

Choroby alergiczne oczu

RADOSŁAW GAWLIK, KRYSZYNA DANEK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii
Śląska Akademia Medyczna w Katowicach
Kierownik: Prof.dr hab. Edmund Rogala

W przedstawionej pracy autorzy pragnęli zaprezentować aktualne poglądy na temat etiologii oraz problemów klinicznych chorób alergicznych oczu. Rozwój immunologii umożliwił w wielu przypadkach wyjaśnienie procesów patofizjologicznych omawianej grupy chorób oraz pozwolił na ich skuteczniejsze leczenie. Przedstawiono również propozycje leczenia.

W ostatnich latach notuje się wzrastającą ilość chorych ze skazą atopową [14,23]. Jednym z narządów dotkniętych alergią jest narząd wzroku. Alergiczne choroby oczu, poza atopowym i wiosennym zapaleniem spojówek oraz rogówki, rzadko prowadzą do utraty wzroku. Dla alergologa choroby te jawią się jako problem kontynuowania samodzielnego leczenia przekrwionych i swędzących spojówek oczu bądź skierowania na konsultację okulisty. Spojówka oka ze względu na kontakt ze środowiskiem zewnętrznym jest stale narażona na styczność z różnorodnymi alergenami.

U osób ze skazą atopową wywołuje to alergiczną reakcję zapalną polegającą na wyzwoleniu licznej grupy mediatorów, cytokin a przede wszystkim nacieku komórek immunokompetentnych. W oparciu o dotychczasowe badania większość reakcji alergicznych w obrębie spojówek zaliczyć należy do typu I, IVa i IVc wg Gella i Coombsa w modyfikacji B.Kay'a [21].

Reakcja zapalna toczy się przeważnie w błonie śluzowej jaką jest spojówka oka, zawierająca bardzo dużą ilość mastocytów (90% mastocytów obecnych w oku, z czego większość to MCtc), eozynofików, limfocytów, naczyń krwionośnych oraz limfatycznych [3,25]. Zapalenie spojówek może być przejawem alergii wielonarządowej, towarzysząc atopowemu zapaleniu skóry, astmie oskrzelowej i alergii pokarmowej.

Rozważając przyczyny zapalenia spojówek nie wolno zapominać o czynnikach fizycznych (wiatr, słońce), chemicznych, bakteryjnych i wirusowych. Najlepiej poznanym schorzeniem alergicznym przebiegającym z zajęciem oczu jest zapalenie spojówek związane z pyłkowicą (Seasonal allergic conjunctivitis - SAC), którego obraz kliniczny opisał po raz pierwszy w 1819 roku Bostock, zaś Blackley w 1873 roku wykazał związek pomiędzy pyleniem traw a występowaniem dolegliwości. Po dzień dzisiejszy pozostaje jedyną chorobą alergiczną oczu, której mechanizm został w pełni wyjaśniony. W

