

# Allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası kronik graft-versus-host hastalığına bağlı korneal perforasyon

Üzeyir Erdem (\*), Hakan Ay (\*\*), Serkan Köksal (\*), Yusuf Uysal (\*), Fatih Çakır Gündoğan (\*), M.Zeki Bayraktar (\*)

## Özet

Kronik "graft-versus-host" hastalığı ile ilişkili kuru göz, allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası en sık görülen komplikasyonlardandır. Diğer önemli göz komplikasyonları, tekrarlayan kornea epitel defektleri ile kornea ülseri ve korneal erimedir. Yirmibeş yaşında bayan hasta her iki gözde yanma ve batma şikayetleri ile başvurdu. İki yıl önce kronik myelositik lösemi nedeni ile allojenik kemik iliği transplantasyonu uygulandığı öğrenildi. Hastanın muayenesinde her iki gözde yaygın punktat epitelyopati, kuru göz ve arka subkapsüler katarakt saptandı. Muayenesinde ciltte yaygın bir kuruluk ile dermatit tablosu ve Cushingoid yüz hatları mevcuttu. Bu yazıda allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası kronik "graft-versus-host" hastalığına bağlı kuru göz, takiben korneal erime ve perforasyon görülen hastanın klinik seyri ve tedavileri sunulmakta, primer tamir sonrası uygulanan steroid, takrolimus kombinasyonu ve hiperbarik oksijen ile tedavi sonuçları tartışılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Allojenik kök hücre nakli, graft-versus-host hastalığı, hiperbarik oksijen tedavisi, korneal perforasyon

## Summary

### Corneal perforation due to chronic graft-versus-host disease after allogenic bone marrow transplantation

Dry eye associated with chronic graft-versus-host disease is the most frequently observed complication after allogenic bone marrow transplantation. The other important ocular complications are recurrent corneal epithelial defects, corneal ulcer and corneal melting. A 25-year-old female patient admitted with the complaints of stinging and burning sensation in her both eyes. The patient had allogenic bone marrow transplantation with the diagnosis of chronic myelocytic leukemia two years ago. Examination of the patient revealed punctate epithelial keratopathy, dry eye and posterior subcapsular cataract in her both eyes. We determined common skin dryness, dermatitis and Cushingoid face in her examination. In this article a case of dry eye and corneal perforation developing due to chronic graft-versus-host disease after allogenic bone marrow transplantation is presented, and combination treatment of tacrolimus, steroid and hyperbaric oxygen therapy performed after primary surgery is discussed.

**Key words:** Allogenic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, hyperbaric oxygen therapy, corneal perforation

## Giriş

Kök hücre nakli bir çok hematolojik hastalıkta temel tedavi metodu olarak kabul edilmektedir. Kök hücrelerinin kaynağına göre; periferik

kan, kemik iliği ve umbilikal kord kanından yapılabilir. Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda morbidite ve mortalitenin en büyük nedeni graft-versus-host hastalığıdır (GVHH). GVHH, donör T-lenfositlerinin konakçı dokularına karşı oluşturduğu immünolojik yanıt sonucu ortaya çıkar. Oküler komplikasyonlar, GVH hastalarının yaklaşık %45-60'ında gelişmektedir (1,2). Bunların arasında kuru göz, en sık rastlanan komplikasyondur. Diğer sık rastlanan göz bulguları; steril konjunktivit, korneal epitel defektleri, enfeksiyona bağlı veya steril korneal ülserasyon, korneal erime, skatrisyel lagofthalmus ve katarakt oluşumudur (3).

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası kuru göz tedavisinde; koruyucusuz yapay gözyaşları, metil selüloz göz damlaları, otolog serum göz damlaları, epidermal büyüme faktörü, fibronektin, retinoik asid, topikal steroidler, immünoşüpresanlar (takrolimus, siklosporin), topikal antibiyotikler, tarsorafı, konjunktival flep, konjunktival homograft, punktum tıkaçı, tıbbi kontakt lensler, kolajen kontakt lens, keratoplasti ve amniyotik zar transplantasyonunu içeren birçok seçenek bulunmaktadır (4-6).

