

Transplante de Limbo

Limbal transplantation

Samuel Rymer ⁽¹⁾

RESUMO

Este artigo faz uma revisão bibliográfica sobre o tratamento cirúrgico das doenças da superfície ocular, utilizando-se transplante de limbo córneo-conjuntival. Tece inicialmente algumas considerações sobre as principais causas de alteração da superfície ocular e em seguida, descreve trabalhos que evidenciam o papel das “stem cells” (células germinativas) do epitélio corneano e a sua localização no limbo. Finalmente, descreve as diferentes técnicas cirúrgicas que empregam o limbo córneo-conjuntival e os resultados obtidos.

Palavras-chave: Transplante de limbo; Células germinativas; Superfície ocular.

A superfície ocular normal é coberta pelo epitélio conjuntival e corneano, cada qual com fenótipos celulares correspondentes. A córnea é coberta por um epitélio escamoso estratificado com junções intercelulares firmemente aderidas, o que lhe confere uma superfície óptica adequada. Por outro lado, o epitélio conjuntival contém células caliciformes que produzem a camada mucosa do filme lacrimal. Estes fenótipos epiteliais são vitais na manutenção da integridade da superfície ocular ¹.

Queimaduras químicas ou térmicas severas, especialmente as causadas por substâncias alcalinas, doenças das membranas mucosas, como Síndrome de Stevens-Johnson ou Doença de Lyell, aniridia ou cirurgias múltiplas do segmento anterior podem determinar alterações da superfície ocular, levando a graves complicações como: defeitos epiteliais persistentes, úlceras tróficas, neovascularização, necrose corneana ou até perfurações oculares ². Estes fenômenos ocorrem, particularmente, quando além da destruição do epitélio corneano e conjuntival, há importante comprometimento do limbo ³. A anatomia clínica do limbo foi observada por Vogt em 1921 ⁴, quando descreveu projeções presentes na conjuntiva perilimbar, perpendicular à córnea. Em 1971, Davanger & Evansen ⁵ sugeriram que estas projeções perilimbares fossem a fonte das células germinativas (CG) precursoras do epitélio corneano.

Estudos recentes utilizando anticorpos monoclonais sugerem a existência de CG localizadas na camada basal do epitélio limbar e que parecem ser as precursoras do epitélio corneano ⁶⁻⁸.

Schermer, Galvin, Sun ⁶ sugeriram que a falta de expressão da proteína 64 kD, que reage com o anticorpo monoclonal AE5, nas células basais limbares, indica que elas são menos diferenciadas do que as outras células do epitélio corneano e que assim, elas representam as CG do epitélio corneano.

Corroborando estes achados, Chen & Tseng ⁹ evidenciaram que a

⁽¹⁾ Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFRGS.
Chefe do Serviço de Córnea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

remoção cirúrgica da região limbar resulta em crescimento de epitélio com fenótipo corneano anormal.

Kenyon & Tseng⁷, em 1989, publicaram trabalho mostrando que transplantes limbares em pacientes com queimaduras químicas oculares, resultaram em regeneração do epitélio corneano e boa transparência corneana, com melhores resultados do que os obtidos com transplantes conjuntivais.

Em 1983, Thoft & Friend¹⁰ propuseram a teoria XYZ, que seria um equilíbrio entre o movimento centrípeto das células epiteliais, o movimento das células basais em direção às células superficiais e a taxa de descamação da superfície corneana.

Após uma lesão epitelial corneana, a recuperação depende do movimento centrípeto do epitélio viável mais próximo^{5,11,12}. Em casos de defeitos epiteliais envolvendo somente uma porção da córnea, o epitélio da córnea adjacente preenche o defeito epitelial. No entanto, um defeito epitelial completo requer epitélio do limbo¹³.

Em ferimentos extensos da córnea e limbo, o epitélio conjuntival representa a única fonte de regeneração epitelial^{5,14}.

Kenyon¹⁵, em 1982, ao estudar a terapia de úlceras corneanas, confirma que qualquer que seja a fonte de regeneração de epitélio, este, permanecendo intacto, previne o desenvolvimento de ulceração corneana, estéril ou microbiana.

Clinicamente está bem estabelecido que após uma severa queimadura química, o crescimento de epitélio conjuntival na superfície corneana está associado com retardo de epitelização, neovascularização superficial e profunda, persistência de células calciformes e erosões epiteliais recorrentes devido a uma adesão epitelial anormal da membrana basal¹³.

Se a perda de CG é completa, freqüentemente ocorre “pannus” superficial resultando em fenótipo conjuntival ou “conjuntivalização” desta nova superfície^{16,17}.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DAS ALTERAÇÕES DA SUPERFÍCIE OCULAR

Transplante de limbo corneano

O conceito de “superfície ocular” foi introduzida por Thoft², em 1977, que foi o primeiro a descrever a idéia de reconstrução da superfície ocular, ao publicar uma série de cinco casos de queimaduras químicas severas unilaterais, tratadas com transplante autólogo da conjuntiva bulbar do olho contralateral. Havia a convicção, reforçada mais tarde por outros trabalhos^{5,18} de que o epitélio conjuntival, em um processo chamado de transdiferenciação, adquirisse características morfológicas, bioquímicas e funcionais do epitélio corneano, ou seja, adquiriria um fenótipo corneano. Apesar da boa resposta inicial, alguns destes casos não tiveram boa evolução, apresentando progressiva neovascularização¹⁹. Reforçando esta idéia, relatos de trabalho experimental em coelhos demonstraram também que o tratamento de queimaduras químicas da superfície ocular empregando transplante

de conjuntiva bulbar, sem utilização do limbo, levava a maus resultados com vascularização e conjuntivalização da superfície corneana^{1,20-24}.

Kenyon & Tseng, em 1989, foram os primeiros a publicar a técnica de transplante autólogo de limbo córneo-conjuntival em doenças unilaterais da superfície ocular⁷. Eram empregados enxertos livres de tecido limbar utilizando 0,5 mm de córnea livre centralmente e 2 mm de conjuntiva bulbar periféricamente. Várias séries foram relatadas após, utilizando a mesma técnica²⁵⁻²⁸. O transplante autólogo de limbo é baseado no conceito que o epitélio limbar contém a população de CG para proliferação e diferenciação de epitélio corneano e tem sido indicado em uma variedade de doenças da superfície ocular presumivelmente causadas por deficiência de CG (queimaduras térmicas e químicas, ceratopatia induzida por lentes de contato, aniridia e falência da superfície ocular após múltiplos procedimentos cirúrgicos)⁷.

O transplante autólogo de limbo tem indicação nas alterações unilaterais da superfície ocular, estando o olho contralateral em boas condições. Isto pode ocorrer em queimaduras químicas ou térmicas unilaterais, úlceras tróficas e ceratopatias associadas ao uso de lentes de contato.

No entanto, nas patologias bilaterais da superfície ocular, como queimaduras bilaterais, doença de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, penfigóide cicatricial, deve-se utilizar a técnica de transplante alogênico de limbo, quer seja o doador um familiar com HLA compatível, quer empregando-se limbo de doador cadáver com utilização de imunossupressão sistêmica.

A primeira tentativa de transplante alogênico de limbo foi descrita por Thoft & Friend¹⁰, em 1983, que chamaram de ceratopitelioplastia um procedimento cirúrgico que consistia em colocar no limbo córneo-escleral lenticulas de estroma corneano coberto de epitélio, utilizando doador cadáver.

Outras séries foram publicadas, nas quais os autores utilizavam tecido de doador cadáver para transplante alogênico de limbo, empregando imunossupressão sistêmica²⁹⁻³¹.

