

Genital chronic graft versus host disease in females

Summary of the lecture held at the 25th EBCOG conference in Antalya
19th May 2017

Nőket érintő krónikus genitális graft versus host betegség

A 25. EBCOG konferencián (Antalya, 2017. május 19.)
elhangzott előadás összefoglalója



Brigitte Frey Tirri

Woman's Hospital, Cantonal Hospital Baselland, Liestal, Switzerland
Bázel Kantoni Kórház, Nőgyógyászati Klinika, Liestal, Svájc

Nowadays, haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a recognized therapy for patients with severe innate or acquired diseases of the haematopoietic system. Autologous and allogeneic stem cells from either the bone marrow, peripheral blood or umbilical cord blood are used to treat a multiplicity of diseases. Complications after allogeneic HSCT are due to adverse effects of cytotoxic treatment, acute and chronic graft versus host disease (GvHD). GvHD is an immunologic reaction where the T-cells of the graft react versus the host organs. Prophylactic treatment of the graft before allogeneic HSCT minimizes this reaction. GvHD may be acute, when the reaction occurs in the first 100 days after HSCT and chronic GvHD (>100 days). Chronic GvHD (cGvHD) affects mostly the skin and the mucous membranes but may affect all other organs as well. Men and women need special care after HSCT.

In these women, lifetime gynaecological care has to focus on screening for breast cancer, as there is a known, increased risk of breast cancer [1], on the treatment of premature ovarian failure, and on the sequel of genital cGvHD [2]. This paper is focused on female genital chronic GvHD. It is based on the review about the clinical guidelines for gynaecological care after HSCT, a report from the international consensus project on clinical practice in chronic GvHD [2].

Up to 49% of all female survivors of allogeneic HSCT will face genital cGvHD [3]. The median time to onset was 10 months in this study, but it can occur even after 12 to 24 months as well. It often affects the vulva, but can also affect both the vulva and the vagina. The grade of genital GvHD does not necessarily correlate with the severity of systemic GvHD and can appear only in the vulva and vagina without affecting other organs. Some studies suggest that genital GvHD is more common after transplantations that use peripheral blood stem cells as a source compared to bone marrow [3].

Keywords: genital disease, stem cell transplantation

Manapság a hemopoetikus őssejt-transzplantáció (haemopoetic stem cell transplantation, HSCT) elfogadott kezelés az örökletes, vagy szerzett hemopoetikus betegségben szenvedő egyéneknél. Számos betegség gyógyításában használnak akár csontvelőből, perifériás, vagy köldökzsinórvérből származó autológ és allogén sejteket is. Az allogén HSCT után fel-

Levelezési cím:

Brigitte Frey Tirri, E-mail: brigitte.frey@ksbl.ch

lépő komplikációk a citotoxikus kezelés adverz hatásaként lépnek föl, mint Graft versus Host Disease (GvHD). A GvHD egy immunológiai reakció, amikor a beültetett szövet T-sejtjei károsítják a befogadó szerv sejtjeit. Az allogén HSCT-beültetés előtti profilaktikus kezelés jelentősen csökkentheti ezt a reakciót. A GvHD lehet akut, ekkor a reakció a HSCT utáni első száz napban jelentkezik, és lehet krónikus, ebben az esetben az eltelt idő több mint száz nap. Mind a férfiak, mind a nők speciális ellátást igényelnek HSCT után.

Az ilyen kezelésen átesett nőkben élethosszig tartó felügyelet szükséges az emlőrák ismert rizikó növekedése miatt (1), az idő előtti petefészek-kimerülés kezelése során, valamint a krónikus GvHD lehetősége miatt (2). Jelen közlemény a krónikus GvHD-re koncentrál. A munka a HSCT utáni nőgyógyászati gondozás klinikai protokolljainak áttekintésén alapszik, egy, a krónikus GvHD klinikai gyakorlatát érintő nemzetközi konszenzus project alapján (2).

