

Nowe kryteria rozpoznania i klasyfikacji przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi- raport z Warsztatów Transplantologicznych Warszawa 2006

New criteria of diagnosis and staging of chronic graft versus host disease – report from Transplantation Workshop Warsaw 2006

Jan Maciej Zaucha¹, Dominik Dytfeld², Małgorzata Rokicka³, Aleksandra Hołowiecka-Goral⁴, Dorota Hawrylecka⁵, Tigran Torosian³, Mirosław Markiewicz⁴, Jacek Wachowiak⁶, Jerzy Kowalczyk⁷, Jerzy Hołowiecki⁴

1 Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik: Prof. dr hab. med. Andrzej Hellmann

2 Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik: Prof. dr hab. med. Mieczysław Komarnicki

3 Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik Kliniki Prof. dr hab. n. med. Wiesław W. Jędrzejczak

4 Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Kostnego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Kierownik: Prof. dr hab. med. Jerzy Hołowiecki

5 Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik: Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki

6 Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik: Prof. dr hab. med. Jacek Wachowiak

7 Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Lublinie

Kierownik: Prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

Słowa kluczowe: przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, alogeniczna transplantacja komórek hematopoetycznych, rozpoznanie, klasyfikacja, zmiany narządowe

Key Words: chronic graft versus host disease, allogeneic hematopoietic cell transplantation, diagnosis, staging, organ involvement

STRESZCZENIE: W raporcie przedstawiono nowe kryteria rozpoznania i klasyfikacji przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (cGVHD) zaproponowane przez grupę roboczą Narodowego Instytutu Zdrowia USA. Szczegółowo omówiono zasady rozpoznania i różnicowanie przewlekłej choroby GVH z jej postacią ostrą oraz zasady oceny zaawansowania narządowego (0-3) oraz ogólnego (łagodna, umiarkowana i ciężka). Nowa klasyfikacja zaawansowania ogólnego cGVHD zastępuje dotychczasowy podział cGVHD na postać ograniczoną i rozległą. Stanowi ona dla klinicystów wskazówkę co do konieczności włączenia leczenia systemowego oraz pozwala na obiektywną ocenę wyników dotychczasowego leczenia.

SUMMARY: This report summarizes new criteria for diagnosis and staging of cGVHD proposed by the Working Group of the National Institutes of Health, USA. Details regarding the diagnosis of cGVHD and differentiation with acute GVHD category, a new clinical scoring system (0-3) as well as the proposed new guidelines for global assessment (mild, moderate, severe) of cGVHD are discussed. New global classification of cGVHD substitutes the prior classification of cGVHD (limited and extensive). It should serve as a recommendation for the initiation of systemic therapy and should help with objective assessment of the ongoing therapy.

Wstęp

Przewlekła choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi (ang: chronic graft-versus-host disease, cGVHD) stanowi największy problem kliniczny u chorych, u których z powodzeniem wykonano alogeniczną transplantację komórek układu krwiotwórczego (ang: hematopoietic cell transplantation, HCT). Symptomy cGVHD przypominają objawy jakie występują w chorobach o podłożu autoimmunologicznym i w chorobach układu immunologicznego takich jak twardzina, zespół Sjögrena, marskość żółciowa pierwotna, zarostowe zapalenie oskrzelików (ang. bronchiolitis obliterans, BO), cytopenie autoimmunologiczne i pierwotne niedobory odporności. Patogeneza przewlekłej choroby GVH do dziś nie jest dobrze poznana. Wydaje się, że w jej rozwoju najważniejszą rolę odgrywa utrata zdolności do selekcji autoreaktywnych limfocytów Th2 przez grasnicę uszkodzoną pod wpływem kondycjonowania i/lub ostrej GvHD. W rezultacie autoreaktywne limfocyty Th2 uwolnione z grasicy na obwód sprzyjają produkcji autoprzeciwciał przez limfocyty B.¹ Narządy docelowe cGVHD to skóra, śluzówki jamy ustnej i przewodu pokarmowego, oczy, płuca, mięśnie i stawy, narządy moczowo-płciowe, wątroba, układ krwiotwórczy i immunologiczny oraz błony surowicze.

Objawy cGVHD pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych trzech lat po transplantacji, zwykle między 3 a 24 miesiącem. Choroba może dotyczyć wielu narządów- wówczas rozpoznanie jest łatwiejsze, lub być ograniczona tylko do jednego narządu- sprawiać to może trudności diagnostyczne, szczególnie jeśli dotyczy narządów zwykle nie zajętych w przebiegu cGVHD takich jak stawy lub nerki. Raportowana częstość występowania cGVHD po HCT wynosi od 6% do 80%. Tak duża rozbieżność wynika z przyczyn obiektywnych warunkowanych przez różny typ dawcy i stopień zgodności dawcy z biorcą w zakresie antygenów układu HLA, płeć dawcy i biorcy, wiek biorców, zróżnicowane źródła przeszczepianych komórek (szpik, krew obwodowa, krew pępowinowa) oraz zastosowaną profilaktyką GVHD, w tym deplecję limfocytów T *in vivo* lub *in vitro* i wreszcie infuzję limfocytów dawcy po transplantacji, jak również z przyczyn subiektywnych wynikających z braku wystandaryzowanych, powszechnie przyjętych kryteriów diagnostycznych cGVHD, zróżnicowania w doświadczeniu klinicznym osób zajmującymi się chorymi po alogenicznej HCT transplantacji oraz zmienności szczególnie wczesnych objawów cGVHD. Dotychczasowe badania dość dobrze zidentyfikowały czynniki ryzyka rozwoju cGVHD po HCT, spośród których należy wymienić występowanie choroby ostrej GVHD, starszy wiek biorcy, dawca kobieta dla biorcy mężczyzny oraz ostatnio zastosowanie

