

Objawy oczne będące powikłaniami chorób alergicznych i ich leczenie

Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Szaflik

Dr n. med.
Anna Zaleska-
Żmijewska

Katedra i Klinika Okulistyki II
Wydział Lekarski WUM

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n.
med. Jerzy Szaflik

D I A G N O S T Y K A

Ocular symptoms and side effects of ocular allergies and their treatment

S U M M A R Y

Allergy symptoms that affect the eyes are common in adults and children worldwide. They are often associated with nasal allergy symptoms. Traditionally, allergy investigations have focused on nasal symptoms; however, evidence suggests that ocular symptoms are particularly prevalent in seasonal allergic rhinitis (SAR) sufferers. Each type of ocular allergy is associated with ocular redness, itching, and tearing. SAC and PAC are well defined and known as immunoglobulin E (IgE)-mediated mast-cell response. It leads to the production of mediators such as histamine, leukotriene C4 (LTC4), and prostaglandin D2 (PGD2). Atopic (AKC) and vernal (VKC) keratoconjunctivitis are severe types of ocular allergic disease characterized by conjunctival inflammation and corneal involvement. Several different immune cell populations (mast cells, eosinophils, and lymphocytes) may cause severe symptoms in AKC and VKC. Also in SAC, in addition to the mast-cell response, multiple cytokines appear in tears. In this paper we describe several complications which may be found in ocular allergy, especially corneal disorders in AKC and VKC, dry eye syndrome and side effects of systemic' allergy treatment such as cataract and glaucoma.

Choroby alergiczne dotyczą około 25% społeczeństwa. Zwykle są one związane z objawami nosowymi alergii, dlatego też większość badań klinicznych dotyczy tego zagadnienia. Objawy oczne alergii są często powiązane z objawami nosowymi i właśnie one są zgłaszane przez pacjenta jako najbardziej uciążliwe w życiu codziennym. Każdy rodzaj alergii ocznej wiąże się z zaczerwienieniem i łzawieniem oczu, z towarzyszącym im świądem. Sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (SAC) i całoroczne alergiczne zapalenie spojówek (PAC) są najlepiej zdefiniowanymi, IgE- zależnymi, alergiami narządu wzroku. W ich przebiegu dochodzi do produkcji mediatorów zapalenia: histaminy, leukotrienu C4 i prostaglandyn. Atopowe (AKC) i wiosenne (VKC) zapalenie spojówki i rogówki są ciężkimi chorobami alergicznymi oczu, często współwystępującymi z ogólną alergią, które mogą powodować trwałe upośledzenie widzenia. Różne populacje komórek zapalnych (tucznych, eozynofików, limfocytów) są odpowiedzialne za ciężkie

powikłania w AKC i VKC. W pracy opisano różnego rodzaju powikłania oczne będące wynikiem przewlekłych procesów zapalnych na powierzchni gałki ocznej, wynikające zarówno z przebiegu schorzeń alergicznych, jak i mogące być wynikiem stosowanego leczenia.

Szaflik J.: Objawy oczne będące powikłaniami chorób alergicznych i ich leczenia. *Alergia*, 2011, 4: 19-24

Oczna manifestacja alergii towarzyszy najczęściej schorzeniom innych narządów, występujących na tym tle, takim jak: alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry, czy astma oskrzelowa. Alergia oczna często bywa przeoczana przy obecności astmy i objawów nosowych alergii.

Epidemiologia alergii ocznych

W badaniu ISAAC (The International Study of Asthma and Allergy in Childhood) stwierdzono występowanie objawów ocznych wraz z objawami nosowymi alergii w 0,8-14,9% wśród dzieci 6-7 letnich. Procent ten zwiększał się do 39% u dzieci 13-14 letnich. Częstotliwość objawów nosowych alergii wynosi od 13% do 34% w krajach Europy Zachodniej. Dane z USA z programu NHANES III (US Third National Health and Nutrition Examination Survey) wykazały, że objawy oczne alergii w populacji osób dorosłych dotykają nawet 40% osób, w rocznym okresie obserwacji.(1)

Tradycyjnie większość opracowań dotyczących alergii koncentruje się na objawach nosowych. Pierwsze statystyki próbujące ocenić problem alergii ocznej niezależnie od alergii nosa datują się na lata 90 XX wieku. Według Bielonego, alergia oczna dotyczy, w zależności od regionu, od 5% do 22% populacji, a z tego połowa to przypadki SAC (1). Badanie NHANES III pokazało, że w miesiącach letnich (od maja do sierpnia) w USA izolowane objawy oczne alergii były stwierdzane częściej niż izolowane objawy nosowe. Inne badanie potwierdziło współwystępowanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa z alergicznym zapaleniem spojówek w reakcji na pyłki cyprysa w 88% przypadków (2).

Badania wśród pacjentów z katarciem siennym wykazały, że objawy oczne jako jedyna manifestacja alergii występowały w 8%, natomiast w połączeniu z objawami nosowymi alergii aż w 85,3%. Patrząc na to z drugiej strony, same objawy nosowe alergii bez zapalenia spojówek zanotowano jedynie u 6,7% badanych. Potwierdza to fakt, że problem alergii ocznych jest tak samo poważny jak objawów nosowych. Objawy oczne są nie tylko częste, ale też bardzo uciążliwe dla pacjenta. W ankietach dotyczących wpływu alergii na komfort życia codziennego alergii oczne zostały umieszczone na pierwszym miejscu jako powodujące znaczące pogorszenie jakości życia.(1) W opracowaniu dotyczącym częstości alergii w USA, ponad 50% osób cierpiących z powodu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, miało również objawy ze strony oczu, a 15% spośród nich wskazało je jako główny problem utrudniający życie.(1)

Przyjmuje się, że ok. 30 % wszystkich alergii ma swój początek właśnie w gałce ocznej (1,6). W części schorzeń alergicznych spojówek stwierdzamy jedynie produkcję przeciwciał IgE we łzach i błonach śluzowych powierzchni gałki ocznej.

