

(11) Skrzydlik – aktualne spojrzenie na patogenezę oraz leczenie

Pterygium – current perspectives on pathogenesis and treatment

Marcin Jawor¹, Dorota Wyględowska-Promieńska^{2,3}

¹ Voigt Medica Kraków

² Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek

³ Oddział Okulistyki Dorosłych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek

Abstrakt: Skrzydlik jest włóknisto-naczyniowym rozrostem zwyrodnieniowej spojówki gąłkowej przez rąbek na rogówkę. Najczęściej występuje obustronnie, zwykle od strony nosowej spojówki. Większość zmian ma tendencję do wzrostu przez całe życie człowieka, niektóre zaprzestają dalszego wzrostu po osiągnięciu pewnego rozmiaru. Najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju skrzydlika jest narażenie na promieniowanie ultrafioletowe (zwykle z promieniowania słonecznego). Inne mniej częste czynniki etiologiczne to: przewlekłe drażnienie gałki ocznej, suchość spojówek, kurz. Postępowanie zależy od stadium zaawansowania choroby. Może ograniczać się do obserwacji lub w bardziej zaawansowanych przypadkach interwencji chirurgicznej. Wyniki leczenia bywają niepewne i zmienne.

Słowa kluczowe: skrzydlik, klej tkankowy, błona owodniowa, autoprzeszczep spojówki.

Abstract: A pterygium is a pinkish, triangular-shaped lump of fibrovascular tissue that grows from the conjunctiva on to the cornea. Pterygium is usually bilateral, located within the nasal aspect of the conjunctiva. Most lesions grow slowly over an individual's lifetime, while some stop growing after a certain point. UV radiation (usually from sunlight) is the most common risk factor for pterygium. Other, less common causal factors include chronic ocular irritation, conjunctival dryness and exposure to dry, dusty environments. The management depends on the stage of pterygium and ranges from watchful waiting to diverse surgical interventions in more severe cases. The outcomes are uncertain and changeable.

Key words: pterygium, fibrin glue, amniotic membrane, conjunctival autograft.

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów w związku z publikowaną pracą/ The authors declare no conflict of interest

Skrzydlik jest włóknisto-naczyniowym rozrostem zwyrodnieniowej spojówki gąłkowej przez rąbek na rogówkę (1). Wymienianych jest wiele czynników ryzyka, wśród nich największy wpływ przypisuje się przewlekłemu narażeniu na promieniowanie ultrafioletowe, niedobór łez, ekspozycję na wiatr, kurz, przewlekły stan zapalny (2). Niektóre źródła przypisują zależność rozwoju od narażenia na ludzki wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus – HPV) (3). Częstość zachorowań wzrasta wraz z wiekiem. Jest większa u mieszkańców wsi niż miast (4, 5). Zmiany często pojawiają się obustronnie, ale niesymetrycznie (6). Skrzydlik tworzy się w wyniku migracji zmienionych komórek macierzystych rogówki w błonę Bowmana, powodując jej rozdzielenie. Zmodyfikowane komórki macierzyste produkują metaloproteinazy, które umożliwiają tę migrację, stymulując do wzrostu fibroblasty zrębu spojówki (7). W tkankach tworzących skrzydlik udokumentowano obecność makrocząstek wykazujących zwiększoną ekspresję cyklooksygenazy 2 (COX-2) oraz naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), zasugerowano, że w patogenie istotną rolę odgrywa stan zapalny (8).

Rozpoznanie skrzydlika zwykle nie sprawia trudności, wystarczy badanie przedniego odcinka gałki ocznej z użyciem

biomikroskopu. Charakterystyczny jest trójkątny kształt zmiany – podstawą zwrócony do rąbka, szczytem w stronę centrum rogówki. Typowo wyróżniamy głowę, korpus i pokrywę skrzydlika. Klasyfikacja opiera się na jego umiejscowieniu oraz wielkości (tab. I).

Typ 1./ Type 1	Typ 2./ Type 2	Typ 3./ Type 3
Przechodzi na rogówkę < 2 mm. Może być obecna linia Stockesa/ Extends less than 2 mm onto the cornea. A deposit of iron (Stockes line) may be seen	Zajmuje < 4 mm rogówki/ Involves up to 4 mm of the cornea	Zajmuje > 4 mm rogówki, nachodzi na oś widzenia/ Encroaches onto more than 4mm of the cornea and involves visual axis

Tab. I. Klasyfikacja skrzydlika w zależności od wielkości zmiany (1).

