

Diretrizes para o diagnóstico e classificação da doença do enxerto contra hospedeiro crônica

Guidelines for diagnosis, and classification of chronic graft-versus-host disease

Afonso Celso Vigorito¹; Maria Cláudia Rodrigues Moreira²; Marcia de Matos Silva³; Rita de Cássia Barbosa da S Tavares²; Maria Elvira Pizzigatti Correa⁴; Vaneuza Araújo Moreira Funke⁵; João Valdetaro⁶; Mair Pedro de Souza⁷; Vergilio Antonio Rensi Colturato⁸; Marcos Augusto Mauad⁹; Lenira Maria Queiroz Mauad¹⁰; Luis Fernando S Bouzas¹¹

Autor Correspondente: Afonso Celso Vigorito; Hemocentro de Campinas/Unicamp; Rua Carlos Chagas, 480; CEP 13083 878; Campinas – SP; TL: 19 3521 8740; email: afonso@unicamp.br

¹ Supervisor da Unidade de Transplante de Células Tronco Hematopoéticas do HC/Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP

² Médica do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer

³ Dermatologista do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer

⁴ Cirurgiã Dentista da Unidade de Transplante de Células Tronco Hematopoéticas do HC/Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP

⁵ Médica Responsável pelo Programa de Doença do Enxerto contra Hospedeiro e seguimento de longo prazo do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

⁶ Oftalmologista do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer

⁷ Médico do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemonúcleo Regional de Jaú/ Fundação Amaral Carvalho

⁸ Coordenador do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemonúcleo Regional de Jaú/ Fundação Amaral Carvalho

⁹ Médico do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemonúcleo Regional de Jaú/ Fundação Amaral Carvalho

¹⁰ Ginecologista do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemonúcleo Regional de Jaú/ Fundação Amaral Carvalho

¹¹ Diretor do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer.

Resumo:

As diretrizes para o diagnóstico e classificação da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica (DECHc) de 2017 mantem as mudanças propostas pelo consenso do *NIH* 2014. O consenso do *NIH* de 2014 tem como foco a atenção de anormalidades específicas da DECHc fornecendo mais especificidade e exatidão no diagnóstico e classificação. As categorias de DECHc orientam o tratamento, indicam o prognóstico e definem critérios de elegibilidade para estudos clínicos e de biomarcadores.

Palavras-chave: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas; DECHc; Diagnóstico; Classificação

Abstract:

The 2017 guideline for diagnosis, and classification of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) maintain the changes proposed by the NIH consensus 2014. The 2014 NIH consensus has been made to focus attention on the causes of organ-specific abnormalities. Attribution of organ specific abnormalities to chronic GVHD have been addressed. This provides greater specificity, and more accuracy attributed to GVHD. Categories of chronic GVHD should be defined in ways that indicate prognosis, guide treatment, and define eligibility for clinical trials and biomarker studies.

Key Words: Hematopoietic Stem Cell Transplantation; cGVHD; Diagnosis; Classification

Introdução

A doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc) é a maior causa de morbidade e mortalidade tardia do transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico (TCTH) , ocorrendo em 30%-70% dos pacientes¹⁻⁴. A incidência cumulativa em 2 anos da DECHc

definida pelos critérios do NIH, após TCTH alogênico com medula óssea ou sangue periférico de doadores aparentados ou não aparentados, é de 34% (variação de 32%-35%)⁵. As manifestações clínicas da DECHc podem ser restritas a um único órgão ou local ou pode ser disseminada, com profundo impacto na qualidade de vida^{3,6}. Esta complicação imunológica assemelha-se a doenças autoimunes com manifestações clínicas de doenças vasculares do colágeno, tais como líquen plano oral, ceratoconjuntivite sicca, xerostomia, poliserosite, esofagite e estenose de esôfago, ulceração e estenose vaginal, doença hepática obstrutiva intra-hepática, doença pulmonar obstrutiva, esclerodermia, fascíte e miosite. As manifestações clínicas quase sempre aparecem no primeiro ano do transplante, mas alguns casos desenvolvem muitos anos após o transplante^{2,4,7}. A fisiopatologia da DECHc envolve inflamação, imunidade celular, humoral e fibrose³.

O perfil de risco para a Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa) e DECHc diagnosticadas pelos critérios do consenso do NIH 2005⁸ foram similares num grande estudo comparativo⁵. Chama a atenção que os fatores de risco associados à DECHc não mudaram após o ajuste para a DECHa prévia, sugerindo que a DECHc não é simplesmente uma evolução da DECHa progressiva⁵.

O diagnóstico e a pontuação da gravidade da DECHc são desafiadores devido ao entendimento limitado da fisiopatologia, a coexistência de manifestações da DECHa, ferramentas para avaliação da pontuação pouco validadas e a falta de biomarcadores para o diagnóstico e avaliação da atividade da doença⁹.

Este diretriz tem como objetivo recomendar o diagnóstico e estadiamento da DECHc de acordo com os critérios do consenso do *NIH* de 2014⁹.

