

Keratoconjunctivitis sicca in dogs

Bryła P.K. • Veterinary Clinic, Hawajska str, Warsaw.

Tears are secretion of the lacrimal glands that moistens the conjunctiva. Lacrimal apparatus includes lacrimal glands, accessory lacrimal glands, third eyelid glands and nasolacrimal duct. Tears are essential not only to comfort the eyes; they are nutritive and protective, they keep eyes moist and free of dust and other irritating particles. Tears consist of watery solution of salts, sugars, antibacterial factors and also oxygen. Very thin layer of lacrimal secretions covers the outer surface of cornea and with secretions of meibonian glands and conjunctival glands, forms the precorneal film. Keratoconjunctivitis sicca (KCS) is a deficiency of aqueous portion of the tear film. Acute KCS are accompanied by severe signs of discomfort, often with corneal ulceration and perforation. Eyes suffering from chronic KCS are irritated and present with an accumulation of thick mucoid to mucopurulent exudate, pigmentary keratitis, corneal neovascularization and sometimes, corneal ulceration. Schirmer Tear Test (STT) is useful for differential diagnosis. It was shown that predisposed breeds include American and English Cocker Spaniels, Miniature Schnauzer, Poodle, Shih Tzu and Yorkshire Terrier. The aim of this article was to present the etiology, clinical signs, interpretation of STT and methods of KCS treatment in dogs.

Keywords: dog, keratoconjunctivitis sicca, treatment.

Narząd łzowy u psa

Narząd łzowy (*apparatus lacrimalis*) psa składa się z gruczołów łzowych oraz dróg odprowadzających łzy. W skład gruczołów łzowych psa (*glandulae lacrimalis*) wchodzi główny gruczoł łzowy, odpowiadający za produkcję 70–80% objętości łez, oraz dodatkowy gruczoł łzowy powieki trzeciej, produkujący od 20 do 30% ich objętości. Główny gruczoł łzowy leży wewnątrz oczodołu w dole gruczołu łzowego, w bocznej części powieki górnej, pod spojówką, natomiast gruczoł łzowy powieki trzeciej znajduje się na chrząstce powieki trzeciej. Od gruczołów łzowych odchodzą przewody odprowadzające (*ductuli excretorii*), które otwierają się do worka spojówkowego (1). Gruczoły łzowe mają budowę pęcherzykowo-cewkową. Ich części wydzielnicze składają się z komórek sześciennych otoczonych komórkami mioepitelialnymi. W cytoplazmie komórek wydzielniczych obserwuje się liczne pęcherzyki wydzielnicze (2).

Gruczoły łzowe produkują łzy (*lacrimae*), które są przezroczystą, lekko opalizującą cieczą. Łzy produkowane są stale, przy czym można zaobserwować dobowy

Suche zapalenie rogówki i spojówek u psów

Przemysław K. Bryła

z Przychodni Weterynaryjnej w Warszawie przy ul. Hawajskiej

rytm ich wydzielania, np. w trakcie snu produkcja łez ulega zmniejszeniu. Również wraz z wiekiem wydzielanie łez się obniża (3).

Wydzielanie łez można podzielić na podstawowe (spoczynkowe) i bardziej obfite (odruchowe). Wydzielanie łez odruchowe pojawia się w odpowiedzi na czuciowe podrażnienie rogówki i spojówek, natomiast po podaniu do oka kropli ze środkiem znieczulającym produkcja łez maleje (4).

Na powierzchni gałki ocznej łzy tworzą przedrogówkowy film łzowy, który u psa ma grubość ok. 7 µm. Składa się on z trzech warstw: lipidowej, wodnistej i śluzowej (5), z których każda pełni odrębną rolę. Zewnętrzna warstwa lipidowa produkowana jest przez gruczoły Meiboma. Ma ona za zadanie hamowanie odprowadzania wodnistej komponenty filmu łzowego poprzez zwiększenie jego napięcia powierzchniowego; zatrzymuje w nim wodę oraz natłuszcza powieki. Środkową warstwą przedrogówkowego filmu łzowego jest warstwa wodnista, produkowana przez gruczoły łzowe. Warstwa ta, oprócz wody, zawiera białka, cukry i elektrolity. Jej rola polega na dostarczaniu tlenu i substancji odżywczych do beznaczyniowego nabłonka rogówki, a dzięki obecności we łzach immunoglobulin i enzymów działa również przeciwbakteryjnie. Poza tym usuwa z powierzchni oka materiały reszkowe i szkodliwe. Dzięki tej warstwie ułatwiony jest również napływ leukocytów do miejsca urazu. Ostatnią warstwę filmu łzowego stanowi wewnętrzna warstwa śluzowa produkowana przez komórki kubkowe spojówek. Powstały śluz zwilża i natłuszcza rogówkę. Dzieje się tak na skutek przekształcenia hydrofobowej powierzchni nabłonka rogówki w powierzchnię hydrofilną (4, 5, 6).

