

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 18.04.2022
Принята к печати 13.05.2022

Контактная информация:

Шубина Татьяна Сергеевна,
врач-эндоскопист отделения онкологии
и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: tatya25@bk.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPOH»

Received 18.04.2022
Accepted 13.05.2022

Correspondence:

Tatyana S. Shubina,
an endoscopist at the Department
of Oncology and Pediatric Surgery, Dmitry
Rogachev National Medical Research
Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: tatya25@bk.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-48-53

Роль эндоскопии в диагностике интестинальной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Т.С. Шубина, И.В. Захаров, С.Г. Подлипаева, Д.С. Абрамов, Д.Н. Балашов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – это эффективный метод терапии, который широко применяется для лечения большой группы заболеваний у детей. Одним из тяжелых осложнений после ТГСК является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Частота развития РТПХ, по данным ряда авторов, колеблется от 40 до 60%. Основные органы-мишени при развитии острой РТПХ – кожа, печень и желудочно-кишечный тракт. Ранняя диагностика имеет решающее значение при выборе тактики лечения. При развитии кишечной формы РТПХ клиническая картина неспецифична. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики является морфологическая оценка биоптатов. Однако режим кондиционирования, цитомегаловирусная инфекция и/или лечение иммуносупрессивными препаратами также могут индуцировать апоптоз и привести к тем же микроскопическим изменениям, что выявляются при РТПХ. Основной задачей эндоскопического исследования является визуальная оценка слизистой оболочки и выполнение биопсии. В ряде публикаций описаны характерные для РТПХ макроскопические изменения слизистой оболочки толстой кишки, которые могут являться диагностическим критерием при постановке диагноза. В данной статье представлены анализ литературы и клинический случай тяжелого течения острой РТПХ, а также проведена оценка клинических проявлений и эндоскопической картины. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: эндоскопия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», диагностика, гистология

Шубина Т.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 48–53.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-48-53

The role of endoscopy in the diagnosis of acute intestinal “graft-versus-host” disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

T.S. Shubina, I.V. Zakharov, S.G. Podlipaeva, D.S. Abramov, D.N. Balashov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective method of therapy which is widely used for the treatment of a number of diseases in children. “Graft-versus-host” disease (GVHD) is a severe complication that can develop after HSCT. The incidence of GVHD, according to some authors, ranges from 40 to 60%. The main target organs of acute GVHD are skin, liver, and gastrointestinal tract. Early diagnosis is critical in choosing the optimal treatment. The clinical manifestations of intestinal GVHD are non-specific. Currently, the “gold standard” of GVHD diagnosis is the histopathological assessment of biopsy samples. However, a conditioning regimen, cytomegalovirus infection, and/or treatment with immunosuppressive drugs can also induce apoptosis and lead to the same microscopic changes as the ones seen in GVHD. The main goals of an endoscopic examination are the visual assessment of the mucosa and a biopsy. Several articles describe macroscopic changes in the colonic mucosa characteristic of GVHD which can be used as a diagnostic criterion. Here, we review related literature and report a case of severe acute GVHD as well as evaluate the patient's clinical manifestations and endoscopic findings. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: endoscopy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, “graft-versus-host” disease, diagnosis, histology

Shubina T.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 48–53.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-48-53

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является методом клеточной терапии, используемым для лечения широкого спектра гематологических, онкологических и

врожденных заболеваний иммунной системы. Алгоритм технологии включает в себя подготовительную химиотерапию, иногда в сочетании с радиотерапией (кондиционирование), с последующим введением

трансплантата гемопоэтических стволовых клеток, полученных из костного мозга, периферической или пуповинной крови [1–3].

В детской практике основными показаниями к ТГСК являются гемоглобинопатии, гематологические злокачественные новообразования, иммунологические заболевания и солидные опухоли [2, 4–6].

