

NOWE KRYTERIA ROZPOZNANIA I KLASYFIKACJI PRZEWLEKŁEJ CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIW GOSPODARZOWI



dr hab. Jan Maciej Zaucha

z Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantologii
Akademii Medycznej w Gdańsku

Nałęczów 10 maja 2007

1. Charakterystyka przewlekłej choroby GVH
2. Rozpoznanie
3. Objawy
4. Nowa klasyfikacja
5. Rokowanie
6. Wskazania do włączenia leczenia systemowego
7. Zasady leczenia systemowego

Przewlekła choroba GVH

1. Plejotropowy zespół dotyczący różnych narządów, przypominający choroby z autoagresji
2. Występuje u około 40-60% chorych po HSCT, pojawia się zwykle między 3 a 24 miesiącem: (mediana MRD: **201**, MUD: **133** dni)
3. Stanowi najczęstszą przyczynę śmiertelności około-przeszczepowej (30-50%) nie związanej ze wznową choroby podstawowej (3-4 x)
4. Mniejsze ryzyko wznowy choroby podstawowej

Czynniki ryzyka rozwoju przewlekłej choroby GVH

Od dnia 0

- Wiek chorego
- Dawca kobieta dla biorcy mężczyzny
- Niezgodność w HLA lub dawca niespokrewniony
- Podanie limfocytów dawcy lub komórek krwi obwodowej mobilizowanych G-CSF
- Przeszczep bez deplecji limfocytów T

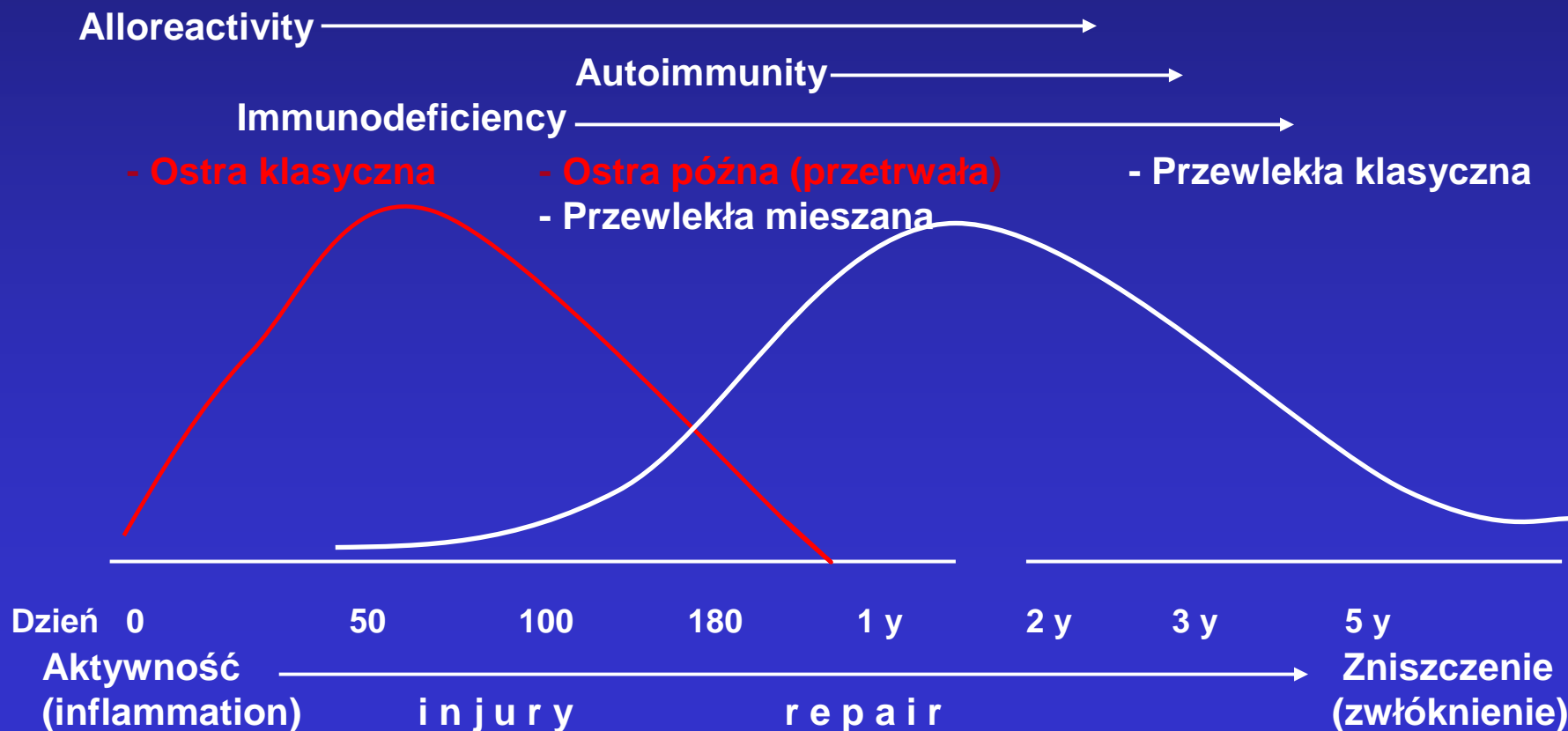
Od dnia 80-100

- Wystąpienie ostrej choroby GVH
- Kontynuacja leczenia sterydami

Hipoteza rozwoju choroby GVH

Ostra GVHD: rumień, przewód pokarmowy, skóra

Przewlekła GVHD: skóra, oczy, jama ustna, przewód pokarmowy wątroba, mięśnie i stawy, płuca, narządy płciowe



Rozróżnienie pomiędzy ostrą i przewlekłą chorobą GVH

Mit dnia 100

- Objawy ostrej GVH mogą występować po dniu +100.
- Objawy patognomoniczne przewlekłego GVHD mogą się zacząć przed i po dniu 100

Typy ostrej i przewlekłej choroby GVH

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

Rozróżnienie pomiędzy ostrą i przewlekłą chorobą GVH

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

Definicja objawów

patognomoniczne (ang. diagnostic) - pozwalają na jednoznaczne rozpoznanie cGVHD bez konieczności wykonywania jakichkolwiek dodatkowych badań

wskazujące (ang. distinctive) - 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 patognomonicznego objawu w innym narządzie,

Definicja objawów

inne- mniej specyficzne - wskazują na obecność cGVHD, ale mogą być wywołane innymi przyczynami.

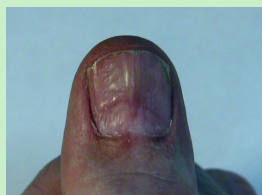
wspólne - występują zarówno w ostrej jak i przewlekłej postaci choroby GVH.



