

(123)

Zjawiska immunologiczne prowadzące do patologii filmu łzowego. Czy cyklosporyna będzie przełomem w leczeniu zespołu Sjögrena? Doniesienie wstępne

Immunological phenomena in the pathology of the tear film. Is cyclosporine the turn point in the Sjögren's syndrome treatment? Preliminary report

Agnieszka Kujawa, Radosław Różycki

Z Kliniki Okulistycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

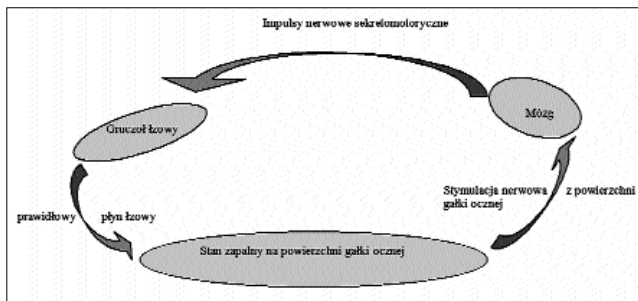
Summary: Purpose: The purpose of this study is to examine the new way in the casual treatment, resulting in the normalization of immunological processes on the ocular surface.
Material and methods: 5 patients (4 women and 1 men with mean age of 55,5 years, range 45 to 59 years) with Sjögren's syndrome – type dry eye, were included in the study. Patients received topically 0,05% cyclosporine, ophthalmic emulsion twice a day for a 6 months. The severity of patients complaints was evaluated according to the Dr. Mann Pharma / Bausch & Lomb's record.
Results: Schirmer test II values, and lyzamine green staining scores, were evaluated priori to treatment and 6 months after the start. At the beginning of the study (day 0) the Schirmer test II values ranged from 1 to 5 mm (mean – 2,2 mm). Break-up-time ranged from 3 to 6 sec (mean – 4,8 sec). In all of 5 cases lyzamine green staining scores were 9. On month 6th, all of 5 patients had significant differences, compared to their baseline measurements in term of above mentioned parameters. The Schirmer test II values ranged from 8 to 12 mm (mean – 10,3 mm). Break-up-time ranged from 9 to 13 sec (mean – 11,2 sec), lyzamine green staining scores ranged from 2 to 3 points (mean – 2,7).
Conclusions: 0,05% cyclosporine, ophthalmic emulsion had a beneficial effect both on the subjective and objective clinical parameters of dry eye patients. The final conclusions must be supported by more cases.
Sowa kluczowe: immunologia, zespół suchego oka, zespół Sjögrena, cyklosporyna, normalizacja płynu łzowego.
Key words: immunology, dry eye syndrome, Sjögren's syndrome, tear film's normalization.

Wstęp

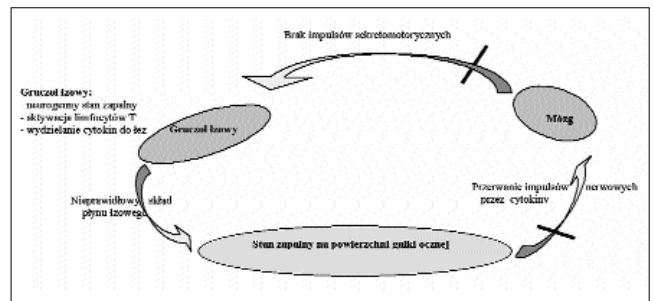
W zespole suchego oka (ZSO) dochodzi do zaburzeń dotyczących filmu łzowego, wynikających z niedoboru lub nadmiernego parowania łez, prowadzących do uszkodzenia międzypowiekowej powierzchni gałki ocznej. Objawy ZSO często współistnieją z chorobami autoimmunologicznymi (np.: zespół Sjögrena, RZS, tocznia układowy, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi i inne), a ich nasilenie wzrasta wraz z zaostreniem choroby podstawowej (1). Już wcześniej podejrzewano, że ZSO ma podłoże immunologiczne, kiedy to pacjenci po przeszczepie szpiku kostnego czy innych narządów zgłaszali nagły rozwój schorzenia. Właśnie to spostrzeżenie doprowadziło do pierwszych badań eksperymentalnych na psach (7). Ich celem było wyjaśnienie zjawisk immunologicznych zachodzących na powierzchni gałki ocznej w ZSO. Nowoczesne techniki badawcze, a w szczególności badania immunohistochemiczne, umożliwiły dokładne poznanie

