

(28)

Ocena użyteczności dostępnych metod diagnostycznych w rozpoznawaniu dysfunkcji gruczołów Meiboma

Utility assessment of diagnostic procedures used in Meibomian gland dysfunction

Aleksandra Zakrzewska¹, Krzysztof Safranow², Anna Machalińska¹

¹ I Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Anna Machalińska

² Katedra Biochemii i Chemii Medycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Dariusz Chlubek

Abstrakt:

Cel: ocena korelacji między zaawansowaniem dysfunkcji gruczołów Meiboma i wielkością ich zaniku a nasileniem objawów ocznych i wynikami ogólnie dostępnych testów diagnostycznych wykorzystywanych do rozpoznawania zespołu suchego oka.

Materiał i metody: do badania włączono 91 pacjentów (182 oczu) w wieku od 20 do 75 lat. U wszystkich pacjentów oceniono stopień nasilenia objawów ocznych oraz przeprowadzono badanie okulistyczne obejmujące parametry takie jak: częstość mrugania /min, analiza morfologii brzegów powiek, test przzerwiania filmu łzowego, test Schirmera, analiza morfologii gruczołów Meiboma wykonana za pomocą meibografii oraz ilościowa i jakościowa ocena wydzieliny gruczołów Meiboma.

Wyniki: wielkość zaniku gruczołów Meiboma pozytywnie korelowała ze stopniem upośledzenia jakości wydzieliny ($r_s = +0,2$, $p = 0,006$) oraz zaburzeniem drożności gruczołów Meiboma ($r_s = +0,19$, $p = 0,009$). Wykazano istotną korelację między objawami zespołu suchego oka a wielkością atrofii gruczołów Meiboma ($r_s = +0,22$, $p = 0,003$). Częstość mrugania pozytywnie korelowała z wielkością parametrów określających morfologię i funkcję gruczołów Meiboma, a także stopniem nieprawidłowości brzegu powieki ($r_s = +0,27$, $p = 0,0002$) i wartościami testu Schirmera ($r_s = +0,16$, $p = 0,03$).

Wnioski: analiza nasilenia objawów ocznych, ocena częstości mrugania, jakości i ilości wydzieliny gruczołowej mają decydujące znaczenie we wczesnej i skutecznej diagnostyce pacjentów z dysfunkcją gruczołów Meiboma.

Słowa kluczowe:

dysfunkcja gruczołów Meiboma, film łzowy, meibografia, zespół suchego oka.

Abstract:

Aim: The aim of this study was to investigate the association between severity of Meibomian gland dysfunction, Meibomian gland loss, self-reported dry eye symptoms as well as results of diagnostic tests available for dry eye assessment.

Material and methods: Ninety one patients (182 eyes) aged 20 to 75 were enrolled in the study. History was taken from all subjects regarding self-reported ocular symptoms and further examination was performed sequentially as follows: blinking rate measurement, slit lamp examination including quantification of morphologic lid features, tear film break-up time testing, Schirmer test, assessment of Meibomian gland morphology using meibography and meibum quality or expressibility grading.

Results: Meibomian gland loss positively correlated with meibum quality ($r_s = .2$, $p = .006$) and expressibility ($r_s = .19$, $p = .009$). There was a significant association between dry eye symptoms and meibomian gland loss ($r_s = .22$, $p = .003$). Blinking rate correlated with morphological and functional Meibomian gland parameters, lid margin abnormalities ($r_s = .27$, $p = .0002$) and Schirmer test score ($r_s = .16$, $p = .03$).

Conclusions: Ocular symptom assessment, blinking rate and meibum expressibility/quality grading all have diagnostic power to identify patients with Meibomian gland dysfunction.

Key words:

Meibomian gland dysfunction, tear film, meibography, dry eye syndrome.

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

Wstęp

Liczne doniesienia poświęcone etiologii zespołu suchego oka (ZSO) wskazują, że dysfunkcja gruczołów Meiboma (ang. Meibomian Gland Dysfunction – MGD) jest kluczowym elementem w patogenezie tego schorzenia. Dowiedziono, że 76,7% pacjentów ze stwierdzonym ZSO przejawia deficyt składowej lipidowej filmu łzowego (1). Podobne obserwacje dokumentują inni autorzy. Shimazaki i wsp. podają, że 64,6% pacjentów z ZSO manifestuje objawy dysfunkcji gruczołów Meiboma (2).

Horwath-Winter i wsp. wskazują, że MGD rozpoznano u 87% pacjentów z ZSO (3).

Pojęcie dysfunkcji gruczołów Meiboma zostało po raz pierwszy sformułowane na początku lat 80. ubiegłego wieku przez Korba i Henriqueza (4). Choć się wydawało, że to określenie najtrafniej opisuje nieprawidłowości związane z funkcją gruczołów Meiboma, nadal istniały pewne sprzeczności w jego interpretacji. Wynika to z faktu, że wielu autorów utożsamiało MGD z tylnym zapaleniem brzegów powiek, a to w konsekwencji przy-

