

(118)

# Zmiany oczne u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego – prezentacja przypadków

## Ocular manifestations in bone marrow transplantation – case report

**Ewa Karwacka, Urszula Ołdakowska-Jedynak<sup>1</sup>, Leszek Pączek<sup>1</sup>, Dariusz Kęćik, Joanna Brydak-Godowska**

Z Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: dr hab. n. med. Dariusz Kęćik

<sup>1</sup>Z Kliniki Transplantologii, Immunologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek

**Summary:** We present two cases of patients who developed keratitis sicca (dry eyes) and pemphigoid-like symptoms after allogeneic bone marrow transplantation. Skin biopsy revealed changes typical of GVHD. In both cases immunosuppressive treatment, systemic and local, produced improvement of the clinical condition.

**Słowa kluczowe:** choroba przeszczepu przeciwko gospodarzowi, przewlekła białaczka szpikowa, zespół suchego oka.

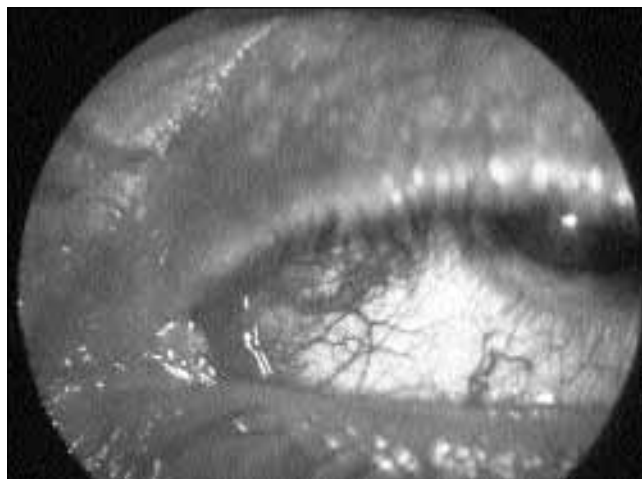
**Key words:** graft versus host disease, chronic myelocytic leucemia, dry eyes syndrom.

W ostatnich latach poszerza się zakres terapeutycznych możliwości medycyny transplantacyjnej. Wykonywane są przeszczepienia tkanek i narządów. Niejednokrotnie jest to jedyna metoda ratowania zdrowia, a często życia pacjenta. Powodzenie przeszczepienia gwarantuje przede wszystkim zgodność tkankowa, dobór immunologiczny dawcy i biorcy w zakresie antygenów układu zgodności tkankowej (HLA). Całkowicie zgodny tkankowo przeszczep jest możliwy jedynie w przypadku przeszczepu autologicznego (tj. pochodzącego od biorcy) lub od jednojajowego bliźniaka (przeszczep syngeniczny). Wszystkie pozostałe są przeszczepami allogenicznymi, tzn. różnią się w zakresie głównych (HLA) i słabych (nonHLA) antygenów zgodności tkankowej. Dodatkowo pojawiający się problem stwarzają przeszczepiane narządy zawierające potencjalnie alloreaktywne limfocyty T. Do nich zaliczamy szpik kostny, wątrobę i jelito cienkie. W tych przypadkach występuje tzw. reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi (GRAFT versus HOST DISEASE). Mechanizm tej reakcji nie jest do końca wyjaśniony. Z dotychczasowych badań wynika, że choroba jest wynikiem nadmiernej aktywności limfocytów T dawcy o fenotypach CD3, CD8, CD4 i CD45RO wobec tkanek biorcy. Limfocyty te, migrując do tkanek biorcy, wywołują w nich bezpośredni efekt cytotoksyczny. Mikroskopowo w ostrym okresie choroby pojawiają się nacieki limfocytarne, wiodące stopniowo do niszczenia zajętego narządu. Ryzyko wystąpienia GvHD jest bezpośrednio związane ze stopniem niezgodności w zakresie antygenów HLA, jak również w zakresie słabych antygenów zgodności tkankowej (non HLA). Świadczy o tym fakt, że choroba rozwija się u 40-50% pacjentów po przeszczepieniu od dawców rodzeństwa. GvHD jest najczęstszym powikłaniem po allogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (BMT). U 50-70% pacjentów występuje w postaci ostrej w okresie do