komórek krwi obwodowej mobilizowanej czynnikami wzrostu. Nie odnosiły się one jednak do kryteriów diagnostycznych oraz oceny stopnia zaawansowania cGVHD. Dotychczasowa powszechnie znana klasyfikacja cGVHD opierała się na wynikach niewielkiego (20 chorych) retrospektywnego badania.² Okazała się ona jednak w praktyce klinicznej słabo powtarzalna i rokowniczo mało użyteczna. Stąd też podjęto próbę opracowania nowych kryteriów diagnostycznych oraz nowej klasyfikacji zaawansowania cGVHD przez grupę ekspertów w ramach grupy roboczej zorganizowanej przez Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych.³ Celem niniejszego opracowania jest zapoznanie polskiego czytelnika z wynikami ich pracy, omówienie nowej klasyfikacji oraz zaproponowanie dla niej polskiego nazewnictwa, tak aby najlepiej oddać intencje anglojęzycznych ekspertów opracowujących klasyfikację oraz ujednoczyć sposób oceny cGVHD w ośrodkach transplantacyjnych w Polsce. Niniejszy raport jest podsumowaniem prac rozpoczętych podczas dorocznych Warsztatów Transplantologicznych organizowanych przez Profesora Jerzego Hołowieckiego, a następnie kontynuowanych w poszczególnych ośrodkach i dyskutowanych przed ich publikacją przez wszystkich współautorów drogą elektroniczną.

Nowe kryteria rozpoznawania i klasyfikacji cGVHD oraz rekomendacji dotyczących włączenia leczenia systemowego

Rozpoznanie przewlekłej choroby GVH wymaga:

1. Odróżnienia od postaci ostrej choroby GVH (Tabela 1)
2. Obecności co najmniej jednego objawu patognomonicznego lub obecności przynajmniej jednego objawu wskazującego potwierdzonego przez badanie histopatologiczne lub inny test (Tabela 2)
3. Wykluczenia innych przyczyn stwierdzanych zmian

Nowa klasyfikacja przewlekłej choroby GVH wymaga:

1. punktacji w skali 0-3 każdego zajętego narządu lub miejsca poprzez obiektywną ocenę nasilenia objawów, odchyień w badaniu przedmiotowym oraz w badaniach laboratoryjnych lub obrazowych (Tabela 3)
2. określenia ogólnego stopnia nasilenia cGVHD (choroba łagodna, umiarkowana, ciężka) na podstawie punktacji narządowej

Leczenie systemowe jest rekomendowane u chorych z chorobą umiarkowaną i ciężką

Omówienie

Kategorie objawów cGVHD

Podstawą rozpoznawania przewlekłej choroby GVH jest stwierdzenie charakterystycznych objawów. Zostały one zakwalifikowane przez grupę ekspertów do 4 kategorii (Tabela 2). Koncepcyjnie kategoryzacja ta zasadza się na ocenie prawdopodobieństwa, że dany objaw jest spowodowany przez cGVHD (Pavletic, osobista rozmowa). Objawy z trzech pierwszych kategorii nie występują w postaci ostrej choroby GVH. Do nich należą objawy **patognomiczne** (ang. diagnostic), których obecność pozwala na jednoznaczne rozpoznanie cGVHD bez konieczności wykonywania jakichkolwiek dodatkowych badań, **wskazujące** (ang. distinctive), które z dużym prawdopodobieństwem wskazują na obecność cGVHD, ale same nie pozwalają na postawienie rozpoznania cGVHD bez wykonania dodatkowych badań np. badania histopatologicznego, radiologicznego lub obecności przynajmniej jednego patognomicznego objawu w innym narządzie, **inne- mniej specyficzne** objawy, które również wskazują na obecność cGVHD, ale mogą być wywołane innymi przyczynami. Do czwartej kategorii należą objawy **wspólne**, czyli takie, które występują zarówno w ostrej jak i przewlekłej postaci choroby GVH.

Przykładowe objawy cGVHD

Szczegółowy podział i opis objawów cGVHD znajdują się w raporcie grupy roboczej³. Poniżej omówiono te, których obecność pozwala na rozpoznanie cGVHD (objawy patognomiczne) jak również te, których ocena stopnia nasilenia wpływa na określenia ogólnego stopnia nasilenia cGVHD.

