

(9)

Zastosowanie błony owodniowej w keratopatii pęcherzowej oraz oparzeniach chemicznych i termicznych rogówki i spojówki

Transplantation of amniotic membrane for patients with bullous keratopathy and chemical and thermal burns

Agnieszka Siennicka, Hanna Pecold-Stępniewska, Marcin Czajka

Z Katedry i Kliniki Okulistycznej Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krystyna Pecold

Summary: The aim of this paper is, to evaluate the efficacy of amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with bullous keratopathy and chemical and thermal burns of cornea and conjunctiva. Amniotic membrane is a thin, semitransparent tissue forming an innermost layer of the fetal membrane, which contains a thick basement membrane with a single layer of epithelium and avascular matrix. This transplantation promotes normal conjunctival epithelization while suppressing fibrosis formation. Amniotic membrane transplant may be considered as an alternative method for treating ocular surface reconstruction in patients with thermal and chemical burns. Authors suggest that this method of treatment is not efficient in patients with bullous keratopathy.

Słowa kluczowe: błona owodniowa, keratopatia pęcherzowa, oparzenie chemiczne i termiczne.
Key words: amniotic membrane, bullous keratopathy, chemical and thermal burn.

Schorzenia powierzchni gałki ocznej doprowadzają do zmiany jej struktury i są poważną przyczyną obniżenia ostrości wzroku. Mimo znacznego postępu w leczeniu zachowawczym i chirurgicznym problem ten pozostaje nadal poważnym wyzwaniem dla okulistów. Prawidłową powierzchnię gałki ocznej pokrywa nabłonek rogówkowy, spojówkowy i rąbkowy, z których każdy ma odmienny fenotyp (13). W przypadku, gdy dojdzie do jej uszkodzenia, gojenie się rany, jako część procesu naprawczego, prowadzić może do całkowitej regeneracji z przywróceniem funkcji tkanki. Często jednak powstają zmiany włókniste, dochodzi do zmiany prawidłowego fenotypu i co z tym związane, utraty funkcji tkanki. Dla fizjologicznie przezroczystej rogówki nawet niewielka ilość włóknistej tkanki, mimo zachowanego fenotypu, może być przyczyną upośledzenia procesu widzenia (13). Uznawane dotychczas metody leczenia powierzchni gałki ocznej, takie jak auto- bądź allogeniczny przeszczep spojówki i rąbkowych komórek pnia, adhezyjne kleje tkankowe, keratoplastyka drążąca lub warstwowa, przeszczep śluzówki z jamy ustnej lub nosa, boczne zeszyty szpary powiekowej, mimo częściowych sukcesów okazywały się często niewystarczające (14). W ostatnich latach zaobserwować można rosnące zainteresowanie błoną owodniową. Jest to cienka, półprzezroczysta tkanka, która stanowi najbardziej wewnętrzną warstwę pęcherza płodowego. Nabłonek owodni spoczywa na grubej błonie podstawnej, która oddziela go od pozbawionej naczyń istoty właściwej (9,17). Dzięki swoim wyjątkowym właściwościom błona ta zyskała uznanie wielu chirurgów, a jej przeszczep stanowi obecnie nową, alternatywną

metodę leczenia poważnych uszkodzeń powierzchni gałki ocznej. Wg Trelforda zainteresowanie błoną owodniową miało swój początek w 1910 roku, kiedy Davis jako pierwszy przedstawił działanie błon płodowych w przeszczepach skóry. Od tego czasu powstało szereg prac dotyczących zastosowania błony owodniowej m. in. w leczeniu oparzeń skóry, owrzodzeń podudzi, wytwarzaniu sztucznej pochwy i w licznych zabiegach operacyjnych wykonywanych w obrębie głowy, szyi, jamy brzusznej i miednicy. W 1940 roku De Rotth przedstawił pracę, w której opisał zastosowanie błony owodniowej wraz z kosmówką w leczeniu zrostów spojówki powiekowej i gałkowej. Następnie w 1950 roku Filatow zastosował błonę owodniową w okulistyce w postaci homogenatu tkankowego, który wstrzykiwał pacjentom podspojówkowo lub domięśniowo w celu leczenia chorób zapalnych i zwyrodnieniowych zarówno przedniego, jak i tylnego odcinka oka. Po wielu latach przerwy w 1995 roku Kim i Tseng opisali wyniki badań eksperymentalnych, w których dokonowali przeszczepu błony owodniowej na uszkodzoną powierzchnię rogówki u królików. Od tego czasu powstały liczne doniesienia dotyczące zastosowania błony owodniowej w okulistyce w takich przypadkach, jak nawracające ubytki nabłonka rogówki, owrzodzenie rogówki, oparzenia chemiczne i termiczne, perforacja rogówki, przymglenie rogówki po PRK, zmętnienia pozapalne, keratopatia pęcherzowa, zespół suchego oka, zmiany oczne w zespole Stevensa-Johnsona i pemfigoidzie bliznowaciejącym, chirurgiczne usunięcia dużych zmian spojówkowych, blizn, zrostów spojówki powiekowej i gałkowej, operacja skrzydlika i trabekulektomia (1,2,3,5).