Film łzowy rozprowadzany jest po powierzchni oka w sposób mechaniczny, dzięki neurologicznie kontrolowanemu odruchowi mrugania. Nadmiar filmu łzowego usuwany jest przez drogi odprowadzające łzy. Za skuteczne rozprowadzenie filmu łzowego po powierzchni rogówki odpowiedzialny jest również prawidłowy nabłonek rogówki oraz dopasowanie powierzchni oka do powierzchni powiek (6). Po spełnieniu swojej roli łzy gromadzą się w czę-

ści worka spojówkowego, która sąsiaduje bezpośrednio z kątem przyśrodkowym oka, a następnie trafiają do dróg odprowadzających. Pierwszym etapem jest jezioro łzowe (*lacus lacrimalis*), skąd dzięki siłom włoskowatości, grawitacji i pracy mięśni okrężnych oka łzy zasysane są przez punkty łzowe (*puncta lacrimale*) do kanałika łzowego (*canaliculus lacrimalis*), który wpada do woreczka łzowego (*sacculus lacrimalis*). Z woreczka łzowego łzy trafiają do przewodu nosowo-łzowego (*ductus nasolacrimalis*), który u psa zwykle kończy się na granicy przedsionka jamy nosowej ujściem nosowo-łzowym (*ostium nasolacrimale*; 1, **ryc. 1**). Drogi odprowadzające łzy mają ściany zbudowane z tkanki łącznej właściwej luźnej pokrytej nabłonkiem wielowarstwowym. Blżej jamy nosowej nabłonek ten jest urzęsiony (2).

Przyczyny i objawy kliniczne suchego zapalenia rogówki i spojówki

Suche zapalenie rogówki i spojówek (*keratoconjunctivitis sicca*) nazywane jest też „suchym okiem”. Wyróżnia się dwa typy tego zaburzenia: pierwszy, spowodowany niedoborem łez oraz drugi wywołany nadmiernym wyparowywaniem łez, przy czym te dwa typy nie wykluczają się wzajemnie (4; **ryc. 2**).

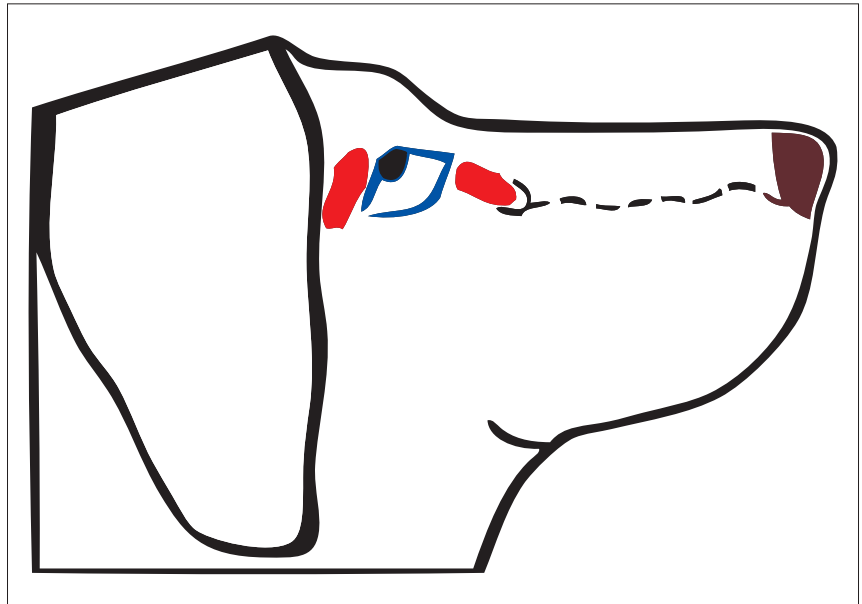
Suche zapalenie spojówki i rogówki spowodowane niedoborem łez ma u psów głównie tło autoimmunologiczne. Układ odpornościowy w tym przypadku rozpoznaje własne komórki wydzielnicze gruczołów łzowych jako obce i zaczyna je niszczyć, co prowadzi do spadku produkcji łez. Proces destrukcji komórek wydzielających łzy zależny jest od receptorów obecnych na tych komórkach, a kluczową rolę pełnią w nim cytokiny. Niektóre rasy psów są szczególnie predysponowane do tego typu reakcji. Wymienić tu należy amerykańskie i angielskie cocker spaniele, sznauclery miniaturowe, west highland white teriery, pudle i jamniki miniaturowe, pekińczyki, shih tzu oraz yorkshire teriery (7).

Kolejną przyczyną suchego oka może być wrodzony, dziedziczny brak lub niedorozwój gruczołów łzowych. Problem ten często spotyka się u psów rasy yorkshire terrier (8). Obecnie wiadomo, że niektóre leki z grupy sulfonamidów i kwas acetylosalicy-

lowy wpływają hamująco na produkcję łez, co może mieć w tym przypadku charakter czasowy lub trwały (9). Również przebyte choroby zakaźne, u psów nosówka, a u kotów herpeswiroza, uszkadzają komórki wydzielające łzy, co sprzyja powstaniu suchego zapalenia rogówki i spojówek (8). U psów do rozwoju suchego oka mogą prowadzić zaburzenia hormonalne. Często problem ten stwierdza się przy niedoczynności tarczycy, cukrzycy oraz nadczynności przytarczyc (10). Ponadto zespołowi suchego oka powodowanemu niedoborem łez sprzyja zniszczenie gruczołów łzowych przez nowotwory, długotrwałe zapalenia, urazy, zabiegi chirurgiczne oraz blizny (4).

Suche zapalenie rogówki i spojówek, wywołane nadmiernym wyparowywaniem łez, zwykle powodowane jest brakiem warstwy lipidowej i nieprawidłowym rozprowadzeniem filmu łzowego. Brak warstwy lipidowej najczęściej powstaje wtórnie do niedrożności gruczołów Meiboma, a nieprawidłowe rozprowadzenie filmu łzowego jest wynikiem niewłaściwego dopasowania powieki – oko lub zaburzenia odruchu mrugania (4). W przypadku gdy trudno ustalić przyczynę powstania suchego oka, mówi się o idiopatycznej naturze choroby.

Oko pozbawione wystarczającej ilości łez ulega podrażnieniu. Choroba prowadzi do wysuszenia powierzchni spojówki i rogówki. Spojówka ulega przekrwieniu, a następnie rozwija się stan zapalny. Na rogówce pojawiają się pasma śluzu, a później ropy. Nadmiar śluzu, który zbiera się na dolnej powiece, wysychając przyjmuje postać strupów. W miarę trwania choroby pojawiają się keratopatie: najpierw są to punktowe ubytki nabłonka rogówki, które obejmują jej dolną część. Ubytkom tym mogą towarzyszyć nitki pasm śluzu przychepione jednym końcem do powierzchni rogówki. Ich wolne końce poruszają się z każdym mrugnięciem powiek. W suchym oku śluz wraz z zanieczyszczającymi go lipidami gromadzi się w filmie łzowym, a obecna w nim mucyna ma tendencję do szybkiego wysychania. Na powierzchni rogówki oprócz pasm śluzu spotyka się też płytki śluzowe. Są to białawe i białoszare, różnej wielkości i kształtu twory złożone ze śluzu, komórek nabłonka i substancji białkowo-lipidowych. Zmiany te barwią się różem bengalskim. W miarę trwania choroby suche oko jest stanem predysponującym do rozwoju bakteryjnego zapalenia rogówki i powstania owrzodzenia, które może prowadzić do perforacji rogówki. Rzadszymi objawami suchego zapalenia rogówki i spojówek są: świąd, światłowstręt i bolesność przy mruganiu. Objawy choroby nasilają się w wyniku działania czynników sprzyjających wyparowywaniu łez: wiatru, wentylacji, centralnego ogrzewania i klimatyzacji (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).



Ryc. 1. Gruczoły łzowe i drogi odprowadzające łzy u psa



Ryc. 2. Suche zapalenie rogówki i spojówek

Rozpoznanie

Pomimo charakterystycznych objawów klinicznych, przed postawieniem prawidłowej diagnozy niezbędne jest przeprowadzenie badania pozwalającego określić wytwarzanie łez w danym oku. Pomiar ten wykonuje się za pomocą testu, określanego testem łzowym Schirmera (Schirmer tear test – STT). Test ten polega na pomiarze długości zwilżenia specjalnej bibułki w jednostce czasu (60s). Można go przeprowadzić po podaniu środka miejscowo znieczulającego oko lub bez niego. Teoretycznie, test przeprowadzony bez środka znieczulającego (STT-1) określa całkowite wydzielanie łez, natomiast wykonany po podaniu środka znieczulającego (STT-2) bada tylko wydzielanie podstawowe. W praktyce okazuje się jednak, że krople znieczulające miejscowo zmniejszają ilość łez wydzielanych odruchowo, ale nie eliminują go całkowicie (4, 5).

Test STT-1 przeprowadza się w następujący sposób: oko należy delikatnie osuszyć. Pasek bibułki, np. Schirmer Tear Test (Schering-Plough Animal Health), zagiąć w odległości ok. 5 mm od początku skali naniesionej na bibułce. Tak przygotowaną bibułkę należy umieścić w dolnym załamku oka, na granicy pomiędzy 1/3 środkową i boczną częścią powieki, uważając, aby nie dotknąć rogówki. Pies powinien mieć otwarte oczy i zachować normalny odruch mrugania. Po 60 s bibułkę należy wyjąć i na podanej skali odczytać dystans, jaki pokonały łzy. Dla ułatwienia odczytu taka bibułka ma niebieski znacznik, który dyfunduje wraz ze łzami po wyrażonej w milimetrach skali (ryc. 3). Test STT-2 przeprowadza się w podobny sposób, z tym że 5 minut przed badaniem wydzielania łez należy wkropić do badanego oka 1 lub 2 krople środka miejscowo znieczulającego, np. Alcaine 5 mg/ml (Alcon-Couvreur; 5).



Ryc. 3. Test Schirmera

W przypadku testu STT-1, gdy łzy zmczają mniej niż 10 mm bibułki, możemy stwierdzić, że pies cierpi na suche zapalenie rogówki i spojówek. Wynik powyżej 15 mm mówi, że w badanym oku produkcja i wydzielanie łez jest na prawidłowym poziomie (5, 11, 12). Gdy uzyskany na skali wynik zawiera się w granicach 10–15 mm, wówczas w zależności od obserwowanych objawów klinicznych można podejrzewać wystąpienie suchego oka. U takich osobników badanie powinno być powtórzone po upływie miesiąca. Za pomocą testu łzowego STT-2 uzyskuje się wyniki stanowiące ok. 30–50% wartości wyników uzyskanych w teście STT-1 (13).

Kolejnym testem pomocnym w diagnostyce suchego oka jest test określający czas przerwania filmu łzowego (break up time – BUT). Wskaźnik ten określa stabilność przedrogówkowego filmu łzowego. Badanie wykonuje się za pomocą lampy szczelinowej w szerokiej szczelinie z filtrem kobaltowym, po uprzednim wypuszczeniu fluoresceiny do dolnego załamka oka. Czas przerwania filmu łzowego mierzy się od ostatniego mrugnięcia do pojawienia się pierwszej, przypadkowo rozmieszczonej suchej plamy na rogówce. BUT krótszy niż 10 s. jest nieprawidłowy (4). Innym pomocnym testem w diagnostyce suchego oka jest barwienie powierzchni gałki ocznej różem bengalskim. Dzięki zastosowaniu tego barwnika łatwiej uwidoczniają się filamenty rogówkowe i płytki śluzowe (4).

Leczenie

Leczenie suchego zapalenia spojówek i rogówki ma na celu zmniejszenie dyskomfortu, utrzymanie gładkiej powierzchni optycznej oraz zapobieganie uszkodzeniom rogówki. Postępowanie lecznicze uzależnione jest od przyczyny powodującej su-

che oko. W pewnych przypadkach przede wszystkim należy leczyć zaburzenia podstawowe – niedoczynność tarczycy, cukrzycę lub nadczynność przytarczyc. Objawowe leczenie miejscowe suchego oka polega na stosowaniu jednocześnie kilku środków medycznych. Są to preparaty zastępujące łzy oraz leki pobudzające ich produkcję.

Istnieje wiele preparatów, które są substytutami łez. Występują one w postaci kropli (hipromeloza, alkohol poliwinylowy, sól sodowa kwasu hialuronowego, pochodne poliwidonu), żeli (związki karbomerowe) oraz maści (oleje mineralne). Największą niedogodnością stosowania kropli jest krótki czas działania, a poza tym środki użyte do ich konserwacji mogą być przyczyną reakcji alergicznych. W celu uniknięcia reakcji nadwrażliwości można stosować krople, które nie zawierają środków konserwujących, np. Tears Naturale Free (Aldon). Krople należy stosować bardzo często, nawet co 2–3 godziny. Żele wystarczy nanosić na powierzchnię oka w odstępach 4–6-godzinnych. Na noc najlepiej stosować maść (4, 5, 6).

Postępowanie lecznicze radykalnie zmieniło się po wprowadzeniu do leczenia cyklosporyny (14), która jest lekiem wykazującym silne działanie immunosupresyjne. Wpływa na proces aktywacji limfocytów T, głównie na komórki pomocnicze CD4⁺, a w mniejszym stopniu na limfocyty B. Lek ten nie hamuje migracji leukocytów ani proliferacji limfocytów T stymulowanej cytokinami. Działanie jej jest cytotatyczne (15).

Cyklosporynę stosuje się miejscowo, zwykle dwa razy dziennie, w postaci maści, np. Optimmune 0,2% (Schering-Plough) lub kropli 0,05–0,5%. Pierwsze korzystne efekty stosowania cyklosporyny zauważalne są dopiero po 3–4 tygodniach jej stosowania. W przypadku gdy po tym okresie nie ma

widocznej poprawy w produkcji łez, należy zwiększyć częstotliwość jej podawania do trzech razy na dobę. Zadowalające wyniki uzyskuje się, gdy leczenie jest długotrwałe, prowadzone niekiedy do końca życia zwierzęcia. Miejscowe długotrwałe podawanie cyklosporyny nie wywiera na organizm niekorzystnego wpływu (14, 15). Alternatywnym lekiem dla cyklosporyny, który przejawia podobnie silne właściwości przeciwzapalne i immunomodulacyjne, jest takrolimus – Prograf 5 mg/ml (Astellas). Takrolimus jest lekiem immunosupresyjnym z grupy makrolidów. W komórce łączy się on ze swoistym białkiem, zapobiegając w ten sposób transkrypcji genów limfokin. Lek ten hamuje również powstawanie limfocytów cytotoksycznych, aktywację komórek T, proliferację limfocytów B oraz ekspresję receptora IL-2. U psów stosuje się go miejscowo, dwa razy na dobę, w postaci 0,02% kropli, uzyskując podobny efekt leczniczy jak w przypadku stosowania cyklosporyny (16). Innym lekiem, obecnie rzadko stosowanym w leczeniu suchego oka, jest pilokarpina. Pilokarpina jest alkaloidem o działaniu parasympatykomimetycznym. Jako środek cholinergiczny kontroluje funkcje wydzielania łez przez komórki gruczołu łzowego. Pilokarpinę można podawać miejscowo do oka. W przypadku gdy wystąpią objawy uboczne ze strony układów pokarmowego lub krążenia, należy zaniechać jej podawania. Pilokarpina jest lekiem skutecznym w leczeniu suchego oka tylko wówczas, gdy jego przyczyną jest uszkodzenie unerwienia odpowiedzialnego za sekrecję łez w gruczołach łzowych (4, 11). Obecnie trwają poszukiwania kolejnych preparatów, które można by wykorzystać w leczeniu suchego zapalenia rogówki i spojówek u psów. Lekiem, w którym upatruje się przyszłość, może być czynnik wzrostu nerwów – NGF (nerve growth factor). Wykazano, że stosowanie go miejscowo w postaci maści nanoszonej dwa razy na dobę u psów pozbawionych gruczołów łzowych trzeciej powieki znacznie zwiększało tworzenie łez (17). Preparat ten obecnie nie jest dostępny na rynku farmaceutycznym.

