

Odbudowa zrębu rogówki – opis przypadku

Wound healing process – case report

Maja Waszczyk-Łączak¹, Justyna Izdebska^{1,2}, Anna M. Ambroziak^{1,3}

¹ Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik

² Katedra i Klinika Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik

³ Wydział Fizyki – Instytut Geofizyki Uniwersytetu Warszawskiego
Kierownik: dr hab. Rafał Kotyński

Streszczenie:

W artykule zaprezentowano przypadek 35-letniej pacjentki ze ścieńczeniem rogówki w bliźnie pozapalnej. W badaniu optycznej koherentnej tomografii przedniego odcinka oka minimalna grubość rogówki wynosiła 92,0 μm . Wstępnie zakwalifikowano pacjentkę do przeszczepu drążącego rogówki z uwzględnieniem wysokiego ryzyka transplantacji. Włączono acyklowir w dawce 800,0 mg pięć razy dziennie i metylprednizolon w dawce 8,0 mg dziennie. Uzyskano poprawę stanu miejscowego, a grubość rogówki w wykonanym po 3 miesiącach terapii badaniu optycznej koherentnej tomografii przedniego odcinka oka wzrosła do 396,0–399,0 μm . Terapię metylprednizolonem w dawce 8,0 mg dziennie kontynuowano przez 6 miesięcy, następnie dawkę zredukowano do 4,0 mg dziennie, a po trzech kolejnych miesiącach terapii zaprzestano podawania leku. Terapia acyklowirem była kontynuowana przez 12 miesięcy, po pierwszym miesiącu zredukowano dawkę do 400,0 mg przyjmowanych 4 razy dziennie.

Słowa kluczowe:

rogówka, HSV, blizna pozapalna, terapeutyczna soczewka kontaktowa.

Summary:

The article presents the case of a 35-year-old patient with corneal thinning within the post-inflammatory scar. The Anterior Segment Optical Coherence Tomography showed a minimum thickness of the cornea of 92.0 μm . The patient was considered preliminarily eligible for penetrating corneal transplant surgery having considered a high risk of such procedure. She was started on 800.0 mg acyclovir five times daily and 8.0 mg methylprednisolone once daily. Local improvement was achieved and the Anterior Segment Optical Coherence Tomography done 3 months later confirmed that corneal thickness increased to 396.0–399.0 μm . Methylprednisolone therapy was continued at a dose of 8.0 mg a day for six months, then at the reduced dose of 4.0 mg per day for the next three months to be eventually discontinued afterwards. Acyclovir therapy was continued for the next 12 months following the first month dose reduction to 400.0 mg administered four times daily.

Key words:

cornea, HSV, post-inflammatory scar, therapeutic contact lens.

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

Wstęp

Herpetyczne zapalenia w obrębie tkanek oka wywołuje głównie 1. typ wirusa opryszczki zwykłej (*Herpes simplex virus* – HSV1). Typowo HSV2 jest odpowiedzialny za infekcje okołoporodowe u noworodków, epidemiologicznie zatem ma marginalne znaczenie. Infekcja HSV1 może zająć różne struktury oka i może się manifestować m.in. zapaleniami: skóry powiek, spojówek, powierzchniowych warstw rogówki, zrębu rogówki, śródbłonka, a także błony naczyniowej i siatkówki.

Do zapaleń w obrębie istoty właściwej rogówki dochodzi rzadko, konsekwencje jednak zazwyczaj są poważne. Ten typ zapalenia nawraca dość często, wg danych z różnych publikacji – od 20% do 61% (1, 2, 3). Spośród form zapalenia zrębu rogówki możemy wyróżnić dwie jego postaci – martwiczą i niemartwiczą. W pracy opublikowanej w 1994 roku w ramach HEDS (Herpetic Eye Disease Study) opisano zapalenie miąższu rogówki u 104 pacjentów: u 88% pacjentów miało postać niemartwiczą, u 7% – martwiczą, a u 5% występowały obie postaci jednocześnie (4). Postać martwicza w istocie właściwej rogówki

