

Diagnostyka zespołu suchego oka w praktyce okulistycznej



Prof. dr hab. med. Jerzy Szaflik
Kierownik Katedry i Kliniki Okulistyki
II Wydziału Lekarskiego AM w Warszawie



Dr n. med. Anna M. Ambroziak

Wstęp

W ostatnich latach świadomość tego, iż zespół suchego oka stanowi poważny problem medyczny znacznie wzrosła. Zarówno lekarze jak i farmaceuci, a przede wszystkim pacjenci są żywo zainteresowani możliwościami leczenia tej choroby. Według ostatnich doniesień co piąty pacjent zgłaszający się do okulisty skarży się na dolegliwości sugerujące występowanie zespołu suchego oka (ZSO) – stanu chorobowego o złożonej etiopatogenezie. Do jego rozwoju prowadzą wszystkie schorzenia związane ze zmniejszeniem produkcji przez każdą z warstw filmu łzowego (wodnej, śluzowej lub tłuszczowej).

Definicja

Zespół suchego oka definiowany jest jako zaburzenia filmu łzowego spowodowane niedoborem warstwy wodnej łez lub nadmiernym ich parowaniem, co powoduje zaburzenia powierzchni gałki ocznej i związane z tym objawy dyskomfortu. Podłoże tej grupy chorób stanowi reakcja zapalna. Suche oko to grupa zaburzeń wynikających z nieprawidłowego składu lub nieprawidłowej ilości filmu łzowego, zaburzenia te mogą współwystępować i dotyczyć poszczególnych warstw, a nawet całego filmu łzowego. Przybierają one różnorodną formę objawów, od okresowych zaburzeń spojówkowych do poważnych powikłań rogówkowo-spojówkowych.

Etiologia i występowanie

Czynniki ryzyka wystąpienia zespołu suchego oka (ZSO)

1. Zmiany związane z upośledzeniem czynności wydzielniczej gruczołów łzowych = zaburzenia warstwy wodnej (około 80% wszystkich przypadków suchego oka).
 - zespół Sjögrena,
 - wiek: u 1/3 pacjentów powyżej 40 roku życia stwierdza się zmniejszone wydzielanie łez, spowodowane zanikiem gruczołów odpowiedzialnych za ich produkcję; szczególnie narażone są kobiety w okresie okołomenopauzalnym,
 - jaglica, świnka, choroby układowe np. cukrzyca,
 - uszkodzenia neurogenne,
 - leki – atropina, diuretyki, beta-blokery, doustne hormonalne leki antykoncepcyjne, środki do znieczulenia ogólnego, leki antyhistaminowe i psychotropowe,
 - ciąża.
2. Czynniki prowadzące do zwiększonego odparowywania łez = zaburzenia warstwy tłuszczowej rogówki:
 - troficzne zapalenie rogówki,
 - przewlekłe zapalenie gruczołów Meiboma,
 - zmniejszenie objętości powierzchniowej warstwy lipidowej,
 - zabiegi chirurgiczne na powiekach, znieczulenie,
 - suchy, gorący klimat,
 - klimatyzacja, wentylacja.

3. Czynniki odpowiedzialne za uszkodzenie warstwy śluzowej rogówki:
 - niedobór witaminy A,
 - przewlekłe bakteryjne, wirusowe lub alergiczne zapalenie spojówek,
 - oparzenia chemiczne,
 - pemfigoid, jaglica.
4. Inne czynniki ryzyka:
 - powierzchowne zmiany nabłonka rogówki (np. blizna),
 - rzadkie mruganie – występujące wskutek oglądania telewizji, pracy przy komputerze, czytania,
 - zanieczyszczenie powietrza, palenie papierosów,
 - stosowanie soczewek kontaktowych,
 - utrata mikrokosmków nabłonka,
 - guzy spojówek lub powiek.

Diagnostyka i rozpoznanie

Diagnostyka ZSO stała się nieodłącznym elementem codziennej praktyki okulistycznej. Doskonalonych jest wiele badań diagnostycznych, pojawiają się liczne nowoczesne techniki, ale nadal podstawą rozpoznania i różnicowania jest dobrze zebrany wywiad, uwzględniający czynniki ryzyka oraz charakter dolegliwości.

Wywiad powinien obejmować czynniki ryzyka i objawy subiektywne w zakresie chorób ogólnych i miejscowych. Prowadząc wywiad należy szeroko omówić zarówno choroby ogólne i stosowane leki, warunki i rodzaj pracy, jak też czas, miejsce i rodzaj dolegliwości.

- Ile Pan/Pani ma lat?
 - Jakie ma Pan/Pani dolegliwości?
 - Czy dolegliwości nasilają się rano czy wieczorem? Z czym je Pan/Pani może powiązać?
 - Czy przyjmuje Pan/Pani jakieś leki do oczu? Jakież?
 - Czy był Pan/Pani leczona przez okulistę? Z jakiego powodu?
 - Czy przechodziła Pan/Pani jakieś zabiegi okulistyczne? Czy nosi Pan/Pani soczewki kontaktowe?
 - Czy choruje Pan/Pani na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, tarczycę, trądzik? Inne choroby?
 - Jakie leki przyjmuje Pan/Pani na stałe?.
 - Czy używa Pan/Pani doustnych hormonalnych leków antykoncepcyjnych?
 - Czy pali Pan/Pani papierosy?
 - Czy pracuje Pan/Pani przed komputerem? Ile czasu dziennie?
- (zakres pytań powinniśmy odpowiednio dopasować i ewentualnie rozszerzyć indywidualnie dla danego pacjenta)

Podstawową przyczyną zaburzeń filmu łzowego jest obniżona produkcja łez lub nadmierne ich parowanie. W związku z utratą wody film łzowy staje się niestabilny i nie pokrywa w odpowiedni sposób rogówki, co prowadzi do postępującego uszkodzenia nabłonka spojówki i rogówki.