Objawy alergii ocznej

Narząd wzroku może być miejscem zarówno ostrych, jak i przewlekłych schorzeń alergicznych. Objawy alergii ze strony oka są szybkie i zwykle dokuczliwe dla pacjenta. Spojówka jest najczęstszym miejscem odczynu alergicznego, ze względu na jej bezpośredni kontakt z alergenami środowiska zewnętrznego (1,6). Bogate unaczynienie

spojówki powoduje szybkie występowanie objawów zapalenia po kontakcie z alergenem. Spojówka ma też własny system odpornościowy. W nabłonku i w blaszce właściwej spojówki rozproszone są limfocyty CD8 i CD4. Komórki tuczne niezbędne do wywołania I typu reakcji immunologicznej zlokalizowane są obficie w tkance łącznej spojówki (6). W przypadku sezonowego alergicznego zapalenia spojówek (SAC) objawy oczne u większości osób współwystępują z katarciem siennym (SAR) przyjmując typową postać pyłkowicy.

SAC często też, nawet o kilka lat, może wyprzedzać objawy sezonowego alergicznego nieżytu nosa (SAR) (1, 3).

Reakcje alergiczne mogą przebiegać z udziałem przeciwciał lub komórek zapalnych. W większości schorzeń alergicznych są to przeciwciała klasy IgE, rzadziej IgG. Reakcja zależna od IgE jest najlepiej poznana i to ona odpowiada za objawy SAC i PAC. Dochodzi w niej do aktywacji komórek tucznych, czyli mastocytów i produkcji histaminy, leukotrienu C 4 (LTC4) i prostaglandyny D2 (PGD2) (1, 2). Komórki tuczne odgrywają kluczową rolę w patogenezie reakcji alergicznej. W spojówce, u osób zdrowych, znajduje się ich między 5000 - 6000 komórek/ mm³. Podczas sezonu pylenia średnia liczba komórek tucznych zwiększa się o 61% u pacjentów z SAC, w porównaniu do osób zdrowych i może pozostać podwyższona nawet poza okresem pylenia. U pacjentów z atopowym zapaleniem spojówek i rogówki (AKC) i wiosennym zapaleniem spojówki i rogówki (VKC) liczba komórek tucznych jest też podwyższona w nabłonku i istocie właściwej rogówki. Aktywowane mastocyty uwalniają szereg cytokin: IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, TNF α i TGF β .

Zapalenia alergiczne spojówek można podzielić na dwie główne grupy:

- niepowodujące trwałych ubytków w widzeniu:
SAC, PAC, Con Bc, GPC
- mogące spowodować trwałe upośledzenie widzenia: **VKC, AKC**

Alergia oczna a przewlekłe zapalenie powierzchni gałki ocznej

Sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (SAC) jest uważane za reakcję, w której objawy są wynikiem aktywacji komórek tucznych. Jednak w odpowiedzi na ich aktywację w komórkach nabłonka spojówki dochodzi również do zwiększenia stężenia limfocytów T i zależnych od nich wielu cytokin prozapalnych. Są one stwierdzane we łzach pacjentów z SAC.

Profil cytokin aktywnych w zapaleniach alergicznych oczu różni się znacznie w różnych postaciach alergii ocznych. W VKC główną rolę odgrywają limfocyty Th2, w AKC limfocyty Th1. W ostrych alergicznych zapaleniach spojówek (AAC), sezonowym alergicznym zapaleniu spojówek (SAC) czy w olbrzymiobrodawkowym zapaleniu spojówki (GPC) nie stwierdza się we łzach podwyższonych znamienne stężeń cytokin prozapalnych, w porównaniu z zapaleniami alergicznymi o cięższym przebiegu- atopowym (AKC) i wiosennym (VKC).

Wczesna faza odpowiedzi zapalnej pojawia się po 20 minutach od ekspozycji na alergen. Faza późna trwa do 6 godzin i charakteryzuje się zwiększeniem stężenia molekuł adhezyjnych, mastocytów, neutrofilów, eozynofików, makrofagów i bazofilów w komórkach nabłonka spojówki(1,7). Degranulacja komórek tucznych indukuje aktywację komórek śródbłonka naczyń, ekspresję chemokin i cząsteczek adhezyjnych. Powoduje to fazę rekrutacji komórek zapalnych w tkance spojówkowej i rozwój fazy późnej alergii ocznej. W drugiej fazie alergicznego zapalenia spojówek przetrwałe zapalenie przebiega z tworzeniem nacieków z eozynofików, neutrofilów, bazofilów i limfocytów T. Dodatkowo

komórki nabłonka spojówki i rogówki mogą wzmacniać odpowiedź zapalną poprzez dalszą produkcję cytokin i chemokin, czego konsekwencją będzie remodeling tkanek.

