

11234



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
DELEGACIÓN N° 3 DEL DISTRITO FEDERAL.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ".
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

"MANIFESTACIONES OCULARES DE LA ENFERMEDAD DEL
INJERTO CONTRA HUÉSPED. EXPERIENCIA A OCHO AÑOS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD EN:
OFTALMOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. CLAUDIA GUADALUPE CASINO BRAVO

ASESOR DE TESIS:
DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ



MEXICO D.F.

FEBRERO 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. ERNESTO DIAZ DEL CASTILLO MARTIN
JEFE DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.

ASESOR DE TESIS:

DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ
PROFESOR ADJUNTO AL CURSO DE OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI.

DELEGACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y SERVICIOS
C.M.N. SIGLO XXI
HOSP. DE ESPECIALIDADES
RECIBIDO
29 SEP 2004
DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA



SUBDIVISION DE EDUCACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M. 2

DEDICATORIAS

Primeramente a Dios que me ha colmado de bendiciones, dándome la maravillosa familia que tengo, muchos amigos queridos y me ha permitido llegar hasta la culminación de ésta meta.

A mis Padres, que siempre me han apoyado en este camino, todo lo que soy es gracias a su ejemplo y su cariño. Sin ustedes no lo hubiera logrado. Gracias Mamá por todos tus consejos y a ti Papá por siempre respetar mis decisiones y no dejarme vencer tan fácilmente.

A mis hermanos Carlos, Alejandro y Laura por quererme, escucharme y por contar con ustedes para sacarme tantas veces de apuros.

A mis maestros, principalmente a la Dra. Hernández por su paciencia, su tiempo, por transmitirme su amor a la oftalmología y por ser más que maestra amiga.

*A mis amigas, Ana Munguía por compartir tantos momentos conmigo y especialmente por tu apoyo en los momentos difíciles.
Ceci Díaz por tu compañerismo y amistad.*

INDICE

Antecedentes.....	5.
Planteamiento, objetivo, hipótesis y diseño.....	8.
Material y métodos.....	9.
Definición de variables.....	10.
Criterios de inclusión.....	11.
Resultados.....	12.
Análisis estadístico y discusión.....	13.
Anexos.....	15.
Referencias bibliográficas.....	21.

MANIFESTACIONES OCULARES DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED. EXPERIENCIA A OCHO AÑOS.

ANTECEDENTES

A partir de las últimas dos décadas, el trasplante de células madre hematopoyéticas se considera una cura potencial para enfermedades hematológicas malignas.(1) En él se incluyen el trasplante de médula ósea, trasplante de células madre en sangre periférica y el trasplante de células de cordón umbilical; puede ser de tipo alogénico, singénico y autólogo, siendo más frecuentemente realizado el trasplante alogénico. En el mundo entero, el número de pacientes receptores ha incrementado en forma exponencial, lo que ha permitido mejorar la sobrevida de los pacientes y por consiguiente, ha sido posible observar la presentación de otras complicaciones secundarias.(2)

La enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) es la principal y mayor complicación del trasplante de células madre hematopoyéticas, documentada del 50 al 70% de todos los casos.(3) Es ocasionada por el ataque inmunológico del injerto al huésped y está mediada principalmente por células T citotóxicas. Tiene dos formas de presentación, aguda, que se observa dentro de los primeros cien días posteriores al trasplante y crónica, que se desarrolla después de los cien días.(2-4) De acuerdo a las normas internacionales, tratando de disminuir las complicaciones posteriores al trasplante de células madre hematopoyéticas, se somete a los pacientes a un régimen de acondicionamiento de seis a doce días pretrasplante con busulfán y ciclofosfamida.(5) A pesar del régimen, la EICH en su forma aguda se presenta de un 25 a 71% de los casos, manifestándose con una tríada característica de enteritis, dermatitis y hepatitis, afectando más comúnmente mucosa oral, tracto gastrointestinal, vías urinarias, piel, pulmón y globo ocular.(2-5) La forma crónica se presenta de un 18 a 68% de los casos.(4,5) En ambas formas, se corrobora el diagnóstico histopatológicamente, por la presencia de infiltración linfocitaria y cuerpos apoptóticos en diferente grado de

afección de los diversos tejidos. El tratamiento actual de la enfermedad se basa en inmunosupresores e inmunomoduladores del tipo Tacrolimus, sin tener aún resultados concluyentes.(5-8)

El involucro del globo ocular en la EICH se observa hasta en un 60%. La manifestación más común es la conjuntivitis, clasificándose en cuatro estadios clínicos:

- I. Hiperemia conjuntival
- II. Hiperemia + quemosis o exudados
- III. Conjuntivitis Pseudomembranosa
- IV. C. Pseudomembranosa+ Queratitis filamentosa.

