

Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων και Συμπαγών Οργάνων

Ι. Λαζανά

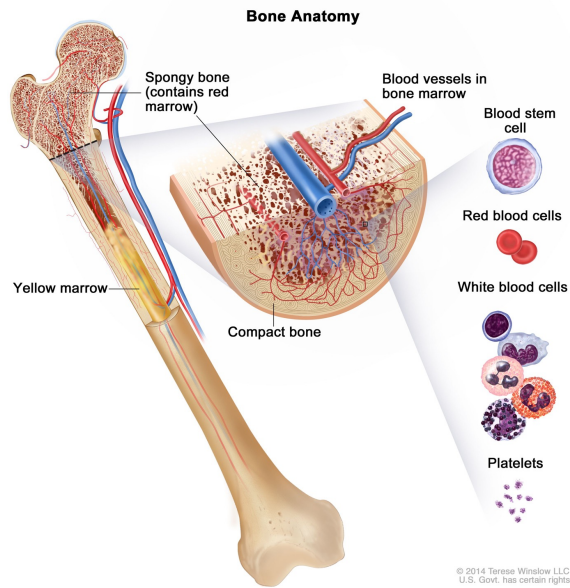
MD, PhD, MRCP, FRCPath

Ακαδημαϊκή Υπότροφος

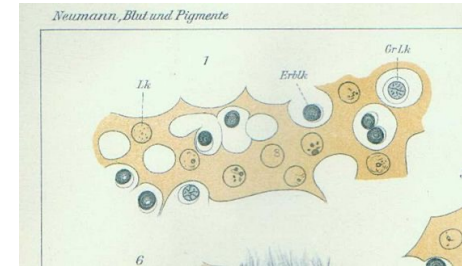
Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο 'ΑΤΤΙΚΟΝ'

Ιστορική Αναδρομή – Αιμοποιητικό σύστημα

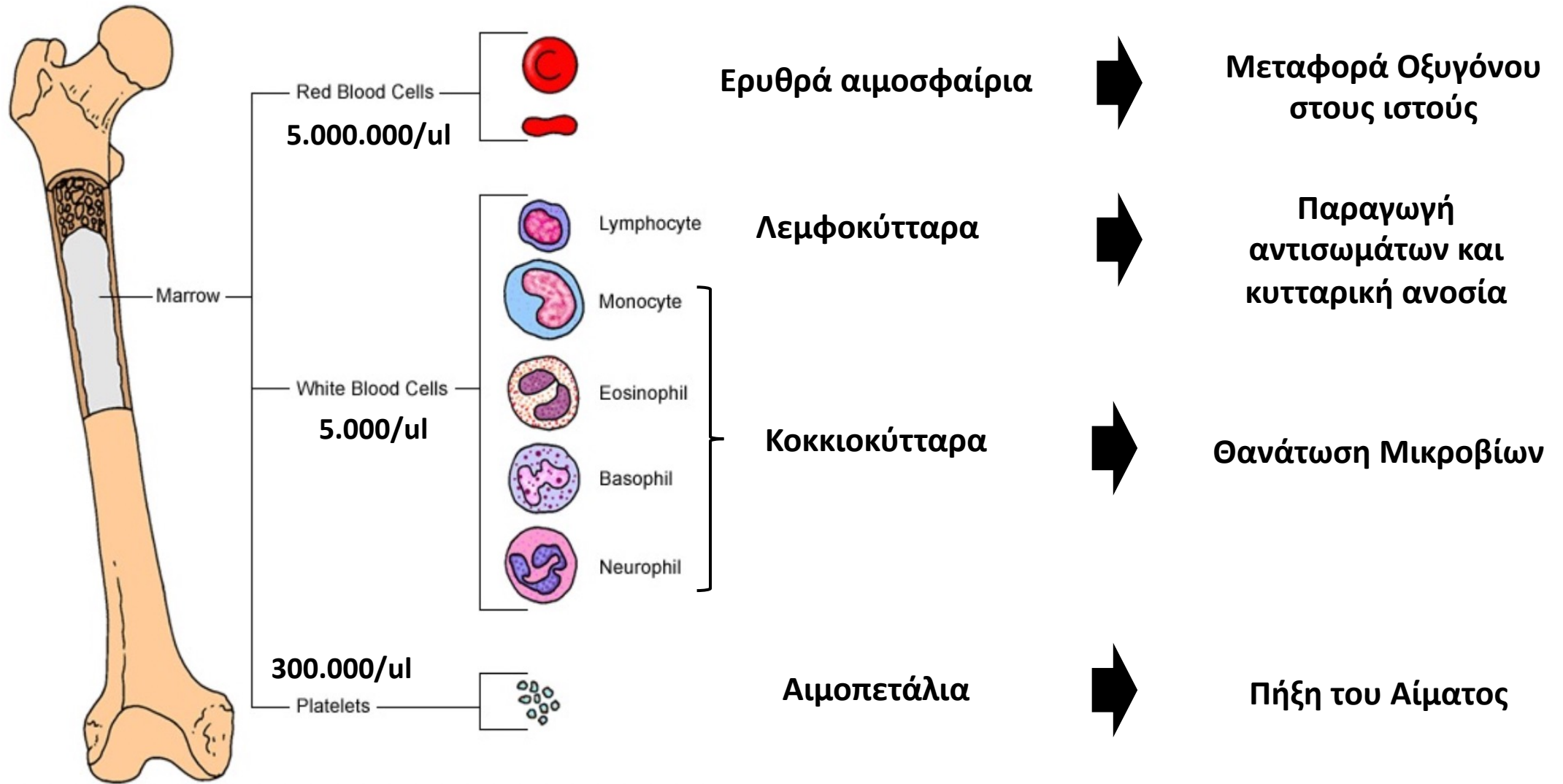
1868: Μυελός των Οστών → Τόπος Αιμοποίησης



- E. Neumann (1868): απέδειξε ότι ο μυελός των οστών αποτελείται από την ερυθρά (ερυθροποίηση) και τη λευκή (λευκοποίηση) σειρά.
- Bizzozzero (1869): Περιέγραψε τα αιμοπετάλια, ως το 3ο κυτταρικό στοιχείο του αίματος.

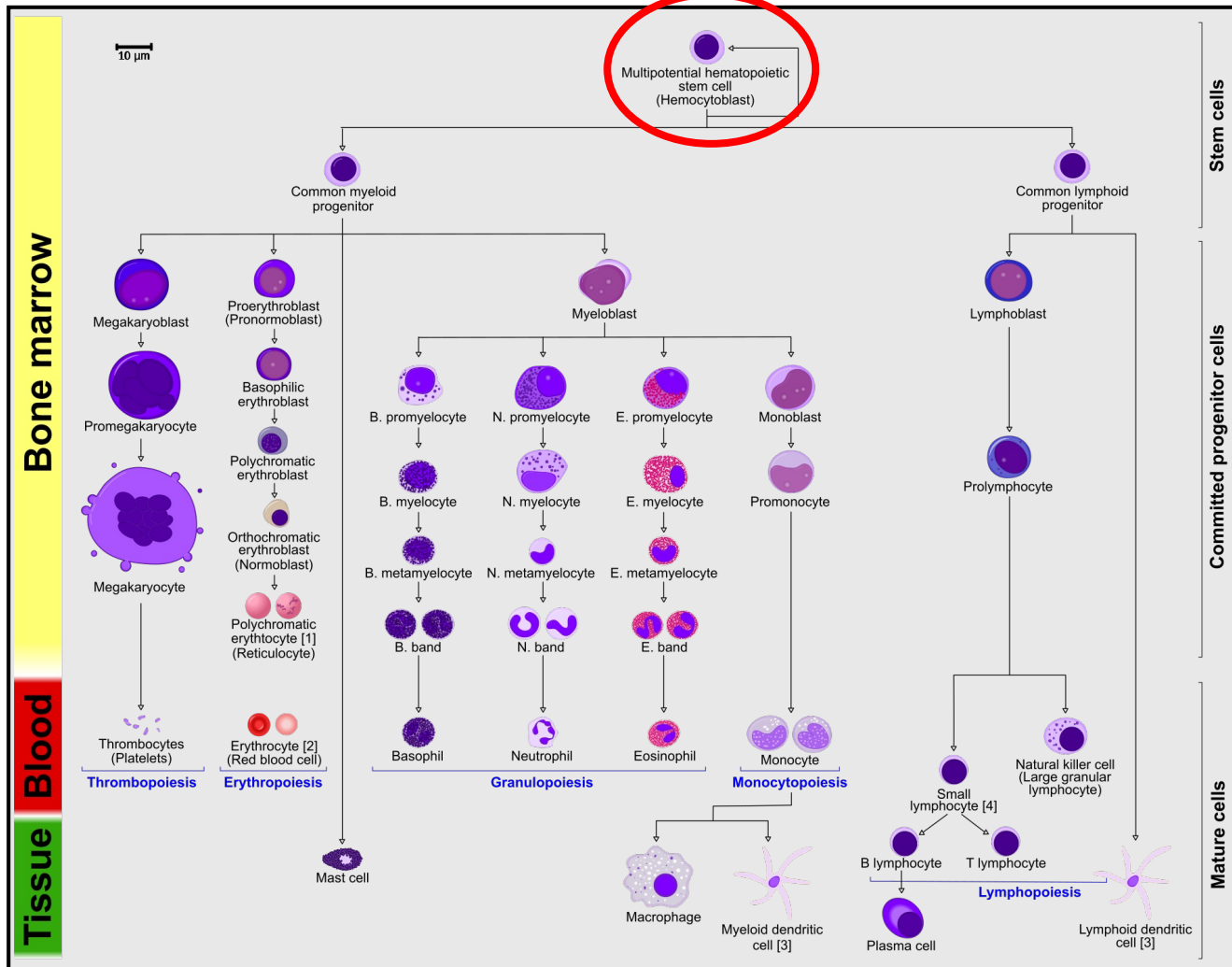


Αιμοποιητικό σύστημα



Αιμοποιητικό σύστημα

➤ Παραγωγή και Ωρίμανση των κυττάρων εντός του Μυελού των Οστών



- Το Αρχέγονο Αιμοποιητικό Κύτταρο
(Haematopoietic Stem Cell)*:

i. Ανεξάντλητο:

- ικανότητα αυτοανανέωσης

ii. Πολυδύναμο → Δίνει γένεση σε όλα τα
κύτταρα του αίματος:

- Ικανότητα πολ/σμού (self-renewal)

- Ικανότητα διαφοροποίησης (differentiation)

- Ικανότητα Ωρίμανσης (repopulation)

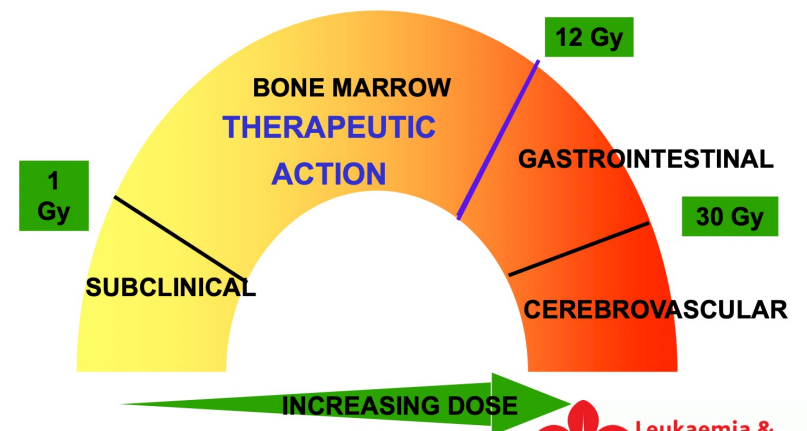
*Μικρή δεξαμενή κυττάρων ($1-2 \times 10^4$ κύτταρα)

A] Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων

Η αρχή της μεταμόσχευσης...