Pacjent Patient	Wiek/ Oko Age/ Eye	Przyczyna Underlying disease	Poprzednie operacje Previous surgery	Utrata kom. rąbkowych LSCD	Schorzenia dodatkowe Other compli- cations	Vis przed zabiegiem operac. Preoperative visual acuity	Zabieg Procedure	Czas obserw. Follow-up time	Vis po zab. Postoperative VA	Leki po zabiegu Operacyjny Drops after surgery	Przebieg po operacji Results
W. M	OL 44 I	zaprawa wapienno cementowa	przeszczep błony owodniowej	360°	brak	2/50	-przeszczep kom. pnia -naszyście owodni	4 tyg.	3/50	-Chibroxin -Dexametazon	Nieznaczne wzrostanie naczyn i spojówki w rogówkę
B. P	OP 45 I	kwas siarkowy	przeszczep błony owodniowej i autoprzeszczep kom. rąbk. pnia	210°	Symblepharon	5/10	-uwolnienie zrostów -naszyście owodni -łuska II liga	16 tyg.	5/8	-FloXal -Dexametazon	Ponowne wzrostanie naczyn i spojówki w rogówkę
Z. J	OL 32 I	oparzenie termiczne	wycięcie skrzydlika	90°	skrzydlik	5/5	-naszyście owodni -wycięcie skrzydlika	4 tyg.	5/5	-FloXal -Dexametazon	Poprawa, niewielkie przymgle- nie rogówki
P. B	OP 26 I	wapno	przeszczep śluzówki z jamy ustnej	360°	Symblepharon Ectropion	rrpo	-uwolnienie zros- tów -przeszczep komórek pnia -naszyście owodni -łuska II liga	4 tyg.	rrpo	-FloXal -Dexametazon	Rogówka przejaśniła się. Brak zrostów w załamkach
5.	OL 41 I	żeliwo	odtworzenie pow. górnej przeszcze- pem zza ucha	360°	Symblepharon	po cz. światła	-uwolnienie zrostów -naszyście owodni -łuska II liga	8 tyg.	po cz. światła	-Biodacyna -Dexametazon	Rogówka przejaśniła się

Tab. I. Oparzenia chemiczne i termiczne rogówki i spojówki.
Tab. I. Chemical and thermal burns of cornea and conjunctiva

Wg Tsenga zastosowanie błony owodniowej może mieć następujący charakter:

1. jako przeszczep, gdy podczas zabiegu nabłonek owodni zwrócony jest ku górze,
2. jako opatrunek z nabłonkiem i błoną podstawną skierowanymi ku dołowi,
3. jako wypełnienie w głębokich owrzodzeniach rogówki.

Zainteresowanie błoną owodniową zaobserwować można również wśród polskich okulistów. Rakowska i wsp. przedstawili przeszczep błony owodniowej jako alternatywną metodę postępowania w leczeniu ciężkich schorzeń rogówki opornych na leczenie konwencjonalne, takich jak: perforacja rogówki, niegojące się, jałowe owrzodzenia rogówki bez perforacji, nawracająca choroba przeszczepu z niegojącymi się ubytkami nabłonka w przeszczepie, zespół Sjögrena czy rozmiękanie rogówki w przebiegu wrzodzącego zapalenia jelita grubego (13). Leczenie owrzodzeń rogówki z zastosowaniem błony owodniowej było również przedmiotem badań Gierek-Łapińskiej i wsp. Na 9 obserwowanych pacjentów po przeszczepie błony owodniowej u 6 nastąpiła poprawa ostrości wzroku. Autorzy uważają, że rozbieżności w efektywności leczenia u pacjentów kwalifikowanych do przeszczepu błony owodniowej wynikają z różnych przyczyn powstania owrzodzeń rogówek (6). Autorzy w swojej pracy przedstawiają doświadczenia własne zastosowania błony owodniowej w keratopatii pęcherzowej oraz oparzeniach chemicznych i termicznych rogówki i spojówki.

