

Alergie oczu: rozpoznawanie i diagnostyka chorób powierzchni oka wynikających z nadwrażliwości*

Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface

ANDREA LEONARDI¹, EWA BOGACKA², JEAN LUC FAUQUERT³, MAREK L KOWALSKI⁴, ANNA GROBLEWSKA⁵, MONIKA JEDRZEJCZAK-CZECHOWICZ⁴, SERGE DOAN⁶, FARID MARMOUZ⁷, PASCAL DEMOLY⁸, LUIS DELGADO⁹

¹ Department of Neuroscience, Ophthalmology Unit, University of Padua, Italy

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Geriatrii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu Polska

³ Unité d'Allergologie de l'enfant CHU Estaing 63003 Clermont-Ferrand Cedex1, France

⁴ Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

⁵ Klinika Okulistyki Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi, Polska

⁶ Hopital Bichat and Fondation A. de Rothschild, Paris, France

⁷ Inserm U454 – IFR3, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU 34295 Montpellier Cedex 05, France

⁸ Pole sanitaire du Vexin, 27140 Gisors & 1 Rue Thiers 95300 Pontoise, France

⁹ Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal

Tłumaczenie z: Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, Doan S, Marmouz F, Demoly P, Delgado L. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012; 67: 1327-37.

Tłumaczenie tekstu: dr n.med Anna Groblewska, dr n.med Monika Jedrzejczak-Czechowicz

Streszczenie

Choroby alergiczne oczu obejmują kilka różnych stanów klinicznych przedniej powierzchni oka, wynikających z mechanizmów nadwrażliwości. Klasyfikacja tych chorób jest złożona, a ich epidemiologia nie jest dokładnie zbadana z uwagi na brak jednoznacznej nomenklatury. Objawy chorób alergicznych występują często, chociaż nie zawsze, w połączeniu z objawami innych chorób alergicznych, głównie nieżyty nosa. Specyficzne choroby alergiczne oczu powinny być rozpoznawane i leczone przy współpracy alergologa i okulisty. Diagnostyka alergii oczu opiera się zazwyczaj na wywiadzie, objawach przedmiotowych. Testy *in vivo* i *in vitro* służą identyfikacji swoistego alergenu jeśli jest to potrzebne do ustalenia leczenia pacjenta. Obecny raport ma na celu: 1) ujednoczenie nomenklatury i klasyfikacja chorób alergicznych oczu z uwzględnieniem kryteriów okulistycznych i alergologicznych (ARIA); 2) opisanie aktualnych metod diagnostycznych; 3) podsumowanie opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zapalenia alergicznego w obrębie narządu wzroku.

Słowa kluczowe: *alergia, diagnostyka, zapalenie spojówek i rogówki, leczenie chorób oczu*

Summary

Ocular allergy includes several clinically different conditions that can be considered as hypersensitivity disorders of the ocular surface. The classification of these conditions is complex, and their epidemiology has not been adequately studied because of the lack of unequivocal nomenclature. Ocular allergy symptoms are often, but not always, associated with other allergic manifestations, mostly rhinitis. However, specific ocular allergic diseases need to be recognized and managed by a team that includes both an ophthalmologist and an allergist. The diagnosis of ocular allergy is usually based on clinical history and signs and symptoms, with the support of *in vivo* and *in vitro* tests when the identification of the specific allergic sensitization is required for patient management. The aims of this Task Force Report are (i) to unify the nomenclature and classification of ocular allergy, by combining the ophthalmology and allergy Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma criteria; (ii) to describe current methods of diagnosis; (iii) to summarize the therapeutic options for the management of ocular allergic inflammation.

Keywords: *allergy, diagnosis, keratoconjunctivitis, ocular, treatment*

© *Allergia Astma Immunologia* 2014, 19 (2): 58-70

www.allergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 07.04.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Andrea Leonardi

Department of Neuroscience, Ophthalmology Unit

Via Giustiniani 2, Padua, 35128 Italy

tel.: +390498212979 ;

e-mail: andrea.leonardi@unipd.it

* Stanowisko Grupy Zainteresowania Chorobami Alergicznymi Oczu EAACI dotyczące diagnostyki i postępowania w chorobach alergicznych oczu (*Task Force Report from the EAACI Ocular Allergy Interest Group on Diagnosis and Management of Ocular Allergy*)

1. Wstęp

Choroby alergiczne oczu, będące wynikiem lokalnego zapalenia alergicznego występują jako jedyna lub dominująca manifestacja zapalenia alergicznego albo współistnieją z nieżytem nosa. Alergia oczu nie jest jednorodną jednostką chorobową, ale obejmuje kilka stanów o różnej patogenezie, różnych mechanizmach nadwrażliwości, o odmiennych kryteriach diagnostycznych i sposobach leczenia. Choroby alergiczne oczu są częstym problemem w codziennej praktyce lekarskiej. Około 15-20% światowej populacji cierpi na jedną z chorób alergicznych oczu; uważa się, że objawy oczne występują u 40-60% pacjentów alergologicznych [1] i w sposób istotny wpływają na niską jakość życia [2-4]. W większości dostępnych badań oceniane są jednocześnie objawy ze strony oczu i nosa, powodując, że ocena częstotliwości występowania alergii oczu niezależnie od alergicznego nieżyty nosa nie jest możliwa. Ponadto niejednolita nomenklatura utrudnia ocenę częstotliwości występowania różnych jednostek alergii oczu.

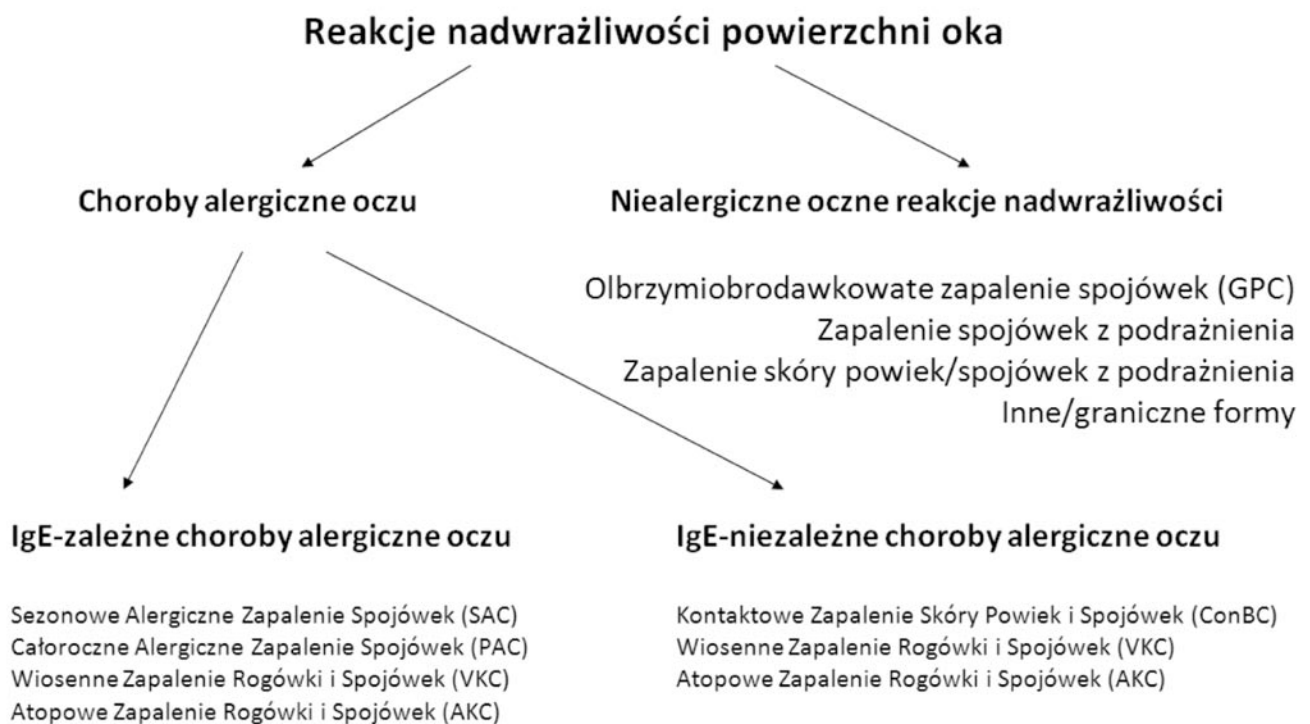
Celem tej pracy jest ujednoczenie nazewnictwa oraz klasyfikacji chorób alergicznych oczu. Służyć ma to łatwiejszej wymianie informacji i wiedzy dotyczącej diagnostyki oraz sposobów postępowania, szczególnie pomiędzy alergologami a okulistami. Przedstawiony dokument nie stanowi systematycznego przeglądu; choć oceniono istniejące opcje terapeutyczne w oparciu o kryteria SIGN [5].

