

Review

Non-GVHD Ocular Complications of Bone Marrow Transplantation

Ali Ahmadzadeh Amiri¹, Reza Jafari², Amir Ahmadzadeh Amiri³, Ahmad Ahmadzadeh Amiri^{4*}

1. Sports Medicine Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2. Ophthalmologist, Department of Ophthalmology, Bou Ali Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail: Ahmadzdh@yahoo.com

(Received 21 June 2020; Accepted 22 September 2020)

Abstract

Non-Graft-Versus-Host Disease (non-GVHD) Ocular complications after hematopoietic cell transplantation (HCT) are uncommon. Although these side effects may consider it to be a minor side effect, however, for the patients, blurred vision, vision loss or other eye symptoms can be troublesome. This study was designed to review the non-GVHD ocular complications after bone marrow transplantation.

A search of the PubMed database in English language from 2004 to 2018 was used to search for published articles on ocular complications of hematopoietic stem cell transplantation with the following terms: hematopoietic stem cell transplantation, bone marrow transplantation, eye or ocular, side effects, eye and vision.

In this review, cataract was the most common ocular complication seen in more than 11% of adults and more than 4% of children. Glaucoma was observed in 0.4% to 1.7% of cases. Bacterial, fungal, protozoan, and viral infections have been seen in more than 2% of patients after hematopoietic stem cell transplantation. However, noninfectious eye involvement such as hemorrhage, ischemia, and retinal detachment has been observed in more than 3% of patients. Most studies have emphasized that awareness of non-GVHD ocular complications is essential for both transplant physicians and ophthalmologists provide comprehensive collaborative team care.

Available evidences suggest that initial ocular evaluation before HCT should be considered in all patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Follow-up assessments should be considered based on clinical presentations and risk factors. Preventive strategies and treatments for post-HCT ocular complications remain to be considered on individual case basis.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplant, bone marrow transplant, eye, ocular, side effects, vision.

ClinExc 2020;10(41-55) (Persian).

مروری بر عوارض چشمی نوع غیر پیوند علیه میزبان در پیوند مغز استخوان

علی احمدزاده امیری^۱، رضا جعفری^۲، امیر احمدزاده امیری^۱، احمد احمدزاده امیری^{۳*}

چکیده

عوارض چشمی پس از پیوند سلول خونساز (HCT) عموماً شایع نیستند. با اینکه عوارض تاری دید، از بین رفتن بینایی و یا سایر علائم چشمی مشکل ساز بوده اغلب دست کم گرفته می شوند. این مطالعه با هدف مرور بر عوارض چشمی بیماری غیر پیوند در مقابل میزبان (Non-GVHD) شکل گرفته است. از جستجو در پایگاه داده های PubMed با زبان انگلیسی از سال ۲۰۰۴-۲۰۱۸ استفاده شد تا مقالات منتشر شده مربوط به عوارض چشمی پیوند سلول خون ساز با اصطلاحات زیر جستجو گردد: پیوند سلول خون ساز، پیوند مغز استخوان، چشم، عوارض جانبی، چشم و بینایی. در این مرور، کاتاراکت شایع ترین عارضه چشمی بود که در بیش از ۱۱ درصد موارد بالغین و بیش از ۴ درصد کودکان را دیده شد. گلوکوم در ۰/۷-۱/۴ درصد موارد مشاهده گردید. عفونت های باکتریال، قارچی، پروتوزوئوریایی، و ویروسی هر کدام در بیش از ۲ درصد بیماران دیده شده است. با این حال درگیری غیر عفونی چشم نظیر؛ خونریزی، ایسکیمی و دکلمان شبکیه در بیش از ۳ درصد بیماران مشاهده گردیده است. بیشتر مطالعات نشان دادند که آگاهی از عوارض چشمی غیر GVHD برای هم پزشک پیوند سلول خون ساز و هم چشم پزشک ضروری می باشد. بر اساس شواهد موجود ارزیابی اولیه چشمی قبل از HCT در تمام بیمارانی که تحت درمان پیوند سلول خون ساز قرار می گیرند ضروری است. ارزیابی های پیگیرانه بر اساس علائم بالینی و عوامل خطر مدنظر گرفته شود. استراتژی ها و روش های پیشگیری بهتر برای عوارض چشمی پس از HCT باید مورد به مورد جداگانه بررسی گردند.

واژه های کلیدی: پیوند سلول خون ساز، پیوند مغز استخوان، چشم، عوارض جانبی.

مقدمه

مقابل میزبان (non-GVHD) بعد از HCT ناشایع است (۷،۳)، اما می تواند باعث ابتلای طولانی مدت در فعالیت های مؤثر عادی و کیفیت زندگی گردد. با این حال داشتن دانش کافی در مورد عوارض چشمی برای همه دست اندرکاران و مراقبان بهداشت HCT بسیار مهم است.

پیوند سلول های خون ساز (HCT) یک درمان مناسب برای بسیاری از بیماری های خونی از جمله بدخیمی ها است (۱-۳). با اینکه عوارض چشمی GVHD اغلب به صورت التهابات داخل چشمی و خشکی نسبتاً شایع اند (۴-۶)، لیکن عوارض چشمی بیماری غیر پیوند در

۱. مرکز تحقیقات پزشکی ورزشی، پژوهشکده علوم اعصاب (باز توانی عصبی)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲. هیئت علمی، بخش چشم بیمارستان بوعلی سینا، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

* نویسنده مسئول: ساری، بلوار پاسداران، مرکز آموزشی و درمانی بوعلی سینا، بخش چشم بیمارستان بوعلی سینا

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۴/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۶/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۷/۳

متن قرار گرفتند. در این مرور، کاتاراکت شایع‌ترین عارضه چشمی بود که در بیش از ۱۱ درصد موارد بالغین و بیش از ۴ درصد کودکان را دیده شد. گلوکوم در ۰/۴ درصد تا ۱/۷ درصد موارد مشاهده گردید. عفونت‌های باکتریال، قارچی، پروتوزوئوریایی، و ویروسی هرکدام در بیش از ۲ درصد بیماران دیده شده است. با این حال درگیری غیر عفونی چشم نظیر خونریزی، ایسکیمی و دکلمان شبکیه در بیش از ۳ درصد بیماران مشاهده گردیده است. از آنجایی که در تظاهرات بالینی عوارض چشمی عفونی و غیر عفونی هم‌پوشانی قابل توجهی وجود دارد، برای افتراق آن‌ها از تکنیک‌های تشخیصی به‌روزتری نیاز است. بیشتر مطالعات نشان دادند که آگاهی از عوارض چشمی غیر GVHD برای هم‌پزشک پیوند سلول خون‌ساز و هم‌چشم‌پزشک و نیز مراقبان بهداشتی پس از پیوند سلول خون‌ساز ضروری بوده و بهتر است تا یک تیم مراقبت جامع جمعی تشکیل دهند. شیوع، عوامل خطر، توصیه‌های غربالگری و پیشگیری از بیماری غیر GVHD عوارض چشمی پس از HCT در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

عوارض چشمی کاتاراکت

آب مروارید، که از نظر بالینی به‌عنوان کدورت پیش‌رونده عدسی چشم تعریف می‌شود، یکی از متداول‌ترین عارضه تأخیری چشم بعد از HCT است. شیوع آن در پس از HCT در بین مطالعات مختلف بین ۱۰۰-۱۱ درصد در بزرگسالان (۶-۵) و ۴ درصد تا ۷۶ درصد در کودکان (۸-۷)، با توجه به ناهمگونی جمعیت بیمار، رژیم‌های درمانی، مراقبت‌های حمایتی و مدت‌زمان پیگیری متفاوت گزارش شده است. در بین بیمارانی که تحت HCT آلورژنیک قرار گرفتند، تابش کل بدن (TBI) به‌عنوان بخشی از رژیم‌درمانی به‌عنوان یک عامل خطر اصلی برای ایجاد آب مروارید شناخته شده است. رایج‌ترین نوع آب مروارید زیر گروه مرتبط