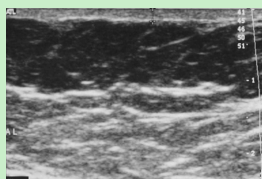
Zespół suchego oka



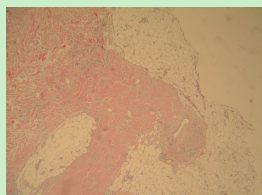
Owrzodzenia w jamie ustnej



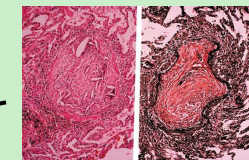
Dystrofia paznokci



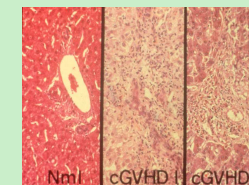
Stwardnienie skóry



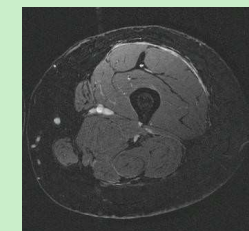
Twardzina głęboka



Zapalenie zarostowe



Utrata kanalików żółciowych



Zapalenie powięzi

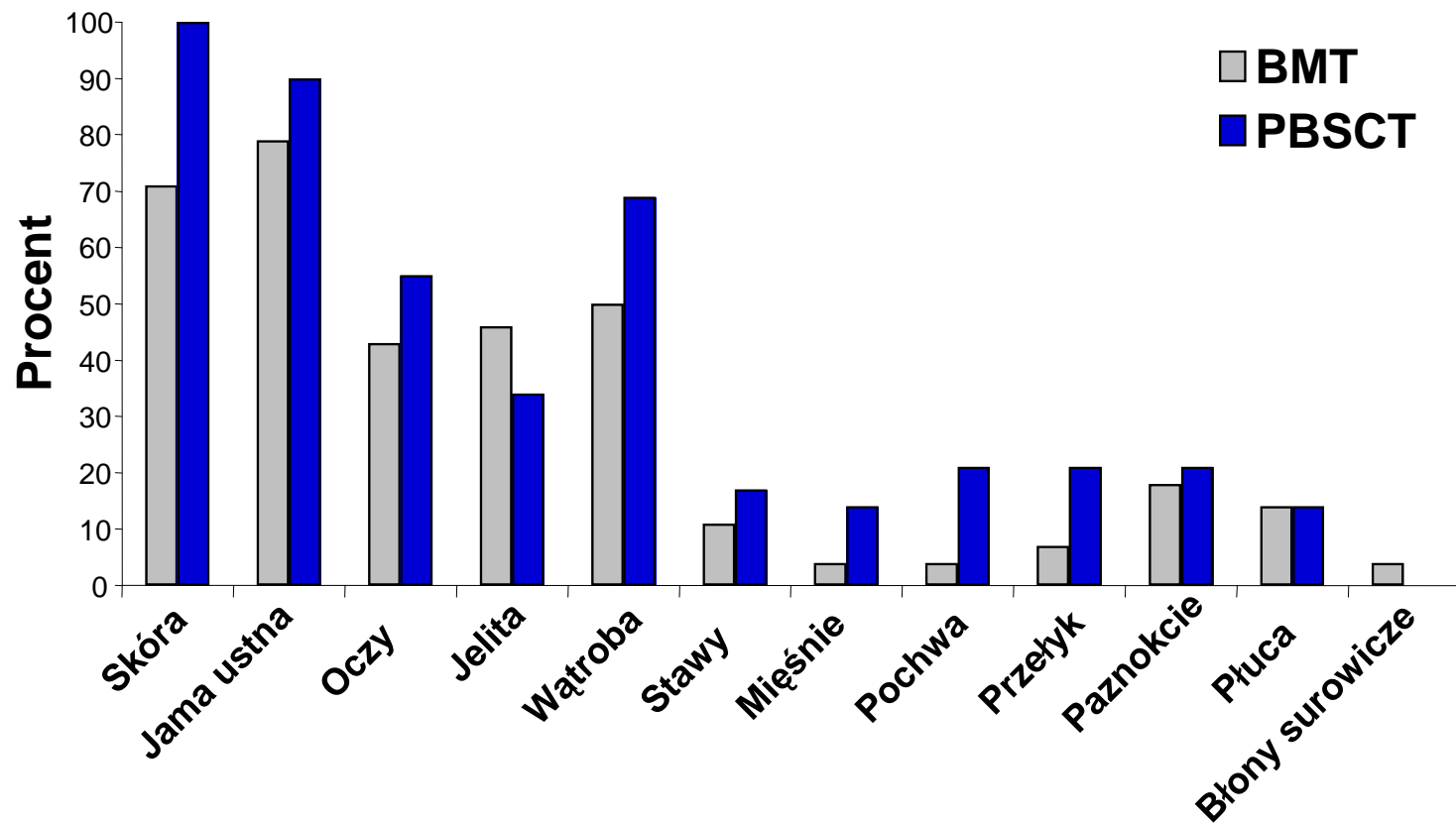


Owrzodzenia skóry

Spektrum objawów choroby GVH

Infekcje
Sprawność
Jakość życia
Układ dokrewny
Matabolizm
Odżywianie
Ból

Narządy zajęte w przebiegu cGVHD



Zmiany skórne w przebiegu cGVHD

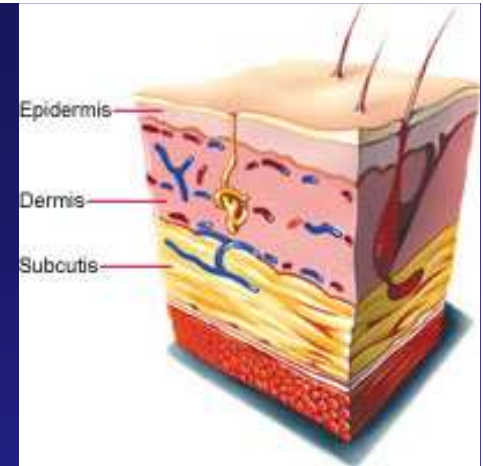
Klinicznie

- rumień
- pokrzywka
- zmiany liszajowate
- suchość
- złuszczenie
- świąd
- twardzina
- zaburzenia pigmentacji
- zmiany na paznokciach
- łysienie
- przedwczesne siwienie (powieki i brwi)

Zmiany skórne w przebiegu cGVHD

<u>Patognomoniczne</u> (wystarczające do rozpoznania cGVHD)	Wskazujące (same niewystarczające do ustalenia rozpoznania cGVHD)	Inne (mniej specyficzne)	Wspólne (spotykane zarówno w ostrej i przewlekłej GVHD)
Pstry zanik skóry	Odbarwienie	Upośledzenie wydzielania potu	Rumień
<u>Zmiany liszajopodobne</u>		Rybia łuska	Wysypka grudkowo-plamista
<u>Zmiany twardzinopodobne</u>		Rogowacenie mieszkowe (liszaj mieszkowy)	Świąd
<u>Zmiany twardzinopodobne ograniczone</u>		Niedobarwienie	
Liszaj <u>twardzinowy</u> i zanikowy		Przebarwienie	

Polimorfizm zmian skórnych w cGVHD



- Zmiany grudkowe
- Zmiany liszajopodobne
- Zmiany grudkowo-złuszczające
- Pstry zanik skóry
- Rogowacenie mieszkowe

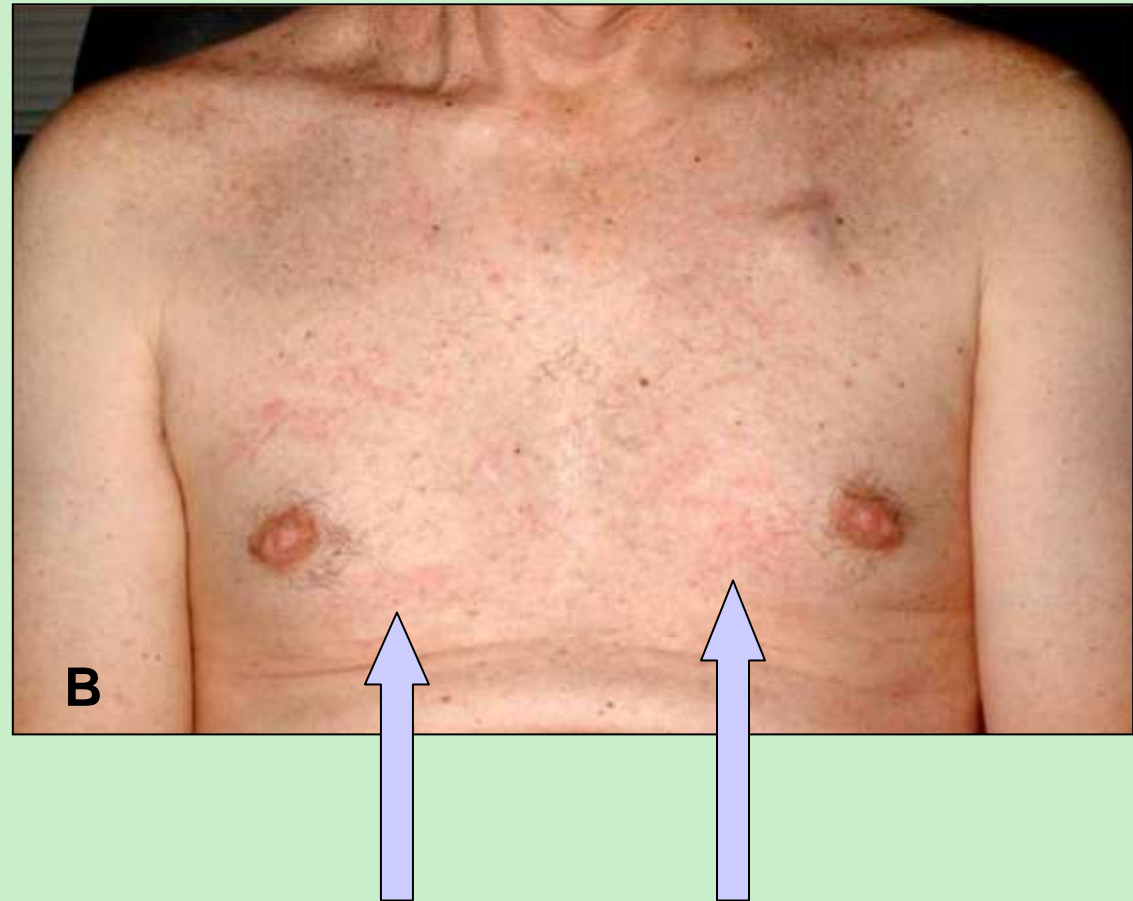
Zmiany skóry
rumieniowate
epidermium

-
- Liszaj twardzinowy
 - Stwardnienie skóry

Zmiany twardzinowe
skóry (dermal)

-
- Sztywna i zespolona z podłożem skóra/Hidebound skin
 - Stwardnienie tkanki podskórnej/ Zapalenie powięzi

Głębokie
twardzinowe zmiany
(subcutaneous)



Zmiany grudkowe w GVHD—(A) Niewielkie oraz zlewne zmiany grudkowo (3-4mm) plamiste częściej występujące w ostrej chorobie GVH, ale także widoczne później, szczególnie po infuzji limfocytów dawcy; **(B)** Drobne wykwity, 7 miesięcy po transplantacji.



Zmiany liszajo-podobne – Nadmiernie zabarwione(sine) grudki, które mogą łączyć się w okrągłe plamy o powierzchni lekko złuszczonej się. Przypominają zmiany jakie występują w liszaju płaskim



Zinay grudkowo-złuszczające się – Grudki z małymi łuskowatymi płytkami.



ZANIK PSTRY SKÓRY- POIKILODERMA – współistnienie zmian siateczkowatych i zanikowych naskórka (zmarszczenie), rumienia i brązowego zabarwienia odgraniczającego skórę zabarwioną od odbarwionej



Rogowacenie mieszkowe w przebiegu cGVHD—Skóra zarumieniona z obecnością okołomieszkowych grudek z charakterystycznym czopem rogowym w ujściu mieszka włosowego

Zaburzenia pigmentacji

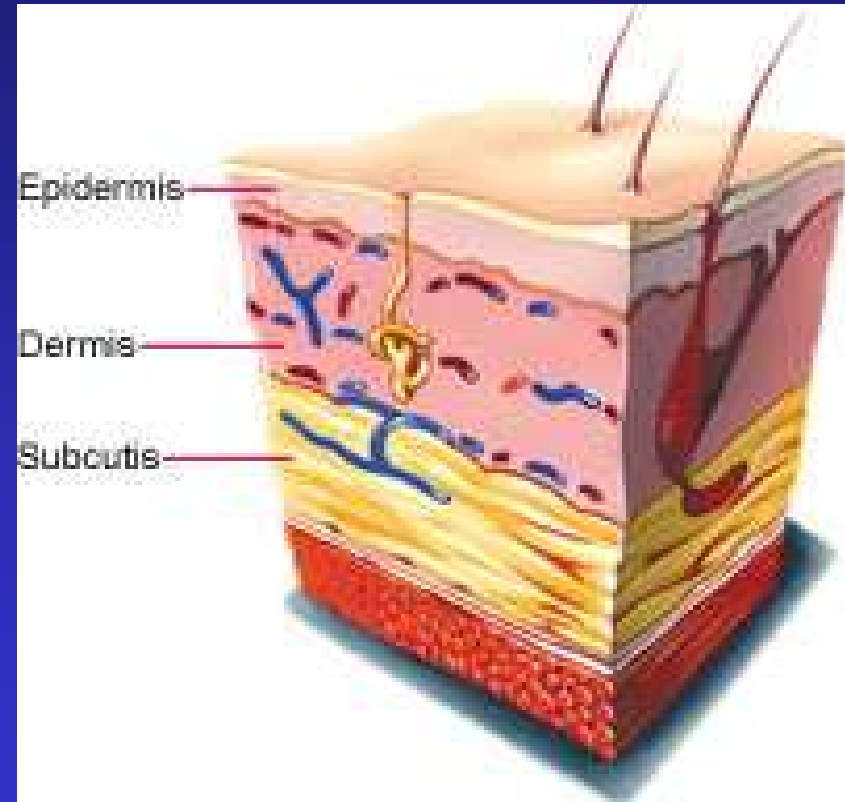


Nadmierna pigmentacja i bielactwo



Zmiany dotyczące skóry właściwej (Sclerosis)

- Liszaj twardzinowy
- zmiany twardzinopodobne ograniczone (ruchome)