2. Klasyfikacja i nazewnictwo

W okulistyce podstawą klasyfikacji są objawy kliniczne. Z tego powodu, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek (GPC) zaliczane jest do chorób alergicznych oczu

(tab. I), mimo iż ma odmienną od pozostałych patogenezę. Nazewnictwo alergologiczne opiera się na patofizjologii zgodnie z różnymi mechanizmami nadwrażliwości wprowadzonymi przez Gella i Coombsa. W 2001 roku Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI, *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) wprowadziła zaktualizowane nazewnictwo, proponując podział pomiędzy alergicznymi i niealergicznymi reakcjami nadwrażliwości: choroby alergiczne zostały następnie podzielone na IgE-zależne i IgE-niezależne reakcje nadwrażliwości [6]. Nazewnictwo to zostało zatwierdzone przez Komitet ds. Nazewnictwa Światowej Organizacji Alergii (WAO, *World Allergy Organization*) [7], który zaproponował jednocześnie, że może być ono używane niezależnie od narządu dotkniętego schorzeniem oraz grupy wiekowej pacjentów.

Proponowana klasyfikacja chorób alergicznych oczu jest przedstawiona na rycinie 1. W przypadku podejrzenia alergicznego mechanizmu nadwrażliwości zmian ocznych, uzasadniona jest identyfikacja mechanizmów immunologicznych i rozważenie potencjalnego leczenia immunomodulacyjnego. W przypadku niealergicznym chorób oczu zaleca się inne postępowanie terapeutyczne. Zaproponowano klasyfikację opartą zarówno na patofizjologii jak i na objawach klinicznych [8]. Zgodnie z zaleceniami ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) [9], objawy powinny się określać jako okresowe lub przewlekłe oraz jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie w oparciu o ich zmienność i ciężkość. Aby zaadoptować tę klasyfikację do alergicznych chorób oczu, należy wziąć pod uwagę pewne modyfikacje (wymieniono je w tabelach II i III).



Ryc. 1. Nowa, zaproponowana przez grupę roboczą, klasyfikacja uwzględniająca patofizjologię i terminologię nadwrażliwości. W wiosennym i atopowym zapaleniu spojówki i rogówki wykazano zarówno mechanizmy zależne od IgE jak i komórek T.

Tabela I. Cechy kliniczne głównych chorób alergicznych oczu, z uwzględnieniem mechanizmów nadwrażliwości i objawów okulistycznych

	SAC	PAC	VKC	AKC	GPC	CBC
Występowanie	Okresowe	Przetrwałe	Przetrwałe ± okresowe zaostżenia	Przewlekłe	Przetrwałe	Przewlekłe± okresowe zaostżenia
Mechanizmy alergiczne	IgE- zależne	IgE- zależne	IgE-zależne i IgE- niezależne	IgE-zależne i IgE-niezależne	Nie alergiczne	IgE-niezależne
Podłoże	Atopowe	Atopowe	Dzieci± atopowe	Dorośli z atopią	Atopowe lub nieatopowe	Nieatopowe
Powieki	-	± Obrzęk powiek	Obrzęk powiek	Wyprysk + zapalenie gruczołów Meiboma Zapalenie powiek	-	Zaczerwienienie wyprysk
Spojówka	Grudki i/lub brodawki	Grudki i/lub brodawki	Brodawki olbrzymie	Brodawki ± włóknienie	Brodawki olbrzymie	± Przekrwienie Grudki
Rąbek	-	-	± Pogrubienie + plamki Trantasa	± Pogrubienie + plamki Trantasa	Przekrwienie	-
Rogówka	-	-	SPK ± Owrzodzenie ± Płytki rogówkowa	SPK Owrzodzenie, Płytki Przymglenie, nowotworzenie naczyń	Rzadko	-

SAC - sezonowe alergiczne zapalenie spojówek; PAC - całoroczne alergiczne zapalenie spojówek; VKC - wiosenne zapalenie spojówek i rogówki; AKC - atopowe zapalenie spojówek i rogówki; GPC - olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek; CBC - kontaktowe zapalenie spojówek i skóry powiek; SPK - powierzchowne punktowate zapalenie rogówki

Tabela II. Alergia oczu: argumenty za i przeciw używaniu klasyfikacji objawów i ciężkości choroby wg ARIA

Argumenty za	Argumenty przeciw
Częsty kliniczny związek oko/nos.	Oko może być jedynym organem dotkniętym schorzeniem.
Wspólne mechanizmy patofizjologiczne z alergicznym zapaleniem nosa.	Etiologiczne czynniki nie są wyłącznie alergiczne.
Taka sama ekspozycja środowiskowa i mechanizmy spustowe.	Miejscowe czynniki i niespecyficzna stymulacja mogą wywoływać objawy na powierzchni oka niezależnie od uczulenia.
Określenia sezonowe i całoroczne nie są właściwe w odniesieniu do różnych stref klimatycznych.	Kontaktowe zapalenie spojówek i skóry powiek nie jest związane z zajęciem nosa.
Niektóre te same działania lecznicze.	Przy początkowych powikłaniach okulistycznych specyficzne leczenie **.
Punkt widzenia pacjenta *.	Niektóre leki (np. miejscowo podawane środki immunosupresyjne) należy monitorować okulistycznie. Brak uprawomocnionych badań alergii oczu.

* Pacjenci z towarzyszącym zapaleniem błony śluzowej nosa mogą mieć trudności w zrozumieniu odmiennej terminologii schorzeń, na które cierpią

** Wsparcie okulistyczne może być uzasadnione przed jakąkolwiek inną oceną w przypadku powikłań obecnych już na wstępie (np. owrzodzenie rogówki)

3. Jednostki kliniczne

Sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (SAC, *Seasonal Allergic Conjunctivitis*) jest typową IgE-zależną reakcją alergiczną, zazwyczaj towarzyszącą alergicznemu nieżytowi nosa. Występuje częściej od wiosny do jesieni, kiedy stężenia pyłków są wysokie. Cechą charakterystyczną jest okresowy świąd; natomiast łzawienie, zaczerwienienie spojówek, obrzęk powiek i przerost drobnobrodawkowy spojówki powiekowej są częstymi, ale niespecyficznymi objawami. Objawy nasilają się bądź ulegają osłabieniu w zależności od ekspozycji pacjenta na uczulający alergen. Dokładnie zebrany wywiad, potwierdzony testami alergicznymi pozwala na zidentyfikowanie uczulenia (rozdział 6).

Przewlekłe alergiczne zapalenie spojówek (PAC, *Perennial Allergic Conjunctivitis*) jest zależną od IgE reakcją na alergeny obecne przez cały rok, takie jak roztocze kurzu domowego, sierść zwierząt i pleśń, lub wynikiem uczulenia poliwalentnego. Objawy podobne są do obecnych w przebiegu SAC (ryc. 2a); jednakże PAC jest procesem przewlekłym, objawy występują w sposób ciągły, z reguły

są łagodne a nasilają się po intensywnej lub dłuższej ekspozycji na alergeny, bądź niespecyficzne czynniki drażniące. Zarówno w przebiegu SAC jak i PAC nie dochodzi do zajęcia rogówki; niemniej obie te choroby wpływają istotnie na jakość życia pacjentów i na sferę socjoekonomiczną [2-4, 10].

Wiosenne zapalenie rogówki i spojówek (VKC, *Vernal Keratoconjunctivitis*) jest przewlekłą i ciężką chorobą alergiczną narządu wzroku dzieci i młodych dorosłych, występującą zazwyczaj w ciepłym klimacie. VKC pojawia się typowo u chłopców w wieku pomiędzy 4 a 12 rokiem życia (chłopcy vs dziewczynki 3/1), a objawy ustępują w okresie dojrzewania. Udział IgE-zależnego mechanizmu stwierdza się u około 50% pacjentów, natomiast podłoże atopowe nie jest głównym czynnikiem, decydującym o ciężkości klinicznego przebiegu tej choroby. Decyduje odpowiedź T-komórkowa, intensywność napływu eozynofili i ich aktywacja oraz stopień niespecyficznego nadreaktywności spojówki. Typowymi objawami VKC są: intensywny świąd, łzawienie i nadwrażliwość na światło. Do zaostrzenia choroby może

Tabela III. Podział chorób powierzchni gałki ocznej wynikających z mechanizmów nadwrażliwości w oparciu o kryteria ARIA

