



Gyermekkori vérképző-össejt transzplantáció Magyarországon

Kriván Gergely
Szent László Kórház



Esetismertetés 1.

- ***B.R. fiú, 1986***
- 6 hónapos korában meghalt
- Pneumocystis carinii pneumonia
- Gombás nyelőcsőgyulladás
- Generalizált BCG szepszis
- Poszt-transzfúziós GVHD



Esetismertetés 2.

- ***B.R. – laboratóriumi leletek***
- T-, B sejt szám: ↓
- In vitro lymphoblasztos transzformáció: ↓↓
- IgA, IgM: 0
- IgG: ↓↓↓



Súlyos kombinált immundefektus (SCID) - klinikai jellemzők

- Születéstől kezdve súlyos, életveszélyes fertőzések (baktérium, gomba, vírus, protozoonok)
- Opportunista kórokozók
- Generalizált BCG oltás
- Transzfúziós GVH (graft versus host reakció)
- Családi kórtörténet

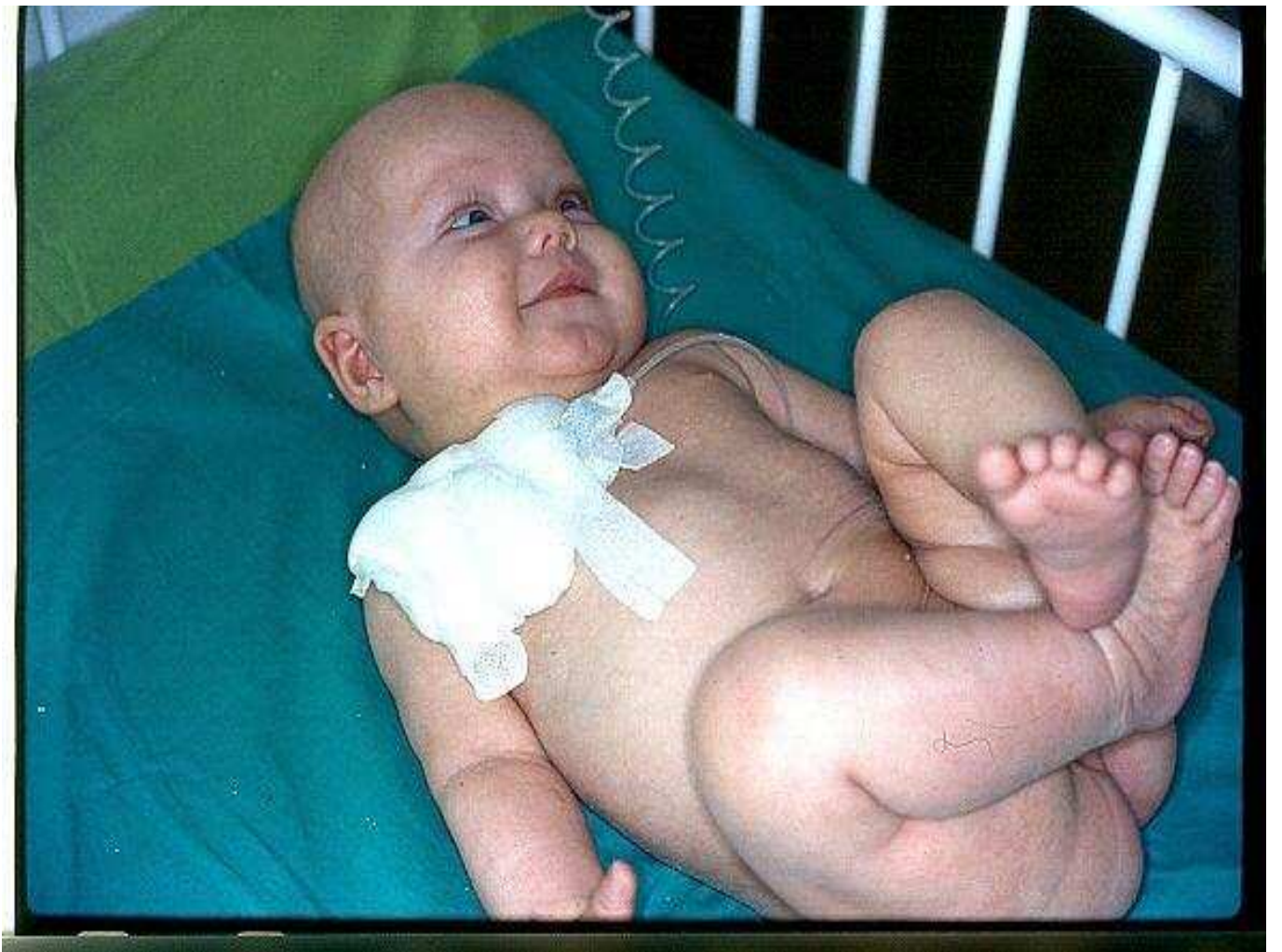


Esetismertetés 3.

- **B. B. fiú, 1989** **egészséges**
- **B. V. leány, 1991**
- Alacsony T-, hiányzó B sejtek
- In vitro lymphoblasztos transzformáció: ↓↓
- In vitro allogén sejtekre adott transzformáció: ↓↓↓
- IgA, IgM, IgG: ↓↓↓



