

# Alterações oftalmológicas após transplante de medula óssea: análise de trinta e quatro pacientes com olho seco

*Ophthalmologic changes after bone marrow transplantation: analyse of thirty-four patients with dry eye.*

Bora, M. I. <sup>(1)</sup>  
Friedrich, M. L. C. <sup>(2)</sup>  
Pasquini, R. <sup>(3)</sup>  
Bernardes, A. B. S. <sup>(4)</sup>  
Godoy, G. <sup>(5)</sup>  
Moreira, H. <sup>(6)</sup>

## RESUMO

O transplante de medula óssea (TMO) tem sido o tratamento de escolha para várias doenças hematológicas severas. Uma das maiores complicações do transplante alogênico é a doença do enxerto-versus-hospedeiro (DECH), a qual ocorre em 50-70% dos casos. Aproximadamente 60% dos pacientes transplantados, que sofrem de DECH, apresentam comprometimento ocular, sendo a ceratoconjuntivite seca a alteração mais comum. Neste estudo foram avaliados 34 pacientes pós-TMO com diagnóstico de ceratoconjuntivite seca e destes, 27 pacientes apresentavam história de DECH. Após instituída a terapia convencional, 8 pacientes evoluíram para ceratite difusa persistente e 1 paciente evoluiu para úlcera periférica bilateral. Os resultados do presente estudo apontam para a necessidade de acompanhamento oftalmológico obrigatório para os pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.

**Palavras-chave:** Transplante de medula óssea; Olho seco e doença do enxerto-versus-hospedeiro.

## INTRODUÇÃO

Transplante de medula óssea tem sido o tratamento de escolha para várias doenças hematológicas severas, como anemia aplástica severa, leucemias e doenças genéticas. Há três tipos de transplante de medula óssea atualmente utilizados: alogênico, singênico e autólogo.

Uma das maiores complicações do transplante alogênico é a doença-do-enxerto-contra-o hospedeiro (DECH), a qual ocorre em 50 a 70% dos casos <sup>1, 2</sup>, onde os linfócitos do doador imunocompetente promovem um ataque contra tecidos do hospedeiro. Têm sido descritas duas síndromes clinicamente distintas para o DECH: DECH agudo, o qual ocorre em um período considerado curto, antes de cem dias após o transplante, e o DECH crônico, após os

cem dias do transplante, afetando, ambos, pele, fígado e o trato gastrointestinal. <sup>1, 3, 4</sup>. As principais complicações oculares após transplante de medula óssea incluem infecções e hemorragias, conseqüentes a uma transitória pancitopenia após o transplante e aquelas complicações mediadas pelo DECH. Infecções podem ser causadas por agentes etiológicos diferentes e comprometer estruturas distintas do olho. Hemorragias podem ocorrer: subconjuntivais, vítreas ou retinianas. Aproximadamente 60% dos pacientes transplantados que sofrem DECH apresentam alterações oculares <sup>1, 5</sup>, descritas como ceratoconjuntivite seca, lagoftalmo cicatricial, uveíte e conjuntivite asséptica, sendo a ceratoconjuntivite seca a mais comum. A incidência de olho seco em pacientes que desenvolvem DECH após o transplante de

Trabalho desenvolvido no serviço de Oftalmologia do Setor de Ciências da Saúde do Hospital de Clínicas da UFPR.

<sup>(1)</sup> Médica Residente do 2º ano em Oftalmologia da Universidade Federal do Paraná.

<sup>(2)</sup> Médica Assistente do Serviço de Transplante de Medula Óssea.

<sup>(3)</sup> Chefe do Serviço de Transplante de Medula Óssea.

<sup>(4, 5)</sup> Alunos do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná.

<sup>(6)</sup> Chefe do Departamento de Oftalmologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná.

**Endereço para correspondência:** Dra. Maria Isabel Bora - Rua Bruno Filgueira, 2788 - CEP: 80710-530 - Curitiba, PR. FAX: (041) 362-3441.

