

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK XLV

BŘEZEN 1976

ČÍSLO 2

616.419-089.843:616-097.3-084

IMUNOSUPRESE PŘI TRANSPLANTACI KOSTNÍ DŘENĚ

Milan BLÁHA, Karel NOUZA

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav JEP, Hradec Králové
(náčelník: plk. doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.)

Československá akademie věd, Ústav biologie a genetiky, Praha
(předseda: prof. MUDr. Prokop Málek, DrSc.)

Transplantace kostní dřeně (dále TKD) je experimentální léčebnou metodou, která zůstává stále v centru pozornosti řady badatelů. Zvláštní význam má pro vojenskou medicínu, protože je s úspěchem použitelná i v těch případech těžké dřeňové formy nemoci z ozáření, kde dosavadní léčebné postupy nebyly nadějně. V tomto referátu chceme podat přehled dosavadních možností prevence a léčby imunologických komplikací TKD na základě literárních i vlastních zkušeností.

O některých dalších problémech spojených s TKD jsme referovali dříve (Voj. zdrav. listy, 42, 1973, č. 5, s. 197—205; 43, 1974, č. 5, s. 186 až 188; 43, 1974, č. 6, s. 218—223. Zde jsou objasněny i některé speciální pojmy a obsaženy literární odkazy).

Z hlediska imunologického lze zhruba rozdělit **historii** pokusů o TKD na tři období. Pokusnictví začalo ještě v minulém století. Tehdejší primitivní experimenty většinou s perorálním převodem xenogenních extraktů kostní dřeně nebo buněk krve nemohly mít úspěch. V druhé etapě autoři usilovali o převod již živé, většinou alogenní kostní dřeně. Následovala často rychlá rejekce štěpu. Zjistilo se, že je nutno přihlížet ke kompatibilitě dárce a příjemce a imunologickou reaktivitu příjemce potlačit. Dnes většinou dovedeme docílit ujmoutí štěpu, avšak příjemce může být zahuben reakcí štěpu proti hostiteli. Současné období je charakterizováno řešením imunologických komplikací, zvl. problematiky reakce štěpu proti hostiteli (RŠPH, GVH syndromu, graft-versus-host reakce). Rozhodující roli hraje imunosuprese.

Obr. č. 1 ukazuje klinická data o TKD, provedené v Ústavu hematologie a krevní transfúze v Praze začátkem šedesátých let. Dva převody kostní dřeně od manželky pacientovi s akutní leukémií bez imunosuprese neměly vůbec vliv na hodnoty trombocytů a leukocytů. Jiný případ dokumentuje obr. č. 2: Jestliže byla provedena transplantace alogenní kostní dřeně u akutní leukémie za zvýšení dávek 6-merkaptopurinu, došlo k úspěchu, i když byl dočasný. Počet leukocytů a trombocytů po TKD stoupl. Tyto případy dokumentují nutnost imunosuprese při TKD.