pozostałych przejawach alergii ocznej współistnieją bardziej złożone podstawy immunologiczne prowadzące do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego. W patogenezie całorocznego alergicznego zapalenia spojówek, wiosennego zapalenia spojówek i rogówki (vernal keratoconjunctivitis VKC), atopowego zapalenia spojówek i rogówki, olbrzymobrodawkowego zapalenia spojówek (Giant papillary conjunctivitis GPC), (contact blepharoconjunctivitis - ConBC) mogą uczestniczyć pozostałe typy reakcji alergicznych ze szczególnym udziałem reakcji opóźnionej [18]. Przyczyną rozwijających się zmian jest reakcja alergenu z przeciwciałem opłaszczającym na powierzchni komórki tucznej, bazofila bądź eozynofila, która prowadzi do uwolnienia mediatorów preformowanych (obecnych już w komórce) lub syntetyzowanych *de novo* [29,31]. Do mediatorów preformowanych należą histamina, heparyna, kalikreina, tryptaza, bradykinina, do syntetyzowanych: leukotrieny LTC₄, LTD₄, LTB₄, PAF, PGD₂, IL-1, IL-3, 4, 5, INF. Związki te odpowiedzialne są za występowanie świądu, pieczenia, łzawienia oczu, światłowstrętu oraz nastrożnienia spojówek. Dzięki własnościom chemotaktycznym przyczyniają się do migracji komórek zapalnych (eozynofików, neutrofilów, bazofików, limfocytów) do miejsca reakcji alergen-przeciwciało i rozwoju zapalenia alergicznego [8,9,24,25]. Za napływ komórek do tego a nie innego miejsca odpowiedzialne są, poza czynnikami chemotaktycznymi, cząsteczki adhezyjne, których obecność na powierzchni neutrofilów, eozynofików, limfocytów, komórek śródbłona naczyniowego sprawia, że obficie pojawiają się one w pobliżu reakcji. Do cząsteczek adhezyjnych zaliczamy grupy selektyn, integryn i immunoglobulin [35]. W pierwszej kolejności dochodzi do uaktywnienia P i E-selektyn, które zwalniają przepływające w pobliżu reakcji leukocyty, następnie przystępują do działania integryny i immunoglobuliny (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, VLA-4, LFA-1)

zapewniając trwalsze połączenie eozynofili i bazofili z komórkami śródbłonna naczyńniowego [15,35]. Przeprowadzenie dospójówkowej próby prowokacyjnej z alergenem prowadzi, jak potwierdziły badania, do uwolnienia do płynu łzowego mediatorów m.in. histaminy, prostaglandyn, leukotrienów, TAME-esterazy, składowych C3a i C5a dopełniacza [4,8,29]. Już po 30 minutach mediatorzy te wywołują zwiększoną ekspresję selektyn a następnie ICAM-1 i VCAM-1, która przy masywnej ekspozycji na pyłki utrzymuje się przez 48 godzin [15]. Za zwiększenie ekspresji cząstek adhezyjnych odpowiedzialne są cytokiny TNF-alfa, IL-1-beta, IFN-gamma [35]. Do związków chemotaktycznych dla monocytów, limfocytów, eozynofili i bazocytów należy zaliczyć m.in. IL-3, IL-5, IL-8, GM-CSF, PAF, chemokiny: RANTES, MIP-1, eotaksynę. Pośród gromadzących się komórek wodącą rolę odgrywa eozynofil uwalniający białka cytotoksyczne m.in. białko kationowe (będące markerem zapalenia), główne białko zasadowe niszczące sąsiadującą tkankę, enzymy oraz grupę cytokin (IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, GM-CSF) i chemokin (MIP-1, RANTES) odpowiedzialnych za podtrzymanie zapalenia [24].

Przeprowadzone przez Boniniego i wsp. badania histologiczne spojówki oka chorych z pyłkowicą potwierdzającą naciek eozynofilowy i limfocytarny w późnej fazie reakcji tj. 6 do 8 godzin po prowokacji swoistej [8,9]. Nasilenie objawów oraz wielkość zmian komórkowych zależą od stopnia narażenia [8]. Wspomniany wcześniej IVa typ późnej reakcji alergicznej zaangażowany jest w patogenezę atopowego zapalenia spojówek i rogówki, kontaktowe zapalenie brzegów powiek i spojówek [17,18,28]. W wymazach spojówkowych obecne są liczne limfocyty, makrofagi, neutrofile i zaaktywowane eozynofile (EG2) [17].

