

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ

A) ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Με τον όρο «μεταμόσχευση» ορίζεται η ιατρική πράξη κατά την οποία υγιή όργανα, ιστοί ή κύτταρα μεταφέρονται από ένα νεκρό ή ζωντανό δότη σε ένα χρονίως πάσχοντα άτομο με σκοπό την αποκατάσταση της λειτουργίας των οργάνων του.

Η μεταμόσχευση οργάνων διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη σύγχρονη ιατρική, έχοντας διευρύνει σημαντικά τις θεραπευτικές επιλογές για ένα ευρύ φάσμα σοβαρών παθήσεων. Συχνά, μπορεί να εξασφαλίσει μακροχρόνια επιβίωση για ασθενείς που μέχρι πρότινος θεωρούνταν θανατηφόρες. Η μεταμόσχευση μπορεί να αποκαταστήσει με επιτυχία τις ζωτικές λειτουργίες των οργάνων σε ασθενείς που πάσχουν από διάφορα ιατρικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων κληρονομικών και γενετικών διαταραχών, όπως τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η δρεπανοκυτταρική αναιμία και διάφορες συγγενείς καρδιακές παθήσεις. Είναι επίσης αποτελεσματική για βλάβες των οργάνων που προκαλούνται από χρόνιες ασθένειες, όπως η χρόνια νεφρική νόσος που σχετίζεται με τον διαβήτη, η μυοκαρδιοπάθεια και η νόσος του Crohn, καθώς και για ορισμένες κακοήθειες όπως η λευχαιμία, το πολλαπλό μύελωμα και ο καρκίνος του ήπατος.

Ανάλογα με τη γενετική σχέση μεταξύ του δότη και του λήπτη, διακρίνονται 3 είδη μοσχευμάτων:

Αυτομοσχεύματα, τα οποία προέρχονται από το ίδιο άτομο (π.χ. δερματικά ή οστικά μοσχεύματα-αυτόλογη ΜΑΚ)

Αλλομοσχεύματα, όπου δότης και λήπτης είναι γενετικά διαφορετικοί αλλά ανήκουν στο ίδιο ζωικό είδος (π.χ. μόσχευμα από άνθρωπο σε άνθρωπο- αλλογενής μεταμόσχευση, λήψη κυττάρων/ιστών από μονοωογενή δίδυμο-συγγενής μεταμόσχευση)

Ξενομοσχεύματα, όπου δότης και λήπτης προέρχονται από διαφορετικό ζωικό είδος (π.χ. μόσχευμα προερχόμενο από μπαμπούινο σε άνθρωπο)

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΣΥΜΠΑΓΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

Στην περίπτωση της μεταμόσχευσης οργάνων, ο δότης του οργάνου μπορεί να είναι πτωματικός, ζωντανός συγγενής ή ζωντανός εθελοντής. Μεταξύ των πιο συχνών μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων που πραγματοποιούνται στην κλινική πράξη, συναντώνται οι μεταμοσχεύσεις νεφρών, ήπατος, καρδιάς και πνευμόνων. Σε όλες τις περιπτώσεις ο δότης είναι πτωματικός, ενώ στην περίπτωση ήπατος και νεφρού, ο δότης μπορεί να είναι συγγενής. Στην μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, το είδος συμβατότητας που πρέπει να ελέγχεται είναι κατά κύριο λόγο η ασυμβατότητα ομάδων αίματος (ABO). Τα ποσοστά επιτυχίας και μακροπρόθεσμης επιβίωσης παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις, ενώ στην περίπτωση των νεφρών αγγίζουν έως και το 99%. Ο κίνδυνος χρόνιας απόρριψης του μοσχεύματος είναι 100% και η ανάγκη ανοσοκαταστολής είναι δια βίου.

Όσον αφορά στις ηπατικές μεταμοσχεύσεις, αυτές πλέον αποτελούν συχνά τις μόνες αποτελεσματικές θεραπευτικές μεθόδους που προσφέρουν μακροπρόθεσμη επιβίωση σε περιπτώσεις, όπως, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, με τα ποσοστά ζετούς επιβίωσης να κυμαίνονται μεταξύ 70-90%. Άλλες παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να απαιτήσουν μεταμόσχευση ήπατος είναι η συγγενής ατρησία των χοληφόρων του ήπατος, η χρόνια

