

Miejscowa reakcja alergiczna w spojówce – implikacje terapeutyczne

Local allergic reaction in the conjunctiva – therapeutic implications

Ewa Bogacka¹, Anna Groblewska²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Geriatrii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek

²Klinika Okulistyki Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, kierownik Kliniki: p.o. dr n. med. Dorota Tomaszewicz-Mondry

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 315–318

Słowa kluczowe: reakcja natychmiastowa, reakcja opóźniona, okresowe (sezonowe) zapalenie spojówek, przetrwałe (catoroczne) zapalenie spojówek, atopowe zapalenie spojówek i rogówki, wiosenne zapalenie spojówek i rogówki, ostre alergiczne zapalenie spojówek.

Abstract

The eye is exposed to many foreign substances, and ocular tissues have a complete array of immune cells to initiate an immunological response. The external eye represents an ideal site for allergic reactions because of the high number of mast cells and potential local synthesis of IgE. Mild allergic diseases such as IAC and PAC are classical example of type I hypersensitivity. The central mechanism in the pathogenesis of these diseases is IgE-mediated reactions and then T lymphocytes, eosinophils and conjunctival structural cells activation. But the severest forms of ocular allergy are more complicated and involve a cellular, neurogenic and hormonal response. Knowledge about these differences between different kinds of allergic eye diseases is necessary to decide about appropriate therapy. The pharmacotherapy of eye allergy consists of successive classes of drugs: antihistamines, mast cell stabilizers, dual-acting antihistamines, NSAIDs, corticosteroids, immunomodulators and immunotherapy.

Key words: early allergic reaction (EAR), late allergic reaction (LAR), intermittent allergic conjunctivitis (IAC), persistent allergic conjunctivitis (PAC), acute allergic conjunctivitis (AAC), vernal keratoconjunctivitis (VKC), atopic keratoconjunctivitis (AKC).

Spojówka

Spojówka jest błoną wyścielającą wewnętrzną powierzchnię powiek oraz zewnętrzną gałki ocznej. Odgrywa rolę ochronną, współdziała w produkcji łez, produkuje miejscowo hormony i immunoglobuliny. Wraz z filmem łzowym aktywnie uczestniczy w reakcjach immunologicznych [1–3]. Film łzowy zawiera immunoglobuliny, cytokiny, składniki układu dopełniacza, lizozym, ceruloplazminę oraz niewielkie ilości histaminy [1–3]. Spojówka ma własną tkankę limfatyczną, a chłonka odprowadzana jest do węzłów chłonnych podżuchwowych i przyusznych. W istocie właściwej spojówki występują gruczoły śluzowe, gruczoły łzowe dodatkowe, naczynia krwionośne i limfatyczne. W tym miejscu też powstają immunoglobuliny IgA i IgG oraz śladowe

ilości IgE. W warunkach fizjologii w istocie właściwej spojówki (pod nabłonkiem) występują: limfocyty CD4+ i CD8+, komórki Langerhansa, mastocyty oraz makrofagi [1–5]. Szczególnie liczne są mastocyty w spojówce gałkowej i powiekowej – w warunkach zdrowia znajduje się ok. 10 tys. komórek tłuszcznych na mm³ [1–3]. Dostępność spojówki dla czynników zewnętrznych, w tym alergenów, oraz duża liczba mastocytów stwarzają idealne warunki do zainicjowania reakcji alergicznej. Jej przebieg oraz rodzaj komórek zapalnych nie różni się od reakcji w śluzówce nosa, jednak obraz kliniczny i intensywność jest dodatkowo modulowana przez czynniki zewnętrzne, takie jak temperatura, wilgotność, ruch powietrza, nastonecznienie, a także przez substancje drażniące błony śluzowe i naskórek [1, 2, 4, 5].

