

# Immunologia przeszczepu rogówki i strategie zapobiegania reakcjom odrzucenia

EWA MRUKWA-KOMINEK<sup>1,2</sup>, ŁUKASZ DRZYGA<sup>2</sup>, SABINA SAPETA<sup>1,2</sup>

## Wprowadzenie

Keratoplastyka, czyli przeszczepienie rogówki, polega na zamianie całości lub części uszkodzonej bądź chorej tkanki rogówki na tkankę zdrową. Najczęściej przeprowadzane rodzaje przeszczepień rogówki to:

- pełnościennie, czyli drążące, polegające na przeszczepieniu rogówki pełnej grubości,
- warstwowe, polegające na przeszczepieniu jedynie warstwy rogówki niepełnej grubości w miejsce wcześniej usuniętej warstwy chorej.

Z kolei przeszczepienia warstwowe, ze względu na lokalizację przeszczepianej tkanki, dzielą się na:

- warstwowe przednie, gdy przeszczepia się przednie warstwy rogówki,
- warstwowe tylne, gdy przeszczepienie dotyczy warstw tylnych, tj. komórek śródbłonka i błony Descemeta [1].

Wśród wskazań do przeszczepienia rogówki można wyróżnić:

- wskazania optyczne, gdy celem operacji jest uzyskanie poprawy ostrości wzroku dzięki zastąpieniu rogówki zmętniałej lub o nieregularnej krzywiznie (np. bielma rogówki lub stożka rogówki) przez zdrową, przezierną rogówkę,
- wskazania tektoniczne – celem jest odtworzenie prawidłowej grubości rogówki lub zachowanie jej ciągłości, np. w przypadku perforacji rogówki lub w descemetocele, czyli ścięczeniu rogówki dochodzącym do błony Descemeta,
- wskazania terapeutyczne – celem jest usunięcie tkanki objętej procesem infekcyjnym (np. owrzodzenia rogówki o etiologii grzybiczej) i zastąpienie jej tkanką zdrową,
- wskazania kosmetyczne – celem jest usunięcie blizn lub przymgleń rogówki, będących defektem głównie kosmetycznym [2].

Pierwsze udane przeszczepienie drążące rogówki wykonał Edward Konrad Zirm w Ołomuńcu (Czechy) w 1905 r. [2]. Od tamtej pory wielu chirurgów znacznie zmodyfikowało jego technikę. Pojawienie się nowoczesnego instrumentarium oraz odkrycie kortykosteroidów

na początku lat 50. XX wieku przyczyniły się do gwałtownego rozwoju transplantologii rogówki. Obecnie na świecie wykonuje się około 100 000 przeszczepień rogówki rocznie, a procedury te należą do najczęstszych zabiegów w chirurgii transplantacyjnej [3].

## Uprzywilejowanie immunologiczne rogówki

Przeszczep rogówki to jedna z najstarszych i jednocześnie najlepiej rokujących form przeszczepu. Oszacowano, że roczne i 5-letnie przeżycie przeszczepu wynosi odpowiednio 90 i 75% [4]. Tak dużą skuteczność (przeżywalność przeszczepu) obserwuje się mimo tego, że rutynowo nie dobiera się rogówki dawcy pod względem zgodności układu HLA z biorcą, a leczenie zapobiegające odrzuceniu ogranicza się u większości chorych do miejscowej steroidoterapii w postaci kropli. Zjawisko to określono mianem uprzywilejowania immunologicznego rogówki [5]. Początkowo tłumaczono je wyłącznie niewystępowaniem unaczynienia w prawidłowej rogówce. Z czasem wykazano jednak inne cechy przeszczepionej rogówki, przyczyniające się do uprzywilejowania immunologicznego. Cechami tymi są:

- brak komórek Langerhansa pochodzących od dawcy,
- ekspresja ligandu Fas, pobudzającego komórki T do apoptozy, na komórkach nabłonka rogówki i śródbłonku,
- zdolność przeszczepionej rogówki do wytwarzania tzw. stanu ucieczki od ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej [6].

Należy jednak zaznaczyć, że są to cechy zdrowej, nieunaczynionej rogówki. Natomiast rogówka zmieniona zapalnie, do której wrastają naczynia głębokie, traci swe przywileje immunologiczne i jest bardziej narażona na reakcję ze strony układu odpornościowego. W takich sytuacjach

<sup>1</sup>Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup>Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 5 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med.  
Wanda Romaniuk

Adres do korespondencji:  
Dr hab. n. med.  
Ewa Mrukwa-Kominek,  
ul. Ceglana 35,  
40-952 Katowice;

e-mail: mrukwa@  
okulistyka.katowice.pl

ryzyko utraty przeszczepu gwałtownie zwiększa się i w ciągu 5 lat przekracza 50%. Wynik ten jest znacznie gorszy w porównaniu z wynikami przeszczepiania narządów unaczynionych, takich jak nerka, serce, a nawet wątroba.

