

(100)

Madrycka klasyfikacja zespołu suchego oka – uwagi własne

The Madrid classification of dry eye syndrome-own comments

Iwona Świtka-Więclawska, Dariusz Kęćik

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej, I Wydziału Lekarskiego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Dariusz Kęćik

Summary: The dry eye syndrome is nowadays known as one of the most frequent reasons of long lasting discomfort and irritation of the eyes. From the clinical point of view, there are many etiologic causes, several combinations of anatomy pathologic manifestation and different grades of severity of dry eye diseases in the dysfunctional tear film syndrome. The ophthalmologist must recognize this three parameters, quantify them, and establish the most appropriate treatment. So, for this reason, in the 14th Congress of the Societas Ophthalmologica Europaea (Madrid, 2003), a multicenter study developed a practical classification of patients with ocular surface dryness based on etiology, histopathology and clinical severity of symptoms.

Słowa kluczowe: zespół suchego oka, klasyfikacja madrycka oparta na etiologii, histopatologii i ocenie stopnia nasilenia objawów ocznych.

Key words: dry eye syndrome, The Madrid classification based on etiology, histopathology and clinical severity of symptoms.

Na przestrzeni dziejów pojęcie suche oko ulegało wielu przeobrażeniom. W czasach Hipokratesa określenie *xerophthalmia* (z greckiego: *xeros* 'suchy', *ophthalmos* 'oko') odnosiło się jedynie do skrajnego wysychania gałki ocznej z bielmem rogówki. W XIX wieku rozszerzono to rozpoznanie o inne objawy, jak np. punkcikowate bądź kłaczkowate zapalenie rogówki (*keratitis punctata*, *keratitis filiformis*), suche zapalenie rogówki, bardzo często z towarzyszącym zapaleniem spojówki (*keratoconjunctivitis sicca*). Z kolei w XX wieku większość objawów suchego oka łączono z zespołem Sjögrena. Pod koniec XX wieku von Röhth zaklasyfikował jako suche oko każdy typ schorzenia charakteryzujący się zmniejszonym wydzielaniem łez; natomiast Holly i Lemp rozgraniczyli zaburzenia na zależne od frakcji wodnej, mucynowej i lipidowej filmu łzowego (4, 11).

W 1994 r. badacze z National Eye Institute/Industry Workshops dla celów diagnostycznych przyjęli następującą definicję: „Suche oko» jest zaburzeniem filmu łzowego spowodowanym niedostatecznym wydzielaniem łez albo ich nadmiernym parowaniem, co skutkuje uszkodzeniem międzypowiekowej powierzchni oka i związanymi z tym objawami »dyskomfortu ze strony oczu«”(6). W tym podziale do grupy schorzeń spowodowanych zaburzeniami wydzielania łez zaliczono zespół Sjögrena (pierwotny i wtórny) oraz choroby niezwiązane z zespołem Sjögrena, a spowodowane pierwotnym i wtórnym uszkodzeniem gruczołu łzowego, zwężeniami przewodników odprowadzających łzy z gruczołu czy hyposekrecją na tle zaburzeń unerwienia. Z kolei w grupie schorzeń związanych z nadmiernym parowaniem łez wyszczególniono pierwotne i wtórne zaburzenia warstwy lipidowej, dysfunkcję powiek, zmiany przedniej powierzchni gałki ocznej (kseroftalmia) i zmiany w gałce ocznej po noszeniu szkieł kontaktowych (15). Od tego czasu wiedza na temat suchego oka uległa znacznemu poszerzeniu,

co wymagało wprowadzenia uporządkowanej klasyfikacji schorzenia.

Na 14. Kongresie SOE (Societas Ophthalmologica Europaea) w Madrycie w 2003 r. Murube zaproponował praktyczną klasyfikację zespołu suchego oka, uwzględniającą 3 parametry (8):

- etiologię,
- histopatologię,
- stopień nasilenia objawów ocznych.

