



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τμήμα Ιατρικής

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Αλλογενής Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών»

ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΣΤΑΜΑΤΗ

Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2015

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Τμήμα Ιατρικής

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Αλλογενής Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών»

ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΣΤΑΜΑΤΗ

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής

Επιβλέπων: Κουτσιλιέρης Μιχαήλ, Καθηγητής

Μέλος: Κουτσιλιέρης Μιχαήλ, Καθηγητής

Μέλος Βαϊόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής

Μέλος : Κόλλιας Γεώργιος , Καθηγητής

ΙΟΥΝΙΟΣ 2015

ΑΘΗΝΑ

Copyright © Ελευθερία Σταμάτη, 2015

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Μοριακή και Εφαρμοσμένη Φυσιολογία» του Τμήματος Ιατρικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη

Εισαγωγή

1^ο Κεφάλαιο: Ιστορική Αναδρομή και Πρώτες Κλινικές Μελέτες

- **Ιστορική Αναδρομή**

- **Πρώτες Κλινικές Μελέτες**

2^ο Κεφάλαιο: Βιολογική Βάση της Μεταμόσχευσης Μυελού

3^ο Κεφάλαιο: Στόχοι της Μεταμόσχευσης Μυελού

4^ο Κεφάλαιο: Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού

5^ο Κεφάλαιο: Τύποι Μεταμόσχευσης Μυελού

6^ο Κεφάλαιο: Αλλογενής Μεταμόσχευση

7^ο Κεφάλαιο: Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας (Σύστημα HLA)

8^ο Κεφάλαιο: Ενδείξεις της Μεταμόσχευσης

9^ο Κεφάλαιο: Επιλογή του Δότη

- **Δότης Μονοωικός Δίδυμος**
- **Αδελφός ή Αδελφή Γονοτυπικά HLA Συμβατός**
- **Γονείς Φαινοτυπικά HLA Συμβατοί**
- **Μέλη της Οικογένειας Συμβατά στον HLA Απλότυπο**
- **Δότης Άσχετος με την Οικογένεια, Συμβατός στον HLA**

10^ο Κεφάλαιο: Προετοιμασία του Δέκτη

11^ο Κεφάλαιο: Διαδικασία της Μεταμόσχευσης

i. Προετοιμασία του Δότη

ii. Λήψη του Μυελού

12^ο Κεφάλαιο: Αποτελέσματα της Μεταμόσχευσης Μυελού

13^ο Κεφάλαιο: Επιπλοκές και Αντιμετώπισή τους

➤ **Οξεία Αντίδραση GVH**

➤ **Χρόνια Αντίδραση GVH**

**14^ο Κεφάλαιο: Εξέλιξη, Παρακολούθηση και Φροντίδα Μετά την Αλλογενή
Μεταμόσχευση**

15^ο Κεφάλαιο: Πρόοδοι και Προοπτικές

16^ο Κεφάλαιο: Ποια η Κατάσταση στην Ελλάδα?

17^ο Κεφάλαιο: Συμπεράσματα

18^ο Κεφάλαιο: Βιβλιογραφία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών (ΜΜΟ) για μερικές δεκαετίες εφαρμόζεται σαν θεραπεία εκλογής σε μερικά βαριά, θανατηφόρα συγγενή ή επίκτητα νοσήματα, κυρίως του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. Η ιδέα της χρησιμοποίησης του μυελού των οστών στη θεραπεία νοσημάτων του αίματος είναι παλιά, μετά τη γνώση ότι ακτινοβολημένα πειραματόζωα με θανατηφόρα δόση ακτινοβολίας επιζούν μετά από τη χορήγηση ομοιογονιδιακών ή αλλογενών μυελικών κυττάρων τα οποία αποικίζουν το μυελό του λήπτη.

Η μεταμόσχευση μυελού είναι, είτε αυτόλογη, όταν ο μεταμοσχευόμενος μυελός έχει ληφθεί από τον ίδιο τον άρρωστο, είτε αλλογενής, όταν ο δότης είναι άλλο άτομο, μέλος ή μη της οικογένειας του αρρώστου. Ομοιογονιδιακή (συγγενική) μεταμόσχευση ονομάζεται όταν δότης και λήπτης είναι μονοωικοί δίδυμοι.

Οι στόχοι της ΜΜΟ εξαρτώνται από την υποκείμενη νόσο. Όταν υπάρχουν εγγενή νοσήματα του μυελού (ανεπάρκειες ενζύμων, διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας ή διαταραχές της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης), η διαταραχή μπορεί να διορθωθεί όταν καταστραφεί ο μυελός με υψηλές δόσεις χημειο- και ακτινοθεραπείας και να αντικατασταθεί από το φυσιολογικό μυελό του δότη. Στη βαριά απλαστική αναιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας, λόγω της συχνά κακής πρόγνωσης και στις περιπτώσεις που δεν απέδωσε η κλαστική φαρμακευτική αγωγή για να αποκατασταθεί η αιμοποίηση, η μόνη ελπίδα είναι η **αλλογενής ΜΜΟ**. Στις αιματολογικές κακοήθειες, ο στόχος της ΜΜΟ είναι να εξαλειφθεί ο παθολογικός πληθυσμός στο μυελό μαζί με τα φυσιολογικά κύτταρα και στη συνέχεια να αντικατασταθεί με τον αλλογενή μυελό, ο οποίος καθώς αποκαθιστά το αιμοποιητικό σύστημα ασκεί και μια αντιλευχαιμική δράση.

Σε κάθε περίπτωση αλλογενούς μεταμόσχευσης, θα πρέπει να εκτιμώνται οι πιθανοί συνοδοί κίνδυνοι, έναντι των πιθανοτήτων ίασης ή μακροχρόνιας βελτίωσης της νόσου με τη συμβατική θεραπεία. Οι ενδείξεις για μεταμόσχευση τροποποιούνται, ανάλογα με τις προόδους στη θεραπεία για τη δεδομένη νόσο.

Παρά τις σημαντικές προόδους των τελευταίων δεκαετιών, ακόμα και σήμερα τα προβλήματα που υπάρχουν είναι πολλά και αφορούν κυρίως την επιλογή του δότη,

την προετοιμασία του δέκτη, την καλή εγκατάσταση και λειτουργία του μοσχεύματος, την οξεία και χρόνια αντίδραση μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVH), τις πρώιμες και όψιμες λοιμώδεις και άλλες επιπλοκές καθώς και τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου για μεταμοσχεύσεις που γίνονται για κακοήθη νοσήματα.

Λόγω της αβεβαιότητας της εξέλιξης, ιδιαίτερα μετά την επιτυχή αλλογενή μεταμόσχευση μυελού, δικαιολογούνται οι αυστηροί κανόνες που καθορίζουν τις ενδείξεις της. Γενικά, η νόσος θα πρέπει να εντοπίζεται στο μυελό, ελπίζοντας στη βελτίωσή της με την αντικατάσταση του πάσχοντα μυελού με το μεταμοσχευόμενο μυελό του φυσιολογικού δότη. Η πρόγνωση της νόσου θα πρέπει να είναι πολύ κακή, με βέβαιη θανατηφόρα εξέλιξη χωρίς τη μεταμόσχευση.

ABSTRACT

Bone marrow transplantation (BMT) for several decades is applied as a treatment of choice in some heavy, lethal congenital or acquired diseases, especially of blood and lymphatic system. The idea of using bone marrow for the treatment of blood diseases is old, after the knowledge that irradiated animals with a lethal dose of radiation survive, after administration of cisgenic or allogenic bone cells colonize the bone of the recipient.

Bone grafting is either autologous when transplanting bone is taken from the same patient or allogenic, when the donor is another person, member or not of the family of the patient. Cisgenic (interrelated) transplantation is called when donor and recipient are one-egged twins.

The objectives of BMT depend on the underlying disease. Whenever there are congenital bone diseases (enzyme deficiencies, disorders of cellular immunity or disorders of hemoglobin synthesis), the disorder can be corrected when marrow is destroyed with high doses of chemo- and radiotherapy and replaced by the normal marrow donor. In severe aplastic anemia of any cause, due to the often poor prognosis in cases not yielded the classical medication to restore hematopoiesis, the only hope is allogenic BMT. In haematological malignancies, the objective of the BMT is to eliminate the abnormal population in the marrow together with normal cells and then to be replaced with allogenic one, which while restores the hematopoietic system exerts an antileukemic activity.

In any case of an allogenic transplant, possible escort risks should be assessed against the chances of cure or long-term improvement of disease with conventional therapy. The indications for transplantation are modified, according to advances in treatment for the given disease.

Despite significant advances in recent decades, even today the existing problems are many and mainly for donor selection, the preparation of the receiver, the proper placement and graft function, the acute and chronic graft reaction against the host [graft versus host] (GVH) , the early and late infections and other complications and the risk of disease recurrence for transplants done because of malignant diseases.

Due to the uncertainty of evolution, especially after the successful allogenic bone marrow transplantation, strict rules are justified which in turn define its indications.

Generally, the disease must be located in the bone marrow, hoping to improve it by replacing the affected one with the transplanted from the normal donor. The prognosis of the disease would be very poor, with a certain lethal progression without a transplantation.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών έχει αναπτυχθεί από πολλές δεκαετίες και σήμερα η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται για την αντιμετώπιση και θεραπεία αρκετών θανατηφόρων κληρονομικών ή επίκτητων νοσημάτων του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. Ιδιαίτερα μέχρι και σήμερα υπάρχουν προβλήματα που αφορούν τη φύση του υποκείμενου νοσήματος για το οποίο θα εφαρμοστεί η μεταμόσχευση, το σχήμα της θεραπείας προετοιμασίας που δίνεται ώστε να δημιουργηθεί ο κατάλληλος χώρος στο μυελό του δέκτη για να γίνει καλή εγκατάσταση του μοσχεύματος, να εκριζώσει το υποκείμενο νόσημα καθώς και τα ποικίλα προβλήματα των συνεπειών των πολύπλοκων ανοσολογικών αντιδράσεων στις περιπτώσεις αλλογενούς μεταμόσχευσης. Η μεταμόσχευση μυελού είναι, είτε αυτόλογη, όταν ο μεταμοσχευόμενος μυελός έχει παρθεί από τον ίδιο τον άρρωστο, είτε **αλλογενής**, όταν ο δότης είναι άλλο άτομο, μέλος ή μη της οικογένειας του αρρώστου. Στην αλλογενή μεταμόσχευση μυελού εξακολουθεί υπάρχον το πρόβλημα της παραμένουσας κακοήθους μάζας στο μυελό των αρρώστων, παρά την πολύ έντονη θεραπεία προετοιμασίας, που ευθύνεται για τις υποτροπές της νόσου που εμφανίζονται μετά τη μεταμόσχευση για κακοήθη νοσήματα.

Η μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού κατέχει ιδιαίτερη θέση ανάμεσα στις μεταμοσχεύσεις των διαφόρων οργάνων και ιστών, λόγω των ιδιαίτερων χαρακτήρων του οργάνου που μεταμοσχεύεται. Το μόσχευμα περιέχει τα πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, που η μεταμόσχευση τους καταλήγει σε μια κατάσταση πλήρους αιμοποιητικής και λεμφικής χίμαιρας. Αυτό ευθύνεται τόσο για την απόρριψη της μεταμόσχευσης όσο και για την εμφάνιση μιας τυπικής αποκλειστικής αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή, που οφείλεται στην ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων του μοσχεύματος από τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας του δέκτη. Ενώ η μεταμόσχευση μυελού είναι η πιο εύκολη από όλες τις μεταμοσχεύσεις, από τεχνική άποψη, εντούτοις η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού θέτει τα περισσότερα κλινικά και εργαστηριακά προβλήματα, λόγω της αφθονίας των επιπλοκών της. Στην μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού έχουμε αποκατάσταση των φυσιολογικών λειτουργιών που γίνεται με αργό τρόπο, γεγονός που εξηγεί τη συχνότητα και τη βαρύτητα των ευκαιριακών λοιμώξεων μετά τη μεταμόσχευση μυελού καθώς και την ανάγκη λήψης προληπτικών μέτρων για την αποφυγή τους. Μετά την επιτυχή μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού, όλα τα κυτταρικά στοιχεία του

αίματος προέρχονται από τον δότη. Αυτή η κατάσταση χίμαιρας είναι η απόδειξη μιας κατάστασης ανοσολογικής ανοχής, που, εφόσον εγκατασταθεί, είναι οριστική και δεν απαιτεί χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για να μην γίνει απόρριψη του μοσχεύματος.

Στην παρούσα, αρχικά, θα επιχειρήσουμε μία ιστορική αναδρομή της μεταμόσχευσης μυελού των οστών ως μεθόδου θεραπείας πολλών ασθενειών, ενώ θα αναφερθούμε, στη συνέχεια, και στη βιολογική βάση και τους στόχους της μεθόδου αυτής. Αφού εξετάσουμε τις απαραίτητες υποδομές μίας μονάδας μεταμόσχευσης μυελού, θα διαχωρίσουμε τους τύπους μεταμόσχευσης μυελού και θα επικεντρωθούμε στην αλλογενή μεταμόσχευση, η οποία αποτελεί, άλλωστε, και το θέμα της εργασίας αυτής. Στο σημείο αυτό, θα παρουσιάσουμε τις ενδείξεις της μεταμόσχευσης και τον τρόπο επιλογής του δότη του μυελού, ενώ θα ασχοληθούμε και με τα προαπαιτούμενα της προετοιμασίας του δέκτη αλλά και με τα στάδια εν γένει της διαδικασίας της μεταμόσχευσης. Κατόπιν τούτων, είναι απαραίτητο να εξεταστούν τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης, όπως και οι πιθανές επιπλοκές που μπορούν να παρουσιαστούν μεταγενέστερα. Τέλος, θα γίνει μία επισκόπηση των προόδων και προοπτικών στον τομέα των μεταμοσχεύσεων μυελού, θα παρουσιαστεί η κατάσταση στην Ελλάδα και θα καταλήξουμε σε κάποια εποικοδομητικά συμπεράσματα, αναφορικά με αυτήν τη μέθοδο θεραπείας.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

➤ Ιστορική Αναδρομή

Αρχικά, απόπειρες μεταμόσχευσης μυελού σε άνθρωπο πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ από τις ομάδες του Thomas και στη Γαλλία από την ομάδα του Mathé και αφορούσαν άτομα τα οποία είχαν ακτινοβοληθεί από πυρηνικά ατυχήματα. Τα πρώτα αποτελέσματα δεν ήταν ικανοποιητικά, διότι οι δότες μυελού επιλέχθηκαν τυχαία, ελλείπει ακόμη του συστήματος ιστοσυμβατότητας «Human Leukocyte Antigen» (HLA). Οι πρώτες θεραπευτικές προσπάθειες μεταμόσχευσης μυελού έγιναν σε ασθενείς που βρίσκονταν στο τελικό στάδιο οξείας λευχαιμίας και τα αποτελέσματά τους ήταν επίσης κακά, καθώς η επιλογή του δότη ήταν ατυχής και η γενική κατάσταση των ασθενών επιβαρημένη.

Το 1972 ομάδα με επικεφαλής τον Thomas διενέργησε επιτυχώς μεταμόσχευση μυελού σε άρρωστο με απλασία. Δότης του μυελού ήταν ένας HLA συμβατός αδελφός του ασθενούς. Εν συνεχεία, όχι μόνο η ίδια ομάδα αλλά και άλλες πραγματοποίησαν πολλές μεταμοσχεύσεις από τις οποίες καταδείχθηκε ότι η μεταμόσχευση μυελού ήταν η θεραπεία εκλογής για τη βαριά απλαστική αναιμία. Οι ομάδες αυτές έκαναν επιτυχείς μεταμοσχεύσεις και σε οξείες λευχαιμίες και πρότειναν τη διενέργεια των μεταμοσχεύσεων σε περίοδο πλήρους ύφεσης της νόσου. Διαρκούς της περιόδου των μεταμοσχεύσεων, έγιναν, επίσης, οι πρώτες παρατηρήσεις αναφορικά με την τοξικότητα της θεραπείας προετοιμασίας, την απόρριψη του μοσχεύματος, την υποτροπή της λευχαιμίας και τις επιπλοκές των μεταμοσχεύσεων αυτών, όπως λοιμώξεις και αντίδραση –οξεία ή χρόνια- του μοσχεύματος κατά του ξενιστή GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVH). Ωστόσο, παραμένουν ακόμα και σήμερα πολλά ζητήματα τα οποία αφορούν όχι μόνο τον κλινικό αλλά και τον εργαστηριακό γιατρό.

Το 1990 απονεμήθηκε το βραβείο Nobel στον E. Donald Thomas, πρωτοπόρο στις μεταμοσχεύσεις μυελού στον άνθρωπο, κι έτσι αναγνωρίστηκε και επίσημα η εξέχουσα σημασία της κλινικής έρευνας στον τομέα αυτό. Βέβαια, για πρώτη φορά, ο μυελός είχε χρησιμοποιηθεί το 1891 στην αντιμετώπιση νοσημάτων του ανθρώπου από τον Brown-Sequard, ο οποίος έδωσε ερυθρό μυελό από το στόμα για την αντιμετώπιση της λευχαιμίας. Ήδη, όμως, και από το 1899 δινόταν μυελός ζώων αρχικά από το στόμα και μετέπειτα ενδομυϊκά προς αντιμετώπιση της απλαστικής και

της μεγαλοβλαστικής αναιμίας. Τα πιθανά θετικά αποτελέσματα αυτών των προσπαθειών αποδόθηκαν πρωτίστως στον περιεχόμενο σίδηρο.

Μετά τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, αυξήθηκαν οι παρατηρήσεις με τις αιματολογικές επιπλοκές, μετά την ακτινοβολήση αυτών που επέζησαν από τις ατομικές βόμβες στη Χιροσίμα και στο Ναγκασάκι και την πιθανή χρήση του μυελού για την ακτινοπροστασία των πειραματόζωων. Γρήγορα υπήρξε εφαρμογή της ιδέας της μεταμόσχευσης μυελού σε κλινικά πειράματα από ερευνητές οι οποίοι διέβλεψαν τη δυνατότητα όχι μόνο διόρθωσης των συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας αλλά και προφύλαξης των ασθενών από τη μυελοτοξική δράση της ακτινοβολήσης ή και της χημειοθεραπείας.