- **Liszaj twardzinowy
Lichen sclerosus-
like chronic GVHD**

- Wymaga
uwąznego-
bliskiego badania
- Pomarszczenie,
ścieńczenie skóry
przypominające
bibułkę
papierosową



Zmiany skóry właściwej (Sclerosis)

Zmiany

twardzinopodobne

- Włóknienie skóry
- Niemożność ujęcia w fałd
- Ruchoma przy palpacji



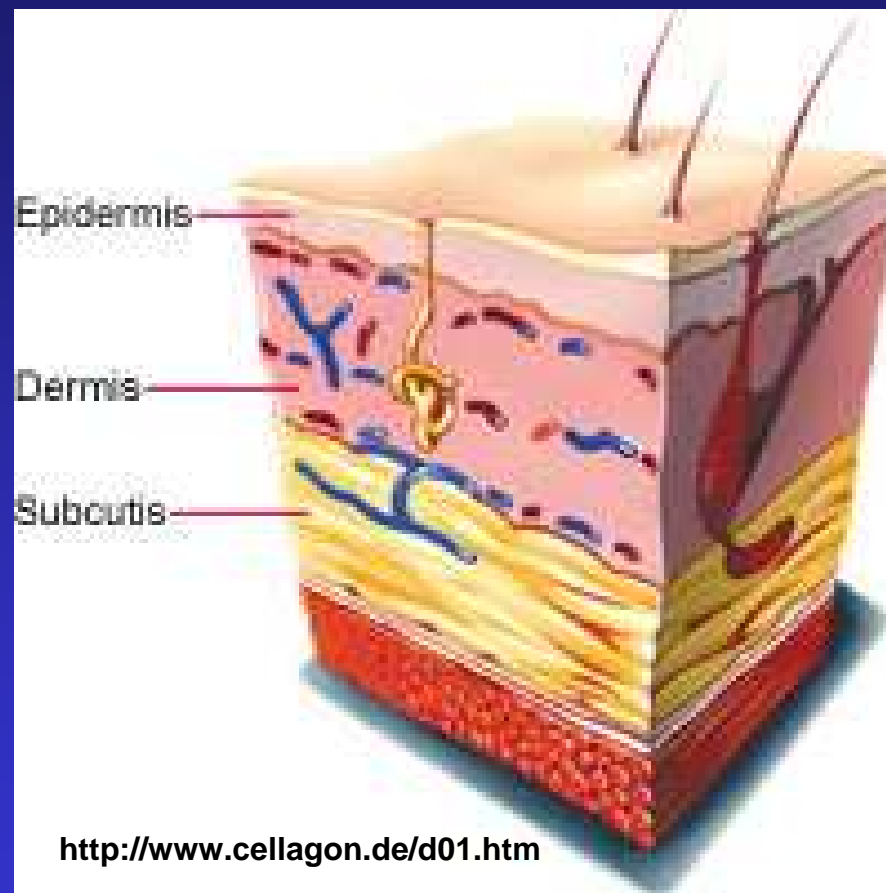


All Images Are Copyright Protected

Kliknijcie na zdjęcie aktywuje ruch

ZMIANY TKANKI PODSKÓNEJ

- Sztywna i zespolona z podłożem skóra
 - Niemożność ujęcia w fałd
- I/LUB
- Stwardnienie tkanki podskórnej/ Zapalenie powięzi
 - Guzowatość przy głębokiej palpacji
 - pofałdowanie, wygląd jak celullicie
 - “objaw bruzdy



Badanie palpacyjne skóry



All Images Are Copyright Protected

Kliknięcie na zdjęcie aktywuje ruch

Twardzina Ruchoma wobec Nieruchomej

Moveable vs. Hidebound Sclerosis



Twardzina ruchoma

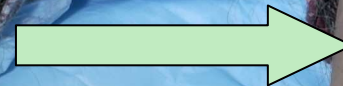
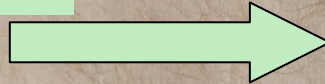


Twardzina nieruchoma/
Szttywna i zespolona z podłożem
skóra

Kliknijcie na zdjęcie aktywuje ruch

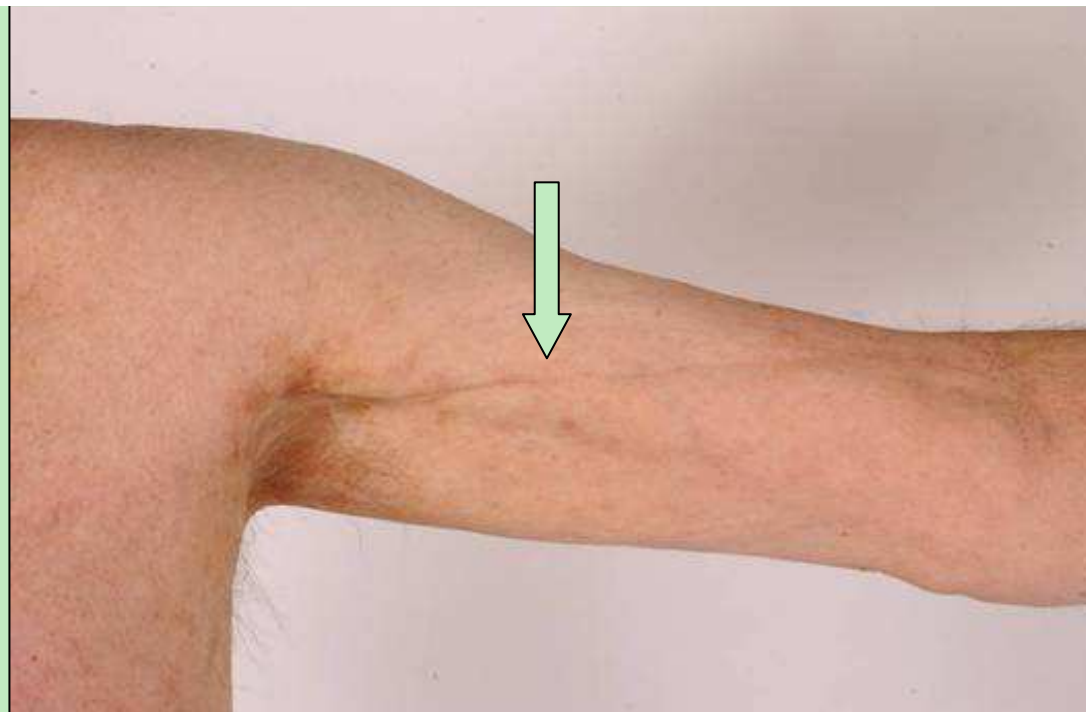
Pofałdowanie/rippling

Podskórna
twardzina/zapalenie
powięzi



Podskórna
twardzina/zapalenie
powięzi

„Objaw bruzdy”
“Groove sign”



Przewlekła GVHD — przydatki skóry



Podłużne pobruzdowanie,
popęknięcia i zanik płytek
paznokciowych



Stawy, tkanka łączna, powięźcie i mięśnie

Klinicznie:

- Przykurcze
- Zaburzenia ruchomości nadgarstka lub kostki
- Uczucie sztywności
- Rumień
- Kurcze
- Bóle stawowe
- Osłabienie mięśniowe

Zajęcie stawów zwykle dotyczy przedramion, nadgarstków, dłoni, kostek, stóp. Należy zbadać objaw Buddy

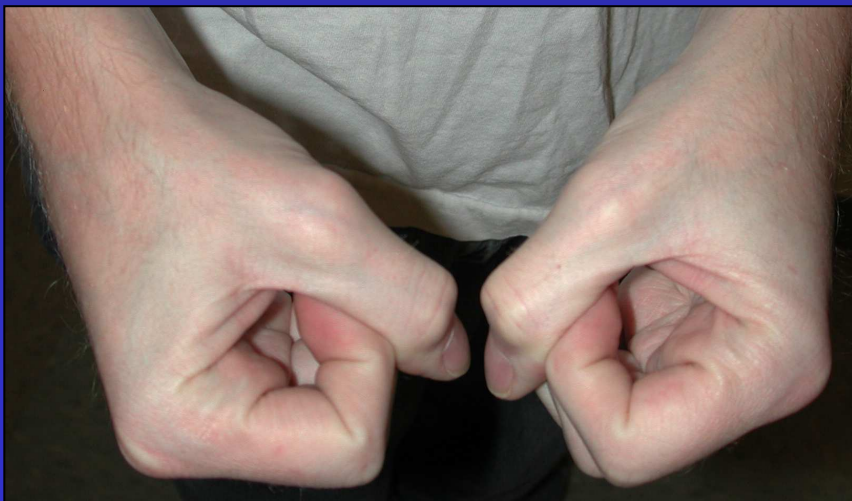
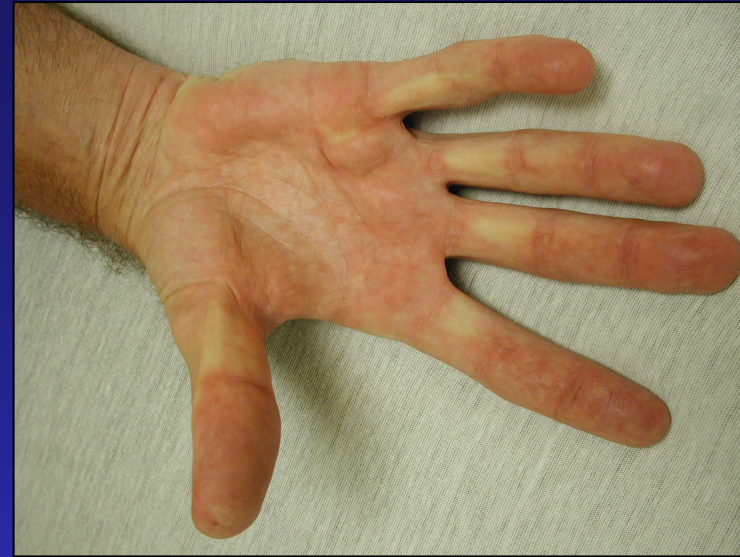
Laboratoryjnie

CPK, aldolaza, EMG mięśni

Choroba GVH dotycząca stawów Objaw „Buddy”