Skóra

Wśród zmian skórnych patognomicznych dla cGVHD należy wymienić poikilodermię, czyli zanik pstry skóry (zmiany barwnikowe i zanikowe skóry), zmiany liszajopodobne i twardzinopodobne. Zaawansowane zmiany skórne często wiążą się z jej nadwrażliwością nawet na drobne urazy oraz utrudnionym gojeniem się ran. Przykładem objawu wskazującego na cGVHD nie występującego w ostrej chorobie GVHD jest odbarwienie. Pozwala ono na rozpoznanie cGVHD tylko w przypadku potwierdzenia rozpoznania cGVHD poprzez badanie

histopatologiczne lub laboratoryjne skóry lub innego narządu. Upośledzenie wydzielania potu i nietolerancja zmian temperatury wynikająca z utraty gruczołów potowych należą do mniej specyficznych objawów cGVHD. Natomiast inne często spotykane objawy takie jak rumień, plamisto-grudkowa wysypka, czy świąd występują zarówno w postaci ostrej i przewlekłej choroby GVH.

Paznokcie i owłosienie

Zmiany dotyczące paznokci (Tabela 2), które często towarzyszą zajęciu skóry w przebiegu cGVHD należą jedynie do objawów wskazujących i nie wystarczają do rozpoznania cGVHD. Dotyczy to również zmian owłosienia wyrażających się pojawieniem nowych bliznowaciejących bądź niebliznowaciejących obszarów łysienia plackowatego. Rozrzedzenie owłosienia na głowie należy do objawów stosunkowo częstych, ale mniej specyficznych (Tabela 2)

Jama ustna

Zmiany w jamie ustnej w przebiegu GVHD z pewnym uproszczeniem można podzielić na „białe” i „czerwone”. Do zmian białych należą zmiany liszajopodobne (plamkowe lub siateczkowe) oraz zmiany o charakterze zwiększonego rogowacenia pod postacią pasm i tarczek (rogowacenie białe, inaczej leukoplakia). Najczęściej są zlokalizowane na błonie śluzowej policzków⁴. Zmiany te należą do objawów patognomicznych. Do nich należy również ograniczenie ruchomości jamy ustnej spowodowane zmianami twardzinowymi skóry wokół jamy ustnej. Do objawów wskazujących należy suchość jamy ustnej, występowanie torbieli śluzowych, owrzodzeń, zmian rzekomobłoniastych oraz zanikowych. Zmiany „czerwone” pod postacią rumienia ograniczonego lub rozlanego występują zarówno w ostrej i przewlekłej postaci choroby GVH⁵.

Oczy

W przebiegu cGVHD często dochodzi do zajęcia oczu. Pojawienie się zespołu suchego oka udokumentowanego niskimi wartościami testu Schirmera (≤ 5 mm po 5 minutach) lub suchego zapalenia rogówki i spojówki potwierdzonego badaniem w lampie szczelinowej z pośrednimi wartościami testu Schirmera (6-10mm) jest wystarczające do rozpoznania cGVHD pod warunkiem występowania objawów wskazujących przynajmniej jeszcze w jednym narządzie.

Narządy płciowe

Zajęcie narządów płciowych w przebiegu cGVHD dotyczy kobiet i często współistnieje z zajęciem jamy ustnej. Objawia się powstawaniem nadżerek, owrzodzeń a w skrajnych przypadkach przetok. Objawy te wskazują na cGVHD, ale zawsze wymagają różnicowania z innymi przyczynami (infekcje, nowotwory, działanie toksyczne leków). Do objawów patognomicznych należą zmiany liszajopodobne oraz zbliźnowacenie pochwy lub jej zwężenie. Klinicznie zajęcie narządów płciowych może objawiać się dyspareunią, której nasilenie pomaga w punktacji zaawansowania zmian (Tabela 3).

Przewód pokarmowy i stan odżywienia

Przewód pokarmowy często jest zajęty w chorobie GVH, ale wiele objawów występuje zarówno w postaci ostrej jak i przewlekłej, jak również może być wywołane szeregiem innych przyczyn takich jak działanie uboczne leków (mykofenolan mofetilu), infekcje, zespół jelita drażliwego, stąd też diagnostyka różnicowa jest niezwykle ważna, szczególnie w przypadku braku objawów cGVHD w innych narządach. Tylko obecność błony poprzecznej oraz zwężenia między górną i środkową częścią przetyku należą do objawów patognomicznych. Wyniszczenie może być objawem cGVHD, ale również może być spowodowane innymi czynnikami (niedostateczne odżywianie, hyperkatabolizm). Przewlekłej chorobie GVH może towarzyszyć zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, będąca przyczyną biegunk i niedożywienia. Włączenie substytucji enzymami trzustkowymi może przynieść dużą poprawę kliniczną. Należy podkreślić, że zmiany endoskopowe pod postacią zaczerwienienia i obrzęku błony śluzowej z obecnością nadżerek i z histopatologicznymi zmianami pod postacią apoptozy komórek nabłonkowych, czy zanikania komórek krypt nie są uważane za objawy patognomiczne cGVHD. Pozwalają na rozpoznanie cGVHD, o ile stwierdza się objawy wskazujące w innym narządzie.