Kwitko, Marinho, Barcaro et al.³² (1995) foram os primeiros a relatar o uso de tecido doador de parentes, com pareamento HLA, em transplantes alogênicos de limbo. Os autores avaliaram a eficácia do transplante alogênico de limbo conjuntival em doze olhos de dez pacientes apresentando doenças da superfície ocular, dos quais três eram resultado de queimaduras químicas alcalinas, um apresentando queimadura térmica e os oito restantes com doenças das membranas mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e síndrome de Lyell). O fechamento completo do epitélio ocorreu num tempo médio de 7,8 dias. O seguimento foi de 17,2 meses e os pacientes doadores (parentes) não apresentaram complicações oculares.

No entanto, a retirada de limbo corneano não é isenta de complicações para o olho doador. Chen & Tseng⁹, em 1990, em estudo experimental em coelhos demonstraram que a retirada total do limbo levava a severas complicações corneanas.

Vários autores concluíram que mesmo a remoção cirúrgica

parcial da zona limbar – técnica utilizada para obtenção do tecido doador nos transplantes de limbo corneano- induz a deficiência limbar parcial importante, podendo resultar em defeitos epiteliais persistentes, vascularização e conjuntivalização da superfície corneana^{25,28,33}.

Transplante de limbo conjuntival

Outros relatos³⁴⁻³⁷ demonstraram bons resultados no tratamento de doenças da superfície ocular utilizando somente transplante de limbo conjuntival, sem a retirada de limbo corneano, evitando a ceratectomia preconizada na técnica de Kenyon & Tseng⁷ e portanto, diminuindo o risco de deficiência límbica induzida no doador³³.

O transplante de limbo conjuntival utiliza como fonte doadora, a conjuntiva perilímbica, que inclui a paliçada de Vogt, onde se sabe existir CG e que provavelmente são transplantadas em número suficiente para estimular a proliferação e diferenciação de epitélio corneano normal, promovendo a melhora da acuidade visual, melhora da transparência corneana, estabilização do epitélio corneano e diminuição da neovascularização corneana³².

SUMMARY

This manuscript reviews the surgical management of ocular surface disease using limbal grafting. Initially, some considerations about the main causes of ocular surface disorders are discussed. After, reports showing the role of corneal stem cells and its location at the limbus and the different surgical techniques are described.

