

Kronik Graft Versus Host Hastalığında Gelişen Oral Likenoid Lezyonların Klinik Özellikleri

Araştırma

Study

Hatice Şanlı*, Esin Özdemir*, Mutlu Arat**, Pelin Koçyiğit*
Ender Soydan**, Hamdi Akan**

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı

Özet

Ülkemizde pek çok merkezde allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (AKHT) gerçekleştirilmektedir. AKHT'nin en önemli komplikasyonlarından biri kronik graft versus host hastalığıdır (KGVHH). Bu çalışmada, KGVHH'na bağlı olarak oral mukozada gelişen likenoid lezyonların klinik özelliklerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır. Hematopoietik Kök Hücre Nakil Ünitesinde 1996-2002 yılları arasında HLA uyumlu vericiden AKHT yapıldıktan sonra, KGVHH'na bağlı olarak oral likenoid lezyonların geliştiği 25 hastanın kayıtları incelendi. Hastalar ortalama olarak 25.48±17.21 ay (6-70 ay arası) izlendi. Çalışmaya alınan hastaların 13'ü kadın, 12'si erkek olup yaş ortalamaları 30.6±8.84 (17-46 yaş arası) idi. Oral likenoid lezyonların AKHT'dan ortalama 8.5±5.63 ay (1-24 ay arası) sonra ortaya çıktığı saptandı. Lezyonlar en çok beyaz plak daha az olarak erozyon-ülser, eritem ve beyaz retiküler çizgilenme şeklinde izlendi. Lezyonların en sık yerleşim yeri, bukkal mukozaya olup, bunu dudak mukozası, dil, dişeti ve orofarenks izlemekte idi. Hastaların yaklaşık olarak yarısı asemptomatik iken diğerleri kserostomi, ağrı ve/veya çiğnemede zorluktan yakınmakta idi. Hastaların 3'ünde kutanöz lezyon olmaksızın sadece oral lezyon izlenirken, 22'sinde KGVHH'nin likenoid tipte kutanöz tutulumu da mevcuttu. Bu hastaların 3'ünde (%13.6) oral lezyonlar kutanöz tutulumdan 1-3 ay önce ortaya çıkmıştı. İzlemleri sırasında 25 hastanın 22'sinde oral lezyonların yanı sıra KGVHH'nin diğer organ (karaciğer, göz, akciğer, gastrointestinal sistem veya böbrek) tutulumları da saptandı. AKHT sonrasında, hastaların önemli bir kısmında KGVHH'nin bir bulgusu olarak ortaya çıkan oral likenoid lezyonlar farklı klinik şekillerde görülebilmekte ve bu hastaların çoğunda tabloya yaygın KGVHH eşlik etmektedir. Oral likenoid lezyonlar, KGVHH'nin erken tanısı ve tedavisi açısından önemli bir yol gösterebilir. Bu nedenle, lezyonların çeşitli klinik özelliklerde olabildiği hatırlanarak, AKHT yapılan tüm hastalara asemptomatik dahi olsalar periyodik olarak oral mukozaya muayenesi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik graft-versus-host hastalığı, oral liken planus

Şanlı H, Özdemir E, Arat M, Koçyiğit P, Soydan E, Akan H. Kronik graft versus host hastalığında gelişen oral likenoid lezyonların klinik özellikleri. TÜRKDERM 2004; 38: 120-123.

Summary

Background and design: In this study, clinical profile of patients who had undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHCT) and later developed chronic graft versus host disease (CGVHD) related oral lichenoid lesions are analysed.

Materials and methods: Records of 25 patients who received AHCT between years 1996 to 2002 from HLA matched sibling donors at the stem cell transplantation unit were analysed. Patients were followed-up for a mean time of 25.48±17.21 months (range:6-70).

Results: Of the 25 patients 13 were female and 12 were men. Mean age was 30.6±8.84 (range:17-46) at the time of AHCT. Oral lichenoid lesions developed after 8.5±5.63 months (range:1-24) following the transplantation. White plaque was the most frequent manifestation and buccal mucosa was the most affected localisation. Approximately half of the patients were asymptomatic while the others had pain, xerostomia or difficulty in swallowing. Three of the patients had only oral lesions without cutaneous involvement of CGVHD; 22 patients had both oral and cutaneous lichenoid CGVHD. Of these 22 patients, 3 (%13.6) patients developed oral lesions 1-3 months before the onset of cutaneous disease. During follow-up, 22 of the 25 patients also had other organ involvements (liver, eye, lung, gastrointestinal system, kidney) of CGVHD.

