

Zaćma posteroïdowa – polekowe uszkodzenie narządu wzroku, na które warto zwrócić uwagę w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit

STRESZCZENIE

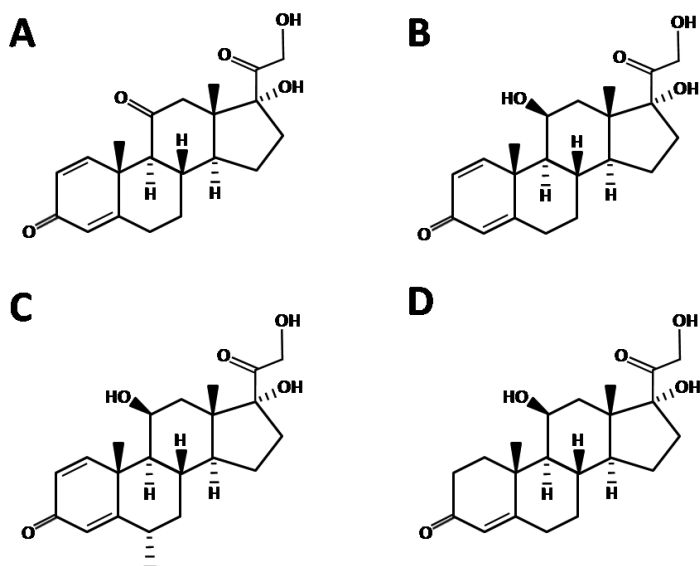
Nieswoiste choroby zapalne jelit (NZJ) to grupa chorób, które dotyczą co raz większej liczby pacjentów i które coraz częściej rozpoznawane są w młodym wieku. Z powodu nieznannej etiologii NZJ, ich leczenie obejmuje głównie nieukierunkowaną supresję stanu zapalnego i jest oparte m. in. na lekach sterydowych. Glikokortykosteroidy (GKS) działają przeciwzapalnie poprzez wpływ na przebieg reakcji odpornościowych, mają jednak szereg działań niepożądanych, które ujawniają się podczas długotrwałej terapii. Działania te dotyczą m. in. narządu wzroku, objawiając się pogorszeniem widzenia, a nielezione mogą prowadzić do ślepoty. Do powikłań leczenia GKS należy zaćma posteroïdowa. Wobec braku opcji farmakologicznych wykazujących działanie protekcyjne, zaćma posteroïdowa stanowi problem, z którym muszą radzić sobie nie tylko pacjenci, ale przede wszystkim klinicyści.

WPROWADZENIE

Choroby zapalne to grupa schorzeń będących wynikiem nadmiernej odpowiedzi immunologicznej. Istnieje wiele chorób tej grupy, dla których czynniki indukujące przebieg nie zostały zidentyfikowane. Należą do nich m. in. nieswoiste choroby zapalne jelit (NZJ) [1]. Z racji braku wiedzy o dokładnej etiologii tych chorób, w ich leczeniu stosowane są głównie leki przeciwzapalne, które poprzez ograniczenie stanu zapalnego redukują objawy i łagodzą przebieg choroby [2]. Glikokortykosteroidy (GKS) to podstawowa grupa leków wykazująca silne właściwości przeciwzapalne, która jest wykorzystywana w terapii zapalnych chorób o nieznannej etiologii (Ryc. 1). Pomimo wysokiej skuteczności, ich stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, które znacząco wpływają na przebieg choroby podstawowej [3].

NIESWOISTE CHOROBY ZAPALNE JELIT

Nieswoiste choroby zapalne jelit to grupa przewlekłych chorób zapalnych, które obejmują ścianę poszczególnych odcinków przewodu pokarmowego [4]. Wyróżnia się dwie główne jednostki chorobowe będące nieswoistymi zapaleniami jelit: chorobę Leśniowskiego–Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego [5]. Obraz kliniczny i przebieg tych chorób jest różny u poszczególnych pacjentów i uzależniony od ciężkości przebiegu procesu zapalnego. Grupa tych zaburzeń charakteryzuje się występowaniem rzutów choroby, które są przery-



Rycina 1. Struktury chemiczne głównych glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit: A – prednizon, B – prednizolon, C – metyloprednizolon, D – hydrokortyzon.

Miłosz Caban✉

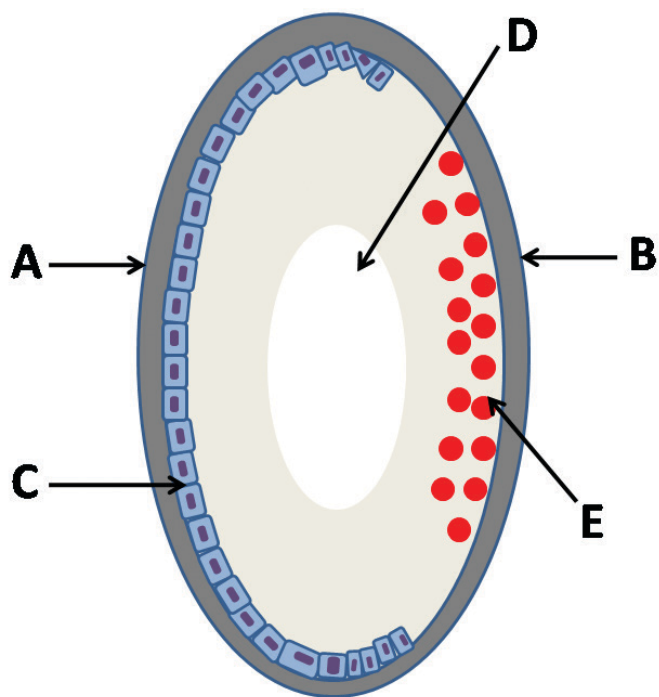
Zakład Biochemii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

https://doi.org/10.18388/pb.2019_277

✉ autor korespondujący: milosz.caban@stud.umed.lodz.pl

Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, zaćma posteroïdowa, glikokortykosteroidy

Wykaz skrótów: GKS, glikokortykosteroidy; NZJ, nieswoiste choroby zapalne jelit



Rycina 2. Schematyczny obraz soczewki i jej struktur z zaznaczeniem obszaru, w którym zachodzą typowe zmiany w przebiegu zaćmy posteroideowej; A – przednia torebka soczewki, B – tylna torebka soczewki, C – komórki nabłonkowe soczewki (nabłonek soczewki), D – jądro soczewki, E – zaćma podtorebkowa tylna w tylnej strefie podtorebkowej soczewki (lokalizacja charakterystyczna dla zaćmy posteroideowej).

wane okresami remisji. Objawy ogólne, jakie mogą towarzyszyć pacjentowi z NZJ to osłabienie, gorączka czy utrata masy ciała. Pozostałe objawy zależne są od lokalizacji oraz rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym, co sprawia, że obraz kliniczny może być manifestowany przez ból brzucha, biegunkę, wymioty, dysfagię, ropnie i szczeliny okołoodbytowe, afty, owrzodzenia i ból jamy ustnej czy przetoki [6]. Etiologia NZJ jest nieznaną, ale wiadome jest, że najsilniejszy wpływ na ich rozwój mają czynniki genetyczne, środowiskowe, immunologiczne oraz mikrobiologiczne [1]. Ponadto, w przebiegu NZJ może wystąpić wiele objawów pozajelitowych. Do najczęstszych należą: osteopenia, osteoporoza, zapalenia stawów, zmiany w wątrobie i drogach żółciowych, rumień guzowaty oraz zmiany oczne [7,8]. Te ostatnie mogą występować nawet aż u 5% pacjentów z NZJ [9].

Objawy ze strony narządu wzroku w NZJ przyjmują postać zapalenia tęczęwki, spojówki, twardówki, nadtwardówki czy naczyńki [10-13]. Z drugiej strony, z racji tego, że GKS są jednymi z najważniejszych leków stosowanych w leczeniu NZJ, objawy oczne takie jak zaćma czy jaskra mogą przebiegać wtórnie i tym samym być powikłaniem sterydoterapii [14].

ZAĆMA POSTEROIDOWA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NZJ

Zaćma to jedna z chorób okulistycznych, w której przebiegu dochodzi do utraty przejrzystości soczewki odpowiedzialnej za właściwe widzenie. Jest wiele klasyfikacji

tej choroby. Podstawowy podział dzieli to zaburzenie ze względu na przyczynę jej powstania na zaćmę starczą, urazową, metaboliczną, toksyczną (w tym posteroideową), wikłającą i wrodzoną [15,21]. Przypuszczenia i przyjęte teorie wyjaśniające mechanizm powstawania zaćmy opierają się na biochemii soczewki: zmętnienia powstają na skutek zmian uwodnienia soczewki, zmniejszenia rozpuszczalności i ilości jej białek czy ich utlenienia. Teoria próbująca wyjaśnić mechanizmy odpowiedzialne za formowanie zaćmy starczej, czyli najczęściej występującej i najlepiej poznanej postaci zaćmy podaje, że zmętnienie soczewki jest wynikiem utlenienia grup tiolowych (-SH) białek soczewki przez rodniki chinonowe powstające w wyniku metabolizmu aminokwasów aromatycznych [16].

Zaćma posteroideowa powstaje w wyniku zarówno miejscowego (w postaci kropli do oczu), jak i ogólnoustrojowego stosowania GKS [14]. Jest ona jednym z najczęstszych wtórnych zjawisk w przebiegu NZJ, np. Walldorf i wsp. wykazali, że częstość zaćmy posteroideowej może wynieść 67,2% (41 przypadków na 61 pacjentów z NZJ) [17]. Obraz kliniczny schorzenia jest bardzo charakterystyczny: początkowo, podczas badania okulistycznego, można dostrzec refleks pochodzący z tylnej torebki soczewki, który poprzedza zmiany w tylnej strefie podtorebkowej soczewki [9,14]. Dokładny mechanizm powstawania zaćmy posteroideowej nie został do końca poznany. Przeprowadzone dotychczas obserwacje wskazują na nieco inny sposób jej formowania w porównaniu do zaćmy starczej (Ryc. 2). Pod wpływem długotrwałego przyjmowania GKS, dochodzi do aktywacji swoistego receptora cytoplazmatycznego [9]. Powstały kompleks steroid-receptor wnika do jądra komórkowego łącząc się z DNA. Efektem tego połączenia jest modulacja transkrypcji wybranych genów na zasadzie pobudzenia (transaktywacji) lub hamowania (transsupresji), w obrębie komórek nabłonkowych soczewki. Może to prowadzić do ich nasilonej proliferacji i zmniejszonej wrażliwości na apoptozę oraz zwiększonej podaży reaktywnych form tlenu odpowiedzialnych za utlenienie białek soczewki [9, 18] (Ryc. 3). Ponadto, wskutek aktywacji receptora dla GKS może dojść do zaburzenia w powstawaniu wewnątrzgałkowych czynników wzrostu, które w fizjologicznych warunkach zawiadują homeostazą i prawidłowym funkcjonowaniem soczewki, takich jak czynnik wzrostu fibroblastów, insulinopodobny czynnik wzrostu 1 czy transformujący czynnik wzrostu beta [9,18].

Dotychczas nie zostały dokładnie określone dawki GKS czy czas trwania leczenia, które powodowałyby zaćmę posteroideową. Jest przyjęte, że dawki GKS mniejsze niż równowartość 10 mg prednizolonu na dobę oraz czas trwania sterydoterapii krótszy niż jeden rok nie zwiększają ryzyka wystąpienia zaćmy [9].

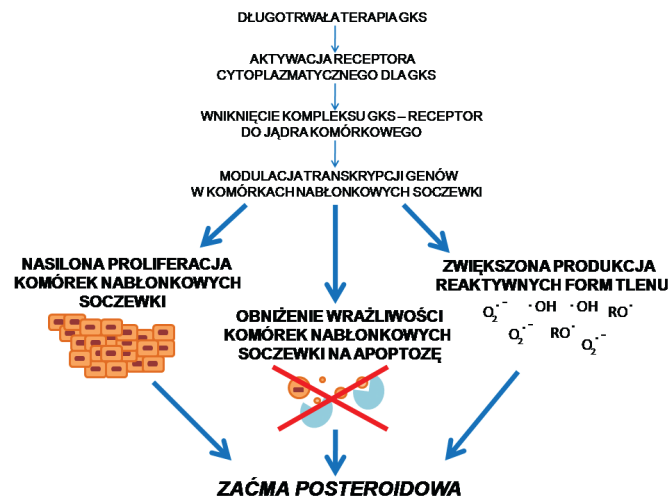
Kiedy dojdzie do opisanej patologii, należy zmniejszyć stosowane dawki GKS czy w miarę możliwości zastosować inne leki stosowane w leczeniu NZJ, takie jak aminosalicylany (sulfasalazyna, mesalazyna) czy leki immunosupresyjne o innym mechanizmie działania niż sterydy (azatiopryna, merkaptopuryna, metotreksat) [6]. Co interesujące, w przypadku wystąpienia zmian w soczewce podczas tego rodzaju

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Dokonany przegląd literatury uwypuklił problem zaćmy posteroidej u pacjentów z NZJ. Problem ten jest stosunkowo powszechny, jednak wciąż nie ma skutecznego protekcyjnego postępowania farmakologicznego. Pacjenci z tymi schorzeniami powinni być zatem regularnie poddawani konsultacji okulisty. Konieczne są również badania, które wskazałyby nowe opcje terapeutyczne chroniące przed zaćmą toksyczną w trakcie leczenia NZJ. Szansa upatrywana jest w kwasie askorbinowym mającym właściwości przeciwutleniające, który nie hamując działania przeciwzapalnego GKS, pozwoliłby ograniczyć wpływ wolnych rodników [22]. Modułacja aktywności czynnika wzrostu fibroblastów [23] czy ekspresji receptora EphA2 [24] może być upatrywana jako szansa na hamowanie rozwoju zaćmy powstającej wskutek długotrwałej sterydoterapii w NZJ.

PIŚMIENNICTWO

1. Zhang YZ, Li YY (2014) Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 20: 91-99
2. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P (2011) Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis *Am J Gastroenterol* 106: 590-599
3. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS (2016) Long-term side effects of glucocorticoids *Expert Opin Drug Saf* 15: 457-465
4. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease (2009) *N Engl J Med* 361: 2066-2078
5. Sairenji T, Collins KL, Evans DV (2017) An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care* 44: 673-692
6. Gajewski P. (red.) (2018) *Interna Szczeklika. Mały podręcznik. Medycyna Praktyczna, Kraków*, str. 579-591
7. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scalfarri F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A (2005) Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease *World J Gastroenterol* 11: 7227-7236
8. Patil S, Cross R (2013) Update in the Management of Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease *Curr Gastroenterol Rep* 15: 314
9. Nowaczyk M, Żołądek M, Philavong P, Linke K, Łykowska-Szuber L, Krela-Kaźmierczak I (2016) Zaćma jako powikłanie przewlekłej sterydoterapii stosowanej w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. *Forum Medycyny Rodzinnej* 10: 314-318
10. Manganelli C, Turco S, Balestrazzi E (2009) Ophthalmological aspects of IBD *European review for medical and pharmacological sciences* 13(Suppl 1): 11-13
11. Mady R, Grover W, Butrus S (2015) Ocular complications of inflammatory bowel disease. *Scientific World Journal* 2015: 438402
12. Thomas AS, Lin P (2016) Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Ophthalmol* 27: 552-560
13. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV, Zaltman C (2017) Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol* 23: 5836-5848
14. Łuksza L, Glasner L, Iwaszkiewicz-Bilikiewicz B, Raczyńska D (2007) Polekowe uszkodzenia narządu wzroku. *Forum Medycyny Rodzinnej* 1: 264-271
15. Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS (2017) Cataracts. *Lancet* 390: 600-612
16. Szumny D, Krzyżanowska-Berkowska P (2010) Co farmaceuta powinien wiedzieć o zaćmie? *Farm Pol* 66: 48-54
17. Walldorf J, Twarz M, Schober C, Michl P, Hammer T (2018) High frequency of secondary, but not primary ocular manifestations of inflammatory bowel disease in patients treated at a tertiary care center. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 30:1502-1506



Rycina 3. Schemat mechanizmu powstawania zaćmy posteroidej.

terapii, przerwanie przyjmowania sterydów może wywołać regresję powstałych zmian w soczewce oka, szczególnie u dzieci [9,19].

ZĄĆMA POSTEROIDOWA WŚRÓD PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH ZNZJ

Szczególnym problemem jest zaćma powstała w wyniku sterydoterapii koniecznej do leczenia NZJ w populacji dziecięcej [20]. Wynika to z młodego wieku pacjentów, często konieczności przeprowadzenia okulistycznego zabiegu operacyjnego na wczesnych etapach życia czy zmagania się z problemami okulistycznymi przez większość życia. Tripathi i wsp. badając grupę 58 dzieci w wieku od 7. do 21. roku życia chorujących na NZJ wykryli zaćmę posteroidej u 12 z nich (20,7%). Należy podkreślić, że wśród 58-osobowej grupy kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku zaćmy. Tworzenie zaćmy u pacjentów z NZJ nie było istotnie powiązane z czasem trwania terapii, całkowitą dawką sterydu, czy średnią dawką dzienną. Pomimo braku tej zależności, 2 pacjentów z zaćmą po redukcji dawki prednizonu poniżej 10 mg/d wykazało regresję zmian soczewkowych [19].

PREWENCJA ZĄĆMY POSTEROIDOWEJ

Obecnie nie ma dostępnych leków, które mogłyby zostać wykorzystane w prewencji czy redukcji zmian zachodzących w soczewce pacjentów z NZJ leczonych GKS. Jedyne leki istniejące na polskim rynku to pirenoksyna oraz jodki sodu czy potasu. Pierwszy z nich hamuje aktywność rodników chinonowych, natomiast sole jodu wykazują działanie redukujące względem wiązania disiarczowego (-S-S-) powstałego w utlenionych białkach. Niestety, leki te są zarejestrowane wyłącznie do leczenia zaćmy starczej [16]. Jedynym skutecznym zatem postępowaniem u takich pacjentów jest zabieg operacyjny. Kwalifikowani są do niego pacjenci, którzy mają obniżoną ostrość widzenia oraz kiedy patologicznie zmieniona soczewka jest przemieszczona czy indukuje inne jednostki chorobowe soczewkopochodne narządu wzroku takie jak jaskrę czy zapalenie błony naczyniowej [9,21].

18. James ER (2007) The etiology of steroid cataract. *J Ocul Pharmacol Ther* 5: 403–420
19. Tripathi RC, Kipp MA, Tripathi BJ, Kirschner BS, Borisuth NS, Shevell SK, Ernest JT (1992) Ocular toxicity of prednisone in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Lens Eye Toxic Res* 9: 469–482
20. Sidoroff M, Kolho KL (2012) Glucocorticoids in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 47: 745–50
21. Nizankowska M.H. (2007) *Okulistyka. Podstawy kliniczne*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, str. 293–300
22. Nishigori H (2006) Steroid (glucocorticoid)-induced cataract. *Yakugaku Zasshi* 126: 869–884
23. Wang C, Dawes LJ, Liu Y, Wen L, Lovicu FJ, McAvoy JW (2013) Dexamethasone influences FGF-induced responses in lens epithelial explants and promotes the posterior capsule coverage that is a feature of glucocorticoid-induced cataract. *Exp Eye Res* 111: 79–87
24. Plüss CJ, Kustermann S (2019) A human three-dimensional in vitro model of lens epithelial cells as a model to study mechanisms of drug-induced posterior subcapsular cataracts. *J Ocul Pharmacol Ther* doi: 10.1089/jop.2019.0010

Glucocorticosteroid induced cataract – drug-induced damage of vision organ which is worth paying attention in the treatment of inflammatory bowel diseases

Miłosz Caban 

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University of Lodz

✉ corresponding author: milosz.caban@stud.umed.lodz.pl

Keywords: inflammatory bowel diseases, glucocorticosteroid induced cataract, glucocorticosteroids

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of diseases which concern an increasing number of patients and are more and more often recognized at a young age. Because of unknown etiology, IBD treatment involves mainly non-specific suppression of inflammatory condition and is based among others on steroids. Glucocorticosteroids display anti-inflammatory action by affecting the course of immune responses, but they also possess several side effects which manifest predominantly during a long-term therapy. These concern, among others the eye and manifest by impaired vision; if left untreated, can lead to blindness. The glucocorticosteroid induced cataract is one of the most common complications of treatment with glucocorticosteroids. In the absence of pharmacological options which have a protective effect, the glucocorticosteroid induced cataract is a major problem not only for patients but also clinicians and needs immediate solutions.