

## Kutanöz Graft-Versus-Host Hastalığı Cutaneous Graft-Versus-Host Disease

Emine Çölgeçen<sup>1</sup>, Ayten Ferahbaş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

### Özet

Hematopoetik kök hücre nakli (KHN); kemik iliğinden ve lenfatik sistemden kaynaklanan hastalıklar başta olmak üzere bazı immunolojik ve metabolik hastalıkların tedavisi amacıyla uygulanan ve kullanımı her geçen gün artan bir tedavi yöntemidir. Graft Versus Host hastalığı (GVHH), donörden alınıp hastaya kök hücrelerle birlikte verilen sağlıklı T lenfositlerin aracılık ettiği şiddetli immunolojik reaksiyon sonucu organ fonksiyon bozukluğu ile seyreden karmaşık bir klinik sendromdur. Allojenik KHN'den sonra en önemli mortalite ve morbidite sebebi olarak kabul edilir. GVHH radyasyon uygulanmamış kan ve kan ürünleri transfüzyonu, maternal-fetal transfüzyon ve solid organ transplantasyonu sonrası da gelişebilmektedir. Bu makalede GVHH'nin klinik şekilleri, patogenezi, histopatolojisi, yeni sınıflandırma sistemi ve tedavisi tartışılmaktadır. (*Turk J Dermatol 2011; 5: 92-100*)

**Anahtar kelimeler:** Hematopoetik kök hücre nakli, akut graft versus host hastalığı, kronik graft versus host hastalığı, deri belirtileri, patoloji, tedavi

**Geliş Tarihi:** 23.06.2011

**Kabul Tarihi:** 01.12.2011

### Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation (SCT), which is being used increasingly day by day; is a treatment method for the management of mainly lymphohematopoietic diseases and also immunological and metabolic disorders. Graft versus host disease (GVHD) is a complicated clinical syndrome involving a severe immune reaction mediated by immunologically competent cells, mainly T lymphocytes, resulting in organ dysfunction. It is accepted as the most important cause of mortality and morbidity following SCT. GVHD has also resulted from transfusion of nonirradiated blood products, from maternal-fetal transfusions and following solid organ transplants. In this paper, the clinical manifestations, pathogenesis, histopathology, new classification system and treatment of GVHD is discussed. (*Turk J Dermatol 2011; 5: 92-100*)

**Key words:** Hematopoietic stem cell transplantation, acute graft versus host disease, chronic graft versus host disease, cutaneous manifestations, pathology, treatment

**Received:** 23.06.2011

**Accepted:** 01.12.2011

Graft versus host hastalığı (GVHH) ilk kez 1955'de total vücut ışınlaması ile kemik iliği aplaziyeye sokulan hayvanlara allojenik kemik iliği transplantasyonu yapıldığında alıcıda eritrodermi, ishal, sarılık oluşması ve hayvanların bu klinik tablo sonucu kaybedilmesi ile dikkati çekmiştir. Bu hayvanların otopsilerinde deride epidermiste vakuoler dejenerasyon, karaciğerde lenfosit infiltrasyonu ve küçük safra kanallarında nekroz, intestinal sistemde yaygın mukoza zedelenmesi oldu-

ğu görülmüş ve bu tabloya ilk kez 1956 yılında donörün neden olduğu hastalık anlamına gelen GVHH denilmiştir (1).

Hematopoetik kök hücre nakli (KHN), X ışını uygulanmamış kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, solid organ transplantasyonu, immun yetmezliği olan fetusa annenin lenfositlerinin geçişi sonucu GVHH gelişebilmektedir.

KHN kemik iliğinden ve lenfatik sistemden kaynaklanan hastalıkları tedavi etme potansiyeline sahip bir tedavi yön-

temi olduğu gibi, immunolojik ve metabolik hastalıklar için de oldukça etkilidir. KHN'de major doku uygunluk antijenlerinin (özellikle HLA-A, HLA-B, HLA-D) aynı olmasına dikkat edilir. Doku uygunluk antijenleri ne kadar uygunsa GVHH de o derece hafif seyirlidir. Doku uygunluk antijenleri benzerlik gösteren farklı bireyler arasındaki transplantasyona allojenik transplantasyon denir. Her yıl dünya genelinde 12.000-15.000 kadar allojenik KHN'nin yapıldığı ve bu rakamın yılda %10-20 artış gösterdiği tahmin edilmektedir. Allojenik KHN yapılan hastaların %50-80'inde GVHH gelişmekte ve bunların %40'ı ölüm ile sonlanmaktadır (2-4). Monozigot ikizler arasında yapılan singeneik transplantasyonlar ve otolog transplantasyonlar genellikle hafif, kendi kendini sınırlayan ve deride ortaya çıkan akut GVHH'ye neden olur. Ender olarak kronik GVHH de bildirilmiştir. Ayrıca siklosporin ve interlökin (IL-2) kullanımının otolog KHN'de GVHH'yi indüklediği bildirilmiştir (5, 6).

Tam kan, eritrosit, lökosit, trombosit süspansiyonları, taze plazma transfüzyonu özellikle immun yetmezliği olan alıcılarda GVHH'ye neden olabilir (7-9). İmmun sistemi normal bireylerde de ışınlanmamış kan ürünleri transfüzyonuyla GVHH geliştiği bildirilmektedir (10). Transfüzyona bağlı GVHH insidansı tam bilinmemektedir. Posttransfüzyon GVHH genellikle akut formda görülür ve mortalite oranı %90'dır (7-9, 11). Daha önceleri postoperatif eritroderma olarak adlandırılan hastalıkların da aslında operasyon sırasında yapılan transfüzyona bağlı gelişen posttransfüzyon GVHH olduğu üzerinde durulmaktadır. Bu hastalarda bilinen bir immun yetmezlik tanımlanmamıştır (12).

Karaciğer, böbrek, pankreas, kalp-akciğer ve ince barsak transplantasyonu sonrası GVHH gelişebilmektedir. Alıcı hücrelerine karşı donör supresif T ve sitotoksik T hücrelerinin yanı sıra lenfokin salgılayan yardımcı T lenfositlerin aktive olması GVHH'ye neden olmaktadır (2).

