

# Κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών

I.X. Μελέτης, Γ. Βαϊόπουλος

**Περίληψη:** Η χρόνια αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVH) είναι μια βαριά επιπλοκή των μεταμοσχεύσεων αλλογενούς μυελού που εμφανίζεται στο 30-50% των ατόμων που παίρνουν μοσχεύματα από HLA συμβατά μέλη της οικογένειας. Η συχνότητά της αυξάνει στους αρρώστους που είχαν παρουσιάσει οξεία αντίδραση GVH και μετά από χορήγηση, μετά τη μεταμόσχευση, λευκών αιμοσφαιρίων του δότη. Η κλινική εικόνα μοιάζει με την εικόνα των νοσημάτων του κολλαγόνου. Προσβάλλονται πολλά όργανα με σημαντική έκπτωση της λειτουργίας τους και σημαντική έκπτωση της ανοσολογικής λειτουργίας με συνοδό ευαισθησία σε λοιμώξεις από βακτήρια και ιούς.

## 1. ΓΕΝΙΚΟΤΗΤΕΣ

Η αύξηση της συχνότητας της μακράς επιβίωσης μετά από μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών, κάνει αναγκαία την περιγραφή της χρόνιας αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (graft-versus-host disease, GVH), γιατί αποτελεί ένα από τα πιο μεγάλα προβλήματα των αρρώστων που ζουν για αρκετό καιρό μετά τη μεταμόσχευση, χωρίς σημεία ύπαρξης της βασικής νόσου. Περίπου 25-50% των αρρώστων που ζουν περισσότερο από 100 μέρες μετά τη μεταμόσχευση, εμφανίζουν κλινικά ή και βιολογικά σημεία χρόνιας αντίδρασης GVH.<sup>1-5</sup> Στις περισσότερες περιπτώσεις, η εμφάνιση της χρόνιας αντίδρασης GVH ακολουθεί την εμφάνιση μιας οξείας αντίδρασης. Η βαρύτητα και η εξέλιξη της δεν είναι πάντα παράλληλη με την εξέλιξη της οξείας GVH. Μερικές φορές εμφανίζεται πιο όψιμα, χωρίς κανένα προηγούμενο σημείο οξείας αντίδρασης (de novo), ενώ συχνότερα εμφανίζεται μεταξύ τρίτου μήνα και πρώτου χρόνου μετά τη μεταμόσχευση μυελού και ακολουθεί την οξεία αντίδραση. Τα όργανα-στόχοι είναι το δέρμα, το ήπαρ, οι βλεννογόνοι, τα μάτια, οι εξωκρινείς αδένες, ο οισοφάγος, οι ορογόνοι, το μυοσκελετικό σύστημα και οι πνεύμονες. Η νόσος μπορεί να είναι περιορισμένη (π.χ. με προσβολή ενός ή δύο οργάνων, συνηθέστερα δέρματος και ήπατος στο 15-20% των αρρώστων), με καλή πρόγνωση, ή

μπορεί να είναι εκτεταμένη (80-85% των αρρώστων) με σύγχρονη προσβολή πολλών οργάνων και κακή πρόγνωση. Τα κλινικά ευρήματα συνοψίζονται στον πίνακα 1.<sup>3-8</sup>

Γενικά, η χρόνια αντίδραση GVH χαρακτηρίζεται από συμπτώματα ανοσολογικής διέγερσης και εκδηλώνεται με λεμφοκυτταρική και μονοκυτταρική διήθηση των σιελογόνων αδένων, προσβολή του μυοκαρδίου, ανάπτυξη αντιθρομβοκυτταρικών, αντι-DNA και αντιπυρηνικών αντισωμά-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή.

Δέρμα και εξαρτήματα	Ερύθημα, απολέπιση, δυσχρωσία, σκληροδερμία, αλωπεκία, δυστροφία νυχιών, φωτοευαισθησία, φαινόμενο Raynaud, συρρικνώσεις
Ήπαρ	Ήκτερος, ηπατομεγαλία
Βλεννογόνοι	Στοματίτιδα, ξηροστομία, στοματικός λειχήνας, κοιλίτιδα, στενώσεις
Μάτια	Ξηροφθαλμία, κερατίτιδα, ελκώσεις στον κερατοειδή, φωτοφοβία
Οισοφάγος	Οισοφαγίτιδα, στένωση
Γαστρεντερικός σωλήνας	Εντερίτιδα, δυσσπορόρφηση
Ορογόνοι	Πολυορογονίτιδα
Μυοσκελετικό σύστημα	Πολυμυοσίτιδα, υμενίτιδα, άγλη αρθρώσεων, τενοντίτιδα, ρωσνοφιλική περιτονίτιδα
Πνεύμονες	Αλλοιώσεις αποφρακτικού ή περιοριστικού τύπου, διάμεση πνευμονίτιδα
Καρδιά	Μυοκαρδιοπάθεια
Άλλα	Ευαισθησία στις λοιμώξεις, απώλεια βάρους

των, εναπόθεση ανοσοσφαιρινών στη βασική μεμβράνη των σπειραμάτων και εμφάνιση υπεργασμασφαιριναιμίας. Ο κυριότερος στόχος της χρόνιας GVH είναι το λεμφικό και το αιμοποιητικό σύστημα, γεγονός που οφείλεται στην ενεργοποίηση των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων του δότη. Προκαλεί, επίσης, ατροφία του δέρματος και του γαστρεντερικού βλεννογόνου, πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία, υπογασμασφαιριναιμία κ.λπ., που οφείλονται στην ενεργοποίηση των κρατασταλικών Τ λεμφοκυττάρων του δότη,<sup>9</sup> αν και στα πειραματόζωα οι εκδηλώσεις αυτές αποτελούν μάλλον χαρακτηριστικά της οξείας αντίδρασης.

