

Graft Versus Host Hastalığı

GRAFT VERSUS HOST DISEASE

Erdoğan TERZİ*, Yavuz PEKSARI**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Yrd.Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Graft versus host hastalığı (GVHD) allojenik kemik iliği transplantasyonunun sık görülen komplikasyonudur. GVHD en sık kemik iliği transplantasyonunu takiben görülmekle birlikte radyasyon uygulanmamış kan ürünleri transfüzyonu, maternal- fetal transfüzyon ve solid organ transplantasyonu sonrası da gelişebilmektedir. Bu makalede GVHD'nin klinik şekilleri, histopatolojisi, tedavisi ve patogenezi tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Graft Versus Host Hastalığı, Dermatoloji

T Klin Dermatoloji 2001, 11:227-236

Summary

Graft versus host disease (GVHD) is a frequent complication of allogeneic bone marrow transplantation. GVHD is mostly seen after bone marrow transplantation, but it has also resulted from transfusion of nonirradiated blood products, from maternal- fetal transfusions and following solid organ transplants. In this paper, the clinical manifestations, histopathology, treatment and pathogenesis of GVHD is discussed.

Key Words: Graft Versus Host Disease, Dermatology

T Klin J Dermatol 2001, 11:227-236

Graft versus host hastalığı immun yanıtı baskılanmış bireylere lenfoid hücrelerin infüzyonu veya transplantasyonu sonucunda bu hücrelerin çoğalıp konağın yabancı doku uygunluk antijenlerine karşı immunolojik sitotoksik bir reaksiyon oluşturması sonucunda gelişir. Graft versus host hastalığı, allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrasında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

1966 yılında Billingham (1) graft versus host hastalığının gelişimi için gerekli koşulları şu şekilde belirtmiştir:

1. Graft immun yetenekli hücreler içermelidir.
2. Alıcı organizmada antijenik uyarıma ne-

den olacak, graft için yabancı doku uygunluk antijenleri bulunmalıdır.

3. Alıcının immun sistemi baskılanmış olmalı ve yabancı lenfoid hücrelere karşı reaksiyon oluşturamamalıdır.

Doku uygunluk antijenleri çekirdekli hücrelerin yüzeyinde yer alan glikoprotein yapısındaki antijenlerdir. Bu antijenler farklı kromozomlardaki çeşitli genler tarafından kodlanmaktadır. Bunların en önemlileri olan majör doku uygunluk antijenleri 6. kromozomun kısa kolunda HLA bölgesinde kodlanırlar. HLA antijenleri tam uyumlu bireyler arasında yapılan transplantasyonlarda da graft versus host hastalığı gelişebilmektedir. Bu durum minör doku antijenlerinin de graft versus host reaksiyonunda rolü olduğunu göstermektedir (2).

Son yıllarda eş yumurta ikizleri arasında yapılan izograft transplantasyonlarda ve olograft transplantasyonlarda spontan iyileşen hafif bir reaksiyon olarak akut graft versus host reaksiyonu

Geliş Tarihi: 12.04.2001

Yazışma Adresi: Dr.Erdoğan TERZİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbni Sina Hastanesi
Dermatoloji AD
06100 Samanpazarı, ANKARA

geliştiği gösterilmiştir. Otolog kemik iliği yapılan hastalarda siklosporin ve IL-2 kullanımı sonrasında GVHD benzeri lezyonlar geliştiği bildirilmektedir (3,4). Bu durum graft versus host reaksiyonunda diğer bazı immunolojik mekanizmaların rol oynadığını ortaya koymaktadır. Kemik iliği transplantasyonu sonrası supresör T lenfositlerde azalma meydana gelmektedir. Supresör T hücrelerinin azalması sonucunda sitotoksik ve doğal öldürücü hücreler üzerindeki kontrol bozulmakta ve hücreler HLA antijenlerine fazla bağımlı olmadan doku hasarı geliştirmektedir. Başarılı bir kemik iliği transplantasyonu sonrasında immun sistem yeniden oluştuğunda supresör T lenfosit sayısı normale dönmekte ve olay kendini sınırlamaktadır.

Graft versus host hastalığının geliştiği durumlar aşağıda belirtilmektedir.

1. Kemik iliği transplantasyonu
2. İmmun yetmezliği olan hastalara X ışınları uygulanmamış kan ürünlerinin transfüzyonu
3. Solid organ transplantasyonu
4. İmmun yetmezliği olan fetusa annenin lenfositlerinin geçişi.

Kemik iliği transplantasyonu lösemi, lenfoma, aplastik anemi ve konjenital immün yetmezlik hastalarında uygulanan ve gün geçtikçe daha fazla önem kazanan bir tedavi yöntemidir.

Kemik iliği transplantasyonunda majör doku uygunluk antijenlerinin özellikle HLA-A, HLA-B, HLA-D antijenlerinin aynı olmasına dikkat edilir. Doku uygunluk antijenleri ne kadar uygunsuzsa graft versus host hastalığı da o derece hafif seyirlidir. Doku uygunluk antijenleri benzerlik gösteren farklı bireyler arasındaki transplantasyona allojenik transplantasyon denilir. Günümüzde en sık uygulanan transplantasyon şeklidir. Allojenik transplantasyonu yapılan hastaların %50-80'inde graft versus host hastalığı gelişmekte ve bu hastaların %40'ında olay ölümlerle sonlanmaktadır.