100 dni od przeszczepu (18). U 20-30% chorych przechodzi w postać przewlekłą, występującą od 3 miesięcy do kilku lat od transplantacji. Objawy kliniczne GvHD zależą od lokalizacji zmian patologicznych, obejmujących komórki epitelialne: warstwy podstawnej naskórka, błon śluzowych (spojówka, śluzówka jamy ustnej), rogówki, języka, krypt jelitowych i dróg żółciowych. Mogą dotyczyć również naczyń i gruczołu łzowego (9). GvHD w początkowej fazie, kiedy nie daje objawów klinicznych, może być rozpoznany jedynie poprzez badanie histopatologiczne wycinka skóry (7) lub w niektórych przypadkach spojówki (2). Z objawów ogólnych GvHD w wyniku zajęcia przewodu pokarmowego obserwuje się biegunkę i żółtaczkę, inne to suchość śluzówek oraz objawy skórne twardzinopodobne (SLC, scleroderma-like changes), podobne do występujących w liszaju płaskim lub toczniu. Przewlekła choroba GvHD może powodować zaburzenia funkcji układu immunologicznego i hemopoezy, czego następstwem są powikłania infekcyjne i hematologiczne.

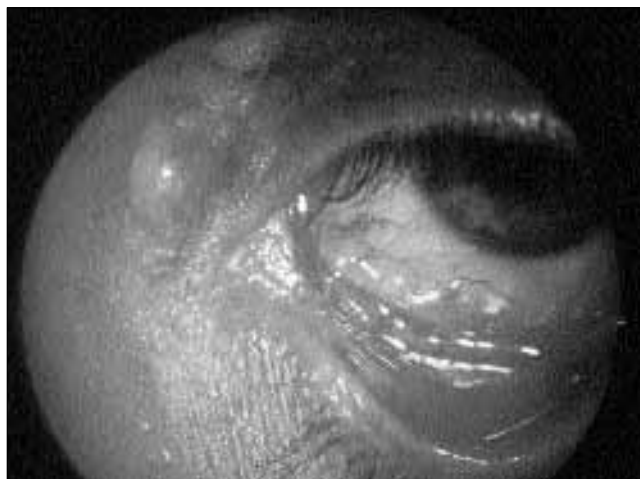
### Przypadek I

Mężczyzna, lat 32, był leczony z powodu przewlekłej białaczki szpikowej. U pacjenta wykonano w 1995 r. allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (BMT). W lipcu 1997 r. nastąpiła wznowa procesu nowotworowego. Za jeden z objawów niepowodzenia pierwszej transplantacji u pacjenta uznano brak GvHD po pierwszym BMT. W 2000 r. wykonano ponownie allogeniczny przeszczep komórek macierzystych pobranych z krwi obwodowej brata. Po drugim przeszczepie, ze względu na brak reakcji GvHD po uprzednim alloBMT, pacjent otrzymywał w profilaktyce GvHD leki immunosupresyjne w zmniejszonych dawkach, tzn. cyklosporynę 2 mg/kg masy ciała na dobę, Metotrexat 20 mg/dobę, prednisolon 0,25



Ryc. 1. Zarośnięte ujście dolnego kanalika łzowego.

Fig. 1. Obliteration of the lacrimal canalicular opening.



Ryc. 2. Zmiany pemfigoidopodobne: fałd bliznowaciejącej spojówki.

