

## Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή: Παθοφυσιολογία, κλινική εικόνα, πρόληψη και αντιμετώπιση

Δέσποινα Μαλλουρή<sup>1</sup>, Ιωάννα Σακελλάρη<sup>2</sup>

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή αποτελεί τη σοβαρότερη επιπλοκή μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων και παραμένει η σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Χαρακτηρίζεται ως οξεία ή χρόνια ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης της και τα κλινικά συμπτώματα και σημεία. Οφείλεται στην αλλο-αντιδραστικότητα των T-λεμφοκυττάρων του δότη. Η συχνότητά της εξαρτάται από διάφορους παράγοντες με σημαντικότερο το βαθμό και το είδος της HLA ασυμβατότητας. Τα ποσοστά επίπτωσης που αναφέρονται στη βιβλιογραφία κυμαίνονται από 10-80% για την οξεία νόσο, με εκδήλωση συνήθως 2-3 εβδομάδες μετα-μεταμοσχευτικά και 30-70% για την χρόνια, η οποία εμφανίζεται συνήθως 4-6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η διάγνωση της οξείας νόσου είναι κυρίως κλινική. Το συχνότερα προσβαλλόμενο όργανο είναι το δέρμα και ακολουθεί το πεπτικό σύστημα (ιδιαίτερα ο εντερικός σωλήνας) και το ήπαρ. Η χρόνια νόσος εμφανίζει χαρακτηριστικά αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως το σκληρόδερμα, το σύνδρομο Sjögren, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η αποφρακτική βρογχολίτιδα, άνοσες κυτταροπενίες και χρόνια ανοσοανεπάρκεια. Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως στα πρώτα 3 χρόνια και συχνά προηγείται οξεία νόσος. Μπορεί να εντοπίζεται σε έναν ιστό ή όργανο, αλλά και σε πολλαπλά και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και αναπηρία: προσβολή αρθρώσεων, διαταραχές όρασης, τελικού σταδίου πνευμονική νόσο και σημαντική ανοσοανεπάρκεια. Η προφύλαξη για τη νόσο του μοσχεύματος κατά του ξενιστή, διατηρώντας παράλληλα επαρκή αντί-λευχαιμική δράση του μοσχεύματος, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την έκβαση της μεταμόσχευσης και τη μείωση της θνητότητας. Παρά την πρόοδο όσον αφορά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας και την εισαγωγή στοχευμένων θεραπειών στην αντιμετώπισή της, τα κορτικοστεροειδή παραμένουν η βασική θεραπεία αντιμετώπισης τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας νόσου. Τα κορτικοστεροειδή επιτυγχάνουν σταθερή απάντηση στο 40-50% των ασθενών που παρουσιάζουν τη νόσο. Παρά τη συνεχή έρευνα, η αντιμετώπιση της κορτικο-άντοχης νόσου δεν είναι τεκμηριωμένη, συνίσταται από διάφορους ανοσοκατασταλτικούς και ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, χωρίς όμως ικανοποιητική ή μακρά ύφεση και με δυσμενή πρόγνωση.

Haema 2016; 7(2): 180-190 Copyright EAE

### Εισαγωγή

Η μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων (alloHCT) αποτελεί θεραπεία η οποία προσφέρει τη δυνατότητα ίασης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες ή μη κακοήθειες νόσους. Η αποτελεσματικότητά της κατά των αιματολογικών κακοηθειών στηρίζεται όχι μόνο στο σχήμα προετοιμασίας, αλλά και στην ανοσολογι-

κή δράση του μοσχεύματος κατά της κακοήθους νόσου (graft versus tumor effect, GvL). Η δράση αυτή οφείλεται κυρίως στα T-κύτταρα του δότη, τα οποία, ωστόσο, στοχεύουν και τους υγιείς ιστούς του λήπτη και μπορούν να προκαλέσουν νόσο του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (graft versus host disease, GvHD).

### Ιστορική αναδρομή

Κατά τη διενέργεια των πρώτων μεταμοσχεύσεων αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων σε ανθρώπους (1957, Thomas et al), οι ασθενείς με δότες άλλους από μονοζυ-

<sup>1</sup>Αιματολόγος, Επιμελήτρια Β'

<sup>2</sup>Αιματολόγος, Διευθύντρια Γ.Ν. «Γεώργιος Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Δέσποινα Μαλλουρή, e-mail: dmallouri@gmail.com

γωγικούς διδύμους εκδήλωναν μία δευτερογενή νόσο με προσβολή του δέρματος, εντέρου και ήπατος. Οι κλινικές αυτές εκδηλώσεις έμοιαζαν με αυτές που αναπτύσσονταν σε ποντίκια μετά από μεταμόσχευση αλλογενών σπληνικών κυττάρων ή σε παιδιά με ανοσοανεπάρκεια μετά από μεταγγίσεις αίματος. Η νόσος αυτή ονομάστηκε *νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή*. Το 1966 ο Billingham πρότεινε τρεις βασικές αρχές για την ανάπτυξη GvHD: το μόσχευμα πρέπει να περιέχει ανοσολογικά ικανά κύτταρα, ο λήπτης πρέπει να αδυνατεί να απορρίψει τα μεταμοσχευμένα κύτταρα και ο λήπτης πρέπει να εκφράζει ιστικά αντιγόνα τα οποία απουσιάζουν στο δότη.<sup>1</sup>

## Παθοφυσιολογία

Η GvHD οφείλεται στην αλλοαντιδραστικότητα των T λεμφοκυττάρων του δότη σε γενετικά καθοριζόμενα αντιγόνα στα κύτταρα του λήπτη. Οι πιο σημαντικές πρωτεΐνες είναι τα human leukocyte antigens (HLAs) τα οποία παρουσιάζουν πολυμορφισμούς και κωδικοποιούνται από το σύστημα μείζονος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex, MHC). Τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης I (A, B, C) εκφράζονται σε σχεδόν όλα τα εμπύρρινα κύτταρα του σώματος. Τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης II (DR, DQ, DP) εκφράζονται στα αιμοποιητικά κύτταρα (B κύτταρα, δενδριτικά και μονοκύτταρα), αλλά η έκφραση τους επάγεται και σε άλλα κύτταρα μετά από φλεγμονή ή βλάβη. Η εμφάνιση και η βαρύτητα της GvHD είναι άμεσα συνδεδεμένη με το βαθμό ιστοσυμβατότητας μεταξύ λήπτη και δότη. Κατάλληλοι δότες θεωρούνται οι συμβατοί ως προς HLA A, B, C, DRB1 (8/8), ενώ σε μεταμοσχεύσεις με αλλογενές ομφαλικό αίμα αποδεκτή συμβατότητα θεωρείται εκείνη με 4/6 (A, B, DRB1).

