

**Graft versus host disease je vzácná, potenciálně  
letální komplikace po transplantaci jater  
- popis případu**

**Hejlová Irena, Sticová Eva, Slavčev Antonij,  
Gottfriedová Halima, Král Jan, Froněk Jiří,  
Kieslichová Eva, Špičák Julius, Trunečka Pavel  
IKEM, Praha**

# Popis případu

- Muž, 62 let
- RA: negativní
- OA: lupenka, jinak negativní
- nekuřák, alkohol zcela výjimečně
- 3/2012 bolesti břicha, zvracení
  - ulcerace bulbu duodena, malé varixy jícnu
  - cirhóza jater, dysfunkce jater Child C, etiologie nezjištěna

# Popis případu

- 8/2012 vyšetřen na KH IKEM
  - dysfunkce jater Child C, mírná jaterní encefalopatie
  - stav po HBV s plnou sérokonverzí
- 9/2012 předtransplantační vyšetření bez KI
- 10/2012 zařazen na WL k Tx jater

# Ortotopická transplantace jater (OLT)

- 12/2012 OLT
  - dárce: muž, 36 let
  - výkon bez komplikací, rychlý rozvoj funkce štěpu
  - dimise 18.POD
  - medikace při dimisi:
    - Advagraf, CellCept, Prednison 10mg
    - Biseptol, Zovirax, Zeffix
    - Ursosan, Apo-Ome, Rocaltrol, Ca, Mg, Agen, Coryol

# 1.M po OLT

- 23.POD
  - 2 dny nesvědivý makulopapulózní exantém trupu a končetin
  - susp. alergie na Biseptol- EX, cetirizin
- 30.POD
  - exantém trvá, Prednison z 10 na 20mg/d
  - dermatolog: polékový exantém, dexamethasonová mast
- pomalá regrese exantému
- funkce štěpu jater výborná
- subj. snížená chuť k jídlu, jinak bez symptomů



*převzato od Chen X. WJG 2012; 18: 84-89*

## 3.M po OLT

- 86. POD recidiva kožních změn
- dermatolog:
  - dlaně masivní deskvamace, ragády
  - bérce erytémové plochy s jemnou deskvamací
  - trup, lokty: ložiska charakteru lupenky

Závěr: lupenka? - lokální léčba

- JT, KO v normě



## 3.M po OLT

- 93. POD: purpura bérců
- akutní těžká trombocytopenie
- ITP v.s. (imunní trombocytopenická purpura)
- sl. + protilátky vázané na Tro
- 3g SoluMedrol+ IVIG, Prednison 70mg/d
- CMV 185kopií/ml, Valcyte
- bez zn. lymfoproliferace (krev, kostní dřeň)
- úprava KO, vymizení kožních změn

KREVNÍ OBRAZ+Dif	
Leukocyty	10.5 x10 <sup>9</sup> /l
Neutrofily	7.392 x10 <sup>9</sup> /l
Lymfocyty	1.113 x10 <sup>9</sup> /l
Monocyty	1.302 x10 <sup>9</sup> /l
Eosinofily	0.504 x10 <sup>9</sup> /l
Basofily	0.094 x10 <sup>9</sup> /l
Erytrocyty	3.98 x10 <sup>12</sup> /l
hemoglobin	114 g/l
Hematokrit	0.344 ob.podil
Trombocyty	1 x10 <sup>9</sup> /l

# 5.M po OLT

- Prednison 20mg→10mg/d
- recidiva kožních změn
- **Kožní excize**
  - povrchová psoriasiformní dermatitida
  - dyskeratocyty v epidermis/epitelu adnex
  - závěr: perzistující akutní GvHD/ polékové změny
- **HLA typizace periferní krve**
  - detekce příměsi DNA specificky odpovídající profilu dárce
- **DNA polymorfismy** fragmentační analýzou (ÚHKT)
  - ve vzorku periferní krve genotyp **dárce (2%)**