Diagnóstico da DECHc⁹

As manifestações clínicas, e não o tempo de início dos sintomas após o TCTH, que determinam se clinicamente a DECH é aguda ou crônica. Sinais e sintomas *diagnósticos* se referem àquelas manifestações que estabelecem a presença de DECHc sem a necessidade de mais testes ou evidências de outros órgãos acometidos. Sinais e sintomas *distintos* se referem àquelas manifestações que não são comumente encontradas na DECHa, mas não são consideradas suficientes para estabelecer um diagnóstico preciso de DECHc. Testes adicionais como biópsia para documentação histológica da DECHc ou a presença de características distintas em outro local é necessário para estabelecer o diagnóstico de DECHc. *Outras características ou entidades não classificadas* definem manifestações raras, controversas e não-específicas de DECHc que não podem ser utilizadas para firmar o diagnóstico de DECHc. Sinais e sintomas *comuns* são observados tanto na DECHa quanto na crônica. (Tabela 1).

As características clínicas que estabelecem o diagnóstico da DECHc não servem como o parâmetro mais apropriado para avaliar a gravidade da DECHc. Os critérios diagnósticos confiáveis podem não ser sensíveis o suficiente para a mudança dos critérios de resposta ao tratamento. Do mesmo modo, uma medida sensível de avaliação da resposta da DECHc pode não necessariamente servir como uma ferramenta para o diagnóstico e pontuação.

O consenso do *NIH*⁹ recomenda que para o diagnóstico da DECHc é necessário pelo menos uma manifestação diagnóstica da DECHc ou pelo menos uma manifestação distinta confirmada por biópsia pertinente, ou testes laboratoriais, ou avaliação por um especialista (oftalmologista, ginecologista) ou imagens radiológicas, no mesmo ou em outro órgão, salvo indicação contrária. Como na DECHa, as infecções e outras causas podem confundir ou complicar o diagnóstico diferencial da DECHc e devem ser excluídas (exemplo, distrofia

ungueal devido a onicomicose, herpes simplex ou *Candida albicans* na cavidade oral e toxicidade medicamentosa). As características diagnósticas e distintas da DECHc podem apresentar-se na pele e apêndices, boca, olhos, genitália, esôfago, pulmões e tecido conjuntivo. A realização da biópsia e de outros testes, apesar de às vezes não serem factíveis, são sempre encorajados e frequentemente valiosos para confirmar a presença da DECHc. Não é mandatória se o paciente tem pelo menos um achado diagnóstico de DECHc. (Tabela 1).

Manifestações órgãos-específicas da DECHc⁹

Em todos os casos, reações a medicamentos, infecção, recidiva ou nova neoplasia e outras causas devem ser excluídas. A tabela 1 mostra as manifestações órgãos-específicas da DECHc.

Diagnóstico diferencial entre DECHa e DECHc⁹

O consenso do *NIH* 2014⁹ reconhece duas principais categorias de DECH (aguda e crônica). A DECHa inclui a (1) DECHa clássica (eritema, lesões máculo-papulosas, náusea, vômitos, anorexia, diarreia, íleo paralítico ou doença hepática colestática) que ocorre antes dos 100 dias após o TCTH ou após a infusão de linfócitos do doador, sem sinais diagnósticos ou distintos de DECHc; (2) DECHa tardia, persistente ou recorrente: apresenta alterações da DECHa clássica, mas sem sinais diagnósticos ou distintos de DECHc e ocorre após os 100 dias do TCTH ou da infusão de linfócitos do doador (frequente após diminuição ou retirada da imunossupressão).

A DECHc inclui a (1) DECHc clássica, sem características da DECHa; (2) síndrome de sobreposição. O termo sobreposição refere-se à presença de manifestações de DECHa num paciente com o diagnóstico de DECHc. As manifestações da DECHa podem estar presentes no diagnóstico inicial da DECHc, podem aparecer após o diagnóstico da DECHc e podem recorrer

com ou sem a resolução das manifestações da DECHc prévia. A subcategoria sobreposição pode ser transitória, depende frequentemente do grau da imunossupressão e está sujeita a alterações durante a evolução da doença. Muitos pacientes que apresentam DECHc de sobreposição resolvem as características da aguda enquanto persistem as manifestações da DECHc. Do mesmo modo, pacientes com DECHc clássica podem desenvolver características de DECHa quando a imunossupressão é reduzida.

O consenso da DECHc pelo *NIH* 2014⁹ recomenda a documentação de todas as manifestações específicas (agudas e crônicas) durante a avaliação da gravidade dos órgãos no início e a qualquer momento após o diagnóstico da DECHc (figura 1). As vantagens da documentação das manifestações específicas em relação à simples citação “sobreposição” incluem: melhor descrição da síndrome DECHc em qualquer momento, orientar o tratamento, identificar as manifestações com valor prognóstico, auxiliar na identificação de pacientes candidatos para um estudo clínico específico e para estudos de biomarcadores. As manifestações específicas estão mostradas na figura 1 e são discutidas na seção referente à pontuação. Por exemplo, a esclerose da pele e a fasciíte foram separadas do cálculo da superfície corporal que é mais aplicável a outras manifestações como o eritema. A gravidade da diarreia foi adicionada à pontuação do trato gastrointestinal. A pontuação do fígado foi modificada para demonstrar as anormalidades bioquímicas hepáticas que aparecem nas fases precoces versus tardia (ou mais graves) da DECH.