Zapalenie spojówek związane z pyłkowicą (Seasonal allergic conjunctivitis - SAC)

Jest najczęściej występującą postacią alergii ocznej. Pyłkowicą dotkniętych jest, opierając się na różnych danych, od 3,5% do 19% populacji [13,27,32]. Częstość występowania pyłkowicy w okresie ostatnich 20 lat wzrosła kilkakrotnie [14,30,32]. Choroba rozpoczyna się najczęściej pomiędzy 7 a 14 rokiem życia i dotyczy częściej chłopców niż dziewcząt, ale już w wieku dorosłym różnice te ulegają zatarciu [30]. Stopień zajęcia spojówek u chorych z pyłkowicą różni się zależnie od wrażliwości chorego oraz wielkości ekspozycji. Czynniki odpowiedzialnymi za wystąpienie objawów są roznoszone przez wiatr w okresie wiosennym pyłki takich roślin jak olcha, leszczyna, wiąz, topola, dąb i brzoza, w okresie wczesnoletnim pyłki traw i zbóż i późnym latem do okresu pierwszych przymrozków pyłki

chwastów, np. bylicy, babki, szczawiu, nie można wykluczyć alergenów zwierzęcych. Pyłki przenoszone przez wiatr na znaczne odległości mogą być przyczyną wystąpienia objawów pozasezonowych [30]. Typowy oczny obraz charakteryzuje się obustronnym świądem i łzawieniem z często towarzyszącymi objawami ze strony nosa. Występuje przekrwienie spojówek i ich obrzęk co nadaje oczom "szklisty" wygląd, pojawia się światłowstręt. Dolegliwości utrzymują się przez kilka tygodni ustępując samoistnie wraz z końcem pylenia roślin.

Często z worka spojówkowego wypływa wodnista, czasami gęsta śluzowa wydzielina zlepiająca powieki, szczególnie po przebudzeniu. Wymienione dolegliwości, chociaż znacznie upośledzają jakość życia, nie stanowią zagrożenia dla narządu wzroku. Prawidłowe rozpoznanie oparte jest na wnikliwie zebranych wywiadzie oraz wykonaniu testów skórnych, wyjątkowo tylko decydujemy się na oznaczanie poziomu swoistych przeciwciał klasy IgE bądź na przeprowadzenie dospójówkowej próby prowokacyjnej z podejrzanym alergenem [20].

Podstawowym zaleceniem w profilaktyce i leczeniu jest unikanie kontaktu z alergenem. Leczenie miejscowe jest często wystarczające. Dużą skutecznością w leczeniu SAC charakteryzują się stosowane miejscowo leki przeciw-anafilaktyczne, takie jak kromoglikan dwusodowy (Opticrom), nedocromil sodu (Tilavist), lodoksamid [1,7,33]. Leki te nie powinny być stosowane u osób noszących miękkie soczewki kontaktowe, zaś przy twardych należy je stosować 15 minut przed ich założeniem.

Należy podkreślić, że obecne w blaszce właściwej spojówek komórki tuczne są bardziej wrażliwe na działanie w/w leków niż mastocyty śluzówkowe [18]. Ostre objawy można złagodzić przez obkurczenie naczyń epinefryną bądź nafazoliną. Podawane miejscowo leki antyhistaminowe również działają korzystnie. Jednym z nowszych leków jest levokabastyna [5]. Stosowanie kropli steroidowych zazwyczaj nie jest wskazane. Należy zaznaczyć, że długotrwałe stosowanie kortykosteroidów, ze względu na ryzyko powikłań, powinno być ograniczone i zawsze nadzorowane przez okulistę. W leczeniu sezonowego zapalenia spojówek na ogół nie zaleca się ogólnego podawania leków, można je zarezerwować dla postaci ciężkich. Nieliczne badania wykazały skuteczność immunoterapii swoistej w przypadkach objawów ocznych w alergii na pyłki [12].

