

## Progresja choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u chorego po przeszczepieniu szpiku kostnego z powodu przewlekłej białaczki szpikowej – opis przypadku

Progression of graft-versus-host disease in a patient after bone marrow transplantation due to chronic myeloblastic leukaemia – case report

Małgorzata Mistowska, Anna Rosińska-Więckowicz, Atena Emerle, Ryszard Żaba

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 4: 184–194

### Streszczenie

Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease* – GVHD) jest jednym z częściej obserwowanych powikłań u chorych po przeszczepieniu narządów i szpiku kostnego oraz po transfuzji krwi i jej produktów zawierających immunokompetentne limfocyty. Prowokowana jest przez limfocyty znajdujące się w przeszczepianych tkankach, które proliferują i atakują narządy gospodarza, najczęściej skórę. Zmiany skórne obserwowane w przebiegu postaci ostrej (pierwsze objawy po ok. 3 tyg. po transplantacji) i przewlekłej (pierwsze symptomy po ponad 100 dniach od zabiegu) mogą być bardzo różnorodne i niespecyficzne. Najbardziej charakterystyczne dla GVHD są zmiany twardzinopodobne. Podkreśla się także liczne podobieństwa między GVHD a liszajem płaskim. W pracy przedstawiono przypadek pacjenta z trwającą od 4 lat nasiloną poikilodermią, z towarzyszącym stwardnieniem skóry, przykurczami w stawach, wzmożonym napięciem mięśniowym i utrudnionym oddychaniem. Pierwsze zmiany na skórze pojawiły się ok. 3 tyg. po przeszczepieniu szpiku z powodu przewlekłej białaczki szpikowej i były jedynym objawem GVHD. W 2005 r. chorego hospitalizowano na oddziale dermatologicznym, gdzie z dobrym skutkiem zastosowano leczenie zewnętrzne. W 2007 r. ze względu na uogólnione stwardnienie skóry, uniemożliwiające mężczyźnie samodzielne funkcjonowanie, po konsultacji z hematologiem podjęto próbę włączenia PUVA-terapii. W artykule przedstawiono ewolucję zmian skórnych u tego chorego, które w stosunkowo krótkim czasie doprowadziły do trwałego inwalidztwa.

**Słowa kluczowe:** przeszczep, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), skóra, poikilodermia.

### Abstract

Graft versus host disease (GVHD) is one of the most common complications observed after bone marrow and inner organ transplantations or after transfusions of blood and its products. GVHD is caused by immunocompetent lymphocytes contained in the transplanted tissue, due to the ability of lymphocytes to proliferate and then to attack the organs of the host. There are two forms of graft versus host disease: acute GVHD, when symptoms appear after about 3 weeks after transplantation, and chronic GVHD, with symptoms emerging later than 3 months after the procedure. Both acute and chronic GVHD present very diverse and atypical skin lesions, which may be very significant symptoms of the disease. Morphea-like skin lesions are the most typical signs of GVHD. The similarities between GVHD and lichen planus have recently been pointed out. We report a case of a patient with poikiloderma, as the symptom of GVHD. Skin lesions were the only sign of acute GVHD, and appeared 3 weeks after bone marrow transplantation due to chronic myeloblastic leukaemia. The patient was admitted to hospital in 2005 – at that time topical treatment was sufficient. In 2007 the patient was admitted to hospital with generalized scleroderma which caused him huge troubles in normal living. After haematological consultation the patient was started on PUVA therapy. This paper presents the evolution of skin lesions in the patient described above, which in a short period of time led to his serious disability.

**Key words:** transplantation, graft versus host disease (GVHD), skin, poikiloderma.

---

**Adres do korespondencji:** lek. med. Małgorzata Mistowska, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 12 85, e-mail: mmister@op.pl

## Wstęp

Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi to rodzaj swoistej interakcji między komórkami dawcy i biorcy. Zjawisko to po raz pierwszy opisał Billingham w 1959 r. w toku badań nad myszami [1]. Zauważył on, że u zwierząt, którym przeszczepiono organy od genetycznie różnych zwierząt, rozwijały się zmiany skórne oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego (biegunka), które ustępowały po wywołaniu supresji szpiku kostnego w wyniku naswietlań. Zjawisko to określił jako *reakcję przeszczepu przeciwko biorcy*. Obecnie, kiedy przeszczepianie narządów lub tkanek stanowi jedną ze standardowych metod leczenia schorzeń układu hemopoetycznego lub narządów wewnętrznych, znajomość objawów związanych z odrzuceniem przeszczepu nabiera istotnego znaczenia [2–7]. Ponadto choroby poddawani przeszczepom w czasie i po zabiegu otrzymują leki obniżające odporność komórkową i humoralną organizmu. Wywołana w ten sposób immunosupresja ma na celu uniemożliwienie odrzucenia przeszczepu, jednak dzięki niej limfocyty z przeszczepionego narządu mogą rozpoznawać antygeny gospodarza, przedstawione im przez komórki prezentujące antygen (ang. *antypgen presenting cells* – APC) jako obce. Znajomość objawów choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease* – GVHD) jest niezmiernie istotna, ponieważ zwykle obserwuje się je w obrębie skóry, która w przeciwieństwie do narządów wewnętrznych jest łatwo dostępna badaniu [5–7]. W pracy przedstawiono opis przypadku pacjenta chorującego na przewlekłą białaczkę szpikową, u którego w ciągu 4 lat doszło do gwałtownej progresji GVHD, od dyskretnych zmian skórnych (po ok. 3 tyg. od przeszczepienia szpiku kostnego), po uogólnione stwardnienie skóry prowadzące do inwalidztwa [8].