## Strategie zapobiegania odrzuceniu przeszczepionej rogówki

### Przeszczepienia przeciętnego ryzyka (normal-risk transplantation)

Do przeszczepień obarczonych przeciętnym ryzykiem odrzucenia zalicza się zabiegi wykonywane u biorców, których rogówka jest nieunaczyniona i nie jest zmieniona zapalnie ani zakażona. Najczęstszymi wskazaniami do przeprowadzania przeszczepień obarczonych przeciętnym ryzykiem odrzucenia są stożek rogówki i dystrofia śródbłonkowa Fuchsa.

W leczeniu, mającym na celu zapobieganie odrzuceniu przeszczepu rogówki obciążonego przeciętnym ryzykiem, wykorzystuje się głównie steroidy podawane miejscowo w postaci kropli:

- 0,5% roztwór prednizolonu,
- 1% roztwór deksametazonu,
- 0,5% roztwór etobonianu loteprednolu,
- 0,1% roztwór fluoromekortolonu.

Po operacji stosuje się ponadto prednizon podawany ogólnie w dawce 1 mg/kg ciężaru ciała, którą szybko zmniejsza się w ciągu kilku tygodni. Po zastosowaniu przeszczepu warstwowego, zastępującego chorą część tkanki rogówki, wykorzystuje się jedynie steroidy miejscowe, ponieważ ryzyko odrzucenia jest o połowę mniejsze w porównaniu z obserwowanym dla przeszczepu drążącego [7] (ryc. 1 i 2).

### Przeszczepienia dużego ryzyka (high-risk transplantation)

Do grupy, w której ryzyko odrzucenia przeszczepionej rogówki jest duże, należą:

- chorzy zakwalifikowani do przeszczepienia z powodu odrzucenia poprzedniego przeszczepu,
- chorzy, u których doszło do wrastania naczyń głębokich w rogówkę,
- chorzy, u których przeprowadza się tzw. przeszczepienie na gorąco z powodów infekcyjnych (przeszczepienie terapeutyczne),
- chorzy, u których przeszczepia się jednocześnie rogówkę i rąbek rogówki, który ze względu na własne unaczynienie jest wysoce immunogenny (ryc. 3).

W takich przypadkach leczenie zapobiegające odrzuceniu przeszczepu polega na połączeniu miejscowego po-



**Rycina 1. Dystrofia rogówki – przeszczep przeciętnego ryzyka**



**Rycina 2. Drugie oko chorego z ryciny 1 po przeszczepieniu – rogówka przezroczysta, utrzymany szew ciągle**

dawania steroidów z uogólnionym leczeniem immunosupresyjnym, w którym wykorzystuje się prednizon wraz z np. azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu. Leczenie układowe należy kontynuować co najmniej przez pół roku. Występowanie epizodów ostrego odrzucenia przeszczepu stwarza jednak konieczność utrzymywania układowego leczenia immunosupresyjnego co najmniej przez rok.

Cyklosporyna A, która okazała się skuteczna w zapobieganiu odrzucaniu przeszczepów obarczonych dużym ryzykiem, znajduje obecnie ograniczone zastosowanie, z uwagi na jej działania uszkadzające wątrobę i nerki, a także inne poważne działania niepożądane. Podjęto próby podawania cyklosporyny A miejscowo, mające na celu unikanie



**Rycina 3. Bielmo rogówki pozapalne przed przeszczepieniem dużego ryzyka**

układowych powikłań jej stosowania, nadal jednak brakuje wyników wieloośrodkowych badań klinicznych z grupą kontrolną, poświęconych temu zagadnieniu [8].