Одним из наиболее значимых осложнений аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В основе патогенеза острой РТПХ находится аллореактивность донорских Т-клеток, атакующих здоровые ткани реципиента [7–9]. При развитии острой РТПХ чаще всего поражаются кожа, печень и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Частота острой РТПХ после алло-ТГСК варьирует, по данным различных исследовательских центров. Несмотря на профилактическую иммуносупрессивную терапию, частота острой РТПХ может достигать 30–50% [9, 10]. Точная и своевременная оценка тяжести течения РТПХ имеет решающее значение при выборе лечения. Диагностика РТПХ ЖКТ основывается на комплексной оценке клинических проявлений, результатах эндоскопического исследования с биопсией и проведением гистологического исследования полученного материала. Клиническая картина течения кишечной формы РТПХ неспецифична, а имеющиеся клинические проблемы могут быть обусловлены токсичностью кондиционирования и/или инфекционными осложнениями. Основными симптомами РТПХ нижних отделов ЖКТ могут быть боль в животе, диарейный синдром, примесь крови в стуле. «Золотым стандартом» диагностики РТПХ является гистологическое исследование биопсийного материала. В норме слизистая оболочка толстой кишки представлена однослойным цилиндрическим эпителием. Он состоит из 3 основных видов клеток: столбчатых эпителиоцитов, бокаловидных экзокриноцитов и желудочно-кишечных эндокриноцитов. Кроме того, имеются недифференцированные эпителиоциты. Столбчатые эпителиоциты составляют основную массу эпителия крипт. В норме отверстия крипт узкие и равномерно расположенные. Крипты Либеркюна имеют трубчатую форму и погружаются в мышечную оболочку слизистой, создавая вид «стойки пробирок», когда при эндоскопии мы видим нормальный рисунок ямок. Нарушение формы крипт, их расположения, очаги апаптоза оцениваются при гистологическом исследовании и являются характерными признаками РТПХ, однако режим кондиционирования, цитомегаловирус (ЦМВ) и/или лечение иммуносупрессивными препаратами, такими как микофенолата мофетил, также могут индуцировать апоптоз и привести к тем же микроскопическим изменениям, что выявляются при РТПХ [11, 12]. В связи с этим патогномоничных гистологических признаков при РТПХ нижних отделов ЖКТ нет.

Эпителиальные клетки в области основания крипты, откуда пролиферирует кишечный эпителий, по-видимому, являются мишенью РТПХ. Происходит развитие абсцесса крипт из-за нейтрофильной инфильтрации, потеря крипт и в конечном итоге отслоение слизистой оболочки. Увеличение собственной пластинки за счет отека приводит к разрежению плотности расположения крипт в толстой кишке, подчеркивает безымянные борозды и расширение крипт, что приводит к изменению слизистой оболочки – она становится похожей на панцирь черепахи [12]. Основной задачей эндоскопического исследования является визуальная оценка слизистой оболочки и выполнение биопсии. В ряде публикаций описаны характерные для РТПХ изменения слизистой оболочки толстой кишки, такие как появление «апельсиновой корки» или напоминающие панцирь черепахи «красные пятна», единичные дефекты слизистой и сливные язвенные дефекты (рисунки 1).

