

(16)

Użądlenia owadów błonkoskrzydłych w gałkę oczną – objawy kliniczne, ich patomechanizm i leczenie

Hymenoptera stings in eyeball – clinical symptoms, patomechanism and treatment

Ewa Cichocka-Jarosz¹, Monika Węglarz², Bożena Romanowska-Dixon³

¹ Z Kliniki Chorób Dzieci Katedry Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek J. Pietrzyk

² Z Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Kierownik: doc. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

³ Z Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Kierownik: dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Summary:

Eyeball is a rare stings location additionally with very special immunology response, with no systemic anaphylactic reactions. The ACAID (Anterior Chamber Associated Immune Deviation) phenomenon causes a special immunology privilege of the eyeball, which prevents late immunological answer reaction and destruction processes of the anterior part of the eye. In case that sting penetrates the eyeball local allergic reaction can appear despite ACAID phenomenon. Adequate treatment is necessary for those patients. It can lead to permanent visual acuity deterioration.

Key words:

Hymenoptera stinging, optic nerve neuropathy, corneal injury, ACAID.

Słowa kluczowe:

użądlenia owadów błonkoskrzydłych, neuropatia nerwu wzrokowego, uraz rogówki, ACAID.

Szczególną sytuację kliniczną stanowią urazy oka spowodowane użądleniem owadów błonkoskrzydłych. Urazy te występują rzadko, ich konsekwencją mogą być przejściowe, z reguły niewpływające trwale na funkcję narządu wzroku, objawy miejscowe w postaci obrzęku tkanek miękkich, aż po zmiany prowadzące do trwałej utraty wzroku.

Zmiany opisywane w przypadkach kazuistycznych mogą dotyczyć poszczególnych odcinków gałki ocznej:

- zapalenia spojówki i obrzęku rogówki (reakcja typu I Gella-Coombsa),
- keratopatii,
- depigmentacji tęczęwki z heterochromią i irydooplegią,
- zaćmienie w soczewce, podwichnięcia soczewki, ropnia soczewki,
- zapalenia i zaniku nerwu wzrokowego, obrzęku i zapalenia siatkówki centralnej.

Najczęstszym miejscem urazu i wniknięcia jadu jest rogówka. Główny czynnik uszkodzający stanowią toksyny jadu owada oraz procesy immunologiczne wyzwalane przez zawarte w nim alergeny, mniejsze znaczenie ma działanie bezpośredniego urazu mechanicznego.

Objawy przedmiotowe użądlenia oka, które pojawiają się najwcześniej, to zadrażnienie gałki ocznej oraz obrzęk powiek, spojówki i rogówki będące wynikiem działania amin biogennych zawartych w jadzie owada, jak również reakcji nadwrażliwości typu pierwszego wg klasyfikacji Gella i Coombsa (1-3). Enzymy

proteolityczne zawarte w jadzie ułatwiają rozprzestrzenianie się jego toksycznych składników, pogłębiając uszkodzenia. Dekompensacja i narastający obrzęk rogówki prowadzą do szybkiego rozwoju keratopatii pęcherzowej, opisywanej w większości przypadków użądlenia przez osę (2). W miąższu rogówki obserwuje się nacieki zapalne, a w przedniej komorze oka – odczyn zapalny o różnym stopniu nasilenia, w cięższych przypadkach – menisk płynu zapalnego (hypopion) (1-3). Po użądleniu przez pszczołę częstym znaleziskiem jest ciało obce – żądło wbite w gałkę oczną, czasami penetrujące do jej wnętrza. Szybkie usunięcie żądła może zmniejszyć uszkodzenia, wykazano bowiem istnienie korelacji między ilością uwolnionego jadu a czasem pozostawiania żądła w tkankach (4). Według doniesień opisujących przypadki kliniczne fragmenty żądła po inaktywacji składników jadu mogą pozostawać w rogówce czy przedniej komorze oka w sposób obojętny przez wiele lat. Usuwanie żądła w takich okolicznościach jest kontrowersyjne (1). Dekompensacja rogówki może się utrzymywać przez wiele miesięcy, kwalifikując pacjenta do leczenia operacyjnego – keratoplastyki drążącej. Badania histopatologiczne rogówek pacjentów leczonych operacyjnie wykazują, że nabłonek rogówki jest pogrubiony, ciągłości błony Bowmana i błony Descemeta – przerwana, a w miąższu występują obszary zwłóknienia, obrzęku i neowaskularyzacji (2).