Wiskott-Aldrich sendromu, ağır kombine immun yetmezlik, Nezelof sendromu ve Di George sendromu gibi immun yetmezliği olan fetuslarda T lenfositlerin fonksiyonu bulunmadığından anneden plasenta yolu ile ya da doğum sırasında geçen lenfositler ortadan kaldırılamamakta ve bu lenfositler fetusta hedef organlarda reaksiyon oluşturmaktadır (2).

Bazı faktörlerin GVHH gelişmesinde risk oluşturduğu bilinmektedir. Allojenik KHN sonrası GVHH gelişiminde tespit edilen risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (3, 13).

GVHH'nin klinik özellikleri ve patogenezi farklı olan akut ve kronik formu bulunmaktadır.

### Akut Graft-Versus-Host Hastalığı

Akut GVHH ateş, deri, karaciğer ve gastrointestinal belirtilerle karakterizedir. Deri en sık tutulan organdır. Akut GVHH sıklığı HLA uyumlu allojenik KHN sonrası %40-50, singeneik transplantasyondan sonra %5-30 arasında değişmektedir. Hastalık sıklıkla transplantasyondan sonra 14.-42. günler arasında gelişir ve insidansı 30. gün civarında pik yapar. Genellikle ilk 100 gün içinde ortaya çıkmakla birlikte 192. gün gibi geç başlayan akut GVHH olguları bildirilmiştir. Bu durum siklosporin veya kortikosteroid gibi immunsupresif ilaçların dozunun azaltılması veya kesilmesi ile bağlantılı olabilir (3, 14). İlk 10-14 gün içinde başlayan vakalarda sıklıkla çoklu HLA uyumsuz antijenler yol açtığı için "akut GVHH'nin hiperakut tipi" veya "erken uyumsuz GVHH" olarak adlandırılır (3).

### Patogenez

GVHH donörde olmayıp alıcıda bulunan major ve/veya minor doku antijenlerini tanıyan donör T hücreleri tarafından başlatılır (15). Bu doku antijenleri hastanın dentritik hücreleri tarafından donör T hücrelerine takdim edilir ve bu olay T hücre aktivasyonu ve sitolitik T hücreleri gibi farklı T hücre

**Tablo 1.** Allojenik KHN yapılanlarda GVHH gelişiminde risk faktörleri

GVHH gelişimini belirleyen başlıca özellikler	Akut GVHH için risk	Kronik GVHH için risk
<b>Donör ve alıcının özellikleri</b>		
HLA uygunsuzluğu	↑	↑
Minör doku uygunluk antijenlerindeki uygunsuzluk	↑	↑
Kadın verici erkek alıcı	↑	↑
Alıcı ve vericinin yaşında artış	↑	↑
Önceki Akut GVHH	-	↑
<b>Transplantasyon protokolünün özellikleri</b>		
Daha yoğun hazırlık rejimleri	=	↑
G-CSF ile mobilize edilmiş CD34+ hücrelerden zengin periferik kan	↑	↑
Modifiye edilmemiş (T hücre içeren) graft	↑	↑
Daha az agresif immunsupresif ajanlarla profilaksi (GVHH öncesinde)	↑	↑
<b>Daha geç müdahaleler</b>		
İmmunsupresif ajanların çekilmesi	↑	↑
Donör T lenfosit infüzyonu	↑	↑
G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör, ↑: GVHH riskinde artış, =: GVHH riski aynı		

şekillerinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır. Bu inflamasyon ortamına ilave T hücrelerin de gelmesi sonucunda hem T hücrelerinin hem de ortamdaki inflamasyonu yaratan hücrelerden salınan sitokinlerin aracılığı ile şiddetli doku zedelenmesi ve GVHH'nin klinik belirtileri ortaya çıkar (16).

Üç faz modeli: Akut GVHH patogenezinde genelde kabul edilen 3 aşamalı bir inflamatuvar cevap modeli bulunmaktadır. Çalışılan fare modellerinde intestinal mukoza, KHN'ye hazırlık rejimi (radyasyon, kemoterapi) aracılığıyla zedelenir. Bu dokulardan salınan lipopolisakkarit endotoksin olarak dolaşıma geçer ve *tumor necrosis factor-α* (TNF-α)'nın KHN alıcısının makrofajlarından salınımını uyarır. Major ve minor doku uygunluk (MHC) antijenlerinin donör T hücreleri tarafından tanınmasını kolaylaştıracak şekilde alıcının dokularında bu MHC antijenlerinin ekspresyonu artırılır (Faz I). Bu tanışmadan sonra aktif donör T hücreleri çoğalmaya başlar ve ortama IL-2 ve interferon-gamma (IFN-γ) salgırlar. Bunun sonucunda bu donör T hücreleri alıcının doku antijenlerine karşı reaksiyon vererek allo-reaktif T hücre popülasyonu dediğimiz Th1 fenotipine dönüşür (Faz II). Ortamdaki sitokinler (IL-2, IFN-γ, IL-12) Th1 fenotipli hücrelerin ekspansiyonunu daha da hızlandırıp, ortama sitotoksik T ve doğal öldürücü hücrelerin çekilmesini ve sonunda da mononükleer fagositik hücrelerin aktive olup etraf dokuya hasar vermelerini kolaylaştırır (Faz III). Hücresel etkiler (sitolitik T hücreleri), ortamdaki sitokinlerin doğrudan etkisi ve mevcut inflamasyona granülosit ve monosit gibi ikincil faktörlerin katılımıyla, hazırlama rejimi ya da enfeksiyona bağlı oluşan başlangıçtaki doku hasarında belirgin bir artış gözlenir. Sitotoksik T lenfositler ve doğal öldürücü hücreler barsak, karaciğer ve deri gibi primer hedef organlara Fas ligand ve TNF-α salarak zarar verir (17, 18).