Az allogén HSCT-t túlélő nők 49 százalékát érintheti a cGvHD (3). Ebben a tanulmányban a tünetek átlagosan tíz hónap után jelentkeztek, de 12-14 hónap múlva is felléphetnek. Gyakran a vulvát érintik, de a vulva és a hüvely együttes érintettsége is előfordulhat. A genitális GvHD súlyossága nem feltétlenül esik egybe a szisztémás GvHD fokával, és előfordul, hogy más szervek érintettsége nélkül, csak a vulván és a hüvelyben jelenik meg. Néhány vizsgálat alapján úgy látszik, hogy a genitális GvHD gyakoribb a perifériás vérből származó őssejtek beültetése esetén, mint a csontvelőből származók alkalmazásakor (3).

Kulcsszavak: genitális elváltozások, őssejtbeültetés

Diagnosis

Symptoms include dryness, burning, itching, vulvodinia, and dyspareunia. Signs include erythematous patches, redness, vulvar fissures, erosions, retiform leukokeratosis (lichen planus like lesions), vaginal synechiae and adhesions, and complete vaginal stenosis.

Several recommendations for diagnosing and staging female genital cGvHD have been published. The 2005 NIH' recommendations consider not only the signs but also the symptoms [4]. Nevertheless, it has different limitations. First, mild signs of female genital cGvHD are difficult to differentiate from atrophy caused by premature ovarian failure (POF). Second, reporting symptoms of dyspareunia and discomfort with gynaecological examination is subjective. Affected women usually have difficulty classifying the extent of pain perceived. Third, sexually inactive women may not report symptoms like dyspareunia but might have severe signs of female genital cGvHD [2].

For these reasons, the score published by Stratton [5] is more useful in describing the extent of female genital cGvHD. Severity scoring for female genital cGvHD according to Stratton shows the 1. table.

Histopathology

Histological findings of female genital cGvHD are consistent with mucosal and skin manifestations in classic cGvHD with signs of chronic and acute inflammation within the subepithelial stroma and epithelium, that is, vacuolar degeneration of the basal layer, apoptotic keratinocytes, and superficial perivascular lymphohistiocytic infiltrates. No biopsy is mandatory in every case. In our clinic, we prefer a trial of treatment after the exclusion of infection, drug or allergic reactions, and dysplasia in cases with distinctive signs (corresponding to moderate genital cGvHD in Stratton's scoring). If the treatment is not successful in a timely manner (6–8 weeks), we perform a biopsy of the lesions to exclude malignancies [2].

Diagnózis

A tünetek közé tartozik a száraz, égő és viszkető érzés, a vulvodinia, és a fájdalmas közösülés. További tünetek lehetnek az erythemás foltok, bőrpír, vulváris físzúrák, eróziók, retiform leukokeratosis (lichen planus-szerű elváltozások), hüvelyi öszszenövések és adhéziók, valamint a teljes hüvelyszűkület.

Számos ajánlás született a női genitális cGvHD diagnosztizálására és súlyosság szerinti osztályozására. A 2005-ös NIH ajánlásai nem csupán a betegség tüneteit, hanem a ráutaló jeleket is figyelembe veszik [4], azonban megvannak a korlátai is. Egyrészt a női genitális cGvHD enyhe jeleit nehéz megkülönböztetni a korai petefészek-alulműködés (premature ovarian failure, POF) okozta atrófiától. Másrészt, a fájdalmas közösülés és a nőgyógyászati vizsgálat közbeni diszkomfort-érzés tünetei szubjektívek. Az érintett nőknek általában nehézségeik vannak az észlelt fájdalom mértékének meghatározásában. Harmadrészt, a szexuálisan inaktív nők esetében nem jelentkezik fájdalmas közösülési tünet, mégis súlyos genitális cGvHD-ra utaló egyéb tünetek lehetnek [2].

Ezen okok miatt a Stratton [5] által publikált pontrendszert (Stratton Score) sokkal hasznosabb a női genitális cGvHD előrehaladottságának leírásában (1. táblázat).