Przez wiele lat brakowało powszechnie uznawanych, jednolitych kryteriów rozpoznania, jak też standaryzowanych, swoistych testów diagnostycznych i badań określających czynniki ryzyka i patogenezę. Obecnie został ustalony schemat klasyfikacji diagnostycznej dla zaburzeń związanych z *suchym okiem* wraz z jednolitymi wytycznymi dotyczącymi oceny nasilenia choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Podstawę stanowi podział pacjentów z ZSO na tych, u których przyczynę stanowi niedobór wodnej składowej łez (w literaturze anglojęzycznej określane jako ATD – Aqueous Tear Deficiency) oraz tych, u których jest nią nadmierne parowanie łez, przeważnie z powodu dysfunkcji gruczołów Meiboma (MGD – Meibomian Gland Dysfunction).

Suche oko spowodowane niedoborem łez, a więc zazwyczaj obniżoną produkcją wodnej składowej dzieli się na:

- ❖ **niezwiązany z zespołem Sjögrena oraz**
- ❖ **ZSO będący elementem tego zespołu.**

W przypadkach niezwiązanych z zespołem Sjögrena wśród przyczyn wymienia się zaburzenie wydzielania łez (pierwotne lub wtórne), niedrożność przewodników wyprowadzających gruczołów łzowych, obniżone czucie rogówki.

Zespół suchego oka spowodowany nadmiernym parowaniem filmu łzowego może być efektem zapalenia brzegów powiek, dysfunkcji gruczołów Meiboma przebiegającej z zamknięciem ich ujść, zaburzeń mrugania, zaburzeń w obrębie szpary powiekowej, zaburzeń przylegania powieki do gałki.

Obraz kliniczny związany z niedoborem wodnej składowej filmu łzowego bywa różnorodny do tego stopnia, że czasem nawet daje przeciwstawne objawy subiektywne. Najczęściej obserwuje się:

- uczucie „piasku pod powiekami”, uczucie obecności ciała obcego
- ból, świąd i pieczenie,
- zwiększoną ilość śluzu,
- łzawienie – tzw. „płaczące suche oko”,
- światłowstręt,
- zaczerwienienie oczu,
- zamglone widzenie.

W badaniu przedmiotowym obraz może być różnorodny – od łagodnego zadrażnienia z minimalnymi zaburzeniami dotyczącymi spojówek i rogówki – po znaczne zadrażnienie, niekiedy z powikłaniami rogówkowymi zagrażającymi widzeniu.

Objawy podmiotowe nasilają się pod koniec dnia, w związku z przedłużoną pracą wzrokową (np. wielogodzinne czytanie czy praca przy komputerze) lub ekspozycją na niekorzystne czynniki środowiskowe: wiatr, zimne powietrze, słońce. Według piśmiennictwa częściej występują u pacjentów żyjących w klimacie umiarkowanym i narażonych zimą na niższy poziom wilgotności powietrza, związany z systemami ogrzewania. Polska doskonale spełnia te kryteria. Często opisywane przez pacjentów uczucie ciała obcego zwykle jest objawem związanym z punktowatą keratopatią nabłonkową.

Objawy przedmiotowe obejmują:

- ❖ **zadrażnienie spojówki gałkowej,**
- ❖ **fałdy spojówkowe (objaw o dużej czułości, którego nasilenie określa się przy użyciu skali LIPCOF),**
- ❖ **zmniejszony menisk łzowy,**
- ❖ **nieregularną powierzchnię rogówki,**
- ❖ **zwiększoną ilość materiałów reszkowych w filmie łzowym.**



Keratopatia nabłonkowa jest najlepiej widoczna po zakropleniu do worka spojówkowego barwników takich jak fluoresceina czy mniej popularne, ale bardzo użyteczne zieleń lizaminy i róż bengalski. Barwienie tymi ostatnimi jest bardziej czułe niż barwienie fluoresceiną w wykrywaniu wczesnych lub łagodnych przypadków suchego zapalenia spojówek i rogówki.

Fluoresceina barwi bowiem ubytki nabłonka oraz odsłoniętą błonę podstawną, z kolei róż bengalski barwi nie tylko martwe i obumierające komórki oraz śluz, jak do nie dawna uważano, ale także te komórki nabłonkowe, które nie są dostatecznie chronione przez mucynową warstwę filmu łzowego.