Ακόμη και σ'αυτά τα πρώιμα πειράματα σημειώθηκε ότι, αν και τα χορηγούμενα γενετικά όμοια κύτταρα του σπληνός ή του μυελού προφύλασσαν οριστικά τα ζώα από το θάνατο μετά την ακτινοβολήση, τα ζώα που είχαν πάρει γενετικά διαφορετικό υλικό, ενώ εμφάνιζαν παροδική βελτίωση, στη συνέχεια πέθαναν. Φυσιολογικά, γενετικά διαφορετικά άτομα δεν είναι ανοσολογικά ανθεκτικά το ένα στο άλλο. Στην ΜΜΟ, μια αιμοποιητική χίμαιρα μπορεί να επιτευχθεί μόνο μετά έντονη ανοσοκατασταλτική θεραπεία, όπως ΤΒΙ. Πειράματα σε ζώα τη δεκαετία του 1950 έδειξαν ότι η χρήση γενετικά διαφορετικού μυελού των οστών δεν προλαμβάνει τον θάνατο μετά την ΤΒΙ του ζώου. Συχνά, μετά την αιμοποιητική εγκατάσταση, αναπτύσσεται μια δευτεροπαθής νόσος που ονομάζεται “δευτερογενής νόσος”, “νόσος του μαρασμού” ή “wasting disease”. Τα πειράματα του van Bekkum και της ομάδας του στο Rijswijk ‘έδωσαν σημαντικές πληροφορίες για την κατανόηση των πολύπλοκων βιολογικών αντιδράσεων που ακολουθούν την ΤΒΙ και τη ΜΜΟ. Έγινε διάκριση μεταξύ της βλάβης που προκαλείται από την πρωτοπαθή ακτινοβολήση και των ανοσολογικών επιπλοκών της ΜΜΟ. Σήμερα, αναγνωρίζονται δυο ανοσολογικές αντιδράσεις: η αντίδραση του ξενιστή κατά του μοσχεύματος (HVGR) και η αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHR). Η “δευτεροπαθής νόσος” μετά τη μεταμόσχευση των αιμοποιητικών κυττάρων σε έναν δέκτη που έχει προηγουμένως πάρει ΤΒΙ είναι το αποτέλεσμα της GVHR κατά την οποία τα ανοσολογικά κύτταρα του μοσχεύματος αντιδρούν επιθετικά κατά των κυττάρων του δέκτη. Αυτός ο τύπος ανοσολογικής αντίδρασης αναμένεται όταν δότης και δέκτης είναι γενετικά διαφορετικοί. Όταν δότης και δέκτης ανήκουν στα ίδια είδη, η μεταμόσχευση ονομάζεται αλλογενής, ενώ όταν δότης και δέκτης ανήκουν σε διαφορετικά είδη ονομάζεται ξενογενής. Αν δότης και δέκτης είναι το ίδιο το άτομο

καλείται αυτόλογη. Σε γενετικά απόλυτα συμβατά άτομα για παράδειγμα μονογενείς δίδυμους, καλείται συγγενική ή ομοιογονιδιακή μεταμόσχευση. Μετά την ομοιογονιδιακή ή την αυτόλογη μεταμόσχευση δεν εμφανίζονται ανοσολογικές αντιδράσεις.

Οι επιτυχείς μεταμοσχεύσεις από HLA-απόλυτα συμβατά αδέρφια σε παιδιά με συγγενείς ανοσοανεπάρκειες στο τέλος της δεκαετίας του 1960 ενθάρρυναν τους πρωταγωνιστές για την επέκταση και την εξέλιξη αυτής της θεραπευτικής προσπάθειας. Ομάδες από το Σιάτλ, Παρίσι, Λονδίνο, Λέιντεν και Βασιλεία στην Ευρώπη συζήτησαν τη δεκαετία του 1970 τα γενικά προβλήματα των αρρώστων και οργάνωσαν πρωτόκολλα με σκοπό την βελτίωση των αποτελεσμάτων.

Στα πρώτα στάδια εφαρμογής της μεταμόσχευσης μυελού τα προβλήματα ήταν πολλά και δύσκολα. Η αυτόλογη μεταμόσχευση απαιτούσε ανάπτυξη συστημάτων για την κρυσυντήρηση του μοσχεύματος και οι αλλογενείς μεταμοσχεύσεις εμφάνιζαν ανοσολογικά προβλήματα όπως την απόρριψη του μοσχεύματος και την νόσου του μοσχεύματος κατά του ξενιστή. Ο μόνος τρόπος για να διαπιστωθεί η συμβατότητα του μοσχεύματος μέχρις ότου βρεθεί το σύστημα HLA ήταν η μικτή λεμφοκυτταρική καλλιέργεια (MLC). Χωρίς την κατάλληλη διερεύνηση η επιλογή του δότη ήταν τυχαία και λόγω της συνήθους ύπαρξης υψηλής πιθανότητας εμφάνισης βαριάς ασυμβατότητας, μόνο λίγες μεταμοσχεύσεις ήταν επιτυχείς. Παρόλα αυτά αναφέρθηκαν σ'αυτή την περίοδο μερικές περιπτώσεις αντιμετώπισης απλαστικής αναιμίας με ομοιογονιδιακά μοσχεύματα και τουλάχιστον πολύ λίγες περιπτώσεις επιτυχούς αποκατάστασης της αιμοποίησης με μεταμόσχευση μυελού. Κατά την περίοδο αυτή η μεταμόσχευση μυελού σαν θεραπευτική μέθοδο γινόταν δεκτή από τους περισσότερους κλινικούς γιατρούς με πολύ σκεπτικισμό.

Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1960 οι χορήγηση αλλογενών αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων δεν είχε καθιερωθεί σαν μια πρακτική τακτική στην κλινική ιατρική. Από 417 αναφερθείσες περιπτώσεις μόνο 3 παρουσίαζαν διαρκή εγκατάσταση του μοσχεύματος και περίπου 10% των αρρώστων εμφάνισαν κλινική βελτίωση μετά τη χορήγηση του μυελού.

Ο George Mathé υπήρξε πρωτοπόρος στην κλινική μεταμόσχευση, καθώς πρώτος έκανε την πρόταση της προηγούμενης ακτινοβόλησης του αρρώστου με στόχο τη μείωση της κακοήθους νόσου, τη χορήγηση ικανής ποσότητας μυελού για την κακή εγκατάσταση του και την ανάγκη εφαρμογής της νοσηλείας των αρρώστων σε στείρο περιβάλλον. Το 1958, 6 φυσικοί εξετέθησαν λόγω ατυχήματος σε ακτινοβόληση στην

Vinca της Γιουγκοσλαβίας. Από αυτούς πέθαναν όσοι εξετάθησαν σε μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας απλά μερικοί έλαβαν μόνο 600-1000 rads. Αυτοί πήραν αλλογενή μυελικά μοσχεύματα και παρατηρήθηκε επιτυχής αλλά παροδική εγκατάσταση του μοσχεύματος και η μυελική παραγωγή σχετιζόταν με τον αριθμό των χορηγηθέντων μυελικών κυττάρων. Αυτοί εμφάνισαν κυρίως αυτόλογη αιματολογική αποκατάσταση, αλλά το αλλογενές μόσχευμα χρησίμευσε για τη διάσωση των αρρώστων μέχρι να εμφανισθεί η αποκατάσταση της λειτουργίας του μυελού.

Την περίοδο αυτή περιγράφηκαν για πρώτη φορά οι εκδηλώσεις της αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVH) στον άνθρωπο. Ένας άρρωστος με λευχαιμία που είχε λάβει θεραπεία προετοιμασίας με μεθυλο-νιτρο-ιμιδαζόλη, μερκαπτοπουρίνη και ολική σωματική ακτινοβολία που έλαβε μόσχευμα από 6 δότες, εμφάνισε αποφολιδωτική δερματίτιδα, διάρροια και απώλεια βάρους, που αντιμετωπίστηκαν με στεροειδή και αντιβιοτικά. Ο Mathé πρότεινε τότε ότι πιθανόν η αντίδραση αυτή να βοηθά στον περιορισμό των λευχαιμικών κυττάρων με πιθανόν αποτέλεσμα πρόκληση ύφεσης της νόσου, που τώρα ήδη αναγνωρίστηκε σαν αντίδραση του μοσχεύματος κατά των λευχαιμικών κυττάρων (GVL). Ήδη φάνηκε ότι μετά την εμφάνιση αντίδρασης GVH είναι λιγότερες οι υποτροπές της λευχαιμίας σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνισαν αντίδραση GVH.

Ακόμη, ο McFarland το 1961 αντιμετώπισε 20 αρρώστους με απλαστική αναιμία με χορήγηση μοσχευμάτων με $0.7-40 \times 10^9$ κύτταρα χωρίς προηγούμενη χορήγηση θεραπείας προετοιμασίας και από αυτούς 7 παρουσίασαν βελτίωση και μεταξύ των οποίων 5 πλήρη αποκατάσταση. Συνήθως προηγουμένως εχορηγούντο μικρές ποσότητες μυελού που ήταν συνήθως ανεπαρκείς για την πλήρη εγκατάσταση και αποκατάσταση της αιμοποίησης. Κατά την περίοδο αυτή θωρήθηκε αναγκαία πριν τη μεταμόσχευση η χορήγηση προηγουμένως θεραπείας προετοιμασίας με σκοπό την καταστολή της αντίδρασης του ξενιστή προς το μόσχευμα και στις περιπτώσεις κακοήθους νοσήματος την μείωση ή εξάλειψη της υποκείμενης νόσου.

➤ Πρώτες Κλινικές Μελέτες

Βάσει των γνώσεων που αποκτήθηκαν από πειράματα σε ζώα, άρχισε η εφαρμογή της μεταμόσχευσης μυελού σε αρρώστους θανατηφόρων αιματολογικών νοσημάτων. Η αρχή έγινε το 1960, μετά από ένα πυρηνικό ατύχημα στη Γιουγκοσλαβία. Σ' εκείνη την περίπτωση, 6 άνθρωποι, οι οποίοι εκτέθηκαν σε ακτινοβολία, μεταφέρθηκαν στο Παρίσι και τους παρασχέθηκε ιατρική φροντίδα από ομάδα Γιουγκοσλάβων και Γάλλων ιατρών υπό τους Jammt και Mathé. Πέντε άρρωστοι πήραν ΜΜΟ από δότες με ίδια ομάδα αίματος και μόνο ένας είχε θανατηφόρα κατάληξη, ενώ υπήρξαν ενδείξεις μιας παροδικής λειτουργίας του μοσχεύματος στους αρρώστους που έζησαν. Στην τελική ανάλυση, εντούτοις, η αξία της ΜΜΟ συνέχισε να παραμένει αμφισβητήσιμη.

Στην αρχή της δεκαετίας του 1970, ο Bortin δημοσίευσε την επιβίωση σε 203 ΜΜΟ που έγιναν μεταξύ του 1950 και 1962. Τα αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά. Από τους 203 άρρωστους, 152 είχαν πεθάνει κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε τουλάχιστον 125 αρρώστους δεν επιτεύχθηκε εγκατάσταση του μοσχεύματος, χίμαιρα διαπιστώθηκε μόνο σε 11 περιπτώσεις και μόνο 3 άρρωστοι ζούσαν όταν δημοσιεύτηκε η εργασία.

Μέχρι το τέλος του 1960 στη ΜΜΟ είχε δοθεί ελάχιστη προσοχή. Στην δεκαετία του 1970, αναγνωρίστηκε η σημαντικότητα της δοκιμασίας της ιστοσυμβατότητας, αφού αναγνωρίστηκε το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας στην αρχή της δεκαετίας του 1970 και άρχισε η μοντέρνα περίοδος της ΜΜΟ. Έτσι για την επιλογή των δοτών, δινόταν προτεραιότητα σε μέλη της οικογένειας που το περιφερικό τους αίμα έδειχνε τα ίδια αποτελέσματα όπως η δοκιμασία της μέσω του συμπληρώματος λεμφοκυτταροτοξικότητας του αρρώστους (αντιγόνα αναγνωριζόμενα από κυτταροτοξικά αντισώματα). Η πρώτη επιτυχής ΜΜΟ αναφέρθηκε από την ομάδα του Robert Good και αφορούσε ένα παιδί με βαριά συνδυασμένη ανοσολογική ανεπάρκεια. Σ' αυτή την περίπτωση, επιλέχτηκε για δότης ένας αδερφός με βάση το αντιγονικό σχήμα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας, που είναι γνωστό σαν σύστημα HLA.

Περαιτέρω βελτίωση των αποτελεσμάτων σημειώθηκε τη δεκαετία του 1970, λόγω της βελτίωσης των μεθόδων ελέγχου ιστοσυμβατότητας, της προόδου της υποστηρικτικής θεραπείας των απλαστικών συνδρόμων με μεταγγίσεις

πολυμορφοπυρήνων και αιμοπεταλίων και της νοσηλείας των ασθενών σε στείρα δωμάτια.

Τα δέκα τελευταία χρόνια οι βελτιώσεις συνεχίστηκαν, αναφορικά με το χρόνο της μεταμόσχευσης σε πρώιμο στάδιο της νόσου, την εισαγωγή της κλασματοποιημένης TBI και τη χρήση του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου κυκλοσπορίνης. Η ΜΜΟ έχει λάβει πλέον σταθερή θέση στη θεραπεία της βαριάς απλαστικής αναιμίας, την οξεία λευχαιμία, τα σύνδρομα συνδυασμένης ανοσολογικής ανεπάρκειας και τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Στα τέλη της δεκαετίας του 1990, περί τις 40.000 ΜΜΟ είχαν λάβει χώρα παγκοσμίως, ενώ ετησίως η συχνότητά τους ανέρχεται σε 5.000 μεταμοσχεύσεις.

Αρκετές βελτιώσεις των μεταμοσχεύσεων μυελού έγιναν από την ομάδα του E. Donald Thomas με πειραματικές μεταμοσχεύσεις σε σκύλους και την εφαρμογή κατάλληλων πρωτοκόλλων ακτινοβολήσης και πρόληψης της αντίδρασης GVH με τη χορήγηση μεθοτρεξάτης. Τελικά τη μεγαλύτερη ώθηση και βελτίωση των μεταμοσχεύσεων μυελού βοήθησαν σημαντικά ο καθορισμός του συστήματος HLA από τον Jean Dausset (1965), τον Payne (1964) και τον Van Rood (1958) και την ανάπτυξη τεχνικής για την τυποποίηση του από τους Terasaki and McLelland (1964) ώστε οι μεταμοσχεύσεις να γίνονται με συμβατά μοσχεύματα αδερφών μεταξύ δότη και δέκτη. Τα επόμενα χρόνια η μεταμόσχευση φάνηκε να διορθώνει τη συνδυασμένη ανοσολογική ανεπάρκεια που διαφορετικά είχε θανατηφόρα κατάληξη, ενώ από την ομάδα του Thomas στο Seattle έγιναν με επιτυχία μεταμοσχεύσεις σε απλαστική αναιμία και λευχαιμίες.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΜΥΕΛΟΥ

Τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα, σε αντιδιαστολή προς τα δεσμευμένα αιμοποιητικά κύτταρα, έχουν την ικανότητα της αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης σε κύτταρα της ερυθράς, μυελικής/μονοκυτταρικής, μεγακαρυοκυτταρικής και λεμφικής σειράς. Κατόπιν της μυελοκαταστροφικής θεραπείας προετοιμασίας, η εγκατάσταση διαρκούς αιμοποίησης συναρτάται, κατ'ουσίαν, από τη μεταμόσχευση των αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων που έχουν ως αποτέλεσμα τη διαρκή επαναπόικιση του μυελού. Έτσι, αναδεικνύεται η σημασία της ποιοτικής και ποσοτικής εκτίμησης αυτών των κυττάρων στην κλινική πρακτική. Η επιστημονική πρόοδος στον τομέα της βιολογίας των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, η οποία παρατηρείται τα τελευταία χρόνια, έχει ασκήσει έντονη επιρροή στην κλινική μεταμόσχευση. Βασικό αποτέλεσμα της της έρευνας της βιολογίας των αιμοποιητικών κυττάρων ήταν η εισαγωγή των κυτταροκινών στην κινητοποίηση των αρχέγονων κυττάρων στην κλινική πράξη και ανάπτυξη στρατηγικών καθαρισμού αυτών αλλά και ex vivo καλλιέργειας και χειρισμών.

Αφού τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα έχουν την ικανότητα διαφοροποίησης σε όλες τις αιμοποιητικές σειρές, οι τεχνικές θα πρέπει να δείχνουν την μεταφορά της αιμοποίησης όλων των σειρών προέλευσης του δότη στον δέκτη που έχει πάρει έντονη θεραπεία προετοιμασίας. Αυτό μπορεί να μελετηθεί με την χρήση μιας μεθόδου στην οποία αρχέγονα κύτταρα από μυελό άνδρα μεταμοσχεύονται σε γυναίκα μετά θανατηφόρα δόση ακτινοβολίας. Η παρουσία αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στον υπό εξέταση πληθυσμό αποδεικνύεται με την ανάδειξη χρωμοσώματος Y στα λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρηννα και αιμοπετάλια είτε με την τεχνική FISH ή με τεχνολογία Southern blotting. Εναλλακτικές μέθοδοι για την απόδειξη ότι τα κύτταρα της αιμοποιητικής αποκατάστασης προέρχονται από τον δότη περιλαμβάνουν την χρήση ενός ειδικού δείκτη χρωμοσώματος του δότη ή τον ισότυπο αιμοσφαιρίνης. Πρόσφατα έχει δειχτεί ότι η επιβίωση με φορέα ρετροϊό πριν τη μεταμόσχευση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για «tag» τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Αφού κάθε μεταλλαγμένο αρχέγονο κύτταρο χαρακτηρίζεται από μια μοναδική θέση ενσωμάτωσης του ρετροϊού, αυτή η προσέγγιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης για τη μελέτη της συμμετοχής διαφορετικών κλώνων μυελικών κυττάρων στην μακροχρόνια αιμοποίηση.

Εκτός από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα υπάρχει μια ιεραρχία των πιο δεσμευμένων αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων που συμμετέχει στην άμεση αιμοποιητική αποκατάσταση μετά τη μεταμόσχευση. Έχουν αναπτυχθεί μερικές τεχνικές για τη μέτρηση του κυτταρικού διαμερίσματος. Ιστορικά αυτές αρχικά έγιναν με τις τεχνικές CFU-S στις οποίες αναπτύσσονται ορατές αποικίες στην επιφάνεια του σπληνός των ακτινοβολημένων ποντικών 8-12 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση. Τα δεσμευμένα προγονικά κύτταρα της κοκκιώδους σειράς μπορεί επίσης να μετρηθούν με την χρήση καλλιιεργειών σε ημιστερεά υλικά όπου προστίθενται ορισμένοι αυξητικοί παράγοντες. Μορφολογικά διακρίνονται, ομάδες κυττάρων που περιλαμβάνουν CFU-GM και BFU-E που μετρούνται 7-14 ημέρες μετά. Αυτές οι τεχνικές έχουν σημαντική αξία για την ποσοτική εκτίμηση των δειγμάτων για μεταμόσχευση στην κλινική πράξη.

Τα αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα μπορεί επίσης να καλλιεργηθούν σε καλλιέργειες μυελού μακράς διάρκειας όπου επιτρέπεται η επαφή με τα καλλιεργούμενα κύτταρα του στρώματος. Σε αυτή την τεχνική ο σχηματισμός των αποικιών των προσκολλώμενων περιοχών στο στρώμα σημειώνεται 7-28 ημέρες μετά την έναρξη της καλλιέργειας. Ο αριθμός των CAFC (cobblestone area forming cells) φαίνεται ότι σχετίζεται με τον αριθμό των απαναποικιζόντων κυττάρων μακράς διάρκειας.

Με σκοπό να διευκολυνθεί η παρασκευή ενός καθαρού πληθυσμού HSC έχει γίνει προσπάθεια για τον καθορισμό του φαινότυπου των επαναποικιζόντων αρχέγονων κυττάρων μακράς διάρκειας. Αν και ακόμα δεν υπάρχει μονοκλωνικό αντίσωμα που αναγνωρίζει αποκλειστικά τα HSC, έχει βρεθεί ένας συνδυασμός δεικτών επιφανείας που επιτρέπουν τον καθορισμό ενός κυτταρικού πληθυσμού που είναι περίπου 2000 φορές εμπλουτισμένα για HSC. Αυτά τα κύτταρα χαρακτηρίζονται από την παρουσία μερικών καθορισμένων αντιγόνων των αρχέγονων κυττάρων (Sca-1), την απουσία δεικτών σειράς που συνοδεύεται με διαφοροποίηση αιμοποιητικών σειρών (lin-1) και χαμηλή έκφραση Thy1. Σε μοντέλο ποντικού μπορεί να δείχτεί ότι μόνο 100 κύτταρα από αυτόν τον πληθυσμό Sca-1+, lin-1+, Thy1^{low}, απαιτούνται για την επαναποίκιση ενός δέκτη με θανατηφόρα δόση ακτινοβολίας. Εναλλακτικά τα HSC μπορεί να εμπλουτιστούν με βάση τη χαμηλή κατακράτηση της χρωστικής των μιτοχονδρίων ροδαμίνης και σχετική αντοχή στην κυτταροτοξική δράση της 5 Fluorouracil.