Stopień metaplastyki komórek nabłonka spojówki i ilość komórek kubkowych spojówki decydują o zachowaniu prawidłowej funkcji powierzchni oka w alergicznym zapaleniu spojówek. Spadek liczby komórek kubkowych poniżej 1000 komórek/mm³ wiąże się z wystąpieniem ciężkich zapaleń powierzchni gałki ocznej. Największe zaburzenia na powierzchni gałki występują u pacjentów z atopowym zapaleniem spojówek i rogówki. Wysokie stężenia IL-4 i IL-5 we łzach w AKC ściśle wiążą się z nasileniem ciężkich powikłań w tej alergii ocznej.

Na podstawie badań in vitro wykazano, że fibroblasty istoty właściwej rogówki działają jak czynnik wzmagający reakcję alergiczną przez zwiększenie ekspresji chemokin i cząsteczek adhezyjnych. Bariera ochronna nabłonka rogówki może ograniczać reakcję alergiczną poprzez zablokowanie penetracji mediatorów zapalnych obecnych we łzach i w istocie właściwej rogówki.

Obecność ubytków nabłonka rogówki wzmacnia eozynofilię w komórkach spojówkowych i tym samym odczyn zapalny. W następstwie tego hamowane są mechanizmy gojenia rogówkowego. Tworzy się w ten sposób błędne koło, samonapędzających się zmian zapalnych na powierzchni oka, w przebiegu alergicznego zapalenia spojówek.

Alergia oczna a zespół suchego oka

Problem alergii ocznych i zespołu suchego oka są coraz częściej ze sobą połączone. Przewlekłe narażenie na występowanie objawów suchego oka lub/i podłoże immunologiczne jego występowania powodują stałe uszkodzenie komórek nabłonka spojówki oraz stymulację odpowiedzi zapalnej. W zespole suchego oka zachodzi specyficzny cykl zmian rogówkowych i spojówkowych. Zwiększeniu ulega osmolarność łez i koncentracja toksyn we łzach. Wykazano, że w zespole suchego oka zmniejszona jest gęstość komórek kubkowych spojówki oraz uszkodzane są komórki macierzyste rąbka rogówki. Jednocześnie stwierdza się podwyższone stężenia mediatorów zapalnych, tj. cytokin i leukotrienów we łzach. Powyższe zmiany w składzie łez i funkcjach powierzchni gałki ocznej mogą prowadzić do rozwoju zmian neurotroficznych (1,3,4).

Do rozwoju zespołu suchego oka w przebiegu alergicznego zapalenia spojówek może dojść w dwóch mechanizmach:

- 1. niestabilności filmu łzowego w przewlekłym procesie zapalnym na powierzchni gałki ocznej**
- 2. powikłań stosowanego leczenia miejscowego i ogólnego – leki przeciwhistaminowe.**

Niestabilność filmu łzowego jest stwierdzana u ponad 62% pacjentów z alergiami ocznymi. Przede wszystkim zaburzenia te dotyczą warstwy lipidowej i śluzowej filmu łzowego. Wielkość warstwy wodnej nie ulega zmianie w alergicznych zapaleniach spojówek. Tak więc mimo występowania nasilonych objawów zespołu suchego oka w alergicznym zapaleniu spojówek podstawowy test diagnostyczny, czyli test Schirmera zwykle jest prawidłowy. Zawsze natomiast nieprawidłowy będzie u tych pacjentów czas przerwania filmu łzowego, czyli BUT. Niestabilność filmu łzowego ma związek z aktywacją eozynofili i uwalnianiem mediatorów reakcji zapalnej w komórkach nabłonka spojówki oraz w komórkach kubkowych spojówki (3,5).

W przebiegu przewlekłego zapalenia dochodzi również do metaplastyki komórek nabłonka spojówki oraz znamiennego zmniejszenia liczby komórek kubkowych. Prowadzi to do zaburzeń jakościowych i ilościowych w składzie warstwy śluzowej filmu łzowego oraz do występującej u wszystkich pacjentów z alergicznym zapaleniem spojówek niestabilności filmu łzowego (3,4,5).

U ponad 78% pacjentów z alergicznym zapaleniem spojówek występuje również znamienne pogrubienie warstwy tłuszczowej filmu łzowego. Prawidłowo, przy otwartym oku, grubość zewnętrznej warstwy filmu łzowego wynosi od 40 do 100 nm. W przebiegu alergii ocznej jej grubość wzrasta do 120- 180 nm, a u części pacjentów nawet do 370 nm (3,4).

Zwiększenie osmolarności łez jest sygnałem do zapoczątkowania reakcji zapalnej na powierzchni oka. (3,4). Wykazano, że wczesne zachorowanie na atopowe alergiczne zapalenie spojówek i rogówki wiąże się ze znamienne częstszym występowaniem zespołu suchego oka w życiu dorosłym. (4). Stwierdza się u tych osób znacznie większe uszkodzenie komórek nabłonka spojówki i rogówki. ciężkie zapalenia spojówki i rogówki w przebiegu AKC i VKC

Atopowe zapalenie spojówki i rogówki (AKC) oraz wiosenne zapalenie spojówki i rogówki (VKC) są ciężkimi zapaleniami alergicznymi charakteryzującymi się przewlekłym zapaleniem na powierzchni oka, w komórkach spojówki oraz różnego typu zaburzeniami rogówkowymi.