## Opis przypadku

Pacjenta, 47 lat, przyjęto do Kliniki Dermatologii z powodu poikilodermii i rozsianej sklerodermii w celu włączenia fotochemioterapii. Zmiany skórne o charakterze poikilodermii utrzymywały się u chorego od ok. 4 lat. Pacjent podawał, że pierwsze ogniska chorobowe pojawiły się w lipcu 2003 r., tj. po ok. 3 tyg. po przeszczepieniu szpiku kostnego, i były zlokalizowane w obrębie skóry bocznych powierzchni tułowia. W marcu 2003 r. u chorego rozpoznano przewlekłą białaczkę szpikową (ang. *chronic myeloid leukemia* – CML), natomiast już w czerwcu tego roku pacjenta poddano allotransplantacji szpiku. Od 2003 r. mężczyzna pozostaje pod stałą opieką Poradni Transplantacji Szpiku w Poznaniu. Od czasu przeszczepienia szpiku kostnego chory przyjmował przewlekle prednizon, ostatnio w dawce 30 mg/dobę, lek hamujący wydzielanie kwasu solnego – omeprazol, w dawce 20 mg 2 razy/dobę oraz potas w dawce 10 mEq/dobę. Z powodu przykurczów w stawach biodrowych, kolanowych i łokcio-

wych, które wystąpiły w ostatnich kilku miesiącach, chory otrzymywał również tetrazepam w dawce 50 mg/dobę, natomiast ze względu na okresową tachykardię prowadzący pacjenta lekarz internista zalecił bisoprolol w dawce 2,5 mg/dobę. W 2006 r. okulista stwierdził u chorego owrzodzenie rogówki oka prawego i z tego powodu mężczyznę poddano zabiegowi terapeutycznego zszycia prawej szpary powiekowej. Ze względu na trudności w poruszaniu się (pacjent samodzielnie nie porusza się od marca 2007 r.) i brak opieki osób trzecich chory nie zgłosił się w wyznaczonym terminie do okulisty w celu zdjęcia szwów.

W 2005 r. mężczyznę hospitalizowano na Oddziale Chorób Skóry Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu, gdzie zastosowano ogólne leczenie przeciwhistaminowe oraz zewnętrzne (krem borny z witaminą A, emolienty). Podczas tej hospitalizacji obserwowane u pacjenta zmiany skórne były znacznie mniej nasilone niż w dniu przyjęcia do Kliniki Dermatologii (ryc. 1–3.). W obrazie klinicznym dominowały wówczas poikilodermia, suchość i okresowo występujące uczucie świądu skóry, suchość błon śluzowych jamy ustnej oraz oczu. Chory nie zgłaszał duszności ani trudności w poruszaniu się. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono przykurczów w stawach ani cech wzmożonego napięcia mięśniowego. W przeprowadzonym wówczas badaniu histologicznym wycinka skóry z okolic tułowia mężczyzny wykazano zmiany twardzinopodobne – cienki naskórek z hiperkeratozą i wakuolizacją warstwy podstawnej oraz brak przydatków, a także rozległe włóknienie i pojedyncze ciątka cytoidalne w skórze właściwej (ryc. 4.–6.).

W obrazie klinicznym, w dniu przyjęcia do Kliniki Dermatologii, uwagę zwracało znaczne wychudzenie ciała (wskaźnik masy ciała, ang. *body mass index* – BMI 18) i wzrost napięcia mięśni kończyn górnych i dolnych, który doprowadził do trwałych przykurczów w obrębie stawów biodrowych, kolanowych i łokciowych, a w konsekwencji inwalidztwa (ryc. 7.). W obrazie dermatologicznym dominował pstry obraz skóry (ryc. 7.). Na skórze całego ciała obserwowano różnokształtne ogniska twardzinopodobne z towarzyszącymi ogniskami hipopigmentacji i hiperpigmentacji, bliznami zanikowymi i zmianami naczyniowymi o charakterze naczynek rubinowych (ryc. 8.). Dodatkowo na skórze pleców występowały zmiany pęcherzowe, nadżerkowe i rumieniowe (ryc. 9.). W obrębie podudzia lewego było obecne owrzodzenie troficzne (wielkości 2 × 3 cm), a na skórze pośladka lewego powstała odleżyna (o średnicy ok. 3 cm). Zmiany twardzinopodobne cechujące się wzmożoną spoistością i napięciem ograniczającym swobodny ruch obejmowały skórę twarzy, tułowia, kończyn górnych i dolnych, upodabniając obraz chorobowy do uogólnionej twardziny skórnej. Szczególnie nasilone stwardnienia obejmujące również tkankę podskórną obserwowano w obrębie tułowia i kończyn, w których to okolicach, stwierdzono wręcz *pancerzowatą* twardość. Uwagę zwracały zmiany zanikowe czerwienu wargowej i skrzydełek nosa, które prowadziły do wyostre-



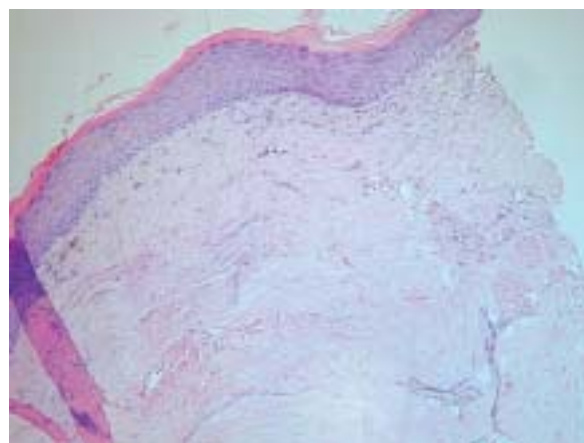
**Ryc. 1.** Ogniska zaniku skóry, z hipopigmentacją i hiperpigmentacją oraz teleangiektazjami na skórze pleców



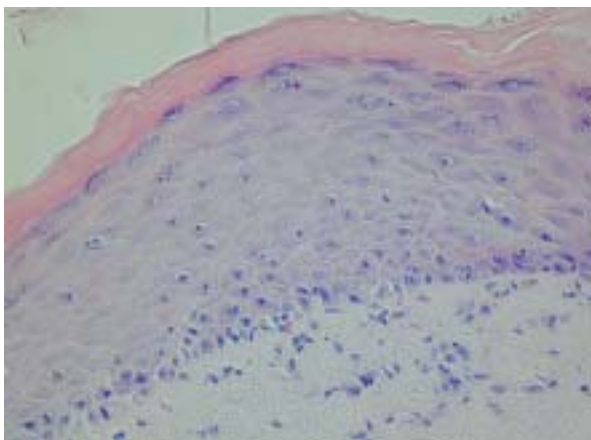
**Ryc. 2.** Zmiany o charakterze poikilodermii na skórze tułowia