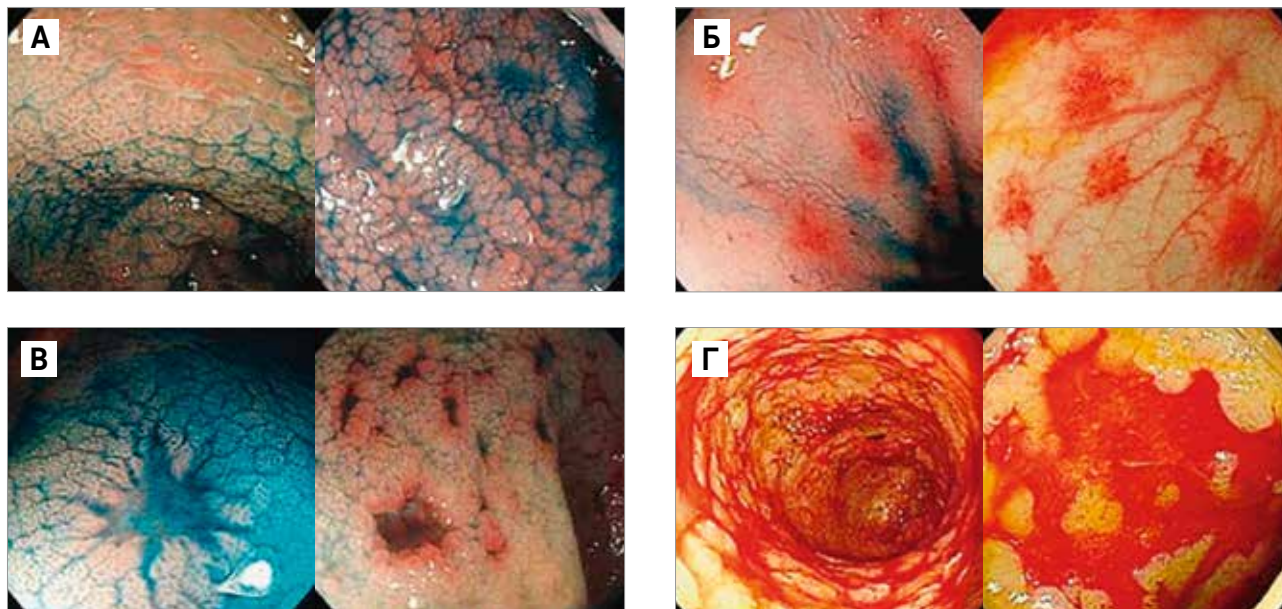
В настоящее время существует несколько оптических технологий для улучшения визуализации эндоскопического изображения. К ним относятся хромоэндоскопия, эндоскопия высокого разрешения в белом спектре света, режимы i-scan, автофлуоресцентная и узкоспектральная визуализация. Хромоэндоскопия основана на распылении специального красителя на область предполагаемых патологических изменений. При использовании индигокармина происходит контрастирование рельефа слизистой оболочки. Технология визуализации i-scan основана на последующей обработке отраженного света, что приводит к улучшению качества изображения структуры слизистой, оттенка цветности изображения и контрастности. При эндоскопическом осмотре в белом свете здоровая слизистая оболочка толстой кишки имеет правильную гексагональную или сотовую субэпителиальную капиллярную сеть за исключением прямой кишки, а при хромоэндоскопии – правильную круглую структуру ямок. В режимах i-scan поверхностный эпителий крипт накладывается на архитектуру сосудов собственной пластинки слизистой оболочки, создавая ямочный и сосудистый рисунок. У пациентов после алло-ТГСК и с клиническим течением колита можно выявить неспецифические признаки воспаления, такие как отек и эритема слизистой оболочки [12]. К. Endo и соавт. [13] подробно описали характерные эндоскопические признаки РТПХ. В исследование были включены 70 пациентов с гистологически подтвержденной гастроинтестинальной формой РТПХ без ЦМВ-инфекции. В результате исследования доля апоптоза крипт в биопсийном материале, взятом из измененной слизистой оболочки по типу «апельсиновой корки», пятнистого покраснения, эрозий и

Рисунок 1**Характерные эндоскопические признаки РТПХ [13]**

А – изменение слизистой оболочки по типу «апельсиновой корки»; Б – «красные пятна»: покраснение диаметром от 1 до 2 см с нечеткой границей; В – небольшой дефект слизистой оболочки: поверхностный участок дефекта различной формы с четкими границами; Г – диффузные дефекты слизистой оболочки: крупные язвы неправильной или географической формы

Figure 1**Endoscopic features characteristic of “graft-versus-host” disease (GVHD) [13]**

А – “orange peel” appearance; Б – spotty redness: “red spots” with a diameter of 1 to 2 cm with an indistinct border; В – small mucosal defects: small superficial areas of mucosal sloughing of various shapes with a clear border; Г – diffuse mucosal defects: large ulcers of irregular or geographic shape



диффузного дефекта слизистой оболочки, составила 87,5%, 83,3%, 87,2% и 88,9% соответственно.