Παρά την HLA-συμβατότητα, περίπου 40% των ασθενών με HLA ταυτόσημους αδελφούς δότες παρουσιάζουν κλινικά σημαντική οξεία GvHD. Αυτό οφείλεται σε γενετικές διαφορές οι οποίες εδράζονται εκτός της HLA θέσης και κωδικοποιούν τα αντιγόνα ελάσσονος ιστοσυμβατότητας. Μερικά αντιγόνα ελάσσονος ιστοσυμβατότητας, όπως τα HY και HA-3, εκφράζονται σε όλους τους ιστούς και αποτελούν στόχους τόσο για τη GvHD αλλά και τη δράση του μοσχεύματος κατά της κακοήθειας. Άλλα, όπως τα HA-1 και HA-2, εκφράζονται κυρίως στα αιμοποιητικά κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων και των κακόηθων κυττάρων) και θα μπορούσαν να επάγουν ισχυρή αντιλευχαιμική δράση με περιορισμένη GvHD.<sup>2</sup> Πολυμορφισμοί κυτταροκινών στο δότη και στο λήπτη (οι οποίες εμπλέκονται στο καταρράκτη κυτταροκινών στη παθοφυσιολογία της GvHD) αποτελούν παράγοντες κινδύνου. Πολυμορφισμοί των TNFα, IL10 και IFNγ έχουν συσχετιστεί με την GvHD σε μελέτες, καθώς και γενετικοί πολυμορφισμοί πρωτεϊνών που σχετίζονται με την έμφυτη

ανοσία (υποδοχείς TLRs, NLRs).<sup>3</sup> Συνεπώς μελλοντικές στρατηγικές αναζήτησης κατάλληλου δότη θα στηρίζονται πιθανώς τόσο σε HLA, όσο και non-HLA γενετικούς παράγοντες, λαμβάνοντας όμως υπόψη και τον σημαντικό περιορισμό στους δότες που πιθανό θα επιφέρουν.

Παρά την πρόοδο τις τελευταίες δεκαετίες στο πεδίο της alloHCT, η GvHD παραμένει σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας και ο διαχωρισμός της ωφέλιμης δράσης του μοσχεύματος (GvL) από την επιβλαβή (GvHD) αποτελεί πρόκληση. Συνεπώς, η καλύτερη κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της και η αναγνώριση παραγόντων κινδύνου θα οδηγήσουν σε στοχευμένες στρατηγικές αντιμετώπισης της.

## Οξεία νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (aGvHD)

Κλασικά, η ταξινόμηση της νόσου του μοσχεύματος κατά του ξενιστή ως οξεία ή χρόνια, βασιζόταν στον χρόνο εμφάνισης της μετά τη μεταμόσχευση (πριν την +100 ημέρα aGvHD και υπεροξεία εφόσον εμφανιζόταν πριν την εμφύτευση των πολυμορφοπυρήνων). Κλινικά χαρακτηριστικά aGvHD μπορεί να εκδηλωθούν όμως πέραν των 3 μηνών (late-onset) κυρίως σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μειωμένης ισχύος σχήμα προετοιμασίας (RIC) ή μετά από χορήγηση λεμφοκυττάρων του δότη, και συμπτώματα χαρακτηριστικά της χρονίας νόσου μπορεί να παρουσιαστούν πριν από την μέρα 100. Επιπλέον, μερικά σημεία και συμπτώματα είναι κοινά στην οξεία και χρόνια νόσο (overlap syndrome). Συνεπώς η κατάταξη της GvHD ως οξεία ή χρόνια πλέον στηρίζεται στα ειδικά σημεία και συμπτώματα παρά στον χρόνο εμφάνισης.<sup>4</sup>

Η aGvHD συνήθως εκδηλώνεται 2-3 εβδομάδες μετά alloHCT και η συχνότητα εμφάνισης της είναι περίπου 60% σε μεταμοσχεύσεις από HLA πλήρως συμβατούς αδελφούς δότες και 80% από μη συγγενείς δότες. Η εκδήλωση της σχετίζεται με διάφορους παράγοντες όπως ο βαθμός και το είδος HLA-συμβατότητας ασθενούς-δότη, η μεγαλύτερη ηλικία, η αλλοανοσοποίηση του δότη και το είδος της αντί-GvHD προφύλαξης.<sup>5</sup>

## Παθοφυσιολογία

Στη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της aGvHD ισχύουν δύο σημαντικές αρχές. Η πρώτη είναι ότι δεν αποτελεί νοσολογική οντότητα, αλλά αντιπροσωπεύει μια έντονη ανοσολογική φλεγμονώδη αντίδραση από τα λεμφοκύτταρα του δότη τα οποία εγχύονται στον λήπτη ενόψει του ξένου περιβάλλοντος το οποίο συναντούν. Η δεύτερη είναι ότι τα λεμφοκύτταρα του δότη συναντούν ένα περιβάλλον το οποίο έχει τροποποιηθεί από την πρωτοπαθή νόσο, προγενέστερες λοιμώξεις και το σχήμα προετοιμασίας. Ως αποτέλεσμα οι ιστοί παράγουν/εκ-

κρίνουν μόρια όπως κυτταροκίνες και χημοκίνες και παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης, προάγοντας έτσι την έκφραση υποδοχέων στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen presenting cells, APCs) και την παρουσίαση πολυπεπτιδικών πρωτεϊνών (όπως αντιγόνα ελάσσοнос ιστοσυμβατότητας) στα ανοσολογικά κύτταρα του δότη.<sup>6</sup>

Η παθοφυσιολογία της οξείας GVHD είναι περίπλοκη, αλλά μπορεί να συνοψιστεί σε τρεις διαδοχικές φάσεις, όπως αρχικά πρωτάθηκε από τους Ferrara και συνεργάτες: (1) δράση του σχήματος προετοιμασίας (effects of conditioning) (2) ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων του δότη (afferent phase) και (3) η δράση φάση (effector phase).<sup>7</sup>

Το σχήμα προετοιμασίας προκαλεί βλάβη στους ιστούς και ενεργοποίηση των APCs, όπως τα δένδριτικά (DCs) με αποτέλεσμα την έκκριση κυτταροκινών (IL-1, TNF-α, IL-6, IFNγ). Οι κυτταροκίνες αυτές επάγουν την έκφραση αντιγόνων του δότη HLA class II και μορίων προσκόλλησης (όπως το intracellular adhesion molecule ICAM-1), σημαντικών για την αναγνώριση στους ιστούς στόχους από τα T-κύτταρα του δότη. Επιπρόσθετα το σχήμα προετοιμασίας και κυρίως το μυελοαφανιστικό, προκαλεί βλάβες στο επιθήλιο του εντερικού και άλλων βλεννογόνων. Αυτό οδηγεί στην μετατόπιση βακτηριακών μορίων όπως πολυσακχαριτών στο επιθήλιο του εντερικού σωλήνα και σύνδεση με pattern recognition receptors (PRRs) όπως οι toll like receptors (TLRs) και nucleotide-binding oligomerisation domain (NOD) receptors με αποτέλεσμα την περαιτέρω έκκριση IL-1 και TNF-α από τα μακροφάγα.

Μέσω των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων του λήπτη (άμεση παρουσίαση αλλοαντιγόνων) και του δότη (έμμεση) ενεργοποιούνται τα T-κύτταρα του δότη και διαφοροποιούνται.

Τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα, στη τρίτη φάση της GVHD, εκκρίνουν IL-2 και IFNγ, προάγοντας τη δράση κυτταροτοξικών T και NK κυττάρων. Τα μονοκύτταρα εκκρίνουν IL-1 και TNF-α. Η τελική δράση φάση έχει ως αποτέλεσμα την ιστική βλάβη (δέρμα, έντερο, ήπαρ).<sup>8</sup>

### Διάγνωση aGVHD

Η διάγνωση της aGVHD είναι κυρίως κλινική. Η εμφάνισή της μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό. Το συχνότερα προσβαλλόμενο όργανο είναι το δέρμα και ακολουθεί το γαστρεντερικό και το ήπαρ (Martin et al, 1990).<sup>9</sup> Η δερματική aGVHD τυπικά εκδηλώνεται με κηλιδωλάτιδωδες εξάνθημα, το οποίο συνήθως εμφανίζεται αρχικά στις παλάμες και τα πέλματα και μετά εξαπλώνεται σε όλο το δέρμα. Στις πιο σοβαρές μορφές μπορεί να προσομοιάζει με τοξική επιδερμόλυση, με εκτεταμένη δερματική συμμετοχή και παρουσία ελκών και φυσαλίδων.<sup>10</sup> Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει φαρμακευτικής, ιο-

γενούς αιτιολογίας εξανθήματα, δερματίτιδες συνέπεια της χημειο-ακτινοθεραπείας και το σύνδρομο εμφύτευσης. Η ιστολογική διάγνωση δερματικής βιοψίας μπορεί να είναι σημαντική για τη διάγνωση σε μη χαρακτηριστικές περιπτώσεις, αλλά δεν θα πρέπει να καθυστερεί τη θεραπεία σε ασθενείς με τυπική κλινική εικόνα σημαντικής aGVHD. Πρόσφατα, τα υψηλά επίπεδα ελαφίνης στο πλάσμα σχετίστηκαν με την βαρύτητα της δερματικής aGVHD και ίσως έχει προγνωστική αξία ως βιοδείκτης στη δερματική νόσο.<sup>11</sup>

Η aGVHD του γαστρεντερικού εκδηλώνεται τυπικά με διάρροια, αλλά μπορεί επίσης να παρατηρούνται ναυτία, ανορεξία, απώλεια βάρους και κοιλιακό άλγος. Η διάρροια μπορεί να είναι μεγάλου όγκου και στη σοβαρή νόσο αιματηρή ή με εικόνα ειλεού. Η κατά τόπους (patchy) προσβολή του εντερικού βλεννογόνου μπορεί να μην είναι εμφανής ενδοσκοπικά. Σε ασθενείς με συμπτωματολογία ενδεικτική συμμετοχής του ανώτερου γαστρεντερικού, θεωρείται σκόπιμη η διενέργεια ενδοσκόπησης τόσο του ανώτερου, όσο και του κατώτερου με λήψη βιοψιών. Ωστόσο, σε μια αναδρομική μελέτη φάνηκε ότι σε 112 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιοψίες του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού, ενδεικτικότερη της νόσου ήταν η βιοψία από το ορθοσιγμοειδές.<sup>12</sup> Η ιστολογική διάγνωση δεν θα πρέπει να καθυστερεί τη θεραπεία σε ασθενείς με τυπική κλινική εικόνα σημαντικής aGVHD. Σε απεικονιστικές εξετάσεις συνήθως οι ασθενείς παρουσιάζουν διάταση του εντέρου, πάχυνση του τοιχώματος ή υδραερικά επίπεδα με εικόνα ειλεού.<sup>10</sup> Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τοξικότητα από φάρμακα, βλεννογονίτιδα και λοιμώξεις.

Η aGVHD του ήπατος χαρακτηρίζεται από ίκτερο και αύξηση των χολοστατικών ενζύμων. Ηπατιδική μορφή με εκσεσημασμένη αύξηση τρανσαμινασών έχει περιγραφεί σε aGVHD μετά από χορήγηση λεμφοκυττάρων του δότη (donor lymphocyte infusion, DLI) και σε μερικούς ασθενείς με aGVHD και cGVHD.<sup>13-15</sup> Μη ειδικά συμπτώματα όπως εμπύρετο, ανορεξία και ναυτία είναι συνήθη. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την φλεβο-αποφρακτική νόσο του ήπατος, ιογενείς λοιμώξεις, φαρμακευτική τοξικότητα και υπερφόρτωση από σίδηρο. Στην κλινική πράξη συχνά ηπατική βιοψία είναι δύσκολο να διενεργηθεί λόγω του κινδύνου αιμορραγίας.

### Σταδιοποίηση aGVHD

Τα περισσότερα κέντρα στην Ευρώπη χρησιμοποιούν τα τροποποιημένα κριτήρια του Glucksberg για την σταδιοποίηση της aGVHD.<sup>16,17</sup> Η σταδιοποίηση γίνεται ανάλογα με τη βαρύτητα προσβολής του δέρματος (έκταση δερματικού εξανθήματος), ήπατος (τιμή χολερυθρίνης ορού) και ΓΕΣ (όγκος διαρροιών ή προσβολή ανώτερου ΓΕΣ με ναυτία). Η βαρύτητα της κυμαίνεται από grade

I-IV και σχετίζεται με την ολική επιβίωση. Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη του EBMT σε 1294 ασθενείς μετά από alloHCT για ΧΜΛ η θνητότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία (transplant-related mortality, TRM) για grades 0–IV aGvHD ήταν 28%, 27%, 43%, 68% και 92%, αντίστοιχα. Επίσης διαφορά στην επιβίωση παρουσίαζαν τα grades 0–1 και grades II–IV (Gratwohl et al, 1995).<sup>18</sup>

### Πρόληψη της aGvHD

Η καθιερωμένη αγωγή πρόληψης της aGvHD σε alloHCTs στα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα αποτελείται από το συνδυασμό ενός αναστολέα καλσινευρίνης (cyclosporine ή tacrolimus) και ενός αντιμεταβολίτη [short term methotrexate μετά από μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας ή mycophenolate mofetil (MMF) μετά από σχήμα ελαττωμένης ισχύος ή μη-μυελοαφανιστικό, ή σε alloHCT με ομαφικά μοσχεύματα.<sup>19–24</sup>

Ο συνδυασμός αυτός παρά το ότι επιτυγχάνει την πρόληψη της βαρειάς aGvHD, σε μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν αποτρέπει την μέτρια/σοβαρή cGVHD, ιδίως με αιματικά μοσχεύματα και/ή μη συγγενείς δότες.<sup>25</sup>

Με στόχο τη μείωση της επίπτωσης της μέτριας/σοβαρής cGVHD σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, μερικά κέντρα χρησιμοποιούν επιπρόσθετα αντι-θυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG). Πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν πως η προσθήκη στην θεραπεία πρόληψης 60 mg/kg ATG Fresenius® ή 4.5–6.0 mg/kg ATG Thymoglobulin® μειώνει την cGVHD χωρίς αύξηση της υποτροπής της πρωτοπαθούς νόσου σε ασθενείς με μη συγγενείς δότες μετά από μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας<sup>26–28</sup> και σε ασθενείς μετά από σχήμα ελαττωμένης ισχύος και αιματικό μόσχευμα που έλαβαν ≤5 mg/kg ATG Thymoglobulin®.<sup>29</sup> Η χορήγηση όμως μεγαλύτερων δόσεων (≥10 mg/kg) συσχετίστηκε με μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής και λοιμώξεων.<sup>30</sup> Η μείωση της επίπτωσης της cGVHD μετά από ATG δεν συσχετίστηκε με καλύτερη ολική επιβίωση ή επιβίωση ελεύθερης νόσου σε όλες τις μελέτες<sup>31–33</sup> και ο ρόλος της στην πρόληψη της GvHD παραμένει αμφιλεγόμενος.