Zieleń lizaminy ma tę przewagę nad różem bengalskim, że nie barwi zdrowego nabłonka spojówki i powoduje znacznie mniejsze podrażnienie. Rogówka typowo barwi się w nosowej i skroniowej okolicy rąbka lub w dolnej paracentalnej części (barwienie z ekspozycji). Z kolei barwienie najbardziej widoczne w dolnej części rogówki i spojówki (barwienie linijne) jest typowe dla dysfunkcji gruczołów Meiboma.

W cięższych przypadkach suchego oka w badaniu w lampie szczelinowej widoczne mogą być filanty i płytki śluzowe. Filanty są sznurami komórek nabłonkowych przytwierdzonych do powierzchni rogówki, utworzonymi na śluzowym rdzeniu. Keratopatia filamentowa może być bolesna, gdyż filanty są silnie połączone z obficie unerwioną powierzchnią nabłonka.

Objawy, które wskazują na niedobór wodnej składowej łez jako przyczynę suchego oka, wynikają z jej zmniejszonego wytwarzania. Można zmierzyć je przy pomocy testu Schirmera. Za rozpoznaniem niedoboru wodnej składowej łez przemawia także układ barwienia z ekspozycji spojówki i/lub rogówki zielenią lizaminy lub różem bengalskim, barwienie rogówki fluoresceiną i keratopatia filamentowa. Narasta przekonanie, że zaburzenie wydzielania gruczołu łzowego prowadzi do stanu znanego jako suche zapalenie spojówek i rogówki (*keratoconjunctivitis sicca*, KCS) oraz, że nasilenie niedoboru wodnej składowej łez koreluje dodatnio z nasileniem objawów suchego zapalenia spojówek i rogówki.

Ad 1. Zaburzenia warstwy wodnej rogówki

Niedobór wodnej składowej łez może być wrodzony jak w zespole Riley'a-Day'a (rodzinna dysautonomia), wrodzonym braku łez lub braku gruczołu łzowego, ektodermalnej dysplazji anhidrotycznej, zespole Adiego i idiopatycznej dysfunkcji autonomicznej (zespół Shy-Dragera). Jednak częściej spotykanym problemem klinicznym jest nabyty niedobór wodnej składowej łez wtórnie do dysfunkcji gruczołu łzowego. Niedobór wodnej składowej łez obserwowany zwykle w związku z chorobami zapalnymi gruczołu łzowego właściwego, może być także spowodowany urazem gruczołu łzowego, wywołany przez liczne leki posiadające działanie antycholinergiczne oraz przez neuroporazenne obniżenie wydzielania. Przyczyną zmniejszonego czucia rogówki może być chirurgia refrakcyjna. Często przez kilka miesięcy po zabiegach utrzymują się objawy suchego oka. Dolegliwości mijają wraz z powrotem prawidłowego czucia rogówki. Stosowanie soczewek kontaktowych także może prowadzić do obniżenia czucia rogówki i w konsekwencji do obniżonego wytwarzania łez. Sarkoidoza i nagminne zapalenie przyusznic bywają przyczyną poważnego zapalenia i znaczącego zaburzenia funkcji gruczołu łzowego właściwego. Bliznowaciejące zapalenie spojówek spowodowane przez oczny pemfigoid bliznowaciejący, zespół Stevens-Johnsona lub jaglicę może spowodować zamknięcie przewodników odprowadzających w górnym sklepieniu spojówki i w ten sposób zablokować wydzielanie.

Obniżone wydzielanie łez powodują także liczne grupy leków, jak na przykład estrogeny, wpływające na jakość filmu łzowego. Częstość zespołu suchego oka wzrasta u kobiet w okresie menopauzy. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej jest w tej grupie pacjentek niejednoznaczny. Badania przeprowadzone w Europie wykazują, że ma ona korzystny wpływ na leczenie zespołu suchego oka. Przeciwnie wyniki uzyskują badacze amerykańscy, według których dolegliwości typowe dla tego zespołu są częstsze u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą, zwłaszcza gdy obejmuje ona podawanie samych estrogenów. Z kolei w grupie kobiet stosujących doustną hormonalną antykoncepcję, dolegliwości związane z suchym okiem występują częściej niż u pacjentek w tym samym wieku, nie stosujących doustnej antykoncepcji. Na problem ten należy zwrócić uwagę podczas wywiadu u młodych kobiet noszących soczewki kontaktowe i zgłaszających typowe dla suchego oka dolegliwości. Uczucie suchości oka i dyskomfort związany z noszeniem soczewek kontaktowych częściej pojawia się także u kobiet w ciąży.

Przyczyną zespołu suchego oka może być także zespół Sjögrena (Sjögren syndrome, SS). Jego podejrzenie nasuwa się u pacjentów z niedoborem wodnej składowej łez, któremu dodatkowo towarzyszy suchość jamy ustnej i/lub objawy choroby tkanki łącznej.

Zespół Sjögrena można podzielić na dwie podgrupy kliniczne:

- ❖ pierwotny zespół Sjögrena obejmujący pacjentów, którzy mają niepewne rozpoznanie układowych zaburzeń immunologicznych lub brak jakichkolwiek objawów tych zaburzeń bądź schorzeń tkanki łącznej.
- ❖ wtórny zespół Sjögrena występujący u pacjentów z określonym schorzeniem tkanki łącznej, najczęściej związany jest z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chociaż często spotyka się również inne schorzenia autoimmunologiczne. Dodatkowe powiązania układowe mogą obejmować dysfunkcje gruczołów zewnątrzwydzielniczych w jednym oku, zanik śluzówki żołądka i pochwy oraz nacieki limfocytarny nerek, płuc, tarczycy, mięśni i trzewi. Dodatkowe objawy mogą obejmować gorączkę, zmęczenie, objaw Raynaud'a, bóle stawów i mięśni.