<http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.19970037>

medula óssea varia de 60-100%<sup>6</sup>. Concomitantemente à condição de olho seco, encontram-se relacionadas severas complicações oculares decorrentes do defeito epitelial corneano persistente e úlceras estromais, infectadas ou não. Para o tratamento da condição de olho seco, têm sido empregados vários métodos, como lubrificantes tópicos, lentes de contato terapêuticas, oclusão de pontos lacrimais, tarsorrafia, entre outros, porém, a maioria delas não é efetiva. Os freqüentes e potencialmente severos problemas oculares nestes pacientes requerem um acompanhamento oftalmológico obrigatório após o transplante de medula óssea. O presente estudo tem como finalidade contribuir para melhor compreensão desta freqüente complicação pós-transplante de medula óssea, o olho seco, e sistematizar o atendimento a todos os pacientes que submeter-se-ão a este procedimento no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

#### MATERIAIS E MÉTODOS

Trinta e quatro pacientes foram estudados, no período de abril a outubro de 1995, após terem sido submetidos a transplante de medula óssea no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Seguindo o protocolo deste Serviço, os pacientes foram submetidos a condicionamento, previamente ao transplante, de acordo com o diagnóstico da doença base. Em geral, pacientes com anemia aplástica severa (AAS), com menos de 15 transfusões pré-transplante, receberam ciclofosfamida (200 mg/kg EV divididos em 4 dias). Naqueles com mais de 15 transfusões, utilizou-se ciclofosfamida (120 mg/kg EV divididos em 2 dias) e bussulfam (12 mg/kg VO divididos em 4 dias). Pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) ou crônica (LMC), receberam ciclofosfamida (120 mg/kg EV dividido em 2 dias) e bussulfam (16 mg/kg VO) dividido em 4 dias. Pacien-

tes com anemia aplástica de Fanconi (AF) receberam ciclofosfamida em doses variadas (100-140 mg/kg EV divididas em 4 dias). Pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) e mieloma múltiplo (MM) receberam esquema variado com ciclofosfamida e bussulfam. Com o objetivo de diminuir o desenvolvimento da DECH, todos os pacientes foram tratados profilaticamente com methotrexate, ciclosporina, metilprednisolona, isolados ou em combinação.

De acordo com os critérios internacionais, foi considerado DECH agudo aquele que ocorreu antes dos 100 dias pós-transplante, e crônica, após os 100 dias, com localizações diferentes: na pele, fígado e trato gastrointestinal. O tratamento para o DECH agudo ou crônico consistia basicamente de corticoterapia em dosagem dependente da severidade do quadro, e uso de talidomida no DECH crônico persistente.

Os pacientes foram analisados num período variado de tempo após o transplante de medula óssea (64-4178 dias, tempo média de  $810,4 \pm 165$  dias). Um único observador realizou a avaliação oftalmológica, que consistiu de um protocolo contendo história clínica da doença oftalmológica e hematológica de base, e exame oftalmológico completo (inspeção, acuidade visual através da tabela de Snellen, biomicroscopia, tonometria de aplanção e fundoscopia após dilatação). O olho seco foi caracterizado por sintomas subjetivos: dor, sensação de corpo estranho, queimação, baixa da acuidade visual e demonstração de valores abaixo do considerado normal para o teste de Schirmer (com anestésico), isto é, menor que 5 mm em 5 min e BUT (break up time) menor que 10 s. Alterações na biomicroscopia como ceratite punctata superficial, filamentos e placas e coloração positiva para Rosa Bengala fizeram parte da avaliação.

Uma análise de todos os pacientes caracterizados como portadores da síndrome de olho seco foi realizada e confrontada com variáveis como idade, se-

xo, tipo de transplante, período de transplante, presença ou não de história de DEC e doença básica hematológica.

#### RESULTADOS

Dos 34 pacientes diagnosticados como portadores de olho seco 17 (50%) eram do sexo masculino e 17 (50%) do sexo feminino. A idade variou de 5 a 56 anos ( $29,53 \pm 1,78$  anos). O diagnóstico da doença de base foi: LMC em 20 pacientes (58,8%), AAS em 7 pacientes (20,5%), LMA em 2 pacientes (5,8%), LLA em 2 pacientes (5,8%), AF em 2 pacientes (5,8%) e MM em 1 paciente (2,9%). Todos os pacientes foram submetidos a transplante alogênico. O tempo de transplante variou de 64-4178 dias ( $810 \pm 165$  dias). Vinte e sete pacientes (79,4%) apresentaram história de DECH e 7 pacientes (20,6%) não apresentaram esta complicação (Tabela 1).