\* GATA Göz Hastalıkları AD

\*\*GATA Deniz ve Su Altı Hekimliği AD

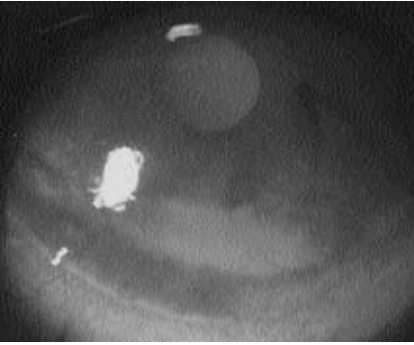
Ayrı basım isteği: Dr. Üzeyir Erdem, GATA Göz Hastalıkları AD, Etlik-06018, Ankara  
E-mail: erdemuzeyir@hotmail.com

Makalenin geliş tarihi: 31.10.2005

Kabul tarihi: 02.05.2006

## Olgu Sunumu

Yirmibeş yaşında bayan hasta 1 yıl önce başlayan her iki gözde yanma ve batma şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hikayesinden, 2 yıl önce kronik myelositik lösemi nedeni ile allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapıldığı ve KİT sonrası 6 ay süresince immünoşüpresif olarak siklosporin ve steroid kullandığı öğrenildi. Hastanın biyomikroskopik muayenesinde her iki gözde yaygın punktat epitelyopati ve kuru göz (Schirmer I anestezi test: 5 mm, anestezi: 2 mm) saptandı (Şekil 1). Hastada ayrıca her iki gözde arka subkapsüler katarakt mevcuttu ve görme keskinliği her iki gözde 0.3 düzeyindeydi. Fizik muayenesinde ciltte yaygın bir kuruluk ve dermatit tablosu ve Cushingoid yüz hatları mevcuttu.



Şekil 1. Sol gözde yaygın punktat epitelyopati

Koruyucu içermeyen yapay göz yaşı ile tedaviye başlanan hasta, tedaviden fayda gördü ve bu dönemde şikayetleri azaldı. Hasta tedaviden 6 ay sonra gözde yanma, batma, kızarıklık ve fotofobi şikayetleri ile tekrar başvurdu. Muayenesinde sol gözde korneal epitelde düzensizlik, santral stromal inflamasyon görüldü ve Herpetik keratit düşünüldü (Şekil 2) göz yaşı örneğinden HSV-PCR analizi istendi. Triflurotimidin (TFT), 2 saatte bir damla tedavisine başlandı. HSV-PCR pozitif gelmesi üzerine 3. günden itibaren 5x400 mg oral asiklovir tedavisi eklendi. Keratit bulgularının 5. günden sonra düzelmeye başladığının görülmesi üzerine

Triflurotimidin tedavisi 15. gün kesildi ve asiklovir 2x400 mg olarak devam edildi. Tedavinin 1. ayında hastanın korneal lezyonlarının tamamen iyileştiği görüldü. Birinci ayda HSV PCR negatif olarak bulundu ve 45. günde oral asiklovir tedavisi sonlandırıldı.