Kök hücrelerden T hücrelerinin uzaklaştırılmasının GVHH insidans ve şiddetini azaltıyor olması, donör T hücrelerinin GVHH'nin patogenezinde önemli bir rolü olduğu hipotezini destekler (19, 20).

### Klinik Özellikler

Akut GVHH esas olarak deri, karaciğer ve barsakları tutan klinikopatolojik bir sendromdur. Deri lezyonları genellikle ilk bulgu olmaları ve kolay fark edilebilmeleri nedeni ile hastalığın erken tanısında önemli rol oynarlar. El içi, ayak tabanı, kulak kepçesi, boyun ve sırtın üst kısmından başlayan kaşıntı ve/veya yanmanın eşlik ettiği eritematöz döküntü ile başlar. En erken lezyonlar follikülosentrik soluk eritematöz makül veya belli belirsiz papüller şeklindedir. Genişleyerek büyük eritematöz yama ve plaklara dönüşürler. Hafif reaksiyon kendiliğinden veya topikal tedavi ile gerilerken deskuamasyon ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon bırakır. Şiddetli vakalarda bül oluşumu, eritrodermi ve toksik epidermal nekroliz benzeri tablo gelişebilir. Büller özellikle basınç ve travma bölgelerinde oluşur. Nikolsky işareti pozitifdir. Dermoepidermal bölgeden ayrılma ile toksik epidermal nekrolizi andırır. Mortaliteye neden

olan bu tablo günümüzde yapılan KHN'lerde %4 oranında gelişmektedir. Akut GVHH'de başlıca konjunktivalar olmak üzere mukoz membranlar da etkilenebilir. Bu tabloyu diğer mukozit nedenlerinden ayırt etmek güçtür (2-4, 21, 22). Akut GVHH'de siyah kıllı dil de gözlenebilir (23).

Akut GVHH'de deri dışı semptomlar gastrointestinal sistem ve/veya karaciğerle ilgilidir ve sıklıkla deri lezyonlarına eşlik eder. Gastrointestinal sistem tutulumu bulantı, kusma, abdominal ağrı, parolitik ileus, diyare; karaciğer tutulumu ise sağ üst katran ağrısı, hassasiyet, kolestatik sarılık, bilirubin ve karaciğer enzimlerinde artış ile kendini gösterir (2, 4, 24).

### Klinik Derecelendirme

Akut GVHH derecelendirmesi genelde modifiye Keystone kriterlerine göre yapılır (Tablo 2). Bu derecelendirme göz önüne alınarak tedavi prensipleri belirlenir (4).

### Dermatopatolojik Bulgular

Temel olarak akut GVHH'nin morfolojik özellikleri vakuoller tipte ara yüz dermatiti şeklindedir. İnsanlarda kesin gösterilememekle birlikte GVHH'de erken dönemdeki hedef sitokeratin 15 (+) epidermal hücreler olabilir. Üst dermiste diffüz lenfositik infiltrasyon ve yoğun ekzositoz izlenir. Epidermiste yer yer piknotik nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı nekrotik keratinositler bulunur ve bu nekrotik keratinositler sıklıkla bir veya daha fazla lenfositle sarılmış olarak bulunurlar. Bu şekilde gelişen nekroza satelit hücre nekrozu adı verilmektedir. Reaksiyon ilerledikçe vakuoller değişiklikler daha belirgin hale gelir; vakuoller birleşerek bül oluşumu ve subepidermal ayrılmalar izlenir. Akut GVHH'nin dermatolojik bulguları histopatolojik olarak Tablo 3'te olduğu gibi sınıflandırılır (2, 3, 24, 25).

Akut GVHH'de direkt immünflöresan incelemelerde olguların %39'unda dermoepidermal bölgede IgM depolanması bulunur. İmmunelektron mikroskopik incelemelerde CD4(+) ve CD8(+) T lenfositlerin yanı sıra doğal öldürücü hücrelerin yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir.

Histolojik ayırıcı tanıda klinikopatolojik korelasyon gereklidir. Özellikle KHN'den sonraki 3 haftada sitoredüktif tedavilere bağlı epidermal değişiklikler akut GVHH'ye 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 akut GVHH'deki histolojik değişikliklerle ayrılması imkansızdır (2, 3, 26, 27).

### Tedavi

Yüksek doz kortikosteroid akut GVHH tedavisinde ilk basamaktır. Orta- ağır (II. derece ya da üzeri) GVHH olanlarda tedaviye genellikle 2 mg/kg/gün (bölünmüş iki eşit dozda) intravenöz metilprednizolon ile başlanır ve cevap veren hastalarda her 4 günde bir doz azaltılarak iki ya da üç

**Tablo 2.** Akut GVHH derecelendirilmesi

Akut graft-versus-host hastalığında evreleme				
Evre*	Deri†	Karaciğer‡	Barsak (erişkin)§¶	Barsak (çocuk)§
0	0	Bili<2.0 mg/dL	<500 mL/gün diyare	<10 mL/kg/gün
1	<25%*	2.0-3.0 mg/dL	>=500 mL/gün diyare, ya da histolojik bulgu** ile beraber devamlı bulantı	10-15 mL/kg/gün
2	25-50%	3.1-6.0 mg/dL	>=1.000 mL/gün diyare	16-20 mL/kg/gün
3	>50%	6.1-15.0 mg/dL	>=1.500 mL/gün diyare	21-25 mL/kg/gün
4	Yara/bül oluşumu	>15.0 mg/dL	Ciddi karın ağrısı+/-ileus	>26 mL/kg/gün

\*Belirtilen derecelendirmeye karşılık gelen minimum organ tutulumlarıdır.  
†Döküntünün yaygınlığını hesap etmek için 'dokuzlar kuralını' ya da yanık kartını kullanınız.  
‡Total bilirubin aralığı kullanılmıştır.  
§Diyarenin hacmi erişkinler için uygulanır. Pediatrik hastalar için, diyarenin hacmi vücut yüzey alanına dayanmalıdır.  
¶Mide ya da duodenumda GVHH için histolojik bulgu aranır