Materiał i metodyka

Badaniem objęto grupę 8 mężczyzn w wieku od 26 do 70 lat (średnio 47,5 roku). W 3 przypadkach wskazaniem do leczenia operacyjnego była keratopatia pęcherzowa, w 4 przypadkach stan po oparzeniu chemicznym rogówki i spojówki, w 1 zaś przypadku oparzenie termiczne. U wszystkich pacjentów przed zabiegiem operacyjnym wykonano pełne badanie okulistyczne oraz zdjęcie przedniego odcinka oka. Oceniano stan spojówki i rogówki oraz stopień uszkodzenia rąbkowych komórek pnia. We wszystkich przypadkach zastosowano przeszczep błony owodniowej otrzymanej z Banku Tkanki Oka. Podczas zabiegu stosowano szwy pojedyncze (Nylon 10/0), przyszywając owodnię do spojówki i nadtwardówki nabłonkiem i błoną podstawną zwróconymi ku górze. U 3 pacjentów z oparzeniem chemicznym i termicznym zastosowano dodatkowo łuskę lliga oraz uwolniono zrosty powiekowo-gałkowe, w 2 zaś przypadkach dokonano autologicznego przeszczepu rąbkowych

komórek pnia (tab. I, II) (ryc. 1,2). Po zabiegu pacjenci otrzymywali do worka spojówkowego antybiotyki (Floxal, Biodacyna, Chibroxin) oraz steryd (Dexametazon) 5 razy dziennie przez pierwszy tydzień oraz trzy razy dziennie w ciągu następnych 3 tygodni.

Wyniki

Przeprowadzone badania wykazały, że u pacjentów z keratopatią pęcherzową przeszczep błony owodniowej nie przyniósł zadowalających efektów. Mimo subiektywnej poprawy dolegliwości ostrość wzroku i stan rogówki pozostawały bez zmian (ryc. 3,4). Do 3 dni po zabiegu rogówka była nadal obrzęknięta z pęcherzami podnabłonkowymi, a po 2 tygodniach obserwowano jedynie pozostałości błony częściowo pokrywającej rogówkę. Podobne wyniki otrzymano w przypadku pacjentów oparzonych kwasem siarkowym i żeliwem, u których po 4 tygodniach od przeszczepu obserwowano ponowne wrastanie naczyń i spojówki na rogówkę oraz brak błony owodniowej. Najlepsze wyniki po operacji uzyskano u pacjentów po oparzeniu wapnem, u których ostrość wzroku uległa niewielkiej poprawie, nie obserwowano tworzenia się zrostów, a przymglona wcześniej rogówka znacznie się przejaśniła (tab. I, II) (ryc. 5,6). Po upływie 4 tygodni po przeszczepie błona owodniowa nadal pokrywała rogówkę, a jej obecność obserwowano przez okres wynoszący do 5 tygodni.

