

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: Remenyik Éva dr., egyetemi tanár)
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézet,
II sz. Belgyógyászati Klinika*
(igazgató: Boda Zoltán dr., egyetemi tanár)*

Akut graft-versus-host betegség Acute graft-versus-host disease

KISS FLÓRA DR., VERES IMRE DR., UDVARDY MIKLÓS DR.*, SZÁSZ RÓBERT DR.*,
REMEYIK ÉVA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Kevert-sejtes Hodgkin kór relapszus miatt a 28 éves férfi beteg sikeres autológ perifériás őssejt transzplantáción esett át. A beavatkozást követően a betegnél transzfúzió-asszociált akut graft-versus-host betegség alakult ki. Bőrn vizketést nem okozó 0,5-1,5 cm átmérőjű kerek, más-hol reticuláris rajzolatú szürkés hámnecrosissal fedett, összeolvadó tendenciát mutató papulák, foltok jelentek meg. A diagnózist a klinikai adatok, a bőrtünetek, a bőrbiopsziás anyagból készült szövettani vizsgálat és a laboratóriumi eltérések is megerősítették. Bár a bőrtünetek regresszióba mentek, a beteg általános állapota a komplex kezelés ellenére tovább romlott, majd exitált. Az eset ismertetése kapcsán a szerzők irodalmi áttekintést nyújtanak a graft-versus-host betegségről.

Kulcsszavak:
graft-versus-host betegség - haematopoeticus őssejt transzplantáció

SUMMARY

A 28 year old male suffering from mixed cell type Hodgkin's disease underwent a successful autologous peripheral stem cell transplantation. Later on a transfusion-associated acute graft-versus-host disease arose. Non itching lesions with a diameter of 0.5-1.5 cm developed on the patient's skin. The histological findings in a skin biopsy specimen together with the skin manifestations and laboratory parameters confirmed the diagnosis. Following local treatment the skin lesions regressed leaving hyperpigmented macules and dry skin. Despite the complex treatment the general condition of the patient worsened, who died afterwards. The possible causes and types of graft-versus-host disease are discussed in the article according to the literature.

Key words:
graft-versus-host disease - hematopoietic stem cell transplantation

A graft-versus-host betegség (GVHD) gyakori komplikáció allogén haematopoeticus őssejt transzplantáció (HSCT) követően, mely napjainkban egyre sűrűbben végzett eljárás. A kórfolyamat hátterében a graft eredetű immunkompetens T-sejtek reakciója áll, melyek a recipiens (host) alloantigénjeit idegenként felismerve aktiválódnak (1-4). A pathogenesisben a recipiens eredetű antigén prezentáló sejteknek központi szerepe van. A GVHD legfőbb célszervei a bőr, a máj és a gastrointestinális traktus. Mivel ezen szervek közül a bőr eltérései könnyen felfedezhetőek, illetve a folyamat sok esetben itt indul, a dermatológusoknak fontos szerepük van a betegség diagnosztikájában és természetesen a bőrtünetek kezelésében (1, 5). A GVHD tovább osztható akut és krónikus formába. Akut GVHD-ban az apoptosis és necrosis dominál (6), míg krónikus GVHD-ra a gyulladáshoz és fibrotikus folyamatok jellemzők, általában több szervrendszer érintettségével, úgymint a tüdő, a szem, nyelőcső, genitáliák, csont- és izomrendszer, központi és perifériás idegrendszer, illetve a nyálmirigyek (7, 8).

A krónikus GVHD bőrfelfestései leggyakrabban lichenoid vagy sclerodermoid morfológiájúak, melyek jelentkezhetnek külön-külön, átfedően vagy egymást követően (1, 8, 9). A cutan lichenoid GVHD predilekciós területei a kezek, karok és a törzs (1). A sclerodermoid GVHD jelentkezhet morpheiform léziók – predilekciós hely a törzs alsó része – és lichen sclerosus formájában. Az utóbbi leginkább a nyakon, illetve a törzs felső és középső részén fordul elő (1). Egyéb ritkább krónikus GVHD típusok a mucocutan forma – leggyakrabban orális léziókkal, ekzematoid GVHD, dermatomyositis- és lupus erythematosus-szerű felfestések, valamint fokális epidermális necrosis (1, 9).