Эндоскопия с выполнением биопсии является важным методом диагностики, однако нет единого мнения относительно выбора и объема эндоскопического исследования у детей. В литературе есть несколько работ, в которых сравнивались результаты биопсии при ректороманоскопии и илеоколоноскопии. M. Slae и соавт. [14] провели исследование, в котором сравнили результаты биопсии левой половины толстой кишки с результатами биопсии ее правой половины и терминального отдела подвздошной кишки. В работу были включены 16 детей, которым была выполнена 21 илеоколоноскопия. В данном исследовании в 37% случаев клинически значимые изменения были выявлены только в правой половине толстой кишки и терминальном отделе подвздошной кишки. Таким образом, выполнение илеоколоноскопии более предпочтительно. Однако биопсия ректосигмоидного отдела толстой кишки имеет преимущество, так как является менее инвазивной по сравнению с тотальной колоноскопией с интубацией подвздошной кишки. В нескольких исследованиях было доказано, что биопсии ректосигмоидного отдела толстой кишки обладают высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики кишечной формы РТПХ [15–17].

A. Kreft и соавт. [18] ретроспективно проанализировали 157 пациентов после алло-ТГСК.

Биопсии оценивались индивидуально с использованием 3 установленных гистологических систем оценки (Lerner, Sale и Melson). Для каждого пациента рассчитывали максимальную, минимальную, медиану и среднюю гистологическую оценку РТПХ, а результаты коррелировали со степенью клинических проявлений РТПХ по Глюксбергу, статусом стероидной терапии и исходом. Авторы пришли к выводу, что множественные биопсии толстой кишки повышают диагностическую чувствительность.

A.V. Rajan и соавт. [19] проанализировали 195 эндоскопий, выполненных пациентам, перенесшим алло-ТГСК менее 100 дней назад. Комбинация эзофагогастродуоденоскопии и илеоколоноскопии с выполнением биопсии дает наибольшую диагностическую ценность для большинства пациентов, направленных на оценку острой РТПХ, независимо от симптомов. Биопсия нормально выглядящей слизистой оболочки является оправданной, а эндоскопические признаки тяжелого воспаления специфичны для более гистологически тяжелой РТПХ.

E. Shabbir и соавт. [20] проанализировали данные пациентов, перенесших алло-ТГСК в период с 2012 по 2016 г. Среди 318 пациентов 24 проведена эндоскопия ЖКТ не менее 2 раз в связи с подозрением на РТПХ. В результате исследования было выявлено, что повторная эндоскопия может помочь в выборе лечения у отдельных пациентов. Общая

частота изменений в лечении составила 87,5% после второй эндоскопии.

Проведено несколько исследований, целью которых было определение диагностической ценности изменений слизистой оболочки в двенадцатиперстной кишке и подвздошной кишке. K. Matsuda и соавт. [21] провели ретроспективное исследование и выявили, что атрофия ворсинок, определенная гистологически, коррелирует с выраженностью клинических проявлений, гистологическими и эндоскопическими данными, следовательно, обнаружение при эндоскопическом осмотре атрофии ворсинок двенадцатиперстной кишки и подвздошной кишки указывает на наличие РТПХ. Y. Sugihara и соавт. [10] провели исследование, направленное на изучение частоты атрофии ворсинок в терминальном отделе подвздошной кишки для диагностики острой кишечной РТПХ. Три опытных эндоскописта (более 10 лет работы) из нескольких учреждений (Университет Окаяма, Центральная больница префектуры Кагава и Гражданская больница Хиросимы) выступали в качестве экспертов (А, В и С) и исследовали изображения на наличие атрофии ворсинок терминального отдела подвздошной кишки. Чувствительность (определяющая, может ли атрофия ворсинок предсказать РТПХ) составила 86,4%, 77,3% и 79,2% соответственно, а специфичность – 62,5%, 62,5% и 86,7% соответственно для 3 наблюдателей (А, В и С).

R.H.L. Yip и соавт. [22] провели исследование небольшой группы пациентов ($n = 19$), в результате которого было установлено, что терминальный отдел подвздошной кишки является наиболее чувствительным участком для гистологического диагноза РТПХ IV степени в нижних отделах ЖКТ и предвестником неблагоприятного исхода.