Χαρακτηριστικό των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων στον άνθρωπο συνιστά η έκφραση του αντιγόνου CD34. Επιπλέον χαρακτηρισμός έδειξε ότι τα

επαναποικίζοντα κύτταρα περιέχονται σε ένα πληθυσμό CD34+, CD33-, CD38-, HLA-DR, Thy1low, rhodamine dull. Η παρουσία των ανθρώπινων αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων στο διαμέρισμα των CD34+ των λαμβανόμενων αρχέγονων κυττάρων του μυελού ή του περιφερικού αίματος έχει εκμεταλλευτεί σε μια προσπάθεια να ελαχιστοποιηθεί η πρόσμιξη του μοσχεύματος από κύτταρα όγκου. Αν και η έκταση του ποια στρατηγική απομάκρυνσης θα μειώσει την υποτροπή είναι αμφιλεγόμενη, έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές κλινικές μελέτες θετικής επιλογής για την απομόνωση CD34+ κυττάρων πριν την μεταμόσχευση με σκοπό τον περιορισμό πρόσμιξης από CD34- κύτταρα. Επιπλέον η επιλογή CD34+ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν έναν τύπος απομάκρυνσης T λεμφοκυττάρων στην αλλογενή μεταμόσχευση. Με την πρόσφατη τεχνολογία η επιλογή CD34+ έχει σαν αποτέλεσμα την κατά 2-3 λογαρίθμους απομάκρυνση των T κυττάρων και έχει φανεί ότι μειώνει την συχνότητα της GVH, αλλά συγχρόνως με αύξηση της υποτροπής της νόσου και διαταραχή της ανοσολογικής αποκατάστασης μετά τη μεταμόσχευση.

Σε σταθερές συνθήκες αιμοποίησης μόνο ένας μικρός αριθμός αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων και HSC κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα. Η χορήγηση κυτταροκινών όπως G-CSF ή κυτταροστατικών, όπως κυκλοφωσφαμίδη, έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων τόσο στα ποντίκια όσο και στον άνθρωπο. Με μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων που κινητοποιήθηκαν σε αρσενικά ποντίκια και χορηγήθηκαν σε θηλυκά ποντίκια που πήραν θανατηφόρα δόση ακτινοβολίας και εξέταση για την παρουσία του χρωμοσώματος Y με ανάλυση FISH δείχθηκε ότι τα HSC που προκαλούν μακροχρόνια επαναποίκιση κινητοποιούνται επιπλέον των δεσμευμένων αιμοποιητικών προβαθμίδων. Σε αυτή την κατάσταση τόσο της αυτόλογης όσο και αλλογενούς μεταμόσχευσης μυελού τα κινητοποιημένα προγονικά κύτταρα εγκαθίστανται ικανοποιητικά και μειώνουν τη διάρκεια της ουδετεροπενίας σε σύγκριση με την μεταμόσχευση κυττάρων από τον μυελό. Η ικανότητα κινητοποίησης και η λήψη μεγάλων αριθμών αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων από το περιφερικό αίμα έχει αλλάξει σημαντικά την πρακτική της κλινικής μεταμόσχευσης τα τελευταία 10 χρόνια. Σαν συνέπεια πάνω από 90% των αυτόλογων μεταμοσχεύσεων γίνονται τώρα με συλλογή αιμοποιητικών κυττάρων από το περιφερικό αίμα παρά από το μυελό και τα κινητοποιημένα κύτταρα αυξάνονται όλο και περισσότερο στην αλλογενή μεταμόσχευση. Εντούτοις, παρά την αυξημένη

σημασία τους στην κλινική μεταμόσχευση ο μηχανισμός με τον οποίον κινητοποιούνται τα προγονικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα είναι ακόμα άγνωστος. Είναι τώρα ξεκάθαρο ότι ένας αριθμός κυτταροκινών, εκτός από τον G-CSF, όπως η SCF, η IL3, η θρομβοποιητίνη και ο ligant για τον υποδοχέα τυροσινικής κινάσης flt-3/flk-2 κινητοποιούν προγονικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα. Επιπλέον για αύξηση της προκαλούμενης κινητοποίησης με τη χορήγηση χημειοθεραπείας φαίνεται μια συνέργια του G-CSF, KL και flt-3 που δείχνει επίσης κάποια συνεργική επίδραση στην κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων. Αντίθετα με την κινητοποίηση που προκαλείται από κυτταροκίνες ή κυτταροστατικά φάρμακα που απαιτεί μερικές ημέρες για να φτάσει στο μέγιστο, η χορήγηση χημειοκινών όπως IL-1 ή IL-8 προκαλούν πολύ μεγάλη αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων προγονικών κυττάρων σε ώρες μετά τη χορήγηση. Έχει προταθεί ένας αριθμός τεχνικών για τη κινητοποίηση. Μια πιθανότητα είναι ότι η χορήγηση μιας κυτταροκίνης έχει σαν αποτέλεσμα σε μια συνολική αύξηση του μεγέθους της δεξαμενής των αρχέγονων κυττάρων σαν συνέπεια είτε της αυξητικής δράσης της κυτταροκίνης ή της μείωσης του ρυθμού απόπτωσης με αποτέλεσμα αυξημένη επιβίωση των κυκλοφορούντων προγονικών κυττάρων. Εντούτοις, αυτό το μοντέλο δεν φαίνεται να ισχύει με την παρατήρηση ότι η χορήγηση του G-CSF και της κυκλοφωσφαμίδης αυξάνει τον αριθμό τους κατά 35 φορές χωρίς οποιαδήποτε αύξηση του συνολικού αριθμού των HP. Λαμβανόμενα μαζί με την ταχεία αύξηση των κυκλοφορούντων προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων που προκαλείται από τις χημειοκίνες δείχνει ότι η κινητοποίηση τους προκαλείται από μια πρωτοπαθή ανακατανομή των HP από τον μυελό στο περιφερικό. αίμα παρά στην ολική αύξηση του αριθμού των προγονικών κυττάρων.

Έτσι έχει υποτεθεί ότι η κινητοποίηση των αρχέγονων κυττάρων εμφανίζεται σαν πρωτοπαθής συνέπεια αλλαγής του μηχανισμού προσκόλλησης με τον οποίο τα HP και τα HSC εντοπίζονται στις μυελικές κοιλότητες. Στον μυελό, η αιμοποίηση περιορίζεται στα εξωαγγειακά διαστήματα όπου τα προγονικά και τα αρχέγονα κύτταρα συνδέονται με το μυελικό στρώμα. Τα διαφορετικά κύτταρα που αποτελούν το μυελικό στρώμα, όπως τα λιποκύτταρα, οι ινοβλάστες και τα μακροφάγα, εκκρίνουν διάφορα εξωκυττάρια μόρια όπως κολλαγόνο, γλυκοπρωτεΐνες (φιμπρονεκτίνη, θρομβοσπονδίνη) και γλυκοζαμινογλυκάνες (υαλουρονικό οξύ και παράγωγα χονδροϊτίνης). Τόσο τα κύτταρα του στρώματος όσο και η συνοδός εξωκυττάρια μήτρα δημιουργεί το αιμοποιητικό μικροπεριβάλλον που είναι

ουσιαστικό για την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των HSC. Εργαστηριακές μελέτες έδειξαν ότι η *in vitro* προσκόλληση των προγονικών και αρχέγονων κυττάρων στο μυελικό στρώμα καλλιέργειας μεσολαβείται από την αλληλεπίδραση μορίων προσκόλλησης κυττάρων που εκφράζονται στην επιφάνεια τους με συγγενή ligands στο μικροπεριβάλλον του μυελού. Έχουν βρεθεί τέτοια μόρια όπως οι ιντεγκρίνες VLA4, CD44 και ICAM 1. Η παρατήρηση ότι η διακοπή της αλληλεπίδρασης μεταξύ προγονικών κυττάρων και μυελικού στρώματος, που προκαλείται από αντισώματα για τα CD44 ή VLA4, αναστέλλουν την αιμοποίηση σε ένα σύστημα καλλιέργειας μυελού μακράς διάρκειας ενισχύει την υπόθεση ότι αυτά τα μόρια παίζουν σημαντικότατο ρόλο για την ρύθμιση της αιμοποίησης *in vivo*.

Η υπόθεση ότι η κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων μπορεί να οφείλεται σε αλλαγές στην έκφραση των μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια τους, ενισχύεται από μελέτες στις οποίες βρέθηκε μείωση της έκφρασης των μορίων VLA4 και VLA5 στην επιφάνεια των κινητοποιημένων προγονικών κυττάρων. Επιπλέον η έκφραση του *c-kit*, ενός υποδοχέα τυροσινικής κινάσης που λαμβάνει μέρος στις αντιδράσεις προσκόλλησης *in vitro* έχει βρεθεί να είναι μειωμένη επίσης σε κινητοποιημένα προγονικά κύτταρα. Έτσι είναι σημαντική η παρατήρηση ότι το KL, ο ligand για το *c-kit* τροποποιεί την λειτουργική απληστία του VLA-4. Πιο άμεση ένδειξη ότι η τροποποίηση της λειτουργίας των μορίων προσκόλλησης των κυττάρων μπορεί να ευθύνεται για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων παρέχεται από μελέτες στις οποίες η χορήγηση των αντισωμάτων κατά του VLA4 αυξάνει τον αριθμό των κυκλοφορούντων HP μέχρι 20 φορές. Η χορήγηση του αντί-VLA4 αυξάνει επίσης την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων που προκαλείται από τον G-CSF και KL, με αποτέλεσμα μέχρι 10 φορές αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων προγονικών κυττάρων που παρατηρείται μετά την κινητοποίηση μόνο με χορήγηση κυτταροκίνης. Απαιτούνται επιπλέον εργασίες για τον καθορισμό του ρόλου των μορίων προσκόλλησης των κυττάρων στην κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων που θα έχει σημαντική αξία για τον καθορισμό στρατηγικών για την κλινική βελτίωση της κινητοποίησης.

Η ικανότητα μεταμόσχευσης HP στο περιβάλλον του μυελού των οστών των ακτινοβολημένων δεκτών είναι ένα ουσιαστικό βήμα για τη δημιουργία μακροχρόνιας αιμοποίησης μετά τη μεταμόσχευση. Τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα και τα προγονικά κύτταρα μπορεί να καθοριστούν στον μυελό των ακτινοβολημένων δεκτών σε 3 ώρες μετά τη μεταμόσχευση. Μετά την αρχική τους

διακοπή μεταναστεύουν μέσω του ενδοθηλίου των κολποειδών και τελικά παραμένουν στενά προσδεμένα στα εξωαγγειακά διαστήματα του μυελού. Η παραπέρα διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμός τους σχετίζεται με τα κύτταρα του στρώματος του μυελού και τα μόρια της συνοδού θεμέλιας ουσίας που αποτελούν μαζί το αιμοποιητικό μικροπεριβάλλον. Οι μοριακές οδοί που μεσολαβούν στην προσκόλληση των προγονικών κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του μυελού και η μετανάστευση τους μέσω των ενδοθηλίων *in vivo* δεν είναι πλήρως κατανοητή. Πρόσφατες μελέτες υποθέτουν κάποιο ρόλο για την ιντεγκρίνη VLA4 σε όλη αυτή τη διαδικασία. Αντισώματα κατά της VLA4 μειώνουν τον αριθμό των μεταμοσχευόμενων HP στον μυελό των ακτινοβολημένων δεκτών. Σε άλλες μελέτες έχει φανεί ότι αντίσωμα κατά του ligand της VLA4 VCAM-1, που εκφράζεται στην επιφάνεια του μυελικού στρώματος, μειώνει επίσης τον αριθμό των HP που εγκαθίστανται στο μυελό των ακτινοβολημένων δεκτών. Σε άλλες μελέτες φάνηκε ότι το αντίσωμα κατά του ligand VLA4 το VCAM-1, που εκφράζεται στην επιφάνεια του μυελικού στρώματος, μειώνει επίσης τον αριθμό των εγκαθιστάμενων των HP στους δέκτες μυελού. Έτσι όλες οι παραπάνω μελέτες υποθέτουν κάποιο ρόλο της οδού VLSA4/VCAM1 στην εγκατάσταση των μεταμοσχευόμενων προγονικών κυττάρων. Επιπλέον η παρατήρηση ότι τα αντισώματα κατά του VLA4 μειώνουν μόνο τους αριθμούς των εγκαθιστούμενων HP στον μυελό των ακτινοβολημένων δεκτών, κατά 40% περίπου, υποθέτει ότι και άλλα μόρια κυτταροπροσκόλλησης φαίνεται να έχουν ρόλο στη διαδικασία αυτή. Η ικανότητα καθορισμού της μοριακής βάσης της εγκατάστασης των αρχέγονων κυττάρων εμφανίζει αυξανόμενη σημασία όσον αφορά τη μείωση της τοξικότητας των προς το παρόν χρησιμοποιούμενων σχημάτων θεραπείας προετοιμασίας και βελτίωσης της εγκατάστασης στην περίπτωση των μη μυελοκαταστροφικών σχημάτων θεραπείας προετοιμασίας.

ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΜΥΕΛΟΥ

Παρά την ομοιότητα της διαδικασίας της ΜΜΟ σε όλες τις περιπτώσεις, οι στόχοι της μεταμόσχευσης βρίσκονται σε σχέση εξάρτησης από τη συγκεκριμένη νόσο. Όταν υπάρχουν εγγενή νοσήματα του μυελού (ανεπάρκειες ενζύμων, διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας ή διαταραχές της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης), η διαταραχή μπορεί να διορθωθεί όταν καταστραφεί ο μυελός με υψηλές δόσεις χημειο και ακτινοθεραπείας και αντικατασταθεί από τον φυσιολογικό μυελό του δότη. Τέτοια παραδείγματα είναι η βαριά συνδυασμένη ανοσολογική ανεπάρκεια (SCID) όπου μπορεί να εγκατασταθεί ένα φυσιολογικό ανοσολογικό σύστημα ακόμα και χωρίς προηγούμενη χορήγηση θεραπείας προετοιμασίας. Στην ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία, όπου υπάρχει παθολογική σύνθεση αιμοσφαιρίνης, μπορεί να αποκατασταθεί η φυσιολογική σύνθεσή της με τον μεταμοσχευόμενο μυελό. Στην νόσο του Hurler, το ένζυμο που ανεπαρκεί, μια α1-ιντουρονιδάση, μπορεί να αντικατασταθεί με τον μεταμοσχευόμενο αλλογενή μυελό των οστών.

Η βαριά απλαστική αναιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας έχει πολύ κακή πρόγνωση και στις περιπτώσεις που δεν απέδωσε η κλαστική φαρμακευτική αγωγή για να αποκατασταθεί η αιμοποίηση, η μόνη ελπίδα είναι η αλλογενής ΜΜΟ.

Ο μυελός των οστών είναι συνήθως η κύρια θέση εντόπισης της νόσου στις αιματολογικές κακοήθειες, όπου ο στόχος της ΜΜΟ είναι να εξαλειφθεί ο παθολογικός πληθυσμός στον μυελό μαζί με τα φυσιολογικά κύτταρα και στη συνέχεια να αντικατασταθεί με τον αλλογενή μυελό, ο οποίος καθώς αποκαθιστά το αιμοποιητικό σύστημα ασκεί συγχρόνως και μια αντιλευχαιμική δράση.

Αρκετοί συμπαγείς όγκοι είναι ευαίσθητοι στη χημειοθεραπεία και το θεραπευτικό αποτέλεσμα εξαρτάται από τη δόση των κυτταροστατικών και ακτινοβολίας με αποτέλεσμα συχνά εξαφάνιση της νόσου. Αυτό το θετικό αποτέλεσμα από την εντατικοποίηση της δόσης περιορίζεται από την τοξικότητά της στον μυελό, η οποία μπορεί να παρακαμφθεί με την αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων που λαμβάνονται πριν από τη θεραπεία είτε από τον μυελό είτε από το περιφερικό αίμα. Αυτόλογες μεταμοσχεύσεις γίνονται επίσης για μυελικά νοσήματα που δεν υπάρχει διαθέσιμος αλλογενής δότης ή αν ο άρρωστος είναι πολύ ηλικιωμένος για να ξεπεράσει τα προβλήματα που συνοδεύουν την αλλογενή ΜΜΟ. Σε μερικές περιπτώσεις τα αποτελέσματα όσον αφορά την επιβίωση χωρίς νόσο έχουν βελτιωθεί

σε σχέση με τα αποτελέσματα της εφαρμογής μόνο χημειοθεραπείας. Εντούτοις, στην αυτόλογη μεταμόσχευση δεν εκδηλώνεται η αντίδραση GVL, αφού τα αιμοποιητικά κύτταρα με τα οποία γίνεται η διάσωση μετά τις υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας δεν αναγνωρίζονται σαν ξένα.

EUROPEAN SOCIETY FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION

ACTIVITY SURVEY IN 2012 : Donor type and stem
cell source : all transplants

STEM CELL SOURCE				
DONOR TYPE	BM	PBSC	CORD	TOTAL
ALLOGENEIC TOTAL	3476	11117	758	15351
HLA-id	1570	4236	58	5864
HLA-nid	445	766	6	1217
SYNGENEIC	7	39	0	46
UNRELATED	1454	6076	694	8224
AUTOLOGOUS	176	22285	6	22467

ΜΟΝΑΔΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΜΥΕΛΟΥ

Η προετοιμασία και η πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης μυελού απαιτούν μια σειρά από πολύπλοκες διαδικασίες, που πρέπει να εφαρμόζονται μόνο σε πολύ εξειδικευμένα κέντρα,. Μια μονάδα μεταμόσχευσης μυελού είναι απαραίτητο να έχει αποστειρωμένα δωμάτια, όπου ο αέρας διηθείται και ανανεώνεται συνεχώς (laminar air flow) καθώς και κοινά δωμάτια, όπου θα νοσηλεύονται οι άρρωστοι πριν και μετά τη μεταμόσχευση, αφού προηγουμένως αποστειρωθούν κατάλληλα. Μια τέτοια μονάδα απαιτεί ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό εντελώς εξειδικευμένο στις συνθήκες νοσηλείας και τα προβλήματα αυτών των αρρώστων, καθώς και βοήθεια από ψυχολόγο, διαιτολόγο και φυσιοθεραπευτή. Ο άρρωστος, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του, παραμένει στην περιοχή του θαλάμου που είναι στείρα και οι επισκέψεις των γιατρών και των νοσοκόμων είναι όσο το δυνατόν λιγότερες υπό αυστηρά μέτρα ασηψίας, πράγμα που απαιτεί κατάλληλα οργανωμένη μονάδα αποστείρωσης του υλικού.

