

(105)

Gęstość śródbłonna rogówki u chorych z jaskrą

Corneal endothelial density in glaucoma patients

Tomasz Żarnowski, Anna Łękawa, Agnieszka Dyduch, Renata Turek, Zbigniew Zagórski

Z Katedry i I Kliniki Okulistyki im. prof. Tadeusza Krwawicza Akademii Medycznej im. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zagórski

Summary: Purpose: To assess mean endothelial cell density in glaucoma patients. Material and methods: Examinations were conducted and registered using the Noncon Robo (Konan) non-contact specular microscope between years 2000 and 2004, in Tadeusz Krwawicz Chair of Ophthalmology and 1st Eye Hospital, Medical University of Lublin. The results of 159 patients (233 eyes) with glaucoma and 37 patients (44 eyes) with pseudoexfoliation syndrome were analyzed. Patients, 22-91 years old, were divided into 8 groups according to the clinical diagnosis and for each group an adequate control group was matched. Statistical analysis was carried out to compare the examined and control groups using the non-parametric U Mann-Whitney test. Results: Corneal endothelial cell density were significantly lower in all groups of glaucoma patients. There was a significant reduction in cell count in patients with chronic angle-closure glaucoma: $2333 \pm 476/\text{mm}^2$, control group (C): $2809 \pm 378/\text{mm}^2$, $p < 0.001$, acute angle-closure glaucoma $2136 \pm 620/\text{mm}^2$, C. $2780 \pm 384/\text{mm}^2$, $p < 0.001$, pigmentary glaucoma $2537 \pm 355/\text{mm}^2$, C. $3003 \pm 335/\text{mm}^2$, $p < 0.05$, juvenile glaucoma $2337 \pm 277/\text{mm}^2$, C. $3001 \pm 168/\text{mm}^2$, $p < 0.001$, primary open angle glaucoma $2326 \pm 231/\text{mm}^2$, C. $2779 \pm 398/\text{mm}^2$, $p < 0.001$, normal tension glaucoma $2343 \pm 394/\text{mm}^2$, C. $2732 \pm 356/\text{mm}^2$, $p < 0.01$, capsular glaucoma $2128 \pm 483/\text{mm}^2$, C. $2753 \pm 354/\text{mm}^2$, $p < 0.001$ and in patients with pseudoexfoliation syndrome $2255 \pm 299/\text{mm}^2$, C. $2721 \pm 352/\text{mm}^2$, $p < 0.001$. Conclusions: Patients with glaucoma have lower mean corneal endothelial cell density than control groups. The density of corneal endothelial cells depends on the type of glaucoma.

Słowa kluczowe: śródbłonek rogówki, jaskra, bezkontaktowy mikroskop śródbłonkowy, zespół pseudoeksfoliacji.

Key words: corneal endothelium, glaucoma, non-contact specular microscope, pseudoexfoliation syndrome.

Komórki śródbłonna rogówki nie ulegają wymianie w ciągu życia człowieka, a ich liczba zmniejsza się z wiekiem od 3500-4000 na mm^2 u noworodka do 1500-2000 na mm^2 u osób starszych. Ich gęstość zmniejsza się także w przebiegu jaskry, jak również w wyniku zabiegów operacyjnych związanych z otworzeniem komory przedniej (1,2). Obniżenie liczby komórek śródbłonna rogówki jest najbardziej widoczne u osób po ostrym ataku jaskry – u nich liczba tych komórek często jest znacznie niższa niż przyjęte normy dla wieku (3,4). W takich przypadkach można wiązać ten objaw z działaniem bardzo wysokiego ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas ataku. Obniżoną gęstość komórek śródbłonna rogówki obserwuje się jednak również u części chorych z innymi rodzajami jaskry (5).

