

Ryc. 2. Rogówka chorego W. J. po przeszczepie drążącym.

widoczna prawidłowej głębokości komora przednia, źrenica okrągła rozszerza się po lekach. Ośmi: v.o.s. 5/5, powierzchnie przymglone na obwodzie rogówki. Wykonano przeszczep drążący rogówki oka prawego (6.0 mm) z 2 zgodnymi antygenami z grupy A i B. Chory otrzymał trzy iniekcje Depo-Medrolu, 3600 mg hydrokortyzonu i 1415 mg Encortonu, przez 3 miesiące miejscowo deksametazon co 2 godziny, a następnie 4, 3, 2 razy dziennie. Szew ciągły Ethilon 9-0 zdjęto po 4 miesiącach. W ostatnim badaniu płatek w całości przezroczysty, bez naczyń, komora głęboka, źrenica ruchoma, tarcza n. II różowa, v.o.d. 5/6.

Tabela I. Dane ogólne dotyczące 10 chorych

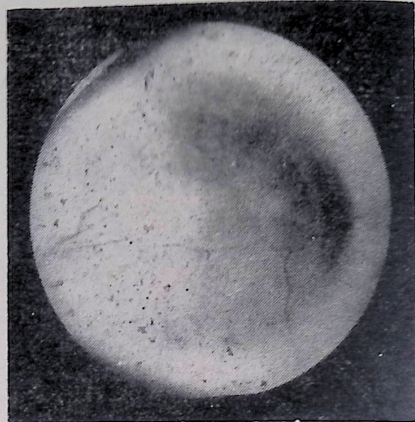
Wiek (lata)	Przyczyny bielma	Liczba uprzednio wykonanych przeszczepów	Liczba zgodnych antygenów	Czas obserwacji (mies.)	Ostrość wzroku drugiego oka
39	oparzenie wapnem	0	1	12	poczucie światła
47	oparzenie wapnem	2	2	12	1/50
47	oparzenie termiczne	0	2	9	5/5
34	oparzenie kwasem	0	2	9	poczucie światła
41	oparzenie fuksyną	1	2	7	lppo
74	zwyrodn. Salzmanna	2	2	7	0
34	oparzenie kwasem	1	2	6	poczucie światła
37	oparzenie kwasem	1	2	5	1/50
45	oparzenie kwasem	0	2	4	lppo
47	oparzenie karbidem	4	3	2	2/50

Tabela II. Pozostałe dane dotyczące 10 chorych

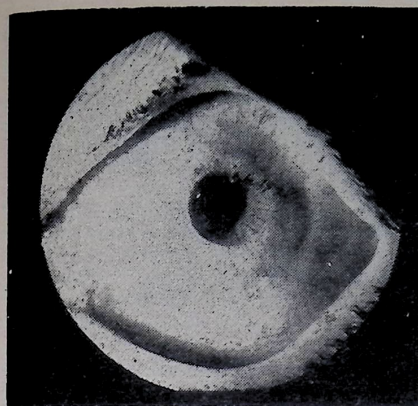
Rodzaj i średnica przeszczepu	Ostrość wzroku			Stan platk	Powikłania
	przed operacją	po operacji	ostatnie badanie		
warstwowy 10 mm	poczucie światła	3/50	3/50	p	rogówka własna — częściowo zmętniała
drążący 6,5 mm	rrpo	5/6 cc + 10 Dsph	5/10 cc + 10 Dsph	p	krioekstrakcja zaćmy oraz choroba przeszczepu
drążący 6,0 mm	0,5/50	5/6	5/6	p	
drążący 5,0 mm	0,5/50	5/12	1/50	cz	po urazie mechan. (trichiasis) dojrzewająca zaćma
drążący 6,0 mm	1/50	1/50	1/50	p	pozatorebkowe usunięcie zaćmy i choroba przeszczepu
drążący 7,0 mm	0,5/50	5/10 cc + 10 Dsph	5/10 cc + 10 Dsph	p	zaćma biegunowa, choroba przeszczepu i uveitis
drążący 6,0 mm	poczucie światła	1/50	poczucie światła	pp	
drążący 6,5 mm	rrpo	5/7	5/7	p	
warstwowy 9,0 mm	poczucie światła	0,5/50	0,5/50	pp	zaćma, choroba przeszczepu
drążący 6,5 mm	rrpo	3/50	3/50	pp	po urazie mechanicznym

Legenda: stan platk: p — przezroczysty, pp — półprzezroczysty, cz — częściowo zmętniała.