<p>A. Czas trwania objawów</p> <hr/> <p>„Okresowy” oznacza, że objawy (świąd i zaczerwienienie) są obecne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przez mniej, niż 4 dni w tygodniu • lub mniej, niż przez 4 tygodnie <p>„Przewlekły” oznacza, że objawy (świąd i zaczerwienienie) są obecne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przez ponad 4 dni w tygodniu • i przez ponad 4 tygodnie
<p>B. Ciężkość objawów</p> <hr/> <p>„Łagodne” oznacza, że <u>żaden</u> z poniższych objawów nie jest obecny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia widzenia • Utrudnienie wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych i/lub uprawiania sportu • Trudności w pracy lub nauce • Uciążliwe objawy <p>„Umiarkowane” oznacza, że <u>jeden</u> z poniższych objawów jest obecny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia widzenia • Utrudnienie wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych i/lub uprawiania sportu • Trudności w pracy lub nauce • Uciążliwe objawy <p>„Ciężkie” oznacza, że <u>dwa lub więcej</u> z poniższych objawów są obecne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia widzenia • Utrudnienie wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych i/lub uprawiania sportu • Trudności w pracy lub nauce • Uciążliwe objawy

dochodzić w wyniku reekspozycji na alergen lub częściej na niespecyficzne bodźce takie, jak światło słoneczne, wiatr lub kurz. Powiekowa (tarczkowa) forma VKC charakteryzuje się nieregularnym rozmiarem przerośniętych brodawek, tworzących obraz tzw. kamieni brukowych w obrębie spojówki tarczki górnej (ryc. 2e). Nierzadkie jest asymetryczne zajęcie obu powiek. W postaci rąbkowej występują liczne, zlokalizowane w obrębie rąbka lub spojówek, przezryste, galaretowate żółto-szare nacieki z uniesionymi białymi punktami lub złogami, znanymi jako plamki Trantasa-Hornera (złogi zdegenerowanych eozynofili i komórek nabłonkowych) i brodawki w obrębie rąbka rogówki, który może być pogrubiony i przymglony na obszarze 360° (ryc. 2d i 2g). Punktowe zmiany zapalne rogówki, makroerozje nabłonkowe, owrzodzenia (ryc. 2h) i płytki rogówkowe (ryc. 2i) są objawami zajęcia rogówki, po ustąpieniu których pozostają różnego stopnia blizny. Kliniczny obraz VKC różni się w zależności od regionu geograficznego – w krajach Europy Zachodniej przeważa postać powiekowa, a w krajach subtropikalnych postać rąbkowa, zwana również endemicznym tropikalnym zapaleniem rąbka i spojówek [11].

Atopowe zapalenie rogówki i spojówek (AKC, Atopic Keratoconjunctivitis) jest przewlekłym obustronnym procesem zapalnym obejmującym powieki, spojówki z możliwością uszkodzenia rogówki. Może być określony jako oczna manifestacja atopowego zapalenia skóry. Typowe objawy AKC mogą pojawiać się u pacjentów bez aktualnego zajęcia skóry. Cechą charakterystyczną są zmiany wypryskowe w obrębie powiek, a zmieniona skóra ma tendencję do pogrubienia, twardnienia i tworzenia bruzd (ryc. 2c). AKC może towarzyszyć kolonizacja *Staphylococcus aureus* w obrębie powiek, oraz dysfunkcja gruczołów Meiboma. Zaczerwienienie i obrzęk spojówek zlokalizowane są głów-

nie w obrębie dolnego załamka i spojówki powiekowej. Podobnie jak w przebiegu VKC, zajęte mogą być rąbek i rogówka. Zazwyczaj AKC występuje u młodych dorosłych i trwa do piątej dekady życia, ze szczytem zachorowań pomiędzy 30 a 50 rokiem życia. Komplikacje mogą obejmować włóknienie w obrębie spojówek, zapalenie rogówki o etiologii wirusowej – *herpes simplex*, stożek rogówki, odwarstwienie siatkówki, zaćmę i mogą prowadzić do trwałego pogorszenia wzroku. Dokładny wywiad medyczny poparty wynikami testów skórnych lub sIgE pozwala na zidentyfikowanie uczulenia na specyficzny alergen (patrz rozdział 6).

Olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek (GPC, Giant Papillary Conjunctivitis) jest niealergiczną reakcją nadwrażliwości powierzchni gałki ocznej, jako następstwo noszenia soczewek kontaktowych, protez ocznych, szwów po zabiegach operacyjnych i wgłobienia twardówki. We wczesnych stadiach GPC może przebiegać bezobjawowo, a pierwsze zmiany można zobaczyć podczas badania w lampie szczelinowej (ryc. 2f). U osób noszących soczewki kontaktowe pojawia się uczucie „ciała obcego” w oku, świąd, niewyraźne widzenie, zwiększona produkcja wydzieliny. Należy zrezygnować z noszenia soczewek jeśli narasta ich nietolerancja.

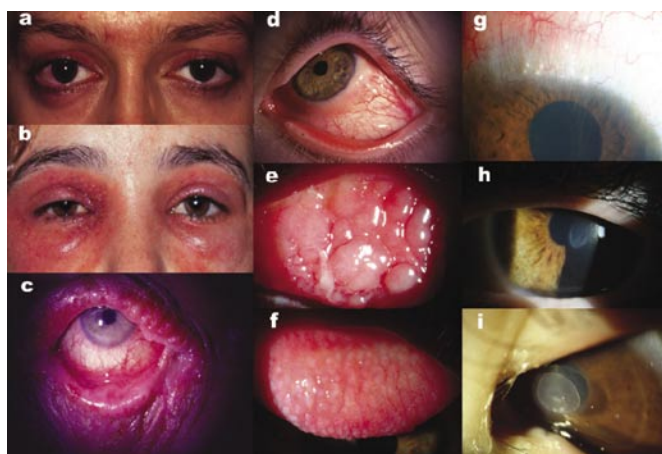
Kontaktowe zapalenie skóry powiek i spojówki (CBC, Contact Blepharoconjunctivitis) jest reakcją alergiczną/podrażnieniem na różne substancje podawane na skórę powiek lub do worka spojówkowego. Głównymi objawami są świąd i uczucie pieczenia powiek. W przebiegu CBC występuje obrzęk, rumień skóry powiek, zmiany wypryskowe lub lichenifikacja, zaczerwienienie spojówek oraz brodawki (ryc. 2b). Zmiany wypryskowe skóry powiek i brak zaczerwienienia spojówek wskazują, że czynnik drażniący miał bezpośredni kontakt tylko ze skórą powiek.

Szczególne jednostki chorobowe

Ostre alergiczne zapalenie spojówek jest ciężką, natychmiastową reakcją nadwrażliwości, trwającą od jednego do trzech dni. Objawia się intensywnym obrzękiem spojówek, zaczerwienieniem i obrzękiem powiek, łzawieniem oraz świądem. Objawy te są jedno- lub obustronne i wywołane są reakcją IgE-zależną, bądź IgE-niezależną reakcją alergiczną lub reakcją toksyczną. Objawy te mogą być również związane z systemową reakcją alergiczną na pokarmy lub leki [12].

Zawodowe zapalenie spojówek jest IgE-zależną reakcją alergiczną na czynniki powietrzno pochodne znajdujące się w miejscu pracy [13].

Wywołane lekami zapalenie spojówek jest chorobą spojówek o uporczywym, przewlekłym przebiegu (w wyniku reakcji alergicznej lub toksycznej na stosowane miejscowe związki chemiczne – leki, konserwanty), opisywane również jako polekowe. Reakcja toksyczna może pojawić się po podaniu kropli dospojówkowych, takich jak miejscowe leki przeciwjaskrowe, rozszerzające źrenicę lub leki alfa-adrenergiczne używane powszechnie jako środki zwężające naczynia, w postaci kropli przeciwalergicznych, które są sprzedawane bez recepty [14]. Miejscowe antybiotyki, krople dospojówkowe zawierające wyciągi z ziół i konserwanty,



Ryc. 2. Cechy kliniczne głównych chorób alergicznych oczu: (a) łagodne zaczerwienienie spojówek i obrzęk powiek w czterolletnim alergicznym zapaleniu spojówek; (b) zmiany skórne w kontaktowym zapaleniu spojówek i skóry powiek; (c) zmiany skórne w atopowym zapaleniu spojówek i rogówki; (d) postać rąbkowa wiosennego alergicznego zapalenia spojówek i rogówki (VKC); (e) postać powiekowa (tarczkowa) VKC z brodawkami olbrzymimi; (f) brodawki spojówki tarczkowej w olbrzymiobrodawkowym zapaleniu spojówek związanym z noszeniem soczewek kontaktowych; (g) plamki Trantasa w postaci rąbkowej VKC; (h) centralne owrzodzenie rogówki w VKC; (i) płytka rogówkowa w VKC.

takie jak chlorek benzalkonium, tiomersal, parabeny i kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA), mogą powodować reakcję toksyczną lub komórkową reakcję nadwrażliwości. Choroba charakteryzuje się intensywną i przetrwałą reakcją grudkową spojówek, związaną z ich przekrwieniem o różnym stopniu nasilenia, od łagodnego do intensywnego. Punkty łzowe mogą być obrzęknięte lub zablokowane przez nacieki komórkowe, czego następstwem jest łzawienie. Rogówka jest często objęta procesem chorobowym pod postacią rozsianego, punktowego zapalenia. Na skórze powiek może pojawiać się rumień, obrzęk lub przeczasy.