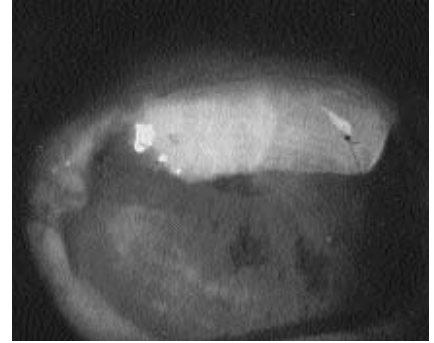


Şekil 2. Sol gözde Herpetik keratit

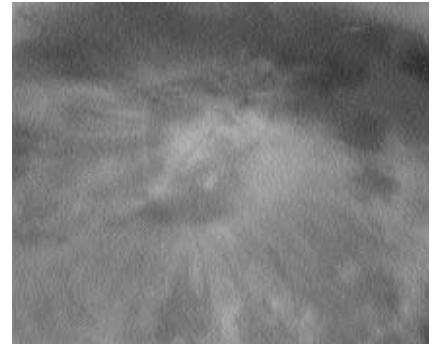
Hastanın 3. aydaki kontrol muayenesi sırasında her iki gözde saptanan arka subkapsüler katarakt için fakoemülsifikasyon ve GİL implantasyon cerrahisi planlandı. Bu muayenede her iki göz görmesi 0.4 düzeyinde bulundu ve her iki gözde katarakt dışında bir sorun görülmedi. Katarakt cerrahisi planlanmasından yaklaşık bir ay sonra cerrahi öncesi son muayenesinde hastanın sol gözünde sulanma şikayeti olduğu öğrenildi. Muayenesinde sol göz kornea üst para-santralinde inflamasyon bulguları olmaksızın yaklaşık 1 mm çapında perforasyon geliştiği, ön kameranın sığılaştığı ve bu perforasyon alanını irisin tıkadığı saptandı. Bu dönemde sol göz hipotondu ve hastanın görmesi 10 SPS düzeyindeydi. Aynı dönemde dermatit bulgularının da aktifleştiği öğrenildi. Bunun üzerine hastaya önce primer sütürasyon yapıldı ve perforasyon yeri konjunktiva ile örtüldü. Oral prednizolon tedavisi, 1.5 mg/kg başlandı. Bu dönemde yapılan HSV-PCR, bakteriyolojik ve fungal tetkikler negatif olarak bulundu. Perforasyon, HSV enfeksiyonundan 3 ay sonra, korneal lezyonlar tamamen iyileştikten sonra

görüldüğü için steril olarak kabul edildi.

Hastada korneal sızıntı ve erime bulgularının devam etmesi üzerine, 4. günde ön kamara kaybı nedeniyle ring tarzında resütürasyon yapılarak konjunktival flep revizyonu ile birlikte fasia lata grefti ve lens aspirasyonu yapıldı (Şekil 3). Takrolimus 5 mg/gün ile immünoşüpresif tedaviye başlandı. Tedavi sonrası 2. haftada korneal tonüsün düzeldiği görüldü (Şekil 4). Takrolimus tedavisi 5 mg/gün, oral olarak devam ettirildi. Şiddetlenen dermatit bulguları için 15 gün hiperbarik oksijen tedavisi de uygulanan hastada 1. ayda korneal tonüs ve epitelin düzeldiği, dermatit bulgularının gerilediği görüldü (Şekil 5).



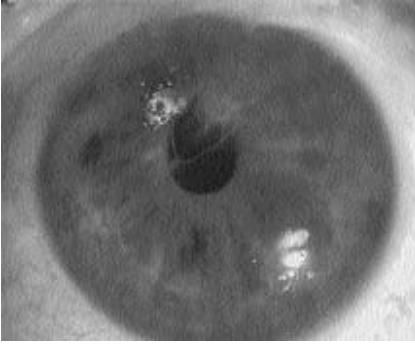
Şekil 3. Konjunktival flep revizyonu ile birlikte fasia lata grefti



Şekil 4. Tedavi sonrası 2. haftada korneanın görünümü

## Tartışma

Allojenik KİT yapılan hastalarda morbidite ve mortalitenin majör nedeni GVHH'dir. GVHH, klinik bulguların çıkışına bağlı olarak akut veya kronik olabilir. Akut GVHH,



**Şekil 5.** Tedavi sonrası 1. ayda korneal tonüs ve epitelin düzelmesi

allojenik KİT sonrası ilk 100 gün içinde görülür (1-3). Dermatit, hepatit ve enterit gelişimi ile kendini gösterir. Kronik GVHH, ilk 100 günden sonra ortaya çıkar. En çok tutulan bölgeler; cilt, ağız mukozası, karaciğer, gastrointestinal kanal, akciğer ve gözlerdir (7). Bizim olgumuzda GVHH'na bağlı olarak gelişen kuru göz gözlenmiştir. Kuru göz tedavisi devam ederken gözlenen Herpetik keratit, topikal ve oral antiviral ilaçlarla tedavi edilmiştir.