Celem pracy jest zbadanie gęstości komórek śródbłonna rogówki w różnych rodzajach jaskry.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono i rejestrowano za pomocą bezkontaktowego mikroskopu śródbłonkowego Noncon Robo firmy Konan w I Klinice Okulistyki Akademii Medycznej w Lublinie w latach 2000-

2004. Badaniem objęto 196 osób (119 kobiet, 77 mężczyzn) (277 oczu) w wieku od 22 do 91 lat. Wśród nich było 95 osób (152 oczu) z różnymi rodzajami jaskry: po ostrym ataku jaskry (28 oczu), z jaskrą przewlekłą zamykającego się kąta (50 oczu), jaskrą pierwotną otwartego kąta (34 oczu), jaskrą normalnego ciśnienia (19 oczu), jaskrą młodzieńczą (11 oczu), jaskrą barwnikową (10 oczu), 37 osób (44 oczu) z zespołem pseudoeksfoliacji (PEX), 37 osób bez jaskry i 64 osoby (81 oczu) z jaskrą torebkową. Z badań wykluczono osoby z chorobami rogówki, po zapaleniach gałki ocznej, po urazach oraz po operacjach gałkowych. Chorych podzielono na 8 grup ze względu na rozpoznanie kliniczne. Dla każdej grupy dobrano odpowiednią grupę kontrolną składającą się z osób bez jaskry i PEX, z prawidłowym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, o podobnej liczebności i w tym samym wieku co pacjenci z grupy badanej (tab. I).

Na podstawie wyników badań wykonanych bezkontaktowym mikroskopem śródbłonkowym dla każdej grupy chorych i grupy kontrolnej wyznaczono średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe. Jednocześnie za pomocą programu komputerowego Statistica v. 6.0 (StatSoft, USA) dokonano analizy statystycznej, która polegała na porównaniu

każdej z ośmiu grup z odpowiednią grupą kontrolną. Użyto do tego celu nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya dla prób niezależnych.

Wyniki

W każdym przypadku różnica liczby komórek śródbłonka pomiędzy grupą badaną a odpowiednią grupą kontrolną wykazuje istotność statystyczną. Gęstość komórek śródbłonka w oczach po ostrym ataku jaskry (I grupa badana: $2136 \pm 620/\text{mm}^2$, II grupa kontrolna: $2780 \pm 384/\text{mm}^2$, $p < 0,001$), w oku towarzyszącym ostremu atakowi jaskry ($2612 \pm 488/\text{mm}^2$, $p < 0,05$ względem grupy badanej), w oczach z jaskrą przewlekłą zamykającego się kąta (I – $2333 \pm 476/\text{mm}^2$, II – $2809 \pm 378/\text{mm}^2$, $p < 0,001$), z jaskrą barwnikową (I – $2537 \pm 355/\text{mm}^2$, II – $3003 \pm 335/\text{mm}^2$, $p < 0,05$), z jaskrą młodzieńczą (I – $2337 \pm 277/\text{mm}^2$, II – $3001 \pm 168/\text{mm}^2$, $p < 0,001$), z jaskrą pierwotną otwartego kąta (I – $2326 \pm 231/\text{mm}^2$, II – $2779 \pm 398/\text{mm}^2$,

$p < 0,001$), z jaskrą normalnego ciśnienia (I – $2343 \pm 394/\text{mm}^2$, II – $2732 \pm 356,3/\text{mm}^2$, $p < 0,01$), z jaskrą torebkową (I – $2128 \pm 483/\text{mm}^2$, II – $2753 \pm 354/\text{mm}^2$, $p < 0,001$), z zespołem pseudoeksfoliacji (I – $2255 \pm 299/\text{mm}^2$, II – $2721 \pm 352/\text{mm}^2$, $p < 0,001$) jest istotnie statystycznie niższa niż w odpowiednich grupach kontrolnych.

Średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe i mediany, a także liczebność wszystkich ośmiu grup wraz z grupami kontrolnymi podano w tabeli IIa. Procentowe spadki gęstości komórek śródbłonkowych w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli IIb. Grupy osób z poszczególnymi rodzajami jaskry oznaczono jako I, grupy kontrolne jako II.