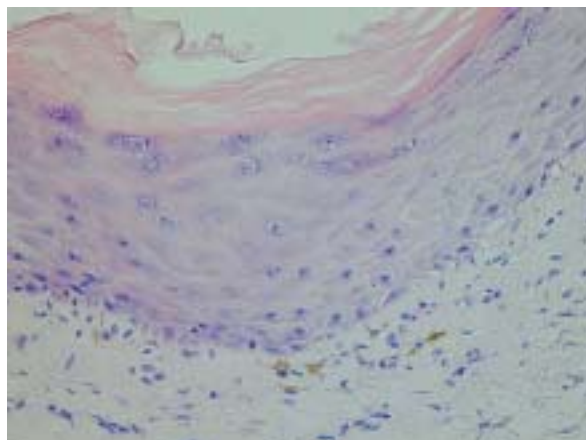
**Ryc. 3.** Ogniska bielactwa na skórze twarzy oraz granicy skóry owłosionej



**Ryc. 4.** Cienki zanikowy naskórek, wakuolizacja warstwy podstawnej, skóra właściwa – zbita, homogenna, ubogokomórkowa, bezpostaciowa – rozległe włóknienie, pasmowate złogi barwnika, brak przydatków – powiększenie 100x



**Ryc. 5.** Obrzęk i wakuolizacja warstwy podstawnej, gruba warstwa ziarnista oraz pasmowate złogi barwnika – obraz twardzinopodobny – powiększenie 400×



**Ryc. 6.** Ciało cytoidalne w skórze właściwej – objaw nie-staty w GVHD – powiększenie 400×



**Ryc. 7.** Pstry obraz skóry. Przerzedzenie i odbarwienie włosów skóry owłosionej głowy i analogiczne odbarwienie włosów w obrębie łuków brwiowych (prawej – całkowicie, lewej – w części dystalnej). Przykurcze w stawach kolanowych i łokciowych prowadzące do inwalidztwa



**Ryc. 8.** Ogniska hipopigmentacji i hiperpigmentacji, blizny zanikowe i zmiany naczyniowe o charakterze naczynek rubinowych. Widoczne również zmiany zanikowe czerwieni wargowej i skrzydełek nosa, prowadzące do wyostrenia rysów twarzy

nia rysów twarzy i przypominały obraz chorobowy akrosklerodermii (ryc. 10.). W obrębie jamy ustnej odnotowano białawe naloty i podsychanie śluzówek. Szpara powiekowa oka prawego była chirurgicznie zszyta w związku z przebytym przez pacjenta w 2006 r. owrzodzeniem ro-

gówki (ryc. 10.). U pacjenta obserwowano również przerzedzenie i odbarwienie włosów skóry owłosionej głowy i analogiczne odbarwienie włosów w obrębie łuków brwiowych (prawego – całkowicie, lewego – w części dystalnej) (ryc. 7.). Paznokcie rąk wykazywały podłużne pobruzd-



**Ryc. 9.** Zmiany pęcherzowe, nadżerkowe i rumieniowe na skórze pleców



**Ryc. 10.** Pstry obraz skóry. Zszyta chirurgicznie szpara powiekowa oka prawego



**Ryc. 11.** Paznokcie rąk wykazują podłużne pobruzdowanie i linijne pęknięcia z tendencją do spękania i zaniku. Widoczny objaw skrzydlika



**Ryc. 12.** Paznokcie rąk wykazują podłużne pobruzdowanie i linijne pęknięcia z tendencją do spękania i zaniku. Widoczny objaw skrzydlika

wanie i linijne pęknięcia z tendencją do spękania i zaniku (ryc. 11., 12.). W obrębie paznokci obu rąk stwierdzono objaw skrzydlika (ryc. 13.). Szczególnie widoczna onycholiza dotyczyła paznokci stóp, gdzie odnotowano całkowity brak paznokci stopy lewej i paznokcia palucha stopy prawej.

W badaniach laboratoryjnych z odchyłen stwierdzono leukocytozę we krwi obwodowej (15,2 G/ $\mu$ l), nieco zwiększone stężenie płytek krwi (436 G/ $\mu$ l), rozmaz krwi obwodowej wykazujący nieznaczny wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych z jądrem segmentowanym (78% – norma 45–70%) oraz limfocyty w dolnej granicy normy

(20% – norma 20–40%), pozostałe linie komórkowe były w normie (granulocyty kwasochłonne – 1%, monocyty – 1%), nieco zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP 6,56 mg/l), odczyn Biernackiego (OB) w normie (15 mm/godz.) oraz ujemny odczyn ASO (odczyn antystreptolizynowy). W badaniu ogólnym moczu



Ryc. 13. Onycholiza i widoczny objaw skrzydlika

stwierdzono znaczną leukocytozę (L 55–56), erytrocyturię (E 6–10), ślad białka (B 0,14 g/l) oraz stosunkowo liczne bakterie i azotyny (na jeden plus). W badaniach biochemicznych krwi nie wykazano odchyień od stanu prawidłowego. Nie odnotowano obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *anti-nuclear antibodies* – ANA) czy przeciwciał przeciw rozpuszczalnym antygenom jądrowym (ang. *extractable nuclear antigen* – ENA), odczyn USR (ang. *unheated serum reagin test*) był również ujemny. W badaniu trasonograficznym jamy brzusznej nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego. Badanie rentgenograficzne klatki piersiowej ujawniło obecność zrostu w obrębie lewego kąta prawego żebra. Ze względu na obecność białawych nalotów na błonach śluzowych jamy ustnej, z tej okolicy pobrano wymaz do badania bakteriologicznego. Założona hodowla wykazała obecność *Candida albicans* wrażliwych na flukonazol, w związku z czym włączono ogólne leczenie przeciwgrzybicze (flukonazolem w dawce 100 mg/dobę). Po wykonaniu prób świetlnych, które nie wykazały nadwrażliwości na promienie ultrafioletowe (MED >0,075 J/cm<sup>2</sup>), zastosowano leczenie PUVA-terapią, uzyskując nieznaczną poprawę stanu klinicznego. W związku z wystąpieniem u chorego objawów zapalenia oskrzeli 11. dnia pobytu konieczne było przerwanie prowadzonej fototerapii. Konsultujący pacjenta lekarz okulista stwierdził zarośnięcie szpary powiekowej prawej, wymagające roz-