jest połączona ze zmianami w nabłonku rogówki. U podstawy patofizjologii leżą zarówno aktywna replikacja wirusa, jak i odpowiedź immunologiczna doprowadzająca do niszczenia tkanki. Obserwujemy również intensywne nacieki leukocytarne. Terapia takich zmian musi być zdecydowana i agresywna, aby nie doszło do rozmiękania rogówki i jej perforacji. Postać niemartwicza charakteryzuje się obecnością nasilonego zapalenia zrębu rogówki, zazwyczaj bez zmian w nabłonku. Patofizjologia tej postaci nie jest w pełni wyjaśniona, główną rolę odgrywa odpowiedź zapalna z udziałem limfocytów CD4+. Według różnych hipotez mogą one być aktywowane bezpośrednio przez antygeny wirusa lub przez antygeny własne gospodarza, które zostały odsłonięte przez wirusy i włączone w proces patologiczny w mechanizmie mimikry (5).

Opis przypadku

W sierpniu 2013 roku w ramach pomocy doraźnej do Samodzielnego Publicznego Klinicznego Szpitala Okulistycznego w Warszawie zgłosiła się 35-letnia kobieta, u której od 8 miesięcy

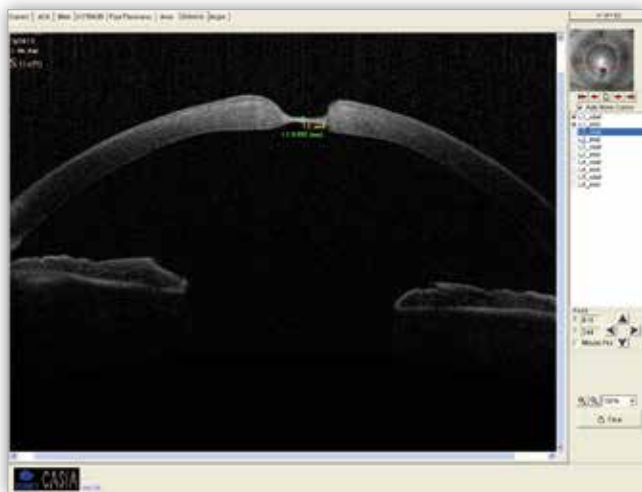
stopniowo pogarszała się ostrość wzroku w oku lewym (OL). Wcześniej pacjentka leczona była w rejonowej poradni okulistycznej. W pierwszym miesiącu leczenia zastosowano podawane doustnie i miejscowo leki przeciwwirusowe, po tym okresie kontynuowano tylko terapię miejscową. Z wywiadu lekarskiego wynikało, że pięć lat wcześniej pacjentka przeżyła zapalenie rogówki w OL najprawdopodobniej o etiologii wirusowej.

Podczas badania okulistycznego przeprowadzonego na pierwszej wizycie w naszym ośrodku stwierdzono: najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (Best Corrected Visual Acuity – BCVA) do dali oka prawego (OP) – 1,0, OL – 0,2; do bliży OP – 0,5/30, OL – 3,0/30. Czucie rogówki w OL było obniżone. W badaniu w lampie szczelinowej OP – bez odchyżeń od normy, OL – paracentralnie u dołu widoczne ścieńczenie rogówki w bliźnie pozapalnej. Wykonano badanie optycznej koherentnej tomografii przedniego odcinka oka (Anterior Segment Optical Coherence Tomography – AS-OCT, ss-OCT Casia, Tomey) (ryc. 1. i 2.), w którym uwidoczniono ścieńczenie rogówki w jej dolnej paracentralnej strefie. Grubość rogówki w jej najcieńszym miejscu wynosiła 92,0 μm . Niestety, nie można było uzyskać zadowalającej jakości skanów obrazujących mapę rogówki.



Ryc. 1. Obraz badania AS-OCT na początku leczenia – ścieńczenie rogówki obejmujące wszystkie jej warstwy.

Fig. 1. AS-OCT at baseline – full thickness corneal thinning.



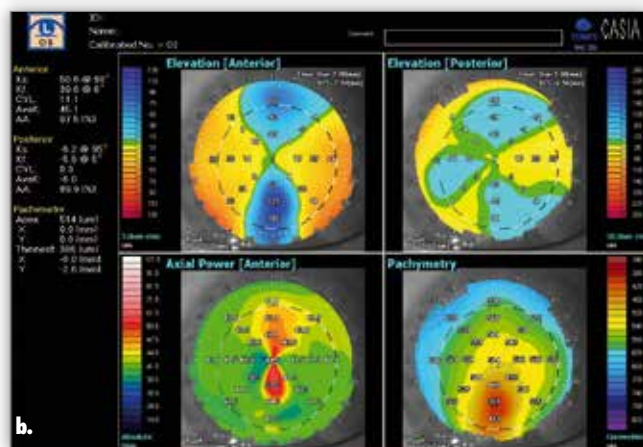
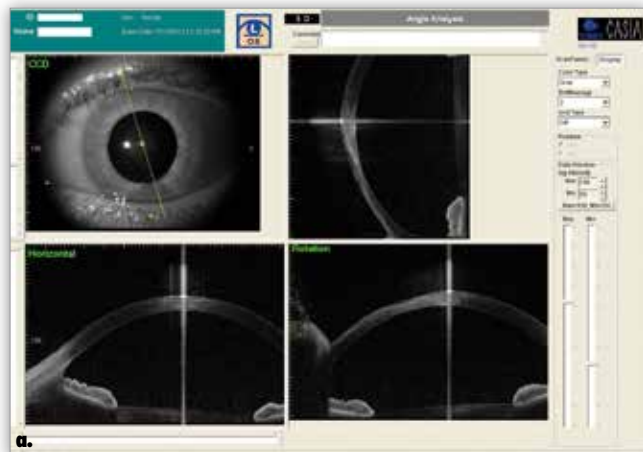
Ryc. 2. Obraz badania AS-OCT na początku leczenia, minimalna pachymetria 92,0 μm .

Fig. 2. AS-OCT at baseline, minimum pachymetry of 92.0 μm .

Z wywiadu nt. chorób ogólnych wynikało, że pacjentka przeżyła operację usunięcia lewego płata tarczycy. W zaleceniach uwzględniono preparat regenerujący rogówkę zawierający dwie substancje lecznicze (trehalozę 3% i hialuronian sodu 0,15%), leki zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe (Intraocular Pressure – IOP) – ogólnie acetazolamid, oraz założono opatrunkową soczewkę kontaktową (Therapeutic Contact Lens – TCL) z materiału lotrafilcon A. Pacjentkę skierowano do poradni schorzeń rogówki w celu dalszego leczenia uwzględniającego przeszczep rogówki w przypadku braku poprawy lub progresji ścieńczenia zagrażającego perforacją rogówki.

Po dwóch tygodniach leczenia stwierdzono stan stabilny. Wstępnie pacjentkę zakwalifikowano do przeszczepu rogówki – uwzględniono wysokie ryzyko transplantacji. Ze względu na prawdopodobną wirusową etiologię zapalenia zalecono acyklowir w dawce 800,0 mg pięć razy dziennie i metylprednizolon w dawce 8,0 mg dziennie. Terapię miejscową uzupełniono o 1-procentowy roztwór atropiny podawany raz na dobę. Ostateczną decyzję dotyczącą wyboru procedury chirurgicznej – przeszczep drążący lub warstwowy przedni – uzależniono od wyników zaplanowanych badań dodatkowych (AS-OCT i mikroskopii konfokalnej). Dawkę acyklowiru zredukowano do 400,0 mg cztery razy dziennie po miesiącu leczenia.

