

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych u dorosłych i u dzieci

Haematopoietic stem cell transplantation in adult and pediatric patients

Ewelina Majka¹, Marzena Samardakiewicz²

¹Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii UM, SPSK4 w Lublinie

²Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii UM w Lublinie

AUTOR DO KORESPONDENCJI:

Ewelina Majka

SPSK4, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Ul. Jaczewskiego 8

20-097 Lublin

Tel: /81/ 724 43 37

E-mail: ewelina.majka@vp.pl

STRESZCZENIE

PRZESZCZEPIANIE KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH U DOROSŁYCH I U DZIECI

Dynamiczny postęp medycyny transplantacyjnej jaki dokonał się na przełomie ostatnich lat przyczynił się do zwiększonej liczby przeprowadzanych transplantacji komórek krwiotwórczych zarówno u dzieci jak i dorosłych. Optymalna liczba ośrodków transplantacyjnych w Polsce pozwala na wykonanie zabiegu przeszczepu szpiku większości pacjentom, jednakże problemem głównym, który znacznie ogranicza możliwość przeprowadzanych transplantacji, tym samym dając szansę na wyleczenie jest przede wszystkim zbyt mała liczba zarejestrowanych dawców Centralnym Rejestrze Niespokrewnionych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej (na blisko 40 mln mieszkańców Polski w Centralnym Rejestrze Niespokrewnionych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej zarejestrowanych jest jedynie ok. 35 tys. ochotników). W Polsce co druga osoba chora na białaczkę nie znajduje odpowiedniego dawcy wśród osób niespokrewnionych. Dlatego ważne jest, aby potencjalnych dawców było jak najwięcej, co pozwoli zwiększyć szansę chorym na znalezienie tego odpowiedniego.

Słowa kluczowe: przeszczep komórek krwiotwórczych, choroby układu krwiotwórczego dzieci i dorosłych.

ABSTRACT

HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS

Dynamic progress of transplant medicine which has taken place recently contributed up to the increased number of conducted transplants of erythrogenic cells both at children as well as adults. The optimal number of transplant centres in Poland allows to perform bone marrow transplant surgery in most patients, but the main problem, which significantly reduces the possibility of transplants performed, thus giving the chance for curing, is primarily a low number of registered donors of the Central Marrow Donor Registry and Central Register of Unrelated Donors of the bone marrow and cord blood (among 40 million inhabitants of Poland there are registered in Central Register of Unrelated Donors of the Bone Marrow and Cord Blood only c 35 thousand of volunteers). In Poland every second person suffering from leukaemia cannot find the right donor amongst the unrelated persons. Therefore it is important to get potential donors in big numbers and thus increase the chances for patients in finding appropriate donors..

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, hematological diseases of children and adults.

WPROWADZENIE

Transplantacja komórek krwiotwórczych jest obecnie w hematologii formą leczenia wielu chorób o podłożu genetycznym lub gdzie znaczącą rolę mechanizmu jej powstania decydujący wpływ mają czynniki autoimmunizacyjne. Celem przeszczepiania komórek macierzystych szpiku jest dostarczenie organizmowi zdrowych komórek krwiotwórczych. Wraz z rozwojem nauki, wskazania do przeszczepiania komórek hematopoetycznych ulegają ciągłym zmianom. Postęp jaki dokonał się w transplantologii hematologicznej pozwala na dokładne zweryfikowanie choroby, co pozwala wybrać najlepszą metodę leczenia dla danego schorzenia. Przeszczepień komórek macierzystych szpiku dokonuje się w kilku sytuacjach klinicznych. Przede wszystkim w chorobach rozrostowych

układu krwiotwórczego (gdzie dochodzi do zahamowania procesu dojrzewania i różnicowania komórek macierzystych), czyli w białaczkach (ostra i przewlekła białaczka szpikowa) i tzw. zespołach mielodysplastycznych. Również w ziarnicy złośliwej, chłoniaku oraz szpiczaku plazmocytowym, w ciężkich postaciach niedokrwistości aplastycznej przeprowadza się transplantację. Kolejną grupą wskazań do przeszczepień są inne choroby komórki macierzystej - genetycznie uwarunkowane defekty prowadzące do zaburzeń odpowiedzi immunologicznej. Są rzadziej spotykane, występują głównie u dzieci. Decyzja o konieczności leczenia za pomocą przeszczepienia komórek hematopoetycznych musi być wynikiem ścisłej współpracy kliniki lub oddziału hematologicznego z ośrodkiem transplantacyjnym [1, 2].