Objawy ze strony narządu wzroku obejmują: zapalenie brzegów powiek i skóry powiek, z jej maceracją oraz zmiany zapalne spojówek, z reakcją brodawkową. W długotrwałym przebiegu choroby może dochodzić do spłycenia załamek, głównie powieki dolnej i powstania zrostów między spojówką powiekową i gałką. Do zmian rogówkowych w przebiegu AKC i VKC należą: punktowe ubytki komórek nabłonka, punktowata keratopatia, owrzodzenia rogówki, płytki rogówkowe.

Zmiany te mogą prowadzić do trwałego jej uszkodzenia z wytworzeniem blizn, unaczynieniem rogówki, a w konsekwencji do upośledzenia ostrości wzroku. W patogenezie zmian rogówkowych bierze się pod uwagę kombinację toksycznej epiteliopatii zależnej od czynników pozapalnych oraz mechaniczne uszkodzenie nabłonka rogówki przez rozrośnięte brodawki powieki górnej. Obecność płytek rogówkowych dodatkowo stwarza trudności w nabłonkowaniu ubytków rogówki i bardzo często leczenie zachowawcze jest nieskuteczne. Konieczne staje się wówczas ich chirurgiczne usunięcie, a przed planowanym zabiegiem wskazane jest opanowanie stanu zapalnego spojówki.

W wielu badaniach podkreśla się, że limfocyty T odgrywają główną rolę w nasileniu i utrzymywaniu przewlekłych procesów zapalnych powierzchni oka w AKC i VKC.

W zaburzeniach spojówkowych u pacjentów z VKC główną rolę odgrywają komórki spojówkowe, zarówno nabłonkowe, jak i fibroblasty. Produkują one duże ilości eotaxyny-1, której stężenie we łzach koreluje ze zmianami rogówkowymi w wiosennym zapaleniu spojówki i rogówki. W przebiegu AKC stwierdzone jest podwyższone stężenie eozynofilowego białka podstawowego- MBP w komórkach spojówki. MBP oraz eozynofilowe białko kationowe powodują obniżenie żywotności i wpływają na morfologię komórek nabłonka rogówki. Największe nasilenie zapalenia z odczynem eozynofilowym występuje w AKC. U pacjentów z AKC we łzach stwierdzone jest również zwiększone stężenie TNF- α , IL-5 i IL-4 w porównaniu do osób zdrowych.

W badaniach in vitro udowodniono, że pod wpływem stresu oksydacyjnego dochodzi do polaryzacji limfocytów T w kierunku limfocytów Th2, które są odpowiedzialne za produkcję IL-4, IL-5 i IL-13.

AZS a zapalenie spojówek

Atopowe zapalenie skóry (AZS) może powodować zmiany w narządzie wzroku nawet u 42% chorych. Atopowe zapalenie spojówek i rogówki (AKC) jest oczną manifestacją uogólnionej nadwrażliwości.

Jednym z najgroźniejszych powikłań AKC są owrzodzenia rogówki, mogące prowadzić do trwałego jej zmętnienia i unaczynienia. U dorosłych z AKC w porównaniu z dziećmi z AKC stwierdza się większy procent powikłań ze strony powierzchni gałki ocznej. Wykazano, że u prawie 90% chorych na AZS dochodzi do bakteryjnego zakażenia skóry gronkowcem złocistym lub naskórkowym. Z tego powodu również w przypadkach zmian zapalnych w gałce ocznej zawsze należy podejrzewać tło bakteryjne.

Zmętnienia soczewki u pacjentów z AZS często są stwierdzane już w czasie pierwszorazowej wizyty okulistycznej. Zmiany dotyczą więc osób młodych i najczęściej są obuoczne.

Można wydzielić 4 typy zaćmy atopowej: przednia podtorebkowa • tylna podtorebkowa • korowa i dojrzała (we wszystkich warstwach soczewki) (5, 9).

Prawdopodobnie przyczyną zmętnień soczewki w AZS jest przewlekły stan zapalny w przedniej części ciała szklistego i w ciele rzęskowym, który prowadzi do powstania przednich trakcji witreoretinalnych i zaburzeń odżywiania soczewki. Ten sam mechanizm zmian jest podkreślany w szukaniu patogenez drugiego równie częstego i groźnego powikłania ocznego w AZS, tj. odwarstwienia siatkówki.(6, 7, 8). Uważa się, że u osób z AZS zmiany w przedniej części siatkówki i ciała rzęskowego mogą być następstwem drobnych urazów, np. silnego tarcia powiek i skóry twarzy.(7, 8). Wielu badaczy zwraca uwagę na, będącą wynikiem przewlekłego zapalenia ciała rzęskowego, delikatną strukturę nabłonka ciała rzęskowego, przedniej części siatkówki z rąbkami zębatymi i podstawą ciała szklistego. Wykazano też wyższy niż u osób bez atopii poziom czynników zapalnych w cieczy wodnistej, co wskazuje na przewlekły stan zapalny, ale też może być wynikiem drobnych urazów tępych (tarcie, klepanie) (5).

Hayashi i wsp stwierdzali w ¼ oczu pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, kwalifikowanych do zabiegu usunięcia zaćmy, przedarcia w siatkówce. (5) Najczęściej stwierdzane są przedarcia bardzo obwodowej części siatkówki, tj. w okolicy rąbka zębatego (ok. 72%), czy w pars plicata ciała rzęskowego (ok. 15%). W większości przypadków są to lokalne, płaskie odwarstwienia. Zdecydowana większość odwarstwień może być leczona operacją zewnątrzgałkową. Niestety rokowania są niekorzystne ze względu na częste tworzenie się nowych przedarć i konieczność reperacji (nawet u 25%). (5, 7).

