

Per Frisk, doktorand, leg läkare, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala

Hans Hagberg, docent, överläkare, onkologiska kliniken

Agneta Mandahl, docent, överläkare, ögonkliniken

Per Söderberg, överläkare, ögonkliniken; samtliga vid Akademiska sjukhuset, Uppsala

Gudmar Lönnerholm, professor, överläkare, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala (gudmar.lonnerholm@kbh.uu.se)

Katarakt hos barn efter autolog benmärgstransplantation

En vanlig, men behandlingsbar, komplikation

II Benmärgstransplantation har utvecklats till standardbehandling av hematologiska maligniteter som inte svarat på, eller förväntas svara på, konventionell cytostatikaterapi.

Det finns tre olika typer av benmärgstransplantation (BMT):

Allogen BMT innebär att patienten efter förbehandling med höga doser cytostatika, eventuellt även helkroppsbestrålning, erhåller benmärg från en donator med liknande vävnadstyp.

Autolog BMT innebär att patienten återfår den egna benmärg som togs om hand och frystes in när patienten (efter cytostatikabehandling) bedömdes vara fri från sin sjukdom, dvs i klinisk remission.

Syngen BMT är den tredje typen av BMT, där donator och mottagare är monozygota tvillingar.

Förbehandlingens främsta uppgift i samband med autolog BMT är att utradera maligna cellkloner, och helkroppsbestrålningen läggs till bl a för att nå lokaler som penetreras dåligt av cytostatika, såsom centrala nervsystemet och testiklar. Fördelen med autolog BMT är dels att man inte behöver leta efter en lämplig donator, dels att man slipper den speciella typ av reaktion där immunkompetenta celler i donatormärgen reagerar mot mottagaren, s k »graft versus host disease» (GVHD). Det senare innebär följaktligen att den autologt transplanterade inte behöver de läkemedel som används för att förebygga/mildra GVHD. Detta får vägas mot viss risk för infusion av tumörceller samt sämre antitumoral effekt. På senare tid har antalet allogena benmärgstransplantationer vid leukemi ökat på bekostnad av autolog BMT. Det beror dels på att man med molekylärbiologisk teknik lättare kan hitta lämpliga givare i de växande donatorregistren, dels på insikten att GVHD också har en antitumoral effekt, graft versus leukemi-effekt.

På grund av den mycket kraftiga behandling som BMT innebär, och som adderas till tidigare cytostatika- och strål-

SAMMANFATTAT

Benmärgstransplantation har utvecklats till standardbehandling av hematologiska maligniteter som inte svarat på, eller förväntas svara på, konventionell cytostatikaterapi.

Autolog benmärgstransplantation innebär att patienten, efter förbehandling, återfår egen benmärg.

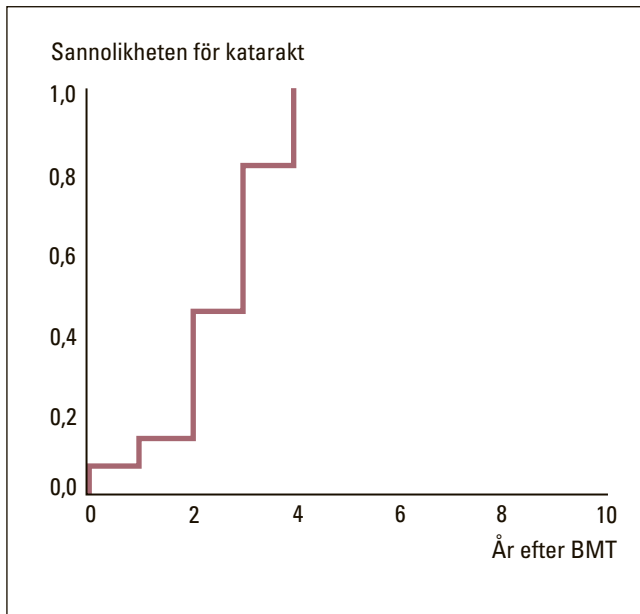
Kataraktogena faktorer ingår ofta i behandlingen, t ex joniserande strålning i form av helkroppsbestrålning, kortikosteroider samt vissa cytostatika.