El estadio III se observa de un 12 a 17% en la EICH aguda y hasta un 11% en la EICH crónica. El 79% de los pacientes con involucro conjuntival desarrollan pseudomembranas, de ellos el 27% tiene daño epitelial.(2,9-11)

El estudio histopatológico muestra células inflamatorias de predominio linfocitario, material fibrinoso, detritus celulares, migración de linfocitos dentro del epitelio basal, disqueratosis y pérdida epitelial similar al daño en piel.(9-11) Otras manifestaciones en conjuntiva son la queratoconjuntivitis sicca (QCS), hemorragia y adelgazamiento corneal. La presencia de QCS es considerada un factor pronóstico en cuanto a la sobrevida del injerto; ésta entidad provoca daño a las glándulas lagrimales accesorias caracterizado por obliteración, presencia de mucopolisacáridos, reducción de la cantidad de moco, aumento de IgG en lágrima y relación inversa de IgG :IgA, provocando las manifestaciones oculares de queratitis, neovascularización, queratinización, adelgazamiento, perforación y degeneración cálcica.(2,9-11)

Se describen en la literatura otras manifestaciones oculares como uveítis, catarata, retinopatía isquémica y papiledema, sin embargo, hay discusión sobre si estas se deben mas bien, a efecto secundario del tratamiento de la EICH o a toxicidad medicamentosa.(9-11)

Actualmente se desconoce con exactitud el porcentaje de afección corneal, sin embargo, algunos autores mencionan que corresponde entre un 1 a 5%.(12-14)

Dentro de la exploración oftalmológica rutinaria, es importante realizar el estudio del ojo seco, evaluando la película lagrimal de forma cualitativa y cuantitativa, así como la citología de impresión y biopsia conjuntival para categorizar el daño estructural, los cuales se consideran como marcadores pronóstico para la conservación de la agudeza visual.(15,16)

En la actualidad, el tiempo de sobrevida después del trasplante de células madre hematopoyéticas es mayor y las complicaciones oculares que se presentan, aún no han sido precisadas con exactitud. Dentro de la revisión en la literatura, existe poca información sobre las manifestaciones oculares, descritas principalmente en la conjuntiva, se desconoce el porcentaje de afección corneal, así como el adecuado manejo de las mismas.

La perspectiva de la enfermedad es incierta, por lo que es importante conocer y catalogar adecuadamente sus manifestaciones para poder establecer un diagnóstico temprano y planes terapéuticos en los que el fin último es evitar complicaciones tardías y daño irreversible.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las manifestaciones oculares más frecuentes en los pacientes con EICH?

OBJETIVO

- I. Evaluar las manifestaciones oculares que presentan los pacientes con EICH en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- II. Caracterizar morfológicamente el daño ocular (biopsias y citologías).

HIPÓTESIS

No requiere.

DISEÑO

Transversal, retrolectivo, descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio trasversal, retrolectivo, descriptivo, en el que se revisó el archivo clínico del servicio de Oftalmología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un período de seguimiento de Enero de 1996 a Mayo del 2004, con diagnóstico de EICH demostrada por biopsia de piel y etapificación clínica de EICH en piel, se obtuvieron 14 casos. Se realizó evaluación oftalmológica completa que comprende agudeza visual, biomicroscopía, película lagrimal, oftalmoscopia y citología de impresión conjuntival para la evaluación de cambios morfológicos de la conjuntiva de acuerdo a la escala de metaplasia epidermoide de Nelson.(17) Los pacientes fueron evaluados por dos Médicos oftalmólogos y todas las muestras obtenidas fueron evaluadas por 1 Patólogo . De los 14 pacientes a 2 se les realizó biopsia conjuntival, se hizo diagnóstico con microscopía del luz a ambos pacientes y microscopía electrónica solamente a uno de ellos ; a 2 pacientes se les realizó transplante corneal, ambos el diagnóstico se realizó por microscopía de luz y sólo uno por microscopía electrónica . Se excluyeron los pacientes que tenían historia clínica de enfermedad ocular previa.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Agudeza Visual	Capacidad de resolución del ojo y su medición	Cartilla de Snellen De 20/400 a 20/20	Cuantitativa
Biomicroscopía	Valoración instrumentada de la superficie ocular	<u>Conjuntiva:</u> Hiperemia presente o ausente <u>Córnea:</u> Integridad epitelial /alteraciones epiteliales	Nominal Nominal
Película lagrimal	Tricapa acuosa, mucosa y lipídica que protege superficie conjuntival y corneal.	Pba. Schirmer Menor a 5mm alterada. Tiempo de Ruptura de película lagrimal Menor a 10 seg alterada.	Nominal. Nominal
Oftalmoscopia	Valoración instrumentada del fondo del ojo y sus estructuras	Oftalmoscopia Indirecta con método de Skepen Alteraciones si/no	Nominal
Citología de Impresión conjuntival	Estudio citológico para estudiar células descamativas de epitelios	Escala de medición de Nelson para metaplasia epidermoide.	Ordinal

