



Αλλογενής Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων: βασικές αρχές, ενδείξεις και διαδικασία

Επιλεγόμενο Μάθημα Αιματολογίας



Βασικές αρχές

- Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί σημαντική θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών αιματολογικών και άλλων νοσημάτων
- Μπορεί να αποκαταστήσει το αιμοποιητικό και ανοσολογικό σύστημα μετά από μυελοαφανιστική ή μη μυελοαφανιστική θεραπεία προετοιμασίας



ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- 1868 : πρώτη περιγραφή ΜΟ ως αιμοποιητικού οργάνου
- 1939: πρώτη προσπάθεια μεταμόσχευσης
- 1956-59 : νέες προσπάθειες για μεταμοσχεύσεις
- 1968-69: πρώτες επιτυχημένες αλλογενείς μεταμοσχεύσεις σε ασθενείς με σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια
- 1975: πρώτες μεγάλες σειρές ασθενών με λευχαιμία και αλλογενή μεταμόσχευση
- 1978-1980: επιτυχημένες μεταμοσχεύσεις από μη συγγενείς δότες



ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- 1978 : πρώτες σειρές ασθενών με λέμφωμα και επιτυχημένη αυτόλογη μεταμόσχευση
- 1987-1989 : απομόνωση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από ανθρώπους και ποντίκια
- 1990 : E.Donall Thomas βραβείο Nobel Ιατρικής-φυσιολογίας για την ανάπτυξη των μεταμοσχεύων σε σοβαρά αιματολογικά νοσήματα





Ανθρώπινα stem cells

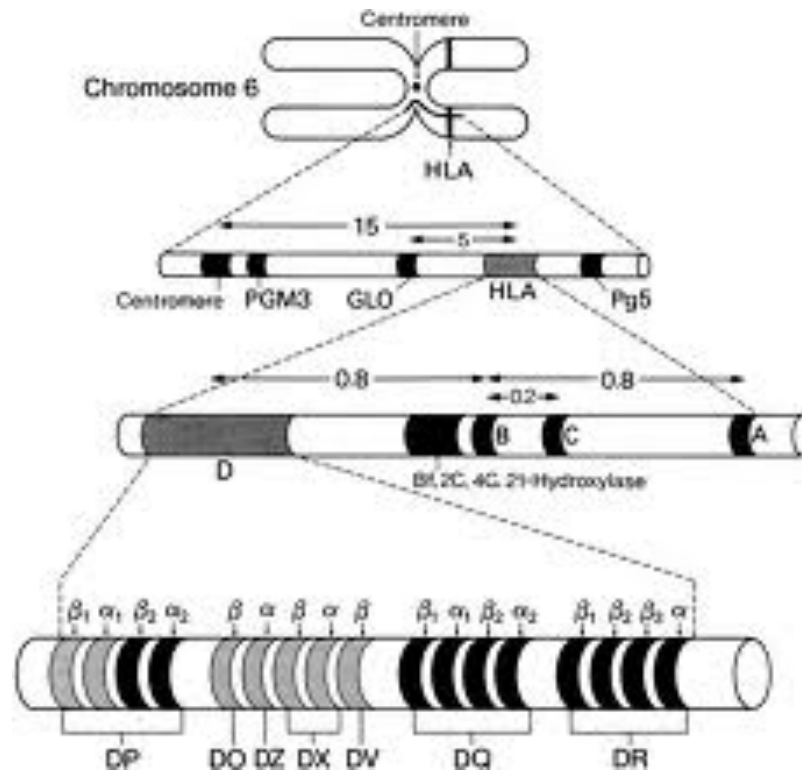
- +/- 0.1% των κυττάρων του μυελού των οστών
- Lin-
- CD34+
- CD38-
- C-kit +
- CD133+
- CXCR4+
- SP