PŘEHLED METOD PŘEKONÁNÍ NEŽÁDOUCÍCH IMUNOLOGICKÝCH REAKCÍ

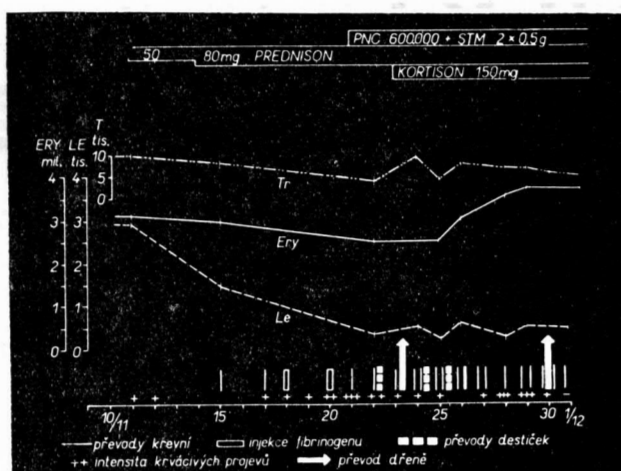
A. Metody prevence vzniku GVH reakce

1. Výběr dárce z genetického hlediska

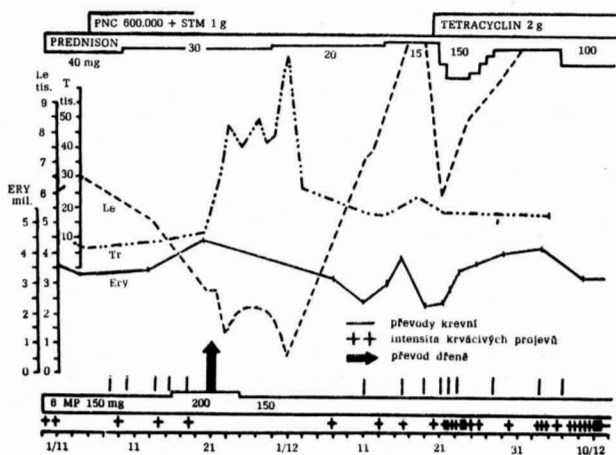
a) Předně je třeba dodržet kompatibilitu v HLA systému — tato skutečnost je dnes již dobře známa. Kompatibilita se zkouší serologickými metodami. Mezi geneticky blízkými jedinci shodnými v hlavním lidském transplantačním (histokompatibilním) systému HLA probíhá GVH reakce mírně a lze ji snáze překonat.

b) Dále je třeba respektovat tzv. LD (lymphocyte define) antigeny. Proto provádíme test se směsnými lymfocytárními kulturami, MLC test.

c) I když dodržíme kompatibilitu v HLA a LD systému, je zde ještě stále možnost vzniku reakce štěpu proti hostiteli. Existují další tzv. slabé systémy a antigenní rozdíly, jak dokumentují i naše vlastní výsledky. U myši odhadují někteří autoři, že může existovat víc než



Obr. 1



Obr. 2

20 takových systémů. U lidí není tato problematika zdaleka tak dobře známa.

2. Úprava kostní dřeně in vitro

Zde se využívá rozdílných vlastností kmenových, krvetvorných a lymfoidních buněk, a to jak fyzikálních, tak chemických, biochemických (metabolických) aj.

a) Již před 20 lety používal Mathé a spol. inkubaci kostní dřeně při teplotě 37 stupňů C po 2 hodiny. Tento postup významně snižuje množství imunokompetentních buněk, ale ne-snižuje léčebný účinek kostní dřeně.

b) Účinek různých chemikálií a farmak nemá dosud zvláštní klinický význam. V poslední době upoutaly pozornost výsledky Tayana a spol., kteří ovlivňovali kostní dřeň Concavalinem A (mitogenem T buněk) a využívali vyšší vnímavosti lymfoidních buněk na Concavalin A než hemopoetických. Concavalin A je však toxický.

c) Prakticky cennější jsou metody využívající rozdílných fyzikálních vlastností kmenových, krvetvorných a lymfoidních buněk. Buňky lze rozdělít elektroforeticky, centrifugačně při vhodných rychlostech, či v médiích různé hustoty.

Centrifugací buněčné suspenze kostní dřeně v hovězím sérumalbuminu se podařilo získat frakce mnohem bohatší na buňky tvořící kolonie, nežli byla výchozí dřeň.

d) **Použití antisér.** Bylo vyzkoušeno antilymfocytární sérum (nebo globulin) alogenní i xenogenní. Inaktivace lymfoidních buněk se dá docílit i antitheta sérem a séry proti lehkým řetězcům, séry proti receptorům, antiidiotypovými protilátkami (antialloprotilátkami) a dalšími metodami. Podle našich výsledků zasahuje antilymfocytární sérum (dále ALS) především zralé elementy s vyjádřenými receptory, zatímco prekursorů jsou ušetřeny — to vysvětluje možnost vzniku pozdní RSPH.

3. Ovlivnění dárce

Rovněž zde byla vyzkoušena různá farmaka a antiséra. I z vlastních zkušeností můžeme potvrdit účinnost ALS.

4. **Ovlivnění příjemců.** Klinicky nejvýznamnější jsou:

a) pronikavá radiace — používá se nejčastěji kobaltové bomby; dávka lehce supraletální, kolem 1000 rad. Pro vážné vedlejší účinky záření původní entuziasmus pro tuto metodu opadá;

b) z farmak se ukázaly nejúspěšnější Cyklofosfamid (4 dny v dávce 45–60 mg/kg) a Methotrexate;

c) antiséra, zvláště ALS: naše zkušenosti ukazují, že ALS může nejen zabránit vzniku GVH syndromu, ale navíc byla pozorována stimulace krvetvorby. Tím by se léčba blížila ideálu.