czyniło się do zamiennego używania ww. terminów (5, 6). Tylne zapalenie brzegów powiek jest schorzeniem o zróżnicowanej etiologii, do której zaliczamy stany zapalne na podłożu alergicznym, w przebiegu zapalenia spojówek, a także zmiany w przebiegu trądziku różowatego (7, 8). Dysfunkcja gruczołów Meiboma stanowi jedną z przyczyn tylnego zapalenia brzegów powiek, a nie jest jej synonimem (8). Istotnym przełomem w rozumieniu istoty MGD było jednoznaczne sformułowanie definicji MGD przez zespół ekspertów w ramach Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) w 2010 roku. Zgodnie z zaproponowaną definicją dysfunkcja gruczołów Meiboma jest przewlekłym rozlanym zaburzeniem gruczołów Meiboma, które charakteryzuje się zwykle zamknięciem ujść gruczołów lub jakościowymi/iłościami zmianami w wydzielinie gruczołów. Skutkiem tego mogą być zaburzenia filmu łzowego, objawy podrażnienia oka, stan zapalny widoczny klinicznie i choroba powierzchni oka (8). Wraz z wprowadzeniem obowiązującej definicji MGD w 2012 roku priorytetem stało się sformułowanie protokołu diagnostycznego, który umożliwiłby zróżnicowanie dysfunkcji gruczołów Meiboma z innymi przyczynami ZSO. Obecnie wciąż brakuje swoistych metod diagnostycznych, które pozwoliłyby jednoznacznie określić te dwie jednostki chorobowe. Na szczególne podkreślenie zasługuje to, że dysfunkcja gruczołów Meiboma może przebiegać bez wyraźnych objawów przedmiotowych. W badaniu mikroskopowym brzeg powieki jest praktycznie niezmienny, bez cech przekrwienia i zadrażnienia lub objawów stanu zapalnego. Wbrew powszechnemu przekonaniu forma subkliniczna – bezobjawowa, jest stosunkowo częsta. Niemniej jednak pomimo braku objawów przedmiotowych gruczoły Meiboma podlegają na tym etapie patologicznym zmianom obejmującym zwięźnienie przewodów wyprowadzających, zastój oraz zaburzenia jakościowe i ilościowe wydzieliny, a także atrofię części wydzielniczych (9). Badaniem, które umożliwia na tym etapie postawienie rozpoznania MGD jest meibografia. Jest to wysokospecjalistyczne badanie, które polega na wizualizacji gruczołów Meiboma z użyciem wiązki podczerwieni zogniskowanej na odwróconą spojówkową część powieki.

Należy podkreślić, że stosowane obecnie metody diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie MGD, ogólnodostępne dla lekarza okulisty, mają jednak ograniczone skuteczność i swoistość. Co więcej, w dotychczasowej literaturze medycznej nie ustalono korelacji między stopniem zaawansowania MGD a występującymi objawami – zarówno subiektywnymi, zgłaszanymi przez pacjenta, jak i obiektywnymi, ocenianymi w badaniu przedmiotowym. Obecnie wciąż brakuje protokołów diagnostycznych, które pozwoliłyby jednoznacznie określić przypadki MGD.

Cel

Celem tej pracy jest ocena korelacji między stopniem nasilenia objawów podmiotowych i wynikami ogólnie dostępnych testów diagnostycznych stosowanych w rutynowej praktyce okulistycznej a wynikami wysokospecjalistycznych badań obrazowych (meibografii).

Materiał i metody

Do badania włączono 91 pacjentów (182 oczu) – 65 kobiet oraz 26 mężczyzn w wieku od 20 do 75 lat (średnia wieku

47,9 roku). Kryterium włączenia do badania była zgoda pacjenta na udział w programie badawczym. Kryteria wyłączenia z badania były następujące: (i) zabieg chirurgiczny przeprowadzony na oku w ciągu roku poprzedzającego badanie, (ii) aktywna infekcyjna choroba oczu, (iii) alergiczne zapalenie spojówek, (iv) zaburzone morfologia i ruchomość powiek, (v) użytkowanie soczewek kontaktowych, (vi) choroby skóry. U każdego pacjenta zebrano wywiad w odniesieniu do współistniejących chorób przewlekłych, przyjmowanych leków, palenia papierosów, a także czynników ryzyka związanych z warunkami wykonywanej pracy i stylem życia. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (Uchwała nr KB-0012/61/13 z dnia 22.04.2013 r.).

Osoby zakwalifikowane do badania zostały poproszone o wypełnienie kwestionariusza określającego stopień zaawansowania choroby powierzchni oka (Ocular Surface Disease Index – OSDI) składającego się z 15 pytań oceniających częstość i nasilenie objawów podmiotowych związanych z ZSO oraz stopień utrudnienia wykonywania podstawowych czynności życiowych takich jak: czytanie, jazda samochodem, oglądanie telewizji i praca przed komputerem. Badanie przedmiotowe obejmowało następujące parametry: ocenę częstości mrugania na minutę, analizę morfologii brzegów powiek, spojówki i rogówki, test przerywania filmu łzowego, test Schirmera, ocenę morfologii gruczołów Meiboma wykonaną za pomocą meibografii, a także test określający ilość i jakość wydzieliny gruczołów Meiboma.

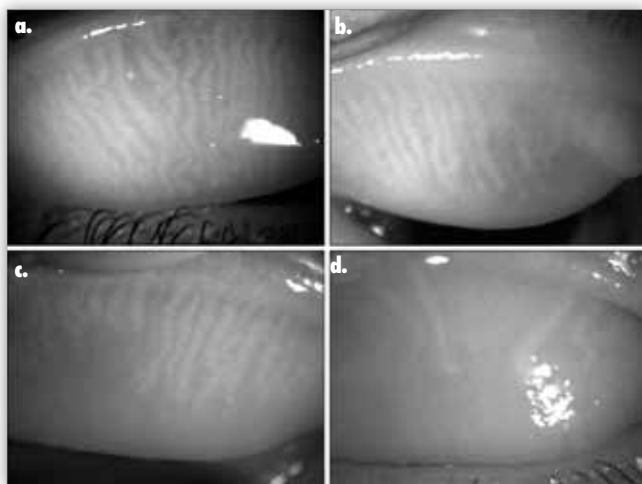
Ocena częstości mrugania na minutę była liczona w trakcie rozmowy z pacjentem, bez uprzedniego informowania o rozpoczęciu badania.