Ανοσολογία των μεταμοσχεύσεων



Major Histocompatibility Complex

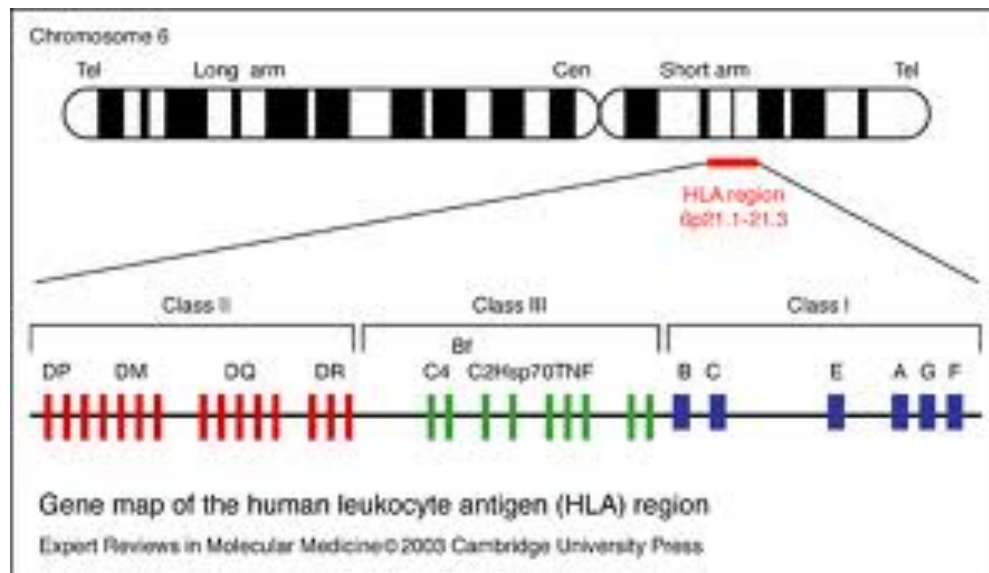




Μείζων σύστημα ιστοσυμβατότητας

- MCH ανακαλύφθηκε αρχικά στα ποντίκια και έπειτα σε ανθρώπους (πολυμεταγγιζόμενους)
- Περιλαμβάνονται περισσότερα από 200 γονίδια
- Βραχύ σκέλος χρωμοσώματος 6- τρεις περιοχές
- HLA-class I (HLA-A,-B,-C)
- HLA-class II (HLA-DR, -DQ,-DP)
- Class III (complement, TNF)

ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 6

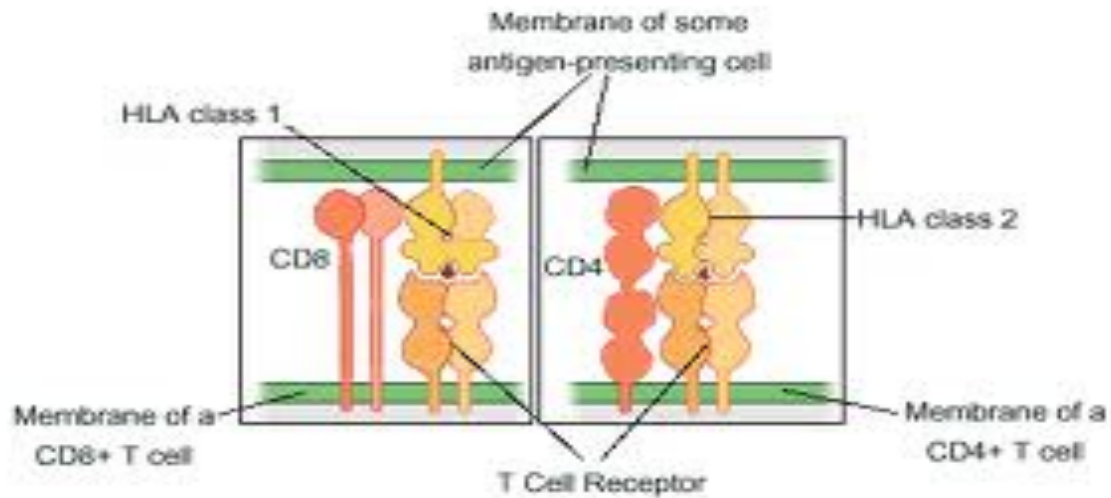




Δομή και λειτουργία HLA μορίων

- HLA τάξης I,II με παρόμοια δομή και πολυμορφισμό που εντοπίζεται στην περιοχή σύνδεσης του πεπτιδίου
- HLA τάξης I εκφράζονται στα περισσότερα εμπύρηννα κύτταρα και στα αιμοπετάλια, αποτελούνται από α αλυσίδα και β2 μικροσφαιρίνη. Παρουσιάζουν αντιγόνα στα T8 λεμφοκύτταρα
- HLA τάξης II εκφράζονται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού , αποτελούνται από 2 α και 2β αλυσίδες. Παρουσιάζουν αντιγόνα στα T4 λεμφοκύτταρα
- Η περιοχή HLA είναι η πιο πολυμορφική στο ανθρώπινο γονιδίωμα
- Απαιτούνται τεχνικές υψηλής ευκρίνειας για τον καθορισμό της συμβατότητας

