

# Allojeneik Hematopoetik Hücre Transplantasyonu Sonrası Kutanöz Graft Versus Host Hastalığında Klinik Özellikler: Türkiye’de tek merkezden uzun süreli takip sonuçları

*CLINICAL MANIFESTATIONS OF CUTANEOUS GRAFT VERSUS HOST DISEASE AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION: RESULTS OF STUDY WITH LONG-TERM FOLLOW-UP IN A SINGLE CENTER FROM TURKEY*

Hatice ŞANLI\*, Pelin EKMEKÇİ\*\*, Mutlu ARAT\*\*\*, Günhan GÜRMAN\*\*\*\*

\* Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

\*\* Uz.Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Dermatoloji AD,

\*\*\* Uz.Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji AD, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi,

\*\*\*\* Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji AD, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, ANKARA

## Özet

**Amaç:** Çalışmamızda allojeneik hematopoetik hücre transplantasyonu yapılan ve kutanöz graft versus host hastalığı tespit edilen hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal-Metod:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji-Onkoloji Anabilim Dalı Kemik iliği transplantasyon ünitesinde allojeneik hematopoetik hücre transplantasyonu yapılan ve kutanöz graft versus host hastalığı gelişen 54 hastanın klinik özellikleri incelenmiş ve istatistiksel olarak analizleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların 17’sinde akut kutanöz graft versus host hastalığı, 13’ünde akut kutanöz graft versus host hastalığı gözlenmeksizin de novo kronik kutanöz graft versus host hastalığı, 24’ünde akut kutanöz graft versus host hastalığını takiben sekonder progresif tip kronik kutanöz graft versus host hastalığı tespit edilmiştir. Kronik kutanöz graft versus host hastalarının 23’ünde likenoid, 10’unda sklerodermoid lezyonlar tespit edilmiş olup sklerodermoid graft versus host hastalığı olan olguların 3’ü likenoid lezyonlar üzerinden gelişmiştir. Kronik graft versus host hastalarının %73’ünde oral mukoza lezyonları, %47’sinde tırnak lezyonları ortaya çıkmıştır. Takip sırasında exitus olan 14 olgunun % 50’si kronik graft versus hastalığı ile ilişkili nedenlerden dolayı kaybedilmiştir.

**Sonuç:** Graft versus host hastalığı deri bulguları yönünden çok zengin olup, bu bulgular hastalığın erken tanısında oldukça önemlidir. Kutanöz graft versus host hastalığı kemik iliği transplantasyon hastalarında morbiditeyi etkileyen en önemli komplikasyondur.

**Anahtar Kelimeler :** Akut graft vs host hastalığı,  
Kronik graft vs host hastalığı,  
Deri belirtileri

T Klin Dermatoloji 2003, 13:24-33

## Summary

**Objective:** In this study, we aimed to evaluate the clinical features of patients with cutaneous graft versus host disease developed after allogeneic hematopoietic cell transplantation.

**Material-Method:** Fiftyfour patients who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation in Ankara University Faculty of Medicine, Department of Hematology-Oncology & Bone Marrow Transplantation Unit and developed cutaneous graft versus host disease are clinically evaluated and the results are statistically analysed.

**Results:** Seventeen patients developed acute cutaneous GVHD, 13 patients developed de novo chronic GVHD and 24 patients developed secondary progressive chronic GVHD following acute cutaneous GVHD. Of the 33 patients with chronic GVHD, lichenoid lesions were observed in 23 and sclerodermoid lesions were observed in 10. In three patients sclerodermoid cutaneous GVHD occurred following lichenoid phase. Oral lesions were observed in 73% and nail lesions were observed in 47% of patients with chronic cutaneous GVHD. During the follow-up period 14 patients with chronic GVHD died and in 50% of them the reason of death was related to chronic GVHD.

**Conclusion:** Graft versus host disease has a wide spectrum of cutaneous manifestations which have great importance in the early diagnosis of the disease. Cutaneous graft versus host disease is the most important complication effecting the morbidity of bone marrow transplantation.

**Key Words:** Acute graft vs host disease,  
Chronic graft vs host disease,  
Cutaneous manifestations

T Klin J Dermatol 2003, 13:24-33

Graft-versus-host hastalığı (GVHH) sıklıkla allojeneik hemapoietik hücre transplantasyonlarından (AHHT) sonra ortaya çıkan, deri belirtilerinin ön planda olduğu, morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli relaps dışı komplikasyondur. GVHH'nda sadece deri değil bir çok organ da etkilenebilir.

Billingham, 1966 yılında GVHH için gerekli koşulları şu şekilde tanımlamıştır: 1. Graft immün yetenekli hücreler içermeli 2. Alıcı organizmanın immün sistemi yabancı hücrelere karşı reaksiyon oluşturamayacak şekilde baskılanmış olmalı 3. Alıcı ve verici dokularda antijenik farklılıklar olmalı (1). Otolog veya sinjeneik kök hücre transplantasyonlarından sonra da GVHH gelişebilmekle birlikte allojeneik nakillere göre çok azdır (2,3).

Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bu konuda pek çok immünolojik çalışma bulunmaktadır. Akut, kronik ve sinjeneik GVHH alıcı dokudaki histokompatibilite antijenlerinin verici kökenli T lenfositleri aktive etmesi sonucu ortaya çıkar (4).

GVHH gelişimindeki risk faktörlerinin daha iyi anlaşılmasına rağmen AHHT sonrası GVHH görülme sıklığı yapılan nakildeki verici akrabalığı ve HLA doku uyumuna göre %40 ile 70 arasında değişmekte olup halen transplant hekimleri için en önemli problemi oluşturmaktadır. GVHH en sık AHHT sonrasında bildirilmekle birlikte kan ürünlerinin transfüzyonu, solid organ transplantasyonları sonrası ve neonatal GVHH şeklinde de karşımıza çıkabilir (5-9).