1991 november



14 évvel később





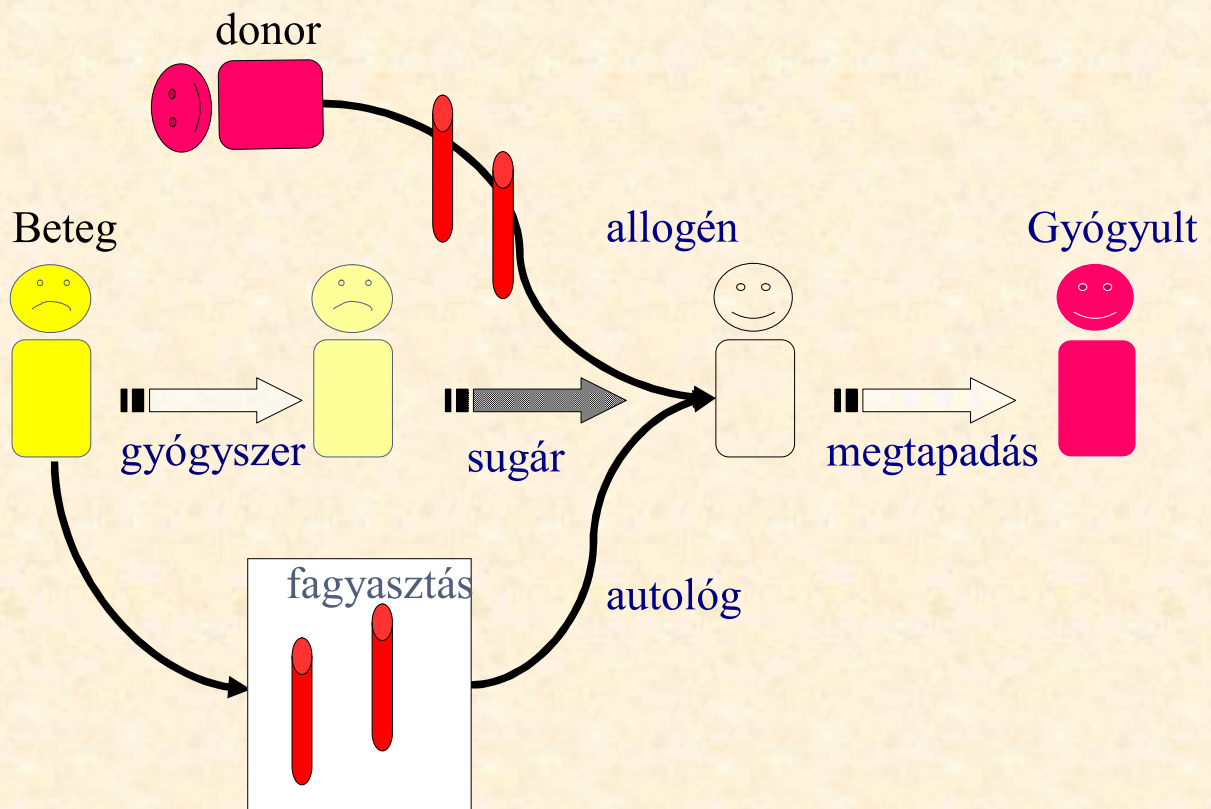
Dr. & Mrs. Thomas with Carreras in 1996



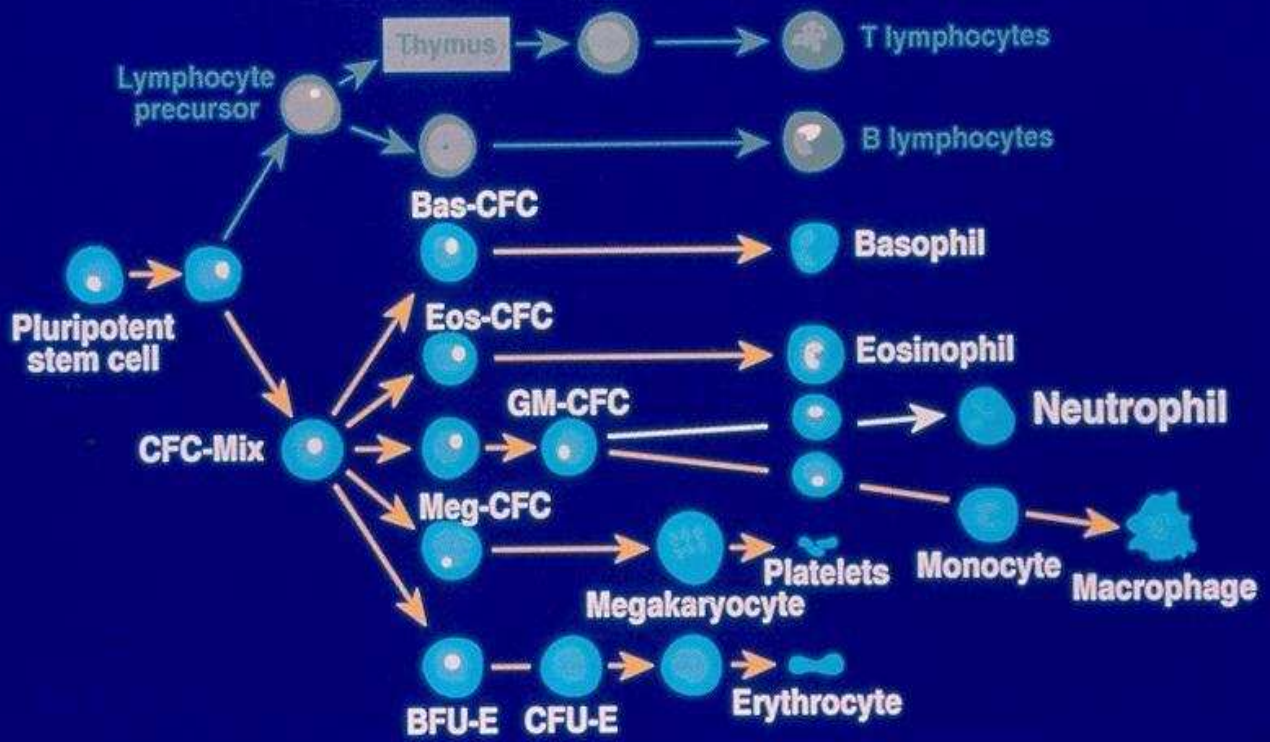
A transzplantáció típusa

- Allogén (más személyből származó őssejtek)
- Autológ (saját őssejtek)
- Szingén (egypetűjű ikrek)

Az őssejtátültetés folyamata



A vérképzés sémája





Indikációk 1.

- Malignus hematológiai betegségek
 - Akut lymphoid leukaemia
 - Akut myeloid leukaemia
 - Krónikus myeloid leukaemia
 - Juvenilis CML
 - Hodgkin lymphoma
 - Non-Hodgkin lymphoma
 - Myeloma multiplex, CLL



Őssejt-átültetéssel gyógyítható, veleszületett, nem malignus betegségek

■ Hematológiai betegségek

- **Fanconi anaemia, Diamond-Blackfan anaemia**, congenitális neutropenia egyes esetei, sarlósejtes anaemia, thalassaemia major

■ Súlyos primer immundefektusok

- **Súlyos kombinált immundefektus, Wiskott-Aldrich syndroma**, neutrophil actin defektus, **leukocyta adhéziós defektus**, Chediak-Higashi syndroma, Griscelli syndroma, Krónikus granulomatosis, porc-haj hypoplasia, haemophagocytás lymphohistiocytosis, **X-LP**

■ Tárolási- és anyagcsere betegségek

- **Mucopolysaccharidosis I, VI, mucolipidosis II**, globoid-sejtes leukodystrophia, metachromasiás leukodystrophia, **X-adreno-leukodystrophia, malignus infantilis osteopetrosis**



Feltételezett mechanizmusok:

- A beteg (recipiens) enzimhiányos csontvelői sejtjei kicserélődnek a donor egészséges csontvelői sejtjeire
- A donor sejtjeiben termelődő enzim bejuthat a recipiens sejtjeibe (közvetlen sejt-sejt kontaktus vagy receptor-mediált úton)
- „Metabolikus filtráció”: a keringő szubsztrátot a donor sejtjei bontják le









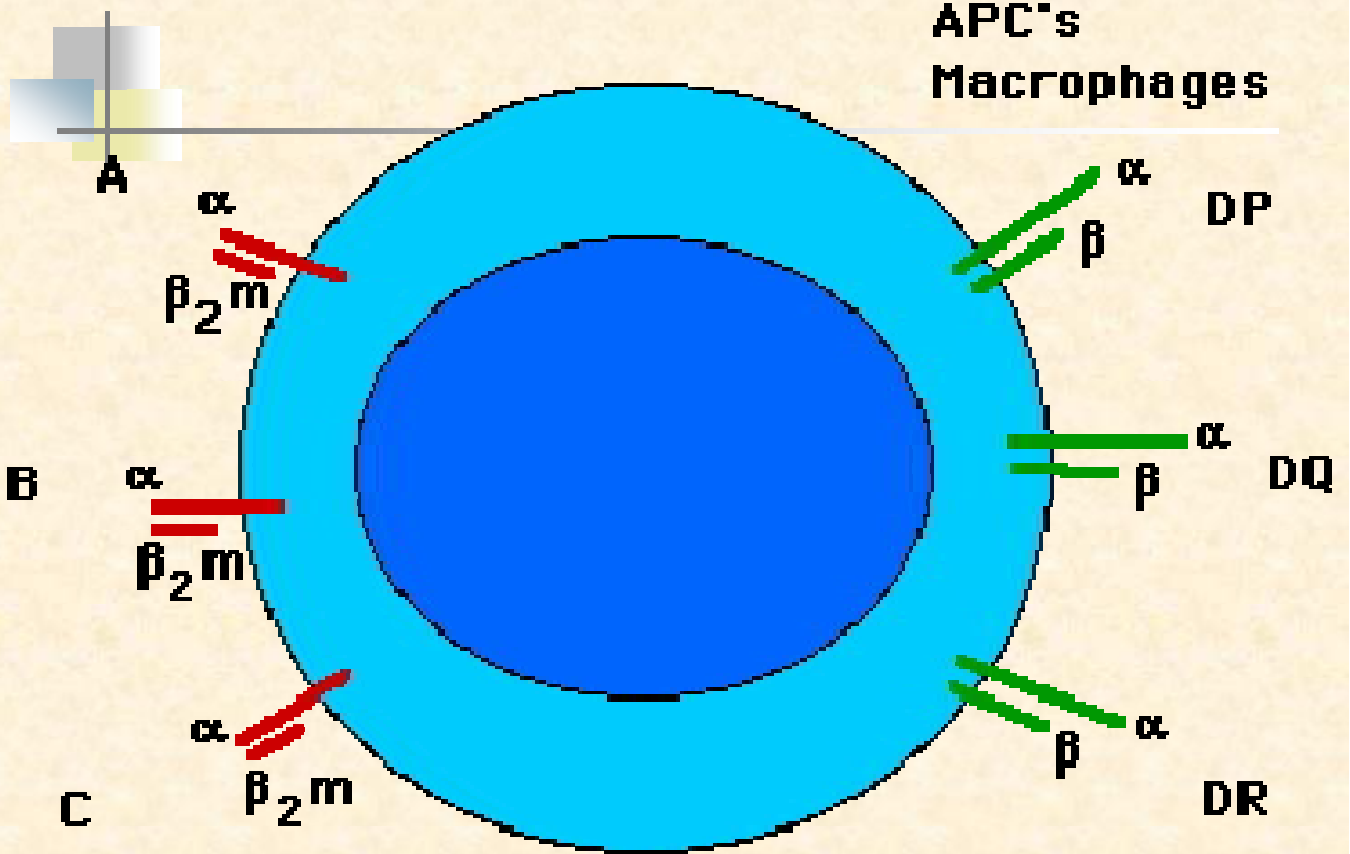
Indikációk 3.

- Szolid tumorok
 - Neuroblastoma
 - Ewing sarcoma
 - Medulloblastoma

| Nemzeti munkacsoport | Protokol | Betegek száma | Eseményment es túlélés | Összesített túlélés |
|-----------------------------|-----------------|----------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Ausztria | A-NB94 | 28 | | 43% (3 év) |
| Franciaország | LMCE1 | 72 | 8% | |
| | LMCE3 | 99 | 29% | |
| | F-NB97 | 47 | | |
| Németország | NB85 | 135 | | 20% |
| | NB90 | 206 | | 32% |
| Olaszország | NB-85 | 106 | 18% | 27% |
| | NB-89 | 76 | 17% | 26% |
| | NB-92 | 170 | 16% | 28% |
| Spanyolország | N-I-87 | 60 | | 24% |
| | N-II-92 | 72 | | 30% (4 év) |
| Egyesült Királyság | ENSG5 | | | |
| | -OPEC/OJEC | 130 | 17,7% | 18,6% |
| | -COJEC | 125 | 31,3% | 39,6% |

MHC Class I:
All nucleated cells

MHC Class II:
B cells
APC's
Macrophhages





Donor típusa

- HLA identikus testvér vagy egyéb rokon
- HLA identikus idegen donor
- HLA nem identikus (pl. haploidentikus rokon)
- HLA nem identikus idegen donor