Escala de Nelson de la Metaplasia Epidermoide

Grados

- 0 Normal >500 células caliciformes/mm², células pequeñas, rel n/c 1:1, PAS +
- 1 350 cel. caliciformes/mm², cel. poligonales, rel n/c 1:3, PAS +
- 2 100-350 cel. Caliciformes/mm², cel. Poligonales, rel n/c 1:5, PAS +/-
- 3 <100 cel. Caliciformes/mm², cel. Poligonales, rel n/c 1:6, PAS -/+

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con EICH demostrada por piel sin antecedente de enfermedad ocular previa.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ver en anexos.

RESULTADOS

Se evaluó un total de catorce pacientes, 5 hombres(35.7%) y 9 mujeres(64.3%) con diagnóstico de EICH corroborada por biopsia de piel, 13(92.8%) sometidos a trasplante de médula ósea alogénico y 1(7.1%) con trasplante autólogo, todos sometidos previamente a régimen de acondicionamiento pretrasplante, de los cuales 8(57.14%) presentaron EICH fase aguda y 6(42.86%) fase crónica con etapificación en piel.(tabla 1) Se encontró alteración de la agudeza visual en el total de los casos(100%), 8(57.14%) hiperemia conjuntival, 8(57.14%) alteraciones del epitelio corneal, 3(21.42%) pseudomembranas, 2(14.28%) alteraciones en la oftalmoscopia, 12(85.71%) alteración en el tiempo de ruptura de película lagrimal y 5(35.7%) alteración en la prueba de Schirmer(Gráfico 1). Se concluyeron los siguientes diagnósticos oftalmológicos: ojo seco 8(57.14%) casos, conjuntivitis pseudomembranosa 3(21.42%) casos, queratoconjuntivitis punctata 7(50%) casos, blefaritis 4(28.57%) casos, hemorragia retiniana 1(7.1%) caso, alteración en el epitelio pigmentario de la retina 1(7.1%) caso.(Gráfico 2) Las pruebas de evaluación de tiempo de ruptura de la película lagrimal y Schirmer se relacionaron con el estadio de afección de EICH en piel como se muestra en las tablas 2 y 3. El estudio histopatológico mostró tejido fibroconectivo vascularizado con infiltrado inflamatorio linfocitario acompañado de cuerpos apoptóticos, mismos que se corroboraron con el estudio citopatológico donde se observó metaplasia en 9(64.28%) casos, infiltrado linfocitario en 14(100%) casos, células espumosas en 1(7.1%) caso, necrosis en 5(35.7%) casos y datos de regeneración en 6(42.86%) casos.(Gráfico 3)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva de frecuencias y Chi cuadrada para análisis de dos variables.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los hallazgos encontrados en la exploración, nuestros diagnósticos oftalmológicos más frecuentes fueron : el ojo seco, la queratoconjuntivitis punctata y la conjuntivitis pseudomembranosa, similares a los resultados encontrados en la literatura. Las alteraciones en la agudeza visual, a pesar de encontrarse en el total de los pacientes, no pueden ser atribuidas en su totalidad a los efectos de la EICH a nivel ocular, ya que pueden ser debidas a defectos refractivos. Las alteraciones de la conjuntiva y la superficie ocular, encontradas en el 57.14% de nuestros casos, corroboran lo descrito en los primeros estudios de las manifestaciones de EICH a nivel ocular descritas por Franklin y colaboradores (9) y posteriormente por la series descritas por Jack(10) y Jabs.(11) Entre otros hallazgos, la evaluación de la película lagrimal con las pruebas de Schirmer, se encontraron alteradas en el 37.5% de los casos, y el tiempo de ruptura de la película lagrimal se encontró alterado en el 85.71% de los casos. Ogawa y colaboradores (2) describen que la alteración principal causada por la EICH a la película lagrimal, es en la cantidad de la misma, medida principalmente por las pruebas de Schirmer; a diferencia de lo reportado por Ogawa y colaboradores en nuestro estudio encontramos una alteración mayor de la calidad de la lágrima medida por el tiempo de ruptura de la película lagrimal, más que en la cantidad, lo que puede explicarse por la destrucción de las células caliciformes o mucoproductoras , así como a la alteración de las glándulas de Meibomio productoras de grasa, que contribuyen a la adherencia de la película lagrimal a la superficie ocular y retardan la evaporación de la misma proporcionando la estabilidad de la película lagrimal. Encontramos también que las alteraciones de la