Tab. I. Size-based pterygium grading (1).

Skrzydlik typowo rozwija się przez lata, stopniowo narastając na rogówkę, kierując się w stronę centrum. Rozrasta się w podnabłonkowym zrębie spojówki, później rogówki. Klasycznie pojawia się od strony nosowej gałki ocznej (9). W zaawansowanych przypadkach skrzydlika można zauważyć na pogra-

niczu głowy i niezmienionej rogówki linię powstałą ze złogów żelaza tzw. linię Stockesa.

W początkowej fazie wzrostu skrzydlik zwykle nie wywołuje żadnych dolegliwości. W miarę wzrostu może powodować uczucie ciała obcego i zaczerwienienie gałki ocznej. Zaburzenia widzenia są wywołane zmianą krzywizn rogówki, powodując powstanie asymetrycznego astygmatyzmu zgodnego z regułą, którego stopień zależy od wielkości zmiany (10, 11). W miarę wzrostu może pokryć centralną część rogówki, powodując znaczne obniżenie ostrości widzenia.

Skrzydlika możemy leczyć zachowawczo lub operacyjnie. Małe początkowe zmiany można obserwować z zaleceniem używania preparatów sztucznych łez (2). Zmiana leczona w taki sposób może pozostać stabilna przez lata. Eksperymentalna terapia z zastosowaniem doksycykliny w dziennej dawce 100 mg, w porównaniu do *placebo*, przyniosła korzystny efekt w postaci zmniejszenia rozmiaru skrzydlika w obrębie rogówki. Co ciekawe, korzystny efekt zaobserwowano tylko w populacji kaukaskiej. W przypadku populacji hiszpańskiej nie zaobserwowano takiej zależności (12).

W przypadku, kiedy zmiana jest objawowa i powoduje drażnienie oka, pogorszenie ostrości widzenia lub nieustannie się powiększa, jedynym skutecznym leczeniem jest leczenie operacyjne. Wiąże się ono jednak z ryzykiem nawrotów, których częstość zależy od zastosowanej metody. Leczenie chirurgiczne ma przede wszystkim na celu zahamowanie progresji choroby, a w przypadkach zaawansowanych zmniejszenie obecnego astygmatyzmu (13) oraz odsłonięcie zajętej osi widzenia.

Typowo usunięcie skrzydlika wykonywano jako proste wycięcie ze zszyciem brzegów spojówki lub bez zszycia (czyli z pozostawieniem odsłoniętej twardówki) (14). Alternatywą dla tej metody było odpreparowanie głowy skrzydlika, jej zrotowanie i wszycie pod spojówkę gałkową. Niestety, te metody wiązały się z dość dużym ryzykiem nawrotów.

Modyfikacją klasycznego zabiegu może być uzupełnienie powstałego ubytku tkanek autoprzeszczepem spojówki. Po usunięciu skrzydlika oraz torebki Tenona pokrywającej twardówkę powstały ubytek tkanek uzupełnia się własną zdrową spojówką chorego, pobraną najczęściej z górnej części gałki ocznej. Tkanek fiksuje się za pomocą szwów Nylon 10-0 lub kleju tkankowego. W badaniu porównującym obie techniki wykazano, że użycie kleju tkankowego jest korzystniejsze, ponieważ od strony technicznej ułatwiało przeprowadzenie zabiegu, skracało czas operacji i zmniejszało dyskomfort pozabiegowy. Klej fibrynowy lepiej niż metoda z użyciem szwów wpływał na zmniejszenie ekspresji cytokin prozapalnych, przyspieszał gojenie (15). Alternatywą dla autoprzeszczepu spojówki może stanowić przeszczep błony owodniowej, którą pokrywa się odsłoniętą twardówkę. Ludzka błona owodniowa jest tkanką pozyskiwaną z ludzkiego łożyska, przebadaną na obecność wirusów oraz prionów. Jest dostarczana w postaci rozłożonej na nitrocelulozowym papierze, z warstwą nabłonka skierowaną ku górze. Błona owodniowa podobnie jak przeszczep spojówki może być ustabilizowana za pomocą pojedynczych szwów Nylon 10-0 lub kleju tkankowego (ryc. 1.).

Wyniki badań sugerują, że użycie błony owodniowej wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotów niż w przypadku autoprzeszczepu. W przytoczonym badaniu do odrośnięcia skrzydlika doszło w 4 oczach spośród 79 oczu, to stanowiło jedynie



Ryc. 1. Skrzydlik rogówki. Stan po usunięciu z allopzeszczepem błony owodniowej.