Na ausência de características que preencham a definição de DECHc, a persistência, recorrência ou novo aparecimento de anormalidades cutâneas, gastrointestinais ou hepáticas devem ser classificadas como DECHa independentemente do tempo após o transplante. Com

estratificação apropriada, os pacientes com DECHa persistente, recorrente ou tardia podem ser incluídos em estudos clínicos junto com os pacientes que tem DECHc pelos critérios do NIH⁵.

Sistema Clínico de pontuação dos Órgãos⁹

A figura 1 mostra o sistema de pontuação para cada órgão individual. Várias considerações explicam a seleção das características para o sistema de pontuação proposto versus os critérios de resposta. (1) O critério de pontuação foi proposto para uso no diagnóstico ou uso transversal, enquanto os critérios de resposta são utilizados para avaliação longitudinal em estudos clínicos. (2) Em geral, o sistema de pontuação foi elaborado de tal maneira que ele possa ser utilizado pelo médico transplantador assistente. Dois locais, olhos e genitália feminina, (suplemento figura 1) são melhores avaliados pelo especialista. O único teste laboratorial requisitado necessário para o preenchimento do formulário de pontuação é o teste para avaliar as enzimas hepáticas. A pontuação do pulmão é determinada pelo teste de função pulmonar, quando disponível, mas pode ser substituída pelos sintomas se a função pulmonar não for disponível. (3) A ampla categoria de pontuação auxilia a classificação dos pacientes e fornece uma imediata e significativa informação clínica sumarizando a extensão e gravidade da doença. (4) O sistema de pontuação não tenta a distinção entre doença ativa (inflamação e apoptose) e déficits anatômicos de lesões teciduais passadas, mas agora incorpora as atribuições de anormalidades não devidas à DECHc. (5) Em órgãos com dois sistemas de pontuação (pele) a pontuação maior é utilizada para o cálculo da gravidade global. O FEV1 obtido pelo teste de função pulmonar substitui a pontuação clínica no pulmão. (6) Locais ou órgãos com documentação inequívoca de comprometimento não associado à DECHc não podem ser avaliados e não são pontuados para a avaliação da gravidade global, mas os dados são incorporados no formulário de pontuação.

(Figura 1). Por exemplo, 12.5% da superfície corporal com erupção cutânea totalmente associada a varicela é pontuado com 0 para a pele, o mesmo para eritema, com ou sem lesões bolhosas, com acometimento exclusivo em áreas fotoexpostas. Nestes casos, é mandatória a biópsia de pele para excluir fototoxicidade secundária a droga (ex: voriconazol)¹⁰. Dispneia após caminhada em superfície plana devido pneumonia lobar é pontuado com 0 para o pulmão, *FEV1* de 60% é pontuado 0 se não mudou em relação ao valor pré-transplante. Deve ser considerado que os pacientes terão frequentemente etiologias multifatoriais para explicar uma determinada anormalidade presente (dispneia num paciente com diagnóstico de SOB e com piora do *FEV1* devido a uma bronquiolite viral sobreposta). Neste caso, a anormalidade é pontuada se o déficit global é devido a DECHc. A limitação inerente ao sistema de pontuação é inevitável até que melhores testes estejam disponíveis para afirmar que uma determinada anormalidade é atribuída somente à DECHc⁹.

Os órgãos/ locais considerados para a pontuação incluem a pele, boca, olhos, trato gastrointestinal, fígado, pulmões, articulações, fáscia e trato genital. Cada órgão ou local é pontuado numa escala de 4 pontos (0-3) com o 0 representando não envolvimento e 3 refletindo comprometimento grave. Além do mais, a performance é obtida numa escala de 0 a 3 e caixas de seleção são utilizadas para marcar a presença ou ausência de outras manifestações. A figura 1 mostra o sistema de pontuação dos órgãos⁹.

O formulário da figura 1 deve ser completado baseado na situação atual sem consideração de manifestações passadas ou de causas para a anormalidade em cada órgão. As anormalidades inequivocamente não associadas à DECHc são anotadas na avaliação dos respectivos órgãos ou locais. Isto ajudará discutir algumas confusões e controvérsias levantadas por alguns

investigadores¹¹. As anormalidades podem ter etiologia multifatorial e nesta situação os órgãos devem ser pontuados como se a anormalidade global é devida à DECHc.

Pontuação global da DECHc⁹

Vários estudos mostraram que a gravidade global, ao diagnóstico, pelos critérios do NIH 2005 está associada com a sobrevida global e mortalidade não relacionada à recidiva¹²⁻¹⁴ e alguns elementos da pontuação foram validados com medidas de qualidade de vida¹⁵.

Oito órgãos ou locais (pele, olhos, trato gastrointestinal, fígado, pulmões, articulações, fascia e trato genital) são considerados para o cálculo da pontuação global. Os elementos incluídos na pontuação global consideram tanto o número de órgãos ou locais envolvidos e a gravidade dentre cada órgão afetado. A pontuação do *Performance status* não está incorporado no sistema de pontuação global. A descrição leve, moderada e grave reflete o grau do impacto e comprometimento funcional, em cada órgão ou local, devido a DECHc. Embora a pontuação seja frequentemente utilizada no momento do diagnóstico, a avaliação periódica durante a evolução da DECHc pode rever as expectativas prognósticas e descrever melhor a gravidade atual da DECHc. É importante destacar que a mudança do sistema da pontuação global não é sinônimo de resposta. O sistema de pontuação global só pode ser aplicado após a confirmação do diagnóstico da DECHc tanto (1) pela presença de características diagnósticas ou, se não presente, (2) pelo menos uma manifestação distinta de DECHc com o diagnóstico suportado pela histologia, radiologia ou evidências laboratoriais de DECHc em qualquer local ou uma manifestação distinta em outro local. A tabela 2 mostra a pontuação global de gravidade da DECHc categorizada como leve, moderada e grave.