Wątroba

Laboratoryjne wykładniki uszkodzenia wątroby w przebiegu ostrej i przewlekłej postaci choroby GVH są od siebie nie do odróżnienia. Zwykle stwierdza się zmiany cholestatyczne (wzrost bilirubiny i fosfatazy alkalicznej), mogą one także przypominać ostre zapalenie wątroby (wzrost aktywności transaminaz). Jako że podobne zmiany mogą być wywołane przez szereg innych przyczyn, biopsja wątroby, szczególnie gdy wydaje się ona jedyną lokalizacją choroby GVH, jest nieodzowna do potwierdzenia rozpoznania. Trzeba wspomnieć, że badanie histopatologiczne bioptatu wątroby nie pozwala jednak na precyzyjne odróżnienie postaci ostrej od przewlekłej choroby GVH, w związku z tym przewlekłej

choroby GVH na podstawie samej biopsji wątroby rozpoznać nie można. Wymagane jest stwierdzenie co najmniej jednego objawu wskazującego w innym narządzie.

Płuca

Klinicznie zajęcie płuc w przebiegu GVH manifestuje się zarostowym zapaleniem oskrzelików (BO) ze stopniowo narastającą dusznością przy wysiłku, kaszlem i świstami. Najwięcej problemów diagnostycznych istnieje wtedy, gdy płuca są jedynym narządem zajęтым w przebiegu choroby GVH. Wówczas do potwierdzenia rozpoznania należy wykonać biopsję otwartą płuca. W przypadku obecności choć jednego objawu wskazującego w innym narządzie biopsja płuca nie musi być wykonana pod warunkiem stwierdzenia charakterystycznych odchyłeń w badaniach spirometrycznych i zmian radiologicznych.

Rozpoznanie BO można postawić przy spełnieniu następujących kryteriów:

1. Stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1 , czyli objętości powietrza usuniętej z płuc podczas pierwszej sekundy wydechu) do natężonej pojemności życiowej (FVC, objętości powietrza usuniętej z płuc podczas całego wydechu) jest mniejszy niż 70% i FEV_1 jest mniejsze niż 75% przewidywanego. Stwierdza się również zwiększenie $>120\%$ przewidywanej objętości zalegającej RV^6
2. Obecność w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości na skanach wdechowych i wydechowych objawu pułapki powietrznej⁷, pogrubienia ścian oskrzelików, rozstrzeni oskrzeli.
3. Wykluczenie infekcji dróg oddechowych poprzez badania radiologiczne, mikrobiologiczne włącznie z wykonaniem płukania oskrzelowo-pęcherzykowego
4. Wykluczenie kryptogennego organizującego się zapalenia płuc zwanego dawniej idiopatycznym zarostowym zapaleniem oskrzelików (ang. BOOP), które należy do objawów wspólnych dla ostrej i przewlekłej choroby GVH

Układ mięśniowo-szkieletowy oraz stawy

Objawy patognomoniczne obejmują zapalenie powięzi najczęściej przedramion oraz kończyn dolnych z towarzyszącym stwardnieniem otaczającej jej skóry i tkanki podskórnej. Należy podkreślić, że makroskopowo skóra nad zajęętą powięzią może być niezmienną. Rzadko występujące zapalenia mięśni, które mogą się manifestować miopatią mięśni proksymalnych, należą do objawów wskazujących.

Odróżnienie przewlekłej choroby GVH od postaci ostrej

Nowością obecnej klasyfikacji choroby GVH jest to, że podstawą rozróżnienia ostrej postaci choroby od przewlekłej nie jest jak dotąd arbitralnie przyjęte kryterium 100 dni, ale obecność objawów charakterystycznych dla cGVHD (Tabela 1). Grupa robocza zaproponowała rozróżnienie dwóch typów (kategorii) choroby GVH, każdy z dwoma podtypami (Tabela 2). Szerokie pojęcie ostrej choroby GVH obejmuje **klasyczny** typ ostrej GVHD objawiający się grudkowo plamistą wysypką, nudnościami, wymiotami, anoreksją, biegunką, niedrożnością jelit oraz cholestatycznym zapaleniem wątroby, które pojawiają się w ciągu 100 dni od transplantacji lub infuzji limfocytów dawcy oraz typ **przetrwały** (nawrotowy, późny) charakteryzujący się objawami takimi jakie występują w postaci klasycznej ostrej choroby GVH, ale bez jednoczesnego występowania objawów patognomicznych (diagnostycznych) lub wskazujących na istnienie przewlekłej postaci choroby GVH, które pojawiają się po dniu 100 od HCT lub infuzji limfocytów dawcy (DLI), często w okresie zmniejszenia immunosupresji.

Szerokie pojęcie przewlekłej choroby GVH obejmuje **klasyczny** typ przewlekłej choroby GVH, w której nie pojawiają się objawy charakterystyczne dla postaci ostrej oraz typ **mieszany**, w którym objawy przewlekłej choroby GVH występują jednocześnie z objawami ostrej choroby GVH.

Konsekwencją powyższego rozgraniczenia jest to, że u chorego u którego dotąd nie rozpoznano jednoznacznie przewlekłej choroby GVH przetrwałę, nawracającą lub nowo pojawiającą się objawy dotyczące skóry, przewodu pokarmowego oraz wątroby, które nie pozwalają na rozpoznanie cGVHD należy klasyfikować jako ostrą chorobę GVH bez względu na czas jaki upłynął od transplantacji lub DLI. Kwestia ta podkreśla również ogromną rolę histopatologa w określeniu czy u chorego można rozpoznać przewlekłą chorobę GVH czy też można ją wykluczyć.