Zapalenie spojówek z podrażnienia, znane również jako toksyczne lub mechaniczne zapalenie spojówek, często mylone jest z alergią. Jest wynikiem zniszczenia połączeń pomiędzy komórkami nabłonka; efekt toksyczny na komórki nabłonka pojawia się po pojedynczej lub wielokrotnej ekspozycji na związki chemiczne. Dokładny wywiad medyczny oraz badanie pacjenta pozwala na wykluczenie etiologii alergicznej. Objawy kliniczne są podobne do objawów występujących w przebiegu zapalenia spojówek wywołanego przez leki.

4. Epidemiologia

Brak obecnie wystarczających danych dla obiektywnej oceny częstotliwości występowania chorób alergicznych oczu. Jedynie epidemiologia alergicznego nieżytu nosa i spojówek (ARC, *Allergic Rhinoconjunctivitis*) jest dobrze poznana. Według danych ISAAC (*International Study Asthma and Allergies in Childhood*) alergiczny nieżyt nosa i spojówek dotyka 1,4-39,7% dzieci i młodzieży. Przypadki oraz częstotliwość ARC wzrasta od okresu niemowlęcego i osiąga szczyt w dzieciństwie do okresu dojrzewania [15]. W 80% przypadków objawy rozwijają się u osób poniżej 20 roku życia. Według dokumentu ARIA, sezonowe alergiczne zapalenie nosa i spojówek występuje u 3-42% populacji (w zależności od różnych warunków klimatycznych i grup wiekowych), a forma przewlekła u 1-18% [9]. W badaniu przeprowadzonym na 458 duńskich dzieciach z następującymi chorobami: alergicznym nieżytem nosa (316), astmą oskrzelową (324) i wypryskiem (149), odsetek alergicznego zapalenia spojówek wynosił odpowiednio 42%, 24% i 30% przypadków [16].

W badaniu NHANES III przebadano 20,010 osób, z czego 40% zgłosiło przynajmniej jeden objaw alergicznej choroby oczu [17]. Występowanie alergicznych chorób oczu było blisko dwukrotnie częstsze, niż alergicznego nieżytu nosa, co może wskazywać, że alergiczne zapalenie spojówek jest najczęstszym objawem klinicznym alergii [18]. Spośród chorób alergicznych oczu najczęściej występuje sezonowe alergiczne zapalenie spojówek. Z drugiej strony częstotliwość występowania całorocznego zapalenia spojówek wydaje się być niedoszacowana zarówno przez okulistów jak i alergologów [19]. W kolejnym badaniu z udziałem 19,325 osób u 46% pacjentów chorujących na alergiczny nieżyt nosa PAC związane było ze współistniejącą alergią na roztocze kurzu domowego [20].

Wiosenne zapalenie spojówek i rogówki rzadko występuje w Europie Zachodniej. Szacuje się, że częstotliwość

występowania w Europie wynosi 3.2/10,000, z drugiej strony pojawia się endemicznie w krajach subtropikalnych [21]. VKC stanowi tam 3% do 46% chorób alergicznych oczu [10]. Ciepły klimat i ekspozycja na światło słoneczne mogą tłumaczyć znaczne różnice w częstości występowania choroby między regionami o różnej szerokości geograficznej.

Atopowe zapalenie rogówki i spojówek jest rzadką chorobą i nieznana jest częstotliwość jej występowania. Chociaż zajęcie narządu wzroku stwierdzono u 25-40% pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry, AKC występuje prawdopodobnie znacznie rzadziej. Podawana (w literaturze) liczba przypadków waha się w od 1 do 40% chorób alergicznych oczu, co jest prawdopodobnie wynikiem braku jasnej definicji tej choroby [10,17].

5. Patofizjologia

IgE-zależne alergiczne choroby oczu: SAC i PAC

Natychmiastową reakcją alergiczną w obrębie spojówek zapoczątkowuje zależna od IgE degranulacja komórek tucznych, znajdujących się w spojówce. Reakcja ta trwa około 20-30 minut, co wykazano odtwarzając warunki tej odpowiedzi podczas specyficznej prowokacji dospojówkowej (CAC) [22]. Charakteryzuje ją podwyższony poziom histaminy, tryptazy, prostaglandyn i leukotrienów w płynie łzowym [23]. Komórki tuczne spojówki są w 100% tryptazo (+) i chymazo (+). Wykazują również ekspresję IL-4, która odgrywa kluczową rolę w reakcji alergicznej, promując wzrost limfocytów T, różnicowanie się limfocytów w kierunku linii Th2 oraz produkcję IgE [24]. W późnej fazie spojówkowej reakcji alergicznej, w ciągu kilku godzin od początku aktywacji komórek tucznych, pojawia się nacieki z komórek zapalnych oraz ekspresja cząsteczek adhezyjnych [25]. Zaktywowane komórki tuczne uwalniają również wiele cytokin, które stymulują komórki nabłonkowe i fibroblasty do produkcji prozapalnych cytokin i chemokin [26] co prowadzi do przetrwałego zapalenia w obrębie spojówki.

Pacjenci chorujący na sezonowe alergiczne zapalenie spojówek wykazują przewagę fenotypu Th2 [27], ponadto obserwuje się u nich podwyższoną ekspresję cząsteczek adhezyjnych na komórkach nabłonkowych, jak również obniżoną gęstość elementów cytoszkieletu, co wskazuje na zmniejszoną zdolność ochronną nabłonka przed penetracją alergenu [28].

IgE-zależne i/lub IgE-niezależne choroby alergiczne oczu: VKC i AKC

Wiosenne zapalenie rogówki i spojówek jest przetrwałą i ciężką formą alergicznej choroby oczu, objawiającą się masywnym naciekiem limfocytów T, makrofagów, neutrofilii i w szczególności eozynofilii. Traktować ją można jako przetrwałą późną fazę reakcji [29]. Nie jest jasne dlaczego częstotliwość jej występowania różni się w zależności od wieku i regionu geograficznego. W przebiegu VKC opisywano zwiększoną liczbę limfocytów CD4+ Th2, zwiększoną ekspresję cząsteczek kostymulujących oraz obecność wielu cytokin i chemokin. Współdziałają one pobudzająco na miejscową produkcję IgE [30], biorą udział w patogenezie zajęcia rogówki oraz przebudowie tkanek [31-34]. Opisy-

wano alternatywne ścieżki zapoczątkowania zapalenia alergicznego: bezpośrednia aktywacja alergenowo swoistych limfocytów T przez antygeny lub bezpośrednia aktywacja komórek dendrytycznych [35]. W rzeczywistości swoiste IgE obecne są tylko u 50% pacjentów [36], co potwierdza koncepcję o obecności niezależnych od IgE dróg aktywacji. Ponadto, wiele systemów enzymatycznych, metaloproteinaz i ich inhibitorów może ulec pobudzeniu, prowadząc do aktywacji fibroblastów i przebudowy tkanek [37]. Kolejny ważny aspekt stanowi niespecyficzna nadreaktywność będąca częściowo następstwem upośledzonej ekspresji neuroreceptorów i neurotransmiterów [38].

Atopowe zapalenie rogówki i spojówek uważane jest za oczną manifestację atopowego zapalenia skóry. Pomimo, iż u 45% pacjentów nie wykazano żadnego swoistego uczulenia, często w AKC obserwuje się wysoki poziom IgE w surowicy lub uczulenie poliwalentne [39]. Wysoki poziom wielu różnych cytokin i chemokin w płynie łzowym wskazuje na aktywację odpowiedzi zarówno Th1 jak i Th2 [40,41]. AKC związane jest z jakościowymi i/lub ilościowymi zaburzeniami warstwy śluzowej filmu łzowego, co powoduje powstawanie śluzowej wydzieliny, zaburzenia w obrębie nabłonka, zespół suchego oka i obniżoną stabilność filmu łzowego [42]. Możliwy jest również udział mechanizmów związanych z aktywacją receptorów odpowiedzi wrodzonej (receptory Toll podobne), odgrywających istotną rolę w przewlekłych procesach zapalnych [43].

Niezależna od IgE choroba alergiczna oczu: CBC

Kontaktowe zapalenie powiek lub kontaktowe zapalenie powiek i spojówek związane jest z reakcją alergiczną typu późnego, mediowaną przez limfocyty T, w odpowiedzi na hapteny (niepełne antygeny), które stają się immunogenne tylko po połączeniu z białkami tkankowymi [14].

Niealergiczna nadwrażliwość narządu wzroku: GPC

Na powstanie GPC wpływają dwa czynniki: powtarzający się bodziec mechaniczny oraz nieprawidłowa odpowiedź zapalna spojówki. Drobne urazy spojówek mogą być spowodowane przez wszystkie rodzaje szkielek kontaktowych. Rodzaj soczewek, skład polimeru, okres noszenia przez pacjenta szkielek kontaktowych oraz sposób ich dopasowania mogą wpływać na rozwój GPC. Mechaniczne podrażnienie może również stymulować napływ komórek dendrytycznych, co potencjalnie sprzyja prezentacji antygeny i zainicjowaniu swoistej odpowiedzi immunologicznej [44].