Okolo 100 różnych etiologicznie typów zespołu suchego oka zaklasyfikowano do 10 grup zaburzeń:

- związanych z wiekiem,
- hormonalnych,
- farmakologicznych,
- immunologicznych,
- związanych z nieprawidłowym odżywianiem,
- dysgenetycznych,
- zapalnych,
- urazowych,
- neurogennych,
- tantalicznych.

Zaburzenia grup 1-5 związane są z działalnością różnych gruczołów wydzielania zewnętrznego, np. gruczołów łzowych, ślinowych. Z kolei zaburzenia grup 6-10 dotyczą tylko gruczołu łzowego i mogą się ograniczać do pojedynczego oka albo pojedynczej frakcji wydzielniczej gruczołu.

Zaburzenia związane z wiekiem

Fizjologicznie wydzielanie łez zmniejsza się około 30. roku życia, jednak długo pozostaje asymptomatyczne. Wiele osób zdrowych zaczyna odczuwać dyskomfort około 45. roku życia. Większość zaś zaczyna skarżyć się na suchość oczu w wieku 60 lat (12). Podobnie wysychanie może dotyczyć jamy ustnej,

gardła, nosa, pochwy, skóry itp. Objawy pogłębiają się z wiekiem, ale najczęściej pozostają łagodne. Ten typ zaburzeń dotyczy głównie kobiet. Badania Mathersa dowodzą, że z wiekiem zmniejsza się ilość łez, ich objętość oraz osmolarność (7). Także z upływem lat obserwuje się zmiany zachodzące w gruczole łzowym oraz w rogówce, które mogą przyczynić się do zmniejszonej produkcji łez. W pracach prowadzonych przez Damato obserwowano pojawienie się z wiekiem zmian atroficznych w zrazikach wydzielniczych, zwężenie światła przewodów wydzielniczych i naczyń krwionośnych (1).

Zaburzenia hormonalne

Zaobserwowano związek między wydzielaniem łez a występowaniem zaburzeń hormonalnych, głównie androgenów, estrogenów czy prolaktyny. Wydzielanie łez zmniejsza się po kastracji, w okresie laktacji, po usunięciu jajników, w przypadku stosowania antykoncepcji czy zastępczej terapii hormonalnej, w okresie klimakterium.

Prawidłowy poziom androgenów odgrywa bardzo ważną rolę i wpływa korzystnie głównie na funkcję gruczołów Meiboma. W gruczołach tych wyodrębniono receptory androgenne: białkowy oraz mRNA. W warunkach prawidłowych androgeny zwiększają ilość receptorów proteinowych i zmniejszają mRNA (14,17). W warunkach zaburzeń wydzielania androgenów dochodzi do nadmiernego odparowania wodnej frakcji filmu łzowego. Sprawa wpływu estrogenów na wydzielanie łez jest bardziej kontrowersyjna. Jedni autorzy uważają, że niedobór estrogenów po usunięciu jajników czy w okresie postmenopauzalnym nasila dysfunkcję gruczołów łzowych, zalecają więc stosowanie hormonalnej terapii zastępczej. Inni natomiast donoszą, że estrogeny mają negatywny wpływ na gruczoł łzowy, gdyż zapoczątkowują zmiany zanikowe i spadek wydzielania łez (9,14,15,17).

Należy zwrócić też uwagę, że objawy suchego oka dość często pojawiają się u kobiet młodych stosujących antykoncepcję, a także u kobiet w ciąży (prawdopodobnie na skutek wzrostu poziomu gestagenów we krwi) (9,14,15,17). Podkreśla się także wpływ na wydzielanie łez hormonów wytwarzanych przez przysadkę mózgową: prolaktyna, ACTH, TSH czy hormon wzrostu (9,14).

