

(122)

Immunologiczne aspekty choroby przeszczepu oraz doświadczenia własne ze stosowania terapii immunosupresyjnej u pacjentów wysokiego ryzyka

Immunological aspects of corneal graft rejection and own experience in immunosuppressive therapy in high risk patients

Anna Kamińska, Jerzy Szaflik, Grażyna Minkiewicz-Timler, Małgorzata Sybilka, Martyna Pawluczyk-Dyjecińska, Monika Smolarek

Z Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik

Summary: The aim of the study was to present factors responsible for immune privilege of corneal graft, pathogenesis of immunological corneal graft rejection, and the influence of immunosuppressive therapy on keeping clarity of corneal graft. We also present retrospective evaluation of prophylactic immunosuppressive therapy in high-risk patients and in cases of graft rejection, in group of patients after corneal transplantation performed in Department of Ophthalmology in years 2001-2003. 349 cases of penetrating keratoplasty, lamellar or penetrating with limbal transplantation were analyzed. Condition requiring keratoplasty, surgical procedures, profile of immunosuppressive therapy, number of recurrences of corneal graft rejection and changes of visual acuity were evaluated. Immunosuppressive therapy with oral corticosteroids and systemic Cyclosporine allow to keep clarity of corneal graft and useful visual acuity in 60% cases of high-risk patients.

Słowa kluczowe: przeszczep rogówki wysokiego ryzyka, choroba przeszczepu, uprzywilejowanie immunologiczne, leczenie immunosupresyjne.

Key words: high risk corneal grafting, graft rejection, immune privilege, immunosuppressive therapy.

Wprowadzenie

Od czasu, gdy Rupert Bingham (1) i sir Peter Medawar ponad 50 lat temu opisywali odpowiednio rogówkę i komorę przednią jako miejsca immunologicznie uprzywilejowane, poglądy na temat mechanizmów leżących u podstaw tych procesów zmieniały się wielokrotnie. Dzięki opracowaniu przez Williama i Costera techniki przeszczepiania rogówek u gryzoni (11) przeprowadzone w ostatnich latach badania na materiale zwierzęcym (5) pozwoliły na lepsze zrozumienie czynników odpowiedzialnych za procesy immunologicznego odrzucania przeszczepu, pozostającego nadal główną przyczyną niepowodzenia tego typu zabiegów (2).

W 5-letniej obserwacji odsetek przeszczepów utrzymujących przezierność u biorców niskiego ryzyka jest wysoki i wynosi 90%, natomiast u biorców wysokiego ryzyka, u których występują unaczynienie rogówki i nacieki zapalne, wskaźnik ten spada nawet do 20% (6). Wysoki współczynnik powodzeń przeszczepów rogówki, dotyczący pacjentów z grupy tzw. niskiego ryzyka odrzutu, wynika głównie z wyjątkowych miejscowych właściwości rogówki, niepo-

równywalnych z właściwościami innych tkanek organizmu. Do najważniejszych z nich należą:

1. brak naczyń krwionośnych i limfatycznych w łożu biorcy,
2. brak lub niewielka liczba komórek Langerhansa w nabłonku płatk dawcy,
3. obniżona ekspresja cząsteczek MHC klasy I na keratocytach i na śródłonku rogówki oraz brak lub niewielka liczba komórek prezentujących antygen MHC klasy II w rogówce z wyjątkiem rąbka,
4. ekspresja na śródłonku rogówki cząsteczek CD95, które mają zdolność do indukcji apoptozy aktywowanych CD95+ limfocytów T,
5. integralność immunosupresyjna mikrośrodowiska wnętrza gałki ocznej (bariera krew – oko, zwiększona zawartość TGF- β i IL-10 w cieczy wodnistej) (8),
6. zjawisko immunologicznej odmiennosci komory przedniej (ACA-ID – anterior chamber-associated immune deviation), polegające na hamowaniu odpowiedzi immunologicznej typu późnego i specyficznej czynności makrofagów przedniej komory oka (9).