Fig. 2. Pemphigoid-like lesions: cicatrisation of the conjunctiva (cicatrical conjunctivitis).

mg/kg masy ciała na dobę. Nie kontynuowano leczenia prednisonem. W chwili rozpoczęcia obserwacji okulistycznej, tj. od kwietnia 2002 r., pacjent nie otrzymywał żadnego leczenia immunosupresyjnego. W bezpośrednim okresie po drugim BMT wystąpiły u pacjenta bóle i pieczenie gałek ocznych, łzawienie, światłowstręt, uczucie suchości w oczach. W ciągu roku od drugiego przeszczepu przeżył kilkakrotnie ropne zapalenie spojówek.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono ostrość wzroku: V OD = 0,9 sc, V OS = 1,0 sc, Sn OD = 0,5 sc, Sn OS = 0,5 sc. Prawidłowa próba Schirmera wyniosła: OP – 17 mm, OL – 19 mm; T OD = 17 mmHg, T OS = 17 mmHg.

W chwili rozpoczęcia obserwacji okulistycznej w odcinku przednim stwierdzono zarośnięcie dolnych ujść kanalików łzowych obojga oczu (ryc. 1), silne przekrwienie spojówek, w rogówce oka lewego paracentralne przymglenie w warstwach powierzchniowych, niewielkiego stopnia cechy złuszczenia nabłonka rogówki.

Stwierdzono niewielkie zmętnienie soczewek w warstwach podtorebkowych tylnych. W ciągu półrocznej obserwacji pojawiło się bliznowacenie spojówki w załamku dolnym oka lewego (ryc. 2). Dno oczu było bez zmian. W badaniach dodatkowych uzyskano dwukrotnie ujemny wynik badania wycinka spojówki w kierunku pemfigoidu (IgG, IgA, C3, typowe dla schorzenia, były nieobecne). Badanie krwi nie wykazało obecności w surowicy przeciwciał przeciwko błonie podstawnej BMZ IgG (stwierdzanych u 10% pacjentów z postacią oczną pemfigoidu). Nie stwierdzono w surowicy krwi przeciwciał przeciwjądrowych. W pobranym posiewie z worków spojówkowych w okresie zaostrzenia uzyskano wzrost: OP – pałeczki G (-) z rodzaju *Enterobacteriaceae*, OL – *Citrobacter intermedius*.

W badaniu wycinka skóry stwierdzono cechy GvHD o minimalnym nasileniu. W leczeniu zastosowano miejscowo preparaty łożoszczepcze (*hypromellose*, kwas poliakrylowy, alkohol poliwinylowy, sztuczne łzy), przeciwzapalne (0,1% dexametason, fluorometolon, jonoforezy hydrocortisonowe), miejscowo immunosupresyjne (0,25% cyklosporyna). W okresie zaostrzenia bakteryjnego podano miejscowo 0,3% biodocynę zgodnie z wynikiem antybiogramu, uzyskując w krótkim okresie poprawę. U pacjenta po miejscowym zastosowaniu sterydów uzyskano niewielkiego stopnia zmniejszenie dolegliwości, natomiast po podaniu miejscowym cyklosporyny uzyskano znaczne zmniejszenie dolegliwości i zahamowanie procesu

bliznowacenia. Nadal jednak pacjent uskarża się na dyskomfort w postaci niewielkiego pieczenia i suchości oczu.

### Przypadek II

U 41-letniej chorej z powodu przewlekłej białaczki szpikowej wykonano w 1996 r. allogeniczny przeszczep szpiku kostnego od siostry. W profilaktyce GvHD stosowano cyklosporynę w dawce początkowej 3 mg/kg masy ciała, następnie w dawkach zmniejszających się do 25 mg/dobę do 1999 r. Prednison otrzymywała w dawce 0,5 mg/kg/dobę, następnie prednison od 60 mg/dobę, którego dawkę zmniejszono do 10 mg co 3. dzień. Azathiopirynę podawano od 1998 r., obecnie w dawce 50 mg/dobę co 3. dzień. W 1998 r., 2 lata po przeszczepie, wystąpiły u pacjentki zmiany skórne o typie GvHD I. W tym samym okresie pojawiły się dolegliwości ze strony narządu wzroku o charakterze suchości w oczach, związane z zaburzeniem wydzielania łez. W 1999 r. przeżyła zapalenie rogówki oka lewego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono ostrość wzroku: V OD = 1,0 cc -1,0 Dsph, V OS = 1,0 cc -1,0 Dsph, Sn OD = 0,5 sc, Sn OS = 0,5 sc. Próba Schirmera wyniosła: OP – brak wydzielania, OL – brak wydzielania; T OD = 14 mmHg, T OS = 13 mmHg.