película lagrimal se encuentran en relación con la severidad de EICH en piel como mostramos en las tablas II y III; los resultados fueron evaluados estadísticamente con la prueba de Chi cuadrada para dos variables encontrando una $P < 0.5\%$ teniendo significancia estadística. Los hallazgos histopatológicos son semejantes a los reportados en la literatura, y encontramos que la citología de impresión y la biopsia conjuntival muestran resultados similares, por lo que, la citología es una prueba diagnóstica confiable que nos permite tener un diagnóstico de una forma no invasiva en comparación con la biopsia conjuntival, dado que la conjuntiva es un tejido que no permite obtener una gran muestra para la biopsia. En el estudio histopatológico de cornea encontramos en uno de los casos infiltración linfocitaria y de células espumosas en el estroma corneal, datos sugestivos de afección directa de EICH a córnea. La afección corneal es difícil de demostrar histopatológicamente ya que no a todo paciente se le somete a tratamiento quirúrgico en cornea, debido a que se desconocen las indicaciones quirúrgicas en esta enfermedad y el pronóstico es sombrío como mencionan Heath y colaboradores (12)

Con los datos anteriormente descritos confirmamos que nuestro estudio es de gran importancia, dado a que el trasplante de médula ósea se realiza en nuestro hospital de una forma rutinaria y nos ayuda a conocer las manifestaciones más frecuentemente encontradas en los pacientes que acuden a nuestro servicio, lo cual es relevante para poder tratarlas y evitar complicaciones severas como la pérdida de la función ocular o del órgano como tal. Aún es necesario mayor estudio, ya que la experiencia en esta enfermedad es pobre y la información en la literatura es limitada, además que los resultados siguen sin ser alentadores.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PACIENTE	SEXO		AGUDEZA VISUAL	BIOMICROSC.		OFTALMOSCOPIA
	Masc	Fem		Conjuntiva	Córnea	
1	X		OD20/30 OI 20/20	Hiperemia presente	Alt epiteliales	Sin alteraciones
2		X	OD 20/200 OI PPL	Hiperemia presente	Alt epiteliales	Sin alteraciones
3		X	OD 20/25 OI 20/30	Hiperemia presente		Sin alteraciones
4	X		OD 20/20 OI 20/25	Hiperemia presente		Sin alteraciones
5	X		OD 20/50 OI 20/40		Alt epiteliales	Sin alteraciones
6		X	OD 20/20 OI 20/30	Hiperemia presente		Sin alteraciones
7		X	OD 20/400 OI 20/40	Pseudome mbranas	Alt epiteliales	Hemorragia retiniana od
8	X		OD 20/50 OI CD 1m	Pseudome mbranas	Alt epiteliales	Sin alteraciones
9		X	OD 20/60 OI 20/50		Alt epiteliales	Sin alteraciones
10		X	OD 20/30 OI 20/30	Hiperemia presente		Sin alteraciones
11		X	OD 20/25 OI 20/20	Hiperemia presente		Sin alteraciones
12	X		OD 20/20 OI 20/60	Pseudome mbranas	Alt epiteliales	Alt. Ep. Pig. retina
13		X	OD 20/60 OI 20/40		Alt epiteliales	Sin alteraciones
14		X	OD 20/30 OI 20/30	Hiperemia presente		Sin alteraciones

TABLA I

Estadio Piel	EICH agudo	EICH crónico
Grado I	1	0
Grado II	2	3
Grado III	3	2
Grado IV	2	1

