

# Pregled kliničkih manifestacija i terapijskog pristupa u okularnom GvHD-u

Toma Babić<sup>1</sup>, Igor Petriček<sup>2,3</sup>, Martina Babić Sedlič<sup>1</sup>, Massimo Bembić<sup>4</sup>, Luka Šimić<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Sveučilišna Klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, KB Merkur

<sup>2</sup>Klinika za očne bolesti, KBC Zagreb

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>4</sup>Odjel za očne bolesti, OB Pula

<sup>5</sup>Poliklinika za oftalmologiju, ginekologiju i internu medicinu Fokus, Virovitica

**SAŽETAK** Transplantacija koštane srži (engl. *hematopoetic stem cell transplantation* – HSCT) sve je češća metoda izbora u liječenju malignih hematoloških bolesti. Reakcija transplantata protiv primatelja (engl. *graft vs host disease* – GvHD) kao najčešća komplikacija HSCT-a stvara izazov za liječenje s obzirom da patofiziologija bolesti nije u potpunosti definirana. Okularni GvHD (oGvHD) vrlo je česta prezentacija bolesti koja se može pojaviti izolirano ili zajedno sa zahvaćanjem drugih organa. Patofiziologija oGvHD-a takva je da djeluje negativno na kvalitetu i kvantitetu suza te bolest značajno smanjuje kvalitetu života. Očituje se suhim i bolnim okom, suhim keratokonjunktivitisom, a u težim slučajevima i cikatrijalnim konjunktivitisom ili perforacijom rožnice. Važno je napraviti oftalmološki pregled na vrijeme i ako je potrebno započeti s liječenjem dok homeostaza sustava nije u potpunosti narušena. Liječenje oGvHD-a započinje nadomještanjem suza i smanjivanjem upale, a ako bolest progredira, provode se kirurški postupci za liječenje sekundarnih promjena nastalih kompromitiranom funkcijom sustava površine oka.

**KLJUČNE RIJEČI** transplantacija koštane srži; GvHD; okularni GvHD; kliničke manifestacije oGvHD-a; liječenje

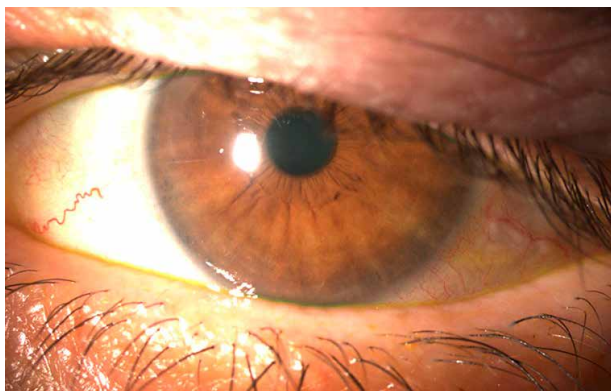
Transplantacija koštane srži (engl. *hematopoetic stem cell transplantation* – HSCT) zahvaljujući svom brzom razvoju postala je jedna od metoda izbora za liječenje pojedinih hematoloških tumora i hematoloških poremećaja (npr. leukemije, mijelodisplazija). Krvotvorne matične stanice, ovisno o načinu prikupljanja, mogu biti autologne (vlastite stanice), singene (od jednojajčanog blizanca) i alogene (HLA-kompatibilni davatelj), a prikupljaju se iz koštane srži, periferne krvi ili pupkovine. Širenjem terapijskog spektra HSCT-a i unaprjeđivanjem tehnike povećava se broj pacijenata koji se podvrgavaju ovakvoj vrsti terapije te se povećava i broj pacijenata koji boluju od komplikacija izazvanih ovom vrstom liječenja.