Genel derecelendirme				
Derece	Deri	Karaciğer	Barsak	
0	yok	yok	yok	
1	Evre 1, 2	yok	yok	
2	Evre 3, veya	Evre 1, veya	Evre 1	
3	----	Evre 2, 3, veya	Evre 2-, 4	
4*	Evre 4, veya	Evre 4	----	

\*Derece 4 daha az organ tutulumuna rağmen çok kötü performans durumunu da kapsayabilir

**Tablo 3.** Akut GVHH'nin histopatolojik sınıflandırması

Derece	Histopatolojik bulgular
0	Normal epidermis
1	Bazal hücrelerde fokal/diffüz vakuoler dejenerasyon
2	Epidermal veya folliküler keratinositlerde eozinofilik dejenerasyon
3	Subepidermal ayrılma/mikrovezikül oluşumu
4	Tam dermoepidermal ayrılma

hafta içinde kesilir. Grade II-IV hastaların yaklaşık %50'si sistemik kortikosteroid tedavisine cevap vermektedir; %25'inde ise tam iyileşme saptanır. Steroide yanıtız olgularda tedaviye siklosporin ve ATG (anti timosit globülin) eklenebilmektedir (4, 21, 26). Evre I-II deri GVHH olanlarda (tutulan vücut yüzey alanı <%50) topikal steroidler kullanılabilir. HLA uyumu tam olmayan ya da akraba dışı donörden nakil yapılmış vakalarda GVHH'ye ilerleme riskinin yüksek olması sebebiyle sistemik steroid verilebilir (28).

Sistemik kortikosteroid ve siklosporine cevap vermeyen kutanöz akut GVHH olanlarda alternatif olarak PUVA tedavisi yararlı olabilir (24, 29, 30).

Steroide dirençli GVHH'nin tedavisinde etkinliği kesin kanıtlanmış bir ikinci basamak tedavi yöntemi yoktur. İnflamatuvar cevabı azaltacak, T hücre proliferasyon ve reaktivitesini inhibe edecek yeni tedaviler hedeflenmektedir. Bunlar; antijen sunum inhibitörleri (talidomid, hidrosiklorakin),

erken T hücre aktivasyon inhibitörleri (sirolimus), antimetabolitler (mikofenolat mofetil (MMF), antilenfosit antikorlar (ATG, Campath-1 H), anti-T hücre reseptör antikorları (OKT3, anti-CD3 (visilizumab)), anti-T hücre aktivasyon antijenlerine karşı antikorlar (anti-IL-2 reseptör antikorları), T hücre ko-stimulatör ve adezyon moleküllerine karşı antikorlar (anti-CD4, anti- $\alpha$ -1, anti-CD5 immuntoksin, anti-CD2, anti-CD25, anti-CD147, anti-CD52), sitokin antagonistleri (anti-TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept), IL-1 reseptör antagonisti)'dir (3, 4, 24).

### Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı

Kronik GVHH geç dönemde (genelde KHN'den 3 ay sonra) ortaya çıkar ve KHN'nin uzun dönem sonuçlarını ve yaşam kalitesini belirleyen tek ana etkidir. Allojenik KHN'yi takiben geç dönem relaps dışında mortalitenin en önemli nedenidir. Transplantasyonu takip eden 2 yıl içinde kronik GVHH gelişme riski %50-60 olup en büyük risk faktörü hikayede daha önce akut GVHH'nin olmasıdır. Hastaların %90-100'ünde deri tutulur (31-33).

### Patogenez

Alıcı doku hücrelerindeki allojenik MHC Class II moleküllerine karşı donör CD4(+) T hücre aktivasyonu ve takiben IL-2, IL-4 ve IL-10 salınımı başlıca rol oynar. Kronik GVHH'nin klinik belirtilerinin otoimmün hastalıklara benzemesi, bazı hastalarda otoimmün antikorların bulunması ve otoreaktif T hücrelerinin timusta yok edilemediğini düşündürülen deneysel veriler

kronik GVHH'nin patogeneğinde alloreaktivite dışında otoreaktivite ve timusun da önemli olduğunu akla getirir (31, 32).

### Klinik Özellikler

Kronik GVHH'de primer tutulan organlar deri ve karaciğerdir. Ayrıca gastrointestinal sistem, tükrük bezleri, akciğer, lakrimal bezler de etkilenebilir. Hastalık skleroderma, sjögren sendromu, serozit, artrit, myozit ve pulmoner yetmezlikle kollajen doku hastalıklarına ileri derecede benzerlik gösterebilir.

Kronik GVHH'nin likenoid ve sklerodermoid tipte olmak üzere iki ana klinik formu vardır. Kronik GVHH'de erken lezyonlar sıklıkla hafif şiddettedir ve deri kuruluğu, foliküler belirginleşme (keratozis pilaris benzeri lezyonlar), iktiyozis ve papüloskuamöz lezyonlar görülebilir. Anüler psoriasis, eritema anulare sentrifigumun yüzeysel formu veya subakut kutanöz lupus eritematozus benzeri anüler lezyonların görüldüğü psoriasis veya pitriyazis rozea benzeri deri değişiklikleri likenoid ve sklerodermoid değişiklikler gibi daha klasik durumlar gelişmeden gözlenebilir (2, 3, 22, 32, 34, 35). Fasiyal eritem ve hiperpigmentasyon kronik GVHH'nin ilk bulgusu olabilir (36).

Kutanöz likenoid lezyonlar hastalığın erken döneminde ortaya çıkar ve kolay tanınır. El içi ve ayak tabanından başlayıp generalize olan mor bazen skuamli, kaşıntılı papüller veya plaklar ile başlar. Papüller klasik liken planustan zor ayrılır. Bazen likenod papüller kıl folikülleri etrafında, Blaschko çizgileri üzerinde veya geçirilmiş herpes zoster infeksiyon bölgesindeki dermatomda ortaya çıkabilir (32, 37, 38).

Sklerodermoid kronik GVHH'de sıklıkla morfea benzeri dermal skleroz içeren plaklar vardır ve generalize sklerodermaya ilerler. Genital veya ekstrapenital dağılımlı liken sklerozis benzeri lezyonlar bulunabilir. Liken skleroz ve eozinofilik fasiit sklerodermoid GVHH'nin bir bulgusu olarak kabul edilmektedir ve sıklıkla eklem kontraktürü ile sonuçlanır (35, 39, 40).

Sklerodermoid kronik GVHH'de tırnak yatağının dermatoskopi ile muayenesinde sistemik sklerozdakine benzer şekilde kapiller anormallikler tespit edilmiştir (41).

Poikilodermatöz değişiklikler kronik GVHH'nin önemli bir bulgusudur; yüzde, boyun yanlarında ve gövdede sıklıkla yerleşir (3, 22, 35).

Kronik GVHH'de daha nadiren vitiligo, iktiyoz ve meme başı hiperkeratozu da bildirilmiştir (42-44).

Çeşitli tırnak değişiklikleri (longitudinal sırtlanma, pürürlenme, frajilite, pterijum, onikoatrofi, periungual eritem, lunulada ülser, onikoliz), skarlı veya skarsız alopesi tipleri, terleme bozulma gibi deri ekleri tutulum bulguları olabilir. Hastaların %80'inden fazlasında oral ve genital mukoza tutulmuştur. Mukoza tutulumu kuruluk, atrofi, hipertrofi, likenoid değişiklikler, retiküler beyaz plaklar, erozyon, ülserasyon, çürük diş, periodontit /ginjivite neden olabilir; sonuçta hastanın beslenme alışkanlığı, seksüel fonksiyonu ve yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenir (3, 35, 45-47). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) (48) tarafından belirtilen mukokutanöz kronik GVHH'nin tanı kriterleri Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** Kronik kutanöz GVHH'nin tanı kriterleri

<b>Kronik GVHH tanısı için gereklidir</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- En az 1 tanısal bulgu veya</li> <li>- En az 1 özellik belirten bulgu+aynı veya diğer organda biyopsi/laboratuvar testi/görüntüleme ile GVHH tanısının doğrulanması</li> </ul>
<b>Tanısal mukokutanöz bulgular</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liken planus benzeri lezyonlar</li> <li>- Liken sklerozis benzeri lezyonlar</li> <li>- Morfea benzeri lezyonlar</li> <li>- Derin lezyonların dahil olduğu sklerotik lezyonlar (eozinofilik fasiit)</li> <li>- Poikiloderma</li> <li>- Oral hiperkeratotik plak</li> <li>- Oral liken tipi özellikler</li> <li>- Skleroza bağlı ağız açmada kısıtlılık</li> </ul>
<b>Olabilen mukokutanöz bulgular</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depigmentasyon</li> <li>- Saçlı deride yeni başlangıçlı skarlı veya skarsız alopesi ve papüloskuamöz lezyonlar veya kepeklenme</li> <li>- Tırnak distrofisi, longitudinal çizgilenme, tırnaktan ayrılma ve kolay kırılma, onikoliz, pterijum unguis, tırnak kaybı</li> <li>- Kserostomi, mukosel, mukozal atrofi, oral ülser ve psödomembran</li> </ul>
<p>Kronik GVHH'nin klinik ve histolojik bulgu ve semptomları olmaksızın, dirençli, rekürren veya yeni başlangıçlı akut GVHH'nin karakteristik bulguları varsa transplantasyondan sonraki zamana bakılmaksızın akut GVHH olarak sınıflandırılabilir</p>

### Dermatopatolojik Bulgular

Likenoid kronik GVHH'de lezyonlarda hiperkeratoz, hipergranüloz ve düzensiz akantoz görülür. Bazal hücrelerde vakuoler değişim ve epidermiste eozinofilik diskeratotik keratinositler vardır. Bu keratinositler akut GVHH'de görülen satelit hücre nekrozuna ve liken planusta görülen kolloid cisimciklere benzerlik gösterirler. Üst dermiste liken planustaki kadar yoğun olmayan ve daha çok perivasküler alanda bant şeklinde lenfosit infiltrasyonu vardır. Sklerodermoid tipte ise epidermis atrofiktir. Dermiste subkutan dokuya kadar uzanan yoğun kollajen demetler bulunur.

NIH Patoloji Çalışma Grubu klinik olarak kronik GVHH'den şüphelenildiğinde teyit etmek için biyopsi yapılmasını tavsiye etmektedir fakat tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde biyopsi sonuçlarının rolü henüz kesinleşmemiştir. Grup tarafından yalancı pozitif ve yalancı negatif tanıları azaltmak için histopatolojik korelasyon önerilmektedir. Mukokutanöz GVHH'de belirlenen histolojik kriterler Tablo 5'te gösterilmiştir (49). Histolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile birlikte 4 tanısal grup belirlenmiştir. Bunlar "GVHH değil", "GVHH olabilir", "GVHH ile uyumlu", "kesin GVHH"dir (48).

**Tablo 5.** Mukokutanöz GVHH'de histolojik kriterler

Organ / lezyon	Aktif GVHH için minimal kriterler	Kronik GVHH için spesifik kriterler
Deri, her evre	Epidermal bazal veya malphigi tabakasının altında veya kıl folikülünün dış kök kılıfında apopitoz veya akrosiringiyum±likenoid infiltrasyon±vakuoler dejenerasyon±lenfositik satelitöz	
Liken planus benzeri		Likenoid değişiklikler ile birlikte epidermal ortokeratoz, hipergranüloz ve akantoz±erkin ünitede siringit±pannikülit
Sklerotik		Papiller dermis boyunca kalınlaşmış kollajen birikimleri veya tüm dermiste kollojenoz±pannikülit
Morfeik		Alt retiküler dermiste veya dermal-hipodermal sınır boyunca skleroz±epidermal ve adneksiyel tutulum
Fasiit		Fasial septada fibröz kalınlaşma ve etrafında inflamasyon±pannikülit
Oral mukoza		Apopitoz ile birlikte mukozada lenfositik infiltrasyon

**GVHH'de Yeni Sınıflandırma Sistemi**

Akut GVHH terimi daha önceden allojenik KHN sonrası ilk 100 gün içinde ortaya çıkan dermatit, kolestatik hepatit ve gastroenteriti tanımlamak için kullanılmıştır. Kronik GVHH ise 100 günden sonra ortaya çıkan ve sıklıkla otoimmün özellikler gösteren bir sendrom olarak kabul edilmiştir. Günümüzde haploid uyumunun artması, kord kanı, miyelo-ablatif olmayan ve akraba olmayan transplantasyonlar, kök hücre desteği ve donör lenfosit infüzyonları gibi nedenlerden dolayı akut GVHH transplantasyonu takiben 100 günden sonra gelişebilmektedir. Bu duruma zıt olarak donör lenfosit infüzyonu sonrasında kısa sürede kronik GVHH semptom ve bulguları gözlenebilir. Kronik GVHH'ye ait semptom ve bulguların olmadığı ve biyopsi ile kronik GVHH tanısının konamadığı tekrarlayıcı/inatçı olgularda akut GVHH'nin karakteristik bulguları varsa transplantasyon zamanına bakılmaksızın akut GVHH olarak kabul edilmektedir. Son NIH konsensüsünde belirlenen akut ve kronik GVHH kategorileri Tablo 6'da verilmiştir.

Kronik GVHH'nin skorlaması fonksiyonel etkiler de göz önüne alınarak, her tutulan organ ve sistemde meydana gelen hasarın şiddetini tanımlayan, 0'dan 3'e kadar klinik derecelendirme önerilir. Bu skorlama için değerlendirilecek organ ve sistemler; deri, ağız, gözler, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğerler, eklemler, fasya ve genital sistemdir. Buna göre;

Skor 0: Kronik GVHH ile ilgili hiçbir semptom veya bulgunun olmaması.

Skor 1: Günlük yaşamla ilgili fonksiyonlarda ve aktivitede önemli bir gerileme olmaması.

Skor 2: Günlük yaşamla ilgili fonksiyonlarda ve aktivitede ciddi bir gerileme görülmekle birlikte, büyük bir sakatlık durumunun olmaması.

Skor 3: Günlük yaşamla ilgili fonksiyonlarda ve aktivitede ciddi bir gerileme ile birlikte büyük bir sakatlık durumunun var olması.

Deri skorlaması biraz farklılık gösterir.

**Tablo 6.** Akut ve kronik GVHH kategorileri

Kategori	KHN veya DLİ'den sonra semptomların başlangıç zamanı	Akut GVHH özelliklerinin varlığı	Kronik GVHH özelliklerinin varlığı
Akut GVHH			
Klasik	<=100 gün	Evet	Hayır
Dirençli, tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı	>100 gün	Evet	Hayır
Kronik GVHH			
Klasik	Zaman sınırı yok	Hayır	Evet
Overlap sendrom	Zaman sınırı yok	Evet	Evet

KHN: kök hücre nakli, DLİ: donör lenfosit infüzyonu

Skor 1: %18 ve daha düşük vücut yüzey alanı tutulumu, hiç sklerotik bulgu yok.

Skor 2: %19-50 tutulum, yüzeysel sklerotik değişiklikler (deri elastikiyeti büyük ölçüde mevcut)

Skor 3: %50'den fazla deri tutulumu veya derin sklerotik özellikler (derinin hareket ettirilememesi).

Hastalığın şiddetinin global değerlendirmesi (hiç, hafif, orta, ağır şiddette) organ/sistem skorlarının kombinasyonu sonucu olarak ortaya çıkacak ve ileriye dönük geçerliliğinden sonra şimdiki "sınırlı" ve "yaygın" kronik GVHH sınıflamasının yerini alması planlanmaktadır (48, 50).

**Kronik GVHH'nin Önlenmesi ve Tedavisi**

KHN sonrasında GVHH oluşumunu önlemek amacıyla hastalara nakilden üç gün önce immünsupresif tedavi başlanır. Kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin (CsA) ve takrolimus, T lenfositlerin IL-2 tarafından uyarılıp çoğalmasını önlemek suretiyle GVHH oluşumunu önler ve şu anda

GVHH profilaksi rejimlerinin temelini oluştururlar. Allojenik KHN yapılan hastalarda 6 ay süre ile verilen CsA ve kısa dönem metotreksat (MTX) GVHH profilaksisi için hali hazırda altın standart olarak kabul edilmektedir (4).

CsA'nın uzun süreli kullanımının kronik GVHH'yi azalttığına dair bir çalışma mevcuttur (51). Bu çalışmaya zıt olarak Kansu ve arkadaşlarının (52) yaptığı CsA'nın 6 aylık kullanımıyla 24 aylık kullanımının karşılaştırıldığı çalışmada iki grup arasında kronik GVHH gelişim ve KHN'ye bağlı mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Yeni bir çalışmada nakil öncesi verilen ATG'nin III. ve IV.derece akut GVHH'yi azalttığı ancak sağ kalıma bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (53).

Hastaya verilecek kök hücre ürünüde ex vivo veya in vivo yöntemlerle yapılan T hücre depleasyonu işlemi ile akut GVHH insidans ve şiddeti azalmaktadır. Ancak hastanın grafit reddetme ve altta yatan hematolojik malinenin tekrarlama riski daha yüksek olmaktadır (4).

Grafttan T hücre depleasyonu, kordon kanından nakil dışındaki yöntemler kronik GVHH'yi önlemede başarısız olmuştur (4, 31).

Tedavi her şeyden önce multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi prensipleri hastalık stabilize olup gerileyene kadar immüsupresif tedavi, deri bütünlüğünün bozulmasına karşı topikal önlemler ve antibiyotiklerle infeksiyon profilaksisi esasına dayanır.