Kryteria klasyfikujące pacjentów do grupy wysokiego ryzyka to najczęściej obecność głębokiego unaczynienia rogówki, obejmującego trzy lub cztery kwadranty, uprzednia keratoplastyka oraz duża średnica przeszczepionego płatka (10).

Podstawowymi lekami stosowanymi w terapii immunosupresyjnej przeszczepu rogówki są kortykosteroidy i cyklosporyna A (CsA). CsA w okulistyce jest stosowana ogólnie oraz miejscowo (w postaci 2% roztworu kropli) nie tylko w profilaktyce i leczeniu choroby przeszczepu, ale również w chorobach przedniego odcinka oka, takich jak: atopowe zapalenie spojówek, pemfigoid oczny, wrzód Moorena, zespół suchego oka oraz zapalenie błony naczyniowej (7). Podstawowy mechanizm działania immunosupresyjnego CsA polega na hamowaniu wytwarzania IL-2 przez limfocyty T. Istotnymi powikłaniami spotykanymi w trakcie leczenia CsA są jej nefrotoksyczność, a także nadciśnienie tętnicze, nietolerancja glukozy, hepatotoksyczność, zaburzenia gospodarki elektrolitowej oraz neurotoksyczność.

Cel

Celem pracy jest retrospektywna ocena wpływu zastosowanego leczenia immunosupresyjnego na utrzymanie przezierności płatka zarówno w profilaktyce pierwotnej, u pacjentów wysokiego ryzyka, jak i w leczeniu objawów choroby przeszczepu.

Materiał i metody

Obserwacją objęto 349 oczu po przeszczepach drążących, drążących z rąbkowymi i warstwowymi rogówki, wykonanych od stycznia 2001 do grudnia 2003 roku w Katedrze i Klinice Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie. Minimalny okres obserwacji wynosił 3 miesiące, maksymalny – 3 lata

i 3 miesiące. Osoby, u których w trakcie obserwacji zastosowano terapię immunosupresyjną, podzielono na 3 grupy:

1. PP: grupa wysokiego ryzyka, objęta profilaktyką pierwotną po pierwszym przeszczepie rogówki,
2. RT: grupa retransplantacji rogówki, objęta profilaktyką pierwotną,
3. CHP: grupa przypadków leczonych immunosupresyjnie z powodu choroby przeszczepu bez pierwotnie włączonej profilaktyki.

Za profilaktykę pierwotną przyjęto zastosowanie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym terapii immunosupresyjnej w postaci glikokortykosteroidów ogólnie (GKS) – minimum przez 30 dni i/ lub każde włączenie cyklosporyny A ogólnie (sCsA) i/ lub miejscowo (tCsA) w postaci 2% roztworu kropli. Rutynowo wszyscy pacjenci otrzymywali miejscowo krople lub maść sterydową.

Do grupy pacjentów objętych profilaktyką pierwotną nie zaliczono przypadków leczonych glikokortykosteroidami ogólnie, u których z powodu zaburzeń nabłonkowania nie udało się w ciągu 14 dni od operacji włączyć leczenia sterydami miejscowo.

Analizie poddano wiek pacjentów, rozpoznania przedoperacyjne, rodzaje wykonywanych zabiegów, częstość występowania choroby przeszczepu, profil zastosowanej terapii immunosupresyjnej, ostrość wzroku i stan płatka przeszczepionej rogówki.

Wyniki

Z analizowanej grupy 349 oczu terapią immunosupresyjną objętych zostało 112 przypadków (108 osób, 44 kobiety i 64 mężczyzn) w wieku od 12 do 83 lat (średnia wieku 52,3 roku), co stanowi 32% ogólnej liczby badanych przypadków. W grupie PP znalazło się 62 oczu, w grupie RT – 23 oczu, a w grupie CHP – 28 oczu.