Κλινικά, συνήθως εμφανίζεται έντονη λειχηνοποίηση του δέρματος, που μερικές φορές εξελίσσεται προς μια βαριά δερματική σκλήρυνση. Επίσης, συχνά εκδηλώνεται με βιολογικά ευρήματα και κλινικά σημεία χρόνιας ηπατίτιδας, δυσασπορρόφησης και προσβολής των βλεννογόνων του στόματος και των επιπεφυκότων, όμοια με το σύνδρομο Sjögren, και με συχνή προσβολή των ορογόνων και του νευρομυϊκού συστήματος. Η ανοσολογική ανεπάρκεια, που ακολουθεί τη χρόνια αντίδραση GVH, είναι έντονη και παρατεταμένη και ευθύνεται για την εμφάνιση βαριών και συχνά θανατηφόρων λοιμώξεων.<sup>10,11</sup>

## 2. ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ<sup>12-14</sup>

Οι περισσότεροι άρρωστοι εμφανίζουν δύο φάσεις. Μια πρώιμη χρόνια φάση, που μοιάζει με τον ομαλό δερματικό λειχήνα (lichen planus), και μια όψιμη φάση, με εμφάνιση ποικιλοδερμίας και βλάβες τύπου σκληροδέρματος.<sup>15-17</sup> Η προσβολή του δέρματος μπορεί να είναι τοπική ή γενικευμένη και μπορεί να διαχωριστεί σε περισσότερες φάσεις.

### 2.1. Φάση με βλατιδώδη εξανθήματα του τύπου του ομαλού λειχήνα<sup>15</sup>

Αποτελεί την πρώτη δερματική εκδήλωση της χρόνιας αντίδρασης GVH. Συχνά, το δερματικό εξάνθημα εκλύεται ή επιτείνεται με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Η δερματική προσβολή συνοδεύεται και από προσβολή των βλεννογόνων. Ο βλεννογόνος του στόματος εμφανίζει όψη ομαλού λειχήνα, με συχνή εμφάνιση ελκώσεων και λευκωπών πλακών. Τις ίδιες αλλοιώσεις εμφανίζει συχνά και ο βλεννογόνος των γεννητικών οργάνων. Οι δερματικές βλάβες συνίστανται σε εμφάνιση μεμονωμένων ή κατά ομάδες βλατιδών, που μοιάζουν με τη λειχνοειδή ερυθροδερμία. Μερικές φορές οι βλάβες παίρνουν τη μορφή θυλακίτιδας ή γενικευμένου ερυθρήματος του κορμού ή των άκρων. Συχνά, προσβάλλονται οι θύλακοι των τριχών (lichen planus pilaris). Στις περιοχές που υποχωρεί το εξάνθημα, παραμένει υπέρχρωση με συνοδά σημεία ατροφίας και τελικά το δέρμα παίρνει την όψη της ποικιλοδερμίας. Ιστολογικά, παρατηρούνται όλα τα σημεία του ομαλού λειχήνα με εμφάνιση ορθοκεράτωσης και υπερκεράτωσης, πριονωτή εμφάνιση της δερμοεπιδερμικής ζώνης, κενοτοπιώδη εμφάνιση των κυττάρων της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας και ανάπτυξη υαλοειδών σωματίων. Μαζί μ' αυτά εμφανίζονται τα στοιχεία της δερματικής προσβολής, λόγω της οξείας αντίδρασης GVH,

με ανεύρεση δυσκερατωσικών κυττάρων και ύπαρξη δορυφόρου κυτταρικής νέκρωσης (satellite cell necrosis). Λόγω της συνοδού λεμφοπενίας, συνήθως η διήθηση του δέρματος είναι λιγότερο έντονη. Η μελέτη με ανοσοφθορισμό δείχνει παχιές εναποθέσεις IgM και C3 στο όριο δέρματος – επιδερμίδας.<sup>13,15,18</sup>

Αυτή η ανάπτυξη αλλοιώσεων τύπου ομαλού λειχήνα εμφανίζεται μερικές φορές πρώιμα, μέσα σε 2 – 3 βδομάδες μετά την εμφάνιση της οξείας αντίδρασης GVH και συνήθως οι βλάβες εντοπίζονται στις ίδιες περιοχές που είχε εκδηλωθεί η οξεία αντίδραση. Αυτή η αντίδραση μπορεί να θεωρηθεί σαν μια ανώμαλη επούλωση των αλλοιώσεων της οξείας GVH. Οι παραπάνω βλάβες μπορεί να παραμείνουν σταθερές για διάκριση πολλών εβδομάδων ή μπορεί να ιαθούν αφήνοντας περιοχές υπέρχρωσης ή μπορεί να μετατραπούν σε ερυθματολεπιδώδεις πλάκες, που μερικές φορές εμφανίζουν ίδιους χαρακτήρες με το εξάνθημα του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου. Και σ' αυτές τις βλάβες έχουν βρεθεί εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος,<sup>18</sup> που τελικά φαίνεται ότι δεν είναι ειδικές για την αντίδραση GVH.