- Έκρηξη Ατομικής βόμβας κατά τον 2ο Παγκόσμιο Πόλεμο
- Επίδραση ακτινοβολίας στον μυελό των οστών
- Δημιουργήθηκε το 'concept' maximum tolerated dose (MTD)



Ιστορία της ΜΑΑΚ

➤ Τα χρόνια του Ψυχρού Πολέμου

- V. Bekkum (1952) και C. Thomas (1957) → μεταφορά κυττάρων μυελού των οστών σε ακτινοβολημένα ποντίκια
 - C. Barnes (1956) → Αντιλευχαιμική δράση των κυττάρων του μυελού των οστών, προτείνοντας την πιθανή τους θεραπευτική χρήση.
- Δημιουργήθηκε το concept του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου (haematopoietic stem cell) και της μεταμόσχευσης: 'υψηλή δόση ακτινοβολίας ή χημειοθεραπείας, μπορεί να καταστρέψει τον μυελό των οστών και να καταστείλει το ανοσοποιητικό των ασθενών, έτσι ώστε να εγκατασταθούν τα αιμοποιητικά κύτταρα του δότη'.

Ιστορία της MAAK



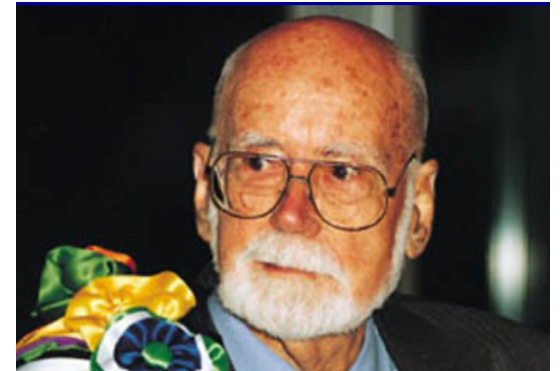
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Bone-marrow transplantation (first of two parts)

Thomas ED, Storb R, Clift RA, Johnson FL, Neiman
PE, Lerner KG, Glucksberg, Buckner, CD
1975: Vol 292, 832-843

The Nobel Prize, 1990

E. Donnall Thomas



Ιστορία της ΜΑΑΚ



- **George Mathe, 1958:**

- κατέγραψε για πρώτη φορά τη μακροχρόνια εγκατάσταση των αιμοποιητικών κυττάρων μετά τη χορήγηση κυττάρων μυελού των οστών από αδελφό δότη, έπειτα από τυχαία έκθεση 6 εργατών σε ένα πυρηνικό εργοστάσιο (Vinca, Jugoslavia) → 4/6 επιβίωσαν.

Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (ΜΑΑΚ)

➤ Τι είναι η Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων?

- Πρόκειται για μια διαδικασία κατά την οποία:
 - Το μόσχευμα (αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα)
 - Από κάποιον 'Δότη' και από κάποια 'πηγή'
 - Χορηγούνται στον 'Δέκτη'
 - Με σκοπό την αντικατάσταση του αιμοποιητικού συστήματος του ασθενούς με το αντίστοιχο σύστημα του δότη

Πηγή Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (stem cell sources)

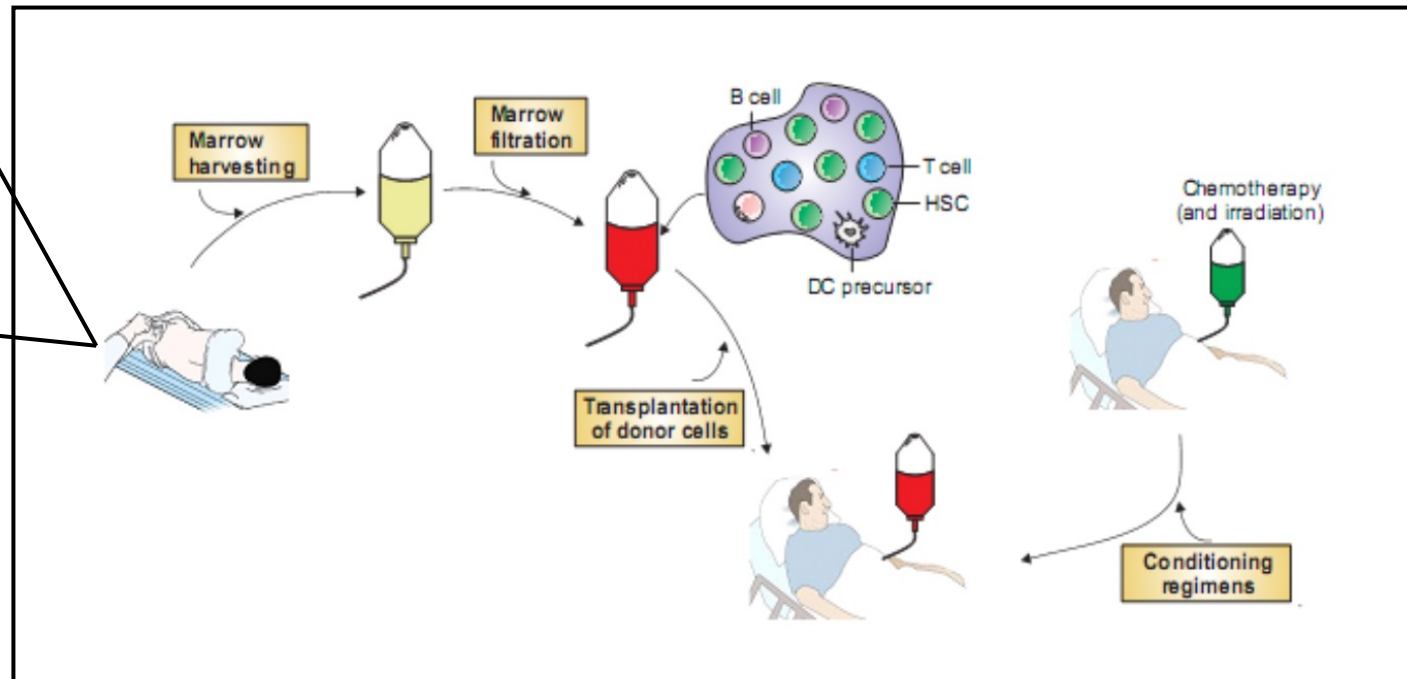
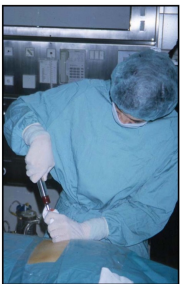
Πηγή Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (stem cell sources)

i. Μυελός των Οστών

- Σε συγκεκριμένες παθήσεις πλέον



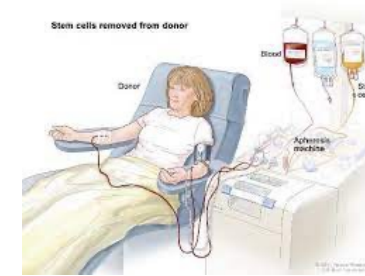
Στο χειρουργείο



Πηγή Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (stem cell sources)

ii. Περιφερικό αίμα

- Έχει σχεδόν πλήρως αντικαταστήσει τη συλλογή μυελού



• G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor):

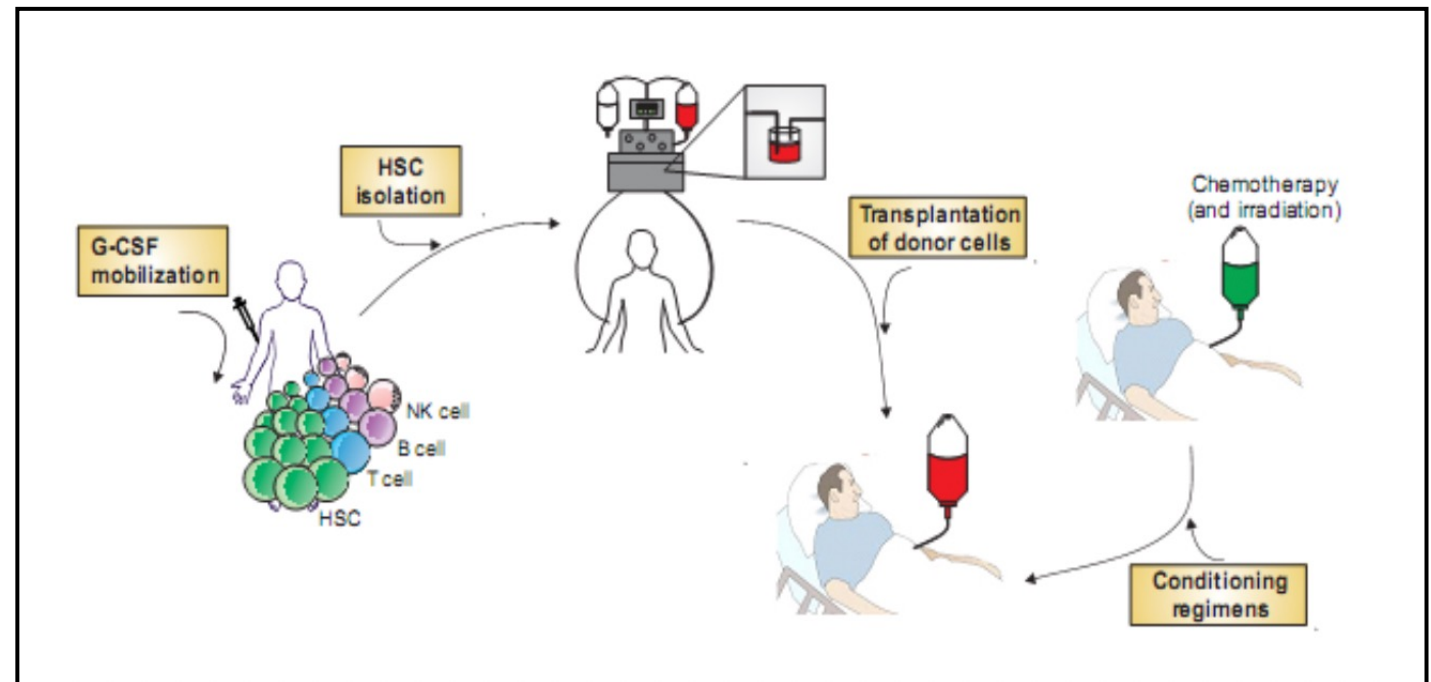
- Αυξητικός παράγοντας, ο οποίος επιδρά στα HSCs:

- i. Πολλαπλασιάζει τον αριθμό τους
- ii. Τα 'κινητοποιεί' από τον μυελό των οστών στο αίμα

→ Δυνατότητα συλλογής των HSCs

από το περιφερικό αίμα, μέσω

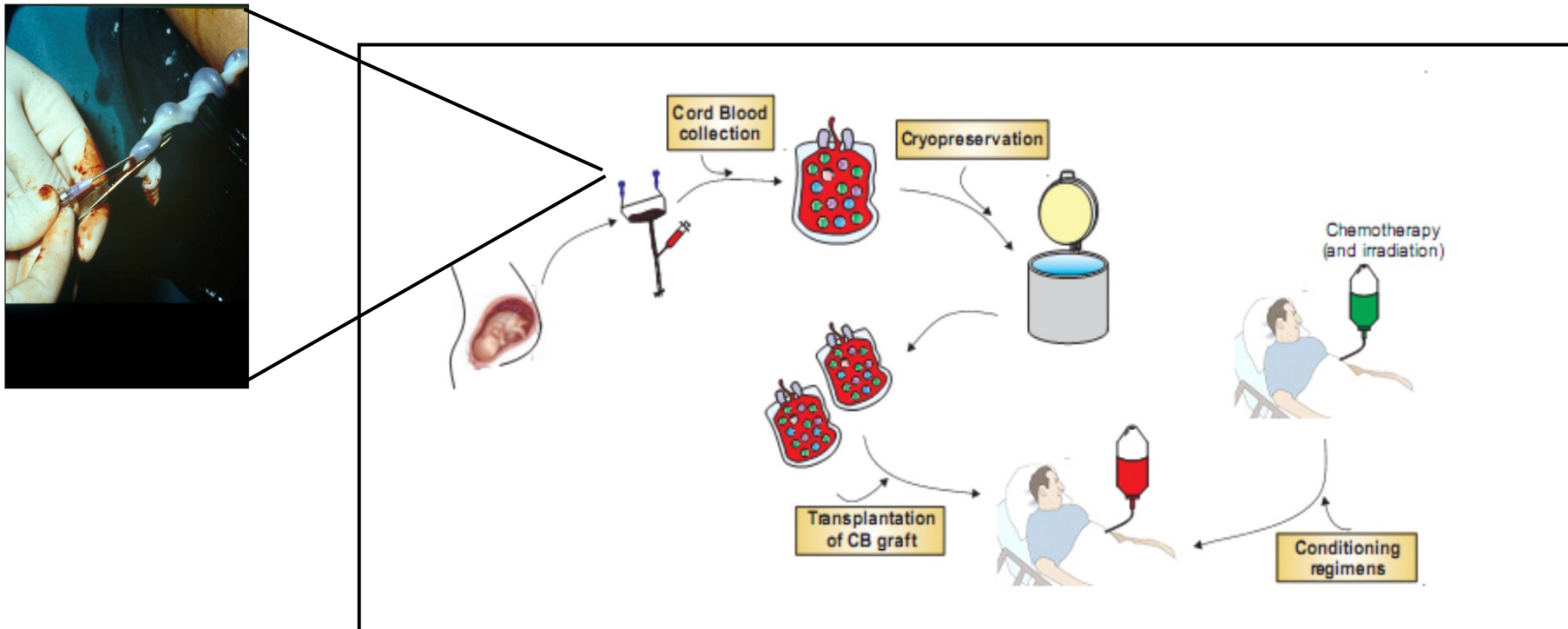
λευκαφαίρεσης



Πηγή Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (stem cell sources)

iii. Ομφαλοπλακουντιακό Αίμα

- Όταν δεν ανευρίσκεται μη συγγενής συμβατός δότης



Πηγή Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (stem cell sources)

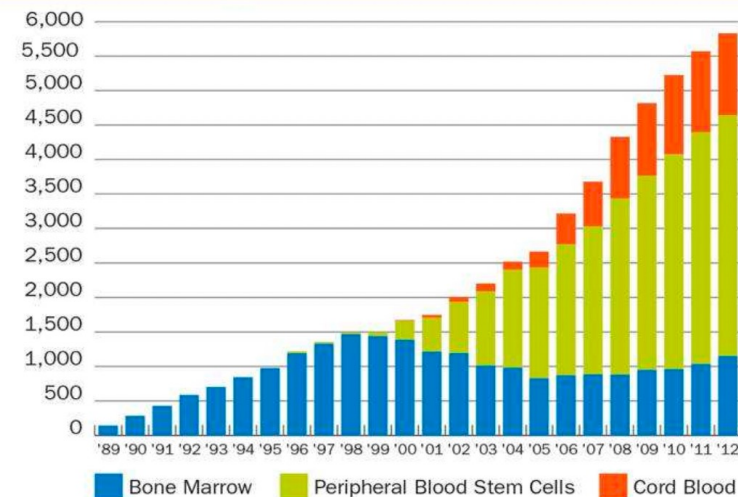
Table 12.1 Number of cells according to stem cell source

	Volume collected	Med CD34 content	Med CD3 content	Target cell dose
Bone marrow	10–20 mL/kg	$2-3 \times 10^6/\text{kg}^a$	$25 \times 10^6/\text{kg}$	$>2 \times 10^8 \text{ TNC}/\text{kg}$
Peripheral blood	150–400 mL	$8 \times 10^6/\text{kg}$	$250 \times 10^6/\text{kg}$	$5-10 \times 10^6 \text{ CD34+}/\text{kg}$
Umbilical cord blood	80–160 mL	$0.2 \times 10^6/\text{kg}$	$2.5 \times 10^6/\text{kg}$	$>3 \times 10^7 \text{ TNC}/\text{kg}$