Ocena zaawansowania narządowego

Nowością przedstawianej klasyfikacji cGVHD jest wprowadzenie czterostopniowej oceny nasilenia narządowego (0-3), która później stanowi podstawę do oceny ogólnej nasilenia przewlekłej choroby GVH (Tabela 3). Opiera się ona na prostej klinicznej ocenie objawów oraz stosunkowo łatwo dostępnych testów (spirometrii i testu Schirmera). Jedyne badania laboratoryjne stosowane w ocenie narządowej są badania prób wątrobowych.

Uwzględnia ona również stan sprawności ogólnej. Należy podkreślić, że proponowana ocena nie rozróżnia zmian dokonanych od zmian wynikających z aktywnej choroby. Pozwala za to na ocenę bieżącego stanu, bez uwzględnienia ewolucji nasilenia zmian w przeszłości jak również rozróżnienia, czy obserwowane zmiany narządowe wynikają z przewlekłej choroby GVH czy innych, wcześniej występujących przyczyn. Ocenę stanu aktywności cGVHD umożliwiają przygotowane formularze w języku polskim, które są integralną częścią tego raportu: Formularz Klinicysty (A) wraz z instrukcjami wykonania testu 2 minutowego marszu, testu Schirmera i wytycznych badania i oceny jamy ustnej, oraz formularz Chorego (B) wraz z formularzem oceny choroby wg Lee. Dokumenty te są dostępne na stronie www.gvhd.eu wraz z innymi prezentacjami w języku angielskim pozwalającymi na zapoznanie się z objawami i oceną chorego z przewlekłą chorobą GVH. Dokumenty w języku polskim są również dostępne na stronie grupy PALG www.palg.pl. Kilku słów wymaga omówienie oceny nasilenia zmian w płucach, między innymi z tego względu, że wpływają one w istotny sposób na ogólną ocenę nasilenia cGVHD. Sumaryczną ocenę zmian w płucach należy oprzeć zarówno na ocenie nasilenia objawów klinicznych (przede wszystkim stopnia nasilenia duszności) jak również ocenie badań czynnościowych układu oddechowego: spirometrii podstawowej oraz badania zdolności dyfuzji gazów (DL_{CO}). W przypadku rozbieżności między oceną nasilenia objawów klinicznych a wynikami badań czynnościowych należy w sumarycznej ocenie zastosować wartość wyższą. Badania czynnościowe powinny uwzględniać zarówno FEV_1 jak i DL_{CO} . Wówczas należy zastosować punktowy system oceny funkcji płuc (lung function score, LFS), jaki się stosuje po rozpoznaniu BO.⁸ W skrócie polega on na konwersji wyników FEV_1 i DL_{CO} (dostosowanego do hematokrytu) wyrażonych jako procent wartości przewidywanych do wartości numerycznych od 1 do 6 zgodnie z podanym wzorem: $>80\%=1$, $70-79\%=2$, $60-69\%=3$, $50-59\%=4$, $40-49\%=5$, $<40\%=6$. Maksymalnie punktowy system oceny płuc może przyjąć wartość 12, minimalnie wartość 2. W przypadku niemożności badania DL_{CO} ocenę badań czynnościowych należy oprzeć jedynie na badaniu FEV_1 .

Ocena ogólnego nasilenia cGVHD

Najważniejszą zmianą jest zastąpienie starego podziału wyróżniającego postać ograniczoną i rozległą cGVHD nową klasyfikacją ogólnego zaawansowania opierającą się na ocenie zaawansowania narządowego (uwaga!- nie uwzględnia ona oceny stanu sprawności ogólnej).

Klasyfikuje ona cGVHD jako chorobę łagodną, umiarkowaną i ciężką, prowadzącą do inwalidztwa:

1. Łagodna choroba (ang. mild)-bez istotnego pogorszenia funkcjonowania chorego:

- zajęcie tylko 1-2 narządów (z wyjątkiem płuc)
- maksymalne zaawansowanie narządowe 1

2. Umiarkowana choroba (ang. moderate) - znaczne zaburzenie funkcjonowania, ale bez inwalidztwa:

- zajęcie 3 i więcej organów z zaawansowaniem maksymalnym 1 lub jeden narząd z maksymalnym zaawansowaniem 2
- zaawansowanie w płucach maksymalnie 1

3. Ciężka choroba (ang. severe)-ciężkie zaburzenie funkcjonowania (inwalidztwo):

- zaawansowanie w jakimkolwiek organie 3
- w płucach wystarczy zaawansowanie 2

Powyższy podział ułatwia lekarzowi prowadzącemu i orzecznikowi ocenę stopnia niepełnosprawności i konieczności zapewnienia choremu opieki osoby drugiej.

