

Ginekologiczne problemy związane z transplantacją szpiku – częstość występowania, czynniki ryzyka i zalecenia lecznicze – opis dwóch przypadków i przegląd literatury

Gynecological aspects of allogenic stem cell transplantation – incidence, risk factors and preventive strategies – description of two clinical cases and literature review

Tomasz Rechberger¹, Beata Kulik-Rechberger², Izabela Winkler¹, Katarzyna Perżyło¹

¹ II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie, Polska

² Zakład Propedeutyki Pediatrii UM w Lublinie, Polska

Streszczenie

Udany przeszczep szpiku niesie ze sobą ryzyko rozwoju choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft-versus-host disease). Lokalizacja urogenitalna choroby występująca u ponad 25% kobiet poddanych tej procedurze medycznej jest często nierozpoznawana, a brak właściwej strategii prewencyjnej może doprowadzić do całkowitego zarośnięcia pochwy wymagającego korekty chirurgicznej. W pracy przedstawiliśmy opis 2 przypadków klinicznych wymagających chirurgicznego udrożnienia pochwy, zarośniętej w przebiegu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, po terapii mieloablacyjnej. Przedstawiono przegląd literatury dotyczącej tego zagadnienia oraz strategię prewencyjną umożliwiającą zapobieganie zmianom zarostowym pochwy.

Słowa kluczowe: **przeszczep szpiku / terapia mieloablacyjna / choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi / powikłania ginekologiczne /**

Summary

Vaginal graft-versus-host disease (GVHD) is a rather common and underreported complication of allogenic stem cell transplantation. It occurs in approximately 25% of all women undergoing hematopoietic stem cell transplantation. In severe manifestation, GVHD might cause complete obliteration of the vagina which requires surgical intervention. In this paper we described 2 cases with complete obliteration of the vagina. We present a case report of 2 women (both 38 years old) diagnosed with complete vaginal obliteration after myeloablative chemotherapy and bone marrow transplant. Both patients were operated at the Second Department of Gynecology, Lublin.

Adres do korespondencji:

Tomasz Rechberger
II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie
Polska, 20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8
tel. +48 81 7244268, fax. +48 81 7244849
e-mail: rechbergt@yahoo.com

Otrzymano: 02.01.2013
Zaakceptowano do druku: 10.06.2013

Tomasz Rechberger et al. *Ginekologiczne problemy związane z transplantacją szpiku – częstość występowania, czynniki ryzyka i zalecenia lecznicze...*

During the operation we reconstructed the entire vaginal length using either sharp or blunt dissection until the cervix was visualized. Immediately after the reconstruction, we placed a phantom within the vaginal canal for 7 days in order to separate the vaginal wall and prevent the formation of new adhesions. Both patients received antibiotic prophylaxis for 5 days, as well as ointment with Cyclosporine twice a day since postoperative day 2, and 50µg estrogen transdermal patch every 4 days. The patients were discharged from the hospital on postoperative day 7 and were recommended to use cyclosporine ointment twice a day and intra-vaginal tablets with Estrogen every 3 days. After 6 weeks a follow up revealed complete healing of the vaginal canal and both patients resumed uneventful sexual intercourses. A literature review of preventive strategies for vaginal GVHD was also presented.

Key words: **hematopoietic stem cell transplantation / myeloablative therapy / graft-versus-host disease / gynecological complications /**

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*) rozwijająca się w obrębie narządu rodnego u kobiet poddanych przeszczepowi szpiku jest często nie do końca rozpoznawanym powikłaniem potransplantacyjnym. Szacuje się, że może ona dotyczyć ponad 25% pacjentek poddanych skutecznemu przeszczepowi [1].