عوارض چشمی، به‌ویژه آب مروارید و سندرم خشکی چشم، در بازماندگان پیوند مغز استخوان در کودکان و جوانان نیز شایع است (۸-۱۱). گاهی عوارض ایجاد شده چشمی ناشی از مداخلات درمانی نظیر اشعه‌درمانی است (۱۳-۱۲). گزارش‌ها متعددی از عوارض نا شایع‌تر نظیر اختلالات بینایی ناشی از درگیری عصبی اپتیک، انحراف چشم، نستاگموس نیز وجود دارد (۱۵-۱۴). این بررسی خلاصه عوارض چشمی به‌روزرسانی شده غیر GVHD پس از HCT را مرور می‌کند. اگرچه شایع‌ترین عارضه چشمی بعد از HCT آلورژنیک، از نوع GVHD چشمی است، ولی هدف ما در این بررسی مرور تخصصی از عوارض چشمی غیر GVHD بعد از HCT با محوریت ارائه توصیه‌های مبتنی بر شواهد بالینی با تحقیقات جامع و ضرورت نظارت بر این بیماران و غربالگری دقیق چشم می‌باشد.

روش کار

ما با استفاده از پایگاه داده‌های PubMed جستجوی گسترده‌ای برای شناسایی مطالعات منتشر شده مرتبط با عوارض چشمی بعد از پیوند سلول خون‌ساز با زبان انگلیسی از سال ۲۰۱۸-۲۰۰۴ را انجام دادیم. جستجوی اولیه با استفاده از اصطلاحات؛ پیوند خون‌ساز، پیوند مغز استخوان، چشم، و عوارض جانبی چشمی صورت گرفت. معیارهای ورود، شامل هر نوع مطالعه‌ای است که شیوع و عوارض پیوند سلول خون‌ساز غیر پیوند در مقابل میزبان را با توجه به وضعیت چشمی ارائه نماید. مواردی که تنها به وقوع عوارض پیوند مغز استخوان در سایر ارگان‌ها بدون وضعیت چشمی پرداختند از مطالعه خارج شدند. پس از بررسی عنوان و متن کامل، مقالاتی که معیارهای واجد شرایط بودن را داشتند، مورد بررسی قرار گرفته به فارسی برگردانده شدند.

یافته‌ها

۵۵۲ مقاله از طریق جستجو شناسایی شده‌اند، از این تعداد، ۹۴ مورد با موضوع مرتبط بودند و مورد بررسی

با فرار گرفتن در معرض اشعه یونیزان ساب کپسولار خلفی است که ابتلا به آن بعد از TBI تک دوز نسبت به هیپرفراکسیون بسیار بیشتر است (۹). میزان دوز بالاتر از (< 0.4 گیگ بر دقیقه) نیز به عنوان یک عامل خطر شناخته شده است (۱۰). محافظت از چشم (لنز) در بیمارانی که TBI دریافت می کنند، به ویژه در کودکان، شیوع و شدت آب مروارید را کاهش می دهد (۱۱). علاوه بر TBI، درمان طولانی مدت استروئید، برای درمان GVHD، نیز به عنوان یک عامل خطر مستقل برای آب مروارید پس از HCT شناخته شده است (۱۴-۱۳). یک مطالعه مبتنی بر جمعیت نشان داد که کورتیکواستروئیدهای استنشاقی نیز با ایجاد آب مروارید ساب کپسولی خلفی و هسته ای همراه است (۱۵). بازماندگان از HCT آلورژنیک شانس ابتلای آب مروارید، بیشتری در مقایسه با اتولوگ HCT دارند (۱۰). ارزیابی جامع توسط چشم پزشکان قبل از HCT و سپس سالانه پس از HCT در تشخیص و اقدام بموقع جراحی آب مروارید ضروری است. پیشگیری از آب مروارید با استفاده از TBI چند جلسه ای، استفاده از رژیم های درمانی غیر TBI، رژیم غیر کورتیکواستروئیدی برای به حداقل رساندن وقوع آب مروارید مهم است (۱۲، ۹). تشخیص زودرس و زمان مناسب به منظور انجام عمل جراحی در کودکان خردسال، به ویژه افراد زیر ۷ سال برای پیشگیری از تنبلی چشم (امبلیوپی) از اهمیت بسیاری برخوردار است (۱۵). معمولاً جراحی آب مروارید برای آب مروارید دوطرفه و یا حدت بینایی اصلاح شده کمتر از ۲۰/۴۰ توصیه می شود (۱۶). در برخی بیماران کاتاراکت، مشکلات سطح چشم و دیگر عوارض چشمی پس از HCT نیز به طور هم زمان دیده می شود که لازم است این عوارض برای به دست آوردن نتایج جراحی ایده آل در این بیماران کنترل شود (۱۶).

عفونت های چشمی

عفونت های چشمی بعد از HCT با انواع ارگانسیم های عفونی، درگیرکننده ساختارهای چشمی

موجب تهدید بینایی گردد. بروز عفونت های چشمی با روش های پیشگیرانه و درمان های مؤثر با گذشت زمان کاهش یافته است (۱۷، ۱۹). در یک مطالعه سری بزرگ از ۶۲۰ بیمار تحت درمان HCT آلورژنیک، ۱۸ نفر (۳ درصد) به دلیل باکتری گرم مثبت و ۱/۶ درصد گرم منفی، ۰/۱۶ درصد قارچی و ۰/۸ درصد ویروسی، عفونت چشمی جدی داشتند (۱۹). کاندیدا و آسپرژیلوس بیشترین گونه جدا شده از اغلب کراتین ها و اندوفتالمیت قارچی هستند (۲۲). شایع ترین عفونت تک یاخته چشمی توکسوپلازما گوندی است (۵-۰/۳ درصد از گیرندگان پیوند HCT اتولوگ و آلورژنیک) (۲۲-۲۱). ویروس هایی که باعث عفونت چشمی بعد از HCT می شوند شامل سیتومگالوویروس (CMV)، ویروس تبخال ساده (HSV)، ویروس واریسلا زوستر (VZV) و آدنوویروس (ADV) هستند (۲۳-۳۰). با این حال بیشترین ویروسی که روی چشم ۱-۵ درصد در تمام دریافت کنندگان HCT و ۵ درصد تا ۲۳ درصد در بیماران مبتلا به وایرمی CMV همراه است (۲۸-۲۵). در یک مطالعه، مجموعه عفونت های چشمی بعد از HCT تنها ۲ درصد از کل عفونت های VZV به خود اختصاص داده است (۲۸). از آنجا که عفونت های چشمی شایع نیستند، عوامل خطر اغلب به مواردی محدود می شود که عفونت در ارگان های دیگر، عفونت های نهفته قبل از HCT، نوتروپنی بعد از HCT و نقص ایمنی سلولی و هومورال و GVHD دارند (۱۷، ۱۹). بیماران مبتلا به نوتروپنی یا کمبود ایمنی هومورال مستعد ابتلا به عفونت باکتریال هستند، از جمله زخم های قرنیه و سلولیت اربیتال (۱۹). عامل مهم خطر درگیری قارچ چشمی شامل fungemia و سرکوب سیستم ایمنی است (۳۱). عوامل خطر برای توکسوپلاسموز چشمی شامل عفونت توکسوپلازما قبل از HCT و ضعف ایمنی سلولی است (۲۱). عوامل خطر برای عفونت های ویروسی شامل سرواستاتوز مثبت قبل از HCT، سابقه عفونت ویروسی قبل از HCT، تعداد لنفوسیت های پایین، GVHD مزمن، عدم تطابق HLA و اهداکننده غیرفامیل می باشد (۲۸-۲۵). داوطلبان HCT باید