Μόρια HLA I,II και αναγνώριση από T8- T4





Επιλογή δότη

- Ο καλύτερος δότης είναι ο HLA ταυτόσημος ιστοσυμβατός συγγενής (αδελφός)
- Ο καλύτερος μη συγγενής δότης είναι εκείνος που είναι συμβατός για τους κύριους HLA τόπους (HLA-A, -B, -C, -DRB1)



Θεραπευτικές ενδείξεις μεταμόσχευσης

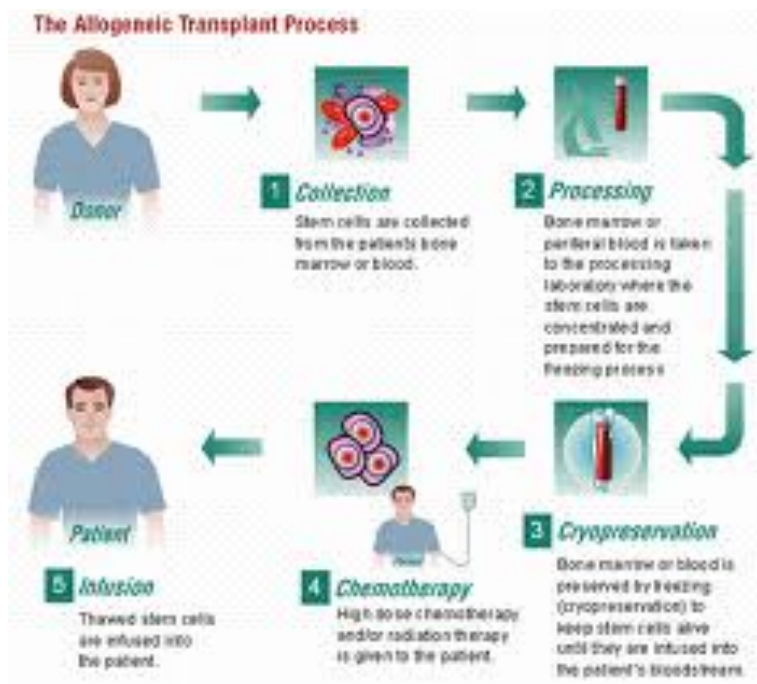
- 1. υποστήριξη αιμοποίησης μετά από χορήγηση μυελοαφανιστικής δόσης ολοσωματικής ακτινοβολίας και χημειοθεραπείας
- 2. δημιουργία αντίδρασης μοσχεύματος κατά λευχαιμίας(graft versus leukemia, GVL)
- 3. αντικατάσταση ιστών που νοσούν και έχουν αιματολογική ή ανοσολογική προέλευση