W badaniach australijskich przeprowadzonych w latach 1999-2004 obejmujących 61 pacjentek w wieku średnio 42 lat częstość urogenitalnej manifestacji choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi wyniosła 35% po roku obserwacji i prawie 49% po 2 latach [2]. Objawy kliniczne obejmują świąd i pieczenie okolicy urogenitalnej oraz owrzodzenia sromu i pochwy mogące prowadzić do jej przewężenia lub nawet całkowitego zarośnięcia. Łagodne i średnio nasilone objawy choroby naśladują w pewnym sensie objawy atrofii urogenitalnej wynikającej z zaniku funkcji hormonalnej jajników w następstwie leczenia mieloablacyjnego. Podział kliniczny choroby, w zależności od nasilenia objawów, obejmuje 3 stopnie zaawansowania:

- choroba łagodna (ang. *mild*) – dyskomfort okolicy urogenitalnej z towarzyszącą wydzieliną zapalną śluzówki pochwy i sromu, Zapalne zaczerwienienie śluzówek pochwy i sromu,
- choroba średnio nasilona (ang. *moderate*) – złuszczeniowe zmiany zapalne śluzówek pochwy i sromu, nasilona wydzielina zapalna, utrata elastyczności ścian pochwy,
- choroba bardzo nasilona (ang. *severe*) – zmiany zrostowe w obrębie pochwy. Znaczne zmniejszenie elastyczności i pojemności pochwy. Włókniste przewężenia i/lub całkowita okluzja pochwy [2].

W literaturze przedmiotu znajdujemy pojedyncze opisy przypadków choroby zrostowej pochwy wymagającej jej operacyjnego odtworzenia [3, 4]. Manifestacja urogenitalna choroby wywiera zdecydowanie negatywny wpływ na jakość życia pacjentek, uniemożliwia prawidłową aktywność seksualną, wpływając tym samym na stosunki partnerskie. Dlatego też wczesna prewencja jest niezwykle istotna w opiece potransplantacyjnej.

W pracy przedstawiliśmy opis dwóch pacjentek wymagających chirurgicznego odtworzenia światła pochwy oraz przegląd literatury przedmiotu ze szczególnym uwzględnieniem strategii prewencyjnej, mającej na celu zapobieganie takim powikłaniom.

Opis przypadków

Przypadek 1.

W styczniu 2013 roku do II Kliniki Ginekologii SPSK 4 w Lublinie została przyjęta pacjentka AB lat 38 (P1;0) z powodu całkowitego zarośnięcia pochwy w przebiegu leczenia mieloablacyjnego. W lutym 2010 pacjentka w samobadaniu wykryła u siebie guzek piersi lewej. Biopsja BAC – wynik niediagnostyczny. Chirurgicznie pobrano wycinek ze zmiany, na podstawie którego postawiono rozpoznanie chłoniaka piersi lewej LCA, CD68, CD34, CD 43, MPO -dodatnie; CKAE 1/3, CD 20, CD 3, CD 30-ujemne. Badanie szpiku wykazało obecność ok. 40% komórek blastycznych. Pacjentkę przyjęto do Kliniki Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie. W leczeniu zastosowano arabinozyd cytozyny, daunorubicynę, mitoksantron i farmorbicynę. Wdrożono także leczenie konsolidujące remisję oraz 5 cykli podtrzymujących remisję. W czerwcu 2010 w trakcie drugiej kuracji konsolidującej remisję pacjentka była konsultowana w Klinice Ginekologii w związku z wystąpieniem krwawienia z dróg rodnych. W badaniu USG stwierdzono: w lewym jajniku zmianę hipoechogeniczną o średnicy 20 mm, obecną również w poprzednich badaniach USG. Zalecono przyjmowanie Cyklo-naminy 3x2 tabl. i Rigevidonu 1x1 tabl. W marcu 2011 pacjentka została przyjęta na Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku SPSK im. A. Mielęckiego ŚUM w Katowicach w celu wykonania transplantacji szpiku. W leczeniu kondycjonującym zastosowano Busilvex, Cyklofosfamid i ATG. W 29. dobie po przeszczepie pacjentka w stanie ogólnym dobrym została wypisana do domu, z zaleceniem przyjmowania Cyklosporyny (Sandimmun Neoral 100mg+100mg). Pacjentka przez 3 lata nie podejmowała próby współżycia płciowego, a kiedy się na to zdecydowała okazało się, że ma całkowicie zarośniętą pochwę. W styczniu 2013 w naszej Klinice wykonano u niej zabieg rozszerzania pochwy i kanału szyjki macicy. Operację przeprowadzono w znieczuleniu ogólnym. Światło pochwy odtworzono preparując częściowo na ostro i częściowo na tępo, aż do uwidocznienia szyjki macicy, której kanał rozszerzono Hegarem, pod kontrolą USG. Na 7 dni po zabiegu w pochwie umieszczono fantom. Zastosowano 5- dniową prewencję antybiotykową, maść z Cyklosporyną 2x dziennie od drugiej doby po zabiegu oraz plaster z 50 µg estradiolu co 4 dni. Pacjentka została wypisana do domu w 7 dobie po zabiegu z zaleceniem stosowania dopochwowo maści z cyklosporyną 2x dziennie i dopochwowej tabletki z estradiolem co 3 dni. Po