درگیری چشم با بدخیمی

اطلاعات در مورد تظاهرات چشمی بدخیمی بعد از HCT بسیار محدود است. اصولاً شیوع درگیری چشم با بدخیمی نادر است. عود بیماری پس از HCT ممکن است چشم‌ها را به‌تنهایی یا همراه با سیستم عصبی مرکزی و یا سیستمیک دیده شود (۴۱-۴۰). تظاهرات بالینی نئوپلاسم‌های داخل چشم بعد از HCT در بخش قدامی، بخش خلفی و یا اربیتال باشد. با وجود نادر بودن درگیری چشم در صورت ظن بالینی بروز یا عود نئوپلاسم چشمی، ضروری است و ارزیابی بالینی مناسب توسط یک چشم‌پزشک با تجربه صورت گیرد (۴۲). در همین ارتباط استفاده از توموگرافی کامپوتری، یا تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی می‌تواند مفید باشد. سیتولوژی، ایمونوهیستوشیمی، فلوسیتومتری، سیتوژنتیک و مطالعات مولکولی پس از اسپیراسیون مایع داخل چشمی یا بیوپسی بافتی برای تشخیص قطعی ضروری است (۴۴-۴۲). تکنیک‌های درمانی برگرفته از متون مربوط به درمان نئوپلاسم‌های داخل چشم شامل شیمی‌درمانی داخل چشمی، پرتودرمانی، لیزردرمانی فتودینامیک، و مداخلات خاص مبتنی بر محل درگیری و بافت‌شناسی نئوپلاسم می‌باشند که بر اساس پروتکل درمانی HCT اعتبارسنجی نشده‌اند (۴۵-۴۷).

رتینوپاتی میکرووواسکولار ایسکمیک

رتینوپاتی میکرووواسکولار ایسکمیک (IMR) پس از HCT یک عارضه بخش خلفی چشم است که برای اولین بار در سال ۱۹۸۳ شرح داده شد (۴۸). IMR با ضایعات کاتن وول شبکیه، خونریزی زجاجیه و ورم دیسک اپتیک مشخص می‌شود. تظاهرات بالینی متفاوتی از بدون علامت تا اشکال تهدیدکننده بینایی با کاهش دید ناگهانی، در یک یا هر دو چشم رخ می‌دهد. حداقل ۸ مطالعه کوهورت وجود دارد که به این عارضه در HCT می‌پردازد (۲۰-۱۹، ۵۸-۴۸). بعد از هر دو نوع پیوند اتولوگ و آلوژنیک HCT گزارش شده است و میزان بروز IMR از صفر تا ۱۰ درصد متغیر

برای عفونت‌های ویروسی نهفته و توکسوپلاسموز آزمایش‌ها سرولوژیکی انجام دهند (۲۰-۱۹). معاینه چشمی باید قبل از HCT و در هر زمانی که بیمار از دچار علائم چشمی بعد از HCT شدند، انجام شود. عفونت‌های باکتریایی بر اساس کشت و حساسیت با آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک همراه با آنتی‌بیوتیک‌های موضعی برای کراتیت باکتریایی درمان می‌شوند (۳۲). درمان ضدقارچی سیستمیک بسته به عامل بیماری‌زایی در بیمار مبتلا به عفونت قارچی چشمی با استفاده از آمفوتریسین B، اکتینوکاندین‌ها و آزول‌های سیستمیک در نظر گرفته می‌شود (۳۳). برای درمان کراتیت قارچی، عوامل ضدقارچی مانند ووریکونازول به‌صورت موضعی قابل استفاده است (۳۴). عوامل پیشگیرانه‌ای برای جلوگیری از توکسوپلاسموز بعد از HCT دیده نشد، اگرچه در مطالعه‌ای تجویز پیشگیرانه تری‌متوپرامین-سولفامتواکسازول از زمان پیوند سلول خون‌ساز تا قطع درمان سرکوب‌کننده سیستم ایمنی را اثربخش دیده‌اند (۳۵). درمان توکسوپلاسموز فعال متشکل از داروهای ضد میکروبی از قبیل؛ تریمتوپریم، سولفامتواکسازول، پیریمامین، سولفادیازین، کلیندامایسین، آتواکون یا آزیترومایسین است (۳۶). برای درمان بیماری‌های چشمی CMV باید از فرم سیستمیک (به‌عنوان مثال گانسیکلوویر و فوسکارنت) استفاده شود (۲۶). در صورت عدم پاسخ به درمان، درمان داخل ویتره چشم در نظر گرفته می‌شود (۲۶). تجویز سلول T اختصاصی CMV pp65 مشتق از شخص ثالث، منجر به بهبود رتینیت مقاوم CMV شده است (۳۹). تجویز آسیکلوویر پیشگیرانه خطر عفونت HSV کاهش داده است (۳۸). ترکیبی از درمان‌های سیستمیک و درمان‌های موضعی برای درمان عفونت چشمی HSV توصیه می‌شود. سیدوفوویر داخل وریدی برای درمان عفونت ADV توصیه می‌شود (۳۹).

سایر عوارض چشمی گلوکوم

در ۱/۷ درصد بازماندگان HCT دیده شده است (۶۱). در یک مطالعه دیگر از ۲۱۸ بیمار مبتلا به GVHD مزمن، ۳۳ نفر (۱۵ درصد) دارای افزایش فشار داخل چشم بودند، ۸ نفر (۳/۶ درصد) گلوکوم مشکوک داشتند و یک نفر (۰/۴ درصد) مبتلا به گلوکوم بودند (۶۲). از نظر کلاسیک، گلوکوم به عنوان عارضه دیررس پرتودهی تابشی در رژیم درمانی مورد استفاده در HCT شناخته می شود، که با فاصله زمانی متوسط ۲۲ ماه بروز می کند (۶۱). استفاده طولانی مدت از کورتیکواستروئیدهای سیستمیک برای GVHD مزمن نیز می تواند فشار داخل چشم را در بیماران مستعد بالا ببرد (۶۲، ۶۵-۶۴). خطر افزایش فشار داخل چشمی زود هنگام و میزان افزایش آن نیز در کودکان بیشتر از بزرگسالان است (۶۶). فشار داخل چشم حتی بعد از مصرف موضعی استروئیدها مانند قطره چشمی ممکن است افزایش یابد. سایر عوامل مرتبط با گلوکوم زاویه باز کراتیت عفونی و مالش چشم است (۶۴). هیچ ارتباطی بین منبع سلولهای بنیادی مورد استفاده در HCT و گلوکوم نشان داده نشد (۲۱). بیمارانی که استروئیدهای سیستمیک یا موضعی دریافت می کنند باید از نظر فشار داخل چشم دوره ای معاینه شوند، افزایش فشار داخل چشم غالباً گذرا است و در عرض ۴ هفته با قطع درمان استروئیدی برطرف می شود (۶۲). اگر استفاده از استروئید از ۱۸ ماه فراتر رود، فشار داخل چشم ممکن است به طور دائم بالا بماند. خط اول درمان گلوکوم سرکوب کننده های موضعی تولید زلالیه است از جمله بتابلاکرها، آگونیست های آلفا ۲ یا مهارکننده های انیدراز کربنیک می توان نام برد (۶۸-۶۷). در ۵-۱ درصد از بیماران مبتلا به گلوکوم مقاوم به درمان از جراحی گلوکوم با ترابکولکتومی یا دیگر روش ها مثل ترابکولوپلاستی با لیزر استفاده می شود (۶۹-۷۰).