Ocena przedniego odcinka oka została wykonana w lampie szczelinowej z torem wizyjnym BG-4M Noncontact Meibography System (Topcon Corp, Tokio, Japonia). Analiza morfologii brzegów powiek obejmowała ocenę zarówno przedniego, jak i tylnego brzegu powieki oraz dokładną analizę morfologii ujść gruczołów Meiboma. Stopień zaawansowania zmian patologicznych na brzegach powiek określano za pomocą wskaźnika nieprawidłowości brzegu powieki (Lid Abnormality Score – LAS), który stanowił sumę następujących nieprawidłowości obserwowanych w badaniu: zwięźnienia ujść gruczołów, bliznowacenia ujść gruczołów, przesunięcia ujść ku tyłowi, teleangiektazji brzegu powieki, przekrwienia brzegu powieki, zaokrąglenia tylnego brzegu powieki, pozaciągania tylnego brzegu powieki, utraty rzęs i nieprawidłowego wzrostu rzęs. Ponadto ocenie podlegał stan morfologiczny spojówki i rogówki.

Test przerywania filmu łzowego (Tear Film Break-Up Time – TFBUT) wykonywano za pomocą nawilżonego paska fluoresceinowego (BioGlo, Hub Pharmaceuticals, Stany Zjednoczone), który aplikowano w okolicę dolnej części spojówki gałkowej. W celu równomiernego rozprowadzenia fluoresceiny po powierzchni gałki ocznej pacjent został poproszony o kilkukrotne mrugnięcie, a następnie o powstrzymanie się od mrugania i pozostawienie otwartych oczu. Od tego momentu film łzowy obserwowano w lampie szczelinowej z zastosowaniem kobaltowego filtra. Czas przerywania filmu łzowego był wyrażony w sekundach i liczony od mrugnięcia do pojawienia się pierwszych czarnych plam na wybarwionej powierzchni rogówki (9). Ostateczny wynik był średnią arytmetyczną z trzech prób. Test Schirmera wykonywano poprzez umieszczenie pasków Schirmera

(Tear Touch, Madhu Instruments, Indie) w dolnym załamku, w jednej trzeciej zewnętrznej długości brzegu powieki. Po upływie 5 minut odczytywano długość zwilżonego paska.

Morfologię gruczołów Meiboma analizowano za pomocą meibografu (BG-4M Non-contact Meibography, Topcon, Stany Zjednoczone). Na zdjęciach wykonanych w powiększeniu 10- i 16-krotnym oceniano zanik gruczołów Meiboma (Meibomian Gland Loss – MGL), ich gęstość oraz stopień zniekształcenia. Zanik gruczołów Meiboma wyrażano jako stosunek powierzchni tarczki pozbawionej gruczołów do całego obszaru tarczki i przedstawiano w procentach. Następnie wynik interpretowano w skali („meiboscore”): 0 – brak zaniku gruczołów Meiboma, 1 – zanik gruczołów poniżej 33% powierzchni tarczki, 2 – zanik gruczołów w 33–67%, 3 – zanik gruczołów powyżej 67% (ryc. 1.).



Ryc. 1. Obrazy meibografii przedstawiające poszczególne stadia zaawansowania atrofii gruczołów: gruczoły Meiboma o prawidłowej morfologii, bez istotnego zaniku tkanki gruczołowej – a., zanik gruczołów poniżej 33% (stopień 1.) – b., zanik gruczołów 33–67% (stopień 2.) – c., zaawansowana atrofia tkanki gruczołowej > 67% (stopień 3.) – d.

Fig. 1. Meibography images showing different stages of gland atrophy: proper structure of Meibomian glands, without significant gland ‘dropout’ – a., <33% of dropout area (stage 1) – b., 33–67% of dropout area (stage 2) – c., > 67% of dropout area (stage 3) – d.

Gęstość gruczołów Meiboma oceniano na zdjęciu powiększonym 10-krotnie, w centralnym obszarze tarczki powieki górnej. Wynik wyrażono jako jednostkową liczbę gruczołów znajdujących się na powierzchni 1,0 cm² tarczki powieki górnej.

Stopień zniekształcenia gruczołów Meiboma oceniano na zdjęciu powiększonym 10-krotnie. W tym celu obrysowano obszar tarczki zawierający widoczne gruczoły Meiboma, a także obszar zawierający zdeformowane gruczoły Meiboma. Stosunek obszaru z nieprawidłowymi gruczołami Meiboma do obszaru wszystkich widocznych gruczołów został wyrażony w procentach i przyporządkowany do jednej z kategorii:

- 1 – powyżej 50% widocznych gruczołów pozawijanych lub skrzywionych,
- 0 – mniej niż 50% zniekształconych gruczołów.

Drożność (Meibum Expressibility Score – MES) i jakość wydzieliny gruczołów Meiboma (Meibum Quality Score – MQS) oceniano za pomocą ucisku brzegu powieki dolnej. Poddano

analizie 5 ujść gruczołów Meiboma w centralnej części brzegu powieki dolnej. Interpretacja wyniku drożności gruczołów była następująca (9):

- 0 – wszystkie gruczoły drożne,
- 1 – drożne 3–4 gruczoły,
- 2 – drożne 1–2 gruczoły,
- 3 – żaden gruczoł nie jest drożny.

Ocenie jakości wydzieliny analizie poddano 8 ujść gruczołów Meiboma z centralnej części powieki dolnej. Wyniki zinterpretowano zgodnie z następującą klasyfikacją (9):

- 0 – wydzielina przezroczysta, płynna,
- 1 – wydzielina, mętna, płynna, żółtawa
- 2 – wydzielina półpłynna, mętna z grudkami,
- 3 – wydzielina gęsta, o konsystencji stałej jak pasta do zębów.

W celu oceny rozkładu zmiennych nominalnych zastosowano test Shapiro-Wilka. W celu analizy różnic wartości badanych parametrów zastosowano test U Manna-Whitneya. Analizę różnic między wartościami nominalnymi z poszczególnych grup wykonano dokładnym dwustronnym testem Fishera oraz testem χ^2 . Wszystkie zmienne zostały poddane analizie oceniającej siłę korelacji między wybranymi parametrami, w tym celu posłużono się współczynnikiem korelacji rang Spearmana (R_s). W analizie wieloczynnikowej wykorzystano model wielokrotnej regresji liniowej. Prawdopodobieństwo dla różnic istotnych statystycznie wynosiło $p < 0,005$.