### 2.2. Φάση σκλήρυνσης<sup>16,19</sup>

Η προηγούμενη φάση εξελίσσεται, σε μερικούς άρρωστους, προς μια εντοπισμένη ή γενικευμένη σκλήρυνση του δέρματος με συνοδό αλωπεκία και μείωση της εφίδρωσης. Ευτυχώς, αυτή η εμφάνιση δεν είναι σταθερή και παρατηρείται συνήθως πολύ όψιμα. Συνίσταται στην παρουσία ζωνών σκλήρυνσης, κυρίως των περιοχών που είχαν προηγούμενη προσβολή, που εναλλάσσονται με ζώνες φυσιολογικού δέρματος. Μερικές φορές παίρνει τη μορφή περιγεγραμμένου σκληροδέρματος (morphae) με προσβολή εκτεταμένων περιοχών, ακόμα και χωρίς προηγούμενη προσβολή. Αρχικά, εμφανίζεται υπερτροφία του δέρματος, υπερκεράτωση και λειχνοειδής αντίδραση κατά μήκος της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας και αργότερα ίνωση και ατροφία της επιδερμίδας.<sup>13</sup> Η κλινική εμφάνιση μοιάζει με το σκληροατροφικό λειχήνα και μπορεί να φτάσει ως τη μορφή που μοιάζει με γενικευμένο σκληρόδερμα. Οι λειτουργικές διαταραχές είναι έντονες, με εμφάνιση εκτεταμένων ελκώσεων και παρουσία επώδυνων συρρικνώσεων. Συνήθως, συνοδεύεται από αλωπεκία και σημεία φωτοευαισθησίας. Η αρχική κατά τόπους προσβολή μπορεί να γενικευτεί και να εξελίσσεται διαρκώς, πράγμα που επιβαρύνει πολύ την πρόγνωση.<sup>6,20,21</sup> Φαίνεται ότι οι δερματικές βλάβες εμφανίζονται συχνότερα στις περιοχές του δέρματος που είχαν πάρει ακτινοβολία (π.χ. μετά από ολική λεμφική ακτινοβολή σαν θεραπεία προετοιμασίας). Μετά την αρχική προσβολή και σε διάστημα μερικών εβδομάδων ή μηνών και παρά την χορηγούμενη θεραπεία, η νόσος μπορεί να εξελιχθεί σε προοδευτική ποικιλοδερμία, λέπτυνση του δέρματος, σκληροδερμία και περιορισμό της κινητικότητας ορισμένων περιοχών και ιδιαίτερα των αρθρώσεων. Ιστολογικά, πρώιμα κατά τη χρόνια αντίδραση GVH προσβάλλεται κυρίως το όριο δέρματος – επιδερμίδας. Στη φάση του λειχήνα βρίσκεται υπερκεράτωση, υπερκοκκίωση και εμφάνιση κενοτοπιών στα κύτταρα της βασικής στιβάδας. Επιπλέον, παρατηρούνται περιοχές με διήθηση από μονοπύρρηνα κύτταρα κυρίως κατά μήκος του ορίου δέρματος – επιδερμίδας, περιγναϊκές

διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, μελανοφάγα κύτταρα και σπανιότερα από πλασματοκύτταρα και ηωσινόφιλα. Οι μορφές με εμφάνιση σκλήρυνσης συνοδεύονται από πάχυνση της επιδερμίδας με παρουσία περιοχών με άφθονο ηωσινόφιλο κολλαγόνο και περιαγγειακές διηθήσεις.<sup>17</sup> Αργότερα, εμφανίζεται ανάπτυξη υποδερματικής ίνωσης με ατροφία της επιδερμίδας, καταστροφή των εξαρτημάτων του δέρματος και βλάβες που φτάνουν μέχρι τον υποδόριο ιστό.<sup>13</sup> Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο βρίσκεται διεύρυνση των μεσοκυτταρίων διαστημάτων των κυττάρων της επιδερμίδας, κενотоπιώδης όψη, συσσωρευση ομάδων κυτταροπλασματικών ινιδίων στα επιθηλιακά κύτταρα και στα κερατινοκύτταρα. Σε πιο εκτεταμένες βλάβες, τα βασικά κερατινοκύτταρα εμφανίζουν επιπλέον πυκνό πρωτόπλασμα, πυκνωτικούς πυρήνες και σημεία νέκρωσης, ενώ παρατηρούνται λεμφοκύτταρα που βρίσκονται σε επαφή με τα κύτταρα που παρουσιάζουν βλάβες (δορυφόρος κυτταρική νέκρωση), καθώς και κερατινοκύτταρα με άφθονο πρωτόπλασμα, άφθονα και παθολογικής μορφολογίας ριβοσώματα και συχνή παρουσία πυρηνοκινήσιων.<sup>22</sup> Επίσης, παρατηρείται αύξηση του κολλαγόνου, που εμφανίζει φυσιολογική υφή, εκφυλιστικές αλλοιώσεις νευρικών ινών και παρουσία ενεργοποιημένων ινοβλαστών.