Διάφοροι παράγοντες διερευνώνται ως προς την πρόληψη της GvHD όπως: in vivo T-cell depletion με alemtuzumab, ή μετα-μεταμοσχευτικά χορήγηση azacitidine, sirolimus, cyclophosphamide, anti-TNF παράγοντα ή bortezomib. Η επιπρόσθετη χορήγηση κορτικοστεροειδών στο καθιερωμένο σχήμα πρόληψης δεν φαίνεται να προσθέτει επιπλέον όφελος. Από διάφορες μελέτες φαίνεται ότι ο συνδυασμός tacrolimus και sirolimus πιθανώς δεν υπερτερεί του συνδυασμού tacrolimus και methotrexate μετά από σχήμα προετοιμασίας βασισμένο στην ολοσωματική ακτινοβόληση, ενώ οι υπόλοιποι παράγοντες αν και ελπιδοφόροι, χρίζουν περαιτέρω διερεύνησης σε τυχαιοποιημένες μελέτες.<sup>34–38</sup>

Τα τελευταία χρόνια διερευνάται επίσης ο ρόλος κυτ-

ταρικών θεραπειών όπως τα μεσεγγυματικά κύτταρα και τα ρυθμιστικά Tregs, λόγω των ανοσορρυθμιστικών τους ιδιοτήτων. Οι θεραπείες αυτές φαίνονται ελπιδοφόρες, χωρίς να επηρεάζουν την εμφύτευση. Η αποτελεσματικότητα τους όμως θα πρέπει να επιβεβαιωθεί σε μεγαλύτερες, τυχαιοποιημένες μελέτες.<sup>39</sup>

### Θεραπεία της aGvHD

#### 1<sup>η</sup> γραμμής

Η aGvHD grade I δεν χρίζει συστηματικής θεραπείας. Αντιμετωπίζεται με χρήση τοπικών στεροειδών ή/και tacrolimus 0.1% (0.03% στα παιδιά) και βελτιστοποίηση των επιπέδων του αναστολέα καλσινευρίνης.

Η aGvHD grade II–IV χρίζει συστηματικής θεραπείας. Οι ασθενείς συνήθως λαμβάνουν ήδη έναν αναστολέα καλσινευρίνης και η δόση προσαρμόζεται, ώστε να επιτυγχάνονται θεραπευτικά επίπεδα στον ορό. Ασθενείς που δεν λαμβάνουν πλέον αναστολέα καλσινευρίνης μπορούν να επανεναχθούν στην αγωγή.<sup>40–41</sup>

Η θεραπεία εκλογής είναι τα κορτικοστεροειδή λόγω της λεμφολυτικής και αντιφλεγμονώδους τους δράσης. (Deeg, 2007). Η δόση και η διάρκεια θεραπείας ποικίλει, αλλά τα περισσότερα κέντρα χρησιμοποιούν ως αρχική δόση τα 1–2mg/kg/d prednisolone ή methylprednisolone, ανάλογα με τη βαρύτητα της aGvHD, για 7 μέρες και ακολούθως προοδευτική μείωση ανάλογα με την απάντηση.<sup>42</sup>

Σε εντερική συμμετοχή, η συγχορήγηση τοπικών στεροειδών όπως η Budesonide και beclomethasone φαίνεται να αυξάνει την ανταπόκριση στη θεραπεία και να επιτρέπει τη μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών (*steroid-sparing effect*).<sup>43</sup> Τα ποσοστά πλήρους απάντησης στην κορτιζόνη σε grade II–IV aGvHD στις διάφορες μελέτες είναι 25–69% (53% στη μεγαλύτερη σειρά ασθενών).<sup>39</sup> Σε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη, η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων κορτιζόνης (10 mg/kg/d methylprednisolone) δεν υπερέιχε της καθιερωμένης θεραπείας (2 mg/kg per day of methylprednisolone).<sup>44</sup>

Δεν υπάρχει καθιερωμένος τρόπος σταδιακής μείωσης των κορτικοστεροειδών στους ασθενείς που απαντούν στη θεραπεία. Σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε 30 ασθενείς με aGvHD που απάντησαν στην αρχική θεραπεία, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στις επιπλοκές, στη cGVHD, ή στην επιβίωση (στους 6 μήνες) μετά από βραχεία (86 d) συγκριτικά με την πιο αργή απόσυρση (147 d).<sup>45</sup>

Η προσθήκη επιπρόσθετου παράγοντα στην αρχική θεραπεία δεν φαίνεται να βελτιώνει τα αποτελέσματα. Σε προοπτικές μελέτες έχουν διερευνηθεί οι παράγοντες: Abs του IL-2R, υψηλή δόση κορτικοειδών, ίππεια ATG, anti-TNF, MMF, pentostatin, και sirolimus,<sup>39</sup> χωρίς όμως επιπρόσθετο όφελος. Σε μία κλινική μελέτη φάσης II τεσσάρων σκελών, 180 ασθενείς με aGVHD τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 2 mg/kg/d methylprednisolone σε συν-

δυσασμό με etanercept, MMF, denileukin ή pentostatin ως αρχική θεραπεία. Τα ποσοστά πλήρους ύφεσης την ημέρα 28 ήταν 26%, 60%, 53% και 38% αντίστοιχα, με επιβίωση στους 9 μήνες 47%, 64%, 49% και 47% αντίστοιχα.<sup>46</sup> Τα υψηλότερα ποσοστά με MMF όμως, δεν επιβεβαιώθηκαν σε φάσης III, συγκριτική τυχαίοποιημένη μελέτη χορήγησης κορτικοστεροειδών+placebo versus κορτικοστεροειδή+MMF. Η επιβίωση χωρίς aGvHD την ημέρα 56 καθώς και η ολική επιβίωση στους 6 μήνες δεν διέφεραν στις δύο ομάδες.<sup>47</sup>

Δεδομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών της επί μακρόν χορήγησης υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών, από τους Pidalá et al εξετάστηκε το sirolimus ως αρχική θεραπεία της aGvHD grade I-III. Από τους 32 ασθενείς, πλήρη ύφεση παρουσίασαν οι 16 (50%), αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη με ιστορικό control με θεραπεία 1 mg/kg/d κορτικοστεροειδών. Τα αποτελέσματα αυτά όμως, θα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες.<sup>48</sup>

## 2<sup>η</sup> γραμμής

Η aGvHD θεωρείται κορτικο-άντοχη, εφόσον υπάρχει επιδείνωση σε οποιοδήποτε προσβεβλημένο όργανο μετά από 3 μέρες ή δεν ανταποκρίνεται μετά από 5-14 από την έναρξη της ενδεδειγμένης θεραπείας.<sup>40</sup> Για την αντιμετώπισή της έχουν μελετηθεί διάφοροι παράγοντες, όμως κανένας δεν αποτελεί θεραπεία εκλογής. Η πρόγνωση της ανθεκτικής aGvHD είναι δυσμενής, με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας που αγγίζουν το 80%.<sup>49</sup>

Ως δεύτερης γραμμής θεραπεία χρησιμοποιούνται αντιμεταβολίτες (mycophenolate mofetil ή methotrexate), η εξωσωματική φωτοθεραπεία (extracorporeal photopheresis, ECP), τα αντισώματα κατά της IL-2 (basiliximab, daclizumab, inolimomab ή denileukin diftitox), τα αντισώματα κατά του TNF- $\alpha$  (etanercept ή infliximab), το alemtuzumab και ATG. Από τα στοιχεία που προκύπτουν από 25 κλινικές μελέτες, η μέση ολική επιβίωση στους 6 μήνες ήταν 49% (0-86%), ενώ δεν προκύπτουν στοιχεία υπεροχής κάποιας θεραπείας.<sup>39,42</sup>

Σε πρόσφατη δημοσίευση από το Haemato-oncology subgroup of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) και την British Society for Bone Marrow Transplantation (BSBMT) ως κατευθυντήριες γραμμές αντιμετώπισης της κορτικο-άντοχης aGvHD προτείνονται για 2<sup>η</sup> γραμμής: η ECP, τα αντισώματα κατά του TNF $\alpha$ , οι mTOR inhibitors (mammalian target of rapamycin), το MMF και τα αντισώματα κατά των υποδοχέων της IL-2. Ως 3<sup>η</sup> γραμμής προτείνονται: το alemtuzumab, η pentostatin, τα μεσεγχυματικά κύτταρα (MSCs) και η μεθοτρεξάτη.