Przyczyny suchego zapalenia spojówek i rogówki w zespole Sjögrena nie są dokładnie poznane. Prawdopodobnie ma on podłoże autoimmunologiczne i jest związany z limfocytarnym naciekiem w obrębie gruczołów łzowych i ślinowych. Infekcje wirusami takimi jak EBV i HIV są potencjalnym czynnikiem etiologicznym. Obserwowano bowiem rozwój niedoboru wodnej składowej łez u pacjentów po mononukleozie i infekcji HIV. Wielu pacjentów z niedoborem wodnej składowej łez ma albo krążące autoprzeciwiacila: przeciwiądrowe (ANA) czy przeciwiacila SS (SS-A i SS-B). Ich obecność koreluje z nasileniem objawów i zmianami w spojówce i rogówce. Częstsze występowanie jałowych i bakteryjnych zapaleń rogówki dodatkowo wskazuje na możliwą rolę zaburzeń regulacji immunologicznej w patogenezie.

Ad. 2 Zaburzenia warstwy tłuszczowej rogówki

Stany niedoboru lipidowej składowej filmu łzowego mogą objawiać się skróceniem czasu przerwania filmu łzowego, dysfunkcją gruczołów Meiboma, prawidłowym wydzielaniem składowej wodnej i charakterystycznym liniowym wzorem barwienia różem bengalskim dolnej spojówki i/lub rogówki. Zaburzenia, które powodują dysfunkcję gruczołów Meiboma, takie jak trądzik różowaty lub doustne leczenie izotretinoiną mogą także prowadzić do zaburzeń warstwy lipidowej.

Ad. 3 Zaburzenia warstwy śluzowej rogówki

Najczęstszą przyczyną zaburzeń składowej mucynowej jest ogólnoustrojowy niedobór witaminy A. Objawy przedmiotowe niedoboru mucyny obejmują skrócony czas przerwania filmu łzowego (BUT), który może także wskazywać na niedobór składowej lipidowej, jak również zmiany bliznowaciejące spojówek i powiek.

Ad. 4 Inne czynniki ryzyka

Założenie soczewki kontaktowej, niezależnie od jej parametrów, wykazuje niekorzystny wpływ na film łzowy i jego różnego stopnia zaburzenia zarówno ilościowe jak i jakościowe, destabilizację budowy i integralności poszczególnych warstw, czego konsekwencją mogą być objawy suchego oka, a tym samym gorsza tolerancja soczewek kontaktowych, a nawet porzucenie soczewek czy też powikłania spojówkowo-rogówkowe. Integralność filmu łzowego jest bowiem warunkiem bezpiecznego i komfortowego noszenia soczewek kontaktowych, a nawet niewielka jego niestabilność może okazać się istotna klinicznie, gdy film łzowy ulega podziałowi na przed- i za-soczewkowy.

Diagnostyka

Badanie w lampie szczelinowej

- ❖ Ocena skóry powiek,
- ❖ Ocena brzegu powiek wraz z oceną gruczołów Meiboma wymaga zwrócenia uwagi na następujące szczegóły: czy tylny brzeg powieki styka się z gałką oczną, czy jest prawidłowo ustawiony, czy liczba gruczołów jest prawidłowa, czy ujścia gruczołów nie są zaciopowane,
- ❖ Ocena zamykania powiek,
- ❖ Ocena częstotliwości mrugania (prawidłowo 12/min),
- ❖ Ocena wymiaru pionowego menisku łzowego (prawidłowo powinien być wypukły i mieć wysokość ponad 1 mm) oraz wymiaru strzałkowego przyzmatu łzowego (prawidłowy przyzmat 0,2–0,4 mm),
- ❖ Ocena w świetle odbitym – półilościowy test interferencji filmu łzowego (ocena warstwy tłuszczowej),
- ❖ Ocena obecności fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki (*LIPCOF, Lid Paralell Conjunctival Folds*).

Obecność fałdów spojówkowych jest bardzo wiarygodnym kryterium ZSO, a czułość tej metody sięga 93%, przewyższając znacząco inne testy. Wykazując dobrą korelację z innymi testami oraz objawami subiektywnymi, ocena LIPCOF nie jest zależna od wieku badanej osoby, choć niewątpliwie obecność fałdów spojówkowych, będąca wynikiem wzrostu napięć w obszarze spojówkowym uwidacznia się łatwiej u osób starszych, ze zmianami zwyrodnieniowymi w obszarze struktur i przestrzeni spojówkowych.

CHARAKTERYSTYKA

- ocena w lampie szczelinowej z użyciem wąskiej szczeliny, powiększenie 10x, 16x.
- test nieinwazyjny – można go łączyć z innymi testami diagnostycznymi.
- wykonanie – pacjent po kilku mrugnięciach patrzy na wprost.
- potencjalne błędy: przytrzymanie powieki dolnej, podczas badania lub bezpośrednio przed, powoduje odwinięcie powieki i wyniki fałszywie negatywne.

