

(21)

Ocena wydzielania łez u dzieci i młodzieży ze zwłóknieniem torbielowatym

Evaluation of the secretion of the tears in young patients with cystic fibrosis

Małgorzata Mrugacz¹, Alina Bakunowicz-Łazarczyk¹,
Alina Minarowska², Nella Żywalewska¹

¹Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku

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

²Z III Kliniki Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku

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

Summary: Purpose: Evaluation of the secretion of the tears in young CF patients.
Material and methods: We examined group of 18 CF patients and control group of 18 patients. The patients were evaluated systemically and examined for surface changes and Schirmer test.
Results: We observed abnormal Schirmer test in 81% of CF patients. The mean value of Schirmer test was 9.6 ± 5.5 mm in the CF group and 25.0 ± 3.0 mm in the control group. The difference was statistically significant.
Conclusions: The cystic fibrosis patients have the hyposecretion of tear fluid. Schirmer test may be used in evaluation, diagnosis and treatment of the ocular changes in CF patients.

Słowa kluczowe: zwłóknienie torbielowate, suche oko, test Schirmera.
Key words: cystic fibrosis, dry eye, Schirmer test.

Mukowiscydoza, czyli zwłóknienie torbielowate (CF – cystic fibrosis), jest chorobą dziedziczącą się autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się hipersekrecją egzokrynych gruczołów wydzielniczych. Przyczyną CF jest mutacja genu, kodującego białko pełniące funkcję regulatora kanału chlorkowego (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) (16). Mukowiscydoza jest chorobą ogólnoustrojową o różnorodnej ekspresji klinicznej. W klasycznej (pełnoobjawowej) postaci objawia się skłonnością do zapalenia oskrzeli i płuc, niewydolnością części wewnątrzwydzielniczej trzustki, niepłodnością mężczyzn oraz podwyższonym stężeniem chlorków w pocie. Większość chorych wykazuje zaburzenia wielonarządowe, ale u części z nich (ok. 10-15%) CF przebiega z prawidłową wydolnością trzustki. O jakości życia zwykle decydują zmiany w układzie oddechowym. Klasyfikacja mukowiscydozy obejmuje: CF z objawami ze strony układu oddechowego, CF z objawami z przewodu pokarmowego, CF z objawami ze strony innych narządów i CF nieokreśloną. Pojedyncze, izolowane objawy u chorych, u których zidentyfikowano przynajmniej jedną mutację genu CFTR, nie są klasyfikowane jako mukowiscydoza. Zalicza się je do grupy chorób zależnych od mutacji CFTR (CFTR – related disorders) i należą do nich: przewlekłe zapalenie trzustki, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, rozlane rozstrzenie oskrzeli, uogólnione zapalenie oskrzelików, izolowana azoospermia spowodowana wrodzoną niedrożnością nasieniowców, stwardniające zapalenie dróg żółciowych i przejściowa hiper-

trypsogenemia noworodków (6,7,13,17). Różnorodność zaburzeń metabolicznych tłumaczy fakt, że CFTR jest błonowym kanałem chlorkowym odpowiedzialnym za sekrecję jonu chlorkowego w komórkach nabłonkowych gruczołów potowych, przewodów trzustkowych, przewodu pokarmowego i dróg oddechowych oraz oka (1,3,10). Zmiany oczne obejmują głównie film łzowy i dotyczą obniżonego wydzielania łez i ich niewłaściwego składu (2,12,20).

Celem pracy jest ocena wydzielania łez u dzieci i młodzieży z mukowiscydozą.

Pacjenci i metody

Badania wykonano u 18 chorych z rozpoznaną mukowiscydozą, objętych opieką II Kliniki Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku, oraz u 18 dzieci zdrowych z grupy kontrolnej. Wśród 18 pacjentów z mukowiscydozą było 6 dziewczynek i 12 chłopców w wieku od 4 do 19 lat, średnia wieku wynosiła 12 lat. W grupie kontrolnej przebadano 10 dziewczynek i 8 chłopców w wieku od 4 do 17 lat, średnia wieku wynosiła 10 lat. Wykluczono z badania dzieci z towarzyszącymi przewlekłymi schorzeniami ze strony innych narządów oraz te, których opiekunowie nie wyrazili zgody na udział w badaniach.