Πιθανό ρόλο στην αντιμετώπιση, σύμφωνα με τα ίδια guidelines, έχουν η αντι-θυμοκυτταρική σφαιρίνη και τα Tregs.<sup>40</sup>

## Χρόνια νόσος του μοσχεύματος κατά ξενιστή (cGvHD)

Η χρόνια GvHD παρουσιάζεται σε ποσοστό 30-70% σε ασθενείς με μακρά επιβίωση μετά από alloHCT,<sup>50</sup> με διάμεσο χρόνο εκδήλωσης τους 4-6 μήνες. Παρά το ότι σχετίζεται με μειωμένα ποσοστά υποτροπής της πρωτοπαθούς νόσου, αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας μη σχετιζόμενης με τη νόσο.<sup>51</sup> Εμφανίζει χαρακτηριστικά αυτοάνοσων νοσημάτων όπως το σκληρόδερμα, το σύνδρομο Sjögren, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η αποφρακτική βρογχιολίτιδα, άνοσες κυτταροπενίες και χρόνια ανοσοανεπάρκεια. Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως στα πρώτα 3 χρόνια και συχνά προηγείται οξεία νόσος. Μπορεί να εντοπίζεται σε έναν ιστό ή όργανο, αλλά και σε πολλαπλά και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και αναπηρία: προσβολή αρθρώσεων, διαταραχές όρασης, τελικού σταδίου πνευμονική νόσο και σημαντική ανοσοανεπάρκεια. Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση και τη βαρύτητα της cGvHD είναι η προηγηθείσα οξεία GvHD, η μεγαλύτερη ηλικία κατά τη μεταμόσχευση, γυναίκα δότρια σε άνδρα ασθενή, η έγχυση λεμφοκυττάρων του δότη, η μεταμόσχευση από μη συγγενείς ή HLA-μη πλήρως συμβατούς δότες και η χορήγηση περιφερικών αιμοποιητικών κυττάρων έναντι μυελού των οστών.<sup>52,53</sup> Σαφής στρατηγική διάγνωσης και αντιμετώπισης της νόσου ήταν δύσκολο να επιτευχθεί λόγω της πολυμορφικότητας της νόσου αλλά και της έλλειψης κοινών κριτηρίων, καθώς και μεγάλων τυχαίοποιημένων μελετών. Το National Institutes of Health (NIH) consensus development project καθόρισε κριτήρια για τη διάγνωση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση της cGvHD.<sup>4,54,55</sup> Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν οι αποφάσεις από το consensus conference για την αντιμετώπιση της cGvHD από το German-Austrian-Swiss working party μεταμόσχευσης μυελού οστών και αιμοποιητικών κυττάρων<sup>56,57</sup> και από το British Committee for Standards in Haematology (BCSH) και την British Society for Bone Marrow Transplantation (BSBMT) μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.<sup>58</sup>

## Παθοφυσιολογία

Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί της χρόνιας νόσου δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Η σημασία της αυτο-αντιδραστικότητας φαίνεται από τις κλινικές εκδηλώσεις οι οποίες μιμούνται αυτοάνοσα νοσήματα, αλλά και την ανεύρεση αυτο-αντισωμάτων από B-λεμφοκύτταρα. Η δυσλειτουργία/↓λειτουργικότητα του θύμου η οποία οδηγεί σε παθολογική επιλογή και ανάπτυξη Th2 self (host)-reactive T κυττάρων πιθανώς επίσης εμπλέκεται στην παθογένεση της χρόνιας νόσου. Πρόσφατα έχει ανακωνωθεί η βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων του θύμου

από αλλο-αντιδραστικά T-λεμφοκύτταρα η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της ανοχής (tolerance) και ανάπτυξη αυτό-ανοσίας. Επιπρόσθετα, περιφερικοί μηχανισμοί ανοχής όπως τα T ρυθμιστικά κύτταρα πιθανώς έχουν σημαντικό ρόλο στην χρόνια νόσο (αποτυχία των CD4+CD25+Foxp3+ ρυθμιστικών T κυττάρων να ελέγξουν την αυτό-αντιδραστικότητα).<sup>59-60</sup>

### Διάγνωση και σταδιοποίηση της cGVHD

Τα σημεία και συμπτώματα της cGVHD όπως ορίστηκαν από το NIH (National Institutes of Health) working group είναι:

- 1) διαγνωστικά, όταν θέτουν τη διάγνωση χωρίς περαιτέρω έλεγχο (ποικιλόδερμα, λειχηνοειδής βλάβες δέρματος-βλεννογόνων, αποφρακτική βρογχιολίτιδα, στένωση οισοφάγου, δυσκαμψία αρθρώσεων),
- 2) χαρακτηριστικά σημεία, όταν παρουσιάζονται μεν σε cGVHD αλλά δεν επαρκούν για τη διάγνωση (αποχρωματισμός δέρματος, ονυχοδυστροφία, αλωπεκία, ξηροστομία, ξηρά κερατο-επιπεφυκίτιδα, μυοσίτιδα),
- 3) άλλα σημεία cGVHD, όταν είναι μη ειδικά (θρομβοπενία, λεμφοπενία, ηωσινοφιλία, ορογονίτιδες, αρθραλγίες, ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, φοτοφοβία, βλεφαρίτιδα) και
- 4) κοινά σημεία ή συμπτώματα όταν απαντώνται σε aGVHD και cGVHD.

Η διάγνωση τίθεται όταν υπάρχει τουλάχιστον ένα διαγνωστικό σημείο cGVHD ή ένα χαρακτηριστικό σημείο με επιβεβαίωση της διάγνωσης από βιοψία ή άλλες σχετικές εξετάσεις (π.χ. Schirmer test).<sup>4</sup>

Σύμφωνα με τα NIH κριτήρια η cGVHD σταδιοποιείται σε κλινική κλίμακα 0-3 για τα προσβεβλημένα όργανα: 0 όταν δεν υπάρχει συμμετοχή, 1 όταν η συμμετοχή του οργάνου είναι ήπια (χωρίς σημαντικό επηρεασμό της καθημερινής δραστηριότητας), 2 όταν υπάρχει μέτριας βαρύτητας προσβολή (με σημαντικό περιορισμό της καθημερινής δραστηριότητας) και 3 όταν υπάρχει σοβαρού βαθμού προσβολή (με μείζονα ανικανότητα). Ο βαθμός βαρύτητας προσβολής του κάθε οργάνου, καθώς και ο αριθμός και το όργανο που συμμετέχει, συμβάλλουν στην τελική σταδιοποίηση της σε ήπιας, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας cGVHD. Οι ασθενείς με προσβολή 1 ή 2 οργάνων με score 1 και χωρίς πνευμονική συμμετοχή σταδιοποιούνται σε ήπιας βαρύτητας. Μέτριας βαρύτητας όταν συμμετέχουν 3 όργανα με score 1, τουλάχιστον 1 όργανο με score 2 ή πνευμονική συμμετοχή με score 1. Ασθενείς με σοβαρή ανικανότητα και score 3 σε οποιοδήποτε όργανο ή με πνευμονική συμμετοχή με score 2 ή 3, ταξινομούνται στη σοβαρής βαρύτητας cGVHD.