Zaleca się więc, aby każdy pacjent z objawami AZS na skórze twarzy był badany okulistycznie, co dwa miesiące, do momentu wyciszenia objawów skórnych choroby. (5)

Wiosenne zapalenie spojówki i rogówki (VKC) zaczyna się zwykle przed 10 rokiem życia i ok. 3 razy częściej dotyka chłopców. Częściej występuje u rasy czarnej i żółtej, co sugeruje wpływ zarówno czynników środowiskowych jak i genetycznych w rozwoju tej postaci alergii ocznej. Przyjmuje się, że w ciągu roku, dochodzi do wystąpienia 7 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców poniżej 15 roku życia oraz 1 nowe zachorowanie u osób powyżej 16 roku życia na 1 600 000 mieszkańców na rok. Wywiad rodzinny w kierunku atopii występuje u 2/3 chorych, a u 3/4 współistnieją z VKC inne choroby atopowe.

Charakterystyczny w obrazie klinicznym VKC jest przerost brodawek spojówki tarczki górnej (typ powiekowy), pogrubiała spojówka o wyglądzie guzków śluzowych z plamkami Trantasa przy rąbku rogówki (typ rąbkowy). W obu typach VKC mogą wystąpić uszkodzenia rogówki, począwszy od drobnych punktowatych ubytków, do owrzodzeń czy blizn podnabłonkowych. (3, 4).

Tło immunologiczne AKC i VKC

AKC i VKC są to reakcje nadwrażliwości IgE niezależne. VKC jest związana z niespecyficzną proliferacją i aktywacją limfocytów Th2 uwalniających cytokiny IL-3, IL-4 i IL-5. Typowa jest masywna infiltracja tkanek komórkami zapalnymi oraz obecność limfocytów pomocniczych Th2 i cytokin przez nie uwalnianych. Masywne nacieczenia komórkami eozynofilowymi są odpowiedzialne za wystąpienie rogówkowych powikłań alergii. Cytokiny produkowane przez limfocyty Th2: IL-4, IL-13 odgrywają ważną rolę w patogenezie zmian spojówkowych, stymulując migrację, proliferację i produkcję kolagenu przez spojówkowe fibroblasty. Zachwianie równowagi między metaloproteinazami macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP) i ich inhibitorami (TIMMP) prowadzi do tworzenia się brodawek olbrzymich na spojówce powiekowej. Wykazano, że kilkanaście czynników wzrostu, w tym śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (VEGF), ma zwiększoną ekspresję w tkankach pacjentów z VKC i może prowadzić do jej rozrostu i remodelingu. Także enzymy są włączone w proces zapalny i remodeling tkanek. Urokinaza jest znanym zewnątrzkomórkowym aktywatorem fibrynolizy i jest ona produkowana w dużych ilościach przez komórki spojówki będące w stanie zapalnym. W VKC obniżone jest stężenie α 1-antytrypsyny (AAT), inhibitora proteaz, co powoduje zachwianie równowagi między protezami i ich inhibitorami sprzyjając przedłużającemu zapaleniu spojówki. W VKC dochodzi też do zwiększonej ekspresji receptorów muskarynowych i adrenergicznych. Może to wyjaśniać nadmierne wydzielanie komórek kubkowych spojówki, i ich hiperplazję.

Mucyny

Nabłonek spojówki i rogówki są stale narażone na działanie alergenów. Mucyny powierzchni gałki ocznej odgrywają kluczową rolę w ochronie nabłonka spojówki i rogówki. Oprócz roli ochronnej mucyny nawilżają i mają aktywność antybakteryjną.

W AKC dochodzi do metaplastyki komórek nabłonka spojówki i do utraty komórek kubkowych. Pacjenci z AKC mają również obniżone stężenie mucyny związanej z komórkami kubkowymi- MUC5AC. Następstwem tego jest mniejsze nawilżanie powierzchni gałki ocznej i możliwość rozwoju ubytków nabłonka rogówki. Równocześnie ze zmniejszeniem stężenia MUC5AC stwierdzane jest zwiększone stężenie MUC1, 2, 4, które reprezentują mechanizm obronny kompensujący utratę funkcji komórek kubkowych.

W VKC, inaczej niż w AKC, liczba komórek kubkowych spojówki jest ulega zwiększeniu i równocześnie zwiększa się stężenie MUC5AC.

W AKC, w porównaniu do pacjentów z innymi postaciami alergii ocznych i osobami zdrowymi, znamienne obniżona jest czułość rogówki. Fakt ten ma ścisły związek z częstszym występowaniem groźnych powikłań rogówkowych w przebiegu tej choroby. W ciężkich przypadkach może dochodzić do podspojówkowego włóknienia, niewydolności komórek macierzystych rąbka rogówki, zmętnień rogówki i jej patologicznego unaczynienia.

Wpływ leków przeciwalergicznym stosowanych miejscowo na powierzchnię gałki ocznej

Leki stosowane w postaci kropli ulegają wchłonięciu poprzez błony śluzowe gałki ocznej (spojówkę) oraz nosa i nosogardła. Mogą dawać objawy niepożądane zarówno miejscowe, bezpośrednio po zakropleniu, jak i ogólne. Najczęściej spotykanymi objawami są: łzawienie, pieczenie, zadrażnienie spojówkowe. Zwykle dolegliwości ustępują w krótkim czasie po zakropleniu. Utrzymywanie się ich lub znaczne nasilenie może wpływać niekorzystnie na integralność powierzchni gałki ocznej, rozwój lub nasilenie zespołu suchego oka oraz może pogarszać współpracę pacjenta z lekarzem.