Przykurcze stawów

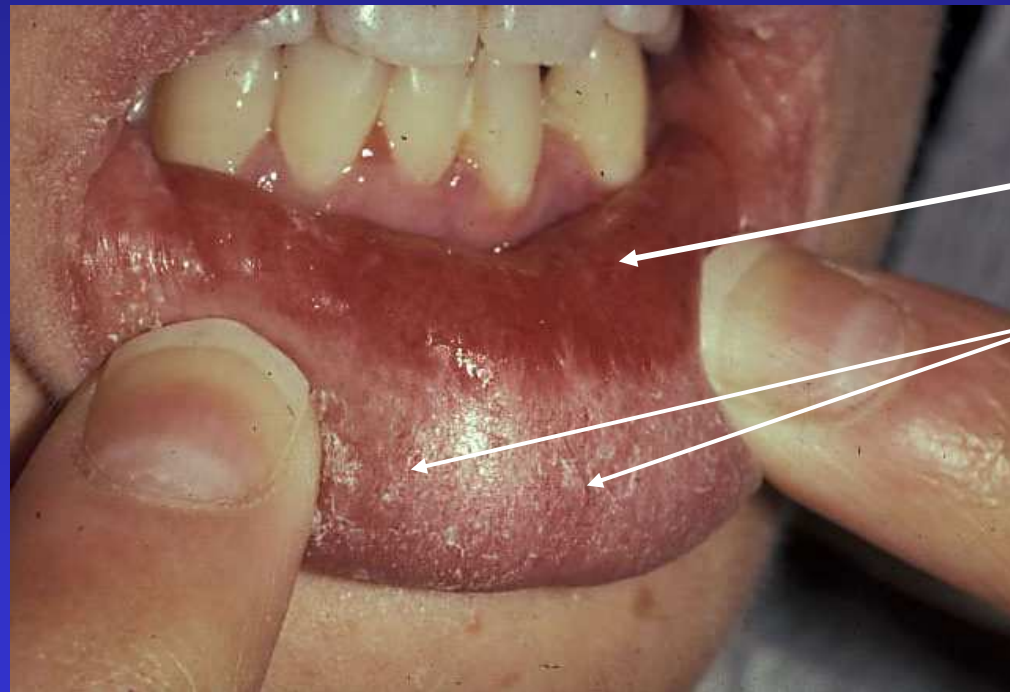


Zmiany w jamie ustnej

- **Rumień:** spowodowany zmianami zapalnymi, ocenianymi w skali 0-3 (normalny kolor błony śluzowej (0) do nasilonych zmian (3), Kolor świeżo utlenowanej krwi
- **Liszajopodobne:** Białe obszary pod postacią plam oraz zmian siateczkowych, nadmiernego rogowacenia-leukoplakia (pasma i tarczki)
- **Owrzodzenia:** prawdziwe owrzodzenia z lub bez włóknika tworzącego błonę rzekomą na owrzodzeniu
- **Torbiele śluzowe:** Pęcherzyko-podobne wzniesienia błony śluzowej spowodowane uszkodzeniem małych gruczołów ślinowych na dolnej wardze oraz podniebieniu miękkim

Czerwień wargowa

Ścieńczenie i popękanie powierzchni warg, ze zwiększoną skłonnością do krwawień, często towarzyszy kserostomia

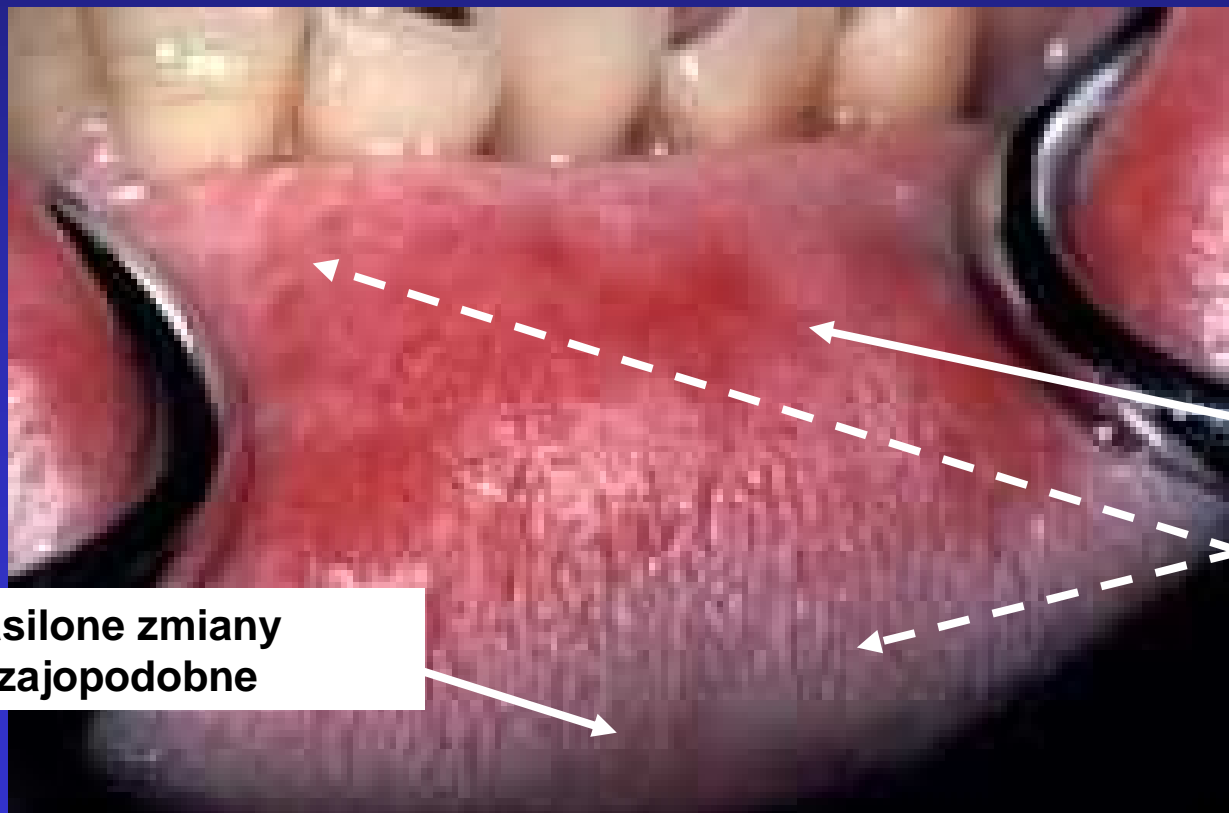


Nasilony rumień.

Umiarkowany rumień

Zmiany liszajopodobne czerwieni wargowej

Bardzo nasilone liszajowate rogowaciejące zmiany dotyczące czerwieni wargowej oraz błony śluzowej wargi



All Images Are Copyright Protected

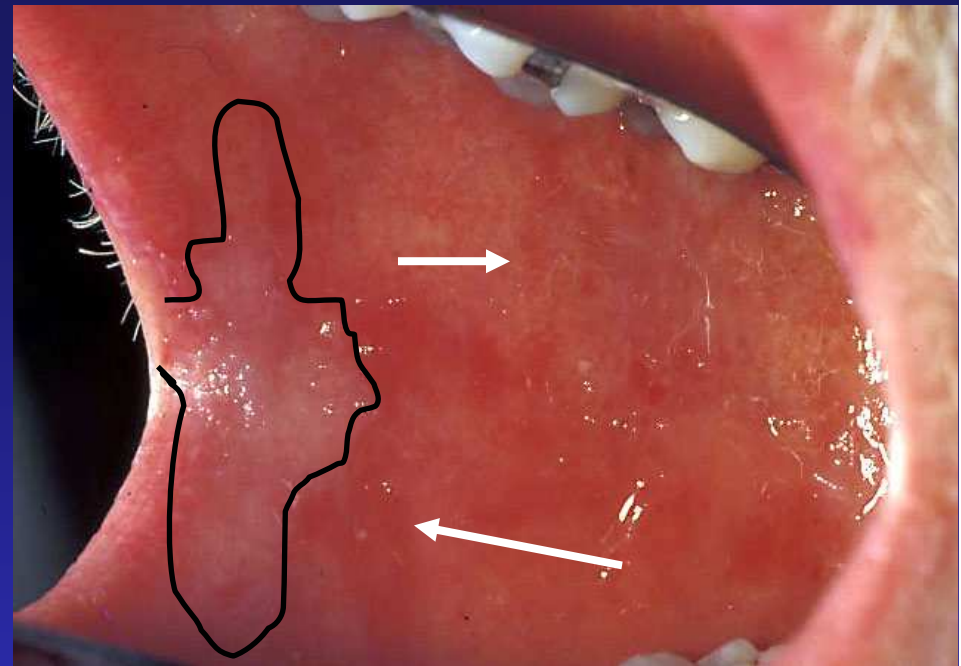
Rumień czerwieni wargowej i błony śluzowej wargi z nasilonymi zmianami liszajowatymi oraz nadmiernym rogowaceniem

Błona śluzowa

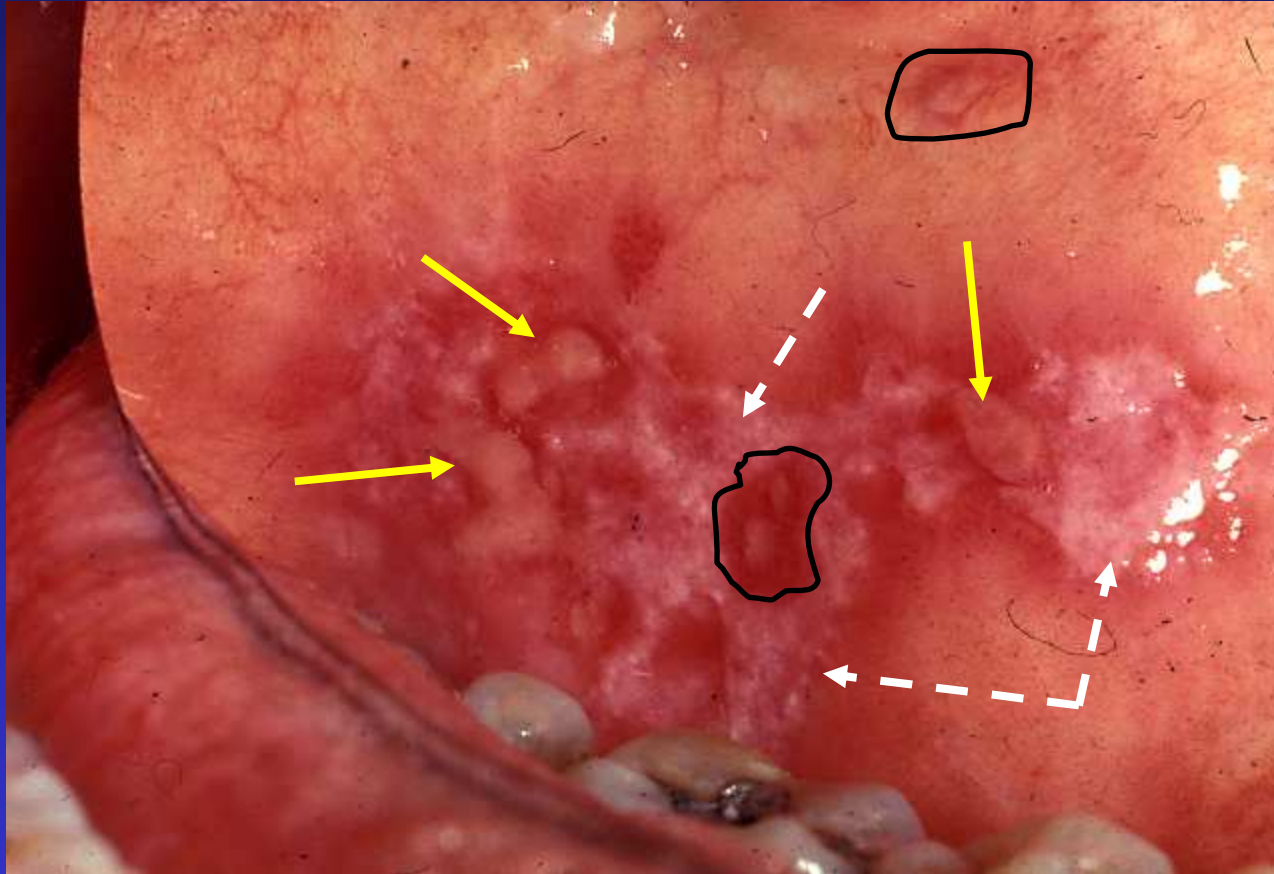
Różne zmiany występują jednocześnie, zwykle w okolicy tylnych zębów trzonowych jak i części środkowej.