Wiosenne zapalenie spojówek i rogówki (Vernal keratoconjunctivitis - VKC)

Jest zaburzeniem opisanym już w 1846 przez Arlta. Występuje głównie u dzieci i młodzieży, częściej u chłopców, mieszkających w umiarkowanym i ciepłym

klimacie. Choroba rozpoczyna się najczęściej pomiędzy 8 a 13 rokiem życia, bardzo rzadko powyżej 15 roku. Pacjenci z VKC dotknięci są najczęściej skazą atopową. Podstawowym objawem jest bardzo silny świąd, któremu towarzyszą łzawienie, światłowstręt, uczucie ciała obcego, zaburzenia widzenia, pojawia się gęsta śluzowa wydzielina (objaw Maxwell-Lyona). W czasie zaostrzeń mogą wystąpić zaburzenia ostrości wzroku. Na spojówce tarczki powiekowej górnej oraz w okolicy rąbka rogówki, często obustronnie, tworzą się duże brodawki przypominające kamienie brukowe [11,18]. Stanowią one podstawowy stygmat choroby. Mogą być tak duże, że powodują opadnięcie powieki górnej. Brodawki rąbka powieki mogą narastać na rogówkę tworząc łuszczkę. W okolicy rąbka występują zwykle białe kropki (punkty Hornera-Trantasa), będące skupiskami eozynofików. Zmiany są odwracalne i korelują ze stopniem aktywności choroby podstawowej, nawracają wiosną i latem. W ciężkich przypadkach dochodzi do ubytków nabłonka rogówki, keratopatii punktowej i owrzodzeń rogówki. Pojawia się pseudogerontokson i zmiany krzywizny rogówki. W przypadku zakażenia owrzodzenia bądź też uządlenia przez owada w rogówkę obserwowano tworzenie się w rogówce pierścieni Wesselego, które przypominały test immunodyfuzji Ouchterlony'ego.

Dziecięca postać VKC najczęściej wygasa po 5-10 latach, ale czasem zmiany prowadzą do utraty wzroku. Wykonane testy skórne u części chorych mogą wypaść ujemnie, a czynnik przyczynowy nieznany. U chorych stwierdza się zwiększone poziomy całkowitego IgE oraz histaminy we łzach, nie stwierdza się współzależności z manifestacją kliniczną. W badaniu histologicznym stwierdza się, liczniejsze niż w SAC, nacieki mastocytów, bazofilów oraz eozynofików, pojawiają się włókna fibryny [8,11,25]. Czynnikiem patogenetycznym owrzodzenia rogówki są głównie białko zasadowe eozynofila oraz aminy wazoaktywne [24,34]. Ujemny wynik testów skórnych oraz znaczna eozynofilia nasunęły podobieństwo do zmian obecnych w śluzówce nosa pod nazwą NARES i skłoniły Boniniego do wprowadzenia terminu NACES (non-allergic conjunctivitis with eosinophilia) [11]. Leczenie jest trudne i powinno być przeprowadzone przez lekarza okulistę. W łagodnych przypadkach skuteczne są kromoglikan dwusodowy, nedocromil sodu, uzupełnione przez leki alfa-adrenergiczne, zimne okłady, klimatoterapię, rozważana jest immunoterapia [1,10,22]. Leki mukolityczne jak acetylcysteina (Mukomyst) są pomocne przy usuwaniu gęstej wydzieliny. Ciężka postać VKC wymaga stosowania miejscowych steroidów, a nawet okresowego ich podawania ogólnego w celu zapobieżenia nieodwracalnym uszkodzeniom rogówki. Istnieją skuteczne próby podawania cyklosporyny A w kroplach i lodoksamidu [6,33].

Wiosenne zapalenie spojówek i rogówki jest jedną z najgroźniejszych alergicznych chorób oczu stanowiącą zagrożenie dla prawidłowego widzenia. Właściwie leczone ma tendencję do ustępowania w okresie pokwitania.

Atopowe zapalenie spojówek i rogówki (Atopic dermatitis-associated conjunctivitis - ADAC)

Towarzyszy atopowemu zapaleniu skóry (azs), w którym zajęte są dłonie, zgięcia podkolanowe i łokciowe, twarz i dosyć często powieki. Współistnienie tych chorób opisał przed blisko 40 laty w San Francisco M.Hogan. Zmiany mogą utrzymywać się wiele lat i dotyczą obu oczu. Występuje przewlekłe zapalenie brzegów powiek i obrzęk powiek, zaczerwienienie spojówek, światłowstręt, świąd i pieczenie oczu. U chorych obserwuje się podwójny fałd dolnej powieki zwany fałdem Dennie-Morgana. Zaznaczona jest skłonność do bliznowacenia (głównie spojówki powiekowej), tworzenia brodawek i rozwoju keratopatii (tworzy się keratokonus, zaćma), powstają zrosty spojówkowe [16]. Częstość występowania zaćmy u chorych z azs może sięgać 8%, chociaż jak podaje prof. Rudzki, tylko kilkakrotnie zetknął się z uszkodzeniem rogówki u chorych z azs.