W leczeniu alergicznych chorób oczu stosuje się następujące grupy leków:

– preparaty przeciwhistaminowe miejscowe i ogólne

– leki stabilizujące mastocyty miejscowe i ogólne (lodoxamide tromethamine, kromoglikaniany; stabilizatory komórek tucznych działają wolniej niż blokery receptorów histaminowych)

– glikokortykosteroidy miejscowe i ogólne (W chorobach alergicznych oczu są stosowane zarówno miejscowo w postaci kropli lub iniekcji jak i systemowo. Preparaty w postaci kropli do oczu dostępne w Polsce to: dexamethasone i prednisolone acetate oraz trzy leki o najlepszym profilu bezpieczeństwa: fluorometholone, fluorometholone acetate i loteprednol etabonate.

Stosowanie glikokortykosteroidów powinno być krótkotrwałe i ograniczone do okresu zaostrzeń zapalenia oraz zawsze prowadzone wyłącznie pod kontrolą okulistyczną).

– niesteroidowe leki przeciwzapalne miejscowe i ogólne (diclofenac sodium – może być zalecany w leczeniu AKC, VKC i PAC. Znacząco obniża nadreaktywność spojówek, stabilizuje mastocyty i limfocyty, zmniejsza aktywność fibroblastów i komórek nabłonka spojówki)

– leki immunosupresyjne miejscowo i ogólnie

- cyclosporin A i mitomicin C – stosowane w leczeniu VKC i AKC o ciężkim przebiegu, z uszkodzeniem rogówki;
- pimecrolimus i takrolimus – skutecznie wypierają maści steroidowe z leczenia zmian powiekowych w ConBC, AKC i AZS).

Leki przeciwhistaminowe

Skuteczność leczenia miejscowego zależy od możliwości szybkiego uzyskania i długiego utrzymania wysokiego stężenia leku w worku spojówkowym. Z dostępnych na rynku kropli przeciwhistaminowych takie właściwości posiadają: azelastine hydrochloride, epinastine hydrochloride, ketotifen fumarate, olopatadine hydrochloride.

Wykazano, że nasilone objawy alergii ocznej lepiej opanowują preparaty miejscowe niż doustne (17,18).

Olopatadyna, ketotifen, epinastyna oraz azelastyna działają przeciwalergicznymi w wielu mechanizmach: poprzez stabilizowanie mastocytów, blokowanie receptora H1 oraz blokowanie uwalnianie szeregu cytokin i leukotrienów z komórek spojówki. Wiele badań klinicznych potwierdziło ich skuteczność antyhistaminową i antyanafilaktyczną w alergiach sezonowych i przewlekłych, w zapaleniach atopowych skóry i reakcjach alergicznych na leki. Dzięki hamowaniu uwalniania czynników prozapalnych możliwe jest wydłużenie czasu działania leku nawet do 6 tygodni. Notuje się częstsze występowanie miejscowych działań niepożądanych na powierzchni gałki ocznej po ketotifenie (pieczenie, podsychnięcie nabłonka rogówki) niż po innych preparatach z tej grupy terapeutycznej (17,

18). W teście prowokacji spojówkowej, po 20 minutach, olopatadyna i epinastyna szybciej zmniejszyły świąd i zaczerwienienie spojówek w porównaniu do ketotifenu.

Azelastyna

Azelastyna, podobnie jak epinastyna i olopatadyna, jest antagonistą receptora H1 drugiej generacji. Po raz pierwszy znalazła zastosowanie w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, w postaci donosowej i ogólnej. Azelastyna jest tak samo skuteczna jak lewokabastyna w zmniejszeniu objawów całorocznego zapalenia spojówek (PAC). Azelastyna ma zdolność do hamowania syntezy leukotrienów oraz wielu innych mediatorów zapalnych: eozynofilów, neutrofilów, TNF, interleukin. Pod wpływem azelastyny dochodzi do osłabienia molekuł adhezyjnych (ICAM) w komórkach spojówki. W USA azelastyna została zarejestrowana jako jedyny preparat donosowy blokujący receptor H1, a obecnie również ma rejestrację w postaci kropli ocznych (19).

Nadmierne łzawienie po zakropleniu leku może prowadzić do zmniejszenia jego stężenia w worku spojówkowym i w tym mechanizmie mniejszej skuteczności. Prawidłowe funkcjonowanie nabłonka spojówki i rogówki, przy stosowaniu miejscowego leczenia, zależy od tego w jakim zakresie lek podany miejscowo będzie się wchłaniał i jak długo będzie pozostawał na powierzchni gałki ocznej. Penetracja leku jest wzmożona przy uszkodzeniu nabłonka spojówki i rogówki, co ma miejsce w większości długo trwających zapaleń alergicznych spojówek. Zwiększone przenikanie leku przez rogówkę obniża jego stężenie na powierzchni gałki oraz może wywierać niekorzystny efekt związany z obecnością środka konserwującego w kroplach.