ηπατίτιδα (HCV λοίμωξη), η σκληρωτική χολοαγγειίτιδα, ο καρκίνος του ήπατος και τέλος, η κίρρωση του ήπατος.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Σχετικά με την μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT), πρόκειται για μια διαδικασία κατά την οποία το μόσχευμα (αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα που προέρχονται από κάποιον «δότη» ή από κάποια «πηγή»), χορηγείται στον «δέκτη» με σκοπό την αντικατάσταση του αιμοποιητικού συστήματος του ασθενούς με το αντίστοιχο σύστημα του δότη. Η διαδικασία αυτή έχει βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση αρκετών κακοηθειών, ιδιαίτερα της παιδικής ηλικίας. Στην περίπτωση κακοήθους νόσου, μεγάλο μέρος του οφέλους της HCT προέρχεται από την απόκριση του μοσχεύματος κατά του όγκου, όπου τα μεταμοσχευθέντα κύτταρα του δότη δημιουργούν μια ανοσολογική αντίδραση ενάντια στα υπολειπόμενα κακοήθη κύτταρα, παρέχοντας ουσιαστικά δράση που παρομοιάζει με μακροχρόνια ανοσοθεραπεία. Οι πηγές αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων περιλαμβάνουν το μυελό των οστών, το περιφερικό αίμα και το ομφαλοπλακουντιακό αίμα. Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων μπορεί να είναι είτε αυτόλογη (όπου τα κύτταρα προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή) είτε αλλογενής (όπου τα κύτταρα προέρχονται από κάποιον δότη). Στην αυτόλογη HCT, τα βλαστικά κύτταρα του ασθενούς συλλέγονται, απομονώνονται και διατηρούνται πριν από τη λήψη χημειοθεραπείας υψηλής δόσης που καταστρέφει τον μυελό και στη συνέχεια επανεγχύονται. Οπότε, δεν θεωρείται πραγματική "μεταμόσχευση" διότι δεν υπάρχει αλλομόσχευμα.

Η HCT λοιπόν αποτελεί μια ειδική κατηγορία μεταμοσχεύσεων η οποία δεν περιλαμβάνει μια περίπλοκη χειρουργική διαδικασία αλλά εν τούτοις περιλαμβάνει την έγχυση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, τα οποία μεταναστεύουν στον μυελό των οστών και επάγουν την αιμοποίηση. Σε αντίθεση με τη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, που ενέχει τον κίνδυνο χρόνιας απόρριψης του μοσχεύματος μακροπρόθεσμα, η κύρια ανοσοεπαγόμενη επιπλοκή της HCT είναι η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD). Στη GVHD, τα μεταμοσχευθέντα κύτταρα του δότη επιτίθενται στους ιστούς του λήπτη με τρόπο παρόμοιο με αυτοάνοση «επίθεση». Οι πιο κοινές ενδείξεις για HCT περιλαμβάνουν την οξεία και χρόνια λευχαιμία, το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, τα λεμφώματα, την απλαστική αναιμία, κάποια σοβαρά σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας και ορισμένες αιμοσφαιρινοπάθειες. Εδώ δεν υπάρχουν σαφώς τεκμηριωμένα ποσοστά μακροπρόθεσμης επιβίωσης, λόγω των πολλών παραμέτρων που πρέπει να ληφθούν υπόψη, όπως το νόσημα του ασθενούς, η ηλικία, η ποικιλομορφία των πιθανών επιπλοκών κ.α

Τα παραπάνω αρκετά ικανοποιητικά ποσοστά επιτυχίας, σήμερα, οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στην κατανόηση των διαφόρων μηχανισμών, και κυρίως των ανοσολογικών, που εμπλέκονται στην όλη διαδικασία, όσον αφορά κυρίως στην αποφυγή της απόρριψης του μοσχεύματος και πρόληψης εμφάνισης χρόνιων επιπλοκών. Ο προ-μεταμοσχευτικός έλεγχος ιστοσυμβατότητας και η ανοσοκατασταλτική αγωγή είναι δυο από τα πιο σημαντικά βήματα που πρέπει να προηγούνται της μεταμόσχευσης.

Αντιστοίχιση δότη-λήπτη

Μεταμόσχευση κυττάρων ή ιστών από ένα άτομο σε ένα άλλο μη-γενετικά ταυτόσημο άτομο, ωστόσο, οδηγεί σε άλλοτε άλλο χρόνο σε απόρριψη του μοσχεύματος λόγω μιας ειδικής

ανοσολογικής απάντησης κατά του μοσχεύματος από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή.

Οι βασικές αρχές της μεταμόσχευσης οργάνων περιλαμβάνουν:

1. την κατανόηση της ανοσολογικής βάσης για την κατάλληλη αντιστοίχιση δοτών και ληπτών
2. την ανάγκη για ανοσοκατασταλτική θεραπεία στο ξενιστή, για την πρόληψη και διαχείριση της απόρριψης του μοσχεύματος.