^aPer kg recipient body weight

2019 – The EBMT Handbook

Transplants by Cell Source

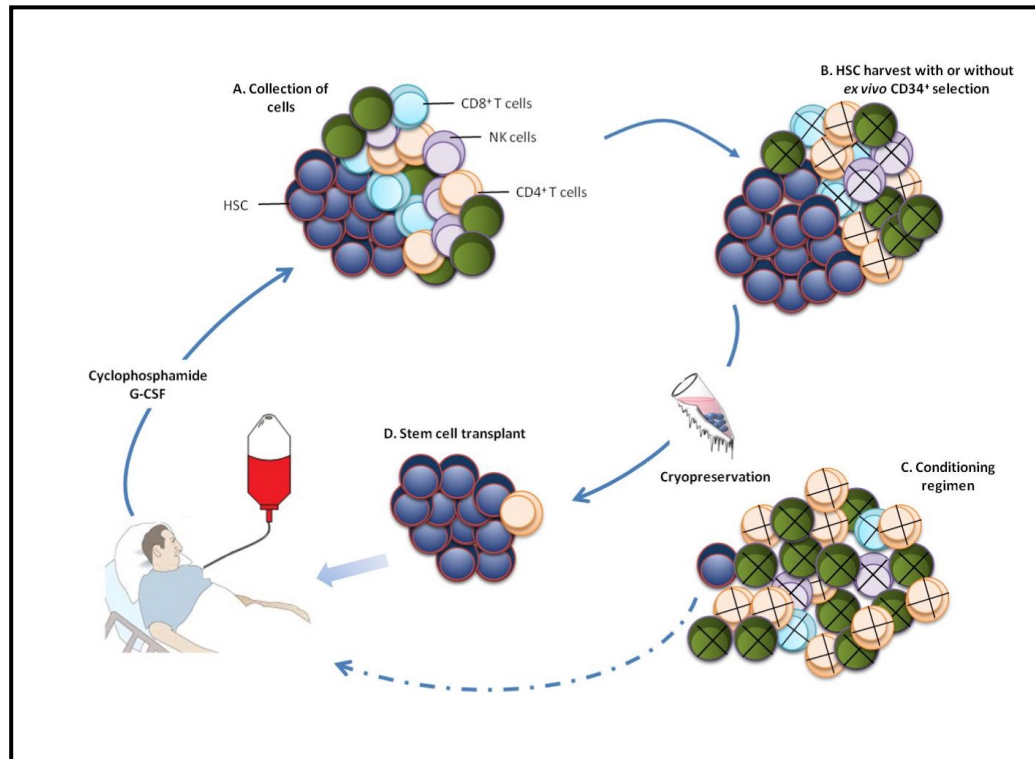


Τύποι Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων

Τύποι Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων

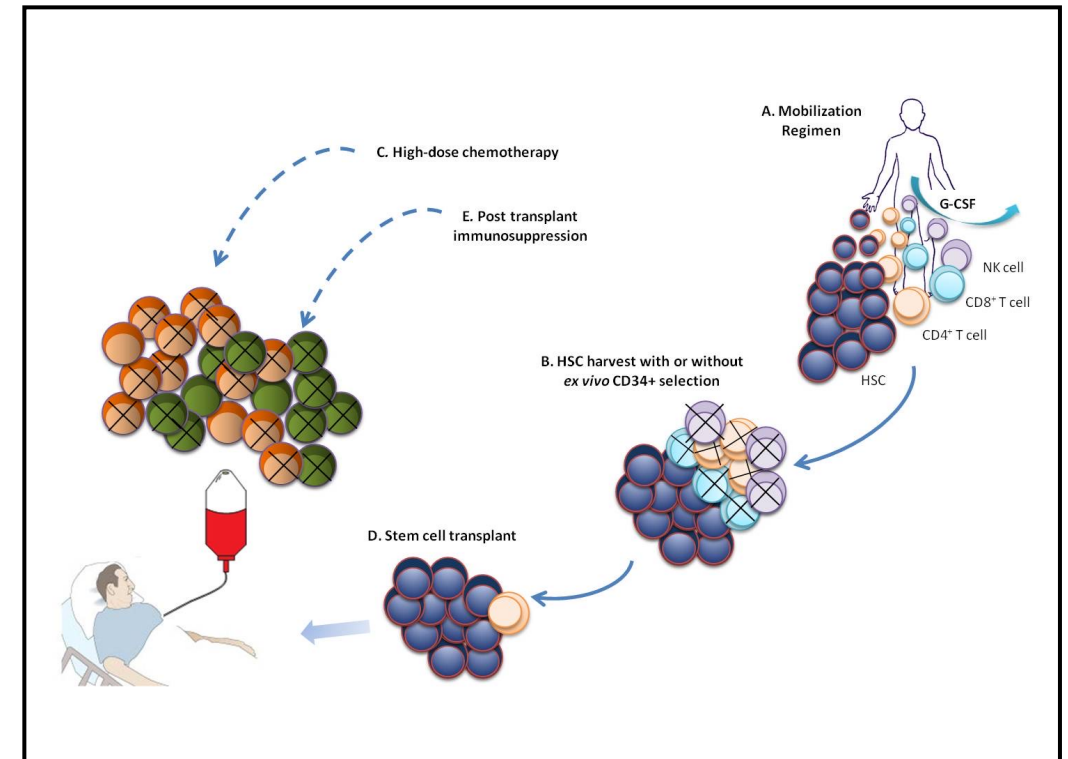
i. Αυτόλογη

- Από τον ίδιο τον ασθενή



ii. Αλλογενής

- Από κάποιον δότη



Ενδείξεις Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων

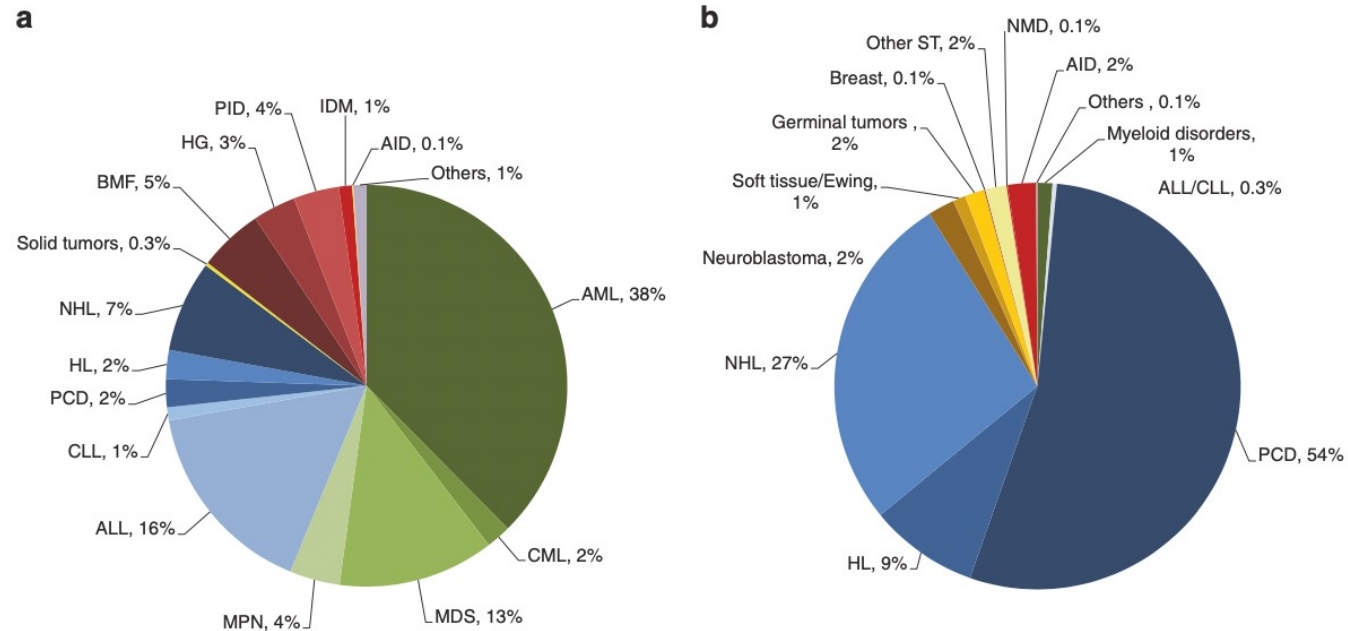


Fig. 1 Relative proportion of disease indications for HCT in Europe 2018. a Relative proportion of allogeneic HCT. **b** Relative proportion of autologous HCT.

Αλλογενής ΜΑΑΚ

➤ Αλλογενής

- Περαιτέρω κατηγοριοποίηση με βάση:

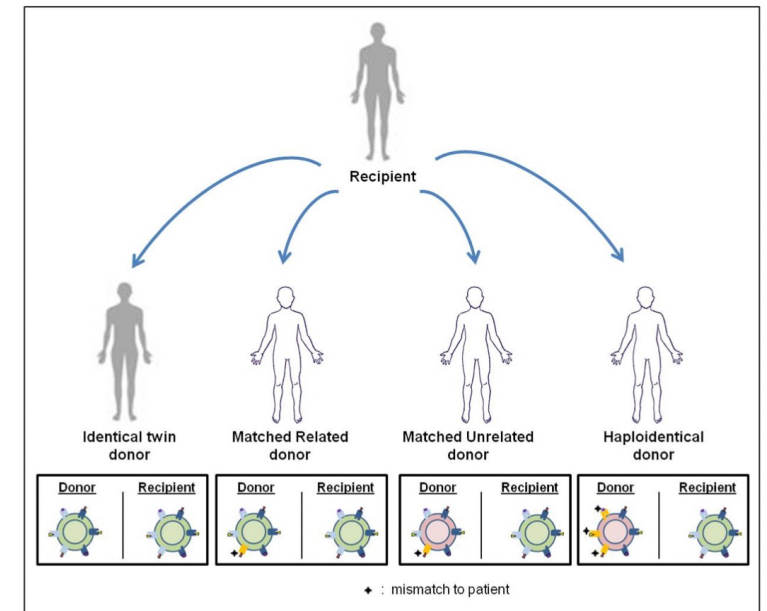
a. Τη σχέση μεταξύ δότη και δέκτη

- Συγγενής δότης

- Μη συγγενής δότης

- Απλοταυτόσημη (από γονέα στο παιδί ή αντίστροφα)

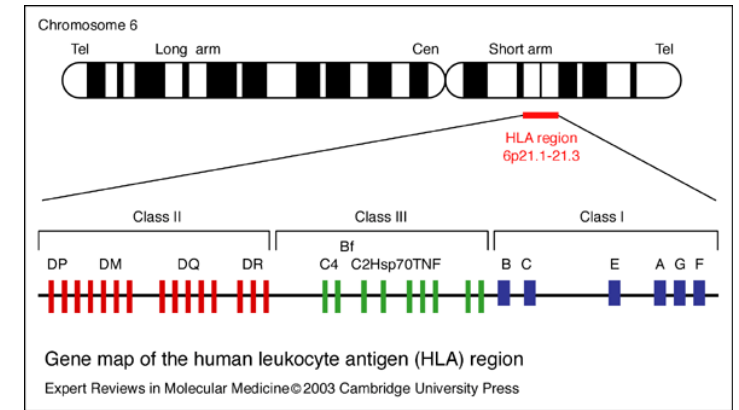
b. Την ιστοσυμβατότητα των HLA



Το Μείζων Σύμπλοκο Ιστοσυμβατότητας (ΜΗC)

➤ Στους ανθρώπους αποκαλείται HLA (human leucocyte antigen)

- Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6
- Χωρίζεται σε τάξης I και τάξης II:



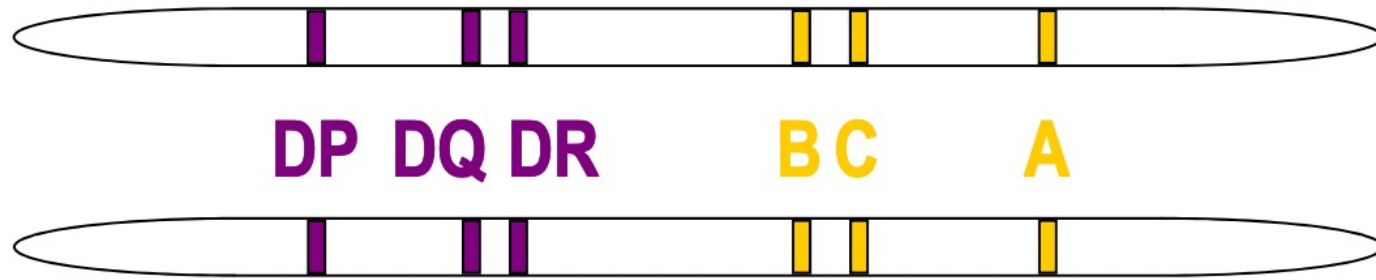
a. Τάξης I:

- HLA **A**, **B**, **C**
- Εκφράζονται στην επιφάνεια όλων των εμπύρηνων κυττάρων
- Παρουσιάζουν πεπτίδια από ενδοκυττάρια πρωτεΐνες σε υποδοχείς των CD8-λεμφοκυττάρων

b. Τάξης II:

- HLA **DR**, -DQ, -DP
- Εκφράζονται στην επιφάνεια ορισμένων μόνο (αντιγονοπαρουσιαστικών) κυττάρων
- Παρουσιάζουν πεπτίδια από εξωκυττάρια πρωτεΐνες σε υποδοχείς των CD4-λεμφοκυττάρων

Το Μείζων Σύμπλοκο Ιστοσυμβατότητας (MHC)



6 γενετικοί τόποι:

A, B, C, DR, DP, DQ

12 αντιγόνα

Ορολογική τυποποίηση

12 αλλήλια

Μοριακή τυποποίηση υψηλής ευκρίνειας

Nomenclature

SEROLOGY

A2

low resolution

DNA

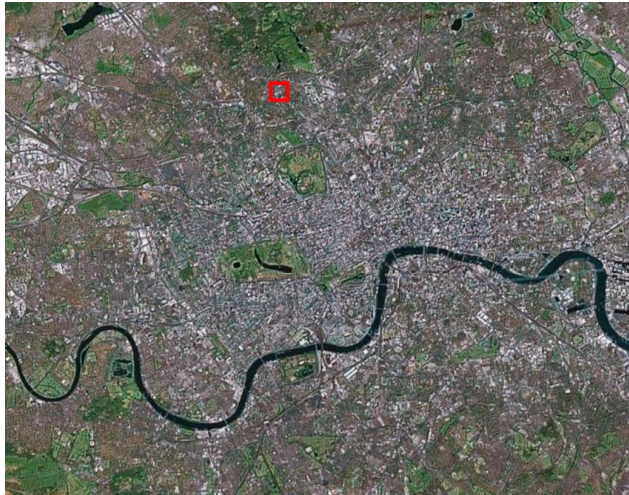
A*0201
A*0202
A*0203
↓
A*0260

high resolution

HLA resolution

Low resolution

HLA-A*02



Intermediate/High resolution

HLA-A*0201/09/43N/66/78/88/89/90/91+



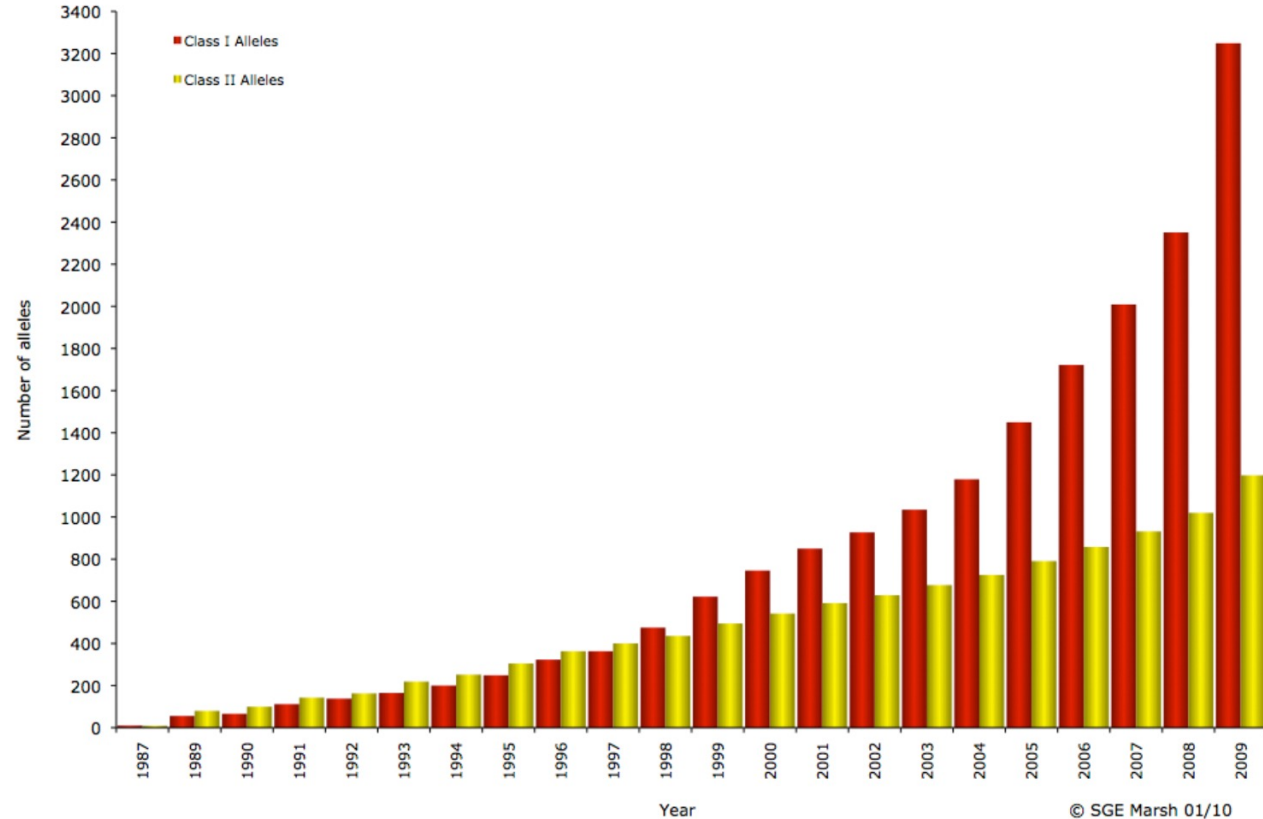
Allele level resolution

HLA-A*02010101



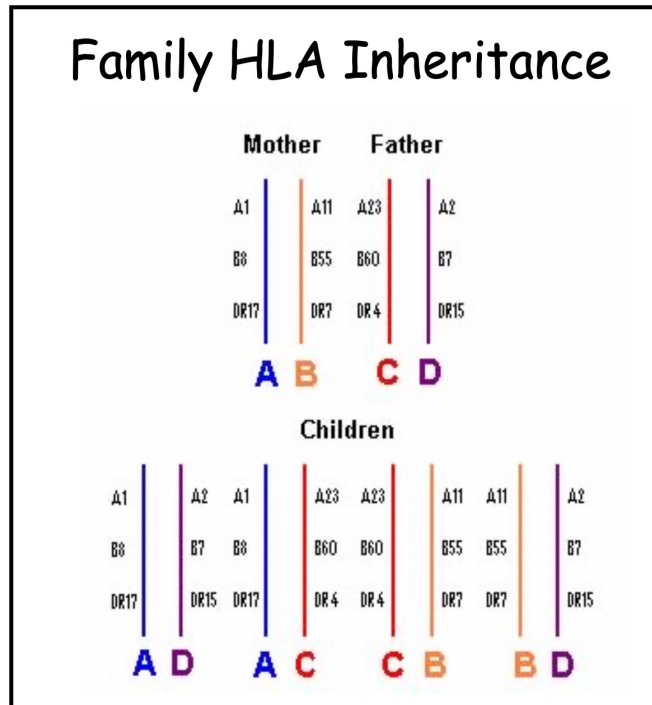
HLA αλληλία (1987 – 2010)

➤ HLA: Η πιο πολυμορφική περιοχή του ανθρώπινου γονιδιώματος!



HLA-matching

- Η κληρονομικότητα του HLA ακολουθεί τον μενδελικό κανόνα



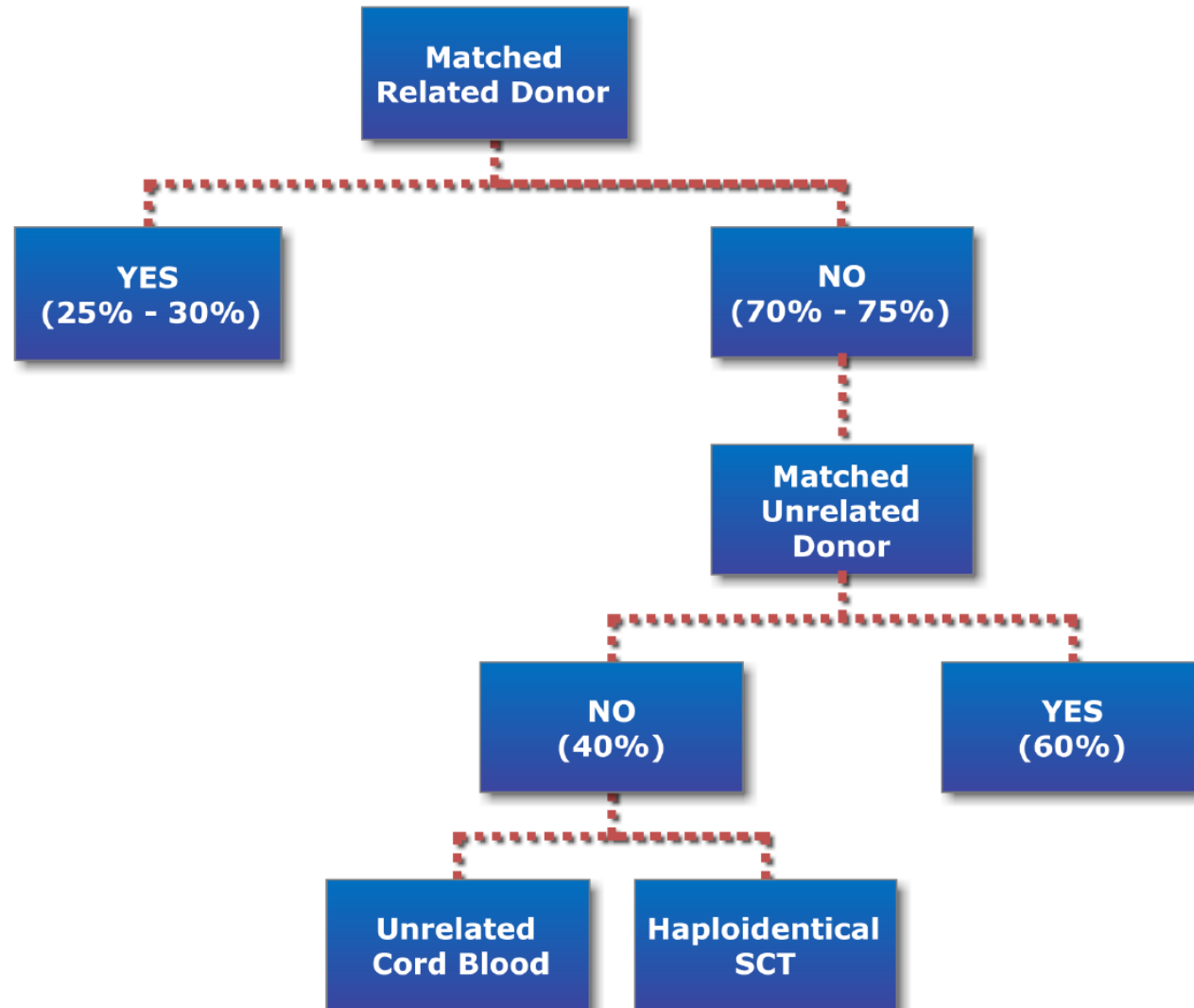
- HLA-συμβατός συγγενής δότης: 25% πιθανότητα για δυο αδέρφια να είναι γενοτυπικά πανομοιότυπα (δηλ. να έχουν κληρονομήσει τα ίδια HLA από τους γονείς τους).
- Απλοταυτόσημη: μοιράζονται μόνο τον ένα MHC απλότυπο, ενώ ο άλλος απλότυπος είναι διαφορετικός (i.e. 50% συμβατότητα).

Διαθεσιμότητα Δοτών Μυελού των Οστών

- Πανομοιότυπα δίδυμα	<1%	
- HLA-συμβατός συγγενής	25-30%	
- HLA-συμβατός μη-συγγενής*	10-60%	[30.000.000 εθελοντές δότες παγκοσμίως]
- Ομφαλοπλακουντιακό (1-3Ag mismatch)	50%	[700.000 ομφαλοπλακουντιακές μονάδες]
- HLA-mismatched συγγενής		
- 1 αντιγόνο	10%	
- 2 αντιγόνα	50%	
- 3 αντιγόνα	90%	

* Για τους μη-συμβατούς συγγενείς δότες, η ανάλυση του HLA θα πρέπει να γίνει στην υψηλότερη κατά το δυνατόν ανάλυση (allelic, high or intermediate).

Διαθεσιμότητα Δοτών Μυελού των Οστών



Διαλέγοντας τον Δότη

Διαλέγοντας τον Δότη

- Η διαθεσιμότητα ενός κατάλληλου μοσχεύματος είναι απόλυτη προϋπόθεση για την πραγματοποίηση της αλλογενούς μεταμόσχευσης!
- Σημαντικοί Παράγοντες για την έκβαση της μεταμόσχευσης:
 - Συμβατότητα HLA: A, B, C, DR1, DQ, DP
 - Πηγή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (μυελός vs κινητοποιημένο περιφερικό αίμα vs ομφαλοπλακουντιακό μόσχευμα)
 - Ηλικία και φύλο του δότη
 - CMV status του δότη και δέκτη
 - Συμβατότητα ABO