Polska jest krajem, gdzie rocznie wykonuje się ok. 700-800 przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych [3]. Pierwsze próby przeszczepienia szpiku kostnego podejmowane były na początku lat pięćdziesiątych. Jednakże efekty tych działań nie były zbyt pomyślne dla pacjentów, w rezultacie często dochodziło do nawrotu choroby. Dopiero okres lat siedemdziesiątych, kiedy rozwój medycyny udoskonalał się co skutkowało pojawieniem się nowoczesnych antybiotyków oraz doskonalenia nauki w dziedzinie transplantologii, przeszczepy szpiku kostnego dawały lepsze rezultaty [4]. Obecnie przeszczepianie szpiku cieszy się dużym powodzeniem w leczeniu chorób nowotworowych, tym samym dając zadowalające rezultaty w walce z chorobą. W ostatniej dekadzie w samej Polsce liczba przeszczepów wzrosła 100-krotnie, a samych placówek zajmujących się transplantacją komórek krwiotwórczych wzrosła do 17. Mimo to, w Polsce wskaźnik transplantacji w porównaniu z innymi krajami jest dwa razy niższy [5]. W ostatnich latach rocznie wykonuje się 20,3-22,3 przeszczepień/milion ludności przy średniej w Unii Europejskiej wynoszącej powyżej 40 przeszczepień/milion ludności [6].

Rozwój pediatrycznych ośrodków przeszczepów komórek krwiotwórczych

W Polsce działa obecnie 5 pediatrycznych ośrodków transplantacyjnych, tj. w Poznaniu (od 1989 r.), we Wrocławiu (od 1994 r.), w Lublinie (od 1998 r.), w Krakowie (od 2002 r.) i w Bydgoszczy (od 2003 r.). Liczba stanowisk transplantacyjnych w wyżej wymienionych ośrodkach wzrosła od jednego w 1989 r. do 35 w 2008 r. (12 we Wrocławiu, 8 w Poznaniu, 6 w Krakowie, 5 w Bydgoszczy i 4 w Lublinie). Liczba ta w pełni zabezpiecza wszystkie potrzeby liczącej około 8 milionów populacji dzieci i młodzieży w Polsce.

Allo-HSCT u dzieci zaczęto systematycznie przeprowadzać w 1989 r. w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej w Poznaniu. W początkowym okresie rocznie allo-HSCT przeprowadzano u 4-6 biorców do 18 r.ż., dziś ta liczba wzrosła do około 90. Pierwszy auto-HSCT przeprowadziła w 1994 r. Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej we Wrocławiu, a ich liczba wzrosła z 5 wykonanych w 1994r. do 40/rok. Ogółem przez niepełna 20 lat w pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych wykonano 1299 przeszczepień komórek krwiotwórczych, w tym 823 (63%) allogeniczne i 476 autologiczne (37%). U 79,8% dzieci wskazaniem do allo-HSCT była choroba nowotworowa, a u 20,2% wrodzona lub nabyta choroba nienowotworowa. W chorobach nowotworowych najczęstszym wskazaniem do allo-HSCT była ostra białaczka limfoblastyczna (47%), kolejno ostra białaczka szpikowa (23%), przewlekła białaczka szpikowa (10.5%) oraz zespół mielodysplastyczny (8.5%). Natomiast spośród chorób niezrostowych allogeniczną transplantację przeprowadzano najczęściej u chorych z ciężką nabytą niedokrwistością aplastyczną (48.5%), wrodzonymi niedoborami odporności (30%), wrodzonymi zaburzeniami przemiany materii (11.2%) oraz wrodzoną niedokrwistością hipo- i aplastyczną (10.9%).

Do końca 2008 r. spośród 823 biorców allogenicznych komórek krwiotwórczych 52% otrzymało je od rodzeństwa zgodnego w HLA, 7,7% od dawcy rodzinnego częściowo zgodnego i aż 40,2% od dawców niespokrewnionych.

Po 2000 r. można zauważyć znaczny wzrost liczby transplantacji od dawców niespokrewnionych, w których wykonywanie takich zabiegów zainicjowała Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej we Wrocławiu. Rok później również kliniki w Poznaniu i w Lublinie przeprowadziły podobne zabiegi, a w Bydgoszczy od 2007 r.. Rok 2000 liczył 6 transplantacji od dawców niespokrewnionych i co stanowiło 13,6% spośród 44 allo-HSCT przeprowadzonych w specjalistycznych ośrodkach pediatrycznych. W 2003r. ich odsetek wzrósł do 44%, a w 2008 r. do 63% [6].

Rodzaje przeszczepów komórek krwiotwórczych

Na dzisiejszym poziomie rozwoju medycyny transplantacyjnej stosuje się wiele odmian przeszczepiania komórek krwiotwórczych. Ich podział jest zależny od układu dawca – biorca, pochodzenia komórek oraz sposobu ich pobrania i przygotowania przed zabiegiem transplantacyjnym.

Najczęstszymi wskazaniami do transplantacji szpiku kostnego u pacjentów dorosłych są: ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka limfatyczna, przewlekła białaczka szpikowa, przewlekła białaczka limfatyczna, zespoły anomalii rozwojowych rdzenia, zespoły mielodysplastyczne, chłoniaki nie-Hodgkinowskie, szpiczak plazmocytowy, choroba Hodgkina, wrażliwe guzy lite [4, 7, 8].

Szpicz kostny może być uzyskiwany na kilka sposobów:

1. autologiczny: jest to własny szpicz pacjenta pobrany przed rozpoczęciem leczenia lub w okresie remisji choroby, a następnie ponownie zostają przetoczone hamatopoetyczne komórki macierzyste. Przed przeszczepieniem pobrane komórki krwiotwórcze zostają poddane wysokodawkowanemu leczeniu mieloablastycznemu. Ponadto biorca powinien być w dobrym stanie ogólnym, a jego wiek nie powinien przekraczać 70 lat. Aby pobrany szpicz spełniał swoje funkcje nie może być pierwotnie zajęty lub powinien być w fazie remisji w chwili mobilizacji komórek macierzystych. Pobrany szpicz zostaje poddany obróbce, a następnie jest przechowywany w ciekłym azocie. Tak pobrane komórki mogą być przeszczepiane w ciągu kilku dni od pobrania a nawet kilku lat, jeżeli nastąpi nawrót choroby [9,10].
2. allogeniczny: szpicz kostny pobierany jest od dawcy zgodnego w układzie HLA, może to być dawca spokrewniony (siostra, brat), częściowo zgodny dawca spokrewniony lub zgodny dawca niespokrewniony. Całkowita zgodność antygenowa HLA daje najlepsze wyniki przeszczepiania szpiku, gdyż minimalizuje zagrożenie związane z wystąpieniem reakcji przeszczep-przeciw-gospodarzowi. Całkowita zgodność antygenowa do przeszczepu jest możliwa do uzyskania tylko przy wykorzystaniu metod analizujących DNA. Niestety, dawcę rodzinnego całkowicie lub częściowo zgodnego udaje się dobrać tylko dla 25% pacjentów. Dla pozostałych 75% przypadków, a więc dla chorych, dla których nie ma w najbliższej rodzinie w pełni zgodne-

go dawcy, brana jest pod uwagę możliwość przeszczepienia szpiku od krewnego różniącego się od chorego jednym antygenem. Transplantacje allogeniczne komórek krwiotwórczych poprzedzone są terapią wysokodawkową niemieloablacyjną [1,9]. Po chemioterapii niemieloablacyjnej przetaczane są komórki macierzyste, a następnym krokiem jest leczenie immunosupresyjne, pozwalające na wytworzenie tolerancji immunologicznej dawca-biorca oraz biorca-dawca. Dzięki tak przeprowadzonej metodzie można bezpiecznie przeszczepić komórki krwiotwórcze, zapobiegając ewentualnemu odrzuceniu [9, 11].

3. syngeniczny: przeszczepiane komórki macierzyste pochodzą od jednojajowego bliźniaka. Ta metoda ma większe szanse na powodzenie, ponieważ pobrane komórki nie są zanieczyszczone komórkami guza. Przeszczep szpiku od identycznego bliźniaka wydaje się być idealnym rozwiązaniem z powodu identyczności wszystkich genów, a więc pełnej zgodności tkankowej i brakiem ryzyka wystąpienia choroby GVHD. Tylko niewielki procent ludzi ma jednak takie rodzeństwo. Paradoksalnie jednak, perfekcyjna identyczność stanowić może poważną przeszkodę w leczeniu. Syngeniczne limfocyty T dawcy całkowicie akceptują również i antygeny nowotworowe obecne na resztkowych komórkach zachowanych w organizmie biorcy. Bez stymulacji różnic w antygenach nie może dojść do korzystnego dla pacjenta efektu GVL (przeszczep-przeciwko-białaczce), a w konsekwencji częstość nawrotu choroby jest wyższa u pacjentów po syngenicznej transplantacji, niż u pacjentów po transplantacji allogenicznej [5, 10].

Powikłania po przeszczepie szpiku kostnego

Przeszczepianie szpiku kostnego nie zawsze kończy się sukcesem. Często występujące powikłania prowadzą do niepowodzeń tym samym nie udaje się osiągnąć sukcesu terapeutycznego. Najczęstszymi powikłaniami u dzieci po przeszczepie to: wznowa choroby rozrostowej, przewlekła GVHD po przeszczepach alogenicznych [3].

Opieka po przeszczepie komórek krwiotwórczych

Pacjenci po przebytych przeszczepie komórek krwiotwórczych objęte są szczególną opieką. Opiekę po przeszczepieniu sprawuje ośrodek transplantacyjny lub macierzysty ośrodek hematologiczno-onkologiczny, który skierował pacjenta do zabiegu. Opieka prowadzona jest w oparciu o wytyczne oddziału zawarte w karcie informacyjnej. Czas trwania opieki poradni transplantacyjnej jest zależny od rodzaju przeszczepienia. Po autologicznej HSCT czas trwania opieki wynosi 6 miesięcy, po alogenicznej HSCT od rodzeństwa zgodnego w HLA 24 miesiące. W przypadku wystąpienia GVHD opieka trwa do końca życia. W poradni transplantacji szpiku kostnego udzielane są cztery typy porad:

- I typu- tzw. porada w celu wypisania recepty,
- II typu- badania serologiczne w kierunku chorób infekcyjnych, badania mikrobiologiczne z antybiogramem, badania wirusologiczne, RTG klatki piersiowej z kontrastem do przełyku,

- III typu- badania jak w II typie plus badanie autoprzeciwciał dla antygenów narządowych i ocena stężenia cyklosporyny,
- IV typu- monitorowanie skutków leczenia chorych po przeszczepie szpiku kostnego [12, 13].

■ Tab. 1. Częste i późne powikłania występujące u dzieci po przeszczepie komórek krwiotwórczych [12,13]

Narząd	Powikłania
płuca	• zarostowe zapalenie oskrzelików, • przewlekła obturacyjna choroba płuc, • późne zapalenie śródmiąższowe, • zwłóknienie płuc
wzrok	• zaćma, • zespół suchego oka, • zarośnięcie kanalików łzowych
przewód pokarmowy	• zakażenia wirusowe (CMV, ADV), • przewlekłe zapalenie błony śluzowej i zwężenie światła przełyku, • zespół zaburzeń trawienia i wchłaniania
wątroba	• zaburzenia czynności wątroby (zapalenie wirusowe, leki immunosupresyjne). • marskość wątroby, • hepatoma
narząd zucia	• niedorozwój żuchwy, • zespół suchych śluzówek jamy ustnej z nawracającymi stanami zapalnymi o etiologię infekcyjną i zapaleniem tkanki okołozębowej, • próchnica zębów
pęcherz moczowy	• krwotoczne zapalenie pęcherza, • nawracające zapalenie pęcherza
nerki	• zaburzenia czynności kłębków i kanalików nerkowych, • zespół hemolityczno-mocznicowy
układ kostno-stawowy	• jałowa martwica kości, • osteoporoza
układ mięśniowy	• miastenia, • zanik mięśni, • apalenie powięzi, stawów

PIŚMIENNICTWO

1. Dmoszyńska A, Robak T. red. Podstawy hematologii. Lublin: Wyd. Czelej; 2003.
2. Dmoszyńska A. red. Leczenie rozrostowych chorób hematologicznych. Lublin: Wyd. Folium; 2002.
3. Sułek K, Wąsak-Szulowska E. red. Hematologia w praktyce. Warszawa: Wyd. PZWL; 2007.
4. Krasuska ME, Turowski K. red. Wybrane aspekty opieki nad pacjentem onkologicznym. Lublin: Wyd. NeuroCentrum; 1996.
5. Krzakowski M. red. Onkologia kliniczna. Tom I. Warszawa: Wyd. Borgis; 2006.
6. transmisja.net.pl/p/pliki/27.doc, 20.01.2011
7. Robak T. red. Hematologia kliniczna w zarysie. Łódź: Wyd. Uniwersytet Medyczny; 2003.
8. Jędrzejczak W, Podolak-Dawidziak M. red. Standardy w hematologii. Wrocław: Wyd. Volumed; 2001.
9. Provan S, Singer ChRJ, Lilleyman J. (tłum.) Hołowicki J. Hematologia kliniczna. Warszawa: Wyd. PZWL; 2006.
10. Chaber B, Lynch T, Longo D. Harrison. Onkologia. Lublin: Wyd. Czelej; 2009.
11. Deptała A, Asendrych A. Rola allotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu guzów litych. Współczesna Onkologia. 2006; 10(1): 13-17.
12. www.ptohd.cm.umk.pl, 20.01.2011
13. www.pedhemonko.ump.edu.pl, 20.01.2011

Praca przyjęta do druku: 14.02.2012

Praca zaakceptowana do druku: 16.02.2012