Powikłania te prowadzą do ślepoty. Potwierdzają to obserwacje przeprowadzone w Harvard Medical School u chorych z atopowym zapaleniem spojówek i rogówki (u 1/3 chorych stwierdzono ślepotę jednego oka) [18]. Obserwuje się zwiększoną podatność na zakażenie Herpes simplex i gronkowcem złocistym.

Obraz histologiczny jest podobny jak w zapaleniu wiosennym. Występują również plamki Trantasa. Zwraca uwagę duża zawartość ECP we łzach [24].

Leczenie jest kompleksowe i wymaga interdyscyplinarnego podejścia. Wczesna hospitalizacja (zmiana środowiska) i leczenie współistniejącej infekcji jest niezbędne w celu opanowania procesu chorobowego. Można stosować krótkotrwale krople kortykosterydowe. Decyzja o operacyjnym leczeniu zaćmy powinna być podjęta po głębokim zastanowieniu, z uwagi na duże ryzyko powikłań pooperacyjnych. W szczególnych przypadkach wykonywany jest przeszczep rógówki, uzupełniany następowym leczeniem cyklosporyną A.

Olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek (Giant papillary conjunctivitis - GPC)

Powstaje wskutek noszenia soczewek kontaktowych, głównie miękkich, może się rozwinąć również po operacji zaćmy, w wyniku reakcji na protezę oczną lub szwy [2]. Przyczyna GPC jest nadal nieznana, występuje częściej u osób ze skazą stopową. Za wystąpienie objawów odpowiadać mogą: materiał,

z którego zbudowane są soczewki kontaktowe, aeroalergeny przylegające do powierzchni soczewek oraz płyny konserwujące. Wydaje się, że główną rolę w tworzeniu brodawek odgrywa mechaniczne drażnienie spojówek.

Pierwszymi objawami są świąd towarzyszący noszeniu soczewek oraz łzawienie, później pojawia się uczucie ciała obcego i zaburzenia widzenia. Długotrwałe drażnienie spojówek prowadzi do zmian przypominających łagodną postać wiosennego zapalenia spojówek i rogówki - VKC, również w obrazie histopatologicznym [34]. W materiale pobranym ze spojówek stwierdza się nacieki eozynofilowe i liczne mastocyty, co potwierdza etiologię alergicznego zapalenia [11,34]. Poleca się ograniczenie czasu noszenia soczewek i zmianę płynu czyszczącego. Można stosować kromoglikan dwusodowy (Opticrom) lub nedokromil sodu (Tilavist). Poza stosowanym leczeniem wskazana jest zmiana lub też rezygnacja z używania soczewek.

Odrębnym zagadnieniem jest występowanie zmian w oku m.in. w przebiegu kontaktowego zapalenia skóry kiedy dochodzi do rozwoju tzw. conjunctivitis medicamentosa. Po długotrwałym stosowaniu neomycyny, gentamycyny, pochodnych atropiny, fenylefryny, niektórych anestetyków rozwija się obrzęk i zaczerwienienie powiek oraz przekrwienie spojówek [19,26]. Często podobne zmiany są reakcją na stosowane kosmetyki, mianowicie cienie do powiek, tusz do rzęs, kremy, mydło, szampon do włosów, błyszczki do powiek

oraz do warg, które zawierają lanolinę wywołującą podrażnienia. Pocięcie oczu prowadzi do rozwoju zmian o typie kontaktowym. Podobne zmiany obserwowano u techników protetyki przygotowujących protezy akrylowe, u których pył akrylowy wywoływał nacieki eozynofilów, neutrofilów, limfocytów [17]. W leczeniu stosuje się miejscowo krople oraz maści sterydowe, należy odstawić dotychczas używane kosmetyki, leki lub poprawić warunki pracy.