Allojenik KİT sonrası gerek primer hastalık nedeni ile, gerekse verilen immün baskılayıcı tedaviler nedeni ile enfeksiyona eğilim artmaktadır. Gözde Herpes simpleks keratiti, tedavinin her döneminde oluşabilir. KİT sonrası HSV enfeksiyonlarının çoğu ilk ay içinde oluşur ve virüs reaktivasyonunun sonucudur. Allojenik KİT sonrası gelişen kronik GVHH ile ilişkili kuru göz, majör geç komplikasyonlardan birisidir. Hastaların yaşam kalitesinde önemli bir etkiye sahiptir ve körlüğe neden olabilir. Kronik GVHH patogenezi, donör lenfositlerinin alıcı hücrelerine alloimmün yanıtı olarak açıklanmıştır (2).

Kronik GVHH, bir çok organı tutan inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik GVHH'ın erken fazında epitel ve glandları içeren lenfoplazmosi-

tik infiltrasyon gözlenir. Kronik GVHH ile ilişkili kuru gözlü hastalarda lakrimal glandlarda ana histopatolojik bulgu, belirgin fibrozis ve artmış stromal fibroblastlardır. Kronik GVHH patogenezi lakrimal bezlerde stromal fibroblastlar yoğun ekstraselüler matriks komponentleri üreterek aktif olarak rol oynamaktadır. Lakrimal bezlerde aşırı fibrozis, kuru göz oluşumunu hızlandırmaktadır (8).

Steril kornea erimesinin tedavisinde primer kapama cerrahisi ve graft uygulaması yanında yapay gözyaşları, antiviral ajanlar, steroid ve takrolimusla immünsüpresyon uygulanmıştır. T hücre baskılayan takrolimus, immünsüpresyon gerektiren değişik hastalık grupları yanında özellikle transplantasyon hastalarında ve kronik GVHH'da kullanılmaktadır. Ancak, ciddi kuru göz tedavisinde etkinliği henüz tam çalışılmamıştır. Ogawa ve ark., sistemik takrolimus ve prednizolonun kronik GVHH'na bağlı ağır kuru göz gelişen hastalarda etkin bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir (6).

Hiperbarik oksijen tedavisi, diabetik ayak ve kronik dermatitler yanında, immün kökenli kronik kapanmayan yaraların tedavisinde günümüzde gittikçe daha çok kullanılmaktadır (9). Bizim olgumuzda da dermatit bulgularının tedavisi için hiperbarik oksijen tedavisi uygulanması sonrası cilt ve keratit bulgularında da gerileme gözlenmiştir.

Kemik iliği nakli gibi bütün immün sistemi ve vücut dokularını etkileyen tedavilerden sonra ciddi sistemik komplikasyonların yanı sıra, göze ait komplikasyonların da görülebileceği düşünülerek hasta yakından izlenmeli ve ortaya çıkan klinik sorunlar acilen tedavi edilmelidir. Tedavinin gecikmesi durumunda sis-

temik immün dengesizlik göz önüne alındığında hayati olabilecek risklerin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Hastamızın bulguları ele alındığında topikal tedaviye ilaveten takrolimus ve steroid kombinasyonu ile immünsüpresyonun kronik GVHH'na bağlı oküler komplikasyonlarda yararlı olabileceği görülmüş, hiperbarik oksijen tedavisinin dermatit bulgularında korneal iyileşmeye de katkıda bulunabileceği gözlenmiştir.

#### Kaynaklar

1. Anderson NG, Regillo C. Ocular manifestations of graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 503-507.
2. Claes K, Kestelyn P. Ocular manifestations of graft versus host disease following bone marrow transplantation. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2000; 277: 21-26.
3. Franklin RM, Kenyon KR, Tutschka PJ, et al. Ocular manifestations of Graft-Versus-Host disease. *Ophthalmology* 1983; 90: 4-12.
4. Rocha EM, Pelegrino FSA, Paiva CS, et al. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1101-1103.
5. Kiang E, Tesavibul N, Yee R, et al. The use of topical cyclosporine in ocular graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 147-151.
6. Ogawa Y, Okamoto S, Kuwana M, et al. Successful treatment of dry eye in two patients with chronic graft-versus-host disease with systemic administration of FK506 and corticosteroids. *Cornea* 2001; 20: 430-443.
7. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1125-1130.
8. Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2003; 22: 19-27.
9. Ruocco V, Bimonte D, Luongo C, Florio M. Hyperbaric oxygen treatment of toxic epidermal necrolysis. *Cutis* 1986; 38: 267-271.