

(83)

Objawy oczne w zwłóknieniu torbielowatym

Eye symptoms of cystic fibrosis

Małgorzata Mrugacz¹, Alina Minarowska²

¹ Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

² Z III Kliniki Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maciej Kaczmarek

Summary: Cystic fibrosis is common genetic disease, inherited via an autosomal recessive pattern. The authors present state of knowledge, concerning genetic and diagnostic problems, clinical signs and treatment. Several clinically evident involvements of the eye such as xerophthalmia, deficiencies of tear film, functional changes of the optic nerve, papilloedema, nyctalopia, retinal hemorrhages, have been described.

Słowa kluczowe: zwłóknienie torbielowate, genetyka, diagnozowanie, oko.

Key words: cystic fibrosis, genetic, diagnostic, eye.

Mukowiscydoza, czyli zwłóknienie torbielowate (CF – cystic fibrosis) jest najczęstszą, wieloukładową, nieuleczalną chorobą, uwarunkowaną genetycznie, dziedziczącą się w sposób autosomalny recesywny. Jest schorzeniem dzieci, młodzieży i młodych dorosłych, u których występuje dysfunkcja gruczołów zewnątrzwydzielniczych. „Dziecko, którego czoło ma słony smak przy pocałunku, umiera szybciej niż inne”. To szwajcarskie przysłowie z XIII wieku zwróciło uwagę na jedną z charakterystycznych cech mukowiscydozy – słony pot. Dopiero jednak w XX wieku odkryto, że wysokie wartości elektrolitów w pocie są objawem tej choroby (6).

Choroba ta występuje wśród rasy białej z częstością około 1: 2500 żywych urodzeń, natomiast nosicielstwo pojedynczego allelu stwierdza się u jednej na 25 osób (15). U nosicieli nie stwierdza się objawów klinicznych i zaburzeń elektrolitowych. Znacznie rzadziej obserwowano mukowiscydozę u innych ras.

Gen mukowiscydozy

Przyczyną mukowiscydozy są mutacje genu, kodującego białko pełniące funkcję regulatora kanału chlorkowego (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), powodujące nieprawidłowy przezłonowy transport jonów, a w konsekwencji zaburzenia czynności gruczołów wydzielania zewnętrznego (9, 12).

Do chwili obecnej poznano 915 mutacji. Nie każda z nich oznacza jednakże chorobę. W większości są to mutacje punktowe występujące u pojedynczych osób lub rodzin, nieme klinicznie. Najczęstszą mutacją prowadzącą do wielonarządowej ekspresji mukowiscydozy jest mutacja delta F508, polegająca na delecji trójki nukleotydów-CCA w łańcuchu DNA, czego następstwem jest brak fenyloalaniny w pozycji 508 złożonego z 1480 aminokwasów białka CFTR. Częstość tej mutacji w świecie wynosi ok. 70% przypadków, w Polsce zaś sięga ok. 56% (2, 9). Oboje rodzice dziecka z mukowiscydozą mają co najmniej po jednej nieprawidłowej kopii genu dla CFTR. Ryzyko wystąpienia choroby u rodzeństwa chorego dziecka wynosi 1: 4, posiadania mutacji powo-

dującej mukowiscydozę w jednym allelu 1: 2 i odziedziczenia alleli bez mutacji 1: 4. Ryzyko zachorowania na mukowiscydozę w przypadku osoby blisko spokrewnionej z chorym wynosi 1: 120 (5).

Korelacja genotyp – fenotyp

Uszkodzenie funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki manifestuje się już wewnątrzłono w 5-10% przypadków CF, powodując niedrożność smółkową. Dochodzi do niej wyłącznie u noworodków obarczonych allelami PI. Sugeruje się, że stopień wydolności trzustki związany jest z występowaniem „ciężkiej mutacji” – alleli PI, które warunkują całkowity zanik wydzielania enzymów trzustkowych i zmienne objawy płucne w stosunku do „mutacji łagodnych” – alleli PS, determinujących wydolność trzustki. Korelacja genotyp – fenotyp w większym stopniu dotyczy zmian trzustkowych, natomiast zaburzenia układu oddechowego stanowiące zasadniczą przyczynę wysokiej śmiertelności w CF zależą prawdopodobnie od innych czynników genetycznych i/ lub środowiskowych (3, 15).