Skala LIPCOF pozwala postawić szybką i jednoznaczną diagnozę. Fałdy spojówkowe występują w przebiegu ZSO zwykle we wszystkich kwadrantach, ale najlepiej widoczne są w dolno-skroniowym i na podstawie obrazu tego obszaru przeprowadza się ocenę zgodnie z klasyfikacją profesora Helmuta Hoha:

LIPCOF 0 – brak stale występujących fałdów równoległych do brzegu powieki	łagodny ZSO
LIPCOF 1 – mały fałd (mniejszy niż menisk łzowy)	
LIPCOF 2 – wyraźny fałd (większy niż menisk łzowy)	umiarkowany ZSO
LIPCOF 3 – duże, mnogie fałdy	zaawansowany ZSO
LIPCOF 4 – duże fałdy dochodzące do brzegu zewnętrznego powieki	zaawansowany ZSO

- ❖ Ocena spojówki – przekrwienie, złogi, blizny,
- ❖ Ocena rogówki: czy jest gładka, lśniąca, przezierna oraz ewentualna ocena czucia rogówki (spadek czucia implikuje zaburzenia filmu łzowego),
- ❖ Ocena stabilności filmu łzowego – *czas przzerwiania filmu łzowego BUT*.

Jest to wartościowa, nieinwazyjna metoda diagnostyki ZSO, w której badanym parametrem jest stabilność przedrogówkowego filmu łzowego. Oceny dokonuje się na podstawie pomiaru czasu upływającego od mrugnięcia do momentu przzerwiania filmu łzowego.

CHARAKTERYSTYKA

- test ujawnia zaburzenia warstwy lipidowej i/lub śluzowej oraz pośrednio – przy prawidłowej warstwie lipidowej – pozwala na ocenę warstwy wodnej, której ścięćzenie prowadzi do skrócenia czasu BUT.
- metody oceny BUT :
- test klasyczny – inwazyjny, z użyciem fluoresceiny (*obraz z lampy szczelinowej*) – FBUT (*fluorescein break up time*),
- test nieinwazyjny – z użyciem Tearscope® Plus, można go wykonać z zastosowaniem siatek rzutowanych na rogówkę, co dodatkowo ułatwia badanie, lub keratoskopu Mengera – NIBUT (*noninvasive break up time*).
- BUT inwazyjny jest metodą charakteryzującą się małą powtarzalnością; normy należy więc interpretować rozważnie.
- aparat Tearscope® Plus umożliwia nieinwazyjną ocenę jakościową i ilościową filmu łzowego zarówno przedrocznego jak i przedsoczewkowego, w tym ocenę grubości warstwy lipidowej na podstawie oceny wzorów lipidowych wraz z pomiarem nieinwazyjnego czasu przerywania filmu łzowego (NIBUT).
- wykonanie:
 - podanie fluoresceiny (krople 0,15 % lub pasek fluoresceinowy, w przypadku pacjentów używających miękkie hydrożelowe soczewki kontaktowe zawsze należy stosować fluoresceinę wysokocząsteczkową, co nie jest wymagane w przypadku soczewek silikonowo-hydrożelowych),
 - światło niebieskie – filtr kobaltowy, dodatkowo można zastosować filtr żółty Wratten 12, powiększenie 16x, bez znieczulenia, przed testem nie należy wykonywać innych badań inwazyjnych.

Po kilku mrugnięciach pacjent sam zamyka oczy i otwiera. Po ich otwarciu mierzymy czas od ostatniego mrugnięcia do momentu przerywania filmu łzowego (pojawienie się czarnych plam na zielono-żółtym tle). Pacjent nie powinien otwierać oczu nadmiernie, ale powinien powstrzymać się od mrugania; pomiar powtarzamy 3x i uśredniamy wyniki.

- potencjalne błędy – podanie fluoresceiny zmienia istotnie przedrogówkowy film łzowy; zbyt duża ilość fluoresceiny zawyża wyniki (wzrost wyników fałszywie negatywnych). Należy wnikliwie interpretować wyniki, gdy obserwujemy przerywanie filmu łzowego w tym samym miejscu; może być ono indukowane przez keratoepiteliopatię np. bliźnię rogówki.
- interpretacja wyników:
 - >10 s – prawidłowy, idealny >30 s,
 - 5–10 s – obniżony,
 - 5 s – znacznie obniżony.

❖ Testy dodatkowe (barwienie):

- barwienie fluoresceiną
- barwienie różem bengalskim
- barwienie zielenią lizaminy

Barwienie przyżyciowe fluoresceiną może być też ewentualnie rozszerzone o barwienie różem bengalskim bądź zielenią lizaminy. Należy pamiętać, iż chcąc uzyskać miarodajny obraz możemy podczas jednej wizyty wykonać tylko jeden rodzaj barwienia. Bardzo wartościowe wydaje się być wykonanie w przypadkach wątpliwych barwienia różem bengalskim, a szczególnie mniej toksyczną zielenią lizaminy. Mierzony parametr, w przypadku obu barwników, to stopień wybarwienia rogówki i spojówki. Barwienie ocenia się w trzech obszarach: rogówka, spojówka gałkowa skroniowa i nosowa. Barwniki mają powinowactwo do płytek i filamentów śluzowych oraz łuszczących się komórek nabłonka.