Επίσης, απαιτείται καθημερινή φροντίδα του αρρώστου: α) Αποστείρωση του δέρματος με αντισηπτικά διαλύματα καθώς και αποστείρωση όλων των αντικειμένων που χρησιμοποιεί ο άρρωστος. β) Περιποίηση του στόματος με αντισηπτικά και αντιμυκητιακά διαλύματα. γ) Χορήγηση από το στόμα ενός συνδυασμού αντιβιοτικών, με σκοπό την αποστείρωση του πεπτικού σωλήνα καθώς και προληπτική χορήγηση φαρμάκων κατά των ιών και της τοξοπλάσμωσης. δ) Χορήγηση αποστειρωμένης τροφής ή και τροφής χωρίς γλουτένη. ε) Εφαρμογή μόνιμου κεντρικού καθετήρα για την καθημερινή χορήγηση παρεντερικής διατροφής και τη χορήγηση των απαραίτητων φαρμάκων.

Η μονάδα μεταμόσχευσης πρέπει, κατά προτίμηση, να στεγάζεται σε μεγάλο νοσοκομείο και είναι ανάγκη να συνεπικουρείται: 1) Από κέντρο ακτινοθεραπείας όπου θα γίνονται οι ακτινοβολήσεις, που προγραμματίζονται στη θεραπεία προετοιμασίας. 2) Αίθουσα χειρουργείου για την υπό γενική αναισθησία λήψη του μυελού από το δότη. 3) Εργαστήριο ιστοσυμβατότητας για την εκλογή του κατάλληλου δότη. 4) Κέντρο Αιμοδοσίας; για την απαιτούμενη συνεχή και επαρκή κάλυψη των μεταμοσχευμένων με ακτινοβολημένες μονάδες αίματος και αιμοπεταλίων, που να έχει επίσης τη δυνατότητα μετάγγισης λευκών καθώς και εκτέλεση πλασμαφαίρεσης, όταν είναι αναγκαίο. Τα ανωτέρω πρέπει να

συμπληρώνονται από κατάλληλο εργαστήριο λοιμώξεων, ανοσολογικό, γενετικό κλπ για την κατάλληλη παρακολούθηση και έγκαιρη διάγνωση των πολλαπλών λοιμωδών και ανοσολογικών επιπλοκών και μεταβολών που συνοδεύουν τη μεταμόσχευση.

Τα προβλήματα ποικίλουν και αφορούν πρωτίστως την επιλογή του δότη, την προετοιμασία του δέκτη, την καλή εγκατάσταση και λειτουργία του μοσχεύματος, την οξεία και χρόνια αντίδραση GVH όπως και τις πρώιμες και όψιμες λοιμώξεις. Τέλος, ειδικό πρόβλημα συνιστά ο κίνδυνος υποτροπής των μεταμοσχεύσεων που γίνονται σε λευχαιμίες.

ΤΥΠΟΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΜΥΕΛΟΥ

Τα πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα που έχουν δεσμευτεί για κύτταρα του αίματος βρίσκονται στον μυελό των οστών και σε μικρότερη αναλογία στο περιφερικό αίμα. Και οι δύο αυτές θέσεις μπορεί να αποτελέσουν πηγή των μυελικών αρχέγονων κυττάρων είτε για αυτόλογη ή για αλλογενή μεταμόσχευση.

Τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα (HSC) είναι η μείζονα πηγή κυττάρων που χρησιμοποιούνται για αλλογενή μεταμόσχευση μέχρις ότου ανακαλύφθηκε ότι διάφορες κυτταροκίνες ήταν ικανές να κινητοποιήσουν αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα στο περιφερικό αίμα και ότι ο ομφάλιος λώρος περιείχε έναν αριθμό κυττάρων ικανό για μεταμόσχευση παιδιών και αρκετών ενηλίκων. Ο καθορισμός των δεικτών των προγονικών αρχέγονων κυττάρων όπως το αντιγόνο CD34 επέτρεψαν την ανάπτυξη μεθόδων για τον απομόνωση και κάθαρση άωρων προγονικών κυττάρων. Η ανακάλυψη διαφόρων ιντερλευκινών και κυτταροκινών έδωσαν γένεση σε μελέτες για την απομόνωση και τον εμπλουτισμό διαφόρων υποπληθυσμών αιμοποιητικών κυττάρων. Διάφορα προβλήματα όπως η διαδικασία, ασφάλεια, επικύρωση, αλληλεπίδραση με τη βιομηχανία βιοτεχνολογίας και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων συζητούνται ευρέως.

Ο άριστος αριθμός των εμπύρηνων κυττάρων που απαιτούνται για μακροχρόνια εγκατάσταση του μοσχεύματος εκτιμάται σε $2 \times 10^8/\text{kg}$ και ο αριθμός των CD34+ κυττάρων σε $2 \times 10^6/\text{kg}$. Είναι γνωστό ότι η εγκατάσταση έχει σχέση με τον αριθμό των μονοπύρηνων κυττάρων που χορηγούνται αλλά αυτός ο αριθμός μπορεί να ποικίλει ανάλογα με παραμέτρους του δότη και του δέκτη όπως την πηγή των αρχέγονων κυττάρων, την ηλικία, τη διάγνωση, τη συμβατότητα HLA και τις μεθόδους θεραπείας προετοιμασίας και πρόληψης της GVH.

Ο κριτικός αριθμός των μεταμοσχευόμενων T λεμφοκυττάρων για την πρόκληση οξείας GVH κυμαίνεται από 1×10^5 - $1 \times 10^6/\text{kg}$. Με σκοπό την πρόληψη της GVH, χρησιμοποιούνται διάφοροι τρόποι απομάκρυνσης των T κυττάρων όπως με αρνητική επιλογή με μονοκλωνικά αντισώματα, θετική επιλογή των CD34+ κυττάρων με ανοσομαγνητικά σφαιρίδια ή στήλες βιοτίνης/αβιδίνης. Αυτός ο χειρισμός δίνει δυνατότητες εμπλουτισμού σε CD34+ κύτταρα με σύγχρονη απομάκρυνση T κυττάρων κατά 2-3 λογαρίθμους. Αυτές οι μέθοδοι αφαίρεσης χρησιμοποιούνται κυρίως σε μη συμβατά μέλη της οικογένειας και σε μεταμόσχευση από μη συγγενείς

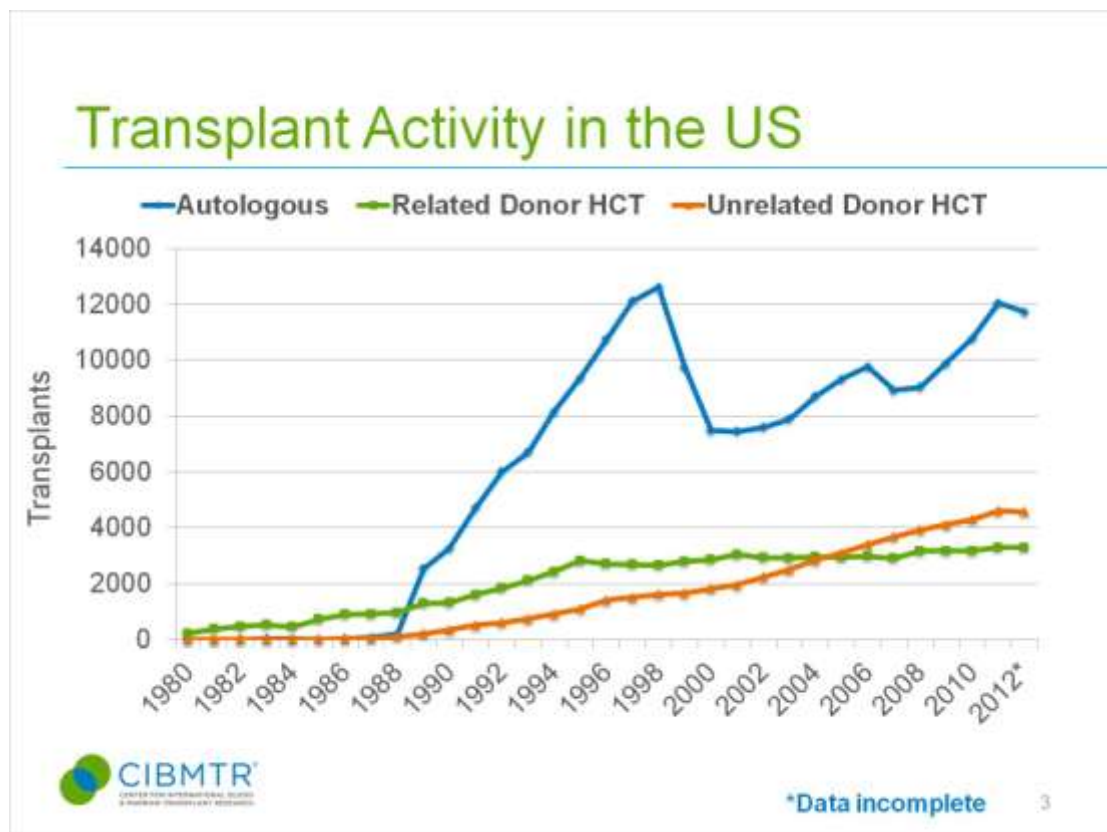
δότες. Έχει φανεί ότι η απομάκρυνση των T κυττάρων αυξάνει τον κίνδυνο απόρριψης και την υποτροπή της λευχαιμίας. Αυτή η επιπλοκή μπορεί να υπερνικηθεί με αύξηση της δόσης της θεραπείας προετοιμασίας και του αριθμού των χορηγούμενων κυττάρων. Άλλα πρωτόκολλα διερευνούν την απομάκρυνση των T κυττάρων ή προσθήκη λεμφοκυττάρων από το περιφερικό αίμα του δότη μετά τη μεταμόσχευση. Όλες αυτές οι μέθοδοι είναι πειραματικές και απαιτούν αξιολόγηση πριν την χρήση τους σαν μεθόδου ρουτίνας.

ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Η αλλογενής μεταμόσχευση αφορά μεταμόσχευση μυελού ή αρχέγονων κυττάρων από το περιφερικό αίμα ενός δέκτη του ίδιου είδους που είναι γενετικά διαφορετικός, με την εξαίρεση τις περιπτώσεις μονογενούς δίδυμου όπου η μεταμόσχευση είναι συγγενεϊκή ή ομοιογονιδιακή. Σ' αυτή την περίπτωση δεν υπάρχει εμφάνιση αντίδρασης GVH και κατά συνέπεια αντιλευχαιμικής δράσης από την μεταμοσχευόμενο μυελό επειδή ο ξενιστής δεν αναγνωρίζει σαν διαφορετικό τον χορηγούμενο μυελό. Πιο συχνά χορηγείται μυελός από ένα απόλυτα συμβατό αδερφό ή αδερφή δότη, που συνοδεύεται από κάποιου βαθμού αντίδραση GVH και ο δέκτης θα πρέπει να λαμβάνει ανοσοκαταστολή του τύπου κυκλοσπορίνης με η χωρίς σύγχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης για την πρόληψη από την αντίδραση.

Μέλη της οικογένειας εν μέρει συμβατά ή συμβατοί αλλά μη συγγενείς δότες από μια τράπεζα εθελοντών δοτών χρησιμοποιούνται επίσης σαν δότες μυελού, αλλά σ' αυτές τις περιπτώσεις αυξάνει τόσο η συχνότητα εμφάνισης βαριάς αντίδρασης GVH όσο και η απόρριψη του μοσχεύματος.

Αριθμός μεταμοσχεύσεων ανά έτος στις ΗΠΑ :



ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ (ΣΥΣΤΗΜΑ HLA)

Το αντιγονικό σύστημα HLA ανήκει στην ευρεία οικογένεια (suprafamily) των ανοσοσφαιρινών. Πρόκειται για πρωτεϊνικά μόρια δομικά συγγενή, με κοινό ρόλο την αναγνώριση των κυττάρων του ίδιου οργανισμού μεταξύ τους (αναγνώριση που μπορεί να είναι ανοσολογικής ή μη ανοσολογικής αρχής). Τα μόρια της κατηγορίας αυτής, που αποτελούν στοιχεία της κυτταρικής μεμβράνης, είναι πολλά. Από αυτά, άλλα είναι πολυμορφικά (δηλ. η πρωτοταγής δομή διαφέρει από άτομο σε άτομο, όπως οι ανοσοσφαιρίνες, ο υποδοχέας T-λεμφοκυττάρου, τα μόρια HLA) και άλλα μονομορφικά (δηλ. ίδια σε όλα τα άτομα, όπως τα μόρια CD4, CD8 κλπ).

Το Μείζον Σύστημα Ιστοσυμβατότητας (MHC ή HLA από το Human Leucocyte Antigens) είναι σύνολο αντιγόνων που έχουν σχέση: α) με την άμυνα του οργανισμού, β) με την διεργασία απορρίψεως μοσχευμάτων και γ) με την προδιάθεση ή ευπάθεια σε διάφορα νοσήματα.

Στον άνθρωπο τα αντιγόνα HLA κωδικογραφεί περιοχή που εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Διακρίνονται 3 κατηγορίες ή τάξεις HLA αντιγόνων (class I, II και III). Η τάξη I περιλαμβάνει τρεις τουλάχιστον αντιγονικούς τύπους αντιγόνων HLA (A, B και C). Η τάξη II των αντιγόνων HLA (ή περιοχή HLA-D), κωδικογραφεί 3 τουλάχιστον οικογένειες γονιδίων (DP, DQ, DR). Ακόμη περιλαμβάνει γονίδια που λόγω ελαττωματικής δομής δεν εκφράζονται (ψευδογόνοι). Η τάξη III κωδικοποιεί στοιχεία του συστήματος του συμπληρώματος (C2, C4S, C4F, Bf) και των ερυθροκυτταρικών ομάδων Chido και Rogers (τμήματα του C4).

Η περιοχή HLA στο 6ο χρωμόσωμα περιλαμβάνει και γονίδια άλλων προϊόντων όπως η 21-υδροξυλάση, η φωσφογλυκομουτάση-3, η γλυοξαλάση, η καχεξίνη (TNF) και άλλα. Θεωρείται ότι σε αυτή την περιοχή (περίπου 1% του συνολικού γενετικού υλικού του ανθρώπου) χωρούν γόνιμοι για εκατοντάδες προϊόντα. Γονιδιακά συστήματα ανάλογα με το HLA του ανθρώπου έχουν όλα τα θηλαστικά (μάλιστα υπάρχουν αρκετές δομικές και λειτουργικές ομοιότητες μεταξύ τους). Επίσης υπάρχουν και τα λεγόμενα ελάσσονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας που έχουν δευτερεύουσα σημασία στην επιβίωση μοσχευμάτων.

Οι γονιδιακοί τόποι των HLA αντιγόνων είναι πολυ-αλληλικοί [κάθε τύπος (locus) μπορεί εναλλακτικά να καταληφθεί από γονίδια (αλληλόμορφα), που το καθένα κωδικογραφεί διαφορετικό αντιγόνο]. Σήμερα είναι γνωστό ότι τα αλληλόμορφα

γονίδια HLA-A είναι τουλάχιστον 17, τα HLA-B 36, τα HLA-C 12, τα HLA-D τουλάχιστον 12 κλπ. Συνεχώς αναγνωρίζονται νέα αντιγόνα. Η μοριακή μελέτη συμβάλλει σε αυτό. Κάθε χρωμόσωμα διαθέτει ένα αλληλόμορφο γονίδιο για κάθε θέση (A, B, C, DR κλπ). Επειδή τα χρωμοσώματα είναι δύο, το κάθε άτομο έχει δύο A, δύο B, δύο C κλπ αντιγόνα. Ο συνδυασμός των αντιγόνων που κωδικογραφούνται από δύο ή περισσότερους διαδοχικούς τόπους στο ίδιο χρωμόσωμα λέγεται απλότυπος. (Δηλ. κάθε άτομο κληρονομεί ένα απλότυπο από κάθε γονέα). Η συχνότητα των αντιγόνων στους διάφορους λαούς διαφέρει.

Τα αντιγόνα HLA τάξης I και τα αντιγόνα HLA-DR της τάξης II, ανιχνεύονται με ορολογικές μεθόδους (δηλ. μεθόδους που βασίζονται στην αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος, με τη βοήθεια HLA-αντιορών (μέθοδος μικρο-λεμφοκυτταροτοξικότητας των Terasaki and McClelland). Τα αντιγόνα HLA Τάξης II ανιχνεύονται με μικτή λεμφοκυτταρική καλλιέργεια (Mixed Lymphocyte Culture/MLC). Παράλληλα με τις μεθόδους αυτές, τα αντιγόνα HLA μελετώνται και με τεχνικές μοριακής βιολογίας (όπως η τεχνική Southern blotting και η τεχνική αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμερισμού pcr).

Τα αντιγόνα HLA χημικώς είναι γλυκοπρωτεΐνες και στερεοχημικώς ετεροδιμερή. Από αυτά, τα αντιγόνα HLA τάξης I (HLA-A,-B,-C) βρίσκονται στην επιφάνεια όλων των εμπύρηνων κυττάρων. Τα αντιγόνα HLA τάξης II ανιχνεύονται σε ορισμένα μόνο κύτταρα (κατά βάση ανοσο-δραστικά) όπως B-λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα, ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα κλπ. Οι διαφορές αυτές στην κατανομή, αντανακλούν και διαφορετικό βιολογικό ρόλο. Ορισμένα αντιγόνα HLA διαφορετικών τύπων τείνουν να βρεθούν στον ίδιο απλότυπο (δηλ. στο ίδιο χρωμόσωμα, στο ίδιο άτομο) σε αναλογία πολύ μεγαλύτερη από ότι αναμένεται με βάση την τυχαία κατανομή. Οι απλότυποι π.χ. A1-B8 ή A3-B7 είναι πολύ συχνοί σε πολλές φυλές. Το φαινόμενο λέγεται ανισορροπία συνδέσεως (linkage disequilibrium) των γονιδίων και ερμηνεύεται με διάφορους μηχανισμούς: 1) Φυσική επιλογή με μεγαλύτερη πιθανότητα επιβιώσεως και αναπαραγωγής, ατόμων που φέρουν ορισμένους απλοτύπους. 2) Πρόσφατη γένεση αλληλίου (de novo μετάλλαξη) που δεν ήλθε ακόμη σε ισορροπία “τυχαίας πιθανότητας” γιατί δεν έχει περάσει αρκετός χρόνος για να επέλθει τούτο (επέρχεται με χιασματυπίες). 3) Γάμοι μεταξύ ατόμων ορισμένων απλοτύπων από φυσική-εκλεκτική έλξη (το φαινόμενο ισχύει αποδεδειγμένα σε διάφορα ζώα). 4) Μετακινήσεις πληθυσμών με ιδιαίτερο απλότυπο. 5) Ανάμειξη ετερογενών πληθυσμών.

Το Σύστημα HLA είναι απαραίτητο στοιχείο της λειτουργίας της ανοσολογικής αναγνώρισης. Τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (CD8 θετικά) αναγνωρίζουν το αντιγόνο, πάντοτε σε συνδυασμό με αντιγόνα HLA τάξης I, ενώ τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (CD4 θετικά) αναγνωρίζουν το αντιγόνο σε συνδυασμό με αντιγόνο HLA τάξης II της επιφανείας των μακροφάγων. Η ανοσολογική αναγνώριση δηλαδή τελεί υπό τον “περιοριστικό όρο” της συμβατότητας προς το σύστημα HLA (“HLA-restriction”). Αυτό είναι το λεγόμενο “φαινόμενο της διπλής ανοσολογικής αναγνώρισης” που περιέγραψαν οι Doherty και Zingernangel (βραβείο Nobel 1996) που έχει μεγάλη σημασία στην ανοσοβιολογία.