Kryteria rozpoznania mukowiscydozy (stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy)

Mukowiscydozę podejrzewa się na podstawie stwierdzenia jednego lub więcej objawów klinicznych choroby, obciążającego wywiadu rodzinnego lub dodatniego wyniku testu przesiewowego noworodków w kierunku CF (2, 3). Wstępne rozpoznanie należy potwierdzić jednym z badań wykrywających dysfunkcję genu CFTR: testem potowym (wykazującym znamienne wysokie wartości chlorków w pocie $Cl > 60$ mmol/l) co najmniej w dwóch odrębnie wykonanych badaniach, wykryciem mutacji w obu allelach genu CFTR lub wysokimi wartościami przezłonowej różnicy potencjałów.

Objawy kliniczne

Klasyczny obraz choroby obejmuje zaburzenia prawidłowego rozwoju fizycznego dziecka, zaburzenia trawienia z obecnością obfi-

tych, tłuszczowych stolców oraz różnorodne objawy przewlekłej obturacyjnej choroby oskrzelowo-płucnej.

Symptomatologia mukowiscydozy jest bardzo szeroka i dotyczyć może właściwie każdego narządu (4, 5). Objawy ze strony układu oddechowego występują głównie w postaci przewlekłego, napadowego kaszlu, nawracającego zapalenia płuc, obturacyjnego zapalenia oskrzeli, krwioplucia, przewlekłego zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* i/ lub *Staphylococcus aureus*, polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.

Zmiany w układzie pokarmowym obejmują niedrożność śmółkową i jej ekwiwalenty, przedłużającą się żółtaczkę noworodków, cuchnące, tłuste stolce, objawy zespołu złego wchłaniania, wypadanie odbytnicy, marskość wątroby, kamice żółciowa u dzieci, nawracające zapalenie trzustki, skręt jelita w okresie płodowym.

Z innych objawów w zaawansowanym stopniu choroby należy wymienić: niedobór masy ciała i wzrostu, słony pot, palce pałeczkowate, odwodnienie hiponatremiczne i zasadowicę hipochloremiczną o niejasnej etiologii, nawracający obrzęk ślinianek przyusznych, hipoprotrombinemię po okresie noworodkowym. U znacznej większości (blisko 98%) mężczyzn występuje azoospermia lub oligospermia związana z brakiem, niedorozwojem lub niedrożnością nasieniowodu. Przypuszcza się, że w życiu płodowym nasieniowód ulega zacopowaniu zbyt lepką wydzieliną i następnie jest resorbowany (4).

Objawy oczne

Objawy oczne w mukowiscydozie są wynikiem przewlekłych, obstrukcyjnych schorzeń płuc i niewydolności trzustki (8). Efektem choroby jest zajęcie wszystkich nabłonków wydzielniczych łącznie z okiem. Nasilenie dolegliwości ze strony narządu wzroku zależy od stopnia rozwoju zmian ogólnych, charakterystycznych dla CF.

Znaczące zmiany dotyczą filmu łzowego, co wiąże się z ogólną dysfunkcją gruczołów wydzielania zewnętrznego.

Często występuje obniżony poziom lizozymu i deficyt łez w teście Schirmera (13).

Test przzerwania filmu łzowego z użyciem fluoresceiny (FBUT – fluorescein break up time), umożliwiającą ocenę stabilności warstwy łez, klinicznie sugeruje zaburzenia dotyczące warstwy lipidowej lub śluzowej. U pacjentów z mukowiscydozą czas przzerwania filmu łzowego może być wydłużony (13). Wyniki testu BUT należy przyjmować jednak ostrożnie, ponieważ zależą one również od wieku pacjenta, zmienności w kolejnych pomiarach, znieczulenia miejscowego i schorzeń powiek.

Na dysfunkcję lipidową filmu łzowego może wskazywać zwiększona częstotliwość występowania zapalenia brzegów powiek w populacji chorych na mukowiscydozę, wynosząca nawet 88% (13), co znajduje potwierdzenie w półilościowym teście interferencji filmu łzowego, oceniającym grubość przedrogówkowego filmu łzowego.

W teście Feringa, zależnym od zawartości mucyny (test krystalizacji mucyny – „wzór liścia paproci”), mogą wystąpić zmiany III i IV stopnia u ponad 26% pacjentów (8). Przyżyciowe barwienie fluoresceiną umożliwia wybarwienie ubytków nabłonka rogówki i penetrację fluoresceiny do przestrzeni międzykomórkowej, przy czym zarówno żywe, jak i martwe komórki nie ulegają zabarwieniu (8, 13). Wyniki patologiczne występują u około 80% chorych.

Przyżyciowe badanie różem bengalskim nie wykazuje odchylenia od normy (13). Jest to metoda, która wykrywa powierzchniowe

uszkodzenia rogówki i spojówki poprzez wybarwienie martwych, zdegenerowanych i złuszczonej komórki nabłonka oraz śluzu.

Poziom witaminy A i białka wiążącego retinol w surowicy w mukowiscydozie jest obniżony (1, 13). Na skutek tego stosunkowo rzadko występuje kseroftalmia spojówki (zeskórzenie) oraz keratynizacja. Może dochodzić do zwiększonej przepuszczalności nabłonka rogówki, jego dysfunkcji nasilonej przez hiperglikemię i zmniejszenia ilości komórek nabłonka.

Pacjenci chorzy na mukowiscydozę mają zmniejszoną przezierność soczewki (7). Wiadomo, że zmniejszone ryzyko wystąpienia zaćmy współistnieje z przyjmowaniem witaminy A, C i E. Stanowią one czynnik protekcyjny soczewki przeciwko jej uszkodzeniu oksydacyjnemu. Niskie stężenie witaminy A w cieczy wodnistej wpływa na obniżenie poziomu kwasu askorbinowego w cieczy wodnistej soczewce, co może indukować powstawanie zaćmy. Niedobór witaminy A zmienia metabolizm mukopolisacharydów, powoduje uwolnienie enzymów hydrolitycznych, co wpływa na obrzęk ciała rzęskowego. Te dwa czynniki odgrywają rolę w obniżeniu poziomu witaminy C w cieczy wodnistej.

Dzięki badaniom fluorometrycznym szklistki stwierdzono zwiększoną przepuszczalność śródbłonka siatkówki i uszkodzenie bariery krew – siatkówka, co może tłumaczyć zmiany siatkówkowe u pacjentów cukrzycowych z mukowiscydozą. Zaawansowana mukowiscydoza często współistnieje z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego, krwotokami siatkówkowymi, krętością naczyń żylnych i torbielowatym obrzękiem plamki (13). Opisano zapalenia nerwu wzrokowego w przypadku leczenia chloramfenikolem zapalenia płuc o ciężkim przebiegu u chorych z mukowiscydozą. Chloramfenikol powoduje toksyczne uszkodzenie mieliny w nerwie wzrokowym (11). Stwierdza się ślepotę zmierzchową oraz nieprawidłowy zapis w elektrookulogramie, skotopowym elektoretinogramie, badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych i zredukowany test czułości na kontrast (10, 14). Objawy te występują u pacjentów niestosujących suplementacji witaminy A.

Leczenie mukowiscydozy (1, 5, 11)

1. Fizjoterapia – usuwanie wydzieliny w drzewie oskrzelowym.
2. Leki rozkurczające oskrzela.
3. Antybiotyki, mukolityki.
4. Przeszczepy płuc – u pacjentów z rozwiniętą postacią choroby przeszczep płuc jest leczeniem ratującym życie.
5. Odżywianie – suplementacja enzymów trzustkowych, podaż witamin (głównie witaminy A).
6. Somatyczna terapia genowa.
7. Leczenie objawów suchego oka:
 - ochrona istniejących łez: nawilżanie pomieszczeń, unikanie częstego i długotrwałego stosowania soczewek kontaktowych,
 - uzupełnianie niedoboru łez: preparaty „sztucznych łez” w postaci kropli, żelów, maści,
 - leki zmniejszające ilość nieprawidłowego śluzu: acetylocysteina w kroplach.