Zaburzenia farmakologiczne

Wiele leków powoduje upośledzenie wydzielania łez, np. antydepresyjne (Prozac, Tofranil), uspokajające (Relanium), antyhistaminowe (Zyrtec, Claritine), antycholinergiczne (Atropina) czy diuretyki (Hygroton). Należy też pamiętać o rozważnym zapisywaniu leków nasennych, które działają w okresie nocnym, gdy produkcja łez jest znikoma, co dodatkowo nasila objawy suchości oczu w godzinach porannych. Ponadto trzeba zwracać uwagę na leki stosowane miejscowo. Preparaty używane w lokalnej anestezji oraz konserwanty oczne (tiomersal, chlorek benzalkonium czy cetrimid) mogą wpłynąć na zmniejszone wydzielanie łez. Aby wziąć pod uwagę stosowanie leków jako przyczynę zespołu suchego oka bardzo ważne jest dokładne zebranie wywiadu od pacjenta, uwzględniające wszystkie używane preparaty, w tym farmakologiczną antykoncepcję (9,10,14,17).

Zaburzenia immunologiczne

Postacią autoimmunologiczną jest tzw. zespół Sjögrena. Zespół ten charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem gruczołu

łzowego i ślinianek, co objawia się *keratoconjunctivitis sicca* i kserostomią, czyli tzw. *sicca complex*. *Sicca complex* przy braku chorób tkanki łącznej zwany jest pierwotnym zespołem Sjögrena. Natomiast gdy dołączają się inne schorzenia autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów, toczącej choroby czy twardzina, to mamy do czynienia z wtórnym zespołem Sjögrena. Niektóre schorzenia autoimmunologiczne, np. pemfigoid bliznowaciejący, zespół Lyella, zespół Stevensa-Johnsona, nie doprowadzają do bezpośredniego uszkodzenia gruczołów wydzielania zewnętrznego, ale tkanek zaopatrywanych przez te gruczoły, co powoduje suchość (4,5,10,14).

Zaburzenia dietetyczne

W tej grupie dominuje awitaminoza A, głównie na skutek diety ubogotłuszczowej, co spotykane jest przede wszystkim w krajach Trzeciego Świata. Brak witaminy A w pożywieniu doprowadza do znacznego wysychania oczu i bardzo często do nieodwracalnego przymglenia rogówki (kseroftalmia). Także zaburzenia wchłaniania witaminy A, które obserwujemy w zespołach złego wchłaniania, mogą doprowadzić do nasilenia tych objawów.

Zaburzenia dysgenetyczne

Wrodzone zniekształcenie (malformacje) gruczołów łzowych oraz powstałe w okresie okołoporodowym mogą dotyczyć jednego lub obojga oczu i mogą doprowadzić do uszkodzeń składowych filmu łzowego (warstwy wodnej, lipidowej i mucynowej). Wrodzona redukcja czynności sekrecyjnych gruczołu łzowego może manifestować się całkowitym brakiem wydzielania łez (*alacrimia*), co spotykamy np. w zespole Riley-Daya.

Zaburzenia zapalne

Zapalenie gruczołu łzowego może spowodować zniszczenie lub znaczne uszkodzenie gruczołów wodnych (*lacrimoadenitis*), lipidowych (*blepharitis*), mucynowych (*cicatricial conjunctivitis*). Zmiany zapalne mogą doprowadzić do zmian strukturalnych w obrębie gruczołu i związanych z tym zaburzeń wydzielania łez. Wówczas następują zmiany w filmie łzowym, nasilające parowanie łez oraz wpływające na zadrażnienie oczu, pojawiają się również ubytki w nabłonku rogówki. Doprowadza to do przerwania bariery i naruszenia ścisłych połączeń między warstwą mucynową filmu łzowego a przednią powierzchnią rogówki (1,13).

Zaburzenia urazowe

Pourazowe zaburzone wydzielanie łez może dotyczyć części wodnej (uszkodzenie popromienne, zmiany nowotworowe), lipidowej (pourazowe uszkodzenie brzegów powiek), a także mucynowej (termiczna, chemiczna destrukcja spojówek).