Badania przeprowadzono według następującego schematu:

1. Badanie pediatryczne z uwzględnieniem kryterium oceny klinicznej zaawansowania schorzenia według skali punktowej

Shwachmana-Kulczyckiego – skala 100-0, poniżej 55 punktów – ciężki stopień zaawansowania mukowiscydozy (13,18).

II. Badanie okulistyczne:

1. Test Schirmera I umożliwiający pomiar ilości warstwy wodnej łez wydzielanej całkowicie i odruchowo. Test wykonywano za pomocą pasków bibuły o wielkości 5 x 35 mm (Tear Flo), bez znieczulenia miejscowego, w pomieszczeniu umiarkowanie oświetlonym, bez źródeł ośnienia w polu widzenia. Pasek bibuły, po uprzednim zagięciu szczypczkami w zaznaczonym miejscu, wprowadzano do dolnej części worka spojówkowego w 1/3 długości brzegu powieki po stronie zewnętrznej. Bibułę usuwano po 5 minutach i mierzono w milimetrach od miejsca zagięcia długość jej odcinka zwilżonego przez łzy. Za prawidłowy wynik przyjmowano wartość przekraczającą lub równą 15 mm (9,15). Badanie wykonywano 2-krotnie, w odstępach 1-, 3-dniowych.
2. Badanie odcinka przedniego w lampie szczelinowej.
3. Badanie dna oczu.

Analiza statystyczna

W celu porównania wartości wyników testu Schirmera ze względu na rozkład odbiegający od rozkładu normalnego do analizy użyto testu nieparametrycznego Wilcoxon. Zależność pomiędzy zaawansowaniem stanu klinicznego a wartością wyniku testu Schirmera analizowano za pomocą testu Spearmana. Wartości przyjmowano za istotne statystycznie, gdy $p \leq 0,05$.

Wyniki

Test Schirmera wykonano u 16 z 18 pacjentów z mukowiscydozą i u 17 z 18 pacjentów z grupy kontrolnej. Średnia wartość testu Schirmera wynosiła $9,6 \pm 5,5$ mm u pacjentów z mukowiscydozą i $25,0 \pm 3,0$ mm w grupie kontrolnej. Różnica ta była znamienna statystycznie ($p < 0,001$).

Nieprawidłowy wynik testu Schirmera stwierdzono u 81% (13 z 16) pacjentów z mukowiscydozą. Nie stwierdzono korelacji istotnej statystycznie między nieprawidłowym wynikiem testu Schirmera a stopniem zaawansowania schorzenia (ryc. 1a, b).

Badanie odcinka przedniego wykazało kliniczne objawy zapalenia brzegów powiek u 16% (3 z 18) pacjentów z CF i u żadnego

w grupie kontrolnej. Zapalenie spojówek wystąpiło u 16% (3/ 18) chorych z mukowiscydozą i u 16% (3/ 18) pacjentów zdrowych. Nie stwierdzono zależności statystycznej pomiędzy występowaniem zapalenia brzegów powiek a występowaniem zapalenia spojówek w grupie pacjentów z CF w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$).

Omówienie

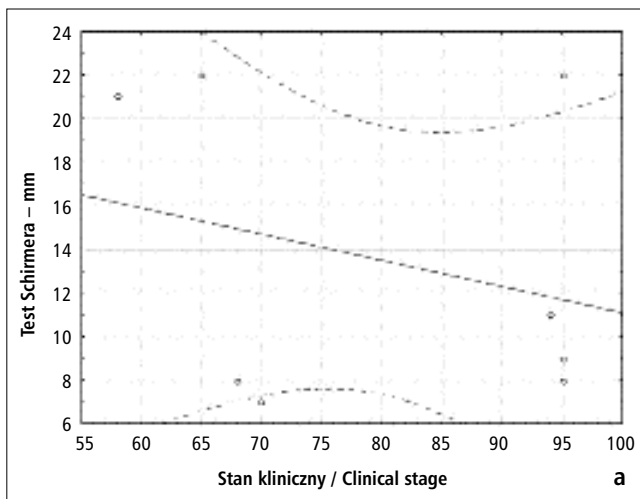
Symptomatologia mukowiscydozy jest bardzo szeroka i dotyczyć może właściwie każdego narządu. W latach 90. zagadnienie występowania objawów patologicznych w odcinku przednim i na dnie oka w mukowiscydozie stanowiło przedmiot nielicznych badań zarówno klinicznych, jak i teoretycznych (m.in. 1,2,5,8,10,11,12,14,21). Zmiany oczne obejmują głównie film łzowy, co wiąże się z ogólną dysfunkcją gruczołów wydzielania zewnętrznego, i dotyczą obniżonego wydzielania łez oraz ich niewłaściwego składu. Występują one w postaci suchego oka, co według niektórych autorów stanowi pierwotną manifestację mukowiscydozy (2,14).

Na podstawie przeprowadzonych badań u 81% pacjentów z mukowiscydozą stwierdzono upośledzenie wydzielania łez. U pacjentów z grupy kontrolnej nie wykazano odchyień od normy. Podobne wyniki podają Shepard i wsp. (20). Uzyskane przez nas dane różnią się natomiast od wyników prac Kalayciego i wsp. (10) oraz Botelha i wsp. (4), którzy nie stwierdzili różnic wartości testu Schirmera między grupą pacjentów z mukowiscydozą a grupą kontrolną.

W analizowanej grupie chorych z mukowiscydozą i grupie kontrolnej u 3% pacjentów wystąpiło zapalenie spojówek. Otrzymane przez nas wyniki są zbliżone do danych Kalayciego i wsp. oraz Sheparda i wsp. (10,20).

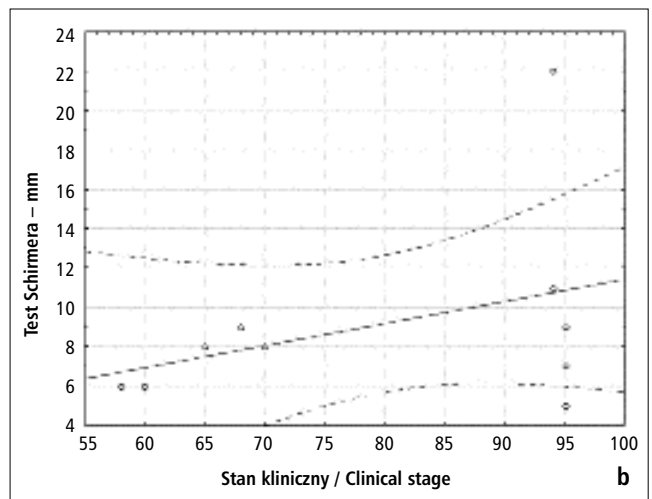
U 16% pacjentów z mukowiscydozą stwierdziliśmy zapalenie brzegów powiek. Podobne wyniki otrzymali Kalayci i wsp. (10).

Mimo że niektórzy autorzy uznają test Schirmera za „badanie stresowe”, nasi pacjenci wykazali właściwą tolerancję i cierpliwość podczas wykonywania testu. Należy podkreślić, że test Schirmera jest najstarszą metodą rozpoznawania objawów suchego oka i stanowi najprostszy test określający deficyt łez (15,19). Stąd też może



Ryc. 1a. Zależność pomiędzy wartością testu Schirmera a łagodną postacią mukowiscydozy. Analiza regresji Spearmana $R = -0,160$, $p = 0,704$.

Fig. 1a. Correlation between Schirmer test and clinical stage of mild form of cystic fibrosis. Spearman's analysis $R = 0,186$, $p = 0,606$.



Ryc. 1b. Zależność pomiędzy wartością testu Schirmera a ciężką postacią mukowiscydozy. Analiza regresji Spearmana $R = 0,186$, $p = 0,606$.

Fig. 1b. Correlation between Schirmer test and clinical stage of mild form of cystic fibrosis. Spearman's analysis $R = 0,186$, $p = 0,606$.

być pomocny w ocenie zmian ocznych w mukowiscydozie i może przyczynić się do prawidłowej diagnostyki oraz leczenia dolegliwości w tej jednostce chorobowej. Lekarze okuliści powinni zawsze mieć na uwadze złożoność obrazu klinicznego mukowiscydozy i zwykle ciężki stan pacjenta.