Przypadek 3 (w tabeli przyp. 4). Chory R.S., lat 34, w 1980 roku oparzył skórę twarzy i ręk oraz obie gałki oczne stężonym kwasem siarkowym. Przebył liczne operacje plastyczne skóry twarzy. Oko prawe zanikowe, bez poczucia światła. Ośmi: v.o.s. 0,5/50, szpara powiekowa domyka się (po kilku operacjach plastycznych skóry i wszczepach śluzówki), rzęsy grube, nieregularnie ustawione, nie dotykają gałki ocznej. Wykonano przeszczep drążący rogówki w oku lewym (5.0 mm) od dawcy z dwoma zgodnymi antygenami z grupy A i B. Chory otrzymał 3 iniekcje Depo-Medrolu, 35 g cyklosporyny A (preparat Sandimmun) doustnie, 3600



Ryc. 3. Rogówka chorego R.S. przed przeszczepem.



Ryc. 4. Rogówka chorego R.S. po przeszczepie drążącym.

mg hydrokortyzonu i 1790 mg Encortonu. Ze względu na okresowe urazy płatk spowodowane rzesami założono miękką soczewkę opatrunkową o średnicy 14 mm. Szew ciągły Ethilon 9-0 zdjęto po 5 tygodniach, kiedy naczynia zaczęły przekraczać granicę płatk. Przeszczep początkowo przezroczysty (ryc. 3 i 4) uległ z czasem częściowemu zmętnieniu (v.o.s. 5/12).

Jak wynika z opisu przypadków i tabel pięciu chorych było praktycznie jednoocznych a u czterech ostrość wzroku w drugim oku wynosiła poniżej 5/50. Tylko jeden chory miał w drugim oku pełną ostrość wzroku. Wszystkie operowane rogówki były w całości zmętniałe i unaczynione, w sześciu przypadkach po uprzednio odrzuconych przeszczepach. Jednemu choremu wykonano piątą keratoplastykę (przyp. nr 10). Z wyjątkiem jednego, 74-letniego, jednoocznego pacjenta ze zmętniałymi dwoma przeszczepami, wykonanymi w zwyrodnieniu Salzmanna i z zaćmą, u wszystkich chorych bielma powstawały na skutek oparzenia — w ośmiu przypadkach chemicznego i w jednym termicznego. Dwa przeszczepy wykonano z jednoczesnym usunięciem zaćmy (przypadki nr 2 i 6). W jednym przeszczepie warstwowym pozostała przymglona własna rogówka biocy, w drugim przeszczep był półprzezroczysty po chorobie, co z częściowo wchłoniętą zaćmą wpłynęło na niską ostrość wzroku. Czas obserwacji po operacji wynosił od 2 do 12 miesięcy (średnio 7 mies.). U czterech chorych wystąpiła reakcja immunologiczna, z czego u dwóch po leczeniu przeszczep pozostał przezroczysty i u dwóch półprzezroczysty. U jednego z nich, prawdopodobnie na skutek zapalenia błony naczyniowej, wystąpiła hipotonia i całkowite zmętnienie soczewki, w której uprzednio stwierdzano zaćmę biegunową. Reakcja u tego chorego wystąpiła po ostrej infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych. Uraz mechaniczny, spowodowany okresowym podwijaniem się rzęs, był przyczyną częściowego przymglone nabłonka (przeszczep półprzezroczysty). Częściowe zmętnienie przeszczepu (jedynie w tym materiale) nastąpiło również wskutek urazu mechanicznego. Przeszczepy przezroczyste pozostały u sześciu chorych (60%), półprzezroczyste u trzech (30%) i częściowo zmętniały u jednego (10%). Żaden z przeszczepów nie uległ całkowitemu zmętnieniu. Trzeba jednakże brać pod uwagę stosunkowo krótki czas obserwacji kooperacyjnej chorych.

