

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ (Graft-Versus-Host Disease, GVHD)

I. ΧΡ. ΜΕΛΕΤΗΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Την τελευταία δεκαετία, η μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών έχει γίνει η θεραπεία εκλογής για μερικά θανατηφόρα νοσήματα του αιμοποιητικού συστήματος, που έδωσε τη δυνατότητα μακράς επιβίωσης ή και ίασης των αρρώστων. Η μεταμόσχευση μυελού επιφυλάσσεται προς το παρόν στη βαριά απλαστική αναιμία, στα κακοήθη νοσήματα του αιμοποιητικού και σε πολλά κληρονομικά νοσήματα. Για να γίνει επιτυχής μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού, είναι απαραίτητη η ταυτότητα μεταξύ δότη και δέκτη στα αντιγόνα της τάξης I και II του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA).

Η βελτίωση των χειρισμών των αρρώστων πριν και μετά τη μεταμόσχευση μυελού, έχει επιτρέψει τη μακρά επιβίωση των αρρώστων που μεταμοσχεύονται, όμως αυτές οι επιτυχίες περιορίζονται σημαντικά λόγω της εμφάνισης σοβαρών και συχνά θανατηφόρων επιπλοκών, μεταξύ των οποίων κύρια θέση κατέχει η αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή υπό την οξεία ή τη χρόνια μορφή της.

ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

Είναι μια από τις πιο βαριές επιπλοκές της αλλογενούς μεταμόσχευσης μυελού, που οφείλεται σε βλάβες των κυττάρων του δέκτη από τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος του δότη. Εμφανίζεται συχνά μετά τις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις μυελού και συμβαίνει ακόμα και στις περιπτώσεις πλήρους γονοτυπικής ταυτότητας στο σύστημα HLA. Συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα και λόγω των επιπλοκών που προκαλεί αυτή η ίδια η αντίδραση και λόγω της αυξημένης ευαισθησίας, που προδιαθέτει για την ανάπτυξη διαφόρων λοιμώξεων. Διακρίνουμε δύο μορφές, την οξεία και τη χρόνια αντίδραση, που διαχωρίζονται ανάλογα με το χρόνο εμφάνισής τους μετά τη μεταμόσχευση και τον τύπο των βλαβών που προκαλούν.

ΟΞΕΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ GVH

Παρουσιάζεται στο 50-75 % των αλλογενών μεταμοσχεύσεων μυελού, αλλά η βαριά μορφή της, που ευθύνεται για το 15-30 % των θανάτων μετά τη μεταμόσχευση, εμφανίζεται πιο σπάνια (25-30 %). Συνήθως παρουσιάζεται με την έναρξη των πρώτων σημείων αιματολογικής αποκατάστασης (μεταξύ δεύτερης και τρίτης βδομάδας) και η πρώιμη εμφάνισή της προοιωνίζει βαριά κλινική αντίδραση. Παριστάνει την κλινική έκφραση των συνεπειών της ενεργοποίησης των ώριμων T λεμφοκυττάρων του δότη από τα ελλάσσονα αντιγόνα της ιστοσυμβατότητας του δέκτη. Τα κύτταρα που συμμετέχουν είτε είναι τα ίδια τα T λεμφοκύτταρα είτε και άλλα κύτταρα (μονοκύτταρα / μακροφάγα, κύτταρα

φονείς) που ενεργοποιούνται από τα λεμφοκύτταρα. Ο ρόλος των λεμφοκινών (ιντερλευκίνη -2, IL-2, ιντερφερόνη - γ , INF- γ κ.λπ.) στην πρόκληση της αντίδρασης GVH φαίνεται να είναι σημαντικός. Επιπλέον, η ιντερφερόνη - γ φαίνεται να προάγει την έκφραση των αντιγόνων της τάξης II του συστήματος HLA σε ορισμένα κύτταρα που γίνονται έτσι στόχος της αντίδρασης GVH, όπως είναι τα κύτταρα της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας, του πεπτικού βλεννογόνου και των χοληφόρων τριχοειδών, που δεν εκφράζουν τέτοια αντιγόνα υπό φυσιολογικές συνθήκες. Έτσι, η οξεία αντίδραση GVH προσβάλλει κυρίως τέσσερα όργανα, το δέρμα, το ήπαρ, τον πεπτικό σωλήνα και τον λεμφικό ιστό. Η βαρύτητα της οξείας αντίδρασης καθορίζεται με ένα σύστημα βαθμολόγησης, που εφαρμόσε η ομάδα του Seattle, ανάλογα με το βαθμό προσβολής καθενός από τα όργανα-στόχους και τον επηρεασμό της γενικής κατάστασης του αρρώστου.

Προσβολή του δέρματος

- 0 : έλλειψη κάθε εκδήλωσης
- + : κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που καταλαμβάνει λιγότερο από το 25 % της επιφάνειας του σώματος
- ++ : εξάνθημα που καταλαμβάνει το 25-50 % της επιφάνειας
- +++ : γενικευμένη ερυθροδερμία
- ++++ : γενικευμένο εξάνθημα με αποκόλληση της επιδερμίδας και δημιουργία πομφών (σύνδρομο Lyell)

Προσβολή του ήπατος

- 0 : χολερυθρίνη αίματος κάτω από 34 $\mu\text{mol/l}$
- + : χολερυθρίνη αίματος 34-50 $\mu\text{mol/l}$
- ++ : χολερυθρίνη αίματος 51-102 $\mu\text{mol/l}$
- +++ : χολερυθρίνη αίματος 103-255 $\mu\text{mol/l}$
- ++++ : χολερυθρίνη αίματος πάνω από 255 $\mu\text{mol/l}$

Προσβολή του πεπτικού σωλήνα

- 0 : απουσία διάρροιας ή διάρροια λιγότερη από 0,5 l/24ωρο
- + : διάρροια 0,5-1 l/24ωρο
- ++ : διάρροια 1-1,5 l/24ωρο
- +++ : διάρροια πάνω από 1,5 l/24ωρο
- ++++ : έντονα κοιλιακά άλγη με παρουσία ή απουσία σημείων εντερικής απόφραξης

Επηρεασμός της γενικής κατάστασης

- 0 : φυσιολογική δραστηριότητα
- + : μέτρια μείωση της δραστηριότητας
- ++ : αξιόλογη μείωση της δραστηριότητας
- +++ : κατάργηση κάθε δραστηριότητας

Κλινική βαρύτητα της οξείας αντίδρασης GVH

Βαθμός	Δέρμα	Ήπαρ	Πεπτικός σωλήνας	Γενική κατάσταση
0	0	0	+	0
I	+ μέχρι ++	0	+	0
II	+ μέχρι +++	+ ή/και	+	+
III	++ μέχρι +++	++ μέχρι +++ ή/και	++ μέχρι +++	++
IV	++ μέχρι +++	++ μέχρι +++ και	++ μέχρι +++	+++

Η διάγνωση της οξείας αντίδρασης GVH επιβεβαιώνεται με την ιστολογική εξέταση των οργάνων που προσβάλλονται, τα ευρήματα της οποίας είναι μεν χαρακτηριστικά αλλά όχι και απόλυτα ειδικά. Η ομάδα του Seattle καθόρισε ένα σύστημα ιστολογικής διαβάθμισης της οξείας αντίδρασης GVH, αλλά φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση μόνο με την κλινική βαρύτητα βαθμού I και IV. Η βιοψία δέρματος που είναι και εύκολη και ανώδυνη μέθοδος διάγνωσης, δείχνει βλάβες που επικρατούν στο επίπεδο της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας με εμφάνιση κενотоπιών ή και νέκρωσης των κυττάρων καθώς και παρουσία διήθησης από λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα. Οι βιοψίες του παχέος εντέρου, που γίνονται συχνότερα όταν εμφανίζεται διάρροια άγνωστης αιτιολογίας, δείχνουν στην περίπτωση της οξείας αντίδρασης GVH, μια κατά προτίμηση προσβολή των κρυπτών του εντέρου με συνοδό διήθηση από λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα. Για την ιστολογική διάγνωση της ηπατικής οξείας αντίδρασης, η βιοψία ήπατος γίνεται σπανιότερα λόγω των αυξημένων κινδύνων, επειδή σ' αυτή την περίοδο οι άρρωστοι είναι ακόμα θρομβοπενικοί. Ιστολογικά εμφανίζονται διαφόρου βαρύτητας βλάβες των ηπατικών κυττάρων αλλά κυρίως εκφύλιση ή και νέκρωση των κυττάρων των μικρών χοληφόρων, που είναι ο κυριότερος στόχος της ηπατικής οξείας αντίδρασης GVH.

Η πρόγνωση συνδέεται άμεσα με το κλινικό στάδιο της βαρύτητας της νόσου και έχει βελτιωθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια χάρη στις προόδους που έγιναν στην πρόληψη και στη θεραπεία της οξείας αντίδρασης GVH. Η θνητότητα είναι μεγάλη και οφείλεται λιγότερο στην άμεση βλάβη των οργάνων που προσβάλλονται και κυρίως στις λοιμώδεις επιπλοκές που προδικαθέτει η οξεία αντίδραση λόγω (α) της ρήξης των φυσιολογικών αμυντικών φραγμών (δέρμα, πεπτικός βλεννογόνο), (β) της δευτερογενούς ανοσοκαταστολής του παραμένοντα λεμφικού ιστού του ξενιστή και (γ) της επιβράδυνσης της αιματολογικής και ανοσολογικής αποκατάστασης (ιδιαίτερα όταν η οξεία αντίδραση συνοδεύεται από χρόνια αντίδραση GVH) λόγω της ίδιας της νόσου και λόγω της θεραπείας που δίνεται για την αντιμετώπισή της.

ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ GVH

Παρατηρείται στο 30–50 % των μεταμοσχευμένων που έχουν μακρά επιβίωση και εμφανίζεται συνήθως μεταξύ τρίτου και δέκατου πέμπτου μήνα μετά τη μεταμόσχευση. Προσβάλλονται πολλά όργανα και οφείλεται στην παρουσία ειδικών κατασταλτικών T λεμφοκυττάρων και την εκλεκτική αδυναμία απάντησης των λεμφοκυττάρων που προέρχονται από το μυελό του δότη. Η εμφανιζόμενη ανοσολογική ανεπάρκεια (διαταραχή της κυτταρικής και της χυμικής ανοσίας) συνδέεται με την παρουσία ενός πληθυσμού μη ειδικών T κατασταλτικών λεμφοκυττάρων. Αυτές οι ανοσολογικές διαταραχές σχετίζονται με την υπολειτουργία του θύμου του δέκτη που είναι δευτεροπαθής λόγω της θεραπείας προετοιμασίας και της οξείας αντίδρασης GVH είτε οφείλεται στη φυσιολογική έκπτωση της λειτουργίας του οργάνου στα άτομα άνω των 20 ετών.

Κατά σειρά συχνότητας η νόσος προσβάλλει:

- Το δέρμα: Εμφανίζονται περιοχές με υπέρχρωση και ζώνες με αποχρωματισμό ή ερυθρήματα που συνοδεύονται από απολέπιση ή βλατιδώδες εξάνθημα που παίρνουν τη μορφή του ομαλού δερματικού λειχήνα. Οι παραπάνω βλάβες εντοπίζονται στις περιοχές που εκτίθενται στο ηλιακό φως καθώς και στα πόδια ακτινοβολήσης κατά τη θεραπεία προετοιμασίας. Χωρίς θεραπεία η νόσος εξελίσσεται προοδευτικά σε διάστημα 6–12 μηνών προς μια αναπτυξη ποικιλοδερμίας με εμφάνιση αρχικά πάχυνσης και αργότερα ατροφίας της επιδερμίδας που τελικά μπορεί να πάρει τη μορφή του γενικευμένου σκληροδέρματος, με αποτέλεσμα περιορισμό και αχρηστία μικρών ή μεγάλων αρθρώσεων και έντονη δυσμορφία.
- Το ήπαρ: Εμφάνιση ικτέρου ή βιολογικά ανικτερικής χολόστασης.
- Το στόμα: Εμφάνιση βλαβών τύπου στοματικού λειχήνα υπό μορφή ταινιών ή πλακών που δεν πρέπει να συγχέονται με μυκητίαση, ατροφία του βλεννογόνου ή ξηροστομία από άλλα αίτια.
- Τα μάτια: Εμφάνιση ξηρότητας των επιπεφυκότων που μπορεί να είναι αιτία ανάπτυξης ξηράς κερατοεπιπεφυκίτιδας.
- Πιο σπάνια: Προσβολή του οισοφάγου (ελκωτική οισοφαγίτιδα, ίνωση, βράχυνση), του εντερικού σωλήνα (ατροφία βλεννογόνου με συνοδό δυσ-απορρόφηση, απώλεια βάρους), των βρόγχων (μείωση βρογχικής έκκρισης, ευαισθησία στις λοιμώξεις), των βλεννογόνων (παραρινοκολπιτίδες), των μυών (πολυμυοσίτιδα) κ.λ.π.

Η χρόνια αντίδραση GVH παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα, όπως το σκληρόδερμα, το σύνδρομο Sjögren, το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο και την πρωτοπαθή χολική κίρρωση. Δεν αποτελεί όμως την ίδια κλινικοπαθολογοανατομική οντότητα και μπορεί να διακριθεί απ' αυτά τα νοσήματα τόσο με κλινικά όσο και με ιστολογικά κριτήρια. Οι κατά καιρούς βιοψίες του δέρματος επιβεβαιώνουν τη διάγνωση της χρόνιας αντίδρασης GVH και επιτρέπουν την αξιολόγηση του αποτελέσματος της θεραπείας. Η βιοψία των εφεδρικών σιελογόνων αδένων (κυρίως των χειλιών) και η δοκιμασία Schirmer δίνουν πληροφορίες τόσο για την έκταση της νόσου όσο και για τη διάγνωση της στους ασυμπτωματικούς αρρώστους με υποκλινική χρόνια αντίδραση GVH. Η πρόγνωση εξαρτάται από την έκταση της νόσου και τον τρόπο εμφάνισής της. Είναι καλή στους αρρώστους που εμφανίζουν περιορισμένη χρόνια αντίδραση και κακή σ' αυτούς που παρουσιάζουν εκτεταμένη χρόνια GVH.

Η διάκριση μεταξύ περιορισμένης και εκτεταμένης χρόνιας αντίδρασης GVH γίνεται με τα παρακάτω κριτήρια:

Χρόνια περιορισμένη αντίδραση

1) Τοπική δερματική προσβολή (επιπολής προσβολή λιγότερου από το 50 % της επιφάνειας του δέρματος) ή και 2) Ηπατική προσβολή (με ιστολογικές βλάβες των πυλαίων διαστημάτων συμβατές με χρόνια GVH, αλλά χωρίς κεντρολοβιακή νέκρωση ούτε στοιχεία βαριάς χρόνιας ηπατίτιδας ή κίρρωσης).

Χρόνια εκτεταμένη αντίδραση

1) Γενικευμένη δερματική προσβολή (πάνω από το 50% ή εντοπισμένη προσβολή αλλά με βλάβες που ομοιάζουν με σκληρόδερμα και εμφάνιση ελκώσεων ή ρικνώσεων), και
2) Τοπική δερματική ή ηπατική προσβολή (ιστολογικά σημεία χρόνιας εξελικτικής ηπατίτιδας ή κίρρωσης) και επιπλέον:

- α) Οφθαλμική προσβολή (δοκιμασία Schirmer κάτω των 5 mm) ή
- β) Προσβολή των εφεδρικών σιελογόνων αδένων ή του στοματικού βλεννογόνου (με βιοψία) ή
- γ) Προσβολή ενός άλλου οργάνου-στόχου (πνεύμονες, πεπτικός σωλήνας κ.λ.π.).

Η πρόγνωση των αρρώστων με χρόνια αντίδραση GVH εξαρτάται, επίσης, από τον τρόπο με τον οποίο εμφανίστηκε η νόσος. Οι αρρώστοι στους οποίους η χρόνια αντίδραση εμφανίζεται σαν συνέχεια μιας οξείας αντίδρασης, έχουν την πιο μικρή πιθανότητα επιβίωσης, ενώ οι αρρώστοι που παρουσιάζουν σε νοσηρότητα χρόνια αντίδραση, εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση. Οι αρρώστοι που εμφανίζουν χρόνια αντίδραση αρκετό διάστημα μετά την εμφάνιση της οξείας αντίδρασης, εμφανίζουν ενδιάμεση πρόγνωση.

Η θεραπεία για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της αντίδρασης GVH βασίζεται στον έλεγχο των μηχανισμών πρόκλησής της. Τα υπεύθυνα κύτταρα φαίνεται να είναι τα ώριμα T λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος που χορηγούνται στο δέκτη με το μόσχευμα. Αρκετοί πιστεύουν ότι είναι μόνο τα T8 λεμφοκύτταρα που προκαλούν την αντίδραση, ενώ άλλοι δέχονται ότι ευθύνονται τα T4 ή και άλλοι υποπληθυσμοί T λεμφοκυττάρων ανάλογα με τον βαθμό ασυμβατότητας. Διάφορα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη ή τη θεραπεία της αντίδρασης. Για την πρόληψη πιο συχνά χρησιμοποιείται η κυκλοσπορίνη-A μόνη ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Για την αντιμετώπιση της ήδη εκδηλωθείσας αντίδρασης, πιο συχνά χρησιμοποιούνται τα κορτικοειδή, η αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη, η αζαθειοπρίνη και η κυκλοφωσφαμίδη. Πρόσφατα, έχουν γίνει προσπάθειες πρόληψης της αντίδρασης με in vitro αφαίρεση των T λεμφοκυττάρων από το μόσχευμα. Πράγματι αυτή η μέθοδος προλαμβάνει και την οξεία και τη χρόνια αντίδραση GVH αλλά συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος και υποτροπής της κακοήθους νόσου. Έχουν, επίσης, αρχίσει να εφαρμόζονται νέες μέθοδοι αντιμετώπισης της αντίδρασης βασισμένες στην in vivo χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων καθώς και στην εφαρμογή καινούργιων μεθόδων ανοσοκαταστολής με θαλιδομίδη ή λεμφική ακτινοβολία. Τα προβλήματα παραμένουν ακόμα αρκετά και αφορούν τόσο τον κλινικό όσο και τον εργαστηριακό γιατρό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ATKINSON K, FARRELLY H, COOLEY M, O FLAHERTY E, DAVUS K, BIGGS J: Human marrow T cell dose correlates with severity of subsequent acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation* 2:51, 1987.
2. BORTIN MM: Acute graft-versus-host disease following bone marrow transplantation in humans. Prognostic factors. *Transpl. Proc.* 19:2655, 1987.
3. DEEG HJ, STORB R GVH: Pathophysiological and clinical aspects. *Ann. Rev. Med.* 35:11, 1984.
4. GALE RP, REISNER Y: Graft rejection and graft-versus-host disease. Mirror images. *Lancet* i:1468, 1986.
5. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, MELETIS J, DE CASTRO H, GERONIMOU M, SPORTES C, VILMER E, VARRIN F: Factors associated with survival and graft-versus-host disease after bone marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *Exp. Hematol.* 15:472, 1987.
6. KORNGOLD R, SPRENT J: T cell subsets and graft-versus-host disease. *Transplantation* 44:335, 1987.
7. ΜΕΛΕΤΗΣ Ι: Μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών. *Ιατρική* 53:21, 1988.
8. PERSSON U, MYRENFORS P, RINGDEN B, LARSSON P, GUNMAR S, JOHANSSON O: T lymphocyte subpopulations in bone-marrow-transplanted patients in relation to graft-versus-host disease and cytomegalovirus-induced infection. *Transplantation* 43:663, 1987.
9. SULLIVAN K.M., PARKMAN R. The pathophysiology and treatment of graft-versus-host disease. *Clin. Haematol.* 12:775, 1983.
10. SULLIVAN K.M. Chronic graft-versus-host disease in man. *J. Cell Biochem. (Suppl. 10D)*:213, 1986.