Barwienie 0,15% fluoresceiną w kroplach lub paskach (w przypadku pacjentów używających miękkich hydrożelowych soczewek kontaktowych zawsze należy używać fluoresceiny wysokocząsteczkowej, co nie dotyczy pacjentów stosujących soczewki silikonowo-hydrożelowe) – fluoresceina wybarwia jedynie ubytki komórek powierzchniowej warstwy – nabłonka rogówki; zarówno żywe, jak i martwe komórki nie barwią się.

CHARAKTERYSTYKA

- bezpośrednio przed testem fluoresceinowym nie powinno się wykonywać żadnych innych badań diagnostycznych.
- obserwacja w lampie szczelinowej – filtr niebieski kobaltowy, dodatkowo można zastosować filtr żółty Wratten 12,
- wykonanie: przyłożenie paska do dolnego sklepienia spojówki, pacjent mruga kilkakrotnie rozprowadzając barwnik:
 - wynik prawidłowy – do 10 plamek równomiernie zabarwionych fluoresceiną,
 - wynik patologiczny – > 10 plamek, rozlane barwienie.

Dodatkowo w celu dokładniejszej oceny dzieli się oceniany obszar w obrębie szpary powiekowej na 5 stref: rogówkę, spojówkę nosową, skroniową, górną i dolną.

W celu usystematyzowania klasyfikacji dostępne są różne skale, w tym bardzo czytelna skala Efrona – pięciostopniowa ocena barwienia – (0-brak, 1-nieznaczne, 2-wyraźne, 3-znaczne, 4-rozlane).

- potencjalne błędy: nadmierna ilość barwnika, szczególnie jeśli barwienie wykonano przy pomocy kropli indukuje wyniki fałszywie pozytywne (pacjent powinien zdecydowanie i energicznie pomrużyć celem równomiernego rozprowadzenia barwnika, a zarazem usunięcia jego nadmiaru); zbyt mała ilość też prowadzi do uzyskania wyników fałszywie negatywnych, gdyż nie umożliwia należytego rozprowadzenia barwnika.

Barwienie 1% różem bengalskim, barwienie 2% zielenią lizaniny (oba barwniki dostępne zarówno w postaci kropli, jak i pasków) – wybarwiają martwe, zdegenerowane komórki nabłonka rogówki i śluz. Im większe jest uszkodzenie tym intensywność barwienia jest większa.

CHARAKTERYSTYKA

- zieleń lizaniny wywołuje znacząco mniej podrażnień i związanych z nimi objawów niepożądanych,
- im bardziej zaawansowane są zmiany w przebiegu ZSO, tym większe są objawy subiektywne,
- wykonanie: przyłożenie paska do dolnego sklepienia spojówki; pacjent mruga kilkakrotnie rozprowadzając barwnik; badanie w lampie szczelinowej w świetle białym rozproszonym (można zwilżyć pasek przed barwieniem, ale nie kroplami znieczulającymi, bo zafalszowuje to wyniki testu); u osób zdrowych spojówka może wybarwiać się jedynie w okolicy mięska łzowego,
- potencjalne błędy: nadmierna ilość barwnika, szczególnie jeśli barwienie wykonano przy pomocy kropli, indukuje wyniki fałszywie pozytywne (pacjent powinien zdecydowanie i energicznie pomrużyć w celu równomiernego rozprowadzenia barwnika, a zarazem usunięcia jego nadmiaru); zbyt mała ilość też prowadzi do uzyskania wyników fałszywie negatywnych, gdyż nie umożliwia należytego rozprowadzenia barwnika,
- interpretacja wyników (klasyfikacja von Bijstervelda w modyfikacji Francka (suma punktów dla 3 obszarów: spojówki nosowej, skroniowej i rogówki):
 - 0 pkt. – brak zabarwienia,
 - 1 pkt. – do 10 wybarwionych punktów,
 - 2 pkt. – 10–50 punktów,
 - 3 pkt. > 50 wybarwionych punktów.

Wynik prawidłowy < 3,5 pkt., wynik nieprawidłowy > 3,5 pkt.

- ❖ **Ocena pH i osmolarności łez (prawidłowo izotoniczne, w suchym oku hiperosmolarnie) – test Lacry-pH,**
- ❖ **Ocena wydzielania wodnej składowej łez przy użyciu testu Schirmera**

Mierzonym parametrem jest ilość warstwy wodnej łez: wydzielanie podstawowe, całkowite i odruchowe. Ocena dokonywana jest w pomieszczeniu bez przewiewu, umiarkowanie oświetlonym, bez źródeł oślnienia.