Adres do korespondencji: dr n. med. Ewa Bogacka, Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Geriatrii, ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław, tel. 601 54 04 23, faks +48 71 798 94 97, e-mail: bogacka@alergia.giabox.pl

Reakcja alergiczna

Reakcja alergiczna przebiega głównie w obrębie spojówki, jednak powstające w jej przebiegu cytokiny i napływające komórki zapalne mogą uszkadzać rogówkę, błonę naczyniową, twardówkę, a nawet nerw wzrokowy [1–3]. Przebiega dwufazowo. Reakcja natychmiastowa (*early allergic reaction* – EAR) jest łatwa do rozpoznania „gotym okiem”. Jej objawy wywołuje głównie histamina. Jest odpowiedzialna za przepuszczalność naczyń, skurcz mięśni gładkich, wydzielanie śluzu, migrację komórek zapalnych, aktywację i modulację funkcji limfocytów T [4, 6, 7], świąd i przekrwienie spojówek, a łącznie z prostaglandynami za obrzęk spojówek i łzawienie. Stężenie histaminy w płynie łzowym osób zdrowych wynosi 5–15 ng/ml, a w alergicznym zapaleniu spojówek osiąga poziom 100 ng/ml. Histamina uwalniana jest w wielu strukturach oka, takich jak naczyniówka, siatkówka, nerw wzrokowy, działając poprzez swoiste receptory, które licznie znajdują się w obrębie narządu wzroku [6–8]. Reakcja opóźniona (*late allergic reaction* – LAR) charakteryzuje się natomiast głównie długotrwałym przekrwieniem, a świąd i łzawienie są mniej wyrażone lub rzadziej obecne. Objawy LAR utrzymują się długo po kontakcie z alergenem. W miarę jej trwania dodatkowo pojawia się uczucie ciała obcego, szczególnie nasilone w przypadku współistnienia zespołu suchego oka [4, 8].

Do niedawna uważano, że alergia spojówek jest jedną z narządowych manifestacji ogólnoustrojowej choroby alergicznej, podobnie jak alergia nosa czy skóry. Obecnie wiadomo, że inicjacja i trwanie reakcji alergicznej może przebiegać także lokalnie – tylko w śluzówce nosa lub tylko w spojówce, z włączeniem lokalnego układu immunologicznego (lokalne węzły chłonne) [9–11]. Lokalna reakcja alergiczna stwarza duże problemy diagnostyczne, często jest mylona z przewlekłą infekcją i/lub zespołem suchego oka, co prowadzi do niewłaściwego leczenia [12]. Obecne możliwości diagnostyczne reakcji alergicznej miejscowej są skromne. Można oznaczyć ilościowo sIgE w wydzielinie z nosa lub łzach. Oznaczanie jakościowe sIgE wykonuje się tymczasem jedynie do badań naukowych. W przypadku alergii oczu dodatkowych informacji dostarcza cytologia zeskokbin spojówkowych – wykrycie chociażby jednego eozynofila, fizjologicznie nieobecnego w spojówce, wskazuje na alergiczne tło obserwowanych zmian spojówkowych [13]. Cennym narzędziem jest natomiast miejscowa próba prowokacyjna, szczególnie w przypadku ujemnych testów skórnych i braku specyficznych IgE w surowicy [14].

Typowy przebieg reakcji alergicznej z jej dwoma fazami obserwuje się w AC. Podstawowym mediatorem odpowiedzialnym za objawy AC jest histamina. Z tego powodu najskuteczniejszymi lekami w opanowaniu efektu histaminemii są antyhistaminiki [15–17]. Podobnie jak w pozostałych chorobach alergicznych, antyhistaminiki są najskuteczniejsze, jeśli są podane przed degranulacją mastocytów, co w praktyce oznacza zastosowanie ich