Miejscowo stosowane leki przeciwhistaminowe są skuteczniejsze niż leki stosowane ogólnie w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek. Działają szybciej, dając w ciągu kilku sekund po zastosowaniu zmniejszenie objawów ze strony powierzchni gałki ocznej, takich jak: pieczenie świąd, łzawienie czy zaczerwienienie. Leki blokujące receptor H1 nowej generacji dzięki wielokierunkowemu działaniu wykazują też przedłużone działanie miejscowe w porównaniu ze stabilizatorami komórek tucznych czy lekami będącymi jedynie blokerami receptora H1 (levocabastine). Dzięki nim efekt działania leku utrzymuje się do kilku godzin, średnio ośmiu, po jednorazowym zakropleniu.

Zastosowanie miejscowych leków obkurczających naczynia krwionośne nie jest zalecane do przewlekłego leczenia zapaleń alergicznych.

Mimo, że szybko uzyskamy dzięki nim efekt „jasnego oka”, działają one krótko i dają, w tzw. „efekcie odbicia”, nasilenie objawów zapalnych na powierzchni spojówki, czyli „czerwone oko”. Bardzo często też dochodzi do zaburzeń jakościowych filmu łzowego i podrażnienia spojówki, wynikającego z nasilenia zespołu suchego oka, po stosowaniu tej grupy leków (17).

Długotrwałe stosowanie nieodpowiednich leków może prowadzić do pogorszenia stanu miejscowego i dodatkowej reakcji alergicznej, np. na środki konserwujące zawarte w kroplach. W opublikowanych w 2005 roku badaniach Bielony wsp. nie stwierdzili różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami nowych leków antyhistaminowych (epinastyny, azelastyny, olopatadyny) w wywoływaniu efektu suchego oka po jednorazowym zakropleniu. (17)

Skutki uboczne przewlekłego leczenia ogólnego alergicznych chorób innych narządów, w tym astmy, atopowego zapalenia skóry.

Preparaty przeciwhistaminowe i przeciwzapalne, w tym przede wszystkim glikokortykosteroidy, stosowane ogólnie w leczeniu alergii i astmy mogą wywierać działania niepożądane w narządzie wzroku. Głównymi z nich są: zaćma, jaskra wtórna i zespół suchego oka.

Stosowanie steroidów wziewnych wywiera mniejsze działanie niepożądane niż leczenie doustne.

Rozwój zaćmy i jaskry częściej występuje po tzw. „ciężkich” steroidach stosowanych doustnie, w dużej dawce. Powikłania po steroidach będą też częściej dotyczyły pacjentów z wrodzoną nadwrażliwością oka na steroidy (zarówno wziewne jak i doustne).

Jaskra posterydowa

Wystąpienie jaskry wtórnej u pacjentów leczonych steroidami wiąże się z osobniczą nadwrażliwością, która ma związek z mutacją genu TIGR (trabecular meshwork induced glucocorticoid response protein) na chromosomie 1q. Produkt zmutowanego genu-miocyлина (MYOC= TIGR) jest produkowany przez trabekulum i komórki ciała rzęskowego w odpowiedzi na glikokortykosteroidy. Prowadzi to do odkładania się kompleksów mukopolisacharydów w strukturach kąta przesączania, utrudnienia odpływu cieczy wodnistej i wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego. W wyniku podwyższonego trwale ciśnienia wewnątrzgałkowego dochodzi do uszkodzenia nerwu wzrokowego i charakterystycznych ubytków w polu widzenia. Może prowadzić to do nieodwracalnego, znacznego upośledzenia widzenia. Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego zależy od dawki dobowej steroidów. U części pacjentów wzrost ciśnienia jest odwracalny i po zakończeniu leczenia steroidami wraca do wartości wcześniejszych, bez uszkodzenia nerwu wzrokowego.

Wrażliwość osobnicza na steroidy dotyczy: 20-30% całej populacji oraz aż 50-90% pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta. Większa jest też u pacjentów z chorobami naczyniowymi, np. cukrzycą. U pacjentów z nadwrażliwością na steroidy już jednorazowe podanie kropli deksametazonu może powodować znamienne zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Należy o tym pamiętać także u pacjentów z alergią oczną, u których często przepisywane są krople steroidowe. U dzieci leczonych doustnymi steroidami znamienne podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe stwierdzano nawet u 36%.

Zaćma posteroïdowa

Przy ekspozycji na wysokie poziomy prednizolonu in vitro i in vivo dochodzi do tworzenia połączeń steroid-białko w soczewce. Zaćma może wystąpić po każdej formie stosowania steroidów, najczęściej po leczeniu ogólnym (doustnym, dożylnym). Rozwój zaćmy posteroïdowej zależy od:

- wrażliwości osobniczej
- wieku pacjenta
- dawki leku: kumulacji dawki oraz dawki dobowej
- długości leczenia

Częstość wystąpienia zaćmy po stosowaniu doustnych steroidów, co najmniej 1 rok, w dawkach >10 mg/d w leczeniu astmy wynosi: u dzieci 29%, u dorosłych 27%. Istnieje również korelacja między wystąpieniem zaćmy, a zaburzeniami wzrostu u dzieci na przewlekłej steroidoterapii systemowej. Różne są wyniki badań dotyczących wpływu wziewnych steroidów na rozwój zmętnień soczewki. Jest to powikłanie zależne od dawki leku. Obecnie uważa się, że stosowanie steroidów wziewnych w mniejszych dawkach nie zwiększa częstości zaćmy u dzieci i osób < 40 roku życia.