Μια ολόκληρη σειρά φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων, στις οποίες εμπλέκεται και το Σύστημα Ιστοσυμβατότητας, έχει ως υπόστρωμα το φαινόμενο αυτό. Ενδιαφέρουσες είναι οι συσχετίσεις αντιγόνων του HLA συστήματος με διάφορα νοσήματα, που διαμορφώνουν μία τελείως νέα θεώρηση των εμπειρικών αντιλήψεων για “κληρονομική προδιάθεση” και “επιρρέπεια” στην προσβολή από νοσήματα. Έχουν διατυπωθεί πολλές θεωρίες για ερμηνεία των συσχετίσεων αυτών: α) η θεωρία της “μοριακής ομοιότητας” αντιγόνων HLA με παθογόνα αίτια, β) η θεωρία της τροποποίησης των αντιγόνων HLA από εξωγενείς παράγοντες (π.χ. ιούς) γ) η θεωρία γενετικής συνδέσεως (genetic linkage) των HLA αντιγόνων με γονίδια υπεύθυνα για νοσήματα και δ) η θεωρία της γενετικής συνδέσεως αντιγόνων HLA με γονίδια καθοριστικά της “άνοσου απαντήσεως” (immune response genes). Σήμερα, το φαινόμενο της διπλής ανοσολογικής αναγνώρισης θεωρείται ότι αποτελεί τον “κοινό παρονομαστή” για τους μηχανισμούς αυτούς.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

Λόγω της αβεβαιότητας στην εξέλιξη μετά την επιτυχή μεταμόσχευση μυελού δικαιολογούνται οι αυστηροί κανόνες οι οποίοι καθορίζουν τις ενδείξεις. Κατ' αρχήν, είναι απαραίτητος ο εντοπισμός της νόσου στο μυελό και η ύπαρξη ελπίδας βελτίωσής της, με την αντικατάσταση του πάσχοντα μυελού με το φυσιολογικό μυελό του δότη. Επιπλέον, απαιτείται η πρόγνωση της νόσου να είναι πολύ κακή και να οδηγεί, μετά βεβαιότητας, στη θανατηφόρο κατάληξη απουσία μεταμόσχευσης. Σε κάθε περίπτωση που συζητείται η ένδειξη ιδιαίτερα αλλογενούς μεταμόσχευσης, πρέπει να εκτιμώνται οι πιθανοί συνοδοί κίνδυνοι, έναντι των πιθανοτήτων ίασης ή μακροχρόνιας βελτίωσης της νόσου με τη συμβατική θεραπεία. Οι ενδείξεις, λοιπόν, μεταμόσχευσης τροποποιούνται, αναλόγως των προόδων στη θεραπεία της δεδομένης νόσου.

Στην πλειοψηφία τους, οι μεταμοσχεύσεις γίνονται εξαιτίας αιματολογικών κακοηθειών, ενώ παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των ενδείξεων για αλλογενή και αυτόλογη μεταμόσχευση. Κατά προσέγγιση, ποσοστό 70% των αλλογενών μεταμοσχεύσεων πραγματοποιούνται σε ασθενείς πάσχοντες από λευχαιμία και 15% για άλλα κακοήθη αιματολογικά νοσήματα (μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, νευροβλάστωμα, νόσος Hodgkin και μη-Hodgkin λεμφώματα κλπ.). Περαιτέρω, η αλλογενής μεταμόσχευση (κατά 8% των διενεργούμενων μεταμοσχεύσεων) συνιστά τη θεραπεία εκλογής για την πολύ βαριά μορφή απλαστικής αναιμίας σε νέα άτομα. Σε μικρότερο ποσοστό (2%), η μεταμόσχευση πραγματοποιείται για αντιμετώπιση περιπτώσεων ανοσολογικής ανεπάρκειας και κληρονομικών διαταραχών του μεταβολισμού ή άλλων μη κακοήθων νοσημάτων (πχ. μεσογειακή αναιμία κ.ά).

Πίνακας 4. Ενδείξεις για μεταμόσχευση μυελού των οστών

ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Λευχαιμίες

- Οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία
- Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
- Χρόνια μυελογενής λευχαιμία
- Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
- Οξεία μυελοϊνωση

Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα

- Νόσος του Hodgkin
- Μη-Hodgkin λεμφώματα
- Πολλαπλούν μύελωμα
- Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία

Συμπαγείς όγκοι

- Νευροβλάστωμα
- Βρογχικό καρκίνωμα
- Καρκίνος του μαστού
- Μελάνωμα
- Όγκοι εγκεφάλου
- Οστεοσάρκωμα
- Σάρκωμα του Ewing
- Τερατώματα
- Άλλοι

ΜΗ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Σύνδρομο μυελικής ανεπάρκειας

- Επίκτητη βαριά απλαστική αναιμία
- Απλασία Fanconi
- Ινώδης δυσγενεσία

Καταστάσεις ανοσολογικής ανεπάρκειας

- Βαριά συνδυασμένη ανοσολογική ανεπάρκεια
- Μερικές ελαφρότερες συνδυασμένες ανοσολογικές ανεπάρκειες
- Σύνδρομο Wiskott-Aldrich

Αιματολογικά νοσήματα

- Μεσογειακή αναιμία
- Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα
- Κληρονομική ουδετεροπενία
- Βαριές κληρονομικές διαταραχές αιμοπεταλίων
- Οστεοπέτρωση

Μη αιματολογικά κληρονομικά νοσήματα

- Βλεννοπολυσακχαριδώσεις
- Λευκοδυστροφίες
- Άλλα σπάνια μεταβολικά νοσήματα

ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΔΟΤΗ

Η πρώτη φροντίδα προκειμένου να γίνει μεταμόσχευση μυελού είναι να αναζητηθεί ο κατάλληλος δότης. Κατά σειρά προτίμησης μπορούμε να επιλέξουμε: (α) έναν μονοωικό δίδυμο αδερφό ή αδερφή, (β) ένα αδερφό ή αδερφή απόλυτα HLA συμβατούς, (γ) HLA συμβατό άτομο μη μέλος της οικογένειας, από δεξαμενή εθελοντών δοτών μυελού, (δ) γονείς φαινοτυπικά HLA συμβατούς ή (ε) δότες μη απόλυτα συμβατούς ως προς το σύστημα HLA.

Η αναζήτηση του δότη απαιτεί βαθιά μελέτη της οικογένειας του αρρώστου. Είναι απαραίτητο να ερευνηθεί ο πλήρης φαινότυπος του συστήματος HLA τάξης I και II, πράγμα που μας υποχρεώνει να μελετήσουμε τους δύο γονείς και το σύνολο των αδερφών. Μερικές φορές υπάρχουν δυσκολίες στην τυποποίηση λόγω αυξημένης αναλογίας B λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων ή λευχαιμικών κυττάρων, λεμφοπενίας, μειωμένης απάντησης των T λεμφοκυττάρων των αρρώστων, αδυναμίας συλλογής ικανού αριθμού κυττάρων ιδιαίτερα στα μικρά παιδιά, σηψαιμίας ή ψευδώς θετικών αντιδράσεων, λόγω ευαισθητοποίησης του δότη από προηγούμενες μεταγγίσεις. Γι'αυτούς τους λόγους μερικές φορές, ιδιαίτερα για τα αντιγόνα DR, η τυποποίηση πρέπει να γίνεται σε φάση πλήρους ύφεσης, περισσότερες από μια φορές και καμιά φορά σε συνδυασμό με άλλες πιο πολύπλοκες τεχνικές μοριακής βιολογίας.

➤ Δότης Μονοωικός Δίδυμος

Πρόκειται για θεωρητικά απλή μεταμόσχευση, αφού δεν εμφανίζεται απόρριψη ή αντίδραση GVH. Δυστυχώς, όμως, η ανεύρεση τέτοιων δοτών είναι σπάνια. Επίσης, φαίνεται ότι η ομοιογονιδιακή μεταμόσχευση, στις οξείες λευχαιμίες, ακολουθείται από μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπής της νόσου, πιθανότατα λόγω απουσίας της αντίδρασης GVL, αφού έχει δείχτεί ότι τα άτομα που εμφανίζουν αντίδραση GVH μετά τη μεταμόσχευση, έχουν σημαντικά μειωμένη συχνότητα υποτροπών της κακοήθους νόσου.

➤ **Αδελφός ή Αδελφή Γονοτυπικά HLA Συμβατός**

Είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος δότης. Η πλήρης ομοιότητα ως προς το HLA είναι εύκολο να αναγνωριστεί, όταν γίνει πλήρης έλεγχος και των δύο γονέων. Όταν οι γονείς είναι ομοζυγώτες και όταν υπάρχει ένας κοινός απλότυπος, υπάρχουν μερικές δυσκολίες που ξεπερνιούνται με τη χρησιμοποίηση άλλων δεικτών του συστήματος ιστοσυμβατότητας. Για ένα δεδομένο άρρωστο, η πιθανότητα να βρεθεί ένας τέτοιος δότης στην οικογένεια είναι περίπου 25-35% και αυτός είναι ο λόγος, για τον οποίο κατευθυνόμαστε στην αναζήτηση δοτών εκτός της οικογένειας από τράπεζες εθελοντών δοτών.

➤ **Γονείς Φαινοτυπικά HLA Συμβατοί**

Αυτές είναι οι περιπτώσεις που οι γονείς έχουν έναν κοινό απλότυπο ή που ένας απ' αυτούς είναι ομοζυγώτης. Σ' αυτές τις περιπτώσεις (γονέας-παιδί) φαίνεται ότι η εξέλιξη της μεταμόσχευσης είναι όμοια με εκείνη από έναν αδερφό συμβατό ως προς το σύστημα HLA.

➤ **Μέλη Της Οικογένειας Συμβατά Στον Έναν HLA Απλότυπο**

Συνήθως η αναζήτηση σταματά στα παραπάνω μέλη της οικογένειας του αρρώστου και οι περισσότερες μεταμοσχεύσεις μυελού γίνονται από τέτοιους δότες. Λόγω της δυσκολίας, όμως, να βρεθούν δότες απόλυτα συμβατοί, έχουν χρησιμοποιηθεί σαν δότες, μέλη της οικογένειας συμβατά στον έναν απλότυπο, με μια ή περισσότερες διαφορές στον άλλο. Οι επιπλοκές μετά τη μεταμόσχευση και κυρίως η αντίδραση GVH είναι το εμπόδιο για την πραγματοποίηση τέτοιων μεταμοσχεύσεων. Οι προσπάθειες για *in vitro* απομάκρυνση των T λεμφοκυττάρων από το μόσχευμα θα επιτρέψουν πιθανότατα, στο μέλλον, την πραγματοποίηση μεταμοσχεύσεων αυτού του τύπου.

➤ Δότης Ασχετος Με Την Οικογένεια, Συμβατός Στον HLA

Σε περίπτωση μη ανεύρεσης δότη στην οικογένεια, είναι ανάγκη να αναζητηθεί ένας τέτοιος πιθανός δότης από μια τράπεζα εθελοντών δοτών μυελού. Προσπάθειες δημιουργίας τέτοιων τραπεζών λειτουργούν ήδη σε μερικά κράτη, με δυνατότητα διεθνούς σύνδεσης, όπως γίνεται με τις τράπεζες άλλων οργάνων. Η οργάνωση μιας τέτοιας τράπεζας δοτών μυελού θέτει αρκετά, λογιστικά, οικονομικά και δεοντολογικά προβλήματα, που εξηγούν συχνά τις δυσκολίες εφαρμογής τους.

Τα συστήματα ομάδων αίματος δεν φαίνεται να παίζουν ρόλο στην πορεία της μεταμόσχευσης μυελού και είναι δυνατό να γίνει κανονική εγκατάσταση του μοσχεύματος και επί παρουσίας μιας μείζονος ασυμβατότητας στο σύστημα ABO. Αν, για παράδειγμα, ο δέκτης είναι ομάδας O και παίρνει μόσχευμα ομάδας A ή B ή AB, είναι απαραίτητη η μείωση του τίτλου των αντί-A αντισωμάτων κλπ., με πλασμαφαίρεση ή απορρόφηση του αίματος του δέκτη από ειδική στήλη και αφαίρεση των ερυθρών του μοσχεύματος με καθίζηση σε plasmagel ή φυγοκέντρηση σε διαχωριστή κυττάρων. Τα παραπάνω εξαρτώνται από τον τίτλο και τη φύση των αντισωμάτων.

Στις συνήθεις οικογένειες, με κατά μέσο όρο 2.7 παιδιά, αναμένεται να υπάρχουν αδέρφια δότες περίπου στο 35% των αρρώστων. Η απουσία απόλυτα συμβατού δότη αδερφού ή αδερφής στους περισσότερους αρρώστους που μπορεί να βοηθηθούν από τη μεταμόσχευση μυελού οδήγησε στη δημιουργία τραπεζών εθελοντών δοτών μυελού στις οποίες αναζητείται συμβατός δότης. Δυνητικοί δότες είναι είτε εθελοντές από ένα panel δοτών π.χ. το Antony Nolan Research Center ή αναζήτηση από το National Blood Transfusion Center μέσω του British Bone Marrow and Platelet Donor Panel (Bristol, UK). Η πιθανότητα ανεύρεσης ενός συμβατού δότη εξαρτάται από μερικούς παράγοντες όπως το μέγεθος του panel, τη συχνότητα παρουσίας ενός ειδικού τύπου HLA στον πληθυσμό και την εθνική ταυτότητα του δότη και του δέκτη. Συνήθως απαιτούνται μερικοί μήνες για την πλήρη διερεύνηση. Σε ένα σύνολο 100.000 δυνητικών δοτών, περίπου το 42% των αρρώστων μπορεί να βρουν δότη και το 75% δότη με ασυμβατότητα σε HLA ένα αντιγόνο. Η πιθανότητα ανεύρεσης συμβατού δότη ποικίλει από αρρώστου σε άρρωστο. Η εμφάνιση μερικών σχετικά συχνών απλοτύπων μαζί με το linkage disequilibrium έχει σαν αποτέλεσμα σε υψηλή

πιθανότητα ανεύρεσης ενός δότη για τους Καυκάσιους, αλλά η πιθανότητα είναι σχετικά μικρή να βρεθεί συμβατός δότης σε αρρώστους από εθνικές μειονότητες.

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΕΚΤΗ

Με εξαίρεση το μονοωικό δίδυμο, δεν υπάρχει πλήρης συμβατότητα μεταξύ δότη και δέκτη. Παρόλο που η πλήρης ομοιότητα ως προς το σύστημα HLA μειώνει τη συχνότητα των απορρίψεων και τη βαρύτητα της αντίδρασης GVH, οι επιπλοκές αυτές δεν αποκλείονται ούτε και αυτού του είδους τη μεταμόσχευση, πιθανότατα λόγω της ύπαρξης διαφορών σε ελάσσονα συστήματα ιστοσυμβατότητας. Γι' αυτό το λόγο, είναι απαραίτητη η προετοιμασία του δέκτη με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή/και ακτινοβολία, που έχουν σκοπό την καταστολή της δυνατότητας για απόρριψη του μοσχεύματος, τη μείωση της κακοήθους μάζας που παραμένει μετά την πλήρη ύφεση, καθώς και τη δημιουργία του απαραίτητου χώρου στο μυελό για να εγκατασταθεί το μόσχευμα. Αυτή η θεραπεία προετοιμασίας διαφέρει ανάλογα με τη νόσο, για την οποία γίνεται η μεταμόσχευση. Συνήθως περιλαμβάνει έναν συνδυασμό κυτταροστατικών φαρμάκων (κυκλοφωσφαμίδη, αραβυνοσίδη της κυτοσίνης, νιτροζουρίες, βουσουλφάνη κλπ) και ολική σωματική, θωρακοκοιλιακή ή ολική λεμφική ακτινοβολία.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

- **ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΟΤΗ**

Αρχικά θα πρέπει να εξηγείται πλήρως στο δότη η όλη διαδικασία της λήψης του μοσχεύματος και οι πιθανές επιπλοκές. Ιδιαίτερα θα πρέπει να τονίζεται η αναγκαιότητα εφαρμογής γενικής αναισθησίας και η χορήγηση μετάγγισης αίματος μετά τη διαδικασία λήψης του μοσχεύματος. Θα πρέπει να πεισθεί ο δότης ότι ο μυελός του θα αυτοανανεωθεί σε αντίθεση π.χ. με τον νεφρό.

Ήδη θα πρέπει να έχουν γίνει οι εξετάσεις για τη διαπίστωση της ομάδας αίματος και της ιστοσυμβατότητας και ο έλεγχος για αντιγόνο επιφανείας ηπατίτιδας Β, αντισώματα για την ηπατίτιδα C, HIV και συφιλίδα. Θετικές δοκιμασίες φυσιολογικά αποκλείουν αυτόν για δότη μυελού. Ακόμα και στην περίπτωση της αυτόλογης μεταμόσχευσης υπάρχει ο κίνδυνος επαναδραστηριοποίησης της ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης χημειο/ακτινοθεραπείας καθώς και κίνδυνος αυτών που τελούν τη λήψη του μυελού ή χειρίζονται το μόσχευμα.

Οι υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση θα πρέπει να κάνουν εξέταση μυελού περίπου μια εβδομάδα πριν την κύρια διαδικασία για να επιβεβαιωθεί η κυτταροβρίθεια, η θέση της αναρρόφησης και η απουσία κακοήθους διήθησης.

Η συνήθης λήψη ενός μυελικού μοσχεύματος στον ενήλικο περιέχει τον ίδιο αριθμό ερυθρών όσο το πλήρες αίμα. Επειδή συνήθως γίνεται λήψη περίπου ενός λίτρου μυελού, απαιτείται συνήθως χορήγηση μετάγγισης αίματος. Αυτή θα πρέπει να γίνεται ασφαλέστερα με αυτόλογη μετάγγιση στην περίπτωση των υγιών δοτών ή των μη αναιμικών αυτομεταμοσχευόμενων, αλλά μπορεί να απαιτείται και η χορήγηση ομόλογου αίματος για τους αναιμικούς αρρώστους μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία. Τα πλεονεκτήματα της αυτόλογης μετάγγισης είναι ότι δεν έχουν τον κίνδυνο ευαισθητοποίησης από αντιγόνα λευκών, ερυθρών και αιμοπεταλίων. Δεν υπάρχει επίσης ο κίνδυνος της μεταφοράς νοσημάτων από ιούς και η διέγερση της ερυθροκυτταρικής υπερπλασίας επιτρέπει την ταχύτερη αποκατάσταση της αιμοσφαιρίνης μετά τη λήψη του μοσχεύματος. Επιτρέπει επίσης μια καλή ευκαιρία για την ψυχολογική προετοιμασία για την λήψη του μοσχεύματος. Συλλέγεται τουλάχιστον μια μονάδα (450 ml αίματος και 63 ml CPD-A1 σαν αντιπηκτικό) μεταξύ 1-4 εβδομάδων πριν από τη λήψη του μοσχεύματος. Η ζωή αυτού του αίματος

στους 4 °C είναι περίπου 5 εβδομάδες. Μετά την λήψη του αίματος θα πρέπει να δίνεται σίδηρος (θειικός σίδηρος 200 mg δυο φορές την ημέρα) τουλάχιστον μέχρι τη λήψη του μοσχεύματος. Η συλλογή αίματος πολύ πλησίον στη λήψη του μοσχεύματος δεν παρέχει τον απαραίτητο χρόνο για την αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης. Πριν τη μετάγγιση του αίματος απαιτείται σχολαστικός έλεγχος της ταυτότητας του αίματος και έλεγχος της συμβατότητας. Τέτοιες μονάδες αίματος θα πρέπει να σημαίνεται ειδικά με μια φωτογραφία του δότη καθώς και υπογραφή του ώστε να ελέγχεται η ταυτότητα του πριν τη χορήγηση. Η Βρετανική Τράπεζα αίματος έχει δώσει οδηγίες για την αυτόλογη μετάγγιση (1988).