Omówienie wyników

Uzyskane przez nas wyniki badań wskazują, że średnia gęstość komórek śródbłonka rogówki u osób z różnymi rodzajami

| | | Liczba osób/ oczu Number of patients/ eyes | W tym mężczyzn/ kobiet Male/ female | Wiek od – do Age | Średni wiek Mean age |
|------------|--|---|--|---------------------|-------------------------|
| grupa nr 1 | jaskra zamykającego się kąta PACG | 32/50 | 7/25 | 40-83 | 62,7 |
| | grupa kontrolna control group | 20/33 | 9/13 | 40-81 | 62,8 |
| grupa nr 2 | stan po ostrym ataku jaskry acute glaucoma | 21/28 | 3/18 | 34-85 | 62,4 |
| | grupa kontrolna control group | 14/21 | 5/9 | 38-81 | 62,4 |
| grupa nr 3 | jaskra barwnikowa pigmentary glaucoma | 6/10 | 4/2 | 32-64 | 41,7 |
| | grupa kontrolna control group | 7/10 | 2/5 | 28-63 | 41,6 |
| grupa nr 4 | jaskra młodzieńcza juvenile glaucoma | 6/11 | 4/2 | 22-34 | 27,2 |
| | grupa kontrolna control group | 6/10 | 1/5 | 21-38 | 27,1 |
| grupa nr 5 | jaskra pierwotna otwartego kąta POAG | 20/34 | 10/10 | 45-91 | 62,3 |
| | grupa kontrolna control group | 17/27 | 7/10 | 41-81 | 62,8 |
| grupa nr 6 | jaskra normalnego ciśnienia NTG | 10/19 | 1/9 | 51-78 | 66,4 |
| | grupa kontrolna control group | 12/17 | 6/6 | 54-79 | 66,3 |
| grupa nr 7 | jaskra torebkowa capsular glaucoma | 64/81 | 30/34 | 51-81 | 67,9 |
| | grupa kontrolna control group | 17/27 | 7/10 | 42-81 | 67,7 |
| grupa nr 8 | zespół pseudoeksfoliacji pseudoexfoliation syndrome | 37/44 | 18/19 | 51-81 | 69,6 |
| | grupa kontrolna control group | 15/24 | 6/9 | 50-81 | 69,9 |

Tab. I. Grupy badane i kontrolne: liczebność, płeć, wiek.

Tab. I. Examined and control groups: number of patients, sex and age.

| | Jaskra przewlekła zamyk. się kąta PACG | | Ostra jaskra Acute glaucoma | | Jaskra barwnikowa Pigmentary glaucoma | | Jaskra młodzieńcza Juvenile glaucoma | | Jaskra pierwotna otwartego kąta POAG | | Jaskra normalnego ciśnienia NTG | | Jaskra torebkowa Capsular glaucoma | | PEX Pseudoex-foliation syndrome | |
|---------------------|--|--------------|-----------------------------|--------------|---------------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|
| | I N = 50 | II N = 33 | I N = 28 | II N = 21 | I N = 10 | II N = 10 | I N = 11 | II N = 10 | I N = 34 | II N = 27 | I N = 19 | II N = 17 | I N = 81 | II N = 27 | I N = 44 | II N = 24 |
| średnia arytm. mean | 2333 | 2809 | 2136 | 2780 | 2537 | 3003 | 2337 | 3001 | 2326 | 2779 | 2343 | 2732 | 2128 | 2753 | 2255 | 2721 |
| odchyl. stand. (SD) | 476 | 378 | 620 | 384 | 355 | 335 | 277 | 168 | 231 | 398 | 394 | 356 | 483 | 354 | 299 | 351 |
| mediana | 2457 | 2821 | 2301 | 2791 | 2517 | 2969 | 2257 | 3035 | 2342 | 2710 | 2337 | 2710 | 2198 | 2710 | 2318 | 2640 |
| P< | 0,001 | | 0,001 | | 0,05 | | 0,001 | | 0,001 | | 0,01 | | 0,001 | | 0,001 | |

Tab. IIa. Gęstość komórek śródbłonna rogówki – średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe i mediany. Wyniki analizy statystycznej.