W odcinku przednim stwierdzono zarośnięcie ujść dolnych kanalików łzowych obojga oczu, niewielkie przekrwienie spojówek, rogówki obojga oczu w dolnych częściach punktowo wybarwiającej się fluoresceiną, w rogówce oka lewego paracentralne przymglenie w warstwach powierzchniowych. Na dnie oczu nie było zmian. W badaniach dodatkowych stwierdzono w badaniu wycinka skóry cechy GvHD I. Od 1998 r. chora otrzymuje miejscowo alkohol poliwinylowy i kwas poliakrylowy, które znacznie zmniejszają dolegliwości.

Oboje pacjentów poddawanych jest systematycznej kontroli okulistycznej oraz w poradniach immunologicznej i hematologicznej. Pierwszy z opisywanych pacjentów dotychczas nie wyraził zgody na ogólne leczenie immunosupresyjne.

### Omówienie

W przygotowaniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową do przeszczepu istotne jest zniszczenie w możliwie jak największym stopniu komórek nowotworowych i stworzenie warunków do odnowy przeszczepionych komórek w obrębie jamy szpikowej. Pozostające

komórki nowotworowe powinny ulec zniszczeniu w przebiegu procesu GvHD. U pacjentów po BMT opisuje się zespół GvL (Graft versus Leukemia) – przeszczep przeciwko białaczce. Zespół ten nie jest do końca objawem niepożądanym, a wręcz uważa się go za objaw rokowniczy powodzenia przeszczepu. Stwierdzono, że limfocyty T dawcy bezpośrednio w tkankach biocyta niszczą pozostałe komórki nowotworowe. Dlatego łagodną postacią tego zespołu w okresie potransplantacyjnym uważa się za objaw pozytywny. Problem powstaje, kiedy zmiany w przebiegu GvHD stają się uciążliwe dla pacjenta lub dochodzi w jego przebiegu do uszkodzenia zdrowych narządów. Objawy okulistyczne GvHD są wynikiem zaburzeń immunologicznych podobnych do występujących w chorobach z autoagresji. Klinicznie może to powodować objawy typowe dla chorób takich jak zespół suchego oka (Sjogren like syndrome, SLS) (3), pemfigoid (3). Opisany w literaturze zespół SLS występuje najczęściej u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (BMT), a stopień jego zaawansowania jest wprost proporcjonalny do ciężkości GvHD (10). Zmiany w narządzie wzroku w przebiegu GvHD mogą wystąpić pomimo braku objawów ogólnych. Najczęściej spotykane są zespół suchego oka (11,14,12,15,2) oraz zmiany o charakterze bliznowacenia w spojówce (pemfigoidopodobne) (16). Opisany jest w literaturze pseudobłoniaste zapalenie spojówek w przebiegu GvHD (11,8), a także wirusowe zapalenie rogówki (18), związane z zaburzeniami układu odpornościowego u pacjentów po przeszczepieniu szpiku. Wśród innych objawów wymienia się epiteliopatie (9,16) i troficzne owrzodzenie rogówki (18,1,12,6,19), prowadzące do ciężkich powikłań w postaci jałowej martwicy rogówki, zakończone niejednokrotnie koniecznością przeszczepu. W odcinku tylnym opisywane są: retinopatia niedokrwienna (4,11) oraz zewnętrzna martwica siatkówki (13), których wynikiem może być trwale, znaczne upośledzenie wzroku. Retinopatia niedokrwienna jest najczęściej opisywana u pacjentów po naświetlaniach z powodu zmian skórnych, którzy są jednocześnie leczeni ogólnie cyklosporyną, i traktowana jako wynik addytywnego działania tych dwóch metod poprzez uszkodzenie włóścików (4,5). Tego rodzaju ciężkie powikłania oczne występują częściej u pacjentów z przewlekłą postacią GvHD. Opisany obrzęk tarczy nerwu wzrokowego jest traktowany przez część autorów jako neurologiczny efekt uboczny ogólnego leczenia cyklosporyną (3). Diagnostyka GvHD opiera się na objawach klinicznych, badaniach dodatkowych oraz morfologicznych (ocena histopatologiczna biopsji skóry). Podstawą do rozpoznania zespołu GvHD są badania podmiotowe (przebyta transplantacja szpiku kostnego, wątroby lub jelita cienkiego) i charakterystyczne zmiany morfologiczne w badaniu histopatologicznym wycinka skóry. W badaniach dodatkowych u pacjentów z GvHD, u których pojawiły się zmiany w narządzie wzroku, nie występują przeciwciała przeciwko błonie podstawnej (BMZ) w klasie IgG i/lub przeciwciała krążące w klasie IgG, IgA, IgM oraz składowa dopełniacza C3, charakterystyczne dla pemfigoidu. Nieobecne są przeciwciała przeciwdziałające w surowicy krwi, występujące w zespole Sjogrena. W przypadku wystąpienia zmian okulistycznych leczenie może ograniczyć się do zastosowania w celu złagodzenia objawów preparatów sztucznych łez lub też autologicznych wytwarzanych z surowicy krwi pacjenta (17). Kiedy objawy kliniczne nasilają się, wydaje się, że istotne znaczenie ma kontrolowanie przebiegu GvHD poprzez stosowanie leczenia immunosupresyjnego ogólnie. U pacjentki, która otrzymywała przez cały czas ogólnie leki immunosupresyjne, zmiany oczne w GvHD były znacznie łagodniejsze. Po zastosowaniu miejscowo leczenia immunosupresyjnego (0,25% cyklosporyna) u pacjenta uzyskano zmniejszenie objawów klinicznych w stopniu niezadowalającym go, a stopień uszkodzenia

