

# Kan ve Kemik İliği Transplantasyonlarında Dermatolojik ve Oral Komplikasyonlar

Hatice ŞANLI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Kan ve kemik iliği transplantasyonlarında deri ve mukozalar başta olmak üzere sistemik pek çok komplikasyon gelişebilir. Deri ve mukozalar bu komplikasyonların tanınmasında önemlidir. Bu komplikasyonların bir kısmı bu tedaviler sırasında veya sonrasında uygulanan kematerapötik ajanlarla ilgili, bir kısmı hastalık ve ilaç etkisiyle ortaya çıkan immunsupresyona bağlı enfeksiyonlarla ilgilidir. Çok sık karşılaşılan bir diğer komplikasyon da Graft versus host hastalığıdır.

## DERMATOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Allojeneik kemik iliği transplantasyonlarından (AKİT) sonra ortaya çıkan ve morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli problemlerden biri graft versus-host hastalığıdır (GVHH). GVHH sadece AKİT sonrası değil lenfoid hücre içeren herhangi bir organ transplantasyonundan sonra da gelişebilmektedir. Bir çok inflamatuvar reaksiyon ve/veya fibrosis ile karakterize GVHH birçok dermatolojik hastalığı taklit etmekte ve bu hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılmasında iyi bir model oluşturmaktadır. Allojeneik KİT, Otolog ve Singeneik KİT, Işınlanmamış kan ve kan ürünleri GVHH'na neden olabilir. Solid organ transplantasyonları sonrası ve neonatal GVHH de bildirilmiştir. GVHH gelişebilmesi için gerekli koşullar vardır (1):

1. Graft immun yetenekli hücre içermelidir.
2. Alıcı organizmada yabancı hücrelere karşı reaksiyon oluşturamayacak şekilde immun sistem baskılanmış olmalıdır. Transplantasyon öncesi host versus-graft reaksiyonunu (HVG) engellemek için sitoablative kemoterapötik ajanlar ve radyasyonla normal alıcı organizmanın immun hücreleri harap edilerek lenfoid ve hematopoetik hücrelerin

taşıdığı yabancı klas I ve klas II antijenlerine reaksiyon engellenir. Immun yetmezlik, lenforetiküler malignitelerde de HVG cevabı yetersizdir.

3. Alıcı ve verici dokularda antijenik farklılık olmalıdır. Ancak genetik olarak idantik kemik iliği alıcılarında (otolog) veya monozigot ikizlerde (singeneik) GVHH indüklenebilir.

## Allojeneik KİT

Lösemi, lenfoma, aplastik anemi, genetik immun yetmezlik hastalıkları ve doğumsal bazı metabolizma hastalıklarında kür sağlayabilen AKİT en sık GVHH nedenidir (1-5). İntravenöz olarak infüze edilen taze kemik iliği alıcının hematopoetik sistemi ve immunolojik sistemiyle yeniden yapılır ve hematopoetik kimerizm ile sonuçlanır. Bu olay GVHH için risk oluştursa da antilösemik etki (graft-versus-lösemi) gibi yaralı yönleri de vardır. AKİT'ten sonra lenfomaya karşı da graft-versus-tümör etki tanımlanmıştır (6,7).

## Otolog ve Singeneik KİT

Genellikle hafif kendi kendini sınırlayan ve sadece deride ortaya çıkan akut GVHH'na neden olur. Ender olarak KGVHH da bildirilmiştir. Yine Siklosporin ve interlökin-2 kullanımının otolog KİT'lerde GVHH'nı indüklediği bildirilmiştir (8,9).

## Işınlanmamış Kan ve Kan Ürünleri

Tam kan, eritrosit, lökosit, trombosit süspansiyonları, taze plazma transfüzyonu özellikle immun yetmezliği olan alıcılarda, lenfomayla immunsuprese kişilerde GVHH'na neden olabilir (2, 10-16). Posttransfüzyon GVHH esas olarak kan ve kan ürünleri verilen immünyetmezlikli çocuklarda ta-

nımlanmıştır. Daha sonra literatürde immünyetmezlikli birçok bireyde posttransfüzyon GVHH bildirilmiştir. HIV ile enfekte bir çocukta transfüzyonu sonrası kutanöz GVHH bildirilmiştir (17). Son yıllarda immün sistemi normal bireylerde de ışınlanmamış kan ürünleri transfüzyonuyla GVHH geliştiği bildirilmektedir (18). Gebelik sırasında transfüzyonun indüklediği GVHH bildirilmiştir ve gebelikte immün cevap azalması (özellikle şiddetli preeklampsi) donör lenfosit engraftmanına izin verecek kadar yeterli bir immünyespresyon olmasa da açıklayıcı bir mekanizma gibi düşünülmüştür (19). Transfüzyona bağlı GVHH insidansı tam bilinmemekle birlikte sık görülmemektedir. Posttransfüzyon GVHH hem akut hemde kronik formlarda olabilir. Ancak genellikle akut formda görülür. Transfüzyondan 2-30 gün sonra başlayan ve fulminan seyir gösterip ölümlü sonlanan bir tablo ortaya çıkmaktadır. Post transfüzyon GVHH'da pansitopeni hemen daima bulunur. KİT alıcılarında ölüm oranı yaklaşık % 10-20 arasındayken transfüzyonun indüklediği GVHH'da ölüm oranı %90'dir. Posttransfüzyon GVHH engellemek için bilinen bir standart tedavi rejimi yoktur (12,15, 16, 20).

Daha önceleri postoperatif eritroderma olarak adlandırılan hastalıkların da aslında operasyon sırasında yapılan transfüzyona bağlı gelişen posttransfüzyon GVHH olduğu üzerinde durulmaktadır. Fakat bu hastalarda bilinen bir immünyetmezlik tanımlanmamıştır (21).

### GVHH Risk Faktörleri

Bazı faktörlerin GVHH gelişmesinde risk oluşturduğu bilinmektedir. AKİT sonrası GVHH gelişiminde tespit edilen risk faktörleri şöyle sıralanabilir (2,3,5).

**Histokompatibilite antijenleri:** En önemli risk faktörüdür. Hem major (HLA-A, HLA-B, HLA-D) hem de minör HLA antijen uyumsuzluğunda GVHH indüklenir. HLA idantik sibling transplantasyonlarda minör histokompatibilite antijen farklılığı nedeniyle görülebilen GVHH insidansı %40-50 arasında değişmektedir.

**1. Yaş faktörü:** Transplantasyonlarda alıcı yaşı arttıkça GVHH riski de artar. Çünkü yaşlı hastalarda timus nispeten yetersizdir. Ayrıca bakteriyel flora, latent viral enfeksiyonlar ve tamir mekanizmalarında yetersizlik de rol oynar.

**2. Cins faktörü:** Erkek alıcılarda özellikle kadın vericilerden yapılan transplantasyon GVHH riskini artırmaktadır. Kadın verici gebelik ve transfüzyonlar sırasında H-Y erkek antijeni tarafından allosensitize edilir. Erkek hastalardaki Y antijeni yabancı

lenfoid hücreler tarafından tanınarak reaksiyon oluşabilir.

**3. GVHH Profilaksi:** Profilaksi şemaları kullanılmayan hastalarda GVHH riski %70-100 dür. Profilaksi ya TCD (T cell depletion, in vitro yöntemle) ya da alıcıya farmakoprofilaksi (Metotreksat, siklosporin, glukokortikoidlerin değişik kombinasyonları, in vivo) yapılarak sağlanabilir.

**4. Alıcı ve vericide sitomegalovirus pozitifliği** GVHH riskini artırır.

**5. Aplastik anemili hastalarda AKİT'te gnotobiyotik protokol uygulanması** GVHH riskini azaltmıştır.

**6. Lösemili (özellikle kronik myelositer lösemi) hastalarda** GVHH riski fazladır.

Akut, kronik ve singeneik GVHH alıcı dokudaki histokompatibilite antijenlerinin verici kökenli T lenfositleri aktive etmesi sonucunda ortaya çıkar. AGVHH graftteki matür alloreaktif T lenfositlerinin aktivasyonu sonucu, singeneik KİT'te otoreaktif verici kökenli lenfositlerin aktivasyonu sonucu, KGVHH hem alloreaktif hem de otoreaktif mekanizmaların ikisiyle birlikte ortaya çıktığı bilinmektedir.

Graft versus host hastalığının akut ve kronik olmak üzere iki formu vardır:

### AKUT GRAFT-VERSUS HASTALIĞI

AGVHH deri, gastrointestinal traktus ve karaciğerde epitelyal inflamasyonla karakterize bir klinik tablodur. Deri en sık tutulan organdır. AGVHH sıklığı HLA idantik AKİT sonrası %40-50, singeneik transplantasyondan sonra %5-30 arasında değişmektedir. Hastalık genellikle transplantasyondan sonra 7-45 gün ortalama 3 hafta sonra başlar. Genellikle ilk 100 gün içinde ortaya çıkmakla birlikte 192. gün gibi geç başlayan AGVHH olguları bildirilmiştir. Bu siklosporin veya kortikosteroid gibi immünyespresif ilaçların azaltılması veya kesilmesiyle ilişkili olabilir (22). İlk 1 hafta içinde başlayan vakalar hiperakut GVHH olarak adlandırılır. Bu klinik tablo HLA uyumsuz veya graft sonrası immünyespresyon yapılmayan hastalarda şiddetli generalize inflamasyonla karakterizedir. Aşırı miktarda sitokin üretimine bağlıdır (2).

### İmmunopatofizyoloji

AGVHH 2 basamakta gelişir: Afferent ve efferent faz. Afferent fazda transplantasyon öncesi verilen hazırlık rejimlerinin etkisiyle hasarlanan dokular alıcının immünyetmez hücrelerini (monosit ve makrofaj) aktive ederek tümör nekrozis faktör-alfa ve interlökin -1 gibi inflamatauar sitokinlerin sa-

**Table 1.** Akut grafi versus host hastalığında Klinik derecelendirme

ORGAN HASARI	DERECE			
	+	++	+++	++++
DERİ	Makulopapüler lezyonlar Vucut yüzeyinin <% 25	Makulopapüler lezyonlar Vucut yüzeyinin % 25-50	Eritodermi	TEN
KARACİĞER Bilirubin düzeyi (mg/dL)	31-51 ( 2-3 )	51-101 ( 3-6)	101-256 (6-15 )	>256 ( 15 )
GİS	Diyare 500-1000 ml/gün	Diyare 1000-1500 mL/gün	Diyare > 1500 mL/gün	Şiddetli abdominal ağrı, ileus
KLİNİK DERECELENDİRME				
	I	II	III	IV
DERİ	1 veya 2+	1-3 +	2-3 +	2-4 +
KARACİĞER	0	1 +	2-3 +	2-4 +
GİS	0	1 +	2-3 +	2-4 +

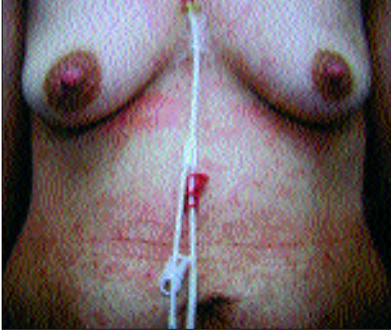
linmasına neden olur. Bu sitokinler ve deri ve muköz membranların hasarıyla ortaya çıkan lipopolisakkarit yapısındaki maddeler immun cevabın geç fazını (immun tanıma) tetiklerler. TNF-alfa ve IL-1 verici lenfositleri için kemotaktik etki gösterir. Vericinin T yardımcı hücreleri alıcı hücrelerin yüzeyindeki eksprese olan antijenleri tanır ve istirahatteki T hücreleri, monositler ve makrofajlar aktive olur. Verici lenfositleri IL-2 üretir. IL-2 reseptör ekspresyonu sitümüle olur ve alloreaktif CD4+ ve CD8+ hücreler klonal olarak genişler ve GVH cevabında rol oynayan efektör hücrelere farklılaşır. Hernekadar inflamatuvar infiltratta her iki hücre grubu varsa da CD8+ hücreler daha fazladır. Efferent fazda ise GVHH da immün cevabın geç fazı gerçekleşir. Aktive olmuş hücrelerden üretilen bir çok sitokin makrofaj ve doğal öldürücü hücreleri aktive eder Bu hücreler de kontakt mekanizmayla (perforin üreterek) veya TNF-alfa gibi soluble mediatörler aracılığıyla apoptozisi indükleyerek hem alıcı hem de verici dokuyu harab eder. AGVHH'da satelit hücre olarak karşımıza çıkan hücreler doğal öldürücü hücrelerdir.