Zaburzenia neurogenne

Gruczoł łzowy unerwiony jest poprzez włókna sympatyczne, parasympatyczne i czuciowe. Nerwy czuciowe gruczołu aktywowane są poprzez podrażnienie zakończeń nerwowych, czego skutkiem jest uwolnienie neuropeptydów do otaczających tkanek oraz umiarkowane wydzielanie łez. Natomiast włókna sympatyczne i parasympatyczne są aktywowane przez włókna czuciowe z powierzchni rogówki i spojówki. Aktywacja włókien parasympatycznych powoduje uwolnienie neuroprze-

każnika acetylocholinę oraz wazoaktywnego, występującego śródmiaższowo peptydu (VIP), które w znacznym stopniu są odpowiedzialne za wydzielanie łez. Z kolei pobudzenie włókien współczulnych uwalnia między innymi neuroepinefrynę, także odpowiedzialną za zwiększenie wydzielania łez. Nerwy zaopatrujące gruczoł łzowy w połączeniu z nabłonkowym czynnikiem wzrostu odpowiedzialne są za prawidłowe wydzielanie protein, elektrolitów oraz wody do filmu łzowego. W przypadku zmian patologicznych następuje zablokowanie wyrzutu neuroprzekazników poprzez cytokiny uwalniane przez limfocyty obecne w zmienionym chorobowo gruczole łzowym (2,3,10,14).

Neurogenne uszkodzenia mogą dotyczyć:

- włókien parasympatycznych i sympatycznych, zaopatrujących gruczoły łzowe (infiltracja powiek po blokadach toksyną botulinową, uszkodzenie I i II gałązki n. trójdzielnego),
- połączeń nerwowych czuciowych w przebiegu wirusowego zapalenia rogówki po przeszczepie rogówki, laserowej chirurgii refrakcyjnej (PRK, LASIK). Zapalenie neurotroficzne rogówki może spowodować zmniejszenie mitozy nabłonka rogówki, na którą może wpłynąć obniżony poziom wewnątrzkomórkowej acetylocholinę (2,3,10).

Także zaburzenia rytmu biologicznego: brak snu, zmęczenie, zdenerwowanie, mogą doprowadzić do objawów suchego oka na tle neurogennym.

Zaburzenia tantaliczne

W tej grupie zaburzeń produkcja łez jest prawidłowa, ale różnego rodzaju zmiany doprowadzają do braku stabilności filmu łzowego. Nazwa tej grupy powstała od imienia syna Zeusa – Tantalusa, który za zdradanie boskich sekretów, został strącony do Tartaru. Tam zewsząd otoczony był wodą, lecz gdy chciał się napić, nie mógł jej skosztować – przy próbie picia bowiem poziom wody raptownie obniżał się.

Przyczyny zaburzeń tantalicznych można podzielić na trzy grupy:

- zaburzenie stosunku objętościowego gałka oczna–powieki: wytrzeszcz, odwinięcie brzegów powiek, niedomykalność szpary powiekowej,
- epiteliopatia: zmiany dystroficzne rogówki, zapalenia rogówki w przebiegu schorzeń endokrynologicznych,
- wpływ środowiska zewnętrznego: klimatyzacja, wiatr, zaburzenia wilgotności powietrza.

Kolejny parametr klasyfikacji to ocena histologiczna: klasyfikacja **ALMEN**. Jest to skrótowiec od angielskich wyrazów: **A** – aquadeficiency, **L** – lipodeficiency, **M** – mucodeficiency, **E** – epitheliopathy, **N** – non ocular exocrine deficiencies.