W najkorzystniejszych przypadkach zmiany rogówkowe ustępują szybko pod wpływem leczenia, pozostawiając bliznę, której położenie, wielkość i wysycenie decydują o stopniu ob-

nizienia ostrości wzroku (2,3). Toksyczne działanie składników jadu prowadzi jednak do trwałego obniżenia gęstości komórek śródbłonka rogówki, co należy uwzględnić, planując okulistyczne zabiegi chirurgiczne (5).

Procesy patologiczne towarzyszące uszkodzeniu oka często obejmują także przedni odcinek błony naczyniowej. Najczęstszym objawem jest odczyn zapalny, a konsekwencją cytologicznego działania składników jadu – sektorowa atrofia tęczęwki. Zdarza się, że objaw ten przy współistnieniu ubytków nabłonka rogówki mylnie sugerował rozpoznanie infekcji o etiologii wirusowej (4). Obserwowano także trwałe odbarwienie tęczęwki i w efekcie objaw heterochromii oraz sektorowe porażenie zwierania źrenicy (1-3).

W wyniku toksycznego zapalenia i obrzęku trabekulum oraz zatkania kąta przesączania przez materiał zapalny u niektórych pacjentów rozwija się jaskra następcza, wymagająca interwencji chirurgicznej (1,2).

Wielokrotnie opisywano występowanie zaćmy pourazowej, której przyczyną jest denaturujący wpływ składników jadu na elementy soczewki, bądź bezpośrednio uszkodzenie soczewki przez żądło penetrujące do wnętrza gałki ocznej. Toksyny jadu mogą także prowadzić do lizy włókien obwódki rzęskowej i podwichnięcia soczewki (1-3).

Istnieją pojedyncze doniesienia o uszkodzeniu siatkówki wskutek uszkodzenia oraz surowicznym odłączeniu ciała rzęskowego i naczyń. Przyczyną tej ostatniej patologii upatruje się w zwiększonej przepuszczalności naczyń krwionośnych w wyniku działania mechanizmów pierwszego typu reakcji nadwrażliwości (6).

W rzadkich przypadkach opisywano także pozagalkowe zapalenie nerwu wzrokowego powstałe w następstwie ostrej demielinizacji włókien nerwowych. Opisywano także zapalenie wewnątrzgałkowej części nerwu wzrokowego z obrzękiem tarczy. Dokładny mechanizm rozwoju neuropatii nerwu II nie został poznany, jak się wydaje, zasadnicze znaczenie mogą tu mieć neurotoksyczne działanie składników jadu oraz procesy immunologiczne, w tym reakcje nadwrażliwości (7). Obie postaci neuropatii mogą prowadzić do atrofii nerwu wzrokowego i nieodwracalnej utraty zdolności widzenia. Neuropatia nerwu wzrokowego zwykle rozwija się w przypadku lokalizacji uszkodzenia innej niż oko, zjawisku temu sprzyja bliskie sąsiedztwo oka, a więc uszkodzenia w obszarze głowy (7). W takim mechanizmie może dojść do uszkodzenia również innych nerwów czaszkowych, w tym uszkodzenia nerwu okoruchowego, co w konsekwencji prowadzi do wewnętrznej i zewnętrznej oftalmoplegii i zeza.

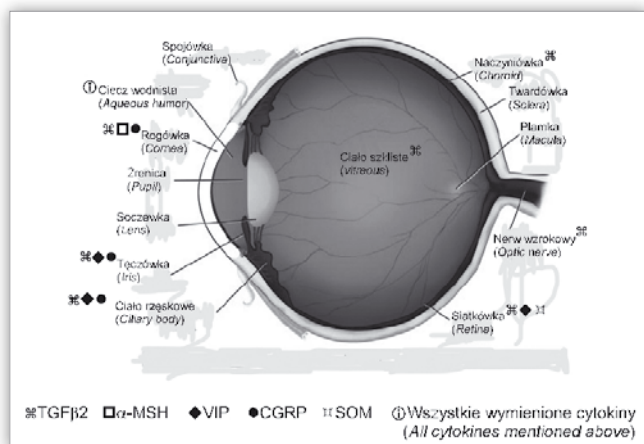
Groźnymi powikłaniami uszkodzenia oka są nadkażenia bakteryjne, częstsze po uszkodzeniach osy, których skutkiem mogą być wrzód rogówki, ropień soczewki, bakteryjne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, a także zapalenia wnętrza gałki ocznej (2).