### Klinik Özellikler

Deri AGVHH'ında ilk ve en sık tutulan organ olup çoğu zaman deri dışı GVHH reaksiyonunun öncü bulgusu olarak gelişir. El içi, ayak tabanı, kulak sayvanı, boyun ve sırtın üst kısmından başlayan kaşıntı ve/veya yanmanın eşlik ettiği eritematöz erüpsiyonla başlar (Resim 1-4). Akral eritem başta 5-fluorourasil, folinic asit, alfa-interferon ol-

mak üzere bazı kemotrepötiklerin yan etkisi olarak ortaya çıkabilir. Ancak GVHH'nın da bir bulgusu olabilir (23, 24). En erken lezyonlar folliküloentrik soluk eritematöz makul veya belli belirsiz papül tarzındadır. Literatürde akut folliküler GVHH'nın oldukça sık ve epidermisdeki diğer bölge tutulumlarına göre daha erken safhada ortaya çıktığı belirtilmiştir (25).Genişleyerek büyük eritematöz yama veya plaklara dönüşür. Hafif reaksiyon spontan veya topik tedavi ile gerilerken deskuamasyon ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon bırakır. Şiddetli reaksiyonlar bül, generalize eritodermi ve toksik epidermal nekrolizis benzeri lezyonlarla kendini gösterir. Epidermal nekrolizis olguların %6'sında, basınca maruz kalan yerde veya yaygın olabilir (Resim 5). Bu olgularda nikolsky işareti pozitifdir. Kutanöz GVHH klinik şiddetine göre 4 derecede incelenir (Tablo 1). Derece ile prognoz korelasyon gösterir. AGVHH'ında mukoza tutulumu çok iyi dökümanente edilmemiştir. Çünkü kemoterapiye bağlı mukozitten ayırmak güçtür (3).

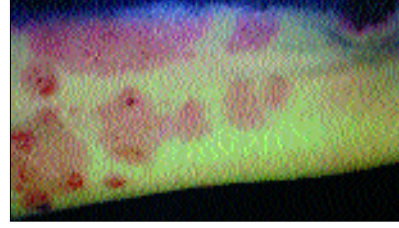
AGVHH'da deri dışı semptomlar gastrointestinal traktus ve/veya karaciğerle ilgilidir. Bazen izole olsa da sıklıkla kutanöz lezyonlara eşlik eder. Gastrointestinal tutulum bulantı, kusma, abdominal ağrı, paralitik ileus, volümlü kanlı diyare, karaciğer tutulumu, sağ üst kadran ağrısı, hassasiyet, kolestatik sarılık, bilirubin ve karaciğer enzim artışı ile kendini gösterir. Hastalığın global derecelendirmesi tablo 1'de gösterilmiştir. Orta-şiddetli AGVHH gelişen hastaların yarısı ölümle sonlanır. Enfeksiyonlar en önemli komplikasyondur ve mor-



**Resim 1.** AGVHH, Generalize eritemli makulopapüler lezyonlar



**Resim 2.** AGVHH, eritema multiforme benzeri erüpsiyon



**Resim 3.** AGVHH, eritema multiforme benzeri erüpsiyon



**Resim 4.** AGVHH, palmar yerleşimli eritem ve veziküller

talite nedenidir. AGVHH, KGVHH için de risk faktörüdür (1, 2).

#### **Ayırıcı Tanı**

AGVHH birçok klinik tablo ile karışır. Kemoterapötiklere bağlı komplikasyonlar, toksik epidermal nekrolizis benzeri ilaç erüpsiyonları, viral ekzantemler, bakteriyel ve fungal sepsis ayırıcı tanı da düşünülmelidir.

AGVHH ayırıcı tanısında pre veya posttransplant kullanılan ilaçlara bağlı deri reaksiyonları büyük problem teşkil eder. Deri biyopsilerinin morfolojik ve immunhistokimyasal patternleri oldukça benzer. Tek fark KİT hastalarında epidermal langerhans hücrelerinin sayısında azalma, dendritlerinin zayıf gelişmesidir (26).

HHV-6 viremi ile deri döküntüleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bir çalışma grubunda olguların %60'ında deri döküntüleri sırasında HHV-6 viremi tespit edilmiştir. AKİT sonrası ilk 1 aydaki deri döküntülerinde HHV-6 viremi de akla gelmelidir Bazı çalışmalarda HHV-6 enfeksiyonlarının AGVHH için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (27S).

KİT alıcılarında AGVHH'na benzer stafilkoksik haşlanmış deri sendromu (SHDS) bildirilmiş olup ayırıcı tanıda akla gelmelidir. SHDS erişkinlerde nadir görülen bir durumdur. İmmüsupresyon veya renal yetmezlik durumlarında karşılaşılabılır ve fatal olabilir. SHDS ile grade IV GVHD (TEN benzeri) karıştırılabilir (28).

#### **AGVHH Dermatopatolojik Bulgular**

En önemli özellik bazal tabakadaki vakuoler dejenerasyon, keratinositlerde eozinofilik dejenerasyon (diskeratozis) ve yüzeysel seyrek perivasküler mono-nükleer hücre infiltrasyonudur. Epidermiste hafif intersellüler ödem ve mononükleer hücrelerin tek tek ekzositozu ve bazı jukstapozisyonel apoptotik keratinositler görülür. Papiller dermal melanosis genellikle vardır. Bazal tabakada vakuoler dejenerasyon ve subepidermal yarık, mikrovezikül, bül ve TEN'i düşündürülen epidermis kaybına kadar ilerleyebilir.

Histopatolojik bulgular değerlendirildiğinde 4 grupta incelemek mümkündür:

Grade 0: Normal epidermis veya GVHH dışında başka nedenlerden kaynaklanan epidermal değişiklikler

Grade I: Fokal veya diffüz basal tabakadaki hücrelerde vakuoler dejenerasyon

Grade II: Basal hücre vakuolizasyonu ve tek tek nekrotik keratinositler (Eozinofilik degenerasyon, diskeratozis) (Resim 6-7).

Grade III: Subepidermal klefler veya mikrovezikülasyon ve çok sayıda nekrotik keratinositler

Grade IV: Tüm epidermiste nekroz ve dermo-epidermal ayrılma tespit edilir.

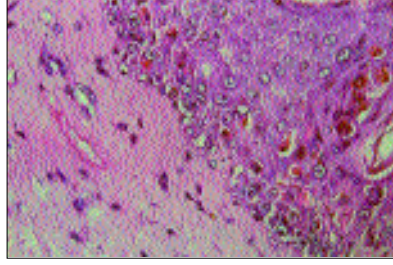
İnsanlarda yapılan çalışmalarda AGVHH gelişen tüm hastalarda parafoliküler bulge bölgesinin tutulduğu tespit edilmiştir.

Direk immunflöresan incelemelerde AGVH hastalarının %39'unda granüler tabakada IgM ve/veya C3 depolanması saptanabilir.

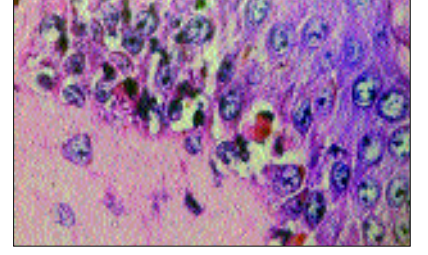
Lenfositik infiltrasyonda hem CD4+ hem de CD8+ hücreler bulunur. Doğal öldürücü hücreler de bulunabilir ama B hücreleri bulunmaz.



Resim 5. AGVHH, TEN benzeri lezyon (lokalize)



Resim 6. AGVHH, satellit hücre nekrozu (H&amp;E,x100)



Resim 7. AGVHH, nekrotik keratinositler(H&amp;E,x100)



Resim 8. Generalize likenoid GVHH



Resim 9. Likenoid GVHH, morumsu parlak papüller

Histolojik ayırıcı tanıda klinikopatolojik korelasyon gereklidir. Özellikle KİT'ten sonraki 3 haftada sitoredüktif tedavilere bağlı epidermal değişiklikler AGVHH'a çok benzer. Diskeratotik hücrelerin yüzeysel olması ve inflamatuvar infiltratın seyrek olması sitotoksik ajanlara bağlı değişiklik olarak yorumlanabilir. Yine vaskülit varlığı ve eozinofilik hücre varlığı ilaç erüpsiyonları lehine yorumlanabilir. Ancak bazı viral erüpsiyonların AGVHH'daki histolojik değişikliklerle ayrılması imkansızdır.

Deri biyopsisinin GVHH tanısındaki değerinin araştırıldığı çalışmalarda post AKİT erken dönemde GVHH tanısı ve tedavisinde biyopsinin rolünün sınırlı olduğu ve tedaviye karar verirken klinik özelliklerin ve deri dışı tutulumların varlığının ön planda tutulması gerektiği vurgulanmaktadır (2,3).

#### AGVHH Tedavi

Şiddetli hastalıkta sistemik glukokortikoidler kullanılır (metilprednizolon 2 mg/kg/ gün). Grade II-IV hastaların %50'si bu tedaviye cevap verir, %5'i tam iyileşebilir. Steroid dirençli olgularda sik-

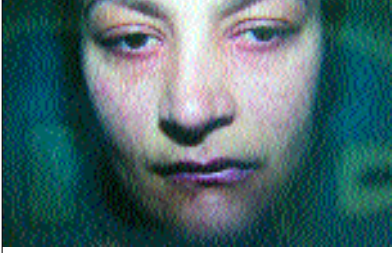
losporin ve antitimosit globulin kullanılabilir. Akut GVHH'de PUVA yararlı olabilir. UVB'nin etkinliğine dair veriler yoktur ama refrakter hastalıkta kullanılması düşünülebilir. Araştırma fazında olan tedavi ajanları arasında FK 506, Efektör hücelere spesifik monoklonal antikorlar (anti CD2, antiCD3/T hücre reseptörü; anti-IL2 reseptör), sitokin spesifik monoklonal antikorlar (anti TNF-alfa), immunotoksin (antiCD5:ricin) recombinant IL-1 reseptör antagonisti, talidomid sayılabilir (2).