### 3. ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ

Είναι πιο σπάνια σε σχέση με την προσβολή του δέρματος. Συχνά εμφανίζεται προσβολή του οισοφάγου με εμφάνιση βλαβών τύπου διάχυτης οισοφαγίτιδας, εμφάνιση ελκώσεων και σπάνια κλινικά σημεία στένωσης του οισοφάγου. Η προσβολή μπορεί να επεκτείνεται κατά μήκος όλου του γαστρεντερικού σωλήνα με κλινική εμφάνιση δυσπεπτικών, νοσημάτων, δυσασπορρόφησης και χρόνιας διάρροιας, απώλεια βάρους και προοδευτική εγκατάσταση καχεξίας. Τα παραπάνω συνοδεύονται συχνά από ανεπάρκεια της εξωκρινούς λειτουργίας του παγκρέατος. Κατά την προσβολή του πεπτικού σωλήνα (όπως και στα άλλα όργανα-στόχους), από τη χρόνια αντίδραση GVH, αρχικά εμφανίζονται στα προσβλημένα όργανα διηθήσεις από κύτταρα (λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα κ.λπ.) που αρχικά οδηγούν σε υπερτροφία του οργάνου και αργότερα σε ιστική νέκρωση. Σαν απάντηση σ' αυτές τις αλλοιώσεις, αρχίζει η δραστηριοποίηση των μηχανισμών αποκατάστασης, με παραγωγή παθολογικού ή υπερβολικής ποσότητας φυσιολογικού κολλαγόνου, που έχει σαν αποτέλεσμα ανάπτυξη ίνωσης και μείωση της φυσιολογικής λειτουργίας των οργάνων που προσβάλλονται.<sup>23</sup>

#### 3.1. Προσβολή του ήπατος<sup>24</sup>

Η προσβολή του ήπατος από τη χρόνια GVH εκδηλώνεται με σύνδρομο χολόστασης. Σπάνια, η ηπατική προσβολή έχει κλινική έκφραση με εμφάνιση ηπατομεγαλίας και έντονου ικτέρου. Η όλη κλινική και εργαστηριακή εμφάνιση μοιάζει με την πρωτοπαθή χολική κίρρωση. Ιστολογικά, μπορεί να παρατηρηθεί ηωσινοφιλική κατά τόπους

νέκρωση, των ηπατικών κυττάρων, διηθήσεις από λεμφοκύτταρα και πολυμορφοπύρρηνα και υπερτροφία των κυττάρων του Kurrfer. Οι ιστολογικές αυτές αλλοιώσεις μπορεί να συνοδεύονται από διάταση των κολλοειδών και ανάπτυξη ίνωσης. Οι πιο ενδιαφέρουσες αλλοιώσεις, όπως και στην οξεία αντίδραση GVH, παρατηρούνται στα μικρά και μέσου μεγέθους χοληφόρα, όπου παρατηρείται ηωσινόφιλη νέκρωση των κυττάρων και στένωση ή εξαφάνιση του αυλού τους. Τα παραπάνω συνοδεύονται από φλεγμονώδη διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα, λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Μερικές φορές παρατηρείται ίνωση των πυλαίων διαστημάτων. Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρείται, επίσης, η ήδη αναφερθείσα επαφή της μεμβράνης των λεμφοκυττάρων με τα ηπατοκύτταρα και με τα κύτταρα των χοληφόρων (satellite cell necrosis), που πιθανότατα φανερώνει την κυτταροτοξική δράση των λεμφοκυττάρων κατά των δύο αυτών κυττάρων-στόχων (ηπατοκύτταρα, κύτταρα χοληφόρων).