Czynniki zwiększające ryzyko niepowodzenia prze-

szczepu można podzielić na nieimmunologiczne i czysto immunologiczne^{8,11}. Do grupy ryzyka nieimmunologicznego należą przypadki, w których przede wszystkim czynniki mechaniczne zagrażają przezroczystości przeszczepu np. podwijanie się i nieprawidłowe wrostanie rzęs, zmniejszone wydzielenie łez, jaskra oraz złożone zabiegi jak np. usunięcie zaćmy z wszczepieniem soczewki.

Stopień ryzyka immunologicznego określają: unaczynienie rogówki biocy oraz jego uczulenie poprzednimi przeszczepami^{1,2,11}.

Przypadki małego ryzyka to te, u których nie stwierdza się unaczynienia rogówki i przeszczep jest przeprowadzany po raz pierwszy, np. stożek rogówki, zwyrodnienie Groenouwaa.

Grupę średniego ryzyka stanowią przypadki z nieznacznym unaczynieniem rogówki, najwyżej w jednym kwadrancie lub po jednym uprzednio wykonanym przeszczepie.

Szpecially wysokie ryzyko odrzucenia przeszczepu występuje u pacjentów z unaczynioną rogówką przynajmniej w dwóch kwadrantach lub po przynajmniej jednym nieodwracalnym odrzuceniu przeszczepu, co najczęściej zdarza się w bielmach pozapalnych, a zwłaszcza poparzeniowych^{3,4}. Według Völckera-Diebena i współpr.^{13,14} w grupie tej reakcja immunologiczna występuje w 32—58% przypadków, podczas gdy w grupie małego ryzyka w 17—31%. Autorzy ci podają, że do czynników mogących mieć wpływ na przeżycie przeszczepu należą oprócz wspomnianych już, waskularyzacji rogówki biocy i liczby uprzednio wykonanych przeszczepów, wiek dawcy i biocy oraz średnica przeszczepu. Większość autorów podaje, że przeszczepy o mniejszej średnicy mają lepsze warunki przeżycia od platków większych, powyżej 8 mm^{6,13,14}. Jedynie Sanfilippo i współpr.⁸ donieśli o lepszym przeżyciu przeszczepów z większą średnicą. W ostatnich latach uważa się, iż płec dawcy i biocy, grupa krwi, uprzednie przetoczenia krwi oraz cięża nie mają wpływu na średnie przeżycie przeszczepu rogówki¹⁴.

Od niedawna wskazuje się na układ antygenów zgodności tkankowej HLA jako jeden z czynników mających wpływ na przeżycie przeszczepu rogówki u pacjentów zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka, podobnie jak przy transplantacjach dużych narządów^{1,5-7,11}. Antygeny HLA-A, B, C mogą być oznaczane serologicznie, tworzą one tzw. I klasę antygenów zgodności tkankowej. Antygeny HLA-DR są określane w mieszanej hodowli limfocytów, jest to tzw. II klasa antygenów HLA. Występujące na powierzchni wszystkich komórek jądrzastych antygeny HLA, są więc i na komórkach rogówki, choć ich rozmieszczenie w rogówce nie jest jeszcze dokładnie poznane.

Większość autorów uważa, że najbardziej immunogenną częścią rogówki jest nabłonek. Właśnie w nabłonku stwierdzenie antygenów klasy I HLA jest najwyraźniejsze, a gęstość ich występowania wg Treselera i współpr.¹⁵ wzrasta od centrum w kierunku obwodu. Tym można m.in. tłumaczyć większe przeżycie małych przeszczepów. Według Whitesetta i Stultinga¹¹ antygeny HLA-A i HLA-B rozmieszczone są w nabłonku równomiernie. Obecność tych antygenów może wyjaśniać, podkreślane przez wielu autorów, zmniejszenie występowania reakcji odrzucenia przeszczepu w przypadkach, kiedy nabłonek został usunięty przed keratoplastyką.