Reakcija transplantata protiv primatelja (engl. *graft vs. host disease* – GvHD) je multisistemska bolest koja se pojavljuje kao najznačajnija komplikacija HSCT-a uzrokovana neadekvatnim imunološkim odgovorom, a glavnu ulogu imaju donorovi T limfociti koji napadaju tkivo primatelja. Prije se smatralo da se akutni GvHD (aGvHD) i kronični GvHD (cGvHD) razlikuju u vremenu nastanka bolesti (prije i nakon 100 dana), no danas se bolesti definiraju prema prisutnosti određenih kliničkih simptoma i znakova.<sup>1,2</sup>

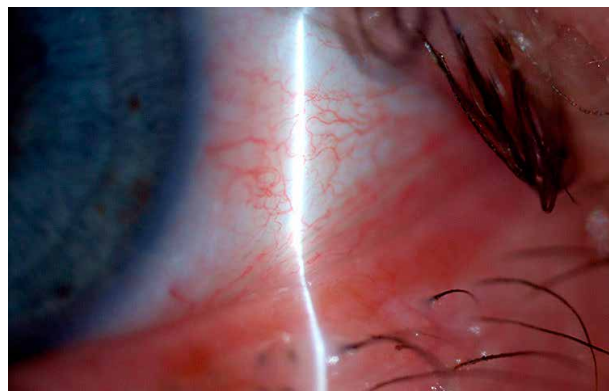
U aGvHD-u simptomi se uglavnom javljaju na koži, jetri, plućima, sluznici usta ili gastrointestinalnom traktu iako mogu biti zahvaćeni i drugi organi.<sup>3</sup> Zanimljivo je istaknuti da se okularni GvHD (oGvHD) uglavnom javlja u sklopu cGvHD-a, no ukoliko se oGvHD pojavi u sklopu aGvHD-a, djeluje kao negativan prediktivan čimbenik za preživljenje pacijenta. Kronični GvHD također je karakteriziran infiltracijom upalnih stanica u kožu, pluća, jetru, sluznicu usta i gastrointestinalni sustav, ali često zahvaća i oči, urogenitalni sustav te muskulo-skeletni sustav u bilo kojoj kombinaciji zahvaćenosti sustava.<sup>3</sup>

Okularni GvHD najčešće se javlja između 9. i 23. mjeseca nakon HSCT-a u 30 do 60% pacijenata koji su se podvrgnuli zahvatu.<sup>4</sup> Ukoliko su pacijenti razvili sistemski GvHD, učestalost oGvHD-a je do 90%.<sup>5</sup> oGvHD je karakteriziran upalom suzne žlijezde, konjunktive vjeđe i bulbusa te rožnice. Nereguliranim djelovanjem T limfocita nastaje snažna upala te oštećenje i posljedično ožiljkavanje tkiva. Nastale promjene se očituju disfunkcijom suznog filma, suhim keratokonjunktivitisom, a ukoliko bolest progredira može se razviti cikatrijalni konjunktivitis ili perforacija rožnice.

S obzirom da suze i površina oka imaju svoju refraktivnu snagu, ovakve teške promjene mogu značajno



**SLIKA 1.** Stanjen suzni menisk, Schirmer bez anestezija 0 mm, TBUT 2 sec, LIPCOF 0, blagi konjunktivalni podražaj – okularna reakcija transplantata protiv primatelja (oGvHD)



**SLIKA 2.** LIPCOF 2-3, hiperemija ruba vjeđa, podražaj konjunktive; herpetički keratokonjunktivitis

narušiti vidnu oštrinu pacijenta, a zajedno sa drugim simptomima i kvalitetu života. Rezultati istraživanja koji kvantificiraju pacijentovu kvalitetu života koristeći standardizirane upitnike pokazali su da je kvaliteta života usporediva kao kod pacijenata koji imaju teške oftalmološke dijagnoze u vidu herpetičkog uveitisa ili okluzije ogranka retinalne vene.<sup>6</sup>

Faktori koji povećavaju rizik od oboljevanja od oGvHD-a su ženski spol, dob (stariji pacijenti – veći rizik), rasa (bijela rasa ima manju učestalost), od ranije poznata dijagnoza suhog oka, preboljeli aGvHD, GvHD kože ili sluznice ustiju, korištenje periferne krvi za postupak HSCT, EBV seropozitivni donor i primatelj muškog spola kada je donor osoba ženskog spola. Iako se najčešće pojavljuje zajedno s GvHD-om drugih organa, okularni GvHD može se pojaviti i kao izolirana bolest.<sup>7</sup>