### 4. ΆΛΛΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Κατά την εξέλιξη της χρόνιας αντίδρασης GVH, μπορεί να εμφανιστεί οφθαλμική προσβολή με ανάπτυξη ξηροφθαλμίας και κερατοεπιπεφυκίτιδας και εμφάνιση ελκώσεων στον κερατοειδή, που συνοδεύονται από αίσθημα ξένου σώματος, φωτοφοβία, αίσθημα καύσου και θάμβος οράσεως, λόγω προσβολής κυρίως των δακρυϊκών αδένων. Παρατηρείται, επίσης, προσβολή των παρωτίδων και των άλλων σιελογόνων αδένων με ανάπτυξη ξηροστομίας και εμφάνιση ελκώσεων.<sup>25,26</sup> Ιστολογικά, παρατηρείται νέκρωση των βλεννοποιητικών κυττάρων που μοιάζουν με αλλοιώσεις του ιδιοπαθούς συνδρόμου Sjögren (sicca syndrome). Η διάγνωση μπορεί να βοηθηθεί με τη βιοψία του βλεννογόνου των χειλέων (κυρίως του κάτω χείλους), το σπινθηρογραφικό έλεγχο των σιελογόνων αδένων,<sup>27</sup> καθώς και με τη δοκιμασία Schirmer και την εξέταση των ματιών με σχισμοειδή λυχνία. Κατά την πορεία της χρόνιας αντίδρασης GVH μπορεί, επίσης, να παρατηρηθούν αλωπεκία, δυστροφικές βλάβες των νυχιών, φαινόμενο Raynaud, άλγη των μικρών και μεγάλων αρθρώσεων με συνοδές φλεγμονώδεις ή μη βλάβες των αρθρώσεων, των μυών και των τενόντων. Από το νευρομυϊκό σύστημα μπορεί να εμφανιστούν παραισθησίες ή υπεραισθησίες κατά τόπους και μυϊκή αδυναμία των άκρων. Μπορεί, επίσης, να παρατηρηθούν αγγειακές βλάβες του μυοκαρδίου, των πνευμόνων και των νεφρών, ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται στα νοσήματα του κολλαγόνου.<sup>28</sup> Από το αναπνευστικό σύστημα εμφανίζεται συχνά περιοριστικό ή αποφρακτικό σύνδρομο και μερικές φορές εμφάνιση διάμεσης πνευμονίτιδας. Επίσης, έχουν παρατηρηθεί εκδηλώσεις που μοιάζουν με την πολυμυοσίτιδα, την πολυορογονίτιδα, την ίνωση του υποβλεννογονίου του λεπτού εντέρου κ.λπ.<sup>25</sup>

Εκείνο, επίσης, που χαρακτηρίζει τη χρόνια αντίδραση GVH είναι η σημαντική καθυστέρηση της αποκατάστασης της φυσιολογικής ανοσίας, με αποτέλεσμα την αυξημένη επίπτωση των λοιμώξεων, ιδιαίτερα από Gram θετικά μικρόβια και από ιούς.<sup>10,29</sup>

Γενικά, τόσο η κλινική όσο και η ιστολογική εικόνα των παραπάνω εκδηλώσεων μοιάζει με την εικόνα του συνδρόμου Sjögren, του ομαλού λειχήνα, του συστηματικού ερυθματώδους λύκου και της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης.<sup>1,25,30</sup> Σε αντίθεση, δεν εμφανίζεται κλινική και ιστολογική προσβολή των νεφρών, όπως στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο, ούτε προσβολή των μυών του οισοφάγου και του μεσεντερικού πλέγματος, όπως στο γενικευμένο σκληρόδερμα. Εργαστηριακά, κατά τη διάρκεια της χρόνιας GVH εμφανίζεται ένα φλεγμονώδες σύνδρομο με αύξηση της ΤΚΕ, διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία και ηωσινοφιλία, ενώ μπορεί να εμφανιστεί αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και παρουσία διαφόρων αυτοαντισωμάτων.<sup>1,28</sup> Τα εργαστηριακά ευρήματα και η σταδιοποίηση της χρόνιας αντίδρασης GVH συνοψίζονται στους πίνακες 2 και 3.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Εργαστηριακά ευρήματα στη χρόνια αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (ύπαρξη ενός ή συνδυασμός περισσοτέρων).

- Αυτοαντισώματα (αντιπυρηνικά, αντι-DNA, κατά των λείων μυϊκών ινών κ.λπ.)
- Υπεργαμμασφαιριναιμία
- Ανεύρεση κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων
- Ηωσινοφιλία
- Λεμφοκυτταροτοξικά αντισώματα
- Διαταραχή σχέσης διαφόρων υποπληθυσμών Τ λεμφοκυττάρων
- Εναπόθεση ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος στο όριο δέρματος - επιδερμίδας
- Λεμφοπενία
- Αναιμία
- Θρομβοπενία

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Κλινική βαρύτητα της χρόνιας αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή.

#### Περιορισμένη νόσος

Ένα ή και τα δύο από τα παρακάτω ευρήματα:

1. Εντοπισμένη δερματική προσβολή
2. Ηπατική δυσλειτουργία λόγω της χρόνιας GVH

#### Εκτεταμένη νόσος

1. Γενικευμένη δερματική προσβολή (ή)
2. Τοπική δερματική προσβολή με ή χωρίς ηπατική δυσλειτουργία συνοδευόμενη από:
  - α. Ιστολογική εικόνα ηπατικής προσβολής, νέκρωση ή κίρρωση (ή)
  - β. Προσβολή των ματιών (ή)
  - γ. Προσβολή των σιελογόνων αδένων ή βλεννογόνου του στόματος (ή)
  - δ. Προσβολή άλλων οργάνων

αρρώστων, είναι οι λοιμώξεις, λόγω της παρατεταμένης και έντονης ανοσολογικής ανεπάρκειας. Πιο συχνά πρόκειται για λοιμώξεις από θετικά κατά Gram μικρόβια. Σε αντίθεση με την οξεία GVH, οι θάνατοι λόγω λοιμώξεων από ιούς είναι λιγότερο συχνοί.