است (۲۱-۱۹، ۵۶-۵۱). اگرچه احتمال وجود این بیماری به دلیل عدم وجود علامت در بسیاری از افراد دست کم گرفته شده است. بروز علائم IMR معمولاً طی ۶ ماه از HCT آلونژیک رخ می دهد (۵۰). گاهی موارد غیرعادی دیررس در حدود ۵۰ ماه پس از HCT آلونژیک در ۴ بیمار گزارش شده است (۵۲). عوامل بالقوه خطر برای IMR شامل نوع TBI، استفاده از سیکلوسپورین و رژیم های درمانی بوسولفان یا کارماستین هستند (۲۰، ۵۰، ۵۲). گرچه هنوز پاتوژنز IMR مرتبط با HCT هنوز روشن نشده است، ولی از لحاظ مورفولوژی شبیه تغییرات فوندوس همراه با پرفشارخونی بدخیم است، اما بیشتر بیماران HCT با IMR با فشارخون بالا همراه نیستند (۵۵). تابش درمانی در HCT نیز با رتینوپاتی عروقی همراه بوده است (۵۶). IMR همچنین در بین بیماران بالغ که دارای HCT با استفاده از رژیم های تهویه غیر TBI اتولوگ بوده اند نیز رخ داده است (۵۱). در مدل آزمایشگاهی نشان داده شد که ترکیب سیکلوسپورین و دگزامتازون می تواند به تغییرات دژنراتیو فوندوس با نازک شدن لایه هسته ای بیرونی شبکیه گردد که ناشی از مهارکننده های کلسینورین در آسیب به اندوتلیال عروقی چشم می باشد (۵۷). برای پیشگیری و مدیریت IMR پس از HCT شامل پرهیز از تابش به مناطق چشمی، نظارت بر میزان مهارکننده های کلسینورین و درمان عوامل خطر قلبی عروقی مانند فشارخون بالا، دیابت و هایپرلیپیدمی می باشد. نکته مهم اینکه، با وجود احتمال بالای رگسیون خود به خودی IMR اجتناب یا قطع سرکوب سیستم ایمنی می تواند منجر به رفع ضایعات شبکیه در خیلی از موارد شود، اگرچه رتینوپاتی پرولیفراتیو ممکن است پیش آگهی بینایی ضعیفی داشته باشد (۵۹-۵۸). عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) به عنوان یک نشانگر بیولوژیکی تشخیصی و یک هدف درمانی در ایسکمی بافتی ناشی از IMR مطرح است (۶۰).

انسداد ورید مرکزی شبکیه (CRVO)

بیماری تهدیدکننده بینایی عروق شبکیه است که در ۰/۲-۰/۴ درصد جمعیت عادی بروز می‌کند، در HCT نادر است (۷۱). پاتوفیزیولوژی CRVO هنوز کاملاً مشخص نیست، اما بیماری‌های سیستمیک از جمله فشارخون بالا، هیپرلیپیدمی، دیابت، پرنه‌قادی خون و افزایش ویسکوزیته خون دخالت دارند. گزارش‌های متعددی از CRVO در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی وجود دارد، اما دو مورد مستند آن ایجاد CRVO در ۲ و ۵ ماه پس از HCT است (۷۲). با انسداد ورید شبکیه‌ای در بیماران با CRVO پرفیوژن مویرگی به دلیل افزایش فشار بینابینی کاهش می‌یابد و باعث ایسکمی بافت می‌شود، اینترلوکین-۶ و VEGF در پاسخ به ایسکمی ترشح می‌شوند که باعث ورم شبکیه، نورگزایی و سایر عوارض از جمله خونریزی زجاجیه، جداشدگی شبکیه‌ای کششی و گلوکوم نورگی می‌شود (۷۳). تزریق داخل وریدی داروهای ضد VEGF اولین اقدام ضروری برای کاهش ورم ماکولا به دلیل CRVO در بهبودی حدت بینایی می‌باشد (۷۴-۷۵). تزریق داخل ویترال استروئید نیز در یک مطالعه دیگر بهبودی ورم ماکولا بعد از CRVO را نشان داده است (۷۶). یک مطالعه گذشته‌نگر دیگر نشان داده است که لیزر ماکولا و فوتوآگولاسیون لیزری پان رتینال نیز در درمان CRVO مؤثر هستند (۷۷).

خونریزی رتین

خونریزی شبکیه معمولاً در نتیجه سایر آسیب‌هایی مانند رتینیت سایتومگال و نورگزایی به دلیل رتینوپاتی ایسکمیک اتفاق می‌افتد. یک مطالعه گذشته‌نگر در ۶۳۵ بیمار درمان شده با HCT آلورژنیک نشان داد که شایع‌ترین عارضه سگمان خلفی بعد از HCT آلورژنیک خونریزی شبکیه (۳/۲ درصد) بوده است (۷۲). درمان استاندارد این عارضه شامل دادن پلاکت به منظور اصلاح تعداد پلاکت به بیش از ۵۰,۰۰۰ در میکرولیتر و تصحیح انعقاد خون است.

جداشدگی شبکیه

جداشدگی شبکیه یک عارضه نادری در بخش خلفی چشم است و کمتر از ۱ درصد عوارض چشمی به دنبال HCT را تشکیل می‌دهد (۶۸،۲۰). این عارضه در GVHD مزمن، رتینیت CMV و بندرت در GVHD حاد دیده می‌شود. بیشتر موارد از نوع جداشدگی رگماتوزن شبکیه هستند (۷۸،۲۰)، اما دو مورد جداشدگی آگزوداتیو شبکیه چشم نیز گزارش شده است (۷۹). جداشدگی کششی شبکیه پس از HCT به دلیل رتینوپاتی پروفیبراتیو نیز گزارش شده است (۸۰). در مطالعه Yoo و همکاران، جداشدگی شبکیه در ۱۳ درصد از بیماران مبتلا به رتینیت CMV پس از HCT با پیش‌آگهی ضعیف بینایی رخ داده است (۷۲). درمان به نوع دکلمان شبکیه بستگی دارد و شامل لیزرتراپی، باکلینگ و دیگر تکنیک‌های جراحی اصلاح جداشدگی شبکیه است.

دارودرمانی پیوند سلول خون‌ساز با عوارض

چشمی

انواع داروهای تجویزی بعد از HCT می‌توانند باعث مسمومیت چشمی شوند (جدول شماره ۲). بیشترین موارد گزارش شده عوارض چشمی ناشی از داروهای ضد سرطانی، کراتوکنژونکتویت است. تجویز سیستمیک کورتیکواستروئیدها شکل‌گیری آب مروارید و گلوکوم را تسریع می‌کنند (۱۳-۱۲، ۶۲، ۸۱). کورتیکواستروئیدهای موضعی معمولاً برای درمان GVHD چشمی استفاده می‌شوند، اما مصرف طولانی‌مدت آن‌ها با افزایش فشار داخل چشم، کاهش بهبودی اپیتلیال قرنیه، عفونت و آب مروارید همراه است (۱۶). در صورت مصرف بیش از ۲ هفته از قطره چشمی استروئیدی با قدرت بالا، برای جلوگیری از گلوکوم باید فشار داخل چشم بیماران کنترل شود (۶۲). استفاده موضعی از تاکرولیموس و سیکلوسپورین برای درمان GVHD چشمی می‌تواند منجر به پرخونی ملتحمه و احساس سوزش گردد که عموماً با قطره‌های نرم‌کننده کنترل می‌شود (۸۴-۸۲). تجویز ووریکونازول می‌تواند باعث تاری دید، تغییر در

در تمامی بیماران در نظر گرفته شود. پیگیری چشمی HCT براساس یافته‌های بالینی و تست‌های تشخیصی بیومیکروسکوپی در صورت بروز هرگونه عارضه نظیر خشکی چشم، کاتاراکت و سایر عوارض تعریف شده اقدام گردد. در نمای بالینی بیماری چشمی عفونی و غیرعفونی هم‌پوشانی قابل توجهی در ایجاد عوارض وجود دارد، لذا نیازمند به‌کارگیری روش‌های تشخیصی مناسب و روزآمد می‌باشد. اغلب مطالعات مورد بررسی، پیگیری کمتر از ۲ سال داشته‌اند لذا داده‌ها در مورد نتایج بینایی طولانی‌مدت به‌ویژه در کودکان، نقص دارد. انجام مطالعات پیگیرانه طولانی‌تر لازم است تا به نتایج طولانی‌مدت بینایی پرداخته شود. پیشگیری بهتر از درمان عوارض چشمی پس از HCT است. با اتخاذ استراتژی‌ها و روش‌های ایده‌آل به مدیریت آن می‌توان کمک کرد. تشکیل تیم جامع درمانی مشکل از پزشکان پیوند، چشم پزشکان و مراقبان پس از HCT در مورد عوارض چشمی غیر GVHD در ارائه خدمت به فرایند سلامت چشم ضرورت دارد.