O consenso do NIH 2014⁹ incorpora as manifestações assintomáticas (DECHc oral assintomática). Estas manifestações não afetarão a pontuação global porque elas serão registradas como 0. A consideração de anormalidades atribuídas a causas não relacionadas à DECHc poderia ter um impacto na pontuação global. Por exemplo, se um paciente tem uma pontuação ≥ 1 em um órgão e se esta anormalidade é atribuída a uma causa inequivocamente não associada à DECHc, o órgão será pontuado como zero para o cálculo da gravidade global. O registro de potenciais manifestações conflitantes (atribuídas a outras causas não relacionadas à DECHc) corrigirá uma superestimação do envolvimento do órgão^{12,14} e melhora a especificidade do sistema de pontuação. Estas alterações são suportadas pelos resultados de um estudo prospectivo recente que avaliou o impacto de manifestações conflitantes na pontuação dos órgãos e na gravidade global da DECHc. Os dados mostraram que aproximadamente 40% das anormalidades em pelo menos um órgão eram atribuídas a outras causas não relacionadas a DECHc resultando numa modesta diminuição da gravidade global depois que as manifestações conflitantes foram consideradas¹⁶. Como já destacado anteriormente, se uma anormalidade em um órgão é multifatorial, o órgão é pontuado como se o déficit total fosse atribuído à DECHc.

Avaliação do risco da Mortalidade relacionada ao transplante (MRT)

A DECHc é uma das maiores causas de MRT tardia após o TCTH alogênico. Estudos prospectivos utilizando os critérios de 2005⁸ mostraram que a pontuação na pele, pulmão e trato gastrointestinal cada uma estava associado a risco de MRT^{14,15,17,18}. Estudos anteriores mostraram vários fatores associados com um risco maior de MRT entre os pacientes com DECHc incluindo o envolvimento de múltiplos órgãos ou locais, diminuição da performance clínica, plaquetopenia (plaquetas $< 100\ 000//\mu\text{L}$) ao diagnóstico, forma progressiva da DECHc

de uma DECHa prévia (ou dose de corticóide no diagnóstico da DECHc), hiperbilirrubinemia e maior porcentagem de envolvimento da pele no momento do diagnóstico e outros^{1,19-25}. As características consistentemente associadas com um aumento do risco de MRT entre os pacientes com DECHc são plaquetopenia e aparecimento progressivo da DECHc de uma DECHa⁹.

A avaliação da gravidade da DECHc pelo consenso 2014⁹ pode ser usada para a tomada de decisões em relação ao tratamento e inclusão em estudos clínicos. O objetivo do tratamento da DECHc é aliviar os sintomas, controlar a atividade da doença e prevenir danos e incapacidade⁹. Como regra geral, a intensidade do tratamento deve ser calibrada quanto à extensão e gravidade das manifestações da doença. Os pacientes com manifestações leves ou assintomáticas limitadas a um único órgão ou local podem ser conduzidos com observação ou tratamento tópico, ou redução lenta do tratamento imunossupressor profilático. Aqueles com manifestações mais graves ou envolvimento de múltiplos órgãos ou locais necessitam de tratamento sistêmico⁹. Embora seja assumido com frequência que o tratamento sistêmico poderia melhorar a sobrevida, estudos randomizados não demonstraram tal benefício e alguns ainda mostraram piora da sobrevida com diferenças estatísticas significativas com o tratamento imunossupressor mais intenso⁹. A DECHc deve ser conduzida com a menor dose necessária para controlar a doença até que apareça a tolerância imunológica⁹.

Bibliografia

1. Wingard JR, Piantadosi S, Vogelsang GB, et al. Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Blood*. 1989;74(4):1428-1435.

2. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transpl.* 2001;28(2):121–129.
3. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2003;9(4):215–233.
4. Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol.* 2004;125(4):435–454.
5. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood.* 117(11):3214–3219.
6. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematol. Am Soc Hematol Educ Progr.* 2008;134–141.
7. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med.* 1980;69(2):204–217.
8. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. 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 Transpl.* 2005;11(12):945–956.
9. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transpl.* 21(3):389–401 e1.
10. Goyal RK, Gehris RP, Howrie D, et al. Phototoxic dermatoses in pediatric BMT patients

- receiving voriconazole. *Pediatr Blood Cancer*. 61(7):1325–1328.
11. Inamoto Y, Jagasia M, Wood WA, et al. Investigator feedback about the 2005 NIH diagnostic and scoring criteria for chronic GVHD. *Bone Marrow Transpl*. 49(4):532–538.
 12. Arai S, Jagasia M, Storer B, et al. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood*. 118(15):4242–4249.
 13. Cho BS, Min CK, Eom KS, et al. Feasibility of NIH consensus criteria for chronic graft-versus-host disease. *Leukemia*. 2009;23(1):78–84.
 14. Palmer J, Williams K, Inamoto Y, et al. Pulmonary symptoms measured by the national institutes of health lung score predict overall survival, nonrelapse mortality, and patient-reported outcomes in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 20(3):337–344.
 15. Pidala J, Kurland B, Chai X, et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood*. 117(17):4651–4657.
 16. Aki SZ, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Confounding factors affecting the National Institutes of Health (NIH) chronic Graft-Versus-Host Disease Organ-Specific Score and global severity. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(10):1350–1353.
 17. Jacobsohn DA, Kurland BF, Pidala J, et al. Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: results from the Chronic GVHD Consortium. *Blood*. 120(13):2545–52; quiz 2774.
 18. Pidala J, Chai X, Kurland BF, et al. Analysis of gastrointestinal and hepatic chronic graft-versus-host [corrected] disease manifestations on major outcomes: a chronic graft-versus-