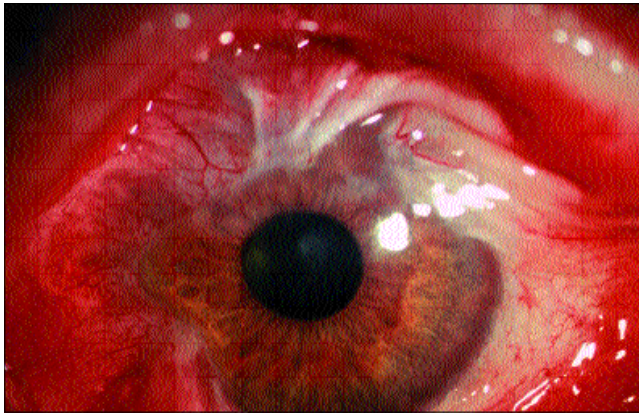
Omówienie i wnioski

Mechanizm działania błony owodniowej nie jest jeszcze w pełni poznany. Tseng i Prabhaswat uważają, że owodnia zawdzięcza swoje właściwości grubej błonie podstawnej i awaskularnej warstwie mięszkowej (17). W swojej budowie zawiera ona takie składniki, jak kolagen typu IV, V i VII, lamininę, fibronektynę oraz alfa 6, beta 4 integryny, które mogą odgrywać pewną rolę w gojeniu się nabłonka po uszkodzeniu jego struktury (8). Po przeszczepie śluzówki nosa bądź policzka komórki tych błon przyjmują jedynie funkcję zastępczą, owodnia zaś stanowi podłoże do narastania prawidłowych komórek (15). Toczółowski i wsp. w swojej pracy wykonywali badania cytologii impresyjnej u pacjentów zarówno przed, jak i po przeszczepie błony owodniowej, które wykazały, że po pokryciu owodnią w preparatach histologicznych obok komórek nabłonkowych prawidłowych występowały młode, wrzecionowate komórki o hiperchromatycznym jądrze, których obecność świadczyła o wzmożonych procesach regeneracyjnych w obrębie spojówki i rogówki (16). Według Shimazaki i wsp. komórki nabłonka owodni produkują czynniki wzrostu, takie

L. p. Case	Wiek Age	Oko Eye	Przyczyna i czas wystąpienia keratopatii Underlying disease	Vis przed zabiegiem operac. Preoperative visual acuity	T mm HG	Vis 4 tyg. po zabiegu Postoperative visual acuity	Przebieg pooperacyjny Results
G. H	70 l	OP	Soczewka przedniokom. (87') Keratopatia (98') Soczewka tylnokom. (00')	2/50	14	2/50	brak poprawy
K. S	57 l	OL	Soczewka tylnokom. (94') z dyslokacją nóżki do komory przedniej Keratopatia (99')	lppo	13	lppo	brak poprawy
S. H	65 l	OP	Soczewka tylnokom. (97') Keratopatia (99')	0,5/50	18	0,5/50	brak poprawy

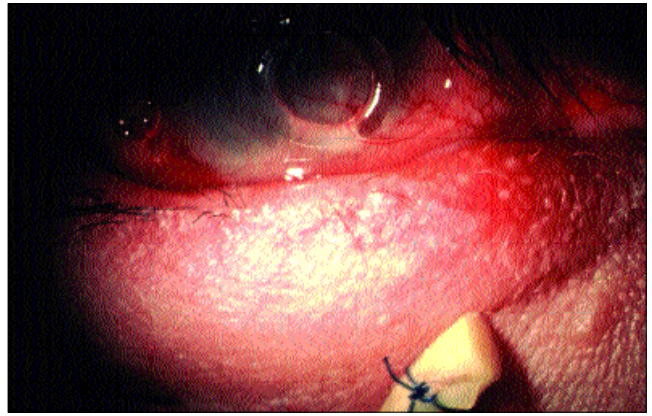
Tab. II. Keratopatia pęcherzowa.

Tab. II. Bullous keratopathy.



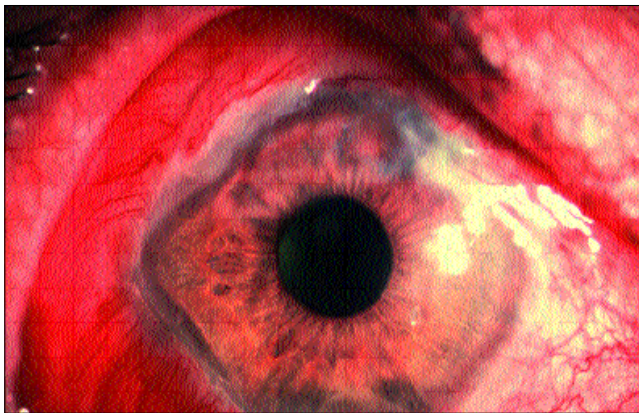
Ryc. 1. Znacznego stopnia zrosty powiekowo-galkowe i odwinięcie powieki dolnej w oku po oparzeniu chemicznym.

Fig. 1. Severe symblepharon and ectropion formed in the eye with chemical burn.