Obr. 3. Podání ALS na určitý čas sníží transplantační aktivitu příjemců měřenou rejekcí kožního štěpu od imunologicky bližších a vzdálenějších dárce i GVH aktivitu (měřenou testem splenomegalie). Množství CFU (buněk tvořících kolonie) v dření kostní i ve slezině však zvýší u příjemců i u dárce. Rozhodně jde nejméně o vhodný doplněk cyklofosfamidů (dále CY). Samo ALS zabráni GVH reakci, ale nezabezpečí chimerismus.

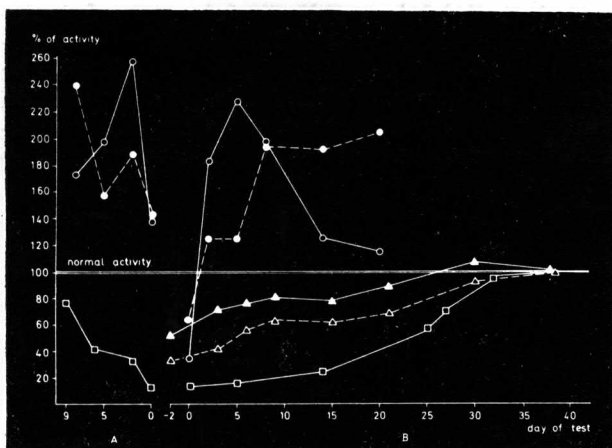
Pozn.: Jde o doplněný obr. z naší publikace ve Voj. zdrav. Listech, 43, 1974, č. 6, s. 218–223.

B. Léčba GVH reakce

Ani za předpokladu správného výběru dvojice dárce - příjemce a je-li dnešními možnými postupy ovlivněn dárce, příjemce i štěp, nelze reakci GVH vždy zabránit. Pak je nutná intenzivní léčba, jinak pacienta ztrácíme.

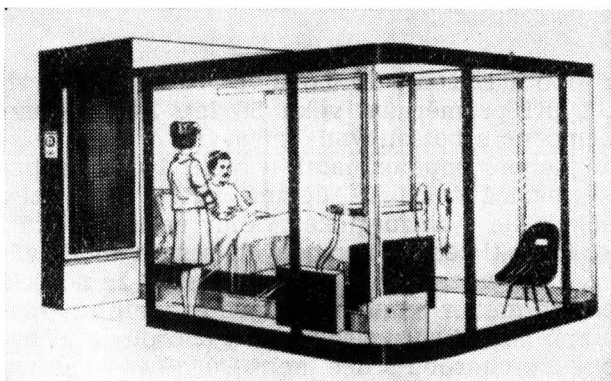
a) Symptomatická a paliativní léčba je nesporně cenná. Důležité je zvláště hradit ztráty tekutin a iontů.

b) Umístění pacienta v izolaci v aseptickém prostředí a intenzivní léčba antibiotiky omezuje nebezpečí infekcí. Z izolátorů se dnes používají moderní typy „Life Island“ (viz obr. č. 4) nebo „Laminar Air Flow Unit“.



Obr. 3

- množství CFU v kostní dřeni: nalevo dárce, napravo příjemce
- množství CFU ve slezině: nalevo dárce, napravo příjemce
- △ transplant. aktivita: imunolog. bližší dárce
- ▲ transplant. aktivita: imunolog. vzdál. dárce
- GVH aktivita



Obr. 4

c) Vlastní imunopatologické děje je však možno zásadně ovlivnit pouze časnou a účinnou **imunosupresivní léčbou**. Z mnoha desítek vyzkoušených léků je neúspěšnější ametopterin, CY, méně Aktinomycin a podophylové deriváty. Slabší efekt má Imuran a kortikoidy. Vlastní práce nás přesvědčily, že téměř neúčinný je 6-merkaptopurin a Myleran. Úspěšné může být ALS.

C. Léčba lymfatické nedostatečnosti

Lymfoidní hypoplazie a imunologická nedostatečnost jsou vážnou komplikací, která se rozvíjí v pozdní fázi po transplantaci alogenní kostní dřeni. Příznivý efekt zde mají transplantace lymfoidních buněk a thymu a v klinice thymové výtažky nebo hormony, ev. adjuvantně působící a příbuzné látky.