CHARAKTERYSTYKA

- ♦ metody oceny:
 - Schirmer I – bez znieczulenia; określa ilość komponenty wodnej filmu łzowego wydzielanej całkowicie: podstawowe + odruchowe
 - Schirmer I – ze znieczuleniem; określa ilość komponenty wodnej filmu łzowego – wydzielanie podstawowe
 - Schirmer II – po podrażnieniu śluzówki jamy nosowej
- ♦ wykonanie – materiał to paski Whatmann nr 41, 5 x 35 mm; pacjent patrzy na wprost; pasek zaginamy szczypczkami w zaznaczonym miejscu i zakładamy w zewnętrznej 1/3 brzegu powieki, dotykając jedynie końca paska, a następnie usuwamy go po 5 min.
- ♦ potencjalne błędy testu Schirmera: pacjent nie może zamykać oczu i powstrzymać się od mrugania, ponieważ zaniża to wyniki. Nie może również mieć oczu szeroko otwartych, gdyż przeciwnie – powoduje to przerwanie filmu łzowego, indukując wzrost wydzielania łez i zawyżając wyniki.
- ♦ interpretacja wyników:
 - 15 mm – wynik prawidłowy
 - 10–15 mm – początkowy deficyt łez
 - 5–10 mm – nasilony deficyt łez
 - < 5 mm – zaawansowany ZSO

Dodatkowo, celem różnicowania przekrwienia spojówkowego, będącego najczęstszym objawem zaburzeń filmu łzowego, można wykonać analizę immunologiczną przy pomocy testu Lacrytest określającego całkowity poziom IgE w płynie łzowym. Wartości prawidłowe wynoszą poniżej 2,5 kU/l. Stwierdzenie podwyższonego poziomu IgE koreluje z zapaleniem spojówek na tle alergicznym. Zasada działania testu obejmuje pomiar całkowitego poziomu IgE we łzach, z zastosowaniem specyficznych przeciwciał. Całkowity poziom IgE jest identyfikowany przez przeciwciała zawarte w polu reakcji paska i oznaczany przy pomocy techniki ELISA i złota koloidowego. Dodatkowe pole kontrolne pozwala oznaczyć poprawność wykonania. Test charakteryzuje się wysoką czułością (91,7%) i swoistością (98,5%).

Wskaźnik suchości „sicca score” – maksymalnie 12 punktów.

Rozpoznanie ZSO potwierdza uzyskanie wskaźnika >2 punktów.

„Sicca score” jest sumą punktów uzyskanych z oceny sześciu parametrów:

- Test Schirmera: <15 mm (1 pkt.), <10 mm (2 pkt.)
- BUT: <10 s (1 pkt.), <5 s (2 pkt.)
- Róż bengalski: >2 pkt. (1 pkt.), >3 pkt. (2 pkt.)
- Fluoresceina: >1 pkt. (1 pkt.), >2 pkt. (2 pkt.)
- Test lizozymowy $\mu\text{g/ml}$: <1,400 (1 pkt.), <1,000 (2 pkt.)
- Cytologia impresyjna: 1 stopień (1 pkt.), 2 stopień (2 pkt.)

Tak duża liczba testów diagnostycznych skłania do stwierdzenia:

potrzebny jest prosty i wiarygodny test do szybkiej i dokładnej oceny filmu łzowego podczas podstawowego badania okulistycznego!

Wydaje się, iż poza oceną LIPCOF powinna być to w chwili obecnej **ocena linii Marxa – linii barwienia fluoresceiną wewnętrznej części powieki dolnej jako wskaźnika funkcji gruczołów Meiboma.**

Podczas barwienia fluoresceiną wzdłuż wewnętrznej, spojówkowej części powieki pokazuje się prosta linia, nazwana linią Marxa (ML – Marx Line). W oczach zdrowych umiejscowiona jest ona po spojówkowej stronie MO – Meibomian Orifice (ujść gruczołów Meiboma). Zależnie od przypadku może być zlokalizowana całkowicie lub częściowo po stronie skórnej MO. Ocena funkcji gruczołów Meiboma (ang. meibomian glands-MG) jest istotna w badaniu przyczyny i leczeniu pacjentów z ZSO. Lipidy tworząc barierę hydrofobową zapobiegają odparowywaniu filmu łzowego.

Po barwieniu fluoresceiną powiekę dolną ocenia się w lampie szczelinowej, zgodnie ze skalą punktową:

- 0 – ML biegnie wyłącznie wzdłuż spojówkowej strony MO
- 1 – ML częściowo dotyka MO
- 2 – ML biegnie przez wszystkie MO
- 3 – ML biegnie wzdłuż skórno-powiekowej strony MO

Badania kliniczne stosowane do oceny funkcji MG to:

- ⊗ ocena ujść gruczołów Meiboma (ang. meibomian orifices-MO) w lampie szczelinowej
- ⊗ badanie wydzieliny MG
- ⊗ meibografia-ocena struktury gruczołów (transiluminacja)
- ⊗ meibometria-pomiar sekrecji MG
- ⊗ chromatografia cienkowarstwowa-analiza lipidów produkowanych przez MG

Zmiana lokalizacji ML jest związana z funkcją MG. Liczba punktów ML jest istotnie wyższa u osób z dysfunkcją MG.

Przesunięcie ML pojawia się wcześniej w zewnętrznej i wewnętrznej części brzegu powieki, niż w części środkowej. U osób młodszych ML biegnie równoległe wzdłuż spojówkowego brzegu powieki. Wraz z wiekiem fizjologicznie staje się nieregularna, zbliża się do MO, a w niektórych przypadkach przesuwa się poza nie w kierunku brzegu skórnego powieki. W celu bardziej dokładnej oceny powiekę dolną podzielono na część zewnętrzną, środkową i wewnętrzną. Każda z części może być oceniona na maksymalnie 3 punkty. Całkowita, maksymalna punktacja ML dla każdego oka wynosi 9.