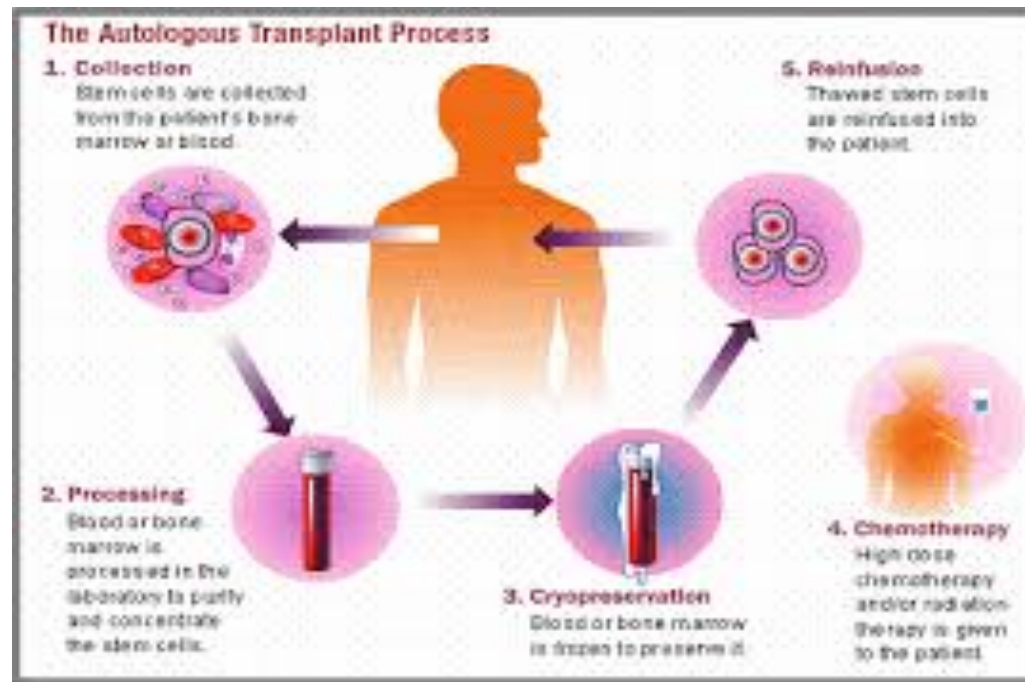
ΟΡΙΣΜΟΙ

- Αυτόλογη μεταμόσχευση , με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του ασθενούς
- Αλλογενής μεταμόσχευση, με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα από συμβατό δότη (συγγενή , μη συγγενή)