TABLA II

TRPL ALTERADO	1	3	5	3
TRPL NO ALTERADO	0	2	0	0
ESTADIO	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV

SEVERIDAD DE EICH EN PIEL**TABLA III**

SCHIRMER ALTERADO	0	2	1	2
SCHIRMER NORMAL	1	3	4	1
ESTADIO	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV

SEVERIDAD DE EICH EN PIEL

GRÁFICO I

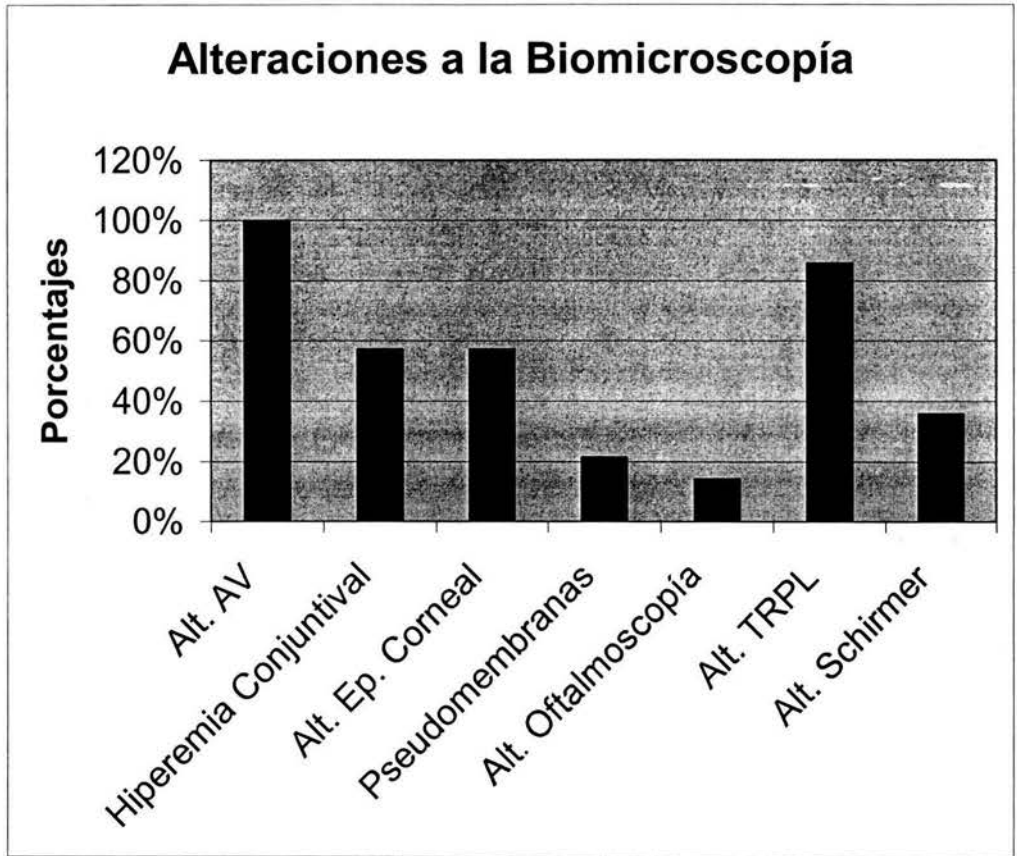


GRAFICO II

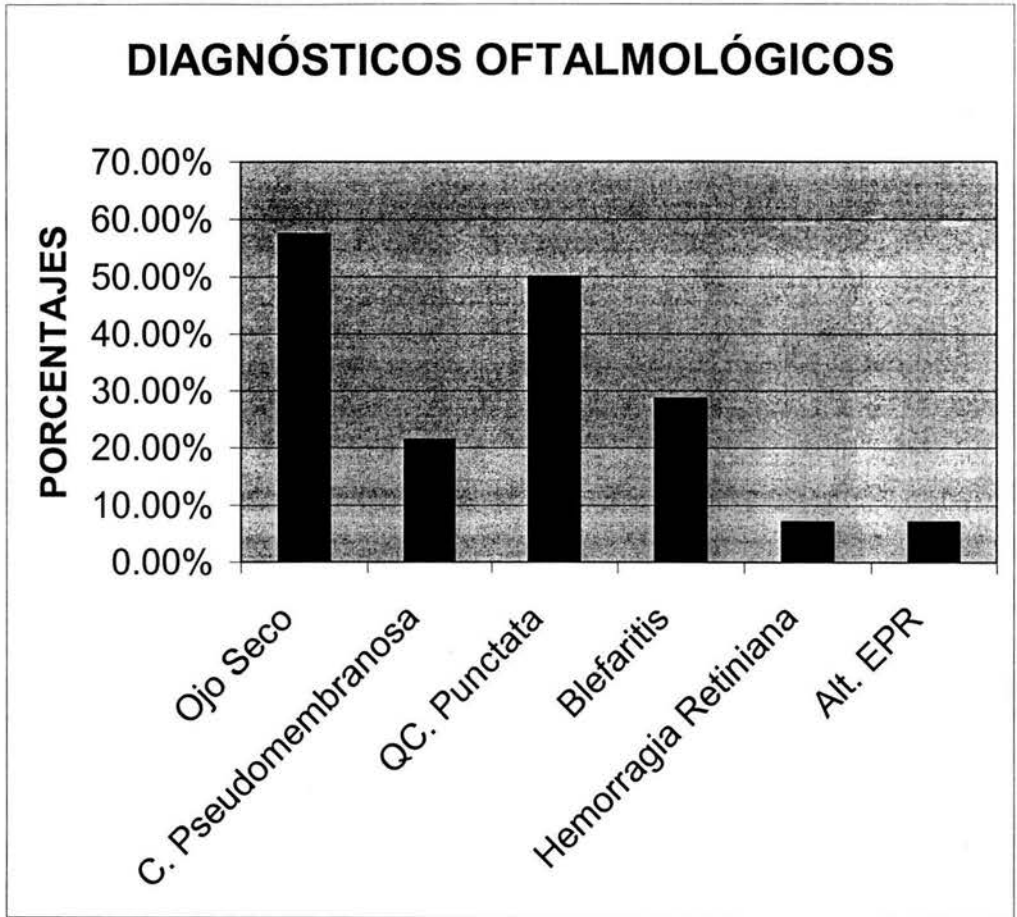
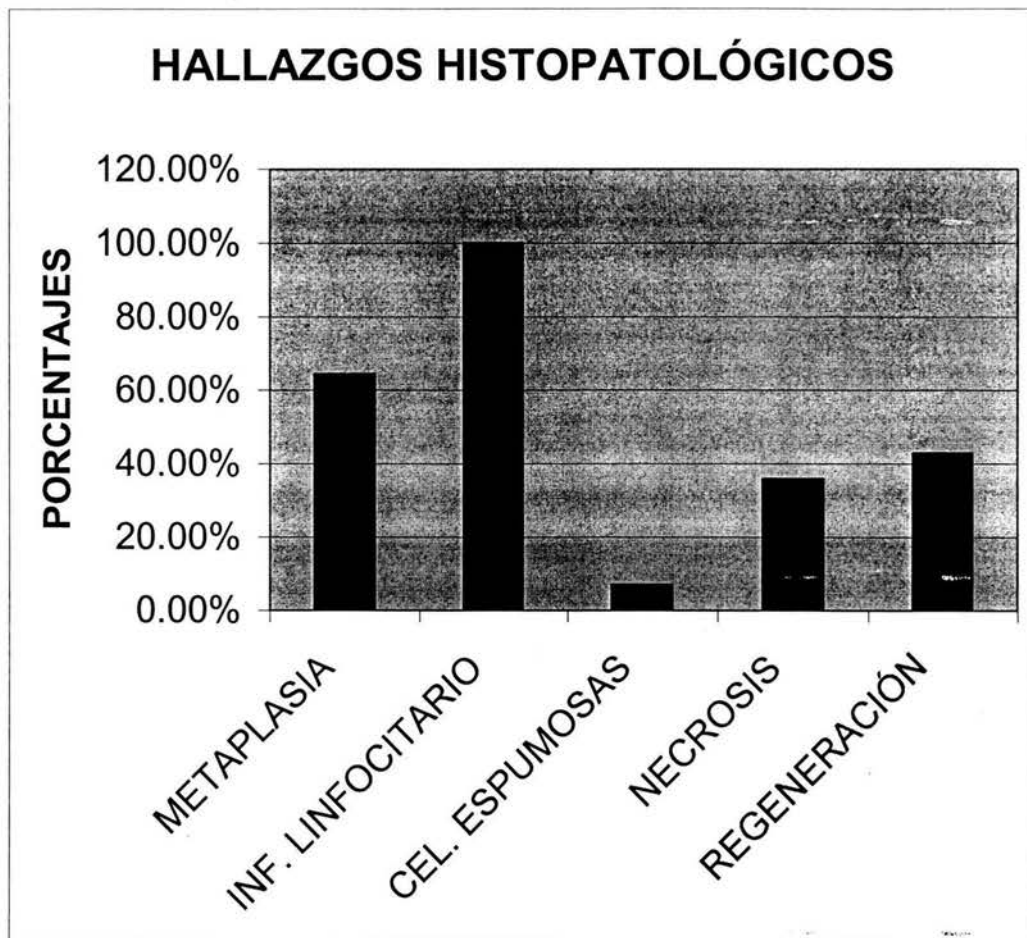
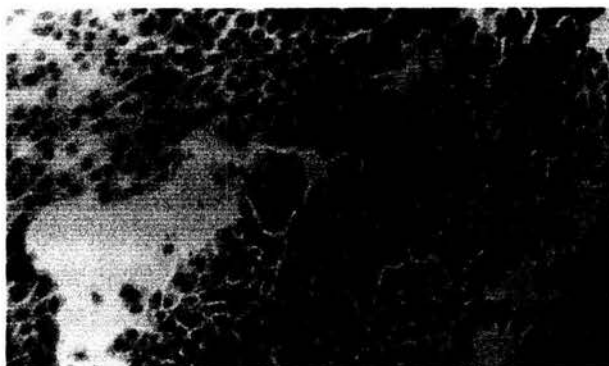