preparowania w warunkach sali operacyjnej. W leczeniu ogólnym pacjenta do leków stosowanych wcześniej (prednizon, potas, tetrazepam, bisoprolol) dołączono diosminę (2 × 1 tabletkę), doksycylinę (2 × 1 tabletkę w dawce 100 mg/dobę), zamiast omeprazolu – ranitydynę (2 × 1 tabletkę w dawce 150 mg/dobę), mirtazapinę (1 × 1 tabletkę w dawce 45 mg/dobę). W ramach leczenia zewnętrznego na nadżerki w obrębie skóry pleców z widocznym odczynem zapalnym i zliszajcowaceniem zastosowano połączenie deksametazonu z neomycyną oraz betametazonu z gentamycyną. Na owrzodzenie troficzne na powierzchni przysiódkowej podudzia lewego i odleżynę na pośladku lewym użyto kremu zawierającego sól srebrową sulfatiazolu, a do natłuszczenia skóry całego ciała – krem z witaminą A. Po konsultacji ze specjalistą z zakresu rehabilitacji pacjentowi włączono zabiegi usprawniające (ćwiczenia rehabilitacyjne i zabiegi fizykoterapeutyczne).

### Omówienie

*Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi* (GVHD) jest zespołem objawów klinicznych, w przebiegu którego immunokompetentne limfocyty dawcy atakują tkanki gospodarza. Określenie to odnosi się do całości obrazu klinicznego, natomiast *reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi* dotyczy objawów związanych z jednym, określonym narządem [1–3]. Choroba GVHD najczęściej występuje u osób poddanych allogenicznemu przeszczepowi szpiku kostnego lub komórek macierzystych – szacuje się, że zaburzenie to dotyczy może do 70% biorców [3, 8, 9]. Ponadto GVHD również wystąpić u pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepy syngeniczne lub autologiczne [1–3]. Udowodniono także, że transfuzja krwi i preparatów krwiopochodnych, przeszczepy litych narządów czy transfer krwi od matki do płodu znacznie rzadziej prowokują objawy GVHD [1–3]. Ponadto w indukcji choroby postuluje się prawdopodobny udział niektórych leków zawierających grupy sulfhydrylowe, do których należą m.in. powszechnie stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego kaptopril oraz nieco rzadziej obecnie używana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów penicylamina [1–3, 6, 7, 10].

Krokiem milowym w zrozumieniu złożonej etiopatogenezy GVHD było sformułowanie w 1966 r. przez Bilingham [11] podstawowych warunków niezbędnych do zainicjowania choroby, do których należą:

- przeniesienie żywych limfocytów T do organizmu biorcy,
- niezdolność gospodarza do zniszczenia obcych komórek w związku z niesprawnym układem immunologicznym,
- obecność różnic antygenowych między dawcą i biorcą w obrębie głównych antygenów zgodności tkankowej HLA klasy I i II lub mniejszych antygenów zgodności tkankowej.

W ostatnich latach podkreśla się także rolę zjawiska powstawania klonów autoreaktywnych limfocytów T, któ-

**Tab. 1.** Nowa klasyfikacja choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) [3]

Kategoria	Początek objawów po przeszczepie	Obecność cech ostrej GVHD	Obecność cech przewlekłej GVHD
ostra GVHD:			
• klasyczna	<100 dni	tak	nie
• przetrwała, nawrotowa lub z późnym początkiem	>100 dni	tak	nie
przewlekła GVHD:			
• klasyczna	bez ograniczeń czasowych	nie	tak
• zespół nakładania (ang. <i>overlap syndrome</i> )	bez ograniczeń czasowych	tak	tak

re rozpoznają antygeny gospodarza, wywołując zapalną reakcję immunologiczną w odniesieniu do własnych tkanek [2, 3, 5].

Ryzyko wystąpienia GVHD wzrasta z wiekiem biorcy. Szacuje się, że u osób do 20. roku życia zapadalność na GVHD wynosi 25%, natomiast u chorych po 50. roku życia może przekraczać 70% [2, 3, 5]. Choroba częściej dotyczy mężczyzn, a w szczególności chorych, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep od kobiety. Szacuje się, że przewlekła postać GVHD wystąpi u 25% osób, u których wystąpiła ostra postać choroby (>II stopnia) [2]. Ryzyko rozwoju przewlekłej postaci GVHD jest również większe w przypadku wcześniejszego przetoczenia leukocytów dawcy [2, 8, 12].