Как показал анализ литературы, РТПХ является тяжелым осложнением с высокой частотой встречаемости и одной из основных причин смертности после ТГСК, что, безусловно, требует дальнейшего изучения и разработки эффективных методов ранней диагностики для оптимизации терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок А., 14 лет, диагноз: острый лимфобластный лейкоз, В2-иммуновариант, вторая клинико-гематологическая ремиссия. Была выполнена алло-ТГСК от гаплотидентичного донора (отца) с использованием технологии TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплеции. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Режим кондиционирования включал в себя тотальное облучение тела в дозе 12 Гр, флударабин – 150 мг/м², вепезид – 60 мг/кг, ритуксимаб 100 – мг/м².

Профилактика РТПХ: бортезомиб, абатацепт, тоцилизумаб.

На +23-й день после ТГСК у ребенка появились признаки энтероколита, сопровождающиеся диареей в объеме 1,1 л/сут, а также рвотой общим объемом 300 мл/сут. Учитывая вероятность развития интестинальной формы острой РТПХ, был назначен метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сут. Однако улучшение состояния не достигнуто. В связи с необходимостью проведения дифференциальной диагностики между стероид-рефрактерной РТПХ и поражением ЖКТ иного генеза принято решение о выполнении эзофагогастродуоденоскопии и илеоколоноскопии в целях визуализации имеющихся нарушений и получения биоптатов слизистой, необходимых для гистологической верификации и микробиологического исследования.

В процессе исследования в двенадцатиперстной кишке и подвздошной кишке выявлены признаки выраженного воспаления – яркая гиперемия, отек, множественные сливные дефекты слизистой оболочки, также обращало на себя внимание, что ворсинки тонкой кишки были утолщены и укорочены. Рельеф слизистой оболочки толстой кишки изменен – с зернистой поверхностью на фоне отека, напоминающей «апельсиновую корку», в правых отделах определяются множественные дефекты слизистой оболочки. Наличие воспаления осмотренных отделов тонкой кишки (рисунк 2), характерные изменения слизистой оболочки толстой кишки по типу «апельсиновой корки» и дефекты слизистой оболочки (рисунк 3) стали основанием для предположения о связи имеющихся нарушений со стероид-рефрактерной РТПХ, требующей конверсии на вторую линию иммуносупрессивной терапии с добавлением циклофосфамида в дозе 400 мг/м² еженедельно.

Позднее в результате гистологического исследования слизистой оболочки кишечника и желудка также получены дополнительные данные, характерные для острой РТПХ III морфологической стадии. В то же время данные микробиологической диагностики методом полимеразной цепной реакции гомогенизированных биоптатов подтвердили отсутствие у пациента вирусных инфекций, в том числе норовируса, ротавируса, астровируса, ЦМВ и вируса Эпштейна–Барр.

Данный клинический случай является демонстрацией диагностической ценности эндоскопического исследования у пациента с подозрением на РТПХ после ТГСК. Несомненно, характерные и правильно интерпретированные изменения слизистой оболочки в сочетании с клинической симптоматикой могут влиять на решение клинициста о своевременной смене иммуносупрессивной терапии или ее эскалации. Тем не менее корреляция с инфекционными

Рисунок 2

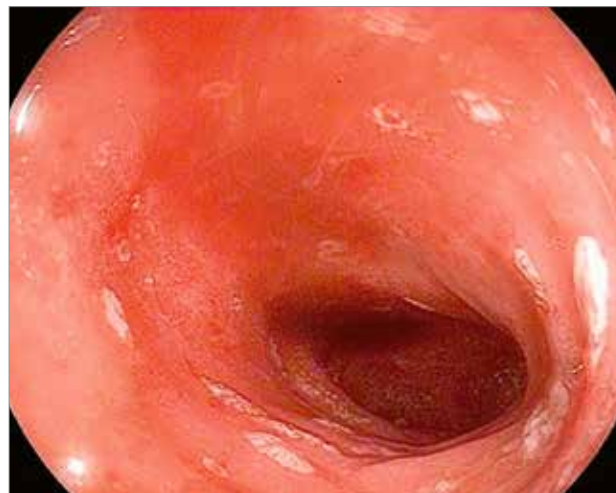
Эндоскопическое исследование у пациента с подозрением на острую РТПХ с поражением интестинального тракта