Wyniki

W tabeli I przedstawiono analizę korelacji zmian wybranych parametrów ocenianych u badanych.

Analiza statystyczna wykazała dodatnią korelację zarówno między wielkością atrofii gruczołów a MES ($R_s = +0,2$, $p = 0,009$), jak i między wielkością zaniku gruczołów a MQS ($R_s = +0,5$, $p < 0,0001$). Jeszcze silniej była zaznaczona zależność między parametrami określającymi funkcję gruczołów Meiboma: MES i MQS ($R_s = +0,5$, $p < 0,0001$), to oznacza, że pogorszeniu jakości wydzieliny towarzyszy zaburzenie drożności gruczołów. Można zatem wnioskować, że atrofia tkanki gruczołowej jest konsekwencją zmian ilościowych i jakościowych wydzieliny gruczołów. Co więcej, wyniki potwierdzają hipotezę wskazującą, że niedrożność gruczołów Meiboma pojawia się na skutek zalegania patologicznie zmienionej wydzieliny w ich świetle.

Na kolejnym etapie badań dokonano analizy związku między parametrami opisującymi morfologię gruczołów Meiboma, tj. wielkość zaniku gruczołów, gęstość tkanki gruczołowej i stopień zniekształcenia gruczołów. Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji między wielkością zaniku gruczołów Meiboma a ich gęstością ($R_s = -0,08$, $p = 0,28$). Ponadto gęstość gruczołów nie korelowała z wykładnikami funkcji gruczołów MES ($R_s = -0,03$, $p = 0,73$) i MQS ($R_s = +0,03$, $p = 0,68$). Te obserwacje jednoznacznie wskazują, że choroba gruczołów Meiboma nie łączy się ze zmniejszoną liczbą gruczołów Meiboma na brzegu powiek. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wielkości zaniku gruczołów Meiboma między oczami, w których stwierdzono ich zniekształcenie, a oczami, w których tego zniekształcenia nie odnotowano (mediana: 25,5% vs. 28,2%; $p = 0,48$). Można zatem wnioskować, że zniekształcenie gruczołów Meiboma nie jest istotnym wykładnikiem zwiększonej atrofii tkanki gruczołowej.

Parametry/ Parameters	TBUT	Test Schirmera/ Schirmer test	Liczba mrug- nięć/ min/ Blinking rate/ min	MGL	Gęstość gruczol- ów Meiboma/ Meibomian gland density	MES	MQS	LAS	OSDI
TBUT	—	Rs = +0,03 p = 0,65	Rs = -0,09 p = 0,23	Rs = -0,09 p = 0,2	Rs = +0,05 p = 0,47	Rs = -0,06 p = 0,44	Rs = -0,08 p = 0,27	Rs = -0,01 p = 0,88	Rs = -0,01 p = 0,87
Test Schirme- ra/ Schirmer test	Rs = +0,03 p = 0,65	—	Rs = +0,16 p = 0,03	Rs = -0,12 p = 0,098	Rs = +0,05 p = 0,54	Rs = -0,05 p = 0,52	Rs = -0,02 p = 0,8	Rs = +0,06 p = 0,41	Rs = -0,006 p = 0,93
Liczba mrug- nięć/ min/ Blinking rate/ min	Rs = -0,09 p = 0,23	Rs = +0,16 p = 0,03	—	Rs = +0,15 p = 0,046	Rs = +0,05 p = 0,54	Rs = +0,19 p = 0,01	Rs = +0,23 p = 0,002	Rs = +0,27 p = 0,0002	Rs = +0,11 p = 0,29
MGL	Rs = -0,09 p = 0,21	Rs = -0,12 p = 0,098	Rs = +0,15 p = 0,046	—	Rs = -0,08 p = 0,28	Rs = +0,19 p = 0,009	Rs = +0,2 p = 0,006	Rs = +0,095 p = 0,2	Rs = +0,22 p = 0,003
Gęstość gruczolów Meiboma/ Meibomian gland density	Rs = +0,05 p = 0,47	Rs = +0,05 p = 0,54	Rs = +0,05 p = 0,54	Rs = -0,08 p = 0,28	—	Rs = -0,03 p = 0,73	Rs = +0,03 p = 0,68	Rs = -0,01 p = 0,86	Rs = +0,03 p = 0,72
MES	Rs = 0,06 p = 0,44	Rs = -0,05 p = 0,52	Rs = +0,19 p = 0,01	Rs = +0,19 p = 0,009	Rs = -0,03 p = 0,73	—	Rs = +0,5 p < 0,0001	Rs = +0,26 p = 0,0003	Rs = +0,22 p = 0,002
MQS	Rs = 0,08 p = 0,27	Rs = -0,02 p = 0,8	Rs = +0,23 p = 0,002	Rs = 0,2 p = 0,006	Rs = +0,03 p = 0,68	Rs = +0,5 p < 0,0001	—	Rs = 0,18 p = 0,01	Rs = +0,24 p = 0,001
LAS	Rs = -0,01 p = 0,88	Rs = +0,06 p = 0,41	Rs = +0,27 p = 0,0002	Rs = +0,095 p = 0,20	Rs = -0,01 p = 0,86	Rs = +0,26 p = 0,0003	Rs = +0,18 p = 0,01	—	Rs = +0,15 p = 0,04
OSDI	Rs = -0,01 p = 0,87	Rs = -0,006 p = 0,93	Rs = +0,11 p = 0,29	Rs = +0,22 p = 0,003	Rs = +0,03 p = 0,72	Rs = +0,22 p = 0,002	Rs = +0,24 p = 0,001	Rs = +0,15 p = 0,04	—

