



## کنفرانس پیوند خون و مغز استخوان

۲۷ بهمن ۱۳۷۹

## عوارض پیوند خون و مغز استخوان

دکتر بابک بهار

با مبنا قرار دادن روز پیوند سلولهای Stem یعنی همان روزی که این سلولها به گیرنده تزریق می‌شوند به عنوان روز صفر پیوند، می‌توان عوارض پیوند مغز استخوان را به عوارض زودرس (زود هنگام) و دیررس (دیر هنگام) تقسیم نمود. به این معنا که تا حدود ۱۰۰ روز پس از پیوند، عوارض به عنوان زودرس و از آن به بعد به عنوان عوارض دیررس تقسیم‌بندی می‌گردند. البته این تقسیم‌بندی نسبی است یعنی برخی از عوارض گرچه به عنوان زودرس تلقی می‌گردند ولی ممکن است در محدوده زمانی، عوارض دیررس هم ظاهر شوند. مهمترین عارضه مغز استخوان آلوزن واکنش پیوند علیه میزبان است (GVHD)، که به دو شکل حاد و مزمن ممکن است بروز کند. احتمال بروز GVHD حاد در پیوند آلوزن بطور متوسط ۴۰ درصد است. عوامل مؤثر در بروز GVHD حاد عبارتند از:

- ۱- میزان عدم تطابق و اختلاف در لوکوسهای HLA بین دهنده و گیرنده پیوند
  - ۲- عدم تطابق جنس گیرنده و دهنده (یعنی دهنده زن به گیرنده مرد)
  - ۳- آلوایمونیزاسیون دهنده قبل از پیوند برای سیستم آنتی‌ژنی HLA (یعنی سابقه زایمان و یا سابقه دریافت فرآورده‌های خونی)
  - ۴- افزایش سن گیرنده
  - ۵- افزایش دوزاژ رژیم آماده‌سازی گیرنده بخصوص TBI (اشعه درمانی گیرنده)
  - ۶- وجود سلولهای T در بافت پیوند شده و یا در فرآورده‌های بانک خون
  - ۷- مثبت بودن آنتی‌بادی علیه CMV در گیرنده و یا دهنده
  - ۸- وقوع و یا وجود عفونت و وسعت آن در گیرنده
  - ۹- منشأ سلولهای پیوند شده (مغز استخوان یا PBSC یا خون بند ناف)
- از نظر پاتوفیزیولوژی، GVHD حاد در ۴ مرحله به ترتیب زیر رخ می‌دهد:
- ۱- مرحله فعال شدن مونسیتها و ماکروفاژهای گیرنده در اثر آسیب اپیتلیالی و آندوتلیالی ایجاد شده توسط رژیمهای آماده‌سازی و تماس آنتی‌ژنهای ویروسی و باکتریال با سیستم

- مونوسیت / ماکروفاژی. لنفوکینه‌های فعال شده و دخیل در این مرحله عبارتند از IL-1 و TNF.
- ۲- مرحله فعال شدن سلولهای T دهنده توسط آنتی‌ژنهای عرضه شده توسط گیرنده از جمله آنتی‌ژنهای کلاس I و II سیستم HLA و آنتی‌ژنهای ویروسی و آنتی‌ژنهای بافتی و آنتی‌ژنهای مینور سیستم تطابق بافتی
- ۳- مرحله تزاید و اصطلاحاً سرپازگیری سیستم ایمنی بدن با تحریک آنتی‌ژنی. لنفوکینه‌های دخیل در این مرحله عبارتند از IL-2 و IFN- $\gamma$  و مونوکینه‌های التهاب (IL-1 و TNF).
- ۴- مرحله حمله و اعمال اثر سیستم ایمنی با بافتهای هدف. سلولهای دخیل در این مرحله عبارتند از سلولهای سیتوتوکسیک T، سلولهای NK، مونوسیتها و ماکروفاژها. سیتوکین‌ها در این مرحله با غلظت بسیار بالا ترشح می شوند لذا یک توفان سیتوکینی (Cytokine storm) رخ می‌دهد.

GVHD حاد بر اساس شدت درگیری پوست، کبد و دستگاه گوارش به ۵ مرحله (Stage) و بر اساس جمع‌بندی حاصل از این مراحل به Grade ۴ یا شدت، تقسیم‌بندی می‌شود. GVHD گرید ۴ کشنده است. سیکلوسپورین A، متوترکسات، FK506، مایکوفنولات موفتیل و کورتیکوستروئیدها از جمله داروهایی هستند که قبل از پیوند و بعد از پیوند مغز استخوان بطور پیوسته تا حدود ۶ ماه بعد از پیوند آلوزن برای جلوگیری و یا درمان GVHD حاد استفاده می‌شوند.

تخلیه سلولهای T از سلولهای پیوند شده از دیگر اقدامات پروفیلاکتیک GVHD حاد است. مهمترین ریسک فاکتور GVHD مزمن سابقه GVHD حاد در گیرنده است. GVHD مزمن در صورت وقوع، تدریجاً ۱۰۰ روز بعد از پیوند و یا با فاصله زمانی بیشتری از زمان پیوند رخ می‌دهد. GVHD مزمن نیز واکنش ایمنی می‌باشد و شباهتهای بسیار زیادی با واکنشهای خود ایمنی دارد. GVHD مزمن یا بصورت محدود و یا بصورت وسیع و گسترده در گیرنده رخ می‌دهد. در نوع محدود، پوست بصورت محدود و یا کبد درگیر است. در نوع وسیع، درگیری پوست بصورت گسترده و یا محدود ولی با درگیری چشم و یا مخاط دهان و یا هیپاتیت مزمن پیشرونده همراه است. پروگونوز GVHD مزمن با عوامل زیر در رابطه است:

- ۱- محدود و یا گسترده بودن GVHD مزمن
- ۲- نوع شروع GVHD مزمن

## کنفرانس پیوند خون و مغز استخوان

۲۷ بهمن ۱۳۷۹

(۱) شروع تدریجی و پیشرونده

(۲) شروع ناگهانی

۳- ترومبوسیتوپنی

۴- سطح بیلیروبین سرم

۵- پاسخ به درمان

درمان خط اول GVHD مزمن عبارتست از پردنیزون به اضافه سیکلوسپورین A. البته سیکلوسپورین وقتی مؤثر خواهد بود که با اولین تظاهرات GVHD مزمن شروع شود.

سایر درمانهای مطرح عبارتند از تالیدومید، رادیاسیون لنتاوی (TLI)، پوواتراپی و فوتوکوترابی خارج بدنی (فتوفریز).

سایر عوارض زودهنگام پیوند مغز استخوان عبارتست از عوارض ناشی از تخریب سطوح اپیتلیال و آندوتلیال بدن گیرنده به دنبال رژیمهای آماده‌سازی. این دسته از عوارض عبارتند از:

بیماری انسدادی وریدهای کبدی (VOD)، سندرم پنومونی ایدیوپاتیک، خونریزی آلوتولار منتشر، میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک و سندرم نشت مویرگها.

سایر عوارض حاد پیوند عبارتند از عوارض مستقیم ناشی از رژیمهای آماده‌سازی پیوند از جمله نارسایی حاد قلبی و تشنج ناشی از این داروها، عفونتها و بخصوص عفونتهای ویروسی از جمله هرپس از عوارض حاد پیوند بشمار می‌رود. خطرناکترین عفونت ویروسی در پیوند مغز استخوان عفونت با ویروس سایتومگال است که احتمالاً وقوع آن از هفته سوم پس از پیوند بالا می‌رود و در صورت بروز با مرگ و میر بالایی همراه است.

عفونتهای باکتریال و عفونتهای مخاط توسط کاندیدا از عوارض زود هنگام شایع هستند.

عفونتهای ویروسی نظیر هپاتیت ویروسی از جمله عوارض عفونی دیر هنگام هستند.

آسیب بافتی دیررس از عوارض دیر هنگام پیوند است. از جمله کاتاراکت در بیمارانی که از اشعه برای آماده‌سازی آنها استفاده شده است. آتروفی مغز، لکوانسفالوپاتی از عوارض عصبی دیر هنگام

پیوند هستند ■

## کنفرانس پیوند خون و مغز استخوان

۲۷ بهمن ۱۳۷۹

پروفیلاکسی GVHD

دکتر رستگار پناه

بیماری پیوند علیه میزبان یا Graft versus host disease (GVHD) معمولاً بعد از پیوند مغز استخوان آلوژن رخ می‌دهد. بروز این بیماری در بیماران BMT حدود ۳۰ تا ۶۰ درصد می‌باشد. GVHD را به دو نوع حاد و مزمن تقسیم می‌کنند. علائم بالینی آن شامل عوارض پوستی، کبدی و گوارشی می‌باشد.

داروهای مورد مصرف جهت پیشگیری از GVHD شامل ایمونوساپرسیوهای متعدد از قبیل سیکلوسپورین، مایکوفنولیک اسید، تاکرلیموس، متوترکسات، سیکلوفسفامید و کورتیکواستروئیدها می‌باشند. در حال حاضر در مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند مغز استخوان دانشگاه علوم پزشکی تهران، سیکلوسپورین تزریقی با دوز 3 mg/Kg/Day بصورت وریدی، روز قبل از پیوند و در صورت تحمل، تبدیل به فرم خوراکی از روز منفی یک تا ۱۸۰ روز بعد از پیوند به همراه متوترکسات بمیزان 10-15 mg/m<sup>2</sup> در روزهای ۱، ۳، ۶ و ۱۱ بعد از پیوند به عنوان داروهای ایمونوساپرسیو در پیشگیری از GVHD بکار می‌روند.

سایر پروفیلاکسی‌ها

در برخی از مطالعات، گلوکوکورتیکوئید به متوترکسات و سیکلوسپورین نیز اضافه شده است. در برخی از رژیمها ایمونوگلوبولین وریدی نیز اضافه شد.

داروی FK506 یا تاکرلیموس نیز اثرات مشابهی با سیکلوسپورین دارد. تاکرلیموس با سیکلوسپورین یا متوترکسات نیز مصرف می‌شود.

در سالهای اخیر تعدادی منوکلونال آنتی‌بادی که روی اینترلوکین ۲، تومور نکروزیس فاکتور آلفا یا بر روی آنتی‌ژن CD5 سلولهای تیموسیت اثر می‌کنند مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

پنتوکسیفیلین به عنوان مهار کننده TNF نیز مصرف شده؛ البته نتایج مطلوبی بدست نیامده است.

آنتی‌بادی انسانی Anti-T cell receptor یا مهار کننده گیرنده IL-1 نیز نتایج خوبی نشان داده است.

عوامل خطرناک برای GVHD حاد عبارتند از:

1. Histocompatibility
2. Allosensitization of donor, patient, age, sex mismatch

## کنفرانس پیوند خون و مغز استخوان

۲۷ بهمن ۱۳۷۹



3. Intensity of conditioning regimen
4. T lymphocytes infused

درمان

درمان GVHD حاد شامل داروهای ایمنوساپرسیو که برای پروفیلاکسی نیز مصرف می‌شوند مانند کورتیکواستروئیدها، سیکلوسپورین، آنتی تیموسیت گلوبولین (ATG)، مونوکلونال آنتی‌بادی، ایمنوتوکسین و FK506

Gemtuzumab ozagamicin (non-toxic)  
CD33 35% CR  
Antibody targeted chemotherapeutic agents (monoclonal)

Strategies to prevent GVHD:

Interfer with T-cell activation / function:

1. CYA / Tacrolimus / Rapamycin (Sirolimus)
2. MTX / Mycophenolic acid
3. Steroid / Daclizumab for steroid refractory GVHD
4. Anti cytokine – SIL-1R / IL-II

طرز برخورد به GVHD و پیشگیری از آن روی ۲ مکانیزم عمده استوار است:

- ۱- کاهش کل سلولهای T انفوزیون شده توسط آزمایشگاه
  - ۲- کاهش توانایی عملکردی سلولهای T توسط داروهایی مانند تاکرولیموس و سیکلوسپورین. هیچکدام از این دو طرز برخورد بطور کامل مؤثر نمی‌باشند.
- کاهش سلولهای T باعث ریکاوری ایمنی بطور آهسته، افزایش شکست و رد پیوند و کاهش GVL پروفیلاکسی دارویی باعث GVHD بیشتر و مشکلات بیشتر ناشی از پیوند می‌شود.

Organ stages

شدت GVHD بر اساس درگیری پوست، کبد و دستگاه گوارش تعیین می‌شود. این دسته‌بندی با هم جمع شده تا گرید نهایی تعیین شود. این سیستم گرید بندی از صفر (No GVHD) تا درجه ۴ (شدید و مرگبار) تقسیم می‌شود.

با اینکه GVHD ملایم پوستی با داروهای موضعی استروئید قابل درمان هستند ولی چنانچه بیش از ۲۵ درصد پوست درگیر باشد (Grade I و Stage 2) یا گریدهای II تا IV نیاز به داروهای سیستمیک



# کنفرانس پیوند خون و مغز استخوان

۲۷ بهمن ۱۳۷۹



مرکز تحقیقات هماتولوژی،  
آنکولوژی و پیوند مغز استخوان

تدابیر آتی

## ۱- Tissue typing

کاربرد تکنولوژی در سطح مولکولی برای HLA typing امروزه جستجو و یافتن دهنده Match در سطح مولکولی حتی در افراد غربیه نیز امکان پذیر شده است. با این کار احتمال GVHD بسیار کاهش می‌یابد.