#### OFTALMOLOŠKI PREGLED I KLINIČKE MANIFESTACIJE

Ono što razlikuje oGvHD od ostalih oblika bolesti je to što su u drugim organima promjene uglavnom reverzibilne, no oGvHD je dijagnoza koju pacijenti nose do kraja života. Za postavljanje dijagnoze potrebno je napraviti kompletan oftalmološki pregled uključujući vidnu oštrinu, Schirmerov test bez anestezije, osmolarost suznog filma i pregled na biomikroskopu: vjeđe i status Meibomovih žlijezda, LIPCOF (engl. *lid parallel conjunctival ocular folds*) ili prema literaturi iz SAD-a konjunktivohalaza, bojanje površine oka pomoću fluoresceina, TBUT (engl. *tear break up time*).<sup>7</sup>

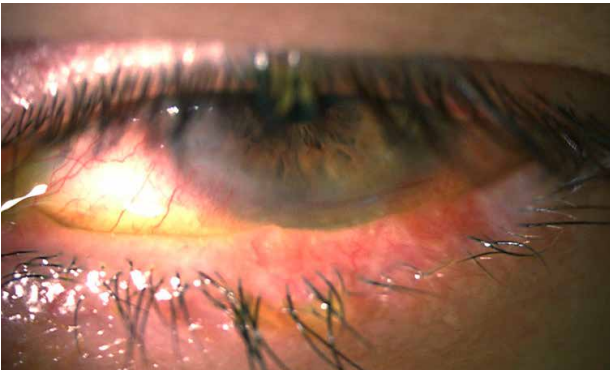
Schirmerov test kvantitativna je metoda koja pomaže definirati količinu suza, dok je TBUT kvalitativni test i definira kvalitetu suza. Premda se prema nekim autorima LIPCOF koristi kao dijagnostički važan podatak, LIPCOF se nije pokazao kao klinički znak koji se može dovesti u korelaciju s bolestima koje dovode do teško suhog oka kao što su Sjogrenov sindrom i oGvHD, no može pomoći u razlikovanju s dobi povezanim suhim okom ili suhim okom nastalim kao posljedica jake konjunktivalne upale (slika 1 i 2).

Suzni film se sastoji od tri komponente: vodeni, lipidni i mucinozni sloj. Za svaki od njih su zadužene drugačije anatomske strukture oka ili adneksa oka. Vodeni sloj se stvara u suznoj žlijezdi, za lipidni su zadužene Meibomove žlijezde na rubovima vjeđa, a za mucinozni sloj vrčaste stanice u konjunktivi.

Suho oko prema patofiziologiji dijeli se na hiposekrecijsko i hiperevaporativno. Hiposekrecijsko je uzrokovano smanjenim lučenjem vodenog sloja, dok je hiperevaporativno posljedica nedostatka lipidnog i/ili mucinoznog sloja. oGvHD je bolest koja zahvaća svaku komponentu suznog filma i karakterizirana je upravo disfunkcijom suzne žlijezde, disfunkcijom Meibomovih žlijezda i korneokonjunktivalnom upalom koja ograničava njihovu funkciju. Djelujući hiposekrecijski i hiperevaporacijski oGvHD u potpunosti narušava homeostatski mehanizam površine oka.

Hiposekrecija se očituje stanjenim suznim meniskom i sniženim rezultatima Schirmerovog testa. Nadalje, strukture vjeđe su uglavnom uvijek zahvaćene te je najčešći simptom disfunkcija Meibomovih žlijezda pa se posljedično javlja hiperevaporacija. Ožiljkavanje spojnice vjeđa kao posljedica upale prvo započinje pojačanom epitelizacijom te dovodi do strukturnih promjena koje se očituju trihijazom, entropijom, ektropijom ili lagofthalmusom.<sup>8</sup> Svaka od ovih strukturnih promjena utječe na zaštitnu funkciju vjeđa te je površina oka dodatno kompromitirana. Moguće posljedice bolesti su okluzija punkte i fibroza nazolakrimalnog kanala, no takva stanje se ne liječe jer imaju zaštitnu ulogu zbog toga što sprječavaju otplavlivanje suza.