Primer tedavide altın standart steroid ve siklosporindir. Takrolimus da siklosporin yerine kullanılabilir. Tedaviye önce 1 mg/kg/gün dozunda ağızdan prednizon ve 10 mg/kg/gün siklosporin ile başlanır. İlk 3 aylık sürede yanıt olmayanlarla, hastalığı alevlenenlerde alternatif sekonder (*salvage*) tedaviler gündeme gelir (4, 31). Yakın zamanda yalnızca steroidin de kombinasyon rejimlerine benzer etkinlikte olabileceğine dair çalışmalar bildirilmiştir (54, 55).

Sekonder tedavilerde talidomid, PUVA, UVA1, UVB, ekstrakorporeal fotokemoterapi, mikofenolat mofetil, etretinat, hidrosiklorakin, intravenöz lidokain, rituksimab ve total lenfoid ışınlama ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (24, 26, 33, 56-68).

Kronik oral GVHH lezyonlarında topikal siklosporin solüsyonu, topikal azatiopürin solüsyonu, topikal budesonide solüsyonu ve PUVA tedavisi de etkili olabilmektedir (69-72).

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Simonsen M. Graft-versus-host-reactions: the history that never was, and the way things happened to happen. *Immunol Rev* 1985;88:5-23. [CrossRef]
2. Terzi E, Peksarı Y. Graft versus host hastalığı. *T Klin J Dermatol* 2001;11:227-36.
3. Häusermann P, Walter RB, Halter J, et al. Cutaneous graft-versus-host disease: a guide for the dermatologist. *Dermatology* 2008;216:287-304. [CrossRef]
4. Koca E, Akpek G. Graft versus host hastalığı ve tedavi yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:23-32.
5. Yeager AM, Vogelsang GB, Jones RJ, et al. 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.
6. Massumoto C, Benyunes MC, Sale G, et al. Close simulation 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.
7. Agbaht K, Altintas ND, Topeli A, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature. *Transfusion* 2007;47:1405-11. [CrossRef]
8. Hull RJ, Bray RA, Hillyer C, et al. Transfusion-associated chronic cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:327-32. [CrossRef]
9. Utkan G, Buyukcelik A, Demir O, et al. Post-transfusion acute graft versus host disease in a 17-year-old girl with a malignant mesenchymal tumor--report of a case. *Acta Med Austriaca* 2003;30:138-41.
10. Rubeiz N, Taher A, Salem Z, et al. Posttransfusion graft-versus-host disease in two immunocompetent patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:862-5. [CrossRef]
11. Berger RS, Dixon SL. Fulminant transfusion-associated graft-versus-host disease in a premature infant. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:945-50. [CrossRef]
12. Sakakibara T, Ida T, Mannouji E, et al. Post-transfusion graft-versus-host disease following open heart surgery. Report of six cases. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1989;30:687-91.
13. Schaffer JV. The changing face of graft-versus-host disease. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25:190-200. [CrossRef]
14. Valks R, Fernández-Herrera J, Bartolomé B, et al. Late appearance of acute graft-vs-host disease after suspending or tapering immunosuppressive drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:61-5.
15. Thomas ED. Bone marrow transplantation: a review. *Semin Hematol* 1999;36:95-103.
16. Vogelsang GB, Hess AD. Graft-versus-host disease: new directions for a persistent problem. *Blood* 1994;84:2061-7.
17. Hill GR, Krenger W, Ferrara JL. The role of cytokines in acute graft-versus-host disease. *Cytokines Cell Mol Ther* 1997;3:257-66.
18. Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000;95:2754-9.
19. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 1991;78:2120-30.
20. Champlin RE, Passweg JR, Zhang MJ, et al. T-cell depletion of bone marrow transplants for leukemia from donors other than HLA-identical siblings: advantage of T-cell antibodies with narrow specificities. *Blood* 2000;95:3996-4003.
21. Couriel D, Caldera H, Champlin R, et al. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004;101:1936-46. [CrossRef]