## ۲- Immunopharmacological approaches

استفاده از FK506 تاکرولیموس در پیشگیری از GVHD حاد مطرح است. داروی راپامایسین ماکرولید دیگری است که در حال مطالعه می‌باشد. داروی مایکوفنولیک اسید و ۱۵-دی آکسی اسپرگولین نیز مطرح هستند. آنتی‌بادی مونوکلونال مانند HAT و پروتئین‌های قیوژن مانند CTLA4Ig بررسی بیشتری را می‌طلبند.

## ۳- Cellular manipulations

مطالعاتی در دست انجام است که بطور اختصاصی لنفوسیت‌های T مانند CD8+ را جدا کنند. نتایج اولیه نشان داده است که بروز GVHD کاهش یافته و رد پیوند و عود لوسمی نیز افزایش نیافته. احتمالاً چنانچه CD4+ یا Natural killer cells و Antigen presenting cells نیز جداسازی شوند، اثرات مطلوبی مشاهده شود.

نقش سلولهای Dendritic در بروز GVHD و رد پیوند در سلولهای آزمایشگاهی ثابت شده است.

## ۴- Stem cell transplants

استفاده از سلولهای خونی Umbilical cord blood، احتمالاً ریسک GVHD را کاهش می‌دهد.

## ۵- Cytokine manipulation

استفاده از آنتاگونیستهای گیرنده‌های IL-1 نتایج اولیه خوبی را نشان داده است. گیرنده Soluble TNF  $\alpha$  که اخیراً در دسترس می‌باشد و در سلولهای آزمایشگاهی نتایج امیدوار کننده‌ای داشته است. شناخت بیشتر از CD4+ و زیرمجموعه‌های آن (TH1, TH2) و سیتوکینهای مربوطه (IL-10, IL-12) ما را در این راستا کمک می‌کند.

از آنجاییکه Nitrous oxide نمایانگر یک راه مشترک نهایی برای چندین سیتوکین می‌باشد، استفاده از این مولکول احتمالاً یک آلترناتیو درمانی دیگر می‌باشد.

## ۶- Photomanipulation

نتایج مطلوبی در مدهای آزمایشگاهی، استفاده از اولتراویولت B یا PUVA مغز استخوان دهنده یا

## کنفرانس پیوند خون و مغز استخوان

۲۷ بهمن ۱۳۷۹



فرآورده‌های انتقالی جهت پیشگیری از GVHD بدست آمده است. فتوفریزریس با اشعه Extra UV corporeal سلولهای در گردش به عنوان روش پیشگیری از GVHD حاد مطرح می‌باشد.

Superantigens -Y

مطالعات بنیادی نشان داده است که برخی از انکوژنها یا توکسینهای باکتریها (استافیلوکوک) می‌توانند به عنوان سوپراآنتی‌ژن استفاده شوند و باعث تحریک سلولهای T به پروليفراسیون بطوریکه نیازی به اتصال به سلولهای Antigen presenting نباشد. بنابر این پاکسازی سوپراآنتی‌ژنهای باکتریها ممکن است در کاهش GVHD نقش داشته باشد.

Gene transfer -A

انتقال ژنهای Histocompatibility میزبان بداخل سلولهای دهنده بمنتظر پیشگیری از عکس‌العمل سلولهای دهنده به بافت گیرنده البته مطالعات اندکی روی مدل‌های آزمایشگاهی در دسترس می‌باشد ■

### New Immunosuppressants

Agent	Cellular target / Mechanism of action
Cyclosporine } FK-506	Calcineurin phosphatase/inhibit cytokine synthesis
Mizonibine } Mycophenolic acid }	Inosine monophosphate dehydrogenase/DNA synthesis inhibition
Deoxyspergualin	?/ Inhibition of cell maturation
Rapamycin	Protein kinase (?)/ inhibits cytokine action
Brequinar	Dihydro-ototate dehydrogenase/ DNA synthesis inhibition
Leflunomide	Tyrosine kinase (?)/ inhibits cytokine action
HAT/humanized anti-Tac (CD25) monoclonal antibody	IL-2 receptor (CD25)/ blocks receptor
CTLA 4lg (fusion protein)	CD28/ induction of unresponsiveness (?)