Promjene konjunktive oka najčešće se očituju konjunktivalnom injekcijom i kemozom. U teškim slučajevima razvijaju se pseudomembrane pa posljedično i keratinizacija konjunktive te zatim ožiljkavanje pa pacijenti razviju sinblefaron ili obliteraciju forniksa. Kornealne promjene su istovjetne onima u suhom keratokonjunktivitisu i uključuju epitelopatiju i točkastu površinsku keratopatiju. Ukoliko terapijski pristup nije odgovarajući razvijaju se filamentarni keratitis, neovaskularizacije, erozije, ulkusi pa čak i perforacija rožnice (slika 3).<sup>9</sup>



**SLIKA 3.** Pojačana epitelizacija ruba vjeđa i punkte, LIPCOF 0, podražaj konjunktive, neovaskularizacije limbusa, točkasti superficijalni keratitis; okularna reakcija transplantata protiv primatelja (oGvHD)

S obzirom da se u liječenju pacijenata aktivno koriste kortikosteroidi prilikom svakog pregleda treba provjeravati intraokularni tlak i razvoj katarakte s obzirom da znamo da su oba stanja potencirana prolongiranim korištenjem navedene skupine lijekova. Nadalje, na utjecaj katarakte ima i kemoterapija odnosno radioterapija kojoj je pacijent podvrgnut zbog primarne bolesti ili pripreme za HSCT. Iako su ponekad opisivane promjene stražnjeg pola oka, nisu dovedene u značajnu korelaciju i pretpostavka je da su izazvane liječenjem primarne bolesti.

#### TERAPIJA oGvHD-a I KOMPLIKACIJA BOLESTI

Preporučuje se prvi oftalmološki pregled napraviti 100 dana nakon HSCT-a, a zatim daljnje kontrole za šest mjeseci do najkasnije godinu dana ili ranije prema indikaciji. Glavna uloga liječenja oGvHD-a je zaštita površine oka. Djelujući prema onome što nam je poznato iz patofiziologije cilj nam je kvantitativno i kvalitativno utjecati na suzni film i smanjiti upalu. Ukoliko lokalnim liječenjem ne uspijemo zaustaviti upalu ili se okularni GvHD očituje zajedno s bolesti na drugim organima posežemo za sistemskom imunomodulatornom terapijom.<sup>10</sup>

Prvi terapijski izbor su umjetne suze zato što je njihovo djelovanje kvantitativno i kvalitativno. Umjetne suze bez konzervansa prema mnogim su se istraživanjima pokazale bolje tek pri korištenju šest puta dnevno ili više. Također se preporučuju i gelovi za vlaženje očiju obavezno prije spavanja, a mogu se koristiti i preko dana. Kako bismo zadržali suze, kojih kod pacijenata nema u dovoljnoj količini, jedna od metoda liječenja je punktalna okluzija sa silikonskim čepom ili punktalna kauterizacija koja je trajno rješenje i može se izvesti pod biomikroskopom u ambulantnim uvjetima.<sup>11</sup>

Kod pacijenata koji imaju disfunkciju Meibomovih žlijezda najbolja i najjeftinija je klasična terapija suhim toplim oblozima (oko 40°C) na vjeđe nakon čega slijedi masaža vjeđa s pritiskom na rub vjeđa kako bi se istisnuo sadržaj žlijezda i potaknuo njihov daljnji rad. Ukoliko se razvije upala vjeđa, prva linija obrane je hi-

gijena vjeđa dječjim šamponom ili za to specijaliziranim maramicama.

U slučaju snažnije upale indicira se antibiotik iz skupine tetraciklina zbog svog protuupalnog učinka.<sup>12</sup> Kao terapija izbora koriste se i makrolidi, odnosno njihov predstavnik azitromicin, koji se može koristiti oralno ili kao kapi za oči.

Kortikosteroidi, citostatici i kapi autolognog seruma koriste se za regulaciju upale. Topički kortikosteroidi koriste se profilaktički kada ukidamo sistemsku imunosupresijsku terapiju ili kada buknu simptomi lokalne bolesti. Kapi Ciklosporin A kao glavna alternativa kortikosteroidima djeluju na IL-2 i neke druge citokine te smanjuju migraciju i aktivnost T limfocita. Ciklosporin A ima i pozitivno djelovanje na konjunktivu povećavajući broj vrčastih stanica, proizvodnju suza te rast epitelnih stanica.<sup>13</sup>