narządu wzroku był większy. Leki te, działając tylko miejscowo, nie zakwidywały przyczyny, nie wyhamowując ogólnoustrojowego procesu GvHD. U obojga pacjentów odnowa komórkowa po przeszczepieniu szpiku była prawidłowa. Istnieją w literaturze doniesienia o istotnym wpływie stosowania 1% cyklosporyny A na poprawę stanu rogówki w przypadku jej jałowej martwicy w przebiegu GvHD (8). Jest wtedy stosowana jako leczenie wspomagające terapię ogólną sterydami i cyklosporyną. Wymaga to jednak nadal randomizowanych klinicznych prospektywnych badań w celu potwierdzenia efektu na większej grupie pacjentów. Opisane przykłady podkreślają znaczenie kontynuowania ogólnego leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniach szpiku kostnego. W niektórych przypadkach może to być jednak trudne. Dlatego wydaje się konieczna ścisła współpraca doświadczonej grupy lekarzy okulistów i transplantologów.

#### PIŚMIENNICTWO:

1. Arocker-Mettinger E., Skorpik F., Grabner G., Hinterberger W., Gardner H.: *Manifestations of graft-versus – host disease following allogenic bone marrow transplantation*. J. Ophthalmol., 1991, Jan. -Mar., (1), 28-32.
2. Aust N. Z.: *Ocular surface and lacrimal disturbances in chronic graft-versus-host disease: the role of conjunctival biopsy*. J. Ophthalmol., 1991, Aug., 19 (3), 187-191.
3. Avery R., Jabs D. A., Wingard J. R., Vogelsang G., Saral R., Santos G.: *Optic disc oedema after bone marrow transplantation. Possible role of ciclosporine toxicity*. Ophthalmology, 1991, Aug., 98 (8), 1294-1301.
4. Bernauer W., Gratwohl A., Keller A., Daicker B.: *Microvasculopathy in the ocular fundus after bone marrow transplantation*. Ann. Intern. Med., 1992, Jun., 1, 116 (11), 956-957.
5. Bray L. C., Carey P. J., Proctor S. J., Evans R. G., Hamilton P. J.: *Ocular complications of bone marrow transplantation*. Br. J. Ophthalmol., 1991, Oct., 75 (10), 611-614.
6. Claes K., Kestelyn P.: *Ocular manifestations of graft versus host disease following bone marrow transplantation*. Bull. Soc. Belge Ophthalmol., 2000, (277), 21-26.
7. Cole J. W., Ouint D. J., Hutchinson R. J., Yanik G. A.: *CT demonstration of periorbital graft-versus-host disease*. Am. J. Neuro-radiol., 1997; Apr., 18 (4), 730-732.
8. Hirst L. W., Jabs D. A., Tutschka P. J., Green W. R., Santos G. W.: *The eye in bone marrow transplantation. I. Clinical study*. Arch. Ophthalmol., 1983, Apr., 101 (4), 580-584.