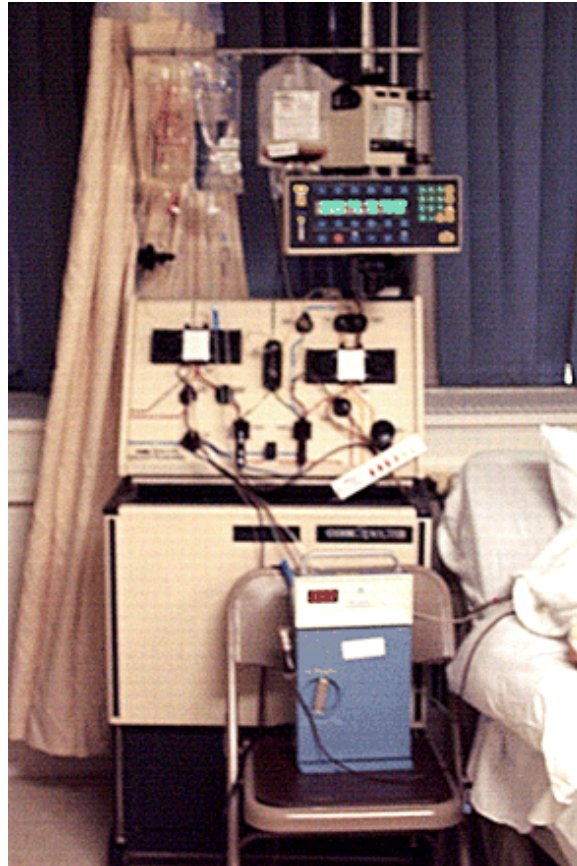
Αλλογενής μεταμόσχευση



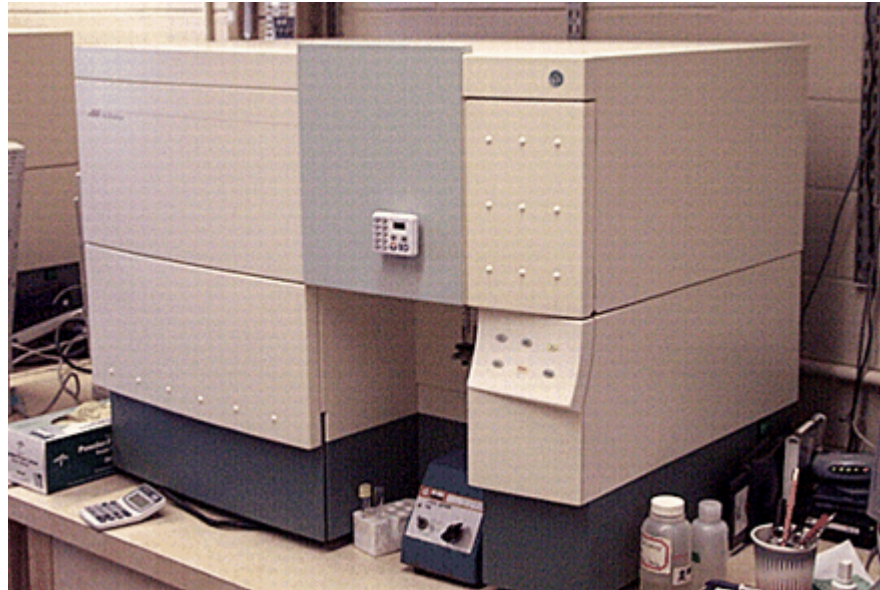
Αυτόλογη μεταμόσχευση



Μηχάνημα συλλογής κυττάρων



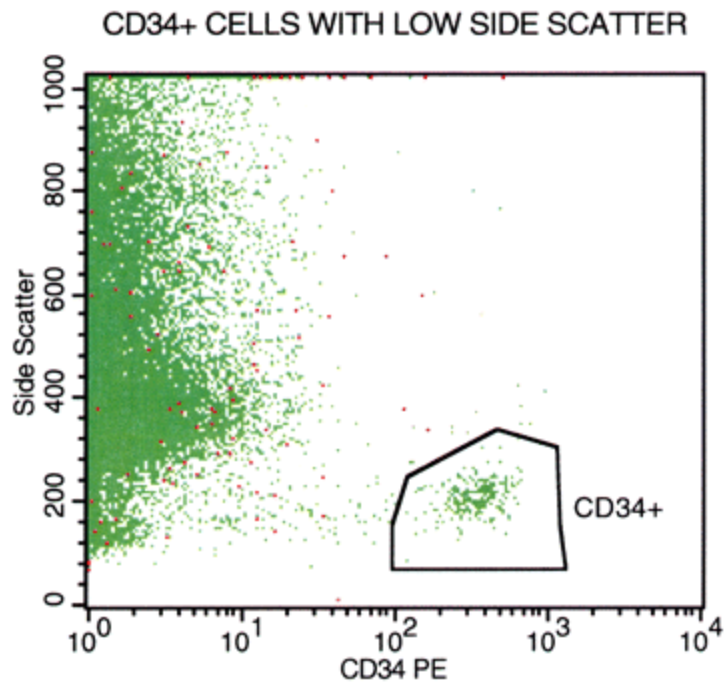
Κυτταρόμετρο



Αναρρόφηση μυελού οστών δότη



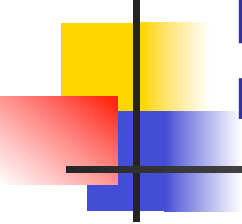
Απομόνωση stem cells στο κυτταρόμετρο





Ενδείξεις μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

- Οξεία μυελογενής λευχαιμία (ενδιάμεσης – κακής πρόγνωσης)
- Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (Ph+, υψηλού κινδύνου, σε υποτροπή)
- Λεμφώματα (σε υποτροπή, σε ανθεκτική νόσο)
- Πολλαπλό μυέλωμα (αυτόλογη)
- Μυελοδυσπλαστικά
- Χρονία Μυελογενής Λευχαιμία
- Χρονία Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία



Νοσήματα που μπορεί να αντιμετωπισθούν με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