### **Korzyści wynikające z typowania HLA przed przeszczepieniem rogówki**

Od ponad 30 lat toczą się dyskusje na temat przydatności oznaczania antygenów układu HLA w transplantologii rogówki. Wątpliwości wynikają z faktu, że przeprowadzone badania nad zależnością między dopasowaniem w zakresie układu HLA a ryzykiem odrzucenia przeszczepu przyniosły sprzeczne rezultaty. W wieloośrodkowym badaniu Collaborative Corneal Transplantation Studies [9] nie potwierdzono korzyści płynących z oznaczania HLA A i HLA B. Głównymi czynnikami zwiększającymi ryzyko odrzucenia przeszczepu rogówki obserwowanymi wśród uczestników tego badania były:

- młody wiek chorych,
- przebyte przeszczepienie rogówki, zwłaszcza wielokrotne,
- przebyte zabiegi w przednim odcinku oka,
- występowanie jaskry przed operacją,
- występowanie zrostów przednich,
- wrastanie naczyń głębokich do rogówki,
- stan po oparzeniu chemicznym,
- niezgodność w zakresie grup krwi AB0.

Wyniki tej analizy są jednak krytykowane, autorzy badania wykorzystali bowiem do typowania HLA metody serologiczne, mało wiarygodne i obciążone wieloma błędami. Podczas tego badania powtórne typowanie antygenów

przyniosło zgodność sięgającą zaledwie 55% dla antygeny HLA DR [10].

Wydaje się, że typowanie HLA ma jeszcze większe znaczenie u chorych, u których przeszczepienie rogówki jest obciążone dużym ryzykiem [11,12]. Stwierdzono, że dopasowanie w zakresie co najmniej dwóch alleli zmniejsza zagrożenie odrzuceniem przeszczepu przeciętnego ryzyka w ciągu 10 lat o 10%, natomiast zagrożenie odrzuceniem przeszczepu dużego ryzyka w ciągu 3 lat aż o 40% [13].

### **Immunosupresja po przeszczepieniach obciążonych dużym ryzykiem**

Po operacjach obciążonych dużym ryzykiem odrzucenia przeszczepu rogówka traci swe uprzywilejowanie względem układu immunologicznego biorcy. Ponieważ aktywacja tego układu przeciw antygenom przeszczepionej rogówki zachodzi w układzie chłonnym, zastosowanie miejscowej immunosupresji w obrębie rogówki nie tłumi reakcji odrzucenia. Konieczne staje się zatem włączenie układowego leczenia, opartego na steroidach i innych lekach immunosupresyjnych. Udowodniono, że takie postępowanie zwiększa szansę przeżycia przeszczepu w grupach obciążonych dużym ryzykiem, również wtedy, gdy przeszczepienie wykonywano ze wskazań nagłych (emergency keratoplasty) [14].

Bardzo skuteczny i dobrze tolerowany okazał się mykofenolan mofetylu (MMF), lek od ponad dziesięciu lat stosowany w transplantologii nerek [15], serca [16] oraz wątroby [17]. Jest on estrem 2-morfolinoetylowym kwasu mykofenolowego (MPA), który hamuje dehydrogenazę monofosforanu inozyny biorącą udział w syntezie nukleozydów guanozynowych. Działanie to hamuje syntezę puryn, niezbędnych do replikacji limfocytów B i T. Ostatnio pojawiły się dowody przemawiające za korzystnym wpływem MMF w zapobieganiu odrzuceniu przeszczepu rogówki u biorców obciążonych dużym ryzykiem. Stosowanie MMF przez co najmniej pół roku po przeszczepieniu dużego ryzyka zwiększa odsetek zabiegów, po których w ciągu roku nie dochodzi do reakcji immunologicznych, z 67 do 89% [18]. Stwierdzono również, że MMF jest co najmniej tak samo skuteczny jak cyklosporyna A w zapobieganiu odrzuceniu przeszczepu rogówki u biorców z grupy dużego ryzyka [19]. Ze względu na korzystniejszy od cyklosporyny profil bezpieczeństwa i brak konieczności monitorowania stężeń we krwi, MMF jest chętniej stosowany w transplantologii rogówki [20].



Po przeszczepieniu rogówki podawanie MMF rozpoczyna się od dawki, wynoszącej 1 g dwa razy na dobę. Leczenie powinno trwać przez pół roku do roku po operacji, a dawkę leku można zmniejszyć do 0,5 g dwa razy na dobę jedynie wówczas, gdy wystąpią działania niepożądane. Kontynuacja leczenia MMF zależy od indywidualnego ryzyka odrzucenia przeszczepu oraz od tolerancji leku.