procesów autoimmunologicznych, obejmujących gruczoł łzowy i powierzchnię gałki ocznej (2,3,7,10,11). Wykazano wzajemne zależności pomiędzy prawidłową budową a funkcjonowaniem tych struktur anatomicznych. Element wiążący stanowi nerwowy łuk odruchowy (6,7,8). Poszczególne etapy łuku odruchowego przedstawia rycina 1.

Stwierdzono również negatywny wpływ przewlekłego stanu zapalnego powierzchni gałki ocznej (wyzwolonego procesami autoagresji) na te zależności. Dotychczas nie wyjaśniono, czy stan zapalny jest zjawiskiem podstawowym w ZSO, czy też jest konsekwencją powtarzającego się pocierania powiek o powierzchnię spojówek i rogówki (7,8). Bez względu na przyczynę stanu zapalnego efektem jest ciągła aktywacja kaskady zapalnej i samonapędzający się cykl błędnego koła, w którym niekorzystne czynniki środowiskowe lub choroby ogólnoustrojowe inicjują odpowiedź autoimmunologiczną. Odpowiedź autoimmunologiczna polega z kolei na aktywacji limfo-



Ryc. 1. Prawidłowo funkcjonujący nerwowy łuk odruchowy.
Fig. 1. Functional state of neural arc.



Ryc. 2. Stan patologiczny (uszkodzenia powierzchni gałki ocznej i cytokiny zapalne), prowadzący do zakłócenia sprawnego funkcjonowania nerwowego łuku odruchowego.
Fig. 2. Pathological state (disturbing of eye surface and inflammatory cytokines) leading to breaking the neural arc.

cytów T, limfocytów B, ich wzajemnego oddziaływania i uwalniania cytokin zapalnych, w tym najważniejszej – Interleukiny-2 (IL-2). IL-2 aktywuje kolejne klony limfocytów, a przez to zwiększa stężenie mediatorów zapalnych w płynie łzowym. Tym samym IL-2 przerywa impulsy nerwowe do pnia mózgu, a w rezultacie nasila stan zapalny na powierzchni gałki ocznej (jednocześnie zwiększając uszkodzenia mechaniczne – ubytki nabłonka spojówek i rogówki) (3,6,7,8).

Wzrasta również u pacjenta subiektywne odczucie dyskomfortu ze strony oczu.

Oprócz analizy procesów immunologicznych zachodzących na powierzchni gałki ocznej **celem** naszej **pracy** jest przedstawienie najnowszej metody leczenia przyczynowego zespołu suchego oka w zespole Sjögrena, prowadzącej do normalizacji płynu łzowego, a w efekcie – do zmniejszenia dyskomfortu ze strony oczu.

Materiał i metody

Z 25 pacjentów z zespołem Sjögrena, obserwowanych w naszej klinice, do badań zakwalifikowano 5 pacjentów z najbardziej wyrażonymi objawami subiektywnymi w przebiegu schorzenia (4 kobiety, 1 mężczyzna w wieku od 45 do 59 lat, średnia wieku 55,5 roku).

Do worków spojówkowych obojga oczu podawano 0,05% preparat cyklosporyny – w schemacie 2 x dziennie przez 6 miesięcy. Dolegliwości subiektywne oceniono według protokołu firmy Dr. Mann Pharma/ Bausch & Lomb.

Wyniki

Nasilenie objawów subiektywnych i wyniki testów diagnostycznych przed leczeniem i po 6 miesiącach leczenia 0,05% preparatem

cyklosporyny prezentują tabelę. W tabeli I zebrano wyniki badań diagnostycznych takich jak: test Schirmera II, BUT, barwienie zielenią lizaminy.

Wyniki testu Schirmera II przed rozpoczęciem kuracji wahały się w granicach od 1 do 5 mm, średnio 2,2. Czas przerywania filmu łzowego wahał się w granicach od 3 do 6 sekund, średnio 4,8. We wszystkich 5 przypadkach uzyskano najwyższą liczbę punktów w ocenie barwienia spojówek i rogówki zielenią lizaminy – 9. Po 6 miesiącach leczenia uzyskano poprawę wyników powyższych badań: test Schirmera II – 8-12 mm, średnio 10,3, czas przerywania filmu łzowego – 9-13 sekund, średnio 11,2, barwienie zielenią lizaminy – 2-3 punkty, średnio 2,7 punktów.

Tabela II przedstawia nasilenie objawów subiektywnych najczęściej podawanych przez pacjentów z ZSO.

Po 6 miesiącach kuracji chorzy zgłaszali znaczne zmniejszenie się, a nawet wycofanie dolegliwości subiektywnych, takich jak pieczenie oczu, wrażenie piasku pod powiekami, uczucie suchości oczu.

Z uwagi na małą liczbę przypadków pacjentów z zespołem Sjögrena, leczonych 0,05% preparatem cyklosporyny, otrzymanych wyników nie poddano analizie statystycznej. Badania dotyczące skuteczności cyklosporyny w ZSO będą przez nas kontynuowane, a ich wyniki zostaną podane w kolejnych pracach.

Dyskusja

Przy założeniu, że ZSO ma podłoże autoimmunologiczne, jedy-

Pacjent patient	Wiek age	Płeć sex	przed leczeniem before			po leczeniu after		
			T. Schirmera II (mm) t. Schirmera II Schirmer test II (mm)	BUT (s)	Zielen lizaminy (pkt) lissamine green (pkt)	T. Schirmera II (mm) t. Schirmera II Schirmer test II (mm)	BUT (s)	Zielen lizaminy (pkt) lissamine green (pkt)
1	58	K	1	3	9	8	13	3
2	56	K	2	6	9	10	10	3
3	59	K	2	5	9	12	11	3
4	45	K	1	6	9	10	9	2
5	59	M	5	4	9	12	13	3

Tab. I. Wyniki testów diagnostycznych przed leczeniem i po 6 miesiącach terapii 0,05% preparatem cyklosporyny.

Tab. I. Results of diagnostic tests before 0,05% cyclosporine treatment and 6 months later.

			przed leczeniem before			po leczeniu after		
Pacjent patient	Wiek age	Płeć sex	Pieczenie oczu sore eye	Wrażenie piasku pod powiekami "sand" feeling	Uczucie suchości oczu "dry eye" feeling	Pieczenie oczu sore eye	Wrażenie piasku pod powiekami "sand" feeling	Uczucie suchości oczu "dry eye" feeling
1	58	K	+++	+++	+++	---	---	---
2	56	K	+++	+++	+++	---	---	---
3	59	K	+++	+++	+++	---	---	---
4	45	K	+++	+++	+++	+	+	---
5	59	M	+++	+++	+++	+	---	---

Tab. II. Nasilenie objawów subiektywnych przed leczeniem i po 6 miesiącach terapii 0,05% preparatem Cyklosporyny w skali od 0 do 3 + (0 – brak objawów, + mierne nasilone, ++ średnio nasilone, +++ silne).

Tab. II. Exagerating of subjective symptoms before 0,05% cyclosporine treatment and 6 months later. Scale 0 - 3+ (0- no symptoms, + mild, ++ moderate, +++ severe).

nym skutecznym leczeniem przyczynowym jest podawanie leków immunosupresyjnych. I rzeczywiście, taka właśnie terapia okazuje się najbardziej efektywna. Donnemfeld i Stevenson podają, że rezultaty kuracji utrzymują się przez kilka lat, w tym czasie pacjenci nie tylko nie zgłaszają dyskomfortu wywołanego suchością oczu, ale również nie muszą przyjmować żadnych substytutów łez (6,7,9). W naszej pracy badano skuteczność 0,05% preparatu cyklosporyny u chorych z ZSO w przebiegu zespołu Sjögrena. W trakcie pierwszych 3-4 tygodni kuracji wszyscy spośród 5 pacjentów zgłaszali nasilenie dolegliwości subiektywnych, takich jak: pieczenie, zaczerwienienie oczu, obrzęk powiek, przejściowe obniżenie ostrości wzroku, co wiązało się ze stopniowym przywracaniem prawidłowego stanu powierzchni gałki ocznej, prawidłowej inervacji i wzrostem czucia powierzchniowego. Pierwsze pozytywne efekty kuracji chorzy odczuwali po 6-7 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. W tym czasie zgłaszali stopniowe zmniejszenie dyskomfortu, jak również zwiększenie ilości łez. Po zakończeniu terapii stwierdzono znaczne zmniejszenie nasilenia objawów subiektywnych. Natomiast wydzielanie łez oceniane obiektywnie testem Schirmera II i testem przzerwiania filmu łzowego (BUT) poprawiło się, ale poprawa nie była aż tak znacząca, jak to miało miejsce w przypadku objawów subiektywnych. Zaobserwowane w naszej pracy początkowe nasilenie objawów subiektywnych, jak też ich późniejsze stopniowe zmniejszanie się, aż do zupełnego wycofania, jak również poprawa wyników badań diagnostycznych, są zgodne z wynikami uzyskanymi przez Donnemfelda i Stevensona.

Wnioski

1. Cyklosporyna jest lekiem zwiększającym wydzielanie płynu łzowego, przez co przyczynia się do poprawy stanu powierzchni gałki ocznej, a jednocześnie łagodzi objawy subiektywne zgłaszane przez pacjentów z ZSO. W naszej pracy po 6 miesiącach kuracji 0,05% preparatem cyklosporyny uzyskano znaczne zmniejszenie, aż do zupełnego wycofania się objawów subiektywnych.
2. Wydzielanie płynu łzowego oceniane obiektywnie testami diagnostycznymi poprawiło się, co jest zgodne z wynikami badań innych autorów (6,7,9), ale poprawa nie była aż tak znacząca, jak to miało miejsce w przypadku objawów subiektywnych.

3. Ostateczne wnioski muszą zostać poparte obserwacją większej liczby pacjentów.

PIŚMIENNICTWO: 1. American Academy of Ophthalmology: *Punctal occlusion for the dry eye: Three year revision*. Ophthalmology, 1997, 17, 584-589. 2. Baudouin C., Brignole F., Becquet F. et al.: *Flow cytometry in impression cytology specimens. A new method for evaluation of conjunctival inflammation*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1997, 38, 1458-1467. 3. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W.: *Immunologia, wydanie nowe*. Kruczyńska K. (red.), Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa, 2002, 103-118, 157-176, 176-198, 217-218, 277-288. 4. Hingorani M., Calder V. L., Buckley R. J., Lightman S.: *The immunomodulatory effect of topical Cyclosporine A in atopic keratoconjunctivitis*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1999, 40, 392-399. 5. Hingorani M., Moodale L., Calder V. L., Buckley R. J., Lightman S.: *A randomized placebo-controlled trial of topical Cyclosporine A in steroid-dependent atopic keratoconjunctivitis*. Ophthalmology, 1998, 105, 1715-1712. 6. Lipner M.: *Restasis: Getting beyond the dry factors*. Eye World, 2003, 36. 7. McDonald M. B. et al.: *Changing paradigms in the diagnosis and treatment of dry eye*. A supplement to Eye World, 2003, VII, 3-15. 8. Stern M. E., Fox R. I., Gao J., Mireheff A. K., Pflugfelder S. C.: *The pathology of dry eye: The interaction between the ocular surface and lacrimal glands*. Cornea, 1998, 17, 584-589. 9. Stevenson D., Tauber J., Reis B. L.: *Efficacy and safety of Cyclosporine A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease*. Ophthalmology, 2000, 107, 967-974. 10. Tsubota K., Fujihara T., Saito K., Takeuchi T.: *Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients*. Ophthalmologica, 1999, 213, 16-19. 11. Williamson J., Gibson A. A., Wilson T. et al.: *Histology of lacrimal gland in keratoconjunctivitis sicca*. Br. J. Ophthalmol., 1973, 57, 852-858.

Praca wpłynęła do Redakcji 21.04.2004 r. (534).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. med. Agnieszka Kujawa
ul. Szaserów 128/217
00-909 Warszawa