TBUT – czas przzerwania filmu łzowego/ Tear film Break Up Time

MGL – wielkość zaniku gruczolów Meiboma/ Meibomian Gland Loss

MES – drożność gruczolów Meiboma/ Meibum Expressibility Score

MQS – jakość wydzieliny gruczolów Meiboma/ Meibum Quality Score

LAS – wskaźnik nieprawidłowości brzegu powieki/ Lid Abnormality Score

OSDI – wskaźnik określający zaawansowanie choroby powierzchni oka/ Ocular Surface Disease Index

Rs – współczynnik korelacji rang Spearmana/ Spearman's rank correlation coefficient

p – istotność statystyczna dla współczynnika korelacji rang Spearmana/ statistical significance for Spearman's rank correlation coefficient

Tab. I. Analiza współczynnika korelacji rang Spearmana wybranych parametrów.

Tab. I. Spearman's rank correlation coefficient parameters in the study group.

Zaburzenie morfologii brzegów powiek stanowi jeden z typowych objawów dysfunkcji gruczolów Meiboma. Stopień zaawansowania zmian patologicznych na brzegach powiek określano za pomocą wskaźnika nieprawidłowości brzegu powieki, który stanowił sumę następujących objawów obserwowanych w badaniu: zwężenia ujść gruczolów, bliznowacenia ujść gruczolów, przesunięcia ujść gruczolów ku tyłowi, teleangiektazji brzegu powieki, zaokrąglenia tylnego brzegu powieki, pozaciągania tylnego brzegu powieki, przekrwienia brzegu powieki, utraty rzęs i nieprawidłowego ich wzrostu. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między MGL a LAS (Rs = +0,1, p = 0,2). Można zatem wnioskować, że atrofii gruczolów Meiboma nie zawsze towarzyszą widoczne zmiany patologiczne w obszarze brzegu powieki. Warto podkreślić, że współczynnik LAS pozytywnie korelował z MES (Rs = +0,26, p = 0,0003) i MQS (Rs = +0,18; p = 0,01). Może to wskazywać, że pojawienie się nieprawidłowości brzegu powieki jest związane zarówno z jakościowymi, jak i ilościowymi zaburzeniami wydzieliny gruczolów Meiboma.

Kolejnym etapem analizy wyników była ocena związku między parametrami filmu łzowego a wykładnikami dysfunkcji

gruczolów Meiboma. Czas przzerwania filmu łzowego określa w pośredni sposób jakość filmu łzowego, a test Schirmera służy ilościowej ocenie filmu łzowego. Nie wykazano znamiennej statystycznie korelacji między wielkością zaniku gruczolów Meiboma a TFBUT (Rs = -0,09, p = 0,21), jak również między MGL a wartościami testu Schirmera (Rs = -0,12, p = 0,1). Ponadto zależności między TFBUT i LAS (Rs = -0,01, p = 0,88), a także między wartościami testu Schirmera i LAS (Rs = 0,06, p = 0,41) nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Można zatem wnioskować, że nieprawidłowe wartości testu przzerwania filmu łzowego oraz testu Schirmera nie stanowią istotnych wyznaczników dysfunkcji gruczolów Meiboma.

Ważnym elementem kompleksowej diagnostyki ZSO obok oceny parametrów filmu łzowego jest również analiza częstości mrugania. Ten parametr wyrażano jako liczbę mrugnięć pacjenta w czasie jednej minuty. Warto podkreślić, że częstość mrugania pozytywnie korelowała zarówno z wielkością zaniku gruczolów Meiboma (Rs = +0,15, p = 0,046), jak i z funkcją gruczolów wyrażoną za pomocą wskaźników MES (Rs = +0,19, p = 0,01) i MQS (Rs = +0,23, p = 0,002). Co więcej, częstość mrugania zwiększała się wraz ze wzrostem współczynnika LAS

($R_s = +0,27$, $p = 0,0002$). Podobną zależność zaobserwowano między częstością mrugania a wynikiem testu Schirmera ($R_s = +0,16$, $p = 0,03$). Można zatem wnioskować, że częstsze mruganie przekłada się na zwiększenie ilości filmu łzowego. Te wyniki jednoznacznie wskazują, że to proste, szybkie i nieinwazyjne badanie wnosi wiele ważnych informacji na temat stanu fizjologicznego przedniego odcinka oka. Tym samym jest to bardzo wartościowe narzędzie do diagnozowania i monitorowania MGD.

Na kolejnym etapie badań dokonano oceny korelacji między występowaniem objawów ocznych a stopniem zaniku gruczołów Meiboma. W tym celu posłużono się szeroko rozpowszechnionym kwestionariuszem OSDI, który jest rekomendowany w diagnostyce ZSO (9). Wykazano, że wielkość zaniku gruczołów pozytywnie korelowała z wartością współczynnika OSDI ($R_s = +0,22$, $p = 0,003$). Co więcej, w analizie wieloczynnikowej z zastosowaniem modelu wielokrotnej liniowej regresji po uwzględnieniu zmiennych niezależnych, czyli parametrów takich jak wiek i płeć, wykazano, że współczynnik OSDI stanowi niezależny czynnik związany z nieprawidłowym wskaźnikiem „meiboscore” ($OR = 1,08$ na każdy punkt kwestionariusza OSDI, $95\%CI = 1,03 - 1,12$; $p = 0,0007$). To może wskazywać, że kwestionariusz OSDI stanowi narzędzie nie tylko do diagnozowania atrofii gruczołów, ale również do monitorowania jej progresji. W dalszej części badań dokonano oceny potencjalnego związku między zaawansowaniem objawów ocznych a funkcją gruczołów Meiboma. Analiza statystyczna wykazała dodatnią korelację zarówno między OSDI a MES ($R_s = +0,22$, $p = 0,002$), jak i między OSDI a MQS ($R_s = +0,24$, $p = 0,001$). Można zatem wnioskować, że kwestionariusz OSDI może być skuteczną i prostą metodą diagnozowania MGD.