3 tygodniach pacjentka zgłosiła się do kontroli ginekologicznej. W badaniu stwierdzono sklejenie ścian pochwy w odcinku dystalnym o długości 1 cm. Pochwę rozklejono. Zalecono podjęcie współżycia. Po 2 tygodniach pacjentka podjęła aktywność seksualną, bez żadnych istotnych problemów. Aktualnie pacjentka stosuje sekwenyjną terapię E+P odtwarzającą cykl oraz tabletki dopochwowe z estradiolem 2 x tygodniowo.

Przypadek 2.

W lipcu 2012 roku do II Kliniki Ginekologii Operacyjnej w Lublinie została przyjęta pacjentka E.J. lat 38 (P2;A0) z powodu całkowitego zarośnięcia pochwy w przebiegu leczenia hematologicznego białaczki. W 2002 roku u pacjentki rozpoznano przewlekłą białaczkę szpikową. Otrzymała 4 cykle chemioterapii – daunorubicyna, cytarabina, kładrybina, busulfan i endoksan (3 cykle na Oddziale Hematologii w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Rzeszowie i 1 cykl w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach). 30 grudnia 2002 roku, w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach wykonano przeszczep szpiku od spokrewnionego dawcy - brata pacjentki. Po przeszczepie wystąpiło krwawienie z dróg rodnych. Zastosowano leczenie podając: Orgametril, Hemorigen, Exacyl, Vitacon, Cyclonaminę, Dekapeptyl. W profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi przez rok stosowano cyklosporynę (Sandimmun Neoral 50 mg 2 x dziennie) i Metotrexat 20 mg w 2. dobie po przeszczepie, 15 mg w 4. dobie po przeszczepie i 15 mg w 15. dobie po przeszczepie. Przez ponad 9 lat od przeszczepu pacjentka nie podejmowała współżycia płciowego, a kiedy zdecydowała się podjąć współżycie okazało się, że nie jest to możliwe z powodu całkowitego zarośnięcia pochwy. W styczniu 2012 roku stwierdzono u niej torbiel dermoidalną jajnika prawego, którą usunięto podczas laparotomii. Lekarze przeprowadzający zabieg nie zaproponowali żadnej terapii mającej udroźnić zarośniętą pochwę. W lipcu 2012 roku w II Klinice Ginekologii w Lublinie wykonaliśmy zabieg udroźnienia i rozszerzenia pochwy, w sposób analogiczny do opisanego poprzednio. Okres okołoperacyjny był niepowikłany. W okresie rekonwalescencji, pacjentka stosowała miejscowo maść z cyklosporyną oraz tabletki dopochwowe z estradiolem. Miesiąc po operacji kobieta podjęła współżycie płciowe. Na początku odczuwała dolegliwości bólowe i miała miernie nasilone krwawienie z dróg rodnych. Obecnie bez dolegliwości. W celu przywrócenia cyklu zaproponowano pacjentce przyjmowanie sekwenyjnej terapii E+P. Ponieważ pacjentka nie chciała, aby występowały u niej krwawienia miesięczne zalecono przyjmowanie preparatu System Conti. W badaniu klinicznym, przeprowadzonym w 6. tygodniu oraz 3 miesiące po odtworzeniu pochwy, stwierdzono jej prawidłową długość, drożność i nawilżenie. Pacjentka stosuje dwa razy w tygodniu tabletki dopochwowe z estradiolem.