W tabeli I przedstawiono pierwotne wskazania do wykonania

Pierwotne wskazania Condition requiring keratoplasty	Liczba operowanych oczu Number of operated eyes	PP	Odsetek Percentage	RT	Odsetek Percentage	CHP	Odsetek Percentage
Stożek rogówki Keratoconus	109	8	7,3%	1	0,9%	12	11%
Zwyrodnienie pęcherzowe Bullous keratopathy	85	7	8,2%	7	8,2%	7	8,2%
Bielmo pozapalne Postinflammatory corneal opacification	46	22	48%	3	6,5%	4	8,6%
Perforacje rogówki Perforation	40	12	30%	3	7,5%	3	7,5%
Bielmo pourazowe Posttraumatic corneal opacification	10	3	30%	1	10%	0	0%
Dystrofie Dystrophy	24	1	4,1%	3	12,5%	2	8,3%
Bielmo pooparzeniowe Cornea after chemical burn	8	4	50%	4	50%	0	0%
Skrzydlik Ptergium	4	2	50%	0	0%	0	0%

Tab. I. Pierwotne wskazania do keratoplastyki.

Tab. I. Condition requiring keratoplasty.

Rodzaj zabiegu Surgical procedures	PP N	RT N	CHP N
Przeszczep drążący Penetrating keratoplasty (PKP)	23	12	19
Przeszczep drążący + rąbkowy PKP + limbal graft	3	5	0
Przeszczep warstwowy Lamellar keratoplasty (LKP)	4	0	0
Zabiegi wieloproceduralne Combined surgery	32	5	9

Tab. II. Rodzaj zabiegu przeprowadzonego w każdej grupie (N - liczba oczu).
Tab. II. Surgical procedures in each group.

przeszczepu rogówki we wszystkich operowanych oczach oraz w poszczególnych grupach oczu objętych immunosupresją. Charakterystykę przeprowadzonych zabiegów operacyjnych obrazuje tabela II.

W grupie retransplantacji wskazaniem do ponownej keratoplastyki były: unaczynione bielmo przeszczepionej rogówki – 14 oczu (64%), dekompenacja płatk – 8 oczu (36%). Po raz drugi przeszczep drążący wykonano w 16 oczach, po raz trzeci – w 5 przypadkach, po raz czwarty – w jednym przypadku.

Schemat zastosowanej ogólnie terapii immunosupresyjnej obejmującej glikokortykosteroid i/ lub CsA w każdej z grup przedstawia rycina 1.

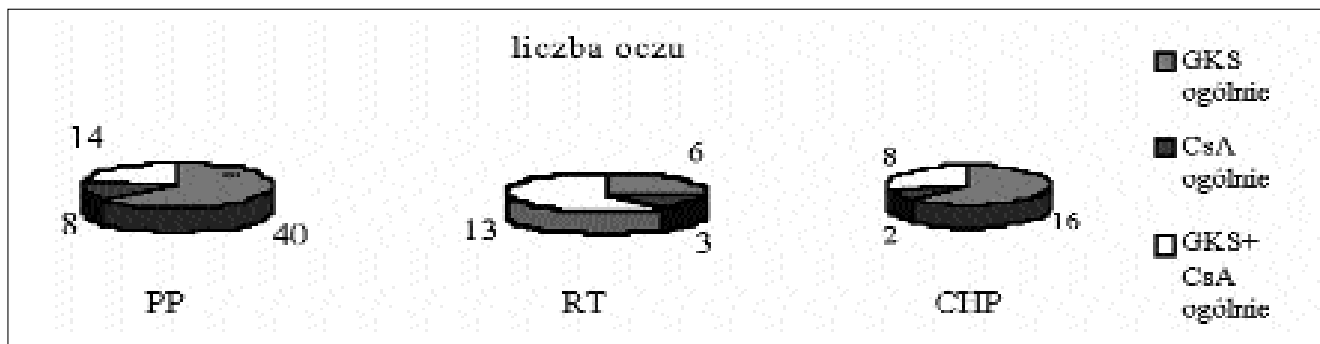
Miejscowe leczenie 2% roztworem CsA w kroplach zastosowano w grupie PP w 5 oczach, w grupie RT – w 3, a w grupie CHP – w 9, w tym 2 przypadkach była to wyłącznie terapia miejscowa. Pomimo zastosowanego leczenia immunosupresyjnego stwierdzo-