29 barn som genomgått autolog benmärgstransplantation följdes i fyra till tio år (median åtta år). Samtliga 21 barn som förbehandlats med helkroppsbestrålning utvecklade bakre subkapsulär katarakt efter ett till fyra år (median tre år). Sex barn genomgick kataraktoperation på grund av synnedbättring som påverkade deras vardagsaktiviteter.

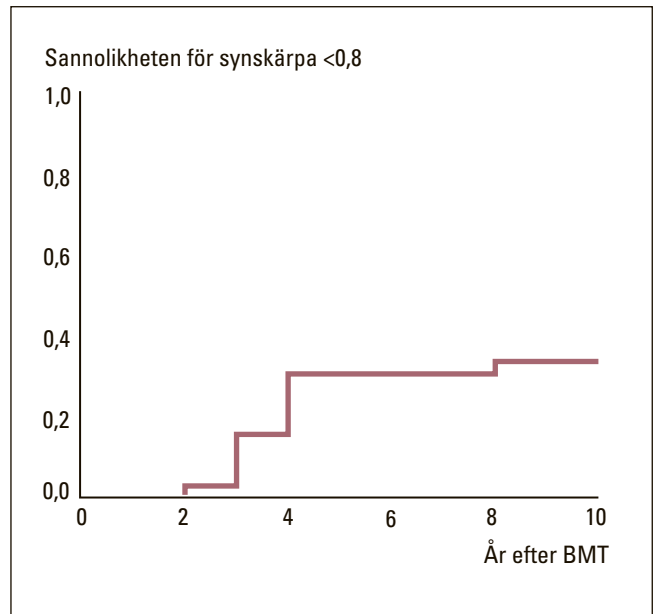
Då katarakt är en behandlingsbar komplikation är den viktig att diagnostisera. Det är därför nödvändigt med regelbunden uppföljning, framför allt av mindre barn som inte själva så lätt kan uttrycka att de ser dåligt.

behandling, kan man förvänta sig biverkningar från flera organsystem i efterförloppet. Kända biverkningar efter BMT inkluderar katarakt, hormonella bristtillstånd och infertilitet samt sekundära maligniteter. Påverkan på organsystem som hjärta, lungor, lever, njurar och CNS är också beskrivna.

Vad gäller utvecklingen av katarakt efter BMT har fram-



Figur 1. Sannolikheten för att utveckla katarakt hos patienter som erhållit helkroppsbestrålning.



Figur 2. Sannolikheten för att utveckla signifikant katarakt, definierad som bästa korrigerade synskärpa mindre än 0,8 i åtminstone ett öga, hos patienter som erhållit helkroppsbestrålning.

för allt två riskfaktorer stått i fokus: dels den joniserande strålning som ges i form av helkroppsbestrålning, dels de kortikosteroider som används för att mildra GVHD vid allogen BMT. Till skillnad från förfarandet vid lokal strålterapi mot huvudet av andra orsaker skyddar man inte ögat i samband med helkroppsbestrålning för att minimera risken att maligna celler undkommer behandlingen. Även vissa cytostatika, framför allt busulfan, förmodas öka risken för katarakt.

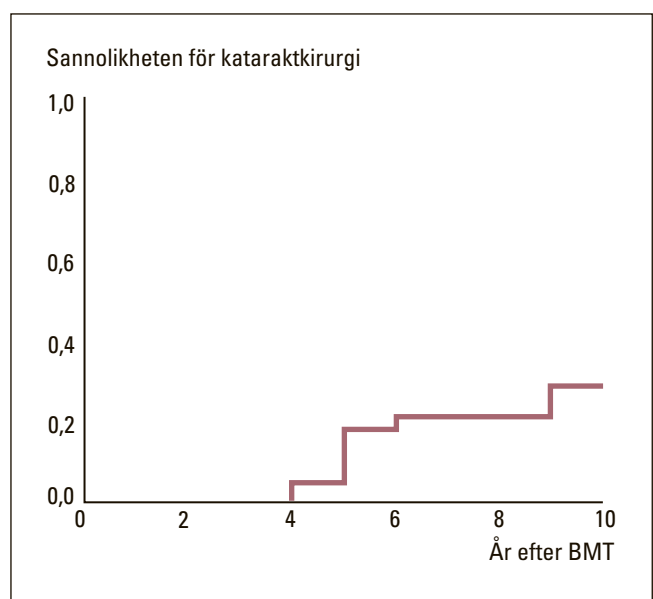
Av erfarenhet vet man att många biverkningar inte utvecklas förrän lång tid efter BMT, varför det är nödvändigt att följa transplantationspatienten under mycket lång tid. De barn som presenteras här har följts regelbundet både på hemorten och med årliga kontroller i Uppsala upp till tio år efter transplantationen.

II Material och metod

När denna studie genomfördes hade 48 barn genomgått autolog (n=47) eller syngen BMT (n=1) på Akademiska sjukhuset i Uppsala. I studien inkluderades de 29 barn (nio flickor och 20 pojkar) som följts i mer än fyra år (Tabell I). 18 barn hade recidiverat dessförinnan, och ett barn hade följts i mindre än fyra år. Barn med akut lymfatisk leukemi och lymfoblastiskt lymfom förbehandlades med prednisolon, teniposid, daunorubicin, vinkristin, cyklofosamid och cytarabin samt helkroppsbestrålning, som regel bestående av 7,5 Gray givet i en seans med doshastigheten 0,15 Gray/minut. Den senast transplanterade i denna grupp erhöll dock uppdelad (fraktionerad) helkroppsbestrålning bestående av totalt 12 Gray uppdelad på sex seanser under tre dagar. Nio barn hade tidigare fått kranieell bestrålning i doser varierande mellan 18 och 26 Gray för att förebygga eller behandla ett CNS-recidiv.

Barn med akut myeloisk leukemi förbehandlades med busulfan och cyklofosamid, medan de med storcelligt anaplastiskt lymfom och Hodgkins sjukdom erhöll biskloronitrosourea (BCNU), etoposid, cytarabin och cyklofosamid.

Barnen genomgick ögonundersökning före BMT, därefter årligen på Akademiska sjukhuset. Samtliga undersökningar utfördes av ögonspecialister och inkluderade undersökning



Figur 3. Sannolikheten för behov av kataraktkirurgi hos patienter som erhållit helkroppsbestrålning.

av ögonlinsen med spaltlampa och bestämning av synskärpan. Kataraktens svårighetsgrad skattades indirekt genom dess inverkan på synskärpan. Signifikant katarakt definierades som bästa korrigerade synskärpa mindre än 0,8. Hos en flicka med grav synnedsättning på grund av bilateral atrofi av synnerverna efter tidigare behandling av CNS-leukemi utgick bedömningen av kataraktens svårighetsgrad. Medianuppföljningstiden var åtta år (4–10 år). Överlevnadsanalys enligt Kaplan–Meier användes för att beräkna dels sannolikheten för att utveckla katarakt, respektive signifikant katarakt, dels behovet av kataraktkirurgi.

II Resultat

Två barn med akut lymfatisk leukemi hade katarakt redan vid den ögonundersökning som gjordes före BMT. Båda hade ti-

Tabell 1. Kliniska data för 29 barn som genomgått autolog benmärgstransplantation. ALL, akut lymfatisk leukemi. LBL, lymfoblastiskt lymfom. AML, akut myeloidisk leukemi. HD, Hodgkins sjukdom. LCAL, storcelligt anaplastiskt lymfom.

| | Helkroppsbestrålning | Ej helkroppsbestrålning |
|---------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Antal patienter | 21 | 8 |
| Kön (pojke/flicka) | 13/8 | 7/1 |
| Diagnos | ALL (19) LBL (2) | AML (4) HD (2) LCAL (2) |
| Medianålder vid BMT (spridning) | 9 år (4–18) | 13 år (2–18) |
| Tidigare kraniell bestrålning | 9 | 0 |

digare fått kraniell bestrålning. Under uppföljningen observerades katarakt hos 22 av 29 barn (76 procent). Katarakten var i samtliga fall av den bakre subkapsulära typen och var, med ett undantag, bilateral. Mediantiden från BMT till dess att katarakten observerades första gången var tre år; samtliga fall var påvisbara fyra år efter BMT (Figur 1).

Alla som utvecklade bilateral katarakt hade fått helkroppsbestrålning i sin förbehandling. Omvänt utvecklade alla som hade fått helkroppsbestrålning bilateral katarakt, även den pojke som fått fraktionerad bestrålning (Figur 1). En flicka med akut lymfatisk leukemi behandlades med kortison i sju månader efter BMT på grund av strålninginducerad lungfibros. Hon utvecklade katarakt tre år efter BMT, men hennes synskärpa är 1,0 ännu åtta år efter BMT.

Två huvudförlopp

Två huvudsakliga förlopp kunde urskiljas. Antingen var katarakten stationär och synskärpan väsentligen opåverkad under hela den fortsatta uppföljningen, eller också progredierade katarakten snabbt, synskärpan försämrades tidigt under uppföljningen (Figur 2) och krävde då oftast kirurgisk korrektion (Figur 3). Sex barn (tio ögon) krävde kirurgisk korrektion, som i samtliga fall bestod av implantation av intraokulär lins efter extrakapsulär kataraktextraktion. Indikationen för operation var synnedsättning som påverkade vardagsaktiviteter. Mediansynskärpan före kirurgi i de opererade ögonen var 0,4 (0,1–0,7).

Medianuppföljningstiden efter kirurgi var fyra år (1–5 år). På grund av sekundär katarakt krävde sex opererade ögon behandling med YAG-laser efter ett och ett halvt års uppföljning (1–3 år). Mediansynskärpan var 0,9 (0,1–1,0) vid den senaste postoperativa undersökningen. Inga postoperativa komplikationer observerades. Sammanlagt utvecklade åtta barn signifikant katarakt, medan de övriga tolv barnen med bilateral katarakt bibehöll väsentligen opåverkad synskärpa under hela uppföljningen.

Vi kunde inte identifiera några tydliga bakgrundsskillnader mellan dessa två grupper. De barn som tidigare fått kraniell bestrålning utvecklade inte signifikant katarakt, eller krävde operation, oftare än övriga. De båda barn som hade katarakt redan före BMT hade dock fått kraniell bestrålning, och som grupp utvecklade de som fått kraniell bestrålning signifikant katarakt ett år tidigare än övriga.

II Diskussion

Vi fann bakre subkapsulär katarakt hos 22 av de 29 patienter som genomgått autolog benmärgstransplantation och som varit recidivfria i mer än fyra år (76 procent). Förutom i ett fall med unilaterala katarakt hade samtliga fått helkroppsbestrål-

ning före BMT. Omvänt gällde att alla som hade fått helkroppsbestrålning utvecklade bilateral katarakt. Detta talar för att helkroppsbestrålningen är den främsta kataraktogena faktorn i den givna behandlingen. Tidigare studier av katarakt efter helkroppsbestrålning som givits i en seans anger kumulativa incidenssiffror varierande mellan 12 och 100 procent [1–7]. Den av oss givna totaldosen på 7,5 Gray är lägre än den som använts vid de flesta transplantationscentra, men uppvägs effektmässigt av den förhållandevis höga doshastigheten [7, 8].

Vi har, liksom flertalet centra, på senare år gått över till fraktionerad helkroppsbestrålning eftersom det finns data som talar för att katarakt då utvecklas långsammare och kanske är lindrigare [6, 7, 9].

Vissa cytotatika har också förmodats öka risken för katarakt, framför allt busulfan [10]. Detta samband har dock aldrig påvisats i någon uppföljningsstudie efter BMT. I vår patientgrupp hade fyra barn med akut myeloidisk leukemi förbehandlats med busulfan i höga doser. Trots lång uppföljning (median sex år) utvecklade ingen av dem katarakt.

Samband mellan kortikosteroider och katarakt

Att långtidsbehandling med kortikosteroider ger upphov till katarakt har setts i samband med ett stort antal sjukdomar [11]. Sambandet mellan kortikosteroider och kataraktutveckling har även observerats i flera studier efter allogen BMT [4–6, 9]. I vår patientgrupp erhölet endast en patient långtidsbehandling med kortikosteroider.

Det är därför av stort intresse att jämföra våra patienter med dem som i allt väsentligt liknar våra men som genomgått allogen BMT, där kortikosteroider ofta ges för att mildra GVHD. I två andra nordiska material har Lappi och medarbetare samt Calissendorff och medarbetare studerat kataraktutvecklingen hos barn som genomgått allogen BMT [2, 3] och som förbehandlats med helkroppsbestrålning given som 10 Gray i en seans. De fann att bakre subkapsulär katarakt utvecklades hos 100 procent respektive 94 procent, dvs en kumulativ incidens i samma storleksordning som i vår grupp. Däremot verkade graden vara svårare, och fem år efter BMT hade i stort sett ingen av patienterna bibehållen synskärpa på 1,0 (Calissendorff 1/32 ögon, Lappi 0/5 ögon), att jämföras med 18/32 ögon i vår grupp. En del av förklaringen är sannolikt skillnader i användningen av kortikosteroider, men skillnader i hur helkroppsbestrålningen gavs kan också ha spelat roll.

Både strålning och steroider ger morfologiskt upphov till samma typ av katarakt, s k bakre subkapsulär katarakt, vilken skall skiljas från den senila katarakten som drabbar framför allt linsens centrala delar. Den naturliga incidensen av bakre subkapsulär katarakt är mycket låg i en pediatrik population. Mekanismerna bakom kataraktutveckling efter joniserande strålning och kortikosteroider är inte i detalj kända.

Komplikationer ovanliga

Tack vare de snabba framstegen inom ögonkirurgin får katarakt anses vara en i sammanhanget relativt lindrig biverkning. Möjliga komplikationer till kataraktoperation som näthinneavlossning och makulaödem är ovanliga, ca 2/1 000 operationer, men måste ändå beaktas då de kan ge bestående skada. Det finns en tendens att avvakta med operation när det gäller barn, då barnet vid ingreppet förlorar något så väsentligt som ackommodationsförmågan, och därför kan vara bättre ställt med en ackommodationsduglig lins med måttlig katarakt [12].

Att vara opererad på bara ena ögat kan också vara besvär-

ligt, dels för att ackommodationsförmåga finns bara på det icke opererade ögat, dels för att den artificiella intraokulära linsen medför en något annorlunda synkvalitet än den ursprungliga biologiska linsen.

Förbehandlingen inför autolog BMT syftar främst till att eliminera eventuellt kvarvarande maligna celler. Till en början var strålning, ensam eller i kombination med cytostatika, den dominerande behandlingsmetoden. Eftersom helkroppsbestrålning, förutom katarakt, kan medföra infertilitet, tillväxthämning, hormonella störningar och risk för sekundära maligniteter har man med åren prövat olika cytostatikakombinationer, dock sällan i randomiserade studier. Kombinationen busulfan-cyklofosamid är idag en etablerad förbehandling vid myeloida leukemier, medan antileukemisk effekt vid lymfoid malignitet ej är säkert visad [13-15]. Liksom flertalet transplanterande centra i världen inkluderar vi därför helkroppsbestrålning i behandlingen före autolog BMT vid den sistnämnda diagnosen.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis var incidensen av bakre subkapsulär katarakt hög efter autolog benmärgstransplantation där förbehandlingen inkluderade helkroppsbestrålning. Sex av 21 strålade barn krävde operation, medan övriga bibehöll god synskärpa under uppföljningsperioden.

Då katarakt är en behandlingsbar komplikation är den viktig att diagnostisera. Det är därför nödvändigt med regelbunden uppföljning, framför allt av mindre barn som inte själva så lätt uttrycker att de ser dåligt. Detta gäller även efter operation på grund av risken för sekundär kataraktutveckling.

Referenser

1. Deeg HJ, Flourmoy N, Sullivan KM, Sheehan K, Buckner CD, Sanders JE, et al. Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:957-64.
2. Lappi M, Rajantie J, Uusitalo RJ. Irradiation cataract in children after bone marrow transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;28:218-21.
3. Calissendorff B, Bolme P, el Azazi M. The development of cataract in children as a late side-effect of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:427-9.
4. Hamon MD, Gale RF, Macdonald ID, Smith OP, Collis CH, Skeggs DBL, et al. Incidence of cataracts after single fraction total body irradiation: the role of steroids and graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:233-6.
5. Tichelli A, Gratwohl A, Egger T, Roth J, Prunte A, Nissen C, et al. Cataract formation after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1993;119:1175-80.
6. Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, Motomi 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;32:661-70.
7. Belkacemi Y, Ozsahin M, Pene F, Rio B, Laporte JP, Leblond V, et al. Cataractogenesis after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:53-60.
8. Fife K, Milan S, Westbrook K, Powles R, Tait D. Risk factors for requiring cataract surgery following total body irradiation. *Radiother Oncol* 1994;33:93-8.
9. Dunn JP, Jabs DA, Wingard J, Enger C, Vogelsang G, Santos GH. Bone marrow transplantation and cataract development. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1367-73.
10. Vizek M, Oster MW. Ocular side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 1982;49:1999-2002.
11. Urban RC, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986;31:102-10.
12. Calissendorff B, Bolme P. Cataract development and outcome of surgery in bone marrow transplanted children. *Br J Ophthalmol* 1993;77:36-8.

13. Ringdén O, Ruutu T, Remberger M, Nikoskelainen J, Volin L, Vindelöv L, et al. A randomized trial comparing busulfan with total body irradiation as conditioning in allogeneic marrow transplant recipients with leukemia. *Blood* 1994;83:2723-30.
14. Davies S, Ramsay N, Klein J, Weisdorf D, Bolwell B, Cahn JY, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:340-7.
15. Apperley JF, Girinsky T, Friedrich W, Goldstone A, Niethammer D, Rosti G. Conditioning regimens. In: Apperley JF, Gluckman E, Gratwohl A, editors. *Blood and marrow transplantation, the EBMT handbook*. Paris: European School of Haematology, Hospital Saint-Louis; 2000. p. 99-115.

SUMMARY

Cataract in children after autologous bone marrow transplantation
A common, but treatable, side effect

Per Frisk, Hans Hagberg, Agneta Mandahl, Per Söderberg, Gudmar Lönnnerholm

Läkartidningen 2002;99:1444-7

Bone marrow transplantation (BMT) is an established treatment of hematological malignancies in children. With a rapidly increasing number of long-term survivors, more attention is focused on late sequelae to this therapy. Several cataractogenic factors are involved in BMT, such as ionizing irradiation, corticosteroid treatment, and chemotherapeutic agents. Lens opacity is therefore a potential late side-effect of BMT.

The incidence and degree of cataract in 29 children who had undergone autologous or syngeneic BMT were recorded. Median follow-up was eight years (4-10 years). 21 children had received total body irradiation prior to BMT; they all developed cataract of the posterior subcapsular type after three years (median). Six children needed surgical repair in the form of intraocular lens implantation after extracapsular cataract extraction.

Correspondence: Gudmar Lönnnerholm, Akademiska Barnsjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden (gudmar.lonnerholm@kbh.uu.se)