Tab. IIa. Corneal endothelial density – arithmetical means, standard deviations and medians. The results of statistical analysis.

jaskry jest statystycznie niższa niż w grupie osób zdrowych. Największe zmiany stwierdzono u chorych po ostrym ataku jaskry (ubytek 29,9%), z jaskrą przewlekłą zamykającego się kąta (17,1%), z jaskrą młodzieńczą (22%) oraz jaskrą torebkową (22,5%), w których ciśnienie wewnątrzgałkowe osiąga często wysokie wartości, co może sugerować istotny wpływ ciśnienia na stan śródbłonna rogówki. Do podobnych wniosków w swych publikacjach doszli m. in. Sihota i wsp. (3), Ikeda i wsp. (4) oraz Gagnon i wsp. (5). Sihota i wsp. opisali 35% obniżenie gęstości śródbłonna u osób po ostrym ataku jaskry i ponad 10% u chorych z jaskrą przewlekłą zamykającego się kąta. Stwierdzono jednak znaczne różnice pomiędzy wynikami w badanych grupach, co można tłumaczyć tym, że wyniki zależą od czasu trwania ostrego ataku jaskry, wysokości ciśnienia wewnątrzgałkowego, głębokości komory przedniej i obecności zrostów przednich (3). Jednakże Gagnon i wsp. (5) oprócz ciśnienia wewnątrzgałkowego sugerują także inną etiologię zmian gęstości komórek śródbłonna, tj. wrodzoną predyspozycję pacjentów z jaskrą oraz działanie uboczne leków przeciwjaskrowych, a zwłaszcza chlorku benzalkonium służącego jako konserwant w przypadku większości preparatów (6). Brana jest pod uwagę również kombinacja wszystkich trzech czynników. Za taką wieloczynnikową etiologią przemawiałby także fakt, że w grupie chorych z jaskrą normalnego ciśnienia obniżenie gęstości komórek śródbłonna było statystycznie istotne w porównaniu z grupą kontrolną. Oznaczałoby to, że w tej grupie chorych odgrywa rolę inny czynnik uszkodzający śródbłonek niż wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe. Zespół pseudoeksfoliacji wiąże się z keratopatią (endotelopatią) prowadzącą w niektórych przypadkach do przeszczepu rogówki (7). Udowodniono, że średnia gęstość śródbłonna jest obniżona u osób zarówno z normalnym, jak i wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym w przebiegu PEX (8). Oprócz podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego inny czynnik (być może genetyczny) wydaje się odgrywać istotną rolę. Uzasadnione jest wiązanie wpływu nieprawidłowości mitochondrialnego DNA na stan śródbłonna rogówki. Jest bardzo prawdopodobne, że niektóre rodzaje jaskry (jaskra torebkowa, jaskra towarzysząca dystrofii rogówkowej Fuchsa, pewne przypadki jaskry normalnego ciśnienia) związane są z delecjami mitochondrialnego DNA (9,10,11). Delecje mitochondrialnego DNA, który odpowiada za syntezę enzymów oksydoredukcyjnych w komórce,

| Jaskra Glaucoma | Średni ubytek komórek śródbłonna (% kontroli) Mean drop of corneal endothelial cells (5 of control) |
|---|--|
| Ostra Acute angle closure glaucoma | 29,9% |
| Przewlekła zamykającego kąta Chronic angle closure glaucoma | 17,1% |
| Pierwotna otwartego kąta Primary open angle glaucoma | 16,2% |
| Normalnego ciśnienia Normal tension glaucoma | 14,3% |
| PEX (bez jaskry) Pseudoexfoliation (without glaucoma) | 17,3% |
| Torebkowa Capsular glaucoma | 22,5% |
| Barwnikowa Pigmentary glaucoma | 15,3% |
| Młodzieńcza Juvenile glaucoma | 22,0% |

Tab. IIb. Średnie ubytki komórek śródbłonna rogówki w badanych grupach z jaskrą.