Conclusion: CGVHD related oral lichenoid lesions, which may appear in different clinical forms, are important in the early diagnosis and treatment of CGVHD. Besides, oral lesions are accompanied by widespread CGVHD in a great majority of patients. We suggest that oral mucosa examinations should be periodically performed in all patients including asymptomatic ones who undergo AHCT.

Key Words: Chronic graft-versus-host disease, oral lichen planus

Şanlı H, Özdemir E, Arat M, Koçyiğit P, Soydan E, Akan H. Clinical profile of patients with chronic graft versus host disease related oral lichenoid lesions. TÜRKDERM 2004; 38: 120-123.

Alındığı Tarih: 14.11.2003 **Kabul Tarihi:** 26.02.2004

Yazışma Adresi: Dr. Esin Özdemir, 42. Caddesi, 455. Sokak, No: 1/6, Çukurambar 06520, Ankara
Tel: 0312 310 33 33-2805, e-mail: esinodemirank@hotmail.com

Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonundan (AKHT) ortalama olarak 100 gün sonra, alıcıların %30-50'sinde kronik graft versus host hastalığı (KGVHH) gelişmektedir. KGVHH, alıcı ve verici hücreleri arasındaki antijenik farklılıklar nedeniyle, verici T-hücreleri tarafından alıcının hücrelerine karşı başlatılan bir reaksiyondur. Bu reaksiyonda verici T-hücreleri proliferasyon, proinflamatuvar sitokinler salgılanmakta, dolaşımında alıcı dokularında yıkıma neden olan alloreaktif ve otoreaktif T-hücreleri bulunmakta; bunların sonucunda da pek çok sistemi ilgilendiren ve otoimmün hastalıklara benzer klinik bulgularla seyreden bir sendrom gelişmektedir. KGVHH'nda en sık tutulan organlar deri, gastrointestinal sistem ve karaciğerdir. KGVHH'nin geliştiği organların %80'inde, transplantasyondan sonra 3 ay-2 yıl içinde, oral mukozanın etkilendiği görülmektedir³. KGVHH, oral mukozada en sık olarak, liken planusu klinik ve histopatolojik olarak taklit eden likenoid erüpsiyonlar şeklinde bulgu vermektedir. KGVHH'nin bir bulgusu olan oral likenoid lezyonların patogenezinde, liken planusta olduğu gibi, otoreaktif T-lenfositlerin epitelin bazal tabakasını hasara uğratması yer alır⁴. Bu lezyonlar KGVHH'nin bazen en erken, bazen de tek semptomu olarak görülebilmektedir⁵. Oral lezyonların şiddetinin, KGVHH'nin şiddeti ile doğru orantılı olduğu da gözlenmiştir². KGVHH'nda görülen deri veya iç organ tutulumuna ait bulguların; ilaca bağlı yan etkiler, viral enfeksiyonlar gibi başka hastalıklarla karışabilmesi; oral likenoid lezyonların ise KGVHH için oldukça spesifik olmaları nedeniyle lezyonlar tanı yaklaşımı açısından oldukça önemlidir^{3,7}. Bu çalışmada, KGVHH'na bağlı olarak gelişen oral likenoid lezyonların klinik özelliklerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hematopoietik Kök Hücre Nakil Ünitesinde, 1996-2002 yılları arasında hematolojik neoplaziler nedeniyle, HLA-uyumlu vericiden AKHT yapılan 185 hasta içinde, KGVHH'na bağlı olarak oral likenoid lezyonların geliştiği 25 hastanın kayıtları incelendi. Bu hastaların 10'una kemik iliği, 15'ine periferik kök hücre transplantasyonu yapılmıştı. Hastaların çoğunda oral likenoid lezyonların tanısı, görünümün tipik olması ve eşlik eden likenoid deri tutulumunun varlığı nedeniyle klinik olarak konabildi. Görünümün

tipik olmadığı 5 vakada oral biyopsilerin histopatolojik incelemesi ile tanı kondu. Kutanöz lezyonu olan hastalarda KGVHH'nin deri tutulumu klinik ve histopatolojik değerlendirmelerle belirlendi⁸. Hastalar ortalama olarak 25.48±17.21 ay (6-70 ay arası) izlendi.