Dyskusja

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*) jest powikłaniem dotyczącym osoby poddanej przeszczepowi z przyczyn hematologicznych o bardzo różnorodnej manifestacji klinicznej [5]. Znajomość objawów choroby oraz możliwości diagnostyczno-terapeutycznych pozwala na znaczne zredukowanie częstości występowania jej dokuczliwych objawów do minimum [5]. Pierwszy opis pochwowej manifestacji schorzenia pochodzi z roku 1982 i dotyczy 5 kobiet ze stwier-

dzonymi zmianami obliteracyjnymi [6]. Ocena histopatologiczna zmian zrostowych w obrębie pochwy wskazuje na cechy przewlekłego i ostrego zapalenia w obrębie podścieliska oraz nabłonka i przypomina zmiany stwierdzane w obrębie skóry i innych błon śluzowych [7].

Na szczególnie podkreślenie zasługuje fakt, że obie leczone w naszej Klinice pacjentki nie były poinformowane przez leczących hematologów o możliwości powikłań w obrębie narządu rodowego, po udanym przeszczepie. Oczywiście pacjentki wiedziały, że terapia mieloablacyjna doprowadza do utraty endokrynnej funkcji jajników, ale nie były informowane o potencjalnej chorobie zrostowej w obrębie pochwy, a tym bardziej o jakiegokolwiek strategii prewencyjnej, chociaż były to kobiety zamężne i młode.

Strategia prewencyjna choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w obrębie dróg rodnych powinna obejmować:

1. Poinformowanie pacjentki o potencjalnej możliwości wystąpienia powikłań urogenitalnych po przeszczepie i poinstruowanie jej o objawach towarzyszących takim powikłaniom oraz o objawach wynikających z hipostrogenizmu.
2. Wczesne potransplantacyjne zastosowanie kremów lub tabletek zawierających estrogeny (dwa razy tygodniowo)
3. Wczesne wdrożenie terapii substytucyjnej E+P odpowiedniej do wieku i schorzeń towarzyszących.
4. Rozważenie dodatkowej terapii androgenowej u pacjentek z niskim libido, stałym uczuciem zmęczenia i bardzo niskimi poziomami testosteronu (Tibolon, Biosteron)
5. Stwierdzenie lokalnego zaostrzenia choroby wymaga dodatkowej miejscowej terapii maścią zawierającą cyklosporynę.
6. W przypadku nie podejmowania aktywności seksualnej zalecenie sprawdzania drożności pochwy poprzez samobadanie i/lub stosowanie dilatatorów, minimum 2 razy tygodniowo.
7. Badanie ginekologiczne z oceną cytologiczną 1 raz w roku [2].

Powikłania urogenitalne u pacjentek poddawanych przeszczepowi szpiku nie należą do rzadkości i mogą być przyczyną znacznego pogorszenia jakości życia u pacjentek, u których leczenie zakończyło się sukcesem. Jak wynika z danych literaturowych najwięcej tego typu powikłań jest po przeszczepie z komórek macierzystych, przy czym krew pępowinowa jako źródło komórek niesie ze sobą największe zagrożenie [2]. Zważywszy, że lokalizacji urogenitalnej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi zawsze towarzyszy lokalizacja w innych narządach, u kobiet dotkniętych przewlekłą narządową lokalizacją choroby należy podejrzewać zmiany w okolicy urogenitalnej [5]. Trzeba podkreślić, że w przypadkach zaostrzenia urogenitalnej postaci choroby zastosowanie samej terapii estrogenowej może nie być wystarczające w prewencji choroby zrostowej pochwy. W tych przypadkach, zalecane jest stosowanie dodatkowo miejscowej terapii cyklosporyną i to nawet wówczas gdy pacjentka otrzymuje terapię systemową [8]. Należy również pamiętać o tym, że nasilenie objawów urogenitalnych absolutnie nie koreluje z ciężkością ostrych lub przewlekłych objawów stwierdzanych w innych lokalizacjach choroby. Część pacjentek z ciężką chorobą zrostową w obrębie pochwy ma tylko miernie nasilone objawy ogólne choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Dlatego zaproponowany powyżej algorytm postępowania należy stosować

