

# Οξεία αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί – Κλινικές εκδηλώσεις

Ι.Χ. Μελέτης

**Περίληψη:** Η βελτίωση των τεχνικών που εφαρμόζονται πριν και μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών έχει επιτρέψει τη μακρά επιβίωση των αρρώστων που μεταμοσχεύονται για κακής πρόγνωσης νοσήματα του αιμοποιητικού συστήματος. Αυτές οι επιτυχίες της μεταμόσχευσης περιορίζονται σημαντικά λόγω της εμφάνισης της αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή, υπό την οξεία ή τη χρόνια μορφή της. Πρόκειται για μια βαριά επιπλοκή που αντανακλά κάποια διαταραχή και απορρύθμιση του ανοσολογικού συστήματος. Εμφανίζεται περίπου στο 50 – 70% των αλλογενών μεταμοσχεύσεων και οφείλεται στην ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων του δότη κατά των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας του δέκτη. Τα όργανα-στόχοι είναι το δέρμα, ο πεπτικός σωλήνας και το ήπαρ. Η προσβολή του δέρματος εκδηλώνεται με εικόνα που ποικίλλει από το απλό εντοπισμένο ή διάχυτο ερύθημα μέχρι την εμφάνιση συνδρόμου Lyell. Η προσβολή του πεπτικού σωλήνα εκδηλώνεται με διάρροια που μερικές φορές είναι χολεροειδής ή αιμορραγική, ενώ η προσβολή του ήπατος εκφράζεται από την παρουσία συνδρόμου χολόστασης. Προς το παρόν, είναι παραδεκτό ότι για την εμφάνισή της παίζουν βασικό ρόλο διάφορες λεμφοκίνες που παράγονται από τα διεγερμένα λεμφοκύτταρα από αλλοαντιγόνα ή αντιγόνα ιών που προάγουν την έκφραση των αντιγόνων του συστήματος ιστοσυμβατότητας στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων. Η χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας, με κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη ή με συνδυασμούς τους, γίνεται με συστηματικό τρόπο σε όλους τους αρρώστους. Παρόλες τις προόδους η αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή παραμένει προς το παρόν ένα μεγάλο πρόβλημα, που ευθύνεται για σημαντικό ποσοστό της κακής έκβασης των αρρώστων που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών.

## 1. ΓΕΝΙΚΟΤΗΤΕΣ

Η αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (Graft-Versus-Host disease, GVH) προκαλείται από τη χορήγηση αλλογενών Τ λεμφοκυττάρων σε ένα ανοσοκατασταλμένο άτομο, ανίκανο δηλαδή, να τα καταστρέψει με ανοσολογικούς μηχανισμούς. Μετά την εισαγωγή τους

Α' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Γενικό Λαϊκό Νοσοκομείο και

Department d' Hématologie, Unité Fonctionnelle  
de Greffe de Moelle Osseuse, Hôpital Saint-Louis, Paris

στην κυκλοφορία του δέκτη γίνεται αρχικά πολλαπλασιασμός και αργότερα ενεργοποίησή τους κατά των αντιγόνων του δέκτη. Ακολουθεί η εμφάνιση μιας οξείας αντίδρασης που χαρακτηρίζεται από βλάβες, λόγω της κυτταροτοξικής δράσης των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων, σε ορισμένους ιστούς και κυρίως στο δέρμα, το ήπαρ και το γαστρεντερικό σωλήνα. Τις παραπάνω εκδηλώσεις, συνήθως, ακολουθεί η εμφάνιση μιας χρόνιας αντίδρασης που οι κλινικές εκδηλώσεις της οφείλονται κυρίως στην εμφανιζόμενη λεμφική ατροφία, την ανοσολογική ανεπάρκεια και την εμφάνιση αυτοάνοσων διαταραχών. Η αντίδραση GVH αποτελεί βαριά επιπλοκή των αλλογενών μεταμοσχεύσεων μυελού των οστών, που ευθύνεται για το 20% περίπου των θανάτων μετά τη μεταμόσχευση και για σημαντικό ποσοστό της νοσηρότητας των αρρώστων<sup>1,2</sup>.

## 2. ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ

Για την εμφάνιση της αντίδρασης GVH φαίνεται ότι είναι απαραίτητα:

- α. Έντονη καταστολή της ανοσίας του ξενιστή. Πράγματι, στα φυσιολογικά άτομα, τα χορηγούμενα αλλογενή λεμφοκύτταρα καταστρέφονται ταχύτατα. Έτσι, η αντίδραση GVH συμβαίνει μόνο αν γίνει μεταμόσχευση T λεμφοκυττάρων σε μια περίπτωση τέλειας ή ατελούς λεμφικής χίμαιρας, που επιβεβαιώνεται με διάφορους γενετικούς δείκτες.
- β. Το μόσχευμα πρέπει να περιέχει τα υπεύθυνα T λεμφοκύτταρα. Αυτά μπορεί να δοθούν στο δέκτη με το μυελό του δότη (κατά την πορεία μιας μεταμόσχευσης μυελού)<sup>3-7</sup>, με μεταγγίσεις αίματος (ερυθρών, λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων ή φρέσκου πλάσματος)<sup>8-11</sup> ή με μεταμόσχευση ενός εμβρυϊκού ιστού (ήπατος, σπλήνα, θύμου) σε ανοσοκατασταλαμένα άτομα, όπως παιδιά με κληρονομική ανοσολογική ανεπάρκεια ή σε άτομα κάθε ηλικίας με επίκτητη ανοσολογική ανεπάρκεια (μεταμοσχεύσεις, χορήγηση παρατεταμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, πάσχοντες από κακοήγη αιματολογικά νοσήματα κ.λπ.). Σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητη η συστηματική ακτινοβολή όλων των χορηγούμενων προϊόντων αίματος.
- γ. Για την εμφάνιση της αντίδρασης GVH πρέπει να υπάρχει διαφορά μεταξύ δότη και δέκτη στα αντιγόνα του συστήματος ιστοσυμβατότητας HLA. Η αντίδραση GVH, υπό την οξεία ή τη χρόνια μορφή, εμφανίζεται πολύ σπάνια ή σχεδόν ποτέ όταν δότης και δέκτης είναι μονογονεείς δίδυμοι. Αντίθετα, η εμφάνισή της είναι βέβαιη και η βαρύτητά της σοβαρή, όταν υπάρχει διαφορά στο σύστημα ιστοσυμβατότητας μεταξύ δότη και δέκτη. Φαίνεται ότι πιο σπουδαίο ρόλο παίζει η ταυτότητα στα αντιγόνα HLA-D και DR και λιγότερο στα αντιγόνα HLA-A και B. Έτσι, μεταμόσχευση ατόμων με βαριά συνδυασμένη ανοσολογική ανεπάρκεια από δότες μυελού μέλη της οικογένειας συμβατά για τα αντιγόνα HLA-D και ασύμβατα για τα αντιγόνα HLA-A ή B

είχε σαν αποτέλεσμα διαρκή εγκατάσταση αιματολογικής και λεμφικής χίμαιρας χωρίς την εμφάνιση αντίδρασης GVH. Εντούτοις, στις συνήθεις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις μυελού, η εμφάνιση αντίδρασης GVH είναι αρκετά συχνή, ακόμα και όταν δότης και δέκτης είναι μέλη της ίδιας οικογένειας γονοτυπικά απόλυτα συμβατά στα αντιγόνα τάξης I και II του συστήματος HLA (HLA-A,B,D,DR) (identical siblings), παρατηρείται δε στο 50 – 70% περίπου των αλλογενών μεταμοσχεύσεων μυελού<sup>1-6</sup>. Αυτό δείχνει ότι για την εμφάνισή της παίζουν ρόλο, εκτός από το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας, και άλλα συστήματα που θεωρούνται «ελάσσονα» και τα οποία προς το παρόν δεν είναι καλά γνωστά και δεν ελέγχονται με τις συνήθεις μεθόδους τυποποίησης δότη και δέκτη<sup>12</sup>.