Trzy miesiące później wykonano ww. badania. Na rycinie 3a przedstawiono skan badania AS-OCT, na którym widać,



Ryc. 3. Obrazy badań wykonanych po 3 miesiącach od włączenia leczenia: a. skan AS-OCT, oraz b. mapa rogówki.

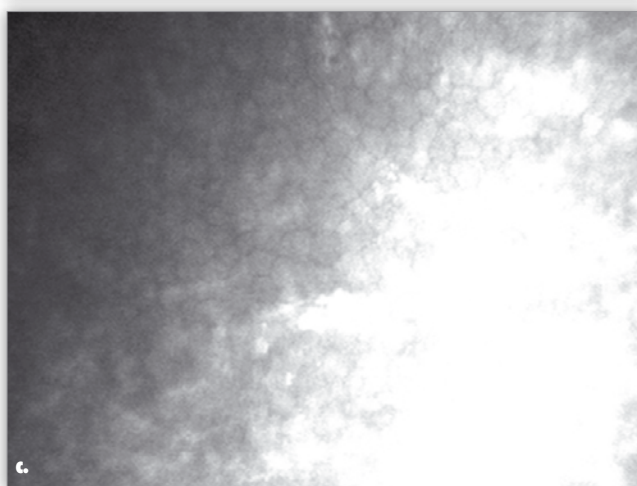
Fig. 3. Diagnostic imaging after three months of treatment: a. AS-OCT, and b. corneal map.

że minimalna grubość rogówki w OL zwiększyła się do 396,0–399,0 μm , dodatkowo zobrazowano to na mapach rogówki (ryc. 3b). W badaniu mikroskopii konfokalnej uwidoczniiono tkankę bliznowatą głównie w tylnych warstwach rogówki, a także zmienioną morfologię nabłonka i nieznacznie zmienioną warstwę komórek śródbłonka o średniej gęstości komórek 2200/mm². Pacjentce zalecono dalszą terapię metylprednizolonem oraz acyklowirem w dawce 400,0 mg cztery razy na dobę. Na kolejnych wizytach stan rogówki oceniano jako stabilny. Podczas wizyty, która odbyła się po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, zrezygnowano z TCL oraz zredukowano dawkę metylprednizolonu do 4,0 mg dziennie, następnie po kolejnych trzech miesiącach definitywnie zaprzestano podawania metylprednizolonu. Terapię przeciwwirusową zakończono po roku, uzyskano zwiększenie grubości rogówki oraz poprawę ostrości wzroku – BCVA w OL do dali 0,5, do bliży 1,5/30. Po dziesięciu miesiącach od zaprzestania przyjmowania leków ogólnych ponownie wykonano badanie obrazowe. Grubość rogówki w miejscu, w którym wcześniej występowało znaczne ścieńczenie, wzrosła do 470,0 μm (ryc. 4.). W badaniu mikroskopii konfokalnej uwidoczniiono tkankę bliznowatą, która rozciąga się od warstwy podnabłonkowej do warstwy położonej tuż nad śródbłonkiem (ryc. 5.). Wobec satysfakcjonującej pacjentkę ostrości wzroku oraz poprawy stanu miejscowego wskutek leczenia zachowawczego odstąpiono od zamiaru wykonania procedury przeszczepienia rogówki.



Ryc. 4. Obraz badania AS-OCT i zdjęcie rogówki po 22 miesiącach od wdrożenia terapii.

Fig. 4. AS-OCT and corneal photograph at 22 months following treatment commencement.



Ryc. 5. Skany z mikroskopii konfokalnej: a. zmieniona morfologia nabłonka, b. hiperrefleksyjna struktura (blizna) w miąższu rogówki, c. nieznacznie zmieniona warstwa komórek śródbłonka.

Fig. 5. Confocal microscopy images: a. altered corneal epithelium, b. hyperreflective structure (scar) within corneal stroma, c. slightly altered endothelial cell layer.