Η μετάγγιση γίνεται συνήθως μετά τη λήψη του μοσχεύματος, ενώ κατά τη διάρκεια της λήψης του μοσχεύματος ο όγκος υποκαθίσταται από κολλοειδή διαλύματα. Τούτο γίνεται λόγω της πιθανής παρουσίας αντιδράσεων κατά τη μετάγγιση υπό γενική αναισθησία που γίνεται καλύτερα αντιληπτή και αντιμετωπίζεται καλύτερα όταν ο άρρωστος είναι σε εγρήγορση. Αν χρησιμοποιείται ομόλογο αίμα για μετάγγιση στην περίπτωση της αυτόλογης μεταμόσχευσης θα πρέπει να ακτινοβολείται με τουλάχιστον 15 cGy για την πρόληψη της θεωρητικής πιθανότητας χορήγησης λεμφοκυττάρων που μπορεί να προκαλέσουν αργότερα αντίδραση GVH.

- **ΛΗΨΗ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ**

Πριν από την επέμβαση, ένας βοηθός ετοιμάζει ένα άσηπτο σετ με τα απαραίτητα υλικά για την επέμβαση. Μερικά νοσοκομεία με κεντρική αποστειρωμένη περιοχή έχουν έτοιμα αποστειρωμένο το απαραίτητο υλικό. Ένας σάκος 1 λίτρου γεμίζεται με 150 ml διάλυμα ACD σαν αντιπηκτικό και οι σύριγγες και οι βελόνες αναρρόφησης πλένονται με ηπαρηνισμένο αλατούχο διάλυμα.

Ο μυελός αναρροφάται από τις οπίσθιες, τις πρόσθιες λαγόνιες άκανθες ή/και το στέρνο. Θα πρέπει να ληφθεί πρόνοια για τον αποκλεισμό περιοχών που προηγουμένως είχαν ακτινοβληθεί (π.χ. ακτινοθεραπεία τύπου μανδύα για νόσο του Hodgkin) επειδή οι θέσεις αυτές συνήθως παραμένουν υποκυτταρικές και δεν είναι κατάλληλες για τη λήψη μυελού. Αρκετά κέντρα χορηγούν προηγουμένως στο δότη θεραπεία με ηπαρίνη για την πρόληψη σχηματισμού πηγμάτων στο μόσχευμα. Εντούτοις, αυτό δεν φαίνεται να είναι απόλυτα απαραίτητο υπό την προϋπόθεση να μην υπάρχει καθυστέρηση μεταξύ αναρρόφησης και ανάμιξης του μυελού με το

αντιπηκτικό. Ο ηπαρινισμός του δότη μπορεί εντούτοις να βοηθήσει στην πρόληψη της πιθανής λιπώδους εμβολής.

Μετά τη γενική ή στελεχειαία αναισθησία ο άρρωστος τοποθετείται σε πρινή θέση ώστε να είναι δυνατή η αναρρόφηση από τις οπίσθιες λαγόνιες ακρολοφίες. Σε αρκετούς υγιείς δότες η θέση αυτή παρέχει ικανό αριθμό εμπύρηνων κυττάρων για την αναρρόφηση και συχνά ο άρρωστος δεν είναι ανάγκη να γυριστεί ύπτια, ενώ βρίσκεται υπό αναισθησία. Φυσιολογικά εργάζονται δύο άτομα για την λήψη, ένα σε κάθε πλευρά και ένας βοηθός συλλέγει τα δείγματα του αναρροφούμενου μυελού.

Μετά τον καθαρισμό του εγχειρητικού πεδίου ο ασθενής ανασηκώνεται με τοποθέτηση μαξιλαριού ώστε να προβάλλουν οι οπίσθιες λαγόνιες ακρολοφίες. Ο μυελός αναρροφάται συγχρόνως και από τις δύο οπίσθιες λαγόνιες άκανθες. Από την ίδια περιοχή διάτρησης του φλοιού του μυελού μπορεί να γίνουν αναρροφήσεις σε διαφορετικές κατευθύνσεις μειώνοντας έτσι τον τραυματισμό. Η πιο πλούσια θέση του μυελού είναι η οπίσθια άνω λαγόνια άκανθα και όσο προς τα πλάγια αναρροφάται μυελός τόσο περιέχει λιγότερα μυελικά στοιχεία και η αναρρόφηση είναι δυσκολότερη. Φυσιολογικά από τις λαγόνιες άκανθες μπορεί να ληφθούν περίπου τα δύο τρίτα του μοσχεύματος.

Ο όγκος που αναρροφάται από κάθε θέση δεν πρέπει να ξεπερνάει τα 10 ml. Γενικά, όσο πιο μικρή είναι αναρροφούμενη ποσότητα μυελού από κάθε θέση τόσο πιο πλούσια είναι σε αρχέγονα κύτταρα και με λιγότερο αιμοαραίωση.

Μετά την αναρρόφηση από τις οπίσθιες λαγόνιες άκανθες, μπορεί να χρειαστεί να αναρροφηθούν οι πρόσθιες λαγόνιες άκανθες ή και το στέρνο. Για τη στερνική αναρρόφηση θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν βελόνες με stop ασφαλείας με σκοπό την αποφυγή διάτρησης του στέρνου. Στην περίπτωση λήψης αυτόλογου μοσχεύματος θα πρέπει να λαμβάνεται πρόνοια για την αποφυγή της διάτρησης του καθετήρα Hickman που μπορεί να έχει τοποθετηθεί κοντά στη μέση γραμμή. Το στέρνο συνήθως αποτελεί καλή θέση λήψης μικρών ποσοτήτων πλούσιου μυελού.

Μετά την αναρρόφηση του μυελού η σύριγγα δίνεται στο βοηθό που την αδειάζει μέσα στον σάκο μέσω ενός συστήματος τριπλού αυλού. Περιοδικά ο σάκος θα πρέπει να ανακινείται με σκοπό να αναμιχθεί ο μυελός με το αντιπηκτικό. Κατά διαστήματα θα πρέπει να γίνονται μετρήσεις για την εξακρίβωση της περιεκτικότητας του μυελού σε κύτταρα και διαπίστωσης του όγκου του ληφθέντος μυελού. Εναλλακτικά ο σάκος ζυγίζεται και η πλάστιγγα μηδενίζεται στην θέση που έχει ήδη τεθεί το αντιπηκτικό. Ένα γραμμάριο μυελού είναι περίπου ισοδύναμο με 1 μικρόλιτρο. Η ζυγαριά δεν

είναι αποστειρωμένη και έτσι θα πρέπει να λαμβάνεται πρόνοια για την μη αποστείρωση του σάκου με κατάλληλα πανιά. Η διήθηση του μοσχεύματος γίνεται μόνο με απλά μέτρα διήθησης. Η δόση του μοσχεύματος εκφράζεται με τον αριθμό των εμπύρηνων κυττάρων ανά χιλιογράμμο βάρους του δέκτη. Στην πράξη αυτό θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 10-15 ml/kg βάρους του δότη. Αρκετά κέντρα διορθώνουν τον αριθμό των εμπύρηνων κυττάρων αφαιρώντας τον αριθμό των λευκών του δότη. Για μια αυτόλογη μεταμόσχευση συνήθως απαιτείται αριθμός εμπύρηνων κυττάρων 1×10^8 /kg βάρους σώματος του αρρώστου. Ο ελάχιστος απαιτούμενος αριθμός για μια αλλογενή μεταμόσχευση είναι ολικός αριθμός εμπύρηνων κυττάρων 2×10^8 /kg του δέκτη. Σε περίπτωση ασυμβατότητας μεταξύ δότη και δέκτη ή αν απαιτούν ex vivo χειρισμοί στο μόσχευμα, θα πρέπει το μόσχευμα να περιέχει μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων. Συνήθως για τους ex vivo χειρισμούς απαιτείται λήψη περίπου διπλάσιας ποσότητας εμπύρηνων κυττάρων. Η συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των κυττάρων του δότη που λαμβάνονται στο μόσχευμα και της ταχύτητας εγκατάστασης δεν είναι ανάλογη. Αν και πιο λογική είναι η προσέγγιση της μέτρησης του αριθμού των κυττάρων που απαιτούνται για την επιτυχή εγκατάσταση του μοσχεύματος θα πρέπει να μετράται ο αριθμός των CFU-GM στο μόσχευμα, όμως η διαδικασία της in vitro καλλιέργειας θέλει πάνω από 1 εβδομάδα, έτσι ώστε τα δεδομένα αυτά να υπάρχουν αναδρομικά. Μια πιο χρήσιμη ένδειξη αποτελεί συνήθως αριθμός των CD34 θετικών κυττάρων στο μόσχευμα.

Φυσιολογικά οι μετρήσεις που στέλνονται στο εργαστήριο θα πρέπει να γίνονται μετά από καλή ανάμιξη του σάκου περίπου στα 500, 800 και 1000 ml μυελού για να επιβεβαιωθεί αν το μόσχευμα περιέχει ικανοποιητικό αριθμό κυττάρων. Για δότες μικρού βάρους σχετικά με το βάρος του δέκτη μπορεί να απαιτηθούν δύο λήψεις που η πρώτη διατηρείται σε κρυοκατάψυξη. Στο τέλος όλης της διαδικασίας, αν κρίνεται απαραίτητο λαμβάνονται δείγματα για προσδιορισμό των CFUs. Ο σάκος του μοσχεύματος σημαίνεται κατάλληλα με την ημερομηνία, το όνομα του δότη, το όνομα του δέκτη, το όνομα αυτού που έκανε τη λήψη και τον αριθμό των κυττάρων του μοσχεύματος (αν είναι γνωστός). Ο μυελός μπορεί να μεταφερθεί στο εργαστήριο για επιπλέον επεξεργασία ή να μεταφερθεί στον δότη στην περίπτωση απόλυτης συμβατότητας στο σύστημα ABO επί αλλογενούς μεταμόσχευσης.

Η νοσηρότητα του δότη μετά τη διαδικασία λήψης είναι πολύ μικρή και συνήθως περιορίζεται σε μικρό δυσάρεστο αίσθημα και άλγος στις θέσεις αναρρόφησης. Αυτό

είναι πολύ σημαντικό αφού τα αλλογενή μοσχεύματα προέρχονται από φυσιολογικούς δότες.

Πίνακας 1. Επιπλοκές της λήψης μοσχεύματος

- Προβλήματα αναισθησίας
- Διάτρηση ζωτικών οργάνων
- Αιμορραγία
- Αναιμία
- Λοίμωξη
- Υποογκαιμία
- Εν τω βάθη φλεβική θρόμβωση
- Λιπώδης εμβολή
- Εμβολή αέρος
- Παροδικές νευροπάθειες
- Ανεξήγητος πυρετός
- Σπασμο βελόνης στις θέσεις αναρρόφησης
- Άλγος στις θέσεις αναρρόφησης

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΜΥΕΛΟΥ

Η επιβίωση χωρίς νόσο μετά τη ΜΜΟ ποικίλει ευρέως ανάλογα με την υποκείμενη νόσο. Η θνητότητα οφείλεται είτε στην υποκείμενη νόσο ή στις επιπλοκές που συνοδεύουν τη μεταμόσχευση. Τα καλύτερα αποτελέσματα εμφανίζονται στα παιδιά με κληρονομικά νοσήματα του μυελού. Μη αποδεκτή υψηλή θνητότητα εμφανίζεται σε αρρώστους άνω των 50 ετών για τις αλλογενείς και άνω των 60 ετών για τις αυτόλογες μεταμοσχεύσεις. Εντούτοις ακόμα και σήμερα η σχετιζόμενη με τη μεταμόσχευση θνησιμότητα είναι περίπου 20%. Η συνολική επιβίωση για όλες τις μεταμοσχεύσεις στους ενήλικες είναι 30-60%, και οι αιτίες θανάτου διαφέρουν για τις αλλογενείς (ανεπάρκεια μοσχεύματος και αντίδραση GVH) και τις αυτόλογες μεταμοσχεύσεις (υποτροπή της νόσου). Η επιβίωση είναι καλύτερη αν ο άρρωστος είναι μικρότερης ηλικίας και σε καλή γενική κατάσταση πριν τη μεταμόσχευση. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα της αυτόλογης μεταμόσχευσης αξιολογούνται δύσκολα αφού έγιναν σε αρρώστους με διαφορετικό στάδιο ύφεσης, με διαφορετική θεραπεία προετοιμασίας και με μόσχευμα με ή χωρίς προσπάθεια απομάκρυνσης των λευχαιμικών κυττάρων από το μόσχευμα. Η πενταετής επιβίωση μετά μεταμόσχευση σε πρώτη πλήρη ύφεση κυμαίνεται από 35-50% με συχνή εμφάνιση υποτροπής της λευχαιμίας. Τα αποτελέσματα είναι πολύ χειρότερα όταν η μεταμόσχευση γίνει σε δεύτερη πλήρη ύφεση ή υποτροπή της νόσου.

Η μεταμόσχευση για την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ιδιαίτερα στα παιδιά ενδείκνυται στη δεύτερη πλήρη ύφεση, εκτός αν υπάρχουν κακοί προγνωστικοί παράγοντες που υποδεικνύουν να γίνει στην πρώτη πλήρη ύφεση. Η πιθανότητα δεύτερης πλήρους ύφεσης μακράς διάρκειας και μακράς επιβίωσης κυμαίνεται από το 25-60% στην αλλογενή μεταμόσχευση, ανάλογα με το στάδιο της νόσου και την ηλικία του αρρώστου.

Η αλλογενής μεταμόσχευση για τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία είναι η μόνη θεραπεία που έχει σαν αποτέλεσμα την ίαση της νόσου και η μακροχρόνια επιβίωση όταν η μεταμόσχευση γίνεται στην πρώτη χρόνια φάση της νόσου ξεπερνάει το 50%. Τα αποτελέσματα είναι πολύ χειρότερα όταν η μεταμόσχευση γίνεται σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση. Τα αποτελέσματα της αυτόλογης μεταμόσχευσης στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία είναι ακόμα υπό αξιολόγηση.

Τα μέχρι τώρα δεδομένα της εφαρμογής της μεταμόσχευσης στα κακοήθη λεμφώματα και τη νόσο του Hodgkin δείχνουν ότι ένα μεγάλο ποσοστό αρρώστων με ανθεκτική ή προχωρημένη νόσο μπαίνουν σε ύφεση αλλά υποτροπιάζουν πολύ συχνά αργότερα. Τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι πολύ καλύτερα όταν η μεταμόσχευση γίνει σε πρώτη πλήρη ύφεση και έτσι η μεταμόσχευση μπορεί να εφαρμοστεί σαν αρχική θεραπεία (front line therapy) των μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Σήμερα βρίσκονται υπό αξιολόγηση τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης μυελού τόσο αλλογενούς όσο και αυτόλογης σε διάφορα νοσήματα όπως μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, μυελοσκλήρυνση, λευχαιμία τριχωτά κύτταρα, μύελωμα, χρόνια λεμφική λευχαιμία κ.ά. Ενθαρρυντικά είναι επίσης τα αποτελέσματα εφαρμογής της αλλογενούς μεταμόσχευσης σε νοσήματα του μεταβολισμού, αναιμία Fanconi, μεσογειακά σύνδρομα, πρωτοπαθείς ανοσολογικές ανεπάρκειες και συμπαγείς όγκους (ιδιαίτερα της εφαρμογής αυτόλογης μεταμόσχευσης μυελού ή και αρχέγονων κυττάρων από το περιφερικό αίμα).

Στο μέλλον αναμένεται βελτίωση των αποτελεσμάτων.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η όλη διαδικασία της μεταμόσχευσης προδιαθέτει στην εμφάνιση βαριών και συχνά θανατηφόρων επιπλοκών. Πρόκειται, συνήθως, για δευτερογενή αποτελέσματα της έντονης θεραπείας προετοιμασίας, για την αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (Graft-Versus-Host disease, GVH) υπό την οξεία ή χρόνια μορφή, την απόρριψη του μοσχεύματος, τις διάμεσες πνευμονίτιδες και για πολλές λοιμώξεις επιπλοκές από βακτηρίδια, μύκητες, ιούς ή/και ευκαιριακές λοιμώξεις που θέτουν πάντα πολυάριθμα και δύσκολα διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα.

Η τοξικότητα της θεραπείας προετοιμασίας με κυτταροστατικά ή και ακτινοβολία, αφορά τους βλεννογόνους, τον πεπτικό σωλήνα, το ήπαρ, τους πνεύμονες, την καρδιά, την ουροδόχο κύστη και το κεντρικό νευρικό σύστημα με εμφάνιση ελκώσεων στους βλεννογόνους, διάρροιας, διάμεσης πνευμονίτιδας, αιμορραγικής κυστίτιδας, ηπατίτιδας, φλεβοαποφρακτικής νόσου του ήπατος, μυοκαρδιοπάθειας, νευρολογικών εκδηλώσεων κ.λπ. Κατά την περίοδο της μυελικής απλασίας εμφανίζονται συχνά μικροβιακές ή και μυκητιασικές λοιμώξεις, ενώ είναι συχνή λόγω της ανοσοκαταστολής η εμφάνιση ευκαιριακών λοιμώξεων (τοξοπλάσμωση, λεγιονέλλωση, λοίμωξη από *Pneumocystis carinii*, παρασιτώσεις κ.λπ.) και ιώσεων λόγω πρωτογενούς λοίμωξης ή και αναζωπύρωση (κυρίως από την ομάδα του έρπητα και τον κυτταρομεγαλοϊό) με εμφάνιση μυελικής απλασίας, ηπατίτιδας, κυστίτιδας, κολίτιδας, παγκρεατίτιδας, πνευμονίτιδας, εγκεφαλίτιδας κ.λπ. Όλες αυτές οι λοιμώξεις θέτουν πάντοτε πολυάριθμα και δύσκολα διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα. Υπό διερεύνηση παραμένουν, επίσης, διάφορα προβλήματα που συνδέονται με τη φύση του υπεύθυνου κυττάρου, τη φύση του κυττάρου-στόχου και τη φύση των κυττάρων και των ουσιών που συμμετέχουν στην εμφάνιση της αντίδρασης και στους μηχανισμούς ρύθμισής της.

Ακόμα και στις περιπτώσεις πλήρους γονοτυπικής ομοιότητας ως προς το σύστημα HLA, η αντίδραση GVH αποτελεί συχνή και βαριά επιπλοκή μετά τη μεταμόσχευση μυελού, αφού παρατηρείται περίπου στο 50-70% των περιπτώσεων και είναι αιτία θανάτου στο 20-25%. Εξελίσσεται σε δύο φάσεις, οξεία και χρόνια, των οποίων ο μηχανισμός είναι πιθανότατα διαφορετικός. Οφείλεται στην ενεργοποίηση των ώριμων T λεμφοκυττάρων του δότη από τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας του λήπτη. Η βαρύτητά της και ο χρόνος εμφάνισής της εξαρτώνται από τον αριθμό των

λεμφοκυττάρων που περιέχει το μόσχευμα και από το βαθμό ιστοσυμβατότητας του δότη και λήπτη.