Opisywane jest zwiększone ryzyko występowania zaćmy jądrowej i podtorebkowej tylnej i szybszy postęp zmętnień soczewki u osób starszych po stosowaniu steroidów, także wziewnych.

Inne możliwe powikłania w narządzie wzroku po steroidoterapii to:

- zwiększone ryzyko nadkażeń bakteryjnych odcinka przedniego gałki ocznej
- reaktywacja wirusowego opryszczkowego zapalenia rogówki
- ścieńczenie rogówki i twardówki – ryzyko perforacji
- zwłóknienie mięśni zewnątrzgałkowych
- zanik tłuszczu oczodołowego
- upośledzenie gojenia

Zespół suchego oka a leki antyhistaminowe doustne

Nadmierne stosowanie doustnych inhibitorów receptora histaminowego może wywierać niekorzystny wpływ na spojówkę, prowadząc do jej nadreaktywności oraz zmniejszenia liczby komórek kubkowych. Konsekwencją przewlekłego stosowania leków z tej grupy może być wystąpienie lub nasilenie objawów zespołu suchego oka, przebiegającego podobnie jak przy alergicznych zapaleniach spojówek z niestabilnością filmu łzowego.

Cały czas nie do końca wyjaśniony jest mechanizm wszystkich alergii ocznych. Badania mające na celu identyfikację komórkowych mechanizmów inicjujących zapalenie stanowią duży krok naprzód w poznaniu patogenezы ciężkich alergii ocznych oraz przewidywania progresji choroby. Alergie oczne wywierają znaczący wpływ na życie pacjenta. Dlatego też istotne jest zrozumienie mechanizmów wywołujących zapalenie oraz możliwych powikłań ze strony powierzchni oka. Wprowadzenie nowych leków do leczenia zarówno nosowej, jak i ocznej alergii może poprawić komfort pacjenta i a ich skuteczność wpłynie korzystnie na współpracę lekarz-pacjent. □

Piśmiennictwo: 1. Bielory L Ocular toxicity of systemic asthma and allergy treatments. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006; 6 (4): 299-305 2. Bielory L., Katelaris C.H., Lightman S., M Naclerio R. Treating the Ocular Component of Allergic Rhinoconjunctivitis and Related Eye Disorders *Med. Gen Med* 2007; 9(3):35 3. Wakamatsu T.H., Dogru M., Ayako I., et al Evaluation of lipid oxidative stress status and inflammation in atopic ocular surface disease *Mol Vis.* 2010; 16: 2465–2475. 4. Suzuki S, Goto E, Dogru M., Asano- Kato N., Matsumoto Y., Hara Y., Fujishima H., Tsubota K. Tear film lipid layer alterations in allergic conjunctivitis. *Cornea* 2006; 3: 277- 280 5. Onguchi T., Dogru M., Okada N., Kato N., Tanaka M., Takano Y., Fukagawa K., Shimazaki J., Tsubota K., Fujishima H. The impact of the onset time of atopic keratoconjunctivitis on the tear function and ocular surface findings. *Am J Ophthalmol* 2006; 3: 569- 571. 6. Kanski J. *Okulistyka Kliniczna* 2003 Wyd. Med. Urban& Partner 7. Czajkowski J. *Alergiczne choroby oczu* Wyd. Medyczne Górnicki 2003 Wrocław 8. Hayashi H., Igarashi C., Hayashi K. Frequency of ciliary body or retinal breaks and retinal detachment in eyes with a topic cataract *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 898-901. 9. Taniguchi H., Ohki O., Yokozeki H., Katayama I., Tanaka A., Kiyosawa M., Nishioka K. Cataract and retinal detachment In patients with severe atopic dermatitis who were withdrawn from the use of topical cortyocosteroid . *J Dermatol* 1999; 26: 658- 665.. 10. Takahashi M., Suzuma K., Inaba I., Ogura Y., Yoneda K., Okamoto H Retinal detachment associated with atopic dermatitis. *Br J Ophthalmol* 1996; 80 (1): 54- 57 11. Azuma N., Hida T., Katsura H., Takeuchi S., Danjo S., Tano Y. Retrospective survey of surgical outcomes on rhegmatogenous retinal detachments associated with atopic dermatitis. *Arch Ophthalmol* 1996; 114 (3): 281- 285. 12. Yoneda K., Okamoto H., Wada Y., Morita K., Takayahi M., Ogura Y., Imamura S. Atopic retinal detachment. Report of four cases and a review of the literature. *Br J Ophthalmol* 1995; 133 (4): 586-591. 13. Ernst P, Baltzan M, Deschênes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J.* 2006;27:1168-74. 14. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies, P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics.* 2004;113: 87-94. 15. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1054-63. 16. Fukuda K., Yamada N. and Nishida T. Case Report of Restoration of the Corneal Epithelium in a Patient with Atopic Keratoconjunctivitis Resulting in Amelioration of Ocular Allergic Inflammation *Allergology International.* 2010;59:309-312 17. Bielory L., Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs* 2005; 65 (2): 215-28 18. Torkildsen GL., Ousler GW 3rd, Gomes P. Ocular comfort and drying effects of three topical antihistamine/mast cell stabilizers in adults with allergic conjunctivitis: a randomized, double-masked crossover study. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19 (4): 321-9 19. Canonica GW, Ciprandi G, Petzold U., Kolb C, Eilers- Lenz B, Hermann R. Topical azelastine in perennial allergic conjunctivitis.

Zamknij

Drukuj