#### KRONİK GRAFT- VERSUS HOST HASTALIĞI

AKİT sonrası hastaların %30-50'sinde görülür. Önceden AGVHH gelişimi KGVHH için predominant risktir. KGVHH transplantasyon sonrası 40 gün-4 ay içinde ortaya çıkar. Hastaların % 90-100'ünde deri tutulur. Oral mukoza, göz, submukozal glandlar ve karaciğer önde gelen hedef organlardır. KGVHH, önceki AGVHH'yi takiben gelişebilir (progresif başlangıç, hastaları yaklaşık %32'si); belli bir ara verdikten sonra başlayabilir (sessiz başlangıç, hastaların %36'sı; ya da AGVHH gelişmeden başlayabilir (de novo başlangıç; hastaların %30'u). Mortalite en fazla progresif, en az da de novo başlangıçlı hastalarda görülmektedir.

#### İmmunopatofizyolojisi

KGVHH persistan alloreaktif ve otoreaktif T hücre klonlarının etikisiyle gelişen bir reaksiyondur. Mononükleer hücrelerin neden olduğu epitel hasarı ve fibrosis iki temel olayı oluşturmaktadır. CD8+ sitotoksik lenfositler esas olarak epitel hasarından sorumludur. Doğal öldürücü hücreler,



**Resim 10.** Malar bölgede hiperpigmentasyon, erken dönem likenoid GVHH



**Resim 11.** Dermatomal yerleşimli Likenoid KGVHH



**Resim 12.** Dermatomal yerleşimli likenoid KGVHH

makrofajlar ve mast hücreleri gibi efektör hücreler ve sitokinler (TNF-alfa) de sitotoksik etkiyle epitel hasarına katkıda bulunurlar. KGVHH'da soluble mediatörler ve mast hücrelerinin kronik aktivasyonu fibroblast proliferasyonunu ve kollagen sentezini artırır. KGVHH'da poliklonal B hücre aktivasyonu ile ortaya çıkan otoantikorlar sık görülür. Düşük titrede ANA pozitifliği hastaların çoğunda bulunur.

Dermoepidermal bileşkede linear veya globuler IgM ve compleman depolanması, kutanöz damarlarda IgG ve IgA depolanması tespit edilebilir.

### **Klinik Özellikler**

KGVHH'nin 2 ana klinik formu vardır: Likenoid ve sklerodermoid form. KGVHH bazı olgularda AGVHH'ni düşündüren yaygın morbiliform erüpsiyonla başlar ve hemen likenoid veya sklerodermoid forma dönüşür. Her iki form spontan gelişebildiği gibi UV radyasyon, fiziksel travma, herpes zoster enfeksiyonları, borrelia enfeksiyonları gibi enfeksiyonlarla tetiklenebilir.

KGVHH global olarak değerlendirildiğinde sınır-

lı (lokalize) veya yaygın olabilir (Tablo 2). Sınırlı hastalıkta deri ve karaciğer tutulur. Generalize deri tutulumu veya eşlik eden multiorgan tutulumu yaygın hastalığı tanımlar.

### **Likenoid GVHH**

Kutanöz likenoid lezyonlar hastalığın erken döneminde ortaya çıkar ve kolay tanınır. El içi ve ayak tabanından başlayıp generalize olan mor-viole bazen skuamlı, kaşıntılı papüller veya plaklar ile başlar (Resim 8,9). Papüller klasik liken planustan zor ayrılırlar. Bül, atrofi veya papüloskuamöz plaklar liken sklerozusu ve subakut lupus eritematozusu hatırlatır. Fasial eritem ve hiperpigmentasyon KGVHH'nin ilk bulgusu olabilir (29) (Resim 10). Bazı olgularda likenoid papüller kıl follikülleri etrafında ortaya çıkar. Az görülmekle birlikte özellikle ellerde lezyonların merkezinde vezikül geliştiğinde dishidroze benzer.

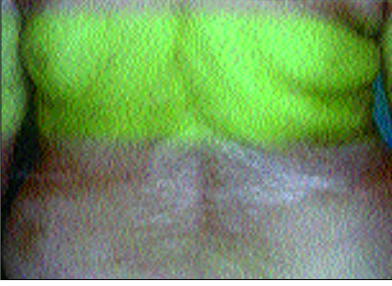
Nadiren likenoid GVHH dermatomal dağılımlı olabilir ve muhtemelen varicella zoster virus enfeksiyonu ile ilgilidir (30, 31, 32, 33)(Resim 11,12). Yine sadece piebaldizm alanında lokalize GVHH lezyonları gelişen olgu bildirilmiştir (34).

Bu likenoid lezyonlar iyileşebilir, belli belirsiz devam edebilir ya da sklerodermoid GVHH gelişir ve devam eder. Genital organ tutulumu ile fimozis, vaginal striktür gelişebilir.

Likenoid GVHH kötü bir prognostik faktör olarak değerlendirilebilir. Bazı hastalarda likenoid histolojik değişiklikler KGVHH'nin erken safhalarında görülür. Sklerodermoid safha daha geç gelişebilir. Böylece likenoid değişikliklerin görülmemesi hastalık aktivitesinin azaldığını düşündürülebilir. Ancak bazı hastalarda likenoid ve sklerodermoid KGVHH birlikte veya peşpeşe de görülebilir (35)

### **Sklerodermoid GVHH**

İlk kez 1975'de Master ve ark tanımlamışlardır. Deride ve subkutan dokuda şiddetli fibrosis ve kontraktürler, sık enfeksiyon ve buna bağlı ölüm belirtileriyle karakterizedir. Sklerodermoid GVHH patogenezi hücrel mikrokimerizmle açıklanmaktadır. Homogen bir genetik alt yapısı olan Japon-



**Resim 13.** Lokalize sklerodermoid GVHH



**Resim 14.** Poikiloderma, Sklerodermoid KGVHH

larda KGVHH sıklığı daha azdır (36). Bell ve ark. sklerodermoid hastalarda HLA-A1 (%63) ve HLA-B1/B2 (%42) yüksek sıklıkta bulmuş. Penas ve ark HLA-A1'i %20 sıklıkta bulmuştur (37).

En önemli belirtisi sklerozdur. Lokalize ya da jeneralize morfea benzeri plaklar, indurasyon, deri çizgilerinde silinme, deri eklerinde harabiyet, eklem kontraktürleri, ağrı, kronik ülserasyon, pyojenik enfeksiyonlar yaygındır. Sklerodermoid lezyonlar daha çok gövde ve ekstremitelere proksimalinde ortaya çıkarlar (Resim 13). Daha önceden var olan inflamasyon, enfeksiyon ve travma bölgelerinde sınırlı olabilir. Bazen KGVHH subkutan doku, fasciayı tutar ve eozinofilik fasiitise benzer tablo yapar (38). Gövdede sklerodermoid lezyonlar yerine poikilodermik değişiklikler ortaya çıkar. Poikilodermik lezyonlar dispigmentasyon, telejeiktazi, atrofi ve skuamla karakterizedir (Resim 14). Ultrastruktürel çalışmalarda dilate kapillerler gösterilmiştir. Vasküler tümörler tanımlanmıştır. Anetoderma sklerodermanın geç komplikasyonu olabilir (37).

Sklerodermoid GVHH progresif sklerodermadan bazı farklılıklar gösterir. Scl 70 ve antisentromer

antikor pozitifliği ve kadın predominanslığı yoktur. Raynaud fenomeni, ödematöz faz görülmez. Bell ve ark anti scl-70 sıklığını %21, ANA (+)'liğini %95 olarak bildirmiş, Chosidow ve ark. antitüdüs kas antikorunu %71 (+) bulmuştur. (37). Sklerodermoid KGVHH'nda skleroz yüzeysel dermiste progresif sklerodermada alt dermis ve subkutan dokudadır. Kollojen fibrillerinin morfolojisi de değişiklik gösterebilir. Sklerodermoid KGVHH'nda irregüler ve dejeneratif değişiklik sergileyebilir (37,39).

Skleroderma bazen likenoid fazı takiben gelişir. Ancak likenoid değişiklikler olmadan da görülebilmektedir. Birçok sklerodermoid GVHH deri biopsilerinde bileşke dermatiti (basal tabakada vakuoller degerenasyon ve nekrotik keratinositler) olsa da bunlar tam olarak likenoid değişiklikler olarak kabul edilmez. Önceden likenoid faz göstermeyen sklerodermoid hastaların %90'unda, likenoid değişiklik gösteren sklerodermoid hastaların % 71'inde deri biyopsi örneklerinde epidermisin basal tabakasında vakuoller degenerasyon izlenmiştir. Bu likenoid reaksiyonun varlığı ya da şiddeti başka faktörlere de bağlı olabilir (37).

Sklerodermoid değişikliklerden önce hastaların bir kısmında leopar derisi benzeri (yaygın, iyi sınırlı hiperpigmente makul) erüpsiyon gelişebilir.

Foliküler tutulum sadece likenoid GVHH'de yoktur. Sklerodermoid GVHH'nın ilk fazı folliküler keratozis olabilir, ancak follikül ikinci hedef de olabilir (37).

Skuamöz siringometaplazi sadece likenoid GVHH değil sklerodermoid formlarda da görülmüştür (37).

Liken sklerozis et atrofikus benzeri KGVHH bildirilmiştir (40). Bu yüzeysel morfea tipi olarak düşünülmektedir. Sklerodermanın geç fazında gelişen lezyonlar olabilir (Resim 15).

Sklerodermada 3 histolojik patern görülür. Pandomal, patchy ve derin dermal. Bazı otörler sklerozin üst dermiste başladığını ve burada predominant olduğunu belirtmektedirler ancak bunu desteklemeyen görüşler de vardır. Daha önce sade-

**Tablo 2.** Kronik graft versus-host hastalığının klinik klasifikasyonu

**Lokalize (Sınırlı) Hastalık**

Bir veya ikisi

1. Lokalize deri tutulumu
2. KGVHH'na bağlı hepatik disfonksiyon

**Yaygın KGVHH**

Her ikisi

1. Genelize deri tutulumu, veya
2. Lokalize deri tutulumu ve/veya KGVHH'na bağlı hepatik disfonksiyon, ek olarak
  - a. Kronik agresif hepatit, köprülenme nekrozu veya siroz şeklinde karaciğer histolojisi, veya
  - b. Göz tutulumu: Shimmer testinde 5 mm'den daha az iskanma
  - c. Minor salgı bezlerinde histolojik olarak tutulum bulgusu veya oral mukoza tutulumu; veya
  - d. Herhangi bir başka hedef organ tutulumu



**Resim 15.** Sklerodermoid GVHH



**Resim 16.** Sklerodermoid KGVHH, kutanöz ülser



**Resim 17.** Likenoid GVHH yüzde eritem, ödem (dermatomyozit benzeri görünüm)

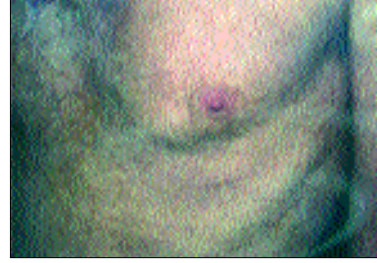
ce Shulman eozinofilik fasiitte fibrotik çekilmeler bildirmiştir. Ancak sklerodermoid hastaların %75'inde derideki portakal kabuğu görünümü tespit edilmekte ve bunun eşlik eden septal pannikütle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Lokalize sklerodermoid formda bu deri çekilmeleri olmamaktadır. Hipodermik tutulumu olan hastaların çoğunda deride çekilmeler izlenir. Shulman ve ark. GVHH'nın erken likenoid GVHH lezyonlarında lobüler pannikülit tanımlamışlardır. Septal infiltrasyon ve fibrosis bulunan hastalar fasciit olarak adlandırılmıştır. Fasciit subkutan doku tutulumu olan ayrı bir antite olarak kabul etmektedirler (41). Aslında liken sklerozis et atrofikus, morfea benzeri lezyonlar, septal fibrosis veya fasciit varlığı sklerodermoid GVHH'da sklerozisin başladığını ve deriyi herhangi bir düzeyde etkilediğini (tüm dermis, subkutis ve hatta fasciaya genişlediğini) düşündürülebilir (37).