Παρά τα σημαντικά πειραματικά δεδομένα, ο ακριβής μηχανισμός ανάπτυξης της αντίδρασης GVH δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως. Παραμένουν υπό διερεύνηση διάφορα προβλήματα που συνδέονται με τη φύση του υπεύθυνου κυττάρου, τη φύση του κυττάρου-στόχου και τη φύση των κυττάρων και των ουσιών που συμμετέχουν στην εμφάνιση της αντίδρασης και στους μηχανισμούς ρύθμισής της.

## 3. ΦΥΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΥΘΥΝΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ<sup>13-17</sup>

Πολλές εργασίες δείχνουν τη συμμετοχή των διεγερμένων T λεμφοκυττάρων (alloreactive T helper cells) του μόσχευματος στην εμφάνιση της αντίδρασης GVH<sup>8</sup>. Τα ευαισθητοποιημένα για τα αντιγόνα του δέκτη T λεμφοκύτταρα του δότη διαφοροποιούνται in vivo και, με άμεσους ή έμμεσους μηχανισμούς, προσβάλλουν τα κύτταρα των οργάνων-στόχων του δέκτη προκαλώντας έτσι την κλινική συμπτωματολογία της οξείας αντίδρασης GVH. Ο χρόνος εμφάνισης της αντίδρασης καθορίζεται από το χρόνο που απαιτείται για τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων του δότη<sup>19</sup>. Μερικοί θεωρούν σαν υπεύθυνα κύτταρα τα φυσικά κύτταρα-φονείς (natural killer T cells). Συζητείται, επίσης, η συμμετοχή των αρχέγονων πολυδύναμων λεμφικών κυττάρων στην εμφάνιση της αντίδρασης, αλλά ο ρόλος τους φαίνεται να είναι μάλλον μικρός ή εμφανίζεται καθυστερημένα. Φαίνεται, μάλλον, ότι για την πρόκληση της οξείας αντίδρασης GVH έχει σημασία η κατάσταση των αρχέγονων κυττάρων κατά τη στιγμή της χορήγησης του μόσχευματος καθώς και η προηγούμενη ευαισθητοποίησή τους κατά αντιγόνων των κυττάρων του δέκτη<sup>20</sup>. Επίσης, φαίνεται ότι υπάρχουν διαφορές στους υποπληθυσμούς των λεμφοκυττάρων, ανάλογα με τις διάφορες εκδηλώσεις της οξείας αντίδρασης GVH. Όλες συνοδεύονται από αύξηση των T8 λεμφοκυττάρων, αλλά μόνο στο δέρμα και στο βλεννογόνο του ορθού έχει βρεθεί διήθηση από αυτά τα κύτταρα. Κατά τη διάρκεια της δερματικής οξείας αντίδρασης εμφανίζονται, επίσης, διάφοροι ανοσολογικοί δείκτες ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων, που δεν βρίσκονται στις άλλες θέσεις προσβολής από την αντίδραση, αν και τα κύτταρα των οργάνων που προσβάλλονται, εκφράζουν τα ίδια αντιγόνα κατά τη διάρκεια της αντίδρασης<sup>21,22</sup>.

#### 4. ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

Αν και φαίνεται ότι στόχος της αντίδρασης GVH είναι τα αντιγόνα του συστήματος HLA, εντούτοις αυτή η επιπλοκή παρατηρείται, όπως αναφέρθηκε, ακόμα και όταν δότης και δέκτης είναι απόλυτα συμβατοί σ' αυτά τα αντιγόνα. Έτσι, δεχόμαστε ότι στο σύστημα ιστοσυμβατότητας υπάρχουν ένα ή περισσότερα συστήματα που θεωρούνται «ελάσσονα» και που ευθύνονται για την εμφάνιση της αντίδρασης GVH<sup>12</sup>. Στον άνθρωπο και στα διάφορα πειραματόζωα υπάρχουν ενδείξεις ότι πιθανόν μερικά από αυτά τα αντιγόνα βρίσκονται στο χρωμόσωμα Υ. Πράγματι, η αντίδραση GVH ήταν συχνότερη, όταν δότης και δέκτης ήταν διαφορετικού φύλου<sup>23</sup>. Το ίδιο έχει βρεθεί ότι συμβαίνει σε *in vitro* πειράματα και με τις αντιδράσεις κυτταροτοξικότητας που λαμβάνουν χώρα με τη μεσολάβηση κυττάρων (cell mediated cytotoxicity reactions)<sup>24</sup>. Μερικοί πιστεύουν ότι η αντίδραση κατευθύνεται εναντίον αντιγόνων των κυττάρων-στόχων που έχουν τροποποιηθεί από ένα βακτηρίδιο ή ιό. Υπέρ αυτού του μηχανισμού ήταν η παρατήρηση ότι η οξεία αντίδραση GVH εμφανίζεται σπανιότερα στα ζώα που δεν είχαν προηγούμενα εκτεθεί σε λοιμογόνους παράγοντες (germ free)<sup>25</sup>. Αυτό, όμως, δεν εξηγεί την απουσία της αντίδρασης στις συγγενικές μεταμοσχεύσεις τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο. Η προσοχή έχει στραφεί ιδιαίτερα στους διαφορετικούς χαρακτήρες των οργάνων που προσβάλλονται από την αντίδραση, τα κύτταρα των οποίων εκφράζουν κατά προτίμηση διαφορετικά αντιγόνα διαφοροποίησης, τα οποία έτσι τα κάνουν ώστε να γίνονται ο στόχος της αντίδρασης GVH.

#### 5. ΚΥΤΤΑΡΑ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ

Η ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων φαίνεται να παρσύρει έναν καταρράκτη πολύπλοκων διεργασιών, στον οποίο παίρνουν μέρος όλα τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος. Η ενεργοποίηση των κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων<sup>26</sup> φαίνεται να ευθύνεται για την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των Β λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα παραγωγή αντισωμάτων, που μερικές φορές έχουν χαρακτηριστικές αυτοαντισωματικών<sup>28,29</sup>, καθώς και διαταραχή στην ισορροπία των διαφόρων υποπληθυσμών των Τ λεμφοκυττάρων<sup>30</sup>. Αυτή η διαταραχή εξηγεί το παρατεταμένο ανοσολογικό έλλειμμα και την εμφάνιση εκδηλώσεων με αυτοάνοσους χαρακτήρες<sup>31</sup>. Φαίνεται, επίσης, ότι η αντίδραση GVH βοηθά στη δραστηριοποίηση λανθανόντων ιών, γεγονός που εξηγεί την αυξημένη συχνότητα των λοιμώξεων από ιούς σ' αυτούς τους αρρώστους<sup>32</sup>. Αυτή η διαταραχή στην ισορροπία του ανοσολογικού συστήματος είναι αρκετά παρατεταμένη<sup>33,34</sup> και εξηγεί την πολυπλοκότητα των παρατηρούμενων διαταραχών και εκδηλώσεων<sup>31-35</sup>. Πρόσφατα, έχει παρατηρηθεί μια έντονη μείωση των κατασταλτικών Τ λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της οξείας αντίδρασης GVH, ενώ η αναλογία τους είναι φυσιολογική

ή αυξημένη στη χρόνια αντίδραση. Αυτές οι παρατηρήσεις τείνουν να χωρίσουν την αντίδραση σε δύο φάσεις, την οξεία και τη χρόνια, που προκαλούνται πιθανότατα από διαφορετικούς μηχανισμούς<sup>31</sup>.