Η χρόνια αντίδραση GVH εμφανίζεται περίπου στο 30% των αρρώστων που ζουν επί μακρόν μετά την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού. Η συχνότητά της αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας των αρρώστων που μεταμοσχεύονται, την προηγούμενη εμφάνιση οξείας GVH και τη χορήγηση μεταγίσεων μη ακτινοβολημένων κυττάρων (buffy coat) του δότη μετά τη μεταμόσχευση.<sup>2-5,31</sup> Η πρόγνωση παραμένει καλή σε αρρώστους με περιορισμένη νόσο, ενώ είναι κακή όταν η νόσος είναι εκτεταμένη με προσβολή πολλών οργανικών συστημάτων. Οι άρρωστοι που παρουσιάζουν de novo χρόνια GVH έχουν την καλύτερη πρόγνωση, ενώ η πρόγνωση είναι χειρότερη, όταν η χρόνια GVH εμφανίζεται σαν συνέχεια μιας οξείας αντίδρασης. Η πρόγνωση είναι ενδιάμεση, όταν η χρόνια GVH εμφανίζεται αρκετό καιρό μετά την υποχώρηση της οξείας αντίδρασης GVH.<sup>6</sup> Το πιο σπουδαίο στοιχείο στην κλινική πορεία είναι η παρουσία και η επιδείνωση της ανοσολογικής ανεπάρκειας. Αυτή αφορά κυρίως τα (T4) βοηθητικά λεμφοκύτταρα, όπως και τα Β λεμφοκύτταρα.<sup>29</sup> Επίσης, οι άρρωστοι με χρόνια GVH έχουν κυκλοφορούντα μη ειδικά (T8) κατασταλτικά λεμφοκύτταρα και απουσία ειδικών τέτοιων κατασταλτικών λεμφοκυττάρων (ειδικά για τα κύτταρα του ξενιστή).

Τρεις τουλάχιστον παράγοντες ευνοούν την εμφάνιση της χρόνιας GVH:<sup>31,32</sup> (α) Η προηγούμενη εμφάνιση οξείας αντίδρασης GVH. Περίπου 20% των αρρώστων με απλαστική αναιμία που μεταμοσχεύθηκαν και δεν εμφάνισαν οξεία αντίδραση, παρουσιάζουν χρόνια αντίδραση GVH, ενώ η χρόνια αντίδραση εμφανίστηκε στο 80% των αρρώστων που παρουσίασαν προηγούμενα οξεία αντίδραση βαθμού II - IV. Πιθανότατα, η παρουσία ορισμένων αντιγόνων του συστήματος HLA που αυξάνει τη συχνότητα της οξείας αντίδρασης, μπορεί να ευθύνεται και για την εμφάνιση της χρόνιας αντίδρασης. Αυτή η σχέση μεταξύ οξείας και χρόνιας GVH καθώς και η βελτίωσή τους με χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, οδηγούν στην υπόθεση ότι η χρόνια αντίδραση, όπως και η οξεία, είναι το αποτέλεσμα μιας αντίδρασης των λεμφοκυττάρων του δότη κατά των αντιγόνων του συστήματος HLA των κυττάρων του δέκτη. (β) Άλλος παράγοντας είναι η ηλικία του μεταμοσχευμένου, που πιθανότατα έχει σχέση με τη μείωση ή την απουσία της λειτουργίας του θύμου, ιδιαίτερα για την εμφάνιση της de novo χρόνιας αντίδρασης GVH. (γ) Η εμφάνιση της χρόνιας GVH επιτείνεται μετά από μετάγγιση με κύτταρα του δότη μετά τη μεταμόσχευση, καθώς και μετά την εμφάνιση λοιμώξεων από ιούς και κυρίως από κυτταρομεγαλοϊό.<sup>31,33</sup>

## 5. ΕΞΕΛΙΞΗ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Οι εκδηλώσεις της χρόνιας αντίδρασης GVH, παρά τη χορηγούμενη θεραπεία, μπορούν να μείνουν σταθερές ή και να επεκταθούν. Η επέκταση των βλαβών παρά τη θεραπεία είναι σπάνια και κακής πρόγνωσης. Οι συχνότερες επιπλοκές, που ευθύνονται για την κακή εξέλιξη των

## 6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της χρόνιας αντίδρασης GVH στηρίζεται στη χορήγηση συνδυασμού κυρίως κορτικοειδών και αζαθειοπρίνης σαν πρόσθετη θεραπεία στην ήδη χορηγούμενη ανοσοκαταστολή με κυκλοσπορίνη. Αυτή η θεραπεία πρέ-

