

(169)

Diagnostyka i leczenie zachowawcze ocznego pemfigoidu bliznowaciejącego

Diagnosics and farmacological treatment of ocular cicatrical pemphigoid

Joanna Brydak-Godowska¹, Joanna Moneta-Wielgoś¹, Magdalena Pauk-Domańska¹, Ewa Dróbecka-Brydak¹, Agnieszka Samsel¹, Mariusz Kęćik¹, Cezary Kowalewski², Wojciech Mackiewicz², Dariusz Kęćik¹

¹Z Katedry i Kliniki Chorób Oczu Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: dr hab. n. med. Dariusz Kęćik

²Z Katedry i Kliniki Dermatologii Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Błaszczak-Kostanecka

Summary:

Ocular cicatrical pemphigoid (OCP) is an autoimmune disease characterize by mucous membrane fibrosis and skin changes resulting with scarring. The pathogenic mechanisms of ocular cicatrical pemphigoid are incompletely understood. Antibasement membrane antibodies which lead to subepithelial blistering, granulation tissue and inflammatory infiltrate formation in the substantia propria are thought to be the main pathophysiological mechanisms in cicatrical pemphigoid. It has been found eosinophils and increased collagen type I and III. Human leukocyte antigen HLA-DR2, HLA-DR4 and DQw7 genotypes have been identified as conferring increased susceptibility to the development of this disease. Ocular cicatrical pemphigoid (OCP) is one of the forms of bullous pemphigoid. Initial symptoms of ocular pemphigoid are not characteristic. Conjunctival fibrosis may cause severe entropion, trichiasis, symblepharon, dry eye syndrome, corneal epithelial erosions or ulceration. Secondary glaucoma is one of the most frequent complications. Ocular cicatrical pemphigoid may be chronic, acute, or subacute disease with periodic exacerbation of conjunctival inflammation. The treatment in this disease are topical drops or ointment (lubricants, corticosteroids, antibiotics, antiglaucomatous). Oral dapsone and corticosteroids may control the activity of the disease. In other progressive cases immunosuppressive drugs must be used (azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, mycophenolan mofetil, daclizumab, intravenous immunoglobulin therapy). To make an early diagnosis of ocular cicatrical pemphigoid, biopsy and immunohistochemical analysis of conjunctiva should be performed in every case of persistent conjunctival inflammation.

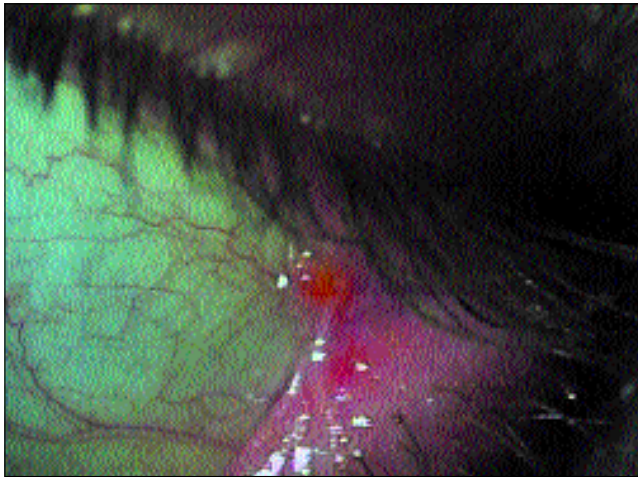
Słowa kluczowe: pemfigoid oczny, przewlekłe zapalenie spojówek, bliznowacenie, biopsja spojówki, immunosupresja.
Key words: ocular pemphigoid, chronic conjunctivitis, scarring, conjunctival biopsy, immunosuppression.

Pemfigoid bliznowaciejący jest rzadką, przewlekłą, postępującą chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się występowaniem na skórze i błonach śluzowych zmian ustępujących z bliznowaceniem (1). Choroba dotyczy skóry i błon śluzowych (jamy ustnej, jamy nosowej, gardła, krtani, przetyku, cewki moczowej i spojówki) (1). Według Thorne'a i wsp. częstotliwość współistnienia zmian w OCP ze zmianami o innej lokalizacji na błonach śluzowych wynosi 82,4% (2). Najczęściej dochodzi do uszkodzeń błony śluzowej jamy ustnej (85-90%), występujących w postaci nadżerek.

Etiopatogeneza choroby nie jest do końca poznana, najbardziej prawdopodobne są tło autoimmunologiczne i predyspozycje genetyczne (1). U pacjentów z pemfigoidem bliznowaciejącym znamienne częściej niż w zdrowej populacji występują antygeny zgodności tkankowej HLA-DR2, DR4 i DQW7 (1,3). Za genetyczny marker OCP uznaje się występowanie HLA-B12 (4). Za powstawanie zmian pęcherzo-

wych najprawdopodobniej odpowiada wiele czynników: zaburzona ekspresja składników hemidesmosomów warstwy kolczystej naskórka, wzmożone odkładanie się kolagenu typu I i III, produkty degranulacji eozynofilów jak EOP, MBP, EPX/EDN, eozynofilowa peroksydaza – które stwierdza się głównie w postaci skórnej; obecność antygeny 45kD; przeciwciał przeciwko bpAG2, lamininie 5 (epiligrynie), $\alpha 6\beta 4$ integrynie, które są charakterystyczne dla postaci pemfigoidu z zajęciem błon śluzowych, szczególnie dla postaci ocznej; a także złogów przeciwciał i dopełniacza w obrębie błony podstawnej (1,2,5,6).

Według Egana u pacjentów, u których obecne są przeciwciała przeciwko lamininie 5, występuje zwiększone ryzyko choroby nowotworowej narządów wewnętrznych, zwłaszcza raka żołądka (7). Przeciwciała występujące w opisywanej chorobie należą do klasy IgG i IgA. Stwierdza się zmniejszenie lub brak produkcji śluzu przez komórki kubkowe.



Ryc. 1. Zmiany wczesne. Zrost spojówkowo-gąłkowy w kącie zewnętrznym.

Fig. 1. Early ocular changes in pemfigoid. Conjunctivo-bulbar adhesion in external angle.

Początkowe objawy pemfigoidu ocznego mogą mieć charakter niespecyficznego zapalenia spojówek (podrażnienie, pieczenie, łzawienie), z wydzieliną śluzowo-ropną w następstwie infekcji bakteryjnej. Włóknienie nabłonka spojówki stanowi podstawowy proces destrukcyjny, tworzą się zrosty spojówki gąłkowej z powiekową, które początkowo obejmują sklepienie dolne. Wczesne zmiany w przebiegu pemfigoidu przedstawia ryc. 1.

Zmiany oczne widoczne są najlepiej na początku choroby w załamku dolnym spojówki.

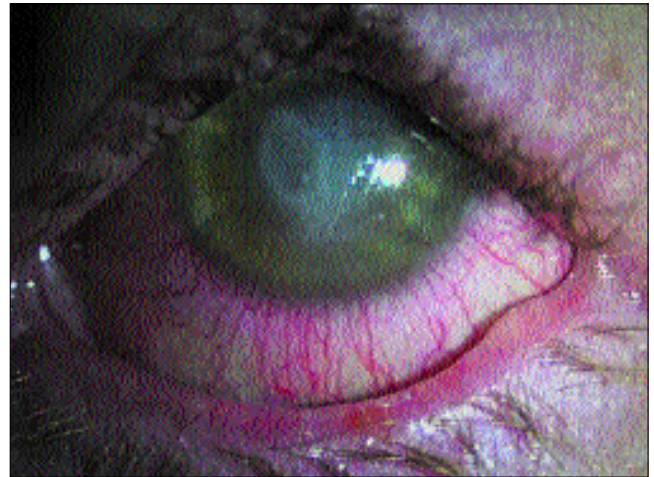
Często współistnieje zespół suchego oka w wyniku włóknienia nabłonka spojówki, co prowadzi do niedrożności przewodów łzowych głównych i dodatkowych, a w następstwie do zmniejszenia wydzielania łez. Z podobnym mechanizmem mamy do czynienia, gdy zmniejszona liczba komórek kubkowych produkujących śluz powoduje niestabilność filmu łzowego. Bliznowacenie jest przyczyną nieprawidłowego ustawienia powiek i rzęs, co prowadzi do nawracających ubytków nabłonka lub owrzodzeń i obniżenia ostrości wzroku (1,8,9).

W końcowej fazie choroby dochodzi do zarośnięcia załamek spojówki, zespołu suchego oka, zrostów powiekowo-gąłkowych, neowaskularyzacji i rogowacenia (zeskórzenia) nabłonka rogówki (1,8,9). Zaawansowane zmiany w przebiegu pemfigoidu przedstawia ryc. 2.

Choroba ma przebieg przewlekły, z okresowymi zaostrzeniami. Najczęściej stosuje się klasyfikację zmian ocznych Fostera, która oparta jest na ocenie stopnia zmian spojówkowo-rogówkowych (10):

- ❖ stopień 1. – przewlekłe zapalenie spojówek z włóknieniem podnabłonkowym,
- ❖ stopień 2. – skrócenie dolnego sklepienia,
- ❖ stopień 3. – zarośnięcie worka spojówkowego – (*symblepharon*),
- ❖ stopień 4. – przymglenie rogówki, neowaskularyzacja.

Rozpoznanie pemfigoidu w przypadku słabo zaawansowanych zmian spojówkowych i niespecyficznego dolegliwości okulistycznych jest bardzo trudne. Badaniem rozstrzygającym jest badanie immunofluorescencyjne biopatu spojówki i stwierdzenie występowania przeciwciał IgG (skierowanych przeciwko białkom hemidesmosomów BP180 i BP230, lamininie 5 i IgA oraz składowej dopełniacza w błonie podstawnej nabłonka) (5,8). Poszukiwanie przeciwciał klasy IgA przeciwko błonie podstawnej nabłonka we krwi



Ryc. 2. Zmiany zaawansowane. Bliznowacenie spojówki, przymglenie i owrzodzenie rogówki, wrastanie naczyń powierzchniowych w rogówkę.

Fig. 2. Advanced changes in ocular pemfigoid. Conjunctival fibrosis, haze and ulcer of the cornea, growing superficial vessels into cornea.

obwodowej ma niewielkie znaczenie diagnostyczne, ponieważ są one rzadko wykrywane (5-25%) (5). Badanie splitu skórno zwiększa wykrywanie przeciwciał do 80%. W nabłonku spojówki u pacjenta z pemfigoidem ocznym stwierdza się istotnie częstsze występowanie limfocytów T-helper (CD4+) i komórek Langerhansa (CD1+) niż w nabłonku osób z grupy kontrolnej.

Współczynnik limfocytów T-helper/ T-suppressor jest wyższy od 1 u pacjentów z pemfigoidem, natomiast niższy od 1 u osób zdrowych. Stwierdzono również, że limfocyty T i makrofagi występują znamienne częściej w istocie właściwej spojówki objętej procesem chorobowym niż w próbkach kontrolnych (6). Czynniki, które mogą spowodować zaostrzenie pemfigoidu bliznowaciejącego, są zabiegi chirurgiczne (1).

Leczenie pemfigoidu jest wieloletnie i mało skuteczne, w nielicznych przypadkach udaje się zachować użyteczną ostrość wzroku (1,8,9). Istotne jest to, że postacie choroby z zajęciem oczu należy leczyć od początku agresywnie miejscowo i ogólnie, ponieważ powstałe zmiany są nieodwracalne.

W leczeniu miejscowym stosuje się właściwie wszystkie rodzaje kropli – nawilżające (zwłaszcza bez konserwantów), niesterydowe przeciwzapalne, antybiotyki w przypadkach współistniejących infekcji, cyklosporynę, sterydy oraz leki obniżające ciśnienie śródgałkowe, ponieważ z powodu bielma rogówki często współistnieje jaskra wtórna (1,8,9).

Podstawowym lekiem stosowanym ogólnie jest Dapson, należący do grupy sulfonów. Warto nadmienić, że postacie choroby, w których stwierdza się występowanie przeciwciał IgA, lepiej odpowiadają na leczenie lekami tej grupy, natomiast obecność obu klas przeciwciał wskazuje na gorsze rokowanie i gorszą odpowiedź na leczenie. Leczenie Dapsonem wymaga kontroli poziomu methemoglobiny, ponieważ powoduje on wiele powikłań, m. in. anemię hemolityczną, która jest najczęstszą przyczyną jego odstawienia (1,5). Podstawowym lekiem immunosupresyjnym jest prednison (Encorton). W przypadkach z szybką progresją zmian stosuje się również azatioprynę, metotrexat lub pulsy z cyklofosfamidu (8). Celis Sanchez i wsp. stosowali podspojówkowe iniekcje mitomycyny C w oba załamki u chorych źle tolerujących ogólną immunosu-

presję. Nie obserwowano powikłań, ale nie zapobiegło to dalszemu rozwojowi choroby (11).

Zurdel i wsp. obserwowali ustąpienie stanu zapalnego w odcinku przednim u chorych bez współistniejącej progresji zmian bliznowatych po zastosowaniu CellCeptu (Mycophenolan mofetilu) (12). Według Letko oraz Fostera skuteczne są dożylnie pulsy immunoglobulin w monoterapii lub terapii skojarzonej bądź daclizumab (13,14). W literaturze polskiej zmiany w przebiegu pemfigoidu ocznego opisywali Portacha i wsp. (8,9). Objawy oczne typowe dla pemfigoidu mogą wystąpić kazuistycznie w przebiegu innych schorzeń, takich jak *epidermolysis bullosa acquisita*. Niezwykle istotnym czynnikiem jest wykonanie biopsji spojówki, zanim dojdzie do powstania zrostów spojówkowo-gąbkowych, ponieważ tylko prawidłowo wyglądająca spojówka może być wykorzystana do badań immunohistochemicznych, potwierdzających rozpoznanie (1,8,15).

PIŚMIENICTWO:

1. Nguyen Q. D., Foster C. S.: *Cicatricial pemphigoid: diagnosis and treatment*. Int. Ophthalmol. Clin., 1996; 36 (1): 41-60.
2. Thorne J. E., Anhalt G. J., Jabs D. A.: *Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid*. Ophthalmology, 2004; 111: 45-52.
3. Heiligenhaus A., Schaller J. i wsp.: *Eosinophil granule proteins expressed in ocular cicatricial pemphigoid*. Br. J. Ophthalmol., 1998; 82: 312-317.
4. Mondino B. J., Brown S. I., Rabin B. S.: *HLA antigens in ocular cicatricial pemphigoid*. Br. J. of Ophthalmology, 1978; 62: 256-267.
5. Jabłońska S., Chorzelski T.: *Choroby skóry*. PZWL, Warszawa, 1997, 257-258.
6. Razzaque M. S., Foster C. S., Razzaque A. A.: *Role of Collagen-Binding Heat Shock Protein 47 and Transforming Growth Factor-β1 in Conjunctival Scarring in Ocular Cicatricial Pemphigoid*. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2003; 44: 1616-1621.
7. Egan C. A., Lazarova Z., Darling T. N., Yee C., Cote T., Yancey K. B.: *Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer*. Lancet, 2001; Jun.: 9, 357 (9271), 1850-1851.
8. Portacha L., Kęcik T.: *Nietypowe postacie pemfigoidu ocznego*. Okulistyka, 2000; 3: 67-69.
9. Portacha L., Żydecki M., Ciszewska J., Zamłyńska A., Lewandowski P., Domostawski M.: *Pemfigoid jako przyczyna znacznego upośledzenia ostrości wzroku*. Klinika Oczna, 1991; 93: 266-267.
10. Foster C. S.: *Cicatricial pemphigoid*. Trans. Am. Ophthalmol. Soc., 1986; 84: 527-663.
11. Celis Sanchez J., Lopez Ferrando N. i wsp.: *Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid*. Arch. Soc. Esp. Oftalmol., 2002; 77 (9): 501-506.
12. Zurdel J., Aboalchamat B., Zierhut M., Stubiger N., Bialasiewicz A., Engelmann K.: *Early clinical results with mycophenolate mofetil in immunosuppressive therapy of ocular pemphigoid*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 2001; 218 (4): 222-228.
13. Letko E., Miserocchi E., Daoud Y. J., Christen W., Foster C. S., Ahmed A. R.: *A nonrandomized comparison of the clinical outcome of ocular involvement in patients with mucous membrane (cicatricial) pemphigoid between conventional immunosuppressive and intravenous immunoglobulin therapies*. Clin. Immunol., 2004; 111 (3): 303-310.
14. Foster C. S., Sainz De La Maza M.: *Ocular cicatricial pemphigoid review*. Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol., 2004; 4 (5): 435-439.
15. Power W. J., Neves R. A., Rodriguez A.: *Increasing the diagnostic yield of conjunctival biopsy in patients with suspected ocular cicatricial pemphigoid*. Ophthalmology, 1995; 102 (8): 1158-1163.

Praca wpłynęła do Redakcji 14.10.2005 r. (778).

Zakwalifikowano do druku 14.10.2005 r.

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

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Joanna Brydak-Godowska
ul. S. Wojciechowskiego 39/103
02-495 Warszawa