Sklerodermoid GVHH'de, gelişiminde lokalize lenfödem rol oynadığı düşünülen persiten ve tekrarlayan bül ve veziküller görülebilir (42).

Sklerodermoid GVHH en önemli komplikasyon-



**Resim 18.** KGVHH, generalize hiperpigmentasyon



**Resim 19.** KGVHH, generalize hiperpigmentasyon

ları kontraktürler, kronik ülserler kaslarda sertleşme ve tutukluk, kifoskolyoz, keratokonjunktivitis sikka, stomatiti, ayaklarda yanma ve ağrı, lakrimal sekresyonda azalma ve akciğer hastalığıdır (Resim 16).

### **Diğer Bulgular**

Literatürde dermatomyozit benzeri KGVHH olgusu bildirilmiştir(43) (resim 17)

KİT sonrası Büllöz pemfigoid gelişen bir olgu bildirilmiş ve burada klinik veya subklinik GVHH'nın indüklediği epidermal hasara cevap olarak büllöz pemfigoid tipi antikor geliştiği ileri sürülmüştür. Ancak vericinin B hücre klonlarıyla Büllöz pemfigoid alıcıya aktarılıyor ve büllöz pemfigoid tipi antikor üretiliyor da olabilir (44).

KML hastalarında AKIT sonrası relapslarda DLİ ve/veya interferon tedavi rejimleri sık kullanılmaktadır. İnterferon kullanan bir olguda histolojik özellikleriyle diskoid lupus eritematozus benzeri deri lezyonlarının görüldüğü agresive ve ekstensive seyirli atipik KGVHH tanımlanmıştır(45).

KİT sonrası klinik ve histopatolojik özellikleriyle pitriazis rosea benzeri deri lezyonları görülen olgular bildirilmiştir. Bu direk KİT komplikasyonu olabileceği gibi GVHH komplikasyonu da olabilir (46).

### **GVHH'ında Pigmentasyon Bozuklukları**

Kutanöz GVHH'da pigmentasyon bozuklukları görülebilir. Hiperpigmentasyon gelişimi çoğunlukla postinflamatuardır (Resim 18,19). Genellikle likenoid veya sklerodermoid lezyonlar üzerinde ortaya çıkar, AGVHH'da görülebilir. Poikilodermik görünümlü deride nokta tarzında hiperpigmentasyon





Resim 20. Posttransplant vitiligo



Resim 21. Posttransplant vitiligo



Resim 22. Posttransplant vitiligo+ alopesi areata



Resim 23. Posttransplant KGVHH+ vitiligo



Resim 24. Posttransplant likenoid KGVHH ve meme başı hiperkeratozu

görülebilir. Histolojik incelemede pigmentin bazal ve suprabazal tabakada ve dermal makrofajlar içinde olduğu gösterilmiştir. De novo melanoderma da kutanöz GVHH bulgusu olabilmektedir (48). Ancak KİT hastalarında bazı kemoterapötiklerin de (busulfan vs.) hiperpigmentasyon yapabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Posttransplant vitiligo GVHH 'da az görülen bir komplikasyondur (Resim 20-23). KİT'ten 1 yıl sonra ekstensiv lökoderma gelişen nadir olgular yayınlanmıştır. Olguların çoğunda vitiligo AKİT sonrası erken dönemde olup şiddetli GVHH ile birliktelik göstermektedir. KGVHH da bazı otoimmün hastalıkların ortaya çıktığı bilinmektedir. Vitiligo gelişiminde de otoimmün etyoloji suçlanmaktadır. AKİT sonrası KGVHH gelişen olguda alopesi areata ve vitiligo birlikteliği bildirilmiştir (49). Ancak Neumaister ve ark. Vitiligosu olan donörden alloimmün destrüktif melanositlerin adoptif transferine bağlı olabileceğini düşündüğü bir vitiligolu olgu yayınlamıştır(50). Alajlan ve ark KİT sonrası vitiligolu donörden alıcıya vitiligonun transfer edildiğini düşündüğü bir olgu bildirmiştir (51).

Lösemi relapsını tedavi amacıyla yapılan lenfosit infüzyonu sonrası generalize vitiligo gelişen olgu yayınlanmıştır(52).Yine Posttrasplant GVHHde HSV enfeksiyonunu tedavi amacıyla verilen gansiklovir sonrası vitiligo gelişen olgu bildirilmiştir (53).

#### GVHH 'da Keratinizasyon Bozuklukları

GVHH kornifikasyon bozukluğu ile giden hastalıkların bir bölümünde rol oynuyor olabilir. APKHT , AKİT sonrası nadiren gelişen edinsel iktiyozis ge-

lişen olgular bildirilmiştir. Bu olgularda edinsel iktiyozisin KGVHH zemininde gelişen otoimmün mekanizmalarla ortaya çıktığı ifade edilmektedir (54, 55).

Yine kutanöz veya diğer GVHH bulguları olmadan AKİT sonrası gelişen iktiyoziform özellikler sergileyen bir olguda, bu tablonun iktiyoziform özellikler gösteren yeni bir form AGVHH olabileceği ifade edilmiştir (56).

AHHT sonrası KGVHH gelişen bir olguda meme başı hiperkeratozu bildirilmiştir. Meme başı hiperkeratozu idiopatik olabildiği gibi iktiyozis gibi keratinizasyon bozukluğu ile giden hastalıklarda endokrinolojik hastalıklarda ortaya çıkabilen bir durumdur (57) (Resim 24) .

Deri kuruluğu KIT sonrası oldukça sık görülen bir bulgudur. Aslında GVHH ile ilgili APKHT veya KIT sonrası edinsel iktiyozis sanıldığından daha fazla olabilir denilmektedir.

#### GVHH'da Saç ve Tırnak Komplikasyonları

Alopesi özellikle anagen effluvium transplantasyondan sonra en sık karşılaşılan alopesi şekli olup hazırlık rejimlerindeki sitotoksik ajanlarla bağlı gelişir. Hazırlık rejimlerinde busulfan kullanılan olgularda permanent diffüz alopesi gelişebileceği bildirilmiştir (58). AKİT sonrası otoimmün etyolojiye



**Resim 25.** Posttransplant KGVHH+ Alopesi areata



**Resim 26.** KGVHH tırnakta longitudinal çizgilenme pterijum, onikoatrofi



**Resim 27.** KGVHH tırnak bulguları: lunulada ülser, periungual eritem

bağlı geliştiği düşünülen alopesi areata olguları bildirilmiştir (49) (Resim 25).

Kronik GVHH deri ve mukozalar yanında tırnaklarda da bulgu verebilir. Tırnak değişiklikleri genellikle deri bulgularına eşlik eder. Nadiren KGVHH'nın ilk bulgusu da olabilir (59). Tırnaktaki değişiklikler tipik liken planusta görülen değişikliklere çok benzer. Hafiften şiddetli tırnak kaybına kadar giden bulgular olabilir. Tırnak bulgularının görülme sıklığı %20-50 arasında değişmektedir(60,61,62). KGVHH ortaya çıkabilen tırnak bulguları longitudinal çizgilenme tırnak plağında pürüzlenme ve düzensizlik, frajilite, opasite, kalınlaşma, onkolizis, distrofi, lunulada yüzeysel ülser, periungual eritem, pterijum, kutikuler telenjektazi ve onikoatrofi olarak sıralanabilir (60,63) (Resim 26-27). KGVHH'da diskeratozis kongenita benzeri tırnak değişiklikleri tanımlanmıştır (64).Yüzeysel beyaz onikomikoz olarak başlayan olgular bildirilmiştir (63). Tırnak değişiklikleri hastalığın klinik şiddetinden çok hastalığın süresiyle ilişkili bulunmuştur (60).

#### **KGVHH Dermatopatolojik Bulgular:**

Likenoid GVHH'nın patolojik özellikleri klasik liken planusa benzer. Hiperkeratozis, fokal granülozis, akantozis, diskeratotik keratinositler ve bazal tabakada vakuoler dejenerasyon karakteristiktir. Dermoepidermal bileşkede fokal yarıklar ve koloid cisimler bulunabilir. Papiller dermiste dağınık melanofajlar ve orta derecede belirgin veya band tarzında lenfoplazmositer infiltrasyon vardır. Yüzeysel olabildiği gibi subkutan dokuya kadar ilerleyebilir.

Transfüzyona bağlı GVHH'da kolumnar epidermal nekroz tek bulgu olabilir. Kolumnar nekroz transfüzyona eşlik eden likenoid GVHH reaksiyonunun bir varyantıdır, hedef sadece deridir. Lezyonlar büllöz GVHH' ne ilerleyebilir.

Geç sklerodermoid fazda epidermal atrofi ve dermal fibrozisle karakterizedir. Diskeratotik keratinositler ve bazal tabakada vakuoler dejenerasyon pek izlenmez, rete uzantıları kaybolmuştur, infla-

matuar infiltrat gerilemiştir. Skleroz önce üst dermiste başlar aşağı doğru ilerler. Adneksal yapılar harab olur, hipertrofik parlak eozinofilik kollajen bandlar görülür. Son dönemde sklerodermadan ayrılamaz.

Sklerodermoid GVHH deri biyopsilerinde vakuoler aralıkta ve sklerotik bağ dokusunda musin birikimi saptanabilir.

#### **KGVHH'da Tedavi**

Sınırlı lokalizasyonda KGVHH'nda hastaları komplikasyonlar açısından izlemek gerekir, tedavi gerekmez. Profilaktik trimetoprim-sülfometoksazol enfeksiyonu engellemek için kullanılabilir. Yaygın hastalıkta tedavi ile hastalığın son döneme gidişi engellenebilir. Hastaların 2/3'ü glukokortikoidlere tam cevap verir. Oral prednizolon 1 mg/kg/gün 9 hafta sonra azaltılmaya başlanarak 9 ay süreyle kullanılabilir. Yüksek risk gösteren hastalar(steroid cevapsız, progresif başlangıç, trombositopeni) steroide ek olarak sikloporin ile tedavi edilir. Refrakter GVHH talidomid veya fototerapi (PUVA veya ekstrakorporeal fotoferez) ile başarıyla tedavi edilebilir. Sklerodermoid GVHH'nda penicillamin veya ketotifen lezyonları geriletebilir. Yine sklerodermoid GVHH'da etretinate, UVA1 kullanılmıştır. Oral mukoza tutulumlarında topikal siklosporin solüsyonu, topikal azatioprin solüsyonu, UVB denemiştir. Sklerodermoid KGVHH da intravenöz lidokain tedavisinin vasodilatör ve antiinflamatuvar etkinliğinden dolayı deri lezyonlarında dramatik iyileşme sağladığı bildirilmiştir (47).

#### **KİT ile Transfer Edilen Hastalıklar**

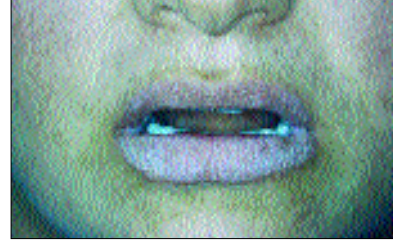
Allerjik diatez (Atopi), psoriasis,vitiligo bu hastalıklardandır (65,66). KİT sonrası atopik dermatit ve psoriasis'in gerilediğini bildirmiştir (51, 67).