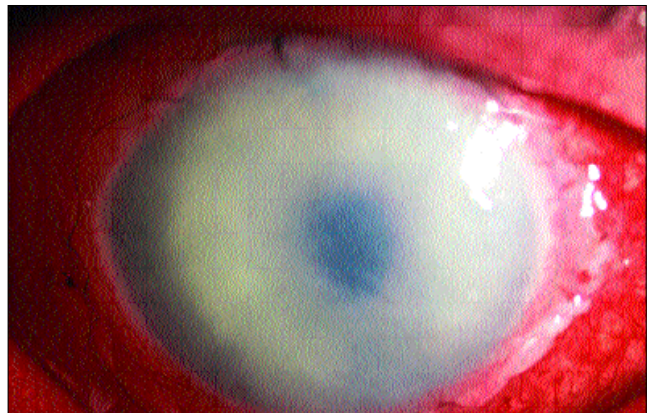
Ryc. 4. Zdjęcie wykonane miesiąc po zabiegu operacyjnym. Błona owodniowa uległa przejśnieniu.

Fig. 4. The photograph taken one month after surgery. The amniotic membrane became more transparent.



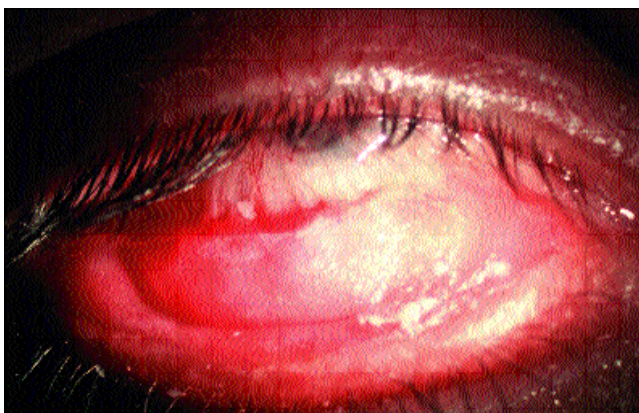
Ryc. 2. W trakcie zabiegu wycięto fragment spojówki powiekowej i galkowej oraz wykonano rekonstrukcję dolnego brzegu powieki. Po operacji nie obserwowano obecności zrostów oraz odwijania powieki dolnej. Na zdjęciu widoczna łuska Iliga.

Fig. 2. The bulbar and palpebral conjunctiva were dissected and the lower eyelid margin was reconstructed. Postoperatively symblepharon is lysed almost completely and there was no ectropion. The Iliga's shell is seen.



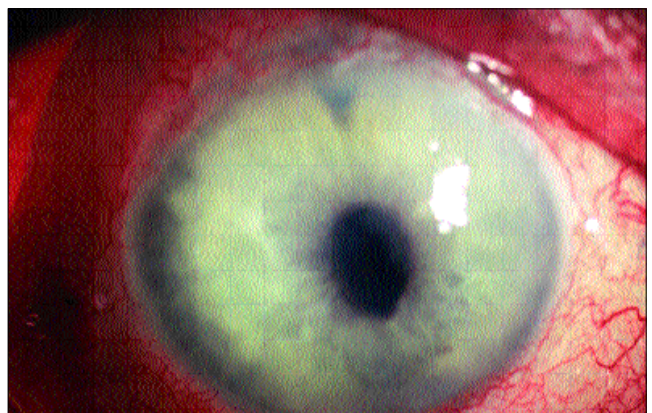
Ryc. 5. Zdjęcie gałki ocznej wykonane w lampie szczelinowej przed zabiegiem operacyjnym u pacjenta po oparzeniu chemicznym. Zrosty powiekowo-galkowe, bliznowacenie rogówki, wrastanie naczyń w rogówkę.

Fig. 5. Slit lamp photograph taken before surgery in patient with chemical burn. Symblepharon, corneal scarring and vascularization.



Ryc. 3. Zdjęcie rogówki u pacjenta z keratopatią pęcherzową wykonane dzień po zabiegu operacyjnym. Widoczna błona owodniowa przysszta do twardówki szwami nylon 10/0.

Fig. 3. The cornea of patients with bullous keratopathy on the next day after surgery. Amniotic membrane is placed on the sclera and sutured with 10/0 nylon sutures.



Ryc. 6. Zdjęcie wykonane miesiąc po zabiegu przeszczepienia błony owodniowej. Nie stwierdzono obecności zrostów powiekowo-galkowych, a powierzchnia rogówki pozostała gładka.