Transzplantációs felterjesztések

| Év | Autológ | Allogén | MUD keresés |
|------|---------|---------|-------------|
| 2004 | 33 | 46 | 26 |
| 2005 | 30 | 41 | 25 |
| 2006 | 20 | 29 | 19 |

Elvégzett transzplantációk

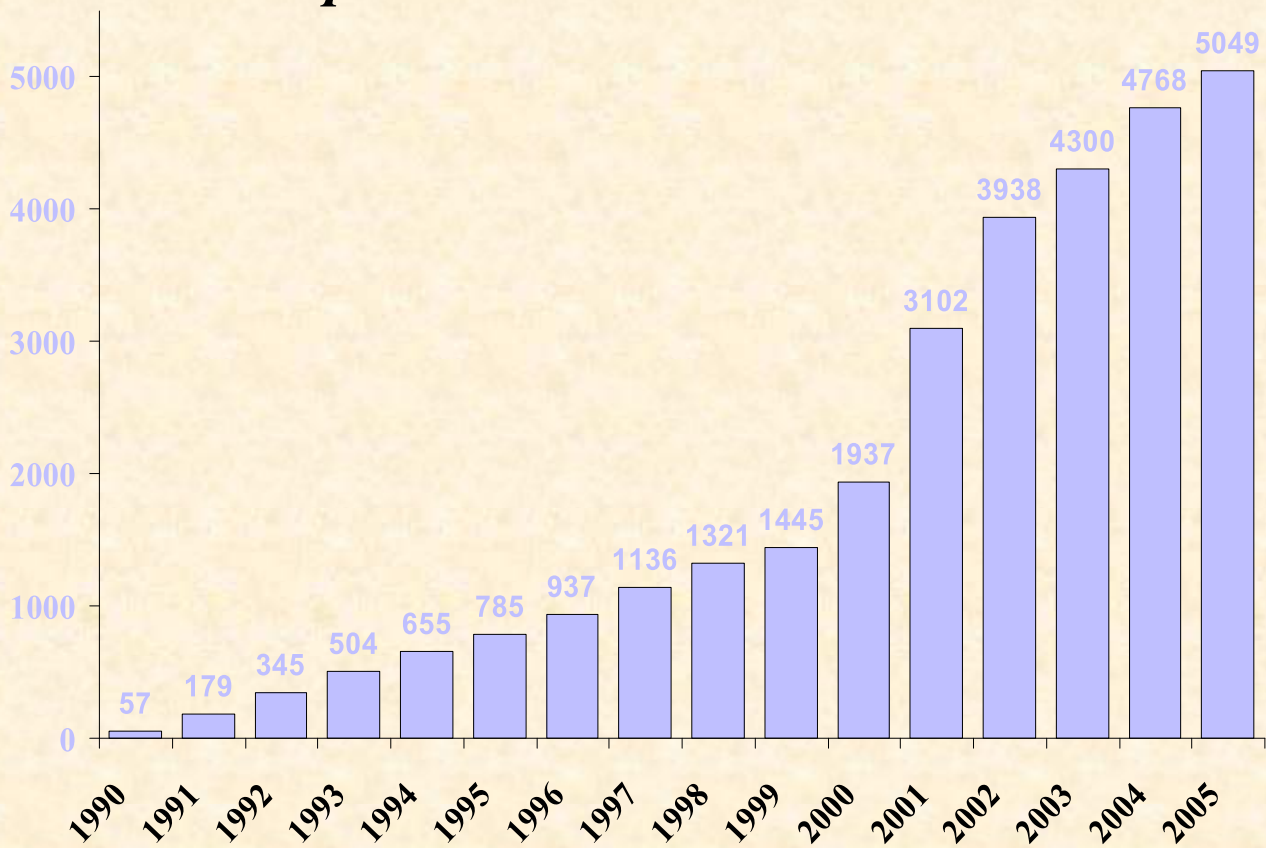
| Év | Autológ | Allogén | |
|------|---------|---------|-----|
| | | Családi | MUD |
| 2004 | 15 | 10 | 13 |
| 2005 | 20 | 12 | 15 |
| 2006 | 16 | 8 | 16 |

Total number of stem cell donors and cord blood units



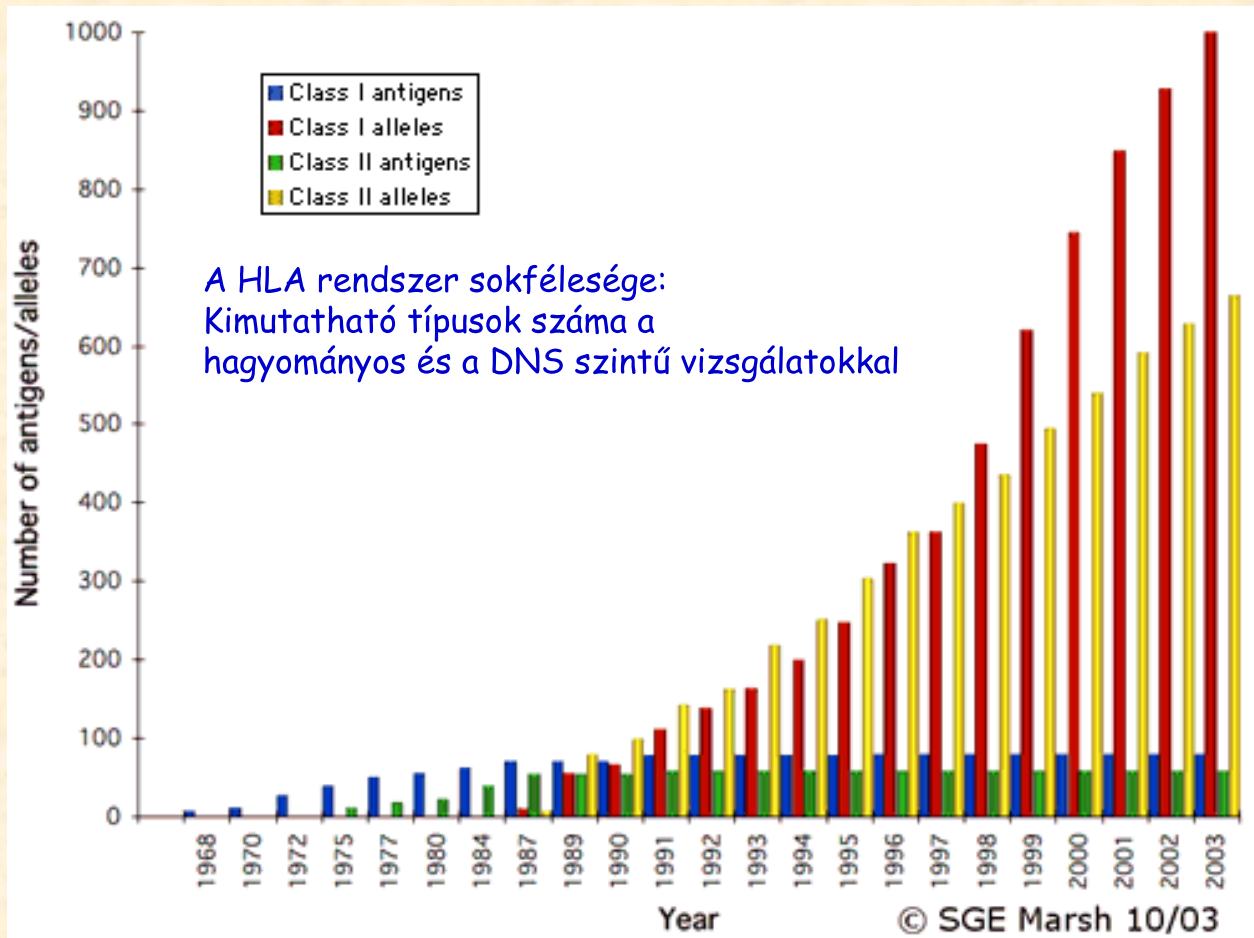
Magyar Csontvelődonor Regiszter (HBMDR)

HLA-típusított önkéntes csontvelődonorok



A donorok és a köldökvér egységek száma BMDW (2005. október 7.)