#### **KİT Sonrası Deri Kanseri ve Nevüsler**

AKİT sonrası sekonder kanser gelişme riski aynı yaş grubu popülasyonla karşılaştırıldığında %6.69-11 kat fazladır. Deri ve mukozaya ilişkin tümörler 10-15 yıl gibi uzun dönemlerde ortaya çıka-



**Resim 28.** Dudakta likenoid KGVHH, beyaz plak



**Resim 29.** Dudakta likenoid KGVHH, beyaz plak

bilirler. AKIT sonrası sekonder solid tümör gelişme kümülatif indeksi %6.7 olarak bildirilmektedir (68).

KİT sonrası gelişen bütün sekonder tümörlerin 1/3'ü deri ve mukoza tümörleridir. Olguların yaklaşık %50'sinde skuamöz hücreli kanser (SHK) gelişir. Böbrek ve kalp gibi organ transplantasyonlarında 20 kat daha fazladır. Immun sistemi baskılanmış kişilerde deri tümörleri daha agresiftir ve metastaz riski yüksektir.

Tedavisiz KGVHH da deri ve bukkal kavite ile ilgili SHK riskinin arttığına dair bilgi yoktur. Ancak GVHH profilaksisi ve tedavisi için kullanılan radyasyon ve immunsupresif tedaviler kanser riskini artırır. KİT öncesi radyoterapi alanlarda almanlara göre risk 18.4 kat artmış bulunmuştur. Azatiopirin ve siklosporin solid organ transplantasyonlarında sekonder neoplazm riskini artırmaktadır. GVHH'da da bu tedaviler kullanılmaktadır. Ancak siklosporin azatiopirin gibi mutajenik olmayıp T hücre fonksiyonlarını bozarak etki gösterdiğinden siklosporin ile immunsupresyonun gelişebilmesi için daha uzun bir periyoda kullanılması gereklidir. Yine uzun süreli ultraviyole maruziyeti de karsinogenez riskini artırır (68).

Transplantasyonlarda geç etki olarak melanoma gelişme riski artabilmektedir. Nevüs sayısı melanoma riskinin belirleyicilerindedir. Yapılan çalışmalarda AKİT hastalarında nevusların kemoterapi ile büyüdüğü tespit edilmiştir. KGVHH'da difüz deri lezyonları, kronik inflamasyon, pigmentasyon ve fibrosis nevusları maskeleyip az gibi görünmesine neden olup ve ileri takibine engel olabilir. Özellikle genç yaşlarda (20 yaş altı) yapılan AKİT ve hazırlık rejimlerinde yüksek doz alkilleyici ajanların (Busulfan-siklofosfamid) kullanılması uzun dönemde melanoma riskini artıran bir faktör olabilir (69).

### **Benign Tümöral Lezyonlar**

Özellikle siklosporin kullanımı bazı prekanseröz ve kanseröz olaylara yatkınlık sağlamaktadır. Literatürde KİT alıcısında erüptif sebace hiperplazi ge-

lişimi bildirilmiş ve siklosporinle ilişkilendirilmiştir. Ancak Sebace hiperplazinin gelişebilmesi için siklosporinin 5-10 mg/kg/gün dozlarında kullanılmasını gerektiği, daha düşük dozlarda ortaya çıkmadığı bilinmektedir (70).

### **ORAL KOMPLİKASYONLAR**

Kemik iliği alıcılarında oral mukoza zengin klinik bulgularıyla en önemli lokalizasyonlardan biridir. Allojenik kemik iliği transplantasyonlarından (AKIT) sonra olguların %70'inde oral komplikasyonlar gelişebilir. Oral yan etkilerin etyolojisinde sitostatiklerin direkt etkisi, şiddetli myelosupresyona bağlı indirekt etkiler, radyoterapi rejimleri ya da graft versus host hastalığı (GVHH) rol oynayabilir (71).

KIT sırasında oral değerlendirmeler 4 fazda yapılabilir:

Faz 1. KIT öncesi

Faz 2. İnfüzyon başlangıcından itibaren ilk 100 günlük dönem -plastik dönem-

Faz 3. KIT sonrası 1 yıl

Faz 4. Bir yıldan sonraki uzun dönem.

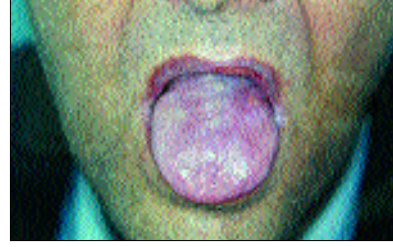
Donör iliğin engraftmanı öncesi ilk 2 haftada (Faz 2) görülen komplikasyonlar esas olarak kemoterapi ve radyoterapiye bağlı direkt etkilere ve herpes simpleks virus (HSV) enfeksiyonlarına bağlıdır. Bu dönemde pek çok oral lezyon vardır. Bu dönemde şiddetli nötropeni varlığı, kimyasal, fiziksel ve travmatik etkilerle mukozanın bariyer fonksiyonunu kaybetmesi sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olur. Oral kavitenin enfeksiyonları sistemik enfeksiyonların en önemli giriş kapısıdır.

Tüm vücut ışınlaması oral mukozadaki mitotik aktiviteyi bozduğundan yüzeysel epitel hücrelerinin retansiyonu ve anormal keratinizasyon mukozada beyaz bir görüntü oluşturur. Epitelin yeterince tamir edilememesi mukozanın atrofik ve kırmızı görünümüne neden olur.

Metotreksat profilaksisi yapılan hastalarda dierek ilaca bağlı ülserasyonlar sık görülür. KIT sonrası ilk 4 haftada olguların yaklaşık %17'sinde mu-



**Resim 29.** Dudakta likenoid KGVHH, beyaz plak



**Resim 31.** Dilde erozyon, atrofik dedeğişiklikler, KGVHH

kozadan spontan kanamalar saptanabilir.

Gerek kemoterapi gerekse radyoterapi oral mikroflorayı bozar. Uzamış nötrojeni ve geniş spektrumlu antibiyotik ve kortikosteroid kullanımı nedeniyle oral kandidiazis riski artar. C.albicans genellikle yüzeysel enfeksiyonlara neden olur ancak lokal invaziv ve sistemik hale de geçebilir. Bu dönemde nistatin profilaksisi, %0.1'lik klorheksidin solusyonları ile bu komplikasyon azaltılabilir.

Immunsuprese hastalarda viral enfeksiyonlar da siktir. Esas olarak herpes virus grubu (HHV1 ve 2, sitomegalovirus, varisella zoster virus ve Epstein-Barr virus) rol oynar HHV2'nin oral lezyonları oldukça ağırlı olup yaşamı da tehdit edebilir.

#### **Graft Versus Host Hastalığının Oral Bulguları**

##### **Akut ve kronik GVHH mukozada bulgu vermektedir.**

AGVHH da oral semptomlar nonspesifik olup dissemine HHV enfeksiyonları ile karıştırılabilir. Virolojik testlerle ekarte edilmelidir. Oral mukozada lezyonları genellikle Grade II-III AGVHH'da görülmektedir. Mukozada epitelinde tek hücre nekrozundan epitelin tamamının kaybına kadar değişen bulgular olabilir. Bazen AGVHH deri ve mukozada lezyonlarıyla eritema multiformeyi taklit edebilir. İlaç reaksiyonları ile de karıştırılabilir.

KGVHH multiorgan sendromudur. Oral mukozada tutulumu % 80-100 arasında değişmekte en sık atrofi, eritem, likenoid reaksiyonlar, oral ağrı görülmektedir. Oral likenoid lezyonlar allojenik hemopoetik kök hücre transplantasyonu (AKHT) sonrasında kronik GVHH gelişen olguların yaklaşık %75-80'inde transplantasyondan sonraki 3 ay-2 yıl içinde gelişmektedir (72, 73, 74). KGVHH ile ilişkili oral likenoid lezyonların patogeneğinde liken planusa benzer şekilde otoreaktif T lenfositlerin epitelin bazal tabakasına hasara uğratması yer alır (75). Bu lezyonlar KGVHH'nın en erken ve bazen tek semptomu olarak görülebilmektedir. Bu lezyonlar oldukça spesifik olmaları nedeniyle de tanı açısından önem taşırlar (71, 74). Ayrıca bu lezyon-

ların şiddetinin KGVHH'nın şiddeti ile doğru orantılı olduğu gözlenmiştir (74).

KGVHH'nın oral belirtileri, mukozada likenoid keratozlar, mukozal atrofi, eritem, ülser, stomatit, anguler cheilitis, damak ve bukkal mukozada dilde dudakta beyaz plak, diş kaybı, kserostomi, mukozada ödem şeklinde olabilir (63) (Resim 28-31).

KGVHH ile birlikte görülen lezyonlar fungal kolonizasyon ve yüksek doz kemoterapötiklerin etkilerine benzer, bazı otoimmün hastalıkların oral lezyonları ile karıştırılabilir. Likenoid lezyonlar liken planusa çok benzer. Lupus eritematozusta görülen sitria ve ülseratif lezyonları andırır. Atrofik ve yaygın eritematöz gingiva görünümü mukozal membran pemfigoidine, subepidermal vezikül ve mukozal erozyon oral pemfigoide çok benzer (72).

KGVHH da sık rastlanan kserostomi liken planusa, lupus eritematozusta, progresif skleroderma ve Sjögren sendromu (SS) gibi otoimmün hastalıkların da bulgusu olabilir. Radyoterapide kserostomi yapılabilir. Baş-boyun kanserlerinde lokal radyoterapiden sonra 1-3 ay süreyle oral mukozada ki değişiklikler devam edebilmektedir. 4000-7000 RAD dozlarında uygulanan radyoterapilerde kserostomi 6-12 ay devam edebilir (72).

Ağız kuruluğundan yakınan KGVHH hastalarında tükürük salgısı ve lizozomunda yükselme, fosfat ve sekreteruar IgA konsantrasyonunda azalma, tükürük akış hızında azalma gibi değişiklikler saptanmıştır. Bu bulgular Sjögren sendromunda da olabilir, hatta KGVHH'da minör tükürük bezlerindeki histolojik görünüm (duktal nekroz, sialoadenit, epitelyal lenfositik infiltrat ve asiner destrüksiyon) Sjögren sendromuna çok benzer. KGVHH'daki kuru göz ve ağız Sjögren-like sendrom olarak adlandırılmıştır. Fakat KGVHH'da glanduler tutulum SS'dan farklıdır

Kserostomi ve tükürük salgı hızındaki azalmanın kronik GVHH için spesifitesi düşüktür. Yine parotis sialografisinde kanalın inceliği ve makula, duyarlılığı düşük incelemelerdir. Yapılan çalışmalarda labial tükürük bezi (LTB) ve bukkal mukozada-



Resim 32. Dilde pyojenik granülom ve likenoid KGVHH bulguları

nın (BM) histolojik incelemesinde LTB'de diffüz lenfositik infiltrat. BM'de likenoid değişiklikler bulgusu KGVHH için daha duyarlı bir incelemedir. LTB'deki glandüler tutulum KGVHH için karakteristik bulgudur. Bu bulgular SS'danda bazı yönlerden farklılık gösterir. LTB'de SS için tipik olan periduktal lenfositik infiltrasyon KGVHH'da bulunmaz KGVHH'da tipik olan diffüz lenfositik infiltrasyondur. SS'de infiltratta CD4+ lenfosit predominansı varken KGVHH'da CD8+ T lenfosit predominansı vardır. Tüm vücut ışınlaması ile de LTB'nde bazı değişiklikleri indükleyebilir. Ancak Tüm vücut ışınlaması ile LTB değişiklikleri arasında korelasyon yoktur. Ancak yine de ilaçların ve tüm vücut ışınlamasının etkileri tamamiyle gözardı edilemez. Çünkü GVHH gelişmeyen bazı hastalarda da hafif LTB değişiklikleri tespit edildiği bildirilmektedir. Özellikle asinide atrofi, destrüksiyon gibi bulgular olabilir, ancak bu bulgular KGVHH tanısıyla ilişkili değildir. Bunlar KIT öncesi veya sonrası tedaviyle indüklenen değişiklikler olarak kabul edilebilir (76).