A klasszikus definíció szerint az akut GVHD a kiváltó beavatkozást követően 100 napon belül jelentkező szindróma, melyet hepatitis, enteritis, haematológiai eltérések és dermatitis jellemeznek (4, 10). Általában a bőr érintettsége a kórfolyamat legelső felfestése, melyet hyperbilirubinaemiás hepatitis és diarrhoeával járó gastroenteritis követnek (6). Az akut GVHD bőrtü-

neteik leggyakrabban morbilliform (maculopapularis) exanthemák és perifollikuláris papuláris léziók, melyekre jellemző a hirtelen kezdet (1, 10, 11). Az egyébként viszkető vagy fájdalmas bőrtüneteket gyakran előzi meg viszkető, égő érzés. Kezdetben a léziók leggyakrabban a tenyereken, talpakon, orcákon, nyakon, füleken és a törzs felső részén helyezkednek el, majd testszerte jelentkeznek (1, 10). Súlyos esetben bullaképződés, erythrodermia, generalizált desquamatio alakulhatnak ki (10). Ritka bőrmanifesztációk a szerzett ichtyosis (10), vagy akár psoriasis vulgaris utánzó bőrtünetek (11). Az akut GVHD hisztológiai jellemzői az epidermális apoptózis, apoptotikus keratinocyták, a keratinocyták necrosis, a dermo-epidermális junction fokális szétválása, illetve a bulla képződés (1). A szövettan igen fontos a megfelelő diagnózis felállításában. Azonban szükséges megjegyezni, hogy nincs egyetlen hisztológiai jellegzetesség, mely önmagában pathognomikus lenne cutan GVHD-ra.

A HSCT-t követően a betegek nagy hányadánál jelentkeznek erythematosus bőrléziók, melyek egyik oka a GVHD, azonban a tünetek más eredetűek is lehetnek, ezeket el kell különítenünk. Differenciál diagnosztikai szempontból szóba jövő lehetőségek a gyakran előforduló gyógyszerreakciók, a Sweet szindróma, erythema nodosum, eosinophil folliculitis, toxicus epidermalis necrolysis (1, 12).

A GVHD a recipiensek több mint felében leggyakrabban allogén HCST-t követően alakul ki (1). Azonban nem gyakran transzfúzió-asszociált GVHD (TA-GVHD) esetek is előfordulnak, nem irradiált teljes vér és vérszövetanyagok adását követően, melyek immunkompetens sejteket tartalmaznak (1, 13). Ekkor rapidabb kezdet jellemző lázzal és pancytopeniával. A TA-GVHD tünetei az allogén transzplantáció tüneteivel egyezők, egy jelentős különbséggel. Allogén transzplantáció esetén a donor eredetű csontvelőt az immunkompetens T-sejtek természetesen megkímélik, hiszen sajátként ismerik fel, míg TA-GVHD esetén a csontvelő is idegen a vérszövetanyagba került T-sejtek számára, melynek következménye súlyos csontvelői elégtelenség pancytopeniával. Ez a „kis” eltérés jelentős letalitásbeli különbséget jelent – a TA-GVHD több mint 95%-ban halálos kimenetelű.