GRÁFICO III



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

FIGURAS



CITOLOGÍA DE IMPRESIÓN CONJUNTIVAL



BIOPSIA CORNEAL CON INFILTRADO INFLAMATORIO CRÓNICO

BIBLIOGRAFÍA

1. Horowitz M Uses an growth of hematopoietic cell transpantation. In Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. Hematopoietic Cell Transplantation. Malden: Blackwell Science, 1998:12-18.
2. Yoko Ogawa MD and Masataka Kuwana, MD. Dry eye as a mayor complicaation associated with chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea*, 2003;22(1)19-27.
3. Ferrara JLM, Deeg HJ, Graft-Versus-host disease. *N Eng J Med* 1991;324:667-73.
4. Higman Megan A, Vogelsang Gerorgia B. Chronic Graft versus host disease. *British Journal of haematology*, 2004;125(4):435-454.
5. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of GVHD after bone marrow transplant. *Annu Rev. Med* 2003;54:29-52
6. Ahmad SM, Stegman Z, Fructhman S, Asbell PA. Successful treatment of acute ocular GVHD with Tacrolimus (FK506). *Cornea* 2002,21;432-433.
7. Mothy M, Kuentz M, Michallet M, et. Al. Chronic GVHD after allogenic blood stem cell transplantation: long term results of a randomized study. *Blood*. 2002;100:3128-3134.
8. Robinson MR, Lee SS, Rubin BI, et al. Topical Corticoesteroidtherapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation*, 2004;33(10):1031-1035.
9. Frankin RM, Kenyon KR, Tutschka PJ, Ocular manifestations of graft-vs-host disease. *Ophtalmology* 1983;90:4-13.
10. Jack MK, Jack GM, Sal GE et. Al. Ocular manifestations of GVHD. *Arch Ophtalmol* 1983;107:1343-1348.
11. Jabs DA, Wingard J, Grenn WR, Farmer EF, Vogelsang G. Saral R. The eye in bone marrow transplantation. (Conjuntival GVHD) *Arch Ophtal mol* 1989;107:1343-8

12. Heath JD, Acheson JF, Schulenburg WE. Penetrating Keratoplasty in severe ocular graft versus host disease, *British Journal of Ophthalmol* 1993;77:525-526.
13. Trimble RB, *Research and clinical forums* 1992; 4:93-5.
14. Peris-Mtz C, Menezo JC, Diaz Llopis M et al. Multilayer amniotic membrane transplantation in severe ocular GVHD. *Eur J. Oph* 2001;11:183-186.
15. Saito T, Shinagawa K, Takenaka K, et al. Ocular manifestation of acute GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2002;75:332-334.
16. Kim RY, Anderlini P, Naderi AA, et al. Scleritis as the initial clinical manifestation of GVHD after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Ophthalmol* 2002;133:843-845.
17. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea*, 1998;7:71-81.