Η σταδιοποίηση γίνεται στους 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και συνιστάται όπως επαναλαμβάνεται ανά 3μηνο.<sup>40</sup>

### 1ης γραμμής θεραπεία της cGVHD

Σε συμπτωματική ήπια cGVHD μπορεί να χορηγηθεί μόνο τοπική αγωγή (π.χ. τοπικά στεροειδή στο δέρμα). Σε ασθενείς όμως με συμμετοχή 3 ή περισσότερων οργάνων ή score  $\geq$  του 2 σε οποιοδήποτε όργανο, θα πρέπει να χορηγηθεί συστηματική ανοσοκατασταλτική αγωγή.<sup>56</sup>

### Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται ως πρώτης γραμμής θεραπεία της cGVHD από τη δεκαετία του 1980. Η δραστηριότητά τους οφείλεται μάλλον στις λεμφολυτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες τους. Η καθιερωμένη δόση είναι Prednisone (PDN) 1mg/Kg/ημέρα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, συνήθως με αναστολέα της καλσινευρίνης (CNI).<sup>61,62</sup> Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν τη δοσολογία αυτή με υψηλότερες ή χαμηλότερες δόσεις στεροειδών. Σύμφωνα με το National Institutes of Health (NIH) consensus conference προτείνεται η έναρξη συστηματικής θεραπείας σε μέτρια και σοβαρή cGVHD.

### Κορτικοστεροειδή vs συνδυασμένη ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Σε μελέτη από τους Sullivan et al (Blood 1981) σε 47 ασθενείς με εκτεταμένη cGVHD, οι ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία είχαν επιβίωση 13%, αυτοί που έλαβαν PDN±ATG 23% και αυτοί που έλαβαν PDN (1.0 mg/kg/q.o.d.) σε συνδυασμό με cyclophosphamide, procarbazine, ή azathioprine 76%.<sup>63</sup> Σε διπλή-τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη χορηγήθηκε PDN και placebo (group I) vs PDN και azathioprine (AZA) (group II) σε εκτεταμένη cGVHD, ενώ ασθενείς με PLT  $<$ 100,000/ $\mu$ L έλαβαν μόνο PDN (group III, υψηλού κινδύνου νόσος). Η 5-ετής επιβίωση ήταν 61%, 47% και 26% αντίστοιχα (I vs II p=.03, I vs III p=.0001) και συνεπώς καλύτερη στους ασθενείς με standard-risk cGVHD που έλαβαν μονοθεραπεία με PDN. Σε ασθενείς όμως με υψηλού κινδύνου cGVHD η χορήγηση μόνο PDN ήταν λιγότερο αποτελεσματική (Blood 1988).<sup>61</sup> Ασθενείς με εκτεταμένη υψηλού κινδύνου cGVHD, που έλαβαν θεραπεία με εναλλασόμενο σχήμα PDN (1.0 mg/kg/q.o.d.) και cyclosporine (CSA, 6 mg/kg/12 hours/q.o.d.), είχαν επιβίωση 51%.<sup>64</sup> Σε μεταγενέστερη όμως τυχαίοποιημένη μελέτη χορήγησης cyclosporine+prednisone vs PDN μονοθεραπεία σε cGVHD με PLT  $>$ 100,000/ $\mu$ L, η επιβίωση χωρίς νόσο ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν μόνο PDN (p=.03), ενώ η TRM καθώς και ο έλεγχος της GVHD δεν διέφερε στις δύο ομάδες. Συνεπώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να καταδεικνύουν ότι η συνδυασμένη θεραπεία υπερτερεί σε ασθενείς με σταθερού κινδύνου

cGVHD.<sup>62</sup> Ο συνδυασμός αυτός όμως (κυκλοσπορίνης και PDN) χρησιμοποιείται από τα περισσότερα κέντρα τόσο σε standard-risk όσο και σε cGVHD υψηλού κινδύνου cGVHD.

Από την ομάδα του Seattle προτάθηκε η προοδευτική διακοπή της ανοσοκαταστολής σε εναλλασσόμενο σχήμα. Το σχήμα περιελάμβανε τη χορήγηση κορτιζόνης 1 mg/kg/ημέρα για 2 εβδομάδες και σταδιακή μείωση σε 1 mg/kg παρ' ημέρα σε 4 εβδομάδες εφόσον η cGVHD ήταν σταθερή ή σε βελτίωση. Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση, οι Lee και Flowers εισηγήθηκαν τη χορήγηση 1 mg/kg/d για 2 εβδομάδες και μετά μείωση κατά 25%/εβδομάδα, στοχεύοντας σε δόση 1 mg/kg/παρ' ημέρα μετά από 6–8 εβδομάδες. Σε σοβαρή GvHD, η δόση αυτή μπορεί να διατηρηθεί για 2–3 μήνες και στη συνέχεια να μειώνεται κατά 10–20%/μήνα με συνολική διάρκεια 9 μήνες. Παρόλο που δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν το εναλλασσόμενο σχήμα έναντι της καθημερινής χορήγησης στεροειδών, πιθανώς να σχετίζεται με μειωμένη τοξικότητα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν και άλλη ανοσοκαταστολή συστήνεται να μειώνεται πρώτα η κορτιζόνη.<sup>65</sup>

Σε δύο τυχαίοποιημένες μελέτες η προσθήκη θαλιδομίδης στο καθιερωμένο σχήμα CSA και PDN ως πρώτης γραμμής θεραπεία, δεν είχε κλινικό όφελος.<sup>66,67</sup> Η προσθήκη mycophenolate mofetil (MMF) επίσης δεν βελτιώνει το αποτέλεσμα της αρχικής θεραπείας, όπως φάνηκε σε μια διπλή-τυφλή, πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη σε 151 ασθενείς από τους Martin et al.<sup>68</sup> Από το Children's Oncology Group (COG) μελετήθηκε η προσθήκη της hydroxychloroquine στην αρχική αντιμετώπιση σε πολυκεντρική διπλή-τυφλή, placebo-controlled μελέτη φάσης III. CR στους 9 μήνες θεραπείας επιτεύχθηκε στο 28% των ασθενών έναντι 33% στην ομάδα placebo.<sup>69</sup>

Κατά πόσο η χορήγηση διπλής ανοσοκαταστολής ως αρχικής θεραπείας, αποτελούμενης από PDN σε συνδυασμό με άλλο ανοσοκατασταλτικό και όχι με αναστολέα CNI, μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της έκβασης, δεν έχει μελετηθεί.

### 2ης γραμμής θεραπεία της cGVHD

Παρά το ότι 50% των ασθενών απαντούν στην αρχική θεραπεία, η πρόγνωση των ασθενών με ανθεκτική νόσο στη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής παραμένει δυσμενής.

Τα δεδομένα στην κορτικο-άντοχη cGVHD περιορίζονται σχεδόν αποκλειστικά σε αναδρομικές ή μελέτες φάσης II και οι περισσότερες αναφέρουν ποσοστά απάντησης 25%-80% και 1-3ετή επιβίωση περίπου 70%. Η απάντηση είναι συχνά μερική και πρόσκαιρη. Η αναγνώριση της κατάλληλης θεραπείας ή συνδυασμού παραγόντων για έναν ασθενή στηρίζεται ακόμα στο «trial-and-error». Γενικά, η 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία θα πρέπει να περιλαμ-

βάνει παράγοντες με ασφαλές προφίλ και τεκμηριωμένη δραστηριότητα, όπως CNI, extracorporeal photopheresis (ECP), mTOR inhibitors, ή MMF, ενώ παράγοντες με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες χρησιμοποιούνται ως 3<sup>ης</sup> ή 4<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία. Η δυνατότητα διατήρησης μειωμένης δόσης στεροειδών θα πρέπει να είναι σημαντικός στόχος της θεραπείας διάσωσης.