А – эзофагогастродуоденоскопия – воспалительные изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки; Б – илеоскопия – диффузный дефект слизистой оболочки подвздошной кишки

Figure 2

Endoscopic findings in the patient with suspected intestinal acute GVHD

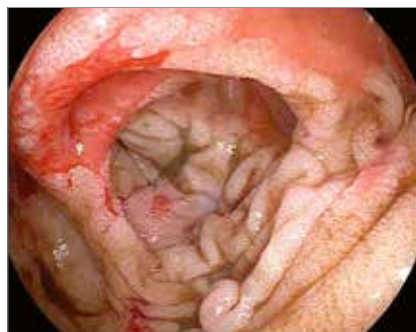
A – esophagogastroduodenoscopy: inflammatory changes in the duodenal mucosa; Б – ileoscopy: diffuse defects in the ileal mucosa

**Рисунок 3**

Колоноскопия у пациента с подозрением на РТПХ с поражением кишечника. Изменение слизистой оболочки толстой кишки по типу «апельсиновой корки» и множественные дефекты слизистой оболочки

Figure 3

Colonoscopy findings in the patient with suspected intestinal GVHD. Orange peel appearance of the colonic mucosa, multiple mucosal defects



проблемами и подтверждение характерного для РТПХ патоморфоза все же необходимо для окончательного диагноза или верификации фонового заболевания, что в результате может отразиться на переоценке и смене терапевтической тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на актуальность проблемы, в настоящее время отсутствует единый алгоритм для определения показаний, сроков и объема эндоскопического исследования, а также рекомендаций по количеству биопсийного материала, необходимого для адекватной диагностики РТПХ.

Тем не менее пополняющийся объем знаний в области инструментальных методов дифференциальной диагностики РТПХ, обновляющиеся данные крупных исследовательских центров, а также

появление и интеграция в клинику новых ультрасовременных методов диагностики или модификации ранее используемых технологий служат веским аргументом для дальнейших исследований в данном направлении.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Shubina T.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3203-9730>