πει να αρχίζει έγκαιρα μετά την πρώτη εμφάνιση των ενδεικτικών κλινικών ή εργαστηριακών διαταραχών που συνοδεύουν τη νόσο. Συνήθως, η χορήγηση κορτικοειδών και αζαθειοπρίνης είναι αρκετή για την αντιμετώπιση της νόσου και πιθανότατα και για την πρόληψή της, ενώ πρόσφατα θεωρείται ότι μόνο η χορήγηση της κυκλοσπορίνης είναι εξίσου αποτελεσματική. Για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών μορφών έχουν χρησιμοποιηθεί συνδυασμοί των ήδη αναφερθέντων φαρμάκων με κυκλοφωσφάμιδη, πενικιλλαμίνη, αντιλεμφοκυτταρικό ορό ή και πλασμαφαίρεση με άλλοτε άλλη αποτελεσματικότητα.<sup>35</sup> Η προφυλακτική χορήγηση μόνο κορτικοειδών για την αντιμετώπιση της νόσου είναι αμφιλεγόμενη.<sup>36</sup> Προσπάθειες για πρόληψη, αλλά κυρίως για θεραπεία, έχουν γίνει με τη χορήγηση διαφόρων φαρμάκων με γνωστή δράση επί των Τ λεμφοκυττάρων (θαλιδομίδη, αναστολείς αραχιδονικού οξέος, προσταλανδίνες, μονοκλωνικά αντισώματα κ.λπ.). Υπάρχουν σημαντικές παρατηρήσεις, αυτά τα φάρμακα, όμως, δεν αποτελούν θεραπεία ρουτίνας και για

εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων απαιτούνται μεγάλες σειρές αρρώστων. Αρκετές φορές είναι απαραίτητη η χορήγηση ολικής λεμφικής ακτινοβολήσης για τον έλεγχο μιας ανθεκτικής χρόνιας αντίδρασης GVH.

Μαζί με την παραπάνω θεραπεία, είναι απαραίτητη η χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας (αντιηλιακές κρέμες, τεχνητά δάκρυα κ.λπ.) και συμπλήρωσή της με χορήγηση υπερθερμιδικής διατροφής, νοσηλεία σε στείρο περιβάλλον, φυσιοθεραπεία και προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών (πενικιλλίνη, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη κ.λπ.) καθώς και προφύλαξη κατά των λοιμώξεων από ιούς (εμβολιασμοί, acyclovir από το στόμα).<sup>4,37</sup>

Παρά τις σημαντικές προόδους στην αντιμετώπιση της χρόνιας αντίδρασης GVH, αυτή παραμένει ακόμα και σήμερα μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θανάτων στους μεταμοσχευμένους που ζουν για μακρό χρονικό διάστημα μετά τη μεταμόσχευση απαλλαγμένοι από τη βασική νόσο.

### ABSTRACT

*MELETIS J, VAIPOULOS G (1989) Clinical manifestations of chronic graft-versus-host reaction after bone marrow transplantation. Iatriki 55, 243.*

*The chronic graft-versus-host (GVH) reaction is a severe complication, occurring in 30 up to 50 per cent of patients transplanted by HLA-identical sibling donors. This reaction appears frequently in patients who had developed acute GVH reaction, in older patients and in cases receiving donor non irradiated buffy coat infusions after transplantation. The clinical picture of chronic GVH is similar to one of the connective tissue diseases. Affected organs show a considerable decrease of normal function and severe immune deficiency. As a result, the patients are susceptible to viral and bacterial infections.*

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. GRAZE PR, GALE RP. Chronic graft-versus-host disease. A syndrome of desorded immunity. Am J Med 1979, 66: 611
2. DEVERGIE A, GLUCKMAN E, VARRIN F, HURENT J, MELETIS J, DeCASTRO H et al. La greffe de moelle osseuse allogènique dans la leucémie myéloid chronique. Nouv Rev Fr Hematol 1987, 29:61
3. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, MELETIS J, TRAINÉAU R, VILMER E, LEHN P et al. Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Report of 97 consecutive patients. Bone Marrow Transplantation 1987, 2(Suppl 2):101
4. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, MELETIS J, DeCASTRO H, LEHN P, BOURRHIS JH et al. Long-term follow-up of patients who received transplants for aplastic anemia or leukemia. Transpl Proc 1987, 19:2643
5. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, MELETIS J, DeCASTRO H, GEROLYMOY M, SPORTES C et al. Factors associated with survival and graft-versus-host disease after bone marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. Exp Hematol 1987, 15:472
6. SULLIVAN KM, PARKMAN R. The pathophysiology and treatment of GVH. Clin Haematol 1983, 12:775
7. DEEG HJ, STORB RS. Pathophysiological and clinical aspects, GVH. Ann Rev Med 1984, 35:11
8. DEEG HJ. The biology of chronic graft-versus-host disease. Exp Hematol 1985, 13(Suppl 17):128
9. GLEICHMAN E, ROLINK AG, PALS ST, GLEICHMAN H. Graft-versus-host disease. Occurrence and prevention. Transpl Proc 1983, 15:1436
10. ATKINSON K, STORB R, PRENTICE RL, WEIDEN PL, WITHERSPOON KP, SULLIVAN K et al. Analysis of late infections in 89 long term survivors of bone marrow transplantation. Blood 1979, 53:720
11. ATKINSON K, FARWELL V, STORB R. Analysis of late infections after human bone marrow transplantation. Role of genotypic nonidentity between marrow donor and recipient and monospecific suppressor cells in patients with chronic graft-versus-host disease. Blood 1982, 60:714
12. McMASTER R, HOOD AF, COSINI B. Chronic cutaneous graft-versus-host reaction following bone marrow transplantation. Arch Dermatol 1975, 111:1526