Bulgular

Çalışma grubunu oluşturan 25 hastanın 13'ü kadın, 12'si erkek idi. AKHT sırasında ortalama yaş 30.6±8.84 (17-46 yaş arası) olarak bulundu. Oral likenoid lezyonlar AKHT'dan ortalama 8.5±5.63 ay (1-24 ay arası) sonra ortaya çıkmıştı. Lezyonlar en çok beyaz plak, daha az oranda erozyon-ülser, eritem ve beyaz retiküler çizgilenme şeklinde izlendi (Tablo I) (Şekil 1-3). Lezyonların en sık yerleşim yeri, bukkal mukozaya olarak saptandı. Bunu dudak mukozası, dil, dişeti ve orofarenks izlemekte idi (Tablo II). Lezyonlar hastaların yaklaşık olarak yarısında semptomsuz iken muhtemelen sikka tipi tutulumun da eşlik ettiği hastalarda kserostomi semptomu mevcut idi; diğer semptomlar ağrı ve çiğnemede zorluk idi (Tablo III).

Hastaların 3'ünde (%12) kutanöz lezyon olmaksızın sadece oral lezyon izlenirken, 22'sinde (%88) KGVHH'nin likenoid tipte kutanöz tutulumu da izlenmekteydi. Bu hastaların 3'ünde (%13.6) oral lezyonlar kutanöz tutulumdan 1-3 ay önce ortaya çıkmış, 5 hastada (%22.7) oral ve kutanöz lezyonlar eşzamanlı olarak gelişmiş, 14 hastada (%63.6) oral likenoid lezyonlar kutanöz lezyonların ortaya çıkışından ortalama 5.8±3.16 ay sonra ortaya çıkmıştı. İzlem süresi içinde 25 hastanın 22'sinde (%88) oral lezyonların yanı sıra KGVHH'nin iç organ tutulumu da mevcut idi. Bu hastaların %81.8'inde karaciğer, %50'sinde göz, %27.3'ünde akciğer, %18.2'sinde gastrointestinal sistem ve %4.5'ünde böbrek tutulumu vardı.

Lezyonların klinik görünümü	Görülme oranı (n=25)
Beyaz plak	%72
Erozyon-ülser	%52
Eritem	%20
Beyaz retiküler çizgilenme	%16

Tartışma

AKHT sonrasında gelişen en önemli komplikasyonlardan biri olan KGVHH, önlenmesi ve tedavisi için kullanılan tüm ajanlara karşın, halen hastaların yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkilemeye



Şekil 1: Dilde beyaz plak, dilde ve üst dudakta eroziv likenoid lezyonlar.



Şekil 2: Dudaklarda beyaz plak görünümü.



Şekil 3: Bukkal mukozada retiküler çizgilenme.

devam etmektedir. KGVHH'da en sık tutulan hedef organ deridir. KGVHH, mononükleer hücre aracılı epitel hasarı ile deride likenoid veya sklerodermoid değişikliklere yol açarken, oral mukozada da likenoid lezyonlara neden olmaktadır. Otoimmün bir süreç olarak kabul edilebilen KGVHH; diğer otoimmün hastalıkların anlaşılmasına da ışık tutabilecek bir model olarak görülmektedir ve bu açıdan da araştırmacıların ilgisini çekmektedir.

KGVHH'nı konu alan literatürlerde oral lezyonların özelliklerinin detaylı olarak belirtilmediği, genellikle lezyonların yerleşim yeri ve klinik görünümünün verilmesiyle yetinildiği görülmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde diğer çalışmalarda da lezyonların en çok bukkal mukozada yerleştiği^{2,7,9}; bunu labial mukozaya, dil ve damak tutulumunun takip ettiği görülmektedir^{2,7}. Bu durum normal popülasyonda görülen liken planusunun yerleşim yeri ile uyumludur⁴.