Dos 34 casos de olho seco, 4 pacientes persistiram com ceratite difusa severa, apesar do tratamento intensivo

Tabela 1. Características da População com KCS Pós-TMO

1 - Sexo	17 (50%) do sexo masculino 17 (50%) do sexo feminino
2 - Idade	de 5 a 56 anos ( $29,53 \pm 1,78$ anos).
3 - Tempo de transplante:	de 64 a 4178 dias ( $810 \pm 165$ dias).
4 - Doença hematológica de base:	LMC: 20 pacientes (58,8%). AAS: 7 pacientes (20,5%). LMA: 2 pacientes (5,8%). LLA: 2 pacientes (5,8%). AF: 2 pacientes (5,8%). MM: 1 paciente (2,9%).
5 - História de DECH:	DECH crônico: 19 pacientes (70,3%). DECH agudo: 2 pacientes (7,4%). DECH agudo com evolução para DECH crônico: 6 pacientes (22,3%). Sem história de DECH: 7 pacientes (20,5%).

LMC: leucemia mielóide crônica; MM: mieloma múltiplo; LMA leucemia mielóide aguda; AAS: anemia aplástica severa; TMO: transplante de medula óssea; DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro; KCS: ceratoconjuntivite sicca

para olho seco, e um caso evoluiu, em ambos os olhos, para vascularização corneana periférica, ceratite punctata persistente, hiperemia conjuntival intensa associada a úlcera corneana periférica, com intensa fotofobia e diminuição da acuidade visual.

## DISCUSSÃO

Em 1940, Henrik Sjögren descreveu a lesão autoimune do tecido da glândula lacrimal, cursando com diminuição da secreção de lágrima e doença da superfície ocular como "keratoconjunctivitis sicca" (KCS). É agora reconhecido que a KCS ou olho seco, refere-se a um componente de diversas doenças, caracterizado por uma lesão da superfície ocular resultante de qualquer condição ou circunstância que diminua a secreção de lágrima ou aumente a evaporação do filme lacrimal.

Olho seco tem sido, entre outros achados, uma complicação freqüente em pacientes submetidos a transplante de medula óssea<sup>1,7,8</sup>. A patogênese da KCS em pacientes pós-transplante de medula óssea não é ainda bem compreendida. Jabs et al. relatam que os maiores achados histopatológicos vistos em pacientes pós TMO envolvem principalmente conjuntiva, córnea, coróide e glândula lacrimal. Segundo este autor, a maior alteração encontrada na conjuntiva é a queratinização e está associada ao DECH crônico.

Jack et al.<sup>8</sup> referem que o olho seco pós TMO pode ser causado por destruição direta da glândula lacrimal com conseqüente perda de sua função primária, e que há uma direta proporcionalidade entre a severidade do DECH crônico generalizado e a severidade do olho seco. A incidência do olho seco, portanto, parece ser muito maior nos pacientes que evoluem, após o transplante, com DECH, que naqueles que não desenvolvem esta complicação.

O DECH ocorre em 50 a 70% dos pacientes transplantados e é a maior causa de morbidade e mortalidade<sup>4,9</sup>. É

entendido como um processo imunopatofisiológico no qual o tecido do receptor ativa primeiramente os linfócitos T do doador e, após, estas células T ativadas secretam citocinas que recrutam células adicionais, induzindo a expressão de antígenos de histocompatibilidade e ataque às células efectoras do doador. Frequentemente no DECH agudo, o sistema imune parece ser afetado em todos os pacientes, os quais apresentam alta suscetibilidade a infecções virais, fúngicas, bacterianas e oportunistas. O DECH crônico, além de outras conseqüências, pode ocasionar síndrome seca, com mucosas atroficas e destruição linfocítica de glândulas exócrinas, as quais afetam usualmente os olhos, boca, vias aéreas, pele e esôfago<sup>10</sup>.