Omówienie

Dysfunkcja gruczołów Meiboma jest przewlekłą rozległą nieprawidłowością, która charakteryzuje się okresowym zamknięciem przewodów gruczołu albo jakościowymi/ ilościowymi zmianami w charakterze ich wydzieliny (8).

Podstawą tego przewlekłego i wieloetapowego schorzenia jest nadmierne rogowacenie przewodów wyprowadzających i ujść gruczołów Meiboma. W dalszej sekwencji niekorzystnych zdarzeń obserwuje się zwężenie i stopniowe zatkanie przewodów wyprowadzających, które powoduje zastój wydzieliny i wzrost ciśnienia w systemie kanalików. To wszystko składa się na zaburzenie czynności wydzielniczej gruczołów Meiboma obejmującej zarówno zaburzenia ilościowe, jak i jakościowe produkowanej wydzieliny, a ostatecznym efektem jest nieodwracalna atrofia gruczołów Meiboma (10). Ocena stopnia zaniku gruczołów Meiboma jest możliwa dzięki zastosowaniu meibografii, która jest prostym nieinwazyjnym narzędziem umożliwiającym wizualizację gruczołów Meiboma.

Do tej pory nie ustalono jednak jednoznacznych kryteriów rozpoznania MGD. Arita i wsp. sugerują, że największe znaczenie w procesie diagnostyki pacjentów z MGD ma stopień nasilenia objawów subiektywnych (11). Istotne znaczenie, chociaż nieco mniejszej wagi, mają stwierdzenie nieprawidłowości w obszarze brzegu powieki oraz zanik gruczołów obserwowany w meibografii. Na szczególne podkreślenie zasługuje to, że objawy dysfunkcji gruczołów Meiboma są niespecyficzne i bardzo

często nie korelują z faktycznym stanem gruczołów. Pacjenci najczęściej uskarżają się na pieczenie, świąd i podrażnienie oka, zaczerwienienie spojówek i zaburzenia widzenia. W 2012 roku wprowadzono definicję MGD, priorytetem zatem stało się sformułowanie protokołu diagnostycznego, który umożliwiłby różnicowanie dysfunkcji gruczołów Meiboma z innymi przyczynami ZSO (8).

Formularze wykorzystywane do diagnozowania ZSO są ważne nie tylko do rozpoznawania schorzenia, ale również do monitorowania jego przebiegu. Spośród wielu dostępnych kwestionariuszy jednym z najczęściej stosowanych jest kwestionariusz OSDI umożliwiający ocenę zaawansowania choroby powierzchni oka. Kwestionariusz OSDI został opracowany w 1997 roku przez zespół badaczy Walta (12), a następnie zmodyfikowany i rozpowszechniony przez Schiffmana i wsp. (13). Warto podkreślić, że skuteczność i wiarygodność testu zostały potwierdzone u pacjentów z ZSO (14, 15). Do tej pory w literaturze przedmiotu brakuje danych, które mogłyby jednoznacznie potwierdzić użyteczność testu w diagnostyce dysfunkcji gruczołów Meiboma.

W badaniach własnych zaobserwowaliśmy, że wskaźnik „meiboscore” istotnie korelował z natężeniem zgłaszanych przez pacjentów objawów ocenianych kwestionariuszem OSDI, a wartość punktacji OSDI stanowiła niezależny czynnik prognostyczny dla nieprawidłowego wskaźnika „meiboscore”. Ponadto wielkość tego wskaźnika pozytywnie korelowała z pogorszeniem jakości wydzieliny i drożności gruczołów Meiboma. Te wyniki są zbieżne z obserwacjami Srinivasana i wsp., którzy wykazali, że zanik gruczołów Meiboma pozytywnie korelował z punktacją kwestionariusza OSDI (16). Można zatem wnioskować, że dysfunkcji gruczołów Meiboma towarzyszą objawy dyskomfortu ocznego, których nasilenie jest uwarunkowane stopniem zaawansowania zaburzeń funkcji gruczołów i stopniem nieprawidłowości w ich morfologii.

Związek między stopniem zaniku gruczołów Meiboma a parametrami określającymi funkcję gruczołów oraz parametrami filmu łzowego do niedawna był przedmiotem kontrowersji. Arita i wsp. wykazali, że wskaźniki ilości i jakości wydzieliny gruczołowej nie wpływają znacząco na różnicowanie MGD (17). Niemniej jednak ci sami badacze opublikowali wyniki, które dowodzą istotnych różnic w wartościach ww. wskaźników u pacjentów z MGD i u pacjentów z ZSO związanym z niedoborem fazy wodnej (17). Tym samym weryfikują swoje wcześniejsze obserwacje oraz wskazują, że ocena ilości i jakości wydzieliny gruczołów Meiboma ma kluczowe znaczenie dla prawidłowej diagnostyki MGD przebiegającej z niedrożnością gruczołów. W tej pracy wykazujemy istotną statystycznie korelację między wielkością zaniku gruczołów a jakością wydzieliny gruczołowej i drożnością gruczołów. Te obserwacje znajdują potwierdzenie w wynikach innych autorów (18). Można zatem wnioskować, że do prawidłowego rozpoznania MGD mogą zostać wykorzystane ogólnie dostępne i powtarzalne procedury diagnostyczne takie jak test ucisku.