Fig. 1. Eye after surgical excision of pterygium with amniotic membrane allograft.

5,06%. W grupie autoprzeszczepu skrzydlik odrósł w 13 spośród 62 oczu (20,9%). Zaobserwowano, że wszystkie przypadki wznowy w grupie autoprzeszczepu pojawiły się wcześniej, do 6. miesiąca od wykonania zabiegu. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy (16).

Rozwój technologii lekowej pozwolił na modyfikację metod operacyjnych, z użyciem substancji adjuwantowych tj. bewacyzumabu, 5-fluorouracylu (5-FU), mitomycyny C (MMC), a także β -radioterapii. Substancje adjuwantowe stosowano na różnych etapach zabiegu. Przykładowo stosowano ją jako iniekcję podspojówkową zaaplikowaną 1 miesiąc przed operacją, nasiękowo na łożę gołej twardówki w trakcie zabiegu, jednorazowe zakropienie po zakończeniu operacji lub jako leczenie uzupełniające po operacji w postaci kropli aplikowanych 4 razy dziennie przez 5 dni (17). Podobnie z bewacyzumabem, który w postaci kropli stosowano jako leczenie uzupełniające po zabiegu. W obszernej metaanalizie zebrano wyniki 34 randomizowanych badań obejmujących grupę 2483 pacjentów poddanych leczeniu skrzydlika. Porównano wycięcie chirurgiczne vs. wycięcie chirurgiczne z użyciem ww. leków. Porównując różne techniki chirurgiczne (takie jak autoprzeszczep spojówki, pozostawienie odsłoniętej twardówki oraz przeszczep błony owodniowej) wykazano zauważalną poprawę skuteczności, tj. mniejszą częstość nawrotów, w drugiej grupie (adjuwantów). Podczas analizy poszczególnych adjuwantów skuteczności nie wykazano jedynie w przypadku 5-FU. Porównanie ich ze sobą pokazało, że największą skutecznością wykazały się kolejno mitomycyna C, bewacyzumab oraz β -radioterapia (18). Niezależnie od sposobu użycia MMC po jej zastosowaniu zaobserwowano zmniejszenie odsetka nawrotów (17).

Przymglenie centralnej części rogówki obecne po chirurgicznym wycięciu skrzydlika może stanowić przeszkodę w osiągnięciu dobrej ostrości wzroku. W celu uzyskania przejrzystości rogówki w strefie optycznej można wykonać zabieg fotokeratektomii terapeutycznej (ang. PhotoTherapeutic Keratectomy – PTK) z użyciem lasera ekscymerowego (19).

Podsumowanie

Skrzydlik to stosunkowo częsta choroba gałki ocznej, dotyka przeważnie osób dorosłych. Pomimo częstego występowania

Metoda/ modyfikacja/ Method/ modification	Odsetek nawrotów w ciągu roku/ Annual recurrence rate
Klasykne wycięcie ze zszyciem brzegów/ Simple excision with margin suture	od kilku do nawet 75%/ from few up to 75%
Wycięcie z autoprzeszczepem spojówki/ Excision with conjunctival autograft	20,9%
Wycięcie z przeszczepem błony owodniowej/ Excision with amniotic membrane graft	5,06%
Wycięcie z użyciem mitomycyny C/ Excision with mitomycin C	średnio 11,5% (0-37,5%)/ mean 11,5% (0-37,5%)
Wycięcie z użyciem bewacizumabu/ Excision with bevacizumab	średnio 12% (0-45%)/ mean 12% (0-45%)

Tab. II. Odsetek nawrotów z podziałem na metodę operacyjną (15, 17).

Tab. II. Recurrence rates depending on surgical approach (15, 17).

i dostępności rozmaitych modyfikacji leczenia operacyjnego nie można wskazać jednego postępowania, które dawałoby bardzo dobre odległe wyniki bez ryzyka nawrotów (tab. II).

Obiecującą techniką operacyjną jest zastosowanie błony owodniowej z użyciem substancji adjuwantowych, niemniej jednak trzeba kontynuować badania w celu potwierdzenia jej dobrych efektów. Musimy pamiętać również, że samo określenie granic skrzydlika bywa bardzo trudne. Nie można wykluczyć, że usunięcie zmiany ze zbyt małym marginesem tkanek może być przyczyną niepowodzenia. Z pewnością ważnym czynnikiem warunkującym powodzenie jest doświadczenie samego chirurga.