W GVHD wyróżnia się postać ostrą i przewlekłą, w zależności od czasu pojawienia się pierwszych objawów. Najnowszy konsensus poświęcony chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi z 2008 r. [3] proponuje nową klasyfikację

GVHD (tab. 1). Rozróżnia się dwie grupy objawów, typowe dla postaci ostrej i przewlekłej choroby. W grupie ostrej GVHD wyróżniono formę klasyczną, występującą do 100 dni po transplantacji (zwykle między 14. a 42. dniem, a najczęściej ok. 30. dnia po otrzymaniu przeszczepu), oraz przetrwałą (zwaną także nawrotową lub z późnym początkiem), obserwowaną po 100 dniach po przeszczepie. W praktyce klinicznej bardzo przydatny jest podział ostrej GVHD na cztery stadia oraz system stopniowania (tab. 2.), uwzględniający rodzaj zmian skórnych i ich rozległość, a także stopień zajęcia wątroby oraz jelit (na podstawie stężenia bilirubiny w surowicy i objętość wydalanego stolca na dobę) [3, 10, 13]. Postać przewlekła GVHD może rozwijać się *de novo*, ale stwierdza się ją także u 25% osób z ostrą postacią choroby w wywiadzie. Postać przewlekła GVHD może przyjąć formę klasyczną, jednak możliwy jest także tzw. zespół nakładania (ang. *overlap syndrome*), kiedy obserwuje się zarówno cechy ostrej, jak i przewlekłej

**Tab. 2.** Kryteria diagnostyczne dla przewlekłej GVHD (skóry, paznokci, skalpu/włosów, jamy ustnej)

Diagnoza przewlekłej GVHD wymaga:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przynajmniej jednego <i>diagnostycznego</i> objawu lub</li> <li>• przynajmniej jednego <i>charakterystycznego</i> objawu oraz potwierdzenia diagnozy GVHD przez biopsję, testy laboratoryjne, metody obrazowe w tym samym lub innym narządzie</li> </ul>
<i>Diagnostyczne</i> objawy skórno-śluzówkowe:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany liszajopodobne</li> <li>• zmiany przypominające liszaj twardzinowy</li> <li>• zmiany twardzinopodobne</li> <li>• zmiany stwardnieniowe, włączając zmiany głębokie (eozynofilowe zapalenie powięzi)</li> <li>• poikilodermia</li> <li>• hiperkeratotyczne tarczki w jamie ustnej</li> <li>• cechy liszajopodobne w jamie ustnej</li> <li>• ograniczenie otwierania jamy ustnej spowodowane stwardnieniem</li> </ul>
<i>Charakterystyczne</i> objawy skórno-śluzówkowe:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• depigmentacja</li> <li>• nowy początek bliznowaciejącego lub niebliznowaciejącego łysienia lub zmiany grudkowo-żłuszczone lub łuszczenie na skórze owłosionej głowy</li> <li>• dystrofia paznokci, podłużne pobrudzenia, rozwarstwienia, kruchość, onycholiza, skrzydlik, utrata paznokci</li> <li>• kserostomia, torbiel śluzowa, atrofia nabłonka jamy ustnej, owrzodzenia, błony rzekome</li> </ul>
W przypadku braku klinicznych lub histologicznych objawów przewlekłej GVHD utrzymywanie się, nawrót lub nowy początek znamiennych objawów ostrej GVHD powinny być klasyfikowane jako ostra GVHD, niezależnie od czasu, jaki upłynął po przeszczepie

postaci choroby [3, 6]. Dotychczas brakuje jednak konsensusu rozstrzygającego, czy postać ostra i przewlekła GVHD to dwie różne fazy tej samej choroby, czy też stanowią one dwie niezależne jednostki chorobowe [2, 3].

Obraz kliniczny zarówno ostrej, jak i przewlekłej postaci choroby przeszczep przeciw gospodarzowi obejmuje objawy ogólnoustrojowe i skórne. Do objawów ogólnych GVHD należą podwyższona temperatura ciała, dolegliwości bólowe ze strony jamy brzusznej, nudności, wymioty, wodniste lub krwiste biegunki oraz żółtaczka. Stosunkowo często obserwuje się także objawy ze strony narządu wzroku, które mogą być bardzo różnorodne – wśród nich zapalenie spojówek, twardówki, suchość spojówek, punktowa keratopatia oraz fotofobia. Objawy te jeśli utrzymują się przewlekłe, mogą prowadzić do powstania zaćmy [2, 3, 14]. Do najczęściej występujących objawów ze strony skóry zalicza się świąd lub uczucie pieczenia i bólu oraz symetryczne, odropodobne lub plamisto-grudkowe wykwity [2, 3, 6, 7]. Wykwity plamisto-grudkowe, często z elementami krwotocznymi pojawiają się w większości przypadków w obrębie górnej części pleców i bocznej powierzchni szyi, nierzadko wykazując akralną predylekcję do rąk, stóp i małżowin usznych, stopniowo zajmując okolice dołów pachowych, bocznych powierzchni tułowia i wyprostnych powierzchni ramion. Ogniska mogą ulegać zlewaniu i złuszczeniu i ustępować z pozostawieniem pozapalnych przebarwień. Rozległe wykwity plamisto-grudkowe, zlewając się, mogą prowadzić do powstania erythrodermii. Opisywano także przypadki GVHD o morfologii zmian tłuszczycowych, dlatego zaproponowano wprowadzenie określenia tzw. tłuszczycopodobnej ostrej skórnej postaci GVHD dla tej odmiany choroby [15]. U niektórych chorych obserwowano zmiany pęcherzowe z dodatnim objawem Nikolskiego, przypominające toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis* – TEN). U innych pacjentów odnotowano okotopaznokciowe zmiany rumieniowo-obrzękowe oraz nadżerki na błonach śluzowych jamy ustnej, narządu wzroku i narządów płciowych [1–7]. Zdarza się, że jedynym objawem GVHD może być suchość błon śluzowych (jamy ustnej, narządu wzroku lub narządów płciowych) sugerująca zespół Sjögrena [12]. Pojawienie się jakichkolwiek zmian skórnych u chorego po przebytej transplantacji narządów lub tkanek wymaga diagnostyki w kierunku GVHD.

Dla przewlekłej postaci GVHD typowe jest spektrum objawów ogólnoustrojowych, które mogą sugerować schorzenia tkanki łącznej, enteropatię, uszkodzenie wątroby, refluks żołądkowo-jelitowy, neuropatię, miopatię, zapalenie stawów, błon śluzowych i surowiczych, zwłóknienie płuc oraz wzrost zapadalności na infekcje wirusowe i bakteryjne, związany z upośledzoną odpornością [2, 3, 6, 7]. Wystąpienie klasycznej skórnej przewlekłej postaci GVHD mogą poprzedzać suchość skóry lub też zmiany przypominające rogowacenie mieszkowe, rybią łuskę, tłuszczycę, łupież różowy, podostry toczeń skórny czy rumień obrączkowy odśrodkowy [2–4]. Typowymi wykwitami skórnymi dla przewlekłej postaci GVHD są zmiany liszajopodobne i twardzinopodobne [2, 3, 14].

