

Limbale stamcelle-transplantasjoner og transplantater



Jon Roger Eidet,
MD



Tor Paaske Utheim,
MD, PhD

Klinisk nytteverdi for behandling av konjunktivale lidelser ved transplantasjon.



anatomisk inndeles i tre regioner: 1) den tarsale (eller palpebrale) konjunktiva, 2) den bulbære konjunktiva og 3) fornix. Plateepitelcellene har cellemembran-forankrede muciner på den apikale overflaten, mens begercellene utskiller gel-dannende muciner til tårefilmen. De konjunktivale mucinene er nødvendige

Konjunktiva

Det konjunktivale epitelet er ikke-keratinisert og er minst to celledag tykt. Det består av to fenotypisk forskjellige celletyper, flerlaget plateepitel (90 - 95%) og begerceller (5 - 10%), i tillegg til enkelte lymfocytter og melanocytter. Konjunktiva kan

for god tårefilmkvalitet. Tårefilmen har en rekke funksjoner, blant annet fjerning av små uregelmessigheter i hornhinnen hvilket gir en jevn refraktiv overflate. Konjunktiva beskytter i tillegg øynene mot mekanisk stress og sykdomsfremkallende agens.

Konjunktivale epiteliale stamceller

Konjunktivale stamceller regenererer kontinuerlig det konjunktivale epitelet ved å gi opphav til både flerlaget plateepitelceller og begerceller. En rekke tilstander, herunder etseskader og autoimmune sykdommer, kan skade disse stamcellene. Resultatet kan bli tørre øyne, varierende grad av arrvevdannelse og keratinisering av konjunktiva. I enkelte tilfeller utvikles limbal stamcellesvikt, som blant annet kan føre til sterke smerter, lysskyhet og synsnedsettelse.

Konjunktival arrdannelse og keratinisering

I tilfeller med alvorlig konjunktival arrvevdannelse og limbal stamcellesvikt er det ofte nødvendig å gjenopprette en sunn konjunktiva før den limbale stamcellesvikten kan tilhele. Kirurgisk behandling

av symblefaron inkluderer fjerning av arrvev for å gjenopprette en dype fornix. Dette har vanligvis vært etterfulgt av ulike metoder for å forebygge re-obliterering av fornix, blant annet bruk av symblefaron-ring, Mitomycin-C, eller ved transplantasjon av amnionhinne, konjunktiva eller oralslimhinne.

Kirurgisk gjenoppretting av konjunktiva
Ved kirurgisk gjenoppretting av konjunktiva har det vært benyttet forskjellige konjunktivale substitutter. De fleste studier har imidlertid anvendt autograft fra oralslimhinne og amnionhinne, enten separat eller sammen.

Graft

Konjunktivale autograft er blitt brukt til å dekke små konjunktivale defekter etter fjerning av pterygium. Åpenbare begrensede faktorer ved bruk av autograft er størrelsen på defekten som skal dekkes, og hvor mye frisk konjunktiva som er igjen. Er konjunktiva affisert, for eksempel hos pasienter med Stevens-Johnson syndrom (SJS) og okulær cicatrisiell pemfigoid (OCP), anbefales ikke høsting av autograft på grunn av risikoen for reaktivering av sykdommen. Disse begrensninger har ført til forskning på alternative konjunktivale substitutter, inkludert oralslimhinne og neseslimhinne.

Fordelen med autograft fra oralslimhinnen er at den er tilgjengelig i store mengder. Ulempene inkluderer blant annet: 1) tap av friskt vev ved høsting av oralslimhinne, 2) estetisk avvik i tykkelse og farge i forhold til konjunktiva og 3) mangel på begerceller.

Neseslimhinne er blitt transplantert for å gjenoppbygge fornix i tilfeller med kjemiske og termiske brannskader samt hos pasienter med OCP. En fordel med å bruke neseslimhin-

nen er at den inneholder et stort antall begerceller. Nasale autograft har vært i stand til å opprettholde begerceller ved ti års oppfølging postoperativt. Komplisert kirurgisk innhøsting av neseslimhinne og potensielt stor donorsted-morbiditet gjør imidlertid at neseslimhinne-autograft er lite brukt.

Transplantasjon av amnionhinne

Mer enn sytti år etter at amnionhinnen først ble tatt i bruk i oftalmologien har den en fremtredende rolle innen rekonstruksjon av øyeoverflaten. Amnionhinnen er spesielt egnet til klinisk bruk på grunn av dens evne til å fremme tilheling av epitel, redusere betennelse, kar- og arrvevsdannelse og lindre smerter. Før transplantasjon blir amnionhinnen fryst (-70 til -80°C) på en måte som gjør at cellene dør. Dette betyr at amnionhinnen primært fungerer som en matriks og ikke i kraft av transplanterte funksjonelle celler. De senere år er det også utviklet andre metoder for å preservere amnionhinnen. Transplantasjon utføres enten som en permanent basalmembran-erstatning med amnionhinneepitelet vendt utover, som en midlertidig "patch" med epitelet vendt innover eller ved en kombinasjon av de to metodene "sandwich-teknikken". Amnionhinnen er blitt brukt til konjunktival gjenoppbygging ved en rekke tilstander. I tilfeller med kronisk betennelse er det derimot en tendens til vedvarende retraksjon og arrvevsdannelse etter transplantasjonen.

Ex vivo dyrkede konjunktivale substitutter

I 2002 ble den første transplantasjonen av dyrkede humane konjunktivale epitelceller rapportert. Dyrkede konjunktivale epitelceller er siden blitt brukt til å reparere konjunktiva-

le defekter ved kirurgi for pterygium, fjerning av konjunktivale nevi, ved residiverende virale papillomer, ved komplikasjoner etter trabekulektomi og ved keratokonjunktivitt. Noen år senere ble det rapportert en teknikk hvor limbale og konjunktival epiteliale celler dyrkes samtidig for behandling av limbal stamcellesvikt og symblefaron som følge av etseskader. Dyrkning av celler ex vivo har to åpenbare fordeler: 1) mulighet til å påvirke transplantatet til en viss grad før transplantasjon, f. eks. øke andelen begerceller, og 2) muliggjør svært liten (1 x 1 mm) vevsbit fra donorregionen. Transplantasjon av konjunktivale epitelceller dyrket på amnionhinne i stedet for transplantasjon av amnionhinne alene gir fordelen av umiddelbar epitelial tilheling.

Gjenoppretting av konjunktiva ved transplantasjon av dyrkede ikke-konjunktivale celler

Epidermale epiteliale celler dyrket på amnionhinne er blitt transplantert til apeøyne. Et flerlaget og viabelt transplantat ble bekreftet to uker etter operasjonen. Tilstedeværelsen av konjunktivale cellemarkører i transplantatet ble bekreftet med immunhistokjemi. Begerceller ble imidlertid ikke utviklet.

Konklusjon

Flere forskjellige vevskilder kan anvendes for å gjenopprette konjunktiva ved skade eller sykdom. Hvilken vevstype som bør anvendes for å få et optimalt resultat, avhenger av flere forhold, inkludert sykdomsmekanisme og omfanget av konjunktival skade.