6. Diagnostyka alergii oczu

Obecnie stosuje się trzy rodzaje badań diagnostycznych: a) potwierdzające nadwrażliwość IgE-zależną; b) potwierdzające nadwrażliwość IgE-niezależną; oraz c) specjalistyczne badania okulistyczne.

a) W celu potwierdzenia nadwrażliwości IgE-zależnej powinny być wykonane testy skórne na pyłki, roztocze kurzu domowego, sierść zwierząt domowych i *Alternaria* [6,7]. W przypadku podejrzenia ekspozycji na inne alergen, w oparciu o historię choroby, powinno się wykonać odpowiednie testy (karaluchy, pleśń i lateks) lub z alergenami pokarmowymi.

Jeśli testy skórne nie są zgodne z wywiadem albo są przeciwwskazane, oznacza się specyficzne IgE w surowicy. Wykorzystuje się tę metodą również zamiast testów skórnych, celem oceny ilościowej specyficznych IgE dla alergenów natywnych i/lub ich oczyszczonych składników. Metoda badania alergenów rekombinowanych (CRD, *Component Resolved Diagnosis*), oparta na badaniu czystych cząsteczek alergenowych (stosowanie mikromacierzy lub rekombinowanych alergenowo specyficznych IgE), może być w przyszłości pomocna w diagnostyce pacjentów z uczuleniem wieloważnym [45].

Oznaczanie całkowitego poziomu IgE w surowicy nie jest już uważane za niezbędny test diagnostyczny, ponieważ prawidłowa wartość nie wyklucza alergii. Zastępczo, pomocny może być wieloalergenowy test przesiewowy [9].

Test prowokacji dospojówkowej (CPT)/Spojówkowa próba prowokacyjna (CAC)

Przy pomocy CAC można określić lub potwierdzić, który alergen (alergeny) jest odpowiedzialny za wystąpienie objawów okulistycznych [22]. Przed testem u pacjenta nie powinny być obecne żadne objawy alergiczne, w tym stan zapalny oka. W Europie dostępne są wystandaryzowane alergen [46] do wykonania testu (w Polsce niedostępne), a ogólne objawy uboczne (uogólniony świąd, skurcz oskrzeli, anafilaksja) są rzadkie.

Test ten jest przydatny w ocenie specyficznej odpowiedzi spojówkowej u osób z ujemnymi wynikami w kierunku atopii (ujemne testy skórne lub brak specyficznych IgE) a dodatnim wywiadem w kierunku alergii oczu [47]; ponadto w ocenie wyników leczenia przeciwalergicznego i immunoterapii swoistej [22].

b) W celu potwierdzenia nadwrażliwości IgE niezależnej konieczne jest wykonanie testów płatkowych przy użyciu europejskiego zestawu [48] i podejrzanych kosmetyków. W zależności od wyników wywiadu używane są odpowiednie zestawy. Należy pamiętać, że skóra powiek różni się całkowicie od skóry na plecach, pod względem grubości warstw nabłonka i skóry właściwej. Jeśli wyniki testów płatkowych są negatywne, należy wykonać test powtarzalnej otwartej aplikacji (ROAT) lub test aplikacji. Przy podejrzeniu, że przyczyną są miejscowo podawane leki należy wykonać testy płatkowe dla kropli ocznych i ich składników oraz powtarzany test otwartej aplikacji (ROAT).

c) Specjalistyczne badania okulistyczne są konieczne, gdy wyniki tradycyjnych testów alergologicznych są ujemne.

Cyodiagnostyka spojówek może być pomocna w ocenie zapalenia spojówek w fazie aktywnej. Wykorzystuje się różne metody: cytologię łez, zeszkrobiny spojówkowe czy cytologię szczoteczkową (modyfikacja Cytobrush).

Cytologia impresyjna jest wskazana w ocenie patologii komórek nabłonka [50]. Występowanie eozynofili jest istotnym dowodem obecności zapalenia alergicznego, podczas gdy ich nieobecność nie wyklucza etiologii alergicznej.

Całkowity poziom IgE w łzach może wzrastać u pacjentów z alergicznym zapaleniem spojówek, co sugeruje, że pomiar IgE w łzach może być pomocny w rozpoznawaniu alergicznego zapalenia spojówek [51].

Metoda oznaczania **specyficznego IgE w łzach** jest taka sama, jak używana do oznaczania IgE w surowicy; ale brak jest standaryzacji i norm referencyjnych w odniesieniu do oczu. Porównanie poziomu IgE w łzach/surowicy z uwzględnieniem parametru przesiąkania surowicy, np. albumin mogą potwierdzać miejscową produkcję IgE [52]. Jednakże trudności w zebraniu łez, ich rozcieńczenie i trudności w ocenie ilościowej stwarzają duże ograniczenia techniczne i z tego powodu spojówkowy test prowokacyjny jest właściwszą metodą oceny specyficznej odpowiedzi spojówkowej.

Poziom **eozynofilowego białka kationowego (ECP)** w łzach istotnie wzrasta we wszystkich postaciach alergicznego zapalenia spojówek [53] i jest skorelowany z ciężkością zmian rogówkowych w agresywnej fazie VKC [53]. W VKC poziom ECP w surowicy jest często jedynym nieprawidłowym wskaźnikiem laboratoryjnym [36].

W alergii oczu podejmuje się aktualnie badania mediatorów zapalenia w filmie łzowym w celu znalezienia „markera choroby” oraz dla lepszego zrozumienia zaangażowanych mechanizmów immunologicznych oraz określenia potencjalnych celów interwencji terapeutycznej.

Nadzieję w tym zakresie budzi metoda cytometrii przepływowej z zastosowaniem wieloparametrowej analizy (*Multiplex bead-based cytometry, Membrane or multiwell arrays*). Metoda ta pozwala na równoczesne pomiary różnych mediatorów w próbce kilku mikrolitów łez, co wydaje się stwarzać nowe możliwości diagnostyczne w przyszłości [31,32].

Chociaż metodami tymi można wykrywać kilka mediatorów, żaden nie jest wystarczająco wystandaryzowany, tak by mógł być brany pod uwagę jako bezsporny wskaźnik alergii oczu [50].

Ocena filmu łzowego przeprowadzana jest na podstawie przyżyciowych testów barwnych, celem oceny integralności nabłonka i czynności filmu łzowego. Fluoresceina barwi ubytki nabłonka, podczas gdy czerwień bengalska i zieleń lizaminy barwią martwe i uszkodzone komórki nabłonka. Stabilność filmu łzowego może być określona przy użyciu testu czasu przerwania filmu łzowego (BUT). Test Schirmera pozwalający ocenić wytwarzanie filmu łzowego jest powszechnie wykonywany w celu rozpoznania zespołu suchego oka.

Mikroskopia konfokalna przeprowadzana *in vivo* jest używana do badania wielu zapalnych i niezapalnych stanów, w tym ciężkich alergii oczu [54,55].

7. Rozpoznanie różnicowe

Wiele objawów klinicznych, w tym zaburzenia filmu łzowego, podostre i przewlekłe infekcje oraz niektóre zaburzenia autoimmunologiczne mogą imitować kliniczne cechy chorób powierzchni oczu z nadwrażliwości (tab. IV).

Łagodniejsze formy VKC mogą być mylone z przewlekłym alergicznym zapaleniem spojówek, pryszczkowym

zapaleniem spojówki i rogówki lub jaglicą (w obszarach endemicznych). Nawrotowe zapalenie brzegów powiek z zajęciem rogówki (oczny trądzik różowaty) może być mylone z AKC lub VKC. Łagodniejsze przypadki ocznego bliznowaciejącego pemfigoidu mogą przypominać objawy AKC. Zapalenie nadtwardówki i ostre przednie zapalenie błony naczyniowej są bolesnymi jednostronnymi stanami, które są związane z zaburzeniami autoimmunologicznymi.

8. Leczenie alergii oczu

Postępowanie w alergicznych schorzeniach narządu wzroku polega na unikaniu alergenów, leczeniu farmakologicznym, immunoterapii, a także edukacji pacjentów.

Zaleca się stosowanie rekomendacji ARIA dotyczące unikania alergenów [9], ponadto noszenie okularów słonecznych, celem zmniejszenia ekspozycji powierzchni oczu na alergeny powietrzno pochodne.

Stosowanie zimnych okładów zmniejsza nasilenia objawów (szczególnie świądu), a substancje nawilżające (tzw. sztuczne łzy) poprawiają czynność powierzchni ochronnej oka.

Problemem jest fakt, że większość pacjentów z SAC i PAC bez konsultacji z lekarzem stosuje leki objawowe lub jest leczonych przez farmaceutów lub lekarzy rodzinnych [4].

Leki przeciwalergiczne

Dostępne obecnie leki miejscowe należą do kilku różnych grup farmakologicznych: leków obkurczających naczynia krwionośne, przeciwhistaminowych, stabilizatorów komórek tucznych, stabilizatorów komórek tucznych z aktywnością przeciwhistaminową, nazywanych środkami o „podwójnym działaniu”, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kortykosteroidów i inhibitorów kalcyneuryny.