Zwykle wykwity liszajopodobne poprzedzają wystąpienie zmian twardzinopodobnych, mogą one jednak występować jednocześnie, z kolei zmiany twardzinopodobne mogą powstać *de novo* [2, 3, 14]. Klinicznie najczęściej stwierdza się ogniska przypominające liszaj płaski, z czerwono-fioletowymi grudkami, zlokalizowanymi głównie na grzbietowych powierzchniach rąk, przedramionach i tułowiu [3, 14]. Wykwity mogą układać się wzdłuż linii Blaschko lub pojawić się w miejscu wcześniej przebytego pólpaśca [3]. Postać twardzinopodobną GVHD opisuje się jako ogniska przypominające twardzinę ograniczoną lub uogólnioną, ewentualnie liszaj twardzinowy, znacznie rzadziej są to eozynofilowe zapalenie powięzi lub zapalenie tkanki podskórnej [2, 3, 5]. Naturalny przebieg postaci twardzinopodobnej GVHD obejmuje powstawanie owrzodzeń troficznych, a w wyniku utraty elastyczności i postępującego stwardnienia skóry dochodzi do przykurczów ograniczających ruchomość stawów [2, 3, 14]. Twardzinopodobne zmiany skórne stosunkowo często przyjmują postać poikilodermii – ogniska zaniku skóry, z hipopigmentacją i hiperpigmentacją oraz teleangiektazjami. Zmiany poikilodermiczne będące znamienym objawem przewlekłej GVHD zlokalizowane są głównie w obrębie skóry twarzy, bocznych powierzchni tułowia i szyi [3, 8, 9]. Dość typowe dla przewlekłej postaci GVHD są także zmiany w obrębie błon śluzowych jamy ustnej. Do najczęściej obserwowanych objawów należą suchość błon śluzowych, zmiany troficzne i hipertroficzne, błony rzekome, drzewkowate zmętnienia nabłonka jamy ustnej, a także zapalenie dziąseł, nadżerki i owrzodzenia [2, 3, 6, 7]. U wielu osób z przewlekłą postacią GVHD dochodzi do uszkodzenia przydatków skóry, co objawiać się może przerzedzeniem włosów lub łysieniem (typu bliznowaciejącego i niebliznowaciejącego), upośledzeniem funkcji gruczołów potowych (do całkowitego zaniku włącznie) lub zniekształceniami w obrębie płytek paznokciowych. Do typowych zmian w obrębie paznokci zalicza się podłużne pobruzdowanie, onycholizę, tzw. objaw skrzydlika i zanik płytek [2–7]. Pojawienie się powyższych zmian patologicznych w obrębie płytek paznokciowych paznokci uznaje się za niekorzystny objaw rokowniczy [2–7].

Z odchyień w badaniach laboratoryjnych w przebiegu GVHD najczęściej stwierdza się zwiększoną aktywność aminotransferaz z wykładnikami cholestazy, niedokrwiłość, trombocytopenię, eozynofilię i hipergammaglobulinemię z hipoalbuminemią [2, 3, 6]. Ciekawym zjawiskiem jest fakt, że w surowicy chorych na przewlekłą postać GVHD odnotowuje się wiele autoprzeciwciał (głównie ANA), przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (ang. *anti-smooth muscle antibodies* – ASMA) i przeciwciała przeciwmitchondrialne (ang. *anti-mitochondrial antibodies* – AMA) [3, 12]. Obecnie nie są znane specyficzne wykładniki choroby, które można by oznaczać w surowicy osób z podejrzeniem GVHD. Aktualnie prowadzonych jest wiele badań nad wyizolowaniem potencjalnych markerów, które byłyby przydatne w diagnostyce



**Tab. 3.** Histologiczne kryteria GVHD skóry i błony śluzowej [15, 25]

Narząd/zmiany	Minimalne kryteria dla aktywnej GVHD	Swoiste kryteria dla przewlekłej GVHD
skóra, każde stadium	apoptoza w warstwie bazalnej lub dolnej warstwie Malpighiego lub w zewnętrznej pochewce korzenia mieszka włosowego lub akrosyngium ± ± liszajowate zapalenie ± ± zmiany wodniczkowe ± ± satelitoza limfocytarna	
liszajopodobne		połączenie ortokeratozy naskórkowej, hipergranulozy i akantozy ze zmianami lichenoidalnymi ± zapalenie gruczołów ekrynowych ? ± zapalenie tkanki podskórnej
stwardnieniowe		złogi kolagenu ze zgrubieniem warstwy brodawkowej skóry lub kolagenoza całej skóry
twardzinowe		stwardnienie w dolnej warstwie siateczkowej skóry lub wzdłuż granicy skórno-podskórnej ± zajęcie naskórka i przydatków
zapalenie powięzi		włókniste pogrubienie przegrody powięzi z sąsiednim zapaleniem ± zapalenie tkanki podskórnej
jama ustna	nacieki limfocytarne błony śluzowej ze zmienną apoptozą	

i monitorowaniu przebiegu GVHD. Grupa japońskich badaczy [16] wykazała, że molekula CCL8 wchodząca w skład dużej grupy chemokin pochodzących z linii makrofagów może być obiecującym surowiczym markerem we wczesnej diagnostyce GVHD. Surowicze stężenia CCL8 u chorych z rozpoznaną GVHD korelowały z przebiegiem choroby – były istotnie większe u osób z ciężką postacią choroby, a po włączeniu leczenia cyklosporyną A odnotowano zmniejszenie stężenia tej molekuli.