KGVHH'da glandüler tutulum alttaki mukozanın inflamasyonuyla oluşan sialoadenit ve obstruktif değişikliklere bağlı olabilir. BM deki değişikliklerin şiddeti ile LTB'deki değişikliklerin şiddeti ilişkilidir. Ancak mukozada inflamasyon olmadan da tükrük bezleri direkt tutulabilmektedir. Tek başına BM değişikliği olanlarda %20 yalancı negatif, tek başına LTB değişikliği olanlarda %11 yalancı negatif sonuçlar bulunmuştur. Oral KGVHH tanısı için hem LTB hem de BM incelemelerinin gerekli olduğu bildirilmiştir. KGVHH'da LTB'deki değişikliklerin BM değişikliklerine göre daha sık görüldüğü ve tanıda LTB'deki değişikliklerin daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Fakat hastalarda LTB değişiklikleri olmadan da BM değişiklikleri olabileceği de gözardı edilmemelidir (76, 77).

Immunsupresif tedavilerle KGVHH oral değişiklikleri tedavi edilen hastalarda oral ağrı ve kuruluk ortaya çıkması GVHH alevlenmesinin habercisi olabilir.

## Oral Mukozada Bening ve Malign Tümöral Lezyonlar

KGVHH oral likenoid lezyonları olan hastalara eşlik eden oral mukozada yüzeysel mukosel bildirilmiştir. Yüzeysel mukosel sialomusunin subepitelyal ekstrasvazyonu sonucu epitel-bağ dokusu aralığında birikmesi olup direk tükrük bezleri ile ilişkili bir durumdur. Yumuşak damak retromolar alan ve bukkal mukozada asemptomatik veziküler lezyonlara neden olur. Oral likenoid GVHH'de görülen lenfositik infiltrat küçük tükrük bezlerinin kanalında tıkanıklık veya rüptüre neden olup supepitelyal mukus toplanmasına yol açmış olabilir (78).

Oral mukozada tespit edilen değişikliklerden biri de pyojenik granülom gelişimidir (Resim 32).

KIT alıcısında oral mukozada verruciform ksantom gelişimi bildirilmiştir. Verrüsiform ksantoma patogeneğinde özellikle epitel hasarı sonucu fosfolipidden zengin hücre membranının yıkımı rol oynamaktadır. KGVHH'da mukozadaki likenoid değişikliklere bağlı gelişen basal keratinosit hasarının neden olabileceği düşünülmüştür (79). Verrüsiform ksantoma skuamöz hücreli kanser, verrukalar, lökoplakilerle çok karışabilir. Bu durumlar immunsüprese bireylerde ortaya çıkabilir.

Oral skuamöz hücreli karsinoma son yıllarda immunsüprese transplant alıcılarında artan oranlarda bildirilmektedir. Posttransplant maligniteler arsında en sık görülenidir. Oral kavitede 13.8 kat daha sıktır. KIT alıcılarında immunsüpresif ilaçların ve tüm vücut ışınlamasının (DNA hasarını indüklerler) yanı sıra GVHH immunsistemi baskıdığından onkogenik viruslarla (HPV gibi) enfeksiyon riski artmaktadır. KGVHH'da uzun süre devam eden mukozada likenoid değişikliklerin neden olduğu doku hasarı da kanser gelişiminde rol oynayabilir. Oral GVHH'da displazi kanser riskinin güçlü bir göstergesidir. Post trasplant skuamöz hücreli kanser gelişiminde HPV enfeksiyonlarının artışının rolü çalışmalarda gösterilmiştir (80)

## DERİ VE ORAL MUKOZADA ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLAR

Kemik iliği transplant alıcılarında enfeksiyöz komplikasyonlar genel olarak 3 fazda değerlendirilebilir (81). Birinci faz transplant öncesi hazırlık rejimi (kemoterapi, radyoterapi, tüm vücut ışınlaması) ile 3-4 hafta süren komplet aplazi dönemidir. Bu dönemde deri, oral mukozaya, gastrointestinal ve bronşial bariyer fonksiyonları bozulur savunma mekanizmaları zayıflar ve sonuçta bakteriyel enfeksiyonlar ve septisemi gelişir. Primer enfeksiyöz ajanlar deride gram (+), gastrointestinal sistemde

aerobik gram (-) bakterilerdir. Birinci ayda ölümlerin %20-30'u bakteriyel sepsise bağlıdır. Erken aplastik fazda hayatı tehdit eden enfeksiyonlar HHV, EBV, BK Papovavirüslerdir. İnvaziv filamentöz fungal enfeksiyonlar nadir olup, sadece aplazi fazı uzamışsa görülebilir.

Donör iliğin engraftmanı ile sistemik enfeksiyonlar geriler. Nakil sonrası 7-45 gün içinde gelişebilen AGVHH hastalığı ikinci fazı oluşturur. Bu fazda deri ve gastrointestinal bariyer ve sistemik savunma mekanizmaları bozulur ve oportunistik viral enfeksiyonlar (CMV, Rotavirus) artar

Nakilden 2 ay sonra hastaların %80'inde PMN defektleri olduğu ve sadece KGVHH gelişen hastalarda 9 ay veya daha uzun süre devam ettiği görülmüştür. Bazı çalışmalarda Grade II AGVHH gelişenlerde PMN fonksiyonlarındaki azalmanın tüm zamanlarda devam ettiği gösterilmiştir (82).

Üçüncü faz ise nakilden 3 ay-2 yıl sonra gelişebilen KGVHH dönemidir. Bu dönemde humoral ve hücrel immunité bozulur. Sinopulmoner enfeksiyonlar, herpes zoster, aspergillus enfeksiyonları ortaya çıkabilir.

### Viral Enfeksiyonlar

Kemik iliği alıcılarında en sık enfeksiyon nedeni viruslardır. Genellikle HSV, CMV ve VZV gibi herpes virus ailesindeki viruslar etkindir.

Varicella zoster virus enfeksiyon sıklığı %17-50 arasında değişmekte ve bu hasta popülasyonunda en sık geç enfeksiyonlardan birini oluşturmaktadır. VZV enfeksiyonları çoğunlukla transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda (immüdisfonksiyon dönemi) ortaya çıkar. Nadiren 1 yıl sonra da görülebilir. Hastaların çoğunda (%75) lokalizedir ve oral asiklovire cevap verir. En sık torasik ya da kranial ganglionlar tutulur. Hastaların %21'inde kutanöz disseminasyon ve muhtemelen %5'inde visseral disseminasyon gelişebilir. VZV enfeksiyonu sonucu ölüm pek görülmemiştir. VZV sıklığı otolog ve alloKIT alıcılarında benzerlik gösterir. Başlama yaşı ve morbidite de benzerlik göstermektedir. Ljungman ve ark. AKIT alıcılarında VZV sıklığını % 36 olarak bildirmiş, Seattle grubunda lösemi ve aplastik anemili allo veya singeneic KIT yapılan hastalarda VZV sıklığını %17 olarak bildirmişlerdir (83).

VZV enfeksiyonlarında risk faktörleri otolog ve allogenik nakillerde farklıdır. Bazı çalışmalarda GVHH varlığı risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda is altta yatan hastalık risk faktörü olarak bildirilmiştir. VZV enfeksiyonu Hodgkin ve nonhodgkin lenfomalı hastalarda %46 sıklığında iken akut lösemi ve solid tümörü olan hastalarda

sıklık sadece %23- %9 olarak bulunmuştur. Yani otolog KIT'te immunolojik ya da nonimmunolojik faktörler değil altta yatan hastalık ve onun tedavisi VZV enfeksiyonu gelişmesinde risk faktörüdür. AlloKIT alıcılarında AGVHH veya KGVHH varlığı immüdisfonksiyona neden olduğundan daha riskli durumlardır.

Transplant alıcılarına 3-6 ay düşük doz asiklovir ve gansiklovir tedavisi nakil sonrası VZV enfeksiyonunun başlamasını geciktirmede etkili bulunmuştur. Yüksek risk faktörlü hastalarda (örn GVHH 'da) uzun süreli profilaksi önerilmektedir (84).

### Rekürren HHV-1 Enfeksiyonları

KIT sonrası major komplikasyonlardan biri oral rekürren HHV-1 enfeksiyonudur. İmmüsuprese hastalarda daha yaygın, agresiv, yavaş iyileşen ve ağrılı lezyonlara neden olur Oral ülserasyonlarda HHV-1 yönünden uyanık olunmalıdır. Teşhisin gecikmesi ile ağrı ve morbidite artar. Bu enfeksiyonlar sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla komplike olabilir. Viral enfeksiyon disemine olup organ tutulumu yapabilir. HHV-1 rekürrensini belirleyen en önemli faktör pretransplant HHV-1'e karşı antikor varlığıdır (85).

Her ne kadar HHV-1 lezyonları beslenmeyi bozup kilo kaybına neden olsalar da direk ölüm nedeni değildir. Bu hastalarda ölümün esas nedeni GVHH veya tedaviye bağlı gelişen generalize enfeksiyon ve immüdisistem disfonksiyonudur. HHV progresyonu immüitenin bozulmasına bağlıdır. Profilaktik asiklovir kullanımının virus yayımı ve oral lezyonları belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.

Oral rekürren HHV-1 enfeksiyonları yanlışlıkla klinik olarak oral mukozit tanısı alabilir. Çünkü atipik özellikler gösterir. PCR analizi ile tanı doğrulanabilir ancak tüm olgulara yapılamayabilir. Tanıda eksfoliyatik sitolojik inceleme yardımcı olabilir. Oral sitolojik inceleme orofasial herpeste %54 duyarlı, % 100 spesifik bulunmuştur. Ancak tipik sitolojik bulgular ilk 1-2 günde oluşmaz 5 gün sonra ortaya çıkar (85).

### HHV-6

HHV-6 B varyantı (Exanthema subitum) primer enfeksiyon sonrası latent kalır. İmmüsuprese hastalarda reaktif olur. HHV-6 transplant alıcılarında oportunistik enfeksiyon ajanıdır. Ateş ve AGVHH benzeri deri döküntüsü, intertisyel pnömoni ve ensefalit yapabilir. Virus latent kaldığı için PCR ile periferik kan mononükleer hücrelerinde

yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir. Aktif viral enfeksiyonlarda doku örneklerinde virus genomunun analizi veya virus izolasyonu ile tanınabilir (27)

### **Molluscum Contagiozum**

KIT sonrası hastalık nüksünü tedavi amacıyla yapılan donör lenfosit infüzyonu, CMV, VZV ve HBV gibi dorman DNA virusların replike olmasına neden olabilir. Literatürde bu tedavi sonrası gelişen fulminan molluscum contagiozum olgusu bildirilmiştir. Post KIT hastalarında ekstremiteler (örn. deri) lösemik tutulum insidansı yüksektir. Bu olguda molluscum contagiozum ve lösemik infiltrasyon bir arada izlenmiştir. Molluscumda görülen deri bulguları hematolojik malignitelerin deri bulgularına da çok benzer. Bu yönden de dikkatli olunmalıdır (86).

### **Fungal Enfeksiyonlar**

KIT alıcılarında fungal enfeksiyonlar morbidite ve mortaliteyi önemli oranda etkiler. En sık görülen fungal enfeksiyonlar candida ve aspergillus türleridir (87).

Yeni oportunistik fungal enfeksiyon ajanları (hyalohyphomycoses ve phaeohyphomycoses) da lokal ve sistemik enfeksiyon ajanları olarak izole edilebilirler (87). Post transplant dönemde Hyalohyphomycoses ailesinden Pseudallescheria boydii'nin neden olduğu hemorajik veziküller, Phaeohyphomycose ailesinden Curvularia sp. neden olduğu ve sentral nekrozla karakterli eritematöz alanların görüldüğü (ektima gamgrenozum benzeri lezyonlar) atipik deri lezyonları olan hastalar bildirilmiştir.

KIT alıcılarında post transplant erken dönemde görülen eritematöz makül-papül hatta püstül, krutlu lezyonların ayırıcı tanısında pitriyosporumlar da akla gelmelidir. İmmun sistemin bozulması veya antibiyotik kullanımı nedeniyle bakteriyel floranın bozulması kıl folliküllerinde pitriyosporumların çoğalmasına neden olur. Bu ajanlar hayatı tehdit eden ciddi sistemik enfeksiyonlara yol açabilir. Tanı da deri biyopsisi yardımcı olabilir (88).

Şiddetli aplastik anemi ve uzayan nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, GVHH'lığı tedavi amacıyla kullanılan immunsupresif tedavi ajanları transplant sonrası oportunistik fungal enfeksiyon riskini artıran nedenlerdendir.

### **Paraziter Enfestasyonlar**

#### **Norveç uyuzu**

Sarcoptes scabiei'nin neden olduğu scabies im-

munyetmezlik durumlarında kalın hiperkeratotik plaklar ve plaklarda binlerce parazit içermesiyle karakterize Norveç uyuzu olarak adlandırılan formlara neden olabilir. KİT sonrası veya KGHVV'na eşlik eden Norveç uyuzu vakaları bildirilmiştir (89). Hücrel immün yetmezlik veya immuntolerans parazitin deride uzun süreli kalmasına neden olabilir. Norveç uyuzu lezyonları likenoid GVHH lezyonları ile karıştırılabilir, ancak daha verrüközdür.

### **KAYNAKLAR**

1. Deeg HJ, Storb R, Graft-versus-Host Disease. Pathophysiological and Clinical Aspect. Ann Rev Med 1984; 35:11-24.
2. Johnson LT, Col ML, Farmer ER. Graft -versus-Host Reaction in Dermatology. J Am Acad Dermatol 1998; 38:369-92.
3. Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous Graft-versus-Host Disease. Arch Dermatol 1998; 134:602-12.
4. Atkinson K. Chronic Graft-versus-Host Disease. Bone Marrow Transplant 1990; 5:69-82.
5. Vogelsang GB, Wagner JE. Graft-versus-Host Disease. Bone Marrow Transplant 1990; 4:625-39.
6. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders JE, Shulman HM, Witherspoon RP, Doney K, Appelbaum FR, Schubert MM, Stewart P, Sprigmeier S, McDonal GB, Storb R, Thomas ED. Late Complications after Marrow Transplantation. Semin Hematol 1984; 21:53-63.
7. Jones RJ, Ambinder RF, Piantadosi S, Santos GW. Evidence of a Graft-versus- Lymphoma Effect Associated With Allogeneic Bone Marrow Transplantation. Blood 1992; 77:649-53.
8. Yeager AM, Vogelsang GB, Jones RJ, Farmer ER, Altomonte V, Hess AD, Santos GW. Induction of Cutaneous Graft-versus-Host Disease by Administration of Cyclosporine to Patients Undergoing Autologous Bone Marrow Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. Blood 1992, 79:3031-5.
9. Massumoto C, Benyunes MC, Sale G, Beauchamp M, York A, Thompson JA, Buckner CD, Fefer A. Close Situmulation of Acute Graft -versus-Host Disease by Interleukin-2 Administered After Autologous Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancy. Bone Marrow Transplant 1996; 17:351-6.
10. Parkers IR, Zaki I, Stevens A, Davies JM, Allen BR. Graft versus-Host Disease-Like Eruption in a Patients non-Hodgkin's Lymphoma. Br J Dermatol 1997; 137:137-9.
11. Mutasim DF, Badr K, Saab G, Kurban AK. Graft-versus-Host in a Patient with Acute Lymphoblastic Lymphoma. Cutis 1984; 33:206-10.
12. Utkan G, Buyukcelik A, Demir O, Sanli H, Pamir A. Post-Transfusion Acute Graft Versus Host Disease in a 17-Year-old Girl with a Malignant Mesenchymal Tumor-Report of a Case. Acta Medica Austriaca (in press)
13. Ray TL. Blood Transfusions and Graft-Vs-Host Dise-

- ase. Arch Dermatol. 1990; 126:1347-50.
14. Spitzer TR, Cahil R, Cottler-Fox M, Treat J, Sacher R, Deeg HJ. Transfusion-Induced Graft-versus-Host Disease in Patients With Malignant Lymphoma. Cancer 1990; 66: 2346-9.
  15. Arat M, Aslan V, Arslan Ö, Kurt M, Gülbaş Z: Transfüzyon associated graft-versus-host disease: 3 Cases in Turkey. Vox Sang 2000; 78 (Suppl 1): p642.
  16. Hull RJ, Bray RA, Hüilyer C, Swerlick RA. Transfusion-Associated Chronic Graft Versus Host Disease. J Am Acad Dermatol 1995; 33:327-32.
  17. Klein C, Fraitag S, Foulon E, Raffoux C, Bodemer C, Blanche S. Moderate and Transient Transfusion-associated Cutaneous Graft-versus-Host Disease in a Child Infected by Human Immunodeficiency Virus. Am J Med 1996; 101:445-6.
  18. Rubeiz N, Taher A, Salem Z, Gharzuddine W, Kibbi AG. Posttransfüzyon Graft versus-host in Two Immunocompetent Patients. J Am Acad Dermatol 1993, 28:862-5.
  19. Sheehan T, McLaren KM, Brettle R, Parker AC. Transfusion-induced Graft Versus Host Disease in Pregnancy. Clin Lab Haemat 1987;9:205-207.
  20. Berger RS, Dixon SL. Fulminant Transfusion-associated Graft-versus-host Disease in a Premature Infant. J Am Acad Dermatol 1989; 20:945-50.
  21. Sakakibara T, Ida T, Mannouji E, Kikuchi T, Tatsuno K, Kawase M, Imai M. Post-transfusion Graft-versus-host Disease Following Open Heart Surgery Report of Six Cases. J Cardiovasc Surg 1989; 30:687-691.
  22. Valks R, Fernandez-Herrera J, Bartolome B, Fraga J, Dauden E, Garcia-Diez A. Late Appearance of Acute Graft-vs-Host Disease After Suspending or Tapering Immunosuppressive Drugs. Arch Dermatol 2001; 137:61-65.
  23. Beard JS, Smith KJ, Skelton HG. Combination Chemotherapy with 5-Fluorouracil, Folinic Acid and Alpha-interferon Producing Histologic Features of Graft-versus-Host Disease. J Am Acad Dermatol 1993; 29:325-330.
  24. Reynaert H, De Coninck A, Neven AM, Van Camp B, Scho SR. Chemotherapy-Induced Acral Erythema and Acute Graft- Versus-Host Disease After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 1992; 10:185-187.
  25. Sale GE, Beauchamp M. The Parafollicular Hair Bulge in Human GVHD: A Stem Cell Rich Primary Target. Bone Marrow Transplant 1993;11:223-225.
  26. Drikoningen M, De Wolf-Peters C, Tricot G, Degreef H, Desmet V. Drug-induced Skin Reactions and Acute Cutaneous Graft-versus-host Reaction: A Comparative Immunohistochemical study. Blut 1988; 56:69-73.
  27. Yoshikawa T, Ihira M, Ohashi M, Suga S, Asano Y, Miyazaki H, Hirano M, Suzuki K, Matsunaga K, Horibe K, Kojime S, Kudo K, Kato K, Matsuyama T, Nishiyama Y. Correlation Between HHV-6 Infection and Skin Rash After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2001; 28:77-81.
  28. Goldgerg NS, Ahmed T, Robinson B, Ascensao J, Horowitz H. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome Mimicking Acute Graft-vs- Host Disease in a Bone Marrow Transplant Recipient. Arch Dermatol 1989; 125:85-87.
  29. Tokura Y, Yagi H, Iwasaki K Takigawa M. Facial Erythema and Pigmentation as an Initial Manifestation Chronic Graft-versus-Host Disease. J Dermatol 1994; 21:185-188.
  30. Sanli H, Anadolu R, Arat M, Ekmekci P, Birol A, Erdem C, Koç H. Dermatomal Lichenoid Graft-versus-Host Disease within Herpes Zoster Scars. Int J Dermatol 2003;42: 462-564.
  31. Freemer CS, Farmer ER, Corio RL, Altomonte VL, Wagner JE, Vogelsang GB, Santos GW. Lichenoid Chronic Graft-Vs-host Disease Occuring in a Dermatomal Distribution. Arch Dermatol 1994; 130:70-72.
  32. Baselga E, Drolet BA, Segura AD, Segura AD,Leonardi CL, Esterly NB. Dermatomal Lichenoid Chronic Graft-vs-Host Disease Following Varicella -Zoster Infection despite absence of viral genome. J Cutan Pathol 1996; 23:576-581.
  33. Lacour JP, Sirvent N, Monpoux F, Perin C, Cascanet J, Michel G, Boutte P. Dermatomal Chronic Cutaneous Graft Versus Host Disease at the Site of Prior Herpes Zoster. Br J Dermatol 1999; 141:573-609.
  34. Chow RKP, Stewart WD, Ho VC. Graft-versus-host Reaction Affecting Lesional Skin but not Normal Skin in a Patient with Piebaldizm. Br J Dermatol 1996; 134: 134-137.
  35. Wingard JR, Piantadosi S, Vogelsang GB, Farmer ER, Jabs DA, Stefan Levin L, Beschorner WE, Cahil RA, Miller DF, Harrison D, Saral R, Santos GW. Predictors of Death From Chronic Graft-Versus-Host Disease After Bone Marrow Transplantation. Blood 1989; 74:1428-1435.
  36. Fujii H, Hiketa T, Matsumoto Y, Ohashi M, Miyamura Y, Tanimoto M, Morishima Y, Saito H, Horibe K, Shibata Y, Shimozato K, Nakashima M, Matsuyama K, Akatsuka Y, Kodera Y. Clinical Characteristics of Chronic Cutaneous Graft-versus-host disease in Japanese Leukemia Patients After Bone Marrow Transplantation: Low Incidence and Mild Manifestations of Skin Lesions. Bone Marrow Transplant 1992; 10:331-335.
  37. Penas PF, Jones-Caballero M, Aragües M, Fernandez-Herrera J, Fraga J, Garcia-Diez A. Sclerodermatous Graft-vs-Host Disease. Clinical and Pathological Study of 17 Patients. Arch Dermatol 2002; 138:924-934.
  38. Markusse HM, Dijkman AC, Fibbe WE. Eosinophilic Fasciitis After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. J Rheumatol 1990; 17:692-694.
  39. Currie DM, Ludvigsdottir GK, Diaz CA, Kamani N. Topical Treatment of Sclerodermoid Chronic Graft vs. Host Disease. Am J Phys Med Rehabil 2002; 81:143-149.
  40. Cordoba S, Vargas E, Fraga J, Aragües M, Fernandez-Herrera J, Garcia -Diez A. Lichen Sclerosus et Atrophicus in Sclerodermatous Chronic Graft-versus-Host Disease. Int J Dermatol 1999; 38:700-711.