Deri hem akut hemde kronik GVHH'da en sık etkilenen organdır. Hastalığın erken tanınmasında önemli rolü vardır. Deri bulguları morbidite ve mortaliteyi de etkiler. Çalışmamızda üniversitemiz transplant merkezinde AHHT yapılan hastalarda kutanöz akut ve/veya kronik GVHH gelişen hastaların klinik özellikleri incelenmiş ve analizleri yapılmıştır.

## Hastalar ve Metod

### *Hastalar ve donörler*

Çalışma grubumuzu Nisan 1992- Aralık 2001 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İbni-Sina Hastanesi Hematoloji BD Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi'nde AHHT yapılan 256 hastadan Dermatoloji ABD'da kutanöz GVHH tespit edilen 30 erkek, 24 kadın toplam 54 hasta oluşturdu. Bu hastaların yaş ortalamaları 30 (min:14-max:46) bulundu. Hastaların çoğunluğuna hematolojik maligniteleri (AML=20, KML=30, MDS=2 ve, sfingolipidoz =1) nedeniyle AHHT yapılmıştı. Vericilerin 32'si erkek, 22'si kadın ve yaş ortalamaları 30 (min:12, max:50)'du. Hasta ve verici bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

### *Transplant Özellikleri*

Kutanöz GVHH gelişen hastalarda hematopoetik hücre kaynağı olarak 28 hastada kemik iliği, 26 hastada periferik kök hücre kullanıldı. Alıcı verici arasında 26 (%48,1) olguda cinsiyet uyumsuzluğu ve 33 (%38,8) olguda ABO uyumsuzluğu gözlemlendi. Hazırlık rejimi olarak hastaların ikisi hariç hepsine Busulfan (16mg/kg) + Siklofosfamid (120mg/kg) verildi. Diğer iki hasta ise indirgenmiş hazırlık rejimi (Fludarabin+ Antitimosit globulin+ Arabinozid-C veya Busulfan) aldılar. Tüm hastalara GVHH profilaksisi için siklosporin (5mg/kg/gün) ve kısa süreli Metotreksat (+1. gün 15mg/m<sup>2</sup>, +3., 6±11. günler 10mg/m<sup>2</sup>) verildi.

**Tablo 1.** Kutanöz GVHH - Hasta ve donör bilgileri

Hasta Sayısı	54 (30E, 24 K)
Yaş ortalaması	29.94 ( 14-46 )
Yaş grupları	0-20 yaş : 10 hasta 21-40 yaş: 32 hasta 41 ve üzeri yaş: 12 hasta
Hematopoetik hücre kaynağı	Kemik iliği: 28 Periferik kök hücre: 26
Tanı	Akut miyeloblastik lösemi:20 Kronik miyelositer lösemi: 31 Miyelodisplastik sendrom: 2 Sfingolipidoz: 1
Hazırlık rejimi	BU+siklofosfamid: 52 Fludarabine (Flu)+ATG+ARA-C: 1 FLU+ATG+BU: 1
GVHH Profilaksisi	CSA+MTX: 52 (standart hazırlık) CSA+mikofenolat mofetil :2 (indergenmiş hazırlık)
Verici Bilgileri	Cinsiyet: 32 E + 22 K Yaş ortalaması: 30,63 (12-50) Alıcı verici cinsiyet uyumsuzluğu: 26 Kadın verici-erkek alıcı :12 ABO uyumsuzluğu: 21

Hastalar Dermatoloji ABD'nca transplantasyon öncesinde ve transplantasyon sonrasında Transplant Polikliniği ile işbirliği içinde belli aralıklarla takip edildi. Kutanöz GVHH tanısı klinik ve dermatopatolojik olarak kondu.

### Sonuçlar

Nisan 1992 – Aralık 2001 tarihleri arasında KIT ünitesinde AHHT yapılan ve Kutanöz GVHH tespit edilen 54 hastanın 24'ünde akut kutanöz GVHH takiben sekonder progressif tip kronik kutanöz GVHH gelişti. Hastaların 17'sinde yalnızca akut kutanöz GVHH, 13'ünde akut GVHH gözlenmeksizin "de novo" kronik kutanöz GVHH tespit edildi.

### *Kutanöz GVHH 'ında Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi*

GVHH için risk olduğu bilinen bazı faktörler (alıcı ve verici cinsiyeti, alıcı yaşı, ABO uyumu) değerlendirildi. Sonuçlar ki 2 yöntemi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Kutanöz GVHH gelişen olgularda , alıcı cinsiyetleri (30 erkek, 24 kadın; p=0,42) ve verici cinsiyetlerinde (32 erkek, 22 kadın; p=0,17) dağılım açısından anlamlı fark yoktu. Alıcı-verici cinsiyeti (26 hastada uyumsuz, 28 hasta uyumlu ; p=0.79) ve ABO uyumu (21 hasta uyumsuz, 33 hasta uyumlu; p=0.10) ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Hematopoetik hücre kaynağı olarak alloKİ ve alloPKH kullanılan hastalar arasında oran olarak anlamlı fark yoktu (28 hastaya AlloKI, 26 hastaya AlloPK; p=0.79).