W przypadku gdy leczenie farmakologiczne nie przynosi pożądanego efektu, stosuje się zabieg chirurgiczny. U psów można wykonać transpozycję przewodu ślinianki przyuszniczej z jamy ustnej do worka spojówkowego. W ten sposób ślina zastępuje łzy. Ponieważ ślina wydzielana jest na skutek stymulacji pokarmem, takie psy powinny być często karmione. Ślina nie jest jednak idealną wydzieliną zastępującą łzy zawiera bowiem w swoim składzie dużo związków mineralnych, które mogą wytrącać się w postaci kryształków wokół gałki ocznej (11). Innym sposobem na poprawienie wilgotności oka jest cza-

sowe lub trwałe zamknięcie punktów łzowych. W tym celu do kanalików łzowych wprowadza się zatyczki kolagenowe lub silikonowe. Głównym celem czasowego zamknięcia przewodów łzowych jest upewnienie się, czy po trwałym zamknięciu nie dojdzie do nadmiernego łzawienia. Do długotrwałego zablokowania kanalików używa się zatyczek silikonowych (4).

Piśmiennictwo

1. Kobryń H., Kobryńczuk F.: *Anatomia zwierząt, tom 3*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004.
2. Sawicki W.: *Histologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 3 wyd., 2000.
3. Hartley C., Williams D. L., Adams V. J.: Effect of age, gender, weight, and time of day on tear production in normal dogs. *Vet. Ophthalmol.* 2006, **9**, 53–57.
4. Kański J. J.: *Okulistyka kliniczna*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2 wyd., Wrocław 2005.
5. Alkan F., Izei C., Tepeli C., Koc Y.: Evaluation of the Schirmer Tear Test in clinically normal Turkish hunting dogs (Turkish Greyhound). *Vlaamas Dirgeneeskundig Tijdschrift.* 2004, **73**, 269–273.
6. Severing G. A.: Lacrimal Apparatus.: W: *Veterinary Ophthalmology Notes*. Severin G. A. (edit.), 2nd ed., Colorado State University, Fort Collins, 1986, s. 117–134.
7. Izci C., Celik I., Alkan F., Ogurtan Z., Ceylan C., Sur E., Ozkan Y.: Histological characteristics and local cellular immunity of the gland of the third eyelid after topical ophthalmic administration of 2% cyclosporine for treatment of dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Am. J. Vet. Res.* 2002, **63**, 688–694.
8. Slater D.: Lacrimal System.: W: *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Slatter D. H. (edit.), 2nd ed., W. B. Sanders Company, Philadelphia 1990, s. 237–256.
9. Wilkie D. A., Wolf E. D.: Sulfonamides and keratoconjunctivitis sicca. *J Am. Vet. Med. Assoc.* 1990, **196**, 4, 521–522.
10. Williams D. L., Pierce V., Mellor P., Heath M. F.: Reduced tear production in three canine endocrinopathies. *J. Small Anim. Pract.* 2007, **8**, 252–256.
11. Miller-Smith Sonja J.: Keratoconjunctivitis sicca. Darwin Vet. Ctr. Ld. 2007. Materiały pozyskane z internetu, <http://www.darwinvets.com>.
12. Hamor R. E., Roberts S. M., Severin G. A., Chavkin M. J.: Evaluation of results for Schirmer tear test conducted with and without application of a topical anesthetic in clinically normal dogs of 5 breeds. *Am. J. Vet. Res.* 2000, **61**, 1422–1425.
13. Saito A., Kotani T.: Estimation of lacrimal level and testing methods on normal beagles. *Vet. Ophthalmol.* 2001, **4**, 7–11.
14. Tang-Liu D. S., Acheampong A.: Ocular pharmacokinetics and safety of cyclosporin, a novel topical treatment for dry eye. *Clin. Pharmacokinet.* 2005, **44**, 3, 247–261.
15. Madany J., Wiśniewska M.: Cyklosporyna – jej właściwości i zastosowanie w okulistyce małych zwierząt. *Annales Universitatis Marie Curie-Skłodowska* 2005, **60**, 30–34.
16. Berdoulay A., English R. V., Nadelstein B.: Effect of topical 0,02% tacrolimus aqueous suspension on tear production in dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Vet. Ophthalmol.* 2005, **8**, 225–232.
17. Coassin M., Lambiasi A., Costa N., De Gregorio A., Sqrulletta R., Sacchetti M., Aloe L., Bouini S.: Efficacy of topical NGF treatment in dogs affected by dry eye. *Circaetes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005, **243**, 151–155.

Dr P. K. Bryła MRCVS, BrAVO, Przychodnia Weterynaryjna, ul. Hawajska 16, 02-776 Warszawa