Pomimo poznania defektu podstawowego i zaburzeń molekularnych prowadzących do rozwoju mukowiscydozy nadal podstawą leczenia jest postępowanie objawowe. Mukowiscydoza jest chorobą o wielu maskach, stąd też dużej uwagi wymaga ocena dolegliwości związanych z tym schorzeniem przez lekarzy różnych specjalności. Należy podkreślić szczególną rolę badania okulistycznego,

objawy bowiem suchego oka u pacjentów, głównie u dzieci, mogą klinicznie manifestować zmiany w mukowiscydozie. U chorych należy jak najwcześniej rozpocząć kompleksową diagnostykę i leczenie, co warunkuje długość i jakość ich życia.

PIŚMIENNICTWO: 1. Ansari E. A., Sahni K., Etherington Ch., Morton A., Conway S. P., Moya E., Littlewood J. M.: *Ocular signs and symptoms and vitamin A status in patients with cystic fibrosis treated daily vitamin A supplements.* Br. J. Ophthalmol., 1999, 83, 688-691. 2. Bal J., Maciejko D., Mazurczak T.: *Frequency of the cystic fibrosis mutation delta F508 in Poland.* Hum. Genet., 1991, 86, 329. 3. Bal J.: *Mukowiscydoza. Podstawy wprowadzenia somatycznej terapii genowej.* Post. Biochem., 1994, 40, 86-90. 4. Davies P. B., Drumm M., Konstan M. W.: *Cystic fibrosis. State of the art.* Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1996, 4, 194-198. 5. Davis P. B.: *Mukowiscydoza.* Pediatria po Dyplomie, 2002, 6 (1), 33-42. 6. Di Sant' Agnese P.: *Cystic fibrosis.* American Family Physician, 1973, 7, 102-111. 7. Fama F., Castagna I., Palamara F., Roszkowska A. M., Ferreri G.: *Cystic fibrosis and lens opacity.* Ophthalmologica, 1998, 212, 178-179. 8. Kalayci D., Kiper N., Ozcelik U., Gocmen A., Hasi-ripi H.: *Clinical status, ocular surface changes and tear ferning in*

patients with cystic fibrosis. Acta Ophthalmol. Scand., 1996, 74, 563-565. 9. Kerem B., Rommens J. M., Buchanan J. A., Markiewicz D., Cox T. K., Chakravarti A., Buchwald M., Tsui L. C.: *Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis.* Science, 1989, 245, 1073-1080. 10. Leguire L. E., Pappa K. S., McGregor M. L., Rogers G. L., Bremer D. L.: *Electro-oculogram in vitamin A deficiency associated with cystic fibrosis.* Short communication. Ophthalmic Paediatr. Genet., 1992, 13 (3), 187-189. 11. Lietman P. S., di Sant' Agnese P. A., Wong V.: *Optic neuritis in cystic fibrosis of the pancreas.* JAMA, 1964, 21, 148-151. 12. Riodan J. R., Rommens J. M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z., Zieleński J., Lok J., l'lvacic N., Chou J. L., Drumm M. L., Iannuzzi M. C., Collins F. S., Tsui L. C.: *Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterisation of complementary DNA.* Science, 1989, 245, 1066-1073. 13. Sheppard J. D., Orenstein D. M., Chao Ch., Butala S., Kowalski R.: *The ocular surface in cystic fibrosis.* Ophthalmology, 1989, 96 (11), 1624-1630. 14. Suttle C. M., Harding G. F.: *The VEP and ERG in young infant with cystic fibrosis.* Doc. Ophthalmol., 1998, 95 (1), 63-71. 15. Tsui L. C.: *The spectrum of cystic fibrosis mutations.* Trends Genet., 1992, 8, 392-398.

Praca wpłynęła do Redakcji 5.07.2002 r. (119).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Małgorzata Mrugacz
Klinika Okulistyki Dziecięcej
ul. J. Waszyngtona 17
15-247 Białystok