Διαλέγοντας τον Δότη

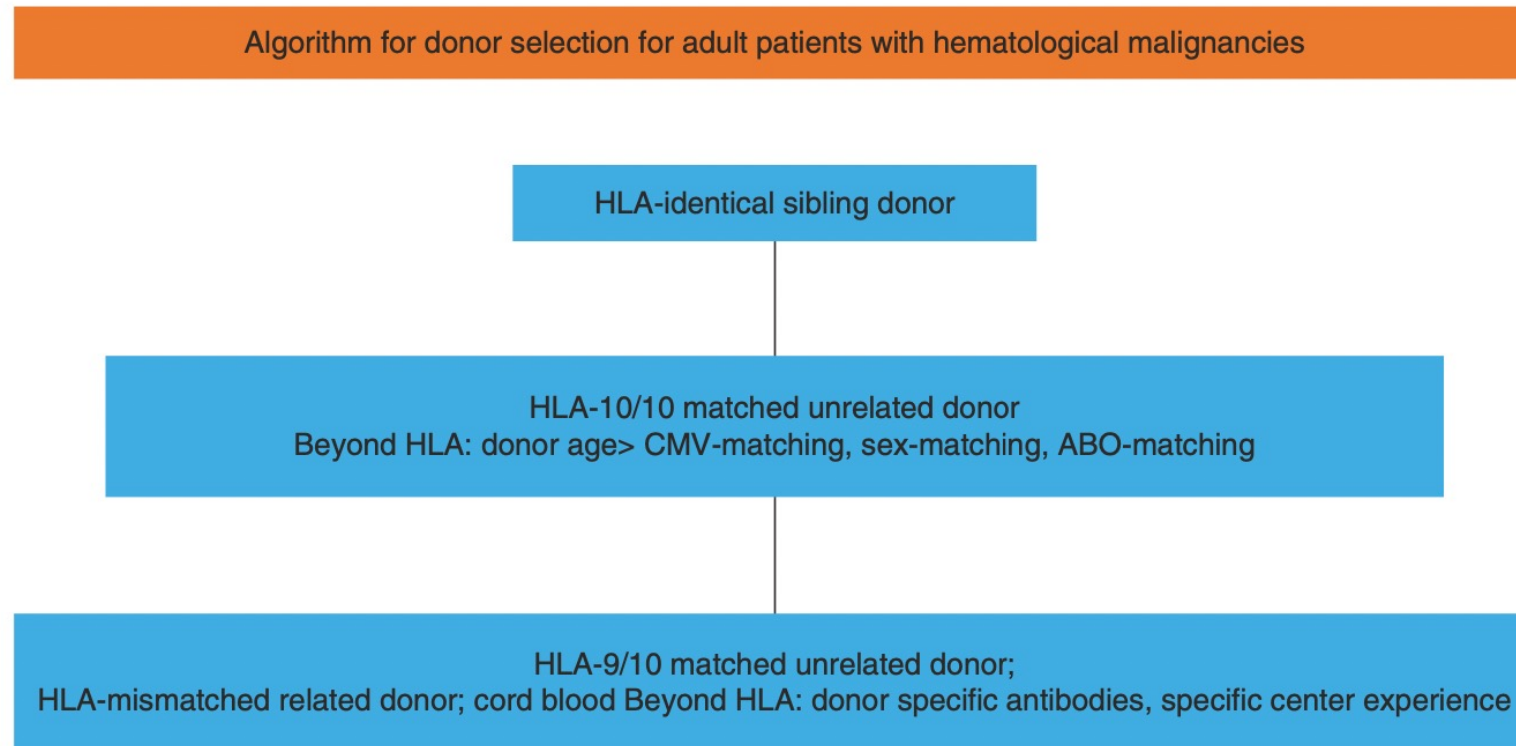


Fig. 12.1 Algorithm for donor selection

Στάδια Αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων

Στάδια Αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων

1. Προμεταμοσχευτικός Έλεγχος (δότης και λήπτης)
2. Σχήμα Προετοιμασίας
3. Έγχυση Μοσχεύματος
4. Διάστημα Πανκυτταροπενίας
5. Διάστημα Αιματολογικής Αποκατάστασης
6. Διάστημα Απώτερης Ανοσολογικής Αποκατάστασης

Στάδια Αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων

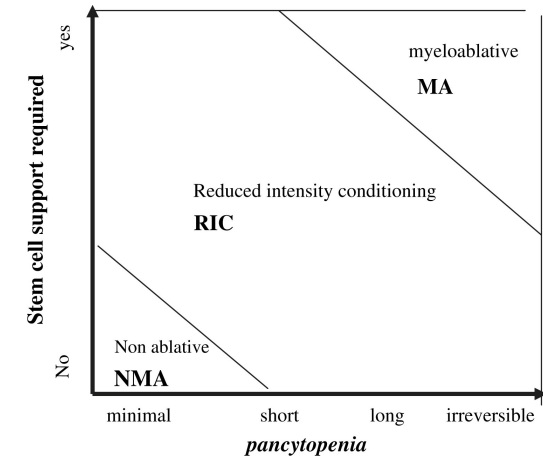
1. Προμεταμοσχευτικός Έλεγχος (δότης και λήπτης)

- Αντιγόνα ερυθρών (ABO, Rhesus, άλλα)
- Αντισώματα έναντι αντιγόνων αίματος, αν υπάρχουν (αντι-A, αντι-B)
- Μη αναμενόμενα αντισώματα
- Ιολογικός έλεγχος (HBV, HCV, HIV, HTLV I+II, σύφιλη, CMV, EBV, τοξόπλασμα)
- Έντυπο συγκατάθεσης και ενημερωτικό ασθενούς

Στάδια Αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων

2. Σχήμα Προετοιμασίας

- Συνδυασμοί υψηλών δόσεων χημειο- ή/και ακτινοθεραπείας
 - Μυελοαφανιστικό vs Μειωμένης έντασης
- Διάρκεια 7-10 ημέρες
- Στόχος:
 - Εξάλειψη κακοήθους νόσου
 - Εξάλειψη μυελού (πλήρης ή μερική)
 - Εξάλειψη ανοσοποιητικού συστήματος
- Ανοσοκαταστολή λήπτη για αποφυγή απόρριψης του μοσχεύματος

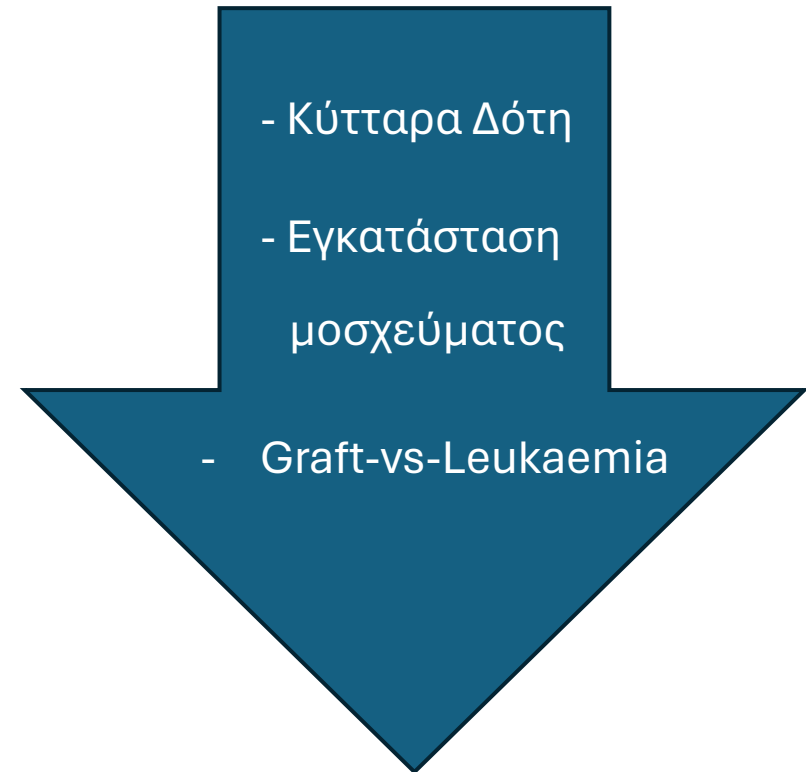


Στάδια Αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων

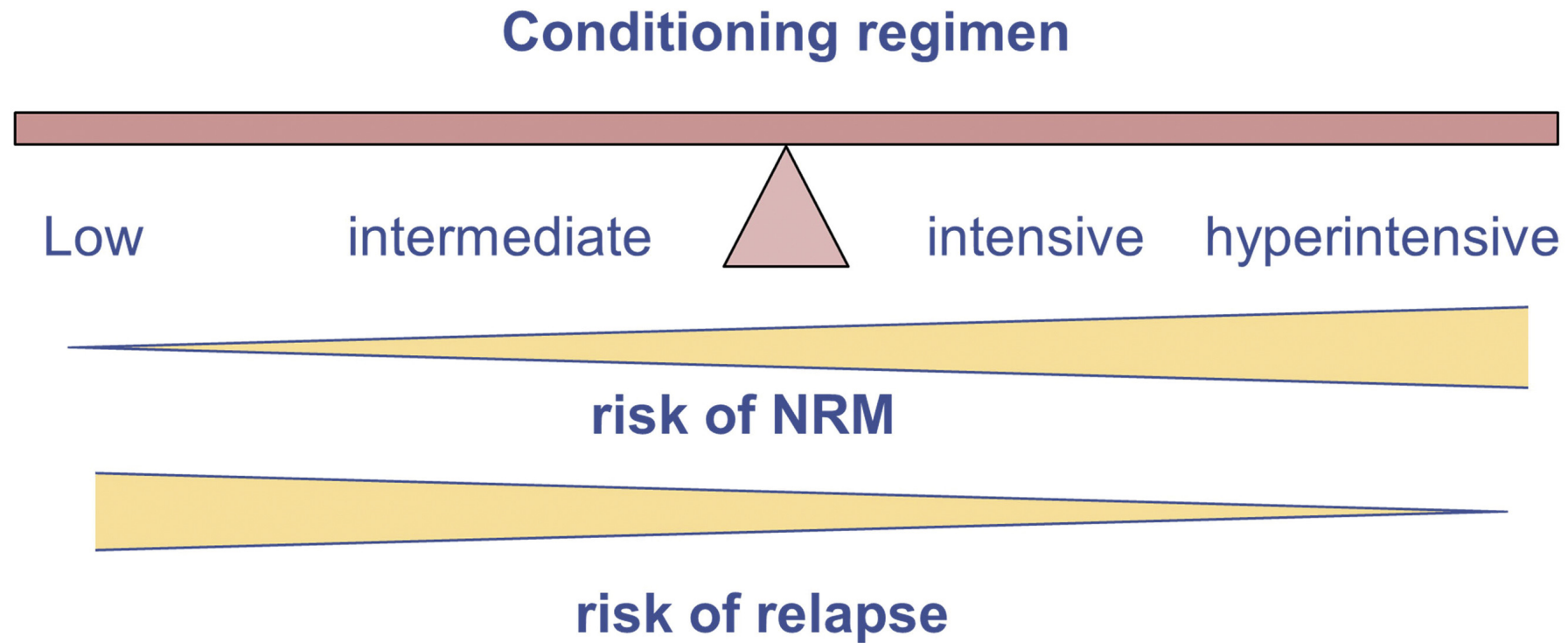


Μυελοαφανιστικό

Χαμηλής Έντασης



Στάδια Αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων



Στάδια Αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων

3. Έγχυση Μοσχεύματος

- Από κεντρικό φλεβικό καθετήρα
- Διάρκεια έγχυσης 20' έως 2 ώρες (αναλόγως του όγκου)



Στάδια Αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων

4. Διάστημα Πανκυτταροπενίας (Μυελική Απλασία)