Dokładne poznanie komórkowej patogenezы choroby powinno w przyszłości uznać preferowaną metodę za tzw. „złoty standard” operacyjny.

Piśmiennictwo:

- Kanski JJ, Bowling B: *Clinical Ophthalmology*. Elsevier. 2011. Seventh edition. Chapter 5, p. 163.
- Hill JC, Maske R: *Pathogenesis of pterygium*. Eye(Lond). 1989; 3: 218–226.
- Aikaterini K, Chalkia Demetrios A, Spandidos Efstathios T: *Viral involvement in the pathogenesis and clinical features of ophthalmic pterygium (Review)*. Int J Mol Med. 2013 Sep; 32(3): 539–543.
- Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong B: *Solar Ultraviolet Radiation: Global Burden of Disease from Solar Ultraviolet Radiation*. World Health Organization; Geneva, Switzerland; 2006: 55–56.
- Chen T, Ding L, Shan G, Ke L, Ma J, Zhong Y: *Prevalence and Racial Differences in Pterygium: A Cross-Sectional Study in Han and Uyghur Adults in Xinjiang*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Feb; 56(2): 1109–1117.
- Sudhalkar A: *Fixation and its role in the causation, laterality and location of pterygium: A study in amblyopes and non-amblyopes*. Eye (Lond). 2012 Mar; 26(3): 438–443.
- Kim Y-H, Jung J-Ch, Gum S II, Park S-B, Ma J-Y, Kim Y II, et al.: *Inhibition of Pterygium Fibroblast Migration and Outgrowth by Bevacizumab and Cyclosporine A Involves Down-Regulation of Matrix Metalloproteinases-3 and -13*. PLoS One. 2017; 12(1):e0169675
- Park Ch-Y, Choi J-S, Lee S-J, Hwang S-W, Kim E-J, Chuck R-S: *Cyclooxygenase-2-expressing macrophages in human pterygium co-express vascular endothelial growth factor*. Mol Vis. 2011; 17: 3468–3480.
- Myron Y, Duker JS: *Ophthalmology*. Elsevier Health Sciences. 2017 Apr; 364.
- Lin A, Stern G: *Correlation between pterygium size and induced corneal astigmatism*. Cornea. 1998 Jan; 17(1): 28–30.
- Hansen A, Norn M: *Astigmatism and surface phenomena in pterygium*. Acta Ophthalmol (Copenh). 1980 Apr; 58(2): 174–181.
- Rúa O, Larráyo IM, Barajas MT, Velilla S, Martínez A: *Oral Doxycycline Reduces Pterygium Lesions; Results from a Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial*. PLoS One. 2012; 7(12):e0169675
- Maheshwari S: *Pterygium-induced corneal refractive changes*. Indian J Ophthalmol. 2007 Sep-Oct; 55(5): 383–386.
- Lian SB: *Modification of the “bare sclera” pterygium operation*. Ophthalmologica. 1954 Jul; 128(1): 58–60.
- Wang X, Zhang Y, Zhou L, Wei R, Dong L: *Comparison of fibrin glue and Vicryl sutures in conjunctival autografting for pterygium surgery*. Mol Vis. 2017 Apr; 23: 275–285.
- Pan X, Zhang D, Jia Z, Chen Z, Su Y: *Comparison of hyperdry amniotic membrane transplantation and conjunctival autografting for primary pterygium*. BMC Ophthalmol. 2018 May; 18(1): –119.
- Gupta V, Saxena T: *Comparison of single-drop mitomycin C regime with other mitomycin C regimes in pterygium surgery*. Indian J Ophthalmol. 2003 Mar; 51(1): 59–65.
- Zeng W, Liu Z, Dai H, Yan M, Luo H, Ke M, et al.: *Anti-fibrotic, anti-VEGF or radiotherapy treatments as adjuvants for pterygium excision: a systematic review and network meta-analysis*. BMC Ophthalmol. 2017 Nov; 17(1): 211.
- Gierek-Kalicka S, Mrukwa-Kominek E, Wyględowska D: *Zastosowanie lasera excimer w chirurgii skrzydlików*. Klin Oczna. 1992; 94(11/120): 371–372.

Praca wpłynęła do Redakcji 26.09.2018 r. (KO-00182-2018)
Zakwalifikowano do druku 10.02.2019 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. Marcin Jawor
Voigt Medica Kraków
e-mail: marcin.jawor@voigtmedica.pl