Esetismertetés

1999-ben diagnosztizálták az akkor 20 éves férfi kevert sejt Hodgkin lymphomáját, melyet kemoterápiával (ABVD) és mantle irradiációval kezeltek Budapesten az Onkológiai Intézetben. 2006 augusztusában jelentkezett a DE OEC II. sz. Belgyógyászati Klinikáján ismételt nyaki és inguinális nyirokcsomó megnagyobbodás miatt. A nyak bal oldalán lévő nyirokcsomóból szövettani vizsgálat történt, melynek eredménye a kevert sejt Hodgkin lymphoma relapsusát igazolta. Ismét kemoterápiás kezelés indult (DHAP), majd sikeres őssejtmobilizációt végeztek 2006 novemberében. A beteg 2007 márciusában autológ perifériás őssejt transzplantáción esett át. A reakciómentes beavatkozás után nyelési nehezítettség, pancytopenia, illetve mycosis jelentkeztek szövődmenyeként. Ezt követően akut GVHD alakult ki, mely vérszövetanyagok adásával volt összefüggésbe hozható, amit a beteg sürgősséggel, az életveszély elhárítása céljából súlyos thrombocytopenia és vérzés miatt kapott. A beavatkozás után 17 nappal a beteg bőrén viszketést nem okozó 0,5-1,5 cm átmérőjű kerek-ovális, többnyire közepesen szürkés-barna hámnecrosisokkal fedett, néhol behúzott közepű barnás papulák, foltok, hámlás, illetve helyenként a vékony hám felett elhalt sejtekből álló hámlémez jelentek meg (1. ábra a, b, c). A bőrtünetek ekkor felületes erythema multiforme induló toxikus epidermális necrolysis-t vetették fel. Az ismételt próbabiopsziás anyagból készült szövettani vizsgálat a hám felső rétegében necrosist, a sejtek dezorientálttá válását és a rétegzettség felbomlását mutatta, mely a klinikai adatokkal egyeztetve összességében megfelelt akut GVH reakció részjelenségének (2. ábra). A GVHD diagnózisát a bőrtünetek, a bőrbíopsziát követő szövettani vizsgálat, a májfunkciós eltérések, valamint az egyre fokozódó anaemia, thrombocytopenia és aplasia is megerősítették. Immunhisztokémiai markerekkel Hodgkin lymphoma cutan manifesztációja nem volt detektálható. Az immunszuppresszív és szupportív belgyógyászati kezelés mellett az alkalmazott lokális szteroid tartalmú externák, hidratálók, illetve visszazsírító terápia hatására a bőrtünetek megváltoztak. A korábbi izolált, kerek-ovális léziók a háton retikuláris jelleget öltöttek, a törzsön, a hajlatokban összefolytak. Nagyobb centrális területeken halvány-rózsaszín vékonyabb hámmal fedve, a széleken hámnecrosis, hámlással övez-



1A. ábra

Folliculáris barnás maculopapulák, általában közepesen hámnecrozissal fedett, néhol hipopigmentált vagy élénk vörös közepű barnás papulák.

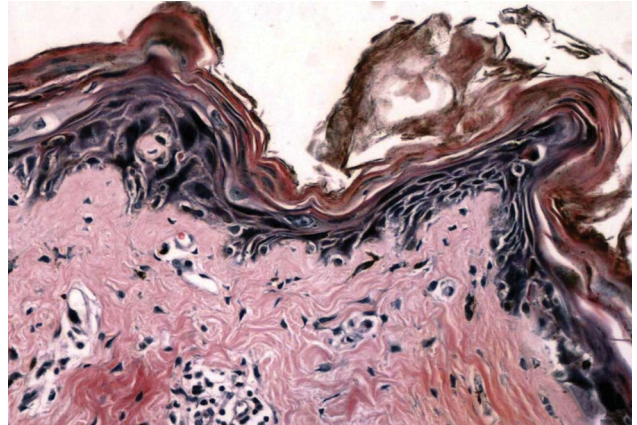
A nyakon hámlás, hámlémez



1B., C. ábra

A törzsön felületes barna hámnecrosis, a hajlatokban hypopigmentált vékonyabb bőr

ve, helyenként a kezdetben barnás-vörös erosiókat, pörköket (3. ábra), majd hiperpigmentált maculákat hagyva maguk után. A bőrre az intenzív emolliens kezelés ellenére továbbra is száraz maradt. A súlyos fokú anaemia és azothemia, rossz általános állapot miatt a beteg komplex kezelést kapott, mely immunszuppresszív szerekből – cyclosporin, szisztémás szteroid, monoklonális anti-CD52 antitest -, valamint szupportív kezelésből – többek között



2. ábra

Epidermis: keratinocytá nekrózis, focalis basalis vacuolaris degeneratio, focalis spongiosis.
Dermo-epidermális junkció: fokális szétválás, bulla képződés. Dermis: perivascularis lymphocytás infiltratio



3. ábra

Barnás-vörös erosiók, pörkök és hiperpigmentált maculák

további vvt és thrombocytá pótlás – állt. Azonban állapota a terápia ellenére tovább romlott, eszméletlenné vált, majd agytörzsi lézió, pneumonia és veseelégtelenség következtében exitált.

Megbeszélés

A GVHD-t először az első néhány csontvelőtranszplantáció után írták le, majdnem fél évszázaddal ezelőtt (14). A súlyos (II-es stádiumú vagy annál súlyosabb) akut GVHD incidenciája 25-40% között mozog allogén HSCT-t követően. Az akut GVHD terápiai sémája proliferaxisból és a már kialakult betegség kezeléséből áll. A kórkép megelőzésére immunszuppresszív szerek, mint cyclosporin, tacrolimus, methotrexate és szisztémás szteroid adandók, illetve esetenként mycophenolate mofetil (1). Amennyiben a GVHD manifesztálódott, nagy dózisu szteroid – adható szisztémás és lokális formában a bőrtünetek kezelésére -, methotrexate, mycophenolate mofetil, thalidomide, cyclo-

phosphamide, tacrolimus – szintén szisztémásan és helyileg is -, fotopheresis, leukapheresis, extrakorporális fotokemoterápia, valamint monoklonális antitestek – úgymint anti-CD52, anti-CD3, anti-IL2 receptor, anti-CD25, anti-CD20 – állnak rendelkezésre a kezelési fegyvertárban (1, 6, 7, 16-19). A bőrtünetek terápiajára alkalmazható még UVA1, PUVA vagy keskeny hullámsávú UVB besugárzás (1, 19). A sclerodermoid GVHD formában a mélyebb penetráció miatt az UVA1 spektrum különösen hatásos lehet (1, 20).

A csontvelői, illetve köldökzsínór vér eredetű HSCT mellett a GVHD ritkább oka a szolid szerv transzplantáció, a gyakoriság csökkenő sorrendje – vékonybél, máj, vese, szív átültetés – az adott szervben előforduló lymphoid szövet mennyiségével van összefüggésben (1, 21). Ezen túlmenően GVHD kialakulhat még foeto-maternális transzfúziót követően súlyos kombinált immundeficienciában szenvedő betegeknél, illetve vérkészítmények transzfúziója után (1).

Az ismertetett eset egy transzfúzió-aszociált akut GVHD-nak felel meg. A diagnózis felállításában a laboratóriumi eltérések – anaemia, thrombocytopenia, emelkedett máj- és vesefunkciós értékek – mellett a bőrtünetek és a bőrbioptizás anyag hisztológiai jellegzetességei esszenciálisak voltak. A bőrtünetek kezelésére alkalmazott szteroid tartalmú és emolliens externák jó hatásúak voltak. Phototerápiát a beteg általános állapota nem tett lehetővé. A rapid, fulminans zajló kórfolyamatot összességében az alkalmazott komplex kezeléssel sem sikerült uralni, a beteg rövid idő elteltével a GVHD kialakulása után exitált.

Napjainkban a hematológiai betegségekben szenvedőknél egyre gyakoribb a csontvelői, illetve köldökzsínór vér eredetű HSCT, valamint a vérkészítmények – vvt massa és thrombocytosuspensio – adása. Az akut és krónikus graft-versus-host reakció súlyos, potenciálisan letális, nem ritka szövődménye ezen beavatkozásoknak. A bőrtünetek a leggyakoribbak akut GVHD-ban, ezért a bőrgyógyászok, dermatopatológusok szerepe a korrekt diagnózis felállításában igen fontos, sőt életmentő lehet a helyes kezelés korai indítása miatt. A kórkép mortalitása azonban ennek ellenére magas – elérheti az 50%-ot is (22). Emiatt a folyamat kialakulásának megelőzése, valamint a későbbiekben minél gyorsabb felismerése és adekvát kezelése szükséges. A TA-GVHD tüneteinek ismerete bőrgyógyászok számára talán még fontosabb, mivel nem csupán transzplantációs osztályok közelében találkozhatunk vele, hanem általános hematológiai, vagy akár onkológiai osztályon is. A T-sejtes immunitást csökkentő immunszuppresszív és kemoterápiás szerek, pl. fludarabine, a beteg saját immunrendszerét kiiktatva szabad utat engednek a vérkészítményekkel bekerülő idegen T-sejteknek. A transzfúzió-asszociált GVHD megelőzhető irradiált vérkészítmények adásával és rokon donor használatának elkerülésével (1).

IRODALOM

1. Schaffer, J. V.: The changing face of graft-versus-host disease. *Semin Cut Med Surg* (2006) 25, 190-200.
2. Hofmeister, C. C., Quinn, A., Cooke, K. R. és mtsai: Graft-versus-host disease of the skin: life and death on the epidermal edge. *Biol Blood Marrow Transplant* (2004) 10, 366-372.
3. Uher, F.: A graft versus host betegség immunológiai alapjai. *Orvosi Hetilap* (1997) 138, 2163-2168.
4. Masszi, T.: Graft versus host betegség, graft versus tumor hatás. *Hematológiai-Transzfúziológia* (2007) 40, 131-133.
5. Johnson, M. L., Farmer E. R.: Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* (1998) 38, 369-392.
6. Couriel, D., Caldera, H., Champlin, R. és mtsai: Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* (2004) 101, 1936-1946.
7. Higman, M. A., Vogelsang, G. B.: Chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* (2004) 125, 435-454.
8. Földes, M., Korom, I., Judák, R.: Krónikus, licehnoid típusú graft-versus-host betegség vesetranszplantált betegen. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (1999) 75, 137-139.
9. Creamer, D., Martyn-Simmons, C. L., Osborne, G. és mtsai: Eczematoid graft-vs-host disease: a novel form of chronic cutaneous graft-vs-host disease and its response to psoralen UV-A. *Arch Dermatol* (2007) 143, 1157-1162.
10. Huang, J., Pol-Rodriguez, M., Silvers, D. és mtsai: Acquired ichthyosis as a manifestation of acute cutaneous graft-versus-host disease. *Pediatr Dermatol* (2007) 24, 49-52.
11. Matsushita, T., Hasegawa, M., Shirasaki, F. és mtsai: A case of acute cutaneous graft-versus-host disease mimicking psoriasis vulgaris. *Dermatology* (2008) 216, 64-67.
12. Canninga-van Dijk, M. R., Sanders, C. J., Verdonck, L. F. és mtsai: Differential diagnosis of skin lesions after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology* (2003) 42, 313-330.
13. Saijo, S., Honda, M., Sasahara, Y. és mtsai: Columnar epidermal necrosis. A unique manifestation of transfusion-associated cutaneous graft-vs-host disease. *Arch Dermatol* (2000) 136, 743-746.
14. Mathé, G., Bernard, J., Schwartzberg, L.: New trials with homologous bone marrow grafts after total irradiation in children with acute leukemia in remission. The problem of the secondary syndrome in man. *Revue Hematologique* (1960) 15, 115-161.
15. Lowsky, R., Takahashi, P., Liu, Y. P. és mtsai: Protective conditioning for acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* (2005) 353, 1321-1331.
16. Garban, F., Drillat, P., Makowski, C. és mtsai: Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease: hematologic consequences of short-term, intensive courses. *Haematologica* (2005) 90, 1096-1101.
17. Albert, M. H., Becker, B., Schuster, F. R. és mtsai: Oral graft vs. host disease in children – treatment with topical tacrolimus ointment. *Pediatr Transplant* (2007) 11, 306-311.
18. Nair, V., Sharma, A., Ghosh, I. és mtsai: Extensive chronic graft-versus-host disease of skin successfully treated with thalidomide. *J Assoc Physicians India* (2005) 53, 988-990.
19. Penas, P. F., Fernandez-Herrera, J., Garcia-Diez, A.: Dermatologic treatment of cutaneous graft versus host disease. *Am J Clin Dermatol* (2004) 5, 403-416.
20. Wetzig, T., Sticherling, M., Simon, J. C. és mtsai: Medium dose long-wavelength ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant* (2005) 35, 515-519.
21. Walling, H. W., Voight, M. D., Stone, M. S.: Lichenoid graft vs. host disease following liver transplantation. *J Cutan Pathol* (2004) 31, 179-184.
22. Lazarus, H. M., Vogelsang, G. B., Rowe, J. M.: Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease: the old and the new. A report from The Eastern Cooperative Oncology (ECOG). *Bone Marrow Transpl* (1997) 19, 577-600.