Nie ma zgodności co do występowania antygenów HLA na komórkach śródłonka. Whitesett i Stulting¹¹

podają, że antygeny I klasy HLA znajdowali na komórkach śródbłonna rogówek dzieci w wieku poniżej dwóch lat, nie znajdując ich u osób starszych. Treseker, Foulks i Sanfilippo uważają iż antygeny I są obecne na komórkach śródbłonna rogówki wszystkich osobników, niezależnie od wieku. To właśnie antygeny I klasy HLA śródbłonna mają stanowić główny cel reakcji odrzucenia przeszczepu, w której destrukcja komórek śródbłonna jest uważana za główny czynnik nieodwracalnego zmętnienia płaski. Występowanie antygenów HLA-DR na komórkach śródbłonna nie jest wyjątkowe^{1,2,3}. Występują one na powierzchni komórek dendrytycznych Langerhansa w nabłonku przy rąbku i pojedynczo w miąższu rogówki na obwodzie⁴. Można wykazać zależność pomiędzy ilością zgodnych antygenów HLA a przeżyciem przeszczepu w grupie wysokiego ryzyka. Przy pełnej zgodności antygenów HLA-A i HLA-B przeżycie przeszczepu oblicza się na 92%, podczas gdy przy dwóch zgodnych antygenach przeżycie to wynosi 79%.

Baumgartner i współpracownicy^{5,6} w badaniach retrospektywnych wykazali znaczącą statystycznie korelację pomiędzy przeżyciem przeszczepu a zgodnością antygenów HLA-B podczas gdy zależności takiej nie znaleźli dla antygenów HLA-A. Autorzy nie wypowiadają się co do wpływu zgodności w antygenach HLA-DR na przeżycie przeszczepu, chociaż podkreślają ich znaczenie w reakcji odrzucenia przeszczepu⁷.

W naszym początkowym skromnym materiale przeszczepiliśmy rogówki od dawców z dobranymi antygenami w większości A i B. Tylko w jednym przypadku zgodność wystąpiła w jednym antygenie HLA-B (przeszczep pozostał przezroczysty) i w jednym były zgodne trzy antygeny — A, B, DR (przeszczep przymglony powierzchownie na skutek urazu mechanicznego). Na uwagę zasługują przypadki 7 i 8, w których choroba przeszczepu wystąpiła po infekcjach wirusowych. Zaobserwowaliśmy związek min. keratoconjunctivitis epidemica z reakcją odrzucenia przeszczepu już w poprzednich doniesieniach⁸.

Według Völker-Diebens i współpracowników^{9,10} po wykluczeniu czynników nieimmunologicznych, przeżycie przeszczepów z użyciem rogówek dobranych antygenowo wynosi 88%. W naszych obserwacjach uzyskaliśmy przeszczepy przezroczyste i półprzezroczyste w 90% przypadków. Żaden płatek nie uległ w tym czasie całkowitemu trwałememu zmętnieniu.

W materiale naszej kliniki przeszczepy w bielmach wysokiego ryzyka, wykonywane w ubiegłych latach bez uwzględnienia doboru antygenowego, osiągały 42—43% przeżycia¹¹. Oczywiście należy wziąć pod uwagę różnicę ilościową przeszczepów wykonanych uprzednio — 138 i obecnie — 10 oraz różny czas obserwacji. Jednakże nawet przy uwzględnieniu tych różnic procent przeżycia dobranych antygenowo przeszczepów jest, podobnie jak u innych autorów, dużo wyższy. Dlatego pomimo trudności technicznych i organizacyjnych, związanych w naszych warunkach z tego typu przeszczepami, uważamy, że dobór dawcy na podstawie zgodności antygenów HLA jest celowy i konieczny w przypadkach bioreczerw z bielmami wysokiego ryzyka.