Linia Marxa – linia zalegania fluoresceiny wzdłuż brzegu powieki dolnej jest dobrym wskaźnikiem funkcji gruczołów Meiboma. Mimo, że jej ocena jest w pewnym stopniu subiektywna, to może służyć jako praktyczny test screeningowy w codziennej praktyce klinicznej. Sekrecję MG oceniamy w oparciu o skalę punktową na podstawie koloru i lepkości wydzieliny (po uciśnięciu jednego z gruczołów w części środkowej):

- 0 – czysta wydzielina z normalną lepkością,
- 1 – nieznacznie żółtawa wydzielina z normalną lepkością,
- 2 – żółto-biała i mętna wydzielina ze zwiększoną lepkością,
- 3 – biała i gęsta wydzielina o konsystencji pasty do zębów,
- 4 – brak sekrecji przy ucisku.

Ponadto można wykonać następujące badania diagnostyczne, mogące potwierdzić rozpoznanie ZSO:

- ⊗ pomiar zawartości lizozymu i laktoferyny w filmie łzowym – ich stężenie zmniejsza się w ZSO, ale nie jest to parametr specyficzny,
- ⊗ ocena stężenia interferonu gamma we łzach,
- ⊗ topografia dynamiczna z oceną czoła fali (Tear Build Up Time), TSRI (Tear Stability Regularity Index), TSAI (Tear Asymmetry Index), TMS – BUT, TMS Break Up Area,
- ⊗ zmodyfikowany test Schirmera z nicią fluoresceinową,
- ⊗ pomiar osmolalności łez - wzrasta w ZSO, $N = 300 \text{ mosm/l}$,
- ⊗ fluorofotometria – pomiar objętości wydzielanych łez i wielkości ich odpływu, na podstawie zmiany stężenia fluoresceiny podczas badania,
- ⊗ klirens fluoresceiny – w zespole Sjögrena $< 34 - 96 > N$,
- ⊗ pomiar pH ($N = 7,2-7,4$) z użyciem nici z czerwienią fenolową – zmiana pH powoduje zmianę koloru nici z żółtego na czerwony,
- ⊗ test parowania,
- ⊗ testy toposkopowe,
- ⊗ tachymetria,
- ⊗ czucie rogówkowe,
- ⊗ cytologia impresyjna,
- ⊗ ocena morfologiczna i ilościowa komórek kubkowych – $N = 24-40 \text{ kom/mm}^3$

- ⊗ test krystalizacji mucyny (FERNING TEST)
 - próbki łez pobrane z dolnego menisku łzowego przeniesione na szkiełko podstawowe i pozostawione do wyschnięcia w temperaturze pokojowej,
 - ocena mikroskopowa krystalizacji mucyny w pięciostopniowej skali uwzględniającej gęstość i kształt otrzymanych wzorów „liści paproci”
 - 1 i 2 stopień oznaczają wynik prawidłowy,
 - 3, 4, 5 stopień oznaczają wynik patologiczny,
- ⊗ termografia – temperatura rogówki spada wraz z upływem czasu, od chwili otwarcia oczu. Parowanie łez u pacjentów z ZSO jest mniejsze niż u ludzi zdrowych, dlatego zmiany temperatury rogówki w czasie są również mniejsze.
- ⊗ badanie *in vivo* przy użyciu mikroskopu konfokalnego – przyżyciowa ocena filmu łzowego, wielkości menisku łzowego, nabłonka spojówki i rogówki; w ZSO obserwuje się metaplastzę podnabłonkową, rogowacenie i zanik komórek śluzowych,
- ⊗ spektrofotometria przy użyciu aparatu Spectra Scan PR650 – pomiar wysokości oraz objętości menisku łzowego w oparciu o optyczną koherentną tomografię (OCT) daje możliwości obiektywnego pomiaru przekrwienia spojówkowego,
- ⊗ jednoczesny pomiar czasu przerwania filmu łzowego oraz termografia,
- ⊗ SOCT (spektralna optyczna tomografia),
- ⊗ obrazowanie dróg łzowych:
 - scyntygrafia
 - dacryocystografia
 - tomografia komputerowa.

Podsumowując należy podkreślić, iż tak duża liczba metod diagnostycznych o zróżnicowanych wskaźnikach czułości, powtarzalności i specyficzności potwierdza zarówno niejednorodność jednostki chorobowej, jak też niedoskonałość jej diagnostyki. Wiele z przedstawionych testów używane jest jedynie w zaawansowanych badaniach klinicznych.

W praktyce okulistycznej powinniśmy opracować zatem, zależnie od możliwości, własny, podstawowy zestaw diagnostyczny. Jego elementami powinny być: celowany wywiad, ocena brzegów powiek, ocena fałdów spojówkowych, czas przerwania filmu łzowego oraz wybrane barwienie, najlepiej zielenią lizaminową. Pamiętać jednak należy, że podczas jednej wizyty pacjenta w gabinecie okulistycznym możemy wykonać jedynie jeden lub dwa miarodajne testy diagnostyczne.