22. Sanli H, Ekmekçi P, Arat M, et al. Clinical manifestations of cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation: long-term follow-up results in a single Turkish centre. *Acta Derm Venereol* 2004;84:296-301. [\[CrossRef\]](#)
23. Akay BN, Sanli H, Topcuoglu P, et al. Black hairy tongue after allogeneic stem cell transplantation: an unrecognized cutaneous presentation of graft-versus-host disease. *Transplant Proc* 2010;42:4603-7. [\[CrossRef\]](#)
24. Sharp MT, Horn TD. Graft-versus-host disease. *Dermatology in general medicine*. Ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. 7th ed. New York, Mc Graw Hill Inc, 2008;258-67.
25. Zhan Q, Signoretti S, Whitaker-Menezes D, et al. Cytokeratin15-positive basal epithelial cells targeted in graft-versus-host disease express a constitutive antiapoptotic phenotype. *J Invest Dermatol* 2007;127:106-15. [\[CrossRef\]](#)
26. Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1998;134:602-12. [\[CrossRef\]](#)
27. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2001;98:2942-7. [\[CrossRef\]](#)
28. Prezpiorka D, Cleary K. Therapy of acute graft-versus-host disease. *Hematopoietic stem cell therapy*. Ed. Ball ED, Lister J, Law P. Philadelphia PA, Churchill Livingstone, 2000;531-40.
29. Wiesmann A, Weller A, Lischka G, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with PUVA (psoralen and ultraviolet irradiation): results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:151-5. [\[CrossRef\]](#)
30. Furlong T, Leisenring W, Storb R, et al. Psoralen and ultraviolet A irradiation (PUVA) as therapy for steroid-resistant cutaneous acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:206-12. [\[CrossRef\]](#)
31. Akpek G. Kronik graft versus host hastalığı: Yeni tanımlama ve sınıflama kriterleri. *Türk Hematoloji Derneği 9. Meziyet Sonrası Eğitim Kurs Kitabı* 2006;54-61.
32. Fimiani M, De Aloe G, Cuccia A. Chronic graft versus host disease and skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:512-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol* 2004;125:435-54. [\[CrossRef\]](#)
34. Goiriz R, Peñas PF, Delgado-Jiménez Y, et al. Cutaneous lichenoid graft-versus-host disease mimicking lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17:591-5. [\[CrossRef\]](#)
35. Şanlı H, Akay BN, Soydan E, et al. Clinical aspects of sclerodermatous type graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Turk J Hematol* 2010;27:91-8. [\[CrossRef\]](#)
36. Tokura Y, Yagi H, Iwasaki K, et al. Facial erythema and pigmentation as an initial manifestation of chronic graft-versus-host disease. *J Dermatol* 1994;21:185-8.
37. Baselga E, Drolet BA, Segura AD, et al. Dermatomal lichenoid chronic graft-vs-host disease following varicella-zoster infection despite absence of viral genome. *J Cutan Pathol* 1996;23:576-81. [\[CrossRef\]](#)
38. Sanli H, Anadolu R, Arat M, et al. Dermatomal lichenoid graft-versus-host disease within herpes zoster scars. *Int J Dermatol* 2003;42:562-4. [\[CrossRef\]](#)
39. Au WY, Yeung CK, Cheung MC, et al. Penile lichen sclerosus after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Dermatol* 2008;159:470-2. [\[CrossRef\]](#)
40. Schaffer JV, McNiff JM, Seropian S, et al. Lichen sclerosus and eosinophilic fasciitis as manifestations of chronic graft-versus-host disease: expanding the sclerodermoid spectrum. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:591-601. [\[CrossRef\]](#)
41. Akay BN, Sanli H, Topcuoglu P, et al. Nailfold capillary abnormalities are prevalent in sclerodermoid graft-versus-host disease and readily detected with dermatoscopy. *Br J Dermatol* 2010;162:1076-82. [\[CrossRef\]](#)
42. Sanli H, Akay BN, Arat M, et al. Vitiligo after hematopoietic cell transplantation: six cases and review of the literature. *Dermatology* 2008;216:349-54. [\[CrossRef\]](#)
43. Dilek I, Demirel T, Ustün C, et al. 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 Transplant* 1998;21:1159-61. [\[CrossRef\]](#)
44. Sanli H, Ekmekci P, Kusak F, et al. Hyperkeratosis of the nipple associated with chronic graft versus host disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Acta Derm Venereol* 2003;83:385-6. [\[CrossRef\]](#)
45. Sanli H, Arat M, Oskay T, et al. Evaluation of nail involvement in patients with chronic cutaneous graft versus host disease: a single-center study from Turkey. *Int J Dermatol* 2004;43:176-80. [\[CrossRef\]](#)
46. Sanli H, Kusak F, Arat M, et al. Simultaneous onset of chronic graft versus host disease and alopecia areata following allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Acta Derm Venereol* 2004;84:86-7.
47. Şanlı H, Özdemir E, Arat M, et al. Kronik graft versus host hastalığında gelişen oral likenoid lezyonların klinik özellikleri. *Türkderm* 2004;38:120-3.
48. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-56. [\[CrossRef\]](#)
49. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:31-47. [\[CrossRef\]](#)
50. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69:204-17. [\[CrossRef\]](#)
51. Lönnqvist B, Aschan J, Ljungman P, et al. Long-term cyclosporin therapy may decrease the risk of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 1990;74:547-8. [\[CrossRef\]](#)
52. Kansu E, Gooley T, Flowers ME, et al. Administration of cyclosporine for 24 months compared with 6 months for prevention of chronic graft-versus-host disease: a prospective randomized clinical trial. *Blood* 2001;98:3868-70. [\[CrossRef\]](#)



53. Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:369-92. [\[CrossRef\]](#)
54. Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* 2002;100:415-9. [\[CrossRef\]](#)
55. 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. [\[CrossRef\]](#)
56. Browne PV, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Response to thalidomide therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:865-9. [\[CrossRef\]](#)
57. Kapoor N, Pelligrini AE, Copelan EA, et al. Psoralen plus ultraviolet A (PUVA) in the treatment of chronic graft versus host disease: preliminary experience in standard treatment resistant patients. *Semin Hematol* 1992;29:108-12.
58. Ständer H, Schiller M, Schwarz T. UVA1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:799-800. [\[CrossRef\]](#)
59. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Gruss C, et al. Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:134-6. [\[CrossRef\]](#)
60. Enk CD, Elad S, Vexler A, et al. Chronic graft-versus-host disease treated with UVB phototherapy. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:1179-83. [\[CrossRef\]](#)
61. İlhan O, Arat M, Arslan O, et al. Extracorporeal photoimmunotherapy for the treatment of steroid refractory progressive chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci* 2004;30:185-7. [\[CrossRef\]](#)
62. Carcagni MR, De Aloe G, D'Ascenzo G, et al. Extracorporeal photopheresis in graft-versus-host disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:451-7. [\[CrossRef\]](#)
63. Basara N, Blau WL, Römer E, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:61-5. [\[CrossRef\]](#)
64. Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer ER, et al. Etretnate therapy for refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1999;93:66-70.
65. Gilman AL, Chan KW, Mogul A, et al. Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:327-34. [\[CrossRef\]](#)
66. Voltarelli JC, Ahmed H, Paton EJ, et al. Beneficial effect of intravenous lidocaine in cutaneous chronic graft-versus-host disease secondary to donor lymphocyte infusion. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:97-9. [\[CrossRef\]](#)
67. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2006;108:756-62. [\[CrossRef\]](#)
68. Bullorsky EO, Shanley CM, Stemmelin GR, et al. Total lymphoid irradiation for treatment of drug resistant chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:75-6.
69. Epstein JB, Reece DE. Topical cyclosporin A for treatment of oral chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:81-6.
70. Epstein JB, Nantel S, Sheoltch SM. Topical azathioprine in the combined treatment of chronic oral graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:683-7. [\[CrossRef\]](#)
71. Sari I, Altuntas F, Kocyigit I, et al. The effect of budesonide mouthwash on oral chronic graft versus host disease. *Am J Hematol* 2007;82:349-56. [\[CrossRef\]](#)
72. Redding SW, Callander NS, Haveman CW, et al. Treatment of oral chronic graft-versus-host disease with PUVA therapy: case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:183-7. [\[CrossRef\]](#)