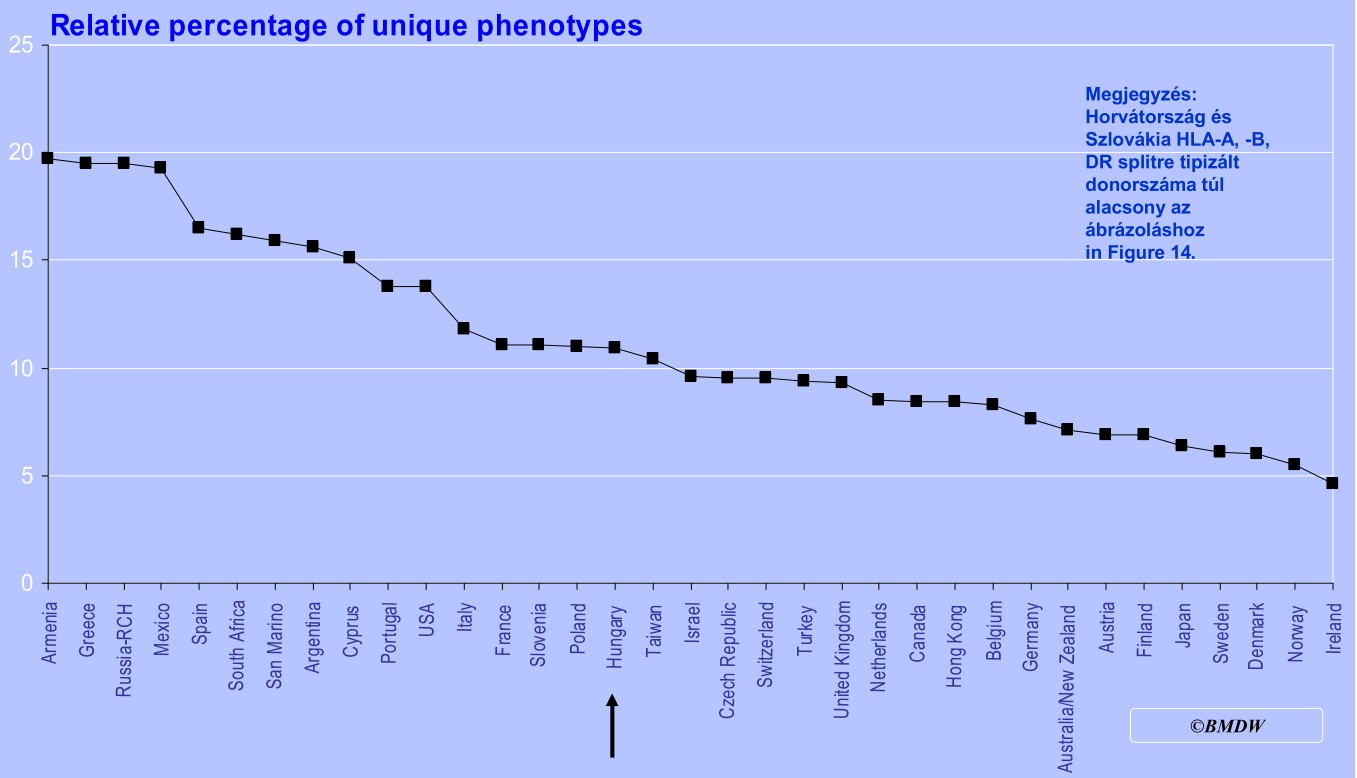
| | No | Ország no | Donor no |
|--------------------|----|--------------|-------------|
| Világszerte | 94 | 41 | 9 967 976 |
| Örményország | 1 | 1 | 9 524 |
| Bulgária | 1 | 1 | 79 |
| Horvátország | 1 | 1 | 83 |
| Csehország | 3 | 1 | 47 804 |
| Magyarország | 1 | 1 | 4 561 |
| Litvánia | 1 | 1 | 254 |
| Lengyelország | 6 | 1 | 29 553 |
| Oroszország | 1 | 1 | 13 848 |
| Szlovákia | 2 | 1 | 387 |
| Szlovénia | 1 | 1 | 2 397 |
| 10 ország összesen | 18 | 10 | 108 490 |



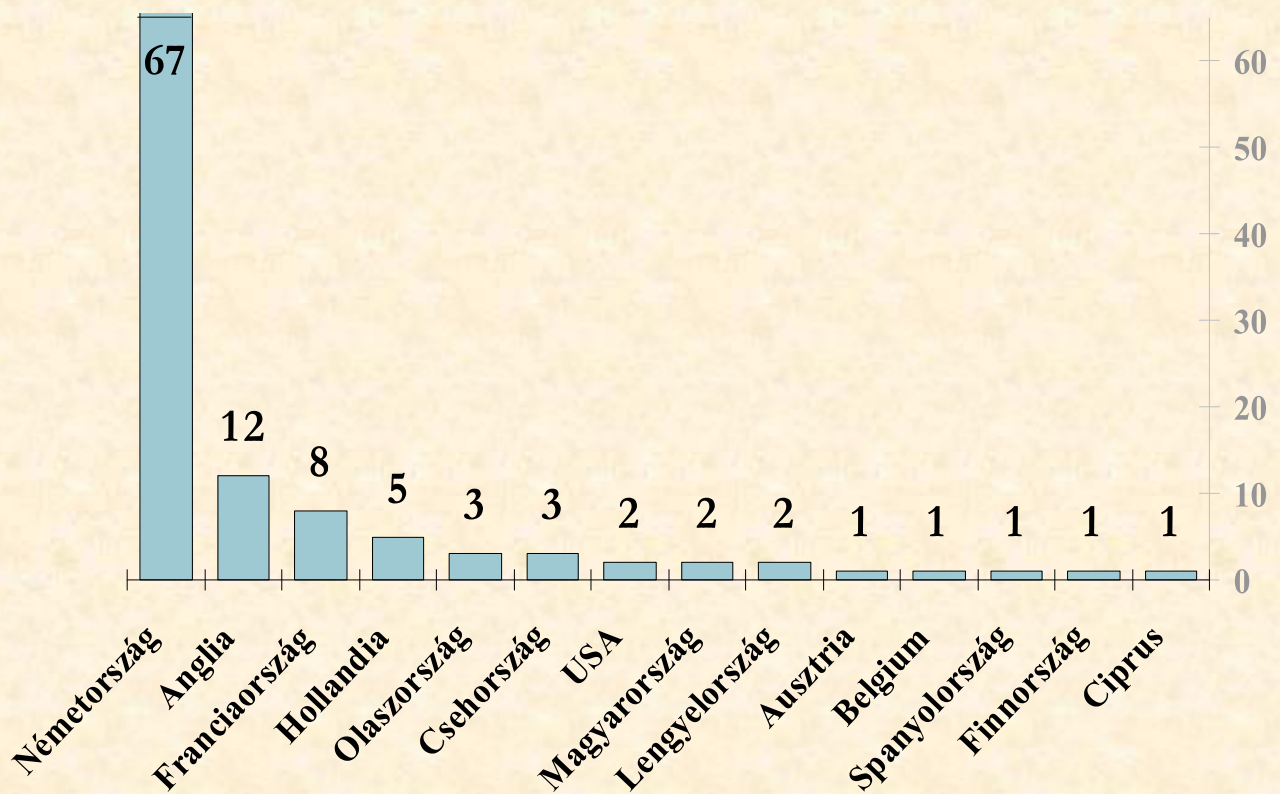




Az egyedi HLA-A, -B, -DR split fenotípusú őssejtdonorok relatív százalékos aránya országoként



A magyar betegek számára transzplantációhoz összejtet adó donorok megoszlása származási ország szerint 1990-2005 (n: 109)





Köldökvér őssejtek előnyei és hátrányai

Előnyök:

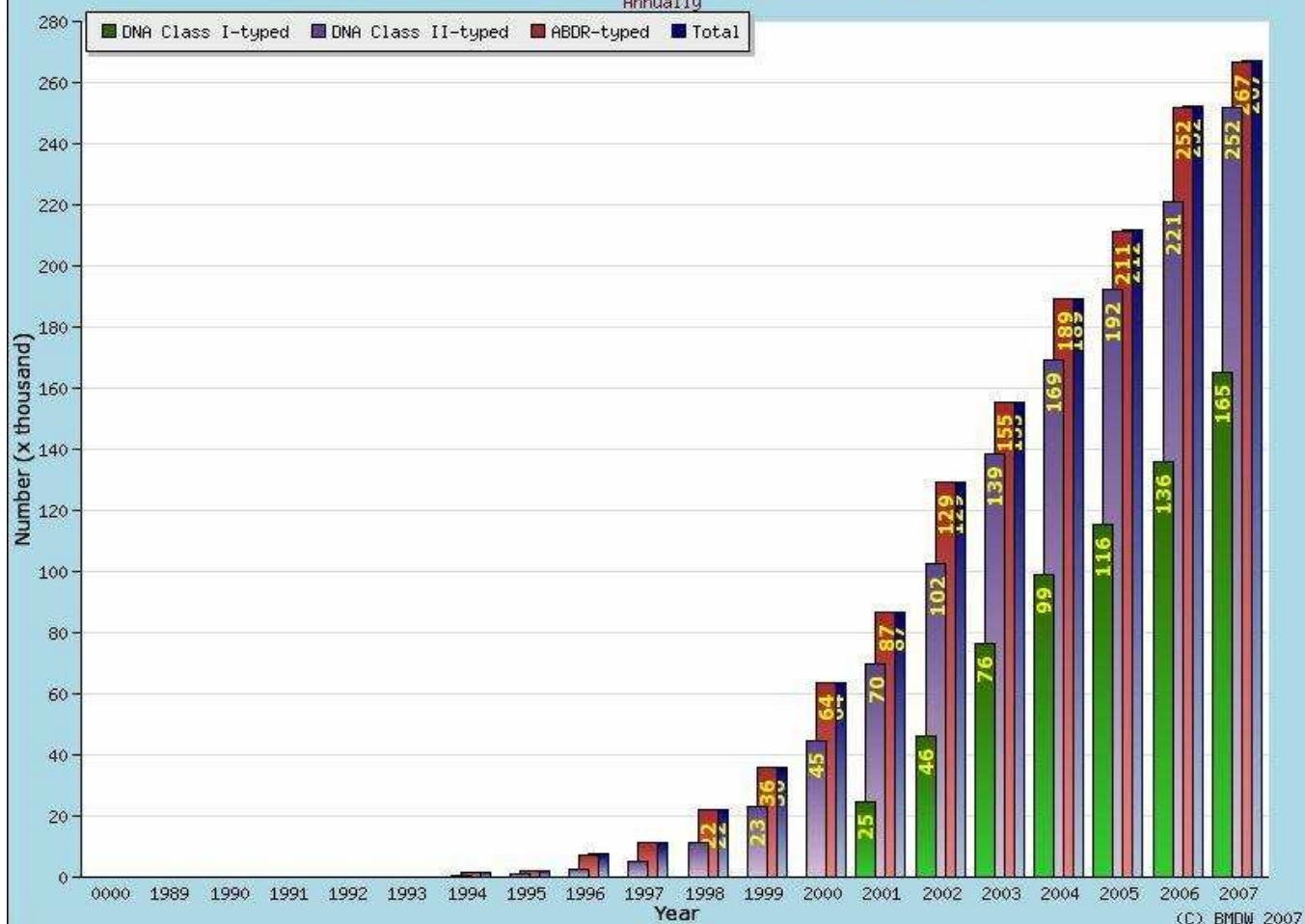
- több éretlenebb őssejtet tartalmaz
- lymphocytái kevésbé alloreaktívak
- kisebb eséllyel közvetít fertőzést (CMV)
- könnyen nyerhető és gyorsan felhasználható
- nem szükséges teljes HLA egyezés (az eredmények 1 antigén különbség és teljes HLA egyezés mellett azonosak), ezért nagyobb valószínűséggel találni alkalmas donort