no występowanie choroby przeszczepu i jej kolejne nawroty (w całym okresie obserwacji maksymalnie trzy). Odsetek oczu z kolejnymi chorobami przeszczepu w poszczególnych grupach obrazuje rycina 2. Do choroby przeszczepu w grupie PP dochodziło średnio po 305 dniach, w grupie RT – po 288 dniach, a w grupie CHP bez profilaktyki immunosupresyjnej – po 172 dniach od zabiegu operacyjnego.

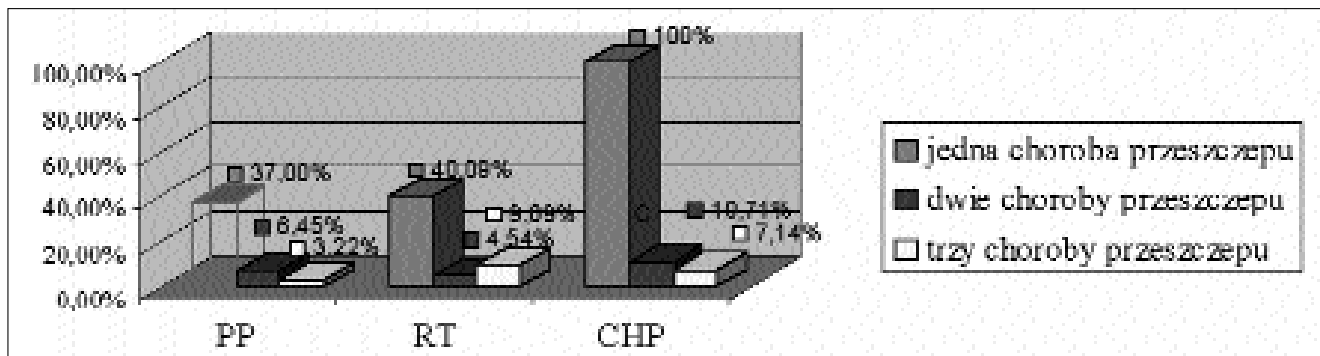
Niepowodzenie leczenia w postaci dekompenсации lub unaczynienia płatk wystąpiło w 16% oczu objętych terapią immunosupresyjną. Dekompensację płatk przeszczepionej rogówki w grupie PP stwierdzono w 8 przypadkach – w 6 po pierwszej chorobie przeszczepu, w 2 po drugiej chorobie przeszczepu. Do unaczynienia płatk w tej grupie doszło w 3 przypadkach – w 2 bez wystąpienia choroby przeszczepu, w 1 po pierwszym epizodzie choroby przeszczepu. W grupie RT dekompensację płatk rozpoznano w 3 przypadkach – w tym w dwojgu oczach po pierwszej chorobie przeszczepu. W jednym zaś oku doszło do znacznego unaczynienia płatk bez wcześniejszej choroby przeszczepu. W czworgu spośród oczu z grupy CHP wystąpiła dekompensacja po pierwszej chorobie przeszczepu. Zmiana ostrości wzroku w okresie całej obserwacji przedstawia rycina 3.