- umiarkowany pstry rumień (strzałki) na tle mniej nasilonych zmian zapalnych.
- nadmierne rogowacenie tuż przy kąciku ust (zaznaczone linią).

by safa/ty



Błona śluzowa



All Images Are Copyright Protected

Jednoczesna obecność owrzodzeń ze zmianami rzeKOMobłoniastymi (żółte strzałki) i pomiędzy nimi nasilone rogowaciejące zmiany liszajopodone (białe strzałki)

Nasilony rumień otaczający owrzodzenia ze zmianami rzeKOMobłoniastymi .



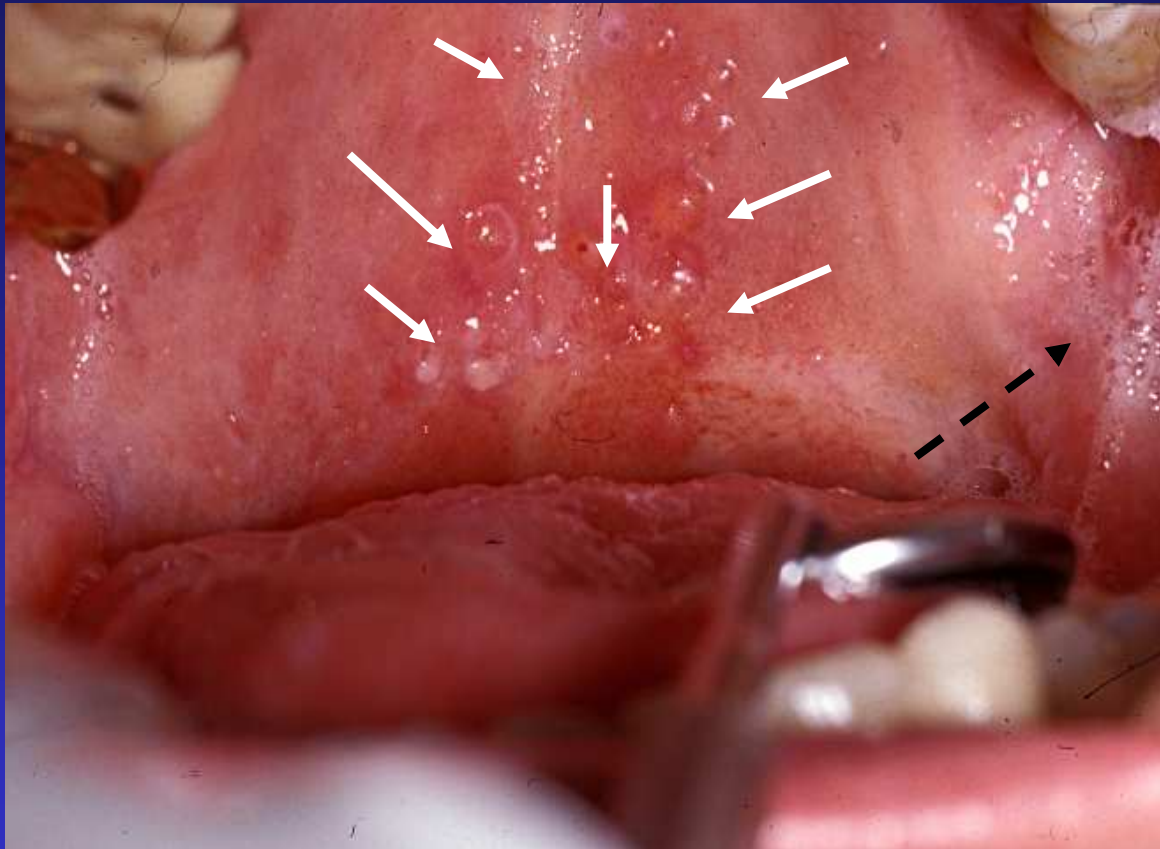
Przewlekła GVHD

Zmiany liszajowato-
nadżerkowe w jamie
ustnej



Erosive Lichen Planus
of the Palate

Torbiele śluzowe



Liczne pęcherzykowate torbiele śluzowe widoczne na podniebieniu miękkim. Między nimi zmiany rogowaciejące i rumień. Strzałka czarna wskazuje na pianistą ślinę, charakterystyczną dla dysfunkcji gruczołów ślinowych w przebiegu GVHD

Choroba GVH dotycząca oczu

Bliznowaciejące zapalenie spojówki

Suche zapalenie rogówki i spojówki



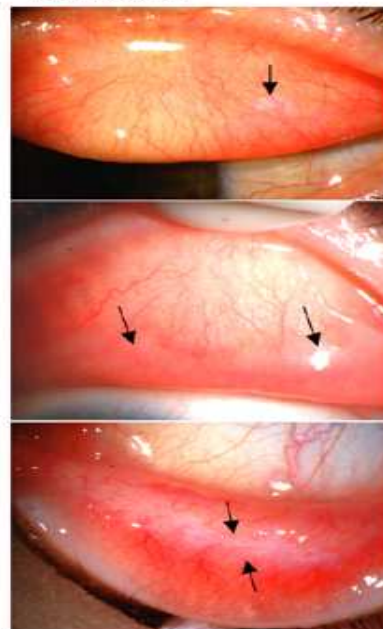
Bliznowaciejące zapalenie spojówki

zaawansowanie wg Robinsona 2004

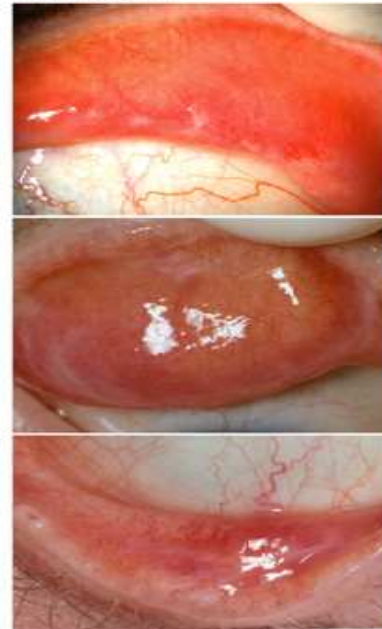
Grade 1



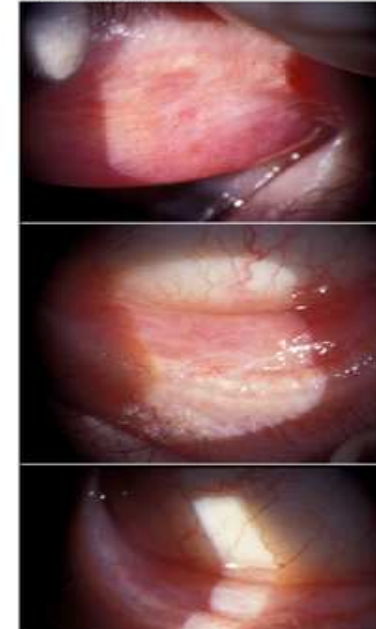
Grade 2



Grade 3



Grade 4



GRADE 1

Conjunctival (bulbar or palpebral) hyperemia in at least one eye.

GRADE 2

Palpebral conjunctival cicatricial changes occurring along the superior border of the tarsal plate of the upper lid or the lower border of the tarsal plate of the lower lid, with or without conjunctival epithelium sloughing. Involves at least one eyelid and total surface area involved <25%

GRADE 3

Palpebral conjunctival cicatricial changes occurring in at least 1 eyelid involving 25-75% of the palpebral conjunctiva.

GRADE 4

Palpebral conjunctival cicatricial changes occurring in at least 1 eyelid involving >75% of the palpebral conjunctiva, with or without a cicatricial entropion