➤ Οξεία Αντίδραση GVH

Ως προς τη φύση του υπεύθυνου κυττάρου, πολλές εργασίες καταδεικνύουν τη συμμετοχή των διεγερμένων T λεμφοκυττάρων (alloreactive T helper cells) του μοσχεύματος στην εμφάνιση της αντίδρασης GVH. Τα ευαισθητοποιημένα για τα αντιγόνα του δέκτη T λεμφοκύτταρα του δότη διαφοροποιούνται in vivo και, αμέσως ή εμμέσως, προσβάλλουν τα κύτταρα των οργάνων-στόχων του δέκτη προκαλώντας έτσι την κλινική συμπτωματολογία της *οξείας αντίδρασης GVH*.

Η οξεία αντίδραση GVH μπορεί να εμφανιστεί σε χρονικό διάστημα μετά τη μεταμόσχευση μυελού. Πιο συχνά κάνει την εμφάνισή της κατά τη διάρκεια της δεύτερης ή τρίτης εβδομάδας, σπανιότερα παρουσιάζεται την πρώτη εβδομάδα και ακόμα πιο σπάνια μεταξύ 50^{ης} και 100^{ης} ημέρας μετά τη μεταμόσχευση. Τα πρώτα συμπτώματά της εμφανίζονται συνήθως ταυτόχρονα με τα πρώτα σημεία της αιματολογικής αποκατάστασης. Η πρώιμη εμφάνισή της αποτελεί συνήθως σημείο χειρότερης πρόγνωσης. Η κλινική της βαρύτητα ποικίλλει σημαντικά και κυμαίνεται από την εμφάνιση ενός εντοπισμένου παροδικού δερματικού εξανθήματος μέχρι τη γενίκευσή του και την ταυτόχρονη προσβολή πολλών συστημάτων, με πυρετό και επιβάρυνση της γενικής κατάστασης του αρρώστου. Από την απουσία κάθε ενδεικτικού σημείου της αντίδρασης GVH (βαθμός 0) μέχρι τη βαριά μορφή της (βαθμός IV) υπάρχουν ενδιάμεσες μορφές βαρύτητας με μικρότερη ή μεγαλύτερη προσβολή των οργάνων στόχων (**βλ. Πίνακα2**). Τα όργανα στόχοι της οξείας GVH είναι **α) το δέρμα, β) το ήπαρ και γ) ο γαστρεντερικός σωλήνας**.

α) Χαρακτηριστικά, τα αρχικά κλινικά συμπτώματα είναι **δερματικές βλάβες (βλ. Πίνακα 3)**, όχι σπάνια υπό τη μορφή κνησμοδών ερυθρηματο-οζωδών εξανθημάτων στον κορμό, τα άκρα, τον τράχηλο, το πρόσωπο, τις παλάμες και τα πέλματα. Σε πιο βαριές μορφές, μπορεί να εμφανιστεί ένα έντονα επώδυνο γενικευμένο ερύθημα, που μπορεί να εξελιχθεί σε πομφούς, ερυθρήματα και απολέπιση της επιδερμίδας. Η πρωταρχική βλάβη της οξείας αντίδρασης GVH φαίνεται να εντοπίζεται στα κύτταρα της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας. Στην ιστολογική εξέταση παρατηρείται αλλοίωση της κανονικής διάταξης της βασικής στιβάδας και εμφάνιση κενοτοπίων στα κύτταρα. Οι βλάβες αφορούν εξίσου τα κύτταρα της βασικής στιβάδας αλλά και τα μονοπύρρηνα κύτταρα που βρίσκονται σε άμεση επαφή με τα κύτταρα που υπέστησαν βλάβη (satellite cell necrosis). Μετά την εμφάνιση της οξείας φάσης, αναλόγως της βαρύτητας της αρχικής προσβολής, έπεται η απολέπιση των

προσβεβλημένων περιοχών του δέρματος και, εν τέλει, παραμένει μία δικτυωτή υπέρχρωση που υποχωρεί προϊόντος του χρόνου, εφόσον ανακοπεί η εξέλιξη της αντίδρασης με τη χορηγούμενη θεραπεία.

β) Η προσβολή του **ήπατος** εκδηλώνεται με την εμφάνιση μέτριου ή εντονότερου ικτέρου. Εργαστηριακά, βρίσκεται αύξηση της άμεσης χολερυθρίνης, των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-γλουταμινικής τρανσπεπτιδάσης. Η ως άνω προσβολή αφορά κυρίως τα μικρά χοληφόρα αγγεία, τα κύτταρα των οποίων εμφανίζουν ατυπίες και νέκρωση που συνοδεύονται από περιχολαγγειακή φλεγμονώδη αντίδραση. Το κυριότερο, ίσως, διαφοροδιαγνωστικό γνώρισμα είναι η κατ' εξοχήν προσβολή των μικρών χοληφόρων στην οξεία ηπατική αντίδραση GVH. Επιπλέον, ενίοτε παρατηρείται αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των κυττάρων Kupffer, που αντανακλά πιθανότατα την ενεργοποίηση του συστήματος μονοκυττάρων-μακροφάγων κατά την ηπατική οξεία GVH. Συχνά, επίσης, παρατηρείται ενδοηπατική χολόσταση, στεάτωση και ίνωση των πυλαίων διαστημάτων, που δε φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με την ανοσολογική αντίδραση.

γ) Η προσβολή του **γαστρεντερικού σωλήνα** εκδηλώνεται με την εμφάνιση ήπιας ή έντονης εκκριτικής διάρροιας, που μερικές φορές φτάνει τα 6-10 λίτρα το 24ωρο, οδηγώντας σε μεγάλες απώλειες πλάσματος και ηλεκτρολυτών. Η εμφάνιση διάρροιας συνοδεύεται από κοιλιακά άλγη, με τη μορφή κολικών του εντέρου, ενώ η όλη κλινική εικόνα ομοιάζει με σύνδρομο διάτρησης ή απόφραξης του εντέρου. Ο ρόλος των μικροβίων της εντερικής χλωρίδας φαίνεται σημαντικώς για την πρόκληση της οξείας αντίδρασης GVH με εκδηλώσεις από τον πεπτικό σωλήνα. Συχνά, η προσβολή του εντέρου είναι διάχυτη, συνοδευόμενη από άφθονες βλενοαιματηρές κενώσεις και ευθύνεται για την κακή εξέλιξη των ασθενών λόγω της έντονης διάχυτης αιμορραγίας από το πεπτικό. Μακροσκοπικά, οι βλάβες της οξείας αντίδρασης GVH εντοπίζονται σε όλο το μήκος του πεπτικού σωλήνα, από το δωδεκαδάκτυλο έως το όρθο, με συχνότερη την προσβολή του τελικού ειλεού. Ιστολογικά, έχουν περιγραφεί διάφορες εικόνες, συναρτήσει της βαρύτητας της προσβολής (**βλ. Πίνακα 1 και 3**). Έτσι, στο στάδιο I εμφανίζονται περιοχές με κατά τόπους νέκρωση του επιθηλίου και συνοδό φλεγμονώδη διήθηση από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και –ενίοτε– από ηωσινόφιλα. Στο στάδιο II, παρατηρείται εξαφάνιση ενός αδένου του εντέρου, ενώ στο στάδιο III, εξαφανίζονται δύο ή περισσότεροι παρακείμενοι αδένες.

Εκτός από τα ανωτέρω, υπό **(α)-(γ)**, κατά τη διάρκεια της οξείας αντίδρασης, μπορεί να προσβληθούν κι άλλα όργανα, με διαφορετικό τρόπο, όπως οι πνεύμονες, η καρδιά, οι νεφροί και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ακόμη, μπορεί να εμφανιστούν και διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος, όπως ηωσινοφιλία, έντονη λεμφοπενία ή και παρουσία αυτολεμφοκυτταροτοξινών. Η εμφάνισή τους, εντούτοις, είναι περιστασιακή και συνήθως δε βοηθούν στη διάγνωση της οξείας αντίδρασης GVH, η οποία, άλλωστε, εμφανίζονται κάθε φορά με διαφορετική κλινική εικόνα και με ποικίλουσα κλινική βαρύτητα.

Η συνήθης **θεραπεία** της οξείας αντίδρασης είναι η προφυλακτική χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και κυρίως κυκλοσπορίνης-A(αρχικά ενδοφλέβια και μετά από το στόμα), μεθοτρεξάτης ή συνδυασμού τους. Παρά τη χορήγηση της προαναφερθείσας θεραπείας, όμως, η οξεία αντίδραση GVH παραμένει συχνό πρόβλημα μετά τη μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών. Εμφανισθείσας της αντίδρασης, χρήζει άμεσης αντιμετώπισης, με χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοειδών ή και αντιλεμφοκυτταρικού ορού ή, εν ανάγκη, και αντιλεμφοκυτταρικών μονοκλωνικών αντισωμάτων ή λεμφικής ακτινοβολίας. Επί του παρόντος, βρίσκονται σε εξέλιξη ποικίλα πρωτόκολλα αναφορικά με την προφύλαξη και τη θεραπεία της οξείας αντίδρασης, τα οποία στοχεύουν στη βελτίωση μίας από τις σπουδαιότερες αιτίες κακής πορείας των ασθενών μετά την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Σταδιοποίηση της οξείας αντίδρασης GVH ανάλογα με την προσβολή των διαφόρων οργάνων.

Στάδιο	Δέρμα	Ήπαρ	Πεπτικός σωλήνας
+	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα < 25% της επιφάνειας του σώματος	Χολερυθρίνη 34-50 $\mu\text{mol/L}$	Διάρροια > 500 ml/24ωρο
++	Εξάνθημα 25-50% της επιφάνειας του σώματος	Χολερυθρίνη 50-102 $\mu\text{mol/L}$	Διάρροια > 1000 ml/24ωρο
+++	Γενικευμένο ερύθημα	Χολερυθρίνη 103-225 $\mu\text{mol/L}$	Διάρροια > 1500 ml/24ωρο
++++	Γενικευμένο ερυθρόδερμα με δημιουργία πομφολύγων και αποκόλληση της επιδερμίδας	Χολερυθρίνη > 225 $\mu\text{mol/L}$	Έντονα κοιλιακά άλγη με εικόνα ειλεού

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κλινική βαρύτητα της οξείας αντίδρασης GVH (σταδιοποίηση).

Βαθμός 0:	Κανένα σημείο ενδεικτικό της αντίδρασης
Βαθμός I:	Προσβολή + ή ++ του δέρματος, χωρίς προσβολή του πεπτικού σωλήνα και του ήπατος και χωρίς εμφάνιση επιβάρυνσης της κλινικής κατάστασης του αρρώστου
Βαθμός II:	Προσβολή + έως +++ του δέρματος, + προσβολή του πεπτικού σωλήνα ή του ήπατος (ή και τα δύο) συνοδευόμενα από μέτρια επιβάρυνση της γενικής κατάστασης.
Βαθμός III:	Προσβολή ++ ή +++ του δέρματος, ++ ή +++ προσβολή του εντέρου, ++ ή +++ προσβολή του ήπατος ή και τα δύο με αξιόλογη επιβάρυνση της γενικής κατάστασης
Βαθμός IV:	Ίδια με το βαθμό III με ++ ή +++ προσβολή των διαφόρων οργάνων και έντονη επιβάρυνση της γενικής κατάστασης

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ιστολογική σταδιοποίηση της οξείας αντίδρασης GVH.

Στάδιο	Δέρμα	Ήπαρ	Έντερο
+	Εκφυλιστικές αλλοιώσεις με εμφάνιση κενωτοπίων ή νέκρωση ή και τα δύο των κυττάρων της βασικής μεμβράνης	<25% εκφυλιστικές αλλοιώσεις ή νέκρωση ή και τα δύο των κυττάρων των μικρών ενδοδόβιων χοληφόρων	Διάταση των αδένων και νέκρωση λίγων επιθηλιακών κυττάρων
++	Επιπλέον, εμφάνιση απογίωσης και ηωσινοφιλικής νέκρωσης των κυττάρων της επιδερμίδας	25-50%	Επιπλέον, νέκρωση-εξαφάνιση ολόκληρων αδένων
+++	Επιπλέον τοπικός μικροσκοπικός διαχωρισμός δέρματος-επιδερμίδας	50-75%	Επιπλέον τοπική μικροσκοπική απογύμνωση του βλεννογόνου
++++	Απόπτωση της επιδερμίδας	>75%	Διάχυτη απογύμνωση του βλεννογόνου (μικροσκοπικά)

➤ Χρόνια Αντίδραση GVH

Η χρόνια αντίδραση GVH αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα των ασθενών που ζουν για αρκετό χρονικό διάστημα μετά τη μεταμόσχευση, χωρίς σημεία ύπαρξης της βασικής νόσου. Η αντίδραση αυτή μπορεί να εμφανιστεί οποτεδήποτε εντός του πρώτου έτους μετά τη ΜΜΟ, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις, η χρόνια αντίδραση GVH εμφανίζεται μετά από μία οξεία αντίδραση GVH (αναφέρεται σαν δευτεροπαθής χρόνια αντίδραση GVH). Ωστόσο, η εξέλιξη και η βαρύτητά της δεν είναι πάντα παράλληλη με την αντίστοιχη της οξείας GVH. Γενικά, τα συμπτώματα της χρόνιας αντίδρασης GVH δεν εμφανίζονται πριν την 100^η ημέρα, και σε εξαιρετικές περιπτώσεις γύρω από την ημέρα 70, ενίοτε δε η χρόνια αντίδραση εμφανίζεται και όψιμα, δίχως να έχει προηγηθεί κανένα σημείο οξείας αντίδρασης (de novo) . Η ολική συχνότητα της χρόνιας αντίδρασης GVH είναι περίπου 30-50% σε αρρώστους που ζουν άνω των 6 μηνών μετά ΜΜΟ από HLA συμβατά αδέρφια.

Η χρόνια αντίδραση GVH χαρακτηρίζεται από συμπτώματα ανοσολογικής διέγερσης και εκδηλώνεται με λεμφοκυτταρική και μονοκυτταρική διήθηση των σιελογόνων αδένων, προσβολή του μυοκαρδίου, ανάπτυξη αντιθυμοκυτταρικών, αντι-DNA και αντιπυρηνικών αντισωμάτων, εναπόθεση ανοσοσφαιρινών στη βασική μεμβράνη των σπειρωμάτων και εμφάνιση υπεργαμμασφαιριναιμίας. Ο βασικότερος στόχος της χρόνιας GVH είναι το λεμφικό και αιμοποιητικό σύστημα, λόγω της ενεργοποίησης των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων του δότη. Η κλινική εμφάνιση της χρόνιας αντίδρασης GVH (**βλ. Πίνακα 1**) δείχνει αρκετές ομοιότητες με έναν αριθμό νόσων του κολλαγόνου όπως το σύνδρομο Sjögren (sicca syndrome), τοπικό ή γενικευμένο σκληρόδερμα, ομαλό λειχήνα, συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) ή πρωτοπαθή χολική κίρρωση. Ακόμη, συχνά εκδηλώνεται με βιολογικά ευρήματα και κλινικά σημεία χρόνιας ηπατίτιδας, δυσασπορρόφησης και προσβολής των βλεννογόνων και με συχνή προσβολή των ορογόνων και του νευρομυϊκού συστήματος. Περαιτέρω, κατά την εξέλιξη της χρόνιας αντίδρασης GVH, μπορεί να εμφανιστεί οφθαλμική προσβολή, λόγω προσβολής κυρίως των δακρυϊκών αδένων. Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθούν αλωπεκία, δυστροφικές βλάβες των νυχιών, φαινόμενο Raynaud, άλγη των μικρών και μεγάλων αρθρώσεων με συνοδές φλεγμονώδεις ή μη βλάβες των αρθρώσεων, των μυών και των τενόντων. Μπορεί, επίσης, να εμφανισθούν αγγειακές βλάβες του μυοκαρδίου, των πνευμόνων και των νεφρών, ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται στα νοσήματα του κολλαγόνου. Από το αναπνευστικό σύστημα,

εμφανίζεται συχνά περιοριστικό ή αποφρακτικό σύνδρομο και μερικές φορές διάμεση πνευμονίτιδας.

Η ανοσολογική ανεπάρκεια που ακολουθεί τη χρόνια αντίδραση GVH είναι έντονη και παρατεταμένη, ευθυνόμενη για την εμφάνιση βαριών έως θανατηφόρων λοιμώξεων, ιδιαίτερα από Gram θετικά μικρόβια και από ιούς.

Γενικά, η κλινική αλλά και η ιστολογική εικόνα των ανωτέρω εκδηλώσεων ομοιάζει με την εικόνα του συνδρόμου Sjögren, του ομαλού λειχήνα, του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου και της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης. Αντιθέτως, δεν εμφανίζεται κλινική και ιστολογική προσβολή των νεφρών –όπως συμβαίνει στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο- ούτε προσβολή των μυών του οισοφάγου και του μεσεντερικού πλέγματος – όπως στο γενικευμένο σκληρόδερμα. Σε εργαστηριακό επίπεδο (βλ. Πίνακα 2), διαρκούσης της χρόνιας αντίδρασης GVH, εμφανίζεται φλεγμονώδες σύνδρομο, με αύξηση της ΤΚΕ, διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία και ηωσινοφιλία, ενώ δυνατό να εμφανιστεί και αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και παρουσία διάφορων αυτοαντισωμάτων (για σταδιοποίηση της χρόνιας αντίδρασης GVH βλ.Πίνακα 3).

Πίνακας 1. Κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας αντίδραση GVH

- **Δέρμα και εξαρτήματα**
- Ερύθημα, απολέπιση, δυσχρωσία, σκληρόδερμα, αλωπεκία, δυστροφία νυχιών, φωτοευαισθησία, φαινόμενο Raynaud, συρρικνώσεις
- **Ήπαρ**
- Ίκτερος, ηπατομεγαλία
- **Βλεννογόνοι**
- Στοματίτιδα, ξηροστομία, στοματικός λειχήνας, κολπίτιδα, στενώσεις
- **Μάτια**
- Ξηροφθαλμία, κερατίτιδα, ελκώσεις στον κερατοειδή, φωτοφοβία
- **Οισοφάγος**
- Οισοφαγίτιδα, στένωση
- **Γαστρεντερικός σωλήνας**
- Εντερίτιδα, δυσαπορρόφηση

- **Ορογόνοι**
- Πολυορογονίτιδα
- **Μυοσκελετικό, σύστημα**
- Πολυμυοσίτιδα, υμενίτιδα, άλγη αρθρώσεων, τενοντίτιδα, ηωσινοφιλική περιτονεΐτιδα
- **Πνεύμονες**
- Αλλοιώσεις αποφρακτικού ή περιοριστικού τύπου, διάμεση πνευμονίτιδα
- **Καρδιά**
- Μυοκαρδιοπάθεια
- **Άλλα**
- Ευαισθησία στις λοιμώξεις, απώλεια βάρους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Εργαστηριακά ευρήματα στη χρόνια αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (ύπαρξη ενός ή συνδυασμός περισσοτέρων).

-
- Αυτοαντισώματα (αντιπυρηνικά, αντι-DNA, κατά των λείων μυϊκών ινών κ.λπ.)
 - Υπεργαμμασφαιριναιμία
 - Ανεύρεση κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων
 - Ηωσινοφιλία
 - Λεμφοκυτταροτοξικά αντισώματα
 - Διαταραχή σχέσης διαφόρων υποπληθυσμών T λεμφοκυττάρων
 - Εναπόθεση ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος στο όριο δέρματος – επιδερμίδας
 - Λεμφοπενία
 - Αναιμία
 - Θρομβοπενία
-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Κλινική βαρύτητα της χρόνιας αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή.