Hátrányok:

- őssejt tartalma korlátozott
- megtapadás lassabb

Total number of cord blood units

Annually



(C) BMDW 2007







Őssejtforrás

- Csontvelő
- Perifériás vér
- Köldökzsinórvér



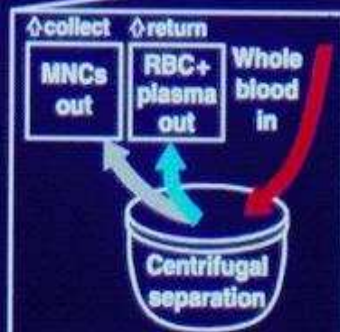
COLLECTION OF PBPC BY LEUKAPHERESIS




PBPC collected in bags

Whole blood into machine

RBC + plasma returned to patient





Perifériás őssejt átültetés előnyei és hátrányai

Előny:

- gyorsabb megtapadás → rövidebb aplasia
- kevesebb szövődmény
- gyorsabb hazamenetel
- kisebb költségek
- ismételt ferezisekkel több sejt gyűjthető → graft manipuláció (CD34+ szelekció, T sejt mentesítés)
- Allogén átültetéseknel a donor számára előnyt jelent, hogy nincs szükség műtétre, ambuláns formában alkalmazható, nagy donor-recipiens testtömeg különbségek esetén is lehetővé teszi a transzplantációt.

Hátrány:

- gyakoribb krónikus graft versus host betegség



Transzplantáció szakaszai

- Kondicionálás
- Közvetlen poszttranszplantációs szak
aplasia (0-30. nap)
- Korai poszttranszplantációs szak
(30-100. nap)
- Kései poszttranszplantációs szak
(100-365. nap)



Kondicionáló kezelés

- Mega chemo-radioterápia
- Cél:
 - Malignus sejtek elpusztítása
 - Immunszuppresszió (rejectio ↓)
 - „Hely” a donor vérképzés számára a csontvelői stromában

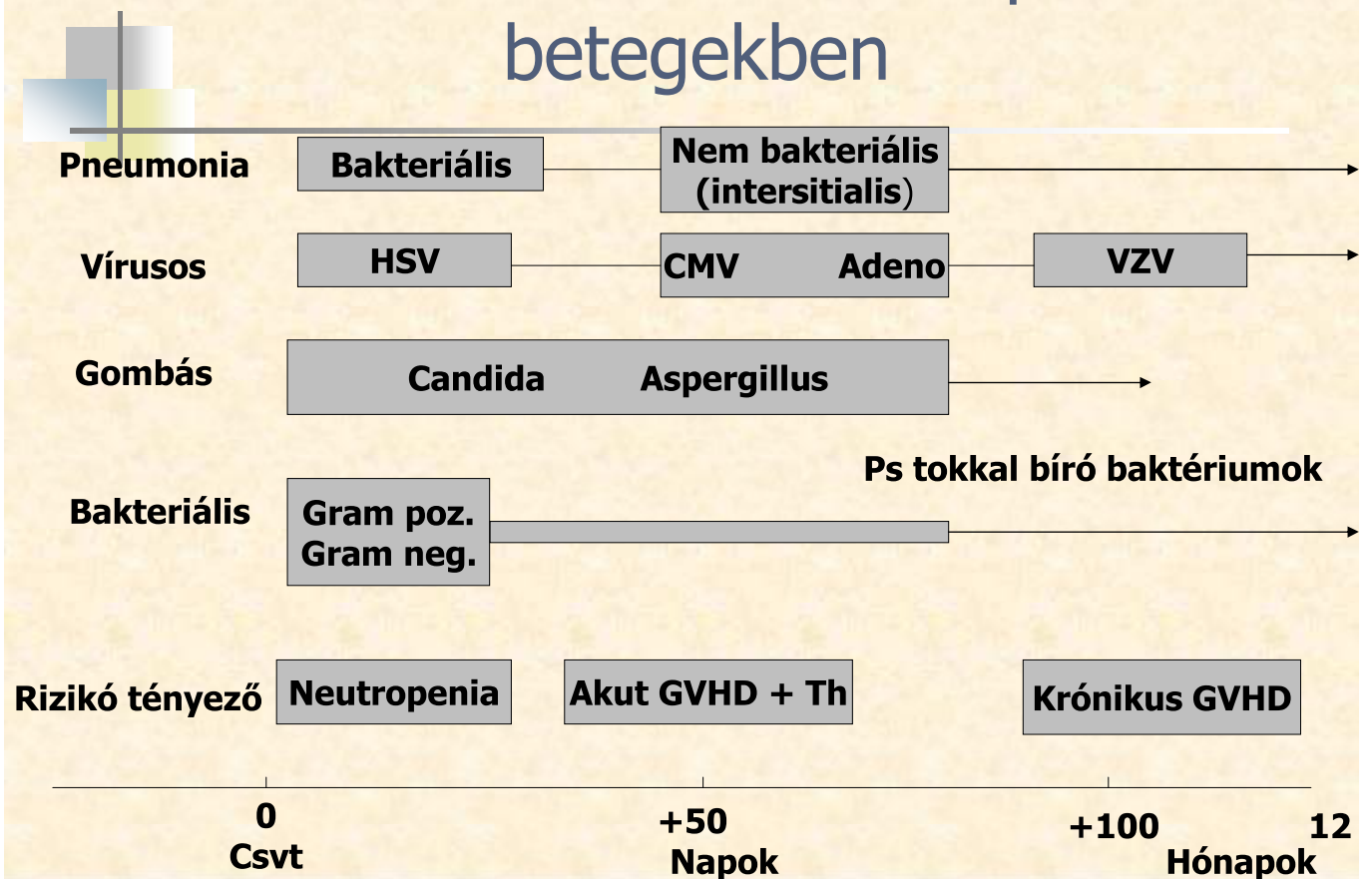




Szövődmények

- Fertőzés
- Vérzés
- Gyógyszer mellékhatások
- Graft versus host betegség
- Graft rejekció
- Késői mellékhatások