przed ekspozycją na alergen. W przypadku alergii oczu wykazano, że największą skuteczność wykazują antyhistaminiki II generacji podane dospójówkowo [8, 17]. Stosuje się je zwykle 2 razy dziennie, schłodzone przed podaniem (przechowywane w lodówce). Aktualnie na rynku dostępnych jest 5 preparatów: olopatadyna, azelastyna, emadyna, epinastyna i lewokabastyna, z których największą skuteczność przypisuje się olopatadynie [17–19] i azelastynie [20, 21]. Jeśli natomiast EAR przebiega równolegle w śluzówce nosa, zasadne jest jednoczesne podanie antyhistaminiku II generacji doustnie – loratydyny lub cetyryzyny, lewocetyryzyny lub desloratydyny lub terfenadyny. Wszystkie obecnie dostępne na naszym rynku preparaty są skuteczne, chociaż desloratydyna cechuje się największą skutecznością w opanowywaniu objawów ocznych [22]. Udowodniono, że stosowanie łącznie preparatów antyhistaminowych – doustnie i dospójówkowo – jest skuteczniejsze [20, 23, 24]. Podczas leczenia antyhistaminikami zaleca się podanie chłodnych preparatów sztucznych łez. Wymywają alergen z worka spojówkowego i chłodzą przekrwioną spojówkę. Ma to szczególnie spektakularny efekt w przypadku ostrego alergicznego zapalenia spojówek (*acute allergic conjunctivitis* – AAC) wywołanego nagłą ekspozycją na dużą ilość alergenu (pyłków, jadu owadów czy sierści zwierząt). Cechuje się ono dużym obrzękiem spojówki (spojówka „wyływa ze szpary powiekowej”) i powiek (aż do zniesienia szpary powiekowej), z silnym ich przekrwieniem i łzawieniem, co z reguły skłania pacjenta do szukania natychmiastowej pomocy lekarskiej. Tymczasem zastosowanie chłodnych okładów, chłodnych sztucznych łez, antyhistaminiku miejscowo i ogólnie skutecznie opanowuje objawy, pod warunkiem przerwania kontaktu z alergenem [24].

Aktywacja komórek tucznych może zachodzić nie tylko z udziałem IgE, ale również w sposób nieswoisty, np. pod wpływem anafilatoksyn (C3a i C5a) oraz interleukin, pobudzających mastocyty do uwalniania mediatorów. Prawdopodobnie w ten sposób pokarmy, leki czy czynniki infekcyjne prowadzą do reakcji spojówkowych podobnych do alergicznych. Niespecyficzna aktywacja komórek tucznych tłumaczy skuteczność leków przeciwhistaminowych nie tylko w alergiach oka zależnych od IgE [8].

Nieco mniej znany jest przebieg reakcji alergicznej w przypadku przetrwałego zapalenia spojówek (*persistent allergic conjunctivitis* – PAC). Uważa się, że dominuje LAR z okresowymi zaostrzeniami wywołanymi kontaktem z większą ilością alergenu, co może prowadzić do błędnego rozpoznania AC, a nie PAC [12]. Leczenie PAC jest podobne do AC, z tą różnicą, że zaleca się stosowanie raczej antyhistaminików miejscowo niż ogólnie ze względu na niebezpieczeństwo wywołania lub nasilenia zespołu suchego oka [25, 26]. W obu przypadkach, jeśli jest znany alergen i związek czasowy z występowaniem objawów ocznych, można rozważyć immunoterapię specyficzną [27]. Jest to leczenie zarezerwowane dla alergologów. Nie jest ona zasadna w przypadku reakcji alergicznej przebiega-

jącej tylko lokalnie – być może skuteczne będą w przyszłości metody miejscowego stosowania immunoterapii – dospojówkowo lub do miejscowych węzłów chłonnych, aktualnie w fazie badań klinicznych [20, 29].

W tkankach narządu wzroku znajdują się również receptory prostaglandynowe i estrogenowe [30]. Biorą udział w cięższych chorobach alergicznych, takich jak wiosenne zapalenie spojówek i rogówki (*vernal keratoconjunctivitis* – VKC) czy atopowe zapalenie spojówek i rogówki (*atopic keratoconjunctivitis* – AKC) [31]. Z tego powodu skuteczne jest używanie NSAID w kroplach ocznych oraz kwasu salicylowego doustnie [8, 15, 24]. Aktywność hormonów płciowych ma wpływ na homeostazę spojówki. U chłopców VKC wycofuje się lub łagodnieje w okresie pokwitania, a u kobiet stosowanie antykoncepcji lub okres menopauzy mogą nasilać objawy suchego oka [25, 32, 33].

Reakcja alergiczna, szczególnie przewlekająca się, prowadzi do nacieków eozynofilowych i zwiększenia się stężenia markerów eozynofilowych [15, 34]. Eozynofile są głównymi komórkami odpowiedzialnymi za uszkodzenie rogówki w VKC i AKC. W tych przypadkach stosuje się leki hamujące ich aktywność, czyli kortykosteroidy. Należy w tym miejscu podkreślić, że decyzja o zastosowaniu preparatów kortykosteroidowych miejscowo należy jedynie do okulistów [24].