حدت بینایی، کاهش رنگ بینی، فتوفوبی و توهم بصری شود (۸۵). داروهای دیگر مانند آنتی هیستامین‌ها (به‌عنوان مثال، دی فن هیدرامین، لوراتادین) و آنتی‌کولینرژیک‌ها (به‌عنوان مثال؛ آرام‌بخش‌ها، وسایل خواب، داروهای سرماخوردگی، ضد درد و ضد احتقان بینی) با مهار ترشح غدد اشکی باعث خشکی چشم شوند (۸۶-۸۷). مشمع اسکوپولامینی که پس از دوز بالای کموتراپی به‌عنوان ضد تهوع داده می‌شود، در صورت آلودگی چشمی، می‌تواند منجر به آنیزوکوریا یا میدریازیس شود (۸۸). مهارکننده‌های انتخابی بازگشت مجدد سروتونین می‌توانند منجر به کاهش تطابق و اختلال دید نزدیک شوند (۸۹). داروهای ضد روان پریشی فنوتیازینی مانند هالوپریدول، کلرپرومازین و تیوریدازین می‌تواند باعث میدریاز، سیکلپلژی (۸۹) و پیگمانتاسیون ملتحمه، قرنيه، پلک و شبکیه با استفاده طولانی‌مدت از آن‌ها گردند (۹۰). سیلدنافیل که برای اختلال عملکرد نعوظ پس از HCT مورد استفاده قرار می‌گیرد می‌تواند باعث ایجاد اختلال رنگ بینی آبی یا بیش روشن بینی نور شود (۹۱). قطره‌های چشمی ضدالتهاب غیراستروئیدی به‌ویژه در خشکی چشم می‌تواند باعث نکروز استرومای قرنيه شوند؛ لذا از تجویز آن در بیماران مبتلا به GVHD چشمی اجتناب شود (۹۲).

نتیجه‌گیری

اگرچه عوارض چشمی غیر GVHD پس از HCT نادر است، توصیه می‌شود ارزیابی اولیه چشمی قبل از HCT

جدول شماره ۱: عوارض چشمی پس از پیوند سلول خون ساز				
عوارض	وقوع	عوامل خطر	توصیه پیشگیرانه	توصیه درمانی
کاتاراکت	۱۱-۱۰۰ درصد در بزرگسالان ^{۴۵} ، ۴-۷۶ درصد در کودکان ^{۶-۷}	TBI ^{۱-۱۰} ، کورتیکواستروئید ^{۱۴-۱۶} ، آلوزنیک 9HCT	TBI چند دوزی به جای تک دوز ^۸ ، رژیم غیر TBI ^{۱۱} ، محافظ لنز ^{۱۰}	جراحی ^{۱۶}
عفونت باکتریایی	19% <2	نوتروپنی ^{۱۷} ، نقص ایمنی هومورال ^{۱۸}	معاینه چشمی	قطره‌های آنتی‌بیوتیکی چشمی، آنتی‌بیوتیکی خوراکی یا داخل وریدی، تزریق داخل ویتره ^{۳۰}
عفونت قارچی	19,20% <2	فانگمی ^{۳۱} ، سرکوب سیستم ایمنی ^{۳۱}	با معاینه چشمی یا فانگمی ^{۳۱}	قطره‌های آنتی‌فانگال چشمی، آنتی‌فانگال خوراکی یا داخل وریدی، تزریق داخل ویتره ^{۳۳}
عفونت پروتوزوئری	0.3-0.5% ^{۲۱-۲۲}	عفونت قبل از HCT ^{۱۱} ، ایمنی سلولی مختل شده ^{۲۱}	بررسی غربالگری قبل از HCT در صورت اسکار توکسوپلاسمایی شبکه و سرولوژیک ^{۳۵}	تریمتوپریم-سولفامتوکسازول، پیریماین-سولفادیازین کلیندامایسین، آتواکون یا آزیترومایسین ^{۳۶}
عفونت ویروسی سائتومگال	رتینیت (>۵-۱۰ درصد تمام بیماران HCT، ۲۳%-۵٪ در بیماران مبتلا به وایریمی سائتومگال ^{۳۳-۳۶}	سرواستاتوس مثبت ^{۳۳} ، وایریمی قبل از HCT ^{۳۵} ، فعال شدن مجدد روزانه ۱۰۰،۲۳+ اوج سطح DNA ^{۳۴} تاخیر پیوند لنفوسیت ^{۳۳} GVHD مزمن ^{۲۵،۳۳} عدم تطابق HLA ^{۲۴-۲۵} اهداکننده نامرتب ^{۳۴}	غربالگری معاینه ته چشمی ^{۶-۸} هفته ^{۲۶}	گانسیکلوویر داخل وریدی، والگانسیکلوویر خوراکی، فسکارنت داخل وریدی ^{۲۶} تزریق سلول T اختصاصی ویروس ^{۳۷}
عفونت ویروسی هرپسی	نادر در هرپس ساده ^{۲۵،۲۷} ۲ درصد از عفونت VZV زوستر ^{۳۰}	GVHD مزمن گسترده ^{۲۸}	با معاینه چشمی، آسیکلوویر پیشگیرانه ^{۳۸}	آسیکلوویر خوراکی، والاسیکلوویر، فامسیکلوویر، اسیکلوویر، وریدی ^{۲۷-۲۹}
عفونت آدنوویروسی	نادر	اطلاعاتی وجود ندارد	ارزیابی PCR برای فعال شدن مجدد سیستمیک در بیماران پرخطر ^{۳۹}	سرکوب سیستم ایمنی، سیدوفوویر داخل وریدی ^{۳۹}
درگیری بدخیمی	نادر	اطلاعاتی وجود ندارد	ارزیابی درگیری چشمی در بیماران با بیماری اولیه عودکننده ^{۴۰-۴۳} و در بیماران پرخطر (سابقه درگیری چشمی، بدخیمی جدید مربوط به سیستم عصبی مرکزی) ^{۴۴}	شیمی‌درمانی داخل ویترال، پرتودرمانی، لیزر درمانی فنودینامیک ^{۴۷-۴۹}
میکروواسکولوپاتی رتین ایسکمیک	0-10% ^{۵۱-۵۶، ۲۱-۲۲}	TBI ^{۵۰، ۵۲} سیکلوسپورین ^{۵۰} رژیم درمانی بوسولفان یا کارموستین ^{۵۱-۵۲}	اجتناب از تابش اشعه در اطراف چشم، کنترل سطح مهارکننده کلسیورین ^{۵۷}	کاهش یا برداشتن مهارکننده‌های کلسیورین، درمان فشارخون بالا، GVHD و میکروآتزیوپاتی مرتبط با پیوند ^{۵۸}
گلوکوم	0.4-1.7% ^{۶۱-۶۲}	تابش درمانی ^{۶۳} ، کورتیکواستروئید موضعی یا سیستمیک ^{۶۴، ۶۵}	تونومتري	قطع استروئیدها ^{۶۶} ، داروی موضعی ضد گلوکوم ^{۶۷-۶۸} ، تریاکولکتومی ^{۶۹}
انسداد ورید رتین	نادر	فشارخون بالا، هایپرلیپیدمی، دیابت، انعقاد پذیری بیش از حد، هیپرواسکوزیتی ^{۶۸}	فوندوسکوپی	تزریق ضد VEGF داخل ویتره ^{۷۴-۷۵}
خونریزی رتین	3.2% ^{۷۲}	سیتوپنی، ترومبوسیتوپنی ^{۷۲}	فوندوسکوپی	نگه‌داشتن تعداد پلاکت‌ها بیش از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر ^{۷۲}
دکلمان رتین	<1% ^{۷۰، ۷۳}	رتینیت سائتومگال ^{۷۸}	فوندوسکوپی	لیزر یا جراحی ^{۷۸}

مخفف: TBI، تابش کل بدن؛ HCT، پیوند سلول‌های خون‌ساز؛ GVHD، بیماری پیوند در مقابل میزبان.