## Podsumowanie

---

W odróżnieniu od transplantacji narządowych, które najczęściej są wykonywane ze wskazań życiowych, przeszczepienia rogówki mają na celu głównie poprawę funkcjonowania narządu wzroku. Dlatego stosowanie intensywnego leczenia zapobiegającego odrzuceniu przeszczepu rogówki należy rozpatrywać w innych kategoriach. Ma to szczególne znaczenie w keratoplastykach obciążonych dużym ryzykiem, w których zastosowanie ogólnego leczenia immunosupresyjnego, choć jest konieczne i przynosi wymierne korzyści, nie gwarantuje przyjęcia przeszczepu na poziomie porównywalnym z przeszczepieniami przeciętnego ryzyka. Konieczność

częstego zgłaszania się do kontroli oraz działanie immunosupresji układowej mogą ponadto wpływać na pogorszenie jakości życia chorego. Inaczej zatem będą wyglądały rozważania dotyczące kwalifikacji do przeszczepienia rogówki obciążającego dużym ryzykiem u chorego jednoocznego, u którego keratoplastyka daje nadzieję na poprawę funkcjonowania narządu wzroku, a zarazem funkcjonowania ogólnego, a inaczej u chorego obuocznego, którego drugie, zdrowe oko ma zadowalającą użyteczną ostrość wzroku. Opisany postęp w zakresie dopasowywania w obrębie układu HLA, jak i stosowanie nowych leków immunosupresyjnych, cechujących się korzystnym profilem terapeutycznym, mogą przynieść wymierną korzyść chorym, u których rozważamy przeszczepienie rogówki obciążone dużym ryzykiem odrzucenia.

## Piśmiennictwo

---

- 1 Foster C, Azar D, Dohlman C, Smolin and Thoft's The Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

- 2 Forrester J, Kuffova L. Corneal Transplantation: An Immunological Guide to the Clinical Problem. London: Imperial College Press, 2004.
- 3 Ritterband D, Shah M, Meskin S, et al. Efficacy and safety of voriconazole as an additive in Optisol GS: a preservation medium for corneal donor tissue. *Cornea* 2007;26:343-7.
- 4 Waldock A, Cook S. Corneal transplantation: how successful are we? *Br J Ophthalmol* 2000;84:813-5.
- 5 Medawar P. Immunity to homologous grafted skin: the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 1948;29:58-69.
- 6 Niederkorn J. The immune privilege of corneal allografts. *Transplantation* 1999;67:1503-8.
- 7 Borderie V, Guilbert E, Touzeau O, Laroche L. Graft Rejection and Graft Failure After Anterior Lamellar *Versus* Penetrating Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2011;151:1024-1029.e1.
- 8 Tabbara K. Pharmacologic strategies in the prevention and treatment of corneal transplant rejection. *Int Ophthalmol* 2008;28:223-32.
- 9 Maguire M, Stark W, Gottsch J et al. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology* 1994;101:1536-47.
- 10 Hopkins K, Maguire M, Fink N, Bias W. Reproducibility of HLA-A, B, and DR typing using peripheral blood samples: results of retyping in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Group (corrected). *Hum Immunol* 1992;33:122-8.
- 11 Reinhard T, Bohringer D, Enczmann J et al. HLA class I and II matching improves prognosis in penetrating normal-risk keratoplasty. *Dev Ophthalmol* 2003;36:42-9.
- 12 Reinhard T, Bohringer D, Enczmann J, et al. Improvement of graft prognosis in penetrating normal-risk keratoplasty by HLA class I and II matching. *Eye (Lond)* 2004;18:269-77.
- 13 Khaireddin R, Wachtlin J, Hopfenmuller W, Hoffmann F. HLA-A, HLA-B and HLA-DR matching reduces the rate of corneal allograft rejection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:1020-8.
- 14 Maier P, Bohringer D, Reinhard T. Clear graft survival and immune reactions following emergency keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:351-9.
- 15 European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. *Transplantation* 1999;68:391-6.
- 16 Rose M, Smith J, Dureau G, et al. Mycophenolate mofetil decreases antibody production after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:282-5.
- 17 Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:442-50.
- 18 Reinhard T, Mayweg S, Sokolovska Y, et al. Systemic mycophenolate mofetil avoids immune reactions in penetrating high-risk keratoplasty: preliminary results of an ongoing prospectively randomized multicentre study. *Transpl Int* 2005;18:703-8.
- 19 Reis A, Reinhard T, Voiculescu A, et al. Mycophenolate mofetil *versus* cyclosporin A in high risk keratoplasty patients: a prospectively randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1268-71.
- 20 Birnbaum F, Bohringer D, Sokolovska Y, et al. Immunosuppression with cyclosporine A and mycophenolate mofetil after penetrating high-risk keratoplasty: a retrospective study. *Transplantation* 2005;79:964-8.