Na uwagę zasługuje fakt, iż niezmiernie rzadko obserwuje się uogólnioną reakcję alergiczną po uszkodzeniu w oko. Brak objawów ogólnych może wynikać z braku wcześniejszego uczulenia. Tym niemniej od około 130 lat wiadomo, że gałka oczna jest narządem immunologicznie uprzywilejowanym, w którym procesy immunologiczne ulegają samoistnemu ograniczeniu. Do innych nielicznych uprzywilejowanych immunologicznie narządów

należą jajniki, jądra i mózg, jednostka płodowo-łożyskowa. Zjawisko indukowanej w gałce ocznej obwodowej tolerancji immunologicznej, określane jako dewiacja immunologiczna związana z przednią komorą oka (ACAID, Anterior Chamber Associated Immune Deviation), jest przedmiotem intensywnych badań w okresie ostatnich 30 lat. Na ochronną rolę zjawiska ACAID w kazuistycznych przypadkach uszkodzeń pszczoły i penetracji żądła do przedniej komory oka wskazywały także prace polskich autorów (8).

Proces rozpoczyna się po wprowadzeniu antygeny do przedniej komory gałki ocznej (np. po penetrującym urazie typu żądło pszczoły) i polega na wytworzeniu w śledzionie antygenowo swoistej linii limfocytów T regulatorowych aferentnych o fenotypie CD4+ Treg oraz eferentnych o fenotypie CD8+ Treg działających hamująco na odpowiedź limfocytów Th1 i Th2. Przypuszczalnie dodatkowo korzystnym immunologicznie zjawiskiem w przypadku umiejscowienia żądła w przedniej komorze oka jest wyeliminowanie roli nabłonka rogówki i komórek Langerhansa z odpowiedzi immunologicznej. Główna rola ACAID wiąże się z zapobieganiem procesom immunologicznym typu późnego uszkodzającym gałkę oczną, prowadzącym do nieodwracalnych zmian w zakresie komórek oka pozbawionych zdolności regeneracji. Złożoność procesu wymaga udziału 4 narządów – gałki ocznej, śledziony, grasicy oraz współczulnego układu nerwowego. Proces rozpoczyna się od wychwylenia antygeny przez komórki prezentujące antygen (APC) gałki ocznej. Po przedostaniu się ich drogą krwi, a nie limfy, do prezentacji antygeny dochodzi na poziomie śledziony. W dalszym procesie niezbędny jest udział tzw. tolerogennych limfocytów B, komórek NK, limfocytów regulatorowych CD4+CD25+, limfocytów gamma delta będących źródłem IL-10 (9,10). Brak którejś z linii komórkowych upośledza proces rozwoju tolerancji. Przykładowo zahamowanie, np. za pomocą mitomycyny lub napromieniania, funkcji limfocytów B śledziony uniemożliwia wytworzenie linii T Reg i wzbudzenie tolerancji (11). Wyniki dotychczasowych badań wskazują na wytwarzanie przez CD8+ Treg zaangażowanych w ACAID dużej ilości TGF beta oznaczanego w surowicy (12,13). Wskazywały na to wcześniejsze prace, w których opisano obserwowane okresowe, związane z ciążą remisje autoimmunologicznego zapalenia tęczęwki u kobiet. W modelach zwierzęcych u ciężarnych myszy potwierdzono związek tego zjawiska z wysokim stężeniem TGFbeta w surowicy, co autorzy tłumaczyli wpływem na selektywne osłabienie antygenowo swoistej odpowiedzi Th1 i marginalnego jedynie udziału limfocytów Th2 (14).

Odkrywana jest także rola innych czynników modulujących funkcję limfocytów w gałce ocznej, między innymi takich jak: neuropeptyd alfa-MSH (hamuje aktywację metabolizmu makrofagów), naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP), CGRP (calcitonine gene-related peptide), somatostatyna (SOM) (ryc. 1) (15). W modelach zwierzęcych niezależnie od puli Treg powstającej w śledzionie może dochodzić do ich indukcji wewnątrzgałkowo poprzez bezpośredni kontakt komórka-komórka z komórkami zrębu lub pod wpływem rozpuszczalnych cytokin, m.in. alfaMSH i TGFbeta. Całość zjawiska przypomina mechanizmy immunotolerancji uruchamiane w przewodzie pokarmowym (15). Szczegółowo czynniki immunosupresyjne mikrośrodowiska wewnątrzgałkowego przedstawia tabela I (16).



Ryc. 1. Anatomia oka z uwzględnieniem czynników immunosupresyjnych (15).

Fig. 1. Anatomy of the eye with symbols representing immunosuppressive factors in the environment (15).

Czynniki immunosupresyjne w mikrośrodoisku wewnątrzgałkowym/ Immunosuppressive factors in the intraocular microenvironment	
Cytokiny i hormony/	
TGF beta2	Hamowanie aktywacji limfocytów T i NK
Alfa-MSH	Hamowanie syntezy INFgamma przez limfocyty Y Hamowanie aktywacji neutrofilów Przekształcanie limfocytów T w Treg
VIP	Hamowanie aktywacji limfocytów T
CGRP	Hamowanie funkcji komórek APC Hamowanie makrofagów aktywowanych LPS/INF gamma
Trombospondyna	Wpływ na funkcje komórek APC
Czynnik hamujący migrację makrofagów	Zapobieganie lizie komórek wywołanej przez NK
Antagonista receptora IL-1	Zapobieganie zapaleniu wywołanej przez IL-1 alfa, IL-1 beta
Wolny kortyzol	Działanie przeciwzapalne
Receptory powierzchniowe	
Ligand CD95	Sprzyjanie apoptozie komórek T CD95 +
CD 55, CD 59, CD 46	Hamowanie aktywacji kaskady dopełniacza

Tab. I. Czynniki immunosupresyjne w mikrośrodoisku wewnątrzgałkowym (16).

Tab. I. Immunosuppressive factors in the intraocular microenvironment (16).

Zjawisko ACAID korzystne jest także jako mechanizm ochronny zapobiegający odrzuceniu przeszczepu rogówki, rozprzestrzenianiu się procesów nowotworowych i niektórych zakażeń. Korzystne i niekorzystne znaczenie kliniczne zjawiska ACAID przedstawia tabela II (17).

Prowadzone są prace nad możliwością wykorzystania tolerogennych APC (ACAID-like) do terapii i hamowania procesów zapalnych na hodowlach komórek pobranych w przebiegu autoim-

**Znaczenie kliniczne ACAID/
Clinical significance of ACAID**

Wpływ korzystny	Wpływ niekorzystny
1. Zapobieganie zapaleniu zrębu rogówki w zakażeniach HSV-1	1. Ułatwienie rozprzestrzeniania się zakażeń HSV-1 do drugiego oka z możliwością martwicy siatkówki
2. Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu rogówki	2. nieskuteczność w zwalczaniu wewnątrzgałkowych guzów nowotworowych
2. Zapobieganie przerzutom nowotworów wewnątrzgałkowych do innych narządów	
3. Zapobieganie autoimmunologicznym procesom zapalnym gałki ocznej	

Tab. II. Znaczenie kliniczne ACAID (17).

Tab. II. Clinical significance of ACAID (17).

munologicznego zapalenia mózgu i rdzenia oraz śródmiąższowych chorób płuc. Postępowanie okulistyczne w ostrej fazie po użądleniu oka obejmuje podaż miejscowych leków steroidowych w celu zahamowania reakcji zapalnej indukowanej przez jad owada, większość autorów zaleca również podaż miejscowych antybiotyków o szerokim spektrum działania, aby zapobiegać wtórnym zakażeniom w miejscu użądlenia. Krople oczne poszerzające źrenicę i porażające mięsień rzęskowy zmniejszają dolegliwości bólowe. Korzystne może być także zastosowanie działających ogólnie i/ lub miejscowo leków antyhistaminowych. Wczesne usunięcie żądła i jego fragmentów zwykle powoduje szybką poprawę stanu miejscowego. Czynności te powinien wykonywać doświadczony okulista, w razie konieczności w warunkach sali operacyjnej; nieprzemysłane manipulacje żądłem mogą prowadzić do uwalniania dodatkowych porcji jadu z woreczka jadowego przytwierdzonego do żądła. Dalsze postępowanie zależy od rodzaju obserwowanych uszkodzeń i obejmuje farmakologiczne oraz chirurgiczne leczenie powikłań.