Najnowsze publikacje dotyczące GVHD przedstawiają hipotezy mówiące o potencjalnym związku patogenetycznego zmian skórnych z zakażeniem wirusem opryszczki typu 6 (ang. *human herpes virus 6* – HHV6) [1, 17]. Kitamura i wsp. [18] zbadali metodą *real-time-PCR* próbki krwi 15 osób z GVHD (poddanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych) pod kątem obecności DNA wirusów HHV6, HHV7, cytomegalowirusa i wirusa Ebsteina-Barr. Autorzy wykazali, że u 10 chorych stopień nasilenia osutki płamisto-grudkowej był wprost proporcjonalny do liczby kopii DNA wirusa HHV6.

Chociaż brakuje patognomicznych cech GVHD w badaniu histologicznym skóry, to w 1974 r. udało się ustalić cechy mikroskopowe ostrej skórnej postaci GVHD w obrazie mikroskopowym [3, 4, 7], wyróżniając cztery stopnie zaawansowania choroby:

- wakuolizację warstwy podstawnej,
- apoptozę keratynocytów i satelitową,
- oddzielenie się naskórka z wytworzeniem szczeliny lub pęcherza podnaskórkowego,
- całkowite oddzielenie się naskórka z martwicą.

Z kolei w badaniu histologicznym przewlekłej skórnej postaci GVHD rozróżnia się dwa typy zmian:

- epidermalny (liszajopodobny),
- dermalny (twardzinopodobny) [3, 7].

Wśród obecnie proponowanych histologicznych kryteriów diagnostycznych wyróżnia się tzw. minimalne kryteria dla aktywnej choroby oraz swoiste kryteria dla przewlekłej postaci GVHD (tab. 3.) [3, 6, 7]. Kryteria te wraz z obrazem klinicznym, badaniami laboratoryjnymi i radiologicznymi pozwalają określić cztery kategorie diagnostyczne – brak GVHD, możliwa GVHD, odpowiadająca GVHD i pewna GVHD [3, 6].

Mimo postępu wiedzy medycznej nadal nie udało się zmniejszyć dużego odsetka (do 70% po 50. roku życia) zapaadalności na GVHD. Postępowanie prewencyjne w celu maksymalnego zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi polega na możliwie optymalnym doborze dawcy oraz stosowaniu odpowiedniej profilaktyki farmakologicznej [2, 3, 6]. Obecnie dostępne są dwa sposoby prewencji – immunosupresja z użyciem cyklosporyny lub FK506 (takrolimus) wraz z metotreksatem lub w monoterapii oraz dokonywany *ex vivo* zabieg usuwania limfocytów T. Trwają nowatorskie badania nad wprowadzeniem leczenia GVHD z użyciem globulin antytymocytarnych, przeciwciał anty-TNF- $\alpha$  (infliksymab), przeciwciał przeciwko receptorowi anty-TNF- $\alpha$  (etanercept) lub receptorowi anty IL-2 (daklizumab) [17, 19]. Prowadzone są także badania nad zastosowaniem mykofenolatu mofetilu, chociaż na razie nie dowiedziono jego skuteczności w profilaktyce GVHD [20].

Leczenie GVHD pozostaje wyzwaniem dla klinicystów, ponieważ jest trudne, długotrwałe i nie zawsze skuteczne. Podstawą leczenia zarówno w ostrej, jak i przewlekłej postaci tej choroby są duże dawki kortykosteroidów stosowanych systemowo [21–23]. Niejednokrotnie do prednizonu dołącza się cyklosporynę, szczególnie w postaci przewlekłej. Standardowo w ostrej skórnej formie stopnia I i II stosuje się miejscowo silne kortykosteroidy lub takrolimus. Wielu badaczy podkreśla skuteczność terapeutyczną fotoforezy pozaustrojowej (ang. *extracorporeal photopheresis* – ECP) i to zarówno w postaci ostrej, jak i przewlekłej GVHD (liszajopodobnej i twardzinopodobnej) [19, 24]. Fotoforeza pozaustrojowa pozwala znacznie zredukować leczenie immunosupresyjne, a dobrą odpowiedź skóry na leczenie uzyskuje się w ponad 60% przypadków, w tym opornych na inne metody terapeutyczne. U osób ze zmianami liszajopodobnymi stosunkowo dobre rezultaty uzyskuje się, stosując PUVA-terapię lub naświetlania UVB [19]. PUVA-terapię prowadzi się zwykle przez 4–8 tyg. (3 lub 4 razy w tygodniu), z zastosowaniem dawek leków i promieni UVA, takich jak w przypadku łuszczycy [19]. W badaniach klinicznych dowodzi się, że jeśli w ostrej GVHD zastosowanie PUVA-terapii pozwala na redukcję dawek kortykosteroidów oraz powoduje zmniejszenie nasilenia zmian, to w postaci twardzinopodobnej zwykle nie przynosi spodziewanego efektu. Jedną ze stosunkowo skutecznych form terapii twardzinopodobnej postaci GVHD jest tzw. PUVA-*bath* (kąpiele – PUVA: po kąpielii w roztworze psoralenu chorego naświetla się promieniami UVA), która – ze względu na miejscowe stosowanie psoralenu – wykazuje mniej skutków ubocznych niż standardowa PUVA-terapia [25–27]. Najnowszą formą leczenia GVHD fototerapią jest stosowanie naświetlań UVA1 – pojedyncze doniesienia naukowe dotyczące tej odmiany fototerapii są bardzo obiecujące w odniesieniu do twardzinopodobnej postaci choroby. Również doniesienia dotyczące zastosowania naświetlań wąskim pasmem UVB są pomyślne dla chorych na ostrą postać GVHD, natomiast w przypadku chorych ze zmianami liszajopodobnymi pojedyncze doniesienia mówią o skuteczności fototerapii szerokim pasmem UVB [25–27].