- host [corrected] disease consortium study. *Biol Blood Marrow Transpl.* 19(5):784–791.
19. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood.* 117(11):3214–3219.
 20. Kuzmina Z, Eder S, Bohm A, et al. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. *Leukemia.* 26(4):746–756.
 21. Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ, et al. Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood.* 117(24):6714–6720.
 22. Jacobsohn DA, Arora M, Klein JP, et al. Risk factors associated with increased nonrelapse mortality and with poor overall survival in children with chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 118(16):4472–4479.
 23. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood.* 2002;100(2):406–414.
 24. Stewart BL, Storer B, Storek J, et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2004;104(12):3501–3506.
 25. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1988;72(2):546–554.

Tabela 1. Sinais e sintomas da DECH crônica

ÓRGÃO OU LOCAL	DIAGNÓSTICO <i>(Suficiente para estabelecer o diagnóstico da DECH crônica)</i>	DISTINTO <i>(Visto na DECH crônica, mas insuficiente isoladamente para o diagnóstico da DECH crônica)</i>	OUTRAS CARACTERÍSTICAS OU ENTIDADES NÃO CLASSIFICADAS*	COMUM <i>(visto tanto na DECH aguda e crônica)</i>
Pele	<ul style="list-style-type: none"> • Poiquilodermia • Líquen-plano like • Características de esclerose • Mórfea-like • Líquen escleroso like 	<ul style="list-style-type: none"> • Despigmentação • Lesões Papuloesquamosas 	<ul style="list-style-type: none"> • alteração na sudorese • Ictiose • Ceratose Pilar • Hipopigmentação • Hiperpigmentação 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema • Lesões maculo-papulosas • Prurido
Unhas		<ul style="list-style-type: none"> • Distrofia • Estrias longitudinais, quebradiças ou frágeis • Onicólise • Pterígio ungueal • Perda das unhas** (geralmente simétricas, várias unhas) 		
Couro cabeludo e cabelos		<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia cicatrizante ou não cicatrizante (após a quimioterapia) • Descamação 	<ul style="list-style-type: none"> • cabelos escassos, ásperos, sem brilhos (não explicado por doença endócrina ou outras causas), • cabelo grisalho prematuro 	
Boca	<ul style="list-style-type: none"> • Líquen-plano like 	<ul style="list-style-type: none"> • Xerostomia • Mucocele • Atrofia da mucosa • Úlceras e pseudomembranas** 		<ul style="list-style-type: none"> • Gengivite • Mucosite • Eritema • Dor
Olhos		<ul style="list-style-type: none"> • Seco, sensação de areia, ou dor • Conjuntivite cicatricial • Ceratoconjuntivite sicca • Áreas confluentes de ceratopatia punctuada 	<ul style="list-style-type: none"> • Fotofobia • Hiperpigmentação periorbital • Blefarite (eritema das pálpebras com edema) 	
Genitalia	<ul style="list-style-type: none"> • Líquen -plano like • Líquen escleroso like 	<ul style="list-style-type: none"> • Erosões** • Fissuras** • Úlceras** 		
<i>Feminina</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Cicatriz Vaginal ou Aglutinação clitoriana/labial 			
<i>Masculina</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fimose ou cicatriz/estenose do meato uretral 			

ÓRGÃO OU LOCAL	DIAGNÓSTICO (Suficiente para estabelecer o diagnóstico da DECH crônica)	DISTINTO (Visto na DECH crônica, mas insuficiente isoladamente para o diagnóstico da DECH crônica)	OUTRAS CARACTERÍSTICAS OU ENTIDADES NÃO CLASSIFICADAS*	COMUM (visto tanto na DECH aguda e crônica)
Trato GI	<ul style="list-style-type: none"> • Estrias esofágicas • Estreitamento ou estenose do terço superior e médio do esôfago ** 		<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência pancreática exócrina 	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexia • Náusea • Vômitos • Diarréia • perda de peso • Déficit de crescimento (lactentes e crianças)
Fígado				<ul style="list-style-type: none"> • Bilirubina total, Fosfatase alcalina > 2 x limite superior da normalidade • ALT > 2x limite superior da normalidade
Pulmões	<ul style="list-style-type: none"> • Bronquiolite obliterante diagnosticada com biópsia pulmonar • Síndrome Bronquiolite obliterante 	<ul style="list-style-type: none"> • Aprisionamento aéreo e bronquiectasias na tomografia computadorizada de tórax 	<ul style="list-style-type: none"> † Pneumonia em organização criptogênica (COP) † Doença pulmonar restritiva 	
Músculos, Fascia e articulações	<ul style="list-style-type: none"> • Fascíte • Articulações endurecidas ou contraturas secundárias a esclerose 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosite ou polimiosite^{††} 	<ul style="list-style-type: none"> • Edema • Câimbras musculares • Artralgia or artrite 	
Hematopoiético e imune			<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetopenia • Eosinofilia • Linfopenia • Hipo- ou hiper-gamaglobulinemia • Autoanticorpos (AHAI, PTI) • Fenômeno de Raynaud 	
Outros			<ul style="list-style-type: none"> • Derrame pericárdico ou pleural • Ascite • Neuropatia Periférica • Síndrome Nefrótica • Miastenia gravis • Anormalidade condução cardiac ou cardiomiopatia 	