W przewlekłych chorobach alergicznych, takich jak AKC i VKC, dominuje odpowiedź typu komórkowego. Wśród komórek efektorowych przeważają limfocyty T – w VKC głównie Th2, natomiast w AKC – zarówno Th1, jak i Th2 [35]. W przebiegu reakcji zapalnej dochodzi do napływu eozynofili, bazofili, mastocytów, komórek plazmatycznych i limfocytów. Ważną rolę odgrywają także fibroblasty i komórki nabłonkowe spojówki, aktywnie uczestniczące w odpowiedzi immunologicznej i włóknieniu [36–38]. U części przypadków VKC obserwuje się zwiększone stężenia IgE w surowicy i płynie łzowym, co przemawia za wiodącym mechanizmem zależnym od IgE. W tych przypadkach można rozważyć immunoterapię [15, 20, 33]. Histamina uwalniana z komórek tucznych i bazofili może stymulować ponadto fibroblasty do proliferacji i tworzenia odczynu brodawkowego. Wydaje się więc, że zastosowanie leków przeciwhistaminowych i stabilizatorów mastocytów (lodoksamid) w tych sytuacjach może zapobiegać powstawaniu zmian brodawkowych, które stanowią o ciężkości choroby i jej powikłaniach [7, 15, 19, 38, 39]. Szczególnie skuteczne są wówczas antyhistaminiki wykazujące dodatkowo efekt stabilizujący komórki zapalenia alergicznego – olopatadyna, azelastyna, zaditen [8, 20, 24].

W przebiegu AKC i VKC kolejnym czynnikiem ryzyka ciężkich powikłań rogówkowych są zaburzenia filmu łzowego. Sama atopia jest czynnikiem ryzyka, ponieważ u chorych atopowych występuje obniżenie czucia rogówki, ponad 4-krotne zmniejszenie liczby komórek kubkowych oraz zaburzenia w testach wydzielania łez [36, 40]. Z tego powodu zaleca się dodawanie sztucznych łez bez

konserwantów do każdego dłuższej trwającego leczenia chorób alergicznych oczu [25].

W ciężkich przypadkach alergicznych chorób oka z zajęciem rogówki i zmianami brodawkowatymi, niereagujących na wymienione powyżej schematy terapii, stosuje się leczenie immunomodulujące – cyklosporynę systemowo i/lub miejscowo oraz inhibitory kalcineuryny (pimekrolimus, takrolimus), skutecznie zastępujące lub ograniczające dawkę steroidów [2, 15, 20, 23, 41].

Piśmiennictwo

- Allergic disease of the eye. Abelson MB (ed.). Saunders Co, Philadelphia, 2001.
- Bielory L. Allergic diseases of the eye. *Med Clin North Am* 2006; 90: 129-48.
- Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: Immunology of the eye. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 805-16.
- Bonini SE, Bonini St. Studies of allergic conjunctivitis. *Chibret Int J* 1987; 5: 12-22.
- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl.): 153-61.
- Bielory L, Ghafoor S. Histamine receptors and the conjunctiva. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 437-40.
- Bogacka E, Małolepszy J. Histamina – definicja i funkcje w fizjologii człowieka. W: *Alergiczne choroby oczu*. Czajkowski J (red.). Górnicki Wyd. Med., Wrocław 2003; 49-56.
- Bonini S. Allergic conjunctivitis: the forgotten disease. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91: 110-20.
- Aghayan-Ugurluoglu, Ball T, Vrtala S, et al. Dissociation of allergen-specific IgE and IgA responses in sera and tears of pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 803-13.
- Bourcier T, Moldovan M, Goldschild M, et al. Value of lacrimal IgE determination and conjunctival cytology in the diagnosis of chronic conjunctivitis. *J Fr Ophthalmol* 1998; 21: 209-13.
- Crisci C, Manassero R, Chorzepa G, et al. Local IgE determination is more reliable than skin prick test in allergic conjunctivitis. *Allergy* 2008; Suppl. 88: 63.
- Bielory L. Differential diagnoses of conjunctivitis for clinical allergist-immunologist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 105-14.
- Leonardi A. In vivo diagnostic measurements of ocular inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 464-72.
- Friedlaender MH. Conjunctival provocation testing: overview of recent clinical trials in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 413-7.
- Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 118-22.
- Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drug* 2005; 65: 215-28.
- Leonardi A. Emerging drugs for ocular allergy. *Expert Opin Emerging Drugs* 2005; 10: 505-20.
- Spangler DL, Bensch G, et al. Evaluation of the efficacy of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and azelastine hydrochloride 0.05% ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. *Clin Ther* 2001; 23: 1272-80.
- Cook EB, Stahl JL, Brooks AM, et al. Allergic tears promote upregulation of eosinophil adhesion to conjunctival epithelial