Kórszövettan

A női genitális cGvHD szövettani eredménye összhangban áll a klasszikus cGvHD nyálkahártya- és bőrtüneteivel: a subepithelialis stroma és az epithelium krónikus és akut gyulladásos jelei, azaz a bazális réteg vakuoláris degenerációja, apoptotikus keratinocyták és felületes perivaszkuláris lymphohistiocytá infiltrációk. Nem minden esetben szükséges biopsziát végezni. Klinikánkon a jellegzetes tünetek (Stratton-féle pontrendszerben leírt mérsékelt genitális cGvHD) fellépése esetén a fertőzés, kábítószer-használat, és az allergiás reakciók, valamint a diszplázia kizárása után kezdjük el a kezelést. Ha a kezelés nem fejt ki hatását a várt időn belül (6–8 héten belül), a lézióból mintát veszünk a rosszindulatú elváltozások kizárása céljából [2].

1. table: Severity scoring for female genital cGvHD according to Stratton [5]	
Severity score	Findings on clinical examination
Grade I (minimal)	Generalized erythema and oedema of vulvar structures
	Patchy erythema of mucosa and glandular structures of vulvar vestibule
Grade II (moderate)	Erythema around openings of vestibular (Bartholini's and Skene's) glands
	Grade I findings plus Erosions of mucosal surfaces of the vulva Fissures in vulvar folds (that is, interlabial sulci; fourchette)
Grade III (severe)	Grade II findings plus Agglutination of clitoral hood Introital stenosis Vaginal synechiae Haematocolpos or complete vaginal closure Fasciitis or spasticity of the levator sling

Treatment

For genital hygiene, only the use of water is recommended. Perfumed lotions and soaps and tight underwear and clothes should be avoided. In case of genital atrophy, the use of topical oestrogen in the form of creams, capsules or oestrogen-releasing rings is reasonable even if the patient is using hormone therapy (HT). In case of genital cGvHD, rapid control of inflammation with topical class IV corticosteroids should be used. In our clinic, we use clobetasol propionate (Dermovate®) ointment once daily at bedtime for 4 weeks as first-line therapy in newly diagnosed cGvHD and in case of flare-ups. If it is effective, the clobetasol ointment shall be reduced to 3 times weekly for 4 weeks, and then to once to twice a week, depending on the therapeutic success. Regular intercourse or use of dilators can prevent vaginal narrowing and stenosis. Empirically, this latter therapy should be initiated only when inflammation is under control; otherwise, mechanical skin irritation can produce a flare-up of the inflammation. Photodocumentation is an easy and painless way of monitoring response to treatment. [2]

Follow-up

After the transplantation, the patient should present to our clinic every three months in the first year, and providing that there are no complaints that need more frequent evaluation, we will see the patient every year.

The aim of the follow-up visits is to treat the patient for the symptoms of premature ovarian failures (POF), sexual dysfunction and fertility issues, and to prevent

1. táblázat: A női genitális cGvHD súlyossági pontrendszere Stratton szerint [5]	
A súlyosság értékelése	A klinikai vizsgálat eredményei
I. stádium (minimális)	Generalizált erythema és a vulva ödémája, a vestibulum vulvaris nyálkahártyája és mirigyállománya foltosan erythemás, erythema a vestibularis mirigyek (Bartholini és Skene) kivezetőcsövei körül
II. stádium (mérsékelt)	Az I. stádium tünetei, valamint a vulva nyálkahártyájának felületes eróziója, fissurák vulváris redőkben (azaz interlabiális sulcusok, fourchette)
III. stádium (súlyos)	A II. stádium tünetei, valamint a preputium clitoridis összetapadása, introitalis stenosis, összenövések a hüvelyben, haematocolpos vagy teljes hüvelyi elzáródás, fasciitis vagy a levator sling spaszticitása