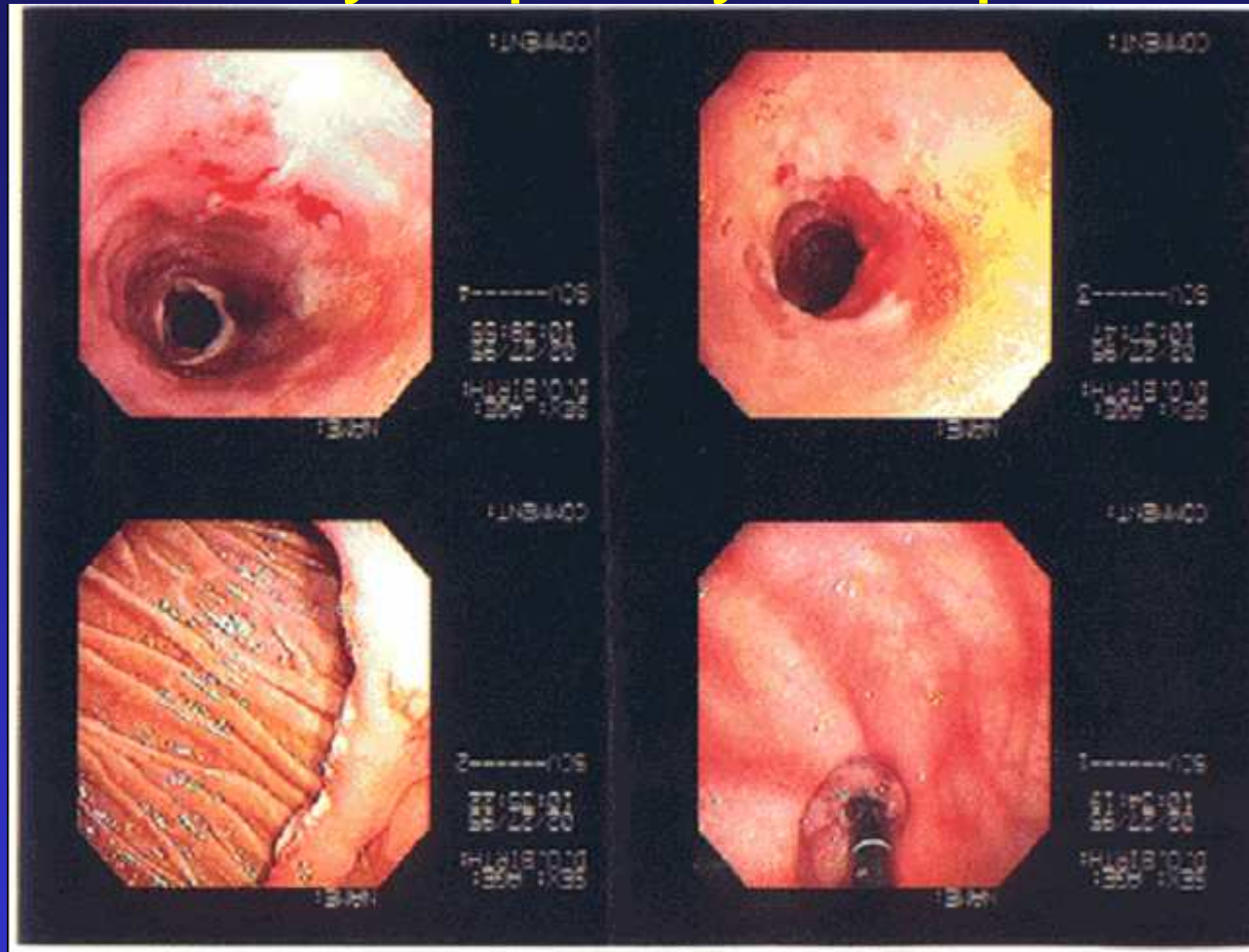
Bardziej charakterystyczne dla zmian PRZEWLEKŁYCH, ale może pojawić się wcześniej de novo lub po zapaleniu spojówek pseudobłonowym (pseudomembrane conjunctivitis)

Przewód pokarmowy

Klinicznie

- suchość jamy ustnej
- pieczenie w jamie ustnej
- zwiększona wrażliwość na pokarmy kwaśne, ciepłe, zimne
- brak apetytu
- nudności
- wymioty
- dysfagia
- odynofagia
- biegunka
- spadek masy ciała o 15%
- błona poprzeczna przełyku.
- zwężenia między górną i środkową częścią przełyku
- Zewnątrz-wydzielnicza niewydolność trzustki

Zmiany w przetyku w przebiegu cGVHD



- rumień
- nadżerki
- zwężenia
- zaburzenia motoryki-sztywność

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 patognomoniczne cGVHD. Pozwalają na rozpoznanie cGVHD, o ile stwierdza się objawy wskazujące w innym narządzie.

Wątroba

Laboratoryjnie

- Zmienione próby wątrobowe. Wzrost aktywności aminotransferaz oraz bilirubiny i fosfatazy alkalicznej dwukrotnie ponad normę
- Laboratoryjne wykładniki uszkodzenia wątroby w przebiegu ostrej i przewlekłej postaci choroby GVH są od siebie **nie do odróżnienia**.
- badanie histopatologiczne bioptatu wątroby nie pozwala na precyzyjne **odróżnienie** postaci **ostrej od przewlekłej** choroby GVH

Płuca

Klinicznie:

- Duszność wysiłkowa, kaszel, +/- gorączka

Laboratoryjnie: spirometria

Zapalenie zarostowe oskrzelików
(Broncholitis obliterans, **BO**)

Kryptogenne organizujące się zapalenie
płuc (ang. COP) zwane dawniej
idiopatycznym zarostowym zapaleniem
oskrzelików (ang. BOOP)

Płuca

BOOP

BO

Objawy

gorączka duszność, kaszel

kaszel, duszność

Przedmiotowo

trzeszczenia>>> świsty

świsty>>>trzeszczenia

RTG klatki

nieprawidłowy

bez zmian

Spirometria

↓ DLCO oraz pojemności

↑ wydechu ↓ DLCO

Histopatologia

pęcherzyki i przewody
pęcherzykowe

drobne oskrzeliki

Zapalenie zarostowe oskrzelików (BO)

Klinicznie:

- Duszność wysiłkowa + kaszel
- Spirometria: ↓ $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej z $FEF_{25-75} < 65\%$ wartości należnej lub $RV > 120\%$, lub spadek FEV_1/FVC o $> 12\%$ w ciągu < 1 roku.
- Negatywne badanie mikrobiologiczne z BAL i dowody na zatrzymywanie powietrza w badaniu TK o wysokiej rozdzielczości na końcu wydechu.
- Biopsja otwarta płuca - jeśli jest to jedyna manifestacja GVHD.
- Rokowanie w BO jest złe, 50% chorych umiera mimo agresywnego leczenia

Ocena narządowa nasilenia cGVHD

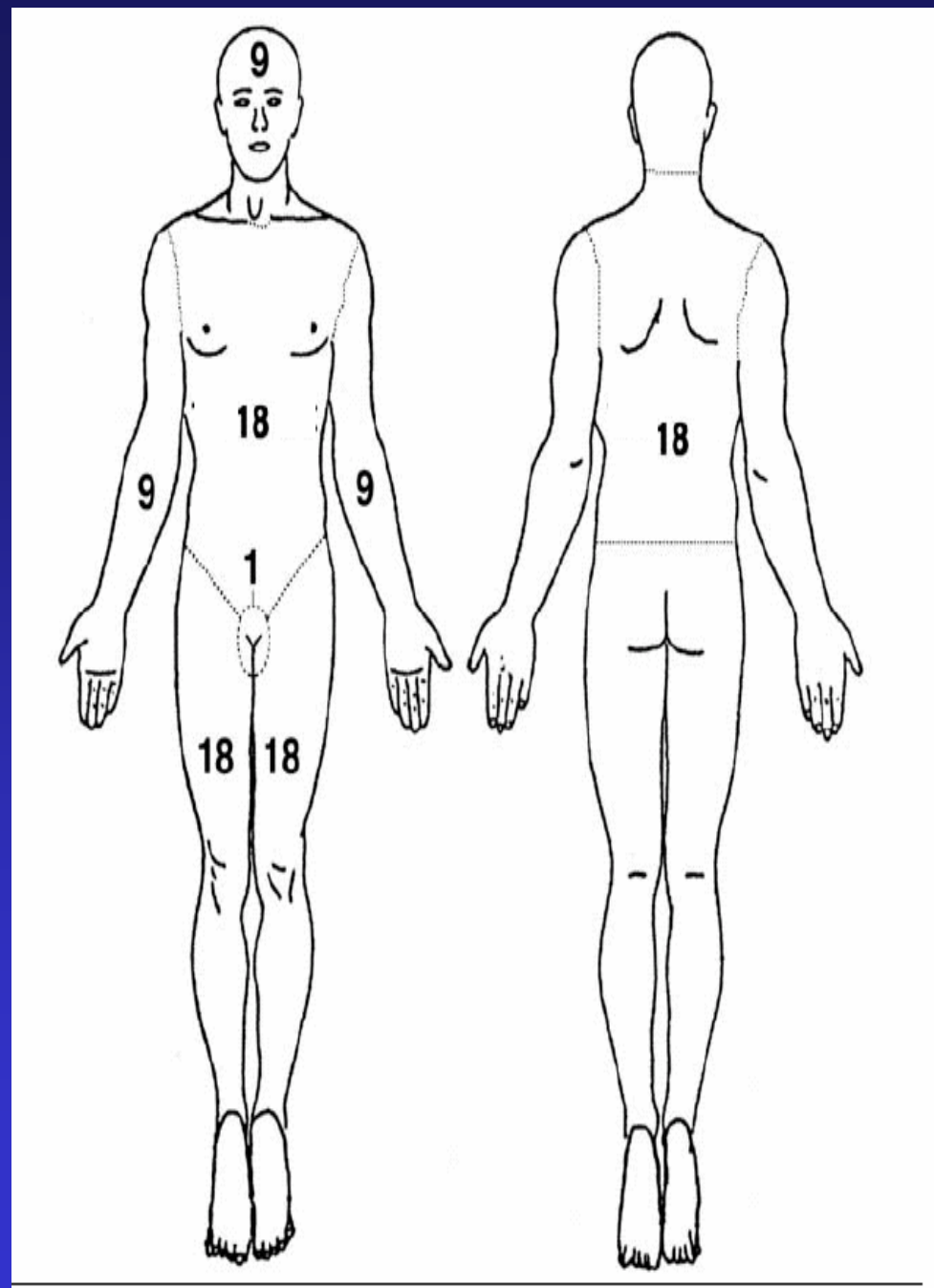
- Nowością przedstawianej klasyfikacji cGVHD jest wprowadzenie czterostopniowej oceny nasilenia narządowego (0-3)
- Ocena ta stanowi podstawę do oceny ogólnej nasilenia przewlekłej choroby GVH
- Opiera się ona na prostej klinicznej ocenie objawów oraz stosunkowo łatwo dostępnych testów (spirometrii i testu Schirmera) oraz badań prób wątrobowych.

Jak oceniać narządowe nasilenie cGVHD ?

SKÓRA

„Reguła 9”

- Głowa i szyja 9%
 - L kończyna górna 9%
 - P kończyna górna 9%
 - Tułów przód 18%
 - Tułów tył 18%
 - L. kończyna dolna: 18%
 - P. kończyna dolna: 18%
 - Genitalia: 1%
-
- 100%



Zasady oceny skóry w przebiegu cGVHD

Elementy składowe oceny:

1. KOLOR: odróżnienie rumienia od hypo/hyperpigmentacji
2. Badanie struktury skóry
 - palpacja
 - ocena ruchomości zmian twardzinowych
3. Ocena wielkości zajętej powierzchni ciała (%BSA)

- Uogólniony rumień
- Bez skóry niezmięnionej
- Bez twardziny
- Bez owrzodzeń



	Rumień			Przesuwalne zmiany stwardniałe			Nieprzesuwalne/podskórne zmiany stwardniałe lub zapalenie powięzi		
	Procent ocenianej powierzchni	przelicznik	Procent całkowitej powierzchni ciała	Procent ocenianej powierzchni	przelicznik	Procent całkowitej powierzchni ciała	Procent ocenianej powierzchni	przelicznik	Procent całkowitej powierzchni ciała
Głowa/szyja		0,09			0,09			0,09	
Przednia powierzchnia tułowia		0,18			0,18			0,18	
Tylna powierzchnia tułowia	100	0,18	18		0,18			0,18	
Lewa kończyna górna		0,09			0,09			0,09	
Prawa kończyna górna		0,09			0,09			0,09	
Lewa kończyna dolna (w tym lewy pośladek)		0,18			0,18			0,18	
Prawa kończyna dolna (w tym prawy pośladek)		0,18			0,18			0,18	
Narządy płciowe		0,01			0,01			0,01	
	Całkowita powierzchnia rumienia		18	Całkowita powierzchnia przesuwalnych zmian stwardniałych			Całkowita powierzchnia nieprzesuwalnych lub podskórnych zmian stwardniałych bądź zapalenia powięzi		



Zmiany sklerotyczne tkanki podskórnej – skóra ruchoma, wyraźne zmarszczenie, pofałdowanie, obecne w miejscach bogatych w tkankę podskórna takich jak brzuch, ramiona.

	Rumień			Przesuwalne zmiany stwardniałe			Nieprzesuwalne/podskórne zmiany stwardniałe lub zapalenie powięzi		
	Procent ocenianej powierzchni	przelicznik	Procent całkowitej powierzchni ciała	Procent ocenianej powierzchni	przelicznik	Procent całkowitej powierzchni ciała	Procent ocenianej powierzchni	przelicznik	Procent całkowitej powierzchni ciała
Głowa/szyja		0,09			0,09			0,09	
Przednia powierzchnia tułowia		0,18			0,18		40	0,18	7,2
Tylna powierzchnia tułowia		0,18			0,18			0,18	
Lewa kończyna górna		0,09			0,09			0,09	
Prawa kończyna górna		0,09			0,09			0,09	
Lewa kończyna dolna (w tym lewy pośladek)		0,18			0,18			0,18	
Prawa kończyna dolna (w tym prawy pośladek)		0,18			0,18			0,18	
Narządy płciowe		0,01			0,01			0,01	
	Całkowita powierzchnia rumienia			Całkowita powierzchnia przesuwalnych zmian stwardniałych			Całkowita powierzchnia nieprzesuwalnych lub podskórnych zmian stwardniałych bądź zapalenia powięzi		

Pozapalna hiperpigmentacja

- Tylko rozlane siateczkowate przebarwienie
- Bez stwardnienia przy palpacji
- Bez rumienia
- Całkowite zajęcie skóry: 0%



	PUNKTY			
	0	1	2	3
<p><i>Skóra:</i></p> <input type="checkbox"/> wysypka <u>plamisto-grudkowa</u> <input type="checkbox"/> podobny do liszaja płaskiego <input type="checkbox"/> zmiany grudkowo-luszczące się, rogowacenie <input type="checkbox"/> <u>hiperpigmentacja</u> <input type="checkbox"/> <u>hipopigmentacja</u> <input type="checkbox"/> rogowacenie mieszkowe <input type="checkbox"/> runień <input type="checkbox"/> <u>erythrodermia</u> <input type="checkbox"/> skóra pstra <input type="checkbox"/> stwardnienie <input type="checkbox"/> świąd <input type="checkbox"/> zajęcie włosów <input type="checkbox"/> zajęcie paznokci % zajętego BSA <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Brak objawów	<input type="checkbox"/> BSA <18%, obecne zmiany choroby <i>ale</i> brak stwardnienia	<input type="checkbox"/> BSA 19-50%, <i>albo</i> powierzchnowe zwłóknienie, bez cech <u>twardziny</u> , (skórę można zebrać w fald)	<input type="checkbox"/> BSA >50% <i>albo</i> zaawansowana <u>twardzina skóry</u> (skóry nie można zebrać w fald), <i>albo</i> pogorszenie ruchomości, owrzodzenia, nasilony świąd
<p><i>Jama ustna:</i></p>	<input type="checkbox"/> Brak objawów	<input type="checkbox"/> Łagodne objawy, nie ograniczające przyjmowania pokarmów w znacznym stopniu	<input type="checkbox"/> Umiarkowane objawy częściowo ograniczające przyjmowanie pokarmów	<input type="checkbox"/> Zaawansowane zmiany znacznie ograniczające przyjmowanie pokarmów

PŁUCA

	PUNKTY			
	0	1	2	3
Pluca: FEV1 <input type="text"/> DLCO <input type="text"/> *LFS=FEV1+DLCO	<input type="checkbox"/> Brak objawów <input type="checkbox"/> FEV1 > 80% albo LFS* = 2	<input type="checkbox"/> Łagodne objawy (duszność po wejściu na 1 piętro) <input type="checkbox"/> FEV1 60-79% albo LFS 3-5	<input type="checkbox"/> Umiarkowane objawy (duszność po przejściu po płaskiej powierzchni) <input type="checkbox"/> FEV1 40-59% albo LFS 6-9	<input type="checkbox"/> Ciężkie objawy (duszność w spoczynku, wymaga leczenia O ₂) <input type="checkbox"/> FEV1 ≤39% albo LFS 10-12

ocena zmian w płucach uwzględnia ocenę **duszność** oraz badania czynnościowe układu oddechowego: **spirometrii** podstawowej oraz badania zdolności dyfuzji gazów (DL_{CO}). **LFS**- konwersja wyników FEV₁ 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.

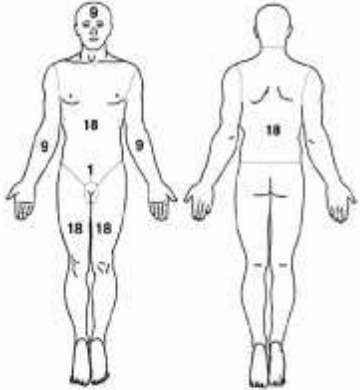
FORMULARZ A (KLINICYSTY)

Formularz A część 1

Skóra

Data badania _____ (Pan/Pani) Imię i nazwisko _____ Aktualna masa ciała _____

Kliniczna ocena nasilenia objawów przewlekłego GVHD

Oceniany narząd	Wynik badania / oceny	Punktacja
Skóra 	Każdy rodzaj wysypki krwotocznej	% powierzchni ciała (max 100%)
	Przesuwalne zmiany stwardniałe	% powierzchni ciała (max 100%)
	Nieprzesuwalne zmiany stwardniałe (nie dające się 'uszcypnąć') lub stwardnienie tkanki podskórnej / powięzi	% powierzchni ciała (max 100%)
	Owrodzenia, należy ocenić największe owrodzenie, zmierzyć jego największy wymiar w cm i określić lokalizację	
Oczy Obustronny test Shirmera bez znieczulenia; (u osób > 9 r.ż.)	Prawe oko: mm zmożenia bibułki	Lewe oko: mm zmożenia bibułki

FORMULARZ A (KLINICYSTY)

Kliniczna ocena nasilenia objawów przewlekłego GVHD

Jama ustna		Zmiany <u>śluzówkowe</u>		Bez objawów cGVHD		Łagodne		Umiarkowane		Ciężkie	
		Rumień	brak	0	Łagodny lub umiarkowany rumień (<25%)	1	Umiarkowany (≥25%) lub ciężki rumień (<25%)	2	Nasilony rumień (≥ 25%)	3	
	Zmiany liszajowate		brak	0	Nadmierne rogowacenie (< 25%)	1	Nadmierne rogowacenie (25%-50%)	2	Nadmierne rogowacenie (>50%)	3	
	Owrzodzenia		brak	0	Brak	0	Owrzodzenia obejmujące ≤ 20% powierzchni	3	Nasilone owrzodzenia (>20% pow.)	6	
	Torbiele śluzowe*		brak	0	1-5	1	6-10 rozproszonych torbieli śluzowych	2	Ponad 10 torbieli śluzowych	3	
	* oceniane tylko na dolnej wardze i podniebieniu miękkim										
									Całkowity wynik dla wszystkich zmian w obrębie śluzówek		
Morfologia krwi obwodowej		Liczba płytek krwi		Zakres normy		Leukocytoza		Zakres normy		% <u>eozynofili</u>	
		G/L		G/L		G/L		G/L		%	
Próby wątrobowe		Stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy		Zakres normy		ALT		Zakres normy		Fosfataza alkaliczna	
		Zakres normy						Zakres normy		Zakres normy	

FORMULARZ B (CHOREGO)

Formularz B część 1 Data badania _____ (Pan/Pani) Imię i nazwisko _____

Objawy	Objaw nieobecny Najbardziej nasilony										
Proszę określić jak ocenia Pani/Pan zaawansowanie poniżej wymienionych objawów w ciągu ostatnich 7 dni . Proszę zakreślić jedno kółko przy każdym z objawów w zależności od stopnia jego nasilenia: od 0 (brak jakichkolwiek dolegliwości) do 10 (najgorsze nasilenie objawu jakie tylko można sobie wyobrazić)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Swiąd skóry	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Suchość w jamie ustnej	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ból w jamie ustnej	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wrażliwość jamy ustnej	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oczy	Proszę wpisać jaka jest Pani/Pana główna dolegliwość związana z oczami?										
	Proszę ocenić jak ciężka jest powyższa wpisana przez Panią/Pana dolegliwość zaznaczając jedną liczbę od 0 (brak jakichkolwiek dolegliwości) do 10 (najgorsze nasilenie objawu jakie tylko można sobie wyobrazić).	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Narządy płciowe (dotyczy kobiet)	Czy odczuwa Pani ból, dyskomfort, lub pieczenie w obrębie narządów płciowych? LUB Czy odczuwa Pani jakikolwiek dyskomfort bądź ból podczas współżycia? <div style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE DOTYCZY </div>										

FORMULARZ B (CHOREGO)

Formularz B część 2 Data badania _____ (Pan/Pani) Imię i nazwisko _____

Całkowita ocena nasilenia przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Proszę zaznaczyć jedną odpowiedź.

1. Czy oceniłaby/oceniłby Pani/Pan swoją chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi jako:

- 1 łagodną
- 2 umiarkowaną
- 3 ciężką?