### *Akut Kutanöz GVHH Klinik Özellikler*

Otuzdokuz hastada transplantasyondan sonra ortalama 25. günde (min:6-max:90 gün) kutanöz

akut GVHH (AGVHH) gelişti. Kutanöz AGVHH gelişen 39 hastanın klinik derecelendirilmesi yapıldı. Vücut yüzeyinin %25'inden azında eritematöz maküler/ papüler lezyonlar I. derece; Vücut yüzeyinin %25-'inde eritematöz maküler/papüler lezyonlar II. derece; eritrodermi II.derece, bül veya genelize epidermal nekroz IV. derece olarak değerlendirildi (10) Buna göre 22 hastada I. derece, 13 hastada II. derece, üç hastada III. derece, bir hastada IV. derece GVHH saptandı. Akut Kutanöz GVHH'da gelişen deri lezyonları Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalarda subjektif yakınma olarak 4'ünde ağrı, 4'ünde kaşıntı tespit edildi

Likenoid papüllerin görüldüğü bir hasta progresif likenoid kronik graft versus host hastalığına (KGVHH) ilerledi. Yaygın eritem polimorf benzeri lezyonların görüldüğü hastada da progresif KGVHH gelişti. Büllöz lezyonlardan yapılan immunohistokimyasal incelemelerde immün depolanma saptanmadı.

### *Kronik Kutanöz GVHH Klinik Özellikler*

Hastaların 37'sinde transplantasyondan sonra ortalama 10. ayda (min:40 gün, max:3,5 yıl) kutanöz kronik GVHH gelişti. Kutanöz KGVHH 10 hastada progresif, 14'ünde sessiz, 13'ünde ise de novo başlangıç gösterdi.

Kutanöz GVHH hastalarının 23'ünde likenoid GVHH gelişti. Bunlardan üç hasta sklerodermoid forma ilerledi. Kutanöz GVHH hastalarının toplam 10'unda sklerodermoid GVHH tespit edildi. Kutanöz KGVHH gelişen hastaların deri lezyonlarının özellikleri Tablo 3'de verilmiştir.

Kutanöz GVHH gelişen hastaların 22'sinde (%73) oral mukoza tutulumu gözlemlendi. Bu hastala-

**Tablo 2.** Akut Kutanöz GVHH'da deri lezyonları

Deri Lezyonu	Hasta Sayısı (n=39)
• Koltuk altı, kasıkta sınırlı, mor-kırmızı eritem, hiperpigmentasyon, deskuamasyon	22
• Boyundan itibaren gövdede yaygın makülopapüler eritematöz erüpsiyon	14
• Akral eritem	7
• Yüzde lokalize eritem, ödem	3
• Kulakta lokalize eritem, ödem, bül (lokalize TEN)	1
• Yaygın eritem polimorf benzeri hedef lezyonlar içeren erüpsiyon	1
• Likenoid papül	1
• Perifolliküler papül	1

**Tablo 3.** Kutanöz KGVHH hastalığında gelişen deri lezyonları

Deri Lezyonu	Hasta Sayısı (Toplam 30)
• Mor-viole likenoid papül, plak	15 (2 hastada zona skatrisi üzerinde)
• Skleroz	10 (5 jeneralize, 5 lokalize)
• Hiperpigmentasyon	7
• Poikilodermi	4
• Kserozis	5
• Ülser	1
• Büllöz lezyon	1
• İktiyozis benzeri deskuamasyon	1
• Vitiligo	2
• Keratozis Pilaris	1
• Alopesi	15

rın 16'sında deri lezyonları da vardı. Yedi hastada ise deri lezyonu olmadan oral mukoza lezyonları saptandı. Lezyonlar dil, yanak, dudak ve gingivada lokalize idi. Oral mukoza lezyonlarının özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Kutanöz KGVHH'da tırnak lezyonları liken planus benzeri değişiklikler şeklinde olup 14 hastada (%47) gözlemlendi. En sık tespit edilen bulgular longitudinal çizilenme ve pürüzlenme idi. Tırnak lezyonlarının özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Kronik GVHH'lı olgular deri ve organ tutulumları göz önüne alınarak klinik sınıflandırma yapıldı (11). On iki hastanın sınırlı (lokalize- deri ve/veya karaciğer) ve 25 hastanın yaygın (ekstensive - multiorgan tutulumu) tutulum özelliği gösterdiği tespit edildi.

### ***Kutanöz GVHH-Mortalite***

Nisan 1992 - Eylül 2001 tarihleri arasında toplam 54 hasta kutanöz GVHH nedeniyle takip edildi. Bu hastaların 25'inde yaygın tip tutulum vardı. Transplantasyon tarihinden itibaren ilk 24 ay içinde (min:4 ay, max: 24 ay) hastaların 14'ü (%26) ex oldu. Kalan 40 hastanın ortalama takip süresi 37 ay (min: 8 ay, max: 113 ay) olarak tespit edildi.

Exitusla sonlanan olgulardan 7'si (%50) KGVHH ile ilişkili nedenlerden dolayı, 2'si AGVHH ile ilişkili nedenlerden dolayı kaybedilmiştir. Bu hastalarda tanı, cinsiyet, hematopoetik hücre kaynağı açısından önemli bir farklılık dikkati çekmemiştir (Tablo 6). Ölen KGVHH olgularının

hepsinde yaygın KGVHH tespit edilmiştir. KGVHH nedeniyle kaybedilen hastalarda deri tutulumu primer ölüm nedeni olmayıp daha çok morbidite ve yaşam kalitesini etkilemiştir.

### **Tartışma**

Graft versus host hastalığı akut ve kronik olmak üzere iki formda karşımıza çıkar. AKIT'den sonra AGVHH ortaya çıkma sıklığı %40-50, sinjeneik HHT'den sonra %5-30'dur (12,13) AHHT'den sonra KGVHH gelişme insidansı %30-50 arasında değişmektedir (4).