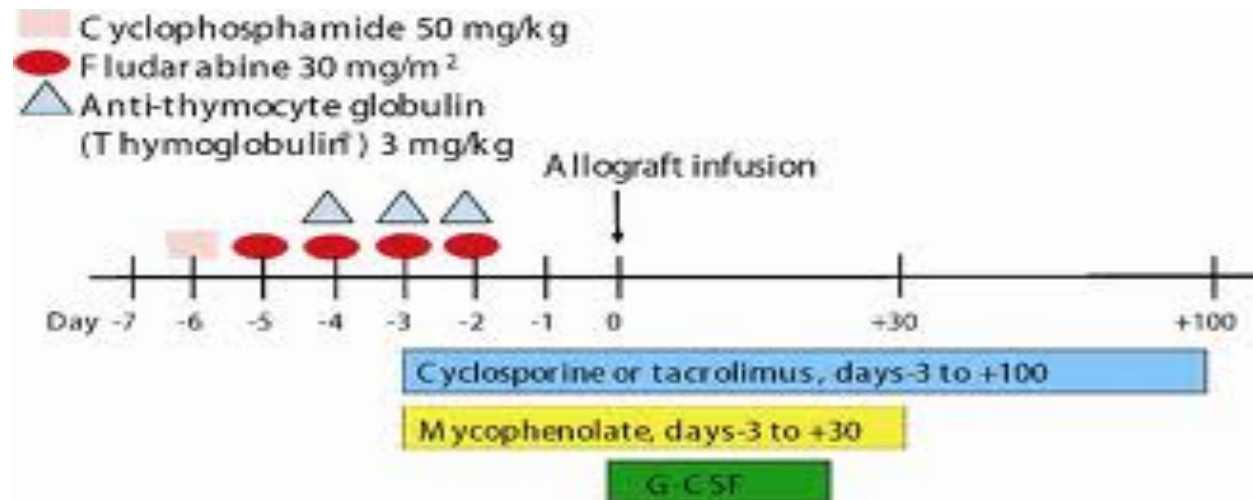
- Απλαστική αναιμία
- Αναιμία Fanconi
- Σύνδρομο Diamond-Blackfan
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Θαλασσαιμία
- Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία
- Μυελοϊίνωση
- Νόσος Gaucher
- Ανοσοανεπάρκειες



Διαδικασία μεταμόσχευσης

- Χορήγηση μυελοαφανιστικής χημειοθεραπείας/ ακτινοβολίας
- Ημέρα 0 in χορήγηση μοσχεύματος (stem cell)
- Υποστήριξη με μεταγγίσεις αίματος- αιμοπεταλίων
- Χορήγηση αντιβιοτικών
- Χορήγηση ανοσοκαταστολής

Διαδικασία μεταμόσχευσης





επιπλοκές μεταμοσχεύσεων

- Πρώιμες επιπλοκές της μεταμόσχευσης
 1. αιμορραγική κυστίτιδα
 2. ηπατική φλεβοαποφρακτική νόσος
 3. σύνδρομο εγκατάστασης (σε αυτόλογες)
 4. θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
 5. ιδιοπαθές σύνδρομο πνευμονίας
- Λοιμώξεις
- Νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD)



Απότερες επιπλοκές μεταμοσχεύσεων

- Καταρράκτης-ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα
- Δερματική ξηρότητα- χρόνιο GVHD
- Οδοντικές και στοματικές διαταραχές
- Δυσλειτουργία θυροειδούς
- Υπογονιμότητα και διαταραχές γονάδων
- Αποφρακτική και περιοριστική πνευμονοπάθεια
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Αγγειοπάθεια
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Νεφρική νόσος
- Ηπατίτιδα ιογενής και από υπερφόρτωση με Fe
- Οστεονέκρωση, οστεοπώρωση
- Απότερες αιματολογικές κακοήθειες
- Συμπαγείς όγκοι



Σημαντικά ορόσημα στις μεταμοσχεύσεις

- Χρήση κυκλοσπορίνης για πρόληψη του GVHD
- Καλύτερη αντιμετώπιση πρώιμων επιπλοκών
- Καλύτερη αντιμετώπιση λοιμώξεων
- Τράπεζες δοτών μυελού οστών
- Καλύτερες μέθοδοι HLA τυποποίησης
- Νέες πηγές μοσχευμάτων (περιφερικά stem cells, ομφαλοπλακουντιακά μοσχεύματα)
- Αυτόλογες μεταμοσχεύσεις
- Νέες μέθοδοι πρόληψης GVHD
- Μεταμοσχεύσεις με μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας



Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

- Στους ασθενείς με νοσήματα στα οποία υπάρχει ένδειξη
- Υπολογισμός κινδύνου (risk score)
- Εξατομίκευση της ένδειξης- δηλ. η μεταμόσχευση για τον συγκεκριμένο ασθενή έχει καλύτερο αποτέλεσμα από την μη μεταμόσχευση, παρέχει καλύτερη επιβίωση με μικρότερο κόστος
- Συνεργασία μεταμοσχευτικού κέντρου- κέντρου που παραπέμπει τον ασθενή – συμμετοχή ασθενούς