2. Proszę zakreślić jedną liczbę wskazującą jak bardzo jest nasiloną Pani/Pana choroba przeszczep przeciw gospodarzowi. **0** oznacza brak objawów choroby a **10** największe możliwe do wyobrażenia nasilenie objawów:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2. W porównaniu do sytuacji **sprzed 1** miesiąca jak ocenia Pani/Pan swoją chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi. Proszę zaznaczyć jedną odpowiedź. Czy obserwuje Pani/Pan:

- +3 znaczną poprawę
- +2 umiarkowaną poprawę
- +1 niewielką poprawę
- 0 brak istotnej zmiany
- 1 niewielkie pogorszenie
- 2 umiarkowane pogorszenie
- 3 znaczne pogorszenie

Należy dołączyć formularz oceny choroby wg [Lee](#)

Ocena nasilenia ogólnego cGVH

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:

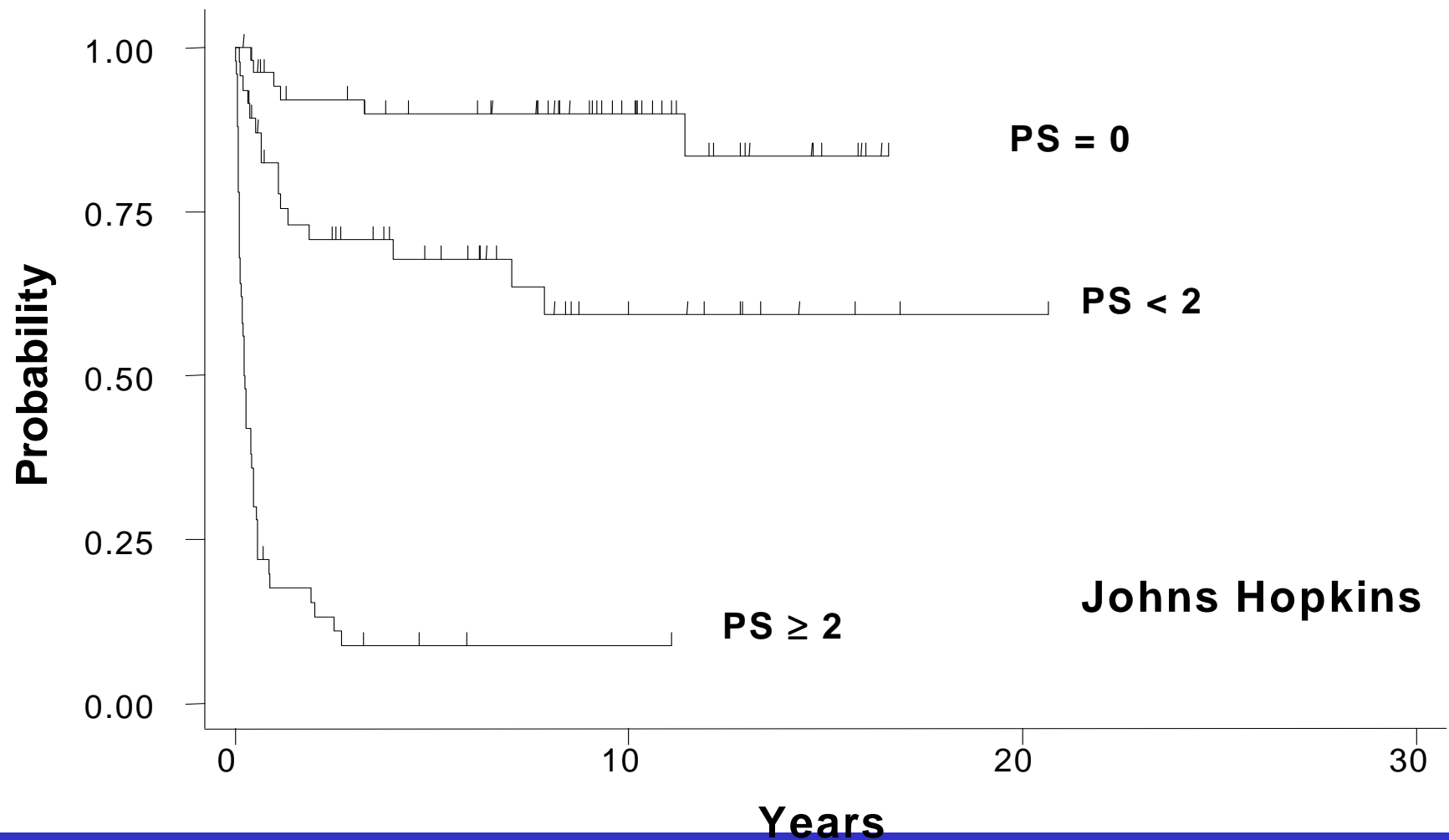
- zajęcie 3 i więcej organów z zaawansowaniem maksymalnym 1 lub jeden narząd z maksymalnym zaawansowaniem 2
- zaawansowanie w płucach maksymalnie 1

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

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

Wskazania do włączenia leczenia systemowego

- 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



**Akpek et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. Blood. 2001;97:1219-1226*

Leczenie systemowe

1. Leczenie powinno się zacząć jak najwcześniej po ustaleniu rozpoznania
2. Początkowe leczenie: Prednizon w dawce 1 mg/kg (nie większej) w jednej dawce pobieranej zaraz po obudzeniu. Rozpoczynanie sterydów co II dzień nie pozwala na uzyskanie poprawy
3. Leczenie w tej dawce powinno być kontynuowane co najmniej przez 14 dni lub do momentu uzyskania klinicznej poprawy nie dłużej niż 2 miesiące
4. Zmniejszenie dawki sterydów powinno rozpocząć się zaraz po uzyskaniu klinicznej poprawy

Schemat redukcji dawki sterydów u chorych z cGVHD

Tydzień	Dawka (mg/kg wagi ciała)	Tydzień	Dawka
0	1,0	12	0,45 co II dzi
2	1,0/0,5	14	0,35 co II dzi
4	1,0/0,25	16	0,25 co II dzi
6	1,0 co II dzień	18	0,20 co II dzi
8	0,7 co II dzień	20	0,15 co II dzi
10	0,55 co II dzień		

Rola cyklosporyny

1. Nie ma dowodów na poprawę przeżycia ale może zmniejsza zapotrzebowanie na sterydy dlatego, o ile nie ma przeciwwskazań, CSP może być ponownie włączona, tak aby utrzymywać poziom 150-300ng/ml.
2. Chorzy którzy otrzymywali CSP codziennie powinni ją nadal otrzymywać tak aby utrzymywać poziom terapeutyczny
3. Chorzy w trakcie redukcji dawki CSP:
 - dołączyć sterydy utrzymując dotychczasową dawkę CSP
 - dołączyć sterydy i zwiększyć dotychczasową dawkę CSP

Leczenie wspomagające

- Leczenie okulistyczne
- Miejscowe sterydy (jama ustna)
- Masaże mięśni i ćwiczenia fizjoterapeutyczne
- Wapno: 1500 mg/dzień, witamina D: 800 IU/d
- Immunoglobuliny, o ile poziom IgG < 400 mg/dl
- Leki: przeciwgrzybicze (Itrakonazol) tak długo jak podawane sterydy w dawce 0,5 mg/kg, przeciwwirusowe (Acyclowir) tak długo jak prowadzone leczenie immunosupresyjne, profilaktyka PCP (Biseptol 2 x w tyg.) + penicilina przeciwko bakteriom otoczkowym przez 6 miesięcy po odstawieniu immunosupresji.

Redukcja immunosupresji

Redukcje immunosupresji można rozpocząć po ustąpieniu odwracalnych objawów GVHD

1. Najpierw rozpoczynamy redukcje dawkowania prednizonu do całkowitego odstawienia. Jeśli jest nawrót objawów dawka Prednizonu powinna być zwiększona o 2 „poziomy” z codziennym podawaniem przez 2-4 tygodni, następnie co II dzień. Takie leczenie powinno być prowadzone przez 3 miesiące przed ponownym rozpoczęciem zmniejszania dawki sterydów.
2. Miesiąc po odstawieniu prednizonu jeśli nie ma nawrotów objawów GVHD rozpoczynamy odstawianie CSP 0,5mg/kg co tydzień aż do zupełnego odstawienia. Jeśli jest nawrót objawów dawka CSP powinna być zwiększona o 2 „poziomy”. Takie leczenie powinno być prowadzone przez 3 miesiące przed ponownym rozpoczęciem zmniejszania dawki

Leczenie II rzutowe

- Leczenie takie **nie** jest wskazane o ile obserwuje się stałą poprawę przynajmniej w jednym narządzie
- Leczenie II rzutowe **jest** wskazane o ile po miesiącu leczenia jest
 - progresja lub
 - zajęcie nowego narządu lub
 - nie można zmniejszyć dawki sterydów poniżej 1mg/kg przez 1 miesiąc
- Rekomendowany lek: MMF przez 6 miesięcy ?

Leczenie II rzutowe

- Megadawka sterydów
- Mykofenolan mofetilu
- Sirolimus
- PUVA
- UVB
- Thalidomid
- Azathioprina
- Globulina antylimfocytarna
- Daclizumab
- Infliximab
- 2-deoxycoformycina
- Rituximab
- Naświetlanie węzłów chłonnych
- Miejscowo azathioprina
- Miejscowo takrolimus
- Oczna cyklosporyna
- I.V. lidokaina

Problemy pediatryczne

1. Nie można wykonać spirometrii u dzieci poniżej 6 roku życia
2. Ocena objawów przez chorego może wymagać zastosowania innych niż dla dorosłych formularzy wg Lee:

Activities Scale for Kids (ASK): 30-item, self-report measure for children aged 5–15 years

Child Health Ratings Inventories (CHRIs) Health Related Quality of Life (HRQOL) instrument, originally developed for children with chronic disease

Two self-report age-based versions:

School-aged: 5–12 years

Adolescent: 13–21 years

Podsumowanie

- Niezbędny jest wielodyscyplinarny zespół (okulista, stomatolog, ginekolog, dermatolog, dietetyk, fizjoterapeuta)
- Kluczową rolę odgrywa doświadczony histopatolog
- Wiele dolegliwości nie spowodowanych GVHD może imitować objawy GVHD - diagnostyka różnicowa
- Niektóre nietypowe objawy GVHD mogą być nie rozpoznane, szczególnie jeśli są jedyną manifestacją cGVHD i włączenie leczenia może być opóźnione
- Nowa klasyfikacja ułatwia podjęcie decyzji o włączeniu leczenia oraz pozwala na ocenę wyników leczenia



Staging and Documentation of chronic GVHD according to NIH-Standards



Home

cGVHD-Information as part of the
[NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease](#)

- [Nowa klasyfikacja cGVHD wg NIH](#)
- [Formularz Klinicysty A](#)
- [Formularz Chorego B](#)
- [Formularz oceny choroby przez Chorego wg Lee](#)
- [Formularz oceny skóry](#)
- [Wytyczne dotyczące przeprowadzenia badania jamy ustnej](#)