Postoje istraživanja koja su pokazala da korištenje ciklosporinskih kapi preventivno mjesec dana prije HSCT-a značajno smanjuje učestalost oGvHD-a.<sup>14</sup> Kapi autolognog seruma pokazale su se kao dobar terapijski izbor. U kapima se nalaze antiupalni faktori, citokini, vitamini i čimbenici rasta bitni za rast i razvoj epitela konjunktive i rožnice. Takrolimus ima slično, no naglašenije djelovanje nego Ciklosporin A te ima pozitivan učinak na oGvHD i ako se primjenjuje sistemski.<sup>15</sup>

Od novijih pristupa liječenju izdvaja se lijek koji djeluje kao antagonist IL-1 receptora te je pokazao obećavajuće rezultate u dvostruko-slijepom randomiziranom istraživanju koje je nedavno provedeno. Istraživanjima su u suzama otkrivene veće količine ekstraselularne DNK te je nekoliko autora testiralo liječenje deoksiribonukleazinom I (DNaza) što je pokazalo različite terapijske učinke bez opisanih značajnih komplikacija u tom razdoblju.<sup>16</sup>

Kod pacijenata kod kojih se javljaju oštećenja rožnice i trajni defekti epitela (engl. *permanent epithelial defect* – PED) prva linija obrane su meke terapijske leće koje štite površinu rožnice. Kao iduća stepenica u terapiji koriste se skleralne leće koje stvaraju još bolji mikrookoliš za rožnicu i okolnu konjunktivu. Kada se kod pacijenata razviju ulkusi rožnice, koji potencijalno mogu perforirati, provodi se kirurški postupak transplantacije amnijske membrane.

Neki SU autori prikazali i rezultate penetrantne keratoplastike, no kod pacijenata kod kojih je upala bila prisutna rezultati nisu bili zadovoljavajući.<sup>17</sup> Alogena transplantacija limbalnih stanica pokazuje dobre rezultate, ali ako se koristi transplantat od istog donora koji je sudjelovao na HSCT-u.<sup>18</sup>

Od ostalih kirurških postupaka rade se operativni zahvati na vjeđama kako bi se liječile sekundarne promjene uzrokovane fibrozom. Operacija katarakte ultrazvučnom emulzifikacijom uredno se izvodi bez značajnih komplikacija kod pacijenata kod kojih se razvije katarakta. U najtežim slučajevima kako bi se očuvao vid kao zadnja linija obrane može se napraviti keratoproteza, a osteo-odonto-keratoproteza je u nekoliko pacijenata uspješno izvedena.<sup>19</sup>

## ZAKLJUČAK

Okularna reakcija transplantata protiv primatelja (engl. *ocular graft vs host disease* – oGvHD) kompleksna je bolest koja značajno negativno utječe na pacijentovu kvalitetu života i liječenje je izazovno, kako za pacijente tako i za oftalmologe. S obzirom da je poznato da se bolest javlja često, pacijenti koji su podvrgnuti transplantaciji koštane srži (engl. *hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT) redovito se upućuju oftalmologu na pregled i daljnje praćenje. Vrlo je bitno

bolest otkriti u samom početku kako se ne bi izgubila homeostaza sustava površine oka.

Zbog nedovoljnog poznavanja patofiziološkog mehanizma bolesti liječenje je ograničeno na simptomatsku terapiju uz pomoć kortikosteroida i citostatika kako bismo smanjili upalu te uz pomoć kirurških metoda sekundarnih promjena bolesti. Iako u velikog broja pacijenata ovakva terapija ima zadovoljavajući učinak, buduća istraživanja upućena su u bolje i detaljnije razumijevanje patofiziologije kako bismo u budućnosti razvili uzročnu terapiju i probali izliječiti bolest.