Omówienie

Istnieje kilka możliwości terapeutycznych herpetycznego zapalenia miąższu rogówki. Najbardziej powszechną jest zastosowanie miejscowo glikokortykosteroidów (GKS) w osłonie leków przeciwwirusowych. Według wytycznych Amerykańskiej Akademii Okulistycznej (American Academy of Ophthalmology – AAO)

takie leczenie powinno być utrzymane co najmniej przez 10 tygodni. Leki steroidowe mają za zadanie opanować odczyn zapalny w obrębie rogówki, a lek przeciwwirusowy inaktywuje wirusy i zapobiega replikacji wirionów (6).

W opisanym w tej pracy przypadku klinicznym doszło do ścięczenia w bliźnię pozapalnej. W badaniu przeprowadzonym podczas pierwszej wizyty nie zaobserwowano cech aktywnego zapalenia. Lek przeciwwirusowy został włączony w celu zapobieżenia ewentualnemu odrzutowi planowanego przeszczepu rogówki (wg niektórych autorów ogólne preparaty przeciwwirusowe należy włączyć minimum 6 miesięcy przed transplantacją i kontynuować leczenie nimi nawet przez 2 lata od zabiegu) (7). Ponieważ uzyskano poprawę stanu klinicznego, zdecydowano o kontynuacji leczenia.

Zgodnie z zaleceniami AAO leczenie zapobiegające wystąpieniu nawrotów herpetycznego zapalenia rogówki należy utrzymać przez co najmniej 12 miesięcy.

W literaturze medycznej istnieją doniesienia o skuteczności miejscowo podawanej cyklosporyny A (CsA) w połączeniu z lekiem przeciwwirusowym (8, 9, 10). W tych pracach opisano małą liczbę pacjentów bez odniesienia do grup porównawczych. W poszczególnych badaniach zastosowano różne formy cyklosporyny – 2-procentową oleistą CsA, 0,05-procentową emulsję (Restasis, Allergan) oraz 2-procentowy roztwór CsA w kroplach nawilżających. Skuteczność terapii była porównywalna – dwumiesięczna terapia 2-procentową oleistą formą CsA doprowadziła do ustąpienia nacieków u wszystkich pacjentów, 0,05-procentowa emulsja zaś – u 10 spośród 12 pacjentów, a 2-procentowy roztwór CsA w kroplach nawilżających – u 10 spośród 14 pacjentów. U pacjentów stosujących oleistą formę leku obserwowano działania niepożądane w postaci zaburzeń epitelializacji rogówki.

Kolejnym sposobem leczenia śródmiąższowego zapalenia rogówki jest transplantacja rogówki. Wirus opryszczki zwykłej należy do grupy wirusów neurotropowych. Postać latentna bytuje w zwoju trójdzielnym (11). DNA wirusa odnaleziono także w rogówkach u osób i zwierząt, które przebyły wirusowe zapalenie. Na tej podstawie wysnuto wniosek, że rogówka może być miejscem bytowania wirusa w fazie nieaktywnej (12).

U pacjentów wymagających leczenia chirurgicznego wykonuje się przeszczepy drążące (Penetrating Keratoplasty – PK) lub przeszczepy warstwowe przednie (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty – DALK). W trakcie PK jest usuwana duża część zainfekowanej tkanki – to teoretycznie zmniejsza ryzyko nawrotu zapalenia. Ten rodzaj przeszczepu jest jedyną szansą na poprawę widzenia, kiedy blizna pozapalna jest umiejscowiona głęboko w miąższu, a usunięcie tylko zewnętrznych warstw nie przywróciłoby przejrzystości tkanki. Typowymi wskazaniami do wykonania PK jest obecność blizny pozapalnej z istotnym ścięciem rogówki oraz zajęcie i zbliźnowacenie warstwy miąższu przed błoną Descemeta i /lub błony Descemeta. Przeszczep warstwowy przedni nie był dotychczas zalecany jako metoda leczenia miąższowego zapalenia rogówki. Podczas tej operacji jest usuwana mniejsza objętość zainfekowanej tkanki niż w przypadku PK. Kaye i wsp. w badaniach własnych zauważyli, że antygen wirusa HSV częściej był wykrywany w istocie właściwej rogówki niż w komórkach śródbłonna i nabłonka (13). Xie i wsp. dowiedli, że na działanie HSV bardziej wrażliwe są