Rekomendacje dotyczące leczenia systemowego

Objawy łagodnej choroby GVH mogą być leczone miejscowo (np. maści sterydowe na skórę). Systemowe leczenie należy rozważyć przy umiarkowanym zaawansowaniu choroby np. przy zajęciu, nawet niewielkim, trzech lub więcej narządów, lub zajęciu tylko jednego narządu, ale w stopniu 2. W ostatecznej decyzji, co do konieczności włączenia leczenia systemowego należy uwzględnić ryzyko wznowy choroby podstawowej oraz obecność powszechnie przyjętych czynników ryzyka (omówionych wcześniej⁹) z których najważniejsze wydaje się mieć trombocytopenia i typ rozwoju postępujący cGHVD. Wczesne włączenie leczenia systemowego może zapobiec zmianom zaawansowanym, trudno poddającym się później leczeniu. Być może miałyby to znaczenie przy zajęciu płuc. Punktacja narządowego zaawansowania pozwala na ocenę skuteczności dotychczasowego leczenia. Przy leczeniu systemowym należy pamiętać o leczeniu wspomagającym (profilaktyka infekcji).^{10,11}

Podsumowanie

Przedstawienie zasad rozpoznawania i nowej klasyfikacji zaawansowania cGVHD ma służyć przede wszystkim zmniejszeniu śmiertelności związanej z cGVHD i poprawieniu sposobów leczenia zarówno poprzez próby oceny nowych leków, jak również poprzez identyfikację tych

chorych, u których ryzyko powikłań związanych z cGVHD jest duże i którzy wymagają wczesnego włączenia leczenia systemowego lub włączenia do badań klinicznych. Polski czytelnik otrzymuje również komplet dokumentów w języku polskim pozwalających w Poradniach Transplantacyjnych na rzetelną i powtarzalną ocenę nasilenia objawów oraz wyników dotychczasowego leczenia.

Podziękowania

Autorzy składają podziękowania firmie Schering AG za pomoc w organizacji Warsztatów Transplantologicznych

Adres Autora do korespondencji:
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii
Akademii Medycznej w Gdańsku
Ul. Dębinki 7
80-952 GDAŃSK
email:jzaucha@amg.gda.pl

Piśmiennictwo:

1. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu Rev Med.* 2003;54:29-52.
2. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, Hackman R, Tsoi MS, Storb R, Thomas ED. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med.* 1980;69:204-217
3. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers ME. 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;11:945-956.
4. Kozak I, Dwillewicz-Trojaczek J, Karakulska-Prystupiuk E, Grzegorzczak-Jaźwińska A, Górka R. Ostra i przewlekła choroba GVHD (Graft-Versus-Host-Disease)-przegląd piśmiennictwa. *Czas.Stomat.* 2004;LVII:784-789
5. Sobczynska A, Wojnar J, Drugacz J, Hołowiecki J. Zmiany w obrębie jamy ustnej u chorych po allotransplantacji szpiku kostnego. *Czas.Stomat.* 2003;LVI:754-759
6. Chien JW, Madtes DK, Clark JG. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:429-435.
7. Grzanka P, Mikoś M, Pulka G, Sładek K. Objawy pułapki powietrznej w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości. *Pol Arch Med Wewn.* 2006;84:703-710
8. Parimon T, Madtes DK, Au DH, Clark JG, Chien JW. Pretransplant lung function, respiratory failure, and mortality after stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:384-390.
9. Zaucha JM, Goździk J, Wylęgała E, Wojnar J, Balon J, Gil L, Hałaburda K, Hellmann A, Hołowiecki J. Rozpoznanie i klasyfikacja przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. *Acta Haematol Pol.* 2004;35:417-429
10. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolanos-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, Shaughnessy P, Hymes S, Kim S, Wayne AS, Chien JW, Neumann J, Mitchell S, Syrjala K, Moravec CK, Abramovitz L, Liebermann J, Berger A, Gerber L, Schubert M, Filipovich AH, Weisdorf D, Schubert MM, Shulman H, Schultz K, Mittleman B, Pavletic S, Vogelsang GB, Martin PJ, Lee SJ, Flowers ME. 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.
11. Zaucha JM, Wylęgała E, Goździk J, Wojnar J, Balon J, Hałaburda K, Gil L, Hellmann A, Hołowiecki J. Rekomendacje dotyczące leczenia przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. *Acta Haematol Pol.* 2004;35:431-443

Tabela 1. Typy ostrej i przewlekłej choroby GVH

Table 1. Categories of Acute and Chronic GVHD

Typ	Czas od HCT lub DLI	Objawy ostrej GVHD	Objawy przewlekłej GVHD
Ostra GVHD			
Klasyczna	≤100 dni	TAK	NIE
Przetrwiała, nawrotowa, późna	>100 dni	TAK	NIE
Przewlekła GVHD			
Klasyczna	Bez znaczenia	NIE	TAK
Mieszana	Bez znaczenia	TAK	TAK

GVHD- choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, HCT- transplantacja komórek hematopoetycznych, DLI- infuzja limfocytów dawcy