Tomasz Rechberger et al. *Ginekologiczne problemy związane z transplantacją szpiku – częstość występowania, czynniki ryzyka i zalecenia lecznicze...*

wać niezależnie od tego jakie jest nasilenie choroby w innych lokalizacjach [9, 10]. Powszechność i coraz większa skuteczność technik przeszczepiania szpiku powoduje, że coraz więcej potencjalnie aktywnych seksualnie kobiet może doświadczyć zmian zarostowych pochwy spowodowanych terapią. Znajomość postępowania prewencyjnego i to zarówno wśród hematologów jak i ginekologów może skutecznie zapobiegać ciężkim powikłaniom wymagającym dodatkowego postępowania operacyjnego.

Piśmiennictwo

1. Spinelli S, Chiodi S, Constantini S, [et al.]. Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Haemathologica*. 2003, 88, 1163-1168.
2. Zantomio D, Grigg A, MacGregor L, [et al.]. Female genital tract graft-versus-host disease: incidence, risk factors and recommendation for management. *Bone Marrow Transplant*. 2006, 38, 567-572.
3. Yanai N, Shufaro Y, Or R, [et al.]. Vaginal outflow tract obstruction by graft-versus-host re action. *Bone Marrow Transplant*. 1999, 24, 811-812.
4. DeLord C, Treleaven J, Sheppard J, [et al.]. Vaginal stenosis following allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 1999, 23, 523-525.
5. Prasad SVSS. Graft-versus-host disease. *Apollo Medicine*. 2012, 9, 38-40.
6. Corson S, Sullivan K, Batzer F, [et al.]. Gynecologic manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Obstet Gynecol*. 1982, 60, 488-492.
7. Gallucci B, Shulman H, Sale G, [et al.]. The ultrastructure of the human epidermis in chronic graft-versus-host disease. *Am J Pathol*. 1979, 95, 643-662.
8. Spirya L, Laufer M, Soiffer R, Autin M. Graft-versus-host disease of the vulva and/or vagina: diagnosis and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003, 9, 760-765.
9. Hayes E, Rock J. Treatment of vaginal agglutination associated with chronic graft-versus-host disease. *Fertil Steril*. 2002, 78, 1125-1126.
10. Anguenot J, Ibecheole V, Helg G, [et al.]. Vaginal stenosis with hematocolpometra, complicating chronic graft versus host disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002, 103, 185-187.

KOMUNIKAT



POZNAŃ



KURSY SEKCJI ULTRASONOGRAFII PTG

27.09.2013, godz. 13.00

zebranie sprawozdawczo- wyborcze Sekcji USG PTG

Miejsce kursów: Concordia Center, ul. Zwierzyniecka 3, Poznań

26.09.2013 • 27.09.2013 • 28.09.2013

Kierownictwo Naukowe:

prof. zw. dr hab. n. med. Jacek Brązert
prof. UM dr hab. n. med. Marek Pietryga

Organizatorzy:

Sekcja USG PTG

**Klinika Położnictwa i Chorób Kobiety Uniwersytetu Medycznego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu**

Stowarzyszenie na Rzecz Zdrowia Matki i Dziecka

Tematy kursów:

26.09.2013

Warsztaty praktyczne

Godz. 16.00 egzaminy praktyczne do certyfikatów specjalistycznych
Miejsce warsztatów i egzaminów praktycznych:
Dydaktyka, GPSK, ul. Polna 33, Poznań

27.09.2013

**Diagnostyka Ultrasonograficzna Wad Rozwojowych Płodu
(kurs do certyfikatu podstawowego)**

**27.09.2013, godz.13.00 - zebranie sprawozdawczo-wyborcze
Sekcji Ultrasonografii PTG**

Godz. 16.00 egzaminy teoretyczne do certyfikatów specjalistycznych
Miejsce: Concordia Center, ul. Zwierzyniecka 3, Poznań

28.09.2013

Kurs do Certyfikatu Badań Prenatalnych Sekcji USG PTG.

Miejsce: Concordia Center, ul. Zwierzyniecka 3, Poznań

Informacje szczegółowe i rejestracja elektroniczna
na stronie internetowej:

www.usgptg.pl