→ **GVHD**



## 5-9 M po OLT

- Prednison 70 mg s efektem na symptomy
- nemožnosti snižovat dávky, recidivy symptomů
- pancytopenie
- malnutrice
- infekční komplikace
  - purulentní gonartritida
  - soor
  - klostridiová enterokolitida
- exitus letalis 9M po OLT na septický šok a multiorgánové selhání

# GVHD- graft versus host disease

imunokompetentní lymfocyty dárce

imunosuprimovaný příjemce neschopný  
eliminovat dárcovské lymfocyty

# GVHD- incidence, mortalita

- **po SCT**

- INCIDENCE 30-60%
- MORTALITA 50%

Bolanos-Meade J. Curr Opin Hematol 2005;12:40-4.

- **potransfúzní GVHD**

- T-lymfocyty krevních derivátů, immunosuprimovaní pacienti
- MORTALITA 90-100%

Kopolovic I et al. Blood 2015;126:406-414.

- **po OLT**

- INCIDENCE cca 0,1-1%
- MORTALITA 70-90%

Kohler S et al. Transpl Int 2008;21:441-451.

Perri R. Liver Transplantation 2007;13:1092-1099.

# GVHD po OLT

- ve štěpu jater  $10^9$ - $10^{10}$  imunologických buněk dárce  
(portální pole)

1998;28:84.

Norris S et al. J Hepatol

- dárcovské CD3+ T-lymfocyty (průměr 5%) detekovány u 38/49 (77%) pacientů 2.POD pacientů OLT
- většinou vymizí do 3 týdnů

Domati-Saad R. Am J Transpl 2005;5:2968-2973.

- pozdější makrochimerismus (nad 1%) periferní krve patognomický pro GVHD

# GVHD po OLT- příznaky

- doba do prvních příznaků: 2-6 týdnů po OLT

Smith DM. Transplantation 2003;75:118-26.

- kůže- exantém (94%)
- GIT- průjem (54%)
- kostní dřeň- pancytopenie (54%)
- febrilie (66%)

Akbulut S. WJG 2012;18:5240-5248

NE játra (pro dárcovské lymfocyty jsou,, vlastní,,)

# GVHD po OLT- rizikové faktory

- velký ( $\geq 40$ let) věkový rozdíl dárce (mladší) a příjemce (starší)

Akbulut S. WJG 2012;18:5240-5248

Smith DM. Transplantation 2003;75:118-26.

- věk příjemce nad 65 let

Smith DM. Transplantation 2003;75:118-26.

- shoda v HLA

- dárce homozygot ve všech HLA

- příjemce obsahuje tyto antigeny

Smith DM. Transplantation 2003;75:118-26.

Soejima Y. Liver Transplantation 2004;10:460-464.

Perri R. Liver Transplantation 2007;13:1092-1099.



- zvýšená imunosuprese pre-OLT

Kohler S et al. Transpl Int 2008;21:441-451.

# GVHD po OLT- diagnóza

- klinické příznaky
- kožní biopsie
- průkaz makrochimerismu ( $>1\%$ ) v periferní krvi

# GVHD po OLT- terapie

- empirická, účinná standardní léčba není známa

## **zvýšení imunosuprese**

- vysoké dávky kortikoidů 61 / 87 pacientů
  - resoluce symptomů, malý dlouhodobý efekt

Akbulut S. WJG 2012;18:5240-5248

- deplece T-lymfocytů (ATG, OKT3)
- anti IL2 receptoroví antagonisti (daclizimab, basilifimab)
- anti TNF-alfa (infiximab)
  - mortalita vysoká ve všech skupinách

Perri R. Liver Transplantation 2007;13:1092-1099

## **snížení/ vysazení imunosuprese**

- 6 dospělých (3 zemřeli), 5 dětí (1 zemřelo)
- iniciální zhoršení symptomů, riziko rejekce

Perri R. Liver Transplantation 2007;13:1092-1099



# Závěr

- GVHD je vzácná komplikace po transplantaci jater
- diagnóza může být obtížná pro nespecifičnost příznaků (kožní, hematologické, gastrointestinální)
- účinná standardní léčba není známa
- letalita onemocnění je vysoká