جدول شماره ۲: داروهای دارای توکسیسیته چشمی در پیوند سلول‌های خون‌ساز			
دارو	عوارض چشمی	فراوانی	توصیه پیشگیری درمانی
سیتوزین آرابینوزید	کراتوکنژکتیویت گاهی فتوفوبی، درد وتاری ^{۹۳}	شایع	قطره چشمی استروئید پیشگیرانه ^{۹۴} قطره چشم و دزوکسی سیتیدین قبل از شروع درمان ^{۹۴}
ایمانتینیب	ادم پری اربیتال ^{۹۴}	گاهی	کمپرس گرم
کورتون سیستمیک	کاتاراکت ^{۱۲،۱۳،۸۱} ، گلوکوم ^{۶۲،۶۴،۶۵}	شایع	محدودیت مصرف ^{۶۲}
کورتون موضعی	کاتاراکت ^{۱۲،۱۳،۸۱} ، گلوکوم ^{۶۲،۶۴،۶۵} و کراتیت ^{۹۶}	شایع	مانیتورینگ فشار چشم و کاتاراکت ^{۱۶،۶۴}
سیکلوسپورین سیستمیک	رتینوپاتی میکروواسکولار ^{۸۸}	نادر	قطع دارو
سیکلوسپورین موضعی	قرمزی، سوزش ^{۸۳}	گاهی	تجویز لوپریکانت ^{۸۴}
تاکرولیموس موضعی	سوزش ^{۸۲}	شایع	قطع دارو ^{۸۲}
فتوتیازین‌ها	پیگمانتاسیون غیرطبیعی پلک‌ها، ملتحمه بین پلکی و قرنيه با مصرف طولانی‌مدت، کاهش تطابق و رسوب در لنز ^{۹۰}	شایع	قطع دارو ^{۹۰}
ضد افسردگی سه حلقه‌ای	میدریازیس، سیکلوپلزی، تاری دید، پرسبایویی، اختلالات بینایی خفیف و زودگذر، کاهش اشک، خشکی چشم، حملات گلوکوم (آنتی-کولینرژیک) ^{۸۹}	شایع	قابل تحمل، اجتناب در تنگی زاویه ^{۸۹}
مهارکننده‌های سرتونین	میدریازیس، کاهش تطابق، افزایش IOP، گلوکوم، تاری بینایی ^{۸۹}	شایع	بهبودی با قطع دارو ^{۸۹}
آنتی هیستامین‌ها	میدریازیس (آنتی کولینرژیک)، خشکی چشم، کاهش تطابق، ندرتاً گلوکوم زاویه بسته (آنتی کولینرژیک) ^{۸۶}	شایع	گذرا، برگشت پذیر، اجتناب در تنگی زاویه ^{۸۶}
مشمع اسکاپولامینی	آنیزو کوریا، میدریازیس، خشکی چشم ^{۸۸}	شایع	خودداری از مالش چشم با انگشت بعد از استفاده ^{۸۸}
وریکونازول	تاری دید، اختلال رنگ بینی، فتوفوبی، توهم تصویری ^{۸۵}		داروی جایگزین ^{۸۵}
داروهای اختلال نعوظ	آبی بینی ^{۹۱}	شایع	بهبودی پس از قطع ^{۹۱}
داروهای NSID	قرمزی، سوزش، سمیت اپیتلیال قرنيه، نکروز استروما (ذوب قرنيه) با خشکی چشم ^{۹۲}	گاهی	محدودیت استفاده از آن در خشکی چشم یا GVHD ^{۹۱}

مخفف: IOP، فشار داخل چشم؛ GVHD، بیماری پیوند در مقابل میزبان؛ NSID، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی

References

- Socie G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2003; 101: 3373–3385.
- Inamoto Y, Lee SJ. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica*. 2017; 102: 614–625.
- Battiwalla M, Hashmi S, Majhail N, Pavletic S, Savani BN, Shelburne N. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: Developing Recommendations to Improve Survivorship and Long-Term Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23: 6–9.
- Jeppesen H, Sengeløv H, Eriksson F, Kiilgaard JF, Andersen ST, Lindegaard J, et al. Chronic ocular graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in Denmark - factors associated with risks and rates in adults according to conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*. 2020.
- Wang JCC, Mustafa M, Teichman JC, O'Donnell H, Broady R, Yeung SN. Risk factors associated with severity of dry eye syndrome in ocular graft-versus-host disease. *Can J Ophthalmol*. 2020;S0008-4182(19)30618-30610.
- Shamloo K, Barbarino A, Alfuraih S, Sharma A. Graft Versus Host Disease-Associated Dry Eye: Role of Ocular Surface Mucins and the Effect of Rebamipide, a Mucin Secretagogue. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(14):4511-4519.
- Borel C, Ahmad I, Ceballos P, Desbrosses Y, Hamzy F, Ravinet A, et al. [Hematopoietic stem cell transplantation ocular complications: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer*. 2020;S0007-4551(20)30257-30255.

8. Hoehn ME, Vestal R, Calderwood J, Gannon E, Cook B, Rochester R, et al. Ocular Complications in School-Age Children and Adolescents after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2020;213:153-160.
9. Frączkiewicz J, Sęga-Pondel D, Kazanowska B, Ussowicz M. Eltrombopag Therapy in Children With Rare Disorders Associated With Thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(2):113-117.
10. Molina B, González-Vicent M, Valls I, Díaz MÁ. Ocular toxocariasis in a pediatric patient undergoing a bone marrow transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(9):617-618.
11. Lee CJ, Kim S, Tecca HR, Bo-Subait S, Phelan R, Brazauskas R, et al. Late effects after ablative allogeneic stem cell transplantation for adolescent and young adult acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2020;4(6):983-992.
12. Saglio F, Zecca M, Pagliara D, Giorgiani G, Balduzzi A, Calore E, et al. Occurrence of long-term effects after hematopoietic stem cell transplantation in children affected by acute leukemia receiving either busulfan or total body irradiation: results of an AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(10):1918-1927.
13. Shinde A, Yang D, Frankel P, Liu A, Han C, Del Vecchio B, et al. Radiation-Related Toxicities Using Organ Sparing Total Marrow Irradiation Transplant Conditioning Regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(5):1025-1033.
14. Jung EE, Greer C, Patel VR. Vision loss, gaze palsy, and nystagmus in a patient with leukemia. *J Clin Neurosci*. 2020;78:422-425.
15. Pflugrath AE, Brar VS. Bilateral optic nerve and retinal infiltration as an initial site of relapse in a child with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100695.
16. Dunn JP, Jabs DA, Wingard J, Enger C, Vogelsang G, Santos G. Bone marrow transplantation and cataract development. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1367-1373.
17. Tichelli A, Gratwohl A, Egger T, Roth J, Prunte A, Nissen C et al. Cataract formation after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 1175-1180.
18. Kinori M, Bielorai B, Souroujon D, Hutt D, Ben-Bassat Mizrahi I, Huna-Baron R. Ocular complications in children after hematopoietic stem cell transplantation without total body irradiation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253: 1397-1402.
19. Frisk P, Hagberg H, Mandahl A, Soderberg P, Lonnerholm G. Cataracts after autologous bone marrow transplantation in children. *Acta Paediatr*. 2000; 89: 814-819.
20. Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, Mori M, Meyer W, Fisher L et al. Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 32: 661-670.
21. Belkacemi Y, Labopin M, Vernant JP, Prentice HG, Tichelli A, Schattenberg A et al. Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 41: 659-668.
22. Van Kempen-Harteveld ML, van Weel-Sipman MH, Emmens C, Noordijk EM, van der Tweel I, Revesz T et al. Eye shielding during total body irradiation for bone marrow transplantation in children transplanted for a hematological disorder: risks and benefits. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 31: 1151-1156.
23. Fahnehjelm KT, Tornquist AL, Olsson M, Winiarski J. Visual outcome and cataract development after allogeneic stem-cell transplantation in children. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007; 85: 724-733.
24. Van Kempen-Harteveld ML, Struikmans H, Kal HB, van der Tweel I, Mourits MP, Verdonck LF et al. Cataract-free interval and severity of cataract after total body irradiation and bone marrow transplantation: influence of treatment parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48: 807-815.
25. Najima Y, Kakihana K, Ohashi K, Yamamoto N, Kobayashi T, Yamashita T et al. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of cataracts following hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2011; 86: 508-510.

26. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337: 8–14.
27. Tear Fahnehjelm K, Tornquist AL, Olsson M, Backstrom I, Andersson Gronlund M, Winiarski J. Cataract after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood. *Acta Paediatr.* 2016; 105: 82–89.
28. de Melo Franco R, Kron-Gray MM, De la Parra-Colin P, He Y, Musch DC, Mian SI et al. Outcomes of cataract surgery in graft-versus-host disease. *Cornea.* 2015; 34: 506–511.
29. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 1143–1238.
30. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016; 95: 1435–1455.
31. Tabbara KF, Al-Ghamdi A, Al-Mohareb F, Ayas M, Chaudhri N, Al-Sharif F et al. Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ophthalmology.* 2009; 116: 1624–1629.
32. Coskuncan NM, Jabs DA, Dunn JP, Haller JA, Green WR, Vogelsang GB et al. The eye in bone marrow transplantation. VI. Retinal complications. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112: 372–379.
33. Sumi M, Aosai F, Norose K, Takeda W, Kirihara T, Sato K et al. Acute exacerbation of *Toxoplasma gondii* infection after hematopoietic stem cell transplantation: five case reports among 279 recipients. *Int J Hematol.* 2013; 98: 214–222.
34. Decembrino N, Comelli A, Genco F, Vitullo A, Recupero S, Zecca M et al. Toxoplasmosis disease in paediatric hematopoietic stem cell transplantation: do not forget it still exists. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 1326–1329.
35. Crippa F, Corey L, Chuang EL, Sale G, Boeckh M. Virological, clinical, and ophthalmologic features of cytomegalovirus retinitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 214–219.
36. Jeon S, Lee WK, Lee Y, Lee DG, Lee JW. Risk factors for cytomegalovirus retinitis in patients with cytomegalovirus viremia after hematopoietic stem cell transplantation. *Ophthalmology.* 2012; 19: 1892–1898.
37. Hiwarkar P, Gajdosova E, Qasim W, Worth A, Breuer J, Chiesa R et al. Frequent occurrence of cytomegalovirus retinitis during immune reconstitution warrants regular ophthalmic screening in high-risk pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 1700–1706.
38. Larochelle MB, Phan R, Craddock J, Abzug MJ, Curtis D, Robinson CC et al. Cytomegalovirus Retinitis in Pediatric Stem Cell Transplants: Report of a Recent Cluster and the Development of a Screening Protocol. *Am J Ophthalmol.* 2017; 175: 8–15.
39. Chen Y, Scieux C, Garrait V, Socie G, Rocha V, Molina JM et al. Resistant herpes simplex virus type 1 infection: an emerging concern after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 927–935.
40. Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, Griffith J, Akhtar M, DesJardin J et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000; 6: 44–49.
41. Walton RC, Reed KL. Herpes zoster ophthalmicus following bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23: 1317–1320.
42. Castleton A, Kottaridis PD. A case of ‘red eye’ post allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39: 241–242.
43. Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, Eller AW, Nguyen MH, Peacock JE Jr. et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology.* 1994; 101: 1302–1309.
44. Shah VM, Tandon R, Satpathy G, Nayak N, Chawla B, Agarwal T et al. Randomized clinical study for comparative evaluation of fourth-generation fluoroquinolones with the combination of fortified antibiotics in

- the treatment of bacterial corneal ulcers. *Cornea*. 2010; 29: 751–757.
45. Kramer M, Kramer MR, Blau H, Bishara J, Axer-Siegel R, Weinberger D. Intravitreal voriconazole for the treatment of endogenous *Aspergillus* endophthalmitis. *Ophthalmology*. 2006; 113: 1184–1186.
 46. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Rajaraman R, Prajna L, Srinivasan M et al. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131: 422–429.
 47. Martino R, Bretagne S, Einsele H, Maertens J, Ullmann AJ, Parody R et al. Early detection of *Toxoplasma gondii* in peripheral blood samples after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 67–78.
 48. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, van Ruyven RL, Klok AM, Hoyng CB et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134: 34–40.
 49. Leen AM, Bollard CM, Mendizabal AM, Shpall EJ, Szabolcs P, Antin JH et al. Multicenter study of banked third-party virus-specific T cells to treat severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013; 121: 5113–5123.
 50. Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW, Lietman PS. Acyclovir prophylaxis of herpessimplex-virus infections. *N Engl J Med*. 1981; 305: 63–67.
 51. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis*. 2012; 14: 555–563.
 52. Green W, Rao PK, Harocopos GJ. Extradurallary Relapse of Acute Myelogenous Leukemia Presenting as a Large Serous Retinal Detachment. *Ocul Oncol Pathol*. 2017; 3: 95–100.
 53. Matsuo T, Tanaka T, Ichimura K, Meguri Y. Intraocular Relapse with Hypopyon and Retinal Infiltrates after Chemotherapy and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Extranodal NK/T-Cell Lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2015; 55: 157–161.
 54. Rothova A, Ooijman F, Kerkhoff F, Van Der Lelij A, Lokhorst HM. Uveitis masquerade syndromes. *Ophthalmology*. 2001; 108: 386–399.
 55. Cohen VM, Dinakaran S, Parsons MA, Rennie IG. Transvitreal fine needle aspiration biopsy: the influence of intraocular lesion size on diagnostic biopsy result. *Eye(Lond)*. 2001; 15: 143–147.
 56. Hormigo A, Abrey L, Heinemann MH, DeAngelis LM. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: diagnosis and treatment. *Br J Haematol*. 2004; 126: 202–208.
 57. Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, Doolittle ND, Siegal T, Neuwelt EA et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology*. 2002; 109: 1709–1716.
 58. Wiegel T, Bottke D, Kreusel KM, Schmidt S, Bornfeld N, Foerster MH et al. External beam radiotherapy of choroidal metastases--final results of a prospective study of the German Cancer Society (ARO 95-08). *Radiother Oncol*. 2002; 64: 13–18.
 59. Kaliki S, Shields CL, Al-Dahmash SA, Mashayekhi A, Shields JA. Photodynamic therapy for choroidal metastasis in 8 cases. *Ophthalmology*. 2012; 119: 1218–1222.
 60. Gratwohl A, Gloor B, Hahn H, Speck B. Retinal cotton-wool patches in bone-marrow-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1983; 308: 1101.
 61. Hirst LW, Jabs DA, Tutschka PJ, Green WR, Santos GW. The eye in bone marrow transplantation. I. Clinical study. *Arch Ophthalmol*. 1983; 101: 580–584.
 62. Bernauer W, Gratwohl A, Keller A, Daicker B. Microvasculopathy in the ocular fundus after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med*. 1991; 115: 925–930.
 63. Johnson DW, Cagnoni PJ, Schossau TM, Stemmer SM, Grayeb DE, Baron AE et al. Optic disc and retinal microvasculopathy after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell support. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 24: 785–792.
 64. Bylsma GW, Hall AJ, Szer J, West R. Atypical retinal microvasculopathy after