komórki miąższu rogówki niż komórki nabłonka i śródbłonna. Wziąwszy pod uwagę, że nawet po przeszczepie drążącym rogówki nie pozbywamy się całości antygeny wirusa, DALK zyskuje pewną przewagę. Przede wszystkim przeszczep warstwowy w mniejszym stopniu narusza integralność tkanek gałki ocznej oraz zapewnia lepszą ostrość wzroku. Ponadto pozostawiając śródbłonek własny biorcy, eliminujemy część reakcji odrzutu przeszczepu, za które jest odpowiedzialna reakcja komórek dawcy (śródbłonna choroba przeszczepu). Podczas tej procedury występuje mniej powikłań śród- i pooperacyjnych (14).

Warte uwagi są wyniki badania, które przeprowadzili Wang i wsp., wykonali oni 44 przeszczepy DALK u pacjentów z miąższowym zapaleniem rogówki na tle wirusowym (HSV1), zarówno w fazie ostrej, jak i wyciszonej. W 29-miesięcznej obserwacji częstość nawrotów w ciągu roku to 9,3%, a w ciągu 2 lat – 16,3% (15). Ten wynik jest porównywalny z częstością nawrotów po PK (15, 16, 17).

Alternatywną metodą leczenia, kiedy pomimo zastosowania leków przeciwwirusowych i steroidowych nie uzyskujemy poprawy, może być nasycenie błony owodniowej (Amniotic Membrane Transplantation – AMT). Opublikowano dwie prace, w których opisano przeprowadzenie tej procedury u niewielkiej grupy pacjentów. Czas, w którym wyleczono owrzodzenie, to średnio 14–17 dni. W obu pracach opisano poprawę widzenia u ponad 80% leczonych pacjentów – o dwa lub więcej rzędów na tablicy Snellena (18).

Przypadki odbudowy rogówki nie są często opisywane w literaturze przedmiotu. W 2014 roku na łamach *Cornea* przedstawiono serię czterech przypadków, w których doszło do znacznego ścięczenia rogówki. U dwóch pacjentów przyczyną był mechaniczny uraz, a u kolejnych dwóch pozapalna zmiana grubości. Dzięki zastosowaniu AS-OCT była możliwa dokładna ocena przyrostu grubości rogówki oraz struktur, dzięki którym doszło do jej pogrubienia. Zobrazowano, że początkowo w miejscu uszkodzenia nabłonek ulega hipertrofii i hiperplazji, wypełniając niejako wnękę ubytku. Później dochodzi do formowania się blizny w obrębie istoty właściwej, która stopniowo ulega pogrubieniu. Z czasem klinicznie blizna się przejaśnia, lecz w badaniu AS-OCT nadal ma wysoki sygnał (19).

Podsumowanie

Zapalenie w obrębie istoty właściwej rogówki może doprowadzić do poważnych powikłań. Leczenie herpetycznego zapalenia rogówki należy wdrożyć odpowiednio wcześniej i konsekwentnie kontynuować, aby nie zwiększać ryzyka nawrotów. Kwalifikacja do procedury przeszczepienia rogówki powinna być ostrożna.