Kezelés

A genitális higiénia fenntartására kizárólag víz használata ajánlott. Kerülni kell az illatosított lemosószereket és szappanokat, a szűk alsónemű és ruha használatát. Genitális atrófia esetén helyi ösztrogén alkalmazása (krém, kapszula vagy ösztrogénfelszabadító gyűrű) abban az esetben is helytálló, amennyiben a beteg hormonterápia (HT) alatt áll. Genitális cGvHD-diagnózis felállításakor gyors topikális, IV. osztályú kortikoszteroid gyulladásgátlás megkezdése ajánlott. Klinikánkon az újonnan diagnosztizált cGvHD és a fellángolások esetén elsővonalszintű terápia a klobetazol-propionát (Dermovate®) kenőcs napi egyszeri alkalmazása 4 héten át, lefekvés előtt. Amennyiben a kezelés hatásos, a klobetazol kenőcs használatát először 4 hétig tartó heti háromszori, majd a terápiás sikertől függően heti egyszeri vagy kétszeri alkalomra csökkentjük. A rendszeres közösülés vagy dilatánsok használata megakadályozhatja a hüvely-szűkület és a stenosis kialakulását. Tapasztalataink szerint ez utóbbi terápiát csak abban az esetben lehet megkezdni, amennyiben a gyulladás kontroll alatt áll, egyébiránt a mechanikai bőrirritáció a gyulladás fellángolását okozhatja. A fotódokumentáció könnyű és fájdalommentes módja a kezelésre adott válasz monitorozásának [2].

Utánkövetés

Transzplantációt követően a betegeknek az első évben háromhavonta kell megjelenniük klinikánkon, és feltéve, hogy nincs olyan panaszuk, amely gyakoribb felülvizsgálatot indokolna, ezt követően évente egyszer rendeljük vissza őket.

Az utánkövetés célja a korai petefészek-elégtelenség (POF), a szexuális diszfunkció és a termékenységi problémák kezelése, valamint az emlő és a női nemi szervek másodlagos rosszindulatú megbetegedéseinek megelőzése.

secondary malignancies of the breast and the female genital tract.

Women with POF under the age of 40 years should be offered systemic hormone therapy irrespective of the symptoms if there are no risk factors [2] until the median age of natural menopause at 51 years.

The risk for breast cancer after allogenic HSCT is substantially increased after total body irradiation (TBI) or local chest radiotherapy. The screening may include self- and provider examination, mammography, or breast magnetic resonance imaging (MRI) [6]. The risk of dysplasia and HPV-related genital cancer is high in patients after allogenic HSCT [7, 8]. Prolonged systemic immunosuppressive treatment for cGvHD is a main risk factor.

It is of great importance to refer these women to a gynaecologist with experience in GvHD, colposcopy and genital dysplasia. It is often difficult to interpret colposcopy findings due to the changes of genital cGvHD. Screening for HPV related genital dysplasia can be performed by cytology or preferably by high risk HPV–DNA test (hrHPV test). A negative hrHPV test result more reliably suggests low CIN3+ risk than a negative cytology result. In case of a positive hrHPV test result, cytology and colposcopy should be performed [9].

For prevention of HPV related diseases, the administration of the HPV vaccination may be an option. Limited information is available about the immunogenicity of HPV vaccines in people who are immunocompromised. Data on the use of HPV vaccines in a 3-dose schedule in HIV infected children, women and men are reassuring in terms of safety [10]. There are results of a four-year follow-up in children with well-controlled HIV infection after having received 3 doses of the qHPV vaccine. Seropositivity and antibody levels are similar to those of children of the same age who are not HIV infected [11]. At our clinic, we vaccinate women 6 to 12 months after HSCT.

Conclusion

Women with allogenic HSCT rarely present to a general gynaecological practice. Therefore, it is very important that gynaecologists be aware of the special difficulties these women face, and that they need special care, if possible by a gynaecologist trained in this field and having access to the stem cell transplantation centres.

REFERENCES/IRODALOM

1. Friedman DL, Rovo A, Leisenring W. Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect working Party. *Blood* 2008; 11: 939–944.
2. Frey Tirri B, Häusermann P, Bertz H. Clinical guidelines for gynecologic care after hepatopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2015; 50: 3–9.
3. Zantomio D, Grigg AP, MacGregor L, Panek-Hudson Y, Szer J, Ayton R. Female genital tract graft-versus-host disease: incidence, risk factors and recommendations for management. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 38: 567–572.
4. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S. National Institutes of Health consensus development on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 869–873.
5. Stratton P, Turner ML, Childs R, Barrett J, Bishop M, Wayne AS, Pavletic S. Vulvovaginal Chronic Graft-Versus-Host Disease With Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1041–9.