Fig. 6. The photograph taken in one month postoperative period after amniotic membrane transplantation. The symblepharon is lysed and the surface of the cornea became smooth.

jak np. czynnik wzrostu fibroblastów i TGF beta, które mogą modułować proliferację i różnicowanie fibroblastów w mięszu (8,14). Wzajemne oddziaływanie na siebie komórek nabłonka oraz fibroblastów zachodzi najprawdopodobniej dzięki obecności cytokin, błona zaś podstawna stanowi barierę, która zapobiega zbędnej komunikacji pomiędzy nimi. Jej brak umożliwia z kolei rozwój włóknistej tkanki w mięszu i komórkowej hyperplazji w nabłonku. Przeprowadzone badania niezaprzeczalnie dowodzą, że błona owodniowa wywiera korzystny wpływ na uszkodzoną powierzchnię gałki ocznej. Z jednej strony hamuje neowaskularyzację i proces włóknienia, z drugiej natomiast ułatwia migrację komórek nabłonka, wspomaga śródnabłonkowe różnicowanie, wzmacnia adhezję komórek podstawnych nabłonka i chroni go przed apoptozą, stymulując w ten sposób proces nabłonkowania (11,17). Właściwości antybakteryjne błony są przyczynami niskiego ryzyka powikłań pooperacyjnych, a fakt, że nie wykazuje ona ekspresji antygenów zgodności tkankowej, umożliwia jej transplantację bez dodatkowego stosowania immunosupresji i ryzyka odrzucenia przeszczepu. Kolejną ważną cechą błony owodniowej jest jej działanie antyadhezyjne oraz łatwy dostęp i niemal nieograniczone możliwości uzyskiwania (1,2,3,7,8,9,12,14,17). Mimo wielu niejasności dotyczących stosowania owodni autorzy zajmujący się tym zagadnieniem uważają, że technika ta ma realną szansę stać się pośrednim etapem leczenia bądź całkowicie wyprzeć uznawane dotychczas metody operacyjne. Wg Tsenga i Prabhaswat przeszczepienie błony owodniowej nie zawsze jest wystarczającą metodą rekonstrukcji powierzchni ocznej, szczególnie w przypadku znacznej utraty rąbkowych komórek pnia. Komórki te, położone w warstwie podstawnej, charakteryzują się niskim stopniem zróżnicowania, wolnym cyklem komórkowym i dużą zdolnością proliferacyjną. Pełnią funkcję komórek macierzystych dla nabłonka rogówki i są odpowiedzialne za jego prawidłową regenerację (9). Przy ich częściowym niedoborze błona owodniowa ułatwia ponowne nabłonkowanie, redukując jednocześnie stan zapalny, patologiczne unaczynienie i powstawanie blizn. Całkowity niedobór tych komórek, z głębokim zajęciem warstwy mięszowej, wymaga jednak dodatkowego przeszczepu rąbkowego (ALT), a niekiedy keratoplastyki drążącej, co wiąże się często z koniecznością stosowania immunosupresji i ryzykiem odrzucenia przeszczepu. Błona owodniowa pomaga wówczas w odnowie okołorąbkowego mięszu i zmniejsza proces zapalny (18). Według naszych obserwacji stopień uszkodzenia rąbkowych komórek pnia bezpośrednio koreluje ze stopniem powodzenia zabiegu przeszczepienia owodni na uszkodzoną powierzchnię gałki ocznej. U pacjentów po oparzeniu chemicznym, u których zakres uszkodzenia komórek pnia wynosił 360°, należy zastosować auto- lub alloprzeszczep tych komórek, aczkolwiek zakres i głębokość przeszczepianej tkanki wymagają głębszego poznania. Rokowanie wydaje się lepsze u pacjentów z częściowym uszkodzeniem komórek rąbkowych, lecz materiał nasz jest jak dotąd zbyt ubogi, by wyciągnąć ostateczne wnioski. Mimo kilku doniesień w literaturze dotyczących przeszczepienia błony owodniowej na rogówkę u pacjentów z keratopatią pęcherzową nasze badania nie potwierdziły skuteczności tej metody. Odmienne wyniki uzyskali Mrukwa-Kominek i wsp., którzy są zdania, że przeszczep błony owodniowej w przypadkach zwyrodnienia pęcherzowego rogówki w korzystny sposób wpływa na proces jej gojenia, o czym świadczy poprawa ostrości wzroku i zmniejszenie dolegliwości subiektywnych pacjenta (10).