W przewlekłych postaciach alergii oczu, w celu zminimalizowania toksycznego wpływu środków konserwujących na powierzchnię oczu, powinno się stosować krople bez konserwantów w jednorazowych pojemnikach.

Leki zwężające naczynia krwionośne są alfa-adrenergicznymi agonistami, zatwierdzonymi do stosowania miejscowego celem zmniejszenia przekrwienia spojówkowego. Poza tym mają słaby wpływ na inne objawy alergiczne. Wiele z tych produktów jest dostępnych na świecie. Chociaż są one dobrze znane i szeroko stosowane, ich krótki czas działania (dwie godziny lub krócej), silne uczucie pieczenia oraz zjawisko tachyfilaksji, ogranicza ich wartość leczniczą w porównaniu z nowszymi lekami przeciwalergicznymi [56] (klasa D).

Miejscowe leki zwężające naczynia krwionośne, ze względu na swoje niespecyficzne działanie i brak wpływu na różne etapy reakcji alergicznej, z reguły nie są rekomendowane do leczenia schorzeń alergicznych oczu.

Miejscowe leki przeciwhistaminowe są konkurencyjnymi antagonistami receptora H1 o różnej swoistości, sile i czasie działania. Leki pierwszej generacji: feniramina i antazolina są bezpieczne ale powodują uczucie pieczenia po podaniu, cechuje je szybki początek, ale krótkotrwałe i słabe działanie [57] (klasa D). Są one nadal dostępne bez recepty w połączeniu z lekami zwężającymi naczynia krwionośne.

Antagoniści receptorów H1 drugiej generacji: lewokabastyna i emedastyna mają dłuższy czas działania (cztery do sześciu godzin) i są lepiej tolerowane, niż stare preparaty przeciwhistaminowe [56]. Oba leki są skuteczne w działaniu i dobrze tolerowane, także przez dzieci [58] (klasa C). Mogą być stosowane w połączeniu ze stabilizatorami komórek tucznych, jako leczenie podtrzymujące, przez cały okres występowania alergii.

Doustne leki przeciwhistaminowe mają udowodnioną skuteczność w usuwaniu objawów ze strony nosa i spojówki [9,57] (klasa C). Według ARIA leki przeciwhistaminowe drugiej generacji są tak samo skuteczne jak preparaty I-jej generacji ale mają słaby efekt nasenny i nie wykazują aktywności antycholinergicznnej [9] (klasa C).

Jeśli objawy ze strony oczu są wiodące w obrazie choroby alergicznej lub są jej pierwszym objawem preferowane są miejscowe leki przeciwhistaminowe przed doustnymi. Krople do oczu przynoszą szybszą ulgę w ustępowaniu objawów ocznych niż leki podawane ogólnie. Udowodniono, że terapia łączona lekami przeciwhistaminowe doustnymi i w kroplach dospojówkowych jest skuteczniejsza od samej terapii ogólnej [56,57] (klasa C).

Stabilizatory komórek tucznych hamują ich degranulację poprzez przerwanie łańcucha międzykomórkowych sygnałów, wynikających z aktywacji receptorów IgE [59]. Zasto-

sowane profilaktycznie hamują uwalnianie mediatorów preformowanych oraz kaskady kwasu arachidonowego i są skuteczne w zmniejszaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych alergii oczu.

Wiele substancji czynnych jest dostępnych do stosowania miejscowego, w tym 2 i 4% kromoglikan sodu, 2% nedokromil, 0,1% lodoksamid, 4% kwas spaglumowy i 0,1% pemirolast (nieдоступny w Europie) [60].

Wszystkie one wymagają okresu nasycenia (do dwóch tygodni) i częstego podawania (3-4 razy/dobę), co czasem jest przyczyną słabej współpracy ze strony pacjenta [57] (klasa C).

Cząsteczki przeciwalergiczne o podwójnym działaniu, takie jak azelastyna, epinastyna, ketotifen i olopatadyna [56] mają tę przewagę, że po ich podaniu szybko ustępują objawy (dzięki działaniu przeciwhistaminowemu), a w połączeniu z długotrwałą skutecznością, wynikającą ze stabilizacji mastocytów [56], umożliwiającą podawanie leku dwa razy dziennie (0,2% olopatadyna podawana 1 raz dziennie nie jest dostępna w Europie). Drobne odmierności pomiędzy lekami z tej grupy warunkują różną indywidualną odpowiedź kliniczną.

U pacjentów z SAC olopatadyna, ketotifen i epinastyna okazały się bardziej skuteczne w zapobieganiu świądu i przekrwienia niż fluorometolon [61] (klasa B).

Tabela IV. Diagnostyka różnicowa alergii oczu

Zaburzenia filmu łzowego (suche oko)
<ul style="list-style-type: none"> Suche oko jest spowodowane zmniejszoną produkcją łez lub zwiększonym ich parowaniem. Suche oko występuje częściej u osób dorosłych i jest związane z układowymi zaburzeniami immunologicznymi lub starzeniem się. Zaburzenia filmu łzowego mogą jednak pojawić się w każdym wieku. Objawy to podrażnienie, uczucie piasku, pieczenie, uczucie ciała obcego ale także świąd. Stan suchego oka może być pogarszany przez niektóre leki, w tym doustne antyhistaminiki lub może pojawić się równoległe z alergią.
Podostre i przewlekłe stany infekcyjne
<ul style="list-style-type: none"> W bakteryjnym zapaleniu spojówek wydzielina jest z reguły ropna i zasychająca na powiekach po przebudzeniu. Wirusowe zapalenie spojówek często współwystępuje z infekcją górnych dróg oddechowych. Przekrwienie spojówki, jej obrzęk, śluzowa wydzielina i podnabłonkowe przymglenia rogówki wskazują na infekcję wirusową. Mięczak zakaźny jest jednostronną zmianą charakteryzującą się typowymi zmianami skóry powiek lub ich brzegów. Chlamydowe zapalenie spojówek to przetrwałe lub przewlekłe zapalenie z obecnością grudek.
Stany zapalne
<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie brzegów powiek jest częstym schorzeniem charakteryzującym się przekrwieniem brzegów powiek, podrażnieniem oczu, świądem i dyskomfortem spowodowanym infekcją gronkowcową brzegów powiek, zapaleniem gruczołów Meiboma z obecnością lub bez łojotoku. Zapalenie brzegów powiek i zespół suchego oka często towarzyszy łojotokowemu i atopowemu zapaleniu skóry, łuszczycy i trądzikowi różowatemu. Bliznowaciejący pemfigoid oczny w swoim wczesnym stadium występuje pod postacią przewlekłego zapalenia spojówek, z podnabłonkowym włóknieniem w kącie wewnętrznym spojówek.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID, *Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug*). Ketorolak w stężeniu 0,5% jest jedynym NSAID zaaprobowanym przez FDA do leczenia świądu oczu w sezonowym alergicznym zapaleniu spojówek [62] (klasa D). Niesteroidowe leki przeciwzapalne, poprzez blokowanie syntezy prostaglandyn, szczególnie PGD₂, częściowo hamują reakcję alergiczną, zainicjowaną degranulacją komórek tucznych. Inne NSAID, takie jak diklofenak, mogą również częściowo opanowywać objawy sezonowego alergicznego zapalenia spojówek oraz wiosennego zapalenia spojówek i rogówki [63] (klasa D). Leki te powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z nietolerancją na NSAID w wywiadzie.

Glikokortykosteroidy

Miejscowe glikokortykosteroidy nie powinny być stosowane w leczeniu SAC i PAC ale ich okresowe podawanie jest nieuniknione w terapii VKC i AKC. Glikokortykosteroidy nie stabilizują bezpośrednio komórek tucznych i nie hamują uwalniania histaminy. Mogą jednak modulować odpowiedź mastocytów poprzez hamowanie produkcji cytokin oraz rekrutacji i aktywacji komórek zapalnych. Nie są to leki pierwszego rzutu w leczeniu alergii oczu, są natomiast najskuteczniejszymi związkami przeciwzapalnymi w aktywnej fazie choroby alergicznej.

Zaleca się miejscowo podawanie tzw. "miękkich" glikokortykosteroidów (jako leków pierwszego rzutu) w zapaleniu o umiarkowanym nasileniu. Należą do nich fluorometolon, medryson, loteprednol, rimeksolon i dezonid w postaci kropli do oczu (klasa D).

W ciężkich zapaleniach alergicznych powinny być stosowane prednizolon, deksametazon i betametazon w postaci kropli do oczu, w najmniejszej skutecznej dawce i przez jak najkrótszy czas.

Efekt terapeutyczny tych leków, a także ewentualne objawy uboczne (podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, z możliwością przejścia w jaskrę, zaćma, nadkażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze) muszą być monitorowane przez okulistę, a dawka powinna być powoli zmniejszana w ciągu kilku dni. W leczeniu ciężkiej ostrej postaci wyprysku skóry powiek zalecane jest leczenie 1% kremem z hydrokortyzonem stosowanym miejscowo.