Tabela 2. Oznaki i objawy przewlekłej choroby GVH

Table 2. Signs and symptoms of chronic GVHD

Lokalizacja/ narząd	Patognomiczne (wystarczające do rozpoznania cGVHD)	Wskazujące (same niewystarczające do ustalenia rozpoznania cGVHD)	Inne (mniej specyficzne)	Wspólne (spotykane zarówno w ostrej i przewlekłej GVHD)
Skóra	Pstry zanik skóry	Odbarwienie	Upośledzenie wydzielania potu	Rumień
	Zmiany liszajopodobne		Rybia łuska	Wysypka grudkowo- plamista
	Zmiany twardzinopodobne		Rogowacenie mieszkowe (liszaj mieszkowy)	Świąd
	Zmiany twardzinopodobne ograniczone		Niedobarwienie	
	Liszaj twardzinowy i zanikowy		Przebarwienie	
Paznokcie		Dystrofia (przewlekłe zaburzenia odżywcze)		
		Podłużne bruzdy, rozszczerzenie lub kruchość		
		Oddzielanie się paznokcia od łożyska		
		Skrzydlik paznokcia		
		Utrata paznokci (najczęściej symetryczne, dotyczy większości paznokci)		
Skóra owłosiona oraz włosy		Pojawienie się nowych bliznowaciejących bądź niebliznowaciejących obszarów łysienia plackowatego (nie dotyczy zmian po chemioterapii)	Rozrzedzenie owłosienia na głowie typowe (nie dotyczy zmian wtórnych do zaburzeń hormonalnych lub innych)	

Lokalizacja/ narząd	Patognomiczne (wystarczające do rozpoznania cGVHD)	Wskazujące (same niewystarczające do ustalenia rozpoznania cGVHD)	Inne (mniej specyficzne)	Wspólne (spotykane zarówno w ostrej i przewlekłej GVHD)
		Łuszczenie, zmiany łuskowo-plamiste		
			Przedwczesne siwienie	
Jama ustna	Zmiany liszajopodobne	Suchość jamy ustnej		Zapalenie dziąseł
	Obszary nadmiernego rogowacenia (leukoplakia)	Torbiel śluzowa		Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
	Utrudnienie otwierania ust z powodu zmian twardzinowych	Zanik błony śluzowej Tworzenie błon rzekomych Owrzodzenie		Rumień, ból
Oczy		Pojawienie się suchości, bolesności oczu	Światłowstręt	
		Bliznowaciejące zapalenie spojówki Suche zapalenie rogówki i spojówki Zlewna punktowa keratopatia	Niedobarwienie okołoczodołowe	
			Zapalenie powiek (rumień oraz obrzęk powiek)	
Narządy płciowe	Zmiany liszajopodobne	Nadżerki		
	Zbliznowacenie pochwy lub jej zwężenie	Przetoki		
		Owrzodzenia		
Przewód pokarmowy	Błona poprzeczna przełyku. Zwężenia między górną i środkową częścią przełyku		Zewnątrz- wydzielnicza niewydolność trzustki	Jadłowstręt, nudności, wymioty biegunka

Lokalizacja/ narząd	Patognomiczne (wystarczające do rozpoznania cGVHD)	Wskazujące (same niewystarczające do ustalenia rozpoznania cGVHD)	Inne (mniej specyficzne)	Wspólne (spotykane zarówno w ostrej i przewlekłej GVHD)
				Utrata masy ciała
				Upośledzenie wzrostu i rozwoju dzieci i młodzieży
Wątroba				Wzrost stężenia bilirubiny i aktywności fosfatazy zasadowej dwukrotnie ponad górną granicę normy
				Wzrost aktywności aminotransferaz dwukrotnie ponad górną granicę normy
Płuca	Zarostowe zapalenie oskrzelików (ang. BO) potwierdzone biopsją	Zarostowe zapalenie oskrzelików potwierdzone spirometrycznie i radiologicznie		Kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (ang. COP) zwane dawniej idiopatycznym zarostowym zapaleniem oskrzelików (ang. BOOP)
Mięśnie, stawy, powięzie	Zapalenie powięzi. Sztywność stawów lub przykurcz wtórne do twardziny	Zapalenie mięśniowe lub wielomięśniowe	Obrzęk Skurcze mięśni Ból stawów lub zapalenie stawów	
Układ krwiotwórczy i immunolo- giczny			Małopłytkowość	
			Eozynofila $\geq 500/\mu\text{l}$	
			Limfopenia $\leq 500/\mu\text{l}$	
			Hypo- lub hypergammaglobu- linemia	

Lokalizacja/ narząd	Patognomiczne (wystarczające do rozpoznania cGVHD)	Wskazujące (same niewystarczające do ustalenia rozpoznania cGVHD)	Inne (mniej specyficzne)	Wspólne (spotykane zarówno w ostrej i przewlekłej GVHD)
			Obecność autoprzeciwciał (Niedokrwistość autoimmuno- hemolityczna lub samoistna małopłytkowość)	
Inne			Wysięki opłucnowe lub osierdziowe	
			Puchlina brzuszna	
			Obwodowa neuropatia	
			Zespół nerczycowy	
			Nużliwość mięśni	
			Zaburzenia przewodnictwa mięśnia sercowego lub kardiomiopatia	