Graft versus host hastalığının gelişebileceği diğer bir durum immün yetmezliği olan hastalara X ışınları uygulanmamış kan ürünlerinin transfüzyonudur. Bu hastalara destekleyici tedavi

olarak kan ürünleri transfüzyonu yapıldığında dolaşıma immün yetenekli lenfoid hücreler verilmektedir. Bu hücreler çoğalıp öldürücü olabilecek graft versus host hastalığına neden olmaktadır. Bu olguların çoğunda konjenital veya edinmiş immün yetmezlikli hastaların tam kan, eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu veya taze plazma almasıyla GVHD gelişmektedir (5-8). Klein ve arkadaşları AIDS'li bir çocukta transfüzyon sonrası kutanöz graft versus host hastalığı geliştiğini bildirmiştir (9).

Karaciğer, böbrek, pankreas, kalp- akciğer ve incebarsak transplantasyonu sonrası graft versus host hastalığı geliştiğine dair yayınlar bulunmaktadır. Alıcı hücrelerine karşı döner supresif T ve sitotoksik T hücrelerinin yanı sıra lenfokin salgılayan yardımcı T lenfositlerin aktive olarak graft versus host hastalığına neden olmaktadır. Solid organ transplantasyonunda graft versus host hastalığı gelişme olasılığı organların içerdiği lenfoid dokunun miktarına bağlı olarak değişmektedir. Buna göre lenfoid dokunun fazla olduğu pankreas- dalak ve incebarsak transplantasyonunda daha sık graft versus host hastalığı gelişmektedir (10).

İmmün yetmezliği olan fetusa annenin lenfositlerinin geçişi ile de graft versus host hastalığının gelişebileceği gösterilmiştir. Wiskott- Aldrich sendromu, ağır kombine immün yetmezliği, Nezelhof sendromu ve Di George sendromlu fetuslarda T lenfositlerin fonksiyonu bulunmadığından anneden plasenta yolu ile ya da doğum sırasında geçen lenfositleri ortadan kaldırılamayacaktır ve bu lenfositler fetusta hedef organlarda reaksiyon oluşturacaktır. Aynı nedenle doğum sonrasında kan transfüzyonları yoluyla verilen yabancı lenfositler graft versus host reaksiyonuna neden olacaktır (10).

Risk Faktörleri

1. Alıcı yaşı arttıkça graft versus host hastalığı riski artmaktadır (2,11,12). 20 yaş altındaki hastalarda GVHD gelişme insidansı %25 iken, 50 yaş üzerindeki insidans %75 oranındadır (13,14). Yaşlı hastalarda timus dokusu genç hastalara göre daha yetersiz duruma gelir ve GVHD'ını indükleyen T hücre klonlarının oluşmasına

izin verir (12). Ayrıca yaşlı kemik iliği alıcılarında bakteriyel floranın değişmesi, latent viral enfeksiyonlar, tamir mekanizmalarının daha az etkili olması da GVHD gelişmesine katkıda bulunmaktadır (13-16).

2. Özellikle kadın donörden kemik iliği alan erkek hastalarda graft versus host hastalığı riski daha fazladır. Burada rol oynayan mekanizmanın erkek hastalardaki Y antijeninin yabancı lenfoid hücreler tarafından tanınması ve reaksiyon oluşumu ile açıklanmaktadır (17).

3. HLA idantik allojenik kemik iliği yapılıp proflaksi almayan hastaların %70-100'de graft versus host hastalığı gelişmektedir (18-20). Birçok kemik iliği transplantasyon merkezi akut GVHD proflaksisinde metotreksat, siklosporin ve glukokortikoidleri çeşitli kombinasyonlarda kullanılmaktadır.

4. En önemli risk faktörü HLA uyumsuz donörden yapılan kemik iliği transplantasyonlarıdır. Allojenik transplantasyonlarda majör ve minör doku uygunluk antijenlerinin uygunluk GVHD'e yol açabilir (10).

5. Donör ve alıcıda CMV serolojisinin pozitif olması GVHD gelişimi riskini artırır (10).

Graft versus host hastalığının başlangıç zamanları, klinik özellikleri ve patofizyolojik mekanizmaları farklı olan akut ve kronik formu bulunmaktadır.

Akut Graft Versus Host Hastalığı

Akut graft versus host hastalığı allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların %50-80'inde gelişmektedir. Transplantasyonu takiben 7-45 gün ortalama 3 hafta sonra ortaya çıkar. Akut graft versus host hastalığı ateş, deri, karaciğer ve gastroentestinal reaksiyonlarla karakterizedir.

Patofizyolojisi

Akut GVHD matür donör T hücrelerinin transplant alıcısının spesifik antijenlerini tanıması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bir çok çalışmada hastaların deri ve serumlarında hücrelerine karşı spesifik yardımcı ve sitotoksik T lenfositlerin varlığı gösterilmiştir (21,22). Kemik iliği transplantlarının çoğunun HLA idantik donörlerden yapıl-

masına karşılık graft versus host hastalığı gelişmektedir. Bu durum HLA antijen sisteminden farklı doku antijenleri olduğunu göstermiştir (10,23,24). Bu peptidler minör doku antijenleri olarak değerlendirilmiştir. Akut graft versus host hastalığında immun cevap iki evrede oluşmaktadır. Afferent fazda alloreaktif CD4 ve CD8 T lenfositler reseptörleri yoluyla antijen sunan hücrelerdeki sınıf I ve sınıf II alloantijenler ile aktive olurlar. Antijen sunan hücreler IL-1 salgılayarak T lenfositleri aktive ederler. Ayrıca IL-2 salımını ve ekspresyonunu stimule ederler. IL-2'nin etkisi altındaki CD4 ve CD8 T lenfositler klonal olarak çoğalır ve graft versus host reaksiyonuna neden olan efektör hücrelere dönüşürler. IL-1 ve interferon gama gibi sitokinler aktive T hücrelerinin Th1 efektör hücrelere ve sitotoksik T lenfositlere dönüşümüne neden olurlar. Efferent fazda aktive T hücreleri IL-2, IL-3, IL-4, interferon gama, TNF-alfa ve diğer sitokinlerin yapımına neden olur. Bu mediatörler lenfositler, makrofajlar ve NK hücreleri aktive ederler. Aktive olan bu hücreler donör dokularına karşı saldırıya geçerler. MHC bağımlı olmayan NK hücreler akut GVHD'de IL-2, IL-12 ve gama interferon tarafından aktive edilir. Aktive edilen NK hücreler hematopoetik koloni uyarıcı faktörler, TNF-alfa ve interferon gama yapımına neden olur. Aktive sitotoksik T lenfositler ve NK hücreler epidermisi infiltre ederler ve kontakt bağımlı mekanizma ile epidermal hasara neden olurlar. Epidermal hücre nekrozunun apoptozis yoluyla meydana geldiği yapılan ultrastrüktürel çalışmalarda gösterilmiştir (25,26).

Akut graft versus host reaksiyonunun erken fazında keratinositlerde ve dermal endotel hücrelerinde interselüler adezyon molekülü- 1 (ICAM-1) ve sınıf II MHC induksiyonu meydana gelir. IL-1, TNF-alfa, interferon gama yüzey adezyon moleküllerin oluşumunu indüklemektedir. Ek olarak IL-1 lenfositler için kemotaktiktir, vasküler ve epidermal adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sağlayarak CD8+ T lenfositlerden zengin mononükleer infiltrata neden olur (10).

Klinik Seyir

Akut GVHD allojenik HLA idantik kemik iliği transplantasyonu sonrasında %40-50 oranında

görülürken, singeneik transplantasyon sonrası %5-30 oranında görülmektedir. Akut GVHD'nin hedef organları deri, muköz membranlar, KC ve gastrointestinal kanaldır. Hastalığın genellikle ilk başlangıç yeri deridir. En erken deri bulguları kemik iliği transplantasyonu sonrası 5. günde gözlenir. Akut greft versus host hastalığında deri lezyonları genellikle ilk bulgu olmaları ve kolay farkedilebilmeleri nedeni ile hastalığın erken tanısında önemli rol oynarlar. Akut GVHD genellikle yüz, ense, boyun, omuzlarda, gövde üst kısmında ve el içi, ayak tabanında eritemli maküler lezyonlar ile ortaya çıkar. Hastalığın ilk semptomu kaşıntı ve ciltte yanma hissidir. Maküler lezyonlar zamanla ilerleyerek eritematöz yamalar ve plaklar haline dönüşürler. Daha ileri durumlarda bül oluşumu, eritrodermi ve toksik epidermal nekrozis ben-zeri tablo gelişebilir. Büller özellikle basınç ve travma bölgelerinde oluşur. Nikolsky işareti pozitifdir. Dermoepidermal bölgeden ayrılma ile tablo toksik epidermal nekrolizisi andırır. Mortaliteye neden olan bu tablo günümüzde yapılan kemik iliği transplantasyonlarında %4 oranında gelişmektedir.

Akut graft versus host reaksiyonu bazı olgularda el ve ayaklarda lokalize kaşıntılı eritem ve ödemle başlar, kaşıntılı poligonale mor renkli liken planus papüllerine benzerlik gösteren papüler lezyonlar gelişir. Bu şekildeki lezyonlar klasik akut GVHD lezyonlarından daha geç görülürler. Kronik GVHD ilerleyebilir veya kronik GVHD'in ilk bulgularını oluşturabilirler.

Hepatik ve gastrointestinal sistem tutulumu deri bulgularından günler sonra gelişmektedir. Akut graft versus host hastalığının karaciğer tutulumu kendini karaciğer transaminazları, alkalen fosfataz ve direk bilirubin yüksekliği ile gösterir.

Graft versus host hastalığının intestinal sistem bulguları kramp şeklinde karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyaredir (2,10,27).

Son yıllarda enfeksiyonların graft versus host hastalığının oluşumunu artırıcı rolü üzerinde durulmaktadır. Herpes virus ve CMV serolojilerinin pozitifliği ile graft versus host hastalığı arasında ilişki saptanmıştır (28-31). Henüz enfeksiyonların graft versus host hastalığını hangi mekanizma ile artırdıkları kesin olarak bilinmemektedir, bu konudaki araştırmalar devam etmektedir.

Lacaur ve arkadaşları akut GVHD'li bir hastada gelişen herpes zoster enfeksiyonu sonrasında aynı lezyon bölgesinde kronik GVHD'ne ait kutanöz lezyonlar tanımlamışlar ve kronik GVHD gelişmesinde viral tetikleyici faktörlerin rol oynadığını öne sürmüşlerdir (32).

İmmün yetmezliği olan hastalara yapılan kan transfüzyonlarından sonra gelişen akut graft versus host hastalığında lezyonlar transfüzyondan 7-8 gün sonra boyun ve gövde üst kısmında eritemli maküler şeklinde başlar. Reaksiyon 48-72 saatte hızla ilerler. Ateş, diyare, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve ilerleyici bir pansitopeni gelişir. Oldukça şiddetli olan bu reaksiyonda genellikle hastalar organ tutulumu veya araya giren enfeksiyonlardan kaybedilirler.

Klinik Evrelendirme ve Tanı

Hedef organların herbirinde graft versus host reaksiyonunun şiddeti etkilenen deri yüzeyinin oranı, bilirubin düzeyi ve günlük diyare miktarı ile 4 evre üzerinden değerlendirilebilir (Tablo 1).

Akut graft versus host hastalığının tanısında deri lezyonlarından alınan biopsi materyalinin dermatopatolojik incelenmesi büyük önem taşı-

Tablo 1. Akut graft versus host hastalığının klinik evrelendirilmesi

EVRE	DERİ	KARACİĞER	GİS
1	Deri yüzeyinin %25' inden azını kaplayan makülopapüler lezyonlar	Bilirubin düzeyi 2-3 mg/ dl	500- 1000 ml/ gün diyare
2	Deri yüzeyinin %25-50' sini kaplayan makülopapüler lezyonlar	Bilirubin düzeyi 3-6 mg/ dl	1000- 1500 ml/ gün diyare
3	Eritrodermi	Bilirubin düzeyi 6-15 mg/ dl	> 1500 ml/ gün diyare
4	Bül oluşumu	Bilirubin düzeyi > 15 mg/ dl	> 2500 ml/ gün diyare, karın ağrısı veya ileus

maktadır. Belirlenen ilk değişiklik bazal hücrelerde fokal veya difüz vakuoler dejenerasyondur. Üst dermiste difüz lenfositik infiltrasyon ve yoğun ekzositoz izlenir. Epidermiste yer yer piknotik nükleuslu, eosinofilik sitoplazmalı nekrotik keratinositler bulunur ve bu nekrotik keratinositler sıklıkla bir veya daha fazla lenfositle sarılmış olarak bulunurlar. Bu şekilde gelişen nekroza satellit hücre nekrozu adı verilmektedir. Satellit hücre nekrozunda rol oynayan lenfositlerin sitotoksik T lenfositler olduğu gösterilmiştir. Reaksiyon ilerledikçe vakuoler değişiklikler daha belirgin hale gelir. Şiddetli graft versus host reaksiyonunda vakuoller birleşerek bül oluşumu ve subepidermal ayrılmalar izlenir.

Akut graft versus host hastalığında immun fluoresan incelemede olguları %39'unda dermoepidermal bölgede Ig M depolanması bulunur ve ayrıca perivasküler bölgede Ig M ve C3 depolanması da bulunmuştur. İmmunelektron mikroskopik incelemelerde akut GVHD gelişen hastaların biopsi materyallerinde CD4 ve CD8 T lenfositlerin yanısıra CD 56 NK hücrelerin yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir (33,34).

Kronik Graft Versus Host Hastalığı

Kronik graft versus host hastalığı, allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların %25-40'ında transplantasyondan ortalama 100 gün sonra gelişmektedir. Akut graft versus host hastalığından daha az sıklıkla görülmekle birlikte hastaların yaşam süresi uzadıkça kronik graft versus host hastalığının görülme sıklığı artmaktadır.

Patofizyolojisi

Kronik graft versus host reaksiyonunda bazı donör kaynaklı olgun T lenfositler eliminasyondan kaçarlar. Bunun sonucunda kalıcı alloreaktif ve otoreaktif T hücre klonları meydana gelir. Kronik GVHD mononükleer hücre aracılı epitelyal hasar ve fibrozis ile karakterizedir. İnfiltratta CD 8+ sitotoksik T lenfositler daha yoğun olarak bulunur ve direk epitelyal hasara neden olurlar (10). NK, makrofaj ve mast hücreleri ve sitokinler sitotoksikiteye neden olurlar (10). Soluble mediatorler hedef dokularda MHC moleküllerini indüklerler ve

fibroblast proliferasyonunu ve kollajen yapımını stimüle ederler. Mast hücrelerinin degranülasyonu ve kronik aktivasyonu fibrozis gelişimine katkıda bulunmaktadır (2,10,35,36). Allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası dolaşan veya bağlı otoantikörler yaygındır ancak GVHD riskini artırdığı yönünde ilişki bulunamamıştır. Kronik GVHD'li hastaların çoğunda düşük titrede anti-nükleer antikörler bulunmaktadır ancak anti DNA daha az oranda tespit edilmektedir (37,38). Hastaların bir kısmında bazal hücrelere karşı Ig G tipinde anti- korlara rastlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, kronik GVHD hastaları serumlarının immunblotting yöntemiyle nükleolar fosfoprotein olan B 23 ve C 23'ye karşı reaksiyon verdikleri gözlenmiştir (39). Kronik GVHD ile birlikte myastenia gravis, otoimmün tiroidit, myozit, immun trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün hastalıkların görüldüğü bildirilmiştir (40). Kronik GVHD'in otoimmün hastalıklarla beraber görülebilmesi, otoantikörlerin saptanmış olması ve immunfluoresan bulguları hastalığın patogenezinde hücrel immunitenin yanısıra humoral immunitenin de yeri olduğunu göstermektedir.

Klinik Seyir

Kronik graft versus host hastalığında primer tutulan organlar deri ve karaciğerdir. Ayrıca gastrointestinal sistem, tükrük bezleri, akciğer, lakrimal bezler reaksiyondan etkilenebilirler. Hastalık skleroderma, sjorgen sendromu, serozit, artrit, myozit ve pulmoner yetmezlikle kollajen doku hastalıklarına ileri derecede benzerlik gösterebilir.

Kronik graft versus host hastalığında deri lezyonları likenoid ve sklerodermoid olmak üzere iki farklı şekilde izlenmektedir.

Deri lezyonları kronik GVHD' de ilk bulgudur. Hastaların çoğunda başlangıçta avuç içi, ayak tabanında ve ekstremitelerin distalinde hafif kaşıntılı mor renkli likenoid papüller lezyonlar görülür. Bu lezyonlar bir süre sonra hiperpigmentasyon bırakarak düzelirler. Hastalarda yaygın eritem ve düzensiz hiperpigmentasyon görülebilir. Oral mukozada lezyonlar ve tırnak distrofileri görülebilir. Periungual eritem, skatrisiyel alopesi gelişebilir. Likenoid evrede hem deri hem de oral lezyonlar liken planusa ileri derecede benzerlik

gösterir.

Kikuchi ve arkadaşları allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası gelişen lineer kutanöz kronik GVHD olgusu bildirmişlerdir (41).

Daha geç ortaya çıkan sklerodermoid tip GVHD'de lezyonlar gövde, gluteal bölge ve uyluklara yerleşir. Morfea benzeri lezyonlar zamanla birleşerek geniş sklerotik alanlar oluştururlar. Hareket güçlüğü ve eklemlerde kontraktürler gelişebilir. Deri eklerinde destrüksiyon sonucunda skatrisiyel alopesi ve terlemede azalma görülür. Atrofi, retiküler hiperpigmentasyon, telenjektaziler, depigmentasyonla poikilodermi görülür. Minor travmalar sonrası enfeksiyonlar ve ülserasyonlar siktir ve yara iyileşmesi güçtür.

Jones ve arkadaşları KML'li bir hastada donör lökosit infüzyonu sonrasında sklerodermoid tip kronik graft versus host hastalığı geliştiğini bildirmiştir (42).

Ollivier ve arkadaşları akut myeloid lösemi nedeniyle HLA idantik kardeşinden kemik iliği transplantasyonu yapılan hastada dermatomyozit benzeri kronik GVHD geliştiğini göstermişlerdir (43).

Kronik GVHD' in oral lezyonları olarak lökoplaki, mukozal atrofi ve ülserasyonlar görülebilir.

Ekstrakutanöz olarak en sık olarak karaciğer hastalığına katılır. Alkalen fosfataz ve transaminaz düzeylerinde artış saptanır.

Tükrük bezleri ve lakrimal bezlerin etkilenmesiyle kserostomi ve kseroftalmi görülür. Gözyaşının yapılamamasına bağlı olarak korneal erozyonlar gelişebilir. Göz bulguları sjögren sendromunu taklit eder.

Disfaji, odinofaji, diyare, malabsorbsiyon, malnutrisyon gastrointestinal sisteme ait görülebilecek bulgulardır. Pulmoner tutulumda mukosilier disfonksiyon ve submukozal bezlerde destrüksiyon vardır. Bronşiolitis obliterans ve pulmoner fibrozis ile birlikte pulmoner yetmezlik görülür. Büyük ve küçük eklemlerde geçici artralji ve artritler, poliserozit, efüzyonlar ve myozit görülebilir.

Kronik GVHD'in likenoid fazında lezyonlarda hiperkeratoz, hipergranülozis ve irregüler akantoz görülür. Bazal hücrelerde vakuolar değişim ve

epidermiste eosinofilik diskeratotik keratinositler vardır. Bu distrofik keratinositler akut GVHD'da görülen satellit hücre nekrozuna ve liken planusta görülen kolloid cisimciklere benzerlik gösterirler. Üst dermiste liken planus kadar yoğun olmayan ve daha çok perivasküler alanda band şeklinde lenfosit infiltrasyonu vardır.

Sklerotik fazda ise epidermis atrofiktir. Dermide subkutan dokuya kadar uzanan yoğun kollajen demetler bulunur. Deri eklerinde destrüksiyon vardır.

Biopsi materyalinin immunfluoresan incelemesinde dermoepidermal bileşkede %86 oranında Ig M ve C3 depolanması görülür. Ayrıca perivasküler Ig M ve C3 depolanması da gösterilmiştir.

Graft Versus Host Hastalığının Önlenmesi

GVHD allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların yaklaşık %70'inde gelişmekte ve hastaların %40'ında organ tutulumu veya sepsisten dolayı ölüm görülmektedir. GVHD gelişmesini önlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir.

İmmüsupresyon Tedavisi

Standard metotreksat profilaksisi transplantasyondan sonra 1. gün 15 mg/m², 3, 6, 11. gün 10 mg/m² dozda verildikten sonra haftada 1 kez 10 mg/m² dozda tedavi 102 güne tamamlanmaktadır. Randomize bir çalışmada standard 102 günlük metotreksat profilaksisinin akut GVHD görülme sıklığını %25'e kadar azalttığı gösterilmiştir (44). Tek başına siklosporinin akut GVHD'nin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Siklosporin transplantasyondan bir gün önce 12 saatte bir 1,5 mg/kg dozda IV olarak verildikten sonra 6,5 mg/kg dozda oral olarak verilir. Kontrollü çalışmalarda standard MTX tedavisiyle 6 aylık siklosporin tedavisi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Kombine immüsupresif tedavinin GVHD insidansını azalttığı gösterilmiştir. Randomize bir çalışmada standard MTX tedavisi ile MTX, antitimosit globulin ve prednizon kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Akut GVHD gelişme insidansı standard MTX tedavisi alan hastalarda %48 iken kombinasyon tedavisi alan hastalarda %21

olarak saptanmıştır (44). Standart MTX ile 0,5-1 mg/kg/gün prednizon kombinasyonu ve siklosporin ile prednizon kombinasyonu karşılaştırıldığında akut GVHD insidansı sırasıyla % 47 ve % 28 olarak saptanmıştır (44).

Antitimosit globulin (ATG) lenfositlerin kompleman arayıcılığıyla lizisine neden olmaktadır. Metotreksatın tek başına kullanılmasıyla %48 oranında görülen GVHD gelişme insidansının ATG ile kombine tedaviyle %21'e düştüğü rapor edilmiştir (44).

Graft versus host hastalığında yeni bir yaklaşım kemik iliği transplantasyonu öncesinde lenfositlerin arındırılmasına yöneliktir. Lenfositlerin GVHD'da efektör hücre oldukları için transplantasyon öncesi uzaklaştırılmaları ile GVHD'in önlenmesi amaçlanmaktadır. Monoklonal antikolar ve immunotoksinler bu amaçla kullanıldığında GVHD insidansı belirgin ölçüde azaltılmaktadır.

Graft Versus Host Hastalığının Tedavisi

Akut GVHD Tedavisi

Hafif kutanöz GVHD nemlendiriciler ve orta potente topikal kortikosteroid tedavisine cevap verebilir. Toksik epidermal nekrolizis benzeri tablo gelişen hastalar yanık ünitelerinde tedavi edilmelidir.

Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek araşidonik asit yolunu inhibe eder. Araşidonik asit yolundan kemotaktik faktörler, permeabilite artıran ve vazodilatatör ajanların ortaya çıkmasını engellerler. Glukortikoidler lenfositlerin sayısını ve fonksiyonlarını azaltmaktadır. IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , IFN-gama eks-presyonunu azaltmaktadır. Antijen sunan hücreler olan makrofaj ve langerhans hücrelerin fonksiyonlarını inhibe ederler. Akut GVHD tedavisinde orta ve ileri evre hastalarda genellikle yüksek dozda pulse tedavisi veya 2 mg/kg/gün dozda başlanması tavsiye edilmektedir. Grade II ve IV hastaların yaklaşık %50'si sistemik kortikosteroid tedavisine cevap vermektedir ve hastaların %25'inde tam iyi-leşme saptanmıştır. Steroide yanıtız olgularda tedaviye siklosporin ve ATG eklenebilmektedir (45).

Siklosporin

T hücrelerinden IL-2 yapımını inhibe eder. Böylece T yardımcı ve sitotoksik T lenfositlerin proliferasyonu inhibe olur. IL-2 sentezinin bozulmasıyla epidermiste aktive sitotoksik T hücrelerinin sayısı azalmaktadır. Ayrıca siklosporin T lenfositlerden IFN-gama gibi sitokinlerin sekresyonunu inhibe eder. IFN-gama sekresyonunun azalması ICAM molekülünün down regülasyonuna neden olur. Siklosporin genellikle 3- 5 mg/kg/gün dozda verilmektedir. Ancak kombine tedavilerde değişik dozlarda kullanılmaktadır.

Sistemik kortikosteroid ve siklosporine dirençli olgularda takrolimus, OKT-3, mycofenolate mofetil tedavileri tedavide kullanılabilir. Bir yayında siklosporin tedavisine cevap vermeyen olgularda siklosporinin yerine takrolimus kullanılmış ve hastaların %12'sinde tedaviye yanıt alındığı gözlenmiştir (44).

Sistemik kortikosteroid ve siklosporine cevap vermeyen kutanöz akut GVHD hastalarında alternatif olarak PUVA tedavisi kullanılabilir. PUVA tedavisinin immunmodulatör etkisi ve sitokinler üzerinden yarar sağladığı düşünülmektedir. Langerhans hücrelerinin sayısını, antijen sunma fonksiyonunu ve sitokin sentezini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca doz bağımlı olarak IL-2 üretimini baskılayarak lenfosit fonksiyonlarında değişikliğe neden olur. IFN gama ve IL-2 down regülasyonu ile HLA-DR ekspresyonunu inhibe etmektedir.

Wiesmann ve arkadaşları akut GVHD olan 20 hastaya haftada 4 seans PUVA tedavisiyle hastaların 15'inde tedaviye cevap almışlardır (46).

Tedavilere cevap alınmayan olgularda thalidomid, IL-2 reseptör antikoları ve anti CD 5 spesifik immunotoksin (Xoma Zyme) gibi tedaviler uygulanabilmektedir. İmmünsüpresif tedaviye dirençli olgularda aktive T lenfositler ve NK hücrelere spesifik farelerden elde edilen immunglobulin M antikoları ve anti TNF- alfa tedavileri kullanılabilirliği bildirilmektedir (44).

Kronik GVHD Tedavisi

Kronik GVHD'de tatmin edici tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Sınırlı kronik GVHD'de tedaviye gerek yoktur ancak jeneralize mukozal sika sendromu, fibrozis, infeksiyon kontrolü önem-

lidir. Hastaların yaklaşık %30'unda sistemik kortikosteroidler ile tam remisyona izlenmiştir. Oral olarak 1 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Yüksek riskli hastalar prednizolon ve siklosporin kombinasyonu ile tedavi edilmektedir.

Tedaviye dirençli kronik GVHD'de talidomid (10,47,48), PUVA (2,10,49,50), UVA 1 (51), UVB (52-54), ekstrakorporeal fotokemoterapi (2,10,55-57) ve mycofenolate mofetil (58) ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir.

Marcellus ve arkadaşları tedavilere dirençli sklerodermoid tip kronik GVHD olan 27 hastaya 1mg/kg/gün dozda 3 ay süreyle etretinat tedavisi uygulanmış ve 20 hastada tedaviye cevap aldığı saptanmıştır (59). Etretinatın fibroblastların büyümesinin inhibisyonu, dermisdeki fibroblastlardan kollajen yapımının inhibisyonu yoluyla etki gösterdiği öne sürülmüştür.

Kronik oral GVHD lezyonlarının topikal siklosporin ve azatiopürin solüsyonlarına ve PUVA tedavisine iyi cevap verdiği bildirilmektedir (9,60,61).

Graft versus host reaksiyonunda ilgi çekici bir nokta reaksiyonun belirgin bir antilösemik etki gösterdiğinin ortaya çıkarılması olmuştur. Transplante olan graft konağın hücrelerini yabancı olarak kabul ettiği gibi konakta kalan lösemik hücreleri de yabancı olarak kabul etmekte ve onlara karşı reaksiyon oluşturmaktadır. Son yıllarda GVHD'nin anti lenfoma etkisi de olduğu gösterilmiştir. GVHD ke-mik iliği transplantasyonu sonrası en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte aynı zamanda anti tümör etki göstermektedir. GVHD'nin tedavisinde tümör relapsını önleyecek ek tedaviler uygulanmadıkça tek başına GVHD'nin tedavisi hastanın yararına olmayacak yaşam süresini etkilemeyecektir.

KAYNAKLAR

1. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966-67; 62: 21-78.
2. Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous Graft-versus-Host Disease. *Arch Dermatol* 1998; 134: 602-12.
3. Yeager AM, Vogelsang GB, Jones RJ, et al. Induction of cutaneous graft-versus-host disease by administration of cyclosporine to patients undergoing autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79: 3031-5.
4. Massumoto C, Benyec MC, Sale G, et al. Close simulation of acute graft-versus-host disease by interleukin-2 administered after autologous bone marrow transplantation for malignancy. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 351-6.
5. Alain G, Carrier C, Beaumier L, Bernard J, et al. In utero acute graft-versus-host disease in a neonate with severe combined immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 862-5.
6. Berger RS, Dixon SL. Fulminant transfusion-associated graft-versus-host disease in premature infant. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 945-50.
7. Rubeitz N, Tahor A, Salem Z, Gharzuddine W, Kibbi AG. Posttransfusion graft-versus-host disease in two immunocompetent patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 862-5.
8. Öztürk MA, Güneş T, Konaş O, Per H. Kan değişimi sonrası gelişen graft-versus-host hastalığı. *Erciyes Tıp Dergisi* 1997; 19: 52-6.
9. Klein C, Fraitag S, Foulen E, Raffoux C, et al. Moderate and transient transfusion-associated cutaneous graft-versus-host disease in a child infected by Human Immunodeficiency Virus. *The Am J Medicine* 1996; 101: 445-6.
10. Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 369-92.
11. Herve P, Cahn J-Y, Beatty PG. Graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from donors other than HLA- identical siblings. In: Burakoff SJ, Deeg HJ, Ferrara J, Adkinson K, eds. *Graft-versus-host disease: Immunology, pathophysiology and treatment*. New York: Dekker, 1990:425-54.
12. Storb R, Tomas ED. Graft-versus-host disease in dog and man: the Seattle experience. *Immunology Rev* 1985; 88: 215-38.
13. Klingeman HG, Storb R, Fefer A, Deeg HG, et al. Bone marrow transplantation in patients aged 45 years and older. *Blood* 1986; 67: 770-6.
14. Weisdorf D, Hakke R, Blazer B, Miller W, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 1197-203.
15. Ringden O, Paulin T, Lonnquist B, Nilsson B. An analysis of factors predisposing to chronic graft-versus-host disease. *Exp Hematol* 1985; 13: 1062-7.
16. Michallet M, Corront B, Bosson JL, Reiffers J, et al. Risk factors for GVHD: study of 157 patients from Bordeaux. Grenoble, Marseille. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3 (Supply 1): 226.
17. Gale RP, Bartin MM, van Bekkum DW, Biggs JC, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 1987; 67: 397-406.
18. Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. Bone marrow transplantation (Part 1). *N Eng J Med* 1975; 292: 832-43.
19. Lazarus HM, Coccia PF, Herzig RH, et al. Incidence of acute graft-versus-host disease with and without methotrexate prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation patients. *Blood* 1986; 67: 1172-5.
20. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al. Hyperacute graft-

- versus-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1986; 60: 1172-5.
21. Kasten-Spartes C, Masset M, Varrm F, et al. Phenotype and function of T lymphocytes infiltrating the skin during graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1989; 47: 621-4.
 22. Gashet J, Mahe B, Milpied N, Devilder MC, et al. Specificity of T cells invading the skin during acute graft-versus-host disease after semiallogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Invest* 1993; 91: 12-20.
 23. Den Haan J, Sherman N, Blokland E, et al. Identification of a graft-versus-host disease associated human minor histocompatibility antigen. *Science* 1995; 268: 1476-80.
 24. Perrault C, Decary F, Brochu S, et al. Minor histocompatibility antigens. *Blood* 1990; 76: 1269-80.
 25. Langley RGB, Walsh N, Nevill T, et al. Apoptosis is the mode of keratinocyte death in cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 187-90.
 26. Yoo YH, Gilliam AC, Whitaker-Menezes D, Korngold R, Murphy GF. Experimental induction and ultrastructural characterization of apoptosis in murine acute cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 389-98.
 27. Horn TD. Graft-versus-host disease. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: Mc Graw Hill Inc 1999; 1426-34.
 28. Gratama JW, Sinnige LGF, Weijers TF, et al. Marrow donor immunity to herpes simplex virus: Association with acute graft versus host disease. *Exp Hematol* 1987; 15: 735.
 29. Bostrom L, Ringden O, Forsgren M. Strong donor mononuclear cell reactivity for herpes simplex virus antigen in immune donor/recipient pairs is associated with acute graft versus host disease. *Transplat Proc* 1992; 24: 376-7.
 30. Appleton AL, Suiland L, Peiris JS, et al. Human herpes virus- 6 infection in marrow graft recipients: Role in pathogenesis of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 777-82.
 31. Miller W, Flynn P, Mc Collough J, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: An association with graft versus host disease. *Blood* 1986; 67: 1162-7.
 32. Lacour JP, Sirvent N, Monpoux F, et al. Dermatomal chronic cutaneous graft-versus-host disease at the site of prior herpes zoster. *Br J Dermatol* 1999; 141: 587-9.
 33. Takata M, Imai T, Hirone T. Immunoelectron microscopy of acute graft versus host disease of the skin after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* 1993; 46: 801-5.
 34. Acevedo A, Aramburu J, Lopez J, et al. Identification of Natural Killer (NK) Cells in lesions of Human cutaneous graft-versus-host disease: Expression of a Novel NK-Associated Surface Antigen (Kp 43) in Mononuclear Infiltrates. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 659-66.
 35. Claman HN. Mast cell depletion in chronic graft-versus-host disease. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 248.
 36. Levi-Schaffer F. Mast cell fibroblast interactions in health and disease. *Chem Immunol* 1995; 61: 161-85.
 37. Rouquette-Gally AM, Boyeldieu D, Gluckman E, Abvaf N, et al. Autoimmunity in 28 patients after allogeneic bone marrow transplantation: comparison with Sjogren's syndrome and scleroderma. *Br J Haematol* 1987; 66: 45-7.
 38. Lister J, Messner H, Keystore AE, Miller R, Fritzier MJ. Autoantibody analysis of patients with graft-versus-host disease. *J Clin Lab Immunol* 1987; 24: 19-23.
 39. Wesierska-Gadek J, Penner E, Hitchman E, et al. Nucleolar Proteins B23 and C23 as Target Antigens in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Blood* 1992; 79: 1081-6.
 40. Tse S, Saunders EF, Silverman E, Vajsar J, et al. Myasthenia gravis and polymyositis as manifestations of chronic graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23 (4): 397-9.
 41. Kikuchi A, Okamoto S, Takahashi S, et al. Linear chronic cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 1004-6.
 42. Jones-Caballero M, Fernandez-Herrera J, et al. Sclerodermatous graft-versus-host disease after donor leucocyte infusion. *Br J Dermatol* 1998; 139: 889-92.
 43. Ollivier I, Wolkenstein P, Gherardi R, Wechsler J. Dermatomyositis-like graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 1997; 138: 558-59.
 44. Sullivan KM. Graft-versus-host disease. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ. *Hematopoietic Cell Transplantation*, Blackwell Science Inc, 1999; 515-36.
 45. Uçkan D, Çetin M, Tezcan İ, Tuncer M. Kemik iliği transplantasyonu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1999; 30: 12-7.
 46. Weismann A, Weller A, Lischka G, Klingebiel T, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with PUVA: results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 151-5.
 47. Rovelli A, Arrigo C, Nesi F, Balduzzi A, et al. The role of thalidomide in the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease following bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 577-81.
 48. Sastry PS, Powles RL. Thalidomide for chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 933-4.
 49. Aubin F, Brion A, Deconinck E, et al. Phototherapy in the treatment of cutaneous graft-versus-host disease. *Transplantation* 1995; 50: 151-5.
 50. Atkinson K, Weller P, Ryman W, et al. PUVA therapy for drug-resistant graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1986; 1: 227-36.
 51. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Gruss C, Gottlöber P, et al. Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA 1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 134-6.

52. Enk CD, Elad S, Vexler A, et al. Chronic graft-versus-host disease treated with UVB phototherapy. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22 (12): 1179-83.
53. Tanasescu S, Balguerie X, Thomine E, et al. Eczema-like cutaneous graft-versus-host disease treated by UVB therapy in a 2-year-old child. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126 (1): 31-3.
54. Van Dooren-Greebe RJ, Schattenberg A, Koopman RJJ. Chronic cutaneous graft-versus-host disease: successful treatment with UVB. *Br J Dermatol* 1991; 125: 498-9.
55. Gerber M, Greinhart B, Volc-Platzer B, Kalhs P, et al. Complete remission of lichen- planus- like graft-versus-host disease (GVHD) with extracorporeal photochemotherapy (ECP). *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 517-9.
56. Rossetti F, Zulian F, Dall'amico R, et al. Extracorporeal photochemotherapy as single therapy for extensive, cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 1995; 50: 149-51.
57. Dippel E, Goerdts S, Orfanos CE. Long- term extracorporeal photoimmunotherapy for treatment of chronic cutaneous graft-versus-host disease: Observation in four patients. *Dermatology* 1999; 198: 370-4.
58. Bassara N, Blau WL, Romer E, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 61-5.
59. Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer ER, et al. Etrretinate therapy for refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1999; 98: 66-70.
60. Epstein JB, Nantel S, Sheoltch SM. Topical azathioprine in the combined treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 683-7.
61. Redding SW, Callender NS, Haveman CW, Leonard DL. Treatment of oral chronic graft-versus-host disease with PUVA therapy: case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 183-7.