Bizim hastalarımızda lezyonların sıklıkla beyaz plak şeklinde olduğu, bunu erozyon-ülser, eritem ve beyaz retiküler çizgilenmenin izlediği saptanmıştır. Diğer çalışmalarda araştırmacılar en sık olarak retiküler çizgilenmeye rastlamışlar, plak tip lezyonları özellikle dilde izlemişler, daha nadiren de eroziv lezyonlar saptamışlardır^{2,3,7,9}.

Transplantasyondan sonra lezyonların ortaya çıkışına

Lezyonların yerleşim yeri	Görülme oranı (n=25)
Bukkal mukozaya	%64
Dudak	%52
Dil	%32
Dişeti	% 8
Orofarenks	% 4

Semptom	Görülme oranı (n=25)
Asemptomatik	%48
Kserostomi	%32
Ağrı	%24
Çiğnemede zorluk	% 4

dek geçen süre hastalarımızda ortalama 8.5 ± 5.63 ay (min:1 max:24 ay) olarak bulunmuştur ve bu süre literatürde bildirilen sürelerle uyumludur^{1,3}.

Bu çalışmada 25 hastanın 3'ünde (%12) yalnız oral mukozada likenoid tutulum olup KGVHH'na ait başka bulgu saptanmamıştır. Demarosi ve ark.nın çalışmasında da KGVHH olan 14 hastanın 3'ünde (%21.4) başka organ tutulumu olmaksızın sadece oral mukoza tutulumu olduğu belirtilmektedir⁶.

Nakamura ve ark., kserostomi, tükrük salgısında azalma, parotis bezinde şişlik ve ağrı gibi diğer oral semptomlarla karşılaştırıldığında, KGVHH tanısı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunan tek klinik bulgunun oral likenoid lezyonlar olduğunu ortaya koymuşlardır. Kserostominin ise, ilaçlara bağlı olarak da gelişebilmesi nedeniyle, GVHH tanısı için özgülüğü düşüktür⁷.

Çalışma grubumuzda, oral likenoid lezyonlar transplantasyondan aylar sonra, farklı klinik şekillerde ve hastaların yaklaşık olarak yarısında asemptomatik olarak ortaya çıkmıştır. Bu hastaların çoğunda, tabloya yaygın KGVHH'nin eşlik ettiği görülmüştür. Oral lezyonların KGVHH'nin en sık görülen bulgusu olması, KGVHH'nin varlığı kadar şiddeti ile ilgili de fikir verebilmesi, KGVHH'nin ilk, bazen de tek bulgusu olabilmesi ve oral mukozanın muayene ve biopsi örneği alınması için kolaylıkla erişilebilen bir bölge olması nedeniyle AKHT yapılan tüm hastalara asemptomatik dahi olsalar, periyodik olarak oral mu-

koza muayenesi yapılmalıdır. Özet olarak bu çalışma oral likenoid lezyonların, KGVHH'nin erken tanısı ve tedavisi açısından önemli bir yol gösterici olduğunu vurgulamaktadır.

Kaynaklar

1. Antin J: Clinical practice. Long-term care after hematopoietic-cell transplantation in adults. *N Engl J Med* 2002;347:36-42.
2. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH ve ark: Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. *Arch Intern Med* 1984;144:1591-15953.
3. Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Vliet-Constantinidou CV ve ark : The oral manifestations of chronic graft versus host disease in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Oral Pathol Med* 2001;30:148-153.
4. Gallagher GT: Biology and pathology of the oral mucosa. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. 5th ed. New York: McGraw Hill; 1999: s.1317.
5. Vogelsang GB, Wagner JE: Graft-versus-host disease. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1990;4:625-639.
6. Demarosi F, Bez C, Sardella A ve ark: Oral involvement in chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 2002;138:842-843.
7. Nakamura S, Hiroki A, Shinohara M ve ark: Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:556-563.
8. Johnson MLJ, Farmer ER: Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:369-392.
9. Dahlöf G, Heimdahl A, Modeer T ve ark: Oral mucous membrane lesions in children treated with bone marrow transplantation. *Scand J Dent Res* 1989;97:268-277.