No presente estudo demonstrou-se que 27 pacientes (79,5%) com diagnóstico de olho seco apresentavam história de DECH e 7 pacientes (20,5%) não tinham tal história. Dos pacientes com DECH, 19 (70,3%) apresentavam história de DECH crônico, 2 (7,4%) DECH agudo e 6 (22,3%) apresentavam tanto história de DECH agudo como crônico. Estudos demonstram, porém que o DECH crônico não pode ser a única causa para o olho seco. Olho seco pode ser observado, mesmo que em menor freqüência, em pacientes que receberam transplantes autólogos ou singênicos, e portanto sem risco de DECH.<sup>11</sup>

Correlacionando a avaliação oftalmológica e o tempo de transplante, observamos que 32 pacientes (94,1%) apresentavam-se acima de 100 dias de transplante e apenas 2 pacientes (5,9%) abaixo deste intervalo. Este dado vem reforçar que a amostra utilizada no presente estudo foi constituída, em sua maioria, por pacientes que poderiam ser portadores de história de DECH crônico no momento da avaliação oftalmológica.

Dos 34 pacientes estudados, 17 (50%) eram do sexo masculino e 17 (50%) do sexo feminino. A idade variou

entre 5 e 56 anos ( $29,53 \pm 1,78$  anos). Autores como Tichelli et al.<sup>11</sup> demonstram uma maior incidência de olho seco em mulheres em idade mais avançada, como na síndrome de Sjögren primária.

Todos os pacientes foram submetidos a transplante do tipo alogênico, não podendo, assim, ser avaliada a presença de olho seco em outros tipos de transplante. Estudos referem o difícil desenvolvimento de olho seco em transplantes dos tipos singênico e autólogo,<sup>1,12</sup> porém pode ocorrer em menor freqüência como demonstrou Tichelli et al.<sup>11</sup>

Franklin et al.<sup>1</sup> referem a possibilidade de que a KCS seja resultante de reação tóxica às drogas utilizadas no condicionamento ou após o transplante. Segundo o autor houve reversão espontânea em alguns casos da KCS com a suspensão das drogas como methotrexate e azatioprine. Outros relatos apontam que a KCS possa ser provocada pela toxicidade induzida pelo uso de bussulfam e ciclofosfamida.<sup>13</sup> Calisendorf et al.<sup>14</sup> referem ainda que o olho seco pode ocorrer provavelmente como conseqüência de irradiação total no condicionamento.

Como diagnóstico da doença base pré transplante, observou-se que 20 pacientes (58,8%) portadores de olho seco apresentavam LMC. Isto se deve ao fato de que no momento atual, o transplante alogênico de medula óssea, em pacientes portadores de LMC, oferece um melhor prognóstico de cura. Portanto, há uma alta freqüência de transplantes em pacientes portadores de LMC<sup>15</sup> com aumento da freqüência de DECH nesta doença de base.

Para os casos em que há persistência de ceratite difusa, mesmo com tratamento intensivo com lubrificantes tópicos, lentes de contato terapêuticas, oclusão de pontos lacrimais ou tarsorrafia, estudos indicam que a severidade da disfunção lacrimal, mostra uma tendência por parte de alguns pacientes, com diagnóstico de olho seco pós-transplante de medula óssea, em per-

manecer com o mesmo quadro após o tratamento ou até piorar.<sup>8</sup>

#### CONCLUSÃO

O presente estudo sugere uma forte participação étio-patogênica do DECH no desenvolvimento do olho seco. Estudos prospectivos controlados pré e pós-transplante certamente contribuirão para melhor conhecimento desta tão importante e freqüente complicação oftalmológica após transplante de medula óssea.