13. SCHULMAN HM, SALE GE, LERNER KG, BARKER EA, WEIDEN PL, SULLIVAN K et al. Chronic graft-versus-host disease in man. *Am J Pathol* 1978, 92:545
14. FENYK JR, SMITH CM, WARKENTIN P, KRIVIT W, GOLTZ RW, NEESLY J et al. Sclerodermatous graft-versus-host disease limited to an area of measles exanthem. *Lancet* 1978, 1:472
15. SAURAT JH, DIDIERJEAN L, GLUCKMAN E, BUSSEL A. Graft-versus-host reaction and lichen planus like eruption in man. *Br J Dermatol* 1975, 92:591
16. LAWLEY TJ, PECK GL, MOUTSOPOULOS HM, GRATW-HOL AA, DEISSEROTH A. Scleroderma, Sjögren like syndrome and chronic graft-versus-host disease. *Ann Intern Med* 1977, 87:707
17. STINGL G, VOLK-PLATZER B, RAPPESBERGER K, KON-RAND K, HINTERBERGER W, LECHNER K, WOLFF K. The spectrum of cutaneous graft-versus-host disease. *Exp Hematol* 1985, 13(Suppl 17):139
18. TSOI MS, STORB R, WEIDEN PL, SHULMAN HM, WITHERSPOON R, ATKINSON K, THOMAS ED. Deposition of IgM and complement at the dermoepidermal junction in acute and chronic graft-versus-host disease in man. *J Immunol* 1978, 120:1485
19. VAN VLOTEN WA, SCHEFFER E, DOOREN LJ. Localized scleroderma like lesions after bone marrow transplantation in man. A chronic graft-versus-host reaction. *Br J Dermatol* 1977, 96:337
20. SULLIVAN KM, SCHULMAN HM, WEIDEN PL. The spectrum of chronic graft-versus-host disease in man. In: Gale C, Fox C (eds) *Biology of bone marrow transplantation*. New York, Academic Press, 1980:69-73
21. SULLIVAN KM. Chronic graft-versus-host disease in man. *J Cell Biochem* 1986, (Suppl 10D):213
22. JANIN-MERCIER A, SAURAT JH, BOURGES M, SCHIER J, DIDIERJEAN L, GLUCKMAN E. The lichen planus-like and sclerotic phases of GVHD in man. An ultrastructural study of six cases. *Acta Dermatovenerol* 1981, 61:187
23. SALE GE, SCHULMAN HM. *The pathology of bone marrow transplantation*. New York, Masson Publishing Inc, 1984
24. SALE GE, STORB R, KOLB H. Histopathology of hepatic acute graft-versus-host disease in dog. A double blind study confirms the specificity of small bile duct lesions. *Transplantation* 1978, 26:103
25. GRATWOHL A, MOUTSOPOULOS HM, CHUSED TM, KIKUKI MA, WOLF RC, SWEET J, DEISSEROTH A. Sjögren type syndrome after allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1977, 87:703
26. RODY B, GOCKERMAN JP. Oral manifestation of chronic graft-versus-host reaction. *JAMA* 1983, 249:504
27. JANIN-MERCIER A, DEVERGIE A, ARRAGO JP, BROCHERIOU C, LEMARCHAND-VENENCIE F, RAIN JD, GLUCKMAN E. Comparative value of clinical examination, lip biopsy and salivary scintigraphy for detection Sjögren like syndrome in bone marrow transplanted patients. *Exp Hematol* 1985, 13(Suppl 17):138
28. GLEICHMAN E, ISSA P, VANELVAN EH, LAMERS MC. The chronic graft-versus-host reaction. A lupus erythematosus like syndrome caused by abnormal T-B interaction. *Clin Rheum Dis* 1978, 4:587
29. WITHERSPOON RP, LUM LG, STORB R. Immunologic reconstitution after human marrow grafting. *Sem Hematol* 1984, 21:2
30. EPSTEIN O, THOMAS H, SHERLOCK S. Primary biliary cirrhosis is a dry gland syndrome with features of chronic GVH. *Lancet* 1980, 1:1166
31. STORB R, PRENTICE RL, SULLIVAN KM, SCHULMAN HM, DEEG JH, DONEY KC et al. Predictive factors in chronic graft-versus-host disease in patients with aplastic anemia treated by bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Ann Intern Med* 1983, 98:461
32. BORTIN MM. Prognostic for acute graft-versus-host disease. *J Cell Biochem* 1986, (Suppl 10D):205
33. LONNQVIST B, RINGDEN O, WAHREN B, GAHRTON G, LUNDREN G. Cytomegalovirus infection associated with and preceding chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 1984, 38:465
34. BUNJES D, HEIT W, ARNOLD R, SCHMEISER TH, HEIMPEL H. Cyclosporin as an alternative to cyclophosphamide in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 1986, 41:171
35. SULLIVAN KM. Chronic graft-versus-host disease in man. *J Cell Biochem* 1986, (Suppl 10D):213
36. BARETT AS. The treatment of chronic graft-versus-host disease. *Exp Hematol* 1985, 13(Suppl 17):135
37. GLUCKMAN E, MAZERON M, KEABLE H, MELETIS J, BOMBAIL D, JOLIVET I et al. Prevention et traitement des infections à cytomegalovirus après greffe de moelle osseuse allogène. *Nouv Rev Fr Hematol* 1987, 29:17