Keywords: *Limbal grafting; Stem cells; Ocular surface.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tsai RJF, Tseng SCG. Human allograft transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea* 1994;13:389-400.
2. Thoft RA. Conjunctival transplantation. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1425-7.
3. Shapiro MS, Friend J, Thoft RA. Corneal re-epithelization from the conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:135-42.
4. Vogt A. The limbus. In: *Textbook and Atlas of Slit Lamp Microscopy of the Living Eye*. 3 ed. Wayenborgh: Bonn-Bad Godsberg, 1921; p.52-3.
5. Davenger M, Evensen A. Role of the pericorneal papillary structure in renewal of corneal epithelium. *Nature* 1971;229:560-1.
6. Schermer A, Galvin S, Sun TT. Differentiation-related expression of a major 64-K corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. *J Cell Biol* 1986;103:49-54.
7. Kenyon KR, Tseng SCG. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology* 1989;96:709-23.
8. Lauwerins B, Van Den Oord JJ, Missotten L. The transitional zone between limbus and peripheral cornea. An immunohistochemical study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:1991-9.
9. Chen JJY, Tseng SCG. Corneal epithelial wound healing in partial limbal deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1301-14.
10. Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z, hypothesis of corneal epithelial maintenance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:1442-3.
11. Kuwabara T, Perkins DG, Cogan DG. Sliding of the epithelium in experimental corneal wounds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1976;15:4-14.
12. Jumblatt MM, Neufeld AH. A tissue culture essay of corneal epithelial wound closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:8-13.
13. Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: Current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol* 1997;41:275-313.
14. Huang AJW, Tseng SCG. Corneal epithelial wound healing in the absence of limbal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:96-105.
15. Kenyon KR. Decision making in the therapy of external eye disease: noninfected corneal ulcers. *Ophthalmology* 1982;89:44-51.
16. Geggel HS, Thoft RA, Friend J. Histology of human conjunctival transplantation. *Cornea* 1984;3:11-5.
17. Tseng SCG. Concept and application of limbal stem cells. *Eye* 1989;3:141-57.
18. Thoft RA, Friend J, Murphy HS. Ocular surface epithelium and corneal vascularization in rabbits. I The role of wounding. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:85-92.
19. Tseng SC, Chen JJ, Huang AJ et al. Classification of conjunctival surgeries for corneal disease based on stem cell concept. *Ophthalmology Clin North Am* 1990;3:595-610.
20. Kruse FE, Chen JJY, Tsai RJF, et al. Conjunctival transdifferentiation is due to the incomplete removal of limbal basal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1903-13.
21. Hirst LW, Fogle JA, Kenyon KR et al. Corneal epithelial regeneration and adhesion following acid burns in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23:764-73.
22. Dua HS, Gomes JAP, Singh A. Corneal epithelial wound healing. *Br J Ophthalmol* 1994;78:401-8.
23. Wei ZG, Wu RL, Lavker RM et al. In vitro growth and differentiation of rabbit bulbar, fornix and palpebral conjunctival epithelia: implications on conjunctival epithelial transdifferentiation and stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:1814-28.
24. Dua HS. Stem cells of the ocular surface: scientific principles and clinical applications. *Br J Ophthalmol* 1995;79:968-9.
25. Tsai RJF, Sun TT, Tseng SCG. Comparison of limbal and conjunctival autograft transplantation in corneal surface reconstruction in rabbits. *Ophthalmology* 1990;97:446-55.
26. Durand L, Fages F, Burillon C. Greffe lamellaire corneó-conjonctivale "inlay", premier temps préparatoire du traitement chirurgical des séquelles des brûlures de cornée. *J Fr Ophthalmol* 1990;13:17-23.
27. Ronk JF, Ruiz-Esmenjaud S, Osorio M et al. Limbal conjunctival autograft in a subacute alkaline corneal burn. *Cornea* 1994;13:465-8.
28. Tan DHT, Ficker LA, Buckley RJ. Limbal transplantation. *Ophthalmology* 1996;103:29-35.
29. Chen JJ, Tseng SCG. Abnormal corneal epithelial wound healing in partial-thickness removal of limbal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2219-33.
30. Tsai RJF, Tseng SCG. Human allograft transplantation for corneal surface for corneal surface reconstruction. *Cornea* 1994;13:389-400.
31. Tsubota K, Toda I, Saito H. Reconstruction of the corneal epithelium by limbal allograft transplantation for severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 1995;102:1486-96.
32. Kwitko S, Marinho D, Barcaro S, et al. Allograft conjunctival transplantation for bilateral ocular surface disorders. *Ophthalmology* 1995;102:1020-5.
33. Marinho DR. Estudo experimental comparativo da cicatrização epitelial corneana em olhos de coelhos com deficiência parcial de limbo corneano e conjuntival. São Paulo, 1997. p.56-57 [Tese- Mestrado – Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina].
34. Schliapnik JR, Bahamondes M. Rehabilitación de la superficie ocular. Decor-ticación corneal, queratectomia superficial y transplante de epitelio conjuntival limbar. *Arch Chil Oftalmol* 1991;48(2):21-34.
35. Schliapnik JR. Cirugia conjuntival por indicación corneal. *Arch Chil Oftalmol* 1991;48:73-80.
36. Clinch TE, Goins KM, Cobo LM. Treatment of contact lens-related ocular surface disorders with autologous conjunctival transplantation. *Ophthalmology* 1992;99:634-8.
37. Carvalho MJ, Moura RC, Cunha M, et al. Transplante autógeno de conjuntiva no tratamento de queimaduras graves. *Arq Bras Oftal* 1994;57:167-69.