- bone marrow transplantation. *Clin Exp Ophthalmol*. 2001; 29: 225–229.
65. Westeneng AC, Hettinga Y, Lokhorst H, Verdonck L, van Dorp S, Rothova A. Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Cornea*. 2010; 29: 758–763.
 66. Ivanir Y, Shimoni A, Ezra-Nimni O, Barequet IS. Prevalence of dry eye syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea*. 2013; 32: e97–101.
 67. Aissopou EK, Papatthanassiou M, Nasothimiou EG, Konstantonis GD, Tentolouris N, Theodossiadis PG et al. The Keith-Wagener-Barker and Mitchell-Wong grading systems for hypertensive retinopathy: association with target organ damage in individuals below 55 years. *J Hypertens*. 2015; 33: 2303–2309.
 68. Kaushik M, Pulido JS, Schild SE, Stafford S. Risk of radiation retinopathy in patients with orbital and ocular lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84: 1145–1150.
 69. Cooper AE, Cho JH, Menges S, Masood S, Xie J, Yang J et al. Immunosuppressive Treatment Can Alter Visual Performance in the Royal College of Surgeons Rat. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016; 32: 296–303.
 70. Avery R, Jabs DA, Wingard JR, Vogelsang G, Saral R, Santos G. Optic disc edema after bone marrow transplantation. Possible role of cyclosporine toxicity. *Ophthalmology*. 1991; 98: 1294–1301.
 71. Lopez PF, Sternberg P Jr., Dabbs CK, Vogler WR, Crocker I, Kalin NS. Bone marrow transplant retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1991; 112: 635–646.
 72. Hillier RJ, Ojaimi E, Wong DT, Mak MYK, Berger AR, Kohly RP et al. Aqueous Humor Cytokine Levels and Anatomic Response to Intravitreal Ranibizumab in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*. 2018; 136: 382–388.
 73. Baker KS, Ness KK, Weisdorf D, Francisco L, Sun CL, Forman S et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia*. 2010; 24: 2039–2047.
 74. Saboo US, Amparo F, Shikari H, Dana R. Prevalence of ocular hypertension and glaucoma in patients with chronic ocular graft-versus-host disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254: 923–928.
 75. Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, Fujii M, Kawata T, Kawaguchi O et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 44: 599–605.
 76. Tatematsu Y, Ogawa Y, Abe T, Kamoi M, Uchino M, Saijo-Ban Y et al. Grading criteria for chronic ocular graft-versus-host disease: comparing the NIH eye score, Japanese dry eye score, and DEWS 2007 score. *Sci Rep*. 2014; 4: 6680.
 77. Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, Zhong Y, Chalam KV. Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging*. 1999; 15: 439–450.
 78. Kwok AK, Lam DS, Ng JS, Fan DS, Chew SJ, Tso MO. Ocular-hypertensive response to topical steroids in children. *Ophthalmology*. 1997; 104: 2112–2116.
 79. Katz G, Dubiner H, Samples J, Vold S, Sall K. Three-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2%. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131: 724–730.
 80. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S, Low-Pressure Glaucoma Study G. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151: 671–681.
 81. Im L, Allingham RR, Singh I, Stinnett S, Fekrat S. A prospective study of early intraocular pressure changes after a single intravitreal triamcinolone injection. *J Glaucoma*. 2008; 17: 128–132.
 82. Rubin B, Taglienti A, Rothman RF, Marcus CH, Serle JB. The effect of selective laser trabeculoplasty on intraocular pressure in patients with intravitreal steroid-induced elevated intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2008; 17: 287–292.
 83. Zhou JQ, Xu L, Wang S, Wang YX, You QS, Tu Y et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology*. 2013; 120: 803–808.
 84. Yoo YS, Na KS, Shin JA, Park YH, Lee JW. Posterior Eye Segment Complications Related to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell

- Transplantation. *Retina*. 2017; 37: 135–143.
85. Campa C, Alivernini G, Bolletta E, Parodi MB, Perri P. Anti-VEGF Therapy for Retinal Vein Occlusions. *Curr Drug Targets*. 2016; 17: 328–336.
 86. Epstein DL, Algere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology*. 2012; 119: 2587–2591.
 87. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. 2012; 119: 802–809.
 88. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011; 118: 2453–2460.
 89. Pikkell YY, Sharabi-Nov A, Beiran I, Pikkell J. Comparison of anti-vascular endothelial growth factors, laser treatments and a combination of the both for treatment of central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*. 2016; 9: 431–433.
 90. Eid AJ, Bakri SJ, Kijpittayarit S, Razonable RR. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2008; 10: 13–18.
 91. Peng KL, Chen SJ, Lin PY, Hsu WM, Yang MH, Tzeng CH et al. Exudative bullous retinal detachment after peripheral blood stem cell transplantation. *Eye(Lond)*. 2005; 19: 603–606.
 92. Wiznia RA, Rose A, Levy AL. Occlusive microvascular retinopathy with optic disc and retinal neovascularization in acute lymphocytic leukemia. *Retina*. 1994; 14: 253–255.
 93. Alloin AL, Barlogis V, Auquier P, Contet A, Poiree M, Demeocq F et al. Prevalence and risk factors of cataract after chemotherapy with or without central nervous system irradiation for childhood acute lymphoblastic leukaemia: an LEA study. *Br J Haematol*. 2014; 164: 94–100.
 94. Abud TB, Amparo F, Saboo US, Di Zazzo A, Dohlmán TH, Ciolino JB et al. A Clinical Trial Comparing the Safety and Efficacy of Topical Tacrolimus versus Methylprednisolone in Ocular Graft-versus-Host Disease. *Ophthalmology*. 2016; 123: 1449–1457.
 95. Dastjerdi MH, Hamrah P, Dana R. High-frequency topical cyclosporine 0.05% in the treatment of severe dry eye refractory to twice-daily regimen. *Cornea*. 2009; 28: 1091–1096.
 96. Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, Eberwein P, Reinhard T, Bertz H et al. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Cornea*. 2012; 31: 299–310.
 97. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents : pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs*. 2004; 64: 1997–2020.
 98. Slattery A, Liebelt E, Gaines LA. Common ocular effects reported to a poison control center after systemic absorption of drugs in therapeutic and toxic doses. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014; 25: 519–523.
 99. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. *Drugs*. 2007; 67: 75–93.
 100. Jaanus SD. Ocular side effects of selected systemic drugs. *Optom Clin*. 1992; 2: 73–96.
 101. Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs*. 2010; 24: 501–526.
 102. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf*. 2008; 31: 127–141.
 103. Laties AM, Fraunfelder FT. Ocular safety of Viagra, (sildenafil citrate). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1999; 97: 115–125; discussion. 125-118.
 104. Gaynes BI, Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. *Drug Saf*. 2002; 25: 233–250.
 105. Lass JH, Lazarus HM, Reed MD, Herzig RH. Topical corticosteroid therapy for corneal toxicity from systemically administered cytarabine. *Am J Ophthalmol*. 1982; 94: 617–621
 106. Fraunfelder FW, Solomon J, Druker BJ, Esmali B, Kuyil J. Ocular side-effects associated with imatinib mesylate (Gleevec). *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003; 19: 371–375.