W przedstawionej pracy chcieliśmy zwrócić uwagę na problem alergii ocznej. Nowe spojrzenie umożliwiające zrozumienie etiopatogenezy alergicznych chorób oczu pozwala ujawnić bardzo ściśle powiązania z nadwrażliwością na naturalne czynniki środowiskowe. Prowadzone badania powinny wyjaśnić wieloczynnikową etiologię opisanych chorób, stając się przyczynkiem do pełniejszej diagnostyki, ukierunkowanego leczenia, a być może także nowej ich klasyfikacji. Każdy przypadek alergii ocznej powinien być traktowany indywidualnie mając na uwadze okoliczność, że osoby nią dotknięte narażone są na wieloletnie cierpienia, które upośledzają jakość życia i stanowią zagrożenia poważnymi powikłaniami ze ślepotą włącznie.

Ponieważ chorzy z alergicznymi zmianami oczu mogą zgłosić się zarówno do okulisty jak i do alergologa ważna jest dla obu dobra znajomość przedstawionych zagadnień.

Piśmiennictwo

- Alexander M.: Comparative therapeutic studies with Tilavist. *Allergy*. 1995, 50 (suppl 21): 23-29.
- Allansmith M.R., Korb D.R., Greiner J.V. i wsp.: Giant papillary conjunctivitis in contact lens wearers. *Am.J.Ophthalmol.* 1977, 83: 697-702.
- Allansmith M.R.: *The eye and immunology*. Mosby, St. Louis 1982.
- Ballow M., Donshik P.C., Mendelson L.: Complement proteins and C3 anaphylotoxin in the tears of patients with conjunctivitis. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1986, 76: 473-476.
- Bende M., Pipkorn U.: Topical levocabastine, a selective H1 antagonist, in seasonal allergic rhinconjunctivitis. *Allergy*, 1987, 42: 512-515.
- Ben Ezra D., Pe'er J., Brodsky M. i wsp.: Cyclosporin A for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am.J. Ophthalmol.* 1986, 101: 278-281.
- Blumenthal M., Casale T., Dockhorn R. i wsp.: A multicenter, double-blind group comparative study of the efficacy and safety of b. i d. nedocromil sodium 2% ophthalmic solution in the treatment of ragweed seasonal allergic conjunctivitis. *Am.J. Ophthalmol.* 1992, 113: 56-63.
- Bonini S., Bonini Se., Todini V., Adriani E., Allansmith M.R.: Late - phase ocular reaction induced by conjunctival allergen challenge. A dose response study in humans. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1988, 81: 173-178.
- Bonini S., Bucci M.G., Berruto A. i wsp.: Allergen dose response and late symptoms in a human model of ocular allergy. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1990, 86: 869-874.
- Bonini S., Barney N.P., Schiavone M. i wsp.: Effectiveness of nedocromil sodium 2% eye drops on clinical symptoms and tear fluid cytology of patients with vernal conjunctivitis. *Eye*, 1992, 6: 648-652.
- Bonini Se., Bonini S., Bucci M.G., Bolsano F.: *Ocular Allergy*. Carnforth, Parthenon Publishing Group Ltd. 1992: 465-472.
- Bousquet J., Maasch H., Martinot B. i wsp.: Double-blind, placebo controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. III Efficacy and safety of ultrafractionated and high-molecular-weight preparations in rhinoconjunctivitis and asthma. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1989, 84: 546-556.
- Broder I., Higgins M.W., Matthews K.P. i wsp.: Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1974, 53: 127-138.
- Burr M.L.: Increased prevalence and morbidity of asthma. W: *Advances in allergology and clinical immunology*. Carnforth, Parthenon Publishing Group Ltd. 1992: 359-366.
- Ciprandi G., Buscaglia S., Pesce G.P. i wsp.: Allergic subjects express Intracellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1 lub CD 54) on epithelial cells of conjunctiva after allergen challenge. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1993, 91: 783-792.