Zakharov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7779-1969>

Podlipaeva S.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-7293>

Abramov D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Литература

1. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2 (2): 28–42. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42
2. Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C., Basak G.W., Cámara R., Corbacioglu S., et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (7): 1651–64. DOI: 10.1038/s41409-021-01227-8
3. Copelana E.A., Chojackia A., Lazarus H.M., Avalosa B.R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation; the current renaissance. *Blood Rev* 2019; 34: 34–44. DOI: 10.1016/j.blre.2018.11.001
4. Kanate A.S., Majhai N.S., Savani B.N., Bredeson C., Champlin R.E., Crawford S., et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26 (7): 1247–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.03.002
5. Масчан М.А., Скоробогатова Е.В., Шелихова Л.Н., Балашов Д.Н., Благонравова О.Л., Долгополов И.С. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей в России: краткий обзор активности в 2015–2018 гг. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (2): 22–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-22-29
6. Faulkner L., Verna M., Rovelli A., Agarwal R.K., Dhanya R., Parmar L., et al. Setting up and sustaining blood and marrow transplant services for children in middle-income economies: an experience-driven position paper on behalf of the EBMT PDWP. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (3): 536–43. DOI: 10.1038/s41409-020-0983-5
7. Jingbo Y., Shreekant P., Shah A., Weisdorf D. Mortality, length of stay and costs associated with acute graft-versus-host disease during hospitalization for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Med Res Opin* 2018; 35 (6): 983–8. DOI: 10.1080/03007995.2018.1551193
8. Nassereldine S., Rafei H., Elbahesh E., Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res* 2017; 37 (4): 1547–55. DOI: 10.21873/anticancer.11483
9. Mariotti J., Penack O., Castagna L. Acute Graft-versus-Host-Disease Other Than Typical Targets: Between Myths and Facts. *Transplant Cell Ther* 2020; 27 (2): 115–24. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.09.033
10. Yuusaku S., Hiraoka S., Yasutomi E., Oka S., Yamasaki Y., Inokuchi T., et al. Observer agreement for the diagnosis of intestinal acute graft-vs.-host disease based on the presence of villous atrophy in the terminal ileum. *Exp Ther Med* 2020; 19 (4): 3076–80. DOI: 10.3892/etm.2020.8538
11. Sauvestre F., Belleannée G., Bréal C., Mohr C., Fong H.I., Cossinet S., et al. Histologic analysis has a prognostical value in colorectal biopsies assessed for suspicion of graft-versus-host disease. *Virchows Arch* 2018; 472 (2): 213–20. DOI: 10.1007/s00428-017-2272-2
12. Nomura K., Iizuka T., Kaji D., Yamamoto H., Kuribayashi Y., Tanaka M., et al. Utility of Endoscopic Examination in the Diagnosis of Acute Graft-versus-Host Disease in the Lower Gastrointestinal Tract. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 2145986. DOI: 10.1155/2017/2145986
13. Endo K., Fujishima F., Kuroha M., Moroi R., Onodera M., Naito T., et al. Effective and less invasive diagnostic strategy for gastrointestinal GVHD. *Endoscopy International Open* 2018; 6 (03): 281–91. DOI: 10.1055/s-0043-122226
14. Slae M., Pinhasov D., Averbuch D., Davidovics Z., Or E.E., Reif S., et al. Evaluation of gastrointestinal symptoms in pediatric patients post hematopoietic stem cell transplantation: ileo-colonoscopy versus sigmoidoscopy. A single-center experience and review of literature. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (11): 1–7. DOI: 10.1002/pbc.29235
15. Koh P., Cole N., Evans H.M., McFarlane J., Roberts A.J. Diagnostic utility of upper and lower gastrointestinal endoscopy for the diagnosis of acute graft-versus-host disease in children following stem cell transplantation: A 12-year experience. *Pediatr Transplant* 2021; 25 (7): e14046. DOI: 10.1111/ptr.14046
16. Daniel F., Hassoun L., Husnia M., Sharara A., Sowaida A., Barada K., et al. Site specific diagnostic yield of endoscopic biopsies in Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease: A tertiary care Center experience. *Curr Res Transl Med* 2019; 67 (1): 16–9. DOI: 10.1016/j.retram.2018.08.001
17. Thomas M., Attila S., Karin M., Jacek T., Johan A., Thomas C., Gustafsson H. Choice of Endoscopic Procedure in Children With Clinically Suspected Gastrointestinal Graft-versus-host Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66 (5): 744–50. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001776
18. Kreft A., Hippe K., Wagner-Drouet E.M., Ries I., Kandulski A., Büttner-Herold M., et al. An investigation of the diagnostic, predictive, and prognostic impacts of three colonic biopsy grading systems for acute graft versus host disease. *PLoS One* 2021; 16 (8). DOI: 10.1371/journal.pone.0256543
19. Rajan A.V., Trieu H., Chu P., Lin J., Kidambi T.D. Assessing the yield and safety of endoscopy in acute graft-vs-host disease after hematopoietic stem cell transplant. *World J Gastroenterol Endosc* 2020; 12 (10): 341–54. DOI: 10.4253/wjge.v12.i10.341
20. Shabbir E., Farooq U., Yanes B., Magalhaes-Silverman M. Repeat Endoscopy Affects Patient Management in Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease. *Clin Hematol Int* 2020; 2 (2): 69–73. DOI: 10.2991/chi.d.200220.001
21. Matsuda K., Ono S., Tanaka I., Inoue M., Kinowaki S., Ishikawa M., et al. Histological and magnified endoscopic evaluation of villous atrophy in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Ann Hematol* 2020; 99 (5): 1121–8. DOI: 10.1007/s00277-020-03966-y
22. Yip R.H.L., Naso J.R., Yang H.M. Terminal ileum is the most sensitive site for the histologic diagnosis of grade 4 graft-versus-host disease (GvHD) in the lower GI tract and is a harbinger of poor outcome. *Virchows Arch* 2021; 479 (5): 919–925. DOI: 10.1007/s00428-021-03136-z