Glikokortykosteroidy podawane donosowo nie są terapią pierwszego rzutu w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek, jednakże u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa i oczu stwierdzono poprawę objawów ocznych po podaniu pirośluzanu mometazonu [64] i flutikazonu [65] (klasa A).

Inhibitory kalcyneuryny nie zostały zarejestrowane w Europie ani w USA do leczenia alergii oczu (zarejestrowane są tylko w Japonii) i ich stosowanie powinno być zarezerwowane do wybranych pacjentów leczonych w ośrodkach referencyjnych.

W wielu pracach wykazano kliniczną korzyść zastosowania 1 lub 2% kropli do oczu z cyklosporyną (CsA) w leczeniu ciężkich postaci VKC i AKC; zmniejszeniu ulegały objawy przedmiotowe i podmiotowe, bez znaczących objawów

ubocznych (klasa D) [66,67]. Forma emulsji do stosowania w okulistyce w stężeniu 0,05% została zaaprobowana przez FDA do leczenia zespołu suchego oka. Miejscowo podawana 0,05% CsA u pacjentów ze steroidozależnym VKC nie była skuteczniejsza od placebo jako czynnik „oszczędzający” podawanie steroidów [68] (klasa B). Była jednak skuteczna w długotrwałym zapobieganiu nawrotom VKC w porównaniu z miejscowo podawanym ketotifenem [69] (klasa A). W Japonii 1% roztwór wodny CsA stosowany u dużej grupy pacjentów z VKC i AKC okazał się skuteczny i bezpieczny [70] (klasa C). Do leczenia atopowych chorób powiek w postaciach umiarkowanej do ciężkiej dopuszczone są tacrolimus i pimecrolimus w postaci kremu [71]. Chociaż u pacjentów istnieje ryzyko powikłań infekcyjnych, 0,1% Tacrolimus [72] (klasa C) i maść 0,03% [73] oraz 1% pimecrolimus [74] (klasa A) mają udowodnioną skuteczność w leczeniu ciężkich schorzeń alergicznych oczu z zajęciem powiek, chociaż istnieje ryzyko powikłań infekcyjnych.

Immunoterapia swoista (SIT *specific immunotherapy*), zarówno podskórna jak i podjęzykowa, stosowana w różnych schematach podawania okazała się skuteczna w leczeniu pacjentów z SAC i ARC [75]. Większość badań przeprowadzono u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i oczu, tylko w niewielu pracach badano pacjentów z izolowanym SAC czy PAC, a w jednym z VKC [75].

SIT okazywała się skuteczna w zmniejszaniu natężenia objawów ocenianych sumarycznie jak i każdego z osobna (redukcja świądu aż do 40%) i zużycia kropli do oczu (redukcja aż do 63%) u osób z ARC lub SAC, ale nie z PAC [75,76] (klasa A).

Tylko w kilku badaniach specyficzny CPT był wykonywany przed i po immunoterapii, celem oceny wrażliwości pacjenta na alergen. We wszystkich tych przypadkach obserwowano wzrost progu wrażliwości na prowokację alergenową [77] (klasa A).

9. Praktyczne leczenie alergii oczu

Patrz tabela V.

10. Niewyjaśnione problemy alergii oczu

Nadal nie jest jasne czy narząd wzroku jest rzeczywiście, u niektórych osób atopowych, jedynym objętym chorobą narządem oraz jaka jest przyczyna ciężkiego przebiegu i braku skuteczności terapii niektórych przewlekłych postaci alergii oczu. Badania prowadzone nad alergią oczu są ograniczone z powodu braku środków finansowych i zainteresowania niewielkiej liczby naukowców. W celu poprawy naszego zrozumienia tych chorób istnieje potrzeba większej liczby badań podstawowych.

Badania farmakologiczne i immunologiczne wskazują na nowe możliwości modyfikacji immunologicznej odpowiedzi w narządzie wzroku. Patrząc z nadzieją w przyszłość, należy oczekiwać, że postęp ten będzie trwał i doprowadzi w końcu do całkowitej kontroli alergii oczu o średnim lub ciężkim nasileniu.

Tabela V. Praktyczne aspekty leczenia chorób alergicznych oczu

A. Jak leczyć IgE-zależne choroby alergiczne oczu: SAC, PAC

- Unikanie klinicznie istotnych alergenów jest pierwszym krokiem prewencji chorób alergicznych oczu.
- Miejscowo stosowane leki przeciwhistaminowe, stabilizatory komórek tucznych lub mające podwójny profil są lekami pierwszego wyboru.
- Unikać stosowania miejscowych glikokortykosteroidów, gdyż rzadko są konieczne.
- Miejscowe leki obkurczające naczynia powinny być stosowane ostrożnie.
- Systemowe leki przeciwhistaminowe powinny być podawane w ostrych reakcjach lub kiedy objawy oczne współistnieją z objawami innych chorób alergicznych.
- Rozważyć zastosowanie immunoterapii gdy specyficzne uczulenie jest główną przyczyną choroby alergicznej oczu.

B. Jak leczyć przewlekłe formy chorób alergicznych oczu (IgE-zależne i IgE-niezależne): VKC/AKC

- Unikanie specyficznych i niespecyficznych czynników drażniących jest pierwszym krokiem prewencji chorób alergicznych oczu.
- Stosować zimne okłady, dbać o odpowiednią higienę oczu, stosować środki nawilżające.
- Miejscowo stosowane leki przeciwhistaminowe, stabilizatory komórek tucznych lub mające podwójny profil są lekami pierwszego wyboru, ale może być konieczne stosowanie ich wspólnie. Leki te powinny być aplikowane często w ciągu dnia i podczas całego sezonu.
- Miejscowe glikokortykosteroidy powinny być stosowane w krótkiej, przerywanej terapii.
- Miejscowe inhibitory kalcyneuryny mogą być stosowane u pacjentów będących pod opieką wyspecjalizowanych ośrodków (leczenie pozarejestryjne w EU).
- Systemowe leki przeciwalergiczne powinny być stosowane kiedy objawy oczne współistnieją z objawami innych chorób alergicznych.

C. Jak leczyć IgE-niezależne choroby oczu: CBC

- Unikać czynników drażniących i/lub uczulających alergenów.
 - Higiena oczu.
 - Emolienty.
 - Miejscowe glikokortykosteroidy w postaci maści lub kremów powinny być stosowane w ostrych reakcjach skóry powiek, preferencyjnie glikokortykosteroidy o niskiej sile działania, takie jak hydrokortyzon, dezonid i triamcinolon acetonidu.
 - Doustne leki przeciwhistaminowe mogą być stosowane w celu złagodzenia świądu powiek i zapalenia.
 - Miejscowe inhibitory kalcyneuryny mogą być stosowane w ciężkich przypadkach u pacjentów będących pod opieką wyspecjalizowanych ośrodków (leczenie pozarejestryjne w EU).
-