41. Janin A, Socie G, Devergie A, Aractingi S, Esperou H, Verola O, Gluckman E. Fasciitis in Chronic Graft-versus-host Disease. A Clinicopathologic Study of 14 Cases. *Ann Intern Med* 1994; 120:993-998.
42. Hymes SR, Farmer ER, Burns WH, Morison WL, Tutschka PJ, Walters LL, Santos GW. Bullous Scleroderma-like Changes in Chronic Graft-vs-Host Disease. *Arch Dermatol* 1985; 121:1189-1192.
43. Olliver I, Wolkenstein P, Gherardi R, Wechsler J, Kuentz M, Cosnes A, Revuz J, Bagot M. Dermatomyositis-like Graft-versus-host Disease. *Br J Dermatol* 1998; 138:544-564.
44. Ueda M, Mori T, Shiobara S, Harada M, Yoshida T, Matsuda T, Hattori K, Mizoguchi H, Sullivan KM, Witherspoon. Development of Bullous Pemphigoid After Allogeneic Bone Marrow Transplantation Report of a Case. *Transplantation* 1986; 42: 320-322.
45. Serrano J, Prieto E, Mazarbeitia F, Roman A, Llamas P, Tomas JF. Atypical Chronic Graft-versus-host Disease Following Interferon Therapy for Chronic Myeloid Leukaemia Relapsing After Allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:85-87.
46. Spelman LJ, Robertson IM, Stratton GM, Weedon D. Pityriasis Rosea-like Eruption After Bone Marrow Transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31:348-351.
47. Votarelli JC, Ahmed H, Paton EJA, Stracieri ABPL, Holman P, Bashey A, Countinho M, Simoes BP, Ball ED, Carrier E. Beneficial effect of Intravenous Lidocaine in Cutaneous Chronic Graft-versus-host Disease Secondary to Donor Lymphocyte Infusion. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 28:97-99.
48. Aractingi S, Janin A, Devergie A, Bourges M, Socie G, Gluckman H. Histochemical and Ultrastructural Study of Diffuse Melanoderma After Bone Marrow Transplantation. *Br. J Dermatol* 1996; 134:325-331.
49. Sanli H, Kuşak F, Arat M, Ekmekci P, İlhan O. Simultaneous Onset of Chronic Graft Versus Host Disease and Alopecia Areata Following Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation: An Autoimmun Association?. *Acta Derm Venereol* (in press)
50. Neumeister P, Strunk D, Apfelbeck U, Sill H, Linkesch. Adoptive transfer of Vitiligo After Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Lancet* 2000; 355:1133-1335.
51. Alajlan A, Alfadley A, Pedersen KT. Transfer of Vitiligo After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:606-10.
52. Au WY, Yung CK, Chan HH, Lie AK. Generalized Vitiligo After Lymphocyte Infusion for Relapsed Leukemia. *Br J Dermatol* 2001; 145: 1015-1017.
53. Aubin F, Cahn JY, Ferrand C, Angonin R, Humbert P, Tiberghien P. Extensive Vitiligo After Ganciclovir treatment of GVHD in a Patient who had Received Donor T Cells Expressing Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase. *Lancet* 2000; 355:626-627.
54. Dilek İ, Demirel T, Üstün C, Arat M, Koç H, Beksaç M, Erdi H, Anadolu R, Özcan M, İlhan O, Akan H. Acquired Ichthyosis Associated with Chronic Graft-versus-host Disease Following Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in a Patient with Chronic Myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 1988; 21:1159-1161.
55. Spelman LJ, Stratton GM, Robertson IM, Weedon D. Acquired Ichthyosis in Bone Marrow Transplantation Recipients. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:17-20.
56. Chao SC, Tsao CJ, Liu CL, Y-Lee JY. Acute Cutaneous Graft-versus-host Disease with Ichthyosiform Features. *Br J Dermatol* 1998, 139:534-562.
57. Sanli H, Ekmekci P, Kusak F, Arat M, Beksaç M. Hyperkeratosis of the Nipple Associated with Chronic Graft versus Host Disease After Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:385-386.
58. Vowels M, Chan LL, Giri N, Russell S, Lam-Po-Tang R. Factors affecting hair regrowth after Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12:347-350.
59. Palencia SI, Rodriguez-Peralto JL, Castano E, Vanaclocha F, Iglesias L. Lichenoid Nail Changes as Sole External Manifestation of Graft vs. Host Disease. *Int J Dermatol* 2002; 41:44-45.
60. Sanli H, Arat M, Oskay T, Gürman G. The Evaluation of Nail Involvement in Patients with Chronic Cutaneous Graft Versus Host Disease: From Turkey, in a Single Center. *Int J Dermatol* (in press)
61. Shulman HM, Sale GE, Lener KG, Barker EA, Weiden PL, Sullivan K, Galucci B, Thomas ED, Starb R. Chronic Cutaneous Graft Versus Host Disease in Man. *Am J Pathol* 1978; 91:545-570.
62. Sullivan KM, Shulman HM, Starb R, Weiden PL, Witherspoon RP, McDonald GB, Schubert MM, Atkinson K, Thomas ED. Chronic Graft Versus Host Disease in 52 Patients: Adverse Natural Course and Successful Treatment with Combination Immunosuppression. *Blood* 1981; 57:267-276.
63. Basuk PJ, Scher RK. Onychomycosis in Graft versus Host Disease. *Cutis* 1987; 40:237-241.
64. Esterly NB. Nail Dystrophy in Dyskeratosis Congenita and Chronic Graft-versus-Host Disease. *Arch Dermatol* 1986; 122:506-507.
65. Bellou A, Kanny G, Fremont S, Moneret-Vautrin. Transfer of Atopy following Bone Marrow Transplantation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:513-516.
66. Agosti JM, Sprenger JD, Lum LG, Witherspoon RP, Fisher LD, Starb R, Henderson WR. Transfer of Allergen-specific IgE-mediated Hypersensitivity with Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *N Eng J Med* 1988; 319:1623-1628.
67. Adkins DR, Agabeydi MH, Brown RA, Khoury H, Goodnough LT, Vij R, Westervelt P, DiPersio JF. Resolution of Psoriasis After Allogeneic Bone marrow Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia: Late Complications of Therapy. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 26:1239-1241.
68. Gmeinhardt B, Hinterberger W, Greinix HT, Rabitsch W, Kirnbauer R, Reiter E, Volc-Platzer B. Anaplastic squamous Cell Carcinoma (SCC) in a Patients with

- Chronic Cutaneous Graft-versus-host Disease (GVHD). *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 1197-1199.
69. Adreani V, Richard MA, Blaise D, Gouvernet J, Grob JJ. Naevi in Allogeneic Bone Marrow Transplantation Recipients: The Effect of Graft-versus-host Disease on Naevi. *Br J Dermatol* 2002; 147:433-441.
70. Marini M, Saponaro A, Remorino L, Lynch P, Gabriel Magarinos. Eruptive lesions in a Patient with Bone Marrow Transplantation. *Int J Dermatol* 2001; 40, 133-152.
71. Dahllöf G, Heimdahl A, Modeer T, Twetman S, Bolme P Ringden O. Oral Mucous Membrane Lesions in Children Treated with Bone Marrow Transplantation. *Scand J Dent Res.* 1989; 97:268-77.
72. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, Izutsu KT, Peterson DE, Flournoy N, Truelove EL, Sale GE, Buckner CD, Storb R, Thomas ED. Oral Manifestation of Chronic Graft-v-Host Disease. *Arch Intern Med* 1984; 144:1591-1595.
73. Demorasi F, Bez C, Sardella A, Lodi G, Carrassi A. Oral Involvement in Chronic Graft-vs-Host Disease Following Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Arch Dermatol* 2002; 138:842-843.
74. Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Van Vliet-Constantinidou C, Goussetis E, Petropoulos D, Grafakos S. The Oral Manifestation of Chronic Graft-versus-host Disease (CGVHD) in paediatric allogeneic Bone Marrow Transplantation. *J Oral Pathol Med* 2001; 30:148-153.
75. Gallagher GT. Biology and Pathology of the Oral Mucosa. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 5th ed. New York. McGraw Hill; 1999; s. 1317.
76. Nakamura S, Hiroki A, Shinohara M, Gondo H, Ohyama Y, Mouri T, Sasaki M, Shirasuna K, Harada M, Niho Y. Oral Involvement in Chronic Graft-versus-host Disease After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82:556-563.
77. Hiroki A, Nakamura S, Shinohara M, Oka M. Significance of Oral Examination in Chronic Graft-versus-Host Disease. *J Oral Pathol Med.* 1994; 23:209-215.
78. Garcia-F-Villalta MJ, Pascual-Lopez M, Elices M, Dauden E, Garcia-Diez A, Fraga J. Superficial Mucocels and Lichenoid Graft Versus Host Disease Report of Three Cases. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82:453-455.
79. Allen CM, Kapoor N. Verruciform Xanthoma in a Bone Marrow Transplant Recipient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75:591-594.
80. Zhang L, Epstein JB, Poh CF, Berean K, Lam WL, Zhang X, Rosin MP. Comparison of HPV Infection, p53 Mutation and Allelic Losses in Posttransplant and Non Posttransplant Oral Squamous Cell Carcinomas. *J Oral Pathol Med.* 2002; 31:134-141.
81. Tutschka PJ. Infections and Immunodeficiency in Bone Marrow Transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:22-29.
82. Zimmerli W, Zarth A, Gratwohl A, Speck B. Neutrophil Function and Pyogenic Infections in Bone Marrow Transplant Recipients. *Blood* 1991;72:393-399.
83. Schuchter LM, Wingard JR, Piantadosi S, Burns WH, Santos GW, Saral R. Herpes Zoster Infection After Autologous Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1989, 74: 1424-1427.
84. Ster CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, Beresford JA, Grigg A. Varicella-zoster Infection After Bone Marrow Transplantation: Incidence, Risk Factors and Prevention with Low-dose Aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:657-664.
85. Gomez RS, Carneiro MA, Souza LN, Victoria JMN, Moraes de Azevedo W, De Marco L, Kalapothakis E. Oral Recurrent Human Herpes Virus Infection and Bone Marrow Transplantation Survival. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod* 2001; 91:552-556.
86. Au WY, Lie AKW, Shek TW. Fumiant Molluscum Contagiosum Infection and Concomitant Leukemia Cutis After Bone Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia. *Br J Dermatol* 2000; 143:1097-1098.
87. Bonduel M, Santos P, Turienzo CF, Chantada G, Paganini H. Atypical Skin Lesions Caused by *Curlinaria* sp. and *Pseudallescheria Boydii* in Two Patients After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:1311-1313.
88. Morrison VA, Weisdorf DJ. The Spectrum of Malassezia Infections in the Bone Marrow Transplant Population. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:645-648.
89. Magee KL, Hebert AA, Rapini RP. Crusted Scabies in a Patient with Chronic Graft-versus-host Disease. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:889-891.