## Review of clinical manifestations and therapeutic approach in ocular GvHD

Toma Babić<sup>1</sup>, Igor Petriček<sup>2,3</sup>, Martina Babić Sedlič<sup>1</sup>, Massimo Bembić<sup>4</sup>, Luka Šimić<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Vuk Vrhovac University Clinic for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases, Merkur University Hospital, Zagreb, Croatia

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

<sup>3</sup>University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

<sup>4</sup>Department of Ophthalmology, General Hospital Pula, Pula, Croatia

<sup>5</sup>Fokus, Polyclinic for Ophthalmology, Gynecology and Internal Medicine, Virovitica, Croatia

**SUMMARY** *Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an increasingly common treatment in some hematological tumors and disorders. GvHD (graft vs. host disease) is the most common complication and creates a challenge given that the pathophysiology of the disease is not fully defined. Ocular GvHD (oGvHD) is one of the typical presentations of the disease and can occur independently or with the involvement of other organs. The pathophysiology of oGvHD is such that it has a negative effect on the quality and quantity of tears, which is why oGvHD significantly reduces the quality of life. In addition, oGvHD manifests itself as dry and painful eye, keratoconjunctivitis sicca, and in more severe cases as cicatricial conjunctivitis or corneal perforation. Timely ophthalmological examination is important, to enable, if necessary, the onset of treatment before the homeostasis is disrupted. The treatment of oGvHD begins with artificial tears and reduction of inflammation. In addition, if the disease progresses, surgical procedures are performed to treat secondary changes caused by compromised function of the ocular surface system.*

**KEY WORDS** *clinical manifestations of GvHD; GvHD; hematopoietic stem cell transplantation; ocular GvHD; treatment*

### LITERATURA

- 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 Aug;69(2):204-17.
- Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2017 Jan;129(1):30-7.
- Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med.* 2017 Dec;377(26):2565-79.
- Shikari H, Amparo F, Saboo US, et al. Onset of ocular graft-versus-host disease symptoms after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea.* 2015 Mar;34(3):243-7.
- Jacobs R, Tran U, Chen H, et al. Prevalence and risk factors associated with development of ocular GVHD defined by NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Nov;47(11):1470-3.
- Saboo US, Amparo F, Abud TB, et al. Vision-Related Quality of Life in Patients with Ocular Graft-versus-Host Disease. *Ophthalmology.* 2015 Aug;122(8):1669-74.
- Inamoto Y, Valdés-Sanz N, Ogawa Y, et al. Ocular graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation: Expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2019 May;54(5):662-73.
- Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Surv Ophthalmol.* 2013 May-Jun;58(3):233-51.
- Stevenson W, Shikari H, Saboo US, et al. Bilateral corneal ulceration in ocular graft-versus-host disease. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:2153-8.
- Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Fet al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Jul;21(7):1167-87.
- Wang Y, Carreno-Galeano JT, Singh RB, et al. Long-term Outcomes of Punctal Cauterization in the Management of Ocular Surface Diseases. *Cornea.* 2021 Feb;40(2):168-71.
- Smith VA, Cook SD. Doxycycline—a role in ocular surface repair. *Br J Ophthalmol.* 2004 May;88(5):619-25.
- Kiang E, Tesavibul N, Yee R, et al. The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Jul;22(2):147-51.
- Malta JB, Soong HK, Shtein RM, et al. Treatment of ocular graft-versus-host disease with topical cyclosporine 0.05%. *Cornea.* 2010 Dec;29(12):1392-6.
- Jung JW, Lee YJ, Yoon SC, et al. Long-term result of maintenance treatment with tacrolimus ointment in chronic ocular graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol.* 2015 Mar;159(3):519-27.e1.
- Surenkhuu B, Mun C, Atassi N, et al. Recombinant Deoxyribonuclease I (DNase) Eye Drops for Ocular Graft vs Hosts Disease (oGVHD): Results of a Randomized Clinical Trial. *Investigative ophthalmology & visual sci.* 2021 Jun;62:1276.
- Di Zazzo A, Kheirkhah A, Abud TB, et al. Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol.* 2017 Nov-Dec;62(6):816-27.
- Busin M, Giannaccare G, Sapigni L, et al. Conjunctival and Limbal Transplantation From the Same Living-Related Bone Marrow Donor to Patients With Severe Ocular Graft-vs-Host Disease. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Oct;135(10):1123-5.
- Plattner K, Goldblum D, Halter J, et al. Osteo-Odonto-Keratoprostheses in Severe Ocular Graft versus Host Disease. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017 Apr;234(4):455-6.

### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Toma Babić, dr. med.

Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, KB Merkur

Zajčeva ul. 16, 10000 Zagreb

E-mail: babicitoma@gmail.com

Telefon: +385 98 1322 396