A 40 évnél fiatalabb POF-os nők számára, tüneteiktől függetlenül, szisztémás hormonterápiát kell biztosítani egészen a természetes menopause bekövetkeztéig, átlagosan az 51. életévig, amennyiben nem zárja ki azt kockázati tényező [2].

Az allogén HSCT után fellépő emlőrák kockázata lényegesen megemelkedik teljes test besugárzást (total body irradiation, TBI) vagy helyi mellkas sugárterápiát követően. A szűrés magában foglalja az önvizsgálatot és a klinikai vizsgálatot, a mammográfiát, valamint az emlő mágneses rezonancia leképezését (MRI) [6]. Allogén HSCT-t követően magas a diszplázia és a HPV-fertőzéssel kapcsolatos genitális rák kockázata [7, 8]. A cGvHD hosszan tartó, szisztémás immunszuppresszív kezelése ez egyik fő rizikótényező.

Nagyon fontos, hogy ezek a nőbetegek eljussanak olyan nőgyógyászhoz, akinek jártassága van a GvHD, a kolposzkópia és a genitális diszplázia területén. Gyakran nehéz a kolposzkópiás felvételek kiértékelése a genitális cGvHD tünete miatt. A HPV-vel kapcsolatos genitális diszplázia szűrését citológiai vizsgálattal vagy még inkább nagy kockázatú HPV–DNS-teszttel (hrHPV-teszt) végezhetjük el. Negatív hrHPV-teszt alapján megbízhatóbb az alacsony CIN3+ eredmény, mint a negatív citológiai vizsgálati eredmény. Pozitív hrHPV-vizsgálati eredmény esetén citológiai és kolposzkópiás vizsgálatokat szükséges végezni [9].

A HPV-vel összefüggő betegségek megelőzésére HPV-vakcináció alkalmazása jöhet szóba. Korlátozott információ áll rendelkezésre a HPV-vakcinák immunogenitásáról immunhiányos betegeknek. A HIV-fertőzött gyermekekről, nőkről és férfiakról gyűjtött biztonságossági adatok a 3-adagos HPV-injekció alkalmazásával kapcsolatosan megnyugtatóak [10]. Négy éven át tartó nyomonkövetés eredményei állnak rendelkezésünkre jól kontrollált HIV-fertőzésben szenvedő gyermekek 3 alkalmas qHPV-injekció kezeléséről. Szeropozitivitásuk és antitest szintjük hasonló az azonos korú nem HIV-fertőzött gyermekekéhez [11]. Klinikánkon nőbetegeink 6–12 hónapig kapnak injekciós kezelést HSCT-t követően.

Következtetés

Az allogén HSCT-n átesett nők nem túl gyakori betegek az általános nőgyógyászati praxisban. Emiatt nagyon fontos, hogy a nőgyógyászok tisztában legyenek azokkal a speciális nehézségekkel, amelyekkel ezek a nők küzdenek. Különleges ellátásra van szükségük, lehetőleg olyan, erre a szakterületre specializálódott szakembertől, aki az őssejt-transzplantációs központtal kapcsolatban áll.

6. Ng AK, Garber JE, Diller LR, et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(18): 2282–8.
7. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in People with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59–67.
8. Savani BN, Stratton P, Shenoy A, Kozanas E, Goodman S, Barrett AJ. Increased risk of cervical dysplasia in long term survivors of allogeneic stem cell transplantation-implications for screening and HPV vaccination. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 1072–1075.
9. Huh WK, Ault KA, Chelmsow D, et al. Use of Primar High-Risk Human Papillomavirus Testin for Cervical Cancer Screening: Interim Clinical Guidance. *J Lower Gen Tract Dis* 2015; 19: 91–96.
10. WHO weekly epidemiological record. 2017; 19: 241–268. <http://www.who.int/ver>.
11. Levin MJ, Huang S, Moscicki AB, et al. Four-year persistence of type-specific immunity after quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-infected children: Effect of a fourth dose of vaccine. *Vaccine* 2017; 35: 1712–1720.