PIŚMIENNICTWO: 1. Anderson D., Ellies P., Pires R. T., Tseng S. C. G.: *Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency*. Br. J. Ophthalmol., 2001, 85, 567-575. 2. Azuara A. B., Pillai C. T., Dua H. S.: *Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction*. Br. J. Ophthalmol., 1999, 83, 399-402. 3. Boyd B.: *Amniotic membrane transplantation*. Highlights of Ophthalmology, 2000, 3-10. 4. Choi Y. S., Kim J. Y., Wee W. R., Lee J. H.: *Effect of the Application of Human Amniotic Membrane on Rabbit Corneal Wound Healing After Excimer Laser Photorefractive Keratectomy*. Cornea, 1998, 17: 389-395. 5. Fujishima H., Shimazaki J., Shinozaki N., Tsubota K.: *Trabeculectomy With the Use of Amniotic Membrane for Uncontrollable Glaucoma*. Ophthalmic Surgery and Lasers, 1998, 29, 428-431. 6. Gierek-Łapińska A., Mrukwa-Kominek E., Rokita-Wala I., Gierek-Ciacura S.: *Leczenie owrzodzeń rogówki z zastosowaniem błony owodniowej*. Klinika Oczna, 2001, 103, 95-100. 7. Hanada K., Shimazaki J., Shimmura S., Tsubota K.: *Multilayered Amniotic Membrane Transplantation for Severe Ulceration of Cornea and Sclera*. Elsevier Science INC, 2001, 131, 324-331. 8. Kimberly C., Ma J., Facs S. F.: *Amniotic membrane surgery*. Current Opinion in Ophthalmology, 2001, 12, 269-281. 9. Lee S., Tseng S. C. G.: *Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration*. Am. J. Ophthalmol. 1997, 123, 303-312. 10. Mrukwa-Kominek E., Gierek-Ciacura S., Rokita-Wala I., Szymkowiak M.: *Zastosowanie przeszczepów błony owodniowej w leczeniu zwyrodnienia pęcherzowego rogówki*. Klinika Oczna, 2002, 104, 41-46. 11. Oficjalska-Młyńczak J., Marek J., Zajac-Pytrus H., Niżankowska M. H.: *Autogeniczny przeszczep rąbkowych komórek pnia w niegojącym się ubytku nabłonka rogówki po oparzeniu chemicznym oka*. Klinika Oczna, 1998, 100, 41-43. 12. Prabhaswat P., Barton K., Burkett G. et al.: *Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane and primary closure for pterygium excision*. Ophthalmology 1997, 104, Nr 6, 974-983. 13. Rakowska E., Zagórski Z., Kardaszewska A., Durakiewicz D.: *Zastosowanie przeszczepów błony owodniowej w leczeniu schorzeń rogówki*. Klinika Oczna, 1999, 101: 417-421. 14. Shimazaki J., Yang H. Y., Tsubota K.: *Amniotic Membrane Transplantation for Ocular Surface Reconstruction in Patients with Chemical and Thermal Burns*. Ophthalmology 1997, 104, 2068-2075. 15. Shimazaki J., Shinozaki N., Tsubota K.: *Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon*. Br. J. Ophthalmol. 1998, 82, 235-40. 16. Toczolowski J. i wsp.: *Zastosowanie owodni w leczeniu schorzeń przedniego odcinka oka*. Klinika Oczna, 2001, 103, 91-94. 17. Tseng S. C. G., Prabhaswat P., Lee S. H.: *Amniotic Membrane Transplantation for Conjunctival Surface Reconstruction*. Am. J. Ophthalmol. 1997, 124, 765-774. 18. Tseng S. C. G., Prabhaswat P., Barton K., Gray T., Meller D.: *Amniotic Membrane Transplantation With or Without Limbal Allografts for Corneal Surface Reconstruction in Patients With Limbal Stem Cell Deficiency*. Arch. Ophthalmol., 1998, 116, 431-441.

Praca wpłynęła do Redakcji 6.05.2002 r. (98).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Agnieszka Siennicka
Os. Bolesława Śmiałego 6/125
60-682 Poznań