Analiza obrazów uzyskanych techniką meibografii, poza oceną wielkości zaniku tkanki gruczołowej, umożliwia ocenę liczby gruczołów Meiboma na powierzchni powieki oraz stopnia ich zniekształcenia. Wyniki naszych badań wskazały, że te parametry pozostawały bez związku z parametrami określającymi funkcję gruczołów, jakością filmu łzowego, wskaźnik OSDI i wiek

pacjenta. Arita i wsp. wykazali, że stopień zniekształcenia gruczołów oceniany w meibografii był istotnie większy u pacjentów z MGD niż u badanych z grupy kontrolnej (19). Ponadto zaobserwowali inne nieprawidłowości morfologii gruczołów, m.in. skrócenie ich długości, poszerzenie średnicy oraz zanik. We wcześniejszych doniesieniach Arita i wsp. wykazują, że zniekształcenie gruczołów towarzyszy alergicznemu zapaleniu spojówek u użytkowników soczewek kontaktowych (9). Shirakawa i wsp. wykazują, że liczba gruczołów przypadająca na obszar powieki dolnej istotnie koreluje z wiekiem (20).

Należy jednak podkreślić, że większość autorów jest zgodna, że parametrem, który najlepiej odzwierciedla stan morfologiczny gruczołów, jest wielkość zaniku w stosunku do powierzchni tarczki (9, 18). Wyniki naszych badań wskazują, że jedynie wielkość zaniku istotnie korelowała z parametrami funkcji gruczołów, wskaźnikiem OSDI i z wiekiem. Można zatem wnioskować, że ten parametr ma kluczowe znaczenie dla rozpoznania MGD, a ocena liczby gruczołów Meiboma na powiece i stopnia ich zniekształcenia ma znacznie mniejszą wartość diagnostyczną.

Istotnym elementem kompleksowej diagnostyki ZSO jest ocena parametrów filmu łzowego m.in. testami Schirmera i TFBUT. Co ciekawe, według wyników naszych badań ww. testy nie są użyteczne w różnicowaniu MGD. Parametry oceny stanu filmu łzowego – zarówno ilościowej, jak i jakościowej, nie korelowały istotnie z wielkością zaniku gruczołów oraz z wskaźnikami funkcji gruczołów. Powyższe obserwacje są zbieżne z wcześniejszymi doniesieniami. Arita i wsp. wykazali, że TFBUT ma niewielkie znaczenie w różnicowaniu MGD (9). Na podstawie powyżej przytoczonych obserwacji można stwierdzić, że analiza parametrów filmu łzowego, powszechnie używana w diagnostyce ZSO, nie znajduje zastosowania w rozpoznawaniu MGD.

Kolejnym testem, poddanym analizie, stosunkowo rzadko stosowanym w diagnostyce ZSO, jest ocena częstości mrugania. Wyniki naszych badań wyraźnie wskazują, że ten prosty i powtarzalny test w istotny sposób może się przyczynić do rozpoznania MGD. Dowiodły, że częstość mrugania pozytywnie korelowała zarówno z wielkością zaniku gruczołów Meiboma, jak i z ich funkcją. Uwagę zwraca to, że ten parametr istotnie korelował również ze stopniem nieprawidłowości brzegu powieki oraz wynikiem testu Schirmera. Można zatem wnioskować, że częstość mrugania odzwierciedla nasilenie nieprawidłowości w obszarze powierzchni oka i stanowi dobry wyznacznik zaburzeń gruczołów Meiboma.

Istotnym elementem w rozwoju dysfunkcji gruczołów Meiboma jest obecność stanu zapalnego (21, 22). Do 2012 roku pojęcie dysfunkcji gruczołów Meiboma było stosowane zamiennie z terminem tylne zapalenie brzegów powiek, to mogło sugerować, że stan zapalny jest stałym elementem tej patologii (8). Tę tezę potwierdzają m.in. zwiększone stężenie prozapalnych mediatorów w filmie łzowym oraz obecność wykładników stanu zapalnego u pacjentów z MGD. Solomon i wsp. wykazali zwiększone stężenie interleukiny 1 w filmie łzowym pacjentów z MGD (23). Należy podkreślić, że obecność ww. mediatorów potwierdzono również w wydzielinie gruczołów Meiboma. Shine i wsp. zaobserwowali zwiększoną ekspresję fosfolipazy A2 w wydzielinie gruczołowej u pacjentów z tylnym zapaleniem brzegów powiek. Jest to enzym zapoczątkowujący syntezę

kwasu arachidonowego, a w konsekwencji produkcję prozapalnych mediatorów (m.in. prostaglandyn i leukotrienów) (24). Do tej pory nie zostało jednoznacznie określone, czy stan zapalny jest nieodłączną częścią patologicznego procesu w obszarze brzegów powiek, czy raczej zjawiskiem pojawiającym się w ściśle określonych warunkach, np. w sytuacji nadmiernej liczby bytujących bakterii lub znacznej zmiany jakości wydzieliny gruczołów. Korb i Henriquez po raz pierwszy zaobserwowali, że obstrukcja gruczołów Meiboma nie zawsze musi przebiegać ze stanem zapalnym, zasugerowali, że z tego powodu dysfunkcja gruczołów Meiboma często pozostaje nierozpoznana (25). Te spostrzeżenia znalazły potwierdzenie w wynikach badań histopatologicznych przeprowadzonych przez Obata, który w pozyskanym materiale sekcijnym zaobserwował, że patologicznie poszerzonym gruczołom Meiboma nie towarzyszy naciek z komórek zapalnych (9). Blackie wprowadziła po raz pierwszy nowe pojęcie nietypowej dysfunkcji gruczołów Meiboma przebiegającej bez widocznych objawów stanu zapalnego, sugerowała, że jest to najczęstsza forma ich dysfunkcji (21). Te obserwacje potwierdzają wyniki niniejszych badań. W badaniach własnych nie wykazaliśmy istotnej zależności między wskaźnikiem nieprawidłowości brzegu powieki a stopniem atrofii tkanki gruczołowej. Można zatem wnioskować, że stan zapalny brzegów powiek nie zawsze towarzyszy MGD, ale może się pojawić na skutek niekorzystnych zjawisk takich jak nieprawidłowy skład filmu łzowego, zaburzona drożność przewodów wyprowadzających i zwiększony przyrost bakterii na brzegu powieki. Wydaje się, że wynik testu ucisku i ocena parametrów określających funkcję gruczołów mają kluczowe znaczenie w procesie rozpoznawania patologii w obszarze gruczołów Meiboma.