Infekciók csontvelő-transzplantált betegekben













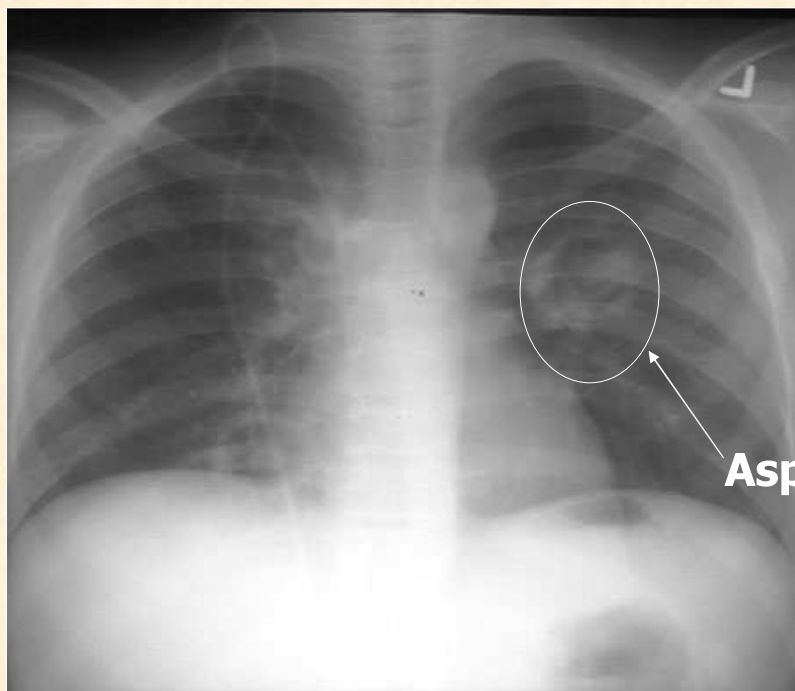








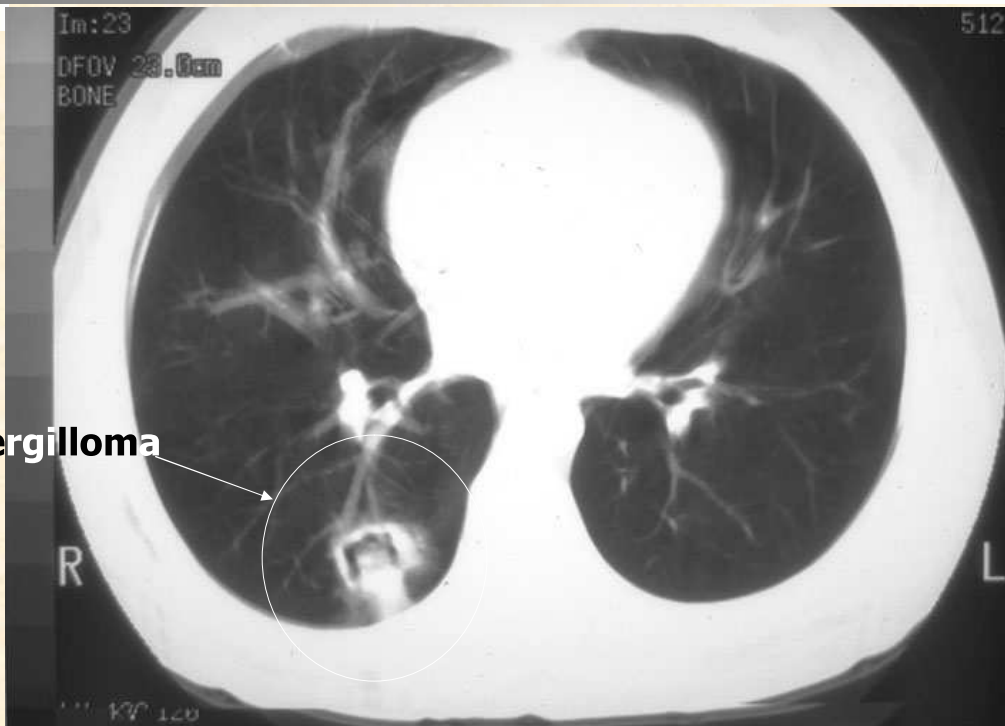
Aspergillosis



Aspergilloma

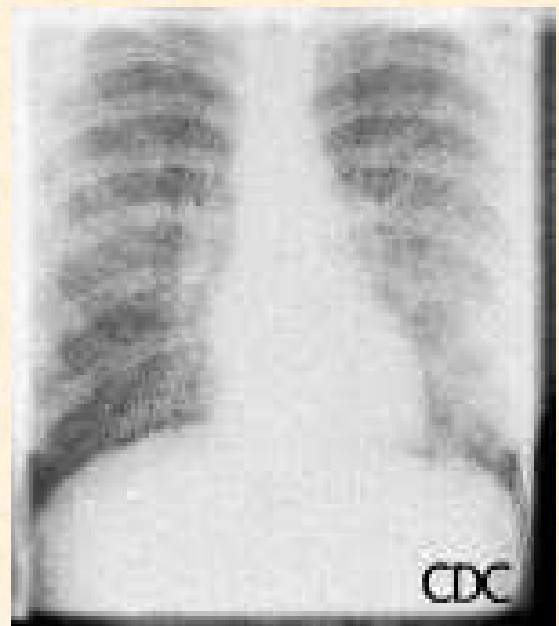
Aspergillosis

Aspergilloma



CMV intersticiális pneumonia

- Medián kezdet: 50 nap
- Az intersticiális pneumóniák fele
- Halálozás ~ 85%
- A csvt utáni halálozás vezető oka



CMV pneumonia (CT)

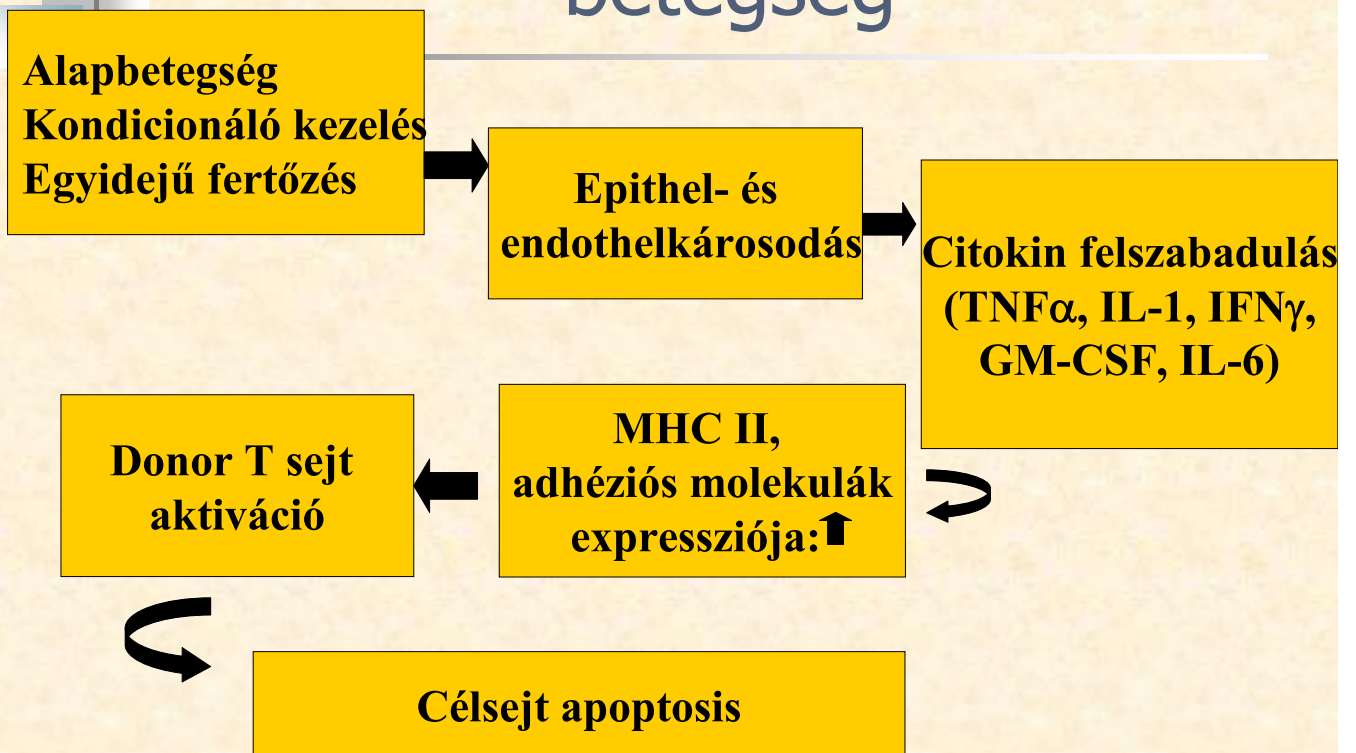




Akut Graft versus Host betegség (GvHD) feltételei

- A graft immun-kompetens sejteket tartalmazzon
- A graft és a host alloantigénjei különbözzenek
- A host ne tudjon hatékony immunválaszt kiváltani a graft ellen (immundeficiens legyen)