*Pode ser considerado como parte da sintomatologia da DECHc se confirmado o diagnóstico

** Em todos os casos, infecção, efeitos de drogas, malignidade ou outras causas devem ser excluídas.

† Entidades Pulmonares em investigação ou não classificadas

†† Biópsia Necessária para o diagnóstico da DECHc

Abreviações: ALT (alanina aminotransferase); AHAI (anemia hemolítica auto-imune); PTI (Púrpura trombocitopênica imune).

Tabela 2 – Gravidade Global da DECHc pelo NIH

<p><u>DECH crônica leve</u></p> <p>1 or 2 órgãos envolvidos <i>mais</i> Pontuação nos órgãos envolvidos 1 <i>mais</i> Pontuação Pulmão 0</p> <p><u>DECH crônica moderada</u></p> <p>3 ou mais órgãos envolvidos <i>mais</i> Pontuação 1 em cada órgão</p> <p>OU</p> <p>Pelo menos 1 órgão (exceto pulmão) com pontuação 2</p> <p>OU</p> <p>Pontuação pulmão 1</p> <p><u>DECH crônica grave</u></p> <p>Pelo menos 1 órgão com pontuação 3</p> <p>OU</p> <p>Pontuação pulmão 2 or 3</p> <p>Pontos chaves:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Na pele: A pontuação maior será usada para o cálculo da gravidade global.2. No pulmão: FEV1 é usado no lugar da pontuação clínica para o cálculo da gravidade global.3. Se uma anormalidade de um órgão é inequivocamente explicada por uma causa não associada à DECH, a pontuação deste órgão será zero para o cálculo da gravidade global.4. Se uma anormalidade de um órgão é atribuída a causas multifatoriais (DECH mais outras causas) a pontuação do órgão será usada para o cálculo da gravidade global independentemente das causas contribuintes (a pontuação do órgão não será desconsiderada).

Figura 1. Pontuação dos Órgãos com DECHc

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
PERFORMANCE SCORE: <input type="text"/> KPS ECOG LPS	<input type="checkbox"/> Assintomático e ativo, sem limitações (ECOG 0; KPS ou LPS 100%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, em regime ambulatorial, atividade física restrita (ECOG 1, KPS ou LPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, capaz de se auto cuidar, >50% do tempo fora do leito (ECOG 2, KPS ou LPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, limitado para o autocuidado, >50% do tempo restrito ao leito (ECOG 3-4, KPS ou LPS <60%)
PELE† <input type="text"/> %DE SUPERFÍCIE CORPÓREA AFETADA <i>Lesões características de DECH:</i>	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> 1-18% SC	<input type="checkbox"/> 19-50% SC	<input type="checkbox"/> >50% SC
Apontar as que se aplicam: <input type="checkbox"/> rash Maculopapular/eritema <input type="checkbox"/> Lesões Líquen plano-like <input type="checkbox"/> Lesões escleróticas <input type="checkbox"/> Lesões papuloescamosas ou Ictiose <input type="checkbox"/> Queratose pilar-like				
LESÕES DE PELE	<input type="checkbox"/> Sem lesões escleróticas	<input type="checkbox"/> Lesões escleróticas superficiais (pinçamento da pele possível)	Apontar a característica: <input type="checkbox"/> Esclerose profunda <input type="checkbox"/> Pele não pode ser pinçada <input type="checkbox"/> Mobilidade prejudicada <input type="checkbox"/> Ulceração	
<i>Outras lesões sugestivas de dech (Não caracterizadas acima)</i>				
Apontar a característica: <input type="checkbox"/> Hiperpigmentação <input type="checkbox"/> Hipopigmentação <input type="checkbox"/> Poiquiloderma <input type="checkbox"/> Prurido grave ou generalizado <input type="checkbox"/> Envolvimento do cabelo <input type="checkbox"/> Envolvimento da unha <input type="checkbox"/> Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação: <input type="checkbox"/> Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:				
BOCA Líquen plano-like, presente: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sem sintomas	<input type="checkbox"/> Sintomas leves com sinais da doença, mas sem diminuir significativamente a alimentação	<input type="checkbox"/> Sintomas moderados com sinais da doença com diminuição da capacidade de alimentação	<input type="checkbox"/> Sintomas graves com sinais de doença ao exame com limitação importante da capacidade de alimentação
<input type="checkbox"/> Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação: <input type="checkbox"/> Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:				

† A pontuação da pele será obtida usando a porcentagem de SC afetada pela doença, os sinais presentes e as características das lesões. Quando existir discrepância de pontuação entre as lesões sugestivas e as características, OU se esclerose superficial está presente (Score 2), mas há mobilidade prejudicada e ulceração (Score 3), a pontuação mais alta deve ser usada para a classificação.

Figura 1. Pontuação dos Órgãos com DECHc

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
OLHOS	<input type="checkbox"/> Sem sintomas	<input type="checkbox"/> Leve sintoma de olho seco não afeta as atividades básicas diárias (requer colírio lubrificante < 3 x por dia)	<input type="checkbox"/> Moderado sintoma de olho seco afeta parcialmente as atividades diárias (requer colírio lubrificante > 3 x per dia ou ligadura do canal lacrimal), sem piora da acuidade visual	<input type="checkbox"/> Sintomas graves de olho seco que afetam significativamente as atividades diárias Ou incapaz de trabalhar pelos sintomas oculares Ou perda da visão devido a ceratoconjuntivite seca.
<u>Ceratoconjuntivite seca, confirmada por oftalmologista:</u>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não examinado			
	<input type="checkbox"/> <i>Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:</i>			
	<input type="checkbox"/> <i>Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:</i>			
Trato Gastrointestinal	<input type="checkbox"/> Sem sintomas	<input type="checkbox"/> Sintomas sem perda significativa de peso* (<5%)	<input type="checkbox"/> Sintomas associados com leve a moderada perda de peso* (5-15%) OU diarreia moderada sem interferir significativamente e nas atividades diárias	<input type="checkbox"/> Sintomas associados com perda de peso* >15%, necessita de suplemento nutricional para a maioria das calorias consumidas OU dilatação do esôfago OU diarreia grave que interfere significativamente nas atividades diárias
<u>Apontar o sinal presente:</u>	<input type="checkbox"/> Estreitamento do esôfago <input type="checkbox"/> Disfagia <input type="checkbox"/> Anorexia <input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vômitos <input type="checkbox"/> Diarreia <input type="checkbox"/> Perda de peso $\geq 5\%$ *			
	<input type="checkbox"/> <i>Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:</i>			
	<input type="checkbox"/> <i>Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:</i>			
FÍGADO	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total normal e ALT ou AP < 3 x o limite normal (LN)	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total e ALT \geq de 3 a 5 x LN ou AP \geq 3 x LN	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total aumentada mas ≤ 3 mg/dL ou ALT > 5 LN	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total > 3 mg/dL
	<input type="checkbox"/> <i>Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:</i>			
	<input type="checkbox"/> <i>Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:</i>			
PULMÃO**				
<u>Sintomas:</u>	<input type="checkbox"/> Sem sintomas	<input type="checkbox"/> Sintomas leves (falta de ar ao subir 1 andar de escadas)	<input type="checkbox"/> Sintomas moderados (falta de ar ao andar em terreno plano)	<input type="checkbox"/> Sintomas graves (falta de ar no repouso, necessidade de O2 suplementar)
<u>Avaliação complementar:</u>	<input type="checkbox"/> FEV1 $\geq 80\%$	<input type="checkbox"/> FEV1 60-79%	<input type="checkbox"/> FEV1 40-59%	<input type="checkbox"/> FEV1 $\leq 39\%$
% FEV1 <input type="text"/>				
<i>Teste de função pulmonar:</i>	<input type="checkbox"/> Não realizado			
	<input type="checkbox"/> <i>Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:</i>			
	<input type="checkbox"/> <i>Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:</i>			

* Perda de peso nos últimos 3 meses. **O score pulmonar deve ser feito usando ambos sintomas e FEV1, sempre que possível. Se houver discrepância entre a pontuação de ambos considerar a pontuação da FEV1

Figura 1. Pontuação dos Órgãos com DECHc

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
ARTICULAÇÕES E FÁSCIA	<input type="checkbox"/> Sem sintomas	<input type="checkbox"/> Leve rigidez do braço e das pernas, normal ou leve diminuição amplitude de movimentação sem afetar as atividades básicas diárias	<input type="checkbox"/> Rigidez do braço e das pernas OU contratura articular, eritema devido a aceite, moderada diminuição da amplitude de movimento e leve a moderada limitação das atividades básicas diárias	<input type="checkbox"/> Contraturas Com significativa diminuição da amplitude de movimentação e significativa limitação das atividades básicas diárias (incapaz de vestir-se sozinho etc.)
Ombro (1-7): ____ Cotovelo(1-7): ____ Punho (1-7): ____ Tornozelo (1-4): ____				
<input type="checkbox"/> Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação: <input type="checkbox"/> Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:				

TRATO GENITAL	<input type="checkbox"/> Sem sinais	<input type="checkbox"/> Leves sinais [†] e mulheres com ou sem desconforto ao exame	<input type="checkbox"/> Sinais moderados [‡] e pode haver desconforto no exame	<input type="checkbox"/> Sinais graves [‡] com Ou sem sintomas
<input type="checkbox"/> Não examinado				
Ativo sexualmente atualmente				
<input type="checkbox"/> Sim				
<input type="checkbox"/> Não				
<input type="checkbox"/> Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação: <input type="checkbox"/> Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:				

Outros indicadores, características clínicas ou complicações relacionadas com GVHD crônico (atribua a cada alteração uma pontuação nenhuma – 0, leve -1, moderado -2, grave – 3)