9. Jabs D. A., Hirst L. W., Green W. R., Tutschka P. J., Santos G. W., Beschoner W. E.: *The eye in bone marrow transplantation. II. Histopathology*. Arch. Ophthalmol., 1983, Apr., 101 (4), 585-590.
10. Jack M. K., Jack G. M., Sale G. E., Shulman H. M., Sullivan K. M.: *Ocular manifestations of graft-v-host disease*. Arch. Ophthalmol., 1983, Jul., 101 (7), 1080-1084.
11. Kerty E., Vigander K., Flage T., Brinch L.: *Ocular findings in allogenic stem cell transplantation without total body irradiation*. Ophthalmology, 1999, Jul., 106 (7), 1334-1338.
12. Kiang E., Tesavibul N., Yee R., Kellaway J., Przepiorka D.: *The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease*. Bone Marrow Transplant., 1998, Jul., 22 (2), 147-151.
13. Levis J. M., Nagae Y., Tano Y.: *Progressive outer retinal necrosis after bone marrow transplantation*. Am. J. Ophthalmol., 1996, Dec., 122 (6), 892-895.

14. Livesey S. J., Holmes J. A., Whittaker J. A.: *Ocular complications of bone marrow transplantation*. Eye, 1989, 3 (Pt 3), 272-276.
15. Mencucci R., Rossi Ferrini C., Bosi A., Volpe R., Guidi S., Salvi G.: *Ophthalmological aspects in allogeneic bone marrow transplantation: Sjogren-like syndrome in graft-versus-host disease*. Br. J. Ophthalmol., 1991, Oct., 75 (10), 611-614.
16. Nonnenmacher A., Borgmann H., Mahmoud H. K., Schaefer U. W.: *Eye changes following bone marrow transplantation*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1985, Jan., 186 (1), 34-35.
17. Rocha E. M., Pelegriño F. S., de Paiva C. S., Vigorito A. C., de Souza C. A.: *GVHD dry eyes treated with autologous serum tears*. Bone Marrow Transplant, 2000, May, 25 (10), 1101-1103.
18. Spires R.: *Ocular manifestations in bone marrow transplantation*. J. Ophthalmic. Nurs. Technol., 1993, Sept. -Oct., 12 (5), 208-210.
19. Spraul C. W., Lang G. E., Lang G. K.: *Corneal ulcer in chronic graft-versus-host disease: treatment with collagen shields*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1994, Sep., 205 (3), 161-166.

Praca wpłynęła do Redakcji 01.02.2004 r. (578).

Zakwalifikowano do druku 04.05.2005 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**

dr n. med. Joanna Brydak-Godowska  
Klinika Okulistyki AM  
ul. Lindley'a 4  
02-005 Warszawa

**W dniach 13-15 października 2005 r.  
w Krakowie odbędzie się**

**XIX Konferencja Naukowa  
Sekcji Strabologicznej PTO**

**organizator: dr n. med. Ewa Wójcik**