Gruczoł łzowy uważany jest za jeden z bardziej skomplikowanych gruczołów wydzielania zewnętrznego. Główne gruczoły łzowe produkują około 95% wodnistych składników łez, pozostałą część wytwarzają gruczoły dodatkowe – Krausego i Wolfringa. Lipidowa warstwa filmu łzowego produkowana jest przez gruczoły Meiboma, Zeisa i Molla. Natomiast wewnętrzną warstwę śluzową produkują spojówkowe komórki kubkowe, krypty Henlego i gruczoły Manza. Z filmem łzowym ma ścisłe powiązanie stan nabłonka rogówki. Dzięki składowej mucynie ocznej (*glycocalyx*) hydrofobowa powierzchnia nabłonka rogówki przekształca się w powierzchnię hydrofilną, dzięki czemu może być zwilżana przez wodniste składniki filmu łzowego (3,10,14,16). Zmiany choroby-

we mogą uszkadzać poszczególne składowe filmu łzowego lub wszystkie warstwy. W wielu przypadkach suchego oka obserwuje się upośledzone wydzielanie innych gruczołów wydzielania zewnętrznego i wówczas do zmian ocznych może dołączyć się suchość w ustach, nosie, pochwie, swędzenie i suchość skóry.

Trzeci parametr klasyfikacji ocenia ciężkość schorzenia w skali 5-stopniowej.

- Stopień 1. (bezobjawowy).

Pacjent nie odczuwa żadnych dolegliwości, choć wydzielanie łez jest już zmniejszone. Dyskomfort pojawia się w specyficznych warunkach, np. przy wietrznej pogodzie, w pomieszczeniach klimatyzowanych.

- Stopień 2. (łagodny).

Często zgłaszane są następujące objawy oczne: pieczenie oczu, uczucie suchości, światłowstręt. Często ten stopień wysychania oczu mylnie uważany jest za alergiczne zapalenie spojówek.

- Stopień 3. (umiarkowany).

Do powyższych objawów dołączają się zaburzenia stabilności filmu łzowego, drobne punktowate erozje, keratopatia punktowata, kłaczkowate zapalenie rogówki.

- Stopień 4. (ciężki).

Objawy suchości odczuwane permanentnie. Klinicznie widoczne są powierzchowne lub głębokie owrzodzenia, wrastanie patologicznych naczyń, przymglenia rogówki, blizny spojówkowe.

- Stopień 5. (ciężki z permanentnym upośledzeniem widzenia).

Rogówka jest trwale uszkodzona, obserwowane są blizny, przymglenia czy rozległe, niepoddające się leczeniu, głębokie owrzodzenia, które mogą prowadzić do perforacji rogówki.

Powyzsza klasyfikacja zespołu suchego oka została stworzona dla celów klinicznych. W związku z coraz większą liczbą pacjentów skarżących się na zmęczenie oczu i dyskomfort uwzględnienie w ocenie okulistycznej wszystkich 3 parametrów klasyfikacji pomoże okuliście w prawidłowym rozpoznaniu i zastosowaniu właściwego leczenia.

PIŚMIENNICTWO:

1. Damato B.E., Allan D., Murray S.B.: *Senile atrophy of the human lacrimal gland. The contribution of chronic inflammation disease*. Br. J. Ophthalmol., 1984, 68, 674-680.
2. Dartt D.: *Role of neural dysfunction of lacrimal gland secretion in the pathogenesis of dry eye syndromes*. The Ocular Surface, 2004, vol. 2, nr 2, 76-92.
3. Dogru M., Tsubota K.: *New insights into the diagnosis and treatment of dry eye*. The Ocular Surface, 2004, vol.2, nr 2, 59-75.
4. Holly F.J., Lemp M.A.: *Tear physiology and dry eyes*. Surv. Ophthalmol., 1977, 22, 69-71.
5. Kęciak T., Pauk M., Portacha L., Niesluchowska-Frydrych B., Marianowski L.: *Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na objawy zespołu suchego oka*. Kontaktologia i Optyka Okulistyczna, 2001, 2, 90-92.
6. Lemp M.A.: *Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes*. CLAO J., 1995, 21, 221-232.
7. Mathers W.D., Zimmerman M.B.: *Tear film changes associated with normal aging*. Cornea, 1996, 15, 229-234.
8. Murube J., Benitez del Castillo J.M. et al.: *The Madrid triple classification of dry eye*. Arch. Soc. Esp. Ophthalmol., 2003, 78, 587-594.