- Διάρκεια 2-4 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση
- Νοσηλεία σε ειδικά δωμάτια με φίλτρα HEPA
- Περίοδος υψηλού κινδύνου επιπλοκών:
 - Λοιμώξεις (βακτήρια, μύκητες, ερπητοϊοί)
 - Στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα (λόγω τοξικότητας σχετιζόμενης με το σχήμα προετοιμασίας)
 - Νεφρική ανεπάρκεια/τοξικότητα από τα φάρμακα
 - Φλεβο-αποφρακτική νόσος του ήπατος (veno-occlusive disease)

Στάδια Αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων

5. Διάστημα Αιματολογικής Αποκατάστασης

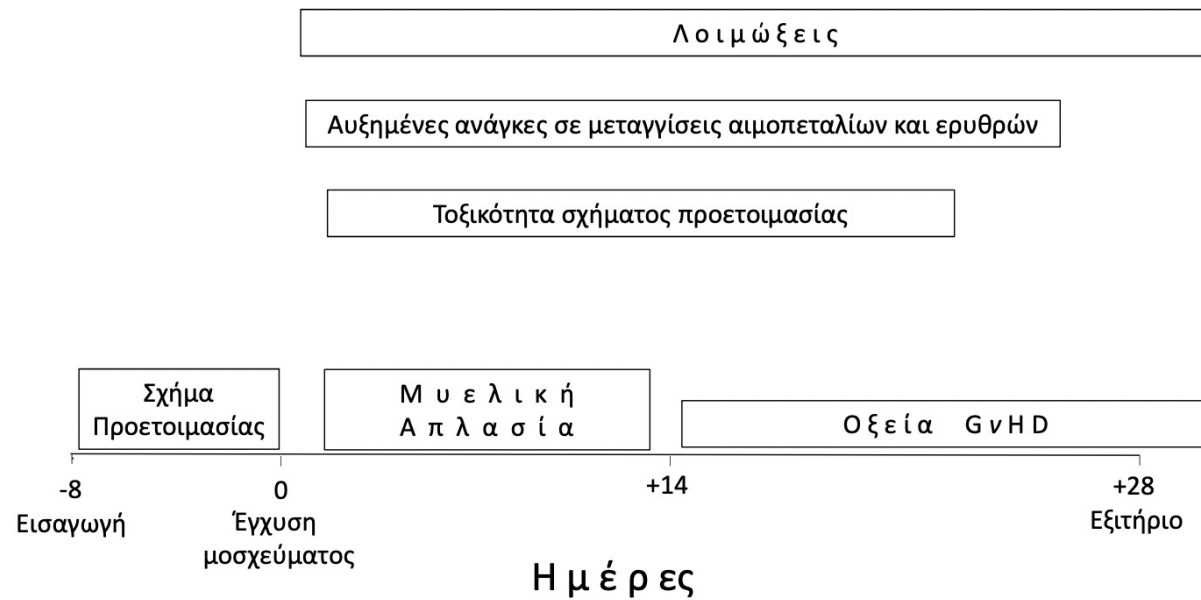
- Διάρκεια: έως τις πρώτες 100 ημέρες της μεταμόσχευσης
- Υποχώρηση κινδύνου μικροβιακών λοιμώξεων
- Συνεχιζόμενη ανοσοκαταστολή
 - Κίνδυνος για λοιμώξεις από μύκητες/CMV
- Περίοδος εμφάνισης οξείας νόσου του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (acute Graft-versus-Host Disease, aGvHD)

Στάδια Αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων

6. Διάστημα Απώτερης Ανοσολογικής Αποκατάστασης

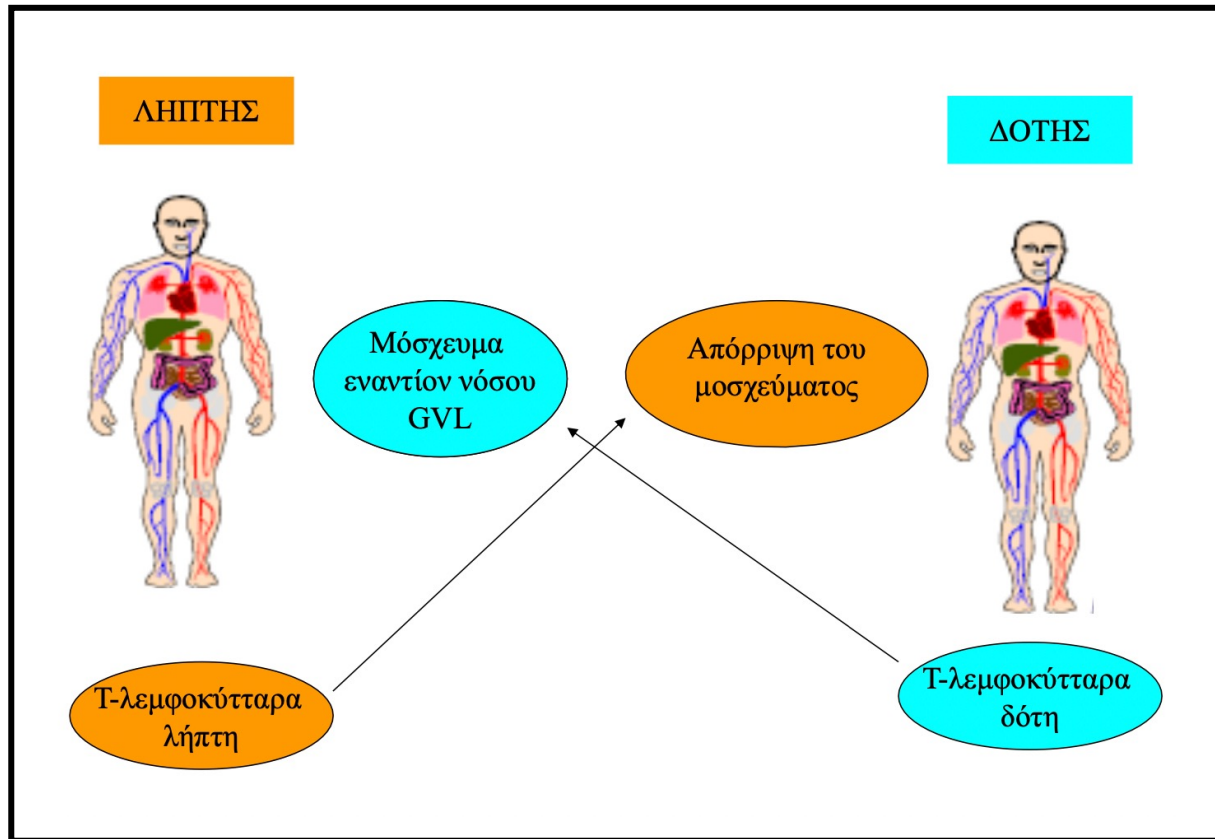
- Διάρκεια: μετά τις πρώτες 100 ημέρες της μεταμόσχευσης-χρόνια
- Υποχώρηση κινδύνου λοιμώξεων
- Σταδιακή μείωση και διακοπή της ανοσοκαταστολής
- Περίοδος εμφάνισης χρόνιας νόσου του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (chronic Graft-versus-Host Disease, aGvHD)

Στάδια Αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων



Αλλογενής Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων

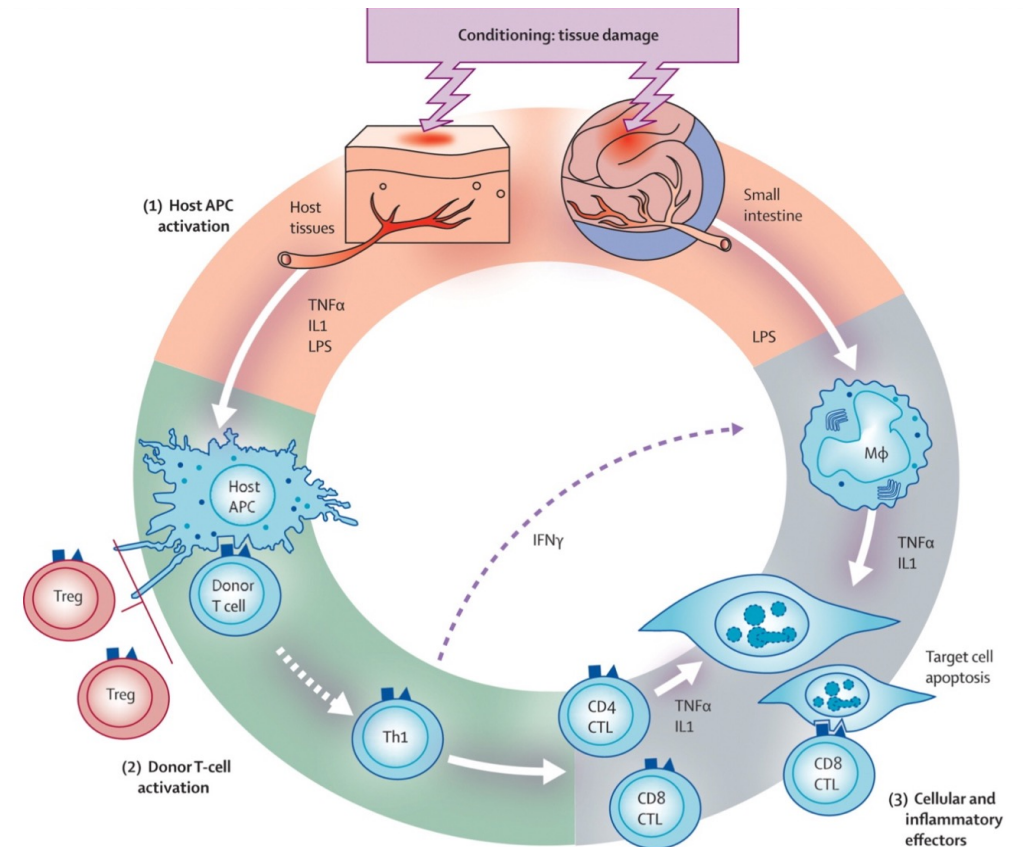
- Ανοσολογική Ισορροπία μεταξύ δότη και λήπτη



Νόσος του Μοσχεύματος Έναντι του Ξενιστή (GvHD)

➤ Αιτία

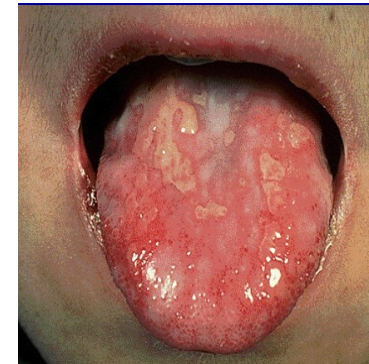
- Τ ανοσοϊκανά λεμφοκύτταρα του δότη
- Ασυμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη
- Ανοσοκαταστολή του λήπτη → μειωμένη ικανότητα καταπολέμησης λεμφοκυττάρων δότη



Οξεία Νόσος του Μοσχεύματος Έναντι του Ξενιστή (aGvHD)

➤ Κλινική Εικόνα

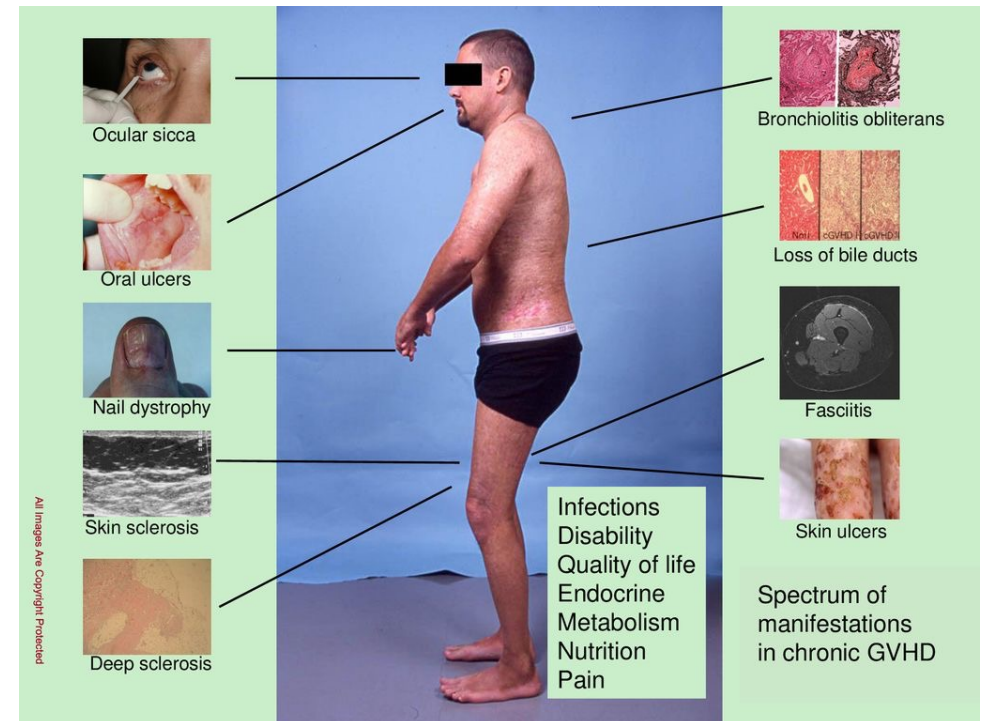
- Εμφανίζεται τις πρώτες 100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση
- Μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε όργανο, αλλά συχνότερα:
 - Δέρμα: Δερματικό Εξάνθημα
 - Γαστρεντερικό: Κοιλιακό άλγος/διάρροιες/ναυτία/έμετοι
 - Ήπαρ: διαταραχή ηπατικών ενζύμων/ίκτερος



Χρόνια Νόσος του Μοσχεύματος Έναντι του Ξενιστή (cGVHD)

➤ Κλινική Εικόνα

- Μετά τις πρώτες 100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση
- Αυτοάνοσου τύπου εκδηλώσεις, σε οποιοδήποτε όργανο:
 - Δέρμα: Σκληρόδερμα
 - Βλεννογόνους (πχ στοματική κοιλότητα)
 - Γαστρεντερικό: δυσφαγία, απώλεια βάρους, διάρροια, έμετοι
 - Ήπαρ: διαταραχή ηπατικών ενζύμων/ίκτερος
 - Επιπεφυκότες: ξηροφθαλμία
 - Πνεύμονες
 - Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία/αυτοάνοση θρομβοπενία



Νόσος του Μοσχεύματος Έναντι του Ξενιστή (GvHD)

➤ Πρόληψη

- Χορήγηση ανοσοκαταστολής μετά τη μεταμόσχευση:
 - Μεθοτρεξάτη
 - Αναστολείς Καλσινευρίνης:
Κυκλοσπορίνη/Τακρόλιμους
 - Μυκοφαινολικό

➤ Αντιμετώπιση

- Κορτικοστεροειδή
- Κυκλοσπορίνη
- Μυκοφαινολικό
- Αναστολείς JAK κινασών (ruxolitinib)
- Μονοκλωνικά αντισώματα (πχ anti-CD20)
- Φωταφαίρεση (ECP, extracorporeal photopheresis)
- Χορήγηση μεσεγχυματικών κυττάρων

Άλλες Επιπλοκές Αλλογενούς Μεταμόσχευσης

- i. Απόρριψη μοσχεύματος (graft failure or graft rejection)
- ii. Λοιμώξεις (πχ επανενεργοποίηση ιών CMV/EBV)
- iii. Υποτροπή της Νόσου

ΜΑΑΚ και Ασυμβατότητα Ομάδων Αίματος

- Η **ABO** ασυμβατότητα αφορά:
 - ~30% των αλλογενών μεταμοσχεύσεων
 - >50% των μεταμοσχεύσεων από μη-συγγενείς δότες

- Κατηγορίες:
 - Μείζων **ABO** ασυμβατότητα (20-25%)
 - Ελάσσων **ABO** ασυμβατότητα (20-25%)
 - Μικτή **ABO** ασυμβατότητα (~5%)

ΜΑΑΚ και Ασυμβατότητα Ομάδων Αίματος

➤ Κατηγορίες:

- Μείζων **ΑΒΟ ασυμβατότητα** (20-25%)
 - το πλάσμα του ασθενούς περιέχει αντισώματα έναντι αντιγόνων των ερυθρών του δότη
 - Δότης Α → Λήπτης 0 (αντι-Α/αντι-Β)
- Μεταγγίσεις ερυθρών → της ομάδας του **λήπτη**
- Πλάσμα και αιμοπετάλια → της ομάδας του **δότη**
- **Προβλήματα:**
 - Οξεία αιμολυτική αναιμία τη στιγμή έγχυσης του μοσχεύματος
 - Αμιγής απλασία ερυθράς σειράς
 - Αιμολυτική αναιμία
 - Πλήρης εξαφάνιση των αντι-Α και παραγωγή ερυθρών ομάδας Α

ΜΑΑΚ και Ασυμβατότητα Ομάδων Αίματος

➤ Κατηγορίες:

- Ελάσσων **ABO ασυμβατότητα** (20-25%)
 - το πλάσμα του δότη περιέχει αντισώματα έναντι αντιγόνων των ερυθρών του ασθενούς
 - Δότης 0 (αντι-A/αντι-B) → Λήπτης A
 - Μεταγγίσεις ερυθρών → της ομάδας του **δότη**
 - Πλάσμα και αιμοπετάλια → της ομάδας του **λήπτη**
- **Προβλήματα:**
 - Passenger lymphocyte syndrome: Αιμόλυση από παραγωγή αντι-A
 - Πλήρης εξαφάνιση των αντι-A, παραγωγή ερυθρών ομάδας O
 - Ανάστροφη ομάδα, αντι-B, χωρίς αντι-A

ΜΑΑΚ και Ασυμβατότητα Ομάδων Αίματος

➤ Κατηγορίες:

- Μικτή **ABO** ασυμβατότητα (~5%)
 - Συνδυασμός των ανωτέρω (αντισώματα τόσο στο πλάσμα του δότη όσο και στο πλάσμα του ασθενούς)
 - Δότης A (αντι-B) → Λήπτης B (αντι-A)
 - Δότης B (αντι-A) → Λήπτης A (αντι-B)
 - Μεταγγίσεις ερυθρών → Ομάδας O

ΜΑΑΚ και Ασυμβατότητα Ομάδων Αίματος

Table 1 Clinical types of ABO mismatches

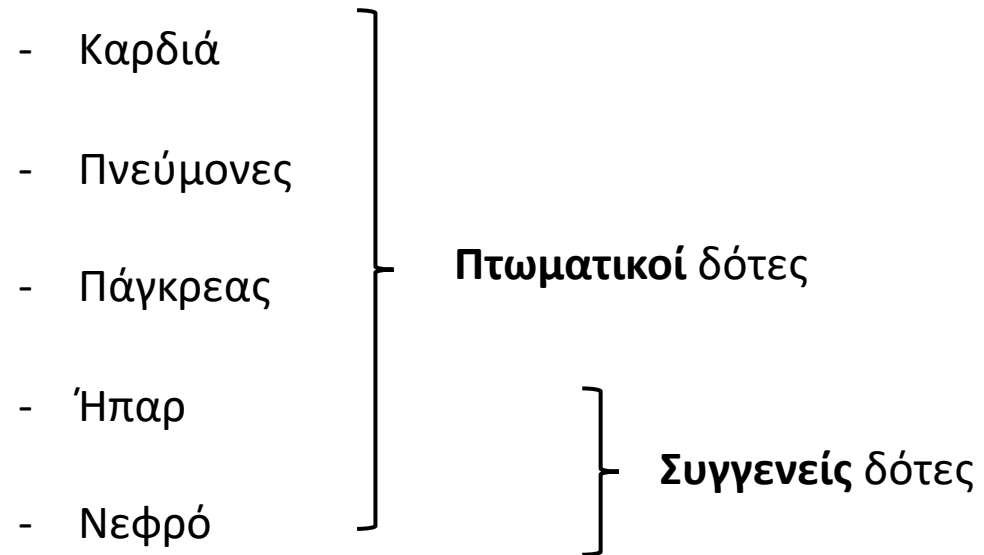
Type of mismatch	Donor	Recipient	RBCs for transfusion	FFP/platelets for transfusion
Major mismatch ^a	A	O	O	A, AB
	B	O	O	B, AB
	AB	O	O	AB
	AB	A	A,O	AB
	AB	B	B,O	AB
Minor mismatch ^b	O	A	O	A,AB
	O	B	O	B,AB
	O	AB	O	AB
	A	AB	A,O	AB
	B	AB	B,O	AB
Bi-directional mismatch ^c	B	A	O	AB
	A	B	O	AB

B] Μεταμόσχευση Συμπαγών Οργάνων

Μεταμόσχευση Οργάνων

- Δότης Οργάνου: πτωματικός, ζωντανός συγγενής, ζωντανός εθελοντής
- Μόσχευμα: όργανο
- Χειρουργική τοποθέτηση μοσχεύματος
- Φαρμακευτική αγωγή για την αποφυγή της απόρριψης

Μεταμόσχευση Οργάνων



Μεταμόσχευση Οργάνων

	Μεταμόσχευση οργάνων	Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων
Σχήμα Προετοιμασίας	Δεν χρειάζεται	Υποχρεωτικό
Μόσχευμα	Συμπαγές όργανο	Αρχέγονα Αιμοποιητικά Κύτταρα
Χορήγηση Μοσχεύματος	Χειρουργική τοποθέτηση	Ενδοφλέβια χορήγηση
Κριτήρια Συμβατότητας	Πρωτίστως ABO συμβατότητα	Συμβατότητα HLA (A, B, C, DR, DQ, DP)
Κίνδυνος χρόνιας απόρριψης	Σχεδόν 100%	Σχεδόν ανύπαρκτος
Ανάγκη Ανοσοκαταστολής	Δια βίου	Μικρή διάρκεια για αποφυγή GvHD

Ευχαριστώ...

Ερωτήσεις?