Piśmiennictwo:

1. Liesegang TJ: *Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis*. *Cornea*. 1999; 18: 127–143.
2. Miserocchi E, Waheed NK, Dios E, Christen W, Merayo J, Roque M, et al.: *Visual outcome in herpes simplex virus and varicella zoster virus uveitis: a clinical evaluation and comparison*. *Ophthalmology*. 2002; 109(8): 1532–1537.
3. Nom MS: *Dendritic (herpetic) keratitis I. Incidence, seasonal variations, recurrence rate, visual impairment, therapy*. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1970; 48(1): 91–107.

4. Barron BA, Gee L, Hauck WW, Kurinij N, Dawson CR, Jones DB, et al.: *Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis*. *Ophthalmology*. 1994; 101(12): 1871–1882.
5. Lepisto AJ, Frank GM, Hendricks RL: *How herpes simplex virus type 1 rescinds corneal privilege*. *Chem Immunol Allergy*. 2007; 92: 203–212.
6. Knickelbein J, Hendricks R, Charukamnoetkanok P: *Management of Herpes Simplex Virus Stromal Keratitis: An Evidence-based Review*. *Surv Ophthalmol*. 2009 Mar-Apr; 54(2): 226–234.
7. Seitz B: *HSV keratitis aameleon which Has lost its horror*. *Ophthalmology*. 2011 Apr; 108(4): 385–395.
8. Gunduz K, Ozdemir O: *Topical cyclosporin as an adjunct to topical acyclovir treatment in herpetic stromal keratitis*. *Ophthalmic Res*. 1997; 29(6): 405–408.
9. Heiligenhaus A, Steuhl KP: *Treatment of HSV-1 stromal keratitis with topical cyclosporin A: a pilot study*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999; 237(5): 435–438.
10. Rao SN: *Treatment of herpes simplex virus stromal keratitis unresponsive to topical prednisolone 1% with topical cyclosporine 0.05%*. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(4): 771–772.
11. Baringer JR, Swoveland P: *Recovery of herpes-simplex virus from human trigeminal ganglions*. *N Engl J Med*. 1973; 288: 648–650.
12. Kaye SB, Lynas C, Patterson A, Risk JM, McCarthy K, Hart CA: *Evidence for herpes simplex viral latency in the human cornea*. *Br J Ophthalmol*. 1991; 75: 195–200.
13. Kaye SB, Baker K, Bonshek R, Maseruka H, Grinfeld E, Tullo A, et al.: *Human herpesviruses in the cornea*. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84: 563–571.
14. Tan DT, Anshu A: *Anterior lamellar keratoplasty: 'back to the future'-a review*. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 38: 118–127.
15. Sterk CC, Jager MJ, Swart vd Berg M: *Recurrent herpetic keratitis in penetrating keratoplasty*. *Doc Ophthalmol*. 1995; 90: 29–33.
16. Ghosh S, Jhanji V, Lamoureux E, Taylor HR, Vajpayee RB: *Acyclovir therapy in prevention of recurrent herpetic keratitis following penetrating keratoplasty*. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145: 198–202.
17. Cobo LM, Coster DJ, Rice NS, Jones BR: *Prognosis and management of corneal transplantation for herpetic keratitis*. *Arch Ophthalmol*. 1980; 98: 1755–1759.
18. Shi W, Chen M, Xie L: *Amniotic membrane transplantation combined with antiviral and steroid therapy for herpes necrotizing stromal keratitis*. *Ophthalmology*. 2007; 114(8): 1476–1481.
19. Utsunomiya T, Hanada K, Muramatsu O, Ishibazawa A, Nishikawa N, Yoshida A: *Wound Healing Process After Corneal Stromal Thinning Observed With Anterior Segment Optical Coherence Tomography*. *Cornea*. 2014 October; 33(10): 1056–1060.

Praca wpłynęła do Redakcji 27.01.2017 r. (KO-00049-2017)
Zakwalifikowano do druku 07.06.2017 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. Maja Waszczyk-Łączak
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
w Warszawie
ul. Sierakowskiego 13
03-709 Warszawa
e-mail: majawas@interia.pl