Brak w pełni skutecznych metod leczenia GVHD spowodował, że obecnie prowadzi się wiele badań nad możliwością zastosowania związków chemicznych, takich jak mykofenolat mofetilu, sirolimus, pentostatyna, talidomid, czy też przeciwciał antytymocytnych (globulina antytymocytna, anty-CD3, visilizumab), anty-CD25, anty-CD147, anty-CD52, anty-TNF- $\alpha$  oraz przeciwko receptorowi dla interleukiny 2 (IL-2) w terapii tej choroby [22, 23, 28, 29]. Dowiedzono, że zastosowanie przeciwciał monoklonalnych przynosi najlepszy efekt terapeutyczny dla chorych ze steroidooporną postacią GVHD. Obiecujące są również doniesienia o skuteczności mezenchymalnych komórek macierzystych w steroidoopornej ciężkiej ostrej GVHD [30, 31].

Oprócz powyższych metod leczenia osób z rozpoznaną GVHD bardzo istotną jest prawidłowa pielęgnacja skóry. Stosowanie emolientów, ciepłe kąpiele, profesjonalne

masaże wykonane przez fizjoterapeutów i rehabilitantów, a także odpowiednio dobrana gimnastyka pozwala skórze zachować elastyczność, umożliwia jej regenerację oraz zapobiega powstaniu przykurczów w stawach, a tym samym pozwala choremu jak najdłużej funkcjonować samodzielnie. Bardzo istotna jest również profilaktyka przeciwniekcyjna, szczególnie u osób z uogólnioną sklerodermią, u których ograniczona zdolność rozprężania i wentylacji płuc sprzyja zaleganiu wydzieliny w drzewie oskrzelowym i wtórnym nadkażeniom bakteryjnym [22, 23].

#### Piśmiennictwo

1. Billingham R. Reactions of grafts against their hosts. *Science* 1959; 130: 947-53.
2. Horn T. Graft-versus-host disease. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5<sup>ed.</sup>, Freedberg I (ed.). Vol. 1, The McGraw-Hill Companies, Inc., 1998; 1426-33.
3. Häusermann P, Walter R, Halter J, et al. Cutaneous graft-versus-host disease: a guide for the dermatologist. *Dermatology* 2008; 216: 287-304.
4. Biatynicki-Birula R, Wąsik F. Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (graft versus host disease – GVHD). *Aspekty dermatologiczne*. *Medipress Dermatologia* 1999; 4: 3-9.
5. Gliński W. Zmiany skórne w chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD). *Przegl Dermatol* 2003; 2: 79-85.
6. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945-56.
7. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. II. Pathology working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 31-47.
8. Rosińska A, Zawirska A, Grzeszczak I, Adamski Z. Poikilodermia jako objaw choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u pacjenta po przeszczepie szpiku kostnego z powodu przewlekłej białaczki szpikowej – opis przypadku. *Derm Klin* 2007; 9: 35-9.
9. Wojas-Pelc A, Majewski S, Bogdaszewska-Czabanowska J. Twardzinopodobna przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi. *Przegl Dermatol* 2000; 1: 33-6.
10. Antin JA, Deeg HJ. Clinical spectrum of acute graft versus host disease. In: *Graft-versus-host disease*. Ferrara JL, Cooke KR, Deeg HJ (eds). Dekker, New York 2005; 369-81.
11. Billingham R. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lec* 1966-1967; 62: 21-78.
12. Tuchocka-Piotrowska A, Puszczewicz M, Kołczewska A, Majewski D. Reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi jako przyczyna objawów naśladujących zespół Sjögrena – opis przypadku. *Rocz. Pom. Akad. Med., Szczecin* 2006; 52 (Supl. 2): 89-93.
13. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 825-8.
14. Wawrzyniak L, Żaba R. Odrzut przeciwko biorcy. Opis przypadku chorej leczonej metodą PUVA. *Post Derm* 2000; 17: 355-62.
15. Matsushita T, Hasegawa M, Shirasaki F, et al. A case of acute cutaneous graft – versus-host disease mimicking psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2008; 216: 64-7.

16. Hori T, Naishiro Y, Sohma H, et al. CCL8 is a potential molecular candidate for the diagnosis of graft-versus-host disease. *Blood* 2008; 111: 4403-12.
17. Kitamura K, Asada H, Iida H, et al. Relationship among human herpes virus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 802-9.
18. Hori T, Naishiro Y, Sohma H, et al. CCL8 is a potential molecular candidate for the diagnosis of graft-versus-host disease. *Blood* 2008; 111: 4403-12.
19. Carcagni MR, De Aloe G, D'Ascenzo G, et al. Extracorporeal photopheresis in graft-versus-host disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 451-7.
20. Takatsuka H, Takemoto Y, Yamada S, et al. Similarity between eruptions induced by sulfhydryl drugs and acute cutaneous graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Hematology* 2002; 7: 55-7.
21. Szepietowski J, Różycka B, Szybejko-Machaj G, Maj J. Przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi: skojarzone potrójne leczenie prednisonem, cyklosporyną A i talidomidem. *Przegl Dermatol* 2001; 6: 525-31.
22. Cutler C, Antin JH. Chronic graft-versus-host disease. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 126-31.
23. Chao N, Holler E, Deeg H. Prophylaxis and treatment of acute graft-versus-host disease. In: *Graft-versus-host disease*. Ed. 3<sup>rd</sup>, Ferrara JL, Cooke K, Deeg H (eds). Dekker, New York 2005; 459-79.
24. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, et al.; Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2008; 158: 659-78.
25. Wolska H. Fototerapia (UV) w dermatologii. Czelej, Lublin 2006; 184-7.
26. Jatzak-Gaca A, Protas-Drozd F, Kottan S i wsp. Balneo-PUVA terapia u pacjenta z przewlekłą chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi pod postacią uogólnionej sklerodermii – opis przypadku. *Acta Haematologica Polonica* 2006; 37: 275-9.
27. Wetzig T, Sticherling M, Simon JC, et al. Medium dose longwavelength ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 515-9.
28. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2006; 108: 767-2.
29. Giaccone L, Martin P, Carpenter P, et al. Safety and potential efficacy of low-dose methotrexate for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 337-41.
30. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cell. *Lancet* 2004; 363: 1439-41.
31. Rindgen O, Uzunel M, Rasmusson I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006; 81: 1390-7.