Stosowane skróty: VIT (venom immunotherapy), ACAID (Anterior Chamber Associated Immune Deviation).

Abbreviations: VIT (venom immunotherapy), ACAID (Anterior Chamber Associated Immune Deviation).

Piśmiennictwo:

1. Teoh SC, Lee JJ, Fam HB: *Corneal honeybee sting*. Can J Ophthalmol 2005, 40, 469-471.
2. Arcieri ES, França ET, de Oliveria HB, De Abreu Ferreira L, Ferreira MA, Rocha FJ: *Ocular lesions arising after stings by hymenoptera insects*. Cornea 2002, 21, 328-330.
3. Al-Towerki AE: *Corneal honeybee sting*. Cornea 2003, 22, 672-674.
4. Jain V, Shome D, Natarajan S: *Corneal bee sting misdiagnosed as viral keratitis*. Cornea 2007, 26, 1277-1278.
5. Gürlü VP, Erda N: *Corneal bee sting-induced endothelial changes*. Cornea 2006, 25, 981-983.

6. Pal N, Azad RV, Sharma YR, Singh DV, Davda MD: *Bee sting-induced ciliochoroidal detachment*. Eye 2005, 19, 1025-1026.
7. Maltzman JS, Lee AG, Miller NR: *Optic neuropathy occurring after bee and wasp sting*. Ophthalmology 2000, 107, 193-195.
8. Maciaszek G, Iwankiewicz K, Nizankowska H: *Immunologic response of the anterior chamber in the light of observation of the presence of bee sting*. Klin Oczna 1992, 94, 21-22.
9. Niederkorn JY: *The induction of anterior chamber – associated immune deviation*. Chem Immunol Allergy 2007, 92, 27-35.
10. Ashour HM, Niederkorn JY: *Gammadelta T cells promote anterior chamber-associated immune deviation and immune privilege through their production of IL-10*. J Immunol 2006, 177, 8331-8337.
11. Ashour HM, Niederkorn JY: *Expansion of B cells is necessary for induction of T-cell tolerance elicited through the anterior chamber of the eye*. Arch Allergy Immunol 2007, 144, 343-346.
12. He H, Yang P, Jiang L, Zhamg J et al.: *Upregulation of CD94 on CD8+ T cells in anterior chamber-associated immune deviation*. BMC Immunol 2008, 9, 53 (w druku).
13. Jiang L, He H, Yang P, Zhou H et al.: *Splenic CD8 (+) T cells secrete TGF-beta1 to exert suppression in mice with anterior chamber-associated immune deviation*. Arch Clin Exp Ophthalmol 2008, w druku.
14. Agarwal RK, Chan CC, Wiggert B, Caspi RR: *Pregnancy ameliorates induction and expression of experimental uveitis*. J Immunol 1999, 162, 2648-2654.
15. Stein-Streilein J, Taylor AW: *An eye's view of regulatory cells*. J Leukoc Biol 2007, 81, 593-598.
16. Stein-Streilein J, Streilein JW: *Anterior chamber associated immune deviation (ACAID): regulation, biological relevance, and implications for therapy*. Intern Rev Immunol 2002, 21, 123-152.
17. Koevary SB: *Ocular immune privilege: a review*. Clin Eye Vision Care 2000, 12, 97-106.

Praca wpłynęła do Redakcji 05.12.2008 r. (1092)
Zakwalifikowano do druku 20.01.2009 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr med. Ewa Cichocka-Jarosz
Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Wielicka 265
30-663 Kraków
e-mail: mijarosz@cyf-kr.edu.pl

**Spotkanie szkoleniowe Sekcji Soczewek
 Kontaktowych PTO wraz z zebraniem
 sprawozdawczo-wyborczym odbędzie się
 w dniach 18-19 września 2009 roku.
 Szczegółowe informacje na
www.pto.com.pl**