Akut graft versus host betegség





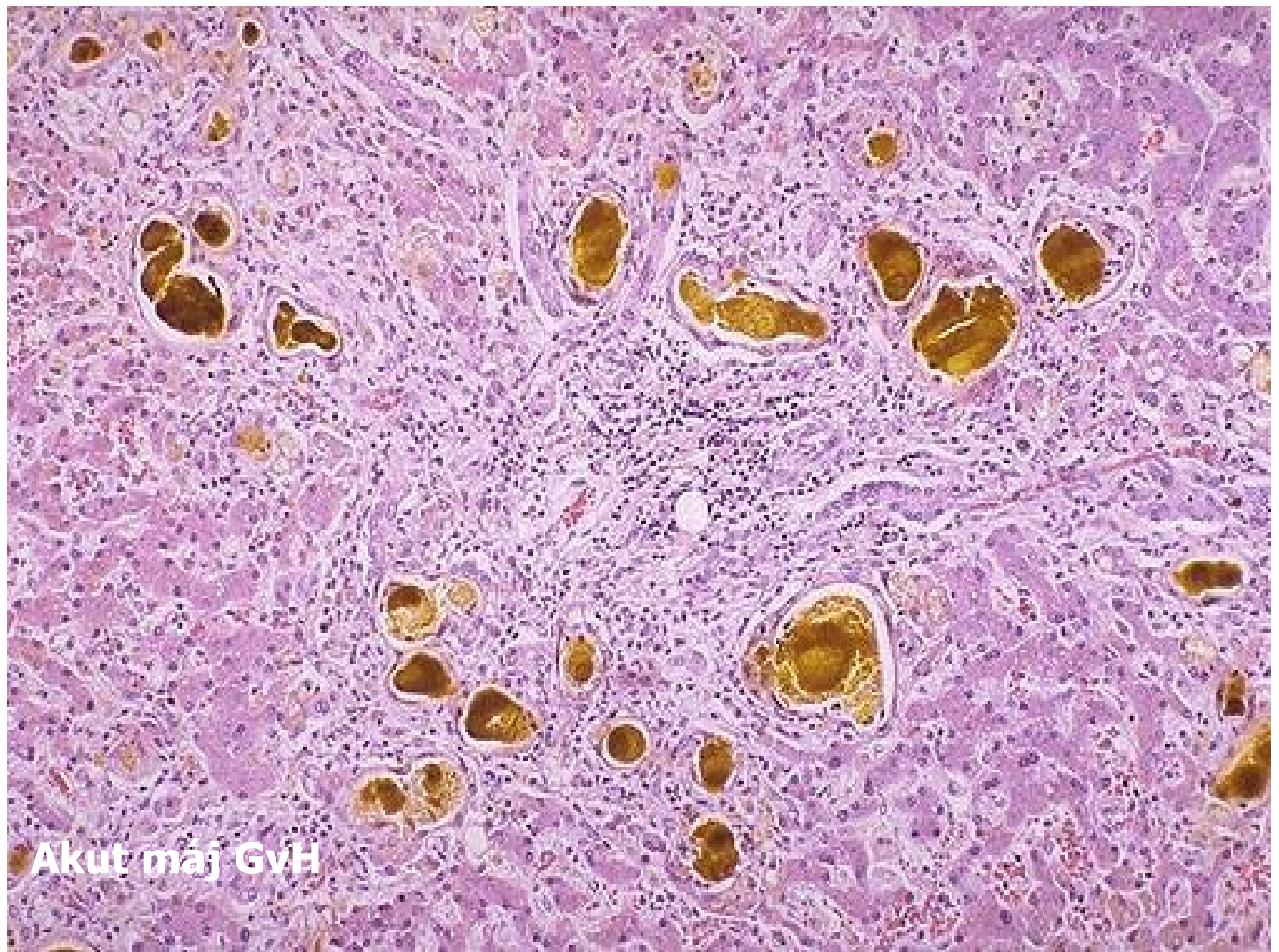
Acut GvHD – klinikai tünetek

- **Bőr:** maculopapulosus exanthema (rash), elsősorban tenyéren, talpon arcon és a fülek mögött → tovaterjedve, összefolyó, papulák, vesiculák, bullák, desquamatio (~toxicus epidermális necrolysis)
- **Máj:** cholestaticus icterus
- **Bél:** profúz zöldes, vizes jellegű hasmenés, bélvérzés, görcsös hasi fájdalom, ileus
- **Általános tünetek:** láz, hányás, MAHA, hemolízis, thrombocytopenia

Akut GVHD







Akut māj GvH



Chronicus GvHD

- Kezdetben lichen planusra emlékeztető elváltozások → poikiloderma
- Lokalizált forma: epidermális atrophia, focalis fibrosis, morphea-szerű elváltozások, komoly gyulladás nélkül
- Generalizált forma: gyulladásos elváltozások → kiterjedt fibrosis, scleroderma

Krónikus graft versus host betegség

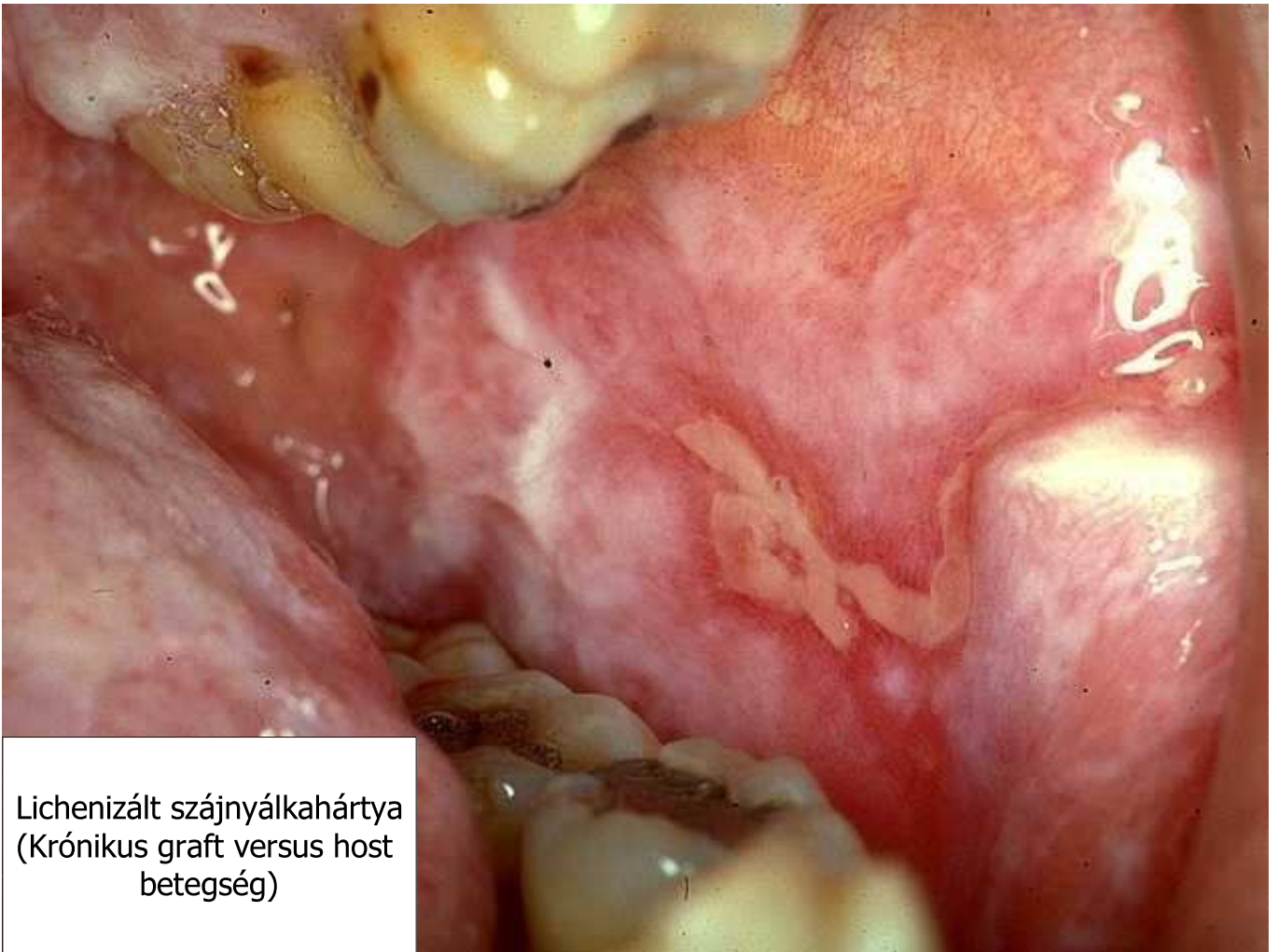












Lichenizált szájnyálkahártya
(Kronikus graft versus host
betegség)



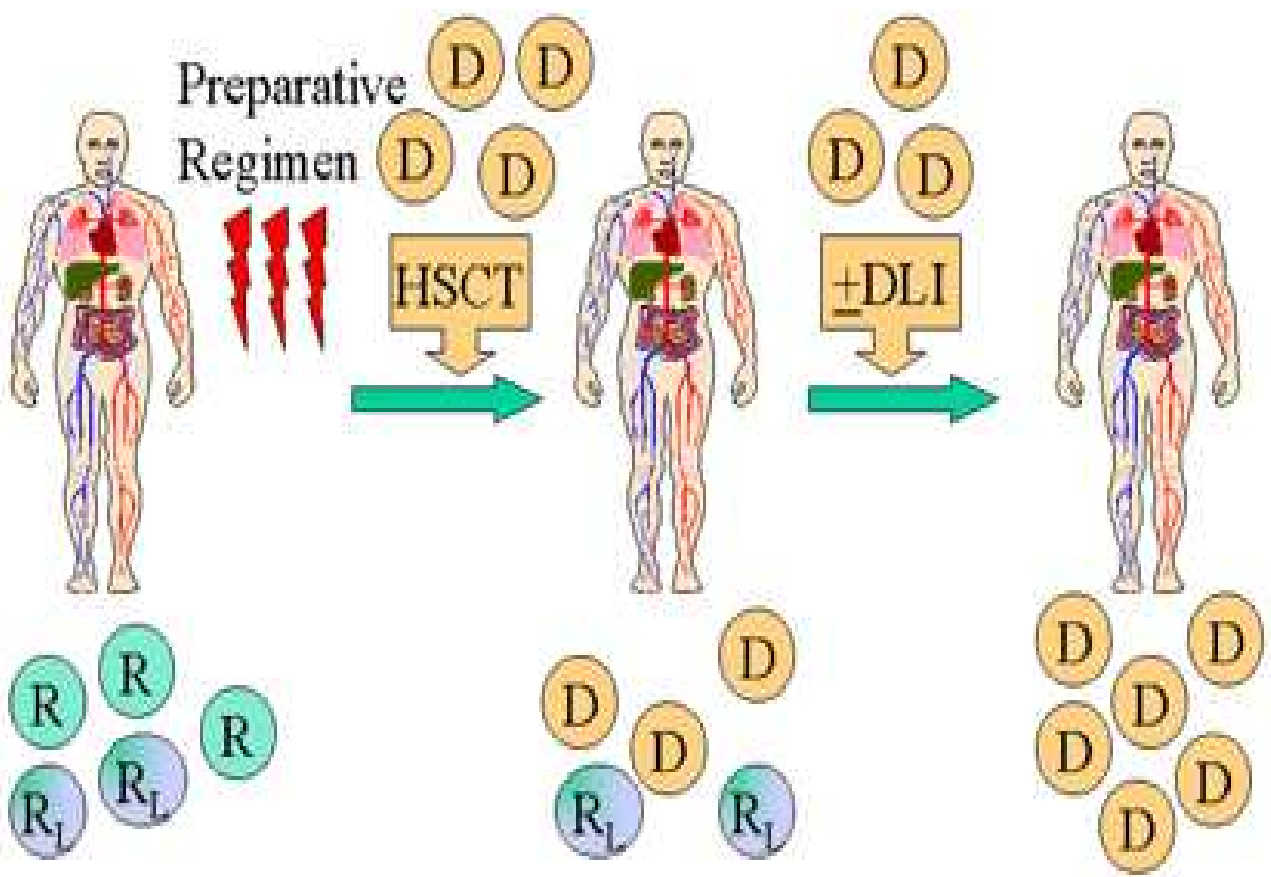
Késői mellékhatások 1.