PIŚMIENNICTWO:

- Al. -Nakkash L., Reinach P. S.: *Activation of a CFTR-mediated chloride current in a rabbit corneal epithelial cell line*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2001, 42, 2364-2370.
- Ansari E. A., Sahn K., Etherington Ch., Morton A., Conway E., Moya E., Littlewood J. M.: *Ocular signs and vitamin A status in patients with cystic fibrosis treated with daily vitamin A supplements*. Br. J. Ophthalmol., 1999, 83, 688-691.
- Blaug S., Quinn J., Jalickee S., Miller S. S.: *Retinal pigment epithelial function: a role for CFTR*. Doc. Ophthalmol., 2003, 106, 43-50.
- Bothello S. Y., Goldstein A. M., Rosenlund M. L.: *Tear sodium, potassium, chloride, and calcium at various flow rates: Children with cystic fibrosis and unaffected siblings with and without corneal staining*. J. Pediatr., 1973, 83, 601-606.
- Castagna I., Roszkowska A. M., Fama F., Sinicropi S., Ferreri G.: *The eye in cystic fibrosis*. Eur. J. Ophthalmol., 2001, 11, 9-14.
- Classification of cystic fibrosis and related disorders. Meeting report*. J. Cystic Fibrosis, 2002, 1, 5-8.
- Davis P. B.: *Mukowiscydoza*. Pediatria po dyplomie, 2002, 6, 33-42.
- Fama F., Castagna I., Palamara F., Ferreri G.: *Cystic fibrosis and lens opacity*. Ophthalmologica, 1998, 212, 1780-179.
- Gupta A., Heigles T. J., Pflugfelder S. C.: *Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1996, 37, 851.
- Kalayci D., Kiper N., Ozcelik U., Gocmen A., Hasiripi H.: *Clinical status, ocular surface changes and tear ferning in patients with cystic fibrosis*. Acta Ophthalmol. Scand., 1996, 74, 563-565.
- 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., 1991, 13, 187-189.
- Mc Cannel C. A., Scanlon P. D., Thibodeau S., Brubaker R. F.: *A study of aqueous humor formation in patients with cystic fibrosis*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1992, 33 (1), 160-164.
- Milanowski A., Pogorzelski A., Orlik T., Piotrkowski R., Walkowiak J., Skorupa W., Witt M., Latoś T., Żebrak J., Nowakowska A., Sands D., Mazurczak T., Majka L., Minarowska A., Socha J.: *Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy*. Matio, 2002, 4, 1-12.
- Morkeberg J. C., Edmund C., Prause J. U., Lanng S., Koch C., Michaelsen K. F.: *Ocular findings in cystic fibrosis patients receiving vitamin A supplementation*. Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1995, 233, 709-713.
- Rieger G.: *Der Schirmer-Test mit und ohne Lokalanästhesie. Vergleich zweier Methoden*. Klin. Mbl. Augenheilkd., 1983, 183, 354-355.
- Riodan J. R., Rommens J. M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z., Zieleński J., Lok J., l'lavisc N., Chou J. 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.
- Rosenstein B. J., Cutting B. R.: *The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement*. J. Pediatr., 1999, 132, 589-595.
- Shwachman H., Kulczycki L. L.: *Long term study of 105 patients with cystic fibrosis. Studies made over a 5 to 14 year period*. Am. J. Dis. Child., 1958, 96, 6-15.
- Schirmer O.: *Studien zur physiologie und pathologie der tranenabsonderung und tranenabfuhr*. Graefes. Arch. Ophthalmol., 1903, 56, 197-291.
- Shepard J. D., Orenstein D. M., Chao Ch. Ch., Butala S., Kowalski R. P.: *The ocular surface in cystic fibrosis*. Ophthalmology, 1989, 96, 1624-1630.
- Zaidi T. S., Lyczak J., Preston M., Pier G. B.: *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated corneal epithelial cell ingestion of Pseudomonas aeruginosa is a key component in the pathogenesis of experimental murine keratitis*. Infect. Immun., 1999, 67, 1481-1482.

Praca wpłynęła do Redakcji 5.01.2004 r. (382).

Zakwalifikowano do druku 17.11.2004 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Małgorzata Mrugacz
Klinika Okulistyki Dziecięcej
ul. J. Waszyngtona 17
15-274 Białystok