Tabela 3 Ocena narządowego/miejscowego zaawansowania cGVHD

Table 3. Organ scoring of chronic GVHD

	PUNKTY			
	0	1	2	3
<p><i>Stan ogólny:</i></p> <input type="text"/> ECOG/KPS	Brak objawów ECOG 0 lub KPS 100%	Objawy, ambulatorium, ECOG 1 lub KPS 80-90%	Objawy, ambulatorium, zdolny do samodz. opieki, ECOG 2 lub KPS 60-70%	Objawy, ograniczona zdolność do samodz. opieki, ECOG 3-4 lub KPS <60%
<p><i>Skóra:</i></p> wysypka plamisto- grudkowa podobny do liszaja płaskiego zmiany grudkowo- łuszczące się, rogowacenie hiperpigmentacja hipopigmentacja rogowacenie mieszkowe rumień erytrodermia skóra pstra stwardnienie świąd zajęcie włosów zajęcie paznokci % zajętego BSA <input type="text"/>	Brak objawów	BSA <18%, obecne zmiany choroby <u>ale</u> brak stwardnienia	BSA 19-50%, <u>albo</u> powierzchowne zwłóknienie, bez cech twardziny, (skórę można zebrać w fałd)	BSA >50% <u>albo</u> zaawansowana twardzina skóry (skóry nie można zebrać w fałd), <u>albo</u> pogorszenie ruchomości, owrzodzenia, nasilony świąd
<i>Jama ustna:</i>	Brak objawów	Łagodne objawy, nie ograniczające przyjmowania pokarmów w znacznym stopniu	Umiarkowane objawy częściowo ograniczające przyjmowanie pokarmów	Zaawansowane zmiany znacznie ograniczające przyjmowanie pokarmów
<p><i>Oczy:</i></p> Test Schirmera >10 mm 6-10 mm ≤ 5 mm nie wykonano	Brak objawów	Łagodna suchość oczu nie ograniczająca aktywności codziennej (ADL). Krople do oczu: ≤3 x dziennie <u>albo</u> bezobjawowe suche zapalenie spojówek i rogówki	Umiarkowana suchość oczu częściowo ograniczająca ADL. Krople do oczu: >3 x dziennie <u>ale</u> bez pogorszenia widzenia	Ciężka suchość oczu znacznie ograniczająca ADL. Środki p/bólowe <u>albo</u> „objaw okularowy” , utrata wzroku wskutek suchego zapalenia spojówek i rogówki
Przewód pokarmowy:	Brak objawów	Dysfagia, anoreksja, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka <u>ale bez</u> znacznej utrąty masy ciała	Objawy z towarzyszącą utratą MC (5-15%)	Objawy z towarz. utrata MC >15% , Suplementacja żywnościowa <u>albo</u> rozszerzenie przełyku

		(MC) (<5%)		
Wątroba:	Prawidłowe testy wątrobowe	Podwyższone: Bilirubina, AP, AST, ALT (< 2 x N)	Podwyższone: Bilirubina >3 mg/dl <u>albo</u> bilirubina i AST,ALT 2-5 x N	Podwyższone: Bilirubina <u>albo</u> enzymy > 5 x N
Płuca: FEV1 <input type="text"/> DLCO <input type="text"/> *LFS=FEV1+DLCO	Brak objawów FEV1 > 80% albo LFS* = 2	Łagodne objawy (duszność po wejściu na 1 piętro) FEV1 60-79% albo LFS 3-5	Umiarkowane objawy (duszność po przejściu po płaskiej powierzchni) FEV1 40-59% albo LFS 6-9	Ciężkie objawy (duszność w spoczynku, wymaga leczenia O ₂) FEV1 ≤39% albo LFS 10-12
Stawy i więzadła	Brak objawów	Łagodna sztywność ramion lub nóg <u>albo</u> zmniejszony zakres ruchomości (ROM) bez ograniczenia ADL	Sztywność kończyn albo przykurcze stawów, rumień w przebiegu zap. więzadeł, umiarkowane zmniejszenie ROM z częściowym ograniczeniem ADL	Przykurcze ze znacznym zmniejszeniem ROM i ograniczeniem ADL (niemożność zawiązania sznurowadeł, zapięcia guzików itp)
Genitalia:	Brak objawów	Łagodne objawy przy badaniu i podczas stosunku płciowego, nieznaczny dyskomfort przy badaniu ginekolog.	Umiarkowane objawy przy badaniu i bolesność podczas stosunku płciowego, dyskomfort przy badaniu ginekolog.	Zaawansowane objawy, zwężenie, owrzodzenia i znaczna bolesność podczas stosunku płciowego i przy badaniu ginekologicznym

BSA- powierzchnia ciała, KPS- skala sprawności wg Karnofskiego, ADL- aktywność codzienna, LFS- punktowy system oceny funkcji płuc, ROM-zakres ruchomości

Inne wskaźniki, objawy kliniczne lub powikłania powiązane z przewlekłą GvHD (sprawdź i zaznacz punktację (0-3) jeśli to możliwe (0- brak; 1- łagodne; 2- umiarkowane; 3- ciężkie))

Przełyk:
zwężenie, błona poprzeczna _____ Osierdzie: wysięk _____ Opłucna: wysięk _____
Otrzewna: wodobrzusze _____ Zespół nerczycowy _____ Neuropatia obwodowa _____
Miastenia _____ Kardiomiopatia _____ Eozynofilia > 500µl _____
Zap. wielomięśniowe _____ Zab. przewodnictwa sercowego _____ Zajęcie tętnic wieńcowych _____
Płytki krwi <100 G/L _____ Typ postępujący rozwoju cGVHD* _____

Inne: _____
*typy rozwoju cGVHD- postępujący (forma ostra GVHD przechodzi w przewlekłą), wyciszony (objawy ostrej GVHD wyciszają się przed rozwojem cGVHD) i pierwotny (ostra choroba GVH nie poprzedza cGVHD)⁹