References

- Petricek I, Prost M, Popova A. The differential diagnosis of red eye: a survey of medical practitioners from Eastern Europe and the Middle East. *Ophthalmologica* 2006; 220: 229-37.
- Smith AF, Pitt AD, Rodruiguez AE i wsp. The economic and quality of life impact of seasonal allergic conjunctivitis in a Spanish setting. *Ophthalmic Epidemiol* 2005; 12: 233-42.
- Pitt AD, Smith AF, Lindsell L i wsp. Economic and quality-of-life impact of seasonal allergic conjunctivitis in Oxfordshire. *Ophthalmic Epidemiol* 2004; 11: 17-33.
- Palmares J, Delgado L, Cidade M i wsp. Allergic conjunctivitis: a national cross-sectional study of clinical characteristics and quality of life. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20: 257-64.
- Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-6.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J i wsp. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R i wsp. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
- Leonardi A, De Dominicis C, Motterle L. Immunopathogenesis of ocular allergy: a schematic approach to different clinical entities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 429-35.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*; 126: 466-76.
- Uchio E, Kimura R, Migita H i wsp. Demographic aspects of allergic ocular diseases and evaluation of new criteria for clinical assessment of ocular allergy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 291-6.
- Diallo JS. Tropical endemic limboconjunctivitis. *Rev Int Trach Pathol Ocul Trop Subtrop* 1976; 53: 71-80.
- Limsuwan T, Demoly P. Acute symptoms of drug hypersensitivity (urticaria, angioedema, anaphylaxis, anaphylactic shock). *Med Clin North Am* 2010; 94: 691-710.
- Wittczak T, Pas-Wyroilak A, Palczynski C. [Occupational allergic conjunctivitis]. *Med Pr* 2007; 58: 125-30.
- Baudouin C. Allergic reaction to topical eyedrops. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 459-63.
- Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR i wsp. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009; 64: 123-48.
- Gradman J, Wolthers OD. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 524-6.
- Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 778-83 e6.
- Meltzer EO. The prevalence and medical and economic impact of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S805-28.
- Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1019-32.
- Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A i wsp. Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life? *Allergy* 2005; 60: 882-7.
- Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A i wsp. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1097-102.
- Abelson MB, Chambers WA, Smith LM i wsp. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 84-8.
- Leonardi A, Borghesan F, Faggian D i wsp. Tear and serum soluble leukocyte activation markers in conjunctival allergic diseases. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 151-8.
- Anderson DF, Zhang S, Bradding P i wsp. The relative contribution of mast cell subsets to conjunctival TH2-like cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 995-1001.
- Fukushima A, Yamaguchi T, Ishida W i wsp. Role of VLA-4 in the development of allergic conjunctivitis in mice. *Mol Vis* 2006; 12: 310-7.
- Miyazaki D, Nakamura T, Toda M i wsp. Macrophage inflammatory protein-1alpha as a costimulatory signal for mast cell-mediated immediate hypersensitivity reactions. *J Clin Invest* 2005; 115: 434-42.
- Cook EB, Stahl JL, Lowe L i wsp. Simultaneous measurement of six cytokines in a single sample of human tears using microparticle-based flow cytometry: allergics vs. non-allergics. *J Immunol Methods* 2001; 254: 109-18.
- Hughes JL, Lackie PM, Wilson SJ i wsp. Reduced structural proteins in the conjunctival epithelium in allergic eye disease. *Allergy* 2006; 61: 1268-74.
- Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2002; 21: 319-39.
- Abu El-Asrar AM, Fatani RA, Missotten L i wsp. Expression of CD23/CD21 and CD40/CD40 ligand in vernal keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)* 2001; 15: 217-24.
- Leonardi A, Curnow SJ, Zhan H i wsp. 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.
- Leonardi A, Sathe S, Bortolotti M i wsp. Cytokines, matrix metalloproteinases, angiogenic and growth factors in tears of normal subjects and vernal keratoconjunctivitis patients. *Allergy* 2009; 64: 710-7.
- Shoji J, Inada N, Sawa M. Antibody array-generated cytokine profiles of tears of patients with vernal keratoconjunctivitis or giant papillary conjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol* 2006; 50: 195-204.
- Leonardi A, Brun P, Abatangelo G i wsp. Tear levels and activity of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-9 in vernal keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3052-8.
- Manzouri B, Ohbayashi M, Leonardi A i wsp. Characterization of dendritic cell phenotype in allergic conjunctiva: increased expression of Fc(epsilon)RI, the high-affinity receptor for immunoglobulin E. *Eye (Lond)* 2009; 23: 2099-104.
- Leonardi A, Busca F, Motterle L i wsp. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 406-10.
- Kumagai N, Fukuda K, Fujitsu Y i wsp. Role of structural cells of the cornea and conjunctiva in the pathogenesis of vernal keratoconjunctivitis. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25: 165-87.
- Motterle L, Diebold Y, Enriquez de Salamanca A i wsp. Altered expression of neurotransmitter receptors and neuromediators in vernal keratoconjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 462-8.
- Bonini S. Atopic keratoconjunctivitis. *Allergy* 2004; 59 Suppl 78: 71-3.
- Nivenius E, Montan PG, Chrysanthou E i wsp. No apparent association between periocular and ocular microcolonization and the degree of inflammation in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 725-30.
- Yamagami S, Ebihara N, Amano SY. Chemokine receptor gene expression in giant papillae of atopic keratoconjunctivitis. *Mol Vis* 2005; 11: 192-200.

42. Dogru M, Okada N, Asano-Kato N i wsp. Alterations of the ocular surface epithelial mucins 1, 2, 4 and the tear functions in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1556-65.
43. Bonini S, Micera A, Iovieno A i wsp. Expression of Toll-like receptors in healthy and allergic conjunctiva. *Ophthalmology* 2005; 112: 1528; discussion 1548-9.
44. Thakur A, Willcox MD. Contact lens wear alters the production of certain inflammatory mediators in tears. *Exp Eye Res* 2000; 70: 255-9.
45. Vieira T, Lopes C, Pereira AM i wsp. Microarray based IgE detection in poly-sensitized allergic patients with suspected food allergy - an approach in four clinical cases. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 172-80.
46. Mortemousque B, Fauquert JL, Chiambaretta F i wsp. [Conjunctival provocation test: recommendations]. *J Fr Ophtalmol* 2006; 29: 837-46.
47. Leonardi A, Battista MC, Gismondi M i wsp. Antigen sensitivity evaluated by tear-specific and serum-specific IgE, skin tests, and conjunctival and nasal provocation tests in patients with ocular allergic disease. *Eye* 1993; 7: 461-4.
48. Bourke J, Coulson I, English J. Guidelines for care of contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 877-85.
49. Le Coz CJ, Sasseville D. [Interpretation and relevance of patch testing: false-positive and false-negative test reactions, compound allergy, cross-sensitivity]. *Ann Dermatol Venerol* 2009; 136: 610-6.
50. Leonardi A. In-vivo diagnostic measurements of ocular inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 464-72.
51. Mimura T, Usui T, Mori M i wsp. Relation Between Total Tear IgE and Specific Serum IgE in Seasonal Allergic Conjunctivitis. *Cornea* 2011; 30: 790-5.
52. Batellier L, Poilane C, Rault J i wsp. [Measurement of total IgE in tears : the adaptation of an immunoenzyme technique and the value of investigating locally produced IgE in the diagnosis of chronic conjunctivitis]. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999; 57: 469-73.
53. Leonardi A, Jose PJ, Zhan H i wsp. Tear and mucus eotaxin-1 and eotaxin-2 in allergic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2003; 110: 487-92.
54. Hu Y, Matsumoto Y, Adan ES i wsp. Corneal in vivo confocal scanning laser microscopy in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2008; 115: 2004-12.
55. Leonardi A, Lazzarini D, Bortolotti M i wsp. Corneal Confocal Microscopy in Patients with Vernal Keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2012; 119: 509-15.
56. Abelson MB, McLaughlin JT, Gomes PJ. Antihistamines in ocular allergy: are they all created equal? *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 205-11.
57. Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs* 2005; 65: 215-28.
58. Verin P, Easty DL, Secchi A i wsp. Clinical evaluation of twice-daily emedastine 0.05% eye drops (Emadine eye drops) versus levocabastine 0.05% eye drops in patients with allergic conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 691-8.
59. Cook EB, Stahl JL, Barney NP i wsp. Mechanisms of antihistamines and mast cell stabilizers in ocular allergic inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1: 167-80.
60. Yanni JM, Miller ST, Gamache DA i wsp. Comparative effects of topical ocular anti-allergy drugs on human conjunctival mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 541-5.
61. Borazan M, Karalezli A, Akova YA i wsp. Efficacy of olopatadine HCl 0.1%, ketotifen fumarate 0.025%, epinastine HCl 0.05%, emedastine 0.05% and fluorometholone acetate 0.1% ophthalmic solutions for seasonal allergic conjunctivitis: a placebo-controlled environmental trial. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 549-54.
62. Ballas Z, Blumenthal M, Tinkelman DG i wsp. Clinical evaluation of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38 Suppl: 141-8.
63. Tauber J, Raizman MB, Ostrov CS i wsp. A multicenter comparison of the ocular efficacy and safety of diclofenac 0.1% solution with that of ketorolac 0.5% solution in patients with acute seasonal allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 1998; 14: 137-45.
64. Bielory L, Chun Y, Bielory BP i wsp. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2011; 66: 686-93.
65. Kaiser HB, Naclerio RM, Given J i wsp. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1430-7.
66. Pucci N, Novembre E, Cianferoni A i wsp. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 298-303.
67. Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18: 352-61.
68. Daniell M, Constantinou M, Vu HT i wsp. Randomised controlled trial of topical ciclosporin A in steroid dependent allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 461-4.
69. Lambiase A, Leonardi A, Sacchetti M i wsp. Topical cyclosporine prevents seasonal recurrences of vernal keratoconjunctivitis in a randomized, double-masked, controlled 2-year study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 896-897 e9.
70. Ebihara N, Ohashi Y, Uchio E i wsp. A large prospective observational study of novel cyclosporine 0.1% aqueous ophthalmic solution in the treatment of severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25: 365-72.
71. Rikkers SM, Holland GN, Drayton GE i wsp. Topical tacrolimus treatment of atopic eyelid disease. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 297-302.
72. Vichyanond P, Tantimongkolsuk C, Dumrongkigchaiporn P i wsp. Vernal keratoconjunctivitis: Result of a novel therapy with 0.1% topical ophthalmic FK-506 ointment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 355-8.
73. Attas-Fox L, Barkana Y, Iskhakov V i wsp. Topical tacrolimus 0.03% ointment for intractable allergic conjunctivitis: an open-label pilot study. *Curr Eye Res* 2008; 33: 545-9.
74. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 144-56.
75. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A i wsp. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD007685.
76. Frolund L, Durham SR, Calderon M i wsp. Sustained effect of SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet on rhinoconjunctivitis quality of life. *Allergy* 2010; 65: 753-7.
77. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A i wsp. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1263-72.