Závěrem chceme uvést možný způsob prevence a léčby GVH syndromu dnes platný.

Na schématu č. 1 je uprostřed vyznačen den transplantace. Nalevo je příprava, prováděná CY, ALS, anebo méně často zářením. Prevence GVH syndromu po TKD je nejúčinnější podáním Methotrexátu, event. CY. Použít je možno i ALS. Od 5. dne před TKD asi 60 dní je nemocný umístěn v „Life Islandu“. Nakonec je vyznačeno období nutné stimulace lymfatických funkcí.

Schéma 1

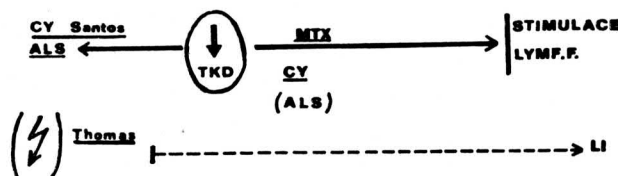
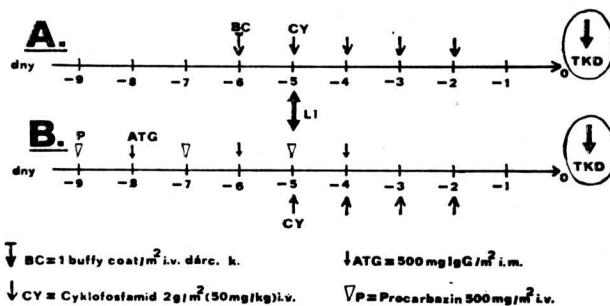


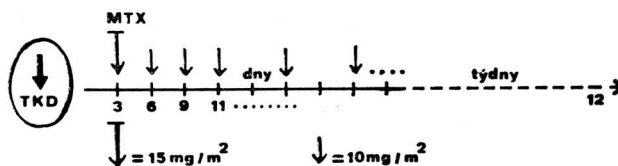
Schéma č. 2 ukazuje konkrétní provedení postupu, platného u akutních leukémií. Jde o vlastní modifikaci postupu jednoho z předních pracovníků v tomto oboru — Santose, jak ji navrhl doc. Vaňásek pro hradeckou skupinu připravující transplantační program. V případě, že příjemce není presenzibilizován, nedostával nikdy transfúze krve, destičky, leukocyty od dárce nebo jeho příbuzných, „cross match“ je negativní, postupujeme podle schématu A: v den -6 podáme „buffy coat“ z jedné konzervy krve dárce i. v., vlastní imunosuprese pak CY v den -5 až -2 v dávce 50 mg/kg i. v. U lidí presenzibilizovaných podáváme podle schématu B ve dny -9, -7, -5 Procarbazin 500 mg/m², ATG (ev. ALS) ve dny -8, -6, -4 v dávce 500 mg IgG/m² i. m. a konečně CY jako ve schématu A. V záloze máme jiné schéma podle Thomase za využití záření a CY.

Schéma 2



Prevenci GVH syndromu po transplantaci je vhodné provádět Methotrexátem [schéma č. 3]: první dávka 15 mg, pak 10 mg/m² i. v. 3., 6., 9. a 11. den. Dále 1x týdně po 12 týdnů.

Schéma 3



Uvedené schéma by mělo riziko GVH syndromu významně snížit. Úplné odstranění imunologických komplikací je však teprve věcí budoucnosti.

Souhrn

Autoři uvádějí na základě vlastních experimentálních i literárních zkušeností přehled současných možností zábrany imunologickým komplikacím při transplantaci kostní dřeně. Prevence vzniku reakce štěpu proti hostiteli je možná výběrem dárce, úpravou kostní dřeně in vitro, ovlivněním dárců i příjemců. Léčba reakce štěpu proti hostiteli využívá kromě

symptomatických a paliativních postupů izolace v aseptickém prostředí s použitím antibiotik a imunosupresivní léčby. Nutná je i léčba lymfatické nedostatečnosti. Závěrem uvádějí autoři možné praktické schéma prevence reakce štěpu proti hostiteli — modifikovaný postup podle Santose.

Literatura u autorů