Wnioski

Konfrontacja obrazów meibografii z wynikami ogólnodostępnych testów okulistycznych pozwoliła na wysunięcie następujących wniosków:

1. wskaźnik OSDI stanowi kluczowy element badania podmiotowego w diagnostyce dysfunkcji gruczołów Meiboma,
2. analiza parametrów filmu łzowego, powszechnie używana w diagnostyce ZSO, nie znajduje zastosowania w rozpoznaniu MGD,
3. częstość mrugania odzwierciedla nasilenie nieprawidłowości w obszarze powierzchni oka i stanowi dobry wyznacznik zaburzeń gruczołów Meiboma,
4. występowanie nieprawidłowości brzegu powiek nie jest jednoznacznym wykładnikiem dysfunkcji gruczołów Meiboma,
5. wynik testu ucisku i ocena parametrów określających funkcję gruczołów mają, jak się wydaje, kluczowe znaczenie dla diagnostyki patologii w obszarze gruczołów Meiboma.

Podsumowując, analiza nasilenia wybranych objawów ocznych, ocena częstości mrugania oraz jakości i ilości wydzieliny gruczołowej mają decydujące znaczenie we wczesnej i skutecznej diagnostyce pacjentów chorujących na MGD.

Piśmiennictwo:

1. Heiligenhaus A, Koch JM, Kemper D, Kruse FE, Waubke TN: *Therapie von Benetzungstörungen*. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1994; 204: 162–168.

2. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K: *Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction*. Arch Ophthalmol. 1995; 113: 1266–1270.
3. Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O: *Evaluation of the clinical course of dry eye syndrome*. Arch Ophthalmol. 2003; 121: 1364–1368.
4. Korb DR, Henriquez AS: *Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance*. J Am Optom Assoc. 1980; 51: 243–251.
5. Paranjpe DR, Foulks GN: *Therapy for meibomian gland disease*. Ophthalmol Clin North Am. 2003; 16: 37–42.
6. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG: *Classification of chronic blepharitis*. Ophthalmology. 1982; 89: 1173–1180.
7. Foulks GN, Bron AJ: *Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading*. Ocul Surf. 2003; 1: 107–126.
8. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al.: *The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 1930–1937.
9. Machalińska A, Zakrzewska A, Safranow K, Wiszniewska B, Machaliński B: *Risk factors and symptoms of Meibomian gland loss in a healthy population*. J Ophthalmol. 2016; 2016: 7526120.
10. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA: *The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 1938–1978.
11. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al.: *Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction*. Ophthalmology. 2009; 116: 2058–2063.
12. Walt JG, Rowe MM, Stern KL: *Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index*. Drug Inf J. 1997; 31: 1436.
13. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL: *Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index*. Arch Ophthalmol. 2000; 118: 615–621.
14. Kim M, Kim HS, Na KS: *Correlation between Tear Osmolarity and Other Ocular Surface Parameters in Primary Sjögren's Syndrome*. Korean J Ophthalmol. 2017; 31: 25–31.
15. Bakkar MM, Shihadeh WA, Haddad MF, Khader YS: *Epidemiology of symptoms of dry eye disease (DED) in Jordan: A cross-sectional non-clinical population-based study*. Cont Lens Anterior Eye. 2016; 39: 197–202.
16. Srinivasan S, Menzies K, Sorbara L, Jones L: *Infrared imaging of meibomian gland structure using a novel keratograph*. Optom Vis Sci. 2012; 89: 788–794.
17. Machalińska A, Zakrzewska A, Markowska A, Safranow K, Wiszniewska B, Parafiniuk M, et al.: *Morphological and functional evaluation of Meibomian gland dysfunction in rosacea patients*. Curr Eye Res. 2016; 41: 1029–1034.
18. Eom Y, Choi KE, Kang SY, Lee HK, Kim HM, Song JS: *Comparison of meibomian gland loss and expressed meibum grade between the upper and lower eyelids in patients with obstructive meibomian gland dysfunction*. Cornea. 2014; 33: 448–452.
19. Arita R: *Validity of noninvasive meibography systems: noncontact meibography equipped with a slit-lamp and a mobile pen-shaped meibograph*. Cornea. 2013; 32: 65–70.
20. Shirakawa R, Arita R, Amano S: *Meibomian gland morphology in Japanese infants, children, and adults observed using a mobile pen-shaped infrared meibography device*. Am J Ophthalmol. 2013; 155: 1099–1103.
21. Geerling G, Baudouin C, Aragona P, Rolando M, Boboridis KG, Benítez-Del-Castillo JM, et al.: *Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction: Proceedings of the OCEAN group meeting*. Ocul Surf. 2017; 15: 179–192.
22. Suzuki T, Teramukai S, Kinoshita S: *Meibomian glands and ocular surface inflammation*. Ocul Surf. 2015; 13: 133–149.
23. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC: *Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001; 42: 2283–2292.
24. Shine WE, McCulley JP: *Polar lipids in human meibomian gland secretions*. Curr Eye Res. 2003; 26: 89–94.
25. Korb DR, Henriquez AS: *Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance*. J Am Optom Assoc. 1980; 51: 243–251.

Praca wpłynęła do Redakcji 24.04.2017 r. (KO-00106-2017)
Zakwalifikowano do druku 05.11.2017 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
prof. zw. dr hab. n. med. Anna Machalińska
I Katedra i Klinika Okulistyki PUM
ul. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin
e-mail: annam@pum.edu.pl