Για την εγκατάσταση του μοσχεύματος αλλά και για την εμφάνιση της αντίδρασης GVH φαίνεται, όπως αναφέρθηκε, ότι παίζουν σημαντικό ρόλο τα αντιγόνα του μείζονος όσο και των «ελασσόνων» συστημάτων ιστοσυμβατότητας. Έτσι, για την εμφάνιση της αντίδρασης GVH ενοχοποιούνται κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα κατά των κυττάρων που εκφράζουν τέτοια αντιγόνα<sup>36</sup>, αν και μετά από μια συμβατή για το HLA μεταμόσχευση μυελού, αυτό είναι δύσκολο να δειχθεί. Τέτοια κύτταρα βρέθηκαν στο αίμα αρρώστων με οξεία αντίδραση GVH. Οι Tsoi et al<sup>37</sup> βρήκαν περίπου στους μισούς αρρώστους την ύπαρξη κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων του δότη κατά των ινοβλαστών του ξενιστή και όχι κατά των ινοβλαστών του δότη. Άλλες μελέτες έδειξαν την ύπαρξη κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της οξείας αντίδρασης GVH κατά των λεμφοκυττάρων των αρρώστων που είχαν κρυσταλληθεί πριν από τη μεταμόσχευση<sup>38,39</sup>. Με βάση αυτή τη δράση των Τ λεμφοκυττάρων, έχουν επινοηθεί συστήματα *in vitro* για την εκ των προτέρων διάγνωση της αντίδρασης GVH (ιδιαίτερα της δερματικής)<sup>39,40</sup>. Μετά την αντίδραση των ευαισθητοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων με τα κύτταρα του δέκτη, απελευθερώνονται διάφορες λεμφοκίνες, όπως ιντερλευκίνη-2 (IL-2) και ιντερφερόνες, (INF) που διεγείρουν τα κύτταρα του δότη και του δέκτη (μονοκύτταρα/μακροφάγα, NK κύτταρα)<sup>41</sup>. Αυτά τα διεγερμένα κύτταρα έχουν την ικανότητα να προκαλούν μη ειδική καταστροφή ιστών, που είναι ο βασικός μηχανισμός για αρκετές από τις κλινικές εκδηλώσεις της αντίδρασης GVH. Η ιντερφερόνη-γ προάγει *in vitro* την έκφραση του αντιγόνου Ia (HLA-DR) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και κατά τη διάρκεια της αντίδρασης GVH, υποθέτοντας ότι τα ευαισθητοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα, με τις λεμφοκίνες που παράγουν, προκαλούν την έκφραση των αντιγόνων HLA-DR σε μερικά είδη κυττάρων, που γίνονται έτσι ο στόχος για τα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα που κατευθύνονται κατά των αντιγόνων του συστήματος HLA τάξης II<sup>19,42</sup>. Τα λεμφοκύτταρα που βρίσκονται στο δέρμα, κατά τη διάρκεια της οξείας αντίδρασης GVH έχουν φαινότυπο NK κυττάρων, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της υπόθεσης ότι με την αύξηση της INF-γ προκαλείται πολλαπλασιασμός των NK κυττάρων που ευθύνονται για την πρόκληση των δερματικών βλαβών<sup>43</sup>. Η ίδια δράση μπορεί να προκληθεί μετά την έκθεση σε διάφορους λοιμώδεις παράγοντες (κυτταρομεγαλοϊός ή άλλοι ιοί) που προκαλούν αύξηση της παραγωγής των ίδιων λεμφοκινών από τα Τ λεμφοκύτταρα. Η απελευθέρωση των λεμφοκινών μπορεί να ευοδώνει τον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων που προκαλούν την αντίδραση GVH και έτσι εξηγείται η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της αντίδρασης παρουσία βακτηριαμίας ή αιμίας<sup>44-46</sup>.

Τα μέχρι τώρα πειραματικά και κλινικά δεδομένα που αφορούν την εμφάνιση και την εξέλιξη της αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή, θα βοηθήσουν στο μέλλον στην καλύτερη πρόληψη και αντιμετώπιση της αντίδρασης και στην ασφαλέστερη εφαρμογή της μεταμόσχευ-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Σταδιοποίηση της οξείας αντίδρασης GVH ανάλογα με την προσβολή των διαφόρων οργάνων.

Στάδιο	Δέρμα	Ήπαρ	Πεπτικός σωλήνας
+	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα <25% της επιφάνειας του σώματος	Χολερυθρίνη 34 – 50 μmol/L	Διάρροια > 500 mL/24ωρο
++	Εξάνθημα 25 – 50% της επιφάνειας του σώματος	Χολερυθρίνη 50 – 102 μmol/L	Διάρροια > 1000 mL/24ωρο
+++	Γενικευμένο ερύθημα	Χολερυθρίνη 103 – 225 μmol/L	Διάρροια > 1500 mL/24ωρο
++++	Γενικευμένο ερυθρόδερμα με δημιουργία πομφολύγων και αποκόλληση της επιδερμίδας	Χολερυθρίνη >225 μmol/L	Έντονα κοιλιακά άλγη με εικόνα ειλεού

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Κλινική βαρύτητα της οξείας αντίδρασης GVH (σταδιοποίηση).

Βαθμός 0:	Κανένα σημείο ενδεικτικό της αντίδρασης
Βαθμός I:	Προσβολή + ή ++ του δέρματος, χωρίς προσβολή του πεπτικού σωλήνα και του ήπατος και χωρίς εμφάνιση επιβάρυνσης της κλινικής κατάστασης του αρρώστου
Βαθμός II:	Προσβολή + έως ++ του δέρματος, + προσβολή του πεπτικού σωλήνα ή του ήπατος (ή και τα δύο) συνοδευόμενα από μέτρια επιβάρυνση της γενικής κατάστασης.
Βαθμός III:	Προσβολή ++ ή +++ του δέρματος, ++ ή +++ προσβολή του εντέρου, ++ ή +++ προσβολή του ήπατος ή και τα δύο με αξιολογημένη επιβάρυνση της γενικής κατάστασης
Βαθμός IV:	Ίδια με το βαθμό III με ++ ή +++ προσβολή των διαφόρων οργάνων και έντονη επιβάρυνση της γενικής κατάστασης

σης μυελού. Η αφαίρεση των T λεμφοκυττάρων από το μόσχευμα καθώς και η χορήγηση παλαιών και νέων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων θα επιτρέψουν, επίσης, την ασφαλέστερη εφαρμογή μεταμοσχεύσεων από όχι απόλυτα συμβατούς δότες.

## 6. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ<sup>19,36,47-49</sup>

Η οξεία αντίδραση GVH μπορεί να εμφανιστεί σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα μετά τη μεταμόσχευση μυελού. Πιο συχνά κάνει την εμφάνισή της κατά τη διάρκεια της δεύτερης ή τρίτης βδομάδας, σπανιότερα παρουσιάζεται την πρώτη βδομάδα και ακόμα πιο σπάνια μεταξύ 50ής και 100ής μέρας μετά τη μεταμόσχευση. Τα πρώτα συμπτώματά της εμφανίζονται συνήθως ταυτόχρονα με τα πρώτα σημεία της αιματολογικής αποκατάστασης. Η πρώιμη εμφάνισή της αποτελεί συνήθως σημείο χειρότερης πρόγνωσης. Η κλινική της βαρύτητα ποικίλλει σημαντικά και κυμαίνεται από την εμφάνιση ενός εντοπισμένου παροδικού δερματικού εξανθήματος μέχρι τη γενίκεσή του και

την ταυτόχρονη προσβολή πολλών συστημάτων, με πυρετό και επιβάρυνση της γενικής κατάστασης του αρρώστου. Από την απουσία κάθε ενδεικτικού σημείου της αντίδρασης GVH (βαθμός 0) μέχρι τη βαριά μορφή της (βαθμός IV) υπάρχουν ενδιάμεσες μορφές βαρύτητας με μικρότερη ή μεγαλύτερη προσβολή των οργάνων στόχων (πίνακες 1 και 2)<sup>50</sup>.

### 6.1. Προσβολή του δέρματος

Κατά τη διάρκεια της οξείας αντίδρασης GVH, συχνά και στον ίδιο άρρωστο, μπορεί να παρατηρηθούν τρεις μορφές δερματικών εκδηλώσεων<sup>51</sup>.

**6.1.1. Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα.** Συνήθως παίρνει τη μορφή φαρμακευτικού εξανθήματος ή και τους χαρακτηρισμούς εξανθήματος ιογενούς νοσήματος που συνοδεύεται από ήπιο ή έντονο κνησμό. Η τοπογραφία της κατανομής του είναι μάλλον χαρακτηριστική. Το εξάνθημα ξεκινά από το πρόσωπο και την πρόσθια επιφάνεια του τράχηλου και γρήγορα επεκτείνεται στις παλάμες και τα πέλματα και συνοδεύεται από αίσθημα τάσεως και πόνο. Σε δεύτερο χρόνο το εξάνθημα γενικεύεται. Αρκετά συχνά εντοπίζεται, αρχικά, μόνο στο δέρμα των μασχαλών, των γλουτών ή των μηρών και σε δεύτερο χρόνο επεκτείνεται στην πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του κορμού. Σ' αυτό το στάδιο η προσβολή των βλεννογόνων δεν είναι εμφανής, κυρίως λόγω της δυσκολίας διάκρισης των εκδηλώσεων της οξείας αντίδρασης GVH από τις βλάβες των βλεννογόνων, λόγω της θεραπείας προετοιμασίας, και την ύπαρξη μυκητίασης. Η υποχώρηση του εξανθήματος, συνήθως, αφήνει μια εμφανή δικτυωτή διαταραχή του χρώματος του δέρματος.

**6.1.2. Ανεμειολοιοειδές εξάνθημα.** Συρρέει κατά μεγάλες εκτάσεις και έχει την τάση να εμφανίζεται πιο συχνά στις θέσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω. Συχνά, εμφανίζονται μεγάλες περιοχές απολέπισης της επιδερμίδας με διαταραχές στην εναπόθεση μελανίνης. Αυτός ο τύπος εξανθήματος, θεωρείται πιο βαριά δερματική εκδήλωση της οξείας αντίδρασης GVH από την προηγούμενη.

**6.1.3. Νέκρωση της επιδερμίδας<sup>52</sup>.** Παριστάνει μία ακόμη πιο βαριά μορφή της δερματικής οξείας αντίδρασης GVH και παρατηρείται κυρίως μετά από ασύμβατη μεταμόσχευση μυελού. Αυτός ο τύπος δερματικής αντίδρασης παρουσιάζει

ζεται, επίσης συχνά, σαν επιπλοκή της μεταμόσχευσης μυελού από HLA συμβατούς δότες για την αντιμετώπιση αρρώστων με αναιμία Fanconi<sup>16</sup>. Ξεκινά σαν ένα κλασικό εξάνθημα της GVH που επεκτείνεται πολύ γρήγορα σε όλο το δέρμα. Εμφανίζονται μεγάλες περιοχές επιδερμικής νεκρόλυσης με αποκόλληση μεγάλων περιοχών της επιδερμίδας, σχηματισμό πομφολύγων και εμφάνιση σημείου Nicolsky<sup>52</sup>. Η κλινική εμφάνιση θυμίζει πολύ τη φαρμακευτική ή μικροβιακή επιδερμική νεκρόλυση. Συγχρόνως εμφανίζεται και προσβολή των βλεννογόνων του στόματος και των γεννητικών οργάνων με παρουσία ελκώσεων και εκτεταμένων νεκρώσεων. Η ευθύνη της οξείας αντίδρασης GVH για την ανάπτυξη αυτής της εικόνας είναι βέβαιη, αφού δεν βρέθηκε η ύπαρξη σταφυλοκοκκικής λοίμωξης, ενώ παράλληλα συνοδεύεται και από άλλα κλινικά και βιολογικά σημεία που χαρακτηρίζουν την οξεία αντίδραση GVH. Οι παραπάνω εκδηλώσεις συνοδεύονται από έντονο κνησμό και πόνο στην πίεση του δέρματος και ιδιαίτερα των παλαμών και των πελμάτων<sup>49</sup>.

**6.1.4. Ιστολογικά ευρήματα<sup>53-56</sup>.** Η πρωταρχική βλάβη της οξείας αντίδρασης GVH φαίνεται να εντοπίζεται στα κύτταρα της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας. Στην ιστολογική εξέταση παρατηρείται απώλεια της κανονικής διάταξης των κυττάρων της βασικής στιβάδας και εμφάνιση κενотоπιών στα κύτταρα. Τα κύτταρα της βασικής στιβάδας εμφανίζουν, επίσης, χαρακτήρες δυσκεράτωσης, που θεωρείται από μερικούς σαν έναρξη πρώιμης κερατινοποίησης και από άλλους σαν σημείο μονοκυτταρικής νέκρωσης. Οι βλάβες αφορούν τόσο τα κύτταρα της βασικής στιβάδας, όσο και τα μονοπύρνα κύτταρα που βρίσκονται σε άμεση επαφή με τα κύτταρα που παρουσιάζουν βλάβες (satellite cell necrosis). Συχνά, παρατηρείται οίδημα των κυττάρων της επιδερμίδας σε ποικίλο βαθμό καθώς και των υποκειμένων ιστών. Τα παραπάνω συνοδεύονται από έντονη διήθηση του δέρματος από μονοπύρνα κύτταρα και λεμφοκύτταρα. Καθώς η αντίδραση προχωρεί, οι κενотоπιώδεις αλλοιώσεις γίνονται πιο έντονες, το ενδοκυττάριο οίδημα επιτείνεται και παρατηρούνται κύτταρα με ομοιογενές ηωσινόφιλο πρωτόπλασμα, μικρό πυκνωτικό πυρήνα και διαφανή περιπυρηνική άλω<sup>49</sup>. Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρείται ενδοκυττάριο οίδημα των κυττάρων της βασικής μεμβράνης και των κερατινοκυττάρων, ενώ τα κύτταρα περιέχουν δέσμες τονοϊδίων, πυκνωτι-

κό πυρήνα και ομάδες δεσμοσωμίων. Παρατηρείται, επίσης, μείωση του αριθμού των κυττάρων του Langerhans καθώς και παρουσία λεμφοκυττάρων που βρίσκονται σε στενή επαφή με τα κύτταρα του δέρματος που παρουσιάζουν βλάβες<sup>21,49</sup>. Στις περιπτώσεις δερματικής νεκρόλυσης εμφανίζεται μαζική καταστροφή της επιδερμίδας μέχρι τη βασική μεμβράνη. Με την τεχνική του άμεσου ανοσοφθορισμού, οι βλάβες της οξείας αντίδρασης GVH δεν παρουσιάζουν ειδική εικόνα. Μερικές φορές έχουν βρεθεί εναποθέσεις συμπληρώματος (C3) στο όριο χορίου-επιδερμίδας καθώς και εναποθέσεις IgG, IgM και C3 στο μεσαγγειακό διάστημα. Εναποθέσεις IgG έχουν, επίσης, βρεθεί και στα κύτταρα που παρουσιάζουν νεκρόλυση. Αυτές οι εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος δεν είναι σταθερό εύρημα και λόγω του ότι δεν είναι ειδικές για την οξεία αντίδραση GVH δεν βοηθούν στη διάγνωση της. Τα στάδια της δερματικής προσβολής από την οξεία αντίδραση GVH φαίνονται στον πίνακα 3.

**6.1.5. Εξέλιξη.** Μετά την εμφάνιση της οξείας φάσης, ανάλογα με τη βαρύτητα της αρχικής προσβολής, ακολουθεί απολέπιση των προσβεβλημένων περιοχών του δέρματος και τελικά παραμένει μια δικτυωτή υπέρχρωση που υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου, εφόσον η εξέλιξη της αντίδρασης ανακοπεί με τη χορηγούμενη θεραπεία. Εάν, παρά τη θεραπεία, η οξεία αντίδραση εξελίσσεται, κάνουν την εμφάνισή τους καινούριες εκθύσεις του εξανθήματος και εμφανίζονται κλινικά και ιστολογικά σημεία λειχηνοποίησης του δέρματος, που χαρακτηρίζουν κυρίως τη χρόνια αντίδραση.

## 6.2. Προσβολή του γαστρεντερικού σωλήνα

Εκδηλώνεται με την εμφάνιση ήπιας ή έντονης διάρροιας, που μερικές φορές φτάνει τα 6-10 λίτρα το 24ωρο. Πρόκειται για μια εκκριτική διάρροια, η οποία ευθύνεται για μεγάλες απώλειες πλάσματος και ηλεκτρολυτών, που απαιτούν έγκαιρη και σωστή ανάνηψη των αρρώστων. Η εμφάνιση διάρροιας συνοδεύεται από κοιλιακά άλγη που παίρνουν το χαρακτήρα κολικών του εντέρου και μερικές φορές η όλη κλινική εικόνα μοιάζει με σύνδρομο διάτρησης ή απόφραξης του εντέρου. Ο ρόλος των μικροβίων της εντερικής χλωρίδας φαίνεται σημαντικός για την πρόκληση της οξείας αντίδρασης GVH με εκδηλώσεις

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ιστολογική σταδιοποίηση της οξείας αντίδρασης GVH.

Στάδιο	Δέρμα	Ήπαρ	Έντερο
+	Εκφυλιστικές αλλοιώσεις με εμφάνιση κενотоπιών ή νέκρωση ή και τα δύο των κυττάρων της βασικής μεμβράνης	<25% εκφυλιστικές αλλοιώσεις ή νέκρωση ή και τα δύο των κυττάρων των μικρών ενδοlobίων χοληφόρων	Διάταση των αδένων και νέκρωση λίγων επιθηλιακών κυττάρων
++	Επιπλέον, εμφάνιση απογγίωσης και ηωσινοφιλικής νέκρωσης των κυττάρων της επιδερμίδας	25-50%	Επιπλέον, νέκρωση-εξαφάνιση ολόκληρων αδένων
+++	Επιπλέον τοπικός μικροσκοπικός διαχωρισμός δέρματος-επιδερμίδας	50-75%	Επιπλέον τοπική μικροσκοπική απογύμνωση του βλεννογόνου
++++	Απόπτωση της επιδερμίδας	>75%	Διάχυτη απογύμνωση του βλεννογόνου (μικροσκοπικά)

από τον πεπτικό σωλήνα<sup>25</sup>. Συχνά, η προσβολή του εντέρου συνοδεύεται από ανάπτυξη ασκίτικου υγρού, σημεία παγκρεατικής προσβολής και σύνδρομο δυσπορρόφησης<sup>57</sup>. Αρκετά συχνά, η προσβολή του εντέρου είναι διάχυτη, συνοδεύεται από άφθονες βλεννοαιματηρές κενώσεις και ευθύνεται για την κακή εξέλιξη των αρρώστων λόγω της έντονης διάχυτης αιμορραγίας από το πεπτικό.

**6.2.1. Ιστολογικά ευρήματα<sup>56</sup>.** Μακροσκοπικά, οι βλάβες της οξείας αντίδρασης GVH εντοπίζονται σε όλο το μήκος του πεπτικού σωλήνα, από το δωδεκαδάκτυλο μέχρι το ορθό, με πιο συχνή την προσβολή του τελικού ειλεού. Παρατηρείται απώλεια της φυσιολογικής υψής του βλεννογόνου και παρουσία διαχύτων εκκώσεων. Ιστολογικά, έχουν περιγραφεί διάφορες εικόνες, ανάλογα με βαρύτητα της προσβολής. Στο στάδιο I εμφανίζονται περιοχές με κατά τόπους νέκρωση του επιθηλίου και συνοδό φλεγμονώδη διήθηση από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μερικές φορές από ηωσινόφιλα. Στο στάδιο II παρατηρείται εξαφάνιση ενός αδένου του εντέρου, ενώ στο στάδιο III εξαφανίζονται δύο ή περισσότεροι παρακείμενοι αδένες. Όταν η προσβολή είναι πιο έντονη, εμφανίζεται εκτεταμένη απώλεια του βλεννογόνου, νέκρωση και εμφάνιση επιμόλυνσης από βακτήρια ή μύκητες<sup>48, 57, 58</sup>. Η εμφάνιση των παραπάνω βλαβών μπορεί να εντοπίζεται σε όλο το μήκος του βλεννογόνου του εντερικού σωλήνα και μερικές φορές φτάνει η βιοψία του βλεννογόνου του ορθού για να τεθεί η διάγνωση. Πιο συχνά η διάγνωση τίθεται με τις βιοψίες που γίνονται με τη βοήθεια του κολονοσκοπίου από το βλεννογόνο του κόλου και του τελικού ειλεού. Η ιστολογική εικόνα της οξείας αντίδρασης GVH στο έντερο είναι σχεδόν παθολογική, γιατί οι παρατηρούμενες βλάβες διαφέρουν από αυτές που παρατηρούνται στην εκκώδη κολίτιδα ή τη νόσο του Crohn. Μερικές φορές, η ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία ευθύνονται για την εμφάνιση βλαβών στο βλεννογόνο του εντέρου. Αυτές, όμως, εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της πρώτης βδομάδας μετά τη μεταμόσχευση, ενώ η αντίδραση GVH, συνήθως, κάνει την εμφάνισή της αρκετά αργότερα. Μερικές φορές είναι δύσκολο να γίνει η διάκριση της προσβολής του εντέρου από την οξεία αντίδραση GVH, από την κολίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, που συνήθως συνοδεύει την οξεία αντίδραση και εμφανίζει την ίδια κλινική εικόνα. Η εξέλιξη της προσβολής του εντέρου από την οξεία αντίδραση GVH γίνεται είτε με την εμφάνιση πλήρους ύφεσης των κλινικών συμπτωμάτων και των ιστολογικών αλλοιώσεων μετά τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας, είτε με την παραμονή συνδρόμου χρόνιας διάρροιας με συνοδά σημεία δυσπορρόφησης<sup>57</sup>. Τα κλινικά στάδια της βαρύτητας της εντερικής προσβολής από την οξεία αντίδραση GVH φαίνονται στον πίνακα 1 και τα ιστολογικά στάδια στον πίνακα 3.

### 6.3. Προσβολή του ήπατος

Αυτή εκδηλώνεται με την εμφάνιση μέτριου ή εντονότερου ικτέρου. Εργαστηριακά, βρίσκεται αύξηση της άμεσης χολερυθρίνης, των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-γλουταμινικής τρανσπεπτιδάσης<sup>59</sup>. Σπάνια, η όλη προσβολή συνοδεύεται από κλινική και ερ-

γαστρηριακή εικόνα συνδρόμου Budd-Chiari<sup>60</sup>, που πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται τόσο από τη φλεβοαποφρακτική νόσο του ήπατος, όσο και από την τοξική βλάβη του ήπατος από τη χορηγούμενη θεραπεία υποστήριξης<sup>4, 61-63</sup>. Τα στάδια της κλινικής βαρύτητας της ηπατικής προσβολής από την οξεία αντίδραση GVH φαίνονται στο πίνακα 1.

**6.3.1. Ιστολογικά ευρήματα<sup>56</sup>.** Η προσβολή του ήπατος από την οξεία αντίδραση GVH αφορά κυρίως τα μικρά χοληφόρα αγγεία, τα κύτταρα των οποίων εμφανίζουν απυπίες και νέκρωση που συνοδεύονται από περιχολαγγειακή φλεγμονώδη αντίδραση. Τις παραπάνω αλλοιώσεις μπορεί να συνοδεύει και αληθινή ηπατοκυτταρική προσβολή που δεν αποτελεί, όμως, σταθερό εύρημα. Αρκετά συχνά, η ιστολογική διάκριση της ηπατικής οξείας αντίδρασης GVH από τις βλάβες που προκαλούνται στο ήπαρ από τη χημειοθεραπεία, την ακτινοβολία και την ιογενή ή τοξική ηπατίτιδα, είναι δύσκολο να γίνει. Το κυριότερο, ίσως, διαφοροδιαγνωστικό γνώρισμα είναι η κατ' εξαίρεση προσβολή των μικρών χοληφόρων στην οξεία ηπατική αντίδραση GVH<sup>53, 64</sup>. Μελέτες με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξαν νέκρωση μερικών ηπατικών κυττάρων, νέκρωση των κυττάρων των μικρών χοληφόρων των πυλαίων διαστημάτων καθώς και διήθηση από λεμφοκύτταρα που βρίσκονται σε στενή επαφή με τα ηπατικά κύτταρα και τα κύτταρα των χολαγγείων που εμφανίζουν βλάβες. Αυτοί οι δύο τύποι αλλοιώσεων φαίνεται να έχουν άμεση σχέση με την κυτταροπαθολογική δράση των λεμφοκυττάρων επί των κυττάρων-στόχων της αντίδρασης GVH. Εκτός από τα παραπάνω, μερικές φορές παρατηρείται αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των κυττάρων του Kupffer, που αντανακλά πιθανότατα την ενεργοποίηση του συστήματος μονοκυττάρων-μακροφάγων κατά την ηπατική οξεία GVH. Συχνά, επίσης, παρατηρείται ενδοηπατική χολόσταση, σταθάση και ίνωση των πυλαίων διαστημάτων, που δεν φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την ανοσολογική αντίδραση.

### 6.4. Βιολογικά σημεία

Κατά τη διάρκεια της οξείας αντίδρασης GVH, εκτός από το δέρμα, το γαστρεντερικό σωλήνα και το ήπαρ, μπορεί να προσβληθούν και άλλα όργανα κατά έναν πολύ διαφορετικό τρόπο, ίσως λιγότερο ειδικό, όπως οι πνεύμονες, η καρδιά, οι νεφροί και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Επίσης, κατά τη διάρκεια της οξείας αντίδρασης μπορεί να εμφανιστούν διάφορες διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος, όπως ηωσινοφιλία, έντονη λεμφοπενία, θετική άμεση αντίδραση Coombs ή και παρουσία αυτολεμφοκυτταροτοξινών. Η εμφάνισή τους είναι περιστασιακή και συνήθως δεν βοηθούν στη διάγνωση της οξείας αντίδρασης GVH.

Κατά κανόνα, η οξεία αντίδραση GVH εμφανίζεται κάθε φορά με διαφορετική κλινική εικόνα και με ποικίλους κλινική βαρύτητα. Συνήθως, η προσβολή του δέρματος είναι σταθερό εύρημα και η βιοψία θέτει τη διάγνωση<sup>47</sup>. Η διαφορική διάγνωση των βλαβών της οξείας αντίδρασης GVH από τις βλάβες που προκαλούν στο δέρμα διάφορα νοσήματα από ιούς, είναι δύσκολη αλλά είναι αναγκαία για

τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας (ανοσοκατασταλικά για την οξεία GVH, χορήγηση ιντερφερόνης ή Guanoaciliclovir στην περίπτωση λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό)<sup>2,3,65,66</sup>. Συχνά και τα δύο συνυπάρχουν, γιατί η ίδια η αντίδραση GVH προκαλεί δραστηριοποίηση λανθανόντων ιών και επιτείνει την ανοσολογική ανεπάρκεια, γεγονός που εξηγούν τη μεγάλη θνησιμότητα που συνοδεύει την εμφάνιση λοιμώξεων από ιούς κατά την πορεία της οξείας αντίδρασης GVH<sup>32</sup>. Η κλινική σταδιοποίηση της οξείας αντίδρασης GVH φαίνεται στον πίνακα 2<sup>19,50</sup>. Ο βαθμός 0 σημαίνει απουσία της αντίδρασης, ο βαθμός I ήπια δερματική αντίδραση που δεν απαιτεί συνήθως ειδική θεραπεία, ο βαθμός II μέτρια προσβολή πολλών οργάνων, ο βαθμός III βαριές διαταραχές της λειτουργίας τους και ο βαθμός IV πολύ βαριά αντίδραση με θανατηφόρα συνήθως εξέλιξη.

## 7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η συνήθης θεραπεία της οξείας αντίδρασης GVH είναι η προφυλακτική χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και κυρίως κυκλοσπορίνης-A, μεθοτρεξάτης ή συνδυασμού τους. Η κυκλοσπορίνη δίνεται αρχικά ενδοφλέβια και μετά από το στόμα, σε τέτοιες δόσεις, ώστε να επιτυγχάνεται μια στάθμη στο αίμα περίπου 100 ng/mL. Η καθημερινή δόση τροποποιείται ανάλογα με τη στάθμη του φαρμάκου στο αίμα, τη νεφρική και ηπατική λειτουργία και τις εμφανιζόμενες παρενέργειες. Η χορήγησή της συνήθως αρχίζει την προηγούμενη μέρα από τη μεταμόσχευση και δίνεται συνεχώς μέχρι τον 6ο μήνα μετά τη μεταμόσχευση.

ση<sup>67-72</sup>. Η μεθοτρεξάτη συνήθως δίνεται σε δόση 15 mg/m<sup>2</sup> την 1η μέρα μετά τη μεταμόσχευση και 10 mg/m<sup>2</sup> την 3η, 6η και 11η μέρα και στη συνέχεια μια φορά τη βδομάδα μέχρι το τέλος του τρίτου μήνα μετά τη μεταμόσχευση<sup>73-77</sup>. Με τις διάφορες προσπάθειες πιο έντονης ανοσοκαταστολής για την πρόληψη της οξείας συχνότητα εμφάνισής της και τη βαρύτητά της. Σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης και της βαρύτητας επιτυγχάνεται με την αφαίρεση in vitro από το μόσχευμα των T λεμφοκυττάρων με φυσικές, χημικές ή ανοσολογικές μεθόδους<sup>46,78,79</sup>. Τελικά, όμως, παρά τη μείωση της οξείας αντίδρασης GVH που επιτυγχάνεται με αυτές τις μεθόδους, δεν φαίνεται να βελτιώνεται η συνολική επιβίωση των αρρώστων, λόγω της συχνής εμφάνισης απόρριψης του μοσχεύματος, κυρίως στις απλαστικές αναιμίες, και αύξησης της συχνότητας υποτροπών μετά τη μεταμόσχευση για την αντιμετώπιση αρρώστων με οξεία λευχαιμία<sup>80</sup>.

Παρά τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας, η οξεία αντίδραση GVH παραμένει ένα πολύ συχνό πρόβλημα μετά τη μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών. Όταν εμφανιστεί, πρέπει να αντιμετωπίζεται ταχύτατα με χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοειδών ή και αντιλεμφοκυτταρικού ορού ή, στην ανάγκη, και αντιλεμφοκυτταρικών μονοκλωνικών αντισωμάτων ή λεμφικής ακτινοβολίας. Προς το παρόν, βρίσκονται σε εξέλιξη διάφορα πρωτόκολλα τόσο για την προφύλαξη όσο και για τη θεραπεία της οξείας αντίδρασης GVH, που ελπίζεται ότι θα βελτιώσουν μια από τις κυριότερες αιτίες κακής πορείας των αρρώστων μετά την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού.

## ABSTRACT

*MELETIS J (1988) Acute Graft-Versus-Host disease after bone marrow transplantation: Pathophysiological mechanisms and clinical manifestations. Iatriki 53,525.*

*Acute Graft-Versus-Host disease (GVHD) is one of the major complications of allogeneic bone marrow transplantation, which appears within the first 100 days after marrow grafting. The affected organs are the skin, the liver and the gastrointestinal track. Erythema, jaundice and diarrhea are the common clinical manifestations in different degree of organ involvement (grade 0 – IV). It develops in approximately 50 – 70% of patients, presumably mediated by an immunologic reaction of transplanted donor T lymphocytes against recipient HLA antigens. It is now accepted that GVHD is mediated by lymphocines, such as IL-2 and INF-γ, produced by T cells stimulated by alloantigens or environmental antigens who induce the expression of functional HLA class II antigens. Prevention with cyclosporin A alone or in association with methotrexate and therapy with corticosteroids and antilymphocyte globulin is still unsuccessful. In vitro marrow treatment by various techniques to eliminate T lymphocytes appears to prevent acute GVHD in some cases. Hyperalimentation, gut rest and close attention to infection prophylaxis and therapy are essential elements of supportive care.*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, MELETIS J, VILMER E, VARRIN F, BOMBAIL D, BOIRON M. Bone marrow transplantation in acute leukemia grafted in remission. Proc 4th International Symposium on Therapy of Acute Leukemias, Rome 1987: 294 (Abstr)
2. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, MELETIS J, DE CASTRO H, LEHN P, KEABLE H et al. Long-term follow-up of patients who received transplants for aplastic anemia or leukemia. Transpl Proc 1987, 19:2643 (Abstr)
3. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, MELETIS J, TRAINEAU R, VILMER E, LEHN P et al. Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Report of 97 consecutive cases. Bone Marrow Transplantation 1987, 2 (Suppl II): 101 (Abstr)
4. MELETIS J. Maladie veino-occlusive du foie après greffe de moelle osseuse allogénique. Thèse, Université Paris VII, Ecole de Médecine Lariboisière-Saint-Louis Paris, 1985
5. ΜΕΛΕΤΗΣ Ι. Μεταμόσχευση μυελού των οστών στη β-μεσογειακή αναιμία. Ιατρική 1987, 52: 405-412
6. ΜΕΛΕΤΗΣ Ι. Μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών. Ιατρική 1988, 53:21-30
7. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, DUTREIX A, BOIRON M, BERNARD J. Bone marrow grafting in aplastic anemia after conditioning with cyclophosphamide and total body irradiation. In: Thierfelder S, Rodt H, Kolb J (eds), Immunology of Bone Marrow Transplantation. New York, Springer-Verlag, 1980:339-347
8. PARK BH, GOOD RA, GATE J, BURKE B. Fatal graft-versus-host reaction following marrow transfusion of allogeneic blood and plasma in infants with combined immunodeficiency disease. Transpl Proc 1974, 6:385-388
9. PARKMAN R, MOSIER D, UMANSKY I, COCHRAN W, CARPENTER CB. Graft-versus-host disease after intrauterine and exchange transfusions for hemolytic disease of the new born. N Engl J Med 1974, 290:359-361
10. BETZHOLD J, HONG G. Fatal graft-versus-host disease after small leukocyte transfusions in a patient with lymphoma and varicella. Pediatrics 1978, 62:63 (Abstr)
11. ROSEN RC, HUETIS D, CORRIGAN J. Acute leukemia and granulocyte transfusion. Fatal graft-versus-host reaction following transfusion of cells obtained from normal donors. J Pediatr 1978, 93:268-270
12. KORNGOLD R, SPRENT J. Lethal graft-versus-host disease after bone marrow transplantation across minor histocompatibility barriers in mice. Prevention by removing mature T cells from marrow. J Exp Med 1978, 148:1687-1698
13. ELKINS WL. Effector mechanisms and graft-versus-host disease. Transpl Proc 1978, 10:15-19
14. GUY-GRAND D, GRISCELLI C, VASSALLI P. The mouse gut T lymphocyte, a novel type of T cell. Nature, origin and traffic in mice in normal and graft-versus-host conditions. J Exp Med 1978, 148:1661-1677
15. SCHWARTZ A, ORBACH-ARBOUYS S, GERSHON RK. Participation of cyclophosphamide sensitive cells in graft-versus-host reactions. J Immunol 1976, 117:871-875
16. VAN BEKKUM DW, KNAAN-SMANZER S. Identity of suppressor cells of graft-versus-host disease. Transpl Proc 1983, 15:1451-1453
17. WOLTERS EAJ, BENNER R. Immunobiology of the graft-versus-host reaction. II. The role of proliferation in the development of specific anti host immune responsiveness. Transplantation 1979, 27:39-43
18. FORD WL, SIMMONDS SJ, ATKINS RC. Early cellular events in a systemic graft-versus-host reaction. II. Autoradiographic estimates of the frequency of donor lymphocytes which respond to each AgB determined antigenic complex. J Exp Med 1975, 141:681-696
19. SULLIVAN KM, PARKMAN R. The pathophysiology and treatment of GVH. Clin Haematol 1983, 12:775-789
20. GARRETT TJ, WOODRUFF LM, ASCENAO JLA, KOZINER B, REICH L, CHAGANTI RSK et al. Exacerbation of GVHD following repeated infusion of immunocompetent donor cells. Transplantation 1977, 23:448-451
21. MURPHY GF, MEROT Y, TONG AKF, SMITH B, MIHM MC. Depletion and repopulation of epidermal dendritic cells after allogeneic bone marrow transplantation in humans. J Invest Dermatol 1985, 84:210-214
22. DILLY SA, SLOANE J. Immunological changes in human graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplantation 1986, 1 (Suppl I): 83 (Abstr)
23. STORB R, PRENTICE RL, THOMAS ED. Treatment of aplastic anemia by marrow transplantation from HLA identical siblings. Prognostic factors associated with graft-versus-host disease and survival. J Clin Invest 1977, 59:625-632
24. GOULMY E, HAMILTON JD, BRADLEY BA. Anti-self HLA may be clonally expressed. J Exp Med 1979, 149:546-632
25. VAN BEKKUM DW, KNAAN S. Role of bacterial microflora in development of intestinal lesions from graft-versus-host reactions. J Natl Cancer Inst 1977, 58:287-289
26. ATKINS RC, FORD WL. Early cellular event in a systemic graft-versus-host reaction. I. The migration of responding donor lymphocytes. J Exp Med 1975, 141:664-680
27. PRAK W, HANCZANKOWSKA M, SKOWRONCENDRZAK A. Cytotoxic macrophage in graft-versus-host reaction. Transplantation 1975, 19:12-16
28. STREILEIN JW, STONE MJ, DUNCAN WR. Studies on the specificity of autoantibodies produced in systemic graft-versus-host disease. J Immunol 1975, 114:255-260
29. DATTA SK, SWHWARTZ RS. Autoimmunization and graft-versus-host reaction. Transpl Rev 1976, 31:44-45
30. PICKEL K, HOFFMAN MK. Suppressor T cells arising in mice undergoing a graft-versus-host response. J Immunol 1977, 118:653-656
31. GLEICHMAN E, ROLING AG, PALS ST, CLEICHMAN H. Graft-versus-host disease. Occurrence and prevention. Graft-versus-host reaction: Clues to the pathogenesis of a broad spectrum of immunologic disease. Transpl Proc 1983, 15:1436-1440
32. VILMER E, MAZERON MC, RABIAN C, AZOGUI O, DEVERGIE A, PEROL Y, GLUCKMAN E. Clinical significance of cytomegalovirus viremia in bone marrow transplantation. Transplantation 1985, 40:30-34
33. GLEICHMAN E, GLEICHMAN H. Essential similarity between graft-versus-host disease and viral infections. Transplantation 1976, 22:399-403
34. TUTSCHKA PJ, SANTOS GW, BESCHORNER W. Role of suppressor cells in transplantation tolerance. Transpl Proc 1979, 10:882-884
35. GLEICHMAN E, ISSA P, VANELVAN EH, LAMERS MC. The chronic graft-versus-host reaction. A lupus erythematosus like syndrome caused by abnormal T-B cells interactions. Clin Rheum 1978, 4:587-594
36. GREBE PR, STREILEIN JW. Graft-versus-host reaction: a review. Adv Immunol 1976, 22:119-121
37. TSOI MS, STORB R, WEIDEN FL, THOMAS ED. Studies on cellular inhibition and serum blocking factors in 28 human



- grafts from HLA identical siblings. *J Immunol* 1977, 118:1799 – 1805
38. GOULMY E, BLOVKLAND R, GRATAMA JW, SWAAN FE, VAN ROOD JJ. Detection of minor histocompatibility antigen by MHC restricted cytotoxic T lymphocytes generated during graft-versus-host disease. *Exp Hematol* 1984, 12 (Suppl 15):77 – 78
  39. VOGELSANG GB, HEES AD, BERKMAN AW, TUTSCKA PJ, FARMER ER, CORNERSE PJ, SANTOS G. An in vitro predictive test for GVHD in patients with genotypic HLA-identical bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1985, 313:645 – 650
  40. DELMONTE L, O'REILLY R, KIRPATRICK D, KAPOOR N. In vitro model for detection of alloreactivity between HLA-matched-donor-host pairs: Preliminary evaluation as a predictor of GVH. *Transplantation* 1982, 34:100 – 103
  41. DELOWITCH TL, HARRIS JF, BATTISTELLA K, KAUFMAN K. Role of Ia antigen in graft-versus-host reaction. *J Exp Med* 1981, 155:61 – 75
  42. LAMPERT IA, SUITERS AJ, CHISHOLM PM. Expression of Ia antigen on epidermal keratinocytes in graft-versus-host disease. *Nature* 1981, 293:149 – 150
  43. VOLK-PLATZER B, RADESHIEWICZ TH, MOIBERGER I, HINTERBERGER W, SCHMIDMEIER W, STINGL G. HLA-DR expression by keratinocytes in acute graft-versus-host disease. *Exp Hematol* 1985, 13 (Suppl 17):83 (Abstr)
  44. LONNQVIST B, RINGDEM C, WAHREN B, GAHRTON G, LUNDGREN G. Cytomegalovirus infection associated with and preceding chronic graft-vs-host disease. *Transplantation* 1984, 38:465 – 468
  45. NIEDERWIESER D, TROPPMAIER J, ADOLPH G, MORGREITER R, HUBER C. Role of lymphokines in the induction of graft-versus-host disease. *Exp Hematol* 1985, (Suppl 17): 131 – 132
  46. STORB R. Role of T cells in engraftment: Experimental models. *Clinical trials. J Cell Biochem* 1986, 10D:205 (Abstr)
  47. GLUCKSBERG H, STORB R, FEFER A, BUCKNER CD, NEIMAN PE, CLIFT RA et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transplantation* 1974, 18:295 – 304
  48. DEEG HJ, STORB RS. GVH: Pathophysiological and clinical aspects. *Ann Rev Med* 1984, 35:11 – 14
  49. STINGL G, VOLK-PLATZER B, RAPPERSBERGER K, KONRAD K, HINTERBERGER W, LECHNER K, WOLFF K. The spectrum of cutaneous graft-versus-host disease. *Exp Hematol* 1985, 13 (Suppl 17):139 (Abstr)
  50. THOMAS ED, STORB R, CLIFT RA, FEFER A, JOHNSON F, NEIMAN P et al. Bone marrow transplantation *N Engl J Med* 1975, 292:832 – 843, 895 – 902
  51. HOOD AF, SOTER NA, RAPPERORT J, GIGLI I. Graft-versus-host reaction. Cutaneous manifestations following bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1977, 113:1087 – 1089
  52. VILLADA G, ROUJEAU JC, CORDONIER C, BAGOT M, KUENTZ M, VERNANT JB. Toxic epidermal necrolysis following allogeneic bone marrow transplantation: GVHD or drug reaction. *Bone Marrow Transplantation* 1986, 1 (Suppl I):72 (Abstr)
  53. LERNER KG, KAO GF, STORB R, BUCKNER CD, CLIFT RA, THOMAS ED. Histopathology of graft-versus-host reaction in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transpl Proc* 1974, 6:367 – 371
  54. SAURAT JH, DIDIERJEAN L, BEUCHER F, GLUCKMAN E. Immunofluorescent tracing of cytoplasmic components involved in keratocyte differentiation. *Br J Dermatol* 1978, 98:155 – 163
  55. SALE GE, LERNER KG, BARKER EA, SHULMAN HM, THOMAS ED. The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man. *Am J Pathol* 1977, 89:621 – 635
  56. SALE GE, SHULMAN HM. The pathology of bone marrow transplantation. New York Masson Publishing Inc, 1984
  57. GIARDINI C, POLCHI P, LUCARELLI O, GARLONI P. Intestinal graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1986, 1(Suppl I):79 (Abstr)
  58. EPSTEIN O, McDONALD G, SALE G. The diagnostic accuracy of the rectal biopsy in acute graft-versus-host disease: a prospective study of 13 patients. *Gastroenterology* 1980, 78:764 – 771
  59. LIPHUTZ GR, KATON RM, LEE TG. Obstructive jaundice after bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 1977, 73:565 – 571
  60. BERK PD, POPPER H, KRUNKER GRF, DEXTER J, HERTZLING G, GRAW RC. Veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1979, 90:158 – 163
  61. SHULMAN HM, SULLIVAN KM, WEIDEN PL. Chronic graft-versus-host syndrom in man. A long-term clinicopathological study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980, 69:204 – 217
  62. VILMER E, SCROBOHACI M, MELETIS J, DEVERGIE A, D'AGAY M, JANIN A et al. La maladie veino-occlusive du foie après transplantation medullaire allogénique. *Actualités Hématologiques, 20ème serie, Paris, Masson, 1986, 129 – 138*
  63. MEΛETHΣ I, VILMER E, DEVERGIE A, GLUCKMAN E. Φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος μετά μεταμόσχευση μυελού των οστών. *Ιατρική* 1988 (υπό δημοσίευση)
  64. SALE GE, STORB R, KOLB H. Histopathology of hepatic acute graft-versus-host disease in the dog. A double blind study confirms the specificity of small bile duct lesions. *Transplantation* 1978, 26:103 – 106
  65. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, MAZERON M, JOLIVET I, KEABLE H, MELETIS J et al. Prevention and treatment of CMV infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1987, 2 (Suppl II):263 (Abstr)
  66. GLUCKMAN E, MAZERON M, KEABLE H, MELETIS J, BOMBAIL D, JOLIVET et al. Prevention et traitement des infections a cytomegalovirus après greffe de moelle osseuse allogénique. *Nouv Rev Fr Hematol* 1987, 29:17 – 21
  67. POWLES RL, CLINK HM, SPENCE D. Cyclosporine A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone marrow transplantation. *Lancet* 1980, 1:327 – 329
  68. DEEG HJ, STORB R, THOMAS ED, FLOURNOY N, KENNEDY MS, BANAJI M et al. Cyclosporine as prophylaxis for graft-vs-host disease: a randomized study in patients undergoing marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia. *Blood* 1985, 65:1325 – 1330
  69. BACIGALUPO A, FRASSONI F, VAN LINT M, RAGGO MR, VITALE V, LOMBERTA G et al. Cyclosporine A in marrow transplantation for leukemia and aplastic anemia. *Exp Hematol* 1985, 13:244 – 248
  70. BUNJES D, HARDT C, ROLLINGHOFF M, WAGNER M. Cyclosporine A mediated immuno-suppression of primary cytotoxic T cells responses by impairing the release of Interleukine 1 and Interleukine 2. *Eur J Immunol* 1981, 8:657 – 662
  71. GLUCKMAN E, ARCESE W, DEVERGIE A, BOIRON M. Cyclosporin A prophylactic treatment of graft-vs-host disease in human allogeneic bone marrow transplantation. Preliminary results. *Tranpl Proc* 1981, 13:368 – 370
  72. LOKIEK F, DEVERGIE A, GLUCKMAN E. Cyclosporine

- therapy: Clinical and biological events. *Exp. Hematol* 1984, 12 (Suppl 15):68 – 69
73. DEEG HJ, STORB R, APPELBAUM FR, KENNEDY MS, GRAHAM TL, THOMAS ED. Combined immunosuppression with cyclosporine A and methotrexate in dogs given bone marrow grafts from DLA haploidentical littermates. *Transplantation* 1984, 37:62 – 65
74. STORB R, DEEG HJ, FAREWELL V, DONEY K, APPELBAUM F, BEATTY P et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: Methotrexate alone compared to a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986, 68:119 – 125
75. RINGDEM O, BACKMAN L, LONNQVIST B, HEIMDAHL A, LINDHOLM A, BALME R, GAHRTON G. A randomized trial comparing use of cyclosporin and methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in bone marrow transplantation recipients with haematological malignancies. *Bone Marrow Transplantation* 1986, 1:41 – 51
76. DEEG HJ, LOUGHRAM TP, STORB R, KENNEDY KM, DONEY K, APPELBAUM FR, THOMAS ED. Treatment of human graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin and cyclosporine with or without methylprednisolone. *Transplantation* 1985, 40:162 – 166
77. DEVERGIE A, GLUCKMAN E, VARRIN F, HURET J, MELETIS J, DE CASTRO H, BOMBAIL D, VILMER E et al. La greffe de moelle osseuse allogénique dans la leucémie myéloïde chronique. *Nouv Rev Fr Hematol* 1987, 29:69 – 72
78. LEMERCIER N, VARRIN F, BEMBUNAN M, CAVAZZANA M, MIGLIERINA R, DEVERGIE A et al. Techniques d' élimination des cellules T du greffon médullaire allogénique et méthode d' évaluation des résultats. *Actualités Hematologiques*, Paris, Masson, 20ème série 1986, 189 – 197
79. FILIPOVICH AM, MALILAY G, LEVASSEUR B, CONDIE RM. Prevention of graft rejection in T-depleted allogeneic marrow transplantation. Preclinical studies. *J Cell Biochem* 1986, 10D:241 (Abstr)
80. DEEG J, SELF S, STORB R, DONEY K, APPELBAUM FR, WITHERSPOON et al. Decrease of incidence of marrow graft rejection in patients with severe aplastic anemia: Changing impact risk factors. *Blood* 1986, 68:1363 – 1368
-