Omówienie

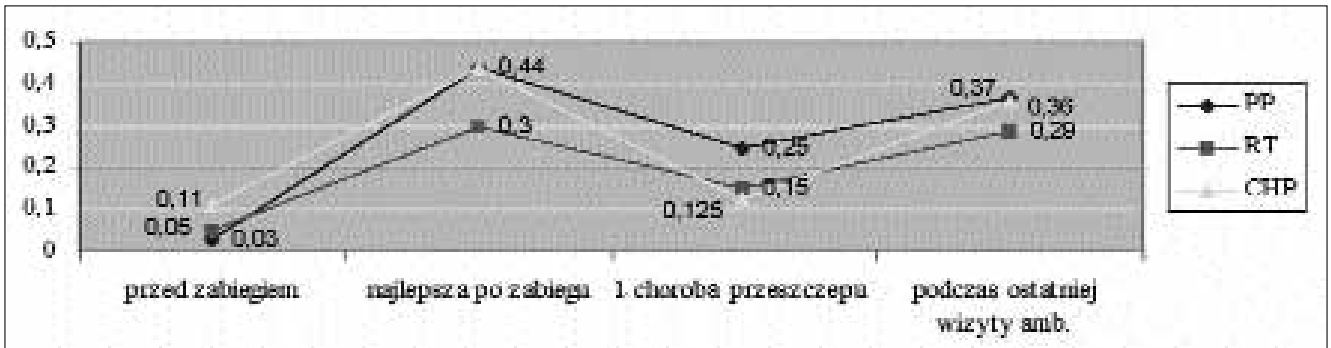
W naszym badaniu w grupie wysokiego ryzyka znalazły się bielma pozapalne, pooperacyjne i pourazowe, o znacznym stopniu unaczynienia (min. 2 kwadranty) oraz przypadki perforacji rogówki, u których wykonywano tzw. przeszczepy na gorąco, a także przypadki zagrażającej reakcji odrzucenia płatk przeszczepionej rogówki obserwowanej w bliskim okresie pooperacyjnym i nasilonego odczynu zapalnego w komorze przedniej po zabiegach wieloproceduralnych oraz wszystkie przypadki retransplantacji. Mimo zastoso-



Ryc. 1. Profil zastosowanej ogólnie terapii immunosupresyjnej w poszczególnych grupach.
Fig. 1. The pattern of used systemic immunosuppressive therapy in each group.



Ryc. 2. Częstość występowania choroby przeszczepu w każdej z grup – procent oczu.
Fig. 2. Frequency of corneal graft rejection – percentage of eyes.



Ryc. 3. Zmiany średniej ostrości wzroku (oś Y) w poszczególnych grupach.
 Fig. 3. Changes of average visual acuity (axis Y) in individual group.

wanego profilaktycznie we wczesnym okresie pooperacyjnym leczenia immunosupresyjnego prawie u 49% pacjentów wysokiego ryzyka (PP + RT) rozwinęła się choroba przeszczepu w całym okresie obserwacji, z czego u 80% w ciągu pierwszego roku po zabiegu. Natomiast w grupie CHP, obejmującej pierwotnie przypadki niskiego ryzyka, w przeważającej liczbie pierwotnymi wskazaniami do keratoplastyki były stożek rogówki i zwyrodnienie pęcherzowe, choroba przeszczepu wystąpiła w pierwszym roku od zabiegu jedynie w 35% przypadków. Użyteczną ostrość wzroku we wszystkich trzech grupach (PP + RT + CH) utrzymało 60% oczu. Ostrość wzroku na poziomie l. p. o. – r. r. p. o. związana była z niepowodzeniem leczenia i wystąpieniem dekompensacji bądź unaczynienia płatk przeszczepionej rogówki. W dwóch przypadkach nastąpiła całkowita utrata funkcji widzenia w operowanym oku – w jednym przypadku związane było to z niereagującymi na leczenie farmakologiczne i chirurgiczne zwyżkami tonusu, w drugim – z zanikiem nerwu wzrokowego, potwierdzonym badaniem VER.

Zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu objawów choroby przeszczepu w około 60% przypadków w każdej z grup zastosowano leczenie skojarzone: GKS + CsA ogólnie. Podkreślana jest znacząco większa skuteczność tego schematu leczenia w porównaniu ze stosowaniem jedynie kortykosteroidów ogólnie lub jedynie cyklosporyn A ogólnie (3,4). Średnia zalecana dawka dobowa cyklosporyn A ogólnie po zabiegu przeszczepienia rogówki wynosi 4,0-4,5 mg/kg/dz. Ze względu na dość wąskie okienko terapeutyczne (130-170 mcg/L) oraz dużą zmienność osobniczą zalecane byłoby monitorowanie stężenia leku we krwi pełnej, co w naszych warunkach było niemożliwe ze względu na szereg ograniczeń. Okresowo kontrolowano natomiast wskaźniki funkcji wątroby i nerek oraz morfologię krwi obwodowej. W pojedynczych przypadkach nieprawidłowe wyniki tych badań były przyczyną przerwania leczenia, przy umiarkowanie podwyższonych parametrach zredukowano jedynie dawkę leku. Dość często obserwowano złą tolerancję miejscowo stosowanego 2% roztworu cyklosporyny A, w 6 przypadkach konieczne było przerwanie leczenia (część pacjentów mimo odczuwanego dyskomfortu mogła kontynuować terapię). Według niektórych autorów miejscowe stosowanie cyklosporyny A jest kontrowersyjne (12) ze względu na niski stopień przenikania przez nabłonek oraz rodzaj podłoża stosowanego do produkcji kropli.

Wnioski

1. Skojarzone leczenie kortykosteroidami i cyklosporyną A u większości leczonych pacjentów pozwala na utrzymanie przezierności płatk przeszczepionej rogówki i zachowanie użytecznej ostrości widzenia.

2. Stosowanie miejscowo cyklosporyny A ma ograniczone znaczenie ze względu na obniżoną penetrację przez nabłonek rogówki oraz znaczny odsetek nietolerancji.

PIŚMIENICTWO: 1. Bilingham R. E., Boswell T.: *Studies on the problem of corneal homografts*. Proc. R. Soc. Lond. B., 1953, 141, 293-406. 2. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *The Collaborative Corneal Transplantation Studies (CTS): Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation*. Arch. Ophthalmol., 1992, 110, 1392-403. 3. Hill J. C.: *Immunosuppression in corneal transplantation*. Eye, 1995, 9, 247-253. 4. Hill J. C.: *Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty: short versus long term therapy*. Ophthalmology, 1994, 101, 128-133. 5. Niederkorn J. Y.: *Immune privilege and immune regulation in the eye*. Adv. Immunol., 1990, 48, 191-226. 6. Price F. W., Whitson W. E., Collins K. S., Marks R. G.: *Five-year corneal raft survival. A large, single-center patient cohort*. Arch. Ophthalmol., 1993, 111, 799-805. 7. Rumelt S., Bersudsky V., Blum-Hareuvani T., Rehany U.: *Systemic cyclosporin A in high failure risk, repeated corneal transplantation*. Br. J. Ophthalmol., 2002, 86, 988-992. 8. Streilein J. W.: *New thoughts on the immunology of corneal transplantation*. Eye, 2003, 17, 943-948. 9. Streilein J. W., Yamada J., Dana M. R., Ksander B. R.: *Anterior chamber-associated immune deviation, ocular immune privilege, and orthotopic corneal allografts*. Transplant. Proc., 1999, 31, 1472. 10. Sundmacher R., Reinhard T, Heering P.: *Six years experience with systemic cyclosporin A prophylaxis in high-risk performing keratoplasty patients*. Ger. J. Ophthalmol., 1992, 1, 432-436. 11. Williams K. A., Coster D. J.: *Penetrating corneal transplantation in the inbred rat: a new model*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1985, 26, 23-30. 12. Williams K. A., Erickson S., Coster D. J.: *Topical steroid, cyclosporin A, and the outcome of rat corneal allografts*. Br. J. Ophthalmol., 1987, 71, 239-242.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.04.2004 r. (531).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
 lek med. Martyna Pawluczyk-Dyjecińska
 lek med. Monika Smolarek
 ul. Sierakowskiego 13
 03-709 Warszawa