Οι διάφοροι παράγοντες θεραπείας διάσωσης στην ανθεκτική cGVHD και η ισχύς σύστασης από το Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD δημοσιεύτηκαν πρόσφατα στο Biology of Blood and Marrow Transplantation (BBMT)<sup>57</sup> και οι κατευθυντήριες γραμμές αντιμετώπισης της cGVHD σύμφωνα με το British Committee for Standards in Haematology (BCSH) και την British Society for Bone Marrow Transplantation (BSBMT) στο British Journal of Haematology.<sup>58</sup>

Ο ρόλος των μεσεγχυματικών κυττάρων (MSCs) στην cGVHD δεν είναι ακόμα διευκρινισμένος. Πρόσφατα, οι Weng και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα χορήγησης MSCs σε 19 ασθενείς με ανθεκτική cGVHD. Οι 4 ασθενείς πέτυχαν CR, οι 10 PR, με ποσοστό συνολικής απάντησης 73,7% και 2-ετή επιβίωση 77,7%.<sup>70</sup>

### Εξωσωματική φωτοθεραπεία (ECP)

Η ECP εφαρμόστηκε αρχικά για τη θεραπεία του δερματικού T-λεμφώματος και φάνηκε να είναι δραστηρική και σε άλλες ανοσολογικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της GvHD. Τα τελευταία 15 χρόνια χρησιμοποιείται ευρέως ως δεύτερης γραμμής θεραπεία στην κορτικο-άντοχη και κορτικοεξαρτώμενη cGVHD. Πλήρης υποστροφή της δερματικής cGVHD αναφέρεται σε ποσοστά έως 80% με βελτίωση ακόμα και σε σκληροδερματική νόσο, ενώ βελτίωση στην σπλαγγχνική νόσο αναφέρεται σε ποσοστά έως 45-65%, με μικρότερη απάντηση στην πνευμονική νόσο.<sup>5,57,58,71-74</sup>

Συνίσταται σε μηχανικό διαχωρισμό των λευκών αιμοσφαιρίων του ασθενούς τα οποία εκτίθενται σε εξωσωματική βάση σε 8-methylpsoralen (8-MOP) και UVA ακτινοβολία. Στη συνέχεια επανα-εγχύονται στον ασθενή. Ο μηχανισμός δράσης της ECP δεν είναι πλήρως κατανοητός και φαίνεται να είναι ανοσοτροποποιητική παρά ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

### Επίλογος

Η κλινικά σημαντική οξεία και χρόνια GVHD, αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών που υποβάλλονται σε alloHCT. Η συστηματική ανοσοκαταστολή αποτελεί τη βασική θεραπεία της, αλλά η διατήρηση ισορροπίας μεταξύ της επίτευξης ελέγχου της GVHD χωρίς παράλληλη αύξηση των λοιμώξεων και της συν-νοσηρότητας, καθώς και της

υποτροπής της πρωτοπαθούς νόσου, παραμένει μη επαρκής. Τα τελευταία χρόνια η θεραπεία στηρίζεται σε πολλούς παράγοντες οι οποίοι στοχεύουν σε διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της GVHD. Η καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου αλλά

και ο καλύτερος σχεδιασμός μελετών με εφαρμογή κοινών κριτηρίων διάγνωσης, σταδιοποίησης και εκτίμησης της απάντησης στη θεραπεία, αναμένεται να οδηγήσει σε βελτίωση των αποτελεσμάτων στα επόμενα χρόνια.

---

## Graft-versus-Host Disease: pathophysiology, clinical picture, prevention, and treatment

by Despina Mallouri, Ioanna Sakellari

*Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation, Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece*

**ABSTRACT:** Graft-versus-host disease (GvHD) remains the most significant cause of morbidity and mortality in allogeneic haematopoietic stem-cell transplant recipients. It is classified as acute or chronic, depending on the time of onset but also the characteristic clinical features and is attributed to the allo-reactivity of donor T-cells. Numerous causative factors have been implicated for GvHD development, but most important is the degree of HLA incompatibility between donor and recipient. The incidence of acute GVHD ranges from 10% to 80% with symptoms usually developing 2–3 weeks post transplant and chronic GvHD 30–70% of allogeneic transplant recipients surviving beyond 100 days, with a median onset of 4–6 months following stem cell transplantation. The diagnosis of acute GvHD is predominantly based on clinical findings. The skin is the most commonly involved organ at the onset of aGvHD followed by the gastrointestinal tract and the liver. Chronic GvHD is an immunoregulatory deficiency disorder and shares features of autoimmunity and immunodeficiency. Features of cGVHD resemble other autoimmune diseases such as Sjögren syndrome, scleroderma, primary biliary cirrhosis and immune cytopenias. The signs and symptoms of chronic GvHD usually occur in the first 3 years post-transplant and often an acute GvHD is preceded. Any organ can be affected and can be widespread (skin, eyes, gastrointestinal tract, liver, lungs, muscles, fascia and joints) leading to debilitating consequences. Prophylaxis against GvHD while maintaining an effective graft-versus-leukemia/tumor response is of major importance for improving the transplant outcome and reducing mortality. Despite the major advances in the understanding of GvHD pathogenesis, and the introduction of new and targeted therapies, steroids still remain the gold standard of first-line therapy in both acute and chronic GvHD, producing sustained responses in 40–50% of patients. For steroid refractory GvHD, despite ongoing research, there is no clear consensus as to the best second- and third-line options, results are often unsatisfactory and the prognosis is poor.

---

## Βιβλιογραφία

1. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect.* 1966; 62:21-78.
2. Ferrara JIM, Levine JF, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009; 373:1550-1961.
3. Dickinson AM. Polymorphisms of cytokine and innate immunity genes and GVHD. *Best Practice and Research Clinical Haematology.* 2008; 21:149-164.
4. Filipovich A, 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 Bone Marrow Transplant.* 2005; 11:945–956.
5. Greinix HT. Graft-versus-hosy disease. *Uni-med Science.* 2008.
6. Yaping Sun, Isao Tawara, Tomomi Toubai, et al. Pathophysiology of Acute Graft-vs-Host Disease: Recent Advances. *Transl Res.* 2007;150:197-214.
7. Ferrara JL, Levy R, Chao NJ. Pathophysiologic mechanisms of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1999;5:347-356.
8. Couriel D, Caldera H, Champlin R, et al. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer.* 2004; 101:1936-1946.
9. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft versus-host disease: initial treatment. *Blood.* 1990;76:1464–1472.
10. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow



- transplant. *Annual Review of Medicine*. 2003;54:29–52.
11. Paczesny S, Braun TM, Levine JE, et al. Elafin is a biomarker of graft-versus-host disease of the skin. *Science Translational Medicine*. 2010; 2:13ra2.
  12. Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA, et al. Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *American Journal of Gastroenterology*. 2008; 103:982–989.
  13. Strasser SI, Shulman HM, Flowers ME, et al. Graft-versus-host disease of the liver: presentation as an acute hepatitis. *Hepatology*. 2000;32:1265–1271.
  14. Fujii N, Takenaka K, Shinagawa K, et al. Hepatic graft-versus-host disease presenting as an acute hepatitis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2001;27:1007–1010.
  15. Akpek G, Boitnott JK, Lee LA, et al. Hepatitis variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood*. 2002;100:3903–3907.
  16. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on aGVHD grading. *Bone Marrow Transplantation*. 1995;15:825–828.
  17. Devergie A. Graft versus host disease, chapter 11. In: *ESH-EBMT Handbook* (eds J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, A. Gratwohl & T. Masszi), 2008, pp. 218–236. Forum Service Editore, Genoa, Italy.
  18. Gratwohl A, Hermans J, Apperley J, et al. Acute graft-versus-host disease: grade and outcome in patients with chronic myelogenous leukemia. Working Party Chronic Leukemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1995;86:813–818.
  19. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*. 1986;314:729–735.
  20. Burroughs L, Mielcarek M, Leisenring W, et al. Extending postgrafting cyclosporine decreases the risk of severe graft-versus-host disease after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Transplantation*. 2006;81:818–825.
  21. Baron F, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Extended mycophenolate mofetil and shortened cyclosporine failed to reduce graft-versus-host disease after unrelated hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:1041–1048.
  22. Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. *Blood*. 2007;110:3064–3070.
  23. Storb R, Antin JH, Cutler C. Should methotrexate plus calcineurin inhibitors be considered standard of care for prophylaxis of acute graft versus-host disease? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16:S18–27.
  24. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*. 2013.
  25. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute and for chronic graft-versus-host-disease according to National Institute of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117:3214–3219.
  26. Deeg HJ, Storer BE, Boeckh M, et al. Reduced incidence of acute and chronic graft-versus-host disease with the addition of thymoglobulin to a targeted busulfan/cyclophosphamide regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12:573–584.
  27. Mohty M, Labopin M, Balere ML, et al. Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Leukemia*. 2010; 24:1867–1874.
  28. Socie G, Schmoor C, Bethge WA, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood*. 2011;117:6375–6382.
  29. Crocchiolo R, Esterni B, Castagna L, et al. Two days of antithymocyte globulin are associated with a reduced incidence of acute and chronic graft-versus host disease in reduced-intensity conditioning transplantation for hematologic diseases. *Cancer*. 2013;119:986–992.
  30. Mohty M, Jacot W, Faucher C, et al. Infectious complications following allogeneic HLA-identical sibling transplantation with antithymocyte globulin-based reduced intensity preparative regimen. *Leukemia*. 2003;17:2168–2177.
  31. Remberger M, Storer B, Ringden O, et al. Association between pretransplant Thymoglobulin and reduced non-relapse mortality rate after marrow transplantation from unrelated donors. 2002;29:391–397.
  32. Basara N, Baurmann H, Kolbe K, et al. Antithymocyte globulin for the prevention of graft-versus-host disease after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: results from the multicenter German cooperative study group Bone Marrow Transplantation. 2005;35:1011–1018.
  33. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2009;10:855–864.
  34. Chakraverty R, Orti G, Roughton M, et al. Impact of in vivo alemtuzumab dose before reduced intensity conditioning and HLA-identical sibling stem cell transplantation: pharmacokinetics, GVHD, and immune reconstitution. *Blood*. 2010;116:3080–3088.
  35. Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2012;119:3361–3369.
  36. Pidala J, Kim J, Jim H, et al. A randomized phase II study to evaluate tacrolimus in combination with sirolimus or methotrexate after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica*. 2012;97:1882–9.
  37. Hamadani M, Hofmeister CC, Jansak B, et al. Addition of infliximab to standard acute graft-versus-host disease prophylaxis following allogeneic peripheral blood cell trans-

- plantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:783–789.
38. Koreth J, Stevenson KE, Kim HT, et al. Bortezomib-based graft-versus-host disease prophylaxis in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30:3202–3208.
  39. Baron F, Humblet-Baron S, Ehx G, et al. Thinking Out of the Box—New Approaches to Controlling GVHD. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9:73–84.
  40. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease *British Journal of Haematology*. 2012;158:30–45.
  41. Garnett C, Apperley JF, Pavlu J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol*. 2013;4:366–378.
  42. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:1150–1163.
  43. Ibrahim RB, Abidi MH, Cronin SM, et al. Nonabsorbable corticosteroids use in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(4):doi:10.1016/j.bbmt.2008.12.487.
  44. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, et al. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1998;92:2288–2293.
  45. Hings I, Filipovich A, Miller W, et al. Prednisolone therapy for acute graft-versus-host disease: short- versus long-term treatment. A prospective randomized trial. *Transplantation*. 1993;56:577–580.
  46. Alousi A, Weisdorf D, Logan B, Bolanos-Meade J, et al. Etanercept, mycophenolate, denileukin or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood*. 2009;114:511–517.
  47. Bolanos-Meade J, Logan BR, Alousi AM, et al. A multi-center, randomized, double blind, phase III clinical trial comparing steroids/placebo vs. steroids/mycophenolate mofetil as initial therapy for acute graft-versus host disease. *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Study 0802*. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2013;19:S137.
  48. Pidala J, Tomblyn M, Nishihori T, et al. Sirolimus demonstrates activity in the primary therapy of acute graft-versus-host disease without systemic glucocorticoids. *Haematologica*. 2011;96:1351–1356.
  49. Van Lint M, Milone G, Leotta S, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for non-responders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood*. 2006;107:4177–4181.
  50. Baird K, Pavletic SZ. Chronic graft versus host disease. *Curr Opin Hematol*. 2006;13:426–435.
  51. Lee S, Klein J, Barrett A, et al. Severity of chronic graft versus-host disease: association with treatment related mortality and relapse. *Blood*. 2002;100:406–414.
  52. Flowers M, Inamoto Y, Carpenter P, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117:3214–3219.
  53. Carlens S, Ringdén O, Remberger M, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:755–761.
  54. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:375–396.
  55. Pavletic SZ, Lee SJ, Socie G, et al. Chronic graft-versus-host disease: implications of the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:645–651.
  56. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:1611–1628.
  57. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1–17.
  58. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012;158:46–61.
  59. Chang-Ki Min. The pathophysiology of chronic graft-versus-host disease: the unveiling of an enigma. *The Korean Journal of Hematology*. 2011;46:80–87.
  60. Hauri-Hohl MM, Keller MP, Gill J, et al. Donor T-cell allo-reactivity against host thymic epithelium limits T-cell development after bone marrow transplantation. *Blood*. 2007;109:4080–4088.
  61. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1988;72:546–554.
  62. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002;100:48–51.
  63. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* 1981;57:267–276.
  64. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Alternating-day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-v-host disease. *Blood*. 1988;72:555–561.
  65. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:134–41. doi:10.1182/asheduca-

- tion-2008.1.134.
66. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al. Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2000;96:3995-3996.
  67. Arora M, Wagner JE, Davies SM, et al. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7:265-273.
  68. Martin PJ, Storer BE, Rowley SD, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009;113:5074-5082.
  69. Gilman AL, Schultz KR, Goldman FD, et al. Randomized trial of hydroxychloroquine for newly diagnosed chronic graft-versus-host disease in children: a Children's Oncology Group study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:84-91.
  70. Weng JY, Du X, Geng SX, et al. Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:1732-1740.
  71. Kaloyannidis P, Mallouri D. The role of the extracorporeal photopheresis in the management of the graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci*. 2012;46:211-219.
  72. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2006;91:405-408.
  73. Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD--can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3:302-314.
  74. Tsirigotis P, Kaloyannidis P, Papalexandri A, et al. Extracorporeal photopheresis in the treatment of chronic graft-versus-host disease. The Hellenic experience: a study by the Hellenic association of hematology. *Transfus Apher Sci*. 2012;46:173-180.