- Krónikus graft versus host betegség
- Immundefektus és fertőzések
- Légúti és tüdőbetegségek
- Autoimmun kórképek
- Neuroendokrin működészavar
- Növekedési és fejlődési zavar
- Infertilitás
- Szívbetegség



Késői mellékhatások 2.

- Szemészeti problémák
- Mozgásszervi betegségek
- Fogászati eltérések
- Húgy-ivarrendszeri működészavarok
- Gastrointestinális- és májműködési zavarok
- Malignus betegségek
- Központi- és perifériás idegrendszeri zavarok
- Pszichoszociális hatások



Recipient

Donor Mixed Chimera

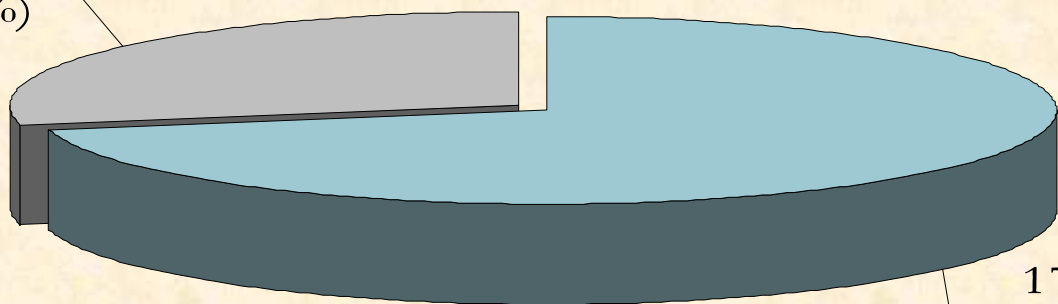
Complete Chimera



Őssejt-átültetések száma (1992. 01. 01. - 2008. 03. 31.)

n=247

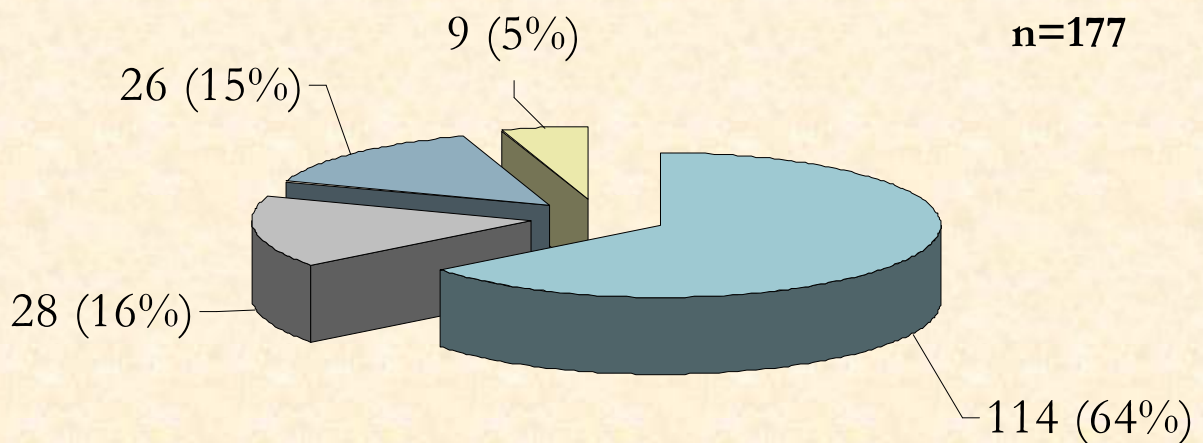
70
(28%)



177
(72%)

Allogén Autológ

Az allogén átültetések megoszlása



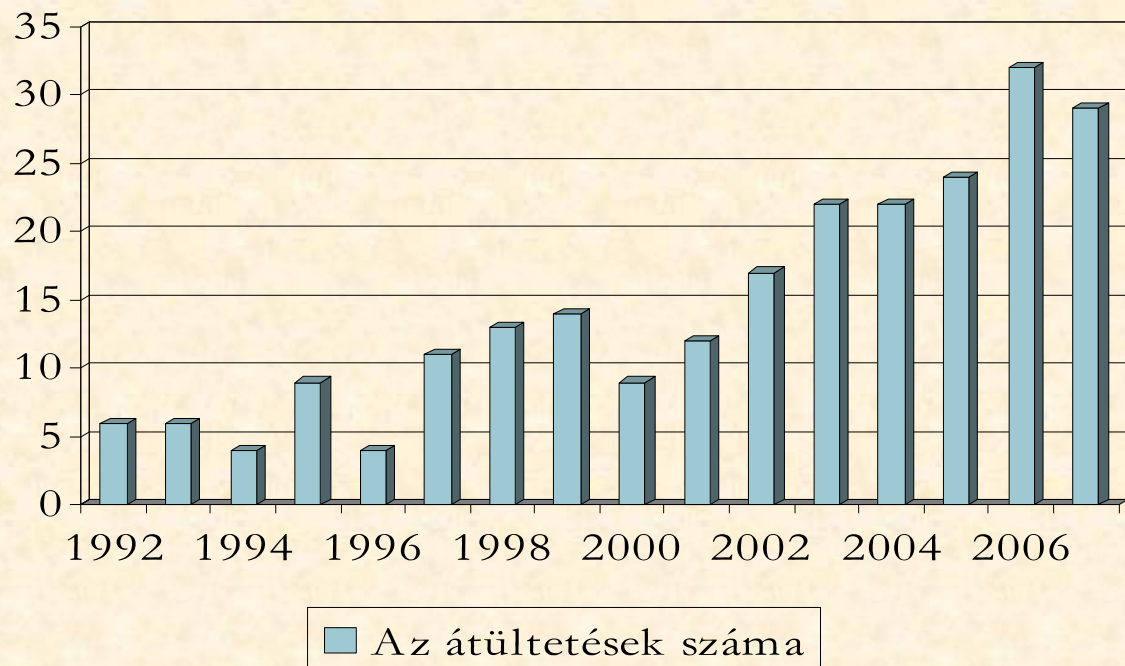
■ malignus hematológiai

■ nem malignus hematológiai

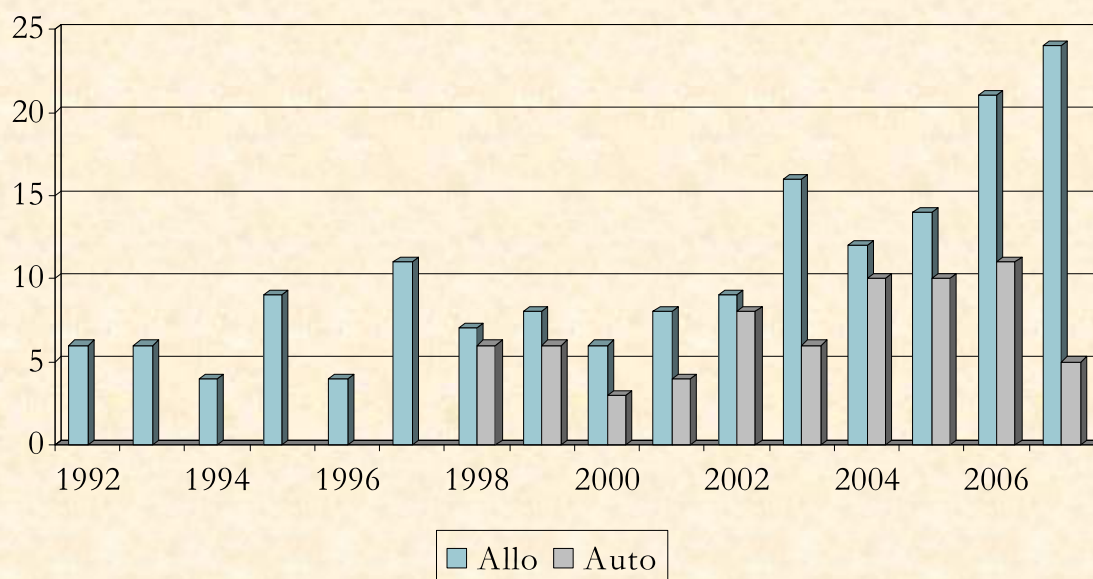
■ immundefektus

■ egyéb veleszületett

Az átültetések megoszlása



A transzplantációk megoszlása az átültetés típusa szerint















Köszönöm a figyelmet!