Περιορισμένη νόσος

Ένα ή και τα δύο από τα παρακάτω ευρήματα:

1. Εντοπισμένη δερματική προσβολή
2. Ηπατική δυσλειτουργία λόγω της χρόνιας GVH

Εκτεταμένη νόσος

1. Γενικευμένη δερματική προσβολή (ή)
2. Τοπική δερματική προσβολή με ή χωρίς ηπατική δυσλειτουργία συνοδευόμενα από:
 - α. Ιστολογική εικόνα ηπατικής προσβολής, νέκρωση ή κίρρωση (ή)
 - β. Προσβολή των ματιών (ή)
 - γ. Προσβολή των σιελογόνων αδένων ή βλεννογόνου του στόματος (ή)
 - δ. Προσβολή άλλων οργάνων

Η **θεραπεία** της χρόνιας αντίδρασης GVH βασίζεται στη χορήγηση συνδυασμού κορτικοειδών και αζαθειοπρίνης σαν πρόσθετη θεραπεία στην ήδη χορηγούμενη ανοσοκαταστολή με κυκλοσπορίνη. Αυτή η θεραπεία πρέπει να αρχίζει εγκαίρως μετά την πρώτη φάση των ενδεικτικών κλινικών και εργαστηριακών διαταραχών που συνοδεύουν τη νόσο. Συνήθως, η χορήγηση αζαθειοπρίνης και κορτικοειδών αρκεί για την αντιμετώπιση της νόσου και πιθανότατα και για την **πρόληψή** της, ενώ πρόσφατα θεωρείται ότι μόνο η χορήγηση της κυκλοσπορίνης είναι εξίσου αποτελεσματική. Για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών μορφών έχουν χρησιμοποιηθεί συνδυασμοί με κυκλοφωσφαμίδη, πενικιλλαμίνη, αντιλεμφοκυτταρικό ορό ή και πλασμαφαίρεση με διάφορη αποτελεσματικότητα. Προσπάθειες πρόληψης αλλά κυρίως και θεραπείας έχουν γίνει με τη χορήγηση φαρμάκων με δράση επί των T λεμφοκυττάρων (λχ. προσταγλανδίνες, μονοκλωνικά αντισώματα, θαλιδομίδη κ.ά.). Ενίοτε, ο έλεγχος μίας ανθεκτικής χρόνιας αντίδρασης GVH απαιτεί τη χορήγηση ολικής λεμφικής ακτινοβολήσης. Η παραπάνω θεραπεία χορηγείται απαραίτητως με συμπτωματική θεραπεία (τεχνητά δάκρυα, αντιηλιακές κρέμες κλπ.) και συμπληρώνεται με χορήγηση υποθερμιδικής διαίτας, νοσηλεία σε

στείρο περιβάλλον, φυσιοθεραπεία και προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών αλλά και προφύλαξη κατά των λοιμώξεων από ιούς (εμβολιασμού, acyclovir από το στόμα).

Συμπερασματικά, η πρόωγη διάγνωση των επιπλοκών και η κατάλληλη αντιμετώπισή τους επιτρέπουν συχνά τη γρήγορη υποχώρησή τους, γεγονός που εξηγεί τη βαριά ευθύνη που επιφορτίζονται γιατροί και παραϊατρικό προσωπικό για τη στενή παρακολούθηση των αρρώστων.

ΕΞΕΛΙΞΗ, ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Αυτή γίνεται σε πολλά στάδια, που διαρκούν αρκετούς μήνες και μόνο μετά από πολλά χρόνια είναι δυνατό να συζητήσουμε για οριστική ίαση.

Ο πρώτος μήνας είναι η περίοδος της νοσηλείας του αρρώστου στον αποστειρωμένο θάλαμο. Σ' αυτή την περίοδο εμφανίζεται η εγκατάσταση και λειτουργία του μοσχεύματος μετά από μια περίοδο πλήρους μυελικής απλασίας. Οι θεραπευτικές ενέργειες στρέφονται προς την πρόληψη και θεραπεία των αιμορραγικών εκδηλώσεων και των λοιμώξεων, λόγω της πανκυτταροπενίας. Η εγκατάσταση και λειτουργία του μοσχεύματος αρχίζει περί τη δεύτερη εβδομάδα μετά τη μεταμόσχευση και εκδηλώνεται με την εμφάνιση και την προοδευτική αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων, των πολυμορφοπυρήνων και των αιμοπεταλίων στο αίμα. Συνήθως, η αιματολογική αποκατάσταση είναι ικανοποιητική μετά τον πρώτο μήνα από τη μεταμόσχευση και ο άρρωστος δεν μεταγγίζεται.

Η δεύτερη περίοδος (μεταξύ 30ής και 100ής ημέρας) μετά τη μεταμόσχευση χαρακτηρίζεται από προοδευτική επανάκτηση μικρών δραστηριοτήτων από τον μεταμοσχευμένο. Ο άρρωστος μένει συνήθως μακριά από το οικογενειακό περιβάλλον, σε κατάλληλα προσαρμοσμένο κέντρο αποθεραπείας, για παρακολούθηση, και με κατάλληλα μέτρα απομόνωσης για πρόληψη των λοιμώξεων.

Η τρίτη περίοδος (μετά τον τρίτο μήνα) χαρακτηρίζεται από την επάνοδο του μεταμοσχευμένου στο οικογενειακό περιβάλλον και την προοδευτική επανάληψη των συνηθισμένων δραστηριοτήτων του. Στο τέλος του εξαμήνου, και εφόσον η εξέλιξη είναι χωρίς επιπλοκές, διακόπτονται τα φάρμακα και ο μεταμοσχευμένος έχει μια εντελώς φυσιολογική δραστηριότητα. Η παραπάνω κλινική πορεία είναι τελείως σχηματική και ιδανική, γιατί συνήθως οι περισσότεροι άρρωστοι εμφανίζουν διάφορες επιπλοκές.

Σε κάθε περίπτωση, η τελική πορεία της κατά τα άλλα επιτυχούς ΜΜΟ καθορίζεται κατά μεγάλο μέρος από επιπλοκές εντός των πρώτων 6-12 μηνών από την έξοδο από το νοσοκομείο. Η πρόιμη ανίχνευση και θεραπεία αυτών των επιπλοκών απαιτεί κατανόηση από την πληροφόρηση του αρρώστου και πλήρη συνεργασία μεταξύ όλων των μονάδων που εμπλέκονται στην παρακολούθηση και τη φροντίδα των μεταμοσχευθέντων.

Η επαρκής φροντίδα των ασθενών με χρόνια αντίδραση GVH και των συνοδών δευτεροπαθών επιπλοκών εξαρτάται, σε μεγάλο βαθμό, από την επαρκή θεραπευτική εμπειρία αλλά και από την ικανοποιητική κατανόηση των πολύπλοκων ανοσολογικών προβλημάτων. Γι' αυτούς τους λόγους, κρίνεται αναγκαία η φροντίδα και παρακολούθηση του ασθενούς από ένα κατάλληλο μεταμοσχευτικό κέντρο. Βάσει εμπειρικής παρατήρησης, οι πρώτοι 3 μήνες που ακολουθούν την έξοδο από το νοσοκομείο είναι ιδιαίτερα κρίσιμοι. Έτσι, απαιτείται τακτική (ανά 1-2 εβδομάδες) επίσκεψη στο εξωτερικό ιατρείο του μεταμοσχευτικού κέντρου διαρκούς αυτής της περιόδου. Η ως άνω παρακολούθηση αποσκοπεί στην πρόληψη, την πρόωμη ανίχνευση και θεραπεία των παρενεργειών της θεραπείας και των λοιμωδών επιπλοκών όπως επίσης, και στην παρακολούθηση της αιμοποιητικής και ανοσολογικής αποκατάστασης. Η παρουσία και η ανάπτυξη της χρόνιας αντίδρασης GVH είναι αυτή που καθορίζει, σε μεγάλο βαθμό, την ένταση της φροντίδας παρακολούθησης.

Στο διάστημα που ακολουθεί τη διακοπή της ανοσοπροφύλαξης, συνιστάται η συχνή (1-3 φορές μηνιαίως) παρακολούθηση των ασυμπτωματικών ασθενών κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη μεταμόσχευση. Αντιθέτως, επιβάλλεται συχνότερη παρακολούθηση των αρρώστων που χρήζουν θεραπείας για τη χρόνια αντίδραση GVH. Ωστόσο, τα ακριβή χρονικά διαστήματα θα εξαρτηθούν από την απάντηση και την ανεκτικότητα της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Ειδικότερα, καθώς υποχωρούν τα συμπτώματα, είναι δυνατό να αυξηθούν τα μεσοδιαστήματα παρακολούθησης. Ως κανόνας ισχύει πως όλοι οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται ετησίως για το υπόλοιπο της ζωής τους, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση οποιασδήποτε πιθανής όψιμης παρενέργειας της ΜΜΟ.

ΠΡΟΟΔΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Παρά τις σημαντικές προόδους και την αποκτηθείσα εμπειρία, απαιτούνται και καινούργιες προσεγγίσεις που αναμένεται να βελτώσουν τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων. Μεγάλη βοήθεια αναμένεται από τη χρησιμοποίηση νέων φαρμάκων για τη θεραπεία προετοιμασίας, μετά έλεγχο της τοξικότητάς τους σε κυτταρικές σειρές *in vitro* και κυρίως από την ανάπτυξη καινούργιων συστημάτων μεταφοράς τους. Ενθαρρυντική είναι η πειραματική εφαρμογή ειδικών αντισωμάτων κατά των νεοπλασματικών κυττάρων, συνδεδεμένων με ισότοπα, με σκοπό την απελευθέρωση ακτινοβολίας στις περιοχές εντόπισης της νόσου και προστασίας έτσι των φυσιολογικών οργάνων. Χρήσιμη τακτική στην αλλογενή μεταμόσχευση είναι η προσπάθεια έντονης καταστολής ή και απομάκρυνσης των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος και η εκ νέου εγκατάστασή τους για την αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας. Οι χειρισμοί στο ανοσολογικό σύστημα φαίνεται ότι έχουν τη δυνατότητα ευόδωσης της εμφάνισης αυτόλογης αντίδρασης GVH και GVL και μείωσης έτσι των παραμενόντων υπολειμματικών νεοπλασματικών κυττάρων. Επίσης, με τη χορήγηση λεμφοκυττάρων του δότη επιτυγχάνεται πλήρης ύφεση αρρώστων που υποτροπίασαν μετά αλλογενή μεταμόσχευση για χρόνια μυελογενή λευχαιμία, μέσω πρόκλησης αντίδρασης GVL, ενώ δεν είναι τόσο αποτελεσματική για τις οξείες λευχαιμίες.

ΠΟΙΑ Η ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ?

Ελληνικά μεταμοσχευτικά κέντρα που έχουν διεθνή άδεια λειτουργίας για πραγματοποίηση μη συγγενικών μεταμοσχεύσεων μυελού των οστών λειτουργούν στα Νοσοκομεία «Ο Ευαγγελισμός» και «Η Αγία Σοφία» στην Αθήνα, στο Νοσοκομείο «Παπανικολάου» στη Θεσσαλονίκη και στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών στο Ρίο. Από τη δεκαετία του '80, λειτούργησαν δύο «Δεξαμενές» δοτών, μία στην Αθήνα και μία στη Θεσσαλονίκη, στις οποίες αναφέρονταν οι εθελοντές που στρατολογούνται και τυποποιούνται σε 5 Κέντρα Δοτών. Από το τέλος του 2002, λειτουργεί μια κεντρική «Δεξαμενή» στον Εθνικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων (ΕΟΜ), ο οποίος συντονίζει όλες τις μεταμοσχεύσεις στη χώρα μας.

Οι καταχωρημένοι Έλληνες εθελοντές, στις 31/12/2006, ήταν 19.533, αριθμός που είναι εξαιρετικά μικρός αν αναλογιστεί κανείς τον συνεχώς αυξανόμενο αριθμό των ασθενών που χρειάζονται μεταμόσχευση. Μέχρι σήμερα, για το 95% των ασθενών που έχουν μεταμοσχευθεί, οι δότες προέρχονταν από «Δεξαμενές» του Εξωτερικού. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η αναζήτηση δοτών ανάμεσα σε άτομα με κοινή καταγωγή είναι αποτελεσματικότερη λόγω γενετικών ομοιοτήτων. Επομένως είναι επιτακτική η ανάγκη αύξησης των Ελλήνων δοτών προς όφελος των Ελλήνων ασθενών, αλλά και για την ουσιαστικότερη συμμετοχή της χώρας μας στη διεθνή προσπάθεια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μεταμόσχευση μυελού δίνει τη δυνατότητα μακράς επιβίωσης ή και ίασης των αρρώστων με νοσήματα που έχουν ταχεία θανατηφόρα κατάληξη. Τα αποτελέσματά της, σε σχέση με τις άλλες θεραπευτικές μεθόδους ποικίλλουν ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα και τη γενική κατάσταση των αρρώστων. Παρά την αποκτηθείσα εμπειρία και τις βελτιώσεις των διαφόρων τεχνικών των μεταμοσχεύσεων, υπάρχουν ακόμα και σήμερα αρκετά αβέβαια και συζητήσιμα σημεία για την αντιμετώπιση αυτών των αρρώστων και συχνά η όλη διαδικασία συνοδεύεται ακόμα από αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σημαντικό πρόβλημα αποτελεί επίσης η εμφάνιση υποτροπών της κακοήθους νόσου, μετά την αρχική επιτυχία της μεταμόσχευσης, που ακόμα παραμένει ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα. Τα συνήθη προβλήματα αφορούν την επιλογή των αρρώστων που θα μεταμοσχευτούν, την περίοδο της νόσου που θα γίνει η μεταμόσχευση, την πηγή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, την εφαρμογή ex vivo απομάκρυνσης των υπολειμματικών κακοήθων κυττάρων από τα αυτόλογα μοσχεύματα, την επιλογή του καλύτερου σχήματος θεραπείας προετοιμασίας και την εφαρμογή νέων φαρμάκων, τεχνικών και προσεγγίσεων με σκοπό την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων. Έτσι, από το κέντρο που επιφορτίζεται να κάνει τη μεταμόσχευση μυελού, απαιτείται σωφροσύνη και καλή αξιολόγηση των ικανοτήτων και των δυνατοτήτων όλων όσων εμπλέκονται στη διαδικασία της μεταμόσχευσης, καλή αξιολόγηση των δεδομένων της βιβλιογραφίας και όχι παρακίνηση από πρώιμα αποτελέσματα ή μικρές σειρές αρρώστων. Από τους θεράποντες που συνιστούν τη μεταμόσχευση στον άρρωστο, απαιτείται πολύ σοβαρός σκεπτικισμός. Η απόφαση πρέπει να λαμβάνεται συλλογικά, με συγκερασμό των απόψεων τόσο των ειδικών για τη νόσο, όσο και των ειδικών για τη μεταμόσχευση. Ο υπέρμετρος ενθουσιασμός και η σπουδή για την εφαρμογή της μεταμόσχευσης από ομάδες με περιορισμένες δυνατότητες και περιορισμένη εμπειρία, θα φανεί σύντομα. Αυτή η τεχνική όσο επαναστατική και αν είναι, δεν συγχωρεί έστω και μικρά σφάλματα και συχνά ολιγορίες, ακόμα και στιγμιαίες, έχουν καταστροφικά αποτελέσματα. Αναμένονται στο μέλλον η ανάπτυξη της εφαρμογής μεταφοράς γόνων, η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών τακτικών, η αποτελεσματική απομάκρυνση των κακοήθων κυττάρων από το μόσχευμα, η αντιμετώπιση των ιογενών λοιμώξεων, των υποτροπών και η υπερνίκηση της αντοχής των νεοπλασματικών κυττάρων στα φάρμακα. Απαιτείται,

λοιπόν, συνεργασία μεταξύ των διαφόρων ομάδων και ανταλλαγή πληροφοριών και εμπειρίας μεταξύ τους. Ας μη ξεχνάμε ότι με την εφαρμογή της μεταμόσχευσης δίνεται στον άρρωστο μία και μόνη φορά, η δυνατότητα να ιαθεί.

Λόγω της αβεβαιότητας της εξέλιξης, ιδιαίτερα μετά την επιτυχή αλλογενή μεταμόσχευση μυελού, δικαιολογούνται οι αυστηροί κανόνες που καθορίζουν τις ενδείξεις της. Γενικά η νόσος θα πρέπει να εντοπίζεται στο μυελό, ελπίζοντας στη βελτίωσή της με την αντικατάσταση του πάσχοντα μυελού με το μεταμοσχευόμενο μυελό του φυσιολογικού δότη. Η πρόγνωση της νόσου θα πρέπει να είναι πολύ κακή με βέβαιη θανατηφόρα εξέλιξη χωρίς τη μεταμόσχευση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνική Βιβλιογραφία

Γαρδικας Κ.Δ. Αιματολογία, 4^η έκδοση, Γ.Παρισιάνος, Αθήνα, 1981

Γιαταγάνας Ξ και Μελέτης Ι., Οξείες λευχαιμίες των ενηλίκων. Νεοπλασματικά νοσήματα του αίματος. Επιμέλεια Α. Καλλινίκου-Μανιάτη, Β. Σεϊτανίδης, Β. Τσιγαλίδου-Μπάλλα, εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 1989

Α. Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, Αιματολογία Ι, εκδόσεις Βήτα, Αθήνα, 2003

Α.Γερμενής, Ιατρική Ανοσολογία, εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 2000

Μελέτης Ι. Χρ., Μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών, Ιατρική 53, 21, 1988

Μελέτης Ι. Χρ., Οξεία αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, Κλινικές εκδηλώσεις, Ιατρική 53, 525, 1988

Μελέτης Ι. Χρ., Αντίδραση του μοσχεύματος κατά ξενιστή, Πρακτικά ημερίδας Μεταμόσχευση μυελού των οστών. Δυνατότητες προοπτικές, Πολεμικό Μουσείο, Αθήνα, 1990

Μελέτης Ι. Χρ., Λοιμώξεις σε ανοσοκατασταλμένους. Νοσηλεία ασθενών και εμπειρική αντιμετώπιση λοιμώξεων στις μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών, Ενημ. Δελτ. Ελλην. Αιματολ. Εταιρ. 5, 61, 1991

Μελέτης Ι. Χρ., Αλλογενής μεταμόσχευση μυελού (Προοπτικές και προβλήματα), Πρακτ. Συνεδρ. ΚΥΚΕΜ, Λευκωσία, 1994

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

Anderson J.E., Bone marrow transplantation for myelodysplasia, *Blood Rev.* 14, 63, 2000

Bianco P., Gehron Robey P., Marrow stromalstem cells, *J.Clin. Invest.* 105, 1663, 2000

Bierman P.J., Allogeneic bone marrow transplantation for lymphoma, *Blood Rev.* 14, 1, 2000

Gluckman E., Sources of Haemopoietic Stem Cells for Allogeneic Transplantation, *The EBMT Handbook, Blood and Marrow Transplantation*, 1998

Horowitz M.M., Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia, *Semin. Hematol.*, 37, 30, 2000

Thomas E.D., Bone marrow transplantation: a review, *Semin. Hematol.* 36 (Supl.7), 95, 1999

