящее время является редким осложнением в связи с проводимыми мерами профилактики (инфузионная терапия (3 л/м<sup>2</sup>/д раствора), профилактическое введение 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты). Большинству пациентов с ГЦ требуется назначение этиотропных противомикробных и противовирусных препаратов, а также внутривенное введение иммуноглобулинов. Таким образом, ГЦ является серьезным осложнением, которое удлиняет сроки госпитализации и снижает качество жизни.

## Ключевые слова

Геморрагический цистит, трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток крови.