#### SUMMARY

*Bone marrow transplantation (BMT) has been the treatment of choice for many severe hematologic diseases. The most important complication in the allogeneic transplantation is the graft-vs-host disease (GVHD), that occurs in 50-70% of the cases. Approximately 60% of the transplanted patients who developed GVHD, showed ocular damage, and keratoconjunctivitis sicca was the most common. In this study, thirty-four patients showed dry eye and*

*from these, 27 (79,4%) patients developed GVHD, in agreement with the elevate correlation between dry eye and GVHD. After the initiation of the conventional therapy, 04 patients developed persistent diffuse keratitis and one, bilateral periferic ulcers. The results of this study, indicate the need of obligatory ophthalmologic accompaniment of the patients who underwent BMT.*

**Key Words:** *Bone marrow transplantation; Dry eye and graft-versus-host disease*

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FRANKLIN, R. M and KENYON, K. R. - Ocular manifestation of GVHD. *Ophthalmology*, 90(1): 4-13, 1993.
2. SPIRES, R. - Ocular manifestations in bone marrow transplantation. *J. Ophthalmic. Nurs. Technol.*, 12(5): 208-210, 1993.
3. WAGNER Jr., J. E.; VOGELSANG, G. B.; BESCHORNER, W. E. - Pathogenesis and pathology of graft-vs-host disease. *Am. J. of Pediatric Hematology/Oncology*, 11(2): 196-212, 1989.
4. SULLIVAN, K. M.; SHULMAN, H. M.; STORB, R.; et al. - Chronic graft-vs-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood*, 57: 267-276, 1981.
5. BRAY, L. C.; CAREY, P. J.; PROCTOR, S. J.;

- EVANS, R. G. B.; HAMILTON, P. J. - Ocular complications of bone marrow transplantation. *Br. J. of Ophthalmol.*, 75: 611-614, 1991.
6. SPRAUL, C. W.; LANG, G. E.; LANG, G. K. - Corneal ulcer in chronic graft-vs-host disease: treatment with collagen shields. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 5(3): 161-166, 1994.
7. JABS, D. A.; WINGARD, J.; GREEN, R.; et al. - The eye in bone marrow transplantation ( 3-Conjunctival Graft-vs-Host Disease ). *Arch Ophthalmol.*, 107: 1343-1348, 1989.
8. JACK, M. K.; JACK, G. M.; SALE, G. E.; et al. - Ocular manifestations of graft-vs-host disease. *Arch. Ophthalmol.*, 101: 1080-1084, 1983.
9. WINGARD, J. R.; PIANTODOSI, S.; VOGELSANG, G. B. - Predictors of death from chronic graft-vs-host disease after bone marrow transplantation. *Blood*, 74: 1428-1435, 1989.
10. FERRARA, J. L. M. and DEEG H. J. - Graft-vs-host disease. *The New England J. of Medicine*, 324(10): 667-674, 1991.
11. TICHELLI, A.; DUELL, T.; WEISS, M.; et al. - Late-onset keratoconjunctivitis sicca syndrome after bone marrow transplantation: incidence and risk factors. *BMT*, 17: 1105-1111, 1996.
12. HIRST, L. W.; JABS, D. A.; TUTSCHKA, P. J.; GREEN, W. R.; SANTOS, G. W. - The eye in bone marrow transplantation (1- Clinical study). *Arch. Ophthalmol.*, 101: 580-584, 1983.
13. FRAUNFELDER, F. T. and MEYER, M. - Ocular toxicity of antineoplastic agents. *Ophthalmology*, 90(1): 1-3, 1983.
14. CALISSENDORFF, B. - Dry eye syndrome in long-term follow-up of bone marrow transplanted patients. *BMT*, 4: 675-678, 1989.
15. ANDREOLI, THOMAS; CARPENTER, CHARLES C. J.; PLUM, FRED; SMITH, LLOYD H. - Hematologia. In: WEKSLER, BABELLE B.; MOORE, ANNE. - Cecil: Medicina Interna Básica. 2ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1991. p. 327-331.

**SETEMBRO/98**

## **7 A 10 - XIII CONGRESSO BRASILEIRO DE PREVENÇÃO DA CEGUEIRA E REABILITAÇÃO VISUAL**

Organizado e patrocinado pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia  
Hotel Glória - Rio de Janeiro - RJ

**Informações:** LK Promoções Ltda.  
R. General Argolo, 113 - 20921-390 - Rio de Janeiro - RJ  
Fone/fax: (021) 580-9297