PISMIENNICTWO

1. Allansmith M.: The eye and immunology. (Mosby, St. Louis 1982).
2. Arkin W.: Przeszczepianie rogówek. (PZWL, Warszawa 1969).
3. Baumgartner I.: Über den unterschiedlichen Einfluß von Inkompabilitäten am HLA-A und HLA-B Locus auf den Erfolg kornealer Transplantate. Klin. Mbl. Augenhk. 193: 48—51 (1988).
4. Baumgartner I., Mayr W., Grabner G.: Warum HLA — Typisierung bei Keratoplastik? Klin. Mbl. Augenhk. 192: 629—633 (1988).
5. Foulks G.: Histocompatibility testing for keratoplasty in high-risk patients. Ophthalmology 90: 239—244 (1983).
6. Iwaszkiewicz E.: Choroba przeszczepu a keratoconjunctivitis epidemica. Klin. oczna 93: 23—24 (1991).
7. Kuratowska Z., Lutyński A., Dwilewicz-Trojaczek J.: Wybrane zagadnienia immunologii klinicznej. (PZWL, Warszawa 1982).
8. Leibowitz H.: Corneal disorders. Clinical diagnosis and management, 516. (Saunders, Philadelphia 1984).
9. Sanfilippo F.: Reduced graft rejection with good HLA-A and B matching in high-risk corneal transplantation. N. Engl. J. Med. 315: 29—35 (1986).
10. Treseker P., Foulks G., Sanfilippo F.: The expression of HLA antigens by cells in the human cornea. Amer. J. Ophthal. 98: 763—772 (1984).
11. Trzcńska-Dąbrowska Z., Iwaszkiewicz E., Prządka L.: Współczesne problemy keratoplastyki. (PZWL, Warszawa 1985).
12. Trzcńska-Dąbrowska Z., Iwaszkiewicz E.: Keratoplastyka w leczeniu bielm pourazowych. Klin. oczna 88: 375—376 (1986).
13. Völker-Dieben H.: First experiences with HLA matched corneal grafts in high-risk cases. Ophthalmology 84: 39—48 (1977).
14. Völker-Dieben H.: The effect of prospective HLA-A and B matching on corneal graft survival. Acta ophthal. 60: 203—212 (1982).
15. White-sett C., Stulting R.: The distribution of HLA antigens on human corneal tissue. Invest. Ophthal. 25: 519—524 (1984).

Praca wpłynęła: 20.12.1989 (nr 5630).

Przeszczepianie rogówki od dawcy dobranego pod względem częściowej zgodności czynnika HLA w bielmach wysokiego ryzyka

Odkrycie antygenów zgodności tkankowej (czynnika HLA), które zostało uwiecznione nagrodą Nobla, przyczyniło się do znacznego postępu nauk biologiczno-medycznych, np. genetyki; a prawdziwy przełom wprowadziło do transplantologii wielkich narządów, szczególnie nerek. Pod koniec lat 70-tych w zachodnich ośrodkach zajmujących się przeszczepianiem rogówki rozpoczęto dobieranie dawcy i biorecy uwzględniając, przynajmniej częściowo, zgodność czynnika HLA. Obecnie większość autorów uważa, że dobór ten ma znaczenie tylko w przypadkach ciężkich unaczynionych bielm i retransplantacji czyli w przypadkach najwyższego ryzyka.

W naszej klinice przy współpracy z Instytutem Transplantologii Akademii Medycznej w Warszawie od października 1988 do listopada 1990 roku wykonaliśmy 15 przeszczepień rogówki z częściową zgodnością czynnika HLA u 15 mężczyzn z bielmami najwyższego ryzyka. Wiek chorych wahał się od 11 do 76 lat (mediana 41). U 5 chorych przeszczep wykonano w jednym oku. Czas obserwacji chorych po operacji wynosił od 4 do 29 miesięcy (mediana 21).

Tabela I. Przyczyny bielm

n	Oparzenia					inne
	chemiczne				termiczne	
	Ca(OH) ₂	NaOH	H ₂ SO ₄	inne		
5	1	2	4	2	1	

W 14 przypadkach były to bielma pooperacyjne (tab. I), w jednym wykonano trzeci przeszczep z jednoczesnym usunięciem zaćmy u 76-letniego mężczyzny ze zwyrodnieniem rogówki Salzmanna. Oko operowane było jedynym okiem chorego. Po 22 miesiącach przeszczep pozostaje przezroczysty (visus = 5/10 cc +10.0 Dsph).

W 8 przypadkach wykonano retransplantacje — w tym w jednym oku jako zabieg czwarty, w dwóch jako piąty (tab. II).