- cells in an ex vivo model: inhibition with olopatadine treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3423-9.
20. Bielory L. Ocular allergy guidelines: a practical treatment algorithm. *Drugs* 2002; 11: 1611-34.
21. Lytinas M, Kampuraj D, Huang M, et al. Azelastine's inhibition of histamine and tryptase release from human umbilical cord blood-derived cultured mast cells as well as rat skin mast cell-induced vascular permeability: comparison with olopatadine. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 45-51.
22. Torkildsen GL, Gomes P, Welch D, et al. Evaluation of desloratadine on conjunctival allergen challenge-induced ocular symptoms. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1052-9.
23. Lanier BQ, Gross RD, Marks BB, et al. Olopatadine ophthalmic solution adjunctive to loratadine compared with loratadine alone in patients with active seasonal allergic conjunctivitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 641-8.
24. Groblewska A, Czajkowski J, Bogacka E. Farmakologiczne leczenie alergicznych chorób oczu. W: *Alergiczne choroby oczu*. Czajkowski J (red.). Górnicki Wyd. Med., Wrocław 2003; 49-56.
25. Definition and classification: Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf* 2007; 5: 75-92.
26. Ousler GW, Wilcox KA, et al. An evaluation of the ocular drying effects of 2 systemic antihistamines: loratadine and cetirizine hydrochloride. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 460-4.
27. Calderon M, Penagos M, Sheikh A, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy (SLIT) in treating allergic conjunctivitis. A cochrane systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2009; Suppl 90: 64.
28. Allergen immunotherapy: a practice parameter: second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: S25-85.
29. Senti G, Kuster D, Martinez-Gomez J, et al. Intralymphatic allergen specific immunotherapy using modified recombinant allergen targeting the MHC class II pathway: a double-blind placebo controlled clinical trial in cat dander allergic patients. *Allergy* 2009; Suppl 90: 64, 74.
30. Bonini S, Lambiase A, Schiavone M, et al. Estrogen and progesterone receptors in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1995; 102: 1374-9.
31. Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, Kinoshita S. Prostaglandin E receptor subtypes EP3 in conjunctival epithelium regulates late-phase reaction of experimental allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 466-71.
32. Pflugfelder SC. Hormonal deficiencies and dry eye. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 273-4.
33. Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2004; 18: 345-51.
34. Tomasini M, Magrini L, De Petrillo G. Serum levels of eosinophilic cationic protein in allergic diseases and natura alergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1350-5.
35. Stern ME, Siemasko KF, Niederkorn JY. The Th1/Th2 paradigm in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 446-50.
36. Berdy GJ, Hedquist B. Ocular allergic disorders and dry eye disease: associations, diagnostic dilemmas and management. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78 (Suppl. 230): 32-37.
37. Fukuda K, Kumagai N, Fujitsu Y, Nishida T. Fibroblasts as local immune modulators in ocular allergic disease. *Allergol Int* 2006; 55: 121-9.
38. Calonge M, Enriquez-de-Salamanca A. The role of the conjunctival epithelium in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 441-5.
39. Leonardi A, Curnow SJ, Zhan H, Calder VL. Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast cultures. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 777-84.
40. Suzuki S, Goto E, Dogru M, et al. Tear film lipid layer alterations in allergic conjunctivitis. *Cornea* 2006; 3: 277-80.
41. Daniell M, Constantinou M, Vu HT, Taylor HR. Randomised controlled trial of topical ciclosporin A in steroid dependent allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 461-9.