Tab. IIb. Mean drop of corneal endothelial cells in glaucoma patients.

szczególnie negatywnie wpływają na metabolizm tkanek o dużym zapotrzebowaniu energetycznym, a do takich zalicza się m. in. śródbłonek rogówki (12).

Wnioski

Należy zatem stwierdzić, że u chorych z różnymi rodzajami jaskry stwierdzono niższą gęstość komórek śródbłonna rogówki niż u osób z odpowiednich grup kontrolnych. Gęstość komórek śródbłonna zależy od rodzaju jaskry. Wydaje się celowe zachowanie szczególnej ostrożności okołoperacyjnej i śródoperacyjnej. Pozwoliłoby to na zaoszczędzenie śródbłonna rogówki podczas zabiegów śródgałkowych (szczególnie operacji zaćmy) u osób z jaskrą.

PIŚMIENICTWO:

1. Niżankowska M. H.: *Podstawy okulistyki*. Volumed, Wrocław, 2000, wyd. II, 126.
2. Kański J.: *Okulistyka kliniczna*. Urban & Partner, Wrocław, 1997, wyd. I polskie, 100.
3. Sihota R., Lakshmaiah N. C., Titiyal J. S., Dada T., Agarwal H. C.: *Corneal endothelial status in the subtypes of primary angle closure glaucoma*. Clin. Exp. Ophthalmol., 2003, 31, 492-495.
4. Ikeda M., Sugita M., Saito H., Sakuma H., Sekimoto A., Tanahashi R., Ohno S.: *Corneal endothelial cell damage in primary angle-closure glaucoma*. Jpn. J. Ophthalmol., 2000, 54, 1081-1084.
5. Gagnon M. M., Boisjoly H. M., Brunette I., Charest M., Amyot M.: *Corneal endothelial cell density in glaucoma*. Cornea, 1997, 16, 314-318.
6. Lemp M. A., Zimmerman L. E.: *Toxic endothelial degeneration in ocular surface disease treated with topical medications containing benzalkonium chloride*. Am. J. Ophthalmol., 1988, 105, 670-673.
7. Naumann G. O., Schlotzer-Schrehardt U.: *Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: a clinicopathologic study*. Ophthalmology, 2000, 107, 1111-1124.
8. Seitz B., Muller E. E., Langenbacher A., Kus M. M., Naumann G. O. H.: *Endothelial keratopathy in pseudoexfoliation syndrome: Quantitative and qualitative morphometry using automated video image analysis*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1995, 207, 167-175.
9. Damji K. F., Bains H. S., Stefansson E., Loftsdottir M., Sverrisson T., Thorgeirsson E., Jonasson F., Gottfredsdottir M., Allingham R. R.: *Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and nongenetic factors and a new observation*. Ophthalmic Gen., 1998, 19, 175-185.
10. Borboli S., Colby K.: *Mechanism of disease: Fuchs' endothelial dystrophy*. Ophthalmol. Clin. North Am., 2002, 15, 17-25.
11. Żarnowski T., Jaksch M., Rejda R., Żagórski Z.: *Kearns-Sayre syndrome, abnormal corneal endothelium and normal tension glaucoma*. Acta Ophthalmol. Scand., 2003, 81, 543-545.
12. Chang T. S., Johns D. R., Walker D., de la Cruz Z., Maumenee I. H., Green W. R.: *Ocular clinicopathologic study of the mitochondrial encephalomyopathy overlap syndromes*. Arch. Ophthalmol., 1993, 111, 1254-1262.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.12.2004 r. (627).

Zakwalifikowano do druku 4.05.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
 dr n. med. Tomasz Żarnowski,
 Katedra i I Klinika Okulistyki AM w Lublinie
 ul. Chmielna 1
 20-079 Lublin