9. Nowak M., Marek B.: *Zespół suchego oka w wybranych stacjach endokrynologicznych*. Kontaktologia i Optyka Okulistyczna, 2001, 2, 85-89.
10. Pojda S.: *Rozpoznawanie zespołu suchego oka*. Kontaktologia i Optyka Okulistyczna, 2001, 2, 71-75.
11. Rolando M., Zierhut M.: *The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease*. Surv. Ophthalmol. (suppl), 2001, 45, 203-210.
12. Schein O.D. et al: *Prevalence of dry eye among the elderly*. Am. J. Ophthalmol., 1997, 124, 723-728.
13. Stern M., Pflugfelder S.: *Inflammation in dry eye*. The Ocular Surface, 2004, vol. 2, nr 2, 124-1311.
14. Sullivan D.: *Tearful regulations? Sex, hormones, the lacrimal gland, and aqueous-deficient dry eye*. The Ocular Surface, 2004, vol. 2, nr 2, 5.
15. Świtka-Więcławska I., Portacha L., Kęcik T., Markiewicz H., Ciszewska J.: *Znaczenie badania USG ślinianek w diagnostyce zespołu suchego oka*. Kontaktologia i Optyka Okulistyczna, 2001, 2, 106-108.
16. Tsubota K., Yamada M.: *Tear evaporation from the ocular surface*. Invest. Ophthalmol., 1992, Vis. Sci. 33, 2942-2950.
17. Wickham L.A. et al.: *Identification and hormonal control of sex steroid receptors in the eye*. Adv. Exp. Med. Biol., 1998, 438, 95-100.

X Jubileuszowe Sympozjum Sekcji Zapobiegania Ślepotcie i Rehabilitacji Słabowidzących, PTO, Warszawa, 5-6 listopada 2004 r.

Praca wpłynęła do Redakcji 25.10.2006 r. (900).
Zakwalifikowano do druku 10.11.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Iwona Świtka- Więcławska
Katedra i Klinika Okulistyki I Wydziału Lekarskiego AM
w Warszawie
ul. Lindleya 4
02-005 Warszawa

SZANOWNI PAŃSTWO,

zapraszamy do wzięcia udziału w następujących, nieodpłatnych warsztatach pod patronatem Stowarzyszenia AMD:

27 stycznia 2007 r.,

Temat: „Diagnostyka AMD – angiografia fluoresceinowa i indocyjaninowa”.

17 lutego 2007 r.,

Temat: „Zasady kwalifikacji do leczenia wysiękowej postaci AMD”.

24 marca 2007 r.,

Temat: „Iniekcje doszklistkowe w leczeniu wysiękowej postaci AMD”.

Uczestnikom warsztatów zostaną przyznane 4 punkty edukacyjne.

Członkom Stowarzyszenia AMD przysługuje pierwszeństwo w zgłoszeniach na poszczególne kursy (liczba miejsc ograniczona, decyduje kolejność rejestracji).

O kolejnych szkoleniach zostaniecie Państwo powiadomieni.

Zgłoszenia przyjmuje kierownik sekretariatu AMD pod telefonem:

(0 22) 610 28 36 (od 01.12.2006 r.) oraz 0 516 062 843 od poniedziałku do czwartku w godz. 10.00 – 14.00.

Miejsce szkoleń

Centrum Medyczne MAGODENT,
Warszawa, ul. Fieldorfa 40
(róg Ostrobramskiej),

dojazd autobusami: 520, 514, 502, 382,141.

Prezes Stowarzyszenia AMD
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz