

(113)

Ocena stanu filmu łzowego u chorych z aktywną postacią orbitopatii tarczycowej

Tear film profile in patients with active thyroid orbitopathy

Mariusz Nowak, Bogdan Marek, Beata Kos-Kudła¹, Dariusz Kajdaniuk, Lucyna Siemińska

Z Zakładu Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Kierownik: dr hab. n. med. Bogdan Marek

¹Z Kliniki Endokrynologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Kierownik: dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła, prof. ŚAM

Summary: Dry eye symptoms and tear film profile were examined in 21 patients with Graves' disease complicated by active thyroid orbitopathy (OT).

Dry eye symptoms and clinical tests: break-up time (BUT), Schirmer I, fluorescein and lissamine green staining in OT patients, were comparable with control group.

Dry eye symptoms were present in 85% of OT patients compared with 30% in control group. BUT (5.84 ± 3.31 sec.) and Schirmer test (11.11 ± 9.14 mm) were significantly lower when compared with control group (11.4 ± 3.75 sec and 20.5 ± 9.65 mm). Lissamine green staining intensity score (3.61 ± 1.74) as well as positive fluorescein staining in OT patients, were significantly higher when compared with control.

Słowa kluczowe: orbitopatia tarczycowa, zespół suchego oka, profil filmu łzowego.

Key words: thyroid orbitopathy, dry eye, tear film profile.

Orbitopatia tarczycowa (OT), występująca u części chorych w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa (GB), jest schorzeniem autoimmunologicznym, w którym dochodzi do zmian zapalnych w obrębie tkanek oczodołu, tj. w mięśniach okoruchowych, oczodołowej tkance łącznej i tłuszczowej, jak również w gruczole łzowym (12). Wydaje się, że odpowiedzialny za ten proces autoantygen występuje zarówno w tarczycy, jak i tkankach pozagłazkowych. Istnieją sugestie, że antygenem tym jest receptor TSH (4). W tkankach oczodołu dochodzi do nacieków złożonych z komórek jednojądrzastych, tj. limfocytów i aktywowanych fibroblastów. Dochodzi też do uwolnienia cytokin oraz zwiększonej produkcji kolagenu i glikozaminoglikanów (GAG) w fibroblastach i preadipocytach oczodołu (1).

Naturalny przebieg tej choroby prowadzi do procesu włóknienia, charakterystycznego dla fazy nieaktywnej OT (4).

Objawy kliniczne OT ocenia się, stosując m. in. siedmiostopniową klasyfikację NO SPECS (15). Poza ustaleniem stopnia zaawansowania zmian ocznych bardzo istotne jest określenie aktywności procesu zapalnego – ma to istotne znaczenie w kwalifikacji chorych do leczenia immunosupresyjnego. Można tu wykorzystać tzw. współczynnik klinicznej aktywności OT (CAS – Clinical Activity Score), wyrażany w skali punktowej od 0 do 10 (9).

Drugą grupą badań pozwalających ocenić aktywność procesu chorobowego w OT są metody diagnostyki obrazowej (rezonans

magnetyczny oczodołów (MR), ultrasonografia oczodołów, scyntygrafia z zastosowaniem oktreotydu).

Nadal prowadzone są badania, polegające na poszukiwaniu wskaźników laboratoryjnych przydatnych w ocenie aktywności OT. Ocenia się stężenia cytokin, cząstek adhezyjnych, GAG w surowicy krwi oraz GAG wydalanych z moczem (10,13).

Zespół suchego oka (ZSO) – suche zapalenie spojówki oraz rogówki – jest schorzeniem o złożonej patogenezie oraz różnorodnych objawach klinicznych, zależnych od niedoboru frakcji wodnej bądź zmian w składzie frakcji mucynowej lub lipidowej filmu łzowego (7).

Chorzy z OT często wykazują objawy dyskomfortu ocznego podobne do objawów obserwowanych w ZSO. Wystąpienie ZSO wiąże się z różnego stopnia uszkodzeniem odcinka przedniego oka – od niewielkiej metaplastji komórek nabłonka rogówkowego do ciężkich powikłań rogówkowych. W szeroko zakrojonych badaniach populacyjnych wykazano, że objawy ZSO występują u około 15% ogólnej populacji (8).

Do najczęstszych objawów sugerujących obecność ZSO należą: łzawienie oczu, uczucie ciała obcego lub piasku pod powiekami, uczucie suchości lub niedostatecznego nawilżenia oczu, nadwrażliwość na światło, uczucie ciężkości powiek, pieczenia i zmęczenia oczu oraz okresowe pogarszanie się ostrości widzenia (6,11).

Diagnostyka ZSO polega na ocenie aparatu ochronnego oraz odcinka przedniego oka w lampie szczelinowej, na pomiarze czasu

przerwania filmu łzowego (BUT), wykonaniu testu Schirmera I oraz przeprowadzeniu testów barwnych z zastosowaniem fluoresceiny, zieleni lizaminy bądź różu bengalskiego (6,11).

Czas przerwania filmu łzowego (BUT) umożliwia ocenę stabilności filmu łzowego. Uzależniony jest on nie tylko od objętości wydzielanych łez, lecz głównie od składu filmu łzowego. BUT jest skrócony w przypadku zaburzeń warstwy mucynowej, a zwłaszcza lipidowej filmu łzowego. Referencyjną wartością BUT jest czas powyżej 10 sekund (6).

Test Schirmera I jest najstarszym, prostym testem diagnostycznym z. s. o. Jego zaletami są łatwość i niski koszt wykonania oraz szybkie uzyskanie informacji dotyczącej ilości warstwy wodnej filmu łzowego. Wartością graniczną jest zwilżenie po 5 minutach badania 15 mm standardowego paska umieszczonego w worku spojówkowym. Niektórzy autorzy podkreślają jednak, że wartość ta powinna być obniżona do 5 mm w celu uzyskania wyższej specyficzności badania (czułość 75-83%, swoistość 76-85%) (6,11).

Testy barwne są przeprowadzane z użyciem lampy szczelinowej. Fluoresceina jest barwnikiem, który przenikając do przestrzeni międzykomórkowych, uwidacznia ubytki komórek nabłonka rogówki, natomiast nie wybarwia ani komórek żywych, ani martwych.

Barwienie różem bengalskim jest testem uwidaczniającym zmniejszoną zdolność obrony komórek nabłonka rogówki przez film łzowy. Wykazano, że róż bengalski wybarwia nie tylko komórki martwe oraz śluz, lecz również żywe komórki rogówki pozbawione obrony mucynowej i albuminowej (15,22). Zieleń lizaminy wykazuje ten sam zakres barwienia co róż bengalski, a jej przewaga nad nim polega na tym, że barwnik ten nie wykazuje działania drażniącego na tkanki powierzchniowe oka.

Jednym z nowoczesnych badań diagnostycznych pozwalających zmierzyć podstawowe wydzielanie łez jest fluorofotometria komputerowa. Inne nowe metody diagnostyczne stosowane w okulistyce to chromatografia cienkowarstwowa (HPLC) oraz metoda immunoenzymatyczna (ELISA), pozwalające na dokładną ilościową i jakościową analizę białkowego składu filmu łzowego (3).

Celem przeprowadzonych badań były: a) ocena subiektywnych objawów zespołu suchego oka; b) ocena czasu przerwania filmu łzowego; c) ocena testu Schirmera I; d) ocena testów barwnych z fluoresceiną oraz zielenią lizaminy u chorych z aktywną postacią OT w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 21 osób (wiek $45,9 \pm 12,2$ roku) z chorobą GB z jednocześnie występującą aktywną formą OT. Wszyscy badani znajdowali się w stadium nadczynności tarczycy. Chorzy byli leczeni w Klinice Endokrynologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze.

Rozpoznanie choroby GB oparto na badaniach stężeń wolnej tyroksyny (fT4), wolnej trijodotyroniny (fT3), tyreotropiny (TSH), przeciwciał przeciwko receptorowi TSH (TRAB), przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPOAb) w surowicy krwi, wykonano także badanie ultrasonograficzne tarczycy. Czynną OT stwierdzano, opierając się na ocenie klinicznej (CAS > 4 pkt, NO SPECS II^a-IV^a) oraz MR tkanek oczodołu.

U wszystkich osób przeprowadzono badanie okulistyczne, pozwalające ocenić i sklasyfikować objawy oczne orbitopatii oraz stan filmu łzowego i odcinków przednich oczu (wywiad chorobowy, pomiar wytrzeszczu egzoftalmometrem Hertla, ocena ruchomości

oczu oraz dwojenia, test Schirmera I, czas przerwania filmu łzowego (BUT), ocena testów barwienia fluoresceiną oraz zielenią lizaminy).

Grupę kontrolną stanowiło 20 osób (wiek $44,1 \pm 7,2$ roku), zgłaszających się do poradni okulistycznej w celu rutynowej kontroli wzroku i doboru szkieł korekcyjnych, u których wywiad USG oraz podstawowe badania hormonalne (TSH, fT4) wykluczyły chorobę tarczycy.

Badanie czasu przerwania filmu łzowego (BUT) przeprowadzono w lampie szczelinowej po podaniu fluoresceiny ze standardowych nasączonych fluoresceiną pasków, a parametrem mierzonym był czas, jaki upłynął od mrugnięcia do pojawienia się na jednolitym, niebieskim tle rogówki czarnych plam świadczących o przerwaniu warstwy lipidowej filmu łzowego.

Do wykonania testu Schirmera I stosowano standardowe paski bibuły (Whatmann nr 41), oceniając długość zwilżenia paska po 5 minutach badania.

Oceniając wybarwienie rogówki oraz spojówki zielenią lizaminy, wykorzystano dziewięciopunktową skalę van Bijstervelda. Oceniano wybarwienie obszaru rogówki oraz obszaru nosowego i skroniowego spojówki. Każdy z obszarów w zależności od intensywności barwienia punktowano w skali od 1 do 3, a następnie punkty te sumowano (brak barwienia – stopień 0, do 10 wybarwionych punktów – stopień 1., od 10 do 50 wybarwionych punktów – stopień 2., powyżej 50 wybarwionych punktów – stopień 3.). Wynik równy 3 lub większy dla każdego oka uznawano za nieprawidłowy.

W teście barwienia fluoresceiną parametrem ocenianym była liczba widocznych plamek barwnika odpowiadających ubytkom nabłonka rogówki. Za wynik nieprawidłowy uznano obecność powyżej 10 plamek barwnych lub rozlane barwienie rogówki fluoresceiną.

Uzyskane wyniki badań porównywano z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej oraz z wartościami referencyjnymi, pochodzącymi z badań populacyjnych (6,11).

Objawy subiektywne typowe dla z. s. o. oceniano na podstawie kwestionariusza obejmującego pytania: 1) czy występuje uczucie obecności ciała obcego, piasku pod powiekami?; 2) czy odczuwasz suchość oczu?; 3) czy odczuwasz pieczenie oczu?; 4) czy oczy łzawią?; 5) czy występuje uczucie zmęczenia oczu oraz okresowego „zamazywania” obrazu?

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono za pomocą programu Statistica 5.0 PL, stosując test t-Studenta w przypadku normalnego rozkładu w grupie badanej bądź test U-Manna-Whitneya w przypadku rozkładu innego niż normalny, przyjmując za poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

Wyniki oraz ich omówienie:

Wyniki badań przedstawiono w tabeli I. W grupie 21 chorych z aktywną postacią OT objawy subiektywne z. s. o. potwierdziło 18 osób, co stanowiło 85% grupy badanej, natomiast w grupie kontrolnej wyżej wymienione objawy zgłosiło 6 osób, co stanowiło 30% grupy.

W grupie chorych stwierdzono znamienne skrócenie BUT ($5,84 \pm 3,31$ s, $p = 0,0001$) w odniesieniu do grupy kontrolnej ($11,4 \pm 3,75$ s).

Średnia wartość testu Schirmera I u chorych z OT wynosiła $11,11 \pm 9,14$ mm i była znamienne niższa ($p = 0,0008$) od wyników uzyskanych w grupie kontrolnej ($20,5 \pm 9,65$ mm).

U 7 osób z OT grupy badanej (33%) test Schirmera I wykazał poniżej 5 mm zwilżenia paska testowego po 5 minutach badania

	OT (n=21)	Kontrola (n=20) Control (n=20)	testy t-Studenta lub U-Manna-Whitneya t-Student or U-Mann-Whitney test
subiektywne objawy z. s. o. (%) dry eye symptoms (%)	85	30	p=0,005 (t-Student)
BUT (sekundy)	5,84±3,31	11,4±3,75	p=0,0001 (U-Mann-Whitney)
test Schirmera I (mm) Schirmer I test (mm)	11,11±9,14	20,5±9,65	p=0,0008 (t-Student)
test barwienia zielenią lizaminy (punkty) Lissamine green staining (score)	3,61±1,74	0,65±0,9	p=0,005 (U-Mann-Whitney)
dodatni test barwienia fluoresceiną (%) positive fluorescein staining (%)	57	10	p<0,05 (t-Student)
BUT – czas przzerwania filmu łzowego BUT – break-up time			

Tab. I. Częstość występowania objawów subiektywnych oraz wyniki testów diagnostycznych zespołu suchego oka (z. s. o.) w grupie chorych z aktywną formą orbitopatii tarczycowej (OT) oraz w grupie kontrolnej.

Tab. I. Symptoms frequency and clinical tests of dry eye syndrome in patients with active thyroid orbitopathy (OT) and in control group.

w co najmniej jednym oku, natomiast u 16 osób (75%) wynik był mniejszy od 15 mm.

Bardzo istotne diagnostycznie okazało się przyżyciowe barwienie zielenią lizaminy. Średnia wartość testu w grupie z OT wynosiła $3,61 \pm 1,74$ punktów według skali van Bijstervelda i była znamienne wyższa ($p = 0,0001$) od wartości uzyskanej w grupie kontrolnej ($0,65 \pm 0,9$ pkt). U 76% tych chorych (16 osób) uzyskano wynik barwienia powyżej 3 pkt w co najmniej jednym oku, natomiast patologiczne barwienie fluoresceiną stwierdzono u 57% chorych (12 osób).

Orbitopatia tarczycowa rozwija się u około 50% chorych na chorobę Gravesa-Basedowa, w postaci zaś subklinicznej można ujawnić ją u ponad 90% tych chorych.

Wysychanie powierzchni rogówki w OT spowodowane jest retrakcją powieki górnej, wytrzeszczem, niedomykalnością szpary powiekowej, ograniczeniem ruchomości oka, jak również upośledzeniem czynności gruczołu łzowego w przebiegu procesu zapalnego toczącego się w oczodole (26). Część autorów wykazała znamienne częstsze występowanie z. s. o. u chorych z nieleczonym wolem nadczynnym (1).

U chorych z objawami OT wykazywano skrócenie czasu przzerwania filmu łzowego (BUT), co jest zgodne z wynikami naszych obserwacji (2). W przeciwieństwie jednak do uzyskanych przez nas wyników autorzy ci nie wykazali obniżonych wartości testu Schirmera I, co mogłoby wskazywać na prawidłowe wydzielanie wodnej frakcji filmu łzowego (2). Khalil i wsp. (5) wykazali, że profil białek w filmie łzowym u chorych z aktywną OT wykazuje znamienne różnice w stosunku do osób zdrowych. Zwiększony stosunek immunoglobuliny A (IgA) do lizozymu wskazuje na wzrost liczby komórek plazmatycznych wydzielających IgA w gruczole łzowym osób chorych z OT. Na ogół nie stwierdza się korelacji pomiędzy stopniem OT określonym według klasyfikacji NO SPECS a obecnością zaburzeń filmu łzowego (5), co jest zgodne z wynikami naszych badań. Podobnie nie stwierdzono powiązań pomiędzy zaburzeniami białkowymi filmu łzowego a rodzajem stosowanego w OT leczenia. Wydaje się zatem, że jeden z pierwszych objawów OT, tj. uczucie pieczenia oraz szczypania oczu, może być spowodowany zarówno zwiększonym parowaniem, nieprawidłowym rozprawdzeniem łez poprzez powieki, jak i zmianą składu łez.

Wnioski

1. Na podstawie uzyskanych przez nas wyników można wnioskować, że w OT częstość występowania zespołu suchego oka jest znacznie większa niż w pozostałej populacji.
2. Orbitopatia tarczycowa oraz zespół suchego oka są odrębnymi jednostkami chorobowymi, które mogą ze sobą współistnieć, wymagając jednak odrębnej diagnostyki i leczenia.

PIŚMIENICTWO:

1. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C.: *Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives*. Endocr. Rev., 2000, 21, 168-199.
2. Gilbard J. P., Farris R. L.: *Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease*. Acta Ophthalmol., 1983, 61, 108-116.
3. Grus F. H., Augustin A. J.: *High performance liquid chromatography analysis of tear protein patterns in diabetic and non-diabetic dry-eye patients*. Eur. J. Ophthalmol., 2001, 11, 19-24.
4. Heufelder A. E.: *Pathogenesis of ophthalmopathy in autoimmune thyroid disease*. Rev. Endocr. Metab. Disord., 2000, 1 (1-2), 87-95.
5. Khalil H. A., de Keizer R. J. W., Kijlstra A.: *Analysis of tear proteins in Graves' ophthalmopathy. High Performance Liquid Chromatography*. Am. J. Ophthalmol., 1988, 106, 186-190.
6. Korb D. R.: *Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye*. Cornea, 2000, 19, 483-486.
7. Lemp M. A.: *Epidemiology and classification of dry eye*. Adv. Exp. Med. Biol., 1998, 438, 791-803.
8. Moss S. E., Klein R., Klein B. E.: *Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome*. Arch. Ophthalmol., 2000, 118, 1264-1268.
9. Mourits M. P., Koornneef L., Wiersinga W. M., Prummel M. F., Berghout A., van der Gaag R.: *Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach*. Br. J. Ophthalmol., 1989, 73, 639-644.
10. Myśliwiec J., Krętkowski A., Szlachowska M., Mikita A., Kinalska I.: *Serum pro- and anti-inflammatory cytokines in patients*

- with Graves' disease with ophthalmopathy during treatment with glucocorticoids.* Roczn. Akad. Med. Białymst., 1999, 44, 160-169.
11. Nichols K. K., Nichols J. J., Zadnik K.: *Frequency of dry eye diagnostic test procedures used in various models of ophthalmic practice.* Cornea, 2000, 19, 483-486.
 12. Nowak M., Kos-Kudła B.: *Oftalmopatia tarczycowa Gravesa i Basedowa – patogeneza, objawy i wybrane aspekty leczenia.* Klin. Oczna, 2000, 102 (6), 455-460.
 13. Nowak M., Kos-Kudła B., Marek B., Świętochowska E., Kajdaniuk D., Szapska B., Głogowska-Szeląg J., Siemińska L., Ostrowska Z.: *Stężenie hormonu wzrostu (GH), insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I) oraz białka wiążącego insulinopodobne czynniki wzrostowe-3 (IGFBP-3) we krwi u chorych z czynną postacią orbitopatii tarczycowej przed oraz po leczeniu metyloprednisolonem.* Endokrynol. Pol., 2003, 2 (54), 169-174.
 14. Perlmutter J. C., Burde R. M., Gado M., Roper-Hall G.: *Endocrine ophthalmopathy: a disease wearing many masks.* Neuro-ophthalmology, 1997, 9, 160-176.
 15. Pinchera A., Wiersinga W. M., Glinoe D.: *Classification of the eye changes of Graves' disease.* Thyroid, 1992, 2, 235-236.

Praca wpłynęła do Redakcji 15.11.2003 r. (345).

Zakwalifikowano do druku 4.05.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Mariusz Nowak
Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii
ŚAM w Katowicach
pl. Traugutta 2
41-800 Zabrze

Zapraszamy na naszą stronę internetową

www.okulistyka.com.pl