Yapılan çalışmalarda GVHH gelişiminde bazı risk faktörleri tespit edilmiştir. Hem major, hem de minor HLA uyumsuzluğu GVHH insidansını artırır. Minör histokompatibilite antijen farklılığından kaynaklanan AGVHH insidansı %40-50'dir. Optimal şartlarda bile (HLA tam uyumlu, kardeş verici, kemoproflaksi yapılmış alıcı) AHHT sonrası II-IV. derece AGVHH gelişme riski %40-50 olarak bildirilmektedir (14-16). Hastalarımızın hepsine HLA idantik kardeş vericilerden

**Tablo 4.** KGVHH'da oral mukoza lezyonlarının özellikleri

Lezyon	Hasta Sayısı (Toplam 22)
• Beyaz plak	13
• Retiküler beyaz çizgiler	4
• Erozyon / ülser	12
• Hiperemi	4
• Kserostomi	5
• Pyojenik granülom	1
• Gingivitis	1

**Tablo 5.** KGVHH'da tırnak lezyonlarının özellikleri

Lezyon	Hasta Sayısı (Toplam 14)
• Longitudinal çizilenme	13
• Tırnak plağında pürüzlenme	7
• Frajilite	5
• Onikolizis	1
• Ptergium	3
• Lunulada ülser	1
• Onikoatrofi	3
• Periungual eritem	1
• Opasite/kalınlaşma	1

**Tablo 6.** Allojeneik kök hücre transplantasyonu sonrası kutanöz GVHH gelişen ve ölümlü sonlanan olguların özellikleri

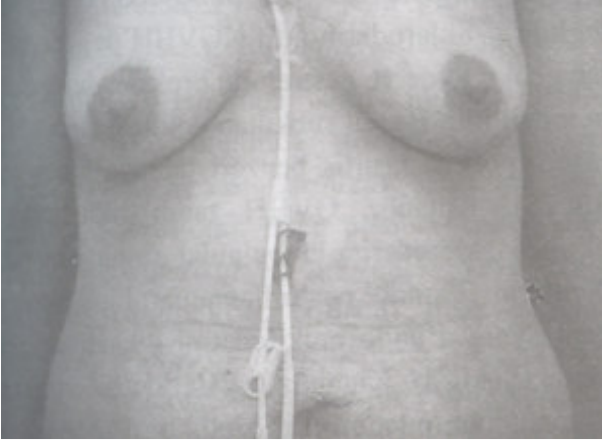
İsim	Tanı	Cinsiyet	Yaş	Tx kaynağı	AGVHH	KGVHH	Yaşam süresi	Ölüm nedeni
AG	KML	E	34	AlloPK	-	+	12 ay	KGVHH
FB	MDS	E	17	AlloPK	+	+	18 ay	KGVHH
RD	KML	E	14	AlloPK	+	+	13 ay	KGVHH
HM	KML	E	37	AlloPK	+	+	19 ay	KGVHH
AT	KML	E	19	AlloPK	+	-	4 ay	AGVHH
MB	AML	E	34	AlloPK	+	-	6 ay	?
CK	AML	E	20	AlloKI	-	+	24 ay	KGVHH
SY	KML	E	26	AlloKI	-	+	14,5 ay	KGVHH
YY	KML	K	27	AlloKI	+(deri dışı)	+	6 ay	KGVHH
MG	Sfingolipidoz	E	23	AlloKI	+	-	5 ay	Graft yet
NK	AML	K	26	AlloKI	+	-	4 ay	AGVHH
ZC	KML	K	32	AlloKI	+	-	5 ay	Nüks
GB	AML	K	34	AlloKI	+	-	16 ay	AGVHH
MK	AML	K	29	AlloKI	+	-	24 ay	Nüks

hemapoietik hücre nakli yapılmıştır. AHHT'de alıcı yaşı arttıkça GVHH insidansı artmaktadır. Yirmi yaş altında GVHH %25 iken, 50 yaş üstünde %75'dir (17, 18). Bizim serimizde kutanöz GVHH değerlendirildiğinde olguların %81'ini 20 yaş üzerindeki hastaların oluşturduğu ve özellikle 21-40 yaş arasında (32 hasta, %59) tepe değere ulaştığı izlenmiştir. Gerek alıcı gerekse de verici cinsiyeti GVHH riskini etkilemektedir. Erkek alıcılara, kadın vericilerden AHHT yapıldığında GVHH riski artmaktadır (19). Yapılan bir çalışmada erkek hastaya allosensitive kızkardeşinden AHHT yapıldığında GVHH riski %66, aynı kemik iliğini bir başka kadın hasta aldığı risk %39 olarak saptanmıştır (18). Kutanoz GVHH gelişen hastalarımızda verici cinsiyeti, alıcı-cinsiyet uyumu, ABO uyumu yönünden anlamlı farklılık saptanmamış ve serimizde alıcıların cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Proflaksi GVHH riskini belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Proflaksi yapılmayan hastalarda GVHH riski %70-100'lere çıkmaktadır (20, 21). Çeşitli proflaksi şemaları bulunmaktadır. Bir çok merkezde methotreksate+siklosporin-A (MTX+CSA) ve glukokortikoidlerle değişik kombinasyonlar kullanılmaktadır (22). Ünitimizde de tüm olgulara rutin MTX+CSA proflaksi şeması uygulanmaktadır. Bu şemayı bırakan bir olgumuz III. Derece AGVHH (Deri+gastrointestinal sistem tutulumu) nedeniyle posttransplant 4. ayda kaybedilmiştir.

AGVHH transplant sonrası 7-45 gün (ortalama 3 hafta) içinde gelişir. İlk bir hafta içinde gelişen olgu sayısı çok azdır. Bu durum genellikle HLA uyumsuz graft sonrası, immunsupresyon verilmeyen olgularda gelişir ve hiperakut GVHH olarak adlandırılır (4). Aşırı sitokin üretiminden kaynaklanır ve çok şiddetli jeneralize inflamasyonla karakterizedir. Serimizde 39 Akut kutanöz GVHH olgusunda başlangıç süresi ortalama 25 gün (min:6 gün, Max:90 gün) olarak saptandı. Akut GVHH'da deri lezyonları sıklıkla ilk ve en sık görülen bulgularlardır. İlhan ve arkadaşları AGVHH'da deri tutulumunu %96.5 olarak bildirmişlerdir (23). Deri dışında en sık tespit edilen semptom gastrointestinal traktus ve/veya karaciğerle ilgilidir. Yüzdoksan dört hastalık bir seride deri lezyonlarının başlama süresi ortalama 20 gün (7-50) olarak bulunmuştur (24). Kutanoz AGVHH olgularımızın büyük çoğunluğu stage I-II (%56, %33) olarak tespit edilmiştir.

AGVHH'da en sık tespit edilen deri lezyonu el içi, ayak tabanı, kulak sayvanı, boyun ve sırtın üst kısmında kaşıntı ve/veya yanma ile birlikte eritematöz erüpsiyonla başlar. Erken lezyonlar follikülosentrik soluk eritematöz makül ve papüllerdir. Geniş yüzeyleri tutabilir. Hafif lezyonlar spontan veya tedavi ile kısa sürede düzeler ve postinflamatuvar pigmentasyon bırakır (4, 24, 25). Biz de olgularımızda en sık pigmentasyon ve deskuamasyonla gerileyen, sırasıyla aksilla-inguinal bölge, gövde-boyun, yüz, kulak sayvanı,



**Şekil 1.** Akut graft versus host hastalığında generalize makulopapüler eritematöz erüpsiyon

el içi, ayak tabanı lokalizasyonlu eritematöz makulopapüler lezyonlar saptadık (Şekil 1). En sık etkilenen bölge aksilla ve inguinal bölge olarak gözlemlendi. Kutanöz GVHH bazen AGVHH'ni düşündürülen yaygın morbiliform erüpsiyonla başlayıp hemen likenoid ve sklerodermoid forma dönüşebilir (4). Olgularımızdan birinde yaygın eritem polimorf benzeri lezyonların görüldüğü eritematöz-büllöz lezyonlar ile başlayıp iyileşmeden likenoid ve takiben sklerodermoid KGVHH geliştiği saptanmıştır. Bir olguda yaygın likenoid ilaç erüpsiyonu benzeri lezyonlarla başlayıp likenoid KGVHH'ya dönüşüm gözlenmiştir.

AGVHH'da şiddetli reaksiyonlarda büll, jeneralize ekfoliyatif dermatit ya da TEN benzeri lezyonlar gelişebilir (4,25,26). Epidermal nekroz olguların %6'sında ortaya çıkar. Ya basınca maruz kalan yerlerde lokalize olur, ya da yayılır (25-27). Biz sadece tek bir olgumuzda lokalize TEN (kulak sayvanı) tespit ettik.

Literatürde akut folliküler GVHH oldukça sık ve epidermisteki diğer bölge tutulumlarına göre erken safhada geliştiği bildirilmiştir (28,29). Olgularımızdan birinde perifolliküler papüler lezyonların ilk ve tek lezyon olarak görülmüştür.

Akral eritem başta 5-FU, folinik asit, alfa-IFN olmak üzere bazı kemoterapötiklerin yan etkisi olarak ortaya çıkabilen ancak AGVHH'nın da bir bulgusu olan klinik tablodur (30,31). Sadece 3 olgumuzda AGVHH bulgusu olarak akrall eritem saptadık.

AGVHH'da mukoza tutulumu çok iyi dokümanite edilmemiştir çünkü kemoterapiye bağlı mukozitten ayırmak güçtür (25). Mukozit olgularımızın hemen hepsinde gelişmiştir.

Literatürde, AGVHH'da görülebilen büllöz pemfigoid olguları bildirilmiştir (32).

Kronik GVHH transplantasyondan sonraki 40 gün-4 ay (ortalama 100 gün) içinde ortaya çıkar. Sıklığı AKIT sonrası %30-50 arasındadır. KGVHH'da deri %90-100 tutulur (4). Kronik kutanöz GVHH genetik farklılık gösteren toplumlarda farklı olabileceği ve Japon hastalarda Kutanöz KGVHH insidansını (%28), USA ve Avrupa'daki hastalara göre (%79-90) daha düşük olduğu bildirilmiştir (33). Arslan ve arkadaşları, allojeneik periferik kök hücre transplantasyonu yapılan 20 nonlenfoblastik lösemi hastasında KGVHH insidansını %70 olarak bildirmişlerdir (23).

Kutanöz KGVHH nedeniyle izlediğimiz 30 hastada lezyonlar transplantasyon sonrası ortalama 10. ayda (40 gün, 3.5 yıl) ortaya çıkmıştır. Literatürde en geç tanı konulan KGVHH 15. ay olarak bildirilmiştir (26).

KGVHH gelişiminde AGVHH risk faktörüdür (1,4). Bir çalışmada KGVHH'ların %25'nin AGVHH olmadan, %60'nın grade I AGVHH, %80'nin grade II-IV AGVHH'dan geliştiği tespit edilmiştir (1). Bir başka çalışmada görülme sıklığı progresif KGVHH için %32, sessiz KGVHH için %36, de novo başlangıç için %30 olarak bildirilmiştir (25). Bazı çalışmalarda ise AGVHH'nın KGVHH gelişiminde risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (33). Kutanöz AGVHH gelişen olgularımızın %61'inde (%27'si progresif, %38'i sessiz başlayan) kutanöz KGVHH gelişmiştir. Kutanöz KGVHH olgularımızın %35'i de novo başlamıştır. Bu sonuçlar literatürde bildirilenlere yakın bulunmuştur.

Kronik GVHH'da derinin oldukça sık tutulduğu ancak sadece deri değil oral ve oküler mukoza, submukozal glandlar ve karaciğerin de diğer sık tutulan organlar olduğu bildirilmiştir (1, 4).

Kutanöz GVHH da deri lezyonları likenoid ve sklerodermoid olmak üzere esas olarak iki tipte ortaya çıkar. Bu lezyonlar spontan gelişebildiği

gibi UV ışınları, fizik travma, herpes zoster hatta borrelia enfeksiyonları ile de tetiklenebilir (4,25,26). Bazı çalışmalarda liken planus benzeri ve skleroderma benzeri lezyonlara ender rastlandığı bildirilmiştir (33). Çalışmamızda kutanöz KGVHH'larının 23'ünde (%77) likenoid KGVHH tespit edildi. Bunlardan 3 hasta sklerodermoid KGVHH'na ilerlemiştir. Dolayısıyla sklerodermoid KGVHH 10 olguda (% 33,3) tespit edilmiştir. Likenoid KGVHH erken dönemde ortaya çıkan ve kolay tanınabilen lezyonlardır. Mor-viole veya eritematöz papül ve plaklar ile klasik liken planustan zor ayrılır. Bazen büllöz, papüloskuamöz ve atrofik yüzey özellikleri gösterebilir. Sıklıkla periorbital, kulak, el içi-ayak tabanı tutulur, jeneralize olabilirler (4, 25). Kutanöz GVHH tanısıyla izlediğimiz olgularda en sık tespit edilen bulgu mor-viole likenoid papül-plak tarzı lezyonlar şeklindedir. İki olguda likenoid lezyonlar zona skatrasi üzerinde lokalize olarak saptanmıştır (Şekil 2). Dermatomal yerleşimli likenoid GVHH literatürde de bildirilmiştir (34-36).

Sklerodermoid KGVHH daha geç gelişen endüre, sklerotik, parlak beyazımsı sınırları belirgin olmayan plaklar ile başlar. Genellikle erkenden yama tarzında hiperpigmentasyon ve poikilodermik değişiklikler ortaya çıkar. Sklerodermoid KGVHH jeneralize veya lokalize olabilir. Lokalize form daha çok bacadta gözlenir. Sklerotik yüzeyde ülser, büllöz lezyonlar gelişebilir. Akroskleroz ve Raynaud gibi progresif sistemik sklerodermada



**Şekil 2.** Dermatomal yerleşimli likenoid graft versus host hastalığı

görülen bulgular sklerodermoid KGVHH da sık değildir. Sklerodermoid KGVHH'da lezyonlar daha çok gövde ve ekstremitte proksimalinde olmaya meyillidir. Bazen subkutan doku ve fascia tutulur ve eozinofilik fasiitis benzeri tabloya neden olur (1,4,25). Kutanöz GVHH tanılı hastalarımızın 10'unda sklerodermoid bulgular tespit edilmiştir. Olguların 7'sinde postinflamatuvar hipo-hiperpigmentasyon, 4'ünde poikilodermi dikkatimizi çekmiştir (Şekil 3). Kutanöz GVHH'da hiperpigmentasyon iyi tanımlanmış bir özelliktir. Bunlar çoğunlukla post-inflamatuvardır (4,25,37). De novo melanoderma da kutanöz GVHH bulgusu olabilmektedir (37). Olgularımızdan 2'sinde vitiligo gelişimi tespit edilmiştir. KGVHH da bazı otoimmün hastalıklar gelişebilmektedir (4).

Deri kuruluğu olgularımızın hepsinde gözlenmekle birlikte beş olguda kuruluk oldukça şiddetli olarak tespit edilmiştir, bir olguda da KGVHH zemininde edinsel iktiyozis gelişmiştir. Literatürde benzer olgular bildirilmiştir (38, 39).

Ülser, bül daha az görülen bulgular olarak saptanmıştır. Alopesi generalize sklerodermoid (n=5) KGVHH olanların hemen hepsinde şiddetli formda, likenoid olgularda hafif şiddette ortaya çıkmıştır.

Literatürde dermatomyoziti andıran KGVHH (30), liken sklerozis et atrofikus benzeri lezyonlar (31), yine piebaldizm alanında bulgu veren KGVHH bildirilmiş ve piebaldizm alanında daha

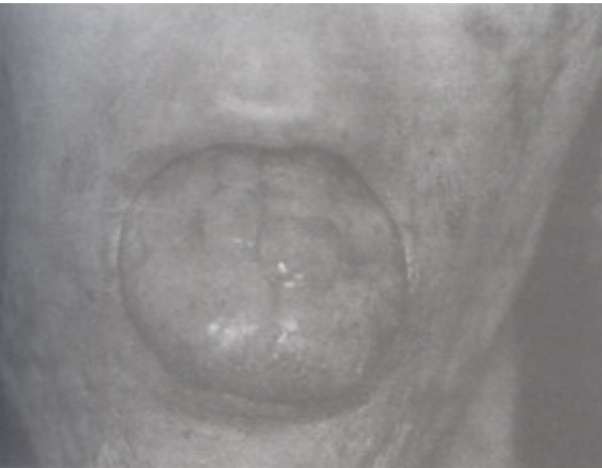


**Şekil 3.** Sklerodermoid kronik graft versus host hastalığı poikilodermik lezyonların klinik görünümü

immünreaktif olduğu belirtilmiştir (40-42). Bizim olgularımızda benzer bulgulara rastlanmamıştır.

Kronik GVHH'ında oral mukoza (OM) lezyonları %80 oranında görülmektedir. Oral mukaza lezyonları hastalarımızın %73'ünde tespit edilmiştir. Kserostomi, liken planus benzeri değişiklikler, retiküler beyaz lezyonlar veya beyaz plaklar, mukozal atrofi, erozyon, ülser gelişimi, submukozal fibrozis görülebilir (4,25,26,43). Pyojenik granülom nadir görülen bir bulgudur (44). Ağızda ve gözde sicca sendromu görülebilir (1, 4, 25). Oral mukoza tutulumu KGVHH'nın tek bulgusu olabilir (24). Bizim olgularımızdan 6'sında deri tutulumu olmayıp sadece oral mukoza tutulumu tespit edilmiştir. Oral mukozada en sık kserostomi, bukkal mukoza ve dilde beyaz plak, erozyon, ülser, retiküler çizgilenmeler, hiperemi tespit edilmiştir. Bir olguda dilde pyojenik granülom oluşumu tespit edilmiştir (Şekil 4).

Literatürde KGVHH tırnak tutulumuna ilişkin değerlendirmeler az sayıdadır. KGVHH'da tırnak değişiklikleri daha çok liken planusun tırnak lezyonlarına benzer (4,25,45,46). Diskeratozis kongenitayı düşündüren tırnak değişiklikleri olabilir (47). Hatta yüzeysel beyaz onikomikozisin KGVHH'nın ilk bulgusu olabileceğini ileri süren bildiriler mevcuttur (46). Tırnak tutulumu ilk tutulum bulgusu olabilir (48) Olgularımızın %47'sinde tırnak değişikliği tespit edilmiştir. En sık görülen bulgular tırnak plağında longitudinal çizgilenmeler



**Şekil 4.** Kronik graft versus host hastasında oral mukoza tutulumu (dilde eroziv değişiklikler ve pyojenik granülom oluşumu)



**Şekil 5.** Kronik graft versus host hastalığında tırnaklarda periangual eritem, pterijum oluşumları ve onikoatrofi.

ve pürüzlenme olmuştur. Onikoatrofi, pterijum oluşumu, lunulada ülserasyonlar da diğer tespit edilen bulgulardır (Şekil 5).

AGVHH, AKITden sonra surveyi azaltan önemli bir nedendir. Orta-şiddetli AGVHH'lı hastaların yarısı ölümle sonlanır. Direkt AGVHH nedeniyle ölüm oldukça azdır. AGVHH genel prognozu etkiler. Bu dönemde en önemli ölüm nedeni enfeksiyonlardır ve en sık 3. ve 4. aylarda ortaya çıkar (1,4,24-26). Üç olgumuz AGVHH nedeniyle kaybedilmiştir. Olgularımızın çoğu I. ve II. derece GVHH olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda grade I'de surveyin az etkilendiği, %25'inde KGVHH geliştiği bildirilmiştir (4). KGVHH hem mortalite hem de morbiditeyle bağlantılıdır. Bazı serilerde KGVHH'da mortalite %40 olarak bildirilmiştir. İnfeksiyon, kaşeksi ve karaciğer disfonksiyonu en önemli mortalite nedenleridir (25). Kutanöz GVHH tanısıyla izlediğimiz 54 hastanın 14'ü (%26) takip sırasında ölmüştür. Bu olgulardan 7'si (%57) KGVHH ile bağlantılı bir nedenden dolayı kaybedilmiştir. Kutanöz lezyonlar mortaliteden çok hastalığın morbiditesini ve yaşam kalitesini etkileyen bir faktör olarak saptanmıştır.

Deri tutulumu GVHHda morbiditeyi etkileyen en önemli komplikasyondur. Çalışmamızda kutanöz GVHH'ında deri bulgularının zenginliği, GVHH'nın erken tanısında rolü ve transplantasyon ünitelerinde hematolog-dermatolog işbirliğinin önemi bir kez daha vurgulanmıştır.



**KAYNAKLAR**

1. Deeg HJ, Storb R. Graft-versus-host disease: Pathophysiological and Clinical Aspect. *Ann Rev Med* 1984; 35: 11-24.
2. Yeager AM, Vogelsang GB, Jones RJ, Farmer ER, Altomonte V, Hess AD, Sontos GW. Induction of graft-versus-host disease by administration of cyclosporine to patients undergoing autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79: 3031-5.
3. Massumoto C, Benguse MC, Sale G, Beauchamp M, York A, Thompson JA, Buckner CD, Fefer A. Close stimulation of acute graft-versus-host disease by interleukin 2 administered after autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancy. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 351-6.
4. Johnson Lt Col ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 369-72.
5. Berger RS, Dixon SL. Fulminant transfusion-associated graft-versus-host disease in a premature infant. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 945-50.
6. Ray TL. Blood transfusions and graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1347-50.
7. Kimball P, Ham J, Eisenberg M, King A, Fisher R, Rhodes C, Posner M. Lethal graft-versus-host disease after simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 1685-1688.
8. Grant D, Garcia B, Oheme-Fianco, Zhong R, Mimeault R, Sutherland F, Duff J. Graft-versus-host disease after clinical small-bowel/ liver transplantation. *Transplant Proceed* 1990; 22: 2464.
9. Tawfik N, Jimbow K. Acute graft-versus-host disease in an immunodeficient newborn possibly due to cytomegalovirus infection. *Arch Dermatol* 1989; 125: 685-8.
10. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295-304.
11. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, Mc Donald GB, Striker GE, Sale GE, Hackman R, Tsoi MS, Storb R, Thomas ED. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A longterm clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69:204-217
12. Ferrara JLM, Deeg HJ. Graft-versus-host disease . *N Engl J Med* 1991; 324: 667-74.
13. Hood AF, Vogelsang GB, Black LP, Farmer ER, Santos GW. Acute graft-versus-host disease development following autologous and syngeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1987; 123: 745-50.
14. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ et al. Marrow Transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985; 313: 765-71.
15. Pietryga D. Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 28-48.
16. Martin PJ. Increased disparity for minor histocompatibility antigens as a potential cause of increased GVHD risk in marrow transplantation from unrelated donors compared with related donors. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 217-23.
17. Klingeman HG, Storb R, Fefer A, Deeg HJ, Appelbaum FR, Buckner CD et al. Bone marrow transplantation in patients aged 45 years and older. *Blood* 1986; 67: 770-6.
18. Weisdorf D, Hakke R, Blazar B, Miller W, Mc Glave P, Ramsay N, Kersey J, Filipovich A. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 1991; 51:1197-203.
19. Gale RP, Bortin MM, Van Bekkum DW, Biggs JC, Dicke KA, Gluckman E et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Br J Hematol* 1987; 67: 397-406.
20. Lazarus HM, Coccia PF, Herzig RH, Graham-Pole J, Gross S, Strandjord S et al. Incidence of acute graft-versus-host disease with and without methotrexate prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation patients. *Blood* 1984; 64: 215-20.
21. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, Shulman HM, Witherspoon RP et al. Hyperacute graft-versus-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1986; 67: 1172-5.
22. Herve P, Tiberghien P, Racadot E, Plouvier E, Cahn JY. Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease: New modalities. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11:103-6.
23. Arslan Ö, Üstün C, Arat M, Celebi H, Akan H, Beksac M, Ilhan O, Gurman G, Ozcan M, Konuk N, Uysal A, Koc H. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in acute non-lymphoblastic leukemia. *Hematol. Oncol* . 1998; 16: 155-62.
24. Vogelsang GB, Wagner JE. Graft versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1990; 4: 625-39.
25. Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1998; 134:602-12.
26. Atkinson K. Chronic graft versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1990, 5: 69-82.
27. Peck GL, Herzig GP, Elias PM. Toxic epidermal necrolysis in a patient with graft versus-host reaction. *Arch Dermatol*. 1972; 105:561-9.
28. Sale GE, Beauchamp M. The parafollicular hair bulge in human GVHD: A stem cell rich primary target. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11: 223-5.
29. Tani M, Adachi A. Acute follicular graft versus-host disease. *Dermatology* 1992; 185:281-3.
30. Beard JS, Smith KJ, Skelton HG. Combination chemotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid, and alfa interferon histologic features of graft versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 325-30.
31. Reynaert H, De Coninck A, Neuen AM, Van Camp B, Schots R. Chemotherapy-induced acral erythema and acute graft versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10:185-7.
32. Delbaldo C, Rieckhoff-Cantoni L, Helg C, Saurat JH. Bullous pemphigoid associated with acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation *Transplantation* 1992; 10:377-9.
33. Fujii H, Hikedada T, Matsumoto Y, Ohashi M, Miyamura Y et al. Clinical characteristics of chronic cutaneous graft-versus-host disease in Japanese leukemia patients after bone marrow transplantation: Low incidence and mild manifestations of skin lesions. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10:331-5.

34. Freemer CS, Farmer ER, Corio RL, Altomonte VL, Wagner JE, Vogelsang GB, Santos GW. Lichenoid chronic graft –vs-host disease occurring in a dermatomal distribution. *Arch Dermatol* 1994; 130: 70-2.
35. Lacour JP, Sirvent N, Monpoux F, Perrin C, Castanet J, Michel G, Boutte P. Dermatomal chronic cutaneous graft-versus-host disease at the site prior herpes zoster. *Br J Dermatol* 1999; 141: 573-609.
36. Baselga E, Drolet BA, Segura AD, Leonardi CL, Esterly NB. Dermatomal lichenoid chronic graft-versus-host disease following varicella zoster infections despite absence of viral genome . *J Cutan Pathol* 1996; 23: 576-81.
37. Aractingi S, Janin A, Devergie A, Bourges M, Sode G, Gluckman E. Histochemical and ultrastructural study of diffuse melanoderma after bone marrow transplantation. *Br J Dermatol* 1996; 134:325-31.
38. Dilek İ, Demirel T, Üstün C, Arat M, Koç H, Beksaç M, Erdi H, Anadolu R, Özcan M, İlhan O, Akan H. Acquired ichthyosis associated with chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in a patients with chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21: 1159-61.
39. Chao SC, Tsao CJ , Liu CL, Lee JY. Acute cutaneous graft versus host disease with ichthiosiform features. *Br J Dermatol* 1998; 139:534-62.
40. Olliver I, Wolkenstein P, Gherardi R, Wechler I, Kuentz M, Cosnes A, Revuz J, Bagot M. Dermatomyositis-like graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 1998; 138: 544-64.
41. Codoba S, Vargas E, Fraga J, Aragues M, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A. Lichen sclerosis et atrophicus in sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Int J Dermatol* 1999; 38: 708-11.
42. Chow RKP, Stewart WD, Ho VC. Graft-versus-host reaction affecting lesional skin but not normal skin in a patient with piebaldism. *Br J Dermatol.* 1996; 134: 134-7.
43. Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Van Vliet-Constantinidou C, Peristeri J, Goussetis E, Petropoulos D, Grafakos S. The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients . *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 148-53.
44. Lee L, Miller PA, Maxymiw WG, Messner HA, Rotstein LE. Intraoral pyogenic granuloma after allogeneic bone marrow transplant Report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 607-10.
45. Liddle BJ, Cowan MA. Lichen planus-like eruption and nail changes in a patient with graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 1990; 122:841-43.
46. Basuk PJ, Scher RK. Onychomycosis in graft-versus-host disease. *Cutis* 1987; 40: 237-41.
47. Esterly NB. Nail dystrophy in dyskeratosis congenita and chronic graft-vs-host disease. *Arch Dermatol* 1986; 22: 506-7.
48. Palencia SI, Rodriguez-Peralto JL, Castano E et al. Lichenoid nail changes as sole external manifestation of graft vs. host disease. *Int J Dermatol* 2002; 41; 44-5.

---

**Geliş Tarihi:** 30.04.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Hatice ŞANLI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İbni Sina Hastanesi, Dermatoloji Kliniği  
Samanpazarı, ANKARA