Tabela II. Rodzaje przeszczepów

Ilość przeszczepów wykonanych jako:				
pierwszy	drugi	trzeci	czwarty	piąty
7	4	1	1	2
warstwowy			drażący	
4			11	

Z Kliniki Okulistycznej II Wydziału Lekarskiego AM w Warszawie, p.o. kierownika: dr hab. med. Ewa Iwaszkiewicz i z Instytutu Transplantologii AM w Warszawie, kierownik: prof. dr med. Mieczysław Lao

Reprint requests to: Dr hab. med. Ewa Iwaszkiewicz, ul. Broniewskiego 11 B m. 41; 01-780 Warszawa, Poland

KERATOPLASTY WITH THE DONOR SELECTED FROM THE POINT OF CONSISTENCE OF THE HLA FACTOR IN HIGH RISK LEUCOMA

Fifteen corneal grafts were performed in 15 men with high risk leucoma (5+) in the period October 1988 — November 1990. The age of the patients oscillated between 11 and 76 years. In 5 patients the grafting was done in only eye. The period of observation after surgery amounted 4—29 months. The favourable results (transparent and semitransparent grafts) were obtained in 9 eyes (60 p.c.) and partly opacified grafts in 6 (40 p.c.). Neither of the grafts opacified. In the preceding years — without taking into account the antigenic selection of the donor — favourable results in similar leucoma cases were achieved in ca. 42 p.c. of cases.

HASŁA: keratoplastyka, bielma pooperacyjne, dobieranie czynnika HLA

KEY WORDS: keratoplasty, leucoma, HLA factor typing

Ze względu na interesujący klinicznie przebieg szczegółowo opisujemy dwa przypadki.

Przypadek 1. Chory R.J., lat 39, w 1986 roku oparzył oczy wapnem pod ciśnieniem. Vis.o.d. — brak światłopoczucia — z powodu zaniku jaskrowego nerwu wzrokowego pomimo leczenia zachowawczego i operacyjnego (trabekulektomia). W obu oczach lite, unaczynione bielma uniemożliwiające ocenę dalszych odcinków oka, w oku prawym podwijanie się rzęs i zrosty powiekowo-gałkowe. P.o.d. 45 mm Hg. W oku lewym — blizny spojówkowe, szpara powiekowa i zaćmki bez zmian. P.o.s. 20 mm Hg. Badanie usg i erg oka lewego prawidłowe. Dnia 28.X.1988 roku wykonaliśmy przeszczep warstwowy rogówki oka lewego o średnicy 10 mm od dawcy ze zgodnym jednym antygenem HLA-B. Pozostała blaszka graniczna tylna biorecy — półprzezroczysta, bez naczyń, komora przednia głęboka, żrenica okrągła ruchoma, soczewka przezroczysta, refleks z dna różowy. Pojedyncze szwy zdjęto po 2 tygodniach. Chory otrzymał trzy iniekcje Depo-Medrolu pod torebkę Tenona, 16 g cyklosporyny (Sandimmun) doustnie, 3800 mg hydrokortyzonu domięśniowo oraz przez pół roku miejscowo deksametazon w kroplach co 2 godziny, a następnie prednison 3 razy dziennie. W listopadzie 1990 roku wykonaliśmy w tym oku przeszczep drażący rogówki o średnicy 5 mm. Po operacji chory otrzymał 1 iniekcję Depo-Medrolu, 3400 mg hydrokortyzonu, 95 g cyklosporyny (Sandimmun) oraz miejscowo deksametazon w kroplach 4 razy dziennie przez pół roku, a następnie 2 razy dziennie. Po 6 miesiącach płatek jest przezroczysty, lśnący, komora przednia głęboka, soczewka przezroczysta, vis.o.s. 5/6 (tyc. 1).

Przypadek 2. Chory J.C., lat 37 w 1982 roku oparzył oczy stężonym kwasem octowym. W 1988 roku: vis.o.d. 2/50, vis.o.s. Ippo. O.p.l.: szpary powiekowe i zaćmki bez zmian, lite unaczynione bielma uniemożliwiające ocenę dalszych odcinków. W maju 1988 wykonano przeszczep warstwowy rogówki oka lewego o śred-