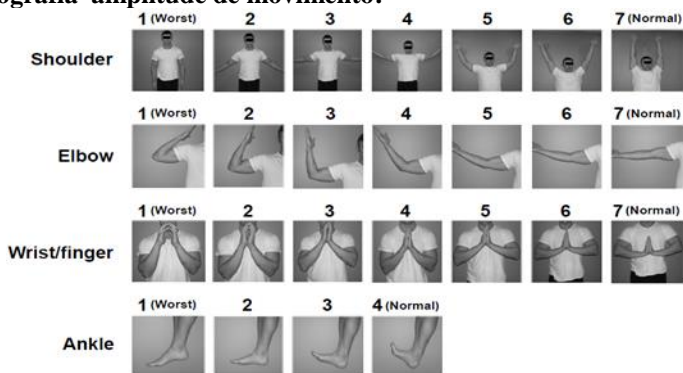
- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Ascite (serosite) ____ | <input type="checkbox"/> Myasthenia Gravis ____ | |
| <input type="checkbox"/> Derrame pericárdico ____ | <input type="checkbox"/> Neuropatia periférica ____ | <input type="checkbox"/> Eosinofilia > 500/μl ____ |
| <input type="checkbox"/> Derrame pleural ____ | <input type="checkbox"/> Polimiosite ____ | <input type="checkbox"/> Plaquetas <100,000/μl ____ |
| <input type="checkbox"/> Síndrome nefrótica ____ | <input type="checkbox"/> Perda de peso >5% sem sintomas Gastrointestinais ____ | <input type="checkbox"/> Outros: _____ |

Biopsia obtida: Sim Não Órgão biopsiado: _____ DECH confirmado por histologia: Sim Não

Gradação Geral da DECH (Na opinião do examinador) Sem DECH Leve Moderado Grave

Mudança em relação avaliações prévias: Sem DECH prévio Melhor Estável Pior Não Aplicavel (baseline)

Fotografia amplitude de movimento:



Suplemento da figura 1 – Avaliação da DECHc do Trato Genital e Formulário de pontuação

Nome: _____ Data Nascimento: _____ Data avaliação: _____

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
Trato Genital (masculino ou feminino)	<input type="checkbox"/> Sem sinais	<input type="checkbox"/> Sinais leves e mulheres podem ter sintomas* COM desconforto no exame	<input type="checkbox"/> Sinais leves e podem ter sintomas* COM desconforto no exame	<input type="checkbox"/> Sinais graves com ou sem sintomas *
Atualmente ativo sexualmente: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
<u>Marcar todos os sinais que se aplicam:</u>				
<input type="checkbox"/> características tipo Liquen-plano				
<input type="checkbox"/> características tipo Liquen- escleroso				
<input type="checkbox"/> cicatriz vaginal (feminino)				
<input type="checkbox"/> aglutinação clitoriana ou labial (feminino)				
<input type="checkbox"/> reabsorção labial (feminino)				
<input type="checkbox"/> Erosões				
<input type="checkbox"/> Fissuras				
<input type="checkbox"/> úlceras				
<input type="checkbox"/> fimose (masculino)				
<input type="checkbox"/> cicatriz meato uretral/ estenose (masculino)				
<input type="checkbox"/> Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:				
<input type="checkbox"/> Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:				

*Os sintomas do trato genital não são específicos da DECHc e podem representar insuficiência gonadal precoce ou infecção do trato genital

Se não existe ginecologista disponível, pode ser realizado o exame externo para determinação de “desconforto ao exame”, conforme orientação a seguir:

- Afasta os lábios maiores para inspeção da vulva. Toque gentilmente a abertura das glândulas vestibulares (Skene e Bartholin), lábios menores e maiores com um cotonete. A presença de dor vulvar com o toque do cotonete é classificada como desconforto ao exame. Apalpar a parede vaginal com um único dedo para detectar bandas, encurtamento, estreitamento ou outros sinais de cicatriz vaginal.
- Se a mulher é sexualmente ativa avaliar se a dor à palpação com o cotonete é semelhante à dor que ocorre durante a relação sexual.

Genitalia Feminina: Gravidade dos sinais:

- Leve (qualquer dos seguintes); eritema na superfície da mucosa vulvar , lesão tipo líquen-planus vulvar ou lesão tipo liquen-escleroso vulvar.
- Moderado (qualquer dos seguintes); alterações inflamatórias erosivas da mucosa vulvar, fissuras nas dobras vulvares
- Grave (qualquer dos seguintes); fusão labial, aglutinação clitoriana , adesão vaginal fibrinosa, bandas vaginais fibrosas circunferenciais, encurtamento vaginal, sinéquia, alterações escleróticas densas e estenose vaginal completa.

Genitalia Masculina: características diagnósticas incluem lesão tipo líquen-plano ou lesão tipo liquen-escleroso e fimose ou cicatriz ou estenose uretral. Gravidade dos sinais:

- Leve: lesão tipo líquen-plano;
- Moderado: lesão tipo liquen-escleroso ou eritema moderado;
- Grave: fimose ou cicatriz ou estenose uretral.

Biópsia: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Local: _____ DECH confirmado pela histologia: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Mudança em relação à última avaliação: <input type="checkbox"/> sem avaliação anterior ou DECH atual <input type="checkbox"/> Melhor <input type="checkbox"/> Estável <input type="checkbox"/> Pior <input type="checkbox"/> N/A (inicial)
--

Completado por: _____ Data: _____