16. Compeman P.W.: Eczema and keratokonus. *Br.Med.J.* 1965, 2: 977-981.
17. Estlander T., Kanerva L., Kari O. i wsp.: Occupational conjunctivitis associated with type IV allergy to methacrylates. *Allergy* 1996, 51: 56-59.
18. Foster S.C.: The pathophysiology of ocular allergy. *Allergy* 1995, 50 (suppl. 21): 6-9.
19. Friedlaender M.H.: Allergy and immunology of the eye. New York; Harper and Row, 1979: s. 80.
20. Friedleander M.H., Okumoto M., Kelley J.: Diagnosis of allergic conjunctivitis. *Arch. Ophthamol.* 1984, 102: 1198-1204.
21. Kay A.B.: Mechanisms in allergy: an overview. Basic clinical allergy. Imperial College of Science Technology and Medicine at National and Lung Institute 1996.
22. Kjellman N.I.M., Stevens M.T.: Clinical experience with Tilavist: An overview of efficiency and safety. *Allergy* 1995, 50 (suppl. 21): 14-22.
23. Miyamoto T.: Increased prevalence of pollen allergy in Japan. W: *Advances in allergology and clinical immunology*. Carnforth, Parthenon Publishing Group Ltd. 1992: 343-347.
24. Montan P., van Hage-Hamsten M.: Allergic conjunctivitis and eosinophil cationic protein (ECP) in tears. XV International Congress of Allergology and Clinical Immunology, Sztokholm, Abstracts s. 13, 1994.
25. Morgan S.J., Wiliams J.H., Hawks A.F. i wsp.: Mast cell numbers and staining in the normal and allergic human conjunctiva. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1991, 87: 111-115.
26. Montoro A., Barrio M., Herrero T., Chivato T., Laguna R., Rubrio M.: Allergic reactions to eyedrops. XV International Congress of Allergology and Clinical Immunology, Sztokholm, Abstracts s.16, 1994.
27. Norrman E., Rosenhall L., Nystrom L. i wsp.: Prevalence of positive skin prick tests, allergic asthma, and rhino-conjunctivitis in teenagers in nothern Sweden. *Allergy* 1984, 49: 808-815.
28. Orlandini A., Viotti G., Martinoli C. i wsp.: Allergic contact conjunctivitis from synthetic detergents in a nurse. *Contact Dermatitis* 1990, 23: 375-377.
29. Proud D., Sweet J., Stein P. i wsp.: Inflammatory mediator release on conjunctival provocation of allergic subjects with allergen. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1990, 85: 896.
30. Raport z Międzynarodowego Posiedzenia Dotyczącego Diagnostyki i Leczenia Nieżyty Nosa. Kopenhaga 1994. *Allergy* 1994, 49.
31. Ring J.: *Angewandte allergologie*. MMV Medizin Verlag, Monachium 1988.
32. Rogala E.: *Zarys alergologii klinicznej*. Katowice, Śl.Ak.Med. 1994.
33. Santos C.I., Huang A.J., Abelson M.B. i wsp.: Efficacy of iodoksamide 0,1% ophtalmic solution in resolving corneal epithelopathy associated with vernal keratoconjunctivits. *Am. J. Ophtalm.* 1994, 117: 488-497.
34. Trocme S.C., Kephart G.M., Allansmith W.R. i wsp.: Conjunctival deposition of eosinophil granule major basic protein in vernal keratocconjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1989, 108: 57-63.
35. Wardlaw A.J., Walsh G.M., Symon F.A.: Mechanism of eosinophil and basophil migration. *Allergy* 1994, 49: 797-807.