Ακόμη και όταν η αντιστοίχιση των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (HLA) μεταξύ δότη και λήπτη είναι ιδανική και παρά τη χορήγηση προφυλακτικών αγωγών με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, η GVHD παραμένει σημαντική επιπλοκή της αλλογενούς HCT και κύρια αιτία θνησιμότητας σε μη υποτροπή της νόσου.

Η αντιστοίχιση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας μεταξύ δότη και λήπτη μειώνει τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος (και στην περίπτωση της HCT, επίσης της επιπλοκής GVHD), μια σημαντική επιπλοκή της μεταμόσχευσης οργάνων που χαρακτηρίζεται από ανοσολογική αντίδραση του λήπτη σε ιστούς που εκφράζουν μη-ίδια HLA. Η αντιστοίχιση δότη-λήπτη γίνεται με τη χρήση δύο διαφορετικών εργαστηριακών δοκιμών. Πρώτον, η έκφραση των αντιγόνων HLA καθορίζεται σε λευκοκύτταρα δότη και λήπτη μέσω ορολογικών ή, συχνότερα, εξετάσεων τύπου DNA. Η δεύτερη δοκιμή είναι η δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης (crossmatching), η οποία μετρά λειτουργικά την ανοσολογική απόκριση του λήπτη μετά από έκθεση σε αντιγόνα κυττάρων δότη, και, στην περίπτωση της HCT, την αντίδραση των λευκοκυττάρων του δότη στα αντιγόνα κυττάρων του λήπτη.

Ανοσοκατασταλτική αγωγή: Ακόμη και με την ιδανική αντιστοίχιση HLA, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα είναι απαραίτητα για την πρόληψη της οξείας και χρόνιας απόρριψης μοσχεύματος σε μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων και της ανάπτυξης GVHD σε περιπτώσεις αλλογενούς HCT. Ενώ οι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη και διαχείριση της απόρριψης, η μακροχρόνια χρήση αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση πληθώρας επιπλοκών, όπως λοιμώξεις. Τα κύρια ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για αυτόν τον σκοπό περιλαμβάνουν: κορτικοστεροειδή, όπως η πρεδνιζόλη και η ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη, αντιμεταβολίτες, όπως η αζαθειοπρίνη και η μυκοφαινόλη, αναστολείς καλσινευρίνης (CNI), όπως η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους, και αναστολείς mTOR, όπως το σιρόλιμους και το εβερόλιμους. Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται σε διάφορα κλινικά στάδια :

- (1) επαγωγική θεραπεία (έντονη ανοσοκαταστολή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής μεταμόσχευσης),
- (2) πρόληψη cGVHD
- (3) Πρόληψη και αντιμετώπιση οξείας απόρριψης μοσχεύματος, και
- (4) θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη και αντιμετώπιση χρόνιας απόρριψης και χρόνιας GVHD.

Στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, η επαγωγική θεραπεία περιλαμβάνει συνήθως πρεδνιζόνη και έναν CNI (με ή χωρίς μυκοφαινόλη), με πρωτόκολλο σταδιακής μείωσης. Η οξεία απόρριψη αντιμετωπίζεται με κορτικοστεροειδή υψηλής δόσης και αντιλεμφοκυτταρικές θεραπείες (όπως το ATG). Στην μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT), εκτός από το σχήμα προετοιμασίας (conditioning) για την πρόληψη της απόρριψης και

την εξασφάλιση της εγκατάστασης του μοσχεύματος, χρησιμοποιείται και σχήμα προφύλαξης από τη GVHD, που συνήθως περιλαμβάνει μια σύντομη αγωγή με μεθοτρεξάτη και μακροχρόνια θεραπεία με CNI, η οποία μειώνεται σταδιακά σε τρεις έως έξι μήνες εάν δεν εμφανιστεί GVHD. Η χρόνια απόρριψη και η χρόνια GVHD διαχειρίζονται με διάφορους συνδυασμούς ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Αλλογενής μεταμόσχευση-στάδια

Τα στάδια της αλλογενούς μεταμόσχευσης περιλαμβάνουν τα εξής:

1. Προμεταμοσχευτικός έλεγχος: ελέγχονται τα αντιγόνα ερυθρών και τυχόν αντισώματα έναντι αντιγόνων αίματος, ενώ πραγματοποιείται και ιολογικός έλεγχος
2. Σχήμα προετοιμασίας: χορηγούνται υψηλές δόσεις χημειο-ή/και ακτινοθεραπείας με στόχο την εξάλειψη κακοήθους νόσου, την πλήρη ή μερική εξάλειψη του μυελού και την εξάλειψη του ανοσοποιητικού συστήματος. Ουσιαστικά, τίθεται σε ανοσοκαταστολή ο λήπτης ώστε να αποφευχθεί η απόρριψη του μοσχεύματος. Το στάδιο διαρκεί 7-10 ημέρες.
3. Έγχυση μοσχεύματος: πραγματοποιείται έγχυση του μοσχεύματος μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα, η οποία διαρκεί 20 λεπτά έως 2 ώρες αναλόγως του όγκου.
4. Διάστημα πανκυτταροπενίας: ο ασθενής βρίσκεται σε μυελική απλασία για 2-4 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση. Νοσηλεύεται σε ειδικά δωμάτια με φίλτρα HEPA. Αποτελεί περίοδο υψηλού κινδύνου επιπλοκών καθώς ο ασθενής είναι επιρρεπής σε λοιμώξεις, εμφανίζει έντονη βλεννογονίτιδα και αντιμετωπίζει υψηλό κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας (λόγω τοξικότητας των φαρμάκων) και φλεβο-αποφρακτικής νόσου του ήπατος.
5. Διάστημα αιματολογικής αποκατάστασης: αναφέρεται στις πρώτες 100 ημέρες της μεταμόσχευσης, όπου υποχωρεί ο κίνδυνος μικροβιακών λοιμώξεων. Η ανοσοκαταστολή συνεχίζεται και υπάρχει ο κίνδυνος ανάπτυξης λοιμώξεων από μύκητες και CMV. Αποτελεί και το χρονικό διάστημα όπου εμφανίζεται η οξεία νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή.
6. Διάστημα απώτερης ανοσολογικής αποκατάστασης: ξεκινά μετά τις πρώτες 100 ημέρες της μεταμόσχευσης και μπορεί να διαρκέσει χρόνια. Υποχωρεί ο κίνδυνος λοιμώξεων και σταδιακά μειώνεται η ανοσοκαταστολή. Αποτελεί την περίοδο εμφάνισης χρόνιας νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή.

Επιπλοκές

Απόρριψη μοσχεύματος: Η απόρριψη μοσχεύματος είναι μια σοβαρή επιπλοκή της μεταμόσχευσης οργάνων που μπορεί να συμβεί παρά την αντιστοίχιση δότη-λήπτη και τη λήψη ανοσοκατασταλτικών φάρμακα. Η υπεροξεία απόρριψη συμβαίνει εντός 48 ωρών λόγω προυπάρχοντων αντισωμάτων και απαιτεί άμεση αφαίρεση του μοσχεύματος. Η οξεία απόρριψη, που συμβαίνει εντός 90 ημερών, επάγεται από T κύτταρα και αντισώματα, και ανταποκρίνεται σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και θεραπείες που στοχεύουν στην αναστολή της δράσης των λεμφοκυττάρων. Η χρόνια απόρριψη, στην οποία εμπλέκονται κυρίως αντισώματα, είναι γενικά μη αναστρέψιμη παρά τη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά.

Ανοσοκαταστολή και κίνδυνος λοιμώξεων: Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των T και B λεμφοκυττάρων αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Η εξέταση του δότη και του λήπτη για σοβαρές λοιμώξεις πριν από τη μεταμόσχευση είναι ουσιώδους σημασίας για τη μείωση του κινδύνου μολυσματικών

επιπλοκών. Επιπλέον, οι λήπτες λαμβάνουν εκτεταμένη εκπαίδευση και καθοδήγηση σχετικά με μέτρα ατομικής προστασίας και υγιεινής. Όπως αναφέρθηκε, αναλόγως του είδους της μεταμόσχευσης και των πιθανών επιπλοκών, ορισμένοι ασθενείς θα λάβουν ανοσοκατασταλτικά για μακροχρόνιο διάστημα. Κατά την πρώιμη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο, οι ασθενείς βρίσκονται κυρίως σε κίνδυνο για νοσοκομειακές λοιμώξεις (π.χ., ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* [MRSA]), ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ., στοματοφαρυγγική καντιντίαση, ασπεργίλλωση) και λοιμώξεις που προέρχονται από τον δότη. Σύμφωνα με μελέτες, ασθενείς σε αυτό το στάδιο βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης στρεπτοκοκκικής βακτηριαμίας προερχόμενη από πτωχή στοματική υγιεινή. Στους πρώτους 1 έως 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, όπου συνήθως οι ασθενείς βρίσκονται σε κατάσταση έντονης ανοσοκαταστολής, υπάρχει υψηλός κίνδυνος τόσο για ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. αδενοϊός) όσο και για επανενεργοποίηση λοιμώξεων σε λανθάνουσα κατάσταση (π.χ., CMV, VZV, HSV1).

Άλλες επιπλοκές: Η θεραπεία με κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους (CNI) ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας και ηπατικής ανεπάρκειας, καθώς και την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας, υπερούριαιμίας, και υπεργλυκαιμίας. Η χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών ενοχοποιείται για την εμφάνιση οστεοπόρωσης, υπέρτασης, απορρύθμισης πιθανού σακχαρώδους διαβήτη και ανάπτυξης πεπτικών ελκών. Τέλος οι mTOR αναστολείς, όπως το εβερόλιμους, μπορεί να οδηγήσει σε πανκυτταροπενία και υπερλιπιδαιμία.

Κίνδυνος ανάπτυξης κακοηθειών: Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς παρουσιάζουν 6% πιθανότητα να αναπτύξουν διάφορα είδη καρκίνου. Η ανοσοκαταστολή αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κακοηθειών 2-4 φορές σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς είναι δυνατό σε ποσοστό 1% να αναπτύξουν λεμφουπερπλαστικές διαταραχές (PTLD), ειδικά στην πρώιμη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο, οι οποίες είναι πιθανό να εξελιχθούν σε λεμφώματα.

B) ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΘΕΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι ασθενείς που έχουν υποβάλλονται σε μεταμόσχευση οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων έχουν αυξημένες και ιδιαίτερες ανάγκες στη διαχείριση των οδοντιατρικών τους προβλημάτων κατά τη διάρκεια της ιατρικής τους φροντίδας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Λόγω της προβλεπόμενης περιόδου βαθιάς ανοσοκαταστολής μετά τη μεταμόσχευση, είναι απαραίτητο να υποβάλλονται όλοι οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση οργάνων σε οδοντιατρικό έλεγχο πριν τη μεταμόσχευση και να εξετάζονται ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος λοιμώξεων. Σε περίπτωση απόρριψης μοσχεύματος ή GVHD, μπορεί να είναι απαραίτητη μακροχρόνια ανοσοκαταστολή, επεκτείνοντας την περίοδο αυξημένου κινδύνου λοίμωξης και αναδεικνύοντας περαιτέρω τη σημασία της διατήρησης της στοματικής υγιεινής. Κατά τη διάρκεια της ιατρικής περίθαλψης, όλοι οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση θα πρέπει να εφαρμόζουν βασική οδοντιατρική φροντίδα για τη διατήρηση της καλής οδοντικής υγείας και τη μείωση του κινδύνου τοπικών φλεγμονών και λοιμώξεων, καθώς και του δυνητικού κινδύνου συστηματικής λοίμωξης που μπορεί να προκύψει από τη στοματική κοιλότητα. Σε γενικό πλαίσιο η διαχείριση αυτών των ασθενών πρέπει να βασίζεται στις παρακάτω αρχές:

- Λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού
- Προσδιορισμός γενικής κατάστασης της υγείας του ασθενούς, μέσω αξιολόγησης εργαστηριακών εξετάσεων
- Διδασκαλία σωστής και επαρκούς στοματικής υγιεινής
- Εξάλειψη εστιών φλεγμονής πριν την τοποθέτηση του μοσχεύματος
- Παρακολούθηση για εμφάνιση πιθανών επιπλοκών με συμπτωματολογία στη στοματική κοιλότητα

Προ-μεταμοσχευτικός έλεγχος:

ΠΡΙΝ τη μεταμόσχευση οι ασθενείς πρέπει να ενεργοποιηθούν σε ένα καθημερινό πρόγραμμα στοματικής υγιεινής:

- Βούρτσισμα των δοντιών τουλάχιστον 2 φορές την ημέρα με μαλακή οδοντόβουρτσα και φθοριούχο οδοντόκρεμα 1450ppmF
- Χρήση μέσων μεσοδόντιου καθαρισμού
- Χρήση επικουρικών στοματικών διαλυμάτων – μη ερεθιστικών για τον στοματικό βλεννογόνο- κατά προτίμηση με αντιμικροβιακή δράση όπως η χλωρεξιδίνη (0.12 ή 0.20%, 2 φορές την ημέρα)

Ο προ-μεταμοσχευτικός έλεγχος περιλαμβάνει την εξάλειψη και πρόληψη των λοιμώξεων από τη στοματική κοιλότητα, με στόχο τη διατήρηση του οδοντικού φραγμού σε καλή κατάσταση. Το σχέδιο θεραπείας θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Εξάλειψη εστιών φλεγμονής
- Πραγματοποίηση αποκατάστασης της υγείας των περιοδοντικών ιστών, μέσω αποτρύγωσης ή/και ριζικών αποξέσεων
- Αξιολόγηση της κατάστασης των 3^{ων} γομφίων και σύσταση για εξαγωγή τους, η οποία επιβάλλεται αν υπάρχει ιστορικό περιστεφανίτιδας
- Πραγματοποίηση κατά το δυνατόν συντηρητικά των αποκαταστάσεων τερηδονισμένων δοντιών

- Πραγματοποίηση ενδοδοντικών θεραπειών σε δόντια με νεκρό πολφό ή εκτεταμένες τερηδόνες
- Εξαγωγή δοντιών με αμφίβολη ή κακή πρόγνωση
- Τροποποίηση ή απομάκρυνση ορθοδοντικών μηχανισμών ή προσθετικών αποκαταστάσεων που τραυματίζουν ή συγκρατούν μικροβιακή πλάκα

Απαραίτητη προϋπόθεση είναι ότι η οδοντιατρική θεραπεία και ειδικά οι εξαγωγές ή άλλες επεμβατικές πράξεις θα πρέπει να έχουν ολοκληρωθεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν τη μεταμόσχευση!

Στους ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, απαιτείται προσαρμογή της επιλογής ή δοσολογίας των φαρμάκων όπως και στην επιλογή και δοσολογία αντιβιοτικών (σε ενεργό λοίμωξη ή όπου ενδείκνυται), σε συνεννόηση με τον θεράποντα. Συστήνεται η χρήση χειρουργικής αναρρόφησης κατά την εξαγωγή των δοντιών ή άλλων επεμβατικών πρακτικών για την αποφυγή κατάποσης αίματος (σε μικρό ποσοστό ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια η κατάποση αίματος αυξάνει τον κίνδυνο για ηπατικό κώμα).

Πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδος (<6 μήνες)

Κατά την πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδο συστήνεται:

- Αναβολή μη επείγουσων οδοντιατρικών παρεμβάσεων
- Συνέχιση ορθής στοματικής υγιεινής
- Συντηρητική αντιμετώπιση οδοντιατρικών προβλημάτων με στόχο την πρόληψη εξάπλωσης κάποιας λοίμωξης, σε συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό

Όψιμη μεταμοσχευτική περίοδος

Χρονική περίοδος σταθεροποίησης του μοσχεύματος

- Συνέχιση ορθής στοματικής υγιεινής
- Τακτική παρακολούθηση και αξιολόγηση της στοματικής υγείας ανά 3-6 μήνες
- Αξιολόγηση αιματολογικών εξετάσεων ιδίως σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και κορτικοστεροειδή
- Αποκατάσταση οδοντιατρικών προβλημάτων
- Αξιολόγηση συμπτωμάτων και σημείων στη στοματική κοιλότητα που πιθανώς φανερώνουν απόρριψη του μοσχεύματος, ενεργό λοίμωξη, αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακα ή άλλες επιπλοκές της μεταμόσχευσης (ανάπτυξη GVHD, νεοπλάσματα)
- Προσοχή στη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν τη νεφρική ή ηπατική λειτουργία (π.χ. ΜΣΑΦ)
- Χημειοπροφύλαξη σε συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό
- Εκτίμηση ανάγκης χορήγησης συμπληρωματικών κορτικοστεροειδών προς αποφυγή οξείας επινεφριδιακής κρίσης

Χρονική περίοδος χρόνιας απόρριψης του μοσχεύματος

- Παρόμοιες συστάσεις με αυτές της χρονικής περιόδου σταθεροποίησης
- Επιθετική αντιμετώπιση οδοντογενών λοιμώξεων

- Προσεκτική αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων

Σχετικά με τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης δεν υπάρχουν κοινώς αποδεκτές οδηγίες. Καθώς όμως οι μεταμοσχευθέντες ασθενείς θεωρούνται ανοσοκατασταλμένοι, μπορεί να χορηγηθεί χημειοπροφύλαξη ύστερα από συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό.

Το σχήμα που προτείνεται είναι:

- Αμοξικιλίνη 2gr 1 ώρα πριν per os ή 30 λεπτά πριν IV/IM (με ή χωρίς μετρονιδαζόλη 500mg)
- Σε αλλεργία στην πενικιλίνη συστήνεται βανκομυκίνη ή ιμιπενέμπη 1gr 1ώρα πριν IV με αργή έγχυση

Η κλινδαμυκίνη είναι καλό να αποφεύγεται λόγω ηπατοτοξικότητας, ενώ αν οι ασθενείς λαμβάνουν κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγονται τα μακρολίδια (ερυθρομυκίνη).

Επιπλοκές μεταμόσχευσης από το στοματικό βλεννογόνο

Ευκαιριακές τοπικές λοιμώξεις: Στον μεταμοσχευμένο ασθενή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων μυκητιασικών (καντιντίαση, εν τω βάθει), ιογενών (HSV, CMV, VZV, EBV, HHV-8) και οδοντογενών βακτηριακών λοιμώξεων.

Συνηθέστερα εμφανίζονται καντιντιάσεις ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις σχετιζόμενες με τον HSV1. Η καντιντίαση μπορεί να εμφανιστεί ως οξεία ψευδομεμβρανώδης, με τις χαρακτηριστικές πλάκες δίκην πηγμάτων γάλακτος που αποκολλώνται και καταλείπουν εξέρυθρο ελαφρώς αιμορραγικό βλεννογόνο, ή ως ερυθρηματώδης, συνηθέστερα ως ερυθρότητα στη ραχιαία επιφάνεια της γλώσσας λόγω της απώλειας των γλωσσικών θηλών, ή ακόμη και ως συγγελίτιδα. Θεραπευτικά χορηγούνται τοπικά αντιμυκητιασικά φάρμακα όπως η νυστατίνη υπό τη μορφή διαλύματος ή με συστηματικά αντιμυκητιασικά φάρμακα, όπως οι αζόλες (μικοναζόλη, φλουκοναζόλη) per os.

Σχετικά με τις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από τον HSV1 αυτές συνήθως εκδηλώνονται ως επιχειλίου έρπητας με τις χαρακτηριστικές διαβρώσεις στο ερυθρό κράσπεδο του χείλους που καλύπτονται από εφελκίδες, ή ως συρρέουσες διαβρώσεις συνηθέστερα στην σκληρή υπερώα. Λόγω της έντονης ανοσοκαταστολής η εικόνα μπορεί να είναι πιο θορυβώδης και να θυμίζει ακόμη και την πρωτοπαθή ερπητική ουλοστοματίτιδα. Θεραπευτικά χορηγούνται, κατά περίπτωση, τοπικά αντικά όπως η ακυκλοβίρη ή βαλακυκλοβίρη.

Βλάβες σχετιζόμενες με την φαρμακευτική (ανοσοκατασταλτική) αγωγή

Κυκλοσπορίνη → 40-70% πιθανότητα εμφάνισης διάχυτης διόγκωσης των ούλων. Εμφανίζεται συνήθως 3-6 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής. Τα ούλα είναι συνήθως ανώδυνα, ελαστικά, φυσιολογικής χροιάς, και όχι ιδιαίτερα αιμορραγικά.

Τακρόλιμους → Έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση διογκώσεων στα ούλα που θυμίζουν πυογόνα κοκκίωματα. Θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εξαίρεση.

Αναστολείς mTOR → Αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αφθώδους στοματίτιδας. Τα έλκη, αν και άτυπα, θυμίζουν άφθες, ενώ κάποιες φορές η συρρέουσα εμφάνιση τους μπορεί να θυμίζει ερπητική στοματίτιδα. Ωστόσο το κράσπεδο των χειλέων δεν προσβάλλεται σχεδόν

ποτέ, κάτι που βοηθάει στο παραπάνω διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Η θεραπεία βασίζεται στη χορήγηση τοπικών κορτικοστεροειδών.

Πιο σπάνια μπορεί να εμφανιστούν διογκώσεις που προσομοιάζουν με αυτές της στοματοπροσωπικής κοκκιωμάτωσης, αλλά ο παθογενετικός μηχανισμός παραμένει άγνωστος.

Τέλος, λόγω ανοσοκαταστολής σπάνια μπορεί να αναπτυχθεί τριχωτή λευκοπλακία, ως μια λευκή πλάκα συνήθετερα μονόπλευρα στο πλάγιο χείλος της γλώσσας με χαρακτηριστικές ρυτιδώσεις, η οποία οφείλεται στον EBV και εμφανίζεται συχνά σε έδαφος σοβαρής ανοσοκαταστολής.

Επιπτώσεις στην οδοντοφυΐα: Όταν η μεταμόσχευση πραγματοποιηθεί σε παιδιά κάτω των 12 ετών, μπορεί να εμφανιστούν οδοντιατρικά προβλήματα όπως κοντές κωνικές ρίζες, μικροδοντία ή αγενεσία και μικρογναθία.

Ειδικότερα στη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, μπορεί να αναπτυχθούν:

Χημειοβλεννογονίτιδα: Αποτελεί πρώιμη επιπλοκή της μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (MAAK) και αναπτύσσεται στο 60-85% των ασθενών λόγω των υψηλών δόσεων χημειοθεραπευτικού σχήματος προετοιμασίας (conditioning). στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνεται ο συνδυασμός με ολική ακτινοβολία σώματος (Total Body Irradiation-TBI), η μη ιστοσυμβατότητα του δότη και η χορήγηση μεθοτρεξάτης που χορηγείται ως προληπτική αγωγή για την εμφάνιση GVHD. Εμφανίζεται συνήθως τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έναρξη των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και κορυφώνεται μεταξύ 7-14 ημερών μετά τη MAAK. Η επούλωση επέρχεται με την αποκατάσταση της αιμοποίησης, περίπου 1 εβδομάδα αργότερα. Χαρακτηρίζεται από διάχυτο ερύθημα με συνοδές, ιδιαίτερα επώδυνες ελκώσεις που εντοπίζονται κυρίως σε μη κερατοποιημένο βλεννογόνο όπως η μαλθακή υπερώα. Θεραπευτικά μπορεί να δοθεί το «διάλυμα πόνου» ή «magic mouthwash» το οποίο περιέχει ένα μείγμα φαρμακευτικών ουσιών όπως τοπικά αναισθητικά, κορτικοστεροειδή, αντιβιοτικά και αντιμυκητιασικά, η χορήγηση αντιφλεγμονωδών παραγόντων όπως η βενζιδαμίνη και αναλγητικές ουσίες. Συστήνεται, επίσης, προληπτικά η κρυοθεραπεία και το Laser χαμηλής στάθμης. Η χημειοβλεννογονίτιδα προκαλεί διαταραχές στη σίτιση του ασθενούς, ενώ προδιαθέτει σε λοιμώξεις καθώς οι ελκώσεις αποτελούν πύλη εισόδου για βακτηριαμία, ειδικά σε έδαφος ουδετεροπενίας. Επίσης, αυξάνει το χρόνο και το κόστος νοσηλείας.

Νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστή:

Η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (Graft versus Host Disease- GVHD) είναι μια σημαντική επιπλοκή της MAAK και μια από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας. Οφείλεται στην υπερδραστικότητα των T-λεμφοκυττάρων του δότη έναντι των ιστών του λήπτη. Ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισης των βλαβών διακρίνεται σε οξεία (όταν αναπτύσσεται εντός των πρώτων 100 ημερών μετά τη μεταμόσχευση) και χρόνια νόσο (όταν εμφανίζεται μετά την 100^η ημέρα).

Οξεία GVHD: Χαρακτηρίζεται κυρίως από δερματικά εξανθήματα, αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών και διάρροια. Οι στοματικές εκδηλώσεις της οξείας GVHD, αν και σπάνιες, περιλαμβάνουν μη ειδικό ερύθημα και ελκώσεις, οι οποίες είναι παρόμοιες με εκείνες του πολύμορφου ερυθήματος και αντιμετωπίζονται με συστηματικά και τοπικά κορτικοστεροειδή.

Χρόνια GVHD: Αντίθετα, στη χρόνια GVHD, η στοματική κοιλότητα προσβάλλεται στο 80% των ασθενών και μπορεί να είναι σημαντικά επιβαρυντική για τον ασθενή κυρίως λόγω της δυσκολίας στη σίτιση. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των στοματικών βλαβών περιλαμβάνουν λειχηνοειδείς βλάβες, ερύθημα, ατροφία και ελκώσεις. Ακόμη παρατηρείται δυσλειτουργία των σιελογόνων αδένων με αποτέλεσμα ξηροστομία, ανάπτυξη επιφανειακών βλεννοκηλών κυρίως στη μαλθακή υπερώα και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης οδοντικής τερηδόνας. Λιγότερο συχνά παρατηρείται ίνωση των στοματικών και περιστοματικών ιστών που οδηγεί σε περιορισμένη διάνοιξη και επομένως μειωμένη κινητικότητα και λειτουργία. Ιδιαίτερη σημασία δίνεται στην αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης λευκών πλακών σε οποιοδήποτε σημείο του στοματικού βλεννογόνου, οι οποίες ιστολογικά συχνά παρουσιάζουν δυσπλαστικά χαρακτηριστικά και εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής. Για το λόγο αυτό, ο ετήσιος στοματολογικός έλεγχος στους ασθενείς αυτούς είναι